

# 医学参考报

## 放射医学与防护频道

### Radiological Medicine and Protection

Number 03

#### 执行主编介绍



陈英 研究员

军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员，博士生导师。世界卫生组织(WHO)全球辐射应急生物剂量实验室网络及国际原子能机构(IAEA)辐射生物剂量研究协调项目的中国代表，中国环境诱变剂学会理事，环境风险评价与致癌专业委员会副主任委员，中国毒理学会放射毒理专业委员会副主任委员、常委。《医学参考报-放射医学与防护频道》副主编，《辐射研究与辐射工艺学报》、《辐射防护》等杂志编委。主要从事辐射事故应急与辐射生物剂量学研究。多次参与国内外重、特大辐射事故(包括福岛事故)的医学应急处理，获得军队科技进步一等奖1项，二等奖1项，国防科技进步三等奖3项，部级科技进步三等奖4项，国家发明专利3项。国内外核心期刊发表研究论文100余篇(其中SCI论文23篇)，参编专著9部，培养硕、博研究生20余名。是军队核应急救援专家组、国家放射卫生技术评审和北京市优秀青年科技人才评审专家组成员。

#### 导读

成像流式细胞仪识别单条染色体的基础及在放射生物剂量计中的应用

2版

基于在体牙齿ESR测量的电离辐射剂量评估方法

4版

切尔诺贝利事故病人循环造血祖细胞

6版

氨磷汀的双重作用

8版

## 放射生物剂量学研究的前沿问题

军事医学科学院放射与辐射医学研究所放射毒理与辐射危害评价研究室 王治东

放射生物剂量学是放射医学的重要组成部分，主要研究内容是：根据电离辐射在受照者体内产生的某些生物学变化来确定其接受的放射剂量。对于某种生物剂量测定体系则称之为放射生物剂量计。放射生物剂量计的主要应用包括事故后早期为受照人员提供受照剂量和预测受照者远期健康效应。日本福岛核电站事故的发生为核电发展敲响警钟，也对放射生物剂量学研究提出新的挑战。本文浅谈放射生物剂量学研究的几个前沿问题。

### 1. 细胞遗传学方法的技术标准化和自动化分析是新的方向

染色体畸变(双着丝粒和着丝粒环)作为放射生物剂量估算技术得到国内外多起事故的验证，被认为是放射生物剂量估算的金标准方法。对于 $\gamma$ 射线、X射线等低LET射线照射而言，染色体畸变分析在0.5~5Gy(也有报道为0.1~6Gy)范围内具有很好的剂量依赖关系。双着丝粒和着丝粒环在健康本底中的水平很低，照射后出现明显的增加，而且在照射后4周内相对稳定，不会出现明显的下降。随着CB法双核淋巴细胞微核分析技术和化学法早熟凝集染色体分析技术的成熟，淋巴细胞微核分析和早熟凝集染色体技术成为染色体畸变分析技术的有效补充。包括本实验室在内的国内多家放射生物剂量学实验室已经建立相应的细胞遗传学生物剂量估算技术。

现有的几种细胞遗传学技术在检测剂量范围上可覆盖0.1~25Gy的剂量范围，可以满足大多数事故病人的剂量估算。在细胞遗传学技术的研究方面，应该重点解决细胞遗传学技术检测通量低的问题，以应对大批量核与辐射伤员的剂量估算。可从两个方面开展相关工作：①建立放射生物剂量实验室网络。通过制定规范、统一的技

术标准、操作流程，以及定期在不同实验室之间进行比对演练，实现不同实验室之间数据共享。目前WHO、IAEA已经建立国际性的放射生物剂量实验室网络，其中以欧美国家较为完善，亚洲日本、韩国也建立了本国的网络。②开展细胞遗传学检测技术的自动化研究，包括标本制备的自动化、样品分析的自动化。目前染色体畸变和淋巴细胞微核分析已经有商业化的设备，在标本自动收获、制备方面较好，但是在自动分析方面，尤其是染色体畸变的自动识别和分析方面还有欠缺。据报道，美国哥伦比亚大学研制的RABIT系统可以实现淋巴细胞微核的自动化分析，检测通量可达6,000~30,000人份/天。

### 2. 放射生物标志物更适合用于批量核辐射伤员的分类诊断

随着分子生物学技术的发展，寻找放射敏感分子指标作为放射损伤生物标志物，以解决细胞遗传学检测通量低、操作繁琐的技术瓶颈，成为放射生物剂量学领域的研究重点。

$\gamma$ -H2AX 聚集体(Foci)是DNA损伤的标志物，外周血淋巴细胞 $\gamma$ -H2AX Foci被认为是一种有效的放射损伤生物标志物。该分析作为放射损伤生物标志物的研究较为系统，已经利用小型猪、猕猴、大鼠、小鼠等动物模型证实体内外照射的一致性，并利用人外周血淋巴细胞和动物模型开展了较为系统的时间-效应和剂量-效应研究。 $\gamma$ -H2AX Foci在照射后数分钟即开始增加，在照射后0.5~1h(也有文献报道为2h)达到峰值，而后下降。猕猴实验表明，1Gy照射后2d即恢复到正常水平；8.5Gy照射后14d仍明显高于正常值。 $\gamma$ -H2AX Foci分析目前主要是采用镜下计数的方法进行，检测通量较低。本实验室建立了1种流式细胞外周血淋巴细胞 $\gamma$ -H2AX含量的技术，

通过分析淋巴细胞与粒细胞中 $\gamma$ -H2AX含量的比值，解决单纯分析淋巴细胞 $\gamma$ -H2AX方法的稳定性差问题，检测通量明显高于镜下分析方法。 $\gamma$ -H2AX Foci分析是目前研究较为系统的放射生物标志物，这种方法的主要优点包括健康人群本底水平低、照射之后的增加幅度大；不受应激、炎症等因素的影响；照射后早期即出现明显的增加。主要缺点是照射后时间效应过于明显、没有一个相对稳定的平台期。

血清中蛋白、miRNA、外周血淋巴细胞基因表达等指标很多，包括GADD45、PIC3等等。这些分子指标同样存在时间效应过于明显、没有相对稳定平台期的问题。因伤员受照的起始时间多依靠伤员的回忆，存在较大的不确定性，所以严重影响其进行生物剂量估算的准确性。

放射生物标志物具有检测技术简单、通量高等优势，也可实现现场的便携式检测。在明确放射生物标志物的有效检

下转第2版

#### 专家介绍



王治东 副研究员

军事医学科学院放射与辐射医学研究所遗传毒理和放射生物剂量学课题组负责人，硕士研究生导师、放射医学博士。主要研究方向：放射生物剂量学、放射生物学和核与辐射事故医学应急。主持多项国家及军队课题，以第一/通讯作者发表SCI和核心期刊论文30余篇，获国家发明专利3项。兼任中国毒理学会放射毒理专业委员会秘书长、中国毒理学会放射毒理专业委员会青年委员会主任委员、中国毒理学会青年委员、医学参考报放射医学与防护频道编委等。获军队优秀专业技术人才三类岗位津贴、中国毒理学会优秀青年科技奖等。

#### 专家点评



罗庆良 研究员

军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员、博士生导师，一直从事急性放射病实验和临床治疗。完成多项重大非战争军事行动任务。发表专业论文200余篇，获科技进步奖17项，荣立个人三等功3次，集体三等功2次。目前是国家卫计委放射卫生标准委员会副主任委员，《中国实验血液学杂志》常务副主编，《人民军医》、《解放军医学杂志》编委。

本期集中报道军事医学科学院放射与辐射医学研究所科研人员收集的国内外在放射损伤防、诊、治几方面的最新进展动态和本所的部分研究成果。

放射损伤的防、诊、治是放射医学的主要研究内容，发展至今已经取得了不菲的成绩，但仍然存在着许多亟待解决的问题。如：现场大批量受照射人员的快速分类诊断，染色体自动分析对放射人员职业健康监测和事故剂量估算，以及内照射剂量估算和ESR在体测量等问题；重症急性放射损伤尤其是肠型放射病的防治药物亟待开发。这些瓶颈问题都是放射医学实验和临床研究关注的焦点。本期分别对上述问题进行了报道，希望借此引起同行的兴趣和相互交流，加速我国放射医学研究的发展进程。

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

## 成像流式细胞仪识别单条染色体的基础及在放射生物剂量计中的应用

【据《Methods》2017年1月报道】题：成像流式细胞仪识别单条染色体的基础及在放射生物剂量计中的应用（作者 Beaton-Green LA 等）

放射生物剂量计是应对大规模放射或核突发事件的重要工具，但传统的以显微镜为基础的方法很繁琐并会使操作者疲乏。目前双着丝粒染色体显微镜下分析被广泛应用，但耗时长是其缺点。来自加拿大卫生部环境和辐射科学院的 Beaton-Green LA 等人报道了一种改进的成像流式细胞分析技术（Imaging Flow Cytometry, IFC），大大提高了流式细胞分析染色体双着丝粒点的准确性和分析通量。该技术中 IFC 软件的分析算法主要改进点是提高了对小目标（单条染色体和着丝点）的识别计数特异性。报道方法中，染色体培养和收获环节与传统方法相似，在低渗处理后，将染色体从悬浮液中释放分离出来，采用 DRAQ5 对 DNA 进行染色，采用荧光探针标记染色体的着丝点，通过 IFC 软件实现对单着丝点、双着丝点的区分识别。该方法的成功应用可进一步提高放射生物剂量计对大规模放射性或核突发事件的分析通量。

（王琪 王治东 报道）

## 通过使用成像流式细胞仪的胞质分裂阻滞微核试验来对高通量放射生物剂量计进行最优自动数据分析

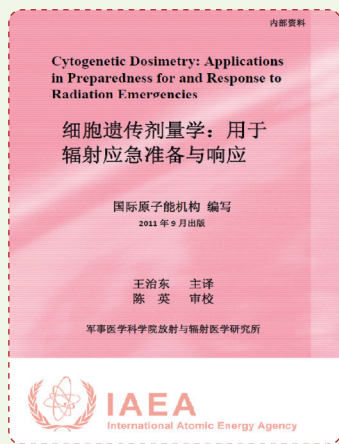
【据《Cytometry》2016年7月报道】题：通过使用成像流式细胞仪的胞质分裂阻滞微核试验来对高通量放射生物剂量计进行最优自动数据分析（作者 Rodrigues MA 等）

