

文章编号: 1001-098X(2001)02-0087-04

放射增敏剂研究概况

李 莉

(中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所, 天津 300192)

摘要: 肿瘤乏氧是导致放疗失败的一个重要原因,放射增敏剂由于能提高乏氧细胞对射线的敏感性而受到广泛重视。目前,放射增敏剂的研究包括传统硝基咪唑类化合物、乏氧细胞毒性物、一氧化氮供体、血红蛋白别构效应物和金属卟啉等,它们通过不同作用机制改善组织氧合状态或选择性杀死乏氧细胞,从而提高细胞对射线敏感性。由于肿瘤微环境极其复杂,尽管已合成了大量不同类型的化合物,但尚未发现真正能适用于临床的药物。

关键词: 放射增敏剂; 乏氧细胞毒性物; 一氧化氮供体; 血红蛋白别构效应物; 金属卟啉

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

半个世纪前, Gary LH等经深入研究首次提出肿瘤乏氧细胞是严重影响放疗效果的重要原因。随后,大量的体内外研究都证实,乏氧细胞需要约相当于正常细胞3倍剂量的辐射才能被杀死。理想的放射增敏剂是能提高射线对细胞(特别是肿瘤组织中的乏氧细胞)的杀伤力,而对正常细胞和未受照射的细胞影响不大。尽管硝基咪唑类化合物一直被作为放射增敏剂研究,但由于效价差或生物相关浓度的毒性大,这类物质几乎没有临床应用价值^[1]。

近年来,陆续出现了一些新型的乏氧细胞增敏剂,它们通过不同作用机制改善组织氧合状态或选择性杀死乏氧细胞,从而达到提高细胞对射线敏感性的目的。目前,这些化合物正进行临床前或早期临床研究。

1 乏氧细胞毒性物——TPZ

80年代中期, William Lee等认识到硝基可能是导致2-硝基咪唑类化合物神经毒性的根源,研制了一些不含硝基的乏氧细胞增敏剂,其中TPZ(SR4233, tirapazamine)是一系列苯并三唑二氮氧化物的先导化合物。TPZ的化学名为3-氨基-1,2,4-苯并三唑-1,4-二氧化物,其半波电位 $E_{1/2} = -332\text{mV}$,脂水分配系数为0.479。体外实验表明,TPZ对多种哺乳动物乏氧细胞具有很强的选择性毒性,其在正常和乏氧条件下产生相同毒性所需浓

度之比(HCR)为50~300,而丝裂霉素C仅为1~5,硝基咪唑类化合物也只是10~20。

TPZ的作用机理是:在细胞内多种还原酶的作用下,失去电子并质子化成活性很高的中性游离基,后者在乏氧状态下从DNA分子中夺取氢,引起DNA单链或双链断裂,进而导致染色体畸变和细胞死亡;而正常状态下,氧分子可消除TPZ游离基上多余电子,形成无毒化合物和超氧化物游离基。由于TPZ游离基的毒性较超氧化物游离基强得多,使得TPZ对乏氧细胞有很强的选择性毒性。

TPZ是典型的双功能性化合物,即兼具乏氧细胞毒性作用,又可增加辐射对乏氧细胞的杀伤力。Sim BG等^[2]采用体内培养体外分析技术研究了TPZ对多种肿瘤组织的放射增敏效应:按 8×2.5 Gy(每日两次)的方案照射荷瘤小鼠,照前30 min按0.12 mmol/kg的剂量给药,结果显示,TPZ在SCCVI和RIF-1肿瘤中的辐射敏感性增强比(SER)达1.7,而人HT1080异种移植瘤中的SER仅为0.95;尽管TPZ在鼠肿瘤中放射增敏效应最强,但它在人A549和HT29肿瘤中也表现出较高的增敏能力,SER分别为1.3和1.5。

从TPZ与辐射联合应用的体内外研究结果可以看出,在临床相关浓度和辐射剂量下,TPZ能增加分次照射的细胞死亡率^[3]。Shulman LN等^[4]报道了肿瘤放疗组织(RTOG)关于顽固性实体瘤病人在接受放疗时对TPZ的最大耐受情况,结果是以静脉给药方式直至 $260\text{mg}/\text{m}^2 \times 12$ 次(每周三次)的剂量是安全的,而这一剂量足以保证细胞的充分增敏。最近,有关TPZ与放疗联合治疗头颈部肿瘤的II期临床研究表明,联合治疗对晚期头颈部肿瘤的局部控制率达60%,优于SR-2508(etanidazole)^[5]。

收稿日期: 2000-12-14

作者简介: 李莉(1975-),女,湖北十堰人,中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所博士研究生,主要从事肿瘤乏氧的研究。

