

抗氧化药物在辐射损伤防治研究中的新进展

邹佳 宋海峰

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所 北京 100850)

摘要 电离辐射诱发的自由基及活性氧的产生,是辐射间接损伤的主要因素,因此抗氧化药物的抗辐射效应逐渐受到重视。本文从 SOD、 N_2O 衍生物、新型小分子化合物及新型天然化合物几方面,就近年来拮抗氧化剂在辐射研究中的新进展做一概述。

关键词 抗氧化,活性氧,辐射防护

中图分类号 Q691, R961

水解离产生的自由基($\cdot H$)以及活性氧(Reactive oxygen species, ROS),是造成辐射损伤的重要因素之一。大量 ROS 能破坏生物大分子如 DNA 和质膜,进一步造成细胞的损伤、死亡和基因突变^[1-3]。因此减少辐射后 ROS 的产生,以及加快照射后组织细胞内 ROS 的清除成为了辐射防护药物的一个研发重点。

基于此,抗氧化剂在辐射防护中有重要作用已逐渐得到了人们的共识,而许多传统的抗氧化药物亦被证实确有抗辐射的功能。但传统制剂在治疗中或多或少存在着一些不足,如提取工艺要求高、吸收较差、副作用较大等;以阿米福汀(WR2721)为代表的含硫化合物,虽然已经进入临床,却只有在达到中毒剂量时才体现出药效^[4-6],这在很大程度上限制了其应用。因此研发毒性小、活性高的 ROS 清除剂依旧是抗辐射药物研发的重点。本文拟就近年来国内外一些新型抗氧化剂在辐射研究中的进展,做一文献综述。

1 以 MnSOD 为代表的超氧化物歧化酶家族

超氧化物歧化酶家族(SODs)是体内最重要的抗氧化酶系,具有很强的清除自由基功能。在真核生物细胞内主要有三种 SOD: CuZnSOD (SOD1), MnSOD (SOD2) 和胞外 SOD, 其中 CuZnSOD 分布最广,主要存在于胞质和细胞外液中^[7-9]。曾有学者研究了不同浓度的基因重组人源 CuZn-SOD 对辐照小鼠的影响,证实给中低剂量(1Gy)照射口服 CuZnSOD 的动物,24 h 后其体内基因组突变率

和微核形成均降低^[10]。相对 CuZnSOD 而言, MnSOD 含量较少,但由于其主要分布于线粒体基质,故而被认为是清除线粒体内 ROS、保护线粒体的第一道屏障^[11-13]。线粒体呼吸链是自由基产生的主要来源,故近年来 SOD 家族的抗辐射作用重点围绕 MnSOD 展开。

当线粒体受损时,内膜中超氧化物形成的速率可达到 $1.6 \times 10^{10} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$,而正常 MnSOD 的清除速率则只有 $10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ^[14,15],因此如何提高 MnSOD 的活性和浓度,成为经由线粒体通路抗辐射的关键。由于 SOD 家族分子量较大,难以透过细胞膜,更难以到达线粒体,因此许多研究策略转移到了 MnSOD 的基因改构方向。Ayaka 等^[16]构建了 MnSOD 高表达质粒转染的 Hela 细胞,并与普通细胞对照受辐射的影响,发现在 5.5 Gy 的 γ 射线照射下,转染后的细胞 ROS 表达显著下调,线粒体功能有显著改善, DNA 双链断裂情况减轻。在体内试验中, Yun 等^[17]将 MnSOD 质粒预先静脉注射给小鼠,随后对小鼠进行局部照射,发现伴随 MnSOD 表达增高,动物染色体同源重组的情况显著改善,尤其以消化道表现为甚:在食道和胰腺分别接受 29 Gy 和 6 Gy 照射后 7 d,治疗组动物的组织内同源重组细胞比例下降了一半以上。在此基础上,为了让 MnSOD 基因能更好地进入线粒体并充分表达, Michael 等^[18,19]为首的团队利用脂质体包裹含有 MnSOD 基因的质粒,并注射给 C57 小鼠,之后分别在胸腔和全身对小鼠进行了超大剂量照射(20 Gy 和 9.5 Gy)。结果发现治疗后的动物与对照组相比,

