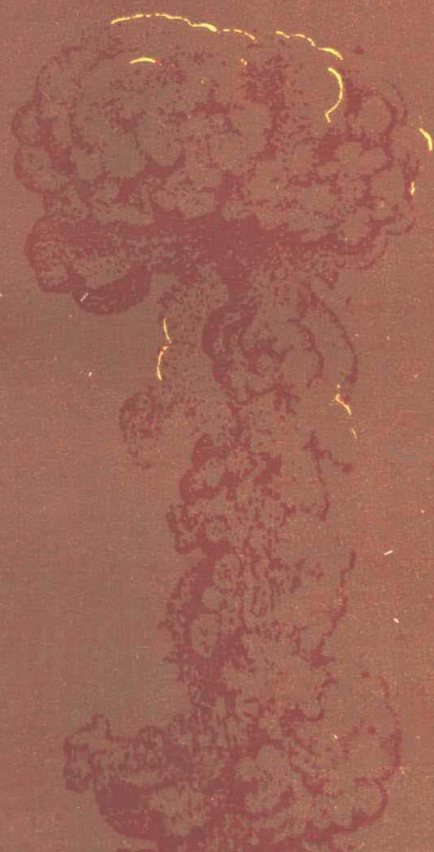


放射损伤 防治药物简介

卫生部卫生防疫司



R979.6
WSB

上海医科大学出版社

FANGSHESUNSHANG FANGZHUYAOWU JIANJIE

放射损伤防治药物简介

卫生部卫生防疫司

江苏工业学院图书馆
藏书章

上海医科大学出版社

责任编辑 冯 晓

放射损伤防治药物简介

卫生部卫生防疫司

上海医科大学出版社出版发行

(上海医学院路138号)

新华书店上海发行所经销

常熟市周行联营印刷厂印刷

开本787×1092 1/32 印张3 字数62,000
1989年6月第1版 1989年6月第1次印刷
印数1—1000

ISBN7-5627-0041-9/R·35

定价 1.05元

前 言

随着核技术的广泛应用和核战争威胁的存在，世界上一些国家对放射损伤的预防和救治都极为重视，先后投入很大的人力、财力进行研究，其中对寻找有效的预防和治疗放射损伤的药物耗资巨大。我国从五十年代开始，组织科研、教学和医疗单位对上万种中药和合成药进行筛选，找到了一些预防和救治放射损伤效果好、毒性较低的药品。这本书里介绍的是其中的一部分。

鉴于我国核能利用的不断发展和放射性同位素及射线技术的广泛应用，在某些情况下需要使用预防和救治放射损伤药物。在核事故应急救治中也需要储备和使用这类药物，为此，出版这本《放射损伤防治药物简介》。为便于大家了解药物的特性和作用原理，对这些药物的动物实验结果、临床试用效果、用途、用法和注意事项等都作了介绍。

这些药物都经过临床使用，但多数还没有正式生产，如果有需要时，可直接与研制单位联系。

此书由中国医学科学院放射医学研究所、上海医科大学放射医学研究所为主编写的，参加编辑的有李志旺、胡璧、宋小英、罗梅初、沈彬源等同志，吴增树、陈子齐、赵云庭、金为翘、翁志根等同志参加了部分工作。

由于没有经验，水平有限，错误难免，请同行和读者批评指正。

卫生部卫生防疫司

目 录

第一章 放射性外照射损伤防治药物

第一节	急性放射损伤预防药物——抗放利·····	1
第二节	急性放射损伤治疗药物——银耳制剂·····	9
第三节	急性放射损伤防治药物——炔雌醇·····	16
第四节	急性放射损伤防治药物——溴酮醚·····	23
第五节	急性放射损伤防治药物——D-高雌酚酮-3-醋酸酯·····	30
第六节	抗放射及升白细胞作用的药物——紫芝多糖·····	37
第七节	治疗白细胞减少的药物——苦参素、氧化苦参碱·····	52
第八节	皮肤、粘膜放射损伤辅助治疗药——甲 ₂ -巨球蛋白·····	58

第二章 放射性内照射治疗药物

第一节	加速稀土、超铀及超钷等核素排出药——促排灵·····	62
第二节	加速稀土、超铀及超钷等核素排出药——新促排灵·····	67
第三节	加速锕系核素促排药——喹胺酸·····	72
第四节	锶-90 促排药——乙酰胺基丙叉二磷酸·····	76
第五节	阻止吸收锶-90 的药——裂叶马尾苈褐藻酸钠·····	78
第六节	阻止吸收锶-90 的药——氢氧化铝凝胶·····	80
第七节	阻止吸收放射性铯的药——普鲁士兰·····	82
第八节	阻止吸收放射性碘的药——碘化钾·····	84

