

•综述与译文•

WR-2721体内过程和辐射防护研究近况

第三军医大学防原医学教研室 何庆嘉综述
北京放射医学研究所 黄明欣审

摘要: WR-2721被认为是最有效的化学辐射防护药,照射前30min内静脉给药100~500mg/kg有效,血浆半衰期短,随尿排出量少,能通过胎盘屏障,但不致胎儿毒性作用,不能通过血脑屏障,故对脑及脊髓无防护作用,在碱性磷酸酶作用下,脱磷酸后为WR-1065,WR-1065能与蛋白质等结合形成二硫化物,或代谢为半胱胺或亚磷酸。WR-2721对正常组织有较好的防护效果,较少防护肿瘤组织,与葡聚糖等伍用,可减少用药剂量,降低毒副作用,保持或提高防护效果。

1959~1973年,美陆军医学研究和发展部发起一项抗辐射药发展研究计划,共合成和试验4400种化学辐射防护药,其中被认为最有效的是WR-2721[S-2-(3-氨基丙胺基)乙基硫代磷酸],随后从分子水平、细胞水平及整体水平进行深入研究,证实了它对多种射线(X线、γ线及中子流)、多种动物(猴、犬、兔、荷兰猪、大鼠及小鼠)及其正常组织都有很好的防护作用,引起研究者的极大兴趣。由于它能选择性地保护正常组织,而较少保护肿瘤组织,所以,近年来已在肿瘤病人放射治疗中试用,作为辅助治疗措施,以减轻放射反应,提高放疗效果。本文主要从WR-2721在体内的过程和辐射的防护作用等方面进行综述。

一、WR-2721在体内的过程

1. 给药途径、剂量和有效时间

WR-2721以静脉注射、腹腔注射及十二指肠灌注(鼻饲法)等途径给药,口服易被胃酸分解而失效^[1]。用二甲基亚砷溶液预处理皮肤,提高皮肤的渗透性,能增加WR-2721水溶液经皮肤吸收的量^[2]。给药剂量在100~500mg/kg,通常用2/3的LD₅₀量^[3-6]。照射前30min内给药有效^[3,5,7]。

2. 分布和排泄

给猕猴静脉注射WR-2721 120~150mg/kg后2~3h,血浆中未改变的药物浓度从477μg/ml下降至0.05μg/ml,平均清除值为43.5±13.4ml/min·kg,注射后20~60min的半衰期为8~15min^[8]。给13名癌症病人静脉注射WR-2721 150mg/m²,血浆中平均半衰期为0.88min,平均清除值为2.17L/min,注射后6min血浆中的药量不到给药总量的10%,在45min内,WR-2721,WR-1065[2-(3-氨基丙胺基)乙基硫醇]及WR-33278[对2-(3-氨基丙胺基)乙基硫醇]随尿排出分别只占总药量的0.7%,2.6%及2.2%^[9];给另外10名癌症病人注射的药量增加约5倍(740mg/m²),获得数值并未增加,而与上述相似^[10],表明WR-2721经血流进入组织前,迅速地被碱性磷酸酶水解为WR-1065,随后被细胞摄取^[9,10]。给载有EMT-6肿瘤的BALB/c小鼠静脉注射¹⁴C-WR-2721 500mg/kg,注射后5~15min,WR-1065达到最大组织浓度,注射后15min,除肿瘤组织外,在所有的组织中,WR-1065的含量为给药总量的一半多,但不同组织清除WR-1065速度有很大差异,肾脏和肺脏清除快,而涎腺和心

脏组织则慢^[10]。

给妊娠14天的Sprague-Dawley大鼠静脉或腹腔注射¹⁴C-WR-2721 100mg/kg, 给药后5~90min, ¹⁴C-WR-2721能从母体血液迅速地通过胎盘(胎盘屏障)进入胎儿, 最高浓度达8~9 mg/kg, 只相当于肿瘤病人放射治疗用量(20mg/kg)的一半, 远远低于引起胎儿毒性作用的水平(10mg/kg)^[4]。

