

辐射防护/减轻/调节剂研究综述

程彭超¹ 闵锐²

¹ (中国人民解放军第二军医大学海军医学系学员5队 上海 200433)

² (中国人民解放军第二军医大学海军医学系舰船辐射医学教研室 上海 200433)

摘要 从药物作用的阶段和水平分别对辐射防护剂、辐射减轻或缓解剂、辐射调节或修饰治疗剂,以及其他一些具有发展为辐射防护剂潜力的生物或化学小分子研究进行综述。

关键词 电离辐射, 辐射防护, 辐射修饰, 辐射缓解, 辐射调节, 辐射治疗

中图分类号 Q691, TL75⁺2

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2015.rj.33.060101

Review on radiation protection/mitigating/regulating agents

CHENG Pengchao¹ MIN Rui²

¹(Student 5 Team, Naval Medicine Department, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

²(Warship Radiation Medicine Division, Naval Medicine Department, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Radiation protection agent, radiation relief or mitigation agent, radiation regulating or modifying agents, and other small molecules of both biology and chemistry which have great potential in the development of radiation protection agent were respectively summarized from the stage and level of the drug action.

KEYWORDS Ionizing radiation, Radiation protection, Radiation modifying, Radiation mitigating, Radiation regulating, Radiation treating

CLC Q691, TL75⁺2

辐射防护剂是防护电离辐射的第一道也可以是最后一道防线,在辐射防护体系中发挥着重要作用。最初的辐射防护剂设计和研究多着眼于如何防护辐射原发效应水平的事件,化合物传递电子和清除自由基的能力通常是最主要的考虑。然而,辐射效应的发生、发展、传播和结局有一时相过程,不仅与辐射的物理因素和生物的生理因素等有关,内外环境还可对辐射生物效应的发生、发展和结局产生不同程度的影响。因此,传统意义上的辐射防护剂可依据作用机理、作用对象、使用时机和使用方式进一步细分为辐射防护剂(Radioprotectors)、辐射缓解

/或减轻剂(Radiation mitigators),以及辐射调节、修饰或治疗剂(Modifier or regulator and treatment agents)三大类^[1-2]。本文将对此分类的辐射防护药物进行分析和回顾。

1 辐射防护剂

通过迅速处理发生在分子和细胞水平的辐射物理、化学和生物化学事件实现其辐射防护作用,或能部分中和电离辐射诱导的各种“氧效应”,如各种活性氧(ROS)成分,尤其是发生在DNA等重要生物

基金资助:第二军医大学海军医学系本科生科研实践活动基金资助

第一作者:程彭超,男,1997年1月出生,海军医学专业本科在读, E-mail: www.cpc1997@sohu.com

通讯作者:闵锐,男,1957年9月出生,博士,教授,博士生导师, E-mail: minrui021@hotmail.com

收稿日期:初稿 2015-09-10; 修回 2015-09-28

Supported by undergraduate research and practice fund of Naval Medicine Department of Second Military Medical University

First author: CHENG Pengchao, male, was born in January 1997; now is a undergraduate major in naval medical. E-mail: www.cpc1997@sohu.com

Corresponding author: Ph.D. MIN Rui, male, was born in September 1957, professor, doctoral tutor, E-mail: minrui021@hotmail.com

Received 10 September 2015; accepted 26 September 2015

分子上的“氧效应”，或在受照前使用能刺激和诱导机体抵御辐射能力的一类化学和生物制剂称为辐射防护剂。

现有辐射防护剂化学合成物占主要地位，氨巯基家族化合物，如美军原创的辐射防护剂 WR2721 亦称 Amifostine（氨磷汀），是这类防护剂最典型的代表。但该药用于人类急性放射病的预防或治疗至今仍未获美国 FDA 批准^[3]，仅被批准用于减轻癌症放疗过程中的毒副效应，如头颈部放疗后导致的口腔干燥，或用于防治 Cis-platinum（顺-铂）治疗带来的肾脏毒性^[4-5]。但最近积累的资料分析表明，Amifostine 用于治疗放疗后口腔黏膜炎的效果尚难得出明确结论^[6-8]。除用于头颈癌放疗副作用治疗，Amifostine 减轻其他癌症放疗毒副效应的实验数据仍在积累中。已有报道^[2]，晚期非小细胞肺癌局部化放疗的同时给予少量 Amifostine，可显著减轻患者疼痛和吞咽困难，乳腺癌术后放疗使用不同剂量的 Amifostine 可减轻皮肤毒性，降低肺和软组织纤维化的发生率。

