

近年来促排药钚物研究的进展

上海药物研究所 谢毓元 费开远综述
军事医学科学院 龚治芬 葛忠良审

人体钚内污染的重要治疗措施之一是用络合剂加速排出。目前应用最广、效果最好的药物仍为胺羧络合剂 Na_5CaDTPA ，但往往伴随有各种毒副作用，因此寻找效果更好，毒副作用更小的促排钚药物，一直是放射医学和化学家们努力的目标。近年来这方面的研究工作大致可分为两个方面。一方面是以DTPA为基础的改进，另一方面是新型络合剂的设计、合成和筛选。现就这两方面研究工作的一些进展动态，简述如下：

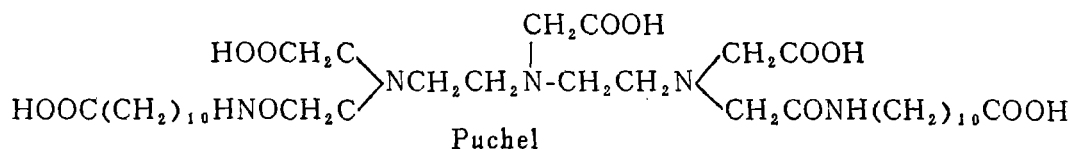
一、DTPA为基础的改进

1. DTPA钇盐：有人认为使用DTPA钇盐可造成内源性钇枯竭，可能是它引起毒性的主要原因。因此一个时期内对DTPA钇盐的研究较多。实验结果表明，DTPA钇盐的毒性（尤其是对胎儿的毒性）较DTPA钇盐低，但早期用药效果不如钇盐，延迟治疗时，效果基本相等。目前DTPA钇盐在临床上虽有应用，但不可能完全代替钇盐^[1]，也有人试验了D-TPA的其他盐类如钇盐、钇盐等。

2. DTPA脂质体：将DTPA钇 钠盐包裹于以磷脂类物质为材料制成的脂质体中，使能被细胞吞噬，均匀分布于肝细胞中，提高了从肝中排出钇的能力^[2]。这类制剂尚未见推广应用。

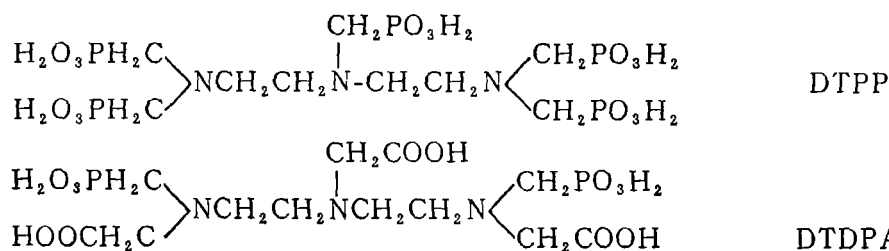
3. 混合配体：Schubert等认为以EDTA，DTPA等为一类，以邻苯二酚，水杨酸等为另一类，两类配体伍用，例如DTPA和水杨酸伍用，与钇、钇等可生成非常稳定的混合配位化合物。他们最初报导，DTPA与水杨酸伍用时，对钇的促排效果比单独使用DTPA提高10倍^[3]，但其他人重复他们的实验都未能证实^[4,5]，接着他们自己也推翻了原来的实验结果^[6]。

4. DTPA亲脂性衍生物：Bulman等制备了DTPA的亲脂性衍生物Puchel。据报导，和DTPA相反，它在体内和钇结合后，主要通过大便排泄，效果优于DTPA，但促排 ^{234}Th 的研究报告指出，它非但不能减少肝、脾、肾中核素的存留量，相反还有所增加。而且长期使用，肝损伤的发生率较高^[7,8]。



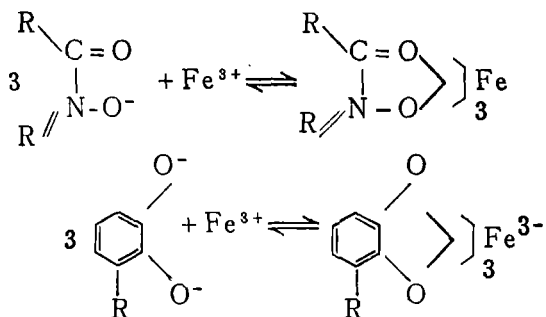
5. DTPA的磷酸类似物：最近报导^[9]，DTPA分子中五个羧基全部或部分被磷酸基团

