

辐射防护药物研究最新进展

张源 杨福军 徐文清

300192 天津, 中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者: 徐文清, Email: xuwenqing@irm-cams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.009

【摘要】 电离辐射损伤不仅是一个公众健康问题, 同时也是一个国家安全问题。如何获得治疗效果优良、安全性高和不良反应小的辐射防护药物一直是科学家努力研究的目标。近年来, 伴随着分子生物学、免疫学等学科的发展, 辐射防护药物的研究也取得了较大的突破。目前, 诸如5-雄烯二醇(5-AED)、CBLB502、Ex-RAD和HemaMax等药物已获得美国食品药品监督管理局的批准进入临床试验; 而新发现的具有潜在价值的LY294002和17-DMAG等药物也正处于研发之中。笔者基于近年来辐射防护领域国外相关刊物和专利的最新发现和进展进行综述。重点放在近几年来出现的药物新进展以及这一时间内治疗急性放射综合症的抗辐射新药上。

【关键词】 辐射防护药; 胃肠综合征; 造血综合征; 电离辐射; 临床研究

基金项目: 国家自然科学基金(81273005); 中国医学科学院放射医学研究所发展基金(SF1528)

Recent advances in radioprotective agents Zhang Yuan, Yang Fujun, Xu Wenqing

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Xu Wenqing, Email: xuwenqing@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Ionizing radiation damage is not only a public health problem but is also a national security issue. Excellent treatment effect, high safety, and small side effects of radioprotective agents have been the goal of scientists attempting to study this concern. In recent years, research on radioprotective agents, along with the development of molecular biology, immunology, and other disciplines, has reached an advanced breakthrough. At present, drugs such as 5-androstenediol (5-AED), CBLB502, Ex-RAD, and HemaMax have been approved by the US Food and Drug Administration for clinical trials, and newly discovered drugs such as LY294002 and 17-DMAG are under development. This paper is based on the recent discoveries and progress of foreign-related publications and patents in the field of radiation protection. New advances in drugs, as well as anti-radiation drugs for acute radiation syndrome, have been the focus of recent studies.

【Key words】 Radioprotective agents; Gastrointestinal syndrome; Hematopoietic syndrome; Ionizing radiation; Clinical research

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81273005); Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science Development Fund Project (SF1528)

辐射防护药的研究开始于上个世纪五十年代, 经过科学家的不断努力, 发现了一些效果相对较好的药物, 如氨磷汀、硝基氧和粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 等等。但始终没有发现一种能够应用于临床的抗辐射作用优良、不良反应小和安全性高的药物。近些年来,

随着基因组学、蛋白组学和免疫学等学科的高速发展, 科研人员对于辐射防护药的研究有了新的认识和小突破。例如近年来的一些酶抑制剂类小分子药物, 如组蛋白脱乙酰酶抑制剂, 已成为抗辐射药物的研究热点; 具有较高的开发价值且获得了美国食品药品监督管理局(food and drug administration,

FDA)临床研究授权的 HemaMax, 以及激素类的 Neumune 已成为获得 FDA 新药临床试验许可的第一种辐射防护药物等。下面对近年来辐射防护药研发取得的最新进展予以综述。

1 获得美国 FDA 新药临床试验授权的药物

目前许多辐射防护药物正在研究或开发之中, 而以下几种药物因为较好的抗辐射效果和安全性, 已经获得美国 FDA 新药临床试验许可并处于临床试验阶段。

1.1 5-雄甾烯-3,17-二醇 (androst-5-ene-3 β ,17 β -diol, 5-AED)/Neumune

5-AED 是获得 FDA 新药临床试验许可的第一种辐射防护药物[尤其是在治疗和预防急性放射综合征(acute radiation syndrome, ARS)方面]。研究表明, 在全身致死剂量照射前或照射后单次注射 5-AED 均会提高小鼠存活率, 不过照射前注射给药比照射后给药的辐射防护效果更显著^[1-2]; 而且连续给药较单次注射 5-AED 可显著增加疗效、延长治疗时间及降低骨髓抑制^[3]; 同时, 在小鼠和灵长类动物(nonhuman primates, NHPs)模型上 5-AED 表现出辐射缓解作用^[3]; 此外它还能够改善包括血小板水平在内的整体血液状况^[4-6]。实验证实 5-AED 提高小鼠存活率与 G-CSF 相关; 并且通过诱导调节细胞周期和凋亡的基因的表达, 降低了辐射诱导的 DNA 损伤^[7-8]。临床试验表明, 5-AED 的腹腔注射是一种安全有效的方式, 可以刺激先天免疫和缓解 ARS 相关的嗜中性白细胞减少症和血小板减少症^[9]; 也有课题组将 5-AED 制成纳米粒子在动物模型中取得了较好的辐射防护效果^[10]。5-AED 在有效的给药方式下对于治疗 ARS 效果显著, 所以目前 Hollis-Eden Pharmaceuticals(San Diego, CA, USA)正将其开发为辐射保护剂和缓解剂^[4-6], 但部分临床试验结果并没有公开发表。

