

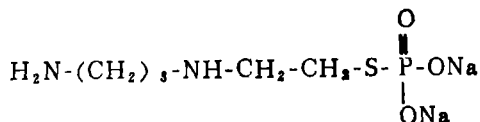
防辐射化学药物 WR2721 对猎犬的毒性和 防辐射效应的研究

第二部分 WR2721辐射防护效应

Wagner M等: Strahlentherapie 156(9): 655~662, 1980(德文)

为了检查辐射防护剂S-2-(3-氨基氨基)乙基硫代磷酸(WR2721)对高等哺乳动物的效应,对43条猎犬进行了γ射线照射。

WR2721:



前言

以前进行了S-2-3(3-氨基氨基)乙基硫代磷酸(WR2721)对猎犬毒性研究,剂量在150~250毫克/公斤体重时WR2721的副作用是轻微的。

为了尽量减少WR2721的副作用并避免“药剂毒性的混合损伤”,所以选用较小剂量(150毫克/公斤体重)的WR2721。照射前30分钟静脉注射此药。这个剂量也同L.C.Washburn介绍的相符,剂量同体重没有关系,而同体表面积有关。鼠同猎犬的体表面积/体重之比大约是4.82:1。在实验室里给鼠用500毫克/公斤体重的剂量就获得了良好的辐射防护效应,这表明,对猎犬必须用100~150毫克/公斤体重的WR2721才是适当的。

材料和方法

辐射防护剂是在作者的实验室合成的。

表1 在用不同剂量的γ线照射后,用防护药和不用防护药的猎犬的存活时间和存活率(以天为计算单位)

照射剂量 (拉德)	不用 WR 2721 平均存活 时间(天)	(对照组)			用WR 2721 平均存活 时间(天)	150毫克/公斤体重		
		最多 (天)	最少 (天)	存活率 (%)		最多 (天)	最少 (天)	存活率 (%)
模拟照射	30±0	—	—	100				
250	30±0	—	—	100	30±0	—	—	100
300	13.2±1.8	16	12	0				
350	11.5±1.0	13	11	0	30±0	—	—	100
550					21±3.4	30	15	80
650					18±12.5	30	15	60
750					9.8±0.4	10	9	0

S-2-(3-氨基氨基)乙基硫代磷酸

实验动物是用8~10个月龄的、平均体重为13.2±2.8公斤的猎犬,各个照射组之中没有出现较大的重量差别(±0.9公斤)。

照射是在Neuherberg放射和环境研究学会的研究反应器(TRIGA Mark II型)的干式照射室里进行的。

实验分成给药、照射对照与假照射正常对照组,每组又分成若干不同照射剂量点,对照猎犬每次注射20毫升水溶液之后均进行了模拟照射。

照射后观察动物30天存活率与血液学和化学变化。

在注射防护药后的15分钟,1、2、4小时以及1、2、3、6、10、15、21和30天从所有实验动物采得耳血和静脉血。用耳血测定了血中气体、血细胞分类、红细胞、白细胞和血小板。静脉血用来测定多种临床

-化学数据。测定这些数据的方法和仪器与以前报道过的相符。根据相关与测定分析评定结果和绘制曲线。

结果和讨论

1. 活存率与平均存活时间

从表1可以看出各照射组的平均存活时间。

通过电子计算机进行机率分析, 未防护动物的 $LD_{50/30}$ 是 274.2 ± 1.0 拉德, 用 WR2721 防护动物的 $LD_{50/30}$ 是 632.3 ± 113.0 拉德。这表现剂量减少系数是 2.31 ± 0.41 。

J.W.Harris 等报告的小鼠的剂量减少系数是 2.5。附表1也表明, 用 650 拉德照射并用 WR2721 防护组的猎犬的平均存活时间比用 300 拉德照射未防护猎犬的平均存活时间要长 5 天。

