

2,2-二甲基四氢噻唑盐酸盐对小鼠移植肿瘤辐射敏感性的影响

李淑珍 程锦轩* 马惠珍** 俞秀兰 陆如山 (中国医学科学院放射医学研究所, 北京 100700)

提要 本文报道辐射防护剂 DMTD 对 3 种小鼠移植肿瘤辐射敏感性的影响。疗程结束后 1 d, DMTD 预防组与 ^{60}Co 对照组, DMTD 治疗组与肿瘤对照组比较, EAC 肿瘤细胞死亡率 (%) 分别为 16.5 ± 10.6 和 7.6 ± 4.0 , 9.4 ± 4.7 和 4.7 ± 2.9 差异显著, 而 S180 瘤重、EAC 腹水重、L615 脾重以及存活时间均无明显差异。照射结束后 2 周, DMTD 预防组中有 2/7 只 S180 小鼠肿瘤消失, DMTD 预防组和治疗组尸解瘤重与相应对照组比较有差异。结果表明, DMTD 不仅不减低 S180、EAC 和 L615 的辐射敏感性和无促瘤作用, 而且对 S180 和 EAC 似有抑瘤与增强辐射敏感性的作用。

关键词 2,2-二甲基四氢噻唑盐酸盐; 肉瘤 180; 艾氏腹水癌; 网织细胞白血病 615; 辐射敏感性

2,2-二甲基四氢噻唑盐酸盐 (DMTD) 对致死剂量照射的动物有良好的辐射防护作用, 肿瘤患者在放疗中合用 DMTD 可防治血液白细胞总数下降⁽¹⁾。抗辐射药物试用于放疗防治放射反应时, 必须以不影响肿瘤的放疗效果为前提。因此, 药物对肿瘤辐射敏感性是否有影响就成为临床取舍该药的重要依据。本文报告 DMTD 对 3 种小鼠移植肿瘤辐射敏感性影响的结果。

材 料 和 方 法

1. 动物和肿瘤 昆明种及 615 纯种小鼠, 体重 18-25 g, ♂ ♀ 皆有。三种移植肿瘤为: 肉瘤 180 (S180)、腹水型艾氏腹水癌 (EAC) 和网织细胞白血病 (L 615)。

2. 药物 DMTD 由本所药物室合成⁽¹⁾, 用前配成水剂, 供 ip。

3. 照射条件 肿瘤部位或小鼠中线与 ^{60}Co 源距离为 1-1.5 m, 剂量率 40.6-81.3 R/min。将荷 S180 和 EAC 小鼠置于 Pb 盒内, 对肿瘤行局部照射, 每 d 照射 1 次, 每次照射剂量分别为 12 和 3 Gy, 每周分别连续照射 5 和 4 d, 共两周, 两周间隔分别为 2 和 1 d, 累积剂量分别为 120 和 24 Gy。荷 L615 小鼠为

全身照射, 每 d 照射 1 次, 每次照射 1.6 Gy, 每周连续照射 5 d, 共 2 周, 两周间隔 1 d, 累积剂量为 16 Gy。

4. 实验 实验分为 4 组, A) DMTD 预防组, 于每次照射前 15 min ip DMTD, S180 和 EAC 小鼠 ip 125 mg/kg, L615 小鼠 ip 250 mg/kg; B) DMTD 治疗组; C) ^{60}Co 对照组, 于每次照射前 15 min ip 与药物同容量的生理盐水; D) 肿瘤对照组; B 与 D 两组皆不经照射, 分别 ip DMTD 和生理盐水, 剂量和次数分别与 A, C 两组相同。3 种小鼠肿瘤移植与观察方法如下:

