

# 辐 射 综 合 征 的 防 治

Rrasad KN: "Radiation Biology (Pizzarello D J Ed)" P, 218~230,

CRC Press, Florida, 1982 (英文)

机体的辐射反应能通过照前或照后的处理得以改善。能改善辐射反应的各种药剂按下列类型进行讨论。

## 一、辐射防护剂

### (一) 机体局部屏蔽

局部屏蔽机体的任何部分在 $LD_{50}$ 剂量范围能明显地减轻辐射损伤。屏蔽富于骨髓的部位有较高效果。未屏蔽大鼠 $LD_{50}$ 值是600R, 屏蔽腹部和胸部是900R, 屏蔽头部是700R。在用X线进行全身照射期间用铅屏蔽经手术使位于体外的脾脏可使小鼠 $^{30}LD_{50}$ 值从550R上升到1100R。

### (二) 氧效应

细胞间的氧张力显现不同。骨髓细胞氧张力很低(10mmHg或更少), 但皮下组织中的氧张力较高。另外, 当动物缺氧时, 发生许多反射性反应, 特别是对交感神经系统有强烈的刺激, 而从肾上腺髓质释放大量肾上腺素和正肾上腺素的同时也刺激了肾上腺素神经末梢。这两种胺是好的辐射防护剂。

表1 低氧对X线照射大鼠活存的影响

外照射 (R)	活存 空气	% 5%O <sub>2</sub>
600	63	100
800	0	100
1000	0	91
1200	0	81
1400	0	29

如果大鼠接受含5%的氧代替含20%氧(正常空气含氧浓度)的大气, 其辐射敏感性约减少一半, 然而低氧对小鼠的辐射防护效果低于大鼠。动物吸入含5%氧的空气对辐射损伤的较高保护作用(表1)是值得注意的, 因为培养的哺乳动物细胞在上述条件下对辐射反应没有任何明显改变。

### (三) 温度效应

在极冷条件下照射大鼠时, 其辐射敏感性明显降

低。当小鼠在其结肠温度为0~0.5℃时照射,  $^{30}LD_{50}$ 值从650R上升到1760R。缺氧症可能是低温保护中的最重要因素。

### (四) 化学辐射防护剂的作用

寻找化学辐射防护剂的基本目的有两方面:

1. 在恶性肿瘤放射治疗中保护正常组织,
2. 获得较多的辐射损伤机制的知识。

尽管做了广泛的工作第一个目的仍没达到。化学辐射防护剂所需的防护剂量对人和动物的毒性是高的, 这些药剂对正常和恶性细胞的保护程度大致相同。然而, 对防护剂的研究已增加了我们对辐射损伤机制的了解。几百种化合物有不同程度的辐射防护作用。

### (五) 在辐射防护剂研究中应考虑的因素

#### 1. 辐射防护剂的毒性

在作为一个辐射防护剂试验之前必须了解其毒性。在辐射防护研究中应用其无毒剂量。

#### 2. 照射剂量

全身照射的总剂量应在 $^{30}LD_{50}$ 范围内。如果碰到的是一个辐射致敏剂而不是防护剂, 那么使用 $^{30}LD_{100}$ 的剂量其效果就看不到了。

#### 3. 实验动物

一般来讲评价化合物的辐射防护效果, 啮齿类动物是非常有用的, 同一化合物在大动物上无效, 这是因为希望有效的药物浓度对那些动物是可以致死的。例如半胱胺(100mg/kg体重)在小鼠上具有很好的防护作用, 而对狗则能致死。因此, 辐射防护剂的初期研究啮齿动物是理想的。

#### 4. 注射药物途径

注射途径明显地影响化合物的作用, 因为化合物的吸收、分布及排泄的速率随给药途径而变化。一般都是腹腔注射, 因为这个技术在小动物上最易做到。然而静脉注射其吸收分布及排泄速率最快, 口服最慢。给药途径也影响化合物的毒性。静脉注射半胱胺的有效浓度没有任何毒性, 而静脉注射胱胺防护浓度可致血压下降, 通常使小鼠死亡。

