

辐射防护药及其 作用机制

J·C·利夫西
D·J·里德 著
L·F·亚当森

中国科学技术出版社

前 言

本书对辐射的生物效应、影响辐射抗性的各种内在因素、辐射药物防护的理论及作用机制、有效的辐射防护药及其化学结构与活性的关系、辐射损伤的治疗、对今后辐射防护药研究工作的建议等方面作了较全面、系统的阐述，并附有国际上对本领域进行研究的主要人员、机构及研究课题等。可供有关的科研教学人员，医学、生物学和防化部门工作者参阅。

本书译者和校者有（依姓氏笔画为序）：王培仁、汤仲明、刘秀文、许锦良、宋书元、范伟、郑思新、唐仲雄、高沛永、黄明欣、景浩、赛扬、戴昌世等。

译校者

1989年6月

序

我对被邀为《辐射防护药及其作用机制》的中译本写前言感到荣幸。由于参考文献目录是几年前编制的，所以未能包括关于化学防护机制的较新工作，且在过去几年中本领域的一系列相应概念并无重大改变。化学防护仍然需要在药物的发现（一个似可由传统药物的科学试验获益的领域）和新的已被确认的防护化合物的机制两个方面有高质量的研究。我希望本书中译本的出版，有助于中国同事们考虑其研究工作的新途径。

John Livesey

西雅图，华盛顿州，美国

1989年3月

(黄明欣 译)

目 录

第一章 辐射对生物学系统的效应	(1)
第一节 引言	(1)
第二节 辐射的类型	(1)
第三节 电离辐射在原子和分子水平上的效应	(1)
一、能量转移方式	(3)
电离	(3)
激发	(3)
碰撞	(3)
间接能量转移	(4)
二、重要的变项	(4)
辐射的类型	(4)
粒子的速度	(5)
波长	(5)
线性能量转移与相对生物效应	(5)
剂量	(5)
剂量率	(5)
组织和照射野	(6)
修饰剂	(6)
三、临界辐射靶	(6)
核酸	(6)
膜	(8)
酶	(9)
第四节 电离辐射在功能和整体水平上的效应	(9)
一、细胞活存曲线和细胞失活模型	(9)
靶子学说	(10)

修复学说	(10)
二、对细胞分裂和分化的效应	(11)
染色体畸变	(11)
突变	(11)
畸形形成	(11)
致癌作用	(12)
三、急性辐射综合征	(12)
骨髓综合征	(12)
胃肠综合征	(12)
中枢神经系统综合征	(12)
四、电离辐射对生物系统的效应	(12)
第五节 紫外辐射对生物系统的效应	(13)
第六节 非电离辐射对生物系统的效应	(14)
一、非电离辐射的类型	(14)
二、电离和非电离辐射效应之间的比较	(14)
第二章 影响辐射抗力的各种内源性因素	(17)
第一节 水	(17)
第二节 氧效应	(21)
一、定义和历史	(21)
二、氧的增效比	(21)
三、氧增敏作用的特征	(22)
(一)对氧浓度的依赖性	(22)
(二)氧效应的时相性	(23)
1.辐照前氧效应	(23)
2.辐照后氧效应	(24)
四、氧效应的机制	(25)
第三节 内源性辐射防护物质	(27)

一、硫醇类	(27)
(一)谷胱甘肽(GSH)的生物合成和调节	(27)
(二)硫醇类和自由基反应	(32)
1.硫中心自由基的形成	(32)
2.硫中心自由基的反应	(35)
(三)硫中心自由基反应的总图解	(36)
二、维生素和抗氧化剂	(38)
第四节 竞争模型	(40)
第三章 化学辐射防护	(44)
第一节 细胞辐射防护系统对化学调节 的生理反应	(44)
一、一般概念	(44)
二、细胞的辐射防护系统	(45)
(一)“隔室”作用	(45)
(二)氧化还原循环	(48)
第二节 辐射防护的理论	(53)
一、自由基清除	(53)
二、供氢给靶自由基	(54)
三、混合二硫化物的形成	(54)
四、内源性辐射防护剂的释放	(55)
五、生化休克	(56)
六、低氧	(57)
七、低温	(58)
第三节 辐射防护剂作用的生物化学机制	(58)
一、阻止或减少辐射剂量	(58)
(一)生物学组织的物理屏蔽	(58)
(二)给予阻断药物或螯合剂	(59)