第一章 放射性外照射损伤 防治药物

第一节 急性放射损伤预防药物

——抗放利

“抗放利”是一个较国外已知放射损伤防护药半胱胺(MEA)、胱胺效价高、毒性低的巯基类放射损伤防护药,作用快、合成方法简便,易于保存。

一、药物性质及制剂

抗放利简称DMTD,为无色细针晶,熔点 $174\sim 176^{\circ}\text{C}$,密封保存不失效。临床口服剂型为肠溶胶囊。

二、放射损伤的防护作用

(一) 对照射小鼠和大鼠的防护作用

小鼠和大鼠在一次X线或 γ 线致死剂量照射前从不同途径给药,均有明显的防护效果,可提高照射小鼠和大鼠的存活率 $32\sim 68\%$ (见表1)。

(二) 对照射犬的防护作用

抗放利对犬的放射防护效果见表2。按照前不同方式给药,能明显提高 3.25 和 3.50 Gy 全身照射犬照后30天的存活率 6.2% (45只给抗放利的犬存活犬30只,23只对照犬存活1只),有较好的防护效果。抗放利给药犬放射病极期临床症

表1 DMTD不同途径给药对小鼠的放射防护作用

射线种类及 照射剂量 (Gy)	投药途径	药物剂量 (mg/kg)	照射前 给药时间 (min)	照射后30天内存活率		提高 存活率 (%)	P值
				实验组	对照组		
X 7.00	腹腔注射	250	15	154/284	29/261	43	<0.01
	静脉注射	250	15	35/44	4/36	68	<0.01
	口服	500	30	32/72	6/48	32	<0.01
⁶⁰ Co 9.50	皮肤涂抹	1000	60	34/48*	9/48	52	<0.01

* 溶剂对照:二甲基亚砷小鼠存活(11/48)23%

表 2 DMTD不同途径给药对 $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线致死量照射犬的防护效果

照射剂量 (Gy)	组别	照射前 给药时间	药物剂量 (mg/kg)	照射后30天		血象	
				存活数	存活犬数	白细胞最低值 ($\times 10^6$ 个/L)	网织红细胞再现 (天)
3.25	静脉注射	10min	150	8	6	1700	13.3
	涂抹*	2~3h	二次共500	8	6	894	15.7
	口服*	4~6h	二次共200	8	5	744	24.8
	对照*			10	1	150	29.0
3.50	静脉注射*	10~15min	160	6	6	1750	13.0
	对照*			5	0	415	
	肌注	2h	150	7	5	1157	15~17
	肌注	4h	150	8	2	768	15~17
	对照			8	0	268	

* 照射后辅以抗生素治疗(青、链霉素、四环素等)

状,皮肤、粘膜和脏器出血、感染程度和血象改变均轻于对照犬。图1、图2说明给药犬照射3.50Gy后血象的白细胞、血小

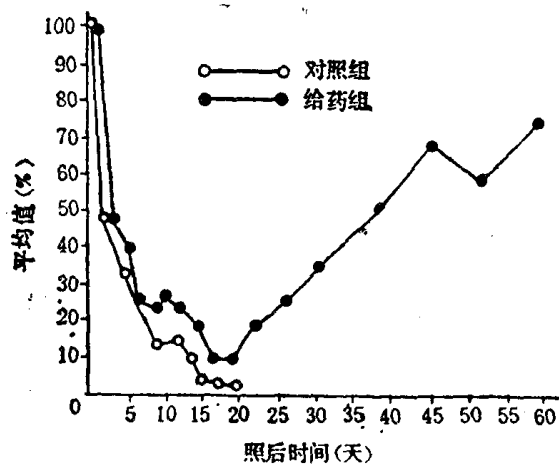


图1 犬在 $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线3.50 Gy照射前15分钟静脉注射DMTD对白细胞数的影响