1.2 金雀异黄酮(BIO 300)

BIO 300 又称 4,5,7-三羟基异黄酮, 是一种植物雌激素、抗氧化剂(自由基清除剂)以及蛋白酪氨酸激酶抑制剂(该抑制剂能够调节信号转导通路)。全身照射前给药, BIO 300 能够降低小鼠的肺部损伤, 刺激低水平造血细胞因子恢复正常^[11-13]; 照射前的单次皮下给药或者肌肉注射能够保护受照动物的造血系统^[14-16]。过去 BIO 300 较低的生物利用

度限制了口服给药的作用效果, 但现在开发出的纳米制剂易于口服或者肌肉注射, 该制剂在小鼠模型上降低了辐射诱导的骨髓干细胞和祖细胞的凋亡和损伤^[17]。由于对造血功能良好的保护作用 and 较佳的给药方式, FDA 已经授权 BIO 300 作为治疗 ARS 的指定孤儿药并授予新药临床试验许可。目前 Humanetics Pharmaceuticals(Minneapolis, MN, USA)正进行临床开发, 一期临床试验结果表明 BIO 300 具有良好的安全性和耐受性^[18-19]。

1.3 CBLB502(Entolimod)

CBLB502 是沙门杆菌鞭毛蛋白的衍生物, 药理作用机制是通过结合靶细胞 Toll 样受体 5(toll like receptor 5, TLR5)和激动 k 基因结合核因子信号通路, 从而调节与抑制细胞凋亡、清除活性氧和系列细胞因子相关的基因表达^[20]。Cleveland BioLabs 公司(Buffalo, NY, USA)证实 CBLB502 为 TLR5 的配体, 它能够改善鞭毛蛋白的辐射保护作用, 同时减少毒性和致免疫原性^[20-21]。致死剂量全身照射前 24 h 和照射后 48 h 单次注射 CBLB502 能够使小鼠避免患上胃肠综合征和造血亚综合征, 并且显著改善了小鼠的存活状况^[21-22]。在 NHPs 模型试验中证实了同样的辐射保护和缓解作用^[23]。G-CSF 和 IL-6 是 CBLB502 在体内发挥辐射防护和缓解作用的关键细胞因子, 对急性照射的啮齿动物使用 G-CSF 或者 IL-6 中和抗体可以消除它的防护作用^[19]。此外, CBLB502 可以减轻由三硝基苯磺酸导致的黏膜损伤、抑制炎症反应与 TLR 表达^[22,24]。由于较好的防护作用和较低的毒性, FDA 已授权 CBLB502 作为治疗 ARS 的指定孤儿药并授予新药临床试验许可, Cleveland BioLabs 公司正通过临床实验将其开发为辐射防护药物, 到目前为止的安全性评价表明它的耐受性良好。

1.4 HemaMax

HemaMax(重组人白介素-12, rHuIL-12)是一种异质二聚体细胞因子, 在调节炎症反应与刺激自然杀伤细胞、巨噬细胞和 T 细胞产生 γ 干扰素方面具有重要作用^[25-26]。全身照射前 24 h 或照射后 1 h 内单次剂量给药后, 小鼠的特异性 rHuIL-12 会提高小鼠存活率^[27-28]。在照射 NHPs 模型的实验中, HemaMax 通过促进造血功能、免疫功能与胃肠功能的恢复而提高了存活率^[29]; 此外, 有课题组证明了在 NHPs 模型中 rhuIL-12 所具有的辐射缓解作用^[30]。

在小鼠放射复合损伤模型的局部给药实验中, HemaMax 能够促进伤口的愈合, 说明它能够用作复合损伤的缓解剂。由于较佳的辐射缓解作用, 目前 Neumedicines 公司 (Pasadena, CA, USA) 正将 rhuIL-12 开发为辐射缓解剂。