二、反应产物形成的抑制	(59)
(一)心血管低氧	(59)
(二)化学的 / 生物化学的低氧	(61)
三、辐射引起的活性物质的解毒	(64)
(一)自由基清除	(64)
(二)供氢给靶自由基	(66)
(三)从“氧化性应激”加强防护作用	(68)
四、靶的稳定化	(69)
(一)与 DNA 结合	(69)
(二)混合二硫化物形成	(71)
五、恢复或修复过程的加强或保护	(73)
(一)辐射损伤的恢复	(73)
(二)辐射损伤结构的修复	(74)
第四章 辐射损伤的治疗	(76)
第一节 胃肠道功能紊乱的治疗	(76)
第二节 造血功能恢复期生理性支持	(77)
干扰素	(77)
组织提取物	(78)
内毒素和内毒素多糖	(78)
激素	(79)
其他药物	(79)
第三节 增加 DNA 的正常修复过程	(80)
硫醇	(82)
外源性酶类	(82)
其他药物	(83)
第四节 总的原则	(83)
第五节 摘要	(83)

第五章 对今后工作的建议	(85)
一、脉冲辐射分解	(85)
二、蛋白质巯基及混合双硫化物	(85)
三、有辐射防护作用化合物的代谢和分布	(86)
四、DNA 修复的诱导	(87)
五、自由基接受剂对谷胱甘肽辐射分解 产额的影响	(88)
六、巯基辐射防护剂的毒性	(88)
附录 A: 正在进行的化学辐射防护研究	(90)
一、主要课题和当前主要的研究人员	(90)
辐射损伤: 基本性质和机理	(90)
辐射抗性 / 敏感性: 基本性质和机理	(91)
辐射抗性 / 敏感性: 温度效应	(91)
辐射抗性 / 敏感性: 氧效应	(91)
辐射抗性 / 敏感性: 其他化学调节作用	(91)
辐射修复 / 恢复过程: 基本性质与机理	(91)
辐射修复 / 恢复过程: 化学调节作用	(92)
辐射防护研究中的方法学研究	(92)
二、有关化学辐射防护领域的研究题目	(92)
附录 B: 一些显示辐射防护活性的化合物	(126)
一、结构—活性关系	(127)
(一) 碳链	(127)
(二) 巯基	(128)
(三) 氨基	(128)
(四) 其他化合物	(130)
二、化合物表	(131)

第一章 辐射对生物学系统的效应

第一节 引言

本章介绍有关辐射和生物学系统辐射损伤的一般性术语和概念。第二章对辐射防护和辐射防护剂作较详细的讨论。辐射致敏作用和非电离辐射效应的有关问题仅涉及到和电离辐射的化学防护有关的范围。本章许多资料来源于 Dertinger 和 Jung 和 Pizzarello 和 Witcofski 发表的一般放射生物学的综述性文章。

第二节 辐射的类型

表 1 列举本书有关的辐射类型。带能量粒子和某些电磁波谱（宇宙线、 γ 和 x 线）通常被称为电离辐射。当这些类型的辐射穿过生物学组织（或其他物质），沿着穿过的轨迹的一些中性原子转变成离子。在电磁波谱的另一端是微波和射电波，为非电离辐射。紫外线波长在频率上和生物效应上，均位于电离辐射和非电离辐射之间。

第三节 电离辐射在原子和分子水平上的效应

当电离辐射穿透生物组织时产生物理和化学的损伤，这

是由于辐射能量转移到组织的结果。首先组织与辐射的相互作用是在物理水平上（能量转移到某些组织成分）的效应，紧接着是在物理化学、化学和生物学水平上的次级和更高层的效应。这些阶段需要的相对时间的数量级大约是：物理为 10^{-13} 秒，物理化学为 10^{-10} 秒，化学为 10^{-6} 秒，生物学为数秒到数年。

表 1 辐射源的一些类型

辐射类型	来源	电离 / 非电离
颗粒的		
电子(β^- 粒子)	放射性衰变	电离
正电子(β^+ 粒子)	放射性衰变	电离
质子	回旋加速器	电离
	Van de Graff 发生器	
中子	核裂变,回旋加速器	电离
氦核(α 粒子)	放射性衰变	电离
重元素的核	粒子加速器	电离
电磁的(波长)		
宇宙线(5×10^{-5} nm)	星群	电离
γ 线(5×10^{-4} – 1.4×10^{-1} nm)	放射性衰变	电离
x 线(1×10^{-2} –10nm)	x 线机	电离
紫外线(~ 280 –400nm)	太阳光,人造光源	居间的
微波(~ 0.3 –300cm)	无线电,电视	非电离
	其它发射机	
	其它人造电磁场	
无线电波(> 1.3 cm)	通讯系统,宇宙	非电离

