

辐射防护复方研究的目前趋势

Владимиров ВГ 等

现有的辐射防护药物由于抗辐射效应不够充分,以及在推荐的剂量下引起各种毒副反应缘故,从而限制了它们在临床上的广泛应用。根据辐射防护作用机理的现代观念和对新的辐射防护剂合成前景的估价,我们判断,最近未必能研究出新的能满足全部临床需要的药物。为此,研究辐射防护复方看来是比较现实的途径。目前研究这些复方基于以下原则:一是辐射防护剂与其它药物合并应用时有很好的耐受性,能够防止或减弱相应副反应的发生;另外是使用作用机理不同的各类辐射防护剂,选择那些抗辐射效应相加或增强的药物合并使用。这样,一方面药物剂量较低可以很好耐受,避免毒性的产生;另一方面又保持高的抗辐射效应。复方的辐射防护效果实际上超过在最大耐受剂量下的每个辐射防护剂单独应用的防护效应。显然,最好的综合复方是以作用机理不同的防护剂与调节它们药理活性的药物组成的。

查阅有关文献资料可见,含硫辐射防护剂(胱胺、AET^{*}、Cystafos^{**}等)仍然是多数辐射防护复方的基础。作为复方的另外成分多半都用作用机理与含硫化合物有原则区别的咪唑烷基胺类药物。人们早已知道胱胺、半胱胺、AET或Cystafos与咪唑烷基胺类合并使用的抗辐射效应很高。同时也肯定,这些辐射防护剂的协同作用与辐射敏感组织受到更有效的保护有关。然而,有关复方作用的许多方面目前还不清楚。主要是组成复方的各种组分的最适比例,以及在超致死剂量照射下的保护参数问题尚有待进一步阐明。据Dostal等(1969, 1971)资料,给小鼠合并注射胱胺和5-甲氧基胺可以确保900~1100伦照射小鼠几乎100%存活,1300伦照射时存活率在50%以上。为了分析辐射防护剂的抗辐射和毒性作用,学者们用选择图解法证明复方的毒性和抗辐射效应与组成复方的药物剂量间的比值有关。在不同的实验中都获得抗辐射效应的协同,而毒性没有相加。例如以胱胺为主体的复方中毒性有所降低,而随着5-甲氧基胺剂量的增加,毒性也增加。

Семенов ЛФ等(1972)证明Cystafos 540毫克/公斤和5-甲氧基胺50毫克/公斤合并使用可防护超致死剂量照射。照前给药可使1050~1100伦照射小鼠得到35~50%的保护。如果在复方中加入亚硝酸钠还可以进一步提高防护效果。在许多实验里,甚至在口服时也可使70%动物存活。预先注入5-甲氧基胺75毫克/公斤和AET50毫克/公斤,使1100伦照射小鼠存活率不低于60%,而这些药物单独使用时存活率至多不超过25%。剂量减低系数(DRF)也由1.5提高到1.8。Зия АВ(1973)和Santha等(1972)用不同剂量的5-甲氧基胺和AET组成复方更详细地研究它们的防护效应。作者们得出以下结论:第一,与最适防护剂量相比,在很低的给药剂量下合用(AET40毫克/公斤, 5-甲氧基胺10毫克/公斤)显示很高的辐射防护效应(实验组小鼠存活率为70~90%)可以肯定辐射防护效应的增加。第二,辐射防护剂在口服给药条件下也可以有很高的防护效果(存活率达70%)。这从临床实用观点看尤其重要。但是,并非所有的含硫药物都能增加咪唑烷基胺类的辐射防护作用。特别是S-乙基异硫脲与5-甲氧基胺合并应用时未能见到这种效应。该作者认为,这是由于两个药物对心血管系统有同样的作用。

5-甲氧基胺 + AET + Cystafos三个药物合并应用辐射防护效果最高。对1200伦照射小鼠实际上100%存活。AET50毫克/公斤, Cystafos 150毫克/公斤和5-甲氧基胺5毫克/公克合用在1100~1700伦剂量范围内对照射动物都有很好的防护作用。同样是这些药物,但药物剂量比例不同,剂量分别为25、175和25毫克/公斤时也可以得到较高辐射防护效应。甚至Cystafos剂量减到150毫克/公斤, 5-甲氧基胺4毫克/公斤时,复方仍然保持很高的抗辐射效应。当复方中各个组分的剂量相应增加到1.5~2倍时,可使超致死剂量(1700伦)照射小鼠存活70~80%。甚至剂量提高到2000伦时仍有相当高的抗辐射效应。平行研究复方的毒性发现在最适剂量下(5-甲氧基胺6.2毫克/公

* 氨基乙基异硫脲氢溴酸盐
** β -氨基乙基硫代磷酸钠盐

斤, AET 37.5毫克/公斤, Cystafos 225毫克/公斤) 治疗指数大约是2。可以通过改变复方中各个组分的剂量比例关系提高辐射防护效应, 而不增加药物毒性, 这是因为含硫辐射防护剂在5-甲氧色胺的影响下有利于在机体内分布。