本课题受“十一五”国家科技重大专项“重大新药创制”项目(2009ZXJ09001-028)资助

第一作者:邹佳,女,1980年6月出生,于2011年6月于军事医学科学院放射与辐射医学研究所获药理学博士学位,现任军事医学科学院放射与辐射医学研究所助理研究员,从事新药药效研究, Email: zjstar616@yahoo.com.cn

通讯作者:宋海峰, Email: songhf@nic.bmi.ac.cn

收稿日期:初稿 2011-11-30, 修回 2012-02-27

30 d 生存率显著增加, 细胞增生能力更强; 远期观察发现, 肺部组织坏死和纤维化更少。

值得一提的是, Natalia 等^[20]在 2009 年做过一项研究, 观察 4 Gy γ 射线照射下的小鼠胚胎干细胞状态和胞内 MnSOD 的变化。他们发现辐射可引起胞内 MnSOD 上调, 一旦抑制这种上调, 细胞就更易受到射线的损伤; 但另一方面, 用低剂量照射或者少量呼吸链抑制剂对细胞进行预处理, 却可使胞内 MnSOD 活性增加, 进而让细胞产生辐射耐受; 进一步用 siRNA 干扰 MnSOD 表达, 此种耐受性则消失。据此作者认为, ROS 是 MnSOD 激活和增加的一个重要因素, 如果能在照射前人为地刺激 ROS 产生, 则能在可控范围内让 MnSOD 表达上调, 从而提高细胞抵御辐射的能力。这从另一角度为研究者提供了新的思路, 即可以不直接给予 SOD, 而是提前通过低剂量照射或是药物预处理等方法间接刺激 MnSOD 的表达, 同样也能达到辐射损伤预防的效果。

2 以 Tempol 为代表的 N_2O 类化合物及其衍生物

此类物质的抗辐射研究基于这一观点: 即某些稳定的含有 N_2O 基团的化合物具有类似于抗氧化酶的复杂活性, 能够直接对自由基进行清除, 且能够在胞内反复再循环^[21,22]。早在 1991 年, Mitchell 等^[23]发现了一种 N_2O 的衍生物: 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶, 简称 Tempol, 其具有类似于 MnSOD 的作用, 能清除体内过氧化物, 减轻细胞的辐射损伤。他们用中国仓鼠卵巢细胞进行实验, 发现细胞照射前 10 min 内给予 Tempol $5\text{--}100\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能有效减少细胞的死亡, 并表现出一定的量效关系。次年, Hahn 等^[24]对 Tempol 的体内抗辐射药效进行了研究, 发现该药物在 C3H 小鼠体内最大耐受剂量可到 275 mg/kg , 照射前或照射后 $5\text{--}10\text{ min}$ 内给药均有效; 在用 Tempol 进行保护后, 辐射的半数致死剂量从 7.84 Gy 上升到了 9.97 Gy 。Liebmann 等^[25]于 1994 年的实验支持了这一结果, 他们在照射前 10 min 给予 C57 小鼠 Tempol 300 mg/kg , 发现治疗后的动物能够耐受致死剂量照射 (10 Gy), 照射后 30 d 生存率可以达到 76%。

在此之后, Tempol 的抗辐射作用逐渐被人们所认知, 并且迅速得到了深入的研究; 各种实验结果均证实了药物发现时的猜测, 即 Tempol 通过对线粒体内 ROS 的清除, 干预了由线粒体激发的、细胞色素 c-Caspase 家族介导的凋亡通路, 从而减少了辐射对细胞的损伤^[26,27]。但是 Tempol 最大缺陷是膜通透