Amifostine 主要通过清除原发辐射作用产生的自由基、降低组织细胞氧化自由基水平和诱导细胞“生化休克”等机制对细胞起保护作用。Amifostine 之所以能对正常组织起辐射防护作用，主要是因为：首先，它是一种前体药，需通过脱磷酸转化为活性形式才能发挥清除自由基的作用（WR2721 转化后的活性产物称为 WR1065）。这种脱磷酸化由血管内皮细胞膜上的碱性磷酸酶催化完成。由于肿瘤组织血管异常和血管稀少，血管内皮细胞膜内的碱性磷酸酶浓度和活性大大低于正常血管组织，因此在正常组织 Amifostine 的磷酸化转换活性是肿瘤组织中的 2-3 倍，Amifostine 防护正常组织辐射损伤的作用和效果也就远高于对肿瘤组织的防护作用。其次，人工合成胺巯基化合物可以做到化合物中的巯基含量是内源性巯基化合物的 2-3 倍，这些基团越多又带正电荷，可借助静电吸引将更多损伤带负电荷的生物分子（如 DNA）吸引到防护剂分子的表面和周围，就近向损伤分子传递电子使其复合或恢复。此外，磷酸化后的巯基化合物（如 WR-1065）在与损伤 DNA 形成复合物的同时，中和了 DNA 分子表面的负电荷，这种电荷中和可导致 DNA 分子沿轴向收缩形成一液晶弹簧样结构，使 DNA 螺旋间的通道变窄，DNA 螺旋趋向致密，这种结构变化大大减少了 DNA 被羟自由基攻击的敏感部位，进而起到减轻 DNA 辐射损伤的作用。最后，过去的大量研

究发现，Amifostine 在代谢过程中能增加组织中的氧消耗。组织局部缺氧可导致细胞“生化休克”，这种“生化休克”对细胞和 DNA 损伤有一定保护作用，据认为 Amifostine 辐射防护作用的 20%-30% 通过这种机制完成。

迄今为止，大多数含活性巯基辐射防护剂的设计理念都是建立在辐射化学反应水平，防护剂直接与生物大分子的辐射分解产物作用，通过促进被分解生物大分子的复合（生物大分子自由基的复合）达到辐射防护目的，并非与水的辐射分解产物竞争与生物大分子作用和反应达到辐射防护目的。除 Amifostine 外，这类巯基化合物还包括 β -mercaptoethylamines（ β -巯基乙胺），Aminoalkyl thiosulphates（氨烷基硫代硫酸盐），Aminoalkyl dithiophosphates（氨烷基二硫代磷酸盐），Aminoalkyl isothiuronium（氨烷基异硫脲阳离子）和 Thiazolidine and thiazoline derivatives（噻唑烷及噻唑琳衍生物）等。理论上这些化合物中的氨巯基含量多少与辐射防护效果密切相关，氨巯基基团向生物大分子自由基提供氢原子的能力大小也就意味着该化合物修复生物大分子自由基能力的大小。

这类辐射防护剂有两个极为鲜明的特点是目前为止其他类型辐射防护剂所不具备的^[1]：一是起效快，药物掺入细胞后几分钟内就可增加细胞对辐射的抗性；二是即使遭到致死剂量（10-15 Gy）的照射也能对生物存活提供一定程度的保护作用。

但这类防护剂的一个致命不足是只有在大量使用时防护效果才明显，而大量使用又会导致包括恶心、呕吐、嗜睡和高血压等在内的严重毒副作用。正是由于这个原因，该类辐射防护剂的实际应用停滞不前，至今难获美国 FDA 批准^[5]。但人们并未气馁，一种低毒副作用的氨基硫醇类辐射防护剂，如 PrC-210，正在被研究。据报道 PrC-210 不仅副作用少，还能口服。全身 9 Gy 照射鼠服用 PrC-210 后 100%能存活^[9]。此外，即使 Amifostine 被批准用于减轻临床放疗副作用，其使用也受到一定限制：一是该药只在照前 15-30 min 内使用效果较好；二是目前只有静脉给药剂型没有口服制剂；三是并非所有癌症放疗后应用都能看到明显减轻毒副作用的效果。

2 辐射减轻剂

辐射减轻剂不是直接在细胞原发辐射化学和生物化学水平发挥作用，多是通过激活转录因子

NF- κ B、AP-1 和 STAT-3, 以及大量前炎性因子信号通路, 增加与细胞增殖相关基因的表达, 激活和增加造血生长因子产生和分泌, 促进造血生长因子应用, 促进和改善免疫防御功能, 抑制细胞凋亡, 增加细胞的存活等途径, 在照后早期和急性放射损伤临床进展期促进和加速各种辐射敏感组织的损伤恢复, 或为损伤的组织和细胞恢复提供和创造必须的环境和条件, 在细胞、组织和系统调节水平和层次发挥作用^[10]。这类防护剂中的一部分在受照前使用也能起到一定辐射防护效果。

