

磷³²P 玻璃微球抗肿瘤作用的实验研究

汪永跃 王大章 郑光勇 毛祖彝

摘要 磷³²P 玻璃微球 (³²P-GMS) 是一种新的放射性治疗药物。作者采用集落形成试验及间质注射方法,观察了³²P-GMS 对人舌鳞癌 Tca8113 细胞系及小鼠 S180 实体瘤的作用,³²P-GMS 在体内、体外均有明显的抑瘤作用,随着剂量增加,效应增强。

关键词 ³²P-GMS 药理学 抗肿瘤药 口腔肿瘤 肉瘤

磷³²P 玻璃微球 (³²P-GMS) 是一种新的介入放射治疗药物¹,与放射性核素胶体和其它核素微球相比,具有较好的物理性质和较高的化学稳定性。本文旨在利用作者与中国核动力院第一研究所共同研制的³²P-GMS,探讨其体外对人舌鳞癌 Tca8113 细胞系及间质注射对 S180 实体瘤的作用特点,为进一步的基础与临床研究提供参考。

1 材料和方法

1.1 体外试验

1.1.1 细胞系:人舌鳞癌 Tca8113,引自华西医科大学口腔医学院中心实验室。试验使用指数生长期细胞。

1.1.2 药物:³²P-GMS(热球),三批活度分别为 217, 811, 790 MBq/g;磷³²P 玻璃微球 (³²P-GMS,冷球),均由中国核动力院第一研究所提供。平阳霉素,天津河北制药厂生产(批号:910105)。

1.1.3 集落形成试验:采用集落贴壁培养法。试验分空白对照组、阴性对照组、阳性对照组及 5 个试验组。每试验组设 3 个培养瓶,对照组瓶数为试验组瓶数 × 试验组数。空白对照组给相同体积的培养基,阴性对照组为与试验组微球重量相同的冷球;阳性对照组为平阳霉素,终浓度为 0.08 μg/ml;试验组为热球,剂量见表 1,组间比为 1/10。每瓶接种细胞共 500 个,加药物后于 5% CO₂, 37℃ 孵育箱中静置 2 周。Gmsa 染色后计数含 50 个细胞以上集落,计算集落抑制率及药物半数抑制浓度 (IC₅₀),并进行显著性检验。试验药物为持续暴露,共重复 3 次。

1.2 间质注射抗肿瘤试验

1.2.1 动物:ICR 种小鼠 64 只,体重 18~20 g,雌性,

由四川省医科院实验动物中心提供。

1.2.2 瘤株:小鼠 S180,腹水型,由华西医科大学肿瘤研究所提供。

1.2.3 药物:³²P-GMS,比活度 1 × 10³ MBq/g,由中国核动力院第一研究所提供;丝裂霉素 C(MMC),日本 KYOWA 公司生产(批号:819ABB);医用甘油,符合中国药典标准。

1.2.4 试验根据 1978 年全国抗癌药物研究协作会议规定的抗癌药筛选规程设计。选择腹腔接种 S180 瘤 9 d 的 ICR 种小鼠,颈椎脱臼处死小鼠后腹部消毒,抽取腹水,加平衡液配制成 1 × 10⁷ 个/ml 的细胞悬液,无菌条件下于小鼠右腋下注射 0.2 ml 瘤细胞悬液,4 d 后肿瘤长大直径约 0.5 cm 时,小鼠肿瘤模型建立。动物按体重随机分为空白对照组、标准对照组及 3 个试验组,每试验组小鼠 10 只,对照组 17 只。空白对照组小鼠注射等体积生理盐水,标准对照组腹腔注射 MMC,0.016 mg/只,隔天一次,共 6 次,试验组瘤内及瘤周注射³²P-GMS 甘油混悬液,组间剂量比为 1/3。接种后第 15 d 处死动物,解剖肿瘤,称重,计算瘤重抑制率。并进行显著性检验。

2 结果

2.1 ³²P-GMS 对人舌鳞癌 Tca8113 的作用

从表 1 及图 1 看出,³²P-GMS 在 9.25 × 10⁻² MBq/瓶以上剂量时,对肿瘤细胞有杀伤作用,与阴性对照组相比,差异有显著性意义 (P < 0.01);随着剂量的递增,其集落抑制率逐渐增高,剂量效应曲线呈 S 形。作图法 IC₅₀ 值为:9.1 × 10⁻² MBq/瓶。