## 5. 照前给药时间

对辐射损伤能有最大保护作用的照前给药时间各化合物有明显不同。有些化合物在全身照射之前立即给药是有效的,而有些化合物在上述条件下则无效。因此我们必须测定每个防护剂的最适给药时间。

### (六) 评价的标准

#### 1. 剂量减低系数。

2. 当药物剂量(通常是最大的)固定时作为照射剂量函数的活存率。

3. 辐射防护剂对高剂量率和高LET(线性能量转移)的效果。

#### 4. 辐射防护剂对辐射的远期效应。

辐射防护剂分为四种主要类型:①硫醇,②其他含硫化合物,③药理学制剂,④其他防护剂。

### (七) 硫醇

硫醇类包括半胱氨酸、半胱胺、胱胺、AET和MEG。各种化合物的DRF值为1.4~2.0不等。这类化合物的其他特点将在下面描述。

1. 半胱氨酸:半胱氨酸对大鼠的DRF(1.5)低于对小鼠的(1.7)。对其他标准例如脾脏重量减轻,淋巴细胞减少及粒细胞减少的DRF值大致相同。

2. 半胱胺:半胱胺(150mg/kg)的保护作用与1200mg/kg的半胱氨酸的保护作用相同。人静脉注射3~4mg/kg对白细胞减少或放射反应没有保护作用。

半胱胺对小鼠和大鼠的胎儿有些保护作用。对辐射引起雌性小鼠不育也有保护作用,但对生精上皮的损伤没有保护作用。

3. 胱胺:胱胺在体内被还原成半胱胺。腹腔给药时按克分子计算与半胱胺一样有效。胱胺口服给药后其效果稍优于半胱胺。

4. 氨基乙基异硫脲二氢溴酸盐(AET),腹腔注射AET的DRF值为1.45~2.10不等。口服的DRF值不超过1.2。对淋巴组织和骨髓损伤的DRF值大约为2.0。AET及其衍生物对小鼠、大鼠和猴子是有效的,但对狗效果很小,且毒性较高。AET对人毒性也是高的。它在动物中也能抑制癌的发生和照射动物寿命缩短。

5. 二巯基乙胍(MEG),MEG的氧化产物是GED。MEG在275mg/kg时的DRF值为1.7左右,而GED在200mg/kg时的DRF值约1.4。

### (八) 巯基(SH)化合物的保护机制

1. 自由基清除剂:SH-化合物能灭活由于照射而形成的自由基。

2. 产生低氧:SH-化合物产生组织低氧可能是辐射防护的重要机制之一。

3. 形成混合二硫键:SH-化合物与含巯基的组织蛋白形成混合二硫键。辐射防护化合物的SH-基团从化学上保护了对细胞功能非常重要的SH-基团。这种假设认为细胞蛋白质对细胞活存是最敏感的靶子。但是细胞中的DNA分子被认为是最敏感的靶子。因此这一假说可能没有确实的根据。

4. 可逆的DNA抑制作用:SH-化合物可逆地抑制DNA的合成,这样就延迟了DNA的复制。这就为DNA分子修复它的损伤赢得了时间。

### (九) 硫醇和低氧的联合效应

低氧(8%的氧)和三种化合物(半胱胺、半胱氨酸和胱胺)它们本身能将照射小鼠(1100R)的活存从0%增加到20%左右。缺氧加上任何一种硫醇可将活存率增加到65%左右。因此,这些因素对小鼠的保护机制有某种程度的不同。

### (十) 其他含硫化合物

有些含硫化合物包括硫脲、硫脲嘧啶、二硫代氨基甲酸、二硫代草酰胺、二氢噻唑、亚砷化合物和砷。二甲亚砷的DRF值为1.33,对同一品系小鼠AET的DRF值约为1.45。