这类药物主要包括: (a)激素和类固醇或合成类似物, 如雌激素和雄激素; (b)来源于微生物、植物和动物的大、小分子免疫调节剂, 如疫苗、内毒素、多糖、葡聚糖和多聚核苷等; (c)炎性细胞因子, 如白介素 IL-1 β 、IL-8、IL-12 和 IL-18 等, 肿瘤坏死因子 TNF, 造血生长因子 G-CSF、GM-CSF、M-CSF 和 IL-3 等, 以及可溶性干扰素和静脉注射用免疫调节肽等。这类药的辐射防护作用通常具有以下特点: (a)剂量减低因子(Dose reduce factor, DRF)不受氧效应限制, 但易受机体系统生理学作用限制。如有些药物对肝素敏感的 CBA 小鼠有防护效果, DRF 可大于 1.2, 但对辐射抗性的 C57Bl/6 小鼠却完全起不到辐射防护作用。(b)防护效应多只在造血和免疫系统中能观察到, 对其他组织(如皮肤和肺脏)的防护作用则不易得到合适的观察和评价指标。常见效应是激活网状内皮系统, 增强血液和组织中单核细胞的吞噬功能, 刺激造血细胞迁移和抗体形成, 增加对外源性感染的抵抗力等, 共有特性是提升和发展造血和免疫系统的辐射抗性。(c)防护作用的起效时间普遍比巯基类化学辐射防护剂晚, 效果通常在照后数小时到数天才能观察到, 但持续防护效果比巯基类化学辐射防护剂长, 可长达 2 周, 且长期使用不会产生耐受。(d)作为长效辐射防护剂, 这类药物的理想用药方式是在照射前数小时到照射前 3-4 d 内使用, 剂量不应超过可能导致急性骨髓毒性效应的剂量。其中的一些药物在照后早期(急性放射病临床症状出现前)使用也能刺激骨髓造血, 非常适合在紧急医学救援, 早期急性放射病治疗和照后刺激造血恢复等情况下使用。(e)这类药一般对致死剂量的照射起不到防护作用。但有些, 如 GM-CSF、G-CSF、IL-1、IL-3、IL-2、PALIFERMIN (商品名为 Kepivance)、SUPEROXIDE DISMUTASE (超氧化物歧化酶) 和 Genistein (染料木素) 等, 可用于缓解、减轻和治疗临床放疗过程中

的毒副作用。

鉴于炎性因子和造血生长因子的作用已有许多报道, 这里简要介绍 PALIFERMIN、SUPEROXIDE DISMUTASE 和 GENISTEIN 在辐射防护中的应用。

商品化的 PALIFERMIN 是一重组角化细胞生长因子(KGF), 也称成纤维细胞生长因子 7(FGF7)。该因子由间充质细胞产生, 以旁分泌方式刺激内皮细胞增殖生长, 同时具有抗细胞凋亡作用, 目前多用于治疗放疗后严重口腔黏膜炎和溃疡。也可用于刺激骨髓移植后免疫重建和降低异源移过程移植抗宿主病的发生率^[11]。美国 FDA2004 年已批准用于临床。

转基因超氧化物歧化酶制品用于辐射防护, 主要用于照前预防。过去有报道照射前气管内注射 MnSOD 转基因腺病毒能保护肺辐射损伤和减少炎性细胞因子 IL-1、TNF- α 和 TGF- β 产生。最近报道, 静脉输注转 MnSOD 基因的基质干细胞(MnSOD-MSCs)能减轻辐射导致的肠损伤^[12]。

GENISTEIN 是一类具有多种细胞活性的大豆异黄酮, 作用包括选择性激活雌激素受体; 抑制蛋白酪氨酸激酶; 抗氧化和清除自由基; 抗微生物和抗炎活性^[13]。临床应用表明, GENISTEIN 能减轻放疗的副作用。动物实验表明, GENISTEIN 通过保护中性粒细胞、血小板和骨髓前体细胞防护急性放射病小鼠造血损伤, 减少胸部辐照小鼠的肺损伤, 实验受照动物存活率提高, 其机制可能与激活 DNA 修复酶 Gadd45, 静止 Lin-细胞在 G0/G1 期, 以及抑制炎症等有关^[14-15]。

3 辐射修饰或调节和治疗剂

通过药物、营养补充和其他手段调节修饰, 提高生物对辐射因素的抗性和耐受性。包括诱导抗辐射基因和蛋白的表达, 诱导兴奋效应, 维持适应性改变的物质基础, 提高生物抗氧化保护能力, 诱导生物应激, 调节生物炎性和抗炎性能力, 诱导机体免疫能力等。

这类物质的使用 and 效果与前两类防护剂有所不同, 目前倾向于将其称为“辐射修饰、调节和治疗剂”, 过去也有人称之为“生物学防护剂”或“辐射抗性刺激剂”。

这类物质包括维生素类、核苷、寡肽、氨基酸、疫苗、LPS、前炎性细胞因子、以及其他多酚类物质, 如白藜芦醇(Resveratrol, RSV), 在结构上类似己烯雌酚与雌二醇的一种天然多酚、花青素、类黄