1.5 ON01210

ON01210 (氯苯基砒衍生物) 也作 Ex-RAD (Recilisib), 是一种新颖的小分子激酶抑制剂。与大多数辐射防护药物不同, Ex-RAD 的作用机制不是清除自由基或阻滞细胞周期。现有研究表明, Ex-RAD 作为辐射防护药物在 DNA 修复路径上有新的作用机制^[31]。小鼠在照射前皮下或口服给药 Ex-RAD 后, 对 ⁶⁰Co γ 射线所导致的损伤能提供重要的保护作用^[32-33]。在给药后 Ex-RAD 能够快速缓解辐射诱导的各类血细胞减少症, 修复骨髓功能^[34]; 保护包括骨髓细胞和肠隐窝细胞避免辐射诱导的细胞凋亡^[28], 从而提高小鼠存活率。这些保护作用可能是由于 Ex-RAD 影响了相关的信号通路, 例如, 导致共济失调毛细血管扩张突变基因 p53 调节的 DNA 损伤应答减少, 缓解辐射诱导的造血毒性; 通过上调照射后细胞的磷脂酰肌醇-3 激酶或蛋白激酶 B 通路产生保护作用等^[31]。目前 Ex-RAD 正被 Onconova Therapeutics 公司 (Newtown, PA, USA) 开发为辐射防护药物, 但相关药理作用机制仍需要进一步深入研究。

2 临床前研究阶段药物

2.1 AEOL 10150

AEOL 10150 (meso-porphyrin mimetic) 是由 Aeolus Pharmaceuticals 公司 (Mission Viejo, CA, USA) 所开发的辐射防护药物。该药是一种作用新颖且耐受性良好的抗氧化剂, 对于急性辐射损伤, 特别是急性肺部辐射损伤具有显著地保护作用和缓解作用^[35]。通过对小鼠和 NHPs 辐射损伤模型持续给药 AEOL 10150 的研究可以证明, AEOL 10150 能够改善急性病理状况和提高存活率; 有效地缓解致死性辐射诱导的肺部损伤, 提高存活率^[36-37]。该药将会捕获和中和电离辐射产生的活性氧和活性氮, 减少氧化应激和炎症反应。该药的开发对于 ARS, 特别是肺部严重的辐射损伤具有重要意义。

2.2 ALXN4100TPO

由 Alexion 制药公司 (Cheshire, CT, USA) 合成

的 ALXN4100TPO 是一种促血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 受体激动剂, 它能够减少内源性的 TPO 抗体生成。该合成激动剂在两种不同小鼠的辐射损伤模型上产生了刺激巨核细胞生成的作用, 而且通过抑制骨髓损伤和血小板减少而有效地降低了辐射产生的致死性损伤^[38-39]。相关实验表明当皮下注射给药 ALXN4100TPO 时能够刺激骨髓外造血, 且没有致命的不良反应^[40]。尽管 ALXN4100TPO 作为辐射防护药可以预防 γ 射线损伤, 但是对于 γ 射线和中子射线混合损伤不能产生保护作用^[41]。整体来看, ALXN4100TPO 能够有效减少辐射后造血功能的损伤, Alexion 制药公司正将其开发为辐射防护药。

2.3 Palifermin

Palifermin 是由角化细胞生长因子除去氨基末端生成, 而角化细胞生长因子能够促进辐射损伤后黏膜的恢复^[42]。Palifermin 的保护作用是增殖刺激和抗凋亡作用相综合的结果^[43]。临床前研究表明, Palifermin 可以改善化疗和放疗的黏膜毒性^[43]; 降低头颈部癌患者化疗时的口腔黏膜炎或接受其他化疗时患者的黏膜炎发病率, 保护黏膜^[44-45]。需要注意的是, Palifermin 可以刺激造血系统移植后的免疫重构, 也能够减少同种异体骨髓移植后的移植物抗宿主疾病^[46]。所以, Palifermin 是潜在的辐射黏膜损伤治疗药物。

2.4 磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide-3 kinase, PI3K) 抑制剂 (LY294002)

