

辐射防护的发展前景

Weiss JF

提要: 依据1987年3月13日~14日在美国马利兰州Bethesda召开的“辐射防护的前景”讨论会上的文章,以讨论辐射化学防护的现状为背景,对辐射防护研究中有有效的新途径作一综述。

四十年前,人类首次在体内研究电离辐射的化学防护,Patt等人(1949年)发现,含硫氨基酸——半胱氨酸能保护大鼠对抗致死剂量的X线照射。随着核时代的到来,辐射防护药物在军事上利用的潜在性和发生核事故时的应用都是完全可能的。从最早期研究中,学者们就假定放射治疗过程中可以使用辐射防护剂保护正常组织不受辐射损伤,但不保护肿瘤。随着辐射防护剂研究工作的进展,证明用这些化合物的研究能够对辐射和生物分子相互作用的机理提供重要的信息。目前,辐射防护剂的研究似乎到了把过去四十年所获资料用于实际应用的重要转折时期。

辐射防护剂应用的可能性

考虑辐射防护剂的可应用性时,必须分清使用的要求。例如,用于放射治疗辐射量是可计算的,而来自核武器、宇宙空间和事故中辐射的辐射剂量是不可控制的(还包括毒性的可接受性)(Walker, 1988);事故中存活的干细胞可使支持疗法(体液和抗菌素)具有实际价值;能增加细胞存活或增强残存细胞再生的辐射防护剂可缩短支持疗法所需时间并增强其效果;包括输注血小板内的

支持疗法在处理切尔诺贝利事故的病人中(许多人还有烧伤)是有效的(Young, 1988)。在处理放射事故中,还要考虑各种附加因素,例如:体内污染的阻断剂和螯合剂(如切尔诺贝利事故中的碘化钾和巴西Goiania事故的普鲁氏兰)都可用来保护机体,防止内照射能量的沉积。

WR-2721[S-2(2-氨基丙基氨基)乙基硫代磷酸,商品名:ethiofos]是经典的辐射防护剂中(照前短时间给药)最有效的辐射防护剂之一,通常作为与其他任何潜在的辐射防护剂对比的标准品。WR-2721在肿瘤病人上的首次临床试用起始于70年代末期。目前还没有最后确定WR-2721(或其他任何药物)能否在耐受剂量下保护正常组织而对肿瘤保护较小。

初步的资料表明,WR-2721对辐射引起的人的骨髓抑制有保护作用(Constine等, 1986)。半身照射(HBI)的病人照前给予WR-2721用白细胞计数和血小板数降低判断血液学毒性表现都较对照组轻。WR-2721组白细胞的中值数在半身照射6~7 Gy后四周恢复到照前水平,此时对照组只及照前的61%。WR-2721可以保护正常组织,对抗化疗药物例如环磷酰胺和顺氯氨铂产生的各

宫颈部位的恶性肿瘤。对恢复过程作精确的定量分析相当困难,因为每一种肿瘤的病例数不多,各种肿瘤的治疗方案不同,与肿瘤有关的合并症也不同。有一个共同特征是预后

改善及疗程间隔较长。许多病人在作甲状腺中毒症治疗后已有30年以上,他们对咽部根治性疗法的耐受良好。

[ICBER 1988; (英文)徐承熊节译]

种毒性作用(Glover等, 1988)。此外发现, WR-2721作为在美国进行临床试验唯一的化疗保护剂, 能增加顺氯氨铂对人的抗肿瘤作用。假如辐射损伤和化疗药物引起的损伤有类似的机理, 那么在人体或实验动物上化疗保护剂的研究可能对辐射防护剂的发展提供有益的思路。由于WR-2721的毒性, 至少在目前配方条件下还不适于作为军职人员或紧急状况下工作人员的辐射防护剂使用, 但用于临床毒性是可接受和控制的。通常用量为740mg/m², 化疗前15分钟静脉灌注给药。其在285例疗程中的毒性表现是: 血压下降7%; 呕吐45%; 打喷嚏25%; 嗜睡1%(Glover等, 1988)。

实验室研究对确定影响防护剂临床效果的诸因素是有用的。它包括: 对转移瘤和实体瘤的保护作用; 药效和辐射剂量的关系(一次照射和分次照射); 给药时间和辐照的关系(Milas等, 1988)等。动物实验结果指出, 辐射防护剂例如WR-2721和二乙胺基二硫代甲酸盐还有附加利益, 如减少放疗所致肿瘤的转移扩散的增加; 对辐射引起免疫功能抑制有保护作用。WR-2721还能对抗一次大剂量照射引起的小鼠腿部肿瘤的发生(Milas等, 1988); 大约在照后800天, 单独照射小鼠发生腿部肿瘤的占98%, 而给WR-2721的照射小鼠肿瘤发生率仅26%。

