

1980年以来国外抗辐射药物研究概况

军事医学科学院放射医学研究所 黄明欣 综述 朱壬葆 审

抗辐射药物亦称辐射防护剂，系指辐射损伤的防治药物，因此前一称谓似更确切，相当于抗肿瘤、抗菌、抗疟药物等的含义。亦可直称为“辐射损伤防治药物”。

1980年以前的情况曾有介绍^[1]。本文将介绍前文未予评述的80年以前的重要文献。

有人感到，抗辐射药物以至整个放射医学研究的“黄金时代”已经过去。但有的作者认为，这是一种科学中的节律(Наукометрический)现象，而且近年来这方面的文献已有回升，1967~1976年十年间共发表文献2,500篇以上。

美国军队于1959年开始的辐射损伤预防药物研究计划中的化学合成部份虽已于1974年停止，但生物学研究仍在继续进行中，而非军队单位的主要注意力则已放在应用于放射治疗的问题上。

苏联的抗辐射药物研究一直没有放松。1980年曾由苏联科学院放射生物学委员会等单位召开了“全苏辐射防护理论及寻找新辐射防护剂的原则”学术会议，对辐射防护剂的合成、筛选、作用机制研究等问题进行讨论^[2]。

法国抗辐射药物研究的主要单位是法军卫勤研究中心的放射生物与放射防护系，于1962年开始进行此项研究，1968年起与一些高等学校进行合作，至1978年已筛选3,500多种化合物^[3]。

一、实验方法学

有人对一百多个化合物的活存率实验数据进行统计学分析，认为初筛的观察期可以缩短到20天，药物剂量可以只用 $1/2LD_{50}$ 一个剂量。可以用防护指数I综合表示一个化合物的

防护作用(活存率)及其治疗指数：

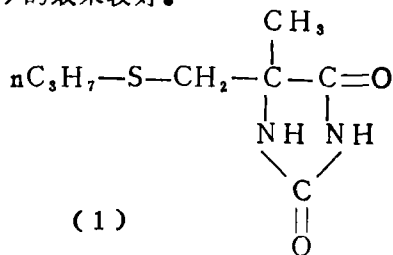
防护指数 $I = LD_{50}/ED_{50} \cdot (1 + \text{防护作用} \%/100)$

式中 ED_{50} 为使动物活存一半的药量。有的作者以下列算式分别表示一个药物的治疗指数和“危险指数”：治疗指数 $= LD_{50}/ED_{DRF1.2}$ ；危险指数 $= LD_1/ED_{DRF1.2}$ 。有人利用拉丁方实验设计，用较少的动物观察药物对不同的给药剂量、给药途径，给药时间，照射剂量等的有效条件及有效范围。有的作者将判别分析法应用于照射狗的检验指标，在一定程度上可预测照射狗的预后。

猴子给予AET的ATP盐后取血离体照射，培养观察淋巴细胞染色体畸变，这种方法国内早有开展。

二、含硫化合物的研究

(一)半胱氨酸、半胱胺、胱胺及其衍生物。有人研究了半胱氨酸的一系列衍生物，看到DL-5-正丙基-硫代甲基-5-甲基乙内酰脲(1)的效果较好。



从化学结构看，过去关于青霉胺(β ， β -二甲基半胱氨酸)是致敏剂的报导是难以理解的。近年有人加大给药剂量，并将给药时间由照前5分延长到1小时，结果表明青霉胺是一种弱的防护剂，而且在照射后每天给大鼠10mg能减轻肺部的病变^[4]。

胱氨酸无效。但其过硫化物双(2-氨基-

2-羧乙基)三硫化物对小鼠有低度防护作用,可能是由于它能释出硫原子之故。

法国近年报导了他们过去所研究的C511是甲基(氨基-2-乙硫基)-2-乙醇酸盐 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOCH}_3$, 据称其毒性小, 抗放效果好, 照前24小时给药亦有效, 并认为可以用于人体。

据报导, AETP和WR2721的过硫化物, 结构式分别为 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSPO}_3\text{HNa}$ 和 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSPO}_3\text{H}_2$, 也有较好的效果, 对X线和裂变中子, 对骨髓型和肠型辐射损伤都有效。

有人将WR2721的链延长, 研究了聚胺硫代磷酸酯 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{CH}_2)_{n'}\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SPO}_3\text{H}$ 的作用, 表明当 $n = n' = n'' = 2$ 或 $n = n'' = 2$ 而 $n' = 3$ 时效果较好。

在半胱胺的硫代磷酸酯中, 研究得最多的仍是WR2721。据报告WR2721对小鼠照射复合皮肤创伤的DRF为2.22, 对照射复合皮肤烧伤的DRF为2.01, 但对中子的防护作用则很微弱。