电离辐射会导致遗传毒性, 触发自适应细胞反应, 例如 PI3K 或蛋白激酶 B 信号级联放大的激活。细胞周期检查点是辐射后细胞存活的重要调节机制, 因此研究 γ 射线照射后给药 PI3K 抑制剂导致的细胞周期变化具有重要意义^[47]。在致死剂量 γ 射线照射后单剂量给药 LY294002 显著提高了小鼠存活率^[47]。通过测定组蛋白 H2AX 发现, 辐射后给药 LY294002 增加了 G1 和 G2 期细胞数量、减少了 S 期细胞和 DNA 损伤^[47]。因此, 照射后 PI3K 抑制剂的药理作用可以抑制细胞死亡, 但开发为辐射防护药仍需要大量毒理实验和安全性、有效性研究。

2.5 成纤维细胞生长因子肽 (fibroblast growth factor peptide, FGF-P)

FGF-P 在辐射诱导的造血综合征模型中缓解了败血症和出血症状, 并抑制了胃肠道和皮肤综合征

的恶化^[48]。同时, FGF-P 可以刺激辐射小鼠的骨髓细胞生长, 白细胞、粒细胞、pro-B 和 pre-B 细胞的数量也同时增加。而 FGF-P 几乎不诱导或不产生有害炎症或血管渗漏, 并且与其他生长因子、血管生成因子和细胞因子相区别。虽然重组 FGFs 在几个正在进行的临床试验中已被证明是安全的, 但它们合成昂贵、保质期有限。研究证实 FGF-P 是一种安全、有效、广谱的辐射缓解剂, 并有望用于热灼伤、缺血性伤口愈合和干细胞再生^[48]。所以 FGF-P 对于辐射损伤中造血综合征的治疗具有重要作用。

2.6 组蛋白脱乙酰酶抑制剂——苯丁酸

组蛋白脱乙酰酶抑制剂可以抑制皮肤辐射综合征恶化和刺激造血功能^[49-50]。苯丁酸是一种新的抗肿瘤药, 在照射前给药可以抑制 γ 射线导致的辐射损伤, 并且在小鼠模型的试验中剂量减低系数为 1.31; 当在辐照后给药情况下, 其可以显著缓解辐射损伤^[51]。辐射前给药苯丁酸可以减弱 DNA 损伤和抑制辐射诱导的凋亡, 说明苯丁酸是一种潜在的辐射防护药物^[49]。

2.7 Geldanamycin 类似物 17-dimethylamino-ethylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG)

17-DMAG 的单剂量给药提高了照射小鼠的存活率^[52]。用 17-DMAG 预处理的小鼠在照射后股骨骨髓发育不全的情况减少, CD34 和 CD44 的表达恢复, 并且观察到骨髓细胞的存活。17-DMAG 还可升高血清 G-CSF 水平, 降低血清酪氨酸激酶 3 配体水平和减少白细胞耗竭; 改善小肠组织损伤, 促进绒毛和肠腺包括干细胞的恢复; 但如果在照射后给药, 则无效。17-DMAG 具有开发为辐射防护药的价值, 但作用机制和相应不良反应仍需进一步研究。

3 总结和展望

近年来, 虽然辐射防护药的研发有了不小进步, 但相比其他疾病药物的研发, 辐射防护药发展仍较为缓慢且存在较多问题。主要原因可能在于以下两个方面: 首先就药物研究本身而言, 药物的安全性、有效性和稳定性等问题并没有得到很好的解决; 其次, 整个研究已经由热门主流阶段相对变冷, 东欧剧变, 苏联解体之后, 人员和资金的投入大大减少, 目前辐射防护药物开发的资金支持主要来源于政府。

然而知识产权保护和独家销售权吸引了以企业为导向的生物医学研究, 并促进了药物开发领域的发展。具有较强研发实力的大型制药公司也开始对具有相对较小市场的药物开发感兴趣, 从而在一定程度上促进了辐射防护药的发展。

目前, LY294002、Palifermin 和 17-DMAG 等正处在早期研究开发阶段; 5-AED 和 BIO 300 虽然是效果相对较好的药物且最有希望应用于临床, 但仍需要更丰富的临床试验数据证明其有效性和安全性。此外, 本篇报道之外的 Filgrastim(G-CSF)已被 FDA 作为超说明书用药用于治疗核事故辐射损伤, 但亚致死性辐射照射后 Filgrastim 的有效性尚未确定, 同时存在着一些不良反应如发热、肌痛、缺氧、Sweet 综合征等等, 因此 Filgrastim 的广泛临床应用还有待进一步的研究^[53]。所以, 从整体来看能够刺激造血、调节机体免疫功能、抗感染的小分子化学药物和生物药可能是未来重点研究和探索的方向; 并且基于明确靶点的靶向性小分子药物的合理设计开发也是辐射防护药重要的探索方向。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 张源和杨福军负责文献查阅和论文撰写; 徐文清负责论文指导和审核。