2. 血象

特别有意义的是全身照射后发生骨髓损伤而出现的血象变化, 它们的变化范围与大小对放射病的过程和预后是有非常重要意义的。

全身照射对周围血中红细胞数的反作用是比较小的。

白细胞变化较为明显, 图1表明, 在只进行模拟照射的对照动物中, 在照射后的头 24 小时里白细胞升高, 后来又回到正常范围。

在照射 250 拉德未防护的动物中, 白细胞数值降到 2000/微升, 防护动物的白细胞数值降到 4000/微升。21 天后, 明显地恢复了, 两组的数值又都接近于正常范围 (图1)。服用 WR2721 的猎犬和药后照射

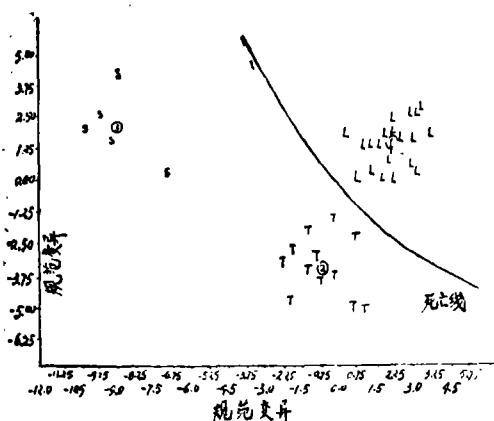


图1 按存活组 (L)、照射后10天前死亡组 (S) 和照射后10天后死亡组 (T) 的19个临床化学参数进行鉴别分析

①、②、③分别为各组计算所得的平均值。

350拉德的猎犬在1~3周里使白细胞没有降到同等水平, 就像没有处理过的动物情况一样 (图2)。只有在 550 拉德全身照射和用 WR2721 处理过, 白细胞才在照射后第 6 天暂时地降到 2000/微升。在用 650 拉德照射时, 防护的猎犬白细胞下降到 2000/微升, 从照射的第 21 天起就观察到明显地有了恢复。

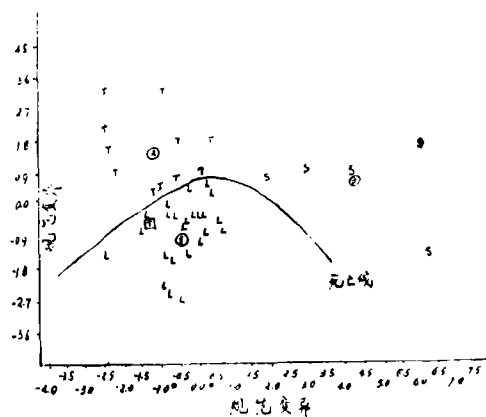


图2 按存活组 (L)、照射后10天前死亡组 (S) 和照射后10天后死亡组 (T) 的7个临床化学数据进行鉴别分析。

①、②、③分别为各组计算所得的平均值。

□: 该猎犬由于计算错误造成的错误。

*: 图中-1.0和0.0在原图中分别错写成-3.0和1.0

——译者。

血小板数同白细胞数的情况相似。血小板下降得晚些, 在照射后大约 10~14 天开始, 血小板的生存期证明较长 (大约 10 天)。在一次照射剂量为 250 拉德时, 处理过与没经处理过的猎犬之间血小板数没有差别。两种下降的细胞低值大约在 40000/微升。

鉴于头 6 天里最初的降低率, 照射 350 拉德后, 在防护和未防护的动物数值之间没有更大的差别, 这是人所共知的。未防护的猎犬大约死于第 10 天, 血小板数值大约在 15000/微升。防护动物第 15 天血小板的最低值是 30000/微升。从照射后第 15 天到第 21 天, 血小板略有恢复, 从 21 天到 30 天血小板明显恢复到 140000/微升。

用较大剂量 (550、650 和 750 拉德) 照射时, 有明显的差别。引人注目的是, 不用 WR2721 经 350 拉德照射和用 WR2721 防护并经 750 拉德照射时, 从第 2 天到实验动物死亡时, 下降的过程是很相似的。用 WR2721 防护并经 750 拉德照射的全部实验动物在照射后第 10 天死亡。这说明血小板锐降。

照射 550 拉德、650 拉德和 750 拉德并服用 WR2721 之后, 在细胞血分类的头 4 个小时内, 淋巴细胞锐降。用

550和650拉德照射并经防护的动物, 20%到30%的淋巴细胞下降到8%, 而用750拉德照射并服用WR2721的动物的淋巴细胞数值下降到4%。从照射后的第3天到第6天明显恢复, 从而淋巴细胞数已经超出了终值。