遗憾的是, AET, Cystafos和5-甲氧色胺组成的复方, 各组分的总剂量很高。若以胱胺取代复方中的Cystafos, 总剂量就可以明显降低而不改变防护作用。例如胱胺100毫克/公斤, 5-羟色胺10毫克/公斤、AET 20毫克/公斤组成的复方对照射剂量在900~1100伦照射小鼠有80~100%的存活。由两或三个成分组成的复方的高辐射防护效应, 无疑是因为对辐射敏感组织首先是骨髓的防护创造了良好的条件。实验证明动物存活率指标与骨髓有核细胞数及内源性脾造血灶数之间有一致关系。组织学检查表明, 防护组动物骨髓、脾脏、胸腺在照射后30天完全恢复, 尽管淋巴结和集合淋巴结此时尚未完全正常。

很多学者研究了有组织胺的辐射防护复方。其目的不是为临床应用, 而是想阐述辐射防护剂的作用机理, 并获得一些有意义的以及和研究辐射防护复方有直接关系的材料。特别是证明组织胺不仅使含硫药物而且也可使吡啶烷基胺类防护作用增强。例如照射前, 胱胺和组织胺合用可使最低绝对致死剂量照射小鼠存活率增加40~50%, DRF值增加到2(单用胱胺是1.6)。一些学者指出, 组织胺在胱胺, Cystafos和5-甲氧色胺辐射防护作用的产生和毒性效应方面都起一定的作用。Previtt等(1975)认为, 含组织胺的复方使防护效应增加是和组织胺引起辐射敏感组织的缺氧有关。

含硫药物与吡啶烷基胺类合并应用, 不仅防护效应提高, 而且作用时间也可延长。Айрапетян ТМ等(1969)发现Cystafos(350毫克/公斤)和5-甲氧色胺(60毫克/公斤)组成的复方在皮下注射3小时后仍有很高的抗辐射效应。而单独应用时给药后1~1.5小时就明显降低。同样, 在腹腔注射胱胺与5-甲氧色胺以及Cystafos、5-甲氧色胺和亚硝酸钠同时灌胃条件下也可见到防护效应的延长。5-甲氧色胺由于它的缩血管效应减慢辐射防护剂由组织和整体的排出, 在辐射防护效应的延长中起很大作用。

分析各种合并使用辐射防护剂的资料发现, AET、胱胺和5-羟色胺是多成分复方中的药理活性部分。复方中的谷胱甘肽、半胱氨酸、氯丙嗪不仅提高了辐射防护效应, 也降低了药物毒性。同样, 由4、5、6个成分组成的复方具有高辐射防护活性和满意的耐受

性。DRF明显增加(1.8~3.0), 说明在超致死剂量照射时仍有很高的抗辐射效应。

目前有关硫醇类与吡啶烷基胺类合并应用增强防护作用的机理还不清楚。Langendorff认为, 硫醇类特别是AET由于抑制单胺氧化酶活性, 增强吡啶类药理作用, 为防护胃肠道创造有利条件。也有人提出不同类型辐射防护剂合并使用, DNA合成的抑制更明显, 而且小肠干细胞的细胞周期延长。目前最有效的辐射防护剂——胱胺、5-羟色胺和AET以及在它们合并应用的防护机理中, cAMP系统起决定作用。这些资料与文献结果相符。即cAMP对DNA合成和造血细胞的增殖都可能起抑制作用。这种假说与放射生物学中关于含硫辐射防护剂的混合二硫物在防护效应中的重要性的概念并不矛盾。

辐射防护复方研究中还必须考虑药物动力学和药物之间的相互作用。含硫药物与吡啶烷基胺类辐射防护作用高峰出现时间不同。合并应用时在照前的不同时间给药才适当。含硫药物胃肠道外给药一般在照前15~30分钟, 而吡啶烷基胺类在照前5~10分钟。药物吸收和排除速度的不同对抗辐射效应也有很大影响。特别在口服胱胺和5-甲氧色胺时, 因为后者妨碍药物吸收, 因而复方的效果不比两个药物单独应用的任何一个效果好。

含硫辐射防护剂与某些生物聚合体、激素、核酸和ATP合并使用也很有意义。Лукашин БП等(1973)合并使用胱胺(30毫克/公斤)和肝素(250毫克/公斤)对小鼠防护作用明显增强, DRF是1.8。防护效应的增强与淋巴组织的增生和骨髓灶形成单位池的增加有关。显然是因为肝素对DNA、RNA和蛋白质合成有刺激作用。

ATP与AET和5-羟色胺合并使用对850伦照射小鼠也有很高辐射防护效果, 存活率达93%。

为了获得最高的辐射防护效应, 复方中药物剂量必须相当于最大耐受量。因为在合并用药条件下, 还没有充分可靠的方法选择药物剂量, 因而才得出以上结论。只有很少的工作涉及辐射防护复方的毒性研究及其药理特性。然而毒性可能完全表现出来。Hasegawa等(1971)合并给动物注射AET、胱胺和5-羟色胺(分别为100、120和40毫克/公斤)时, 可见血液动力学的明显破坏, 动物呈休克状态, 一般在给药后20~30分钟开始死亡。