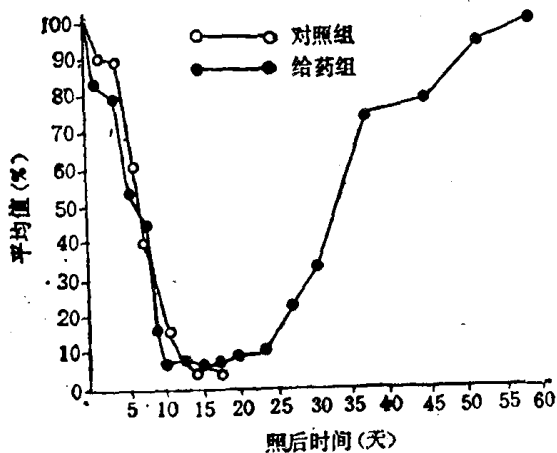


图2 犬在 $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线3.50 Gy照射前15分钟静脉注射DMTD对血小板数的影响

板数虽然都急剧下降,但下降速度较缓慢。给药存活犬一般于照后 20 天血象都开始明显回升,照后 60 天接近正常。

从 3.25Gy 照前给药犬的血浆中巯基浓度测定的结果表明,静脉给药时浓度最高,皮肤涂抹次之,口服较低,分别为 80、50 和 25 $\mu\text{mol}/100\text{ml}$ 血浆。比较经不同途径给 DMTD 时对犬的放射防护效果,以静脉注射效果最好,其次为肌肉注射,皮肤涂抹和口服也都有明显的防护效果。由此可见,照射当时巯基浓度的高低直接影响放射病的预后。

三、药理和毒副作用

(一) 防护作用原理

抗放利对放射损伤的防护作用与药物分子开环水介、释放巯基有一定关系。抗放利可减轻动物造血系统的放射损伤,并加速其恢复。小鼠实验证明,抗放利对骨髓造血干细胞的放射损伤有防护作用;调节照射所致血浆肾上腺皮质激素的变化;预防致死剂量照射所致血液和脾组织中 5-羟色胺水平的急剧下降。

(二) 药物毒性实验

经不同途径一次给小白鼠投予不同剂量的 DMTD,观察其毒性反应,并记录 7 天内的存活情况。测定 DMTD 腹腔注射、肌肉注射和口服时 $\text{LD}_{50}(7)$ 分别为 560 ± 14 , 470 ± 38 和 $1092 \pm 22 \text{ mg/kg}$ 。将腹腔注入 DMTD 的 $\text{LD}_{50}(7)$ 与相同给药条件下的 MEA 和 AET 作比较,并将结果换算成 mmol/kg 。三个化合物中以 DMTD 的毒性为最低(见表 3)。

以 DMTD 50、100 和 150 mg/kg 三个剂量给每个剂量组 3 只犬 1 次静脉注射,给药后 1 小时血浆巯基浓度($\mu\text{mol}/100\text{ml}$ 血浆)分别为 20、86.5 和 100。观察给不同剂量药物的毒性表

表3 DMTD、AET、MEA给小鼠一次腹腔
注射的急性毒性(LD₅₀)比较

药物名称	分子量•	LD ₅₀ (7)	
		mg/kg	mmol/kg
DMTD	154	560±14	3.63
AET	281	520±11	1.85
MEA	114	390±12	3.42

•各为相应盐的分子量

现, 50 mg/kg组有1只犬轻微呕吐; 100mg/kg组2只犬呕吐、心率加快, 1只犬尿蛋白阳性; 剂量增至150 mg/kg, 3只犬都有多次剧烈呕吐、心率加快, 个别有心律不齐, 给药后2小时血清谷丙转氨酶(SGPT)开始明显升高, 超过给药前平均值的一倍以上, 至给药后24小时仍未恢复。血液二氧化碳结合力也降低, 但不低于正常值的50%, 至24小时时接近正常。给药后24小时处死动物, 作病理形态学观察, 仅在150mg/kg组内发现肝细胞和肾曲管上皮细胞有轻度空泡变性, 其他未见异常。

给幼龄小鼠日剂量100和200mg/kg, 成年鼠日剂量63、125和250mg/kg, 每周5天口服DMTD连续4周。各剂量组内(每组10~20只小鼠, 雌雄各半)生长曲线与对照组无差别。心、肝、肾、脾、胃、小肠等均未见异常变化。

四、³⁵S-DMTD的吸收、分布和排泄

³⁵S-DMTD示踪实验结果表明: 小鼠腹腔注射³⁵S-DMTD后7分钟血中放射性浓度最高, 30分钟后急剧下降,

6小时接近本底水平。组织中放射性分布依次为:血液>肝>肾>脑>十二指肠>肺>脾>睾丸>胸腺>股骨>淋巴结>肾上腺。服药后24小时有95%以上放射性排出体外,大鼠腹腔注射 ^{35}S -DMTD后血液中放射性变化曲线与小鼠类似。口服时血液中放射性上升缓慢,4小时达峰值,以后缓慢下降,10小时接近本底。

