



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

药物游离碱，其差别只在每公斤体重数十毫克之谱，多少可以比较。

为了测定潜在防护药物的毒性，通常使用Dixon和Mood 1948年创立的所谓上下法。用这种方法测定LD₅₀，总计用10只动物，误差为5%。但是正像Thomson 1964年所确定的，这个方法只适用于注射药物以后1小时内测定实验动物存活率的情况。所以这个方法仅适合粗略估计一系列药物的毒性和耐受性。

对于那些效果充分可靠，并具有理论和实验意义的药物测定毒性需要更准确的方法。文献中有许多方法能够更准确地测定化学药物LD₅₀大小。如最常用的Lichfield和Wilcoxon的机率分析法。用此法可以测定LD₅₀到LD₁₀₀死亡率曲线的斜率。

一、含硫制剂和其他药物

半胱氨酸和还原性谷胱甘肽是最早用于抗辐射的药物。据Doherty等人的资料，小鼠腹腔注射半胱氨酸，LD₅₀是1.75克/公斤，保护剂量是1.5克/公斤。但Bacq·Z在用上述同样给药条件下，所得结果有很大不同，小鼠半胱氨酸LD₅₀是7克/公斤，而保护剂量是0.5~1克/公斤。

狗腹腔或静脉内分别注射0.5克/公斤和0.82克/公斤的半胱氨酸没有明显的毒性反应，但也没有显著的保护效应。N-乙酰半胱氨酸剂量为150毫克/公斤时可提高动物的存活率，但其毒性要比半胱氨酸高得多。

还原性谷胱甘肽是相当有效的辐射防护剂，它的耐受量是800~1000毫克/公斤，甚至高达1600~4000毫克/公斤。

由表1可见半胱胺(MEA)不同的盐，毒性差别很大。

MEA的各种盐在静脉或腹腔注射毒性剂量下可引起动物兴奋，呼吸加快，阵挛性

表1小鼠腹腔注射
MEA各种盐的毒性

MEA 盐	最大耐受量	LD ₅₀	绝对致死量
	(毫克/公斤)		
盐酸盐	180	244.2	320
水杨酸盐	200	228	250
烟酸盐	340	412.5	450
抗坏血酸盐	320	414	450

痉挛10~20分后发现动物无力，呼吸困难。用于狗和猫可见大量流涎，频繁呕吐，窒息而死。与MEA相比，β-巯基丙胺(MPA)毒性较小。小鼠腹腔注射LD₅₀是850毫克/公斤，但最适防护量也较高，为500毫克/公斤。有关MEA药理性质更详细的材料，发表在романиев ЕФ的专著里。

MPA对狗的毒性比MEA大。LD₅₀是125毫克/公斤，保护剂量是90毫克/公斤，半胱氨酸和半胱氨酸的N-烷基、Z-芳基衍生物(半胱胺N-醋酸衍生物例外)在辐射防护方面效果较低、毒性较大。这两个化合物的N-酰基衍生物耐受量虽可达150~250毫克/公斤，但它们也是低效的辐射防护剂。有关这些和其他类型化合物保护效应的综述性材料发表在Моздкихин АС和рачинский ФЮ(1964)和BacqZ (1968)的专著里。

半胱胺的δ-烷基取代硫醚H₂N-CH₂-CH₂-SR和半胱胺的N₁N₁-二甲基或N.N-二乙基，S-芳基衍生物是低效防护剂。这些化合物的毒性很高，小鼠的最大耐受量为0.05~1毫克分子/公斤比类似物半胱胺低两倍。

胱胺的毒性和辐射保护剂量和MEA大致相同，属于低毒药物。根据我们的资料，胱胺的游离碱腹腔注射小鼠LD₅₀为233毫

克/公斤。

许多作者把胱胺混在食料中(0.5%)长期喂饲,在20~27天内没有发现毒性作用。与此相反Sebell等给幼龄大鼠食物中加入0.5%胱胺,在开始喂饲第12~19天内发现死亡。

