

· 综述 ·

核辐射事故伤药物防治研究进展

刘玉明, 张 术, 储智勇(海军医学研究所, 上海 200433)

[摘要] 随着世界各国核军备竞争的加剧,随着世界核安全形势的紧张以及核技术研究手段的不断兴起,核辐射对人类造成了极大的恐慌和伤害。如何加强核事故和核辐射损伤的应急防护和医学救治,这已经引起人们的高度重视和关注。本文针对核辐射的临床表现,从综合治疗、细胞因子、巯基化合物、中草药四方面,综述了目前在核事故及核辐射中药物预防与救治的研究进展,并对今后如何深入对核辐射防治药物进行开发利用进行了展望。

[关键词] 核辐射;核事故;药物防治

[中图分类号] R979.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2011)05-0321-04

Advances on the medication of nuclear Radiation Accidents

LIU Yu-ming, ZHANG Shu, CHU Zhi-yong(Naval Medical Research Institute, Shanghai 200433, China)

[Abstract] With the increasing competition of nuclear arms in the world and the newly emerging of nuclear technological research methods, nuclear radiation had resulted in tremendous injuries for human being. How to strengthen the emergency protection and the medical remedy for the nuclear accidents and the radiation injuries had become an important question. Based on the clinical manifestation of the nuclear radiation, the advance on the medicine of prevention and therapy in nuclear radiation accidents in the aspects of combined modality therapy, cytokine, sulfhydryl compounds and herbs were reviewed. The development and utilization of antiradiation drug were prospected.

[Key words] nuclear radiation; nuclear accidents; chemoprophylaxis and medication

随着世界各国核军备竞争的加剧,随着世界核安全形势的紧张以及核技术研究手段的不断兴起,核事故的发生也日趋增加。尤其近年来,核能与核技术在给人类带来益处的同时,核事故和核辐射也对人类造成了极大的伤害。面对核辐射事故的危害,如何加强核事故中的医学应急防护,这已经引起人们的高度重视和关注。近年来国内外学者对核事故中的基础医学、生物高技术、药物防护及临床治疗等方面进行了深入的研究,并积累了一定的救治经验,本文主要针对国内外核事故及核辐射中医学应急及药物救治的研究进展作一综述,从而为核事故的药物防治提供多种措施,也为核事故中伤员的紧急治疗和探索放射病的发病规律提供参考。

1 核辐射临床表现

在核袭击时,当人员受到射线辐射后,就会发生一种全身性疾病——急性放射病。急性放射病主要分为骨髓型放射病、肠型放射病、脑型放射

病,其对机体的损伤主要表现在血液系统^[1]、免疫系统的损害以及诱导细胞癌变等方面。射线作用于人体,照射剂量不同,发生急性放射病的程度也不一样^[2,3]。在照射初期,轻度可能出现疲乏、头昏、恶心、食欲减退及失眠等症状,随着剂量和辐射范围的增减,会出现出血综合症,尤其在受到放射损伤后,机体的免疫功能发生明显降低,甚至导致急性骨髓造血功能受到抑制^[4,5],导致骨髓基质细胞的损伤^[6,7],同时使得一些条件性致病菌也变成致病菌,从而发生了内源性感染,甚至发生败血症。到目前为止,放射病的发病机制还不清楚。一般认为生物大分子如蛋白质、核酸、酶等吸引了电离辐射能量后,发生电离、激发等反应。这种分子之间的能量转移,破坏了其生理功能和正常秩序,从而导致细胞的变性和坏死。

2 药物治疗措施

2.1 综合治疗 急性放射病初期表现主要为:恶心呕吐、严重腹泻、腹痛、及神经系统和造血功能障碍。对于这些症状均可采用药物进行救治,目前主要使用的药物有:止吐药物如5-HT₃受体拮抗剂和多巴胺D₂受体拮抗剂等;止痛治疗可考虑联用地塞米

[作者简介] 刘玉明(1974-),男,博士,副研究员。E-mail: xiaoliu888627@sohu.com.