性较差, 要达到有效的胞内药物浓度, 给药剂量通常需要数百毫克之多, 接近其最大耐受量, 这在一定程度上限制了其应用^[28]。

为改善这一情况, Tempol 相关衍生物的改造被提上了日程。Wipf 和 Jiang 等改构出 Tempol 的结构类似物 4-氨基-2,2,6,6-甲基哌啶 (4-AT), 并与短杆菌肽 S 相连接, 可以使其顺利进入胞内清除 ROS, 达到细胞保护作用^[29,30]; 在此基础上, 短杆菌肽 S 与 Tempol 的螯合物 hemi-GS-Tempo 也被发现有很好的辐射防护效应。在照射前 10 min 与小鼠胚胎干细胞孵育, 发现其胞内浓度比单纯的 Tempol 高出 1000 倍。用 10 Gy 的射线照射 72 h 后, 药物可以将凋亡细胞的百分比减少 10% 以上; 同时增加干细胞的集落形成能力, 使进入 G2/M 期的细胞明显增多^[31]。不久之后, 分子量更小, 膜通透性更高的类似物被开发出来: 它将 4-AT 结合在三硝基甲苯上, 在照射前与小鼠胚胎干细胞孵育 4 h, 可使照射后 48 h 的细胞凋亡比例从 33.8% 下降到 17%, 细胞集落形成能力较 hemi-GS-Tempo 更好, 细胞色素 C 从线粒体内的释放显著减少^[32]。

到 2010 年前后, 该类药物的抗辐射研究已经从全身扩展到局部。最新研究结果显示, 动物口腔和胫骨在剂量照射下引发的损伤可以被 Tempol 及衍生物 (编号 JP4-039) 保护, 而同样位置的原位肿瘤组织却不在受保护范围之内, 这表现出了与阿米福汀类似的结果^[33,34]。Tempol 类药物的这些特性, 使其成为继阿米福汀之后, 最具潜力的抗辐射候选药物之一, 无论是在全身放射损伤保护还是在放疗辅助治疗中, 均有很好的发展前景。

3 几类新型小分子化合物

依布硒是一种有机硒类化合物, 早期研究发现, 其内部的硒分子以结合态存在, 这使得它比无机硒有更低的毒性和更高的活性, 作为 GPx 和硫氧还蛋白的模拟抑制剂, 依布硒有很好的抗氧化药效^[35-37]。作为一种神经保护剂, 依布硒目前已进入人体 III 期临床研究^[38,39]。

依布硒作为辐射防护剂的研究源于 2009 年。虽然起步较晚, 但观察到的疗效却很显著: 体外的实验证实, 经过 $5\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 依布硒处理的 U937 细胞, 在照射后其增殖活性较未处理组可增加 20%, ROS 和脂质过氧化程度都有大幅度降低, 依布硒的这种抗辐射活性在 $2\text{--}20\text{ Gy}$ 的照射剂量下均可以体现; 在小鼠体内试验中, 照射按 10 mg/kg 每天 1 次连续注射 2 周, 动物在 8 Gy 的照射剂量下, 生存率可以从 0 升高至 60%^[40]; 此外, 依布硒还参与了细胞内

其他重要金属离子如 Mn, Cu, Fe, Zn 等的调节^[39]。依布硒的优势是前期有一定药学研究基础,但作为抗辐射药物,其报道还比较有限。

依达拉奉(Edaravon), 全称为 3-甲基-1-苯基-2-甲氧苄二胺, 在临床被用于心脑血管疾病引起的缺血-再灌注治疗^[41]。基于其良好的抗氧化能力, Kazunori 等^[42]于 2004 年在小动物水平探索了依达拉奉的体内抗辐射活性。实验结果发现, C3H 雄性小鼠在照射前 30 min 腹腔注射依达拉奉, 能将 LD50/30 从阴性对照的 6.6 Gy 提高到 8.8 Gy。但要达到此种抗辐射效果, 依达拉奉的给药剂量达到了 450 mg/kg, 给药后的动物出现了如体温明显升高等副作用。为进一步阐明依达拉奉的药用原理, Jun 和 Nakashi 等^[43,44]分别在体外用神经母细胞和 MOLT-4 细胞建模, 在分子和细胞水平对其药效进行了评估。结果表明, 经依达拉奉孵育的细胞, 照射后凋亡显著减少, 细胞各代谢指标均显著好于阴性组。照射后 20 h, MTS 检测到细胞增殖活性提高了 40%以上, ROS 水平降低 10%左右, 凋亡蛋白的表达及断裂 DNA 碎片的产生均有显著降低。Kazuya 等^[45]亦发现, 依达拉奉对放疗后的神经元细胞有显著保护作用, 考虑其机制可能与干预 p53 介导的细胞凋亡通路相关^[46]。虽疗效显著, 但依达拉奉过高的给药剂量和毒副作用, 成为其辐射防护、尤其是全身大剂量辐射防护中的一个掣肘。

