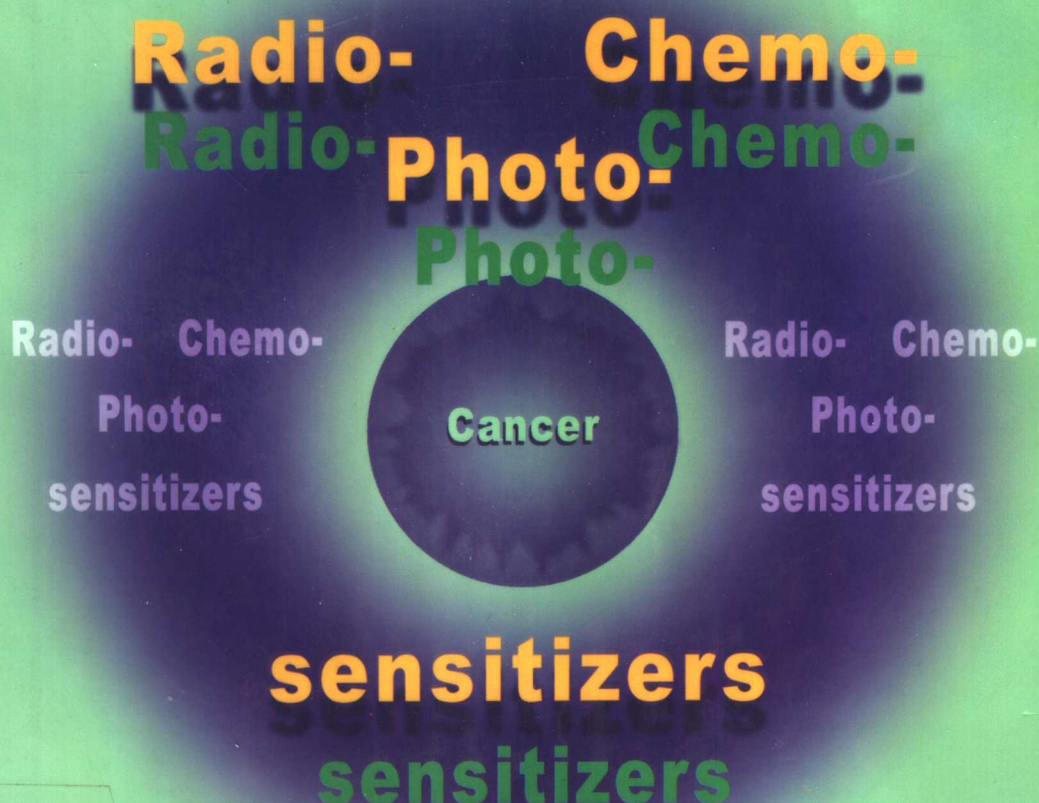


肿瘤治疗增敏药

(修订本)

郑秀龙 金一尊 沈 瑜 主编



上海科学技术文献出版社

肿 瘤 治 疗 增 敏 药

(修 订 本)

郑秀龙 金一尊 沈 瑜 主编

上海科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

**肿瘤治疗增敏药/郑秀龙等编著. —修订本. —上海:
上海科学技术文献出版社, 2002.9
ISBN 7-5439-2015-8**

**I. 肿… II. 郑… III. 肿瘤—放射疗法
IV. R730.55**

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 056059 号

肿瘤治疗增敏药

(修 订 本)

郑秀龙 金一尊 沈 瑜 主编

**上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路 2 号 邮政编码 200031)**

全 国 新 华 书 店 经 销

上海教育学院印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 19.25 字数 480 000

2002 年 9 月第 1 版 2002 年 9 月第 1 次印刷

印数: 1—2 100

ISBN 7-5439-2015-8/R · 532

定价: 38.00 元

主 编

郑秀龙 (上海第二军医大学放射医学教研室)
金一尊 (复旦大学放射医学研究所)
沈 瑜 (中国医学科学院肿瘤研究所)

编者(以姓氏笔画为序)

马海官 (国家自然科学基金委员会)
刘仁忠 (中国科学院上海原子核研究所)
余子豪 (中国医学科学院肿瘤医院)
余友渔 (上海第二军医大学附属长海医院)
金冶宁 (上海第二军医大学附属长海医院)
胡 璧 (中国医学科学院天津放射医学研究所)
孟祥顺 (上海第二军医大学放射医学教研室)
张 洪 (上海第二军医大学电子计算机教研室)
糜福顺 (中国癌症研究基金会)