给体重为150~200g的Fischer-344大鼠脑室内注射WR-2721 0.60±0.07mg (LD₅₀)后45min, 药物分布浓度以小脑、脑干及颈部脊髓为最高, 分别为21, 21及24 μg/g, 脑池内注射获得类似结果, 分别为87, 178及139μg/g。脑室内或脑池内注射

³⁵S-WR-2721 0.1mg 45min后, 放射自显影显示第3, 4脑室壁及其周围放射性活度最高, 其次为脑干及小脑^[11]。

3. WR-2721在体内的代谢产物^[1,12-14]

WR-2721在碱性磷酸酶的作用下, 脱磷酸后为游离型WR-1065, 它可与蛋白质(如白蛋白等)结合形成二硫化物(R-S-Protein), 也可与半胱氨酸或谷胱甘肽结合形成非蛋白质混合二硫化物(R-S-Cys或R-S-Glutathione), 约有1/10游离型WR-1065相互结合形成对称型的二硫化物(R-S-S-R, WR-33278), 游离型与结合型之间的反应是可逆的。WR-2721体内代谢如图。

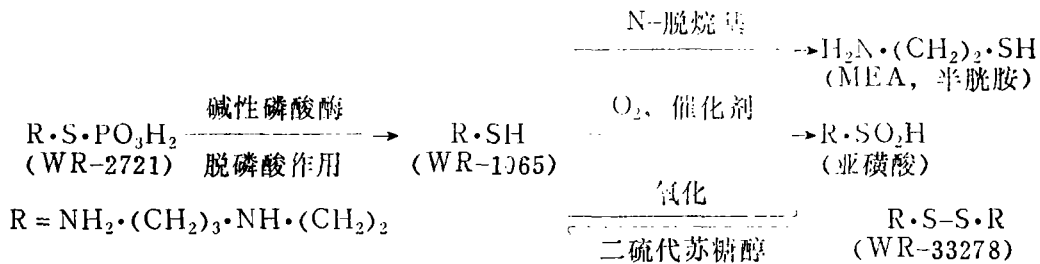


图 WR-2721在体内的代谢图

4. 毒副作用

各类动物WR-2721的LD₅₀值列于表1。WR-2721的副作用, 在人和犬主要是恶心、呕吐、低血压及嗜眠等^[18, 19]; 在鼠类主要出现低体温(下降约3℃)^[19]和活动能力降低^[18]。脑室内或脑池内注射LD₅₀后, 幸存大鼠可出现嗜眠、步态不稳及毛蓬乱等表现, 但这些表现可在1~3天内消除^[11]。

二、WR-2721的辐射防护作用

1. WR-2721对正常组织、细胞及肿瘤的辐射防护作用

WR-2721对正常组织和细胞有较好的防护效果, 但有一定的差异, 对脑和脊髓无防护作用^[10], 对肿瘤防护效果较差, 其防

表1 几类动物WR-2721的LD₅₀值

动物种类	种	系	给药途径	LD ₅₀ (mg/kg)
猴	猕猴	猴	静脉注射	950 ^[1]
			十二指肠灌注	1500
大鼠	Sprague-Dawley	Fischer-344 (体重150~200g)	腹腔注射	604 ^[15]
			脑室内注射	0.6 ^{*(11)}
			脑池内注射	0.7 [*]
小鼠	BALB/c	C57Bl/6	腹腔注射	833 ^[16]
			同上	1108.5
			同上	610 ^[17]

