DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.05.025
第23卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 5
544 2001年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2001

论著

文章编号:1000-5404(2001)05-0544-03

E838等5种辐射防护药对放烧复合伤防治作用的实验观察

郭朝华[1],孔佩艳[2],邹仲敏[1],周燕虹[1],周进明[1],张 勇[3],史春梦[1],冉新泽[1],罗成基[1] (第三军医大学:[1]预防医学系防原医学教研室、全军复合伤研究所,重庆 400038;[2]附属新桥医院血液内科,重庆 400037;[3]附属西南医院血液内科,重庆400038)

提 要:目的 比较研究E838、WR-2721、茜草、盐酸胱胺和炔雌醇等5种辐射防护药对放射损伤和放烧复合伤的防治作用及其相互间的协同作用。方法 采用小鼠腹腔注射、灌胃的方法在致伤前/或和致伤后按常用量给药,观察30 d存活率、死亡动物平均存活日和保护系数K的差异。结果 ①致伤前预防给药,5种药物均明显提高了放射损伤和放烧复合伤的存活率,并延长了死亡动物的平均存活日,其中以E838和WR-2721效果最佳;②致伤后给药则仅E838和茜草显示了治疗效果;③联合用药实验显示所研究的5种配伍用药方式均有较好的防治效果,但以WR-2721+E838治效果最好。结论 E838和WR-2721与其它辐射防护药相比具有较理想的辐射防护作用,且E838还有一定的治疗作用,两者合理配伍可发挥协同治疗作用。

关键词:E838;WR-2721;放烧复合伤;辐射防护
中图法分类号:R644;R818;R969.4 文献标识码:A

Experimental study on preventive and therapeutic effects of 5 radioprotectants on combined radiation-burn injured mice

GUO Chao-hua, KONG Pei-yan, ZOU Zhong-min, ZHOU Yan-hong, ZHOU Jin-ming, ZHANG Yong, SHI Cun-meng, RAN Xin-ze, LUO Cheng-ji
(Department of Radiation Medicine, Institute of Combined Injury of PLA, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To compare the irradiation-protective and inter-synergestic effects of E838, WR-2721, *Rubia cordifolia*, cystamine hydrochloride and ethinyl estradiol on radiation and combined radiation-burn injury. Methods Above-mentioned drugs were given to the mice intraperitoneally, or intragastrcally, then, the mortality and the average survival d for 30 d were observed before and after the administration of the drugs. Results ①When drugs were before injury, the survival rate and the average survival d of the radiation and combined radiation-burn injured mice were increased obviously with the best effect in E838 and WR-2721. ②When drugs were given after injury, E838 and *R. cordifolia* also kept the effect. ③Combined appling WR-2721(pre) and E838(post) displayed a significant synergistic reaction. Conclusion E838 and WR-2721 are more effective than the others in the prevention of radiation.

Key words: E838; WR-2721; irradiation protective; combined radiation-burn injury

放射损伤和放烧复合伤是核事故和核爆炸时所发生的主要伤类,伤情严重,救治困难,因此研究对此类损伤的有效防治措施具有十分重要的意义。近年来已研制了多种辐射防护剂,有些已经用于动物实验和临床治疗,但这些防护剂的防护效果以何者为优,以及合用有无协同作用等,均缺乏直接的观察资料。本实验选用几种辐射防护药进行动物实验防治,比较它们对单纯放射损伤和放烧复合伤的防治效果,为指导临床应用,提高防治水平提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

昆明种健康小鼠,由本校实验动物中心提供(雌雄各半,体重22~24 g),分放烧复合伤组(RB)和单纯放射损伤组(R);每组根据给药方案分别设预防组(P),预防+治疗组(P+T),治疗组(T)和对照组(C),每组≥60只。

基金项目:总后卫生部科研基金资助项目
作者简介:郭朝华(1957-),男,湖北省公安市人,实验师,主要从事实验血液学方面的研究。电话:(023)68752278
收稿日期:2000-12-20;修回日期:2001-03-11

1.2 致伤条件

①单纯放射损伤:^{60}Co γ射线一次性全身照射。距离150 cm,总吸收剂量7 Gy,吸收剂量率467.5 mGy/min。②放烧复合伤:同上照射后15 min,于背部剪毛区涂3%凝固汽油,燃烧7 s,致15% III度烧伤(以公式 $S(cm^2)=9.13\times\sqrt[3]{g^2(体重)}$ 计算小鼠体表面积;取不同点皮肤作病理切片证实)。放烧复合伤组小鼠于伤后当天及第1天腹腔注射生理盐水1 ml。

1.3 辐射防护药

①E838由天津中国医学科学院放射医学研究所提供(E838是由炔雌醇经系统改造人工合成的一种新的衍生物);②其它4种药物WR-2721、盐酸胱胺、炔雌醇、茜草均由军事医学科学院提供。