前 言

《肿瘤治疗增敏药》自 1996 年出版以来,深受广大从事放射医学、放射生物学、肿瘤学基础和临床研究的师生以及科技工作者的欢迎。为满足广大学者的需要同时考虑到出版至今已有五年,在本领域内有不少新的研究进展和成果,以及临床上治疗恶性肿瘤对增敏药物的迫切需要。经过编者们共同讨论,认为有必要将原书进行补充和修改后再版,以推进我国肿瘤增敏基础及增敏药物的研究。

这次再版基本上保持原书的结构和章节,内容要求理论联系实际,并及时反映国内外本学科新内容和发展的动态,因此在下列几方面作了较大的补充:

1. 增敏剂的临床研究:由于近几年来,在肿瘤增敏剂前期研究的基础上,选择一些有临床应用前景(毒性小、增敏作用显著)的增敏剂进行临床试验,同时肿瘤临床治疗中也迫切需要有效、安全的增敏药物提高目前临床的治疗疗效,因此本书中我们重点补充了增敏剂的临床研究情况,供广大读者对于肿瘤增敏剂研究重要性的了解,为此对于原书的第六章进行了较多的补充。

2. 光敏剂及光动力学治疗:光敏剂也是增敏剂的一种,光敏剂和光动力学治疗在国外已有较多的研究,因此再版时我们将这部分的内容,独立成章,进行比较详细地介绍光敏剂及光动力学治疗的研究进展与成果。

3. 新的研究进展与成果:自 1996 年本书出版至今已有 5 年,在科学技术日新月异的发展形势下,肿瘤增敏及增敏剂研究也有很大的进展,因此在再版中我们补充了新的资料,在这些资料中已有 2001 年文献,使广大读者尽可能了解到最新资料。

4. 细胞存活曲线的计算机程序:由于本书深受高等院校广大教师及研究生的欢迎,不少硕士和博士研究生在总结资料、撰写论文中对于细胞存活率、细胞存活的各项参数的计算以及细胞存活曲线的绘制,需要有规范的方法,因此我们在原书已有数据处理及 RADIOMED 软件介绍的基础上,增加使用说明,并将此软件制成软盘,一起发行。

5. 为方便读者阅读,在每章后面均作了简要小结,列出本章的重要内容。

6. 再版本在其他方面也略作补充或修改。

最后希望广大读者一如既往,继续关心本书出版,并对内容提出建议和批评,以不断提高本书的学术水平。由于我们水平有限,疏漏和不足之处,敬请同行和读者批评指正,共同为促进我国肿瘤增敏及增敏药物的研究作出努力。

郑秀龙、金一尊 2001 年 12 月,上海

目 录

第一章 概 论

第一节 肿瘤临床治疗进展	(1)
一、概况	(1)
二、影响肿瘤放射效应的因素	(3)
(一) 与肿瘤细胞有关的因素	(3)
(二) 与射线有关的影响因素	(4)
(三) 患者的临床情况对放射效应的影响	(5)
三、放射治疗的进展	(6)
(一) 乏氧细胞放射增敏剂的研制和应用	(6)
(二) 放射保护剂的应用	(6)
(三) 高 LET 射线的应用	(6)
(四) 时间-剂量因子的研究	(7)
第二节 放射治疗对组织的影响	(8)
一、正常组织与肿瘤组织的放射敏感性	(8)
(一) 组织和细胞增殖动力学	(8)
(二) 放射损伤修复的能力	(10)
(三) 氧效应	(10)
(四) 与放射敏感性相关的基因	(10)
二、乏氧细胞和氧效应	(11)
第三节 谷胱甘肽在肿瘤治疗中的作用	(14)
一、GSH 含量与肿瘤细胞敏感性	(15)
二、GSH 与肿瘤放射敏感性之间的关系	(16)
三、GSH 与肿瘤化学敏感性之间的关系	(17)
四、化学修饰剂对 GSH 的影响	(19)
五、OER 与 GSH 的关系	(20)
第四节 放射增敏作用与放射增敏剂	(21)
一、放射增敏作用与放射增敏剂	(21)
(一) 电子转移中的放射增敏作用	(21)
(二) DNA 分子水平的放射增敏作用	(21)
(三) 细胞水平的放射增敏作用	(21)
二、治疗增益因子	(22)
三、化学物质增强放射生物效应的方式	(22)
第五节 放射增敏剂研究简史	(23)