* 为每只大鼠的剂量

护效果列于表2。

影响WR-2721辐射防护效果的因素有:
(1)防护效果随给药剂量的增加而提高: 如给受15Gy照射的B6D2F₁小鼠, 照前30min腹

表2 WR-2721对正常组织、细胞及肿瘤的辐射防护效果

防护对象及观察指标	动物种类	剂量 (mg/kg)	结果
骨髓CFU-S (DRF*)	鼠类	600	3.0[3]
慢性肺死亡 (DRF)	BA1 B/c小鼠	365	1.5
急性肺死亡 (DRF)	同上	365	1.4
造血组织 (DRF)	同上	365	2.3
胃肠道 (DRF)	同上	365	2.0
皮肤 (DRF)	同上	365	1.8
肾反应 (DRF)	鼠类	200	1.2
CNS死亡 (DRF)	鼠类	250	1.0
肝细胞 (DRF)	鼠类	400	2.1
免疫细胞 (DRF)	鼠类	200	1.3
脉管系统 (DRF)	鼠类	400	1.8
FSa肿瘤 (小变形) (DRF)	鼠类	400	1.3
FSa肿瘤 (8 mm) (DRF)	鼠类	400	1.2
MCa-11肿瘤 (DRF)	鼠类	365	1.1
Lewis肺肿瘤 (DRF)	鼠类	500	1.3
精原细胞染色体易位 (PF**)	C57Bl小鼠	400	2.4(17)

*DRF: 剂量减低系数; **PF: 防护系数

腔注射WR-2721, 从2mg/鼠增至12.5mg/鼠, 回肠上皮细胞微灶数从对照的 3.2 ± 0.3 直线增加至 93.1 ± 5.2 [20]; (2) WR-2721分布浓度低的组织防护效果差: WR-2721对脑和脊髓无防护作用的原因, 是该药不易通过血脑屏障, 但若用高渗阿拉伯糖改变血脑屏障, 颈内动脉注射 ^{14}C -WR-2721比没有改变血脑屏障腹腔注射 ^{14}C -WR-2721, 大脑摄入 ^{14}C -WR-2721放射性活度增加8.69倍, 而毒性只增加1.96倍, 即 LD_{50} 值从每公斤体重的450mg减少至230mg[15]。如前所述, 若给大鼠脑室内或脑池内注射WR-2721, 在小脑、脑干及颈部脊髓中能达到的药物浓度, 与小鼠肠组织WR-2721含量为120~160 $\mu\text{g/g}$ [按 $\text{LD}_{50/7}$ 计算其DMF(剂量改变系数)为1.7]和皮肤含量为50 $\mu\text{g/g}$ (对皮肤的DMF为1.7)相比, 足以提高它们的辐射防护能力[11]。已证实Fischer-344大鼠受颈部照射前45min, 脑室内注射WR-2721

0.33mg, 前肢瘫痪出现时间的DMF为1.3, 后肢为1.6[21]; (3)清除WR-2721速度的组织防护效果差: 如肺脏和肾脏; (4)分次照射比单次照射防护效果差: 如单次照射 $\text{C}_3\text{Hf/kam}$ 小鼠由 $\text{LD}_{50/30}$ 计算的DRF为1.8, 对骨髓CFU-S的PF为2.3, 而4次照射的小鼠两者均为1.3[22]。又如单次照射 $\text{C}_3\text{Hf/kam}$ 小鼠回肠隐窝细胞活存的PF为1.4, 而照射7次的小鼠只有1.2[23]。

2. WR-2721和其它药物联用的防护效果

WR-2721与免疫调节剂、微量元素等联用, 可以减少用药剂量, 从而降低毒副作用, 保持或提高辐射防护效果, 如B6D2F1小鼠受裂变中子和 γ 线以1:1混合照射, 照前25~30min腹腔注射WR-2721 453mg/kg, 和照前5min皮下注射二甲基前列腺素 E_2 0.4 mg/kg, $\text{LD}_{50/30}$ 的DMF为1.39, 两者单独给药DMF分别为1.37和1.10[7], Swiss小