松和精神抑制药(如异丙嗪、氟哌啶醇、左美吗啉等);脑水肿造成的颅内压升高,地塞米松可以作为一线药物,还可以经静脉给 20% 的甘露醇和利尿药如速尿。针对出血应及时采取输注血小板悬液或新鲜全血、改善血管功能和纠正凝血障碍等措施;改善和促进造血功能恢复一般采取供给造血所需的营养成分如铁剂、ATP、辅酶 A、多种氨基酸等。另外,维持机体营养和水、电解质平衡也是综合治疗中必要的措施。经口补充营养的同时由外周静脉给予预制的全营养液可保证充足的蛋白质供应。肠外营养还要包括充足的维生素和微量元素,可用的主要营养成分有:谷氨酰胺、消胆胺、硫酸铝等。对于感染的防治,需要依病情输注大量丙种球蛋白,使用各类新型抗生素包括抗真菌药(依曲康唑、两性霉素乙及其脂质体)和抗病毒药(如无环鸟苷、丙氧鸟苷、膦甲酸盐)等。

2.2 细胞因子 随着分子生物学与基因重组技术的发展,细胞因子作为一种新型的辐射防护剂应用于核辐射事故损伤的治疗,已成为当今辐射防护剂的研究热点,对于辐射损伤的造血和免疫系统的恢复具有重要的调控作用。

白介素-1(IL-1)在抗辐射损伤中具有较明显的效果^[8],白介素-1(IL-1)能减轻小鼠全身⁶⁰Co(γ 射线)照射后粒系造血的损伤程度,促进其恢复,预防用药时可以提高 8.25 Gy 照射小鼠 30 d 存活率;白介素-11(IL-11)能使受辐射小鼠胸腺和脾脏的细胞数显著恢复;在辐射前和辐射后单独使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)均无显著的辐射防护作用,但它们分别和 IL-1 联合用药,均具有较好的抗辐射作用。

TNF 家族中 TNF- α 主要来源于单核细胞,具有类似 IL-1 的辐射防护作用,近年来,由于细胞因子在升高患者细胞、促进造血和免疫功能重建中显示出的独特作用,并在辐射损伤临床救治中取得了令人瞩目的成就,迅速成为当今抗辐射药物的研究热点,是否适合核事故大规模应用仍有待加强研究。Drouet 等^[9]提出联合应用 4 种细胞因子治疗骨髓型辐射病的“4F(Factor)”疗法,即联用 SCF、酪氨酸激酶受体 3 配体、IL-3、巨核细胞生长发育因子治疗经 5 Gy 射线全身照射后的恒河猴,经对照组和实验组观察,结果表明联合应用 4 种细胞因子能较好地治疗射线照射后动物骨髓损伤,并能促进造血功能的恢复。

也有报道,干细胞因子(SCF)可以抑制细胞凋亡和促进细胞周期的进程,加速骨髓及外周血多种

有效成分的增殖和分化;血小板第 4 因子(PF₄)对小鼠急性辐射损伤有保护作用,其机理可能与它促进造血功能的恢复有关。

2.3 巯基化合物 半胱胺是研究最早的含巯基防护剂之一。它是半胱氨酸的脱羧衍生物,也是辅酶 A 的组成成分。小鼠受致死剂量 γ 线照射前 10 ~ 15 min 腹腔注射可以提高存活率 80%。临床放疗病人静脉注射给药,可以减轻放射反应。但此药有效防护期短,毒性大,口服效果差,在空气中不稳定。

氨基乙基异硫脲(AET)是半胱胺的巯基被脒基取代的衍生物。其防护作用时间长,能口服,化学性质较稳定,预防效果好,但无论口服或注射给药副作用均较大。氨基丙胺基乙基硫代磷酸单钠盐(WR-2721)是防护剂中防护效果较好的一种,其抗放作用明显高于 MEA 和 AET,有效时间约为 3 h,如小猎犬受核反应堆中子和 γ 线混合照射 2.5、3.3、5.5、6.5Gy 前 30 min 静脉注射 150 mg/kg,可分别提高存活率 100%、100%、80% 和 60%。但小鼠和狗的动物实验表明 WR-2721 血液有效浓度的口服剂量太大,动物难于耐受药物的毒性。有研究表明乙酰半胱氨酸(NAC)具有与 WR-2721 相似的辐射防护效果,但其降低了遗传毒性和细胞毒性^[10],同时在皮肤损伤方面^[11]的毒性作用也减少了。除此之外,WR-1065^[12]即 N-(2-巯基乙基)-1,3-二氨基丙烷,也表现出很好的抗辐射效果和低毒性,也是很有潜力的一种辐射防护剂。