1.3.1 预防用药 ①E838研细后以注射用油配制成浓度为125 μg/ml的混悬液,用前摇匀,照前连续2 d腹腔注射每只鼠0.2 ml(含50 μg)。②WR-2721(氨基丙胺基乙基硫代磷酸单钠盐),照前连续2 d腹腔注射每只鼠0.5 ml(5 mg)。③盐酸胱胺(Cystamine hydrochloride)照前连续2 d腹腔注射每只鼠0.5 ml(含2.5 mg)。④炔雌醇照前连续2 d灌胃每只鼠1 ml(含0.1 mg)。

1.3.2 治疗用药 ①E838照后1、24 h两次给药,每次腹腔注射0.2 ml/只。②炔雌醇照后1、24 h两次给药,每只小鼠灌胃1 ml(含0.1 mg);③茜草照射后1、24 h两次灌胃给药,每次0.5 ml(含25 mg)。④WR-2721照后1、24 h两次给药,每次腹腔

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

注射 0.5 ml(5 mg)。

1.4 观察指标

伤后 30 d 存活率, 提高存活率, 死亡动物平均存活天数, 保护系数 K(K= 给药组小鼠 30 d 平均存活日/对照组小鼠 30 d 平均存活日)。

1.5 统计学处理

计量资料用 t 检验; 计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 辐射防护药对致伤小鼠的预防作用

E838、WR-2721、炔雌醇和盐酸胱胺对 7 Gy 照射小鼠照前应用均显示出良好的保护作用。存活率提高, 死亡动物平均存活日亦较对照鼠延长。防护效果 WR-2721、E838 最好, 炔雌醇次之, 盐酸胱胺稍差, 见表 1。

表 1　4 种辐射防护药对致伤小鼠的预防效果

Tab 1　Preventive effect of 4 kinds of radioprotectant on injured mice

Group	n	Survival rate of 30 d(%)	Increased survival rate(%)	Average survival day($\bar{x}\pm s$)	Protection factor(k)
Combined radiation-burn injury					
E838	61	78.69 **	70.41	12.01±6.56 **	2.455
WR-2721	98	79.56 **	71.28	10.92±6.41	2.449
Cystamine hydrochloride	98	62.24 **	53.96	10.53±6.91 **	2.160
Ethinyl estradiol	88	70.46 **	62.18	10.11±7.05 *	2.263
Control	350	8.28		8.91±5.59	
Radiation injury					
E838	68	85.29 **	67.96	12.50±7.43 **	2.141
WR-2721	95	83.16 **	65.83	10.49±5.87	2.082
Cystamine hydrochloride	95	65.26 **	47.93	11.63±6.25 **	1.841
Ethinyl estradiol	90	74.40 **	57.07	10.59±5.11	1.952
Control	329	17.33		9.23±5.92	

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control

2.2 辐射防护药对致伤小鼠的治疗作用

4 种辐射防护药照射后 1 h 给药, E838、茜草显示了治疗效果, 放烧组与单放组疗效对比, 差异无显著性。炔雌醇和 WR-2721 均未见效果, 用药后反见毒性作用, 见表 2。

表 2　4 种辐射防护药对致伤小鼠的治疗效果

Tab 2　Therapentic effect of 4 kinds of radioprotectant on injured mice

Group	n	Survival rate of 30 d(%)	Increased survival rate(%)	Average survival day($\bar{x}\pm s$)	Protection factor(k)
Combined radiation-burn injury					
E838	94	25.53 *	16.08	9.56±5.24 *	1.552
Ethiny estradiol	101	10.89	1.44	7.15±3.28	1.012
Madder	68	26.50 *	17.05	9.61±6.58 **	1.576
WR-2721	93	5.37	−4.08	6.85±3.84	0.849
Control	307	9.45		7.39±5.41	
Radiation injury					
E838	85	32.94 *	14.99	10.85±4.11 **	1.385
Ethiny estradiol	89	17.98	0.03	8.48±5.66	0.997
Madder	86	29.07 *	11.12	12.15±4.93 **	1.399
WR-2721	80	6.25	−11.7	6.72±5.61	0.659
Control	351	17.95		8.54±4.99	

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control

2.3 辐射防护药配伍使用对致伤小鼠的防治作用

5 种配伍方式(WR-2721 防+ E838 治, WR-2721 防+ 炔雌醇治, 盐酸胱胺防+ 茜草治, 炔雌醇防+ 茜草治、E838 防+ WR-2721 治), 无论对放烧组或单放组, 均显示良好的保护作用, 放烧组 30 d 存活率及保护系数优于单放组, 而用"E838 防+ WR-2721 治"效果明显差于"WR-2721 防+ E838 治", 见表 3。

