

不同剂量 γ 线辐射下甲硝羟乙唑衍生物(CM)增敏作用的观察与评价

孟祥顺 郑秀龙 朱宇翱 赵芳 高建国

(上海第二军医大学)

摘要 本文用 S_{180} 带瘤小鼠为肿瘤模型,比较了 8、24、32 Gy γ 线照射下甲硝羟乙唑衍生物(CM)的辐射增敏作用。分析 V_t/V_0 比值,肿瘤体积抑制率,肿瘤生长延迟,处理效率,肿瘤生长曲线面积比,平均存活时间等几方面的结果表明:CM 对低剂量水平(8 Gy)的照射增敏作用较强,对较高剂量水平(24、32 Gy)的辐射虽也有增敏作用,但与单纯照射相比无显著的统计学差异。

关键词 辐射增敏剂; S_{180} 肉瘤; 甲硝羟乙唑衍生物。

前言

前文^[1,2]报道了我室合成的新型肿瘤定位、辐射增敏剂甲硝羟乙唑衍生物 CM 与 Ca^{++} 螯合成 CMCa(下简称 CM),对 S_{180} 带瘤小鼠照射 17 Gy γ 线有明显的辐射增敏作用。比较了甲硝羟乙唑及其衍生物 CM 对小鼠实体瘤的辐射增敏作用。CM 的 ER、SER 及 OER 值分别为 2.46, 1.89 和 2.76。为了确定 CM 对哪种剂量的辐射增敏效果较好,我们观察了 S_{180} 带瘤小鼠照射不同剂量 γ 线及合并 CM 处理后对肿瘤生长情况的影响,并对几个剂量水平的增敏特点做了比较和初步评价。

材料与方 法

1. 实验动物及移植肿瘤: 同前文^[1]

2. 动物分组

S_{180} 带瘤小鼠待肿瘤体积长到 $200(\text{mm})^3$ 左右,按肿瘤体积大小和小鼠体重随机分为空白对照组(不照射,不给药),照射对照组(分别给予 8~32 Gy γ 线照射)和实验组(相应照射剂量加用 CM)。每组 10 只动物。

3. 给药

将 CM 与 Ca^{++} 螯合成 CMCa 后于照射前 1.5 小时,以 3.2 m mol/kg 体重行腹腔注射。空白对照组及照射对照组注射等容积的生理盐水。

4. 照射

将小鼠固定在特制的木板盒架上,使其右后带瘤肢暴露于照射野内,身体其余部分用 10 cm 厚铅砖屏蔽。照前用外科无损伤动脉夹夹住肿瘤侧肢体 13 分钟,造成肿瘤的急性乏氧状态,然后用 ^{60}Co γ 线照射。肿瘤中心距源 111.6 cm,剂量率为 1 Gy/min。

5. 观察指标

照后每 2 天(自照后第 2 天至第 20 天)用毫米游标卡尺测量肿瘤的长和宽。按 steel 经验式($V = \text{长} \times \text{宽}^2 / 2$)计算肿瘤体积,按 schenken^[3]公式($S = \pi \times (\text{长} + \text{宽} / 4)^2$)计算肿瘤表面积。观察指标如下:

1. V_t/V_0 比值 计算不同测量时间的肿瘤体积(V_t)与原初体积(V_0)的比值。

2. 肿瘤体积抑制率

$$= \frac{\text{空白对照组肿瘤体积} - \text{照射对照(或实验)组肿瘤体积}}{\text{空白对照组肿瘤体积}} \times 100\%$$

3. 肿瘤生长延迟^[4,6] 照射(或实验)组肿瘤体积长到 $V_t/V_0 = 8$ 时所需时间(天)与空白对照组肿瘤体积长到 $V_t/V_0 = 8$ 所需时间的差。

4. 处理效率^[6]

$$= \frac{[1 - \text{实验(或照射)组肿瘤表面积}(\text{mm})^2 / \text{空白对照组肿瘤表面积}(\text{mm})^2] \times 10^5 (\text{rad})}{\text{总照射剂量}(\text{rad})}$$

5. 肿瘤生长曲线面积比

$$= \frac{\text{照射对照组肿瘤生长曲线下的面积}(\text{mm})^2}{\text{实验组肿瘤生长曲线下的面积}(\text{mm})^2}$$

结 果

1. V_t/V_0 比值

不同剂量 γ 线照射及其合并使用CM后各组 V_t/V_0 比值的变化如图1。无论单纯照射或加用CM后与空白组相比肿瘤生长速度均明显减慢。各剂量水平均可看到:照射加用CM处理后对肿瘤生长的抑制作用较相应单纯照射组有所增加。表明CM在照射8~32 Gy范围内对S₁₈₀肉瘤均有辐射增敏作用趋势,特别是在8及32 Gy两个剂量水平。