β -氨基乙硫代磷酸酯(Cystaphos), 氨基乙硫代硫酸酯和其他含硫药物。

低毒性的 β -氨基乙硫代磷酸单钠盐在实际应用上是有意义的。小鼠腹腔注射LD₅₀是947毫克/公斤,皮下注射是920毫克/公斤,胃肠道给是1400毫克/公斤。LD₅₀与最适防护量之比为2.65。

氨基乙硫代硫酸(Bunte盐)水解产物是氨基硫醇和硫酸,其效果不比MEA低。 β -氨基乙硫代硫酸, γ -氨基丙基硫代硫酸,尤其是 β -胍乙基硫代硫酸毒性更低。

氨基与潜在巯基间的次甲基链的长短和Bunte盐的毒性关系不大。Bunte盐的异构体巯基乙胺的二个衍生物毒性差别约为二倍,值得注意的是乙-氨基乙硫代硫酸的类似物较前者毒性大很多。

Klayman等1970年提出了一系列Bunte盐N-烷基取代物的毒性和化学结构关系的资料。指出氨基上的烷基链的加长毒性起初逐渐增加,以后毒性急剧增强(最大是在C₁₀~C₁₄)最后毒性重新降低(C₁₈的取代物与C₁和C₂实际上没有区别。)

Westland等1968年观察了N-烷基氨基乙硫代硫酸类毒性的变化。

这类化合物的大多数毒性较大,有的较未取代的 β -氨基乙硫代硫酸大很多。但它们具有很高的辐射保护活性,因此治疗指数也很大。

S, β -氨基乙基异硫脲(AEF)的毒性取决于溶液的pH和从开始制备到注入机体的时间间隔。巯基乙胍(MEG)的毒性较小,而对小鼠的保护效应较其他反应产物高。MEG的LD₅₀是249毫克/公斤,最低致死量

是156毫克/公斤,绝对致死量569毫克/公斤。

腹腔注射, pH6.9的AET溶液, 大鼠LD₅₀是410毫克/公斤, pH4.5时毒性较高LD₅₀是345毫克/公斤。

AET的中毒症状和注射毒性剂量的MEA和胱胺时差不多。在致死剂量下小鼠、大鼠进入衰竭状态,均发生呼吸困难。死亡前有泛化痉挛。

狗在中毒但非致死剂量AET作用下,除了上述现象外,还引起流涎,流泪,角弓反张,瞳孔扩大,瞬膜收缩,呕吐,排便,药物注入后5分钟内兴奋转为抑制。20~60分钟内有弱的麻醉作用,某些研究者每天给动物的AET注射剂量,与日逐增以此试图增加动物的耐受性。每天给狗喂饲AET剂量逐渐增加,经10~20天耐受良好(一次腹腔注射AET LD₅₀是113毫克/公斤,经训练后是260毫克/公斤)。

注射大剂量AET动物经5~30分钟死亡,剂量接近于最大致死量时经几小时死亡。

S- γ -氨基丙基异硫脲(ApT)药理性质类似AET但辐射防护效果较差毒性较大。

应该指出只有强酸盐才有保护作用(例如盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,硫酸盐,硝酸盐)而弱酸盐无效(例如磷酸盐,乙酸盐,二乙酸盐)。