参 考 文 献

- [1] Whitnall MH, Villa V, Seed TM, et al. Molecular specificity of 5-androstenediol as a systemic radioprotectant in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2005, 27(1): 15-32. DOI: 10.1081/IPH-200051289.
- [2] Whitnall MH, Elliott TB, Harding RA, et al. Androstenediol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice[J]. *Int J Immunopharmacol*, 2000, 22(1): 1-14. DOI: 10.1016/S0192-0561(99)00059-4.
- [3] Kim JS, Jang WS, Lee S, et al. A study of the effect of sequential injection of 5-androstenediol on irradiation-induced myelosuppression in mice[J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 1213-1222. DOI:10.1007/s12272-014-0483-5.
- [4] Stickney DR, Dowding C, Garsd A, et al. 5-androstenediol stimulates multilineage hematopoiesis in rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(11): 1706-1713. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.07.005.
- [5] Mark HW, Catherine L. W, Luann M, et al. Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenediol after subcutaneous or oral administration in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2002, 24(4): 595-626. DOI: 10.1081/IPH-120016038.

- [6] Stickney DR, Dowding C, Authier S, et al. 5-androstenediol improves survival in clinically unsupported rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(4): 500–505. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.12.005.
- [7] Singh VK, Shafran RL, Inal CE, et al. Effects of whole-body gamma irradiation and 5-androstenediol administration on serum G-CSF[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2005, 27(4): 521–534. DOI: 10.1080/08923970500416707.
- [8] Grace MB, Singh VK, Rhee JG, et al. 5-AED enhances survival of irradiated mice in a G-CSF-dependent manner, stimulates innate immune cell function, reduces radiation-induced DNA damage and induces genes that modulate cell cycle progression and apoptosis[J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(6): 840–853. DOI: 10.1093/jrr/rrs060.
- [9] Stickney DR, Groothuis JR, Ahlem CA, et al. Preliminary clinical findings on NEUMUNE as a potential treatment for acute radiation syndrome[J]. *J Radiol Prot*, 2010, 30(4): 687–698. DOI: 10.1088/0952-4746/30/4/004.
- [10] Nguyen HQ, Chupin VV, Prokhorov DI, et al. Creation and study of triterpenoid nanoparticles and radioprotective substance genistein [J]. *Dokl Biochem Biophys*, 2015, 464(1): 338–340. DOI: 10.1134/S160767291505018X.
- [11] Day RM, Barshishat-Kupper M, Mog SR, et al. Genistein protects against biomarkers of delayed lung sequelae in mice surviving High-Dose total body irradiation[J]. *Radiat Res*, 2008, 49(4): 361–372. DOI: 10.1269/jrr.07121.
- [12] Singh VK, Grace MB, Parekh VI, et al. Effects of genistein administration on cytokine induction in whole-body gamma irradiated mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(12): 1401–1410. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.08.012.
- [13] Abernathy LM, Fountain MD, Rothstein SE, et al. Soy isoflavones promote radioprotection of normal lung tissue by inhibition of Radiation-Induced-Activation-of Macrophages-and-Neutrophils[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (12): 1703–1712. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000677.
