

甲硝唑氨酸钠(CMNa)对小鼠肿瘤 分次照射的增敏作用

孟祥顺 赵芳 李雨 高建国 朱勤 郑秀龙

(第二军医大学放射医学研究室, 上海 200433)

摘要 荷Lewis肺癌和 EMT 6 乳腺癌小鼠肿瘤局部进行分次照射, 实验组加用 CMNa 或 metronidazole 处理。结果表明, 单独分次照射表现出一定的治疗效果。加用 CMNa 后肿瘤相对增长速度明显减慢, 肿瘤抑制率和肿瘤生长延迟天数明显增加, 表现出明显的放射增敏作用。

关键词 放射增敏剂, 甲硝唑氨酸钠, 分次照射, 2-甲基-5-硝基-1-咪唑基-乙醇

临床上有使用价值的放射增敏剂除应具有化学性质稳定、毒副作用低、选择性增加乏氧细胞的辐射敏感性等特点外, 另一个重要要求是对分次照射应有增敏作用^[1,2]。已有实验证明放射增敏剂甲硝唑氨酸钠(下简称 CMNa)对不同剂量的单次 γ 射线照射有一定的放射增敏作用, 本研究用荷瘤小鼠观察了 CMNa 对分次照射的增敏作用。

1 材料与 方法

1.1 实验动物

选用荷 Lewis 肺癌(上海医药工业研究院提供)的 C₅₇BL/6 小鼠及荷 EMT 6 乳腺癌(中国医学科学院肿瘤医院提供)的 BALB/c 小鼠, 体重 18—22 g, 雌雄各半。小鼠由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供。

1.2 药物

甲硝唑氨酸钠为白色略带淡黄色松软固体, 由本研究室合成。批号 920111, 含量 99.8%, 临用时以双蒸水配成需要浓度, 溶液呈淡黄色, 压滤除菌后使用。

1.3 肿瘤移植

将引入的肿瘤小鼠于清洁条件下饲养一周时间后, 在无菌条件下将肿瘤切下。取新鲜组织并切成 1 mm³ 大小的组织块, 接种于小鼠右后肢。挑选肿瘤长大至 200—300 mm³ 的荷瘤小鼠随机分组。设空白对照、单独照射、药物对照及照射加用 CMNa 的实验组, 每组 10 只小鼠。

1.4 照射及给药方式

小鼠用特制盒架固定, 清醒状态下对肿瘤局部进行分次照射。8 Gy/次, 每周照射 2 次, 共照射 4 周时间。剂量率为 2 Gy/min。空白对照组不作处理。单独照射组于照射前注入等容积生理盐水, 药物对照组于照射前 1.5 h (Lewis 肿瘤, ip) 或 0.5 h (EMT 6 肿瘤, iv) 注入 0.1 mmol/kg 2-甲基-5-硝基-1-咪唑基-乙醇(metronidazole)武汉制药厂产品, 批号 920806。实验组分别于照射前 1.5 h 或 0.5 h 注射 0.1 或 1.0 mmol/kg 的 CMNa。

收稿日期: 初稿 1993-06-04, 修改稿 1993-07-16

1.5 观察指标

照射前及照射后每 2 d, 逐一测量每只小鼠肿瘤的长、宽垂直最大直径, 并计算肿瘤体积。

1.5.1 肿瘤相对增长速度或肿瘤相对体积 即测量时的肿瘤体积与处理前原体积的比值。

1.5.2 肿瘤抑制率 (空白对照组肿瘤体积 - 处理组肿瘤体积) / 空白对照组肿瘤体积。

1.5.3 肿瘤生长延迟 即当肿瘤相对增长速度为一定值时(肿瘤体积长大到原体积一定倍数时)各处理组所需时间(d)与空白对照组所需时间(d)的差值。

1.5.4 数据处理 实验重复二次, 各处理组均与空白对照组进行组间均数的 t 检验。

2 结 果

2.1 肿瘤相对增长速度

以照射后时间对肿瘤相对增长速度作图, Lewis 肺癌各处理组及 EMT 6 乳腺癌各处理组的肿瘤相对增长曲线如图 1 和 2。图 1 的结果表明, 与空白对照组相比, 单独照射组肿瘤增长速度变慢, 表现出一定的治疗效果。加用 metronidazole 后未观察到该药的放射增敏作用。加用 CMNa 后与单独照射组的相比, 肿瘤相对增长速度进一步减慢, 1.0 mmol/kg 剂量组较 0.1 mmol/kg 剂量组效果更明显。metronidazole 对 EMT 6 肿瘤的照射表现出一定的放射增敏作用(见图 2), 但加用 CMNa 后对肿瘤生长的抑制作用更明显。相同剂量(0.1 mmol/kg)相比较, CMNa 的作用较 metronidazole 明显增加。