乙基丙酮酸盐是另一类新发现的化合物。具有分子量小、结构简单、易合成且透膜性较好的特点。此类化合物最初也是作为治疗急性缺血-再灌注损伤的候选药物而被开发, 并在缺血性休克、冠状动脉痉挛和内毒素血症等动物模型中体现出了良好的药效^[47-50]。乙基丙酮酸盐对 ROS 和氮过氧化物的产生均有很好的抑制作用。在辐射体外模型中, 受此化合物影响的造血干细胞较阴性对照相比, 集落形成能力受到保护, 细胞色素 c 和 Caspase-3 生成减少, 线粒体功能障碍降低, 这提示药效与抑制线粒体介导的凋亡相关; 在 C57 小鼠的模型中, 照射前和照射后联合给药, 给药小鼠 30 d 的生存率可从 10%上升到 60%, 且药物呈现出剂量效应依赖关系^[51]。

4 天然化合物

从植物中提取的天然化合物, 在辐射防护研究领域中长期占有一席之地。依托于传统医学的平台, 茶多酚、鸡血藤总酚等酚类制剂, 黄连、茯苓、人参的水溶性提取物, 川芎嗪等生物碱都被证实具有自由基清除功能, 并在辐射损伤中展现药效^[52]。天然植物含有 ROS 清除成分, 并能保护机体免受射线

损伤, 这一观点如今已达成共识。而其中从豆类中提取的、以大豆异黄酮为代表的酮类, 以及从褐藻中提取的以昆布醇为代表的醇类, 是近年来较有特色的天然化合物。

大豆异黄酮被证实能清除体内氧自由基和脂质过氧化产物, 减轻辐射对细胞的损伤^[53,54], 从 1992 年至今, 其抗辐射研究呈现逐渐加速的状态。尤其是以 Gilda 等为首的研究团队最近发现^[55], 对接种有 A549 肺癌细胞的小鼠而言, 口服大豆异黄酮 1mg/d 连续 3 d, 局部接受 12 Gy 放疗后, 肿瘤细胞表现出辐射增敏作用, 周围正常细胞出血、炎症、纤维化等损伤却减轻。该研究者认为, 该类药物的此种作用在于阻断了肿瘤细胞关键生存通路, 如 APE1/Ref-1、NF- κ B 和 HIF-1 α 等, 使肿瘤细胞的增殖、转移和新生血管生成都受到不同程度而影响, 而对正常细胞则无此作用^[56]。由于大豆异黄酮提取于食物, 因此具有可口服、安全性高的特点, 这些优势提示其拥有很大发展空间。

昆布醇是细胞内的广谱 ROS 清除剂, 小鼠于照射前 18 h 和 2 h 分别注射 10 mg/kg, 在 9 Gy 的辐射剂量下动物 30 d 生存率从 26.4%上升至 86.6; 脾细胞结界形成增加, 脾淋巴细胞 DNA 损伤有显著减轻^[57]; 照射前 12 和 36 h 给予 20 mg/kg, 8 Gy 照射后肠隐窝细胞凋亡与阴性对照相比有统计差异 ($p<0.01$)^[58]。但作为新型化合物, 昆布醇的最佳给药剂量和方式仍未完全确定, 其确切的作用机理也依旧未知。

综上所述, 可以看到如今抗氧化药物在辐射中的作用研究, 已经不仅限于传统的药物功能拓展, 而是出现了结构衍生、基因治疗、靶向递送等全方位立体的研发方式; 其趋势也逐渐从间接影响到直接干预, 从减轻全身症状到保护局部组织, 从照前预防到照后治疗; 最终目的都是获取稳定性好、毒性低、活性高且易于制备、给药途径方便的辐射防护药物。虽然很多新型制剂还处于实验研究阶段, 其作用机理也未完全阐明, 但我们有理由相信, 随着对辐射氧化损伤机制的进一步了解和对于药物研究的进一步深入, 更具优势的新型抗氧化药物必将显著改善辐射防护研究的现状。

参考文献

- 1 吴德昌. 放射医学. 军事医学科学出版社, 2001, 第一版
WU Dechang. Radiation medicin. Military Medical Press, 2001
- 2 王崇道, 强亦忠. 电离辐射所致自由基对机体的损伤与