- [14] Davis TA, Clarke TK, Mog SR, et al. Subcutaneous administration of genistein prior to lethal irradiation supports multilineage, hematopoietic progenitor cell recovery and survival[J]. *Int J Radiat Biol*, 2009, 83(3): 141–151. DOI: 10.1080/09553000601132642.
- [15] Yong Z, Man-Tian M. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice[J]. *Radiat Res*, 2005, 46(4): 425–33. DOI: 10.1517/3794923930876.
- [16] Dominello MM, Fountain MD, Rothstein SE, et al. Radiation injury to cardiac arteries and myocardium is reduced by soy isoflavones [J]. *J Radiat Oncol*, 2017, 6(3): 307–315. DOI: 10.1007/s13566-017-0301-z.
- [17] Ha CT, Li XH, Fu D, et al. Genistein nanoparticles protect mouse hematopoietic system and prevent proinflammatory factors after gamma irradiation[J]. *Radiat Res*, 2013, 180(3): 316–325. DOI: 10.1667/RR3326.1.
- [18] Dumont F, Le Roux A, Bischoff P. Radiation countermeasure agents: an update[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2010, 20(1): 73–101. DOI: 10.1517/13543770903490429.
- [19] Zenk JL. New therapy for the prevention and prophylactic treatment of acute radiation syndrome[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16(6): 767–770. DOI: 10.1517/13543784.16.6.767.
- [20] Shi T, Li LQ, Zhou GC, et al. Toll-like receptor 5 agonist CBLB502 induces radioprotective effects in vitro[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(6): 487–495. DOI: 10.1093/abbs/gmx034.
- [21] Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and Primate models[J]. *Science*, 2008, 320(5873): 226–230. DOI: 10.1126/science.1154986.
- [22] Toshkov IA, Gleiberman AS, Mett VL, et al. Mitigation of Radiation-Induced epithelial damage by the TLR5 agonist entolimod in a mouse model of fractionated head and neck irradiation[J]. *Radiat Res*, 2017, 187(5): 570–580. DOI: 10.1667/RR14514.1.
- [23] Krivokrysenko VI, Shakhov AN, Singh VK, et al. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(2): 497–508. DOI: 10.1124/jpet.112.196071.
- [24] Xu Y, Dong H, Ge C, et al. CBLB502 administration protects gut mucosal tissue in ulcerative colitis by inhibiting inflammation[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(16): 301. DOI: 10.21037/atm.2016.08.25.
- [25] Colombo MP, Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(2): 155–168. DOI: 10.1016/S1359-6101(01)00032-6.
- [26] Guo N, Wang WQ, Gong XJ, et al. Study of recombinant human interleukin-12 for treatment of complications after radiotherapy for tumor patients[J]. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(2): 158–167. DOI: 10.5306/wjco.v8.i2.158.
- [27] Chen T, Burke KA, Zhan Y, et al. IL-12 facilitates both the recovery of endogenous hematopoiesis and the engraftment of stem cells after ionizing radiation [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(2): 203–213. DOI: 10.1016/j.exphem.2006.10.002.
- [28] Basile LA, Gallaher TK, Shibata D, et al. Multilineage hematopoietic recovery with concomitant antitumor effects using low dose Interleukin-12 in myelosuppressed tumor-bearing mice[J]. *J Transl Med*, 2008, 6: 26 [2017-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMC2424034>. DOI: 10.1186/1479-5876-6-26.
- [29] Gluzman-Poltorak Z, Vainstein V, Basile LA. Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(9): 868–873. DOI: 10.1002/ajh.23770.
- [30] Gluzman-Poltorak Z, Vainstein V, Basile LA. Association of hematological nadirs and survival in a nonhuman Primate model of hematopoietic syndrome of acute radiation syndrome[J]. *Radiat Res*,