胞质分裂阻滞微核法（Cytokinesis-block Micronucleus, CBMN）是一种行之有效的放射生物剂量计，可通过对双核淋巴细胞（Binucleated Lymphocyte Cells, BNC）的微核率（Micronuclei, MN）定量估算潜在暴露个体的受照剂量。该法过去以传统的显微镜为基础，现已改为应用 Image Stream<sup>X</sup>（IS<sup>X</sup>）成像流式细胞仪，这样可在更短的时间内自动计数和传统显微镜相似数量的双核淋巴细胞，但测得的微核率远低于手工和自动阅片方法。来自加拿大卫生部环境与辐射科学院的 Rodrigues MA 等人介绍了用于 IS<sup>X</sup> 的 IDEAS<sup>®</sup> 数据分析软件中的优化分析模板，它可以提升 BNC 的特异性并提高计数的微核率。新的剂量-效应曲线中每个双核淋巴细胞的平均微核率与文献中使用自动 CBMN 计数方法的结果近似。此外，对9次照射的盲样进行剂量估算，结果在 ±0.5Gy 以内。结果表明，用 IS<sup>X</sup> 进行 CBMN 实验提高了 MN 和 BNC 的识别准确度，进而可以提高估计大规模放射或核突发事件后暴露个体的未知照射剂量的准确度。

（王琪 王治东 报道）

### 新书介绍

## 《细胞遗传剂量学——用于辐射应急准备与响应》



由国际原子能机构（IAEA）组织专家编写的《细胞遗传剂量学——用于辐射应急准备与响应》已于2011年9月英文出版。该书经军事医学科学院放射与辐射医学研究所王治东、陈英等翻译审校后，近期以内部形式出版。

该书是继2001年IAEA第二版《用于辐射剂量估算的细胞遗传学分析》（第405号技术报告）后的第三次修订版。内容在原有基础上作了较大补充和更新，主要围绕辐射应急准备与响应，增加了生物剂量检测技术在大规模核与辐射事故中的应用以及实验室网络和质量控制等内容，反映了近十年在细胞遗传学生物剂量检测技术方面取得的巨大进步。

全书包括16章和7个附录，内容涵盖了生物剂量学领域的基本知识与详细的操作指导。为使国内同行和实验室工作人员更方便地了解本书内容并指导实验室操作，经过IAEA授权，军事医学科学院放射与辐射医学研究所生物剂量学实验室科研人员对本书进行了全文翻译和内部出版。翻译本可作为一本工具书，为细胞遗传学实验室建立生物剂量估算技术提供国际标准化参考依据，也可作为放射生物剂量学初学人员的学习和培训资料。

欢迎订阅。联系电话：010-66932587，66930294。联系人：王琪。

（撰稿人：陈英）

### 上接第1版

测窗口期前提下，可单独使用一种或联合使用多种放射生物标志物，对是否受到照射、受到的照射是否需要医学干预、以及是否能够进行医学救治等不同类型的伤员进行分类诊断。

### 3. 生物剂量估算技术在大批量核辐射伤员分类诊断中的应用策略

核与辐射事故主要包括放射装置事故、临界事故、核电站事故以及核恐怖袭击等，其中放射装置事故和临界事故引起的受照人员较少，利用细胞遗传学技术可以解决伤员的剂量估算问题。核电站事故及核恐怖袭击人数众多，可达数百至数万人，甚至更多，受累人员通常远超放射损伤治疗专科医院的应对能力，对伤员进行快速准确的分类诊断是事故救援的关键环节。根据国家相关标准，外照射伤员救治优先顺序如下：受外照射剂量 > 2 Gy 者为第一优先处理伤员，外照射剂量在 1 ~ 2 Gy 者为第二优先处理伤员，外照射剂量 0.2 ~ 1 Gy 者为可延期处理的伤员，死亡病例为最后处理。

在应对大批量核辐射伤员时，首先在事故现场或医院根据事故发生时间结合

不同生物标志物的采样窗口期，选择合适的放射生物标志物，对伤员进行快速分类诊断，将需要进行住院救治的伤员甄别出来；而后，采用细胞遗传学生物剂量估算技术对住院伤员进行准确的剂量估算，为治疗方案的选择提供剂量依据。

### 4. 我国放射生物剂量学研究的几个重要方向

目前放射生物剂量学研究的重点任务应着力解决下面2个问题，①大批量核辐射伤员分类诊断和快速剂量估算；②放射损伤远后效应预判。今后5~10年，我国的放射生物剂量学研究应加强以下4方面的研究，以提高应对大规模核与辐射事故医学救援能力：①结合IAEA、WHO、欧美等多个国家和组织建立的生物剂量估算实验室网络，建立我国生物剂量估算实验室网络，提高应对大规模核与辐射伤员剂量估算的需求；②开展细胞遗传学生物剂量检测技术的标准化和自动化研究；③开展用于伤员分类诊断的放射生物标志物（包括组织损伤特异性、致死性照射生物标志物）的寻找以及快速检测技术的研究；④深入开展低剂量辐射效应评价和中、高剂量照射远后效应早期预警生物标志物的研究。

### 医学参考报

### 放射医学与防护频道

<p>理事长兼总编辑：巴德年 副理事长：曹雪涛等 理事会秘书长：周赞</p> <p>社长：魏海明 副社长：吕春雷 副社长：周赞</p> <p>社址：北京西城区红莲南路30号4层B0403 邮编：100055 总机：010-63265066</p>	<p>名誉主编：吴祖泽 潘自强 主编：马力文 副主编：陈英 刘强 梁莉 刘芬菊 尚兵</p> <p>常务编委： 陈红红 丁振华 郭国栋 江其生 金顺子 吕慧敏 吕玉民 李君利 李蓉 李连波 刘玉龙 冉新泽 田梅 问清华 万玲 邢志伟 张照辉 朱国英</p> <p>编委： 崔凤梅 崔勇 曹宝山 高林峰 高玲 何玲 鞠永健 金义光 刘福东 凌光华 李丹 刘鉴峰 林智 廖京辉 马庆录 马国林 宁静 任福利 郭家龙 乌丽娅 王墨培 王嘉东 王治东 王志成 魏伟奇 肖德涛 谢萍 肖宇 徐畅 姚波 余长林 余祖胤 杨文峰 尹再哲 岳瑶 张继勉</p> <p>张玉松 张庆 朱卫国 赵刚 赵超英 左雅慧</p> <p>专家委员会主任委员：尉可道 专家委员会副主任委员：贾廷珍 白光</p> <p>委员： 傅宝华 龚守良 龚怡芬 姜恩海 李开宝 罗庆良 施仲齐 粟永萍 童建 王洪复 王继先 王文学 王桂林 杨业鹏 周湘艳 张淑兰</p> <p>编辑部主任：张照辉 编辑部副主任：曹宝山 廖京辉 宋娜玲 编辑：陈森 岳瑶 尹文净 张煜</p> <p>学术发展部主任：梁莉 学术发展部副主任：王墨培</p>
---	---

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

# 用于内照射剂量计算的 ICRP 核素代谢模型

军事医学科学院放射与辐射医学研究所辐射防护与保健物理研究室 纪云龙 宁静

内照射剂量评估通常要求给出核素摄入后在体内一定时间内造成的待积剂量,因此,了解摄入核素在体内的分布和滞留规律非常重要。ICRP 发布了一系列出版物,描述了以内照射剂量评估为目的的摄入核素生物动力学模型。其中最早的第 30 号出版物,建立了最基本的核素代谢模型,包括吸入、吸入途径,涵盖了绝大多数核素。ICRP 后续发布的第 66 号出版物和第 100 号出版物分别建立了更复杂的辐射防护用人体呼吸道和消化道模型,第 56、67、69、71 号等出版物也对一些核素建立了更精确的全身代谢模型,并取代 30 号出版物中的相关技术内容。

## 一、辐射防护用呼吸道模型

最新的 ICRP 第 66 号出版物中提出了辐射防护用人体呼吸道模型 (HRTM)。该模型把呼吸道分为 5 个区域: ET<sub>1</sub> 区 (前鼻道)、ET<sub>2</sub> 区 (后鼻道、口、咽、喉)、BB 区 (支气管区)、bb 区 (细支气管区)、AI 区 (肺泡间质区,包括呼吸性细支气管和肺泡)。HRTM 包括沉积和廓清 2 个过程,其中沉积模型描述了气溶胶粒子经完整的呼吸循环后在呼吸道内各个区域的沉积分布,廓清模型描述了沉积于呼吸道内的粒子随时间的变化规律。

### 1、沉积模型

在呼吸过程中呼吸道内的每一个区域都相当于吸入粒子的一个过滤器,每一级过滤用 2 个重要参数描述:容积和过滤效率。吸入气溶胶在完整呼吸循环内的经历过程如图 1 所示。

吸入粒在第 j 级子过滤的沉积份额 DE<sub>j</sub> 的计算公式为:

$$DE_j = \eta_j \phi_j \prod_{i=0}^{j-1} (1 - \eta_i)$$

式中  $\phi_j$  为进入第 j 级过滤器的空气体积占潮气量的份额,  $\eta_j$  为第 j 级过滤器的过滤效率,其中过滤效率由空气动力学分量和由热力学分量 2 部分组成。

此外,呼吸过程包括鼻与口呼吸 2 条途径,即便在同一区域两者的过滤效率也有所不同,因此,呼吸习惯会影响吸入粒子的沉积。沉积模型中定义了 F<sub>n</sub> 为鼻呼吸份额,即总吸入量 I<sub>0</sub> 中有 F<sub>n</sub>I<sub>0</sub> 经由鼻腔通道,(1-F<sub>n</sub>)I<sub>0</sub> 经由口腔通道,总的沉积份额为两部分分别计算的沉积份额的相加。

对于多分散性的放射性气溶胶,活度沉积份额可以用热力学扩散系数 D (d<sub>th</sub>) 的分布或空气动力学粒径 d<sub>ae</sub> 的分布来积分计算。

### 2、廓清模型

沉积于呼吸道内的物质主要通过以下几种方式廓清:①直接吸收入血;②廓清至咽的物质通过吞咽进入胃肠道;③经由淋巴管进入淋巴结;④沉积于 ET<sub>1</sub> 区的物质可通过擤鼻涕等方式排出到外界环境中。