本研究获国家教委博士点基金资助(910009)

作者单位:610041 华西医科大学口腔医学院

表 1 ^{32}P -GMS 对人舌鳞状细胞癌 Tca8113 的作用

组别	样本数	剂量	集落数	集落抑制率 %	存活分数	P 值
空白对照组	7		559 ±38			
阴性对照组	7		477 ±27	15	85	
阳性对照组	7	0.08	291 ±62	39	61	<0.01
试验组	3	9.25×10^{-4}	567 ±30	-19	119	>0.05
试验组	3	9.25×10^{-3}	468 ±54	2	98	>0.05
试验组	3	9.25×10^{-2}	153 ±32	68	32	<0.01
试验组	3	9.25×10^{-1}	82 ±12	83	17	<0.01
试验组	3	9.25×10^0	16 ±5	97	3	<0.01

阳性对照组剂量单位为 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 余为 MBq/瓶。P 值为与阴性对照组比较。

表 2 ^{32}P -GMS 间质注射对小鼠移植瘤 S180 的作用

组别	动物数		体重		瘤重(g)	抑瘤率	P 值
	开始	最后	开始	最后			
空白对照组	17	17	20	28	1.18 ±0.35		
标准对照组	17	17	20	24	0.47 ±0.16	60	<0.01
治疗组							
1.85 MBq/只	10	9	20	23	0.69 ±0.16	42	<0.01
5.55 MBq/只	10	10	20	25	0.47 ±0.13	60	<0.01
16.65 MBq/只	10	9	20	25	0.21 ±0.10	82	<0.01

2.2 ^{32}P -GMS 间质注射对小鼠移植瘤 S180 的作用

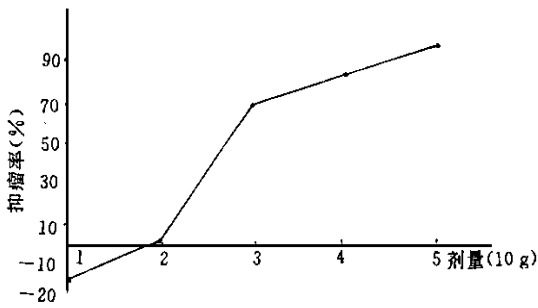


图 1 ^{32}P -GMS 体外试验剂量效应曲线

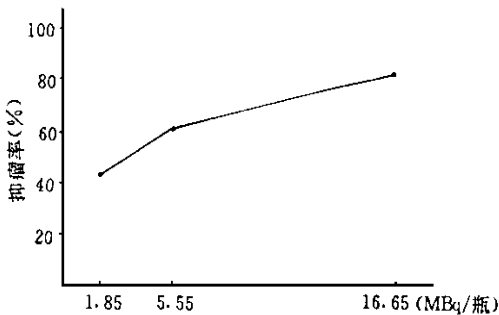


图 2 ^{32}P -GMS 间质注射剂量效应曲线

从表 2 看出, ^{32}P -GMS 注射对 S180 实体瘤有明显

的抑制作用,与空白对照组相比有显著性差异 ($P < 0.01$),随着剂量的增加,抑瘤率增高(见图 2)。

3 讨 论

如何提高射线对肿瘤的杀伤作用而同时又不使周围正常组织严重破坏,是放射治疗的关键问题。在放射性核素间质注射放疗中,组织受照均匀,且在较短时间内连续接受大剂量的照射,病变周围正常组织则很少,从而较大程度地提高放射治疗比。 ^{32}P -GMS 有颗粒大小均匀,无游离核素存在,发射纯 β 射线,能量较高及半衰期适度等特性,克服了以往胶体颗粒大小不均匀,化学稳定性差等缺陷²,可望改善及提高核素间质注射放疗疗效,减少并发症。

从本实验结果来看, ^{32}P -GMS 在一定剂量以上时,对人舌鳞癌 Tca8113 有抑制作用;且随着剂量增加,疗效增强。但在较低剂量组出现了集落抑制率为负值的现象,其原因有待进一步研究。