简要小结	(27)
参考文献	(27)

第二章 放射增敏剂的化学基础

第一节 放射增敏剂的分类	(31)
一、DNA 前体碱基类似物	(31)
二、生物还原活性物	(32)
三、亲电子性化合物	(32)
四、修复抑制剂	(32)
五、巯基抑制剂	(33)
六、氧利用抑制剂	(33)
七、类氧化合物	(33)
八、中草药	(34)
第二节 亲电子性放射增敏剂	(34)
一、硝基咪唑类化合物	(34)
(一) 硝基在不同取代位置上的咪唑化合物	(34)
(二) N-取代的 2-硝基咪唑类化合物	(35)
(三) N-和 C-取代的硝基咪唑类化合物	(40)
(四) 硝基咪唑与某些金属离子的配位化合物	(40)
(五) 硝基苯并咪唑类化合物	(41)
(六) 硝基咪唑类化合物的化学合成	(41)
二、含硝基的芳香族与杂环族化合物	(42)
(一) 含硝基的芳香族化合物	(42)
(二) 含硝基的杂环族化合物	(44)
三、非硝基类化合物	(47)
第三节 生物还原活性物	(49)
一、双功能的硝基杂环化合物	(49)
二、杂环氮氧化合物	(51)
(一) SR4233 的细胞毒作用	(51)
(二) SR4233 的放射增敏作用	(51)
(三) SR4233 的构效关系	(52)
(四) SR4233 及其同型物的合成	(53)
三、醌类化合物	(55)
(一) 丝裂霉素 C	(55)
(二) E09	(55)
(三) AZQ	(56)
(四) 异引哚醌类化合物	(57)
(五) 蒽醌及蒽醌类化合物	(58)
(六) 其他醌类	(58)

第四节 其他增敏剂	(59)
一、非亲电子性放射增敏剂	(59)
(一) 巯基化学修饰剂	(59)
(二) 烟酰胺类放射增敏剂	(60)
(三) 己酮可可碱	(62)
(四) 雌甾醇氮芥磷酸酯	(63)
(五) 具有放射防护作用的放射增敏药物	(63)
二、金属配位化合物增敏剂	(65)
(一) 铂配位化合物	(65)
(二) 钆配位化合物	(68)
(三) 铜配位化合物	(69)
(四) 镉配位化合物及含镉化合物	(70)
三、氧传输修饰剂	(71)
(一) 阿糖腺苷	(71)
(二) 卤代嘧啶类	(72)
(三) 肉桂苯吡嗪和氟桂嗪	(74)
(四) 用作氧载体的化合物	(74)
第五节 源自中草药的制剂	(75)
一、从中草药提取的单体	(75)
(一) 马兜铃甲素	(75)
(二) 紫杉醇	(76)
二、中草药多糖提取物	(77)
(一) 兜衣	(77)
(二) 枸杞多糖	(77)
三、中草药油类提取物	(77)
(一) 鸦胆子油乳液	(77)
(二) 莜术油	(77)
四、中草药及其复合提取物	(77)
(一) 912	(77)
(二) 猴头菇和草菇	(77)
(三) 草药毛冬青	(78)
(四) 活血化瘀类中药及其提取物和有效单体	(78)
第六节 放射增敏剂的化学性质与增敏效应之间的关系	(78)
一、亲电子性与增敏效应	(78)
二、脂溶性与增敏效应	(82)
三、酸碱性与增敏效应	(82)
四、温度与增敏效应	(84)
五、Hammett 常数 σ 与增敏效应	(85)
六、放射增敏剂的结构与增敏活性间的定量关系	(86)

简要小结	(87)
参考文献	(87)