酮、异硫氰酸酯等天然抗氧化剂、生物黄酮素表没食子儿茶素没食子酸酯 (Bioflavonoids epigallocatechin-3-gallate)、毛地黄黄酮(Luteolin)、槲皮素(Quercetin)、山柰酚(Kaempferol)、芹菜素(Apegenin)和花旗松素(Taxifolin)等。平时这类物质也用于抗癌和抗衰老^[16-20]。这类物质在辐射防护尤其是平时低剂量辐射防护中的作用非常值得关注和认真研究,其最具医学实用价值之处在于毒性低或基本无毒,长期服用几乎不产生任何毒副作用。长期预防保健性使用能增强机体抵抗长期(数月,数年)低剂量电离辐射诱导的氧化损伤和有害健康效应的能力,这对于长时间执行太空任务面临的低剂量辐射损伤,以及长期工作在低辐射剂量环境人员的健康保健和防护十分有用。

许多营养剂或天然抗氧化剂本来就是天然辐射防护剂,如维生素 A、C 和 E,以及多酚类物质、花青素、类黄酮、异硫氰酸酯等。这些物质通过影响生物氧化还原反应发挥辐射防护作用。有些物质,如槲皮素还具有催化酶活力,能显著增加谷胱甘肽过氧化酶和超氧化歧化酶基因启动子的活力。有些物质大剂量使用有毒或诱导抑制效用的物质,小剂量使用却能诱导出机体抵抗辐射的兴奋效应,或通过诱导维持适应性反应的“底物”等方式调节某些基因和蛋白的表达,进而增强机体在抗氧化、抗菌、抗诱变、抗癌和抗衰老方面及免疫方面的能力,提高生物对不利环境因素(包括电离辐射)的抵抗能力,这类物质也可包括在调节和修饰剂中。大多数营养剂或天然抗氧化剂或具有前炎性因子作用和效果的物质,如疫苗、LPS 和某些细胞因子无论在照前、照射中和照后立即使用都会产生一定的有益作用和效果。其作用机制与上述辐射缓解和调节剂类似,或多或少与激活转录因子 NF- κ B 信号通路,发挥系统或级联调节作用有关。这类物质的防护作用和效果常取决于药物的性质、剂量和给药方式^[21]。

维生素的抗辐射效应是这类物质中研究最多的一类。一些维生素复合物通过维持和调节垂体-肾上腺系统张力,增加机体的各种非特异性抵抗力,包括对辐射损伤一定程度的抵抗力。如抗坏血酸(维生素 C)是肾上腺功能的重要成分,也是肾上腺素和糖皮质激素合成的辅助因子。肾上腺组织内的抗坏血酸可通过激活垂体-肾上腺、下丘脑-垂体-甲状腺等调节轴,刺激神经-免疫-内分泌系统。

维生素 E 有天然和生育三烯酚两大亚类,共有 8 个不同异型。8 个不同异型又可分为 α 、 β 、 γ 和 δ

4 个天然维生素 E 饱和类似物和 4 个生育三烯酚不饱和类似物两大类。8 个不同异型统称母育酚。母育酚及其衍生物的辐射防护作用和性质已有大量研究。其中对维生素 E 琥珀酸(Tocopherol succinate, TS); δ 生育三烯酚(δ tocotrienol, δ T3) γ 生育三烯酚(γ -tocotrienol, γ T3) 的辐射防护作用了解最多^[22]。TS 主要通过刺激 G-CSF,动员骨髓前体细胞动员进入外周循环发挥作用^[23]。 γ T3 是一种 3-羟-3-甲戊二酰辅酶 A 还原酶的潜在抑制体,能显著诱导 G-CSF 和 IL-6,增强骨髓造血前体细胞恢复,加速外周造血恢复。最佳给药时间是照前 24 h。如小鼠辐照前 24 h 皮下注射 200 mg/kg,耐受剂量高达 11.5 Gy,剂量减低因子 DRF 达 1.29。照后 4-24 h 给药也能在转录和蛋白水平上调抗凋亡基因,下调促凋亡基因。 δ T3 通过增加 G-CSF 和 lineage- $^+$ /Sca-1 $^+$ /c-Kit $^+$ 干细胞和前体细胞数量,抑制受照骨髓细胞 caspase-3, 8, 7 活化,增加自噬相关基因 beclin-1 表达等发挥作用,机制与 mRNA 转录调节体 eIF4E 和核糖体蛋白 S6 活化,以及雷帕霉素(Rapamycin)靶通路相关的 Erk (Extracellular signal regulated kinase) 激活有关^[24]。 δ T3 在膜系统的抗氧化活性高于 γ T3 和 α T3。 δ T3 使用的剂量范围在 19-400 mg/kg,照前照后给药都有效。照前 24 h 注射不同剂量 δ T3,抑制血细胞下降和提高动物存活率的 DRF 值分别为 1.19 和 1.27。照后 2 h 注射 150 mg/kg,DRF 值仍可达 1.1。