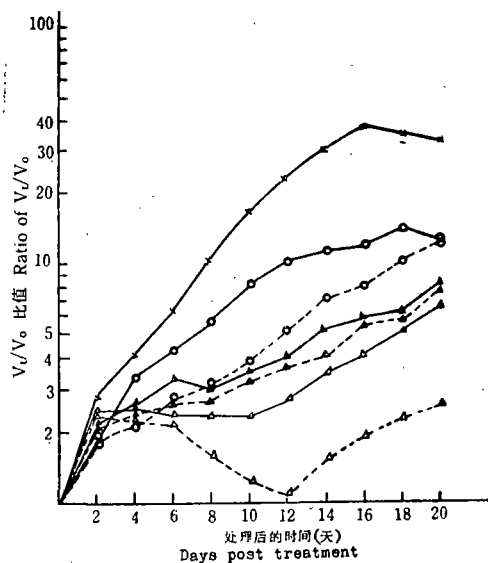


图1 不同剂量单纯照射和照射+CM处理后不同时间对肿瘤生长的影响

— 单独照射 照射+CM

○ 8 Gy ▲ 24 Gy △ 32 Gy × 对照

Fig. 1 Growth curves of successive days post treatment with radiation and radiation + CM.

— radiation radiation + CM

○ 8 Gy ▲ 24 Gy

△ 32 Gy × blank control

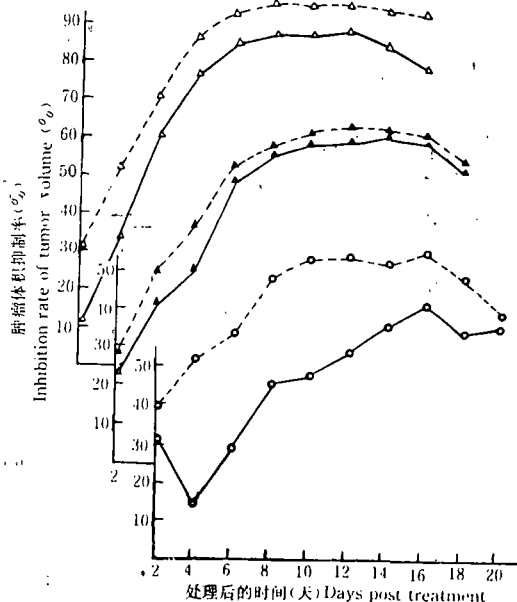


图2 不同剂量单纯照射和照射+CM处理后不同时间肿瘤体积抑制率的比较

— 单独照射 照射+CM

○ 8 Gy ▲ 24 Gy △ 32 Gy

Fig. 2 Inhibition rate of tumor volume post treatment with radiation and radiation + CM.

— radiation radiation + CM

○ 8 Gy ▲ 24 Gy △ 32 Gy + CM

照后 8~12 天 V_t/V_0 的均值经统计学处理看到 8 Gy 单纯照射与照射加用 CM 组间有显著性差异 ($p < 0.05$)

2. 肿瘤体积抑制率

8~32 Gy 剂量水平单纯照射及照射加用 CM 处理后不同时间的肿瘤体积抑制率的变化如图 2。

由图可见, 8 Gy 剂量组加用 CM 后肿瘤体积抑制率增加的最明显, 照后第 6~12 天可使抑制率平均提高 22.86%。与单纯照射组比有非常显著性差异 ($p > 0.01$)。24 及 32 Gy 剂量加用 CM 后, 增敏效果不如 8 Gy 组, 抑制率虽有一定的提高, 但无统计学差异 ($p > 0.05$)。

3. 肿瘤生长延迟

各处理组肿瘤体积长到原初体积 8 倍(即: $V_t/V_0 = 8$)所需的时间如图 3。空白对照组所需时间为 7.46 ± 0.61 天。经照射或照射 + CM 处理后所需时间均明显延迟, 其中照射 + CM 组所延迟的时间又较相应单纯照射组要长, 几个剂量均观察到相似的结果。经统计学处理, 照射对照组与实验组间在各剂量水平均无显著性差异, 但与空白对照组相比, 两组均有非常显著性差异 ($p < 0.01$)。

4. 处理效率与肿瘤生长曲线面积比

为了判断几个剂量水平每单位照射剂量(rad)对肿瘤生长的影响及增敏效果, 我们比较了不同剂量水平的处理效率,(见图 4)。CM 对不同剂量的照射均可使其处理效率有所提高, 但以 8 Gy 剂量组效果最显著($p < 0.01$), 照后 6~12 天加用 CM 组的处理效率比单纯照射组平均提高 20.13%。