2.4 中草药 随着中药现代化进程的不断向前发展,中草药在防治辐射损伤方面的研究也更加深入,如板蓝根^[13]、冬虫夏草^[14]等均表现出很好的辐射保护效果。中草药具有活性成分多,抗辐射效果显著,无毒或低毒等特点,许多中草药在抗辐射药物的研究与开发中具有广阔的前景。

酚类对辐射损伤的防护作用。酚类物质的多元酚羟基均具有与氧自由基反应的作用,截断自由基的链式反应,从而具有良好的搜集自由基功效。葡萄多酚(GPP)^[15]是从葡萄核中提取的一种天然植物多酚物质,国外多称之为原花青素(procyanidins)。国外研究报道,GPP 具有抗氧化、抗自由基损伤、抗肿瘤和血管活性等多方面生理功效。国内也有学者实验发现,GPP 对辐射引发的 DNA 损伤具有良好的防护作用,且呈明显的剂量反应关系。茶多酚(Tp)具有抗辐射、抗癌和抗衰老等多方面的功效,茶多酚能明显提高辐照后小鼠的存活率、外周血白细胞数、外周血 SOD 活性、降低骨髓嗜多染红细胞微核率,发挥辐射防护作用。其机理可能与茶多酚具有较强

的抗氧化和清除自由基的作用有关。茶多酚同时也是一种免疫增强剂,能抵抗由辐射引起的免疫机能降低,起辐射防护作用,可能与其含有多酚性羟基结构有关。

多糖类对辐射损伤的防护作用。多糖为一大类天然产物,具有能量储存、结构支持,防御和抗原决定性等多方面的生物功能。研究发现多种多糖如红景天多糖^[16]南沙参多糖^[17]等具有明显的抗辐射作用。灵芝多糖能提高辐射后小鼠30d存活率、平均存活时间、白细胞总数,提高巨噬细胞吞噬能力等多种功能。其辐射防护机理可能有以下几方面:①灵芝多糖可清除辐射产生的自由基,对细胞膜脂质过氧化也有抑制作用;②灵芝多糖能促进骨髓细胞蛋白质、核酸的合成,加速骨髓细胞分裂增殖,从而刺激骨髓造血功能,达到抗辐射损伤的目的;③灵芝能明显促进T淋巴细胞增殖,增加抗体生成的细胞数,提高单核巨噬细胞吞噬能力,有效地维持机体免疫功能,从而提高机体抗辐射损伤能力。

皂苷类对辐射损伤的防护作用。肉苁蓉总苷(GCS)可明显增强小鼠红细胞、SOD活性,降低血清MDA含量,提高肝肾组织DNA、RNA含量及脾核酸含量的恢复。GCS对核酸的保护作用及辐射防护作用与其抗脂质过氧化作用密切相关。人参皂苷对辐射所致的细胞膜损害、组织LPO产生过多、骨髓细胞染色体畸变有明显的保护作用。人参皂苷对UVB诱导的Colo1细胞S期阻滞及细胞凋亡有明显的保护作用,表明人参皂苷对紫外辐射致皮肤角质形成细胞的损伤具有较好的防护作用。人参能提高放疗后小鼠空肠隐窝细胞的存活率,增加内源性脾克隆形成率,减少细胞凋亡。人参中的脂溶性酸性物质、游离糖和皂苷类可能发挥着主要的放射防护作用。

生物碱对辐射损伤的防护作用。苦豆子总碱能促进⁶⁰Co(γ 射线)照射引发的小鼠肝组织中丙二醛含量、血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、超氧化物歧化酶活力、免疫器官脏器指数等指标恢复正常,对亚慢性照射引发的小鼠辐射损伤有一定的保护作用。

3 展望

随着科学技术的发展,放射防护剂的研究范围日益广泛,虽取得了很大进步,但仍存在许多问题,如:辐射防护剂作用的有效部位、作用靶点、作用机理等,还有待进一步研究。尤其对于核辐射损伤的伤员,大剂量照射后所引起的重症急性辐射损伤往往涉及多组织、多器官,病理生理学过程复杂,临床