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 李美佳 韩佩珍

2 NO供体

研究显示, NO (一氧化氮)在体外可增加细胞的辐射敏感性。NO合酶(NOS)抑制剂L-硝基精氨酸能提高荷瘤小鼠对射线的抗性,而NO供体却引起相反结果。这为放射增敏剂的研究提供了一条新思路,尤其是当这些药物能被选择性地转运至乏氧细胞时。

据 Mitchell JB等^[6]报道, S-亚硝基-N-乙酰基青霉胺(SNAP)和 S-亚硝基-L-谷胱甘肽(GSNO)在 1.0 mmol/L时,能增敏中国仓鼠 V79肺成纤维细胞,其程度与氧接近(SER为 2.6)。Griffin RJ等^[7]研究发现, 2-(N,N-diethylamino)-diazolate-2-oxide-Na⁺ (DEA/NO)和 (Z)-1-[N-(3-aminopropyl)]-N-[4-(3-aminopropylammonio)butyl-amino]-diazolate (SPER/NO)在 1~2 mmol/L时,对 SCK乳腺癌细胞的SER为 2.8~3.0,而在 0.3~1.0 mmol/L时,硝普钠(SNP)几乎导致乏氧 PSN1/ADR细胞的完全增敏,并伴随与有氧细胞程度相同的辐射所致DNA断裂的固定^[8]。研究发现^[9], SNAP在 EMT-6细胞密度分别为 $0.1 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ 、 $1.0 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ 、 $10 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ 时, SER分别为 1.3、1.4和 1.6。当 SNAP浓度在 0.01~1 mmol/L范围内增加时, SER亦随之增加,范围是 1.1~1.7。在代谢乏氧和物理乏氧模型中, 0.1~1 mmol/L SNAP的 SER(1.5~1.9)没有显著差异,均低于 Mitchell JB等^[6]在 V79细胞中的实验结果,这可能是由于 SNAP的活性具有细胞种属特异性。

NO介导的乏氧细胞增敏效应可能是通过模拟氧的作用,诱导和稳定辐射所致毒性DNA游离基,从而增强组织对射线的敏感性。从NO的生物学特性来看,这一假设有其理论和实验依据。但 Janssens MY等^[9]研究了 SNAP的增敏效应与NO释放间的关系,发现NO的释放水平与放射增敏活性并不相关。尽管这与 Mitchell JB等^[6]的实验结果一致,但由于NO浓度难以精确测定,故仍需进一步的实验证实。Jordan BF等^[10]从影响肿瘤血流灌注角度研究了NO供体二硝酸异山梨醇放射增敏效应的可能机理:在给荷瘤小鼠施以二硝酸异山梨醇后进行动态Gd-DTPA和血氧依赖性(BOLD)对照增强磁共振显像,结果发现它能引起肿瘤血流和氧压(pO_2)的同时增加;在与碳合氧(95% O_2 +5% CO_2)比较后,他们认为二硝酸异山梨醇主要通过增加血

流来改善肿瘤氧合状态。这样看来,NO供体的放射增敏效应可能是多种作用的共同结果。

3 血红蛋白别构效应物——RSR13

提高肿瘤组织辐射敏感性的一条有效途径是增加组织的氧供,即使用具有“氧库”作用的药物,但它们在随血液进入毛细血管后甚至还保持与血红蛋白(Hb)的结合状态。因此,能降低Hb- O_2 亲和力的物质有可能作为放射增敏剂。有关的早期研究包括 2,3-二磷酸甘油和氯酚乙酰酯,但两者最终均未能用于临床。目前,合成的Hb别构效应物已被发展为一类治疗组织乏氧的新药。其中,2-[4-(((3,5-二甲基苯胺)羰基)甲基)苯甲氧基]-2-甲基丙酸(RSR13)能稳定处于脱氧状态的Hb,使Hb- O_2 亲和力下降,提高肿瘤微环境中氧水平,并在多种实验肿瘤模型中表现出增加辐射诱导细胞死亡的能力。

Khandelwal SR等^[11]用体内实验体外克隆集落形成技术研究了RSR13所致Hb- O_2 亲和力降低量与放射增敏效应的关系:全血样品的多点氧压分析显示,RSR13在体内能迅速影响氧平衡曲线;在按300 mg/kg给药后20 min时,Hb50%饱和所需氧压(P_{50})增加50 mm Hg(6.7 kPa)。研究表明,Hb- O_2 亲和力降低能引起正常组织和恶性肿瘤组织氧转运的增加,肿瘤辐射敏感性也随之增强^[12]。对荷FSaII瘤C3H小鼠腹腔注射RSR13(100 mg/kg)后,SER为1.3,但注射RSR13(300 mg/kg)后放射敏感性反而下降(SER为0.6)。这种效应逆转正是由于Hb- O_2 亲和力下降导致肺循环中Hb氧合不充分造成的。当小鼠呼吸碳合氧时,300 mg/kg的RSR13则具有显著的放射增敏效应(SER为1.8)。