表 3　辐射防护药配伍使用对致伤小鼠的防治效果

Tab 3　Protective and therapeutic effect of radioprotectants with different formule on injured mice

Group	n	Survival rate of 30 d(%)	Increased survival rate(%)	Average survival day($\bar{x}\pm s$)	Protection factor(k)
Combined radiation-burn injury					
WR-2721(P)+ E838(T)	98	82.65 **	73.62	13.12±6.43 **	2.653
WR-2721(P)+ ehinyl estradiol(T)	92	80.44 **	71.41	12.89±5.63 **	2.612
Cystamine hydrochloride(P)+madder(T)	65	72.31 **	63.28	13.41±5.48 **	2.490
Ethinyl estradiol(P)+madder(T)	90	75.60 **	66.57	10.75±6.62 **	2.478
E838(P)+WR-2721(T)	87	67.82 **	58.79	10.12±6.39 **	2.313
Control	443	9.03		8.24±5.53	
Radiation injury					
WR-2721(P)+ E838(T)	98	86.74 **	68.03	13.14±6.28 **	2.175
WR-2721(P)+ ehinyl estradiol(T)	88	82.95 **	64.24	13.03±5.42 **	2.123
Cystamine hydrochloride(P)+madder(T)	72	76.34 **	57.63	12.71±5.49 **	2.028
Ethinyl estradiol(P)+madder(T)	88	80.68 **	61.97	9.83±5.17 *	2.044
E838(P)+WR-2721(T)	91	68.13 **	49.42	9.75±3.48 *	1.844
Control	449	18.71		8.80±5.80	

P: Preventive; T: Therapeutic; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control

3 讨论

研究证明, 雌激素类药物对急性放射病具有良好的防治作用[1~3], 炔雌醇是其中的一种, 它对实验性急性放射病有良好的防治效果, 对临床上因肿瘤放、化疗所致的白细胞减少症也有显著疗效, 但该药具有较大的副作用。E838 是对炔雌醇进行系统改造后人工合成的一种新的衍生物, 其目的是为了提高疗效, 减少副作用, 动物实验已证实其雌激素活力仅为炔雌醇的千分之一[4,5]。WR-2721 属于氨基硫醇类抗放药, 且是此类药物中效果较好的一种[6,7], 而胱胺是半胱胺的二硫基化合物, 常用其盐酸盐。茜草属中草药类抗放药, 其主要化学成分为蒽醌, 它具有抗放、升白、抗肿瘤和抗心肌缺血等生物活性[8]。

本实验用上述 4 种药物对 7 Gy 照射小鼠照前应用均显示出良好的保护作用, 其用药组的存活率明显提高, 死亡动物平均存活日也较对照组小鼠明显延长。其中以 WR-2721 和 E838 的预防效果最为理想。但这 4 种药物照射后 1 h 给药, 仅 E838、茜草显示了治疗效果, 其它几种均未见明显效果, 证实这些药物对放射损伤和放烧复合伤的治疗效果较差。

E838 对放射损伤及放烧复合伤的预防和治疗均显示了效果, 充分显示了其作为新的辐射防护剂的优势。经毒理实验证实, 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 倍有效剂量时出现雌激素活性的副作用, 证实 E838 是低毒, 有效剂量范围较宽的抗放和升白药,

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

有良好的应用前景[4]。

实验已充分证明有不少辐射防护剂有效，但有的效价较低，有的毒性较大，可否采用配伍用药的方式提高疗效，减低副作用，是一个值得进一步探讨的问题。关于辐射防护剂配伍使用原则的确定是辐射药物预防的重要发展方向之一。本研究结果表明，在所设计和试验的几种配伍用药方案中，WR-2721 预防用药组无论是否加用其它辐射防护剂治疗，对损伤动物存活率均无明显的影响；而用 E838 预防＋WR-2721 治疗的效果则较单用 E838 预防组明显差，推测可能与照后用 WR-2721 治疗毒性作用较大有关，因实验过程中已发现照射后动物使用 WR-2721 往往会引起大量出汗等副作用，其机制有待进一步探讨。盐酸胱胺或炔雌醇预防与茜草治疗联合可在一定程度上提高了存活率，提示茜草治疗可与预防用药发挥协同作用，提高疗效。

参考文献：

[1] 夏贞彪，王建国，邢瑞云，等. “523” 药物对受照小鼠造血系统的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志，1994，14(5)：322－324.

[2] 张明华，丁振海，姜洪志，等. 狗极重度急性放射病的临床表现和实验治疗[J]. 第二军医大学学报，1982，3(1)：50－55.

[3] 刘本淑，叶根耀，麦智广，等. 上海“6.25” ^{60}Co 源辐射事故病人诊断与救治文集[M]. 北京：北京科学技术出版社，1994. 327－331.