- 2015, 184(2): 226–230. DOI: 10.1667/RR13962.1.
- [31] Suman S, Maniar M, Fornace AJ Jr, et al. Administration of ON 01210.Na after exposure to ionizing radiation protects bone marrow cells by attenuating DNA damage response[J/OL]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 6[2017–06–02]. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-7-6>. DOI: 10.1186/1748-717X-7-6.
- [32] Suman S, Datta K, Doiron K, et al. Radioprotective effects of ON 01210. Na upon oral administration[J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(3): 368–376. DOI: 10.1269/jrr.11191.
- [33] Zhou N, Feng T, Shen X, et al. Synthesis, characterization, and radioprotective activity of α , β -unsaturated aryl sulfone analogs and their Tempol conjugates[J]. *Med Chem Comm*, 2017, 8(5): 1063–1068. DOI: 10.1039/c7md00017k.
- [34] Ghosh SP, Kulkarni S, Perkins MW, et al. Amelioration of radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex-RAD (R) in mice[J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(4): 526–536. DOI: 10.1093/jrr/rrs001.
- [35] Zhang Y, Zhang XW, Rabbani ZN, et al. Oxidative stress mediates radiation lung injury by inducing apoptosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2): 740–748. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.005.
- [36] Macvittie TJ, Gibbs A, Farese AM, et al. AEOL 10150 mitigates Radiation-Induced lung injury in the nonhuman Primate: morbidity and mortality are administration Schedule-Dependent[J]. *Radiat Res*, 2017, 187(3): 298–318. DOI: 10.1667/RR4413.1.
- [37] Murigi FN, Mohindra P, Hung C, et al. Dose optimization study of AEOL 10150 as a mitigator of Radiation-Induced lung injury in CBA/J mice[J]. *Radiat Res*, 2015, 184(4): 422–432. DOI: 10.1667/RR14110.1.
- [38] Kiang JG, Zhai M, Liao PJ, et al. Thrombopoietin receptor agonist mitigates hematopoietic radiation syndrome and improves survival after Whole-Body ionizing irradiation followed by wound trauma[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2017: 9 [2017–06–02]. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7582079>. DOI: 10.1155/2017/7582079.
- [39] Satyamitra M, Lombardini E, Graves IJ, et al. A TPO receptor agonist, ALXN4100TPO, mitigates Radiation -Induced lethality and stimulates hematopoiesis in CD2F1 mice[J]. *Radiat Res*, 2011, 175(6): 746–758. DOI: 10.1667/RR2462.1.
- [40] Satyamitra M, Lombardini E, Peng T, et al. Preliminary nonclinical toxicity, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ALXN4100 TPO, a thrombopoietin receptor agonist, in CD2F1 mice [J]. *Int J Toxicol*, 2013, 32(2): 100–112. DOI: 10.1177/1091581813482336.
- [41] Cary LH, Ngudankama BF, Salber RE, et al. Efficacy of radiation countermeasures depends on radiation quality[J]. *Radiat Res*, 2012, 177(5): 663–675. DOI: 10.1667/RR2783.1.
- [42] Cai Y, Wang W, Liang H, et al. Keratinocyte growth factor pretreatment prevents radiation-induced intestinal damage in a mouse model[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(4): 419–426. DOI: 10.3109/00365521.2013.772227.
- [43] Finch PW, Mark Cross LJ, McAuley DF, et al. Palifermin for the protection and regeneration of epithelial tissues following injury: new findings in basic research and pre-clinical models[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(9): 1065–1087. DOI: 10.1111/jcmm.12091.
- [44] Lucchese A, Matarese G, Ghislanzoni LH, et al. Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(4): 820–827. DOI: 10.3109/10428194.2015.1081192.
- [45] Stiff PJ, Leinonen M, Kullenberg T, et al. Long-Term safety outcomes in patients with hematological malignancies undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation treated with palifermin to prevent oral mucositis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(1): 164–169. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.018.
- [46] Vadhan-Raj S, Goldberg JD, Perales MA, et al. Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(11): 1371–1384. DOI: 10.1111/jcmm.12169.
- [47] Lazo JS, Sharlow ER, Epperly MW, et al. Pharmacologic profiling of phosphoinositide 3-kinase inhibitors as mitigators of ionizing radiation-induced cell death[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347(3): 669–680. DOI: 10.1124/jpet.113.208421.
- [48] Casey-Sawicki K, Zhang M, Kim S, et al. A basic fibroblast growth factor analog for protection and mitigation against acute radiation syndromes[J]. *Health Phys*, 2014, 106(6): 704–712. DOI: 10.1097/HP.000000000000095.
- [49] Saito K, Funayama T, Yokota Y, et al. Histone deacetylase inhibitors sensitize murine B16F10 melanoma cells to Carbon ion irradiation by inducing G1 phase arrest[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(6): 844–851. DOI: 10.1248/bpb.b16-01025.
- [50] Zhou Y, Niu J, Li S, et al. Radioprotective effects of valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, in the rat brain[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(1): 63–69. DOI: 10.3892/br.2014.367.
- [51] Miller AC, Cohen S, Stewart M, et al. Radioprotection by the histone deacetylase inhibitor phenylbutyrate[J]. *Radiat Environ Biophys*, 2011, 50(4): 585–596. DOI: 10.1007/s00411-011-0384-7.
- [52] Lu X, Nurmemet D, Bolduc DL, et al. Radioprotective effects of oral 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin in mice: bone marrow and small intestine[J/OL]. *Cell Biosci*, 2013, 3(1): 36 [2017–06–02]. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-3701-3-36>. DOI: 10.1186/2045-3701-3-36.
- [53] Kiang JG, Zhai M, Liao PJ, et al. Pegylated G-CSF inhibits blood cell depletion, increases platelets, blocks splenomegaly, and improves survival after whole-body ionizing irradiation but not after irradiation combined with burn[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014: 481392[2017–06–02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMC3964894>. DOI: 10.1155/2014/481392.