3. 临床症状

照射后出现了延迟性白细胞减少症和血小板减少症, 所以人们认为在照射和出现照射症状之间有一个相对的无症状的潜伏期。因此, 猎犬出现放射病只有在无症状间歇期后才能观察到。

几乎所有的猎犬都出现或多或少的明显脱毛, 其强度、发生和持续时间都和剂量有关。在WR2721防护下照射250拉德后完全可以证实没有脱毛。在用350拉德照射未防护的实验动物和两只防护并用650拉德照射的动物发生齿龈出血、鼻出血, 另外所有用750拉德照射的猎犬都有出血。引人注目的是, 用350拉德和550拉德照射后, 所有防护的存活的实验动物以及用650拉德照射后的3只动物在30天后又表现出健康和有生命力。实验时死亡动物尸检发现, 不仅在防护的动物, 而且在未防护的动物, 部分有小血斑, 一部分在心包、肺、胃粘膜, 小肠粘膜和大肠粘膜都有广泛出血。

4. 临床-化学研究

实验动物血清中的以下各种临床-化学数据如, 谷草转氨酶、谷丙转氨酶、 γ -加兰他敏(γ -GT), 乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、胆硷酯酶、淀粉酶、尿酸、尿素、肌酐、总蛋白、胆红素、甘油三酸酯、胆固醇、血糖、三磷酸腺苷、乳酸盐和铁以及电解质钠、钾、钙、镁和氯化物, 都是在慕尼黑联邦国防军医院的自动分析仪上测定的。在各个数据的结果里, 虽然服用WR2721并照射过的猎犬同正常组以及模拟照射的猎犬之间没有重大区别, 但是对于诊断来说这些数据都是重要的依据。根据慕尼黑大学数学家G·奥马耶大量的变异分析, 得出的结果是: 鉴于19个数据的研究结果并根据绝对可靠的鉴定分析, 在照射之后一天就可以断定, 实验动物是否存活, 是否在照射后10天前或10天后死亡。按分类(U-统计学)的意义顺序排列的数据分成三组: 存活(L), 照射后10天前死亡(S)和照射后10天后死亡(T)可见表2。

一只照射后24小时仍存活的实验动物给予预后分类, 一是相对早些死亡, 一是晚些死亡, 这可以作为

一种“生物学剂量测定”加以评定。除了测定用WR2721防护猎犬的剂量减少系数是2.3之外, 这是根据

表2 按存活组(L)、死亡组(T)或不久死亡组(S)分类顺序的临床和临床化学参数

序 数	参 数	U-统计学
1	谷丙转氨酶	0.5895
2	钙	0.4080
3	总蛋白	0.3083
4	谷草转氨酶	0.2412
5	胆红素	0.2048
6	血小板	0.1677
7	体 重	0.1383
8	乳酸盐	0.1141
9	血红蛋白	0.0728
10	尿 酸	0.0613
11	乳酸脱氢酶	0.0540
12	胆硷酯酶	0.0477
13	胆固醇	0.0414
14	肌 酐	0.0314
15	镁	0.0250
16	尿 素	0.0170
17	淀粉酶	0.0136
18	钠	0.0118
19	血 糖	0.0109

研究结果所能得出的重要依据。

在另一次鉴定分析中只用了7个数据, 以便用它把实验动物分成三组。这就是血小板数以及谷草转氨酶、胆硷酯酶、肌酐、胆红素、胆固醇和钾的数值。预后存活在这里尽管并不理想, 但是错误的划分却是很少的, 如果人们考虑只用7个数据的话。只有一条猎犬被分错, 这就是说, 根据所用的数据, 没有存活而是死了。

根据全部研究过的数据, 用变异分析象上述一样对实验猎犬进行分类。每组虽没在一个或更多的特征上表示特殊的例证, 但是从所有经过评定的数据的整体来看, 用可靠的概率进行分组是对的。

(任志珍译 麦智广 崔竹金 葛忠良审校)