鼠受 ^{60}Co γ 线4.5Gy照射,腹腔注射WR-2721 150mg/kg(照射前30min)和硫酸丙酮甘氨酸2(mg/kg(照前5 min),骨髓细胞染色体畸变率为10.4% \pm 1.1%,两者单独使用其值较高,分别为28.1% \pm 1.5%和40.8% \pm 0.9%^[24];受250kVX线照射的小鼠,腹腔注射WR-2721 400mg/kg和连饮35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 消炎痛6天,内源性脾结节形成单位的PF为2.3,两者单独使用的PF分别只有1.6和1.3^[25];C3H/HeN小鼠受 ^{60}Co γ 线9 Gy照射,照前2h静脉注射微粒葡聚糖(GP)75mg/kg和腹腔注射硒(Se) 0.8mg/kg、照前3min腹腔注射WR-2721 200mg/kg三者联用,照后第9天骨髓有核细胞数($\times 10^6$)为5.1 \pm 0.7,WR-2721和GP联用为3.9 \pm 0.5,三者单独使用较低,WR-2721为3.7 \pm 0.6,GP为0.9 \pm 0.1,Se为0.7 \pm 0.1^[26];CD2F1小鼠受 ^{60}Co γ 线14Gy照射,30天的活存率,照前30min腹腔注射WR-2721 200mg/kg只有38%,若与锌(0.8mg/kg)联用可提高至68%,与铜(0.8mg/kg)联用可提高至85%,与白细胞介素-1(4 $\mu\text{g}/\text{kg}$)联用,则活存率高达96%^[27]。

3. WR-2721辐射防护的机理

WR-2721辐射防护的机理尚不清楚。有人提出其机理包括供给氢原子、清除OH自由基、形成混合二硫化物和金属螯合物,以及诱发低氧血症等,急性辐射防护作用是这些机理的综合作用^[28-30]。WR-2721起作用前,先经碱性磷酸酶水解为防护型的WR-1065。例如培养的V₇₉₋₁₇₁细胞中只加WR-2721,受5~8 Gy照射,不能提高活存率,若同时加碱性磷酸酶,则可明显地提高活存率,而且细胞的活存随细胞中WR-1065含量的增加而提高^[13,14]。

为了使WR-2721尽快地应用于临床,建议从五个方面深入研究:(1)合成使用WR-2721的钠盐或钙盐,有可能降低毒副作用;(2)研究其口服有效的剂型;(3)研

究能降低其毒副作用而保持或提高其辐射防护效果的复方药;(4)研究其分子中的原子基团与辐射防护效果、毒副作用之间的关系,为改造结构提供依据;(5)研究其辐射防护机理。

参 考 文 献

- 1 Fleckenstein L et al. *Pharm Ther*, 1988; 39(1-3):203-212
- 2 Lamperti A et al. *Radiat Res*, 1990; 124(2):194-200
- 3 Brown DQ et al. *Pharm Ther*, 1988; 39(1-3):157-168
- 4 Davis ME et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13(4):575-578
- 5 Murray D et al. *Radiat Res*, 1988; 114(2):268-280
- 6 Sigdestad CP et al. *Radiat Res*, 1986; 106:224-233
- 7 Steel LK et al. *Radiat Res*, 1988; 115(3):605-608
- 8 Swynnerton NF et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12(8):1495-1499
- 9 Shaw LM et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12(8):1501-1504
- 10 Shaw LM et al. *Pharm Ther*, 1988; 39(1-3):195-201
- 11 Spence AM et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12(9):1653-1660
- 12 Wyatt I et al. *Int J Radiat Biol*, 1989; 55(3):463-472
- 13 Calabro-Jones PM et al. *Cancer Res*, 1988; 48(13):3634-3640
- 14 Smoluk GD et al. *Cancer Res*, 1988; 48(13):3641-3647
- 15 Lamperti A et al. *Radiat Res*, 1988; 115(2):303-313
- 16 Brown DQ et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12(8):1491-1493
- 17 Benova D. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13(1):117-119
- 18 Landauer MR et al. *Toxicology*, 1988; 49(2/3):315-323
- 19 McChesney SL et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12(11):1957-1963
- 20 Hanson WR. *Radiat Res*, 1987; 111:361-373
- 21 Spence AM et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12(8):1479-1482
- 22 Travis EL et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988; 15(2):377-382