### (十一) 药理学制剂

1. 麻醉药和醇:通常用于麻醉的药物对辐射防护是有效的。大量给予乙醇(以10或25%水溶液静脉注射6~7ml/kg),对X线照射小鼠有保护作用。摄入乙醇后呼吸明显抑制并导致组织缺氧,这可能是辐射防护作用最重要的机制之一。

2. 止痛药:吗啡(60mg/kg)和海洛因(60mg/kg)能将小鼠的 $^{50}LD_{50}$ 从609R增加到830R。水杨酸钠(600mg/kg)可将照射700R小鼠的活存从0%增加到50%。

### (十二) 拟胆碱药

乙酰胆碱、乙酰甲胆碱和氨甲酰胆碱对小鼠有些辐射防护作用,而胆碱则是无效的。

### (十三) 肾上腺素和去甲肾上腺素

肾上腺素(5mg/kg)能保护动物因辐射而死亡,而去甲肾上腺素则不能。这是因为去甲肾上腺素的相应剂量不产生组织缺氧。

### (十四) 多巴胺

当全身照射100%致死剂量(700R)前即刻给予多巴胺(400mg/kg)时,对小鼠可有80%的保护作用。多巴胺对切除脾脏小鼠的辐射防护作用也不减低。多巴胺对大鼠的辐射损伤也有保护作用。其DRF

值大约为1.3。多巴胺保护作用的确切机制还不清楚,但已提出了下列的可能性:

1. 多巴胺在体外对DNA辐射损伤有保护作用,这可能是通过自由基清除的机制。
2. 多巴胺能引起小鼠脾脏DNA合成的可逆性抑制。从而增加了辐射损伤修复的可能性。
3. 多巴胺能保护切除脾脏的小鼠。
4. 多巴胺对照射动物的保护效果持续时间非常短,看来其防护作用不像是通过肾上腺素。
5. 低氧似乎不是多巴胺保护作用的主要因素。

#### (十五) 组织胺

组织胺(500mg/kg)的DRF值在CBA小鼠约是1.5,而在C57BL品系小鼠只有1.1。经组织胺处理后脾脏中的氧张力减低77~93%。因此,降低氧张力可能是其保护作用的主要机制。

#### (十六) 5-羟色胺

5-羟色胺(50mg/kg)的DRF值约为1.84。将其与AET伍用的效果比单用任何一个都要好。5-羟色胺的防护效力在用快中子照射小鼠上明显减低。

#### (十七) 激素

关于照前几分钟给予激素的工作做得很少。雌性的抵抗力稍高于雄性。阉割后情况则相反。阉割的雌性小鼠对辐射的抵抗力可以通过给予睾丸酮而增加,但雌二醇对切除卵巢的雌性小鼠则不产生这样的效应。切除肾上腺的大鼠对辐射较为敏感。激素的DRF值如肾上腺激素和甲状腺约为1.1。雌激素和秋水仙素也有一些保护作用。这两种药剂能产生暂时性白细胞减少,在恢复期白细胞增多。当动物在白细胞增多时照射,可增加动物的活存。

#### (十八) 其他辐射防护剂

1. 核酸衍生物:核酸衍生物如腺嘌呤,5-羟-4-甲基腺嘌呤,5-氨基-4-甲基腺嘌呤和5-氨基-4-甲基胞嘧啶有些辐射防护作用。它们在 $^{90}\text{LD}_{50}$ 剂量时可增加活存率20~40%。ATP也能提高 $^{90}\text{LD}_{50}$ 约30%。ATP和吡哆醛-5-磷酸伍用, $^{90}\text{LD}_{50}$ 可增加约60%。单磷酸腺苷的DRF值为1.55,而与吡哆醛-5-磷酸伍用为1.7。

2. 氟乙酸钠:当小鼠在X线照射前3小时腹腔注射氟乙酸钠(7.5mg/kg)时,可把 $^{90}\text{LD}_{50}$ 平均值从648R提高到998R。

