

- 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

引起学术界极大的关注,开展了多领域的研究,并取得了重大研究成果。日本菅原努把小剂量划定为cGy级,大剂量划定为Gy级,认为对mGy级当前检测技术难以获取生物终点有价值的的数据,应列为另一研究课题。小剂量电离辐射只能消灭部分肿瘤而不是全部,这里说的部分是指部分人群和部分肿瘤,与电离辐射致癌没有矛盾,即电离辐射在另一部分人群中可能发生某些癌症,这种双向效应可能与初始剂量、攻击剂量、剂量率、照射间隔时间、照射方式、人体状况及细胞类型等因素有关。

1 小剂量电离辐射能减少肿瘤的转化、发生及生长

应用HeLa细胞与人皮肤成纤维细胞CGL1杂交瘤细胞系先经1cGy(剂量率为1.23cGy/min) γ 射线照射后进行培养,待细胞融合并达到 10^6 细胞/瓶时再照射,再次培养,用克隆形成法测定细胞存活,用Western印迹检测细胞表面肠碱性磷酸酶(IAP)灶数,IAP是肿瘤转化的一种标志,结果活细胞肿瘤转化率和肿瘤转化灶数明显低于未预照射组,以往用C3H10T $_{1/2}$ 细胞进行的实验也取得类似结果^[1,2]。先把小鼠自发性肿瘤切除后,给予小剂量全身照射,然后把原来切除的肿瘤移植到各自小鼠的腹股沟内,结果受照射小鼠可将植入的肿瘤消除50%,而对照小鼠仅消除3.4%;新的可触知的肿瘤出现率,对照小鼠占60.4%(29/48例),受照射小鼠仅占40.3%(21/52例)。小鼠经0.05GyX射线全身照射,6h后种植S₁₈₀肉瘤细胞 10^6 个,种植肿瘤后12d肿瘤发生率,受照射小鼠为78.3%,而未照射小鼠高达91.7%;受照射小鼠肿瘤生长缓慢,也明显慢于未照射小鼠,其肿瘤重量最低值只有未照射小鼠的61.4%。上述实验结果表明,小剂量电离辐射照射后可降低肿瘤的转化、发生及生长。

2 小剂量电离辐射全身照射能杀灭肿瘤

对恶性淋巴瘤患者用X射线全身照射0.1~0.15Gy,每周3次,共5周,并用大剂量照射局部块状淋巴瘤,结果80%患者癌灶消失,20%局部消失,追踪观察3年无复发,认为小剂量全身照射几乎没有副作用,能提高人体的免疫力,有杀灭肿瘤细胞的功效。

3 小剂量电离辐射消灭肿瘤的机制

从以上实验研究和临床试验结果显示,小剂量

电离辐射可降低肿瘤的转化、发生及生长,以至杀灭肿瘤细胞,人们很自然地要提出其作用机制是什么?但这方面文献报道不多,只能作简要的论述。

用1cGy(剂量率为0.32Gy/min)X射线预照射入淋巴细胞,21h后再用1.5Gy攻击照射,结果淋巴细胞微核率比未预照射直接攻击照射组降低约30%,但DNA修复率的改变两组无统计学差异^[3]。用人末梢血的T淋巴细胞,在PHA刺激有丝分裂24h后给予1cGyX射线预照射,在PHA作用40h后,再给予3Gy攻击照射,结果淋巴细胞hprt突变率比未预照射直接攻击照射组减少约70%。微核是细胞在有丝分裂后期不被纳入子细胞核的染色体断片,形成游离在细胞质中的小核,是染色体损伤的表现,基因突变也是染色体损伤的表现,体细胞染色体损伤是癌前的病变,可能演变为恶性肿瘤,小剂量电离辐射预照射能降低随后大剂量攻击照射诱发染色体损伤,推测是消灭肿瘤细胞的机制之一。

用⁶⁰Co γ 射线预照射正常人末梢血淋巴细胞0.10Gy(剂量率为1.0Gy/min),照后6h再给予攻击照射2Gy,观察到细胞凋亡水平比单独2Gy攻击照射明显增加者占8/12例,凋亡细胞数在11.7~29.8细胞/ 4×10^6 细胞,单独2Gy攻击照射组在9.3~24.6细胞/ 4×10^6 细胞,其余4例无明显改变,但个体间差异较大,对比观察不同预照射剂量(0.05及0.25Gy)和不同预照射与攻击照射间隔时间(24h)对细胞凋亡的影响,都获得与上述相似的结果^[4]。可见小剂量电离辐射预照射能增加随后大剂量照射诱发细胞凋亡,清除损伤细胞,减少发生肿瘤的危险性。用X射线一次全身照射大鼠(0.10、0.25及0.50Gy)观察胸腺、脾及骨髓中超氧化物歧化酶(SOD)活性和脂质过氧化物(TBARS)改变,发现照后胸腺、脾及骨髓中SOD活性比对照组分别增加70%、50%及90%,且持续时间较长,TBARS明显降低。SOD是电离辐射自由基的清除剂,TBARS是自由基损伤的中间代谢产物,可见机体对小剂量电离辐射可引起消除损伤源头的反应。