美国现正继续研究WR2721应用于放疗以保护健康组织的可能性。有人用动物和人的正常和肿瘤组织的1毫米见方的立方体组织块作离体培养, 实验表明正常组织浓集培养液中的WR2721的能力远远高于肿瘤组织。WR2721能降低肺囊性纤维化病人痰的粘性, 这是由于它能与痰中或体液中的蛋白质形成混合二硫化物, 利用这一反应可以测定药物在体液中的浓度^[6]。英国的Gray氏实验室等单位对这一问题也在进行研究, 但有些人持保留态度, 主要是耽心对肿瘤组织也有保护作用。

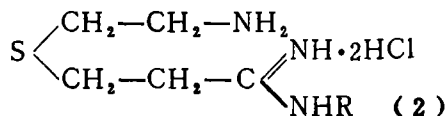
(二) 异硫脲类化合物

S, S-氧代戊烷-1,5-二异硫脲双氢溴酸盐 $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{NH})_2 \cdot \text{HBr})_2$ 对小鼠有预防作用, 并能引起肝和小肠cAMP含量升高, 而无效的其他类似衍生物则没有这一作用。

(三) 含硫脲类化合物

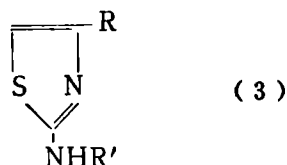
N-(1-金刚烷甲基)- α -巯基乙脲盐酸盐(WR109342AC)照前30分给小鼠灌胃DRF为1.7, 照前4小时给药仍有效^[8]。

不对称的氨乙基硫代丙脲衍生物(2)中, 当 $R = \text{H}$ 或 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 时对小鼠有防护作用。

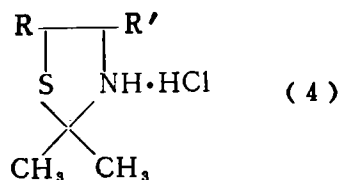


(四) 含硫环状化合物

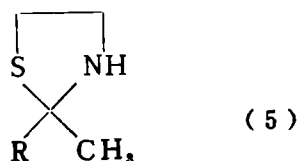
在第4位上含有多酚基团的2-氨基和2-胍基噻唑类化合物(3)中, 当 $R = 3,5-(\text{OH})_2-\text{C}_6\text{H}_3-$ 或 Ph , $R' = \text{H}$ 时效果较好。 $R = 3,4-(\text{OH})_2-\text{C}_6\text{H}_3-$, $R' = \text{NHAc}$ 时亦有效。



在所研究的8个四氢噻唑衍生物(4)中, 当 $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$, 即2,2,5-三甲基四氢噻唑盐酸盐(I)和 $R = \text{H}$, $R' = \text{COOEt}$, 即2,2-二甲基四氢噻唑-4-羧酸乙酯盐酸盐(II)的效果较好, 活存率可达90%, 其中I的有效时间较长。

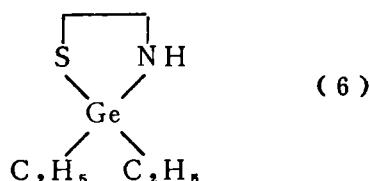


在法国研究的一系列四氢噻唑衍生物(5)中, 当 R 为 $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 或 $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 时毒性较低, 效果较好。



用离体培养的人肾细胞研究四氢噻唑类化合物的工作中发现, 当2位碳原子为锆取代时

效果更好,尤以化合物(6)效果最好。但化合物溶于培养液中没有防护作用,溶于大鼠血液中才能出现良好的防护作用。可是其防护作用又不与四氢噻唑环水解释出游离SH基相平行,故研究者又认为还是整个药物分子而不是其水解产物与防护作用有关。



用酿酒酵母和季也蒙毕赤酵母研究2-氨基-2-二氢噻唑(2-AT)的防护作用表明,2-AT对酿酒酵母的防护作用与药物导致内源性组胺与5-HT升高有关,而2-AT对季也蒙毕赤酵母无效是由于这种酵母不能改变其内源性胺的含量之故。

(五) 其他含硫化合物

近年有报告将1,4-二硫代苏糖醇(DTT)于照射后加入离体培养的袋鼠血液淋巴细胞或中国田鼠LHI细胞也有效⁽⁷⁾。实验表明DTT对枯草杆菌DNA的保护作用是通过清除OH[·]自由基和供给H原子。

最近报导小鼠照射1,000拉德以后,如果按1.55ml/100g体重的剂量给予二甲基亚砷,能提高动物活存率,给药组脾脏红细胞灶对粒细胞灶的比值高于对照组,表明二甲基亚砷可能抑制造血干细胞的粒系统分化⁽⁸⁾。