廓清的隔室模型如图 2 所示。沉积在各个区域的粒子通过在呼吸道表面的转移到达咽部,在咽部被吞咽进入胃肠道。BB 和 bb 区各自分成 2 个隔室,代表快、慢 2 个廓清速率;同样 AI 区分成 3 个隔室,代表快、中、慢 3 个廓清速率,AI 区的廓清还包括转移到淋巴结 (LN<sub>TH</sub>);少数沉积在 ET<sub>2</sub>、BB 和 bb 区的粒子并不会通过呼吸道表面转移,而是滞留在气管壁上并进入淋巴结 (LN<sub>ET</sub> 和 LN<sub>TH</sub>),通过引入 ET<sub>seq</sub>、BB<sub>seq</sub> 和 bb<sub>seq</sub> 3 个隔室来描述这一机制;ET<sub>1</sub> 区单独构成 1 个隔室,沉积于该隔室内的粒子的廓清路径只有排出到环境中去。

为描述沉积粒子溶解入血的过程,廓清模型将粒子分为 2 种状态:“初始态”和“转变态”,处于初始态的粒子以 s<sub>p</sub> 的速率溶解入血,同时也以 s<sub>m</sub> 的速率转变为转变态,而处于转变态的粒子以 s<sub>i</sub> 的速率溶解入血;同时考虑到可溶物质可能与组织结合的情况,引入“结合态”来描述这一机制。该模型应用于机械廓清模型的每一个隔室 (ET<sub>1</sub> 区除外:没有入血吸收)。物质按吸收入血的速率不同分为快 (F)、中 (M)、慢 (S) 3 类。

HRTM 中虽然廓清隔室的划分非常复杂,但核素在隔室间的转移是单向的,这使得数学模型求解的过程要简单的多,所有隔室的廓清方程都是一阶常微分方程,其廓清规律都是若干个指数项的叠加。

## 二、辐射防护用消化道模型

最新的辐射防护用人体消化道模型 (HATM) 在 ICRP 第 100 号出版物中提出,可与 HRTM 联合使用。该模型把人体消化道分成了口腔、食管、胃、小肠、左右结肠、直肠乙状结肠这几个区域,基本上每个区域都包括“腔”和“壁”2 个隔室,如图

表 1 ICRP 核素全身代谢模型

ICRP 出版物序号	核素全身代谢模型
71	钙、钋
69	铁、铈、钨、钍、铀
67	硫、钴、镍、锌、钼、镉、银、碲、钡、铅、钋、镭、锶、钷、镭、钷
56	氫、碳、铍、铈、钷、碘、铯、铊
30	其余未被取代的

3 所示。其中虚线框并不包括在 HARM 中,但可以 and HARM 联合使用,如虚线框“Respiratory tract”表示从 HRTM 转移至 HARM 的。

该模型主要包括以下几个过程:①放射性核素由食入途径进入口腔,通过呼吸系统的廓清进入食管,在口腔、食管、胃、小肠、各段结肠中的顺序转移;②放射性核素在牙齿上的沉积和滞留以及返回口腔,在口腔粘膜和胃壁、肠壁上的沉积和滞留;③口腔粘膜和胃壁、肠壁上的核素返回腔体或吸收入血;④核素由各分泌器官或血液转移至消化道。

需要说明的是,在复杂度上 HATM 不如 HRTM,因为它不存在初始核素分布的问题且廓清隔室的划分要简单的多,但由于其涉及的核素转移过程是双向的 (主要是指“腔”和“壁”间的互相转移),其数学模型求解的难度要更大,因为根据模型描述建立的微分方程是往往是高阶的。某些情况下可以通过对隔室模型进行适当的修改来避免这种“反馈”过程带来的麻烦,如小肠部分使用简单廓清模型代替图 3 中的相应部分,即假定吸收入血发生在小肠“腔”内,而小肠“壁”上反馈至“腔”的核素将直接转移至下一级隔室。

## 三、核素全身代谢模型

全身代谢模型主要是描述摄入体内的放射性核素随体液循环分散到全身各个器官的过程,通常需结合 HRTM 和 HATM 使用。由于不同核素在体内的代谢方式大不相同,还有些核素易于在特定的组织器官内结合,因此无法像 HRTM 和 HATM 那样用 1 个统一的模型概述。图 4 描述的是 1 个典型的核素全身代谢模型 (与呼吸道模型和消化道模型联合使用,同时还考虑了通过皮肤和伤口摄入的情况)。对绝大多数核素来说,肝脏和肾脏是代谢的重要器官,必须予以考虑。根据核素代谢的实际情况来进行隔室的划分,比如 ICRP 第 69 号出版物中提出的铀代谢模型,将肝脏按廓清速度的快慢分成 2 个隔室,将肾脏分成泌尿相关组织隔室和其他肾脏组织隔室。图 4 中“其他器官”表示在核素代谢中其他有重要意义的器官,比如铀代谢模型中,骨骼就是必须予以考虑的“其他器官”,该模型将骨骼分成小梁骨和皮质骨两部分,每部分进一步分为骨表面和骨的内部,而骨的内部又按照核素是否可返回骨表面分为可交换部分和不可交换部分,即整个骨骼共划分成 6 个廓清隔室。

ICRP 第 30 号出版物给出了几乎所有常见核素的全身代谢模型,其中很多已被 ICRP 后续出版物提出的模型所取代。表 1 列出了现行 ICRP 核素全身代谢模型及其在 ICRP 出版物中的出处。

## 总结

ICRP 系列出版物中提出的核素代谢模型能够较好的描述摄入放射性核素在人体内的分布和滞留规律,对于计算内照射剂量具有至关重要的作用。事实上,目前 ICRP 发布的各种核素的内照射剂量转换系数都是使用 HRTM、第 30 号出版物的消化道模型和相关核素的全身代谢模型计算出来的。HATM 由于模型提出时间晚,某些关键参数尚不明确,因此基于 HATM 的食入内照射剂量转换系数尚没有正式发布于 ICRP 的系列出版物中。

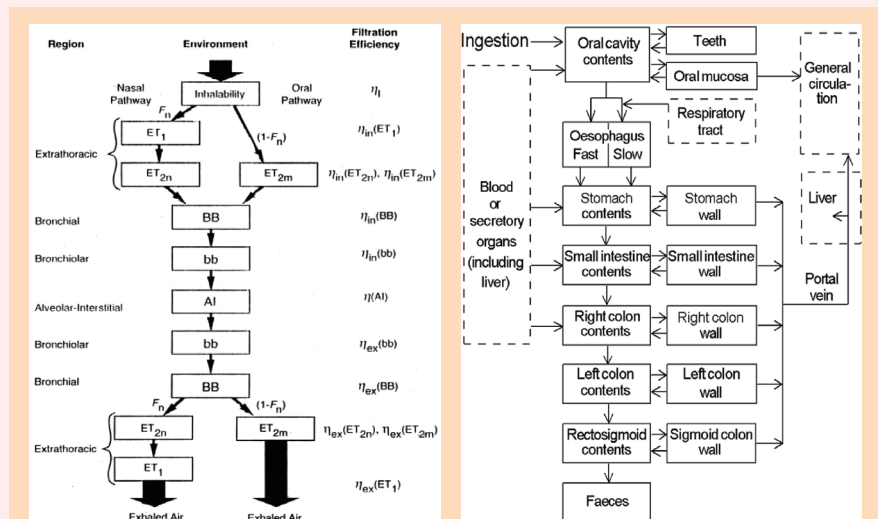


图 1 沉积模型

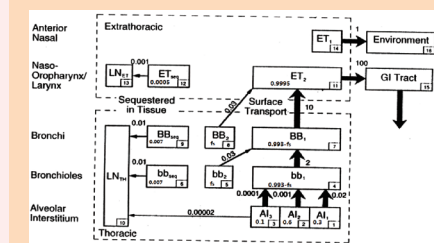


图 2 机械廓清隔室模型

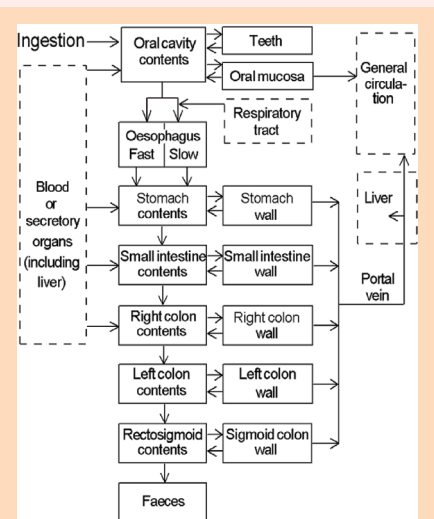


图 3 消化道隔室模型

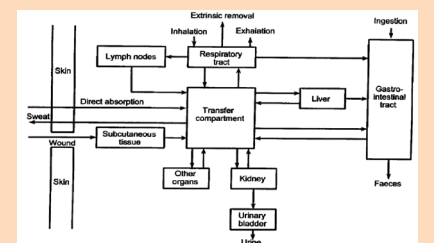


图 4 核素摄入、转移、排出过程

# 基于在体牙齿 ESR 测量的电离辐射剂量评估方法

军事医学科学院放射与辐射医学研究所辐射防护与保健物理研究室 郭俊旺 吴可

## 一、基本情况

对吸收剂量进行准确评估是放射病诊断、救治和核与辐射现场医学分类救治的关键。在体牙齿 ESR 测提供了一种实现人体剂量早期、快速、无损伤测量的方法。这种方法通过利用改进的 ESR 检测方法和设备,解决以往 ESR 剂量学研究中有创采样困难的问题,实现对牙齿的直接在体测量。美国 Swartz 团队在 L 波段开展了低频在体 ESR 技术研究,本课题组利用 X 波段开展了中高频的在体 ESR 技术研究。与现有的低波段(L 波段)相比,更高波段(X 波段) ESR 技术具有以下特点:①采用谐振腔比表面线圈有更高的品质因数;②谱仪的理论信噪比更高,有利于测量更微弱信号;③更高频率对应更高的共振磁感应强度,使塞曼能级分裂加大,灵敏度也更高;④所需样品量少,对应的磁场均匀区更小,利于使用更小的磁场系统;⑤目前主流的 ESR 谱仪均工作在 X 波段,已经积累了大量的与牙齿剂量相关的基础研究数据可被借鉴。

