

参 考 文 献

- 1 Ono K et al. Radiother Oncol, 1993; 28: 162-167
- 2 Jonsson GG et al. Cancer Res, 1985; 45: 3609-3614
- 3 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16: 1273-1276
- 4 Brown JM et al. Int J Radat Biol, 1991; 59(3): 739-748
- 5 Kjellen E et al. Radiother Oncol, 1991; 22: 81-91
- 6 Simon JM et al. Radiother Oncol, 1993; 28: 203-207
- 7 Horsman MR et al. Cancer Res, 1990; 50: 7430-7436
- 8 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15: 685-690
- 9 Horsman MR et al. Radiat Res. 1989; 118: 139
- 10 Horsman MR et al. Radiother Oncol, 1990; 18: 49-57
- 11 Horsman MR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 16: 1273-1276
- 12 Chaplin DJ et al. Radiother Oncol, 1991; 20: 93-101
- 13 Honess DJ and Bleeheh NM. Radiother Oncol, 1993; 27: 140-148
- 14 Kelleher DK and Vauper PW. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 26: 95-102
- 15 Zackheim RG et al. J Am Acad Dermatol, 1981; 4: 736-737
- 16 Stratford MRL et al. Radiother Oncol, 1992; 25: 37-42
- 17 Horsman MR et al. Radiother Oncol, 1993; 27: 131-139
- 18 Rojas AM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 27: 1101-1105
- 19 Rojas A. Br J Radiol, (Suppl) 1993; 24: 174-178
- 20 Denekamp J. Eur Cancer News, 1991; 4: 3-5
- 21 Rojas A et al. Radiother Oncol 1992; 24: 123

(收稿日期: 1994-09-02)

氨硫醇 WR-1065的辐射防护研究概况

第三军医大学防原医学教研室(重庆, 630038) 何庆嘉 冉新泽 综述
中国医学科学院放射医学研究所(天津, 300192) 宋小英 审校

摘 要: WR-1065是最有效的化学辐射防护剂 WR-2721的游离巯基型, pK 为 7.3, 在 pH7.2 溶液中带两个正电荷, 细胞培养中 4mmol/L 浓度时无细胞毒性, 又能发挥最大的防护效果。WR-1065对辐射引起细胞损伤有明显的防护作用, 并能降低辐射诱发细胞的突变率、畸变率及肿瘤转化率。

关键词: WR-1065 辐射防护

1 一般性质

WR-1065的化学名为 S-2(3-氨基丙胺基)乙基硫醇 {2-[(aminopropyl) amino] ethanethiol}, 其化学结构式为 $H_2N-(CH_2)_3NH(CH_2)_2SH$ 。

WR-1065是最有效的化学辐射防护剂

WR-2721的游离巯基型, 电离常数的负对数 (pK) 为 7.3, 在 pH7.2 溶液中带 2 个正电荷, C3H/10T1/2 细胞培养中含 1mmol/L WR-1065, 37°C 孵育 5 小时, 自发氧化半衰期为 8 ± 3 分钟, 其长短与 WR-1065 的浓度、培养基、缓冲液、细胞种类及细胞增殖状况有关, 半衰期对防护效果有重要影响^[1, 2]。

检查¹⁴C]WR-1065与CHO AA8细胞的结合,发现大部分药物在30分钟内与细胞结合,若移至无药物培养基中孵育,5分钟内几乎全部从细胞中丢失,说明药物与细胞的结合是疏松的。10%的药物与细胞核和核状小体牢固结合,反复淋洗过滤细胞也不被移除,其结合部位在DNA或在基质蛋白质。这种有限而又牢固的结合,在辐射防护中起了重要的作用^[3]。

CHO AA8细胞在含4mmol/L WR-1065培养基中37°C 孵育30分钟,细胞存活不受影响。CHO A88细胞培养每30分钟掺入³H-TdR(脱氧胸腺嘧啶核苷),20分钟后洗去未掺入的³H-TdR,直至3小时经与不经WR-

1065处理的细胞,其³H-TdR 掺入比率无统计学差异^[4]。人淋巴细胞在含4mmol/LWR-1065培养基中孵育45分钟,细胞增殖、畸变率及微核率不受影响^[5]。有的学者认为4mmol/L浓度的WR-1065无细胞毒性,而且能提供最大的辐射防护效果。