用马骨骼肌的肌红蛋白作模型,以照射引起的变性肌红蛋白作指标,观察2-巯基丙酰甘氨酸(2-MPG)类化合物的作用,并与半胱氨酸和半胱胺比较,结果按防护作用大小为序排列如下:双巯基丙酰甘氨酸(DMPG) > 2-巯基丙酰半胱氨酸 > 2-巯基丙酰甘氨酸 > 半胱氨酸 = 半胱胺 >> 1-巯基丙酰甘氨酸,并认为巯胺键能促使化合物释出硫。但又有报导,2-MPG对整体小鼠除能稍为提高白细胞外,几乎没有什么抗辐射效果。

三、胺类化合物


(一) 吡啶烷胺类

5-HT对离体培养的中国田鼠成纤维细胞无论照前或照后给予都有辐射保护作用。对细胞活存照后给药和照前给药有同等的效果,但对细胞的染色体畸变照后给药的效果比照前较差⁽⁹⁾。

苯乙胺侧链的β-羟基化在哺乳动物体内是一个较普遍的代谢过程。色胺、多巴胺羟基化后的产物其作用也随之发生变化。故有人研究了色胺、5-羟色胺,5-甲氧色胺的β-羟基化衍生物对小鼠的辐射防护作用。结果表明,在同样的给药条件下(药物剂量都是0.28mmole/kg),β-羟基-5-羟色胺可使照射900cGy的动物全部活存,而给予5-HT和5-MOT组动物活存90%。

(二) 肾上腺素和乙酰胆碱衍生物

用小鼠及其离体的骨髓细胞对异丙去甲肾上腺素作进一步研究表明,此药通过激动肾上腺素β受体能提高细胞内cAMP含量,其拮抗药心得安能取消它的防护作用。但异丙去甲肾上腺素由于刺激心脏的β₁受体,对心脏有不良副作用,故有人研究了对心脏β₁受体亲和力相对小的间羟叔丁肾上腺素,其辐射防护作用与异丙去甲肾上腺素相似,但副作用较小。

据报导用小鼠研究27个苯乙胺的α-氨基酸(赖氨酸、异亮氨酸,甲硫氨酸、甘氨酸等)衍生物,其中有些衍生物有效,而且毒性较小,例如N^α-n-庚氧基-β-苯乙氨基甲酰-L-赖氨酸 C₇H₁₅O——CH₂CH₂NHCONH(COOH)CH(CH₂)₄NH₂即为其中之一。

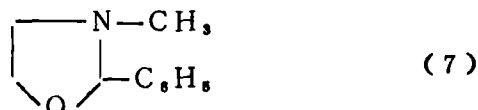
有人用小鼠照射800~1,400拉德,观察照后7天活存率及照后4天肠道大体解剖和显微变化作为指标,比较肾上腺素和血管紧张素(一种缩血管多肽)的保护作用,结果表明血管紧张素对7天活存率有效,而此时肾上腺素已看不出效果。

有的作者研究乙酰-β-甲基胆碱对整体小鼠及其造血干细胞的辐射防护作用。结果表明:对小鼠LD₅₀的DRF为1.35,对体内和离体的造血干细胞(用测定造血灶形成单位方法

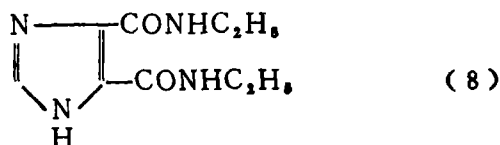
研究)都有保护作用。说明辐射防护作用亦可以通过胆碱能受体实现。

四、杂环化合物

法军研究了100多个含2个杂原子的五员环化合物,包括咪唑烷、噻唑烷、二硫戊环、氧代二硫戊环等,认为以苯基四氢噻唑效果较好。而芳基恶唑烷中以2-苯基-3-甲基-1,3-恶唑烷(7)的效果较好,毒性亦较低。

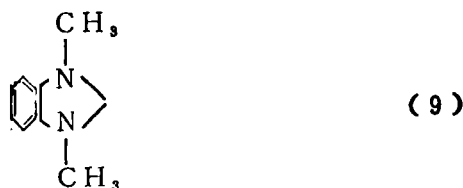


咪唑衍生物方面,大鼠照射4Gy后10~12个月下丘脑由于儿茶酚胺代谢障碍,出现多巴胺和去甲肾上腺素含量减少。此时每天给予N,N'-二乙基咪唑-4,5-二羧酰胺(8),共给8~11次,可改善上述障碍^[10]。



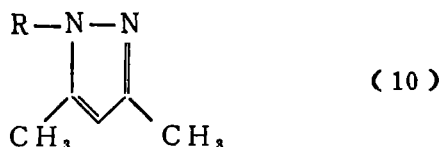
过去已知硝基咪唑属于辐射致敏剂。但最近有报告1-(3-甲氧基-2-羟基丙基)-2-硝基咪唑(Misonidazole)给狗照射骨盆部位前4小时口服,对直肠的大体与组织学损伤有保护作用($P < 0.01$)。研究者认为Misonidazole对缺氧细胞(如肿瘤细胞)是致敏剂,但对充分有氧的正常组织和细胞则否^[11]。此处可顺便提及,普鲁卡因对鼠L5178Y细胞在缺氧条件下有致敏作用,而在有氧条件下则有辐射防护作用。这一现象对药物用于肿瘤放疗是有意义的。