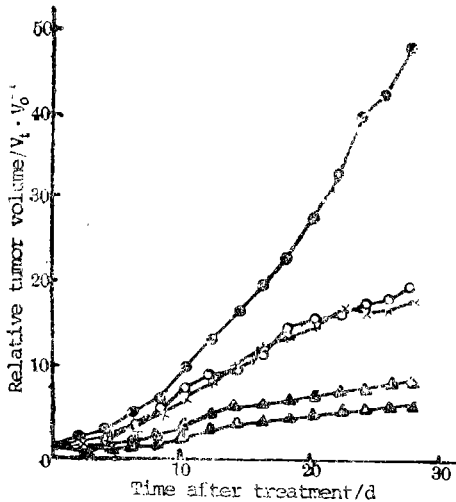


Fig 1. Lewis tumor relative volume against time after treatment with (●) untreated, (○) radiation alone, (×) radiation plus 0.1 mmol/kg metronidazole, (▲, △) radiation plus 0.1, 1.0 mmol/kg CMNa, respectively. Points are means ± s. e for 10 mice

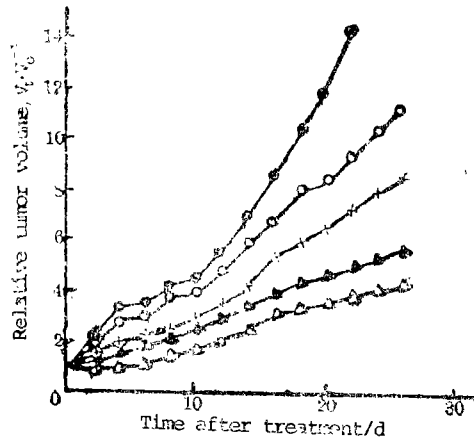


Fig 2. EMT 6 tumor relative volume against time after treatment with (●) untreated, (○) radiation alone, (×) radiation plus 0.1 mmol/kg metronidazole, (▲, △) radiation plus 0.1, 1.0 mmol/kg CMNa, respectively. Points are means ± s. e for 10 mice

2.2 肿瘤抑制率

V_t/V_0 比值的变化仅表明肿瘤增长速度的快慢, 而肿瘤抑制率则是处理组与空白对照组相比较的治疗效果。两种肿瘤各处理组肿瘤抑制率(见表 1 和 2), 结果表明, 加用 metronidazole 后与单独照射组相比, 均无显著性差异。但加用 CMNa 后各组与单独照射组相比, 均有显著的统计学

差异, 即 CMNa 表现出明显的放射增敏效果。药物剂量增加, 放射增敏作用增加。

2.3 肿瘤生长延迟

根据图 1 和 2 可计算出, Lewis 肺癌和 EMT 6 乳腺癌空白对照组肿瘤体积长大到原体积的 5 倍时, 所需时间分别为 6.4 d, 和 10.9 d, 两种肿瘤模型各处理组的肿瘤生长延迟天数如表 3。结果表明, 加用 CMNa 后, 与单独照射组相比, 肿瘤生长延迟天数有明显的增加。EMT 6 肿瘤至 30 d, 肿瘤仍未长大到原体积的 5 倍。表现出明显的放射增敏效果。

Tab 1. Tumor inhibition rate (%) of Lewis tumor in C57 BL/6 mice

Group	Days after treatment	
	10 d	20 d
Radiation alone	31.0	45.1
Rad. + 0.1 mmol/kg metronidazole	39.1	44.1
Rad. + 0.1 mmol/kg CMNa	71.0 ⁽¹⁾	73.8 ⁽¹⁾
Rad. + 1.0 mmol/kg CMNa	75.3 ⁽¹⁾	80.9 ⁽¹⁾