第三章 放射增敏作用的物理化学研究方法与技术

第一节 分子轨道法	(93)
一、分子轨道法简介	(93)
(一) 几种常用的分子轨道近似方法	(93)
(二) 在分子轨道法计算中常用的几个指标	(94)
二、用分子轨道法研究放射增敏作用的理论与实验基础	(96)
(一) 亲电子放射增敏和放射保护作用简单模式	(96)
(二) 计算结果与实验值的比较	(97)
(三) 脉冲辐解研究的佐证	(98)
三、分子轨道计算在研究放射增敏作用中的应用实例	(99)
(一) 亲电子增敏剂的一般特点	(99)
(二) 增敏剂最低空轨道能量与它们增敏效应之间的关系	(100)
(三) 超离域性 $S_r^{(N)}$ 与 $C_{1.6}$ 之间的相关性	(101)
(四) 邻位取代的 4-硝基咪唑类化合物的研究	(102)
第二节 电子自旋共振(ESR)法	(103)
一、ESR 的研究对象和基本原理	(103)
(一) ESR 的研究对象	(103)
(二) ESR 的基本原理	(104)
二、ESR 常用的几个参数	(105)
(一) 零场分裂和精细结构	(105)
(二) 超精细结构和超精细分裂常数	(105)
(三) ESR 谱的峰数及其相对强度	(105)
(四) 线宽和 g 值	(106)
(五) 自旋密度	(106)
三、ESR 在放射增敏研究中的应用实例	(107)
(一) 硝基化合物的自旋密度, 单电子还原电位和增敏作用	(107)
(二) 用 ESR 研究放射增敏机制和生物活性	(107)
(三) 计算机的应用和增强比测定实例	(108)
第三节 极谱法	(109)
一、极谱法的简单装置和基本原理	(109)
二、半波电位的测定及其物理意义	(110)
三、极谱法在放射增敏研究中的应用	(111)
(一) 半波电位与放射增敏效应间的关系	(111)
(二) $E_{1/2}$ 测定及研究增敏作用实例	(112)
(三) 其他应用	(113)
第四节 脉冲射解技术	(113)

一、脉冲射解技术原理	(113)
(一) 脉冲辐射源	(114)
(二) 光源和化学系统	(115)
(三) 光探测器	(116)
(四) 示波器或瞬态记录仪	(116)
二、脉冲射解实验方法	(116)
(一) 基本要求和实验条件	(116)
(二) 剂量测定	(117)
(三) 水溶液射解与辐射间接作用	(117)
(四) 自由基清除剂选择	(117)
(五) 示波图分析	(119)
(六) 瞬态产物谱特性测定	(119)
(七) 动力学分析	(120)
(八) 单电子还原电位测定	(121)
(九) 结合快速混合技术的脉冲射解技术	(122)
三、脉冲射解技术在放射增敏研究中的应用	(123)
第五节 放射增敏剂及其代谢产物的分离和分析	(123)
一、硝基杂环类亲电子化合物的代谢	(123)
二、放射增敏剂及其代谢产物的分离分析技术	(126)
(一) 极谱法	(126)
(二) 紫外和可见光分光光度法	(126)
(三) 层析技术	(126)
简要小结	(130)
参考文献	(130)

第四章 放射增敏作用的机制

第一节 放射增敏作用的物理化学机制	(134)
一、在去氧水溶液中所发生的放射化学反应	(135)
二、在有氧水溶液中所发生的放射化学反应	(135)
三、DNA 有关化合物(DRC)与水射解活性产物的作用	(135)
四、在去氧水溶液中硝基化合物对放射引起的胸腺嘧啶氧化反应的增强作用	(138)
五、放射增敏作用中巯基化合物的影响	(140)
(一) 放射增敏作用中 MISO 对巯基化合物的抑制	(140)
(二) 降低巯基在放射增敏作用中的影响	(140)
第二节 放射增敏剂对细胞 DNA 损伤、修复和膜的作用	(142)
一、放射增敏剂对细胞 DNA 损伤及修复作用的机制	(144)
(一) DNA 损伤及修复的研究方法	(144)
(二) 放射增敏剂对细胞 DNA 损伤及其修复作用的机制	(148)
二、放射增敏剂对膜的作用	(151)

第三节 潜在性致死损伤修复(PLDR)抑制剂的作用	(152)
一、PLDR	(152)
二、坪期修复 PLD 作用的机制	(153)
三、PLDR 抑制剂	(155)
第四节 生物还原作用机制.....	(156)
一、生物还原作用机制	(156)
二、致肿瘤组织乏氧,增强肿瘤疗效	(158)
(一) 破坏肿瘤血管	(158)
(二) 血管活性剂	(159)
(三) 改变血红蛋白与氧结合的能力	(159)
简要小结.....	(160)
参考文献.....	(160)