4.1 小鼠 S180 用脱毛剂将小鼠右腋部和右侧胸部的毛脱掉。在无菌条件下, 取移植后 7-10 d 生长良好的瘤组织, 以生理盐水制成瘤细胞悬液 (1:4)。给每鼠右腋窝 sc 接种 0.2 ml。接种后同笼饲养 10 d, 选择肿瘤生长旺盛而健康情况较好的小鼠, 按肿瘤大小配对分为 4 组, 各组按上述方法给药或照射。照射结束后 1 d 杀死, 秤体重和瘤重。另有一批实验在照射结束后, 观察小鼠的存活时间、肿瘤体积的动态变化和死后瘤重, 瘤体积按 $V = abc\pi/6$ 计算⁽²⁾, V 为瘤体积 (cm^3), a, b, c 为三个方向的长度 (cm)。

4.2 小鼠 EAC 取接种后 7 d 左右、乳白色的腹水, 每鼠 ip 0.2 ml 后, 按体重随机分为 4 组。接种后 1 d 开始给药或照射。疗程结束后 1 d, 吸取腹水秤重。吸腹水 20 μl 以 0.05% eosin 生理盐水 1.98 ml 稀释, 计数活和死瘤细胞数。此外, 另有两批实验在照射结束后观察小鼠存活时间。

4.3 小鼠 L 615 取移植后 5-6 d 的 L 615

1980 年 9 月 17 日收稿 1981 年 6 月 8 日修回

* 中国医学科学院基础医学研究所

** 中国医学科学院首都医院

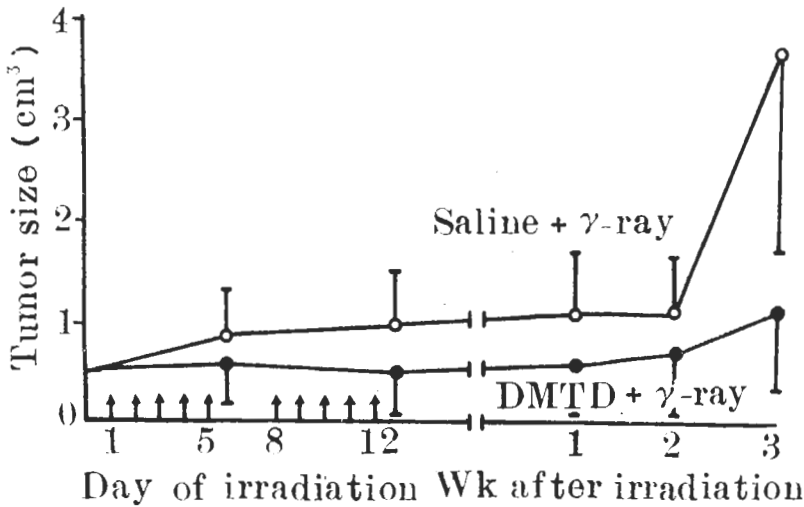


Fig 1. Effects of DMTD on tumor sizes of S180 mice irradiated 12 Gy (arrow) 5 times a wk \times 2 wk. Mice ip DMTD 125 mg/kg 15 min before each irradiation. $N=3-9$. $\bar{x} \pm SD$

小鼠脾脏制成瘤细胞悬液(2×10^7 细胞/ml), 每鼠右上肢腋部 sc 0.1 ml, 按体重随机分为 4 组. 接种后 1 d 开始给药或照射. 有部分实验在疗程结束后 1 d 将小鼠处死秤脾重. 另有一部分实验观察小鼠存活时间.

结 果

1. DMTD 对小鼠 S180 的影响 照射(或 DMTD 治疗)结束后 1 d, A 与 C, B 与 D 组比较瘤重无显著差异(表 1). 另一批实验, 于疗程结束后, 进行长期观察, 结果指出: A 与 C 组, B 与 D 组比较小鼠存活时间虽无差异, 但死亡小鼠的瘤重差异显著(表 2). A 组肿瘤体积各时相点均较 C 组小, 但差异不显著(图

Table 1. Effect of DMTD 125 mg/kg ip 15 min before each irradiation (12 Gy/d, 5 d/wk \times 2 wk) on mouse S180. $\bar{x} \pm SD$

