

# E838 对放射损伤小鼠活存及造血功能的影响

郭朝华<sup>1</sup> 周建军<sup>2</sup> 胡华玲<sup>2</sup> 孔佩艳<sup>3</sup> 邹仲敏<sup>1</sup>  
周燕虹<sup>1</sup> 冉新泽<sup>1</sup> 栗永萍<sup>1</sup> 罗成基<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(第三军医大学防原医学教研室、全军复合伤研究所 重庆 400038)  
<sup>2</sup>(重庆市沙区第三人民医院 重庆 400038)  
<sup>3</sup>(第三军医大学新桥医院血液内科 重庆 400038)

**摘要** 动物照射前后不同时间给予新型抗放药 E838 腹腔注射, 观察其死亡率和死亡动物活存时间, 并在用药后不同时间检测其外周血白细胞数、骨髓有核细胞数、骨髓粒系祖细胞集落形成单位 CFU-GM 和造血干细胞 CFU-S 数, 研究了 E838 对放射损伤小鼠存活及造血功能的影响。结果表明, E838 预防用药能够明显提高损伤动物的 30d 存活率及平均活存时间, 对造血功能的研究结果也表明, E838 预防用药能够减少损伤后外周血白细胞数、骨髓有核细胞数、骨髓粒一单系祖细胞数及造血干细胞 CFU-S 数的下降幅度。显示出 E838 对放射损伤具有确切的预防效果, 对损伤小鼠造血功能也有明显的保护作用。

**关键词** E838, 放射损伤, 造血功能  
**中图分类号** R329

人工合成一种新的雌激素衍生物——E838, 动物实验证明其雌激素活力仅为炔雌醇的千分之一, 但初步实验表明, 它仍有明显的升白和抗放作用<sup>[1-3]</sup>, 为进一步证实该药对辐射的防护作用, 并探索其用药的最佳时间, 使其达到最佳的临床防护效果, 本工作利用多项观察指标对比分析了 E838 对放射损伤的防护效果, 为该药的推广应用提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

昆明种雄性小鼠 815 只, 体重 20—24g, 由第三军医大学实验动物中心提供。

### 1.2 致伤条件

小鼠装在弧形有机玻璃盒内, 以<sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线一次全身照射, 距离 150cm, 剂量为 7Gy, 剂量率为 46.75 cGy/min。

### 1.3 分组

活存率影响实验分为放射损伤给药组(R)和单纯照射对照组(C); 造血功能影响实验分为正常组(N)、预防组(P)和单纯照射对照组(Control)。

### 1.4 抗放药

E838 由中国医学科学院放射医学研究所提供。E838 研细后用注射用油作溶媒配制, 根据小鼠体重按 1.25 $\mu$ g/g 给予腹腔注射<sup>[1]</sup>, 每只约 0.2mL (含 0.25mg)。对照组小鼠腹腔注射注射

总后卫生部科研基金资助  
第一作者: 郭朝华, 男, 1957 年 10 出生, 1991 年毕业于第三军医大学检验大专班, 实验血液学专业, 实验师  
收稿日期: 初稿 2000—11—21, 修回 2001—03—19

用油 0.2mL。

1.5 观察指标

观察指标包括: 伤后 30d 活存率, 死亡动物平均活存天数, 保护系数  $k$  ( $k$ =给药组小鼠 30d 平均活存天数与对照组小鼠 30d 平均活存天数之比), 伤后第 1、7、14 天外周血白细胞数, 骨髓有核细胞数, CFU—S(外源法)和 CFU—GM(各时相点动物数在 5 只以上)。差异的显著性: 计量资料用  $t$  检验, 计数资料用  $\chi^2$  检验。

2 实验结果

2.1 不同给药时间抗放作用的比较

于照射前 1、2、3d 给药, 其防护效果均显著高于对照组, E838 预防组与对照组相比, 活存率显著提高( $p<0.01$ ), 死亡动物的活存时间明显延长, 其中尤以照射前 2d 给药效果为最好; 照射后当日和照射后 1d 给药效果较差(见表 1)。因此, 后续的实验均在照射前 2d 给药。