有人观察了10个苯并咪唑衍生物,其中1,3-二甲基苯并咪唑(9)是氢的供体,有强还原作用,照前给药有效。

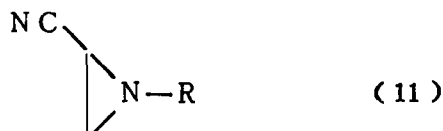


有人试了6个吡唑衍生物(10)对小鼠的

辐射防护作用。结果表明当R为4-苯噻唑基或苯并咪唑基时效果较好。

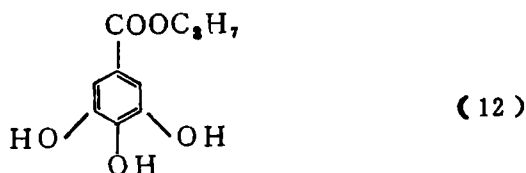


有人报告了17个三唑、四唑、异噻啉和含有胍基的杂环化合物对小鼠的辐射防护作用。其中4-胍基噻唑啉酮-2有防护作用。在2-氰基氮丙啶衍生物(11)中, $\text{R} = \text{CR}^1\text{NHR}^2$, $\text{R}^1 = \text{O}$ 或 S , $\text{R}^2 = \text{CHO}$, 苯基, 烷氧基羰基, H_2NSO_2^- , CH_3SO_2^- , CF_3SO_2^- 时有效。

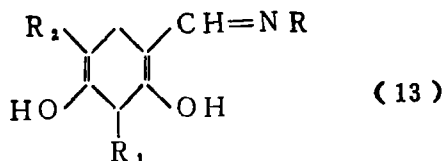


五、抗氧化剂

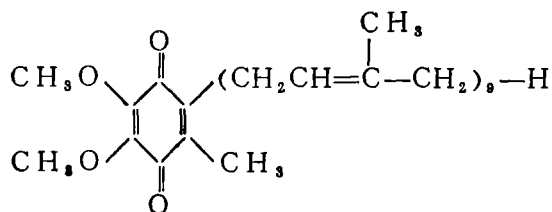
在照射鼠伤寒沙门氏菌TA100株培养液前加入市售食品用抗氧化剂(含有丁化羟基茴香醚、丁化羟基甲苯和没食子酸丙酯),结果表明:(1)在有氧条件下对细菌活存和突变都有防护作用,无氧存在时没有保护作用;(2)其有效成份为没食子酸丙酯(12);(3)防护作用的大小与缺氧的保护作用近似。



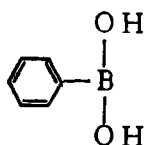
焦性没食子酸(连苯三酚)也是有抗辐射作用的抗氧化剂,但毒性较大。有人试了它的亚甲胺衍生物(13)毒性较小,其中三个化合物有辐射防护作用:(1) $\text{R} = \text{O}(\text{HOOC})-\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{H}$;(2) $\text{R} = 1\text{-脱氧-1-山梨糖醇基}$, $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{H}$;(3) $\text{R} = 1\text{-脱氧-1-核糖醇基}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$ 。



有作者观察到一系列抗氧化剂, 包括普醌 Q_0 (14) (又称辅酶 Q_0 , 结构类似维生素 K_2 , 曾用作心血管药)、维生素 K_1 、丁化羟基甲苯 (Ionol)、2-苯基苯并咪唑 (兽医驱肠虫药)、二元酸2, 2-二羟基-3, 5, 6, 3', 5', 6'-六氯二苯亚砷和苯硼酸 (15) 等, 能提高线粒体膜对辐射的稳定性。后来另有作者证明普醌 Q_0 于照射前4~12小时给小鼠腹腔注射80 mg/kg 有保护作用, 认为它有抗氧化及抗自由基作用。



(14)



(15)

有的作者考虑到某些氨基腈有抗氧化作用, 用大鼠观察其若干衍生物的辐射保护作用。结果表明 β -氨基丁腈 $CH_3CH(NH_2)CH_2CN$ 和 β -二乙基氨基丁腈 $CH_3CH[N(C_2H_5)_2]CH_2CN$ 都分别能使照射6.9Gy (对照组全部死亡) 的大鼠活存30% ($P < 0.001$)。

抗氧化剂2-乙基-6-甲基-3-羟基吡啶是个防老药, 过去曾证明对动物有抗辐射作用。近年有人又证明对酵母也有效⁽¹²⁾。

左旋四咪唑是脂质过氧化抑制剂, 也是一种免疫增强药。它也有抗辐射作用, 能使照射2, 500拉德引起的大鼠肝脏微粒体的脂质过氧化减少30%。其抗氧化作用可能与其在组织中转变成一个SH化合物有关⁽¹³⁾。