我们引入“肿瘤生长曲线面积比”的概念, 其被归定为: 在急性乏氧情况下, 肿瘤受照射处理后体积变化曲线的面积与照射加用增敏剂后体积变化曲线的面积之比。使用此概念的主要优

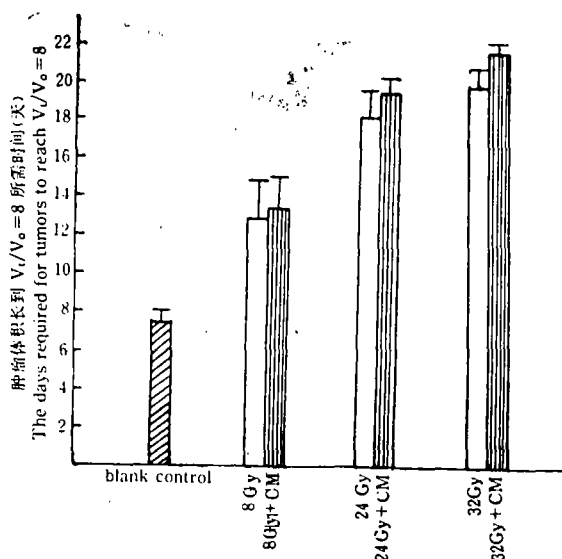


图 3 不同处理组肿瘤体积长到原初体积 8 倍所需时间的比较

▨ 对照 □ 照射 ▨ 照射 + CM

Fig. 3 Comparison of the days required for tumors to reach $V_t/V_0 = 8$.

▨ blank control □ radiation ▨ radiation + CM

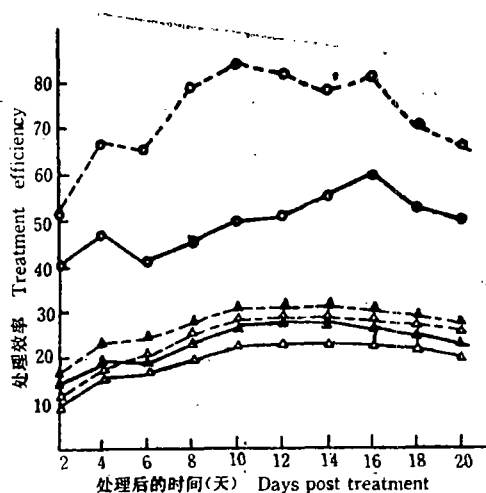


图 4 不同剂量水平照射与照射 + CM 组处理效率的比较

— 单独照射 照射 + CM
○ 8 Gy ▲ 24 Gy △ 32 Gy

Fig. 4 The treatment efficiency of different treatment groups.

— radiation, ... radiation + CM
○ 8 Gy ▲ 24 Gy △ 32 Gy

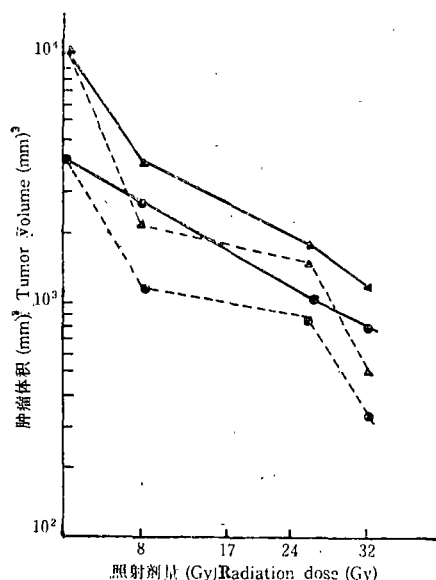


图5 照射剂量与肿瘤体积的关系
——单独照射 照射+CM

- 处理后第10天
- ▲ 处理后第16天

Fig. 5. The relationship between radiation dose and tumor volume.