第五章 放射增敏剂的生物效应研究

第一节 生物效应研究目的及要求.....	(163)
一、放射增敏效应的研究设计	(163)
(一) 放射增敏剂	(163)
(二) 分子水平研究	(163)
(三) 细胞水平研究	(163)
(四) 整体研究	(164)
二、方法的选择	(164)
(一) 克隆生长法(以细胞存活曲线形式表达)	(164)
(二) 对组织反应的评分法	(165)
三、实验材料的选择	(166)
四、观察指标的选择	(167)
五、数据的处理及分析	(167)
第二节 研究方法与评价指标.....	(168)
一、离体细胞培养的实验技术	(168)
(一) 离体细胞的存活曲线	(168)
(二) 离体培养细胞的乏氧照射技术	(171)
(三) 放射增敏化合物的细胞生物学效应	(171)
二、多细胞球体培养实验技术及评价	(173)
(一) 多细胞球体培养技术	(173)
(二) 多细胞球体生长特点及其应用价值	(174)
三、实体瘤整体实验技术	(175)
(一) 可移植性实体瘤的应用	(175)
(二) 实体瘤的整体试验方法与评价指标	(176)
四、整体实验离体分析技术	(178)
五、治疗增益系数的测定	(180)

六、放射增敏研究中的其他有关技术	(180)
(一) ^{19}F 磁共振光谱测定	(180)
(二) 乏氧细胞的荧光测定方法	(181)
(三) MTT 方法	(181)
(四) 谷胱甘肽浓度及其测定	(182)
(五) 氧浓度的测定	(183)
(六) 放射敏感性研究的生物学技术	(183)
第三节 几种主要放射增敏剂的生物效应	(184)
一、MISO	(184)
二、RSU-1069 及其衍生物	(186)
三、SR-2508	(189)
四、Ro-03-8799	(189)
五、BSO	(190)
六、甘氨酸双唑钠	(191)
七、SR4233	(194)
八、AK-2123	(195)
第四节 提高放射增敏剂生物效应的方法——综合用药	(196)
一、亲电子增敏剂与巯基抑制或耗竭剂合用	(196)
二、两种不同性质的放射增敏剂合用	(197)
三、放射增敏剂与化疗药物合用	(197)
四、放射增敏剂与改变组织氧浓度的药物合用	(199)
第五节 计算机在放射增敏剂研究中的应用	(202)
一、放射增敏效应实验的数据处理	(202)
(一) 离体实验	(202)
(二) 整体实验	(205)
二、数据处理的全过程及 RADIOMED 软件介绍	(206)
(一) 数据处理的全过程	(206)
(二) Radiomed 软件包介绍	(207)
(三) Radiomed 软件包使用说明	(215)
简要小结	(219)
参考文献	(220)

第六章 放射增敏剂的临床应用

第一节 放射增敏剂的临床前药理、毒理及药代动力学的研究	(224)
一、一般药理研究	(224)
(一) 神经系统	(224)
(二) 心血管系统	(225)
(三) 呼吸系统	(225)
(四) 其他系统	(225)

二、毒理学研究	(225)
(一) 急性毒性试验	(225)
(二) 长期毒性试验	(225)
(三) 致突变试验	(226)
(四) 生殖毒性试验	(226)
三、药代动力学研究	(227)
第二节 临床治疗用放射增敏剂的基本要求和临床试用步骤	(228)
一、基本要求	(228)
二、临床试用步骤	(229)
第三节 临床试用的放射增敏剂	(230)
一、化学放射增敏化合物	(231)
(一) 甲硝唑	(231)
(二) 甘氨酸双唑钠	(232)
(三) MISO	(233)
(四) SR-2508	(237)
(五) Ro-03-8799	(239)
(六) AK-2123	(239)
(七) SR4233	(240)
(八) RK-28	(241)
(九) 卤代嘧啶	(242)
二、中草药	(242)
三、化疗药	(244)
(一) 5-氟脲嘧啶 5-Fu	(246)
(二) 顺铂	(247)
(三) 多柔比星(阿霉素)	(249)
(四) 其他	(249)
简要小结	(249)
参考文献	(250)

第七章 光动力学疗法与光增敏剂

第一节 光动力学疗法简介	(254)
一、光动力学疗法简史	(254)
二、光动力学疗法作用原理	(254)
三、光动力学疗法组成成分	(254)
(一) 氧	(254)
(二) 光	(254)
(三) 光增敏剂	(255)
四、理想的光增敏剂需具备的性质	(256)
(一) 光增敏剂应是单一的化合物	(256)