## 二、X 波段在体 ESR 测量关键技术

图 1 为在牙齿在体 ESR 测量实施方案。宽磁极磁场装置环绕在下颌位置并提供所需的磁场条件,带有检测口的微波谐振腔提供所需的微波条件,测量时人牙齿进入谐振腔检测口位置,获得 ESR 谱线。

关键技术包括:①检测口式谐振腔。以往 ESR 谐振腔采用封闭式结构,需将样品放置于谐振腔中心位置才能进行检测。检测口式谐振腔在谐振腔表面开设有样品检测口,只需要将样品放置于样品检测口位置即可实施测量,从而为在体测量提供了可行性。此种谐振腔也可以对其他不方便破坏整体结构的样品进行局部测量。②在体测量专用磁场装置。扫描磁场装置需要在头部,至少是人下颌部位提供 ESR 测量所需的扫描磁场。通用 ESR 谱仪的扫描磁场装置因磁极过窄无法满足

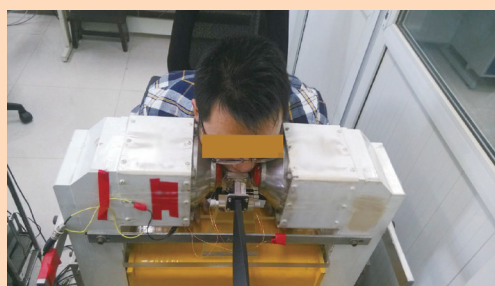


图 1 在体 ESR 测量实施图

此需求,因此设计了磁极间距更宽的专用扫场装置(范围 3,300 ~ 3,500Gs)。调制磁场装置则与谐振腔剥离,采用了远置于磁极头的方案。③信息系统与波谱处理。在体 ESR 测量宜采用多次快速测量累加的方式,信息系统用来完成谱仪各模块的控制和信号采集,并将采集到的的波谱信号进行存储和处理。

## 三、牙齿在体 ESR 测量实验结果

测量样品:5 颗人整牙,其中四颗利用  $^{60}\text{Co}$  放射源经不同剂量照射(1、4、6、8Gy)。测量方法:将待测牙齿样品固定于牙齿模型,模拟照射后牙齿的在体测量。测量参数:扫描时间 5s,扫描 20 次后累加;微波功率 10mW;微波频率约 9.5GHz;中心磁场约 3,400Gs。

图 2 为不同牙齿模拟在体测量获得的谱线,对比照射后的牙齿和未照射的牙齿测量结果,可以看出谱线中呈现出显著的辐射诱发信号;对比不同剂量照射的牙齿测量结果,随着吸收剂量的逐渐增加辐射诱发信号逐渐增强。

## 四、讨论与结论

利用在体 ESR 方法进行电离辐射剂量评估技术既有物理方法的快速、直接的优点,也有生物方法的个体化的优点,对于全身均匀照射或者包含牙齿部位在内的局部照射剂量评估具有很好的应用前景,尤其适用于核与辐射事故现场的快速、早期剂量评估诊断,此外此方法也适用于对其他生物样品或者珍贵大样品的在体无损检测。目前在体 ESR 剂量评估技术的主要研究内容包括:通过进一步改进检测口式谐振腔提高检测灵敏度;针对在体测量的仪器优化改进;降低在体测量条件引起的误差等。在体剂量检测技术逐渐成为 ESR 技术重要的临床应用方向。

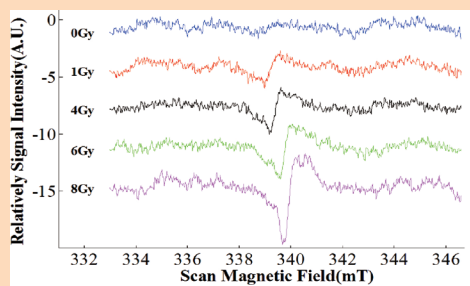


图 2 不同剂量牙齿测量获得谱线

# 电离辐射所致自由基对生物大分子的作用

军事医学科学院放射与辐射医学研究所辐射防护与保健物理研究室 董国福 吴可

近年来,放射生物学阐述的关于电离辐射损伤的主要机制与辐射诱发的生物体内活性自由基生成有关。电离辐射不仅能够直接作用于生物大分子从而瞬时形成生物自由基,同时也能够电离组织中的水分子产生活性氧自由基(ROS),这些高活性自由基作用于细胞 DNA、蛋白质、生物膜以及其它生物大分子,造成生物大分子结构、性质和功能的改变,出现继发性的生化代谢紊乱,再由分子水平的损伤进一步造成细胞水平、组织、器官和整体水平的损伤,造成远后效应甚至死亡。自由基导致生物大分子结构和功能的变化是辐射损伤的基础。DNA、蛋白质和生物膜是自由基的主要靶分子。

## 一、电离辐射所致自由基对 DNA 的作用

DNA,分子中的碱基、核糖和磷酸二酯键都可能遭受到自由基的攻击,造成碱基与核糖氧化、键断裂、DNA-蛋白质交联等多种类型的损伤,导致细胞死亡、基因突变,促进肿瘤转化。目前,已知自由基攻击 DNA 碱基能形成大约二十多种修饰碱基,其中 8-羟基鸟嘌呤和 5-羟甲基尿嘧啶是代表性的产物。电离辐射可造成全基因组低甲基化和肿瘤抑制基因启动子区 CpG 岛 DNA 的高甲基化。细胞的 DNA 损伤主要取决于细胞蛋白质预防和修复 DNA 能力。由于机体大部分 DNA 保存在细胞核内,电离辐射与细胞核的相互作用是造成辐射的基因毒性效应的主要机制。另外,线粒体 DNA 是唯一的核外遗传物质,因为缺少组蛋白和非组蛋白的保护,与核 DNA 相比,线粒体 DNA 对氧化损伤更敏感。线粒体 DNA4977bp 缺失分析,已证实可用于急性照射后的剂量估算。

## 二、电离辐射所致自由基对生物膜的作用

自由基与生物膜的磷脂、酶和膜受体相关的多不饱和脂肪酸(PUFA)的侧链及核酸等大分子物质起脂质过氧化反应,导致生物膜通透性增加、流动性下降、膜蛋白功能异常等变化,膜上的酶、受体及离子通道受损,内质网与线粒体结构改变,破坏三羧酸循环和呼吸链的电子传递,最终导致机体机能下降。过氧化自由基通过形成脂质氢过氧化物(LOOH)和 PUFA 裂解成丙二醛(MDA),壬烯醛(HNE)和丙烯醛而

终止。LOOH 在辐射后持续存在,中等水平的 LOOH 激活氧化应激反应,超过时导致细胞凋亡;高水平 and 广泛分布的 LOOH,导致细胞膜和细胞内内容的全面损伤,引发膜裂解和细胞坏死。LOOH 的降解通过硒过氧化物酶(GPx)、硫氧化蛋白还原酶(TrxR)和磷脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPxs)等以单电子和/或双电子还原途径进行。研究表明,在急性辐射损伤的敏感细胞和组织中,由于解毒酶的氧化和失活,由辐射诱导的细胞氧化应激损伤足以完全压制 LOOH 防御机制。

## 三、电离辐射所致自由基对蛋白质的作用

自由基可通过脂质过氧化产物醛类物质造成蛋白质中巯基和氨基的氧化损伤,同时也可造成蛋白质的直接损伤如肽键断裂及空间结构的改变,造成蛋白质功能活性的降低或丧失而引起细胞结构和功能的破坏,导致机体组织损害和器官退化性变化。目前已知超过 35 种类型的氧化性蛋白质修饰,包括直接氨基酸氧化(Cys、Met),蛋白质主链和/或氨基酸侧链的氧化裂解,羰基化和脂质的添加氧化产物。电离辐射诱导的 OH·可与 20 种标准氨基酸和硒代半胱氨酸反应导致蛋白质主链和/或氨基酸侧链的氧化裂解。辐射产生的 ROS 通过羰基化修饰细胞蛋白质,即羰基部分向氨基酸侧链的翻译后加成,特别是通过金属催化对 Lys、Thr、Pro、Glu、Asp 和 Arg 残基的羟基化。甲硫氨酸氧化形成甲硫氨酸亚砷(MetO)。目前,通过电离辐射照射,已经在体外检测到细胞色素 C,血红蛋白, TGF- $\beta$  和牛  $\alpha$  晶状蛋白的 MetO 形成。在氨基酸中,蛋白质半胱氨酸残基具有最低的氧化还原电位,使得它们的巯基基团对 ROS/RNS 的氧化修饰特别敏感。半胱氨酸巯基在  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、氢过氧化物(ROOH)、过氧亚硝酸盐和其它氧化剂存在下经历双电子氧化,形成次磺酸( $\text{CySOH}$ )。CySOH 可以被相邻的赖氨酸残基或蛋白质主链中的酰胺氮捕获,并形成亚磺酰胺。在靠近 CySOH 位点没有足够的巯基含量的情况下,进一步的氧化导致亚磺酸( $\text{CySO}_2\text{H}$ )和磺酸( $\text{CySO}_3\text{H}$ )的形成。半胱氨酸巯基与 NO 产生的 RNS 反应,形成 S-亚硝基巯基(S-nitrosothiols),并且还经历反式亚硝基化。在 ROS/RNS 的半胱氨酸修饰中,半胱氨酸亚硝基化和亚磺酰化具有可逆性并且能够调节蛋白质功能和通讯。

## 儿茶素，一种减轻放射病小鼠造血损伤的茶多酚

【据《Biomedicine & Pharmacotherapy》2017年4月报道】题：儿茶素，一种减轻放射病小鼠造血损伤的茶多酚（作者 Paban K. Agrawala 等）

来自印度核医学研究所辐射遗传学和表观遗传学部的 Agrawala 等人发现组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂儿茶素（EGCG）具有减轻放射损伤的作用。EGCG 照射后 1.5h 给药可使 10Gy 照射 C57 小鼠 30d 存活率提高 45%。它能促进 5Gy 照射小鼠白细胞和淋巴细胞数恢复，减轻红细胞数和血红蛋白含量下降。此外，EGCG 对受照小鼠造血干细胞有一定的保护作用，照射后 10d 髓集落培养实验中 EGCG 能增加粒-巨噬系、爆式红系和混合系细胞集落形成单位数。EGCG 能减少射线引起的微核形成。组蛋白去乙酰化酶比色分析实验（HDAC）证实 2Gy 照射后 1.5h 给予 EGCG 能显著降低小鼠骨髓细胞内去乙酰化酶的水平，提示 EGCG 能使受照小鼠骨髓细胞中染色体维持开放结构，为下游 DNA 复制、修复及转录提供有利机会。DNA 酶降解实验（DNase Accessibility Assay）同 HDAC 实验一致，照射后加 EGCG 处理增加解旋的染色质和游离 DNA 含量。