- radiation radiation + CM
- 10 th day post treatment
- ▲ 16 th day post treatment

点是可连续、动态地反映出辐射增敏剂对肿瘤生长的影响。8、24及32Gy剂量照后10天的比值分别为2.007、1.175和1.261,照后20天的比值分别为1.588、1.126和1.583,均以8Gy剂量组高。

讨 论

为了比较CM在不同剂量水平照射的增敏效果,我们分析了处理后某一特定时间(第10和第16天)照射剂量与肿瘤体积大小的关系(见图5)。

在0~8和24~32Gy剂量加用CM后,随剂量增加肿瘤体积急剧下降,下降的速度(直线斜率的变化)以0~8Gy更为明显。从而进一步提示了CM对低剂量水平的照射有较好的增敏效果。

根据上述结果,我们将处理后第2天到第20天的几个观察参数分别平均后进行比较,(见表1)。

在处理后的20天观察期间内,几乎每个参数均提示8Gy剂量加用CM后增敏效果最佳。我们认为可能是因为24、32Gy剂量照射本身已有较明显的治疗效果,故加用CM后虽有一定的增敏效果但未表现出统计学差异。照射剂量较大时,有可能辐射效应掩盖了CM的辐射增敏作用。CM对低剂量水平的辐射增敏作用较好这一点从推荐其临床应用的角度讲,更容易被

表1 不同剂量照射组与加用CM组几个观察参数的比较

Table 1 Comparing several observation parameters between irradiation groups and irradiation plus CM groups

组别 groups	V_t/V_0 比值 V_t/V_0	肿瘤体积抑制率 IRTV*	肿瘤生长延迟(天) TGD	处理效率 TE	生长曲线面积比 RAGC	平均存活时间(天) AST(days, $\bar{x} \pm SE$)
8 Gy	8.28 ± 1.34	47.38 ± 5.38	5.64 ± 1.48	49.05 ± 1.90		32.90 ± 4.78
8Gy + CM	5.75 ± 1.20	67.82 ± 4.34	5.93 ± 1.10	72.57 ± 3.20	1.5883	47.22 ± 4.10
24 Gy	4.44 ± 0.61	68.15 ± 6.86	10.75 ± 0.94	22.91 ± 1.38		44.44 ± 5.05
24Gy + CM	4.10 ± 0.61	72.79 ± 6.22	11.77 ± 0.36	26.66 ± 1.45	1.1261	47.44 ± 6.71
32 Gy	3.43 ± 0.48	69.56 ± 8.39	12.35 ± 0.41	19.16 ± 1.36		36.80 ± 7.54
32Gy + CM	1.90 ± 0.16	81.22 ± 7.13	14.24 ± 0.41	23.53 ± 1.91	1.5833	46.40 ± 6.58

* abbreviate, IRTV, inhibition rate of tumor volume; TGD, tumor growth delay; TE, treatment efficiency; RAGC, ratio of the area of growth curve; AST, average survival time, 空白对照组动物平均活存 14.9 ± 3.4 天

接受,也是我们研究增敏剂的目的。

我们以往的实验^[1,2]已观察过CM本身对肿瘤生长的影响;也观察到了CM对17Gy剂量照射的增敏作用,总结在一起讨论时我们看到17Gy剂量也与本实验观察到的规律相似。

因此我们认为:CM在低剂量水平照射时使用,可能产生较明显的增敏作用。这对以后的研

究及推荐临床应用时均有一定的参考价值。

本实验小鼠照射由陈顶市高级实验师协助, CM 配制由杨立锡同志协助, 在此一并致谢。

参 考 文 献

- [1] 郑秀龙、杨立锡、朱宇翱、高建国、赵芳、刘楠、陈顶市, 《第二军医大学学报》7(2), 91, 1986.
- [2] 杨立锡、郑秀龙、高建国、朱宇翱、刘楠, 《第二军医大学学报》7(1), 17, 1986.
- [3] L. L: Schenken, Br. J. Cancer 31, 228, (1975)
- [4] R. H: Thomlinson, Br. J. Cancer 21, 108, (1967)
- [5] J. S: Trefil, Methods Cancer Research 14, 325, (1978)
- [6] J.: Denekamp, Radiation Research 61, 191, (1975)

(收到日期 1986 年 2 月 17 日)

OBSERVATION AND EVALUATION OF RADIOSENSITIZATION EFFECTS OF METRONIDAZOLE DERIVATIVE (CM) AT DIFFERENT DOSES OF γ -IRRADIATION

Meng Xiangshun, Zheng Xiulong, Zhu Yuao, Zhao Fang, Gao Jianguo
(2nd Military Medical College, Shanghai)

ABSTRACT This study has compared radiosensitization effects of metronidazole derivative (CM) after 8, 24 and 32 Gy r-ray irradiation in S_{180} bearing mice as a model of tumor. After comparing the ratio of V_t/V_0 , the inhibition rate of tumor volume, the tumor growth delay, the treatment efficiency, ratio of the area of growth curve and the average survival time, the results showed that CM has more effective radiosensitization effects at lower dose level (8 Gy) than at higher dose levels (24, 32 Gy). In the latter case, there was no obvious statistical difference.

KEY WORDS radiosensitizer, sarcoma₁₈₀, metronidazole derivative.