体外研究还指出, 辐射防护剂具有降低辐射或化疗药物致突变效应的能力, 这就使其用于人的癌症治疗时另有重要的附加利益(Grdina, 1988)。WR-1605是WR-2721的游离巯基型, 只有在照射时浓度达4mmol/L时, 其对⁶⁰Co引起的细胞致死效应才有保护作用。照射时WR-1605的存在还能有效地防护V79细胞次黄嘌呤-鸟嘌呤核苷酸转移酶(HGPRT)突变效应, 但是, 即使在照射10Gy后3小时给药仍有一些效果。WR-1605在体外实验时对高能转移的快中子的致突变效应也有效(Grdina等, 1988)。

对细胞和组织损伤的保护作用

一个一致的假设认为, 组织中辐射敏感细胞的氧/巯基的比值对测定保护效应是至关重要的因素。基于此点, phillips(1988)提醒人们, 氧张力的调控或局部缺血的诱导在辐射防护中有潜在的应用性。Denekamp等(1988)验证了组织和细胞中氧含量在化学防护和致敏中的作用。例如检查在给400mg/kg WR-2721与否的条件下小鼠吸入三种不同浓度氧气时局部照射后的肺损伤情况, 在100%氧时几乎没有保护作用, 在空气中照射防护作用稍高, 在7%氧条件下防护作用进一步提高。除局部氧浓度在决定体内实验化合物的保护或致敏效应中重要性外, 另一个实际考虑是在体外筛选潜在巯基类辐射防护剂时, 如果试验不是在特定的氧张力下做的, 就很容易得出错误的结论。

现有的辐射防护药物主要是在引起造血损伤的辐射剂量下显效。较新的研究造血损伤的辐射防护方法之一是使用流式细胞计测定造血干细胞的组成(McCarthy和Hale, 1988)。对保护高剂量辐射与急性肠损伤相关的生理紊乱上可能很有用的特定测量上的进展, 取决于对包括肠辐射损伤在内的原发机理的理解(Geraci等, 1988)。这包括肠道细菌、毒素和胆汁酸对肠粘膜的影响, 以及特定区域内体液和电解质的过多丧失和重要变化。

胃肠损伤的另一问题是急性前驱征候群, 这些征候早在阈剂量全身或局部照射后1小时出现(人的阈值是1Gy), 其特点是恶心、呕吐和不适感。最重要的进展是对呕吐作用机理的认识。但在治疗上是复杂的, 是根据敏感性的不同以及在不同种系的相对突出性采取多种途径相结合的办法(Harding等, 1988)。作为止吐药研究的药物有安定镇痛剂(吩噻嗪、丙基苯基甲酮)、抗胆碱能药、抗组胺药、辐射防护药和其他类

型药(灭吐灵、Domperidone、Cannabinoids、消炎药等)。对某些种系来说,前驱征候治疗的最有希望的药物是止吐药和胃活动剂Zacopride (Dubois, 1988)。除腿外,全身8 Gy照射后给安慰剂的对照组6只猴中,有5只发生总次数为70次的呕吐,而预防给Zacopride,6只猴中只有1只呕吐一次。

分子水平的防护作用

在考虑到辐射防护作用的分子机制时,一个主要问题就是DNA损伤与膜损伤的重要性比较。辐射对于相同或不同的细胞靶子的损伤可以导致不同生物学终点效应(细胞转化、失去增殖力、间期死亡等)(Greenstock, 1988)。在考虑维生素E和过氧化物岐化酶类化合物对膜脂的辐射防护作用机理时,以概念上区别原发作用和照后作用是有用的(Releigh, 1988)。含硫类对DNA的防护能力与其结构和净电荷(Z)有关(Fahy, 1988)。对比其他含硫物,WR-2721的活性硫的阳离子性和它对DNA的强结合力都和它的超越的辐射防护作用密切相关。一般说来,模式系统的研究支持了硫化物保护DNA是由于氢氧自由基清除和供给氢原子修复自由基损伤的一种综合作用的假说(Held, 1988)。Adams (1988)曾提醒我们,自由基的损伤以及含硫物和其他物质的保护作用可能包括了长距离能量转移并可解释为什么早期的辐射防护的放化模式是不完善的。

今后研究的重点不仅应放在研究辐射防护剂减少原发损伤的能力方面,而且要更好地了解它们影响照后过程的能力(即:对细胞周期运动的作用和对DNA修复的增强作用),致突、转化、致癌(Crdina等, 1988)。Riklis等(1988)应用了与Crdina不同的体外系统,结果支持了照后某些辐射防护剂的加入可以增加DNA修复的观点。他们发现,

WR-2721和尼克酰胺增加了DNA修复能力和DNA断裂链的重接合。今后的工作必须弄清化学改变剂的作用和不同途径催化DNA修复的生化系统之间的联系。现在至少有三种可能增加DNA修复系统的方法:诱导DNA修复系统;扩大固有的DNA修复的基因;携带DNA修复基因的转移。根据Painfer (1988)报告,后者更可行,它特别适宜于造血干细胞,但还有争议。