$\bar{x} \pm s$, $n = 10$, ⁽¹⁾ $p < 0.01$ vs radiation alone

Tab 2. Tumor inhibition rate (%) of EMT 6 tumor in BALB/c mice

Group	Days after treatment	
	16 d	26 d
Radiation alone	22.9	32.8
Rad. + 0.1 mmol/kg metronidazole	32.0	46.7
Rad. + 0.1 mmol/kg CMNa	51.4 ⁽¹⁾	72.8 ⁽¹⁾
Rad. + 1.0 mmol/kg CMNa	62.0 ⁽¹⁾	77.0 ⁽¹⁾

$\bar{x} \pm s$, $n = 10$, ⁽¹⁾ $p < 0.01$ vs radiation alone

Tab 3. Days of tumor growth delay after treatment ($V_t/V_0 = 5$)

Group	Lewis	EMT 6
Radiation alone	1.0	2.4
Rad. + 0.1 mmol/kg metronidazole	1.2	6.2
Rad. + 0.1 mmol/kg CMNa	13.0 ⁽¹⁾	11.2 ⁽¹⁾
Rad. + 1.0 mmol/kg CMNa	19.2 ⁽¹⁾	>30 ⁽¹⁾

$\bar{x} \pm s$, $n = 10$, ⁽¹⁾ $p < 0.01$ vs radiation alone

3 讨 论

确定一个化合物的放射增敏药效学效果时, 需从离体细胞和荷瘤整体动物两个方面进行实验研究, 而后者的意义更显得重要。不但要证实其对单次照射的放射增敏作用, 更重要的是对分次照射也要有增敏作用, 因这更接近于临床的实际应用。这要求用两种以上纯种动物, 两种给药方式证实其对分次照射的放射增敏作用。

在研究了 CMNa 对离体培养细胞及单次剂量照射的放射增敏作用^[3,4]后, 本文观察了其分次照射的增敏作用。从肿瘤相对增长速度、肿瘤抑制率及肿瘤生长延迟几方面分析, CMNa 均表现

出对分次照射的增敏作用,提示了该药的临床应用前景。研究所使用的对照药物 metronidazole 是合成CMNa 的前体化合物,国内外对其放射增敏作用未能肯定,一般认为效果较差。本研究中 metronidazole 对两种肿瘤表现出不同的放射增敏结果,其主要原因可能是不同肿瘤的辐射敏感性不同。但因两种肿瘤给药方式有差别,是否也对其增敏效果有影响,是值得进一步探讨的。甲硝唑氨酸钠是在 metronidazole 为原料的基础上合成的一类新型放射增敏药,本文证实其增敏作用有了明显提高。

参 考 文 献

- 1 William B L, Harold A H. *Methods in Cancer research* Vol. XIX (Harris B and Lynn CY ed.) New York: Academic press Inco 1982, p 303
- 2 郑秀龙,金一尊 主编. 肿瘤放射治疗增敏药物的研究与应用. 上海医科大学出版社, 1990, 144—153
- 3 孟祥顺,郑秀龙,朱宇翱,赵 芳,高建国. 辐射研究与辐射工艺学报, 1987, 5 (3): 10
- 4 孟祥顺,郑秀龙,赵 芳,朱宇翱. 第二军医大学学报, 1988, 9(2): 136

RADIOSENSITIZING EFFECT OF METRONIDAZOL AMINO ACIDUM NATRICUM (CMNa) ON FRACTIONATED IRRADIATION IN TUMOR- BEARING MICE IN VIVO

Meng Xiangshun Zhao Fang Li Yu Gao Jianguo Zhu Qin Zheng Xiulong
(Dept. of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

ABSTRACT Lewis (lung cancer)-bearing C57BL/6 mice and EMT 6 (a mouse mammary carcinoma) -bearing BALB/c mice were fractionally irradiated (8 Gy Per time twice a week, total absorbed dose 64 Gy). In experimental groups radiotherapy protocol was combined with CMNa (0.1, 1.0 mmol/kg) or metro nidazole (0.1 mmol/kg). The results showed that, comparing with the untreated tumor, the therapeutic efficacy was observed when tumor was treated with fractionated irradiation and the relative tumor volume was reduced. For EMT 6 tumor metronidazole had some radiosensitizing effect (Fig.2), relative tumor volume was more reduced comparing with radiation alone group, and for Lewis lung cancer there was no radiosensitizing effect was observed. When CMNa was combined, the radiosensitizing effect was obviously enhanced for both tumor models. At the same dosage (0.1 mmol/kg), the radiosensitization of CMNa was higher than that of metronidazole.

KEYWORDS Radiosensitizer, Metronidazol amino acidum natricum, Fractionated irradiation, Metronidazole