4 其他具有辐射防护效果的物质

4.1 R-Spondin1

一种小肠干细胞丝裂因子。人类 R-spondin1 (Rspo1)蛋白分子量 29 kDa,含 263 个氨基酸。研究发现,系统给予 Rspo1 能扩增小肠隐窝细胞,加速受照小肠细胞再生,减轻辐射诱导的消化系统症状。小鼠全身和腹部潜在致死剂量照射前,给予重组腺病毒表达的人类 Rspo1 可增加和改善受照小鼠的存活。其机制可能与 Wnt/b-连环蛋白(Catenin)通路诱导及促进小肠干细胞再生有关。据认为 Rspo1 仅在正常小肠组织表现出防护效果,对肿瘤组织则没有防护效果,这一特点对于胃肠道肿瘤腹部放疗患者的辐射防护十分有利。

4.2 3,3'-二吲哚基甲烷 (3,3'-Diindolylmethane, DIM)^[25-26]

一类胃内吲哚-3-甲醇酸性水解后形成的小分

子化合物。十字花科蔬菜(如甘蓝, 花椰菜, 西兰花)内都含吲哚-3-甲醇。3,3-二吲哚基甲烷作为一种营养补充剂有抗癌作用, 长期口服安全, 已进行临床 II 期应用试验。在辐射防护方面, 啮齿动物全身 13 Gy 致死剂量照射, 无论照在前 24 h 还是直到照后 24 h 给药都有防护作用。照射后 24 h 开始给药, 3,3-二吲哚基甲烷的辐射剂量减低因子为 1.6(Ratio of LD_{50/30} values in the presence/absence of DIM)。低于 1 μ mol 浓度的 DIM 就能对培养细胞起辐射防护作用。机制研究表明, DIM 通过迅速活化 ATM 和磷酸化各种 ATM 的底物, 诱导 ATM 依赖的 DNA 损伤修复。DIM 对心肌也有保护作用, 皮下注射 DIM 还可减轻阿霉素引起的纤维化程度。该化合物具有作为辐射防护剂或辐射损伤缓解剂的潜力。

4.3 卡托普利和血管紧张素转换酶抑制剂 (Captopril and aceinhibitors)^[27-29]

卡托普利是一类含巯基的脯氨酸类似物, 一种血管紧张素转换酶的竞争抑制体。卡托普利最初是一种治疗高血压和心衰的药, 能通过阻断血管紧张素 II(AngII)激活, 灭活缓激肽达到系统性降低血压的效果。该药用于辐射诱导的小鼠肾功能损伤具有增加肾脏血流量和改善肾小球滤过的作用。之后在肺、肾、造血系统、脑和皮肤放射损伤防护研究中发现卡托普利有一定防护作用。在动物研究中, 卡托普利和血管紧张素转换酶抑制剂能减轻辐射诱导的肺内皮细胞损伤、放射性肺炎和纤维化。预防性使用卡托普利能降低全身受照鼠的血压, 改善肾脏功能。在人类实验研究中, 放疗患者预防性使用卡托普利可降低慢性肾衰。卡托普利和其他血管紧张素转换酶抑制剂, 如培哚普利或哌林多普利(或雅施达), 还具有加速红细胞、网织红细胞、白细胞和血小板恢复防止辐射诱导的造血综合征的作用, 也有包括减轻炎症和诱导细胞周期俘获作用的报道。

4.4 衰老加速抑制剂^[30-31]

辐射诱导的细胞死亡和损伤包括细胞凋亡、坏死、自噬和加速细胞衰老。细胞衰老导致一系列生物学活动异常, 最终影响组织细胞的功能。最近发现, 辐射对正常上皮、内皮和成纤维细胞的影响是细胞衰老加速的主要原因。一些药物可阻断细胞衰老, 如雷帕霉素能阻断辐射诱导的细胞衰老但不能阻断辐射诱导的细胞凋亡。胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)参与细胞衰老调节。原代培养细胞研究

发现, IGF-1 通过增加 ROS 导致 p53/p21 通路活化发挥致细胞衰老的作用。小鼠胚胎成纤维细胞用 IGF-1 处理, sirtuin1 蛋白(SIRT1)的脱乙酰酶活力受到抑制, P53 的稳定性得到加强, 最后导致衰老发生。可见, 研究衰老抑制剂在辐射防护中的作用和效果也是一种新尝试。