3. 对氨基苯丙酮(PAPP):在X线照射前15分钟腹腔注射PAPP(40mg/kg),对骨髓综合征\*的DRF值为1.7,对胃肠综合征为1.4,对中枢神经综合

\*骨髓综合征=骨髓型放射病

征为1.28。其保护机制主要是通过组织缺氧。

4. 蜂毒肽:蜂毒肽是分子量为2850的强碱基多肽。X线照射前24小时皮下注射5mg/kg的剂量时,在 $^{90}\text{LD}_{50}$ 的情况下可活存100%。

5. 内毒素:内毒素能刺激骨髓。小鼠X线照射前24小时注射含 $1.5 \times 10^9$ 死菌的伤寒副伤寒菌苗时,可获得最大的保护作用。但其注射时间是非常重要的。

6. 咪唑:当照前5分钟给予咪唑(350mg/kg)时,可将活存从14%增加到80%。

7. 3',5'-环磷酸腺苷(cAMP):X线照射前给予cAMP刺激剂能保护培养的哺乳动物细胞。但是它们不保护在活体内的肿瘤细胞。这是一个对正常细胞和肿瘤细胞有不同辐射防护效果的生理物质的好例子。

#### (十九) 辐射防护剂和高LET辐射

当使用高的LET辐射时,防护剂的效果明显减低。这可能是由于防护剂主要保护对抗辐射的间接效应。而高LET辐射主要是通过直接作用。

## 二、辐射治疗剂和措施

#### (一) 化学制剂

1. 抗菌素:照射后小鼠有感染时注射抗菌素(青霉素和链霉素)可延长照射动物的活存时间,甚至可挽救动物的生命。

2. 咪唑:照后立即给予咪唑(350mg/kg),可使活存率从14%提高到42%。

3. 脂类:照后30分钟腹腔注射橄榄油,可将照射小鼠( $^{90}\text{LD}_{50}$ )的活存从50%提高到87.5%。蕃茄红素(1mg/kg),在全身照射(725R)后30分钟注射,可使小鼠活存从20%增加到68%。

4. 核酸衍生物:给予DNA和RNA对照射小鼠有治疗作用。异种和同种RNA有同等效果,而高分子量核酸的治疗效果要比低分子量的核酸高。

5. 激素:给予促肾上腺皮质激素(ACTH)可使照射600R的7~9天日龄大鼠的活存从17%增加到56%。在较老的动物中,ACTH没有治疗作用。当X线照射后给予甲状腺无蛋白提取物时,对辐射损伤有较大幅度的保护作用。

6. 促红细胞生成素:小鼠全身照射(1000R)后注射促红细胞生成素,其活存可由0%提高到80%。促红细胞生成素的剂量10单位于照射(651R)后1小时注射,其DRF值为1.12。

#### (二) 生物制剂

1. 连体生活:连体动物照射的定义是其中之一

照射而另一只在照射过程中用铅屏蔽。在这一过程中,两只动物(通常用大鼠)的皮肤切口缝合在一起并列连接起来。未照射动物不发生造血衰竭并使照射致死剂量的动物活存。

2. 脾脏和脾提取物,给照射小鼠腹腔植入脾脏可增加活存。如果植入是在照后两小时内进行,可使照射1025R小鼠提高活存50%。如果植入是在照后1~2天进行,则只有24%活存。对植入脾脏治疗效果的必要条件如下:(1)应用同系年幼小鼠(日龄7~12天)四个脾脏有效;两个脾脏无效;(2)供体小鼠年幼的脾脏优于年老的;(3)脾脏的血管生成也非常重要。

小鼠全身照射后注射脾细胞有较好的保护作用,但其效果随着脾脏供体的年龄而减低。静脉注射的效果优于腹腔注射。给照射小鼠注射同系脾细胞( $5 \times 10^6$ 细胞)时,照射100%致死剂量可得到100%活存。同种脾细胞要得到显著的保护作用,其细胞数必须大于同系细胞。静脉注射同种脾细胞( $5 \times 10^6$ 细胞),对30天活存只有55%的保护作用,然而所有存活动物其后很快死亡,这可能与同种细胞引起的免疫问题有关。