六、激素

小鼠照前给丙酸睾酮并于照后给氯霉素能提高活存率。苯丙酸睾酮和去氢甲基睾酮亦有效, 后者效果比前者稍好。癸酸去甲睾酮 (癸

酸诺龙) 如用药量足够 (小鼠50mg/kg) 亦有效。照射后用上述药物与双- α -丙酰甘氨酸钠二硫化物 $[CH_3CH(S-)CONHCH_2COONa]_2$ 伍用治疗有效, 但对超致死量照射无效⁽¹⁴⁾。

给家兔肌肉注射强的松龙1mg/kg, 每天1次, 共给10天, 可防止照后出现的动脉粥样硬化⁽¹⁵⁾。

大鼠照射X线64.5mCi/kg后第4天开始皮下注射甲状腺素, 每天10 μ g/100g (分两次给药), 共给4~12天, 可减轻肝脏细胞的染色体畸变。可能是由于药物刺激氧化磷酸化从而有利于照后染色体的修复⁽¹⁶⁾。

七、植物药

Takeda等制备的人参提取物从照射前2天到照射后2.5小时给小鼠注射1次即有防治作用。将提取物用柱层析分成CM-A和CM-B两部份都有效, 而以不含皂甙而含蛋白质的CM-B部份效果较好。将CM-B的中性溶液加热后的上清液仍然有效。现正对成分作进一步分离⁽¹⁷⁾。

从甘草根提取的甘草酸有解毒、抗变态反应、抗炎、诱生干扰素、抑制病毒、降低血液胆固醇等作用。小鼠照后每天注射甘草酸1次, 每次10mg, 共5天或10天, 能使脾脏摄取 ^{59}Fe 增加, 脾脏摄取 ^{125}I 2-2'-脱氧尿苷 ($^{125}IUdR$) 也有所增多, 表明甘草酸能加速红系造血过程中的分化, 有利于造血系统的恢复⁽¹⁸⁾。

有人观察到若干口服的治疗胃肠道疾病的成药对小鼠肠道辐射损伤有效, 并分别观察各种成药的13种成分的作用 (每种成分都是在照射前以85mg/100ml浓度在饮水中饮用3周), 结果表明甘草的效果与成药近似, 砂仁和黄柏的效果次之。

八、抗菌素和维生素

小鼠照后饮水中加入庆大霉素、瑞斯托霉素和制霉菌素等肠道吸收较少的抗菌素, 第21~24天再给双歧杆菌苗 (每天口服1次, 共

服4天),能抑制肠道细菌的繁殖,提高动物活存率^[10]。

放射菌酮是一种杀霉菌抗菌素,能延缓细胞分裂周期,对大鼠照前6小时给药有效,以照前12小时给药效果较好。另一个蛋白质合成抑制剂吐根碱也有类似预防作用。

给头部照射1,500 R小鼠注射18次(每次150 μ mole/kg)具有维生素B₃活性的D-泛酸钙和D-泛酰硫基乙胺,能使辐射导致的大脑氨基丁酸代谢抑制恢复正常^[20]。

对维生素C的预防作用总有争论。最近报告对于小鼠,6g/kg有肯定的效果,剂量降到2g/kg即无效。

九、生物生化制剂

对于有氧条件下的家兔离体红细胞,以D₅₀为衡量标准,辅酶I的DRF为2.0,黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)为7.8,此二者再加苯醌,三者的混合物DRF可达11.0。大鼠照射800拉德前注射FAD能提高活存率43.8%,辅酶I-FAD等量混合物可提高活存87.5%,再加上ATP亦有好处。胸苷无论在照射前加入或照射后60分加入均能减轻离体中国田鼠成纤维细胞的染色体损伤^[21]。大鼠照射腹部后5天中给ADP和腺苷有效,DMF1.2~1.8,照后敏感组织中糖、磷酸盐和电解质代谢障碍有所减轻^[22]。超氧化物歧化酶对小鼠亦有低效。

小鼠照射前24~72小时注射硫酸葡聚糖,对脾脏表面造血灶数的DRF为1.96~2.25,活存率也有所提高。肝素也是一种高分子聚合物,能促进白细胞和造血细胞迁移,促进造血。小鼠和大鼠局部照射后注射肝素,能使白细胞升高。肝素并能使照射亚致死量小鼠脾脏内源性CFU数增加^[23]。

过去曾报告甲状旁腺提取物的效果。现经研究,其有效成分为谷牛磺酸(即 γ -L-谷酰基牛磺酸),是一种具有广泛生理作用的内源性代谢物质,且毒性较低。对LD₅₀~70剂量的X线、 γ 线或中子- γ 线混合照射,无论照前或