4.5 CBLB502/Entolimod^[32-35]

CBLB502 现称 Entolimod, 是一种沙门氏菌的鞭毛蛋白。CBLB502 以 TLR5 (Toll-like receptor 5) 配体的形式发挥药理学作用。研究表明, CBLB502 通过与靶细胞 TLR 5 受体结合, 激活细胞 NF- κ B 信号通路发挥作用。生物纯化的鞭毛蛋白毒性和免疫原性都较低, 用于辐射防护能提高全身致死剂量照射小鼠的存活率。小鼠致死剂量照射前 24 h 或照射后 48 h 内, 一次性注射 CBLB502 能防止消化和造血系统症状, 显著改善受照小鼠存活。受致死剂量(6.5 Gy)全身照射的灵长类动物(恒河猴)一次肌注 CBLB502 也可显著增加存活率, 在照后 1-48 h 内注射均能促进小肠、脾、胸腺和骨髓细胞的再生, 明显改善辐射诱导血小板和中性粒细胞的下降程度和持续下降时间。CBLB502 诱导的 G-CSF 和 IL-6 产生依赖细胞表面 TLR 5 的数量和活性, 同时也是 CBLB502 剂量依赖的。G-CSF 或 IL-6 中和抗体能抵消 CBLB502 诱导的辐射防护作用, 实际应用中可通过检测这两种细胞因子的多少来预测和评价 CBLB502 辐射防护的效果。临床应用表明, CBLB502 也能显著减轻局部照射诱导的皮炎和口腔黏膜炎, 可用于预防临床放疗的副作用。作为一种防治急性放射病的研究新药(IND), CBLB502 研究已获得美国 FDA 资助, 现正进行临床应用开发。

4.6 ON01210/Ex-RAD^[36-38]

ON01210 (一种氯苄基磺 Chlorobenzylsulfone 的衍生物, 也称 Ex-RAD) 是一种小分子激酶抑制体。C3H/HeN 小鼠 ⁶⁰Co γ -射线照射前 24 h 和照前 15 min, 皮下注射(500 mg/kg)这种小分子化合物能减轻造血和胃肠道细胞的辐射损伤, 剂量减低效应(DRF)约为 1.16。照前预防性口服 ON01210 也能显著改善受照动物存活。皮下或口服用药都能加速受照鼠外周血细胞的恢复, 抑制辐射诱导的细胞凋亡。Ex-RAD 的防护作用机制可能与 ATM-p53 介导的 DDR(DNA damage repair)过程, 以及通过上调 phosphatidylinositol-3-kinase/AKT 信号通路有关。

Ex-RAD 已被 FDA 资助为研究新药(IND)。

4.7 $\alpha 1$ 拟肾上腺素 ($\alpha 1$ -adrenomimetic indralin)^[39-41]

研究发现, 去甲肾上腺素和 Indralin 能通过交感神经调节减轻卡铂(Carboplatin)化疗造成的血液毒性, Indralin 也能减轻全身和局部照射动物的辐射效应。Indralin 减轻辐射效应的作用不能用拟肾上腺素药物致组织细胞缺氧机制来解释, 而由于交感神经积极参与造血细胞的运动和迁移的调节, 这种效应很可能是通过促进干细胞加速增殖, 以及促进未受到照射的局部造血组织干细胞和髓系前体细胞迁移来实现的。造血刺激机制可能与组织转谷氨酰胺酶和新 G 蛋白偶联 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体激活有关, 后者可激活核因子- κ B, 进而增加包括 IL-1、TGF- β 、IL-6 和 IL-12 等前炎性因子基因表达, 最终促进髓系造血细胞的增殖。Indralin 已用于紧急核事故个人的辐射防护。

除上述防护剂外, 一些有前景的防护剂仍在研究发展中^[42-44]。如 TLR 2/6(CBLB613) 和 TLR 2 (CBLB612)受体激动剂, 天然脂肪肽精氨酸支原体(*Mycoplasma arginini*), 重组人 IL-12, 表皮生长因子, 纤维母细胞生长因子, 纤维母细胞生长因子肽, 胰岛素样生长因子-1, 氮氧自由基(Tempol), TPO 受体激动剂(ALXN4100TPO), 5-雄烯二醇 (5-AED)/Neumune, 以及 AEOL-10150 (一种小分催化金属卟啉) 等。

5 小结

广义辐射防护剂进一步细分为能降低辐射原发效应的辐射防护剂, 能减轻、抑制或缓解辐射损伤的辐射减轻/缓解剂, 以及能在系统水平调节和增强机体的辐射抵抗力, 促进辐射损伤恢复和治疗辐射损伤的辐射调节/修饰/治疗剂后, 药物的功能定位更加明确, 有利于有的放矢地开展辐射防护药研究, 同时也大大方便了药物效果的评价。然而一些药物, 尤其是那些具有辐射防护作用和辐射损伤减轻作用的一类药物, 在作用环节和功效方面存在重叠, 很难严格对他们进行分类, 如何更科学和合理地分类辐射防护药仍需进一步探索和实践。药物的作用原理、作用环节、有效给药时间、药物起效时间、药效强度和毒副作用等都可作为分类的依据。一般讲, 辐射防护剂无论在照前、照时和照后用药都应具有能明显降低致死性辐射效应的作用。而无论什么时