- 自由基清除剂的研究. 中华放射医学与防护杂志, 2002, **22**(6): 461-463
- WANG Chongdao, QIANG Yizhong. The research of free radicals induced by ionizing radiation injury and free radical scavengers. Chin J Radiol Med Print. 2002, **22**(6): 461-463
- 3 夏寿萱. 放射生物学(第一版). 北京: 军事医学科学出版社, 1998
XIA Shouxuan. Radiation biology(1st edition). Beijing: Military Medical Press, 1998
 - 4 Blumberg A L, Nelson D F, Gramkowski M. Clinical trials of WR2721 with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1982, **8**: 561-563
 - 5 Valeyrie A L, Poulalhon N, Fagot J P, *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by amifostine during head and neck radiotherapy. Radiother Oncol, 2008, **87**: 300-303
 - 6 Brenner B, Wasserman L, Beery E, *et al.* Variable cytotoxicity of amifostine in malignant and non-malignant cell lines. Oncol Rep, 2003, **10**: 1609-1613
 - 7 Valko M, Rhodes C J, Moncol J, *et al.* Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem-Biol Interact, 2006, **160**: 1-40
 - 8 Zhao W, Diz D I, Robbins M E. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury. Br J Radiol, 2007, **80**: 23-31
 - 9 Diehl C, Lipozencic J, Ledic-Drvar D. The basis of topical superoxide dismutase antipruritic activity. Acta Dermatovenerol Croat, 2009, **17**(1): 25-39
 - 10 刘巍, 郭丽, 卢日峰, 等. 基因重组人源超氧化物歧化酶抗辐射作用的研究. 中国实验诊断学, 2009, **13**(2): 182-184
LIU Wei, GUO Li, LU Rifeng, *et al.* Study of antiradiation effect of human recombinant copper, zine-superoxide dismutase on mice. Chin J Lab Diagn, 2009, **13**(2): 182-184
 - 11 Epperly M W, Gretton J E, Sikora C A, *et al.* Mitochondrial localization of superoxide dismutase is required for decreasing radiation cellular damage. Radiat Res, 2003, **160**: 568-578
 - 12 Kalen A L, Sarsour E H, Venkataraman S, *et al.* Mn-superoxide dismutase overexpression enhances G2 accumulation and radioresistance in human oral squamous carcinoma cells. Antioxid Redox Signal. 2006, **8**: 1273-1281
 - 13 Hosseinimehr S J. Trends in the development of radio-protective agents. Drug Discov Today, 2007, **12**(19-20): 794-805
 - 14 Gray B, Carmichael A J. Kinetics of superoxide scavenging by dismutase enzymes and manganese mimics determined by electron spin resonance. Biochem J, 1992, **281**(3): 795-802
 - 15 Kissner R, Nauser T, Kurz C, *et al.* Peroxynitrous acid-where is the hydroxyl radical? IUBMB Life, 2003, **55**: 567-572
 - 16 Ayaka H, Shin-Ichiro Y, Qing-Li Z, *et al.* Mitochondria-Targeted Superoxide Dismutase (SOD2) Regulates Radiation Resistance and Radiation Stress Response in Hela Cells. J Radiat Res, 2012, **53**: 58-71
 - 17 Yun N, Hong W, Dominika W B, *et al.* Irradiated esophageal cells are protected from radiation-Induced recombination by MnSOD gene therapy. Radiat Res, 2010, **173**(4): 453-461
 - 18 Michael W E, Melendez J A, Xichen Z, *et al.* Mitochondrial targeting of axatalase transgene product by plasmid liposomes increases radioresistance in vitro and in vivo. Radiat Res, 2009, **171**: 588-595
 - 19 Michael W E, Hong W, Jeffrey A J, *et al.* Antioxidant-Chemoprevention Diet Ameliorates Late Effects of Total-Body Irradiation and Supplements Radioprotection by MnSOD-Plasmid Liposome Administration. Radiat Res, 2011, **175**: 759-765
 - 20 Natalia A B, Ashley G, Ruslan R, *et al.* Radioprotection by short-term oxidative preconditioning: Role of manganese superoxide dismutase. FEBS Lett, 2009, **583**: 3437-3442
 - 21 Mitchell J B, Samuni A, Krishna M C, *et al.* Biologically active metal-independent superoxide dismutase mimics. Biochemistry, 1990, **29**: 2802-2807
 - 22 Mooradian D L, Hutsell T C, Keerfer L K, *et al.* No donor molecules: effect of NO release rate on vascular smooth muscle cell proliferation in vitro. J Cardiovas pharmacol, 1995, **25**: 674-678
 - 23 Mitchell J B, DeGraff W, Kaufman D, *et al.* Inhibition of oxygen-dependent radiation-induced damage by the nitroxide superoxide dismutase mimic, tempol. Arch Biochem Biophys, 1991, **289**(1): 62-70
 - 24 Hahn S M, Tochner Z, Krishna C M, *et al.* Tempol, a stable free radical, is a novel murine radiation protector. Cancer Res. 1992, **52**(7): 1750-1753
 - 25 Liebmann J, DeLuca A M, Epstein A, *et al.* Protection from lethal irradiation by the combination of stem cell

