

细胞双着丝点体加环的数量分别为 0.240 ± 0.040 和 0.240 ± 0.040 ，而剂量1和剂量2再加上 $1.0 \times 10^{-3} \text{M}$ 酚处理后则分别为 0.210 ± 0.037 和 0.220 ± 0.038 ，连同上述处理所诱发的平均单个细胞染色体缺失数在内，所有这些材料表明：在150拉德的剂量1和剂量2之间，不管在照射前或后是否经过5小时的 $1.0 \times 10^{-3} \text{M}$ 酚处理，其双着丝点体加环以及缺失等畸变的产额并无不同。假如，在剂量1和剂量2之间的5小时时间间隔期内，辐射诱发之染色体断裂能够完全修复，则平均单个细胞双着丝点体加环的预期数应为 $0.480 (=0.240 + 0.240)$ ；假如在此期间修复完全受到抑制，则应为 0.738 。

在接受150拉德剂量1如剂量2照射而未经酚处理的细胞中所观察到的平均单个细胞双着丝点体加环数是 0.480 ± 0.057 。这表明，如既往报导的一样，射线诱发之染色体断裂能够在间隔期内完全重接起来。然而，在经过分次照射，同时又以浓度分别为 $1.6 \times 10^{-6} \text{M}$ ； $8.0 \times 10^{-6} \text{M}$ ； $4.0 \times 10^{-5} \text{M}$ ； $2.0 \times 10^{-4} \text{M}$ 和 $1.0 \times 10^{-3} \text{M}$ 酚处理5小时的细胞中，平均单个细胞的这类互换型畸变数分别为 0.513 ± 0.058 ； 0.560 ± 0.061 ；

0.673 ± 0.067 ； 0.757 ± 0.071 ；和 0.740 ± 0.070 ，这就提示：像表1下半部那样，相对较高浓度的酚处理能显著抑制断裂染色体的重接，将本文结果与既往报导的苯处理实验结果相比较，酚对断裂染色体重接的抑制效应比苯强几十倍。因为酚在 $8.0 \times 10^{-6} \text{M}$ 的低浓度就能显著抑制重接，而苯则要在等于或超过 $2.0 \times 10^{-4} \text{M}$ 的浓度时才有这样的效应。

在苯的各种代谢产物中，酚曾被认为是一种强烈的碎裂诱发剂 (clastogenic) 或染色体断裂剂，尽管它的作用机制仍不清楚。Williams曾报导说：苯的毒性作用取决于它氧化成酚的速度以及酚发生变化的快慢，因为酚只是在它尚未发生变化的时候才有毒性效应。也曾有报导说，苯经由苯甘油而代谢成邻苯二酚当是慢性苯中毒时造血系统紊乱的最可能的原因。Dobashi指出：酚对Hela细胞增殖和DNA合成的抑制效应比苯为强。本文所观察到的酚对断裂染色体重接的抑制效应，可能部分地与它的碎裂诱发效应有关。

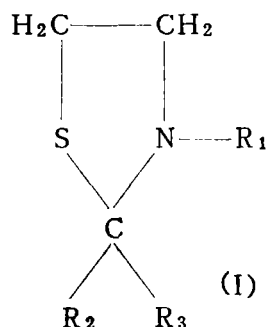
〔森本兼宽等：产业医学(18)5：418~479，1976〕

(英文) 唐江海摘译 郝玉书校

用FREE WILSON方法分析四氢噻唑类

抗辐射药物结构与效果的相互关系

在各种含硫和氮的抗辐射化合物中，四氢噻唑 (I) 是一类具有不同程度抗辐射作用的化合物。不取代的，2-取代的和3-取代的四氢噻唑的效果已在文献中报导了。在2-取代衍生物中观察到的效果比3-取代的衍生物更好。



由于化合物的效果取决于在第二位C和氮原子上取代基的性质,因此试图用Free和Wilson提出的方法分析在这些位置上不同取代基的效应。此方法曾应用于一些药物分子以预示治疗有效的分子。此方法的方法学,应用条件和统计学解释已在别处有详细描述。

此方法是以一种相加的统计学模型作为根据,假定在模型中一个特殊取代基或在特殊位置的基团对一系列化学上有关系的分子中的一个分子生物活性起相加的和恒定的贡献。这种关系以直线方程(1)表示之。