内源性保护系统

在过去的十年中,明显增加了在辐射损伤防护中占重要位置的内源性保护系统的研究。谷胱甘肽(GSH)既是一个产物又是许多保护细胞避免氧化而损伤的一个酶底物(Biaglow等, 1988),消耗细胞内GSH的药物例如二乙基马来酸盐可刺激细胞内GSH的过量生产(Taylor和Brown, 1988)。某些药物,如草酰噻唑烷可使培养细胞的GSH显著增加,但并不增加细胞的辐射抗性(Mitchell等, 1988)。增敏剂、特殊抑制剂和分子生物学方法的应用会进一步有助于确定辐射防护的重要系统,这些系统将包括GSH以外的内源性含硫物、与硫有关的酶系、含氨基的分子(Mitchell等, 1988)。另外的新化合物即GSH单乙基酯能穿透细胞而引起细胞内GSH大量增加,因而能更好地解释GSH与辐射敏感性的关系(Astor等, 1988)。模拟内源性抗氧化酶(GSH过氧化酶、过氧化物岐化酶、过氧化氢酶)的药物已被考虑作为辐射防护剂,同时这些酶的诱导(即硒对GSH过氧化酶的作用)可以改变辐射效应和巯基防护剂的活性(Kumar等, 1988)。

外源性含硫物防护作用的改进

据目前所知,外源性含硫物显示出比增加内源硫浓度对体外细胞的防护作用更大(Vos和Roos-Verhey, 1988)。有无在体内

可提供好的防护作用而毒性小于WR-2721的有希望的巯基化合物或WR-2721能否被再改善提高?尽管在一定程度上药物的细胞毒性显示出与防护能力有关,一个减少巯基防护剂毒性的方法就是使用作用于不同途径的化合物的复方,将四种巯基化合物和5-羟色胺合并用药,于是得到一个2.8剂量减低系数。硒和WR-2721合并可以得到同样程度的保护作用。Patchen等(1988)报道照前注入颗粒葡聚糖或照后注入可溶性葡聚糖增加相对低剂量WR-2721(200mg/kg)的保护作用。Uma Devi和Thomas(1988)报告照前WR-2721和照后巯基丙烯甘氨酸的合并用药有效地保护了小鼠骨髓染色体畸变。Hanson等(1988)首次指出前列腺素的治疗能增强WR-2721的作用以至于到保护胃肠型死亡的范畴。

为了增强保护作用,可以改造硫代磷酸酯类的结构,例如改造WR-2721防护过程的每一步骤:吸收/分布、脱磷酸和细胞摄取、代谢物与DNA的结合、以及参加保护反应(Brown等,1988)。同样,使正常组织具有不同于肿瘤组织的更好防护作用的改进研究也应是有可能的。防护剂的药代动力学研究尚处于起始阶段,而且WR-2721的代谢特别复杂,需要改进分析工具(高溶色谱、电泳技术、质谱仪等)来测定WR-2721的踪迹和它在正常组织和肿瘤组织的代谢物(shaw等,1988)。WR-2721口服给药途径的放弃不仅是因为在胃中它的水解,还由于它的“首过代谢”,在肠壁和肝代谢中可能有其他成分(Fleekenstein等,1988)。这些问题的克服还有待进一步的研究。

非硫化合物作为辐射防护剂

使用免疫调节剂或生物反应调节剂(BRM)作为辐射防护剂可追溯到30年前,那时就报告了内毒素脂多糖的辐射防护作用。

近来研究BRM作为控制肿瘤的辅助措施的兴趣导致许多新的具有潜力的辐射防护剂和辐射修复剂候补者的出现(Chirigos和Patchen,1988)。最有效的BRM辐射防护剂似乎是多糖——葡聚糖,它刺激造血和激动巨噬细胞(Patchen等,1988)。由于小鼠于照前短时间内给予葡聚糖可获得与巯基类化合物类似的大的剂量减低系数,因此提出了有关葡聚糖作用的多种模式问题(Maisin等,1988)。由于细胞激动素可以调节BRM活性,因此纯化重结合的细胞激动素的防护作用已被评价,发现白介素(interleukin)-1和肿瘤坏死因子特别有效(Neta,1988)。

非巯基化合物的其他类型也有辐射防护作用。花生四烯酸系列的天然和合成产物,象16,16二甲基PGE₂和Misoprostol,单独或与WR-2721合并应用某种程度上保护组织不受辐射损伤(Hanson等,1988)。白三烯(Leukotrienes)对照射小鼠和造血干细胞具有很好的辐射防护作用,同时发现一种特殊受体机制与辐射防护作用有关(Walden和Kalinich,1988)。新近发展的抗组织胺(Donlon,1988)和钙拮抗剂(Battaini等,1988)是具有潜在实用性的另外类型化合物。强调抗氧化的维生素(即维生素A)用于辐射防护的营养疗法是由于照后给药的可能性和其有益的生理和免疫上的作用(Seifter等,1988)。照后给维生素E也可保护对抗辐射对免疫反应的有害作用(Roy等,1988)。在此不讨论其他无毒防护剂的发展,但像植物衍生物,尽管天然化合物保护作用比合成的氢巯基类低,但为了某种特殊目的或并入保护性营养疗法中仍会是具有价值的。

[ICBER 1988; (英文)宋小英、宋永良节译]