2 对辐射杀死细胞、损伤DNA及扰乱细胞周期的防护作用

WR-1065对辐射杀伤细胞的防护,除与药物浓度有依赖性外,还与细胞种类和增殖状况、射线种类等因素有关。表1为4mmol/L WR-1065对细胞的防护作用。

由表1可知,WR-1065对辐射杀伤细胞有

表1 4mmol/L WR-1065对细胞的辐射防护效果

细胞类型	射线种类	D ₀ 值(Gy)		PF*	参考文献
		对照组	处理组		
CHO K1	X	2.35±0.15	3.35±0.25	1.4	[6]
V79-B310H	γ	2.91±0.14	5.57±0.33	1.9	[7]
	中子	0.82±0.01	0.97±0.01	1.2	[8]
CHO AA8	γ	1.25	2.5	2.0	[4]
HeLa S3	X	1.36	3.21	2.4	[9]

* PF:防护系数

较好的防护效果,但对中子杀伤细胞的防护效果较差。

γ射线照前30分钟,给C3Hf/kam小鼠腹腔注射400mg/kg WR-1065,空肠横断面细胞DNA单链断裂(ssb),PF为1.17~1.22;空肠增殖隐窝细胞PF(ssb)为1.3~1.28;当照射10Gy时,空肠横断面细胞DNA单链断裂重接明显延迟^[10]。4mmol/L WR-1065对γ射线诱发CHO AA8细胞DNA双链断裂(dsb)的PF为1.62,ssb的PF为1.33^[3]。这些结果表明,WR-1065能明显地减轻辐射诱发DNA损伤。γ射线照射指数生长的CHO AA8细胞前,经4mmol/L WR-1065处理30分钟,剂量在20~90Gy时,细胞存活的PF大于DNA双链断裂的PF,说明两者

关系不密切;当剂量在3~30Gy时,两者的PF紧密相关,符合直线回归方程:对照组斜率为0.00239,r²为0.911;WR-1065组为0.00263,r²为0.974。表明WR-1065对细胞杀伤和DNA双链断裂的防护与辐射剂量有依赖性,即3~30Gy剂量范围内,WR-1065防护辐射杀伤细胞与减轻DNA双链断裂有密切关系^[11]。

正常HeLa S3细胞周期分布,G₁期细胞占46.5%±11%,G₂/M期占21.4%±9.5%,S期占31.6%±13.7%。X射线照射后,G₂/M期细胞百分数与剂量呈线性依赖关系,照后15小时达最高水平;剂量在0.56~2.8Gy时,重新分布达到照前水平需要24小时;当剂量为3.9~5.6Gy时,至照后60小时

尚未恢复,表明有丝分裂停止;当照射5.6Gy前,细胞经4mmol/L WR-1065处理, G_2/M 期峰值从未处理组的80%降至60%,恢复时间提前^[9],说明WR-1065能调节辐射扰乱的细胞周期趋于正常。

3 对辐射诱发细胞突变、染色体畸变及肿瘤转化的防护

WR-1065(4mmol/L)可降低 γ 射线诱发V79-B310H细胞HGRPT位点的突变率1.5~2.2倍^[7]。中子(平均能量0.85MeV,0.24Gy/min)诱发指数生长的V79-B310H细胞HGRPT位点的突变率为 $109.3 \times 10^{-6}/Gy$,是 γ 射线($8.7 \times 10^{-6}/Gy$)的12倍。照前30分钟加WR-1065(4mmol/L)保持至照射结束,突变率降至 $40.9 \times 10^{-6}/Gy$,PF为 2.7 ± 0.3 ;照后立即加WR-1065并保持3小时为 $48.8 \times 10^{-6}/Gy$,PF为 2.2 ± 0.2 ;甚至照后3小时加WR-1065并保持3小时,仍然有效,突变率为 $68.6 \times 10^{-6}/Gy$,PF为 1.6 ± 0.1 ^[8]。这些结果表明,WR-1065抗突变能力强,给药有效时间长,从照射前30分钟至照后3小时处理细胞均有效。

WR-1065(4mmol/L)降低辐射诱发 G_2 期V79-B310H细胞染色体损伤, γ 射线剂量在2~5Gy时才有效,染色体畸变细胞从对照的64.0%~96.0%降至57.5%~83.5%;中子剂量在0.50~1.25Gy时才有效,染色体畸变细胞从对照的65.0%~87.3%降至62.3%~75.3%^[12]。WR-1065对X射线诱发人 G_0 期淋巴细胞染色体畸变的防护与给药浓度有依赖性,3.1Gy时,每个细胞总畸变数为 1.58 ± 1.09 ,WR-1065细胞浓度从1mmol/L增至12mmol/L,每个细胞总畸变数从 0.79 ± 0.06 降至 0.21 ± 0.03 ^[5]。

TRIGA裂变中子照射平稳生长的C3H/10T $\frac{1}{2}$ 细胞,细胞肿瘤转化为 $(7.07 \pm 0.08) \times 10^{-4}/Gy$,照射前细胞经WR-1065(1mmol/L)处理30分钟,可使肿瘤转化减少