生物反应 $= \mu + \sum \text{基团的贡献} \dots (1)$
其中 μ 代表母体结构对活性的贡献。生物反应的指标以药物剂量(毫克/公斤)或酶抑制的百分率(PI_{50})表示,或以 $\text{Log}(1/c)$ 表示,其中C为药物的克分子浓度。在本分析中,抗辐射作用以在 LD_{50} 电离辐射剂量(x 或 γ 射线,850伦)照射下给予一定药量(毫克/公斤)小鼠活存百分率的对数表示之。

材料与方法

3-取代四氢噻唑的抗辐射材料取自Westland等,2-取代四氢噻唑取自Fato-mme等和Kulkarni的报告。本分析所用的化合物列于图解1,取代基标以字母。

对27个四氢噻唑同系物的分析是以29个方程式和25个未知数及3个从属变量(图解中的F, U和AA)所组成的回归分析技术进行的。用CDC3600计算机的计算程序以最小二乘法解简化矩阵(表1)所表示的方程。

结果与讨论

用回归分析法获得了取代基对效果所起贡献的数据(表2)和回归常数($M=1.5764$)。将这些数据代入方程式(1)计算出每一化合物的抗辐射作用,并将其与实验观察的数据

一起列于表1。从此表可以看出计算的和观察的效果之间存在良好的一致性。多元相关系数($r=0.996$)给出观察的抗辐射作用与从本回归分析计算出的效果之间符合程度的指标($r=1.0$ 表示完全相关)。标准差(S)为0.385。估算效果的变异数与观察效果变异之间的比值在95%水平($F=22.94$)。

几个2-取代的四氢噻唑-4-羧酸的抗辐射作用的结果,引起对这种研究的兴趣。从合成和试验抗辐射作用的25个这类化合物中,只有一个化合物有良好效果,四个化合物有低效,其余20个无效。这种意外的观察导致要在化合物真正进行合成以前,就从大量化合物中预示效果较高的化合物。在介绍的四氢噻唑系统中,在 R_1 , R_2 , 和 R_3 不同取代基相结合可制备540个化合物,可减少到20个有高度抗辐射作用的化合物。这可以用27个化合物的基团贡献计算所有540个化合物的作用来进行。单个取代基对效果的贡献按递减的次序排列如下: $B>D>A$ (在 R_1)。 $H>S>K>G>Q>N>U$ (在 R_2); $Z>V>W>Y$ (在 R_3)。从这些观察看来 $(CH_2)_4$ $CH(CH_2)_6$ 基在 R_1 , 甲基和 CCl_3 基分别在 R_2 和 R_3 对效果起的贡献最大。苯基和取代的苯基在 R_2 和 CCl_3 以外的基在 R_3 基团的贡献减低,这些化合物效果较低。这种发现说明像上述一些高度疏水性质基团存在于2-位碳和氮原子上得到高度抗辐射作用的化合物。

在进行此分析的同时,我们接到化合物2-噻唑基四氢噻唑-4-羧酸的抗辐射试验资料,它只有10%活存的效果。按照上述计算此化合物中单个基团的贡献, $R_1=H$ (0.0101), $R_2=$ 噻唑基(-0.8359)和 $R_3=H$ (0.0946)。此化合物效果低似乎是由于在2位碳上噻唑基和四氢噻唑分子在4位上 $COOH$ 基的负贡献。