综上，EGCG 对小鼠具有辐射防护作用，其机制可能为通过抑制 HDAC 活性使组蛋白乙酰化水平升高从而有利于 DNA 与组蛋白解离，使各种转录因子和协同转录因子能与 DNA 结合位点结合，进行下游激活基因的转录，以利于 DNA 的复制，修复。

（军事医学科学院放射与辐射医学研究所 王芳敏 余祖胤 报道）

## 烟拉文，一种对癌细胞生存率和肿瘤生长影响较小的潜在辐射防护剂

【据《Radiat Res》2017年1月报道】题：烟拉文，一种对癌细胞生存率和肿瘤生长影响较小的潜在辐射防护剂（作者 Yan Chen 等）

肿瘤放疗中使用的辐射防护剂应具备保护健康细胞但不保护肿瘤细胞的特征。来自日本长崎大学生物医学科学院干细胞生物学系的 Yan Chen 等人发现了一种化学合成的小分子化合物——烟拉文，能够有效减轻辐射对造血干祖细胞的杀伤，但对肿瘤细胞存活与生长无显著影响。

体外培养观察不同浓度烟拉文处理的肿瘤细胞照射后的集落生成情况，发现烟拉文对照射或未照射的小鼠肺癌细胞（LLC）、人乳腺癌细胞（MCF7）和结肠癌细胞（HCT116、HCT8）的集落形成均无明显影响，对正常骨髓细胞集落形成也无影响，但能显著改善 2Gy  $\gamma$  照射引起的骨髓细胞集落形成能力下降。免疫荧光检测 DNA 双链断裂标志 53BP1 的表达结果表明，烟拉文对于 2Gy 照射引起的 LLC 和 HCT116 细胞的 DNA 损伤无明显影响。体内实验显示，烟拉文对照射或未照射的荷瘤小鼠 LLC 肿瘤和 HCT116 肿瘤的生长均没有影响。

综上，研究者通过一系列实验证明，烟拉文是一种对正常组织细胞有保护而对肿瘤细胞无影响的理想辐射防护剂。（军事医学科学院放射与辐射医学研究所 李忠堂 报道）

## 氨基酸口服补液溶液增强放射损伤小鼠小肠上皮细胞增殖

【据《Scientific Reports》2016年12月报道】题：氨基酸口服补液溶液增强电离辐射损伤小鼠的小肠上皮细胞增殖（作者 Yin Liangjie 等）

辐射引起的胃肠道症状出现在辐射事故或者放射治疗后 1 周内。放射引起肠隐窝干细胞凋亡，数量减少，同时其功能受损，成熟的小肠上皮细胞不能得到补充。此外，隐窝干细胞异常增殖、分化，出现不成熟的分泌细胞，导致 Cl<sup>-</sup> 离子异常分泌，最终导致机体出现恶心、呕吐、腹泻等症状。目前，FDA 仍未批准任何防治放射引起胃肠道损伤的药物上市。

来自美国佛罗里达大学健康肿瘤中心放射科的 Yin 等人近期研究发现，氨基酸口服补液溶液能够改善电离辐射引起的小鼠胃肠道症状，其作用机制尚不明确。该团队利用电生理学、免疫组化、定量 PCR 以及蛋白印迹等技术，在照射小鼠模型上对此机制进行了一系列的研究，并得出了以下结论。①对 5 ~ 15Gy 照射小鼠小肠隐窝存活情况的研究发现，氨基酸口服补液溶液显著提高受照小鼠小肠活存隐窝数量，说明氨基酸口服补液溶液能够保护位于小肠隐窝底的小肠干细胞。此外，氨基酸口服补液溶液还能增加小肠绒毛的高度，维持小肠的结构。②氨基酸口服补液溶液保持小肠上皮细胞迁移能力。辐射损伤后，新生上皮细胞的迁移能力受损，导致小肠结构不完整，肠道功能紊乱，引起胃肠道症状。氨基酸口服补液溶液能够保持小肠上皮的迁移能力，从而促进恢复。③氨基酸口服补液溶液降低小鼠肠道凋亡因子如 Cleaved-Cas3、Bcl-2 的表达，并促进吸收电解质和营养。

总之，氨基酸口服补液溶液能够保护隐窝底部的干细胞，促使干细胞增殖分化成正常的上皮细胞，不仅减少电解质异常分泌造成的损失，而且促进小肠更好的吸收水、电解质和营养。（军事医学科学院放射与辐射医学研究所 白帆 报道）

## PPAR- $\gamma$ 受体激动剂对小鼠放射性口腔黏膜炎的防护作用

【据《Oral Oncology》2016年10月报道】题：PPAR- $\gamma$  激动剂对小鼠放射性口腔黏膜炎的防护作用（作者 Mangoni Monica 等）

据报道，高达 90% 的接受放疗的头颈部肿瘤患者会发生急性口腔黏膜炎。放射性口腔黏膜炎的特征是粘膜出现溃疡性损害，继而吞咽困难，导致营养不良，并增加感染风险，最终影响原发病的治疗。来自意大利佛罗伦萨大学实验与临床生物医学系辐射治疗部的 Mangoni Monica 等人研究了过氧化物酶体  $\gamma$  受体（PPAR- $\gamma$ ）激动剂罗格列酮对小鼠放射性口腔黏膜炎的辐射防护效果及其对头颈部肿瘤的影响。

帕金斯评分系统评估表明，电子直线加速器 16.5Gy 单次照射口唇部诱发小鼠口腔黏膜炎，照射后 15d 到达损伤峰值，罗格列酮照射前 24h 给药明显减轻口腔黏膜损伤（3.4 vs 6 分）。唇组织病理学检查显示，照射后 12d 对对照组出现黏膜下水肿和炎性浸润，给药组损伤减轻，炎性浸润和水肿不明显；照射后 23d，给药组基本恢复，而对对照组水肿和炎性浸润仍然存在，说明罗格列酮有效减轻放射性口腔黏膜炎。

RT-PCR 和 Western blot 检测照射后 12 和 23d 唇样本中基因和蛋白的表达，发现罗格列酮处理组炎症标志物 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 Tnf $\alpha$  基因表达水平以及纤维化相关的 NF- $\kappa$ B p65 亚基和 TGF- $\beta$  蛋白水平明显降低，而过氧化氢酶水平却明显增高。体内实验发现，罗格列酮和辐射均显著降低头颈部荷瘤小鼠的肿瘤体积，二者联合时作用增强。

基于上述结果，研究者认为有必要进一步研究罗格列酮及其他 PPAR- $\gamma$  受体激动剂对头颈部肿瘤放疗的辐射防护作用。

（军事医学科学院放射与辐射医学研究所 杨超 报道）

## 抑制 CDK4/6 防护放射引起小鼠肠道损伤

【据《The Journal of Clinical Investigation》2016年11月报道】题：抑制 CDK4/6 防护放射引起的小鼠肠道损伤（作者 Wei Liang 等）

辐射引起的胃肠道损伤限制了腹部和盆腔肿瘤放疗效果，目前 FDA 还未批准预防或治疗此病的药物。细胞分裂依赖于周期蛋白依赖性激酶（CDKs）和周期蛋白（cyclin）的结合，CDK4/6/cyclinD 复合物在 G1/S 期转换中起关键作用。在许多人类癌症中 CDK4/6 活性异常增高。PD0332991（PD）和 LEE011（LEE）是 CDK4/6 抑制剂（CDKi），2015 年被 FDA 批准治疗乳腺癌。放射诱导 DNA 双链断裂并通过 ATM/p53 途径启动 G1/S 检查点，诱导 G1 期停滞。基因敲除 CDKs 降低辐射敏感性。美国匹兹堡大学医学院 / 癌症研究中心的 WeiLiang 等人提出假想：放射前使用药物抑制 G1/S 期转换，保护胃肠道上皮。

研究者发现 15Gy 照射小鼠照射后 5 ~ 7d 全部死亡，PD 给药 3 次（照射前 28h、4h 和照射后 20h）使其 40d 存活率提高 60%。照射后 72h 对对照组肠隐窝细胞减少约 90%，而 PD 组在照射前即减少 77%，照射后 24h 恢复到正常水平，96h 超过对照组一倍以上，说明 CDKi 可以保护肠道干细胞。LEE 也得到类似的结果。PD 和 LEE 都能抑制照射后 p53 以及下游分子 PUMA、Bax、Bak 的表达，说明 CDKi 可抑制 p53 启动的细胞凋亡。模式小鼠研究结果显示，照射 48h 对照组超过 85% 的 Lgr5 细胞（肠干细胞）消失，照射 24h 大量 Lgr5 细胞凋亡，而 PD 显著抑制照射引起的 Lgr5 细胞凋亡（图 1）。此外 PD 还能减轻 Lgr5 细胞 DNA 损伤。

放、化疗的关键作用在于选择性杀死癌细胞，保护正常组织。大多数癌细胞的 p53 和 RB 信号通路失调，导致 CDK4/6 的活性和 G1/S 期转换失调，这两者都是 CDKi 治疗的靶点。然而，其他放疗药物如抗氧化剂和生长因子既保护正常组织也保护癌细胞。该研究表明 CDKi 可选择性保护正常组织，而并不抑制癌细胞中 p53 诱导的细胞凋亡，这为开发放疗药物提供了新思路。（军事医学科学院放射与辐射医学研究所 彭仁军 报道）

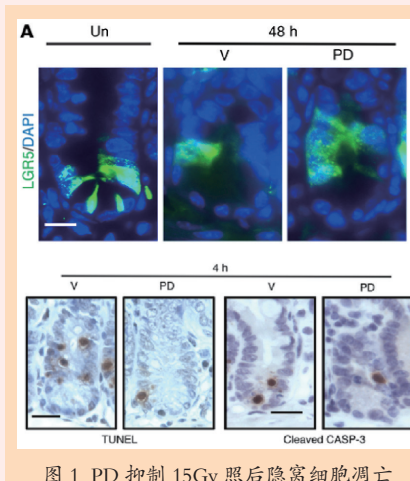


图 1 PD 抑制 15Gy 照射后隐窝细胞凋亡

## 切尔诺贝利事故病人循环造血祖细胞

【据《Experimental Oncology》2016年12月报道】题:切尔诺贝利事故病人循环造血祖细胞(作者 Bilko NM 等)