间用药, 辐射损伤减轻剂和损伤恢复促进剂基本上对降低致死性辐射效应起不到多大作用, 而只能在一定程度减轻辐射损伤, 或一定程度调节机体的抗辐射能力, 或在治疗和促进损伤恢复方面发挥一定作用。

在辐射防护药物研究中, 那些具有抗氧化作用和传递电子能力的天然成分、人工合成的一些小分子化合物和含过渡性金属的小分子蛋白; 那些能调节生长和代谢信号通路的受体激动和抑制剂、激酶激动和抑制剂; 那些能刺激造血, 调节免疫功能, 能抗感染的生物因子和生物制品等, 仍将是未来重点研究和探索的方向。

参考文献

- 1 Vasin M V. Comments on the mechanisms of action of radiation protective agents: basis components and their polyvalence [J]. Springer Plus, 2014, 3: 414. DOI: 10.1186/2193-1801-3-414. eCollection 2014.
- 2 Rosen E M, Day R, Singh V K. New approaches to radiation protection [J]. Frontiers in Oncology, 2015, 4: 381. DOI: 10.3389/fonc.2014.00381.
- 3 Singh P K, Wise S Y, Ducey E J, et al. Alpha-tocopherolsuccinate protects mice against radiation-induced gastrointestinal injury [J]. Radiation Research, 2012, 177(2): 133-145.
- 4 Feng M, Smith D E, Normolle D P, et al. A phase I clinical and pharmacology study using amifostine as a radioprotector in dose-escalated whole liver radiation therapy [J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2012, 83(5): 1441-1447.
- 5 Koukourakis M I, Panteliadou M, Abatzoglou I M, et al. A Postmastectomy hypofractionated and accelerated radiation therapy with (and without) subcutaneous amifostine cytoprotection [J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2013, 85(1): e7-e13.
- 6 Duval M, Daniel S J. Meta-analysis of the efficacy of amifostine in the prevention of cisplatinotoxicity [J]. Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2012, 41(5): 309-315.
- 7 Nicolatou-galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of amifostine for them anagement of oral mucositis in cancer patients [J]. Supportive Care in Cancer, 2013, 21(1): 357-364.
- 8 Seed T M, Inal C E, Singh V K. Radioprotection of

- hematopoietic progenitors by low dose amifostine prophylaxis [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2014, **90**(7): 594-604.
- 9 Copp R R, Peebles D D, Soref C M, *et al.* Radioprotective efficacy and toxicity of a new family of aminothiols [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2013, **89**(7): 485-492.
- 10 Gerondakis S, Fulford T S, Messina N L, *et al.* NF- κ B control of T cell development [J]. *Nature Immunology*, 2014, **15**(1): 15-25.
- 11 Stiff P J, 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]. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.018. PMID: 26303102 [PubMed as supplied by publisher].
- 12 Yang C, Chen H X, Zhou Y, *et al.* Manganese superoxide dismutase gene therapy protects against irradiation-induced intestinal injury [J]. *Current Gene Therapy*, 2013, **13**(5): 305-314.
- 13 Kma L. Plant extracts and plant-derived compounds: promising players in a countermeasure strategy against radiological exposure [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, **15**(6): 2405-2425.
- 14 Song L, Ma L, Cong F, *et al.* Radioprotective effects of genistein on HL-7702 cells via the inhibition of apoptosis and DNA damage [J]. *Cancer Letters*, 2015, **366**(1): 100-111. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.008.
- 15 Liu G D, Xia L, Zhu J W, *et al.* Genistein alleviates radiation-induced pneumonitis by depressing Ape1/Ref-1 expression to down-regulate inflammatory cytokines [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2014, **69**(3): 725-733.
- 16 Dobrzynska M M. Receratrrol as promising natural radioprotector [J]. *Roezniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 2013, **64**(4): 255-262.
- 17 Zhu W, Xu J, Ge Y, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) protects skin cells from ionizing radiation via heme oxygenase-1 (HO-1) overexpression [J]. *Journal of Radiation Research*, 2014, **55**(6): 1056-1065.
- 18 Lee J H, Khor T O, Shu L, *et al.* Dietary phytochemicals and cancer prevention: Nrf2 signaling, epigenetics, and cell death mechanisms in blocking cancer initiation and progression [J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2013, **137**(2): 153-171.
- 19 Fernando W, Rupasinghe H P, Hoskin D W. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor signaling by plant flavonoids [J]. *Mini Reviews in Medical Chemistry*, 2015, **15**(6): 479-489.
- 20 Topal F, Nar M, Gocer H, *et al.* Antioxidant activity of taxifolin: an activity-structure relationship [J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry*, 2015, **6**: 1-10. PMID: 26147349 [PubMed-as supplied by publisher].
- 21 Izzi V, Masuelli L, Tresoldi I, *et al.* The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2012, **17**: 2396-2418.
- 22 Singh V K, Beattie L A, Seed T M. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures [J]. *Journal of Radiation Research*, 2013, **54**(6): 973-988.
- 23 Singh V K, Wise S Y, Singh P K, *et al.* Alpha-tocopherols uccinate-and AMD3100-mobilized progenitors mitigate radiation-induced gastrointestinal injury in mice [J]. *Experimental Hematology*, 2012, **40**(5): 407-417.
- 24 Satyamitra M, Ney P, Graves J III, *et al.* Mechanism of radioprotection by delta-tocotrienol: pharmacokinetics, pharmacodynamics and modulation of signal ling pathways [J]. *The British Journal of Radiology*, 2012, **85**(1019): e1093-1103.
- 25 Fan S, Meng Q, Xu J, *et al.* DIM (3, 3'-diindolylmethane) confers protection against ionizing radiation by a unique mechanism [J]. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 2013, **110**(46): 18650-18655.
- 26 Connell P P, Weichselbaum R R. Small molecule derived from a natural product that mitigates radiation injury [J]. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 2013, **110**(46): 18355-18356.
- 27 van der Veen S J, Ghobadi G, de Boer R A, *et al.* ACE inhibition attenuates radiation-induced cardiopulmonary damage [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2015, **14**(1): 96-103.
- 28 Medhora M, Gao F, Wu Q, *et al.* Model development and use of ACE inhibitors for preclinical mitigation of radiation-induced injury to multiple organs [J]. *Radiation Research*, 2014, **182**(5): 545-555.
- 29 Moulder J E, Cohen E P, Fish B L. Mitigation of experimental radiation nephropathy by renin-equivalent doses of angiotensin converting enzyme inhibitors [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2014, **90**(9): 762-768.