由于其他异硫脲衍生物是低效或者是无效的,其毒性无人研究。

照射对氨基硫醇毒性的影响,目前尚不清楚。Thomson指出,硫脲及其衍生物在其防护剂量下的高毒性,限制了对鼠或其他动物的防护作用。

目前已知有近54个化合物有辐射防护作用,唯有二甲基亚砷(DMSO)在体表用药有保护作用。这个药物的特点是毒性小,由于给药方法不同LD₅₀可达数克~数十克/公斤。

猴每天口服二甲基亚砷5克/公斤100天

内没有破坏性表现。致死和亚致死剂量的DMSO引起脊髓运动性降低、震颤、肌无力状态、呼吸困难、木僵、体温降低和痉挛。

二、吡啶烷基胺和其他药物活性化合物

Арутюнян 给动物静脉注射5-羟色胺肌酐硫酸盐和5-甲氧基色胺盐酸盐开始剂量为25~50毫克/公斤,经1~2分钟引起无力、轻度腹泻。5-羟色胺用到200毫克/公斤时上述现象加重,可见呼吸急促,短时间(3~5分钟)的震颤,经1~1.5小时恢复正常。5-甲氧基色胺剂量达100~150毫克/公斤,5-羟色胺250~300毫克/公斤,发现短时间的呼吸暂停,阵挛性痉挛,腹泻和脑组织水肿,并有部分动物死亡。皮下注射5-甲氧基色胺一般作用特点类似5-羟色胺,可见不明显的抑制,运动力降低,共济失调,腹泻表现更明显。持续3~4小时。剂量600~800毫克/公斤引起深度的抑制,但保持对外界刺激反应的能力。脑水肿保持到50小时,部分动物死亡。5-甲氧基色胺灌胃剂量100~800毫克/公斤伴有一般状态的类似变化。在所有给药途经和各剂量下小鼠直肠温度都有下降。

狗每天口服装在明胶囊里的5-甲氧基色胺剂量25~50毫克/公斤共20天,只见一过性的一般状态的改变(每次服药后2~4小时内)没有观察到器官和组织大体和显微改变。

Melafonin (N-乙酰-5-甲氧基色胺)是最接近于5-甲氧基色胺的衍生物。

吡啶环节第4、6、7位引进甲氧基(4、4、-7-甲氧基色胺)和4、6、7位同时引进甲氧基(4、6、7-三甲氧基色胺)所得5-甲氧基色胺的药理类似物,毒性剂量下引起运动不安,竖毛反应。7-甲氧基色胺反应最明显色胺吡啶环第5位烷基、和芳基取代物一般作用特点与上述药物没有区别。

这样,在所研究的5-甲氧基色胺同系物的毒性都较5-甲氧基色胺高。

5-甲氧基色胺侧链延长的同系物5-甲氧基吡啶丙胺,和5-甲氧基吡啶丁胺静脉注射分别为87.5毫克/公斤和86毫克/公斤也较5-甲氧基色胺高,这些药物一般作用特点实际上没有什么区别。

其他胺类中有意义的是组织胺,付交感和拟肾上腺药物。它们的药理性质毒性研究材料很多。组织胺辐射防护作用也和其他生物胺一样有时间很短。小鼠剂量达200~300毫克/公斤才显示防护效果,但小鼠对组织胺的耐受量可在500毫克/公斤以上。

在Thomson JF (1964) 和 Bacq-Z (1968)的书中详细分析了不同剂量的甲基肾上腺素,酪胺苯丙胺, β -苯乙胺,麻黄碱、甲氧胺、羟酪胺、肾上腺素红、阿托品和其他药物的保护效应及毒性作用。

三、辐射防护药物重复给药与合并用药的一般作用和毒性。

Жеребченко, Melville 和 Leffingvell 分别指出AET长期投药,剂量逐渐增加时,小鼠对5-甲氧基色胺及大鼠、狗对AET的耐受性均有提高。

我们研究了最有效的辐射防护药在间隔2小时,三次给药的动物耐受性。最适防护量的5-甲氧基色胺和Cystaphos给动物重复投药时可很好耐受(三次间隔2小时),在另一组实验中,间隔15分钟多次给予动物不同剂量的肱胺和AET它们本身以及合并用药时毒性是相加的。