Tab.1 The effect of E838 on survival day of mice when injected at different time

| Drug injection time/d | Animal number | Survival rate of animals in 30d |                      |                         | Mean survival days of dead mice | Mean survival days of all animals in 30d | Protective factor k |
|-----------------------|---------------|---------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
|                       |               | Survival number                 | Survival rate        | Increased survival rate |                                 |                                          |                     |
| —R3                   | 66            | 56                              | 84.85 <sup>(1)</sup> | 65.80                   | 12.55±7.43 <sup>1</sup>         | 27.36±6.26                               | 2.158               |
| —R2                   | 68            | 58                              | 85.29 <sup>(1)</sup> | 66.24                   | 12.76±8.53 <sup>(1)</sup>       | 27.46±6.11                               | 2.166               |
| —R 1                  | 54            | 27                              | 50.00 <sup>(1)</sup> | 30.95                   | 11.48±6.35 <sup>(1)</sup>       | 20.74±9.26                               | 1.636               |
| 0                     | 60            | 18                              | 30.00                | 10.95                   | 10.88±5.92 <sup>(1)</sup>       | 16.62±8.76                               | 1.311               |
| 1                     | 58            | 12                              | 20.69                | 1.64                    | 9.53±6.57                       | 13.77±8.29                               | 1.086               |
| C                     | 63            | 12                              | 19.05                |                         | 8.61±6.76                       | 12.68±8.40                               |                     |

<sup>(1)</sup>  $p<0.01$  vs control

2.2 对造血功能的影响

2.2.1 外周血白细胞计数 预防组与对照组相比, 下降幅度小, 恢复快, 差别非常显著(见表 2)。

Tab.2 The effect of E838 on hematopoiesis of irradiated inured mice

| Parameters                                                 | Group      | Day 1                      | Day 7                      | Day 14                    |
|------------------------------------------------------------|------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| WBC number/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,<br>$n=22-25$      | Normal     | 8.85±2.56                  | 8.85±2.56                  | 8.85±2.56                 |
|                                                            | Preventive | 2.62±0.65 <sup>(1)</sup>   | 5.45±0.56 <sup>(1)</sup>   | 8.67±1.61 <sup>(1)</sup>  |
|                                                            | Control    | 1.04±0.47                  | 2.18±0.83                  | 5.43±1.37                 |
| BMC number / $\times 10^6 \cdot femur^{-1}$<br>( $n=5-9$ ) | Normal     | 13.49±3.58                 | 12.91±2.35                 | 13.15±2.15                |
|                                                            | Preventive | 4.03±0.58 <sup>(1)</sup>   | 8.62±3.25 <sup>(1)</sup>   | 12.98±2.65                |
|                                                            | Control    | 2.46±0.51                  | 1.99±0.68                  | 10.06±4.06                |
| CFU—GM colony number/ $\times 10^5$ BMCs<br>( $n=18-25$ )  | Normal     | 111.23±18.41               | 101.59±13.64               | 108.15±17.42              |
|                                                            | Preventive | 38.91±17.22 <sup>(1)</sup> | 80.23±11.68 <sup>(1)</sup> | 96.95±16.22               |
|                                                            | Control    | 22.11±12.15                | 35.92±13.66                | 101.23±14.86              |
| CFU—S number / $\times 10^5$ BMCs<br>( $n=5-9$ )           | Normal     | 37.80±9.24                 | 36.20±7.74                 | 39.80±5.41                |
|                                                            | Preventive | 8.40±14.22                 | 31.21±5.65 <sup>(1)</sup>  | 48.60±7.85 <sup>(1)</sup> |
|                                                            | Control    | 5.10±5.14                  | 8.60±4.20                  | 10.25±9.35                |

$p<0.01$ , vs control

2.2.2 骨髓有核细胞计数 对照组伤后急骤下降。预防组虽下降, 但仍保持较高水平, 且伤后第 14 天已接近正常值。两组相比, 伤后第 1 天和第 7 天差别非常显著(见表 2)。

2.2.3 骨髓粒单系祖细胞(CFU-GM) 照射后第1天和第7天,CFU-GM均受到明显抑制,而预防组显示了良好的保护作用,与对照组相比,第1天和第7天差别非常显著(见表2)。

2.2.4 骨髓造血干细胞(CFU-S) 对照组照射后的CFU-S一直处于低水平,两组差别非常显著(见表2)。

### 3 讨论

放射损伤是核爆炸及意外核事故时的主要损伤类型之一,且损伤后病情凶险、救治困难,因此如何有效地进行防治仍是当前研究的热点之一。已证实几种抗放药具有一定的抗放和升白作用<sup>[3-8]</sup>,但往往存在副作用较大或临床疗效不理想的问题,如WR-2721用后往往会引起大量出汗、呼吸困难等副作用,而炔雌醇长期使用会出现雌激素活性的副作用等。因此,继续寻求更为高效低毒的辐射防护剂仍是非常重要的研究课题。