(下转第 246 页)

借助标准人工牙列塑胶阴模组合分段排牙板,进行快速口内排牙。本法充分利用患者自身颞颌关节这一天然“架”,在分段排牙后,又能作个别牙的调整。排牙过程在边排边试边调中完成,更能符合个体生理特性和美学要求。标准人工牙列的确定,选择人群中占多数²的圆形牙弓,居方形和尖形牙弓之间。上颌弓宽度选择在 45~55 mm 区间³。纵、横曲线和平衡均以教科书为准⁴。选择为临床修复满意者的牙列样本。排牙板制作材料为口腔常用修复材料,符合生物学性能和卫生要求。

3.2 活动排牙板制作全口义齿的颌位

本法借助咬合排牙板,在求正中关系的同时排列下后牙或上后牙,随即在口内试戴验证,一般均能一次顺利求得正中颌位的咬合关系。偶尔有误者,可很容易将其重新塑形。义齿的最后完成仍为热凝塑胶材料,远期效果与常规制作法一样。

3.3 本法的适应范围和调磨

本法能适应较大多数全口义齿修复的患者,减数、增数的排牙可直接用红蜡粘接排牙。颌关系严重异常者不宜用本法。一种型号排牙板可作同型号人工牙的任何一种牙弓形态的排列。人工牙的大小形态越精

确,越易在排牙板内就位良好,调磨也越少。

3.4 本法应用价值评估

该法易掌握,凡具常规制作基础者均能学习应用。排牙板取材方便,结构制作简单,可由医生自制,也可由厂家成套生产。省去全口义齿制作中上架的程序。熟练掌握该法后,能明显地提高制作速度和减少患者复诊次数,方便患者。适合基层医院采用,和进一步改进完善。

(承蒙华西医科大学口腔医院余淑尧教授、肖茂春副教授指导,在此致谢)

4 参考文献

- 1 孙少宣. 圆形曲面板在总义齿排牙中的应用和评价. 华西口腔医学杂志, 1987; 5(1) 28
- 2 陈安玉, 胡国瑜, 陈治清, 等. 口腔矫形应用解剖生理学. 成都: 四川人民出版社, 1980 163
- 3 欧阳官, 高元, 金同春, 等. 522 例无牙颌模型的测量统计与定型. 临床口腔医学杂志, 1987; 3(2) 93
- 4 四川医学院主编. 口腔矫形学. 北京: 人民卫生出版社, 1981 380, 382

(1996 - 01 - 24 收稿)

(上接第 232 页)

在体内试验中, 1.85 MBq/只的剂量已对小鼠 S180 实体瘤有明显的抑制作用, 且随剂量增加, 效应呈对数上升趋势。

在实验中作者发现, 药物分布、剂量估算还需进一步完善。

综上所述, 作者认为³²P-GMS 对人舌鳞癌 Tca8113 细胞系及小鼠 S180 实体瘤均有明显的抑制作用。为放射性核素间质注射介入放疗

展示了新的前景。

4 参考文献

- 1 王大章, 郑光勇, 李茂良, 等. 动脉灌注磷-32 玻璃微球治疗口腔癌的初步应用评价. 华西口腔医学杂志, 1991; 9 138
- 2 朱承谟. 放射性胶体在治疗上的应用. 见: 王世真. 核医学与核生物学基础及应用. 北京: 科学技术出版社, 1990 603

(1996 - 01 - 09 收稿)

Study of the Antitumor Effects of ³²P Glass Microspheres

Wang Yongyue, Wang Dazhang, Zheng Guangyong, et al

College of Stomatology, West China University of Medical Sciences

Abstract

³²P-GMS showed marked antitumor activity against human tongue carcinoma cell line Tca8113 in vitro. The IC₅₀ value was 9.1 × 10⁻² MBq a culture flask.

³²P-GMS was also active against mice solid tumor sarcoma 180 (S180) by interstitial injection. At the doseages of 1.85, 5.55 and 16.65 MBq a mice the inhibition rate of S180 were 42% (P < 0.01), 60% (P < 0.01) and 82% (P < 0.01), respectively.

Key words: ³²P glass microspheres/ pharmacology antitumor drug oral tumor sarcoma