

文章编号: 1007-4627(2003)04-0281-03

$^{12}\text{C}^{6+}$ 离子辐照小鼠 Lewis 肿瘤的研究*

李文建¹, 郭红云², 李德杏², 党秉荣¹, 马秋峰¹,
周利斌¹, 王 潇¹, 郝冀芳¹, 毛淑红¹

(1 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2 甘肃省医学科学研究所, 甘肃 兰州 730050)

摘 要: 研究了 HIRFL 提供的 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子辐照 $\text{C}_{57}\text{BL}/6\text{J}$ 小鼠右后腿移植的 Lewis 肿瘤的生长延迟和碳离子辐照对 Lewis 肿瘤小鼠寿命的延长. 结果表明, 碳离子照射的小鼠肿瘤生长体积明显地小于对照的体积. 在剂量相同、分次数辐照越多时, 肿瘤生长就越缓慢, 肿瘤抑制就越高. 在辐照分次数相同时, 不同剂量对受照肿瘤生长体积未产生差异. 在 $4\text{ Gy}\times 3$, $8\text{ Gy}\times 3$ 和 $12\text{ Gy}\times 2$ 组 3 种辐照剂量下, 小鼠寿命的 P 值小于 0.05; 可知小鼠的寿命延长具有统计学意义.

关键词: $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子; 小鼠肿瘤; 生长延迟; 小鼠寿命

中图分类号: Q691 **文献标识码:** A

1 引言

尽管用离体培养细胞进行实验具有许多优点, 对进行肿瘤放射生物学基础实验研究, 改进放射治疗效果措施等都有重要作用. 但要真正解决临床放射治疗的相应方法或制剂, 还必须进行动物实体瘤的整体试验, 以提供更接近临床实际的实验资料.

近年来, 有关重离子束以治疗病人临床试验为目的的辐射动物实验的研究信息有限, 而获得的大部分资料为离体(细胞)数据. 在国际上, 日本 NIRS 和德国 GSI 有过重离子辐射动物实验的研究报道^[1, 2]. 在国内, 中国科学院近代物理研究所是开展重离子辐射动物实验研究的唯一单位, 着重研究了重离子对荷瘤小鼠的单一效应^[3-5]以及重离子辐射哺乳动物细胞的生物效应^[6]. 本文继以前的工作, 从重离子(碳)辐射荷瘤小鼠肿瘤的生长延迟和小鼠寿命的分次效应上进行了研究和讨论.

2 材料与方法

2.1 实验材料

动物 $\text{C}_{57}\text{BL}/6\text{J}$ 纯系小鼠, 体重 18—22 g, 雌雄

各半, 购自中国军事医学科学院实验动物中心和甘肃省医学科学研究所实验动物中心. 肿瘤模型选 Lewis 肺癌瘤株, 引自中国医学科学院肿瘤研究所. 取接种 Lewis 肿瘤第 10 d 小鼠, 在无菌条件下, 将生长良好的瘤组织取出, 加少量生理盐水研磨, 过筛. 稀释细胞数至 3.6×10^9 cells/L, 接种于小鼠右后肢, 每只 0.2 ml.

动物分组: 接种后第 8 d 挑选肿瘤直径约为 7 mm 小鼠若干只, 随机分为 7 组, 每组 10 只, 雌雄各半; 分别为对照组(control)、3 次照射组(剂量为 4 和 8 Gy)和 2 次照射组(剂量为 6 和 12 Gy).

2.2 照射实验及处理

$^{12}\text{C}^{6+}$ 离子由中国科学院近代物理研究所的兰州重离子加速器(HIRFL)产生, 引出能量为 80 MeV/u, 该能量经降能后辐照小鼠的能量分别是 48.76 MeV/u (水中射程为 7.0 mm)和 74 MeV/u (水中为 15.5 mm), 而且采用了射程调制器来获得展宽 Bragg 峰. 第一次与第二次辐照的间隔时间为 62 h, 第二次与第三次辐照的间隔时间为 24 h; 剂

收稿日期: 2003 - 05 - 21; 修改日期: 2003 - 07 - 16

* 基金项目: 中国科学院院长特别支持基金资助项目(TB990601)

作者简介: 李文建(1959—), 男(汉族), 河北辛集人, 研究员, 博士生导师. 从事辐照生物学研究.

量率为 3 Gy/min.