本实验通过一系列的动物实验研究,观察了一种新的炔雌醇衍生物-E838对放射损伤的防治效果。实验结果充分证实了E838预防用药能够明显提高照射动物的30d存活率及平均活存时间;对造血功能的研究结果亦表明,E838预防用药对外周血白细胞数、骨髓有核细胞数、骨髓粒-单系祖细胞数及CFU-S数等均能减低因辐射引起的下降幅度。与对照组相比,差异均具有显著性,表明E838对放射损伤具有确切的预防效果,对照射小鼠造血功能也有很明显的保护作用。另外,经本室对E838毒性实验证实(内部资料,另文报道),一次使用50倍有效剂量和长期使用6倍有效剂量均未出现明显的毒性反应,仅在长期使用50倍有效剂量情况下出现雌激素活性的副作用。由此可见,E838是一种新型的高效低毒,并且有效剂量较宽的抗放和升白新药。

每种抗放药都有其最佳给药时间,即用药后能够发挥最大防治作用的时间。本研究对照射前3d、前2d、前1d、照射后当天及照射后1d给药组的防护效果进行了对比观察,发现照射前1-3d给药均获得了良好的防护效果,而照射后给药组的效果则相对较差。表明该药与其它雌激素类辐射防护剂具有类似的特点,即预防效果较好,而治疗作用较差。

### 参 考 文 献

- 1 杨福军,王汝勤,赵云庭等. 中国肿瘤临床,1998,25(11):832-833  
YANG F J, WANG R Q, ZHAO Y T *et al.* Chin J Clin Oncol, 1998, 25(11): 832-833
- 2 张宇光,张辛茹,闫玉军等. 辐射研究与辐射工艺学报,1999,17(4):204-208  
ZHANG Y G, ZHANG X R, YAN Y J *et al.* J Radiat Res Radiat Proces, 1999, 17(4):204-208
- 3 刘本假,叶根耀等. 上海“6.25”<sup>60</sup>Co源辐射事故病人诊断与救治文集,北京:北京科学技术出版社,1994,327-331  
LIU B T, YE G Y *et al.* Topics on diagnosis and treatment of patients in shanghai “6.25”<sup>60</sup>Co source accident. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 1994, 327-331
- 4 张明华,杨如俊,郑昌万等. 中华放射医学与防护杂志,1990,10(5):316-318  
ZHANG M H, YANG R J, ZHENG C W *et al.* Chin J Radiol Med Prote, 1990, 10(5):316-318
- 5 肖明星,郑景熙. 第一军医大学学报,1996,16(1):50-51  
XIAO M X, ZHENG J X. J First Mil Med Univ, 1996, 16(1):50-51
- 6 LIN T, LIN Y, HE S. Cancer, 1992, 69(11):2820-2825

7 Kinnamon K E, Ketterling L L, Ledney G D. Radiat Res, 1980, **82**(1):215—219  
8 France H G, Jirtle R L, Mansbach C M. Gastroenterology, 1986, **91**(3):644—650

EFFECTS OF E838 ON THE SURVIVAL AND HEMATOPOIETIC  
FUNCTION OF RADIATION INJURED MICE

GUO Chaohua<sup>1</sup> ZHOU Jianjun<sup>3</sup> HU Hualing<sup>3</sup> KONG Peiyan<sup>2</sup> ZOU Zhongmin<sup>1</sup>  
ZHOU Yanhong<sup>1</sup> RAN Xinze<sup>1</sup> SU Yongping<sup>1</sup> LUO Chengji<sup>1</sup>

<sup>1</sup> (Institute of Combined Injuries, Third Military Medical University, Chongqing 400038)

<sup>2</sup> (Third People's Hospital, Sapingba District, Chongqing 400038)

<sup>3</sup> (Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038)

**ABSTRACT** To study the effects of radioprotectant —E838 on irradiated mice. Irradiated mice were injected intraperitoneally with E838 before and after irradiation. Then, the survival rate and the average living days of dead animals were calculated. Meanwhile the peripheral blood WBC, bone marrow nucleate cells, CFU—GM and CFU—S were analysed. When used before irradiation, E838 could significantly increase the survival rate and the average survival days of dead animals, and reduce the damage of the hematopoietic system. The results show that E838 has a good preventing effect on radiation injury.

**KEYWORDS** E838, Radiation injury, Hemapoiesis

**CLC** R329