当全身照射后腹腔注射无细胞脾脏提取物时,可增加活存10~14%。无细胞脾脏提取物,静脉、腹腔或肌肉注射都有效。纯化的脾提取物对照射动物可得到较高度度的活存。

3. 骨髓移植,照射后立即静脉注射同系骨髓( $5 \times 10^6$ ),可防止75%的照射900R小鼠死亡。同种和异种细胞至少需要10倍以上的细胞,才能提供显著的保护作用,但这些动物以后将死于继发病。同种细胞在 $^{90}\text{LD}_{100}$ 时要比 $^{30}\text{LD}_{50}$ 时更有效,因为大剂量照射能抑制宿主的免疫力,因而允许容纳移植。腹腔注射需要静脉注射70倍以上的细胞,才有相同程度的保护作用。

母体照射200R后给予骨髓,受照的子宫内,小鼠胚胎没有恢复。这可能是由于这些胚胎(受精后8.5天)造血系统没有发育,因此与辐射死亡无关。如果使用同种或异种细胞,由于下列理论上的原因,通常倾向于照后有24小时的间隔,大部分细胞碎片被除去,对可溶性抗原的免疫反应在此时最小。

4. 输入外周血,输入白细胞能增进照射 $^{90}\text{LD}_{50}$ 狗的活存。输入5~11次白细胞,有85%的照射狗活存。给予血小板比给白细胞更有效。

5. 注射非造血细胞,整个小鼠胚胎悬液可使照射1025R小鼠活存从0%增加到30%。注射胎肝悬液也

有效。

6. 同种或异种细胞移植的结果,给照射动物移植同种或异种骨髓最严重的并发症是由于继发病的延迟死亡。继发病的最初症状通常出现于移植后的第四或第五周。其病理改变包括结肠炎、消瘦、皮炎、广泛的淋巴组织萎缩、高发病率的局部炎症过程和晚期肝坏死。有人已提出了两种假设,一种认为移植物成熟,它建立起抗宿主抗原的免疫反应;而另一种则认为当受体组织恢复时,它们有抗移植物的反应。绝大多数人倾向于第一种假设。

7. 辐射嵌合体,当一个动物带有两种基因型细胞时,它就被称为嵌合体。如果上述条件由辐射造成,那就叫作辐射嵌合体。

### 小肠综合症的防治

X线照前或照后应用许多药剂和措施可改善小肠辐射反应。其中有些在下面描述。

#### (一) 辐射防护剂

全身照射前给予MEA可减轻消化道的损伤。照射置于体外的小肠段之前15分钟给予MEA(100mg/kg),可将 $^{18}\text{LD}_{100}$ 从1600R增加到2000R,DRF值是1.26。

#### (二) 辐射治疗剂和措施

1. 钳夹肠系膜血管,在用3000R以下的X线照射大鼠小肠期间,钳夹肠系膜血管可减少死亡,体重及肠重减轻。它可将 $^{18}\text{LD}_{100}$ 从1600R提高到3500R,DRF值约2.3。上述方法显然造成小肠的循环性缺氧,在照射当中减少氧量可能是其辐射防护机制的重要因素之一。

2. 辐射防护剂和钳夹肠系膜血管联合应用,在照射过程中,MEA(照前15分钟腹腔注射100mg/kg)和钳夹肠系膜血管其DRF值约为2.8。如此看来,MEA和钳夹肠系膜血管有不同的辐射防护机制。

3. 胆汁的重要性,肠腔内胆汁的存在会影响照后肠综合症的特性。在X线照射(全身1500R)前结扎胆管,能将大鼠平均活存日从3.3天增加到5.6天。当胆管于照后1天结扎时,平均活存日从3.3天增加到5天。由于穿过肠壁造成的钠丢失在辐射综合症中不太重要,钠通过胆汁丢失对于死亡是一个重要因素。胆汁能除去照射大鼠肠上皮的粘液。小肠照射后的腹泻造成粘液、水和盐的丢失,当使胆汁由肠腔改道来防止粘液丢失时,则不发生腹泻。由此看来粘液可能是防止水和盐从肠组织进入肠腔而丢失的渗透屏障的一部分。