为研究切尔诺贝利核电站(CNPP)事故清理人员在受照后早期及远后期外周血与骨髓中循环造血祖细胞的功能活性,将46例CNPP事故清理人员(受照剂量 $< 1\text{Gy}$ 且在乌克兰医学科学院放射医学国家科学中心接受治疗)与35例对照人员(未照射,过度紧张1级患者)的外周血细胞及骨髓细胞取出,分离单个核细胞,以 $1 \times 10^5$ 分别接种到2个自制凝胶扩散胶囊,并将其植入环磷酸胺预处理CBA小鼠腹腔中,21d后处死小鼠,取出自制凝胶扩散胶囊,

计数集落;Giemsa及Luxol Blue染色,观察造血祖细胞形态学特征。结果显示,救援人员外周血中可检测到造血祖细胞,在照射后早期显著升高,10年后恢复至正常水平;骨髓中造血祖细胞数量上无明显变化。染色结果显示,嗜酸性细胞集落占20%~40%,为优势细胞,其次为嗜中性粒细胞集落。培养基中无异常分化细胞,但存在过度分裂、同质异象体的碎片。提示这些病人照后早期造血异常,有发生血液恶性肿瘤的风险,应密切监测其发生恶化的早发临床症状。

(军事医学科学院放射辐射医学研究所 张璐 余祖胤 报道)

## $\gamma$ -生育三烯酚防治急性放射病的研究现状

【据《International Journal of Molecular Sciences》2016年4月报道】题: $\gamma$ -生育三烯酚防治急性放射病的研究现状(作者 Singh VK 等)

当前,安全无毒且有效的核与辐射应急防治药物依然短缺。美国FDA仅批准了2个细胞因子-Neupogen(粒细胞集落刺激因子、G-CSF、filgrastim)和Neulasta(PEG-G-CSF、pegfilgrastim)用于治疗骨髓型急性放射病(H-ARS)。

$\gamma$ -生育三烯酚(GT3)是维生素E家族成员之一,因其具有显著的辐射防护作用而受到美军放射生物学研究所(AFRRRI)和阿肯色州大学的重点关注,在小鼠和非人灵长类动物(NHPs)模型上开展了抗放作用研究,拟将其研发成军民共用的辐射防护剂。Singh VK等人就其研究现状进行了综述。

### 1 GT3 对小鼠的辐射防护效应

照射前单次注射GT3可显著减轻全身照射引起的肠道、造血及脉管系统等多器官的损伤,照前24h注射GT3使9.2Gy $\gamma$ 射线照射小鼠30d存活率提高至100%,在CD2F1小鼠模型中GT3的剂量减低系数(DRF)为1.29。

#### 1.1 对造血系统辐射损伤的防护作用

照前24h注射GT3显著促进骨髓造血恢复,提高外周血细胞数,改善全身照射引起的小鼠骨髓造血干细胞集落形成能力下降,并促进骨髓中髓系细胞和巨核细胞再生。GT3组小鼠微核数量显著减少,提示GT3通过阻止造血干祖细胞中DNA的持续损伤而保护造血组织。

#### 1.2 对肠道和血管系统辐射损伤的防护作用

GT3能够减轻放射引起的肠道损伤,增加存活的肠隐窝细胞数量,促进肠道粘膜恢复,减轻辐射后血管的氧化应激。GT3通过抑制 $\beta$ 羟- $\beta$ 甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶而减少照射后血管过氧亚硝酸盐的产生,HMG-CoA还原酶抑制剂的作用主要通过内皮细胞一氧化氮合成酶介导完成,四氢生物喋呤(BH4)作为重要的辅助因子参与其中。研究表明,照射后3.5d小鼠肺部BH4浓度降低,而该效应可被GT3逆转。注射GT3和BH4均能显著抑制照射后3.5d血管过氧亚硝酸盐产生,促进骨髓细胞生成集落。

### 2 GT3 刺激小鼠体内细胞因子生成

注射GT3后,小鼠体内G-CSF、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12P70、IL-17等水平上调。有意思的是,G-CSF和IL-6在GT3给药后均暂时性升高,药后12~24h和6~12h达峰值,药后48h恢复。这提示,GT3介导的G-CSF生成在防护辐射引起的造血损伤尤其是中性粒细胞减少症中发挥着重要作用。

#### 2.1 GT3 抗放作用由G-CSF介导

辐照或抗放药物引起的G-CSF生成在辐射防护中发挥着重要作用。GT3显著提高9.2Gy $\gamma$ 射线照射小鼠存活率,而该效应能够被G-CSF中和抗体完全拮抗;同时G-CSF中和抗体完全中和了GT3诱导生成的G-CSF,而对其他细胞因子的水平没有影响,这表明GT3的抗放作用依赖于G-CSF生成。

#### 2.2 GT3 诱导G-CSF生成进而动员祖细胞

GT3诱导G-CSF表达,而G-CSF是已知的动员剂。已证明GT3能够引起外周血中3种祖细胞即造血细胞(Lin<sup>-</sup>c-Kit<sup>+</sup>)、基质细胞(Lin<sup>-</sup>CD29<sup>+</sup>CD105<sup>+</sup>)和内皮细胞(Lin<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>Flk<sup>+</sup>)数量增加,动员剂AMD3100可使该效应增强。

给11Gy全身照射小鼠输注GT3动员的祖细胞,发现输注外周血或外周血单核细胞显著增加受照小鼠存活率。此外,外周血单核细胞输注小鼠的肠道结构更完整,肠道菌群移位发生率明显下降。表明GT3动员的外周血或外周血单核细胞输注不仅促进造血恢复,还能促进肠道恢复。该作用也能被抗G-CSF抗体中和。总之,GT3动员的祖细胞可用于治疗放射损伤。

### 3 GT3 与其他药物联合增强抗放作用

有学者在小鼠模型中将作用机制不同的药物与GT3联合以期增强其辐射防护效应,结果令人鼓舞。

#### 3.1 己酮可可碱(PTX)

GT3的辐射防护作用一方面源于它能抑制HMG-CoA还原酶的活性,而HMG-CoA还原酶抑制剂具有显著的血管保护、抗炎以及抗纤维化作用,尽管作用方式不同,但PTX也具有同样的功能。研究表明,GT3联合PTX提高受照小鼠存活率的作用较GT3单用更显著。

#### 3.2 氨磷汀

Singh等将低剂量GT3与WR-2721联合以降低WR-2721的毒副作用,CD2F1小鼠于9.2Gy $\gamma$ 射线照射前注射WR-2721、GT3或WR-2721+GT3,观察存活发现,GT3与WR2721联合给药小鼠存活率较单独给药组显著提高。GT3与WR-2721联合增强效应使其有望进一步研究用于ARS预防。

#### 3.3 血栓调节蛋白在GT3提高致死照射小鼠存活率中的作用

Pathak R等证明,GT3的抗辐射损伤作用源于它能增加内皮细胞血栓调节蛋白,而G-CSF并不参与介导GT3依赖血栓调节蛋白的效应。这提示将GT3或其他HMG-CoA还原酶抑制剂与血栓调节蛋白/活化蛋白C联合则可能协同或增强其辐射防护作用。

### 4 GT3 对非人灵长类(NHPs)的辐射防护效应

以NHPs为模型的研究结果表明,GT3 75mg/kg注射促进受照猴造血恢复作用明显,显著减轻中性粒细胞减少症和血小板减少症,加快中性粒细胞和血小板恢复。该研究中,GT3组照射后60d动物存活率与对照组并无显著差异,研究者分析可能与样本量小( $n=4$ 或8)有关。

研究者将GT3对H-ARS猴的疗效与文献报道的抗放药物实验数据对比,认为GT3单次给药(无对症处理)疗效与Neupogen 18次(1次/d $\times$ 18d)或Neulasta 2次给药(含对症处理)疗效相当。GT3促进H-ARS猴造血恢复作用优于rhIL-12(HemaMax),与GM-CSF、CBLB502和5-AED相当。

### 5 GT3 辐射防护作用机制

GT3辐射防护作用机制尚不完全清楚。研究者认为,抗氧化、诱导HMG-CoA还原酶降解、抗凋亡是其重要的作用机制。有体外实验比较研究GT3、 $\gamma$ -生育酚和 $\alpha$ -生育酚对人内皮细胞基因表达谱的影响,发现GT3具有更强的调节功能,主要影响的通路有造血、血管生成、DNA损伤刺激、细胞周期、细胞增殖、细胞死亡、氧化应激和DNA损伤应答等,具体机制尚有待深入研究。

### 6 结论与展望

综上所述,GT3对小鼠及NHPs均有明显的辐射防护作用,提示它有望成为防治ARS的有效措施。GT3刺激G-CSF生成、对血管内皮细胞和肠上皮细胞的保护,以及调节氧化应激等是其重要作用机制,具体有待深入研究。

GT3已被美国FDA批准用作食品添加剂,其剂量低于防治ARS的给药剂量,因此,GT3预防ARS的效应、在人体的安全性和药代动力学等需开展临床替代实验或临床I期实验研究。在美国国防部经费支持下,GT3在NHPs模型上的效应和作用机制正在开展。

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所 邢爽 余祖胤 报道)

**专家介绍**



金义光 研究员

军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员, 博士生导师。中国药学会药剂专业委员会委员, 世界中医药学会联合会经皮专业委员会常务理事, 医学参考报放射医学与防护频道编委。长期从事抗辐射药物研究, 在抗辐射药物稳定性、生物利用度、给药途径、新剂型方面有深入研究。参加编写抗辐射药物使用培训教材和手册等。

近年来辐射技术应用领域不断扩大, 包括能源、医疗、军事、食品加工、育种, 但辐射不当使用会带来不同程度身体损伤。抗辐射药物可定义为受电离辐射作用前或早期减轻辐射损伤的药物, 是核事故医学处理中的重要手段。

**1. 抗辐射药物作用机制**

电离辐射致细胞氧化应激、DNA 双链断裂、免疫损伤, 继而产生炎症反应和细胞凋亡, 影响多种细胞内信号转导通路。抗辐射药物的作用机制包括改善辐射致氧化损伤、改善免疫损伤、降低炎症反应、稳定基因组 DNA、激活抗凋亡通路等。