既然照射可导致某些辐射防护剂毒性增强, 因此在复方中加入一些调节药物是很必要的。近年来发现有些药物可以明显降低辐射防护剂的毒性而不改变抗

辐射效应。激素、巴比妥类、抗组织胺药物、安定剂以及包括半胱氨酸和谷胱甘肽的氨基酸和某些药理拮抗剂,都对辐射防护剂的耐受性有良好的效果。低分子量的硫醇主要是因为能降低含硫辐射防护剂在 大脑中的积聚,而减低药物的毒性。氯丙嗪也能降低AET、半胱胺和5-羟色胺组成复方的毒性。

根据以上资料可以认为,目前研究的辐射防护复方只限于获得对电离辐射的高防护效果。最近几年,多数学者都对多成分复方进行研究,主要以含硫辐射

防护剂为基础,与作用机理不同的防护剂或其它药物合用,以降低辐射防护剂的毒副作用。学者们的注意力主要集中在研究复方中各个成分的作用机理和其相互之间的作用,以及研究“增强”和“相加”效应等方面。这都使辐射防护复方中的药物选择和决定其剂量的大小更有根据,更加合理。

(Фармакол и токсикол 43(2): 244~249, 1980
(俄文) 宋永良节译 陆如山校)

给受照小鼠注射胸腺细胞和胸腺素 以加速对大肠杆菌脂多糖免疫应答反应的恢复

Ярили АА等

电离辐射抑制免疫应答反应,主要作用于淋巴细胞。照射极大地损伤B细胞,照后第一个月内,B细胞数量有若干恢复,一般早于T细胞群的恢复。目前,对恢复B细胞和控制B细胞的生成器官的调节机理研究尚不够。已知,B细胞的恢复主要地但不是唯一地在骨髓,而脾脏并不是B细胞生成的最好场所。关于别的器官,特别是假定的中枢性肠道器官,参加B淋巴细胞恢复的报道还没有。通常认为,胸腺与B细胞的恢复过程没有关系。切除胸腺,不影响淋巴组织B细胞再生的动力过程。然而,这并不排除照后再生过程中T和B幼稚细胞相互作用的其它形式(与其来源和功能性相互作用有关的)。

本工作原来的目的是想通过用胸腺切除术和自体外注射胸腺细胞的方法调节受照小鼠淋巴器官内T细胞的水平,观察B细胞数量和反应性恢复的动力学与T细胞水平的依存关系。但是,在研究过程中,任务更加明确为研究胸腺因素对B细胞免疫反应性恢复的影响。我们发现,胸腺的体液因素不影响B淋巴细胞的总数,它可以加速胸腺不依赖性应答反应的正常化。我们对这种现象的某些规律性进行了分析。

材料与方法

实验用体重20~22克的雄性CBA小鼠。动物在“Gammacell-220”装置内接受⁶⁰Coγ射线照射400伦,剂量率为10伦/秒。用大肠杆菌脂多糖(以下简称ЛПС)作抗原。注射前,ЛПС经煮沸2小时减毒。

腹腔内注射,剂量为50微克。5天后,按Jerne氏的方法应用挂有ЛПС的羊红细胞作空斑试验,评价其应答反应。

在盛有199培养液的匀浆器内打碎淋巴器官,以获得细胞悬液。在血球计算盘的小室内计算细胞总数。T细胞的鉴定是用Thy-1抗原的家兔抗血清,通过细胞毒素试验进行的。B细胞则用EAC玫瑰花辨试验测定。给小鼠静脉内注射胸腺细胞($10^7 \sim 10^8$),既有活的胸腺细胞,也有经Thy-1抗原的抗血清和补体灭活处理过的胸腺细胞,还有从2000伦照射后小鼠立即取得的胸腺细胞(小鼠照射后两天,胸腺内只剩下1.7%的胸腺细胞)。在有些试验中,给小鼠静脉注射无细胞胸腺制剂——透明质(胸腺匀浆经 $105000 \times g$ 离心90分钟后取得上清液)及经葡聚糖凝胶G-150滤过的组分,和去细胞核的细胞内膜和浆膜的混合组分(后一种组分既可用不溶性悬液注射,也可在番木瓜酶或3M KCl作用致溶后注射)。最后,给小鼠注射胸腺素制剂,制剂是按Goldstein AL等人的方法从小鼠胸腺(第3组分)或从小牛胸腺(第5组分)内提取的。胸腺切除术系用水泵将胸腺从成年小鼠体内吸出。在统计学处理结果时测定了抗体形成细胞的对数,因为这些细胞属于对数状态分布。我们还应用t测验及回归分析进行了抽样比较。

结果与讨论

本研究工作是按下列方案进行的,小鼠照射400