不论人们考虑直接作用（进入的粒子或光子的能量最终

被 DNA 或其它生物功能分子所吸收，其结果是这些分子的化学变化) 还是间接作用 (通过扩散的离子和自由基中介的吸收和转移，将有损伤作用的能量转移到生物分子上)，引起辐射损伤的基本原因是相同的：即破坏性的光子和 / 或带能量的亚原子粒子能量的吸收。

一、能量转移方式

尽管一些能量转移的发生是通过直接与原子核相碰撞，但大部分情况下，主要的能量转移是通过沿辐射轨迹上原子的轨道电子被击出或激发。低质量粒子的轨迹是不规则的，例如电子，因为这些粒子与基质中的电子相撞发生扩散和偏转。

电离：在电离情况下，带有能量的粒子 (或光子) 在其轨迹上将电子从原子击出而产生正负离子对。这是电离辐射 (包括粒子的或电磁的) 的能量转移到生物组织的主要方式。水是最常被击出电子的分子，因为它在大多数生物学组织中占优势。所产生的“水自由基”是将吸收的辐射能量重新转移到生物分子的主要因素。

激发：除电离之外，带能量的粒子或电磁辐射能量的相当大的一部分是消耗于电子的激发。在这一过程中，靶原子的外层电子吸收足够的能量以跃到较高能级，但是保持与原子结合。

碰撞：x 线、 γ 线、紫外射线和带电粒子主要与拦截原子相互作用而击出或激发这些原子的轨道电子。中子辐射的能量主要通过核直接碰撞被吸收，引起带有碰撞中子转移动能的分裂碎片 (如中子，质子或 α 粒子) 的击出。在生物组织中，因为氢原子的富集，这种碰撞的最常见结果是产生高速的质子 (氢核)。高能光子也可产生核的衰变。光子或

电子也可与靶核相互作用产生次级 x 线辐射。

间接能量转移：无论辐射能最初是通过电离激发或碰撞吸收，能量可以再次转移给其他原子或分子，而产生自由质子、电子、离子、自由基或光子等次级产物。由于释放或吸收粒子，靶核的碎片变得不稳定，导致释出带能量的粒子流，也是构成次级离子产物的一部分。

在能量吸收过程的产物中，自由基具有特殊意义。自由基是带有一个不成对轨道电子的原子，氢原子是最简单的例子。自由基比离子对的寿命长，并有与另一原子强反应的可能性，这是通过它的未配对电子与其他原子的电子配对，通过释放它的未配对电子给其他原子，或者通过从其他原子上捕获电子。这些相互作用又造成更多的离子或自由基。大多数辐射对机体分子的损伤与这种继发性自由基相互作用的链式反应有关。

二、重要的变项

当电离辐射穿过组织时，发生的效应的性质取决于多种因素的复合。一些最有意义的因素如下。

辐射的类型。辐射和组织相互作用的结果受辐射是粒子的还是非粒子的影响，如果是前者，还受带能量的粒子的大小和电荷的影响。例如，中子不被负电荷或质量小得多的相遇电子所减速或折射，它们的能量更大的可能是通过直接的核碰撞而被吸收。另一方面，较小的带电粒子 β 线的能量大部分在与轨道电子的电离或激发的相互作用中消耗。粒子加速器重离子的相互作用受它们的电荷和质量的影响。粒子的电荷越高，它的相互作用的频率越高，并且沿着它的径迹产生的离子密度越大。没有质量的紫外线，x 和 γ 线的能量是通过光子 / 电子碰撞而被转移的，由这种辐射产生的生物

学损伤几乎完全归于自由基和离子的作用。

粒子的速度：沿着电离了的粒子的径迹产生离子的密度受它的速度影响。它的速度越慢，每毫米径迹产生的离子数量越大。正是这一原因，随着能量转移的增长，粒子逐渐变慢，沿着粒子径迹的电离密度不断增加。最为丰富的离子产生正好出现在粒子进入静止之前。