- 23 Travis EL et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986; 12(5):897-814
- 24 Devi PU et al. Radiat Res, 1990; 124(2):165-170
- 25 Nishiguchi I et al. Radiat Res, 1990; 122(2):188-192
- 26 Patchen ML et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 18(5):1069-1075
- 27 Weiss JF et al. Int J Radiat Biol, 1990; 57(4):709-722
- 28 Allalunis-Turner MJ et al. Radiat Res, 1989; 118(3):581-586
- 29 Allalunis-Turner MJ. Radiat Res, 1990; 122(3):262-267
- 30 Kandasamy SB et al. Radiat Res, 1988; 114(2):240-247

人 参 辐 射 防 护 作 用 研 究 进 展

白求恩医科大学预防医学院 刘丽波综述 金玉珂 李志旺*审

摘 要: 人参无论是对受照小鼠、大鼠、豚鼠还是犬, 均有提高生存率的作用, 能减轻犬、小鼠及豚鼠的造血血液系统的损伤及促进其修复, 并能增强机体免疫系统的功能和保护遗传物质免遭损伤。另外, 人参还能够对抗微波辐射, 并具有明显的清除自由基作用, 对接受放射治疗的肿瘤患者的放射反应具有明显减轻作用。

人参是具有悠久历史的延年益寿的名贵中药。人参在疾病防治中的应用已有数千年历史, 但是, 对于人参的抗辐射作用的研究直到六十年代才开始。六十年代初, 苏联科学家首先报告了人参提取液对实验动物具有抗放射病的作用。之后, 各国科学工作者开始在这方面进行研究, 而且这些研究正不断地深入和逐渐地增多。为了更深入地研究人参的辐射防护作用, 探讨其防护机理, 以扩大人参在医疗、保健等方面的应用, 本文就人参的辐射防护作用做一简要综述。

一、对动物生存率的影响

1. 小鼠: 1960年, 苏联科学家 Brek-hman 首先报告 4.0Gy X射线照射小鼠后, 每天腹腔注射 10% 人参提取物 0.1ml, 连续 30天, 结果使生存率明显提高。1976年, Yonezawa^[1]研究受 0.168~0.173C/kg X射线照射后 5 分钟内, 腹腔单次注射人参提取物 1.0~4.0mg, 受照小鼠 30天存活率显著提高。研究表明, 人参提取物的抗辐射作

用与给药剂量在一定范围内呈正比关系。以后发表的很多资料亦证明人参有提高受照小鼠 30天存活率的作用^[2~5]。1991年, 王诚明等^[6]也做了这方面的研究报道。对于脾切除的小鼠, 人参提取液同样提高其 30天生存率^[2, 7]。

2. 大鼠: 1980年, kato^[8]研究了人参提取物对受照大鼠生存率的影响, 受 0.213C/kg X射线照射的大鼠和小鼠一样显著地提高了 30天存活率。大浦彦吉(1981年)^[9]用 γ 射线照射大鼠(60天累积剂量 0.774 C/kg), 实验组动物生存时间较对照组延长 105~191天, 1987年米泽司郎^[4]也做了这方面的报道。

3. 豚鼠: Yonezawa 于 1981年^[10]和 1987年^[4]分别报告, 受 0.084C/kg 和 3.25 Gy照射的豚鼠, 经人参提取物处理后的存活率显著增加。

4. 犬: 毕万勇(1979)报告人参液加综合治疗措施对受照 4.0Gy 犬提高存活率 72.7% (LD_{100/60天}), 并明显延长了死亡动物