4. 肠内菌丛的重要性,肠内菌丛似乎影响小肠

综合征的严重性。当无菌小鼠照射1000~3000R时，它们的存活时间是照射同样剂量的一般小鼠的两倍。无菌小鼠肠粘膜的细胞更新率要低于一般小鼠。全身照射(3000R)后的无菌小鼠存活时间的增加归因于粘膜细胞寿命较长。上皮细胞从隐窝迁移到绒毛尖无菌小鼠为4.3天，而一般小鼠为2.1天。照射3000R后一般小鼠小肠在3.5天剥裸，而无菌小鼠则在7天后。两组动物都在剥裸后很快死亡。

全身照射1400R或小肠照射2000R之后的大鼠小肠中段和盲肠的菌丛有明显地变化，照后3天变化达到最大。在两个部位大肠菌类和肠球菌属也同样增加。其他细菌则不总是过度增长。大量细菌侵袭严重损伤的小肠粘膜并不发生。在对照和照射动物之间细菌侵袭肠系膜淋巴节、脾脏、肝脏或心脏血液没有差别。这样，大量的肠菌丛的改变出现在大鼠的小肠综合征期间，但这些改变可能对引起动物死亡并不很重要。

5. 部分肠道屏蔽和照射肠段的外科切除：当屏蔽约6cm长的十二指肠或回肠段时，照射1000R后的

死亡率从80%减少到33%。切除动物的照射肠段可增加存活约33%。在X线照射前切除70%的回肠和空肠时，切除动物的辐射敏感性低于未切除动物。

6. 冷冻效应：大鼠X线照射(750R全身照射)后立即冷冻小肠能推迟有丝分裂数的减少和隐窝细胞的退化。然而，当组织复温时，有丝分裂抑制和细胞退化就发生了。

7. 抗菌素和电解质的使用：狗受1300R到1800R照射后在2.6~4.3天内死亡，平均存活时间为3.5天。做实验治疗不经胃肠道输入平衡的电解质液、血浆、水解蛋白、抗菌素和补充维生素，存活时间增加到约7.2天。在照射1500R之后关键性的2~5天给予0.9%的无菌溶液，其中或含有氯化钠或含氯化钠、醋酸钠和氯化钾的混合物都没有治疗作用。但是，在同一时间用一种抗菌素(Combiotic P-S, Pfizer)治疗，其存活时间可从3.8天增加到5.8天。当抗菌素与输液联合使用时，平均存活时间可增加到8.2天。

(王培仁节译 黄明欣 麦智广审校)



(上接80页)

- поражениях тсэ докл 8 все с науч конф ленинград ноля 1982"стр.112, 1982.
24. Кудрявцева НВ и др:Мед Радиол 28:55, 1983.
  25. Хребтович ВН и др:Радиобиология 21:922, 1981.
  26. Корогодия ДВ и др:Радиобиология 23:369, 1983.
  27. Бритун АН и др:同(23)стр.117, 1982.
  28. Абрамова ЛП и др:Эксперим Клинич Радиол 16:32, 1982.
  29. Нестерко ВС и др:Радиобиология 23:404, 1983.

30. Гертман ВЗ и др:Эксперим Клинич Радиол 16:15, 1982.
31. Бритун АИ и др:Клинич Хирургия 3:9, 1983.
32. Воробьева РЛ и др:同(23)стр.47, 1982.
33. Sedlmeier N et al: Strahlentherapie 156:572, 1980.
34. Messerschmidt O et al: Langenbecks Arch Chir 349:257, 1979.
35. Massen anfall von et al: Intensivbehandlung 5:157, 1980.
36. Алексанян КА и др:Эксперим Клинич Мед 20:36, 1980.