代替，所得两种化合物DTPP和DTDPA对钇的促排效果仅略逊于DTPA，且毒性较小。



二、新络合剂

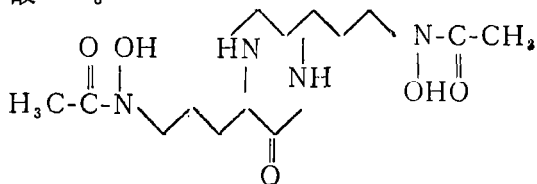
生物机体在缺少自身所必需的金属离子时，往往能产生某种极易与所需金属生成络合物的代谢物，以便从周围环境摄取必要的金属离子。土壤中的铁往往以不溶性盐的形式存在。生物体为了从土壤中摄取铁离子，就必须产生一种可以使这些不溶性铁盐溶解的络合剂，然后将铁离子摄入机体，这类天然的铁络合剂，通称为微生物铁转运体（Siderochrome）^[10]。按照它们的化学结构，大致可分为两类。一类的主要络合基团是羟肟酸，另一类的主要络合基团是邻苯二酚。两类络合基团和三价铁离子按下列方式结合：



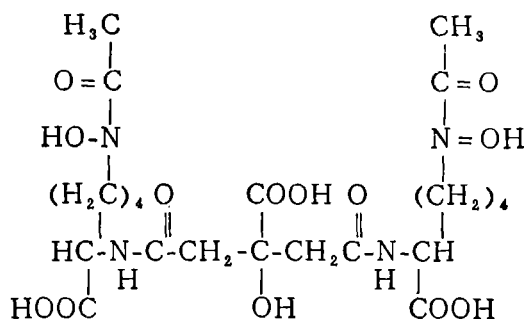
现在已被分离并阐明结构的微生物铁转运体已不下数十种。

铁(Ⅱ)和钐(Ⅳ)同样具有高的正电荷,小的离子半径,他们的电荷和离子半径之比相当接近,分别为444和460。因此它们的配位性质也很相似。研究证明,钐进入人体后一般均以四价的形式存在,四价钐在哺乳动物中都结合于铁的转运蛋白或贮存蛋白。因此从事促排钐研究的人们,往往将治疗铁蓄积病有效的络合剂试用于钐的促排,或者设计结构上的类似物,试验其对钐的促排效果。例如属于羧基酸类的链霉菌*Streptomyces pilosus*在缺铁培养基中产生的去铁敏 $B^{(11)}$,就曾被试用于钐的促排;有单独使用,也有和DTPA伍用,这方面有不少报导,不过效果似不如DTPA,毒性也较大,来源又较困难,所以没有推广。

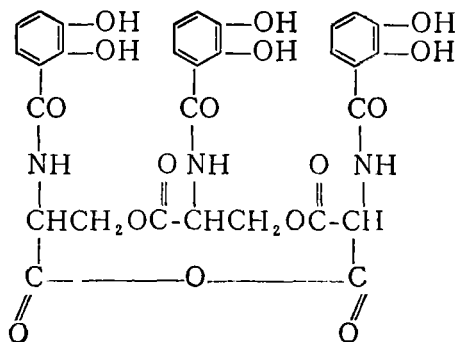
属于这一类的铁转运体还有红酵母菌 *Rhodotorula pilimanae* ATCC26423 产生的红酵母酸^[12]。



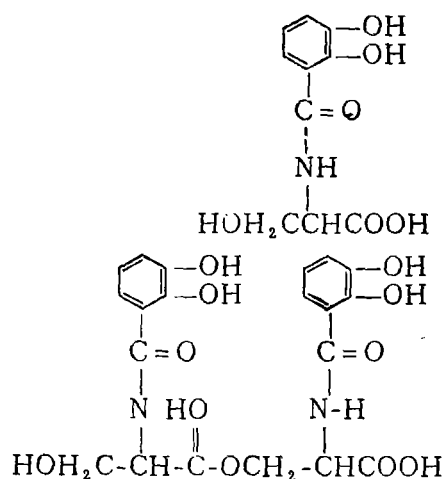
和从 *Aerobacter aerogenes* 62-1 产生的 *Aerobactin*⁽¹³⁾ 等等。