波长：对于非粒子辐射，它的能量越大（即它的波长越短），它在组织中造成损伤性能量转移的可能性越大。

线性能量转移与相对生物效应：线性能量转移，或 LET，是测定任何电离辐射每微米径迹释放的能量（通过任何机制）的尺度和预测生物学损伤水平的指标。高 LET 比低 LET 辐射的生物学损伤大，照后恢复也慢。LET 部分地由上述的变量决定：它随着粒子辐射的动能水平（速度和质量）和电荷以及电磁辐射的波长而变化。因为粒子的速度沿着粒子径迹不断减低，LET 也不断改变，随着粒子减慢而增加，直到粒子进入静止状态它亦突然降为零为止。由于 LET 随着辐射类型的不同而变化，生物学效应有时以相对生物学效应（RBE）来表示，它是某一辐射造成的生物学损伤与作为标准的辐射（通常为 γ 线）造成的生物学损伤之比。

剂量：电离辐射的生物学损伤随剂量的增加而增加（即辐射能的吸收量）。吸收剂量的标准单位包括：

拉德（R）（每一克组织吸收 100 尔格），

戈瑞（Gy）（等于 100 拉德，或每千克基质 1 焦耳），

雷姆（rem）（按所考虑的辐射性质加以校正的拉德数）。

希弗特（sievert）（100 雷姆）。

剂量率：当给予（吸收）某一剂量时，生物学损伤的程

度也可随剂量率变化而变化，尤其是低 LET 辐射。正如下面将讨论的生物组织具有修复电离辐射的亚致死损伤的某些能力。对于低 LET 辐射（倾向于对细胞产生亚致死性的损伤）和低剂量率或分次照射，修复机制可能在一定程度上对抗发生的辐射损伤；反之，在低 LET / 高剂量率时，修复能力可能被压倒。对于高 LET 辐射，损伤后不可修复的可能性较大，剂量率的影响较小。

组织和照射野：一些组织比其他一些组织敏感，增殖细胞（如：造血干细胞）比非增殖细胞敏感。染色体形成期最敏感，而 DNA 合成开始时具有相对抗性。一些类型的损伤产生于较低的剂量，而对某一效应所需要的剂量随被照射的组织或机体的比例（“照射野”）而不同。辐射抗性还有遗传学成分。例如，一些微生物比其他微生物具有大得多的辐射抗性。修复能力是造成组织或机体敏感性不同的许多因素之一。

修饰剂：对电离辐射的放射生物学反应的修饰剂必须包括在决定辐射损伤性质的变项中。增敏剂（如氧）和防护剂（如谷胱甘肽、维生素 E）可能同时存在。修饰剂存在的净效应由存在的修饰剂的类型、浓度和相对效力决定。这些论题将在第二章充分讨论。

三、临界辐射靶

在放射生物学领域，很多研究致力于识别那些失活后导致细胞死亡的临界辐射靶。但对这一问题的最近观察表明，关键因素可能是几个靶子之间作用的综合。

核酸：一系列证据表明，DNA 对辐射损伤是一个临界靶。而其他分子和结构，如酶和膜，可以受辐射损伤，但 DNA 的损伤似乎更会给机体造成不良后果。辐射引起一个

DNA 分子损伤在理论上可造成细胞的死亡，整个机体的死亡（如果损伤是致癌的）或者是损伤细胞或机体的后代的严重异常（如果损伤是致突变的）。人们不能设想在非核酸分子或结构中的单一损伤有如此重大意义的效应。

认为 DNA 是电离辐射的临界靶分子的理由在 Dertinger 和 Jung 专著中有简要的概括。也许最有说服力的证据是辐射敏感性（在病毒、细菌、酵母、培养细胞和植物）与 DNA 含量相关，而不是与细胞大小或某些其他变项相关。

电离辐射引起 DNA 物理 / 化学和功能特性的改变。辐射产生的自由基和离子通过多种方式在化学上破坏 DNA 分子。水辐射分解产生的氢原子作用于嘌呤和嘧啶碱基上的双键，由此可改变 DNA 结构。在有氧条件下，氢氧自由基作用于 5-6 嘌呤双键，产生不稳定的羟基过氧化物。水辐射分解产生的自由基（氢和羟基自由基和水合电子）也作用于 DNA 的脱氧核糖基组分，引起链的断裂。其他化学效应包括氢键的破裂引起构象的改变，DNA 与 DNA 或蛋白质的交联和碱基的释出。