**1.1 改善辐射致氧化损伤**

辐射致抗氧化酶活性降低, 减少还原性物质。抗辐射药物能有效清除超氧阴离子自由基和羟基自由基, 提高细胞和机体抗氧化酶水平, 促进抗氧化酶表达。

**1.2 改善免疫损伤**

辐射造成免疫损伤, 降低外周血白细胞水平, 损伤脾和胸腺组织, 引起免疫细胞凋亡, 损伤骨髓造血能力。抗辐射药物能提高辐照后血细胞数量, 降低白细胞损伤, 保护胸腺和脾等免疫器官。

**1.3 降低炎症反应**

辐射使机体产生大量活性氧簇 (Reactive Oxygen Species, ROS)。ROS 损伤器官和组织,

# 抗辐射药物研究进展

军事医学科学院放射与辐射医学研究所药物化学研究室 杜丽娜 金义光

最终诱发炎症。长期炎症反应导致心血管疾病、癌症、老年痴呆症、糖尿病等产生。抗辐射药物能产生抗炎因子蛋白, 抑制炎症反应。

**1.4 稳定基因组 DNA**

辐射导致 DNA 断裂、染色体交联、碱基脱落、碱基氧化。抗辐射药物能保护淋巴细胞, 降低辐射致质粒 DNA 损伤、脂质过氧化水平和细胞膜损伤, 恢复 II 相酶水平。

**1.5 激活抗凋亡通路**

辐射产生的自由基作用于线粒体, 致线粒体膜电势降低, 膜通透性增加, 启动线粒体细胞凋亡途径, 造成细胞凋亡。抗辐射药物能上调抗凋亡蛋白表达, 降低辐射诱导的细胞凋亡。

**2. 主要抗辐射药物**

**2.1 化学药物**

**氨磷汀**

氨磷汀 (amifostine, WR-2721) 是一种硫代磷酸盐, 被 FDA 批准用于头颈部肿瘤放疗的辐射保护药, 可增加微血管密度、血管厚度, 促进新生血管形成和内皮细胞增殖, 减少 IL-2 水平, 抑制辐射引起的免疫反应和提高粒细胞集落刺激因子, 清除氧自由基, 促进损伤 DNA 修复, 调节与细胞内氧化还原反应、细胞周期调控点及细胞因子诱导相关的基因表达。氨磷汀副作用较大及易诱导药物耐受限制了其使用。寻找高效低毒的氨磷汀类似物是目前研究热点。

**丙泊酚**

丙泊酚 (propofol, 2, 6-二异丙基苯酚) 是静脉注射短效麻醉剂, 用于麻醉诱导、麻醉维持和镇静, 还有抗焦虑、抗氧化、免疫调节、神经系统保护、止吐、止痛等作用, 对辐射引起的小鼠造血系统损伤有防护作用。

**雌激素类药物**

天然甾体激素 (如雌二醇) 或合成激素 (如己烯雌酚) 在动物实验中都呈现辐射防护作用, 且照射前后给药都有效; 用于肿瘤放疗病人, 可减轻放疗致白细胞下降, 缺点是有雌激素活性。

**雄激素类**

睾酮衍生物 ATES 可明显促进中重度骨髓型急性放射病小鼠的造血功能恢复, 能有效

预防和治疗中重度骨髓型急性放射病。ATES 能有效促进外周血白细胞数、中性粒细胞数、红细胞数、血红蛋白水平、血小板数以及单核细胞数的恢复。

**2.2 天然药物**

**阿魏酸**

阿魏酸是一种酚酸, 存在于当归、川芎等。它的抗辐射机理包括, ①提高抗氧化基因表达, 降低辐射致机体活性氧增多, 减轻辐射致细胞过氧化损伤; ②降低黏附分子表达, 抑制辐射致黏附损伤; ③增强线粒体功能, 调节凋亡因子, 抑制细胞凋亡; ④调节粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素生成, 促进辐射后外周血象恢复及造血祖细胞集落生长。

**白藜芦醇**

白藜芦醇 (resveratrol, RES) 是一种多酚类化合物, 存在于葡萄皮、虎杖、花生等, 有抗肿瘤、保护心血管、免疫调节、护肝和抗氧化等作用。口服 RES 能明显延缓辐照后外周血白细胞数降低。腹腔注射 RES 能有效改善内毒素引起的急性时相反应。RES 是一种高效自由基清除剂, 能调节 SOD 表达, 阻断氧化应激反应, 保护线粒体, 减轻辐射对线虫的损伤。

**生姜提取物**

生姜味辛, 性微温, 入脾胃经, 有散寒解表、温中止吐、回阳通脉、燥湿消痰、解毒功效。生姜中的姜辣素能增强抗氧化酶活性, 减少体内脂质过氧化反应, 保护 DNA、蛋白质等生物大分子结构功能完整, 减少辐射损伤。

**姜黄素**

姜黄素从姜黄根茎中提取, 是一种黄色脂溶性色素。姜黄素可清除活性氧自由基, 降低辐射致淋巴细胞减少, 降低辐射致人成纤维细胞染色体断裂, 促进伤口愈合。

**多糖**

多糖广泛存在于中药, 来源包括植物、动物、藻类、菌。多糖有免疫调节、抗肿瘤、抗辐射、抗突变、抗衰老等多种作用, 特点是天然、有效、无不良反应。

**多酚**

多酚化合物能降低辐射致氧化损伤和炎症反应, 可稳定

基因组 DNA 和激活抗凋亡通路等, 包括茶多酚、葡多酚、苹果多酚、松多酚等。

**丹参素**

丹参素有抗炎、增强机体免疫力、抗肿瘤、保护肝脏、抑制肝纤维化、保护心肌细胞及中枢神经系统、防治心脑血管疾病等作用, 能广泛清除各种自由基, 降低小鼠受照后的死亡率, 明显减轻在体和离体实验中辐射引起的各种损伤。

**2.3 生物技术药物**

**蛋白类**

金属硫蛋白 (Metallothioneins, MT) 是一类低分子量、富含半胱氨酸、结合金属的非酶蛋白, 有重要的生理功能。口服 MT 能延长一次性大剂量受照小鼠的存活时间, 降低一次性大剂量和多次小剂量辐射对免疫系统的损伤, 白细胞数、淋巴细胞增殖率、股骨骨髓细胞 DNA 含量较单纯照射组均明显增高。MT 对 DNA 碱基的辐射损伤也有保护作用, 作用机制与 MT 的抗氧化作用有关。

**细胞因子类**

白介素-1 (IL-1) 是第一个证明有辐射防护作用的细胞因子。重组人白介素-3 (rhIL-3) 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 联用能明显抑制照射引起的淋巴细胞百分数降低、T 细胞和 Th 细胞的降低, 说明造血生长因子联用不仅对粒系造血系统辐射损伤有防护作用, 对淋巴系统损伤也有一定防护作用。粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 或 GM-CSF 分别与 IL-1 联合应用均有较好抗辐射作用。G-CSF 和 GM-CSF 均为小分子造血生长因子, 可刺激早期具有多向潜能的造血祖细胞增殖和分化, 在临床上广泛运用于中性粒细胞减少症。肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 有类似 IL-1 的辐射防护作用。

**3. 抗辐射药物的功能评价方法**

辐射能导致细胞膜脂质过氧化、DNA 损伤、蛋白质羰基化、细胞或动物死亡。抗辐射药物的功能评价也基于上述作用。

存活率: 比较实验动物 30d 存活率, 计算动物平均存

**专家介绍**



杜丽娜 副研究员

博士, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所副研究员, 主要从事抗辐射药物新剂型的研究, 获中国药学会青年药剂学奖, 现为世界中医药学会联合会经皮给药专业委员会理事。

活天数及保护系数, 评价抗辐射药物抗辐射功能。

保护系数 K= 给药组小鼠 30d 平均存活日 / 对照组小鼠 30d 平均存活日。

体重: 于照射前后一定时间称量体重, 观察体重变化。

血液学指标: 于照射前后一定时间内采血, 用全自动血球计数仪测定白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC)、血红蛋白 (HGB)、红细胞容积 (HCT)、平均红细胞容积 (MCV)、平均红细胞血红蛋白含量 (MCH) 和血小板计数 (PLT) 等血液学指标的变化情况。

血清生化指标: 观察期结束后, 将全部存活动物麻醉, 眼眶采血, 分离血清, 测定总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆固醇 (TCHO)、血糖 (GLU)、总胆红素 (TBIL)、碱性磷酸酶 (ALP)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (CRE)、甘油三酯 (TG)、肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、尿酸 (UA) 等血清生化指标。

骨髓指标: 取一侧股骨, 去除表面附着肌肉, 去掉关节部位使骨髓腔畅通, 用注射器冲洗收集骨髓腔内的骨髓细胞。将所得骨髓细胞加入红细胞裂解液, 于显微镜下计数骨髓有核细胞数, 另一侧股骨计数骨髓核数。同时计算嗜多染红细胞 (PCE) 和正染红细胞 (NCE) 的比值。

脏器系数: 摘取胸腺和脾脏, 剔除脂肪后, 称重, 计算脏器系数。

脏器系数 = 脏器重量 (mg) / 体重 (g)。

## 氨磷汀的双重作用

【据《Journal of Medicinal Chemistry》2016年3月报道】题:氨磷汀的双重作用:对正常细胞DNA损伤的防护和对癌细胞DNA修复的抑制(作者Michal Hofer等)

氨磷汀可保护正常细胞DNA免受电离辐射或化疗损伤,但对癌细胞却不起作用。来自捷克共和国布尔诺生物物理研究所细胞生物学与放射生物学系的Michal Hofer等人采用彗星测定和DNA双链断裂定量测定这种敏感的方法(基于 $\gamma$ H2AX/53BP1高分辨率的免疫荧光显微镜),考察氨磷汀可修复受 $\gamma$ 射线照射的正常NHDF成纤维细胞的DNA,但对MCF7癌细胞没有作用。这可以从MCF7细胞中明显低于NHDF成纤维细胞的碱性磷酸酶活性得到证明。液质分析技术证明氨磷汀在NHDF细胞中转化为WR-1065比MCF细胞高很多。总之,由于正常细胞和癌细胞对于氨磷汀转化为WR-1065的能力有明显差异,氨磷汀可以保护正常细胞避免辐射致DNA损伤,但不改变癌细胞DNA损伤的状态。(姜禾柳报道)