(二) 良好的光热稳定性和合适的光物理参数	(256)
(三) 能被肿瘤选择性摄取和浓集	(256)
(四) 能具有穿透肿瘤组织较深的作用	(256)
第二节 几种主要光增敏剂	(256)
一、血卟啉类光增敏剂	(256)
二、金属卟啉类光增敏剂	(257)
三、阳离子金属卟啉类光增敏剂	(257)
四、chlorin 类光增敏剂;Ce ₆ 和 Npe 6	(258)
五、m-THPC	(259)
六、苯并卟啉类光增敏剂	(260)
七、酞菁及金属酞菁光增敏剂	(260)
八、红紫素类光增敏剂	(262)
九、 δ -氨基乙酰丙酸	(262)
第三节 肿瘤光动力学疗法发展前景	(262)
简要小结	(263)
参考文献	(263)

第八章 放射增敏剂的研究趋势

一、生物还原剂的深入研究	(266)
二、减少肿瘤内乏氧细胞的措施	(267)
(一) 修饰肿瘤血流量以改善对实体瘤的疗效	(267)
(二) 利用能携带氧的化学修饰物质将氧带入肿瘤	(268)
三、综合用药的研究	(269)
(一) 不同作用机制或不同作用点放射增敏剂的综合应用	(269)
(二) 综合用药以降低毒副作用	(270)
(三) 放射治疗和化学抗癌药物的综合应用	(270)
四、肿瘤化学治疗中的放射增敏剂	(271)
五、化学增敏作用的研究	(273)
六、肿瘤基因治疗的近况	(273)
(一) 自杀基因治疗	(274)
(二) 以 P53-缺陷细胞为靶向的细胞毒病毒	(274)
(三) 分子免疫学(即肿瘤疫苗)	(274)
(四) 肿瘤抑制基因治疗	(275)
(五) 辐射诱导基因和细胞毒制剂相结合	(275)
(六) 靶向基因治疗	(275)
(七) 结语	(276)
简要小结	(276)
参考文献	(277)
附录 汉英对照索引	(280)

第一章

概 论

第一节 肿瘤临床治疗进展

一、概况

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的一大疾患。流行病学资料提示在发达国家和大多数发展中国家里,肿瘤在死因中名列第2位,仅次于心血管和脑血管疾病。据世界卫生组织报告,1996年全球癌症新发病数总计上升到900万,中国约为160万,其中死于肺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌和乳腺癌者占50%以上。男性癌症发病率前5位依次为肺癌、胃癌、结直肠癌、前列腺癌和口咽癌;女性癌症发病率的前5位依次为乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌和肺癌。自1980年以来肺癌在两性中的发病率均有明显增加。女性肺癌发病率已上升至第5位。

根据我国有关卫生机构的统计报道,从20世纪70年代至1996年,我国癌症的年发病数从不到100万上升到了160万以上,年死亡数从70余万上升至130万以上,占总死亡数的20%以上。每年的死亡者中,每4或5人中就有1人死于癌症,而在老年死亡者中,每3人中就有1人死于癌症。1996年死亡原因顺位在城市中癌症虽居第2位(130/10万),但与死因第1位的脑血管病(134/10万)相差无几,且明显高于心脏病(98/10万)。在农村中癌症死亡虽居第3位(104/10万),但与居第2位死因的脑血管病(110/10万)很接近,也明显高于居第3位的心脏病(69/11万)^[1]。

上海近18年肿瘤流行病学调查的结果:男性中肺癌仍居首位(66/10万),以下的顺序依次为胃(54/10万)、肝(35/10万)、大肠、食管。女性乳腺癌居首位(29/10万),以下的顺序依次为胃(25/10万)、肺(23/10万)、大肠、肝。发病率增长最明显的是大肠癌,男、女分别增长85%和78%,乳腺癌也增长37%,子宫内膜和卵巢癌自20世纪90年代增长速度加快。肺癌增长19%。此外,胆道癌和胰腺癌的发病率上升也较明显。前列腺癌和肾癌20世纪80年代中期开始上升。1972~1994年上海市区恶性肿瘤发病趋势分析揭示男性食管癌、胃癌和肝癌的下降在男性恶性肿瘤总发病率的降低中起了主要作用。20世纪70年代早期上述三种肿瘤占全部肿瘤发病的50.5%,而1993~1994年只占35.2%。女性中子宫颈癌下降了91%,同时食管、胃和肝癌的下降是女性恶性肿瘤总发病率降低的原因。食管癌男女下降分别为54%和53%,男性胃癌下降了19%。上海市每年死于癌症平均达2.3万人,约占总死亡者的24%^[2]。