[4] 杨福军，王汝勤，赵云庭，等. E838 对造血组织的放射防护作用[J]. 中国肿瘤临床，1998，25(11)：832－833.

[5] 张宇光，张辛如，闫玉军，等. E838 在肿瘤放射治疗中应用的实验研究[J]. 辐射研究与辐射工艺学报，1999，17(4)：204－208.

[6] Kinamon K E, Ketterling L L, Ledney G D. Survival of bone marrow engrated mice subsequent to proteation from lethal radiation by WR-2721[J]. Radiat Res, 1980, 82(1): 215－219.

[7] Lin T, Lin Y, He S. Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer[J]. Cancer, 1992, 69(11): 2 820－2 825.

[8] 王升启，马立人. 茜草属药用植物的化学成分及生物活性[J]. 军事医学科学院院刊，1991，15(4)：254－259.

（编辑　薛国文）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2001)05-0546-01

右眼脉络膜肉芽肿误诊 1 例报告

A case report of misdiagnosed choroidal granuloma in right eye

闻　慧，阴正勤，孟晓红，余　涛　（第三军医大学附属西南医院眼科，重庆 400038）

患者，女，29 岁，发现右眼视力进行性下降伴头痛两月余来我院就诊。眼科情况：视力，右眼，手动/50 cm（颞侧视野），不能矫正，左眼 1.5，双眼前节无异常。右眼底：黄斑区颞上方可见一边界清楚、约 6～8 PD 的黄白色球形隆起，实体感明显，周围视网膜呈灰白色浅脱离，黄斑区隆起，中心凹反光不见；左眼底未见异常。右眼 FFA 显示早期病灶区低荧光，晚期呈高荧光团；ICG 显示早期病灶区斑驳状荧光，晚期荧光积存。右眼球 B 超探及球后一实体包块，血流丰富，有“挖空现象”和“脉络膜凹陷征”。全身检查未见异常。10 d 后复诊时发现右眼底包块隆起度增加，周围视网膜脱离范围扩大，接近视乳头，患者诉头痛加重，遂以“右眼无色素性脉络膜恶性黑色素瘤”收入院。入院后第 3 天行右眼球摘除术并送病检，镜下见眼球一侧视网膜下非干酪样坏死性肉芽肿样改变，嗜酸染色阴性，病理诊断为“右眼球肉芽肿性眼炎”。

讨论

发生于脉络膜的“肉芽肿性眼炎”常见的有“结核性葡萄膜炎”、“梅毒性葡萄膜炎”、“眼类肉瘤病”、“小柳-原田氏病”及“交感性眼炎”等。结合该病例特点及病理检查所见，考虑为“眼类肉瘤病”的可能性较大，血清 ACE 水平、Kveim 试验及 ^{67}镓同位素扫描等实验室检查将有助于进一步确诊[1]（患者因经济原因未能配合进一步检查）。“类肉瘤病”是一种累及多系统多器官的非干酪样坏死性肉芽肿性疾病，葡萄膜炎是其眼部受累中常见的表现，其中后葡萄膜炎可表现为脉络膜的肉芽肿结节，临床上较少见，病灶特点为后极部黄白色团块，边界清楚，似脉络膜“转移癌”或“无色素性黑色素瘤”，易被误诊[1,2]。结合该病例，其发病特点与“脉络膜恶性黑色素瘤”的发病极为相似，加之病程进展迅速，眼 B 超显示了特征性的“挖空现象”和“脉络膜凹陷征”[3]，结合眼底造影及全身检查结果，故考虑“无色素性脉络膜恶性黑色素瘤的诊断，而基本排除了脉络膜“血管瘤”、“肉芽肿”等良性肿瘤及“转移癌”的可能性。从这一误诊病例中我们应吸取的教训：①在疑诊“脉络膜恶性肿瘤”时，要进行客观、全面的鉴别诊断，以免误诊或漏诊。对于难以确诊的病例，除了 B 超、CT 及眼底造影等辅助检查之外，还可通过高分辨率超声组织显微镜检查[4]、穿刺或经玻璃体切割途径活检[3]和必要的实验室检查协助诊断及排除“肉芽肿性眼炎”。而对疑诊为“肉芽肿性眼炎”的病例，应有目的地作些特殊检查如结核菌素实验、梅毒血清学及类肉瘤病实验室检查等[1]以明确“肉芽肿性眼炎”的具体类别。②在治疗原则上，慎重摘除眼球。现代观点认为对于恶性脉络膜黑色素瘤，摘除眼球时对眼球的压力有促使瘤细胞进入血循环造成转移的危险，且在作出

作者简介：闻　慧（1975－），女，河南省郑州市人，硕士，医师，主要从事眼科学方面的研究，现在深圳市眼科医院工作。电话：(0755)2112776

收稿日期：2000-07-03；修回日期：2001-04-09

（下转 549 页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net