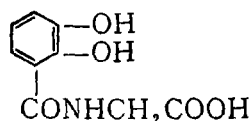
另一类微生物铁转运体的结构特征是一个或多个2, 3-二羟基苯甲酸以酰胺键联接一个或多个胺或氨基酸分子。这类化合物和铁的络合能力较羟肟酸类更强。例如*E. coli*或*Salmonella typhimurium*在缺铁培养基中均能产生的enterobactin^[14](又称enterochellin)^[15], 其铁络合物的稳定常数达到 10^{52} 。它是2, 3-二羟基苯甲酸和丝氨酸各三分子形的环状化合物。



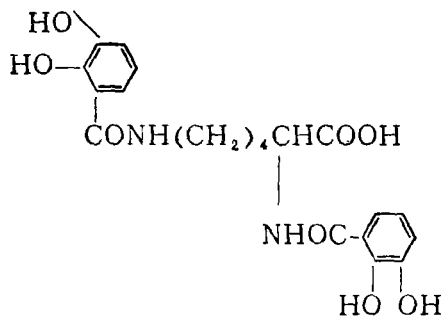
同时还从发酵液中分离到单分子和双分子化合物:



属于这一类的化合物, 近年来陆续有所发现。例如枯草杆菌在缺铁培养基中产生的 Itoic acid (2, 3-二羟基苯甲酸的甘氨酸酰胺) ^[16],

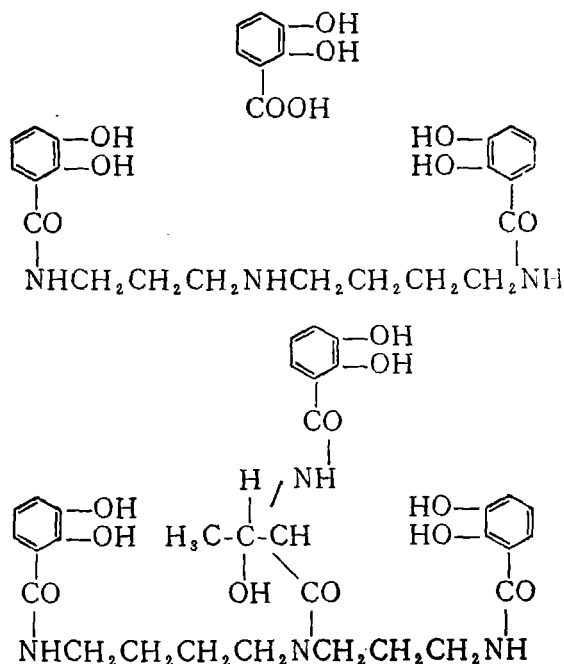


以及2, 3-二羟基苯甲酸的赖氨酸酰胺^[17]等等。

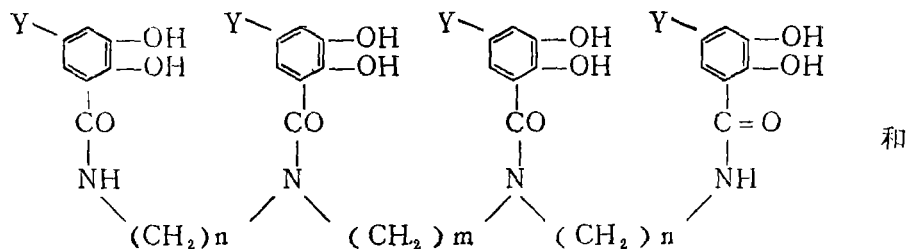


2, 3-二羟基苯甲酸本身往往也存在于发

酵液中。例如 *Micrococcus denitrificans* 在不同培养条件下, 可以产生三种产物: 一种是2, 3-二羟基苯甲酸, 一种是2, 3-二羟基苯甲酸和精脒的两个末端生成的双酰胺, 还有一种是上述双酰胺中间的氨基再通过苏氨酸联接一个2, 3-二羟基苯甲酸, 命名为Parabactin ^[18]。