- factor and tempol. *Radiat Res*, 1994, **137**(3): 400-404
- 26 Hahn S M, DeLuca A M, Coffin D, *et al.* In vivo radio-protection and effects on blood pressure of the stable free radical nitroxides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, **42**: 839-842
- 27 Saito K, Takeshita K, Ueda J, *et al.* Two reaction sites of a spinlabel, TEMPOL (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl), with hydroxyl radical. *J Pharm Sci*, 2003, **92**: 275-280
- 28 Gariboldi M B, Ravizza R, Petterino C, *et al.* Study of in vitro and in vivo effects of the piperidine nitroxide Tempol—A potential new therapeutic agent for gliomas. *Eur J Cancer*, 2003, **39**: 829-837
- 29 Wipf P, Xiao J, Jiang J, *et al.* Mitochondrial targeting of selective electron scavengers: Synthesis and biological analysis of hemigramicidin-TEMPO conjugates. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**: 12460-12461
- 30 Jiang J, Kurnikov I, Belikova N A, *et al.* Structural requirements for optimized delivery, inhibition of oxidative stress and anti-apoptotic activity of targeted nitroxides. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, **320**: 1050-1060
- 31 Jianfei J, Natalia B, Adam H, *et al.* A mitochondria-targeted nitroxide/henigracidin S conjugate protects mouse embryonic cells against gamma irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **70**(3): 816-825
- 32 Jianfei J, Detcho S, Natalia B, *et al.* A mitochondria-targeted triphenylphosphonium-conjugated nitroxide functions as a radioprotector/ mitigator. *Radiat Res*, 2009, **172**: 706-717
- 33 Abhay G, Jean C R, Michael E, *et al.* Small Molecule GS-Nitroxide Ameliorates Ionizing Irradiation Induced Delay in Bone Wound Healing in a Novel Murine Model. *In Vivo*, 2010, **24**(4): 377-385
- 34 Goff J P, Epperly M W, Dixon T, *et al.* Radiobiologic effects of GS-nitroxide(JP4-039) on the hematopoietic syndrome. *In Vivo*, 2011, **25**(3): 315-323
- 35 Sies, H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. *Free Radic Biol Med*, 1993, **14**: 313-323
- 36 Zhao R, Masayasu H, Holmgren A. Ebselen: a substrate for human thioredoxin reductase strongly stimulating its hydroperoxide reductase activity and a superfast thioredoxin oxidant. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2002, **99**: 8584-8679
- 37 Kono H, Arteel G E, Rusyn I, *et al.* Ebselen prevents early alcohol-induced liver injury in rats. *Free Radic Biol Med*, 2001, **30**: 403-411
- 38 Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, *et al.* Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group Stroke, 1998, **29**(1): 12-17
- 39 Jade B A, Peter A L, Hong D, *et al.* Synchrotron radiation induced X-ray emission studies of the antioxidant mechanism of the organoselenium drug ebselen. *J Biol Inorg Chem*, 2011, **17**(4): 589-598
- 40 Jean K T, Jeen W P. The use of ebselen for radioprotection in cultured cells and mice. *Free Radic Biol Med*, 2009, **46**: 1177-1185
- 41 Kazunori A, Aoki J, Sakamoto Y, *et al.* Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients—a preliminary study. *J Neurol Sci*, 2012, **313**(1-2): 132-136
- 42 Kazunori A, Masako F, Akira Y, *et al.* In vivo radioprotection of mice by 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (Edaravone; Rdicut), a clinical drug. *J Radiat Res*, 2004, **45**: 319-323
- 43 Jun I, Atsushi N, Toshihiko W, *et al.* The free-radical scavenger edaravone restores the differentiation of human neural precursor cells after radiation-induced oxidative stress. *Neuroscience Lett*, 2007, **423**: 225-230
- 44 Nakashi S, Atsushi E, Yoshio H, *et al.* Free radical scavenger edaravone suppresses X-ray-induced apoptosis through p53 inhibition in MOLT-4 cells. *J Radiat Res*, 2007, **48**: 495-503
- 45 Kazuya M, Masatoshi O, Atsushi N, *et al.* A free-radical scavenger protects the neural progenitor cells in the dentate subgranular zone of the hippocampus from cell death after X-irradiation. *Neuroscience Lett*, 2010, **485**: 65-70
- 46 Sasano N, Enomoto A, Hosoi Y, *et al.* Edaravone, a known free radical scavenger, enhances X-ray-induced apoptosis at low concentrations. *Cancer Lett*, 2010, **293**: 52-57
- 47 Tsung A T, Kaizu A, Nakao, L, *et al.* Murase and D. A. Geller, Ethyl pyruvate ameliorates liver ischemia-reperfusion injury by decreasing hepatic necrosis and apoptosis. *Transplantation*, 2005, **27**: 196-204
- 48 Woo Y J, Taylor M D, Cohen J E, *et al.* Ethyl pyruvate preserves cardiac function and attenuates infarct size following prolonged myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, **127**: 1262-1269
- 49 Tawadrous Z S, Delude R L, Fink M P. Resuscitation from hemorrhagic shock with Ringer's ethyl pyruvate solution improves survival and ameliorates intestinal muco-