小鼠在一次用药死亡50%~80%的剂量下,重复再用同一总量药物注射却能很好耐受。在15分钟重复给辐射防护剂的大鼠实验上也观察到类似的规律性。

已知辐射防护剂在合并应用或与其它药物同时应用时毒性可增加,也可降低。

5-甲氧基色胺和肱胺在肾上腺皮质甾固醇-可的松和肾上腺皮质激素ACTH的影响下,毒性降低30~40%。

氯丙嗪和抗组织胺药可明显降低吡啶烷

基胺和氨基硫醇类药物的毒性。

我们研究了5-甲氧基色胺与兴奋剂、安定剂和维生素中一系列药物合并应用的毒性(苯丙胺, 土的宁, 氯丙嗪, 抗坏血酸)。

在这些实验中除了给氯丙嗪后30分钟再给5-甲氧基色胺的实验外, 我们没发现辐射防护剂的毒性有明显改变。

很多工作指出肾上腺切除后和过冷、过热情况下大鼠对呋喃烷基胺的抵抗性降低。

单胺氧化酶抑制剂和组织胺对呋喃烷基胺有致敏作用。合并应用5-甲氧基色胺和组织胺时, 5-甲氧基色胺毒性增高到3 $\frac{1}{2}$ 倍。5-甲氧基色胺与AET合并用药毒性明显增高。服用阿托品, 乙醇和葡萄糖时中毒剂量下的AET使小鼠死亡率增加。

由此可见, 现在大多数有效的辐射防护剂毒性比较小, 但是只有采用亚中毒剂量时才出现辐射防护效应, 因此临床应用是困难的。但近几年来出现许多作者在高剂量率下照射动物发现给予小剂量的, 绝对无毒剂量5-甲氧基色胺、AET、Cystaphos、有明显抗辐射作用。

氨基硫醇类及呋喃烷基胺的毒性和化学结构有关, 许多氨基硫醇类药物, 碳链加长超过二个碳原子时, 毒性随着增大, 氨基上的氮原子有取代基团毒性也增大。这也完全

适用于一系列氮烷基异硫脲类。

氨基硫醇类和呋喃烷基胺的毒性效应和给药方法, 动物种属和性别, 机体反应性的季节变化, 机体功能状态, 动物年龄等等有关。

值得注意的是5-羟色胺和5-甲氧基色胺对猫有很大毒性, 对猴毒性比较小。辐射防护药毒性作用机理的认识还很有限。毫无疑问氨基硫醇作为一个有很强反应力的药物进入机体内可与许多酶起作用, 导致代谢过程的破坏, 这也包括中枢神经系统在内。呋喃烷基胺可以提高组织—血屏障通透性, 从而破坏机体内环境的恒定。这就是合并应用呋喃烷基胺可以提高血脑屏障通透性使硫醇更容易进入中枢神经系统, 而中枢神经系统对硫醇很敏感。

目前积累了大量材料说明毒性和辐射防护效应是不平行的, 有许多作者赞同这个观点。但是阐明辐射防护剂毒性作用的机理, 可对认识辐射防护作用的性质, 制定降低毒性措施以及高效无毒抗辐射药物的寻找都将做出重要的贡献。遗憾的是这方面工作几乎是空白。

(Пашков ВС等: Фармакал и Токсикол 38(5): 620~630, 1975(俄文) 宋永良 节译 倪尔昌 谢毓元校)

放射性药物质量检定

放射性药物在诊断中应用的显著增长, 不仅扩大了核医学部门的作用, 而且也加重了它的责任。以前, 病人使用的放射性药物从生产者直接取得, 在出厂前, 放射性产品已经测定了药物质量并经分析检定。目前由于随时可用的^{99m}Tc以及一系列分离短寿命放射性核素的放射性核素发生器系统在医院已经普遍应用, 放射性药物的生产和质量检定大部分转移至各个核医学实验室, 而且由

于“药箱”的使用, 使放射性药物现场生产情况增加了, 放射性药物检定问题便增加了复杂性。

医院核医学实验室最终产品检定程序如表1所示。

放射性制剂室的基本设备:

剂量仪、层析装置、半微量天秤、pH计、多道分析γ谱仪、井型计数器、通风橱、手套箱、显微镜、有音响装置的速率计、高压