照后给药都有一定效果^[24]。

给照射1,000 R的大鼠注射一种称为Tachostyptan的脑磷脂复合物,给药后10分至3小时能使出血时间缩短,出血程度减轻^[25]。抗溶素(Aprotinin)是一种含有58个氨基酸的多肽,能钝化一种叫血管舒缓素的蛋白水解酶。大鼠照射800拉德后8~16天静注抗溶素能减轻出血,药物有效时间可达4小时,并可重复使用^[26]。

此外,据报导眼镜蛇的毒液对小鼠也有辐射防护作用。

十、微生物制品和免疫制剂

有人观察到三种丙酸菌菌苗都能延长照射850 R小鼠的寿命,其中以颗粒丙酸菌较好,能提高活存率。对于照射650 R小鼠,无论照前3天或照后4小时注射都能提高脾脏内源性造血灶数目,其作用与刺激CFU-S的增生和分化有关^[27]。颗粒丙酸菌菌苗于照前7天或照后4天给予,也能促进非致死量照射小鼠造血功能的恢复,增加脾脏和胸腺重量,使³H-胸苷掺入脾细胞增加^[28]。

一些厌氧细菌的芽孢制剂能使照射大鼠活存率提高10~30%,延长平均寿命40~60%,其中酪酸梭状芽孢杆菌35/11和Clostridium sartagoformum B₂能使动物全部活存(对照活存10%)。它们的提取物无论在照前或照后静注亦能提高活存率30~50%^[29]。

小鼠照射LD₅₀前或照后4小时皮下注射或口服弗氏志贺氏菌和宋内氏志贺氏菌的复合制剂可提高活存率18~40%,其中照后4小时口服3.0mg提高活存率39%^[30]。

小鼠或仓鼠照射后注射一种痢疾双菌苗,能加强照射动物对乙型付伤寒杆菌抗原的免疫反应^[31]。此外,一种鸟类疱疹病毒经照射后做成的疫苗称“Pind-Avi”给小鼠照射前或照射后皮下注射(都是给药3天,每天1次),亦能减轻辐射对免疫功能的抑制^[32]。

在免疫增强剂等免疫制剂方面,左旋咪唑和氨苯砒伍用,对治疗若干自身免疫疾病有良

好效果。有人给照射后第6、7、8天的小鼠注射此两药（每天1次共给3次），可使照后第15天脾脏的抗体形成细胞数增加3倍，脾脏有核细胞数和血液血球凝集素滴度亦高于对照组^[33]。

小鼠照后注射干扰素1~3次（照后1、3、5天给药），能延长活存时间，提高脾细胞的免疫功能。小鼠照650 R后30分给抗血小板血清，能加速CFUs的恢复^[34]。小鼠照射LD₅₀后2、24、48小时各皮下注射小鼠或狗的血清球蛋白1次，每次50mg/kg，共计3次，对照后体重下降、内源性脾造血灶、菌血症、内脏器官细菌培养等指标有好处，以同种（小鼠）的血清球蛋白效果较好^[35]。但如果在用狗制备血清球蛋白之前，先给狗肌肉注射10ml新鲜的柠檬酸盐抗凝健康狗血，2小时后再取血制备血清球蛋白（认为含有较高浓度的抗组织抗体），用上法给小鼠治疗，但每次剂量加大到100mg/kg，则效果较好，可提高活存率10~30%^[36]。

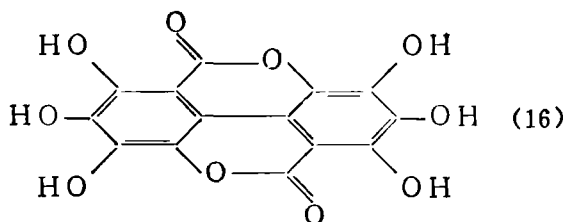
十一、其他

顺式二氧化二氮铂对DNA水溶液照射后释出³H-胸腺嘧啶有防护作用，报告者认为其作用除清除OH[•]自由基外，尚存在其他不明机制。

过去曾报导，DNA聚合酶抑制剂茶啉酸对离体细胞有保护作用，现已证明对整体小鼠亦有效。cAMP磷酸二酯酶抑制剂氨茶碱对离体胸腺淋巴细胞也有辐射防护作用。

有人试了7种抗白细胞减少药物对照射小鼠淋巴细胞恢复产生抗体能力的作用。小鼠照射300 R后每天给药，连给10天，结果表明千金藤素、甘草甜和一种纯化牛痘苗有效，能增加脾脏抗体形成细胞的数目^[37]。

大鼠照射后12天用Cliffton氏法等试验表明，Flavellagic acid (16) 有显著的止血作用。此药毒性很小，致死量>60mg/kg，而有效量仅0.35~0.7mg/kg^[38]。