- sal hyperpermeability in rats. Shock, 2002, **17**: 473-477
- 50 Ulloa L, Ochani M, Yang H, *et al.* Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, **99**: 12351-12356
- 51 Michael E, ShunQian J, Suhua N, *et al.* Ethyl pyruvate, a potentially effective mitigator of damage after total-body irradiation. Radiat Res, 2007, **168**: 552-559
- 52 陈国志, 黄淑英, 王广义. 急性放射病中医中药治疗实验研究. 军事医学科学院放射医学研究所建所四十周年纪念学术论文集, 1998: 12
- CHEN Guozhi, HUANG Shuying, WANG Guangyi. Experimental study of traditional Chinese medicine in acute radiation sickness therapy. The research papers proceedings of radiation medicine institute's 40th anniversary, AMMS, 1998: 12
- 53 Patel R P, Boersma B J, Crawford J H, *et al.* Antioxidant mechanisms of isoflavones in lipid systems: paradoxical effects of peroxy radical scavenging. Free Radic Biol & Med, 2001, **21**: 1570-1581
- 54 Ravindranath M H, Muthugounder S, Presser N, *et al.* Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. Adv Exp Med Biol, 2004, **546**: 121-165
- 55 Gilda G H, Vinita S G, Lindsay R, *et al.* Soy isoflavones radiosensitize lung cancer while mitigating normal tissue injury. Radiotherapy and Oncology, 2011, **101**: 329-336
- 56 Gilda G H, Vinita S G. Soy isoflavones sensitize cancer cells to radiotherapy. Free Radic Biol & Med, 2011, **51**: 289-298
- 57 Eunjin P, Gin-nae A, Nam H L, *et al.* Radioprotective properties of eckol against ionizing radiation in mice. FEBS Lett, 2008, **582**: 925-930
- 58 Changjong M, Sung H K, Jong C K, *et al.* Protective Effect of Phlorotannin Components Phloroglucinol and Eckol on Radiation-induced Intestinal Injury in Mice. Phytother Res, 2008, **22**: 238-242

The development of antioxidants in radioprotective research

ZOU Jia SONG Haifeng

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medicine Science, Beijing 100850, China)

ABSTRACT Free radicals and reactive oxygen species produced by ionization radiation are the major objects induced the radiation damage of biologic targets. Therefore the radio-protective properties of antioxidants are taken more attention in recent years. In this paper, we review the new development of some important antioxidants such as SODs, derivatives of N₂O, new small molecule compounds and new crude compounds.

KEYWORDS Antioxidant, Reactive oxygen species (ROS), Radio-protection

CLC Q691, R961