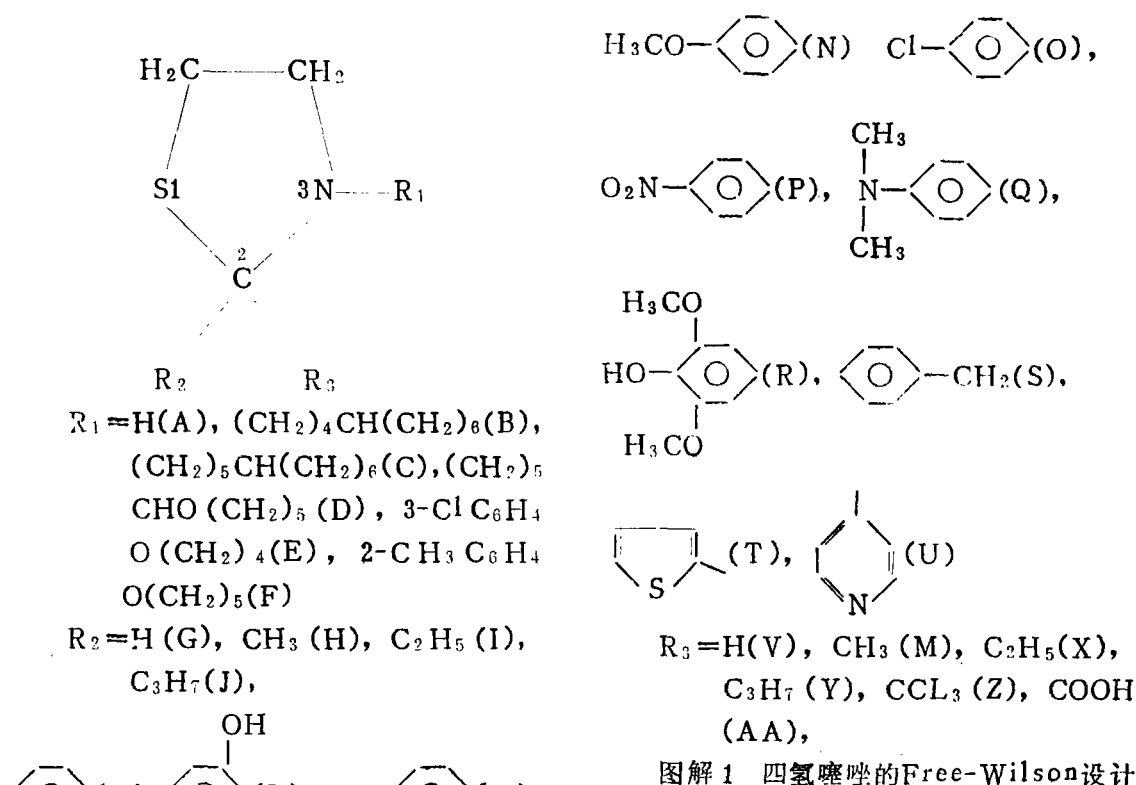
(Kuikarni VM: Indian J Chem 14B (3): 190~193, 1976 (英文)杜德林译)

表1 四氢嘧啶衍生物Free-Wilson分析的简化矩阵

化合物号	作 用		A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z																									
	观察	计算																										
1	1.892	1.927	1																									
2	2.000	2.000		1																								
3	1.875	1.875			1																							
4	1.968	1.968				1																						
5	1.823	1.823					1																					
6	1.678	1.673	-24	-1	-1	-1	-1																					
7	1.929	1.832						1																				
8	2.000	2.061							1																			
9	2.000	1.949								1																		
10	1.146	1.143									1																	
11	1.322	1.322										1																
12	1.929	1.929											1															
13	0.000	0.000												1														
14	1.875	1.875													1													
15	2.000	1.944														1												
16	1.544	1.462															1											
17	1.544	1.055																1										
18	1.322	1.418																	1									
19	1.732	1.621																		1								
20	1.322	1.517																			1							
21	1.755	1.810																				1						
22	1.806	1.836																					1					
23	1.322	1.322																						1				
24	1.544	1.544																							1			
25	1.853	1.853																								1		
26	0.000	0.000																									1	
27	1.929	1.929																										1
28	0.845	0.845																										
29	1.766	1.766																										

* 在字母行下面标的数字 (或系数) 表示一个特定化合物中存在的取代基 (图解1)。

例如, 第一号化合物在R₁₁, R₂和R₃存在的取代基在A, G和V下面代表, 这些基分别为H, H和H。第九号化合物中, 取代基在A, H和X, 在R₁₁, R₂和R₃分别为H, CH₃和C₂H₆。F, U和AA组是从属变量, 未表示出来。应当注意, 每一变量下的系数之和应为零。



图解 1 四氢噻唑的Free-Wilson设计

表 2 单个取代基的贡献
(字母标志见图解 1)

R_1	R_2	R_3
A=0.0101	G=0.2467	O=-0.3589
B=0.0825	H=0.4036	P=-0.1369
C=-0.0426	I=-0.3990	Q=0.1721
D=0.0507	J=-0.3064	R=-1.6809
E=-0.0916	K=0.2640	S=0.2822
F=-0.2396	L=-0.2285	T=-0.8359
	M=0.0259	U=0.0751
	N=0.0250	V=0.0946
		W=0.0604
		X=-0.0405
		Y=0.0419
		Z=0.0959
		AA=-1.8300

辐射防护药物的毒理学

辐射防护剂的毒性是限制其临床应用的主要因素。1968年指出,一般毒性资料如用

绝对数字表示,在国内外不同实验室所获结果通常是不一致的。但是把这些结果换算成