也已看到辐射引起 DNA 降解在机能上的证据。不仅在 DNA 媒介的突变产生，胎儿缺陷、细胞分裂抑制和肿瘤（见下文），也包括 Dertinger 和 Jung 所总结的 DNA 其他一些基本功能的丧失。这些效应包括辐射引起的 DNA / RNA 合成的减少或停止，照射噬菌体感染力的丧失，细菌转型能力的丧失。当与 DNA 或 RNA 聚合酶保温时，受过照射的 DNA 作为核酸合成引物的功能的降低与照射剂量有依赖关系，在受照 DNA 和信使 RNA 之间离体杂交作用降低，在细菌中酶诱导能力的丧失，以及病毒的失活。

也已证明，电离辐射也能破坏 RNA 在完整细胞和不含细胞的制备物中的功能。信使 RNA，转移 RNA 和核糖体 RNA 的功能被抑制，正如 Dertinger 和 Jung 简要综述的那样。但是，用功能参数衡量 RNA 的辐射抗性高于 DNA，转移 RNA 抗性高于信使 RNA。这些敏感性的相互关系可由核酸分子的相对大小（靶子的大小）来解释。多数作者认为，辐射引起的细胞死亡的关键因素是干扰了 DNA 的功能，其根据之一就是这一相对敏感性。

膜：一系列证据表明，辐射损伤膜和膜功能。对膜和模型膜的脂类过氧化反应一些单位已有报道。照射酵母细胞显示出在没有影响存活的情况下氨基酸流入增加和膜硫氢基的丧失。Dertinger 和 Jung 认为在原胚肠形成阶段胚胎细胞辐射敏感性的增加是由于一种细胞膜的效应。Jozwiak 报告照射系红细胞渗透脆性增加。Schuurhuis 表明 x 线照射人红细胞或其外壳引起一些膜蛋白交联和细胞形态的改变。

模型膜或细胞膜脂类过氧化和机体辐射敏感性之间的关系还没有很好地确立。通过改变膜类脂的成分说明这种关系的尝试已产生某些模棱两可的结果。多聚不饱和脂肪酸 (PUFA) 掺入小鼠成纤维细胞膜不能改变这些细胞的辐射敏感性；虽然在这一试验中没有测定脂类过氧化反应，却观察到当细胞加入花生四烯酸时膜的流动性显著下降。同样，原核体莱氏无胆甾原体的细胞，当生长在存在或缺乏高浓度的二亚油酰卵磷脂中，在空气中 37℃ 受 5Gy/min 照射都出现类似的辐射活存特性。当这些条件对于模型膜脂质过氧化的发展最适宜时，这些细胞的抗氧化保护作用足以防止产生明显的脂类过氧化反应。

在细胞膜上存在修复酶和核酸酶意味着自由基对膜的损

伤能干扰修复，并提供一个推理，认为膜是重要的辐射靶。Bacq 和 Alexander 提出相当一部分辐射效应可归因于细胞膜损伤。然而，目前放射产生的膜损伤的证据不能表明这些损伤具有主要意义，除非照射水平高于出现关键性的 DNA 损伤。在很高照射剂量时，对膜通透性的早期效应，例如大分子进入血管空隙可能威胁生命。

酶：Zajac 等人报告表明，在照射微粒体中酶活性降低，正如 Singh 等综述的那样，一些酶是抗辐射的，一些则被抑制，一些则被激活。虽然有几篇报告认为核酸聚合酶可能是导致细胞死亡的重要的靶，到现在为止尚没有明确的证据表明酶失活是辐射损伤的关键环节。

第四节 电离辐射在功能和整体水平上的效应

一、细胞活存曲线和细胞失活模型

剂量足够时，电离辐射杀死细胞或停止其增殖。目前许多有关辐射对生物组织损伤机制的理论，是基于哺乳动物细胞组织培养中辐射引起细胞失活的观察。使用这些实验体系使研究者能够测定在一定实验条件下杀死细胞的比例。从细胞活存比例（用对数坐标标绘）与剂量（用线性标度）的关系曲线的斜率和形状，可以获得有关辐射损伤机制的各种推论和假设。

这种常常（但不是总是）看到的曲线的特征之一被称为“肩区”，曲线在高于某一临界剂量范围时，其斜率突然变得陡峭。这“肩区”（表明存在一个“阈”剂量，低于这一阈剂量细胞对辐射致死效应有较大抗性）必须与辐射引起细胞失活