RSR13的放射增敏效应明显受给药时间的影响。在SCCVII肿瘤模型中,当放疗过程中至少连续2 d以300 mg/kg给药时,辐射的杀伤力增加33%~42%。另外,肿瘤患者的IB期临床耐受性研究显示,在持续两周的多次放疗过程中,每天按100 mg/kg的剂量静脉给药是安全的,并可检测出 P_{50} 的增加^[13]。这意味着对RSR13进一步研究的必要性和可能性。

4 金属卟啉——Gd-tex

Gd-tex (PCI-0120, Gadolinium (III) texaphyrin)等代表了一类新的放射增敏剂,它们具有类似卟啉的结构,特点是能被MRI检测。Gd-tex

具有强亲电子能力 ($E_{2e} = -0.08V$), 并在超氧化物离子等的作用下形成一种长寿的 π 游离基阳离子。在 HT29细胞的体外实验和荷乳腺癌小鼠的体内实验均显示, Gd-tex 是一种有效的放射增敏剂^[14]。

Miller BA等^[15]用肿瘤生长延缓的方法研究了多种金属(包括 Ga Lu Eu等)的 texaphyrin络合物在 EM T6等肿瘤模型中的放射增敏效应, 结果发现只有 Gd-tex在单次或多次小剂量照射时均能显著延缓肿瘤生长。¹⁴C-Gd-tex 的生物学分布和 MRI扫描表明, 该化合物选择性地滞留于肿瘤组织。目前, 关于 Gd-tex 对接受全脑照射的肿瘤脑转移患者的放射增敏效应的 III期临床研究正在进行中^[16]。至今, Gd-tex 特殊的肿瘤选择性和体内活性尚未得到合理解释。

然而, Bernhard EJ等^[17]对 Gd-tex的放射增敏活性提出质疑。他们根据以往报道^[14], 在四个放射生物学实验室对 Gd-tex 进行独立研究, 结果在 HT29 U-87MG U251-NCI SW480 A549 和 MCF-7等六种细胞系中, 均未发现 Gd-tex 的放射增敏活性; 即使在乏氧条件下, Gd-tex 也未能增加所研究的两种细胞系(U-87MG和 MCF-7)对射线的敏感性; 在荷 HT29瘤 SCIDF小鼠和荷 RIF-1瘤 C3H小鼠的体内实验, 同样得出与文献报道不一致的负结果。

5 其它

另外, 还有 DNA 修复抑制剂(如: Gemcitabine^[18]), 单克隆抗体(如: 抗表皮生长因子受体抗体 c225^[19])等在体内外研究中也显示出一定的放射增敏效应。

从放射增敏剂研究的历史和现状来看, 尽管已合成了大量不同类型的化合物, 但尚未发现能真正适用于临床的药物, 这主要是肿瘤微环境的极其复杂性所决定的。有研究表明, 肿瘤内部中等氧合水平的细胞对多次小剂量放疗效果的影响可能更大^[20], 而现有乏氧放射增敏剂对这些细胞的辐射敏感性几乎没有影响。因此, 即使在对肿瘤本质了解日益加深的今天, 寻找高效低毒的放射增敏剂和各种合理有效的联合治疗方案, 仍具有很大的挑战性。

参考文献:

[1] Grigsby PW, Winter K, Wasserman TH, et al.

- Irradiation with or without misonidazole for patients with stages IIIB and IV A carcinoma of the cervix: final results of RTOG 80-05 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(3): 513-517.
- [2] Siim BG, Menke DR, Dorie MJ, et al. Tirapazamine-induced cytotoxicity and DNA damage in transplanted tumors: relationship to tumor hypoxia [J]. *Cancer Res*, 1997, 57: 2922-2928.
- [3] Brown JM. The hypoxic cell: a target for selective cancer therapy—eighteenth Bruce F. Cain Memorial Award lecture [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 5863-5870.
- [4] Shulman LN, Busmell L, Riese N, et al. Phase I trial of the hypoxic cell cytotoxin tirapazamine with concurrent radiation therapy in the treatment of refractory solid tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(2): 349-353.
- [5] Lee D-J, Trotti A, Spencer S, et al. Concurrent tirapazamine and radiotherapy for advanced head and neck carcinomas: a Phase II study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42: 811-815.
- [6] Mitchell JB, Cook JA, Krishna MC, et al. Radiation sensitisation by nitric oxide releasing agents [J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(Suppl. 27): S181-S184.
- [7] Griffin RJ, Wakepeace CM, Hur WJ, et al. Radiosensitization of hypoxic tumor cells in vitro by nitric oxide [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36: 377-383.
- [8] Verovski VN, Van den Berge DL, Soete GA, et al. Intrinsic radiosensitivity of human pancreatic tumour cells and the radiosensitising potency of the nitric oxide donor sodium nitroprusside [J]. *Br J Cancer*, 1996, 74: 1734-1742.
- [9] Janssens M Y, Verovski VN, Van den Berge DL, et al. Radiosensitization of hypoxic tumour cells by S-nitroso-N-acetylpenicillamine implicates a bioreductive mechanism of nitric oxide generation [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79: 1086-1089.
- [10] Jordan BF, Misson P, Demeure R, et al. Changes in tumor oxygenation/perfusion induced by the NO donor, isosorbide dinitrate, in comparison with carbogen monitoring by EPR and MRI [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(2): 565-570.
- [11] Khandelwal SR, Kavanagh BD, Lin P-S, et al. RSR13, an allosteric effector of haemoglobin, and carbogen radiosensitize FSaII and SCCVII tumours in C3H mice [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79: 814-820.
- [12] Teicher BA, Ara G, Emi Y, et al. RSR13 effects on tumor oxygenation and response to therapy [J]. *Drug Dev Res*, 1996, 38: 1-11.
- [13] Kavanagh BD, Khandelwal SR, Schmidt-Ullrich RK,