救治困难^[18,19],无论从护理技术还是从护理强度,要求很高。为了进一步加强和完善核事故医学应急救援体系,从而使核事故应急救援工作更加系统化和科学化,在今后的研究中,可以在如下几个方面进行深入研究:①对已具有良好抗辐射作用的药物,通过改变其剂型或采用复方制剂,来降低其毒性和提高防治功效;②从目前的临床药物中筛选辐射防护药物,发掘老药的新用途;③继续评估和优化细胞因子结合支持疗法的治疗方案,增强治疗辐射损伤的治疗效果;④探讨新的急性辐射损伤预防策略,如新的药物制剂和营养添加剂;减少现有药物的不良反应和研制新的药物释放系统;⑤研究新型有效低毒的核素促排药物,目前研究较多的促排药物主要是针对核素中毒而设计的螯合剂,如邻苯二酚类(CAM)、羟基吡啶酮类(HOPO)、氨烷基次磷酸类化合物和二乙烯三胺五醋酸(DTPA)^[20]等,但这些促排化合物大部分仍有明显的肾脏毒性等缺点^[21];⑥研究抗辐射呕吐药物及其他症状缓解药物;⑦继续在中草药中挖掘新型抗辐射药物,如中药提取物槲皮素^[22]、番茄红素^[23]、姜黄素^[24]均表现出很好的辐射保护效果。随着相关研究的不断深入,核事故中医学应急水平会不断提高,相信更多的高效低毒、使用方便、防治兼备的辐射防护药物将更好地应用于临床。

【参考文献】

- [1] Fliedner TM, Graessle D, Meineke V, *et al.* Pathophysiological principles underlying the blood cell concentration responses used to assess the severity of effect after accidental whole body radiation exposure: an essential basis for an evidence-based clinical triage[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(4 Suppl 1): 8.
- [2] Heimers A, Brede HJ, Giesen U, *et al.* Chromosome aberration analysis and the influence of mitotic delay after simulated partial-body exposure with high doses of sparsely and densely ionizing radiation[J]. *Radiat Environ Biophys*, 2006, 45(1): 45.
- [3] Hande MP, Azizova TV, Burak LE, *et al.* Complex chromosome aberrations persist in individuals many years after occupational exposure to densely ionizing radiation: an mFISH study[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 44(1): 1.
- [4] Wang Y, Schulte BA, Zhou D. Hematopoietic stem cell senescence and long-term bone marrow injury[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(1): 35.
- [5] Wang Y, Schulte BA, LaRue AC, *et al.* Total body irradiation selectively induces murine hematopoietic stem cell senescence[J]. *Blood*, 2006, 107(1): 358.
- [6] Liu YJ, Lu SH, Xu B, *et al.* Hemangiopoietin, a novel human growth factor for the primitive cells of both hematopoietic and endothelial cell lineages[J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4449.

(下转第346页)