此外，大鼠经γ线照射后再用氩-氟激光照射，能提高活存率，减轻若干酶活性的改变。研究者认为可能与激光能提高三羧酸循环中的脱氢酶和细胞色素氧化酶的活性和ATP的含量有关^[39]。

过去曾报导狗和仓鼠经电离辐射照射后再照微波有好处。有人用小鼠作实验，先用X线照射，再用频率2450MHz、剂量100mW/cm²的微波全身照射5分钟，对活存率的DRF为1.13，使照后9天股骨髓CFUs数比对照高46~105%，股骨髓有核细胞数和血液白细胞数亦显著增多，照后8天及18天⁵⁹Fe掺入脾脏亦高于对照组^[40]。

对继续有报告对通过配伍用药形成复方以提高效价降低毒性加以探讨。

关于辐射防护作用机制的研究，除上面结合不同药物提到者外，尚可补充下列材料。有人为了观察雌二醇、CoCl₂、苯胍等的防护作用和抗自由基、抗氧化作用的关系，测定了脾脏和肝脏8种酶和代谢物质的变化，结果仍然认为防护作用与内源性的穀胱甘肽含量升高有关。

盐酸半胱胺对离体培养的中国田鼠成纤维细胞的保护作用伴随有内源性5-HT升高1.8倍。如在照射前将半胱胺洗去，使细胞5-HT含量降至正常，防护作用消失。半胱胺、WR2721、半胱氨酸、胱胺、AET、5-HT等能使大鼠腹膜肥大细胞或培养的腹膜肥大细胞释出5-HT或组胺的量增加，可能有利于辐射防护和对辐射损伤初期的代偿反应。

有人观察了MEA和5-MOT对大肠杆菌DNA聚合酶I和核酸外切酶II、大鼠肝脏染色质DNA聚合酶α和β、核酸内切酶I和3'-核酸外切酶活性以及DNP和染色质结构的影

响。表明上述防护剂能使三种DNA聚合酶活性有所提高,核酸内切酶I和两种核酸外切酶活性下降,增加染色质的聚合度,减轻照射后DNA的核酸酶降解,减少双链断裂DNA的不正确酶促修复的发生机率。

有报告大鼠照7Gy后1小时肝线粒体蛋白质合成升高250%,照前给AET或AET·ATP复合物能减轻这种升高60~70%。但蛋白质合成抑制剂常常同时有抑制DNA合成的作用。而只有抑制蛋白质合成作用的物质(如嘌呤霉素),反而常降低照射细胞的活存。故防护机制与蛋白质合成抑制的关系尚待进一步研究。

有人观察AET、胱胺、AETP、5-HT、5-MOT或其中两药合并给予小鼠后5小时以内的体温和氧耗量变化,结果表明代谢过程的抑制与防护作用是平行的,和低体温的持续时间有关,其相关系数为0.79~0.87, $P < 0.01$ 。

以上是两年多以来国外抗辐射药物研究概况。可以看出,抗辐射药物研究虽然不像五十年代那样处于高潮时期,但也不是趋于消寂,而是处于正常的、有节律的发展状态之中。虽然近年来没有特殊的重大突破,但是通过点滴辛勤工作的积累,可以看到这一工作是在不断前进。

参 考 文 献

1. 黄明欣, 国外军事医学资料(放射医学)1981(3):83.
2. Константинова ИМ и др: Радиобиол 21 (5):796, 1981.
3. Fatome M: Radioprotection 16(2):113, 1981.
4. Ward WF et al: Rad Res 81(1):131, 1980; Radiology 139:201, 1981.
5. Tabachnik NF et al: J Pharmacol Exp Ther 220(2):243, 1982.
6. Vos O: Rad Environ Biophys 17(4):329, 1980.
7. Bick YAE et al: CA 93(5):37008, 1980.
8. Prasad N et al: Strahlentherapie 156(4):290, 1980.
9. Граевский ЭЯ и др: Радиобиол 21(5):683, 1981.
10. Прокудина ЕА и др: Радиобиол 21(3):417, 1981.
11. Stryker JA et al: Strahlentherapie 156(10):719, 1980.
12. Кольцов ВК и др: ДАН СССР 254(3):760, 1980.
13. Kumar KS et al: CA92(3):15308, 1980; Abstracts of the 6th Int Congress of Rad Res 1979, P.258, AD-A096018, 1981.
14. Бенке Д и др: Воен. Мед. Журн 1982(2):65.
15. Vos J et al: Cell Biol Int Rep 5(5):466, 1981.
16. Тимченко ОИ и др: Радиобиол 21(2):204, 1981.
17. Takeda A et al: J Rad Res 22(3):323, 336, 1981; 23(1):48, 49, 1982.
18. Ujeno Y: Asian Wed J 24(11):806, 1981.
19. Ханьков АВ и др: Радиобиол 22(2):280, 1982.
20. Savickij IV et al: Radiobiol-Radiotherap 21(6):800, 1980.
21. Аптикаева ГФ: Радиобиол 21(6):898, 1981.
22. Гроздов СП: Радиобиол 20(4):524, 1980.
23. Лукашин БП и др: Радиобиол 21(1):135, 1981.
24. Benko G et al: Acta Radiol (Oncology) 20(5):319, 1981; Rad Env Biophys 17(4):331, 1980.
25. Quesnel YF et al: Il Farmaco(Prat) 37(3):81, 1982.
26. Pospisil J et al: Atomindex 11(21):558507, 1980; CA92(19):157835, 1980.
27. Roszkowski W et al: Strahlentherapie 156(10):729, 1980.
28. Lipski S et al: Exp Path 19:179, 1981.
29. Дуда ВИ et al: Радиобиол 20(6):926, 929, 1980.
30. Горбунова ЕС и др: Радиобиол 21(4):591, 1981.
31. Тюрин ЕА: Радиобиол 22(3):395, 1982.
32. Маур А et al: Strahlentherapie 156(11):795, 1980.
33. Костюк ЛЕ и др: Радиобиол 21(1):142, 1981.
34. Kojima E: National Institute of Radiological Sciences Annual Report April 1979-March 1980, P.45, Japan.
35. Гоцьцев ИА: Радиобиол 21(3):438, 1981.