照射处理后, 每 3 d 逐一测量每只小鼠肿瘤的最大垂直高、长、宽的直径, 按 $V = \text{长} \times \text{宽} \times \text{高} / 2$ 计算肿瘤体积. 观察肿瘤生长延迟: 开始照射时体积为 X , 待长到 $X+Y$ 时 (Y 为任意确定值), 照射组的天数减去对照组的的天数, 即为生长延迟. 小鼠生命延长率 = $1 + (\text{照射组} - \text{对照组}) / \text{对照组}$.

3 结果与讨论

图 1 给出了小鼠 Lewis 肿瘤受照后的生长时间 (t) 与体积 (V) 的关系, 并对实验数据采用玻尔兹曼拟合. 在 21 d 中, 碳离子照射的小鼠肿瘤体积明显地小于对照的体积, 而且从图 1 可知, 在分 2 次照射而条件相同时, 不管总剂量是 12 Gy 还是 24 Gy, 其辐照肿瘤的生长体积几乎是相同的. 对于分 3 次照射的情况, 其结果与分 2 次的基本相同 (见图 1). 也就是说, 如果辐射分次相同, 不同剂量不会使 21 d 内生长的被照肿瘤体积产生差异. 此外, 表 1 列出了碳离子相同剂量、不同分次的小鼠 Lewis 肿瘤生长延迟的比较. 为了研究不同分次、相同剂

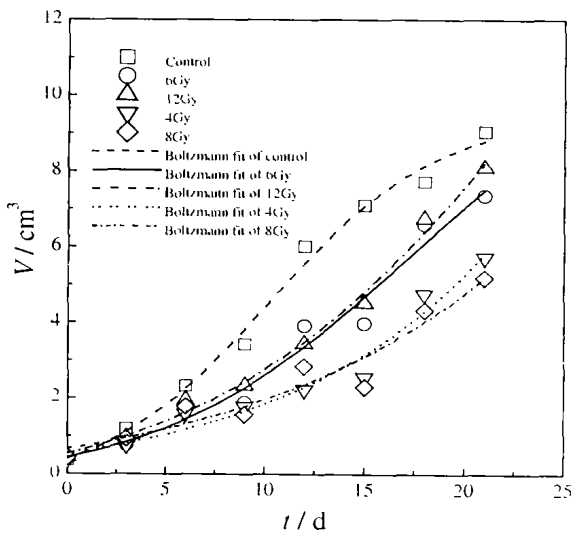


图 1 2 次 6 和 12 Gy 及 3 次 4 和 8Gy $^{12}\text{C}^{6+}$ 辐照小鼠 Lewis 肿瘤的时间-体积曲线

量对辐照小鼠肿瘤的影响, 从图 1 分 2 次照射和分 3 次照射的结果得到 5 倍、10 倍、12 倍起始体积肿瘤 (0.4 cm^3) 时的信息给在表 1 中. 在 $4 \text{ Gy} \times 3$ 与 $6 \text{ Gy} \times 2$ 之间比较以及在 $8 \text{ Gy} \times 3$ 与 $12 \text{ Gy} \times 2$ 之间比较, 显见分 3 次辐照的肿瘤生长延迟 (d) 几乎是 2 次辐照的两倍. 结果意味着同一剂量分次数照射越

多, 肿瘤抑制就越高, 这对制定肿瘤治疗方案是有意义的.

表 1 不同分次、相同剂量的碳离子辐照小鼠 Lewis 肿瘤的生长延迟比较

组别	肿瘤生长时间/d	肿瘤生长延迟/d
<u>5 倍于起始体积的肿瘤 (2.0 cm^3)</u>		
Control	5.49	
$4 \text{ Gy} \times 3$	10.85	5.36
$6 \text{ Gy} \times 2$	8.17	2.68
$8 \text{ Gy} \times 3$	10.31	4.83
$12 \text{ Gy} \times 2$	7.60	2.11
<u>10 倍于起始体积的肿瘤 (4.0 cm^3)</u>		
Control	9.31	
$4 \text{ Gy} \times 3$	17.32	8.01
$6 \text{ Gy} \times 2$	13.52	4.22
$8 \text{ Gy} \times 3$	17.91	8.60
$12 \text{ Gy} \times 2$	13.24	3.93
<u>12 倍于起始体积的肿瘤 (4.8 cm^3)</u>		
Control	10.74	
$4 \text{ Gy} \times 3$	19.10	8.36
$6 \text{ Gy} \times 2$	15.27	4.53
$8 \text{ Gy} \times 3$	20.24	9.50
$12 \text{ Gy} \times 2$	14.91	4.17