- 30 Chang L, Graham P H, Hao J, *et al.* PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors enhance radiosensitivity in radioresistant prostate cancer cells through inducing apoptosis, reducing autophagy, suppressing NHEJ and HR repair pathways [J]. *Cell Death and Disease*, 2014, **5**: e1437. DOI: 10.1038/cddis.2014.415.
- 31 Chang L, Graham P H, Ni J, *et al.* Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of prostate cancer radioresistance [J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2015. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.005.
- 32 Singh V K, Romaine P L, Newman V L. Biologics as countermeasures for acute radiation syndrome: where are we now? [J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2015, **15**(4): 465-471.
- 33 Singh V K, Romaine P L, Seed T M. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the strategic national stockpile [J]. *Health Physic*, 2015, **108**(6): 607-630.
- 34 Krivokrysenko V I, Shakhov A N, Singh V K, *et al.* Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure [J]. *The Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 2012, **343**(2): 497-508.
- 35 Singh V K, Newman V L, Romaine P L, *et al.* Radiation countermeasure agents: an update (2011-2014) [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2014, **24**(11): 1229-1255.
- 36 Burdelya L G, Gleiberman A S, Toshkov I, *et al.* Toll-likereceptor5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositisca used by local radiation: implications for head-and neck cancer radiotherapy [J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2012, **83**(1): 228-234.
- 37 Kang A D, Cosenza S C, Bonagura M, *et al.* ON 01210. Na(Ex-RAD(R)) mitigates radiation damage through activation of the AKT pathway [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(3): e58355. DOI: 10.1371/journal.pone.0058355.
- 38 Suman S, Datta K, Doiron K, *et al.* Radioprotective effects of ON 01210. Na upon oral administration [J]. *Journal of Radiation Research*, 2012, **53**(3): 368-376.
- 39 Suman S, Maniar M, Fornace A J J, *et al.* Administration of ON01210. Na after exposure to ionizing radiation protects bone marrow cells by attenuating DNA damage response [J]. *Radiation Oncology*, 2012, **7**: 6. DOI: 10.1186/1748-717X-7-6.
- 40 Vasin M V, Ushakov I B. Comparative efficacy and the window of radioprotection for adrenergic and serotonergic agents and aminothiols in experiments with small and large animals [J]. *Journal of Radiation Research*, 2015, **56**(1): 1-10. DOI: 10.1093/jrr/rru087.
- 41 Vasin M V, Semenov L F, Suvorov N N, *et al.* Protective effect and the therapeutic index of indralin in juvenile rhesus monkeys [J]. *Journal of Radiation Research*, 2014, **55**(6): 1048-1055.
- 42 Vasin M V, Ushakov I B, Korovkina E P, *et al.* Effect of α_1 -adrenomimetic indralin on oxygen consumption by bone marrow cells in vitro [J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2013, **155**(3): 360-362.
- 43 Johnke R M, Sattler J A, Allison R R. Radioprotective agents for radiation therapy: future trends [J]. *Future Oncology*, 2014, **10**(15): 2345-2357.
- 44 Maier P I, Wenz F, Herskind C. Radioprotection of normal tissue cells [J]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2014, **190**(8): 745-752.