药效学研究提供了化学物质基础信息。

【参考文献】

- [1] 钟先锋,黄桂东. 荷叶成分及功能的研究进展[J]. 食品与机械,2006,22(4):138.
- [2] 王玲玲,刘斌,石任兵. 荷叶的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2009,21:416.
- [3] 刘树兴,赵芳. 荷叶功能成分研究进展[J]. 食品工业科技,2008,04:321.
- [4] 张国庆,冯习坤,曾为驰,等. 荷叶的化学和药理研究进展[J]. 药理学实践杂志,2010,28(5):328.
- [5] 王福刚,曹娟,刘斌,等. 荷叶的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2010,21(9):2339.
- [6] 杨冀艳,胡磊,许杨. 荷叶黄酮类化合物的研究进展[J]. 食品科学,2007,08:554.
- [7] 王玲玲,刘斌,石任兵. 荷叶黄酮类化学成分研究[J]. 北京中医药大学学报,2008,02(31):116.
- [8] 雷红松,肖文军,魏勇. 荷叶生物碱的研究进展[J]. 2007,05(28):92.
- [9] 单斌,邓泽元,熊冬梅. 荷叶中生物碱的提取及组成成分分析[J]. 食品科技,2008,10:163.
- [10] 肖桂青,卢向阳,田云. 荷叶中生物碱类成分的研究进展[J]. 化学与生物工程,2006,05(23):1.
- [11] 罗金波,肖文军,刘仲华. 荷叶生物碱类成分的研究进展[J]. 药学进展,2008,18(3):9.
- [12] 孔文琦,李严巍. 荷叶活性化学成分及药理研究进展[J]. 中药研究与信息,2005,7(6):22.
- [13] 聂波,佟丽华,于敏. 荷叶化学成分的分析[J]. 黑龙江医药科学,2003,26(4):54.
- [14] 曾虹燕,苏杰龙,方芳,等. 不同方法提取的荷叶挥发油化学成分分析[J]. 西北植物学报,2005,25(3):578.
- [收稿日期]2011-06-09
[修回日期]2011-09-01
-
- (上接第323页)
- [7] Herodin F, Drouet M. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches[J]. Exp Hematol,2005,33(10):1071.
- [8] Hosseinimehr SJ, Zakaryae V, Frouhgizaden M. Oral oxymetholone reduces mortality induced by gamma irradiation in mice through stimulation of hematopoietic cells[J]. Mol Cell Biochem,2006,287:193.
- [9] Drouet M, Mourcin F, Grenier N, et al. Single administration of stem cell factor. FL-3 ligand. megakaryocyte growth and development factor. and interleukin-3 in combination soon after irradiation prevents nonhuman primates from myelosuppression: long-term follow-up of hematopoiesis[J]. Blood,2004,103(3):878.
- [10] Demirel C, Kileksiz S, Ay OI, et al. Effect of N-acetylcysteine on radiation-induced genotoxicity and cytotoxicity in rat bone marrow[J]. Journal-of-radiation-research,2009,50(1):43.
- [11] Demirel C, Kileksiz S, Evirgen S, et al. The preventive effect of N-acetylcysteine on radiation-induced dermatitis in a rat model[J]. J-BUON. 2010,15(3):577.
- [12] Murley J S, Kataoka Y, Baker KL, et al. Manganese superoxide dismutase (SOD2)-mediated delayed radioprotection induced by the free thiol form of amifostine and tumor necrosis factor alpha[J]. Radiation-research,2007,167(4):465.
- [13] You WC, Lin WC, Huang JT, et al. Indigowood root extract protects hematopoietic cells reduces tissue damage and modulates inflammatory cytokines after total-body irradiation: does Indirubin play a role in radioprotection[J]. Phytomedicine,2009,16(12):1105.
- [14] Liu WC, Wang SC, Tsai ML, et al. Protection against radiation-induced bone marrow and intestinal injuries by Cordyceps sinensis, a Chinese herbal medicine[J]. Radiat-Res,2006,166(6):900.
- [15] 陆兴熠,刘剑英,钟进义. 葡多酚对核辐射接触人员氧化损伤防护作用[J]. 中国公共卫生,2008,24(9):1072.
- [16] Goel HC, Bala M, Prasad J, et al. Radioprotection by Rhodiola imbricate in mice against whole-body lethal irradiation[J]. J Med Food. 2006,9(2):154.
- [17] 梁莉,王婷,乔华,等. 南沙参多糖的药理作用研究进展[J]. 西北药学杂志,2008,(23)5:334.
- [18] Li Z, Wenyi Z, Liang'an Z. General situation of radiation accidents in China[J]. Radiat Prot Dosimetry,2007,124(2):177.
- [19] Weisdorf D, Chao N, Waelencko JK, et al. Acute radiation injury: contingency planning for triage, supportive care, and transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2006,12(6):672.
- [20] Rencova J, Vlkova A, Vesela G. Improved chelation therapy of intramuscularly deposited horium by CaDTPA in the rat[J]. Radiat Prot Dosim,2003,105:513.
- [21] Martinez AB, Mandalunis PM, Bozal CB, et al. Renal function in mice poisoned with oral uranium and treated with ethane-1-hydroxy-1,1-bisphosphonate (EHBP)[J]. Health Phys,2003,85(3):343.
- [22] Benkovic V, Knezevic AH, Dikic D, et al. Radioprotective effects of quercetin and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice[J]. Arh Hig Rada Toksikol,2009,60(2):129.
- [23] Srinivasan M, Devipriya N, Kalpana KB, et al. Lycopene: An antioxidant and radioprotector against gamma-radiation-induced cellular damages in cultured human lymphocytes[J]. Toxicology,2009,262(1):43.
- [24] Goel A, Aggarwal BB. Curcumin the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs[J]. Nutr Cancer,2010,62(7):919.
- [收稿日期]2010-11-15
[修回日期]2011-04-19