Group	Drug	Irradiation	Mice	Tumor size (cm ³) before Rx	Tumor wt (g) 1d after Rx
A	DMTD	Yes	36	1.1 \pm 0.4	1.2 \pm 0.7
C	saline		38	1.2 \pm 0.5	1.3 \pm 0.1
B	DMTD	No	37	1.1 \pm 0.4	3.9 \pm 1.8
D	saline		37	1.1 \pm 0.4	4.9 \pm 2.8

1). 肉眼观察发现, A 组于照射结束后第 2 周有 2/7 只鼠肿瘤消失, 至第 3 周死亡 1 鼠, 剩余的 6 鼠中有 3 鼠肿瘤消失, 直至死亡时此 3 鼠仍有 2 鼠未见复发, 其死因可能是辐射损伤. 这些结果说明, DMTD 对小鼠 S180 具有增加肿瘤组织辐射敏感性的作用, 对 S180 似有抑制作用.

2. DMTD 对小鼠 EAC 的影响 A 与 C 组, B 与 D 组比较, 存活时间和腹水重量均无明显差异, 而肿瘤细

胞死亡率差异显著(表 3), 故 DMTD 对 EAC 似有某些抑制作用, 对 EAC 辐射敏感性似有增强.

3. DMTD 对小鼠 L615 的影响 在照射结束后 1 d, A 与 C 以及 B 与 D 组间的脾重和平均存活时间差异均不显著(表 4).

讨 论

近年来, 抗辐射药物用于改进恶性肿瘤放疗方面取得一些进展. 许多作者对抗辐射药物是否影响肿瘤生长和辐射敏感性的问题极为关

Table 2. Effect of DMTD 125 mg/kg ip 15 min before each irradiation (12 Gy/d, 5 d/wk \times 2 wk) on mouse S180. $N=9$. $\bar{x} \pm SD$

Group	Drug	Irradiation	Tumor size (cm ³) before Rx	Tumor wt (g) after death	Survival time (d)
A	DMTD	Yes	0.5 \pm 0.2	4.6 \pm 2.8**	41 \pm 12
C	saline		0.5 \pm 0.2	8.4 \pm 2.4	43 \pm 11
B	DMTD	No	0.5 \pm 0.3	14.1 \pm 3.0*	26 \pm 5
D	saline		0.5 \pm 0.2	18.3 \pm 4.6	28 \pm 5

* 3 mice with regression of tumors were excluded. * $P < 0.05$

Table 3. Effect of DMTD 125 mg/kg ip 15 min before each irradiation (3 Gy/d, 4 d/wk × 2 wk) on mouse EAC. Number of mice in parenthesis, $\bar{x} \pm SD$. * $P < 0.01$

Group	Drug	Irradiation	Wt of ascitic fluid (g)	Death rate of tumor cells(%)	Survival time (d)
A	DMTD	Yes	1.7 ± 1.4 (17)	16.5 ± 10.6*(17)	14.3 ± 4.4 (17)
C	saline		2.4 ± 1.5 (18)	7.6 ± 4.0 (18)	13.0 ± 1.6 (20)
B	DMTD	No	6.5 ± 2.8 (18)	9.4 ± 4.7*(18)	11.9 ± 3.5 (9)
D	saline		7.4 ± 3.5 (17)	4.7 ± 2.9 (17)	11.4 ± 0.7 (19)

Table 4. Effect of DMTD 250 mg/kg ip 15 min before each irradiation (1.6 Gy/d, 5 d/wk × 2 wk) on mouse L615. Number of mice in parenthesis, $\bar{x} \pm SD$.