研究6株人细胞系的辐射适应性反应,其中成纤维细胞、黑素瘤及乳房癌细胞各两株,在特定培养的条件下,分别给予0.02、0.5、1.0、2.0及4.0Gy的诱导剂量,随后给予攻击剂量,观察细胞的适应性,结果0.2Gy和0.5Gy时适应性反应出现在攻击照射后2~24h,高诱导剂时适应性反应下降,黑素瘤细胞对所有诱导剂量都以致敏感代替适应性反

应,认为该反应是可变的,而且与辐射敏感性及肿瘤与正常细胞差异无关^[5]。也有报道 V79-379A 细胞经 0.2Gy 中子或 X 射线预照射后 4h,用 1Gy X 射线攻击照射能提高细胞的辐射抗性,即增加细胞的存活^[6],可见适应性反应与细胞类型有关。用 2~50Gy γ 射线照射人髓样瘤细胞系 (ML-1) 细胞,发现 CKN1A 和 gadd45 应激反应基因的诱发与剂量反应呈线性关系,两种基因上调表达的同时伴有短暂的细胞周期延迟,尚未发现该诱发有阈值的证据^[7]。用 0.2Gy X 射线全身照射 C57HL/6N Jcl 和 BALB/c 小鼠观察血清中前列腺素 (PG) 和血栓素 (TX) 的改变,发现在 C57HL/6N Jcl 小鼠照后立即 6-keto PGF α 与 TX 的比值和 PGE $_2$ 水平增加,分别为对照组的 2.2 倍和 5.0 倍,照后 20 min 6-keto PGF α 和 PGE $_2$ 增加,分别为对照组的 2.1 倍和 3.8 倍,照后 4h PGE $_1$ 和 PGE $_2$ 增加,分别为对照组的 2.5 倍和 4.3 倍。BALB/c 小鼠的结果与 C57HL/6N Jcl 小鼠相类似^[8]。小剂量电离辐射上调应激反应基因表达及提高前列腺素水平,与消灭肿瘤有何关系尚不清楚。

4 展望

小剂量电离辐射可诱导生物体“兴奋效应”和“适应性反应”的发现,是很有实际意义的,是值得深入探讨的大课题,临床应用前景广阔,小剂量电离辐射全身照射合用局部大剂量照射治疗恶性淋巴瘤,取得 80% 患者 3 年无复发的良好疗效,淋巴瘤属于全身性疾患,这为全身性疾患的白血病及真性红细胞增多症等寻找疗效好、方法简单、医疗费用低及医

疗风险小的治疗措施,提供了一个有希望的新途径。

参考文献:

- [1] Redpath JL, Antoniono RJ. Induction of an adaptive response against spontaneous neoplastic transformation *in vitro* by low-dose gamma radiation [J]. *Radiat Res*, 1998, 149: 517-520.
- [2] Azzam EI, de Toledo SM, Raaphorst GP, et al. Low-dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below the spontaneous rate in C3H 10T 1/2 cells [J]. *Radiat Res*, 1996, 146: 369-373.
- [3] Wojewodzka M, Kruszewski M, Szumiel I. Effect of signal transduction inhibition in adapted lymphocytes: micronuclei frequency and DNA repair [J]. *Int J Radiat Biol*, 1997, 71(3): 245-252.
- [4] Cregan SP, Bwown DI, Mitchel REJ. Apoptosis and the adaptive response in human lymphocytes [J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(9): 1087-1094.
- [5] Raaphorst GP, Boyden S. Adaptive response and its variation in human normal and tumor cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(7): 865-873.
- [6] Maples B, Skov KA. Small doses of high-linear energy transfer radiation increase the radioresistance of Chinese Hamster V79 cells to subsequent X irradiation [J]. *Radiat Res*, 1996, 146: 382-387.
- [7] Amundson SA, Do KT, Fornace AJ Jr. Induction of stress genes by low doses of gamma rays [J]. *Radiat Res*, 1999, 152: 225-231.
- [8] Yamaoka K, Obata T, Iryama K, et al. Simultaneous quantitative analysis of prostaglandins and thromboxane after low-dose X irradiation [J]. *Radiat Res*, 1998, 149: 103-106.

Partial tumors destroyed by small doses of ionizing radiation

HE Qing-jia, RAN Xin-ze

(Institute of Combined Injury of PLA, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract Small doses of ionizing radiation reduced the neoplastic transformation, the tumor development and growth, and obtained therapeutic efficacy on clinical trial in lymphosarcoma patients. Its mechanism is currently unclear. It can be related to enhanced ability of antioxidation in organism, reduced chromosomal damage and increased eliminating damaged cells. Partial tumors destroyed by small doses of ionizing radiation very discovered for leukemia and polycythemia were treated to open a novel approach.

Key words small doses of ionizing radiation; tumors destroyed; stress genes