所有这些化合物的结构都已通过全合成得到确证。由于这些微生物代谢产物很不稳定, 不易分离, 产率又较低, 不能得到足够的量进行药理和临床试验, 因此近年来不少实验室展开了类似物的合成工作, 尤其着重于从许多合成的类似物中筛选对钐的有效促排药物。已报导合成的这类化合物很多, 值得介绍的是下述两类化合物^[19]:





- 1981.
- (8) Peter E and Volf V. Health Phys 40: 753, 1981.
- (9) Zbigniew S and Rozalia Z, Nukleonika 26:729, 1981(C.A. 98:139810f)
- (10) Isied SS et al, J Amer Chem Soc 98: 1763, 1976.
- (11) Bickel H et al, Helv Chim Acta 43:2118, 1960.
- (12) Atkin CL and Neilands JB, Biochem 7: 3734, 1968.
- (13) Magrath DI, Biochem Biophys Acta 192: 175, 1969.
- (14) Pollack JR and Neilands JB, Biochem Biophys Res Commun 38:989, 1970.
- (15) O'Brien IG and Gibson F, Biochim Biophys Acta 215:393, 1970
- (16) Ito T and Neilands JB, J Amer Chem Soc 80:4645, 1958.
- (17) Corbin JL and Bulen WA, Biochem 8: 757, 1969.
- (18) Tait GH, Biochem J 146:191, 1975.
- (19) Durbin PW et al, Radiat Res 81:170, 1980.
- (20) Weitz FL et al, J Med Chem 24:203, 1981.
- (21) Rogers S and Raymond KN, J Med Chem 26:439, 1983.

急性放射病人的远期脑血液动力学改变

(临床电生理观察)

Торубаров ФС等; Мед Радиол 6:62, 1983 (俄文)

由于居民中常发生有很高致残率和死亡率的血管性疾病, 因此诊断和预防这类疾患已成为极重要的问题。其中电离辐射的作用可能是加速血管病变发展过程的危险因素之一。急性放射病的神经和某些其它系统的改变中, 血管损伤和血液动力学的紊乱占一定的地位。已知辐射损伤时出现的一系列神经症状, 其中血管因素起重要作用。本文综合报道一组患过不同程度急性放射病人的临床-生理学方面的观察材料和2~20年长期脑血管状态的检查结果。

材料和方法

在公开发表的一系列文章中, 已阐明了照射的条件、水平和时间。根据病人患过的急性放射病的病情, 做如下分类: 重度急性放射病(400~950rad), 中度急性放射病(200~550rad), 轻度急性放射病(50~310rad)。在分析病人的观察结果时, 采用照后一年内的数据为初始数据, 然后观测了1~2, 2~5, 5~10, 10~15, 15~20年以及20年以上的结果。观察期间, 病人平均年龄为33岁到48岁。为了客观地判定脑血管状态, 使用脑电阻描记法, 按通用方法记录了大脑电阻图。除以目测法分析脑电阻图外还计算了脑电阻图波(A)上升时间、波幅(I)和表明脑小

血管状态和静脉张力的一些指标(I_1 和 I_2)。三分之二的病人检查了脑电图以做为辅助观察方法。

结果和讨论

依据躯体神经学检查和脑电阻描记结果以及一些自觉症状, 以通用的血管疾病的分类法将脑血管疾患分为: 临床上的植物神经-血管机能障碍, 低或高张型的血管张力障碍, 低或高压型神经循环性张力障碍, 高血压病和动脉硬化症。前两种类型的病变发生率, 在整个观察期都不高, 其改变也缺乏规律性。值得注意的是低压型神经循环性张力障碍的病人相当多, 且可持续很长时间(观察到5年), 其后发生率开始下降, 但照后20年, 仍有少数病人有这种改变。与此相反, 随着照后时间的推移, 高压型的神经循环张力障碍的发生率则逐渐增加, 于照后10年有三分之一的病人出现这种障碍。动脉硬化的发生率也有明显的规律性, 个别患者经过两年的观察即能发现其早期症状。其后有这种症状的病人人数不断增加, 照后20年几乎所有病人都出现动脉硬化。如图1所示, 血管疾患发生率取决于放射病的严重程度。图1甲为重度急性放射病患者, 从照后1~2年开始脑动脉硬化的发生率已相当高, 并随着观察时间的延长不断增加。图