Group	Drug	Irradiation	Spleen wt (mg)	Survival time (d)
A	DMTD	Yes	21 ± 4 (25)	12.3 ± 2.8(23)
C	saline		21 ± 4 (23)	13.5 ± 1.7(23)
B	DMTD	No	376 ± 109(37)	6.2 ± 0.7(29)
D	saline		431 ± 128(36)	5.9 ± 0.5(30)

注⁽³⁻⁵⁾。但由于实验方法不同，其结果也不一致⁽⁶⁾，例如，给肺腺瘤的小鼠于照射前 15 min 注射 WR-2721，对肿瘤的防护作用较低，但给药时间提前到 90 min 时，对肿瘤就有较高的防护作用⁽⁷⁾。我们模拟临床肿瘤放疗的照射方法，在分次重覆照射的条件下，所获得的实验资料为肿瘤患者使用 DMTD 防治放疗、化疗所致

的白细胞低下症提供一些依据。

致谢 林汉、胡璧教授及宋小英同志对本文提出宝贵意见，田世安同志协助照射工作。

参 考 文 献

- 1 宋小英、宋永良、李淑珍、薛培刚、黄琪、李美佳、胡璧、饶尔昌、陆如山。中国医学科学院学报 1979 年 12 月；1(2):147
- 2 築山 巖。日本医学放射線学会杂志 1976 年 7 月；36(7):652
- 3 Phillips TL. *Cancer* 1977 Feb; 39(2):987
- 4 Maisin JR, Collier ML, Mattelin G. Radioprotectors and radiotherapy of cancer. In: *Modification of radiosensitivity of biological systems*. Vienna: IAEA, 1976:89-102
- 5 Apffel CA, Walker JE, Issarescu S. *Cancer Res* 1975 Feb; 35(2):429
- 6 Moulder JE, Lo PS, Fischer JJ. *Cancer Treat Rep* 1977 Aug; 61(5):825
- 7 Yuhas JM. *J Natl Cancer Inst* 1973 Jan; 50(1):69

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Mar; 3(1):45-48

EFFECTS OF 2,2-DIMETHYLTHIAZOLIDINE HYDROCHLORIDE ON THE RADIOSENSITIVITY OF TRANSPLANTABLE MOUSE TUMORS

LI Shu-zhen, CHENG Jing-xuan, MA Hui-zhen, YU Xiu-lan, LU Ru-shan
(Institute of Radiomedicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100700)

ABSTRACT This paper presents the effects of 2,2-dimethylthiazolidine-HCl (DMTD), a radioprotective agent, on cancer radiosensitivity. The weights of tumor masses of sarcoma 180, measured 1 d after the completion of irradiation,

showed no difference between DMTD-protected and nonprotected groups. The regression of S180 was observed in 2/7 DMTD-protected mice 2 wk after the completion of exposure. Meanwhile, the average weights (g) of tumor masses of

S180 were $4.6 \pm$ (SD) 2.8 and 8.4 ± 2.4 ($P < 0.05$) in DMTD-protected and non-protected mice, 14.1 ± 3.0 and 18.3 ± 4.6 ($P < 0.05$) in DMTD-treated and controlled mice, respectively after death. The death rates (%) of Ehrlich ascites tumor cells (EAC) were 16.5 ± 10.6 and 7.6 ± 4.0 ($P < 0.01$) in DMTD-protected and non-protected mice, respectively, and 9.4 ± 4.7 and 4.7 ± 2.9 ($P < 0.01$) in DMTD-treated and controlled mice, respectively. The weights (g) of ascitic fluid were 1.7 ± 1.4 and 2.4 ± 1.5 ($P > 0.05$) in DMTD-protected and nonprotected mice, respectively, 6.5 ± 2.8 and 7.4 ± 3.5 ($P > 0.05$) in DMTD-treated and controlled mice, re-

spectively. DMTD showed no significant effect on the weight of spleen and the average survival time in reticular-cell leukemia of mice (L615). These data suggest that DMTD neither decreased the radiosensitivity of S180, EAC and L616, nor enhanced the growth of these transplantable mouse tumors. On the contrary, DMTD exerted some inhibitory effects on tumor cell growth of S180 and EAC, and rendered the tumor cells more sensitive to irradiation.

KEY WORDS 2,2-dimethylthiazolidien-HCl; sarcoma 180; Ehrlich ascites tumor; reticular-cell leukemia 615; radiosensitivity