## 生育酚琥珀酸酯的辐射防护作用

【据《Scientific Reports》2017年1月报道】题: $\delta$ -生育酚琥珀酸酯通过诱导小鼠体内粒细胞集落刺激因子增强 $\delta$ -生育酚的造血系统放射损伤防护作用(作者Zhong-Tang Li等)

来自北京放射医学研究所病理生理学教研室的Zhong-Tang Li等人比较了 $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 3种生育酚进行琥珀酸酯化后的放射防护作用,揭示此类化合物放射防护作用的药效增强基团及其重建后造血功能的可能机制。研究发现, $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 3种生育酚琥珀酸酯均能显著提高致死剂量照射小鼠的存活率,其中以 $\delta$ -生育酚琥珀酸酯( $\delta$ -TOS)为最佳,并有较好剂量效应。 $\delta$ -TOS预防给药能够有效促进6.5Gy照射后小鼠的外周血象和骨髓象恢复,同时显著提高6.5Gy照射小鼠照射后10d骨髓细胞集落形成能力,表现为给药组CFU-GM、CFU-E、BFU-E、CFU-MK和CFU-MIX集落数显著高于照射对照组。 $\delta$ -TOS能够显著升高恢复期小鼠骨髓造血祖细胞( $lin^{-}sca^{-}l^{+}c^{-}kit^{+}$ )和造血干细胞( $lin^{-}sca^{-}l^{+}c^{-}kit^{+}$ )数量以及长期及短期造血干细胞数量(CD34 $^{+}$ Flk $^{+}$ LSK和CD34 $^{+}$ Flk $^{+}$ LSK)。琥珀酸酯化能够明显提高生育酚的G-CSF诱导能力。该研究的结论是琥珀酸酯化能够明显提高生育酚的抗辐射能力,以 $\delta$ -TOS疗效为最佳,其机制是诱导内源性G-CSF升高,提高受照后小鼠骨髓干祖细胞的数量,促进造血功能的恢复。(李忠堂从玉文报道)

## 联用鬼臼毒素和芦丁减少胃肠道辐射损伤

【据《PLOS ONE》2016年12月报道】题:联用鬼臼毒素和芦丁可通过负调控NF- $\kappa$ B/p53减少致死剂量辐射带来的小鼠胃肠道损伤(作者Bhargab Kalita等)

抗辐射药研发中一个重要问题是其本身的毒性。来自印度核医学与联合科学研究所抗辐射药物研究与开发部的Bhargab Kalita等人进行了一项研究,重点是考察照射前给予安全剂量的G-003M(鬼臼毒素和芦丁联用处方),通过调控小鼠炎症和细胞死亡通路对致死剂量辐照小鼠的保护作用。照射前60min,单次肌肉注射一定剂量G-003M给C57BL/6J小鼠,然后用9Gy致死剂量照射,发现给药组可挽救89%的动物。给药组动物小肠中的活性氧簇(ROS)、一氧化氮(NO)、前列腺素E2(PGE2)、细胞凋亡水平都有所下降。经检测发现NF- $\kappa$ B、COX-2、诱导型一氧化氮合成酶(iNOS, EC1.14.13.39)、TNF- $\alpha$ 均下调,证实了G-003M的抗炎作用机制。G-003M还诱导致死剂量辐照小鼠中G-CSF和IL-6产生,使早期造血功能恢复。在给药组中,还观察到肠道绒毛、隐窝和黏膜层损伤的减轻(图1)。

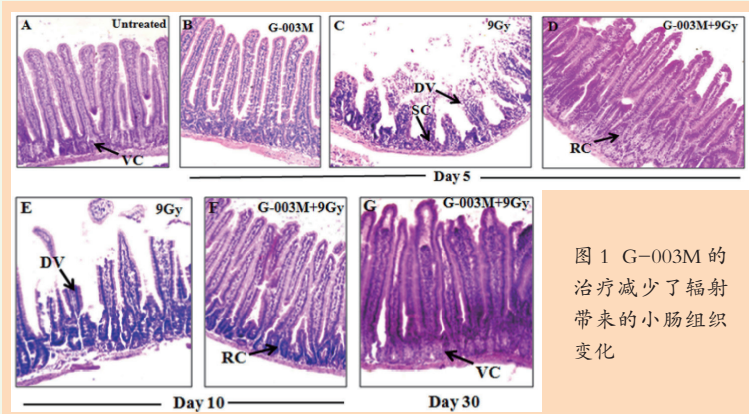


图1 G-003M的治疗减少了辐射带来的小肠组织变化

另外,该处方并没有减少肿瘤组织的辐射敏感性。所有结果都证明G-003M通过减弱ROS和NO的产生、有效调控炎症和细胞死亡通路减小了辐射暴露带来的伤害。该研究证实了G-003M是安全有效的临床放疗保护剂。(谏文元报道)

## 二甲双胍的辐射防护作用

【据《Mutation Research》2016年9月报道】题:二甲双胍对培养人血淋巴细胞受电离辐射产生的细胞毒性和基因毒性的辐射防护作用(作者Mohsen Cheki等)

二甲双胍是传统2型糖尿病治疗药物。来自伊朗德黑兰医科大学健康服务部的Mohsen Cheki等通过评价在人外周血淋巴细胞经电离辐射产生的细胞毒性和遗传毒性,研究了二甲双胍的辐射防护作用。人淋巴细胞用10和50 $\mu$ mol/L的二甲双胍处理2h,然后用6MV的X射线照射。用MTT、染色体畸变分析、细胞分裂阻断微核和流式细胞术验证二甲双胍的抗辐射能力。无保护剂时,照射后24h的细胞存活率与辐射剂量成反比。但二甲双胍预处理的细胞存活率增加。10和50 $\mu$ mol/L的二甲双胍分别表达出较高的剂量调整因子(Dose Modifying Factor, DMF)1.35和1.42。在有照射时,二甲双胍显著减少了双着丝粒(DC)、无定形片段(AF)、环(RI)、微核(MN)和核质桥(NPB)。不过,在没有照射时,二甲双胍并不会增加上述指标,也不会对人外周血淋巴细胞产生抑制。二甲双胍还可以显著降低X射线照射带来的人淋巴细胞凋亡程度。该研究证明了二甲双胍是一种有效的辐射防护剂,可用于对抗电离辐射致人淋巴细胞DNA损伤和细胞凋亡。该研究结果还会对肿瘤放疗中产生的淋巴细胞基因损伤和副作用产生有益的影响。(张萌萌报道)

(张萌萌报道)

## 利用陶瓷装置生产医用放射性同位素 $^{67}\text{Cu}$ 的方法

【据美国能源部科学技术情报局(OSTI)2016年4月报道】题:利用陶瓷装置生产医用放射性同位素 $^{67}\text{Cu}$ 的方法(作者Ehst DA等)

放射性同位素在肿瘤的诊疗中发挥着越来越重要的作用。近年来,Srivastava提出了利用诊断治疗双功能放射性核素(Dual-Purpose Ther-agnostic Radionuclides)或诊断治疗放射性核素对(Theranostic Radionuclide Pairs)对癌症患者进行个体化放射性核素治疗的新概念。其中, $^{67}\text{Cu}$ 是理想的诊断治疗双功能放射性核素。 $^{67}\text{Cu}$ 的半衰期为2.58d,适于单克隆抗体等体内药代动力学缓慢的分子显像,其发射184keV的 $\gamma$ 光子,可对患者治疗前后进行显像以得到药物吸收分布信息,同时发射平均能量为141keV的 $\beta$ 射线,可起治疗作用。然而,利用传统方法生产 $^{67}\text{Cu}$ 存在比活度低、价格昂贵等缺点。来自美国阿贡国家实验室化学科学与工程部的Ehst DA等人的发明,提供一种生产医用放射性同位素 $^{67}\text{Cu}$ 的方法。首先,将靶金属 $^{68}\text{Zn}$ 置入密闭的陶瓷装置中,并进行高能 $\gamma$ 射线照射。在照射过程中,一部分 $^{68}\text{Zn}$ 失去一个质子转化为 $^{67}\text{Cu}$ ,当 $^{67}\text{Cu}$ 的放射性活动大于5mCi/g时,停止照射。照射后,利用化学和/或物理方法分离 $^{67}\text{Cu}$ 与 $^{68}\text{Zn}$ 。简单的说,首先利用陶瓷纯化管将锌纯化出来后,可得到包含 $^{67}\text{Cu}$ 的铜残渣,进一步利用化学方法提纯 $^{67}\text{Cu}$ 。按此方法生产和纯化 $^{67}\text{Cu}$ 的关键在于受照靶装置和纯化管为陶瓷材质(例如氧化铝、氮化铝或氮化硼等),这种材料性质稳定,高温下不与锌发生反应。特别是氧化铝,在反应和纯化阶段,可以避免杂质的生成。Ehst等的发明,提供了一种改进的核反应靶装置以及利用此装置进行光致核反应生产和纯化 $^{67}\text{Cu}$ 以及恢复 $^{68}\text{Zn}$ 的方法,并因此获得了美国发明专利。(李大伟曲德成报道)

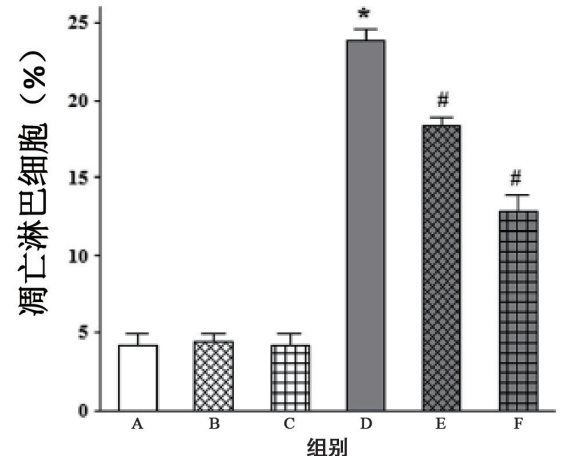


图1 二甲双胍对淋巴细胞凋亡的影响。A.正常对照组;B.无辐射10 $\mu$ mol/L二甲双胍组;C.无辐射50 $\mu$ mol/L二甲双胍组;D.2Gy辐照细胞组;E.辐射+10 $\mu$ mol/L二甲双胍组;F.辐射+50 $\mu$ mol/L二甲双胍组。