碳离子辐照对 Lewis 肿瘤小鼠寿命的影响如表 2 所示. 在 $4 \text{ Gy} \times 3$, $8 \text{ Gy} \times 3$ 和 $12 \text{ Gy} \times 2$ 组, 小鼠寿命的 P 值小于 0.05; 可知它们的寿命延长具有统计学意义, 而 $6 \text{ Gy} \times 2$ 没有统计学意义 ($P > 0.05$). 表明碳离子辐照在 $4 \text{ Gy} \times 3$, $8 \text{ Gy} \times 3$ 和 $12 \text{ Gy} \times 2$ 能够显著延长小鼠的寿命, 其中 $4 \text{ Gy} \times 3$ 为极显著, 使荷瘤小鼠寿命延长率达到 136.5% 的水平.

表 2 碳离子辐照对 Lewis 肿瘤小鼠寿命的影响

分次	剂量/Gy	寿命/d	寿命延长率 (%)	P
	Control	30.7 ± 5.8	100.0	
3	4	41.9 ± 10.4	136.5	< 0.01
3	8	36.3 ± 3.3	118.2	< 0.05
2	6	37.4 ± 9.2	121.8	> 0.05
2	12	36.6 ± 3.6	119.2	< 0.05

值得指出的是,在碳离子辐照荷瘤小鼠肿瘤的本实验中,4 Gy×3 辐照与其它组别比较,不仅表现出肿瘤生长体积延迟天数较高,而且小鼠寿命也

较长,因此本实验证实 4 Gy×3 辐照模式可以作为今后肿瘤治疗实验的最佳参考方案之一。

参 考 文 献:

- [1] Ando K, Koike S, Iizuka M, *et al.* Effect of High LET Radiation on Murine Skin and Tumors [A]. Proceeding of the Third Workshop on Physical and Biological Research with Heavy Ions [C]. Chiba, Japan, 1993, 61.
- [2] Zacharias T, Dörr W, Enghardt W, *et al.* Acute Response of Pig Skin to Irradiation with ^{12}C -ions or 200 kV X-rays [M]. GSI Scientific Report, April 1997, 1-24.
- [3] Li Wenjian, Wei Zengquan, Li Qiang, *et al.* Inhibition of Mouse Tumors by Heavy Ion Irradiation [J]. Nuclear Science and Techniques, 2000, 11(1): 22.
- [4] 李文建, 张晓文, 郭红云等. $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束局部照射小鼠后的存活及血象变化 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 1999, 19(1): 31.
- [5] 李文建, 张晓文, 郭红云等. 氧离子辐射对荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 1998, 18(6): 406.
- [6] 李文建, 周光明, 卫增泉等. 重离子辐射哺乳动物细胞敏感性的分子机理 [J]. 原子核物理评论, 2003, 20(1): 42.

Study of Mouse Lewis Tumors by $^{12}\text{C}^{6+}$ Ion Radiation*

LI Wen-jian¹, GUO Hong-yun², LI De-xing², DANG Bing-rong¹,

MA Qiu-feng¹, ZHOU Li-bin¹, WANG Xiao¹,

HAO Ji-fang¹, MAO Shu-hong¹

(1 *Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

2 *Gansu Academy of Medical Sciences, Lanzhou 730050, China*)

Abstract: Growth delay of the transplantable Lewis tumors growing in right hind legs of C₅₇ BL/6J mice and life prolongation of the mice with Lewis tumors were investigated after $^{12}\text{C}^{6+}$ ion radiation at HIRFL. The results show that growth volumes of the mouse tumors following carbon radiation are distinctly less than control during 21 days; the more fractions of radiation with same doses, the slower growth of tumors and the higher inhibition of tumors; different doses with the same fractions of radiation does not induce difference for growth volume of the irradiated tumors; among 4 Gy×3, 8 Gy×3 and 12 Gy×2 groups *P* values of the mouse life are less than 0.05 and it indicates that their life prolongation has statistical significance.

Key words: $^{12}\text{C}^{6+}$ ion; mouse tumor; growth delay; mouse life

* **Foundation item:** President Special Foundation, Chinese Academy of Sciences (TB990601)