

## 辐射防护剂和辐射敏增剂的研究进展

苏州医学院放射医学系 耿 聆

辐射防护剂和辐射增敏剂是两种作用正好相反的辐射损伤效应物,分别可以减轻或加重辐射对生物机体的损伤效应,一般均需辐射前用药。在第九届国际辐射研究会议上以及1990年4月在美国新奥尔良召开的辐射研究协会第三十八届年会上,均有相当数量的有关研究报道。本文是从百多篇贴报(poster)中整理而来。辐射防护剂和辐射增敏剂是被作为两个不同的专题进行报道的。从内容上看,研究的主流偏重于辐射增敏剂,约占全部报道的70%,多是将其作为一个肿瘤放疗增效剂进行研究的。总观全局,根据作用机理,把它们相对的进行分类,不仅可以对其有一个系统的了解,同时对新型防护剂和增敏剂的研究有一定的参考作用。

### 一、辐射防护剂

①自由基清除剂类:半胱氨(MEA)、谷胱甘肽(GSH)、高半胱氨酸硫醇酯(HCTL)、过氧化物歧化酶(SOD)、WR-2721、WR-1065、WR-3689、WR-35980等,通过它们的不饱和基键或氧化还原反应作用能力与电离自由基结合,从而消除或减弱自由基对DNA、RNA、蛋白质及其它含巯基(-SH)有机分子的破坏作用。例如,美国的Williams等人用 $G_0$ 期人淋巴细胞进行射线诱发染色体畸变率的研究,发现50mol/L的MEA可使畸变率减少达78%。同一实验中,2mol/L的二甲基亚砷(DMSO)可使畸变率减少65%。

②混合二硫键机制:MEA、二氢溴化物(AET)、DTT(dithiothreitol)、WR-2721、WR-1065等巯基类化合物中的-SH基可以与某些酶和蛋白质中的-SH基结

合成二硫键(S-S)。这种二硫键可以保护生物分子中的硫氢元素基团不被辐射的间接作用所损害。美国Edgren等人报道,细胞溶液中,DTT的存在可以明显减低DNA双链的解链率。WR-1065和MEA也有类似的作用。

③低氧状态机制:一些辐射防护剂可以从体液中吸取氧分子,造成一个低氧状态,从而减轻辐射损伤的氧效应。英国剑桥大学Hopewell等人报道,BW12C<sub>4</sub>(原是一种治疗镰刀形红细胞贫血症的药物)可以选择性地增加氧和血红蛋白的结合度,造成组织的缺氧状态,可持续1.5小时左右。

④金属离子类:美国Sorenson等人报道, $Cu^{++}$ 、 $Mn^{++}$ 、 $Zn^{++}$ 、 $Fe^{+++}$ 等金属离子的二异丙水杨酸酯络合物可以使辐射引起的免疫机能不全和组织损伤加速恢复。据推断,可能与某些免疫或组织修复的金属离子依赖酶有关。 $Zn^{++}$ 还可以增强WR-2721和WR-1065等的水解,释放更多的巯基自由基。另据美国Weiss等人报道,硒化合物可能作为谷胱甘肽过氧化物酶的前体而起辐射防护作用。

⑤其它:美国有关前列腺素的辐射防护作用研究表明,前列腺素可以阻滞和迟缓 $G_1$ 期和S期细胞,从而使进入辐射敏感期( $G_2$ 期和M期)的细胞减少,降低辐射引起的损伤。另据日本Yamada等人报道,Etoposid(一种同分异构酶Ⅱ的抑制剂)可以明显地对抗全身照射引起的小鼠骨髓衰竭,LD<sub>50/30</sub>从8.26Gy提高到10.35Gy。匈牙利的学者报道,胸腺素(TP<sub>3</sub>和TP<sub>4</sub>)的化合物可降低 $\gamma$ 射线引起的小鼠死亡率。

值得一提的是,美国科学家用小鼠实验

发现,四氯十氧化物(TCDO)可以减低辐射对正常组织的损害,但可增强肿瘤细胞对射线的反应(延缓肿瘤细胞的生长)。还发现DSG(一种免疫抑制剂)是一种新型的辐射防护剂,可以降低辐射引起造血系统的损害。

## 二、辐射增敏剂

①嘧啶基因类:DNA碱基衍生物是一类重要的辐射增敏剂,其中又以卤化嘧啶类最有临床价值。例如,5-氯脱氧尿嘧啶(CldU)、5-溴脱氧尿嘧啶(BrdU)、5-碘脱氧尿嘧啶(IUdR)和5-氟尿嘧啶等,它们本身就是化疗药物。可以替代胸腺嘧啶核苷掺入DNA,削弱DNA链糖磷酸盐的骨架,使其对射线更为敏感,同时干扰DNA链受辐射后的损伤修复。在这方面,美国、英国、日本等国的研究人员均有相当数量的研究报道。

②嘌呤类:6-巯基嘌呤、2-氨基嘌呤和6-硫鸟嘌呤等,均为有效的辐射增敏剂。但由于它们既可掺入DNA,也可掺入RNA,同时辐射增敏作用依赖氧的存在,所以发展受限。

③硝基类:如硝基咪唑、二甲磺酸丁酯和SR-2508等,该类化合物本身就可以引起基因突变、肿瘤、染色体损伤和细胞死亡。主要是由于生物分子的烷基化作用。其最大优点是在低氧状态下增加辐射对细胞的杀伤作用。例如加拿大Brube等人的研究结果表明,硝基咪唑在低氧状态下,可以增强中国仓鼠卵细胞(CHO)对辐射的敏感性。日本的Murayama等人也报道了1-甲基-2-硝基咪唑(RP-343)的辐射增敏作用和它的低毒性。

④其它:美国的Brown等人报道SR-4233(主体为苯并三嗪)可以在低氧状态下失去电子形成自由基,引起DNA单链或双链的断裂。Lemmon等人还报道,SR-4233可以在低氧状态下增加小鼠实体肿瘤对辐射的敏感性。美国Hazuka等人的研究表明, $\beta$ -胡萝卜素( $50\mu\text{g}/\text{ml}$ )可以增加辐射引起的B-16黑色素瘤细胞死亡。PTF(一种黄嘌呤衍生物)可以提高组织氧的输送量。还有报道说,辐射后用PTX(一种甲基黄嘌呤)处理,可以增加对HeLa细胞的杀伤作用。

1992年月18~20日在日本水户市召开国际辐射效应和防护会议(International Conference on Radiation Effects and protection, ICREP),会议将广泛讨论辐射效应研究、危险度评价以及ICRP新建议书中有关防护方面的概念。

\* \* \*

第8届国际辐射防护协会(IRPA)将于1992年5月17日~20日在加拿大蒙特利尔召开。会议将以电离辐射与非电离辐射的防护为重点,对辐射危险度、放射性照射,废物处理、环境保护等20个内容进行讨论。