大鼠在乙醚麻醉下行胃幽门结扎术后,向胃内灌注 ^{35}S -DMTD $2.6 \times 10^4 \text{Bq/g}$ ($0.7 \mu\text{Ci/g}$),给药后3小时内血液及组织中放射性很低。而经十二指肠给药 $1.85 \times 10^4 \text{Bq/g}$ ($0.5 \mu\text{Ci/g}$),血液及组织中都出现较高放射性,这表明药物主要在肠道吸收。

五、临床试用研究

171例健康人和肿瘤患者试服抗放利日剂量500~600mg,累积量最高达15g。未见明显毒副作用和肝、肾功能的改变,仅个别病例有轻度恶心症状。

我们在华西医科大学附属医院及北京日坛医院选用放疗、化疗和肿瘤病人共158例。预防组主要选择深部放射治疗的食管癌和肺癌病人,于放疗前1小时口服普通胶囊500mg,或于照前2小时口服肠溶包衣片400mg。治疗组病种较多,都是在放疗、化疗中或经放疗、化疗后白细胞减低的病人。每天服药500~600mg,每天分2至3次口服,每周服药5天。结果预防组病人用药后与对照组病人在放疗反应上比较没有明显差别,食管癌病人给药后白细胞总数较相同照射累积量的对照组略高,而与肺癌病人相比差别不大。我们对治疗组中34例因放疗所致白细胞低下的肿瘤患者,用DMTD治疗,服药后每周计数白细胞总数1~2次,多数病例在用药后1~2

周奏效,使放疗得以继续。以一组病人为例,放疗中白细胞平均值降至 $2.633 \pm 1.44 \times 10^9/L$,口服DMTD600mg/d,共5天(此时多数病例放疗暂停),服药1周后白细胞数升高,为原始水平的158%。在停药恢复放疗的条件下,第2、3、4周白细胞数为原始值的161%、140%和162%。照射累积量达7433 R时,白细胞总数仍保持在 $4.0 \times 10^9/L$ 以上。

抗放利对于肿瘤放疗、化疗的疗效没有影响,小鼠实验证明,它不仅不减低 S_{180} 、EAC和 L_{615} 的放射敏感性,而且对 S_{180} 和EAC似有抑制肿瘤和增加放射敏感性的作用。

六、使用说明

(一) 使用说明

抗放利结晶密封保存,临用时装于普通肠溶胶囊内口服。

抗放利作为急性放射损伤防护剂,于受照前30分钟至1小时口服400mg,根据需要,间隔1小时可再服200mg。

抗放利也可用于防治因放疗、化疗所致肿瘤患者白细胞低下。预防用药可于每次放疗前30分钟至1小时口服400mg。治疗用药时每天3次,每次200mg。用药累积量不超过15g。

(二) 禁忌症

肝、肾功能不正常者和孕妇禁用。

七、研制单位

中国医学科学院放射医学研究所。

该药1978年经中国医学科学院主持通过专家鉴定,获全国科学大会重大科研成果奖。

第二节 急性放射损伤治疗药物

——银耳制剂

银耳(*Tremella Fuciformis* Berk)是传统的中药。银耳制剂(简称银耳)是银耳菌种深层发酵培养的产物。银耳对致死剂量(LD_{90/30})照射的小鼠、犬及猕猴均具有显著的预防和治疗作用,对放疗、化疗病人和其他原因引起的白细胞减少症也有良好的治疗效果。本品对上述适应症具有显效、无毒和价格低廉等特点。

一、药物性质及制剂

(一) 药物主要理化性质

本药为米黄色絮状物,水悬液呈粘稠不透明液状,有微腥味。

(二) 制剂

1. 银耳制剂的制备:银耳发酵液加热煮沸,离心除去不溶性杂质后,用胰酶消化,除去蛋白质,再用阳离子[H]型交换柱和阴离子[OH]型交换柱纯化,然后冻干,得米黄色絮状物,即为银耳制剂。

2. 银耳制剂的剂型

针剂:银耳制剂用生理盐水配成2.5%乳状混悬液,调pH7.4~7.6,水浴消毒后备用。犬照射后6、24和48小时各肌注1次,剂量为15mg/kg。

胶囊型:将已制备好的银耳提取物干粉制成胶囊型,每粒胶囊含银耳多糖0.5g或0.25g,每次1g,每天2~3次(口服)。

二、对放射损伤的治疗作用

(一) 对犬的抗放效价

银耳对雄性犬受3.0~3.2Gy γ 射线照射后6、24和48小时各肌肉注射一次,其效果如下:

1. 单用银耳能提高3.0和3.2Gy全身照射犬存活率分别为56.9%和30.8%(见表4)。

表4 银耳对3.0~3.2Gy γ 射线照射犬存活率的影响

实验批号	照射剂量(Gy)	给药组		对照组		提高存活率(%)
		实验数	存活数	实验数	存活数	
I	3.0	5	3	5	1	56.9
II		5	3	5	0	
III		8	5	8	0	
IV		5	3	7	0	
I	3.2	10	3			30.8
II		10	5	15	1	
III		10	4			
IV		10	3			

2. 银耳伍用16- α -溴代-雌酚酮-3甲醚(简称溴酮醚)能进一步提高经3.0Gy照射犬存活率达72.9%,3.2Gy照射条件下其疗效为70%(见表5)。

3. 银耳伍用溴酮醚合并简单抗感染药物,还能提高4.0Gy照射犬的存活率。治疗组7只存活5只,对照组7只全部死亡。

表 5 银耳伍用溴酮醚对3.0~3.2Gy射线照射犬存活率的影响

实验 批号	照射 剂量 (Gy)	给药组		对照组		提高存活率 (%)
		实验数	存活数	实验数	存活数	
I	3.0	5	4	5	1	72.9
II		4	2	5	0	
III		9	8	8	0	
IV		8	6	7	0	
I	3.2	5	5	5	0	70
II		5	3	5	1	
合 计		36	28	35	2	72.1

(二) 对猕猴急性放射损伤的疗效

猕猴照射6.0Gy后,单用银耳(用药条件同犬),也有良好的治疗作用。治疗组7只存活4只,对照组6只全部死亡。

三、药理学研究

(一) 银耳对动物造血功能的影响

1. 银耳对急性放射损伤的小鼠、犬和猴的造血功能有改善作用,表现为照射后白细胞数下降较缓慢,恢复较早。小鼠照射8.0Gy前给药,照后9天脾脏的造血灶数(CFU-S),骨髓有核细胞数、³H-TdR渗入骨髓和脾脏量显著高于对照组。银耳对造血基质也有明显的保护作用。

2. 银耳对肿瘤化疗药物引起的小鼠白细胞减少有升高作用。观察给药前后应用银耳200~250mg/kg对小鼠白细胞和骨髓细胞计数的影响。实验结果表明,预防给药不能达到完全保护骨髓造血细胞作用,但能减轻损伤的程度;治疗给药,

可使白细胞数提前恢复。

3. 银耳对家兔的升白作用 正常家兔一次肌肉注射银耳15mg/kg,在给药后2~48小时白细胞数均有升高,48小时达到高峰($P<0.05$)。

(二) 银耳对改善照射动物造血功能机理的探讨

1. 对造血细胞数的影响 正常小鼠注射银耳后1小时,白细胞数一过性升高,6小时后恢复正常,其后11天内一直维持正常水平。股骨骨髓细胞数在给药后1天明显下降,这种低水平至少维持10天。照射小鼠给银耳后股骨骨髓细胞在第1周内也低于照射对照组,但以后由于上升较快,可赶上或超过对照组。

2. 对调节造血的体液因素的影响 为了解银耳促进照射小鼠造血恢复的作用是否通过体液因素而实现,用血清集落刺激因子CSF和CIA测定法以及扩散盒培养法对它进行了研究,腹腔注射2mg银耳后2小时,小鼠血清中CSF水平显著升高,6小时达高峰,24小时接近正常,3~7天略低于正常对照组。下降可能是血清中存在CIA之故。因为将给药后3天的血清与CSF处于高峰期给药后4小时的血清混合时,可见前者对后者的CSF活性有明显的抑制作用。每天给银耳4mg,连续4天后血清抑制活性更为明显。

可以设想,银耳对机体造血机能,首先引起短暂的刺激作用,随之进入抑制状态,降低造血细胞的辐射敏感性,有利于照射后造血功能恢复。

(三) 银耳对机体非特异免疫功能的影响

10只猕猴肌注银耳后可见T、B淋巴细胞增多,淋巴细胞转化率明显升高,免疫球蛋白IgG、IgA和血清总补体滴度显著升高。小鼠、兔和犬的实验资料说明,银耳能刺激网状内皮