- et al. A phase IB study to evaluate repeated daily intravenous doses of RSR13 administered to cancer patients receiving concurrent radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39: 330S.
- [14] Young SW, Qine F, Harriman A, et al. Gadolinium (III) texaphyrin a tumor selective radlation sensitizer that is detectable by MRI [J]. *Proc Natl Acad Sci U SA*, 1996, 93: 6810-6615.
- [15] Miller RA, Woodburn K, Fan Q, et al. *In vivo* animal studies with Gadolinium(III) texaphyrin as a radiation enhancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(4): 981-989.
- [16] Sessler JL, Miller RA. Texaphyrins: new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(7): 733-739.
- [17] Bernhard EJ, Mitchell JB, Deen D, et al. Re-evaluating gadolinium (III) texaphyrin as a radiosensitizing agent [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(1), 86-91.
- [18] Lawrence TS, Esbruch A, McGinn CJ, et al. Radiosensitization by gemcitabine [J]. *Oncology*, 1999, 13(10 suppl. 5): 55-60.
- [19] Ezekiel MP, Robert F, Meredith RF, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody c225 in combination with irradiation in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998, 17: 395a.
- [20] Wouters BG, Brown JM. Cells at intermediate oxygen levels can be more important than the "hypoxic fraction" in determining tumor response to fractionated radiotherapy [J]. *Radiat Res*, 1997, 147: 541-550.

Survey of research on radiation-sensitizing agents

LI Li

(*Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China*)

Abstract Hypoxia in solid tumors is a major problem for radiotherapy, so great interest has been given to the development of radiosensitizers which can enhance tissue response to radiation. Nowadays, research on radiosensitizers includes conventional nitroimidazoles, hypoxic cytotoxins, nitric oxide donor agents, allosteric effectors of haemoglobin, metalloporphyrins and so on. They can either increase oxygen delivery to the tumor or selectively kill the hypoxic cells. Though many compounds of different types have been synthesized, none of them can be used clinically because of the complexity of tumor microenvironment.

Key words radiation-sensitizing agents; hypoxic cytotoxins; nitric oxide donor agents; allosteric effectors of haemoglobin; metalloporphyrins

文章编号: 1001-098X(2001)02-0090-03

小剂量电离辐射可消灭部分肿瘤

何庆嘉, 冉新泽

(第三军医大学全军复合伤研究所, 重庆 400038)

摘要: 小剂量电离辐射能减少肿瘤的转化、发生及生长,并在恶性淋巴瘤患者中进行临床试验,取得良好的治疗效果,其作用机制目前尚不十分清楚,可能与提高机体抗氧化能力、降低染色体损伤及增加损伤细胞的清除等机制有关。小剂量电离辐射可消灭部分肿瘤的发现,为白血病和真性红细胞增多症的治疗,开辟了一个新的途径。

关键词: 小剂量电离辐射; 消灭肿瘤; 应激反应基因

中图分类号: R818.023

文献标识码: A

收稿日期: 2000-04-02

作者简介: ①何庆嘉(1933-),男,福建莆田人,第三军医大学全军复合伤研究所教授,主要从事放射复合伤发病机理与救治研究。

②冉新泽(1956-),男,河南浙川人,第三军医大学全军复合伤研究所高级实验师,主要从事放射复合伤发病机理与救治研究。

自 Luckey(1982年)和 Olivieri(1983年)提出小剂量电离辐射可诱导生物体“兴奋效应”和“适应性反应”以来,小剂量电离辐射的生物效应研究日益