淋巴细胞及其亚群的辐射敏感性

苏州医学院 张学光综述

袁智广* 茅子均** 殷志伟** 审

近年来,随着放射生物学和免疫学研究的不断深入,业经发现淋巴细胞不仅是高辐射敏感性的细胞群,且其亚群各具不同的辐射敏感性,任何一个亚群对电离辐射的反应必将会影响到其它群体的功能,从而涉及到整个免疫系统。因此,对淋巴细胞及其亚群辐射敏感性的研究以及对影响辐射敏感性因素和机理的探讨,将对研究辐射损伤效应、寻找辐射损伤的诊断指标、选择辐射损伤治疗和防护措施等等提供理论依据和实验手段^[1,2]。对淋巴细胞及其亚群的辐射敏感性的研究已成为放射生物学和免疫学中的一个重要课题,国内起步较晚而国外许多学者已做了大量工作,现择要概述如下。

一、T、B细胞辐射敏感性的概述

T、B细胞是参予机体免疫反应的主要成份,也是细胞免疫和体液免疫的物质基础。这两群细胞不仅在功能上各不相同,而且对辐射的反应性也有显著差异。电离辐射可引起T、B细胞的数量和形态的改变以及免疫功能的损伤,因此,评价T、B细胞的辐射敏感性也主要从这二个方面进行探讨。

1. 照射后T、B细胞数量和形态的变化

遭受电离辐射后,T、B细胞的数量可发生显著的改变,但损伤程度不一。Anderson等^[3]给10周龄CBA/J小鼠全身照射,于照

射后不同时间分别观察脾脏、淋巴结和外周血T、B细胞的存活数,在低剂量(50拉德)照射后,B细胞的存活数明显下降,而T细胞的存活数在500拉德照射后才有显著下降。有作者^[4]报告,小鼠全身照射800拉德后第一天,脾脏B细胞存活数只有正常的1/200,而淋巴细胞总数仅下降了1/10。Durum等^[4]以不同剂量 γ 线照射小鼠后第6天,发现50拉德照射即可使脾脏的B细胞存活数显著减少,而100拉德照射尚没有引起T细胞存活数明显下降。

电离辐射可引起淋巴细胞的混浊肿胀、变性坏死和核固缩等形态及超微结构的改变,遭辐射后的B细胞的形态学改变较同样剂量照射后的T细胞为严重。Olson等^[6]对健康人外周血体外照射0~500拉德后,发现在各个剂量组的B细胞形态改变均比T细胞明显。Anderson等^[8]报告小鼠全身照射后,脾脏和淋巴结的B细胞依赖区的细胞坏死和组织结构改变均比T细胞依赖区的变化为严重。他们还比较了BALB/C小鼠照射后,用扫描电镜观察T、B细胞超微结构的损伤程度,证实照射可引起淋巴细胞膜表面粗糙、凹凸不平、膜破碎等改变,B细胞的变化比T细胞严重^[8]。

2. 照射后T、B细胞免疫功能的改变

淋巴细胞的辐射敏感性和辐射对细胞功能的影响密切相关,而且辐射后的细胞功能改变早于和大于形态、数量的变化。因此有的学

(上接第36页)

36. Добропорова НН и др:Радиобиол 21 (4):595, 1981.

37. Makidono A:医学研究(日)50(6):33, 1980.

38. Pospisil J et al:CA92 (13):106577, 1980.

39. Богущ НА и др:РЖ-Рад Биол 1980 (9):970,166.

40. Rotkowska D et al:Strahlentherapie 157 (10):677, 1981.