至 $(2.19 \pm 0.22) \times 10^{-4}/Gy$,剂量降低系数(DMF)为 3.23 ± 0.19 ^[2]。

4 WR-1065辐射防护机理

辐射诱发V79-B310H细胞突变率,急性缺氧照射比在空气中明显降低,如在空气中照射后立即使细胞急性缺氧,突变率则不降低,说明氧自由基在诱发细胞突变中的作用。无论是空气或是缺氧照射,细胞培养中只要含4mmol/L WR-1065,对突变的防护都是明显的而又是相似的,表明WR-1065辐射防护机理与清除氧自由基有关^[7]。 γ 射线杀伤中国仓鼠V79-B310H细胞,以 D_{10} 值作指标,空气照射组为 $2.91 \pm 0.14Gy$,急性缺氧照射组为 $5.61 \pm 0.07Gy$;急性缺氧照射加4mmol/L WR-1065组防护效果更好,为 $7.94 \pm 0.44Gy$,说明WR-1065除清除氧自由基外,还有其它的防护因素在起作用^[7]。

X射线诱发人淋巴细胞染色体畸变,WR-1065比二甲基亚砷防护效果更好,染色体畸变的最大辐射防护分数(θ_p)分别为 0.87 ± 0.02 和 0.73 ± 0.02 。已知二甲基亚砷的防护机理是清除羟基自由基,可见WR-1065除清除羟基自由基之外,还有其它防护机理^[5]。

用多胺生物合成抑制剂 α -二氟甲基鸟氨酸(DFMO,1mmol/L)处理CHOAA8细胞48小时,增加细胞辐射敏感性,WR-1065(4mmol/L)对DFMO细胞在10%存活水平的PF为 $2.29(2.08 \sim 2.53)$,而对未经DFMO处理细胞的PF只有 $2.09(1.98 \sim 2.21)$ ^[13],说明WR-1065能抵消DFMO所增加的细胞辐射敏感性。CHO K₁细胞经4mmol/L WR-1065处理30分钟,拓扑酶I活性降低50%,但酶蛋白质含量变化不明显,这些改变有助于DNA的合成^[6]。

参 考 文 献

- 1 Murray D et al. Int J Radiat Biol, 1990; 58(1): 71-91

- | | |
|---|--|
| 2 Balcer-Kubiczek EK et al. Int J Radiat Biol, 1993;63(1):37-46 | 9 Snyder RD et al. Radiat Res, 1994;137:67-75 |
| 3 Meechan PJ et al. Radiat Res, 1991;125:152-157 | 10 Murray D et al. Radiat Res, 1988;114:268-280 |
| 4 Murley JS et al. Radiat Res, 1991;126:223-228 | 11 Murray D et al. Radiat Res, 1989;120:154-163 |
| 5 Littlefield LG et al. Radiat Res, 1993;133:88-93 | 12 Schwartz JL et al. Radiat Res, 1988;113:145-154 |
| 6 Grdina DJ et al. Radiat Res, 1994;138:44-52 | 13 Prager A et al. Int J Radiat Biol, 1993;64(1):71-81 |
| 7 Grdina DJ et al. Radiat Res, 1989;117:251-258 | |
| 8 Grdina DJ et al. Radiat Res, 1989;117:500-510 | |

(收稿日期:1994-12-26)

读者·作者·编者

●关于建议独立出版放射医学分册和核医学分册的简复

近年来,相当多的读者提出建议,希望我刊由目前的放射医学核医学分册改为单独出版放射医学分册和核医学分册。这个建议代表了绝大多数读者的心愿,同时也表明广大读者对我刊的关心和厚爱。编辑部也多次向有关领导反映过这个迫切需要解决的问题。

由于从一个刊物变成两个独立的分册涉及到政策、经费、人员等多方面的因素制约,年内解决此事的希望不大,但我们一定积极向有关领导和部门进一步建议,以促成读者的愿望早日实现。

●本刊公开征聘通讯员工作截止到4月底

本刊编辑部决定在全国公开诚聘《国外医学·放射医学核医学分册》通讯员的启事在今年第一期刊出后,得到了许多同志的响应。为了进一步组织落实好通讯员网,并照顾到边缘地区的覆盖面,决定将公开征聘通讯员的报名日期截止到4月底。凡愿应聘者请及时与本刊编辑部陆毅同志联系、咨询。

●求购专业应用资料和软件

现有读者需购有关国外核医学教学声像资料;另有读者需了解放射医学与核医学专业用各种软件,如剂量学计算软件等。可提供者请与编辑部陆毅同志联系。