在此相对短的时期内上海市区居民恶性肿瘤的发病率产生如此明显的变化,揭示了除了

肿瘤诊断和报告情况的改善外,居民生活方式和其他环境暴露的变化起着重要的作用。在肿瘤防治、研究中,应根据各部位肿瘤的特点,确定研究的重点和防治对策。

北京市比较了 1993~1994 年和 1982~1984 年的肿瘤流行病学调查结果:男性癌症发病率明显上升,由年平均 154/10 万上升到 178/10 万,女性由 141/10 万上升至 148/10 万。两性中同时出现上升趋势的癌症为肺癌和大肠癌。男性膀胱癌、肾癌,女性乳腺癌、卵巢癌也出现上升趋势。两性都出现明显下降趋势的癌症有食管癌、胃癌和宫颈癌。北京市前 10 位最常见的恶性肿瘤,男性依次为:肺癌、胃癌、肝癌、大肠癌、食管癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、输尿管癌、白血病。女性依次为:肺癌、乳腺癌、大肠癌、胃癌、肝癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、宫体癌、白血病。60 岁以下肿瘤的发病率小于 300/10 万,60 岁以上者则增至 500~1 000/10 万^[3]。

根据全国肿瘤防治研究办公室统计,死亡率最高的 10 种癌症依次为:胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、直肠癌、白血病、子宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、膀胱癌,占全部癌症死亡的 88.4%。癌症的死亡率不仅高居各种死因的第 2 或第 3 位,且在 35~54 岁年龄段中的死亡人口中一直均占各类死因之首,因此,对国家经济建设、科技发展、家庭和个人影响,以及经费负担等方面均较脑血管病和心脏病突出。为此,国家继续把常见恶性肿瘤的综合防治列入“九五”医学科技攻关计划重点项目之一。

目前,恶性肿瘤的治疗仍以手术、放射治疗和化学治疗为主。手术治疗是临床早、中期肿瘤得到根治的主要手段,但受到很多因素的限制。肿瘤切除不彻底易导致局部复发,因此为了尽可能彻底切除原发灶周围的显微病灶或邻近的淋巴转移灶,应扩大手术范围。但从远期疗效看,扩大手术切除范围不一定能提高手术治愈率。相反,因广泛破坏器官而遗留严重的功能缺损,可严重影响患者的生存质量。此外,有相当一部分患者在术前已有隐性远地转移存在,手术中在肿瘤局部的操作也可引起肿瘤细胞的播散。远地转移是手术治疗失败的重要原因,是单靠手术处理难以解决的。放射治疗与手术治疗同属局部治疗手段,历史悠久,疗效可靠,不良反应明确,大约能使 80% 以上的实体肿瘤得到不同程度的局部控制,治愈了不少早、中期患者。但有些肿瘤在接受高剂量照射后仍不能达到局部控制的目的。化学治疗既有全身作用也有局部作用,以全身作用为主。近年来,肿瘤的化学治疗发展很快,疗效也有明显提高。化学治疗(化疗)除了对少数有高度敏感性的肿瘤,如恶性淋巴瘤、精原细胞瘤、滋养叶肿瘤等肿瘤单独化疗可以达到局部控制外,其主要作用为辅助治疗,用以控制显微远地转移灶。因此在临床治疗中,应根据肿瘤所在的解剖部位、组织学类型、肿瘤的范围(临床分期)和患者的全身情况等因素来选择合适的治疗方案。

恶性肿瘤的治疗是一个复杂的过程。为了达到治愈的目的,既要消灭肿瘤原发病灶,又要根除可能存在的淋巴结转移灶或潜隐性远地转移灶,两者缺一不可。近代肿瘤学发展对治疗提出了更高的要求,在保证患者得到最高疗效的同时,还要保证患者在治疗后的生存质量,使肿瘤患者在治愈后能过上和正常人大致相同的生活。这是单一治疗手段所不能达到的,必须充分利用各种治疗手段的优点,进行科学的、合理的综合治疗。综合治疗是近代肿瘤治疗的趋势,是近代肿瘤治疗中的主要治疗形式。其原则是,大的原发肿瘤或淋巴结转移灶必须作手术切除或用放疗来控制;局部或区域性显微病灶亦能为放疗所控制;远隔的亚临床病灶主要用化疗来处理。综合治疗时可用两种或三种手段,常用的形式有手术和放疗的综合,手术和化疗的综合,放疗和化疗的综合或者手术、放疗和化疗的综合。

放射治疗增敏剂的应用是综合治疗的一部分,放射增敏作用主要是针对瘤内放射抗拒的那部分乏氧细胞而提出的,其在临床上应用研究虽进行了较长时间,但迄今在国际上仍未找到被公认的低毒有效的增敏剂。特别是在 21 世纪循证医学逐渐成为临床医学主流,任何经得起检验的增敏剂都难以脱离循证医学的评估与验证。

二、影响肿瘤放射效应的因素

放射对肿瘤细胞的作用是通过射线的直接和间接作用,对肿瘤细胞 DNA 造成损伤,使肿瘤细胞失去无限增殖的能力而实现的。因此,影响肿瘤放射效应的因素可以从射线本身的特性,肿瘤组织的特性和患者的临床情况三方面来考虑。

(一) 与肿瘤细胞有关的因素

1. 细胞分裂周期不同时相的影响

处于分裂周期不同时相的细胞其放射敏感性有很大的差异。V79 细胞单次照射 2Gy 后,抗拒时相细胞与敏感时相细胞生存比率的差异可达 5 倍之多。放射生物学研究已证实,M 期和 G₂ 后期的细胞最敏感,S 期和 G₀ 期细胞对放射抗拒。肿瘤组织的放射敏感性与分裂周期各个时相间的细胞比例及处于每一时相内的细胞总数有关。

2. 增殖分数的影响

不同的肿瘤组织其增殖分数变异很大,变动范围从 1% 以下到接近 100%。增殖分数的高低与肿瘤的组织学类型有关。在同一组织学类型的肿瘤内分化越差的肿瘤,其增殖分数越高。实验研究发现,在人的主要肿瘤中,增殖分数与放射敏感性有明显的相关关系。具有高增殖分数的肿瘤,如恶性淋巴瘤、小细胞肺癌、精原细胞瘤和神经母细胞瘤等,其放射敏感性高,低剂量照射就可达到局部控制。在同一组织学类型的肿瘤中生长快的比生长慢的有更大的放射敏感性。

3. 氧效应

射线的生物学效应受到氧的影响,细胞在有氧情况下照射时敏感性为严重缺氧时的 3 倍左右。氧是目前所知的最强的放射增敏剂。氧效应可用氧增比(oxygen enhancement ratio, OER)来表示。其定义为在乏氧与有氧情况下照射时产生相同生物效应所需剂量的比。用 X 线或 γ 线照射时,对大多数离体细胞系和整体组织而言,其氧增比在 2.6~3.3 之间。绝大多数正常组织内氧分压在 40mmHg^① 左右,处于氧合好的状态,而在大多数实体瘤内都有相当一部分细胞处于乏氧状态。实体瘤内出现乏氧细胞的机制有两个方面:一是由于肿瘤细胞无限制的分裂使部分细胞与毛细血管之间的距离超出了氧弥散的范围而处于乏氧状态;二是肿瘤血管内的血流不稳定,处于波动状态,可以发生间歇性血流停滞,使其供应区域内的肿瘤细胞处于短暂的乏氧状态。近来的研究发现,这两种机制在肿瘤组织内都可能存在,但其重要性可因肿瘤的不同而不同^[4]。肿瘤组织内乏氧细胞的存在是影响放射效应的一大因素。

4. 肿瘤体积及其生长方式的影响

对某一类型的肿瘤而言,体积的大小是影响放射效应的主要因素。肿瘤体积的大小与剂量呈正比关系,体积越大达到局部控制所需剂量也越高。上呼吸道鳞癌或乳腺癌的亚临床病灶照射剂量需要 46~50Gy,局部控制率才能达到 90% 以上。对临床可及的肿瘤局部控制所

^① 1mmHg=0.13kPa。