

• 综 述 •

辐射防护剂研究进展^{*}

郭婷婷, 李建华, 孙 鸽, 王雨豪, 王婧荃, 李建国

(中国辐射防护研究院药物安全性评价中心药物毒理与放射损伤药物山西省重点实验室/
中核放射毒理与放射性药物临床前评价重点实验室, 山西 太原 030000)

[摘要] 随着辐射技术的迅速发展, 电离辐射在医疗、工业、科研等领域的应用日益广泛。这种应用给人们的生活带来了便利, 同时也存在潜在的健康风险。辐射防护剂是一种对电离辐射损伤能起到预防、治疗或减轻的药物。根据使用时间不同, 可将辐射防护剂分为辐射保护剂、辐射缓和剂、辐射治疗剂 3 类。该文从化学合成类和天然产物类 2 个方面介绍了辐射防护剂的研究进展, 以期为高效且具低毒的抗辐射药物的研发提供参考依据。

[关键词] 辐射损伤; 化学合成类辐射防护剂; 天然产物类辐射防护剂

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.07.039 **中图法分类号:** R965

文章编号: 1009-5519(2025)07-1721-04

文献标识码: A

Research progress of radioprotective agents^{*}

GUO Tingting, LI Jianhua, SUN Ge, WANG Yuhao, WANG Jingquan, LI Jianguo

(Drug Safety Evaluation Center China Institute for Radiation Protection, Shanxi Key Laboratory
of Drug Toxicology and Drug for Radiation Injury/CNNC Key Laboratory on Radiotoxicology
and Radiopharmaceutical Preclinical Evaluation Irradiation Technology Center of China
Institute for Radiation Protection, Taiyuan, Shanxi 030000, China)

[Abstract] With the rapid development of radiation technology, the application of ionizing radiation in medical, industrial, and scientific fields is becoming increasingly widespread. While this application brings convenience to people's lives, it also poses potential health risks. Radioprotective agents are drugs used to prevent, mitigate, or treat ionizing radiation injury. Based on the timing of use, radioprotective agents can be categorized into three types: radioprotectors, radiomitigators, and radiotherapeutics. This article introduced the research progress of radioprotective agents from two aspects: chemical synthesis and natural products, aiming to provide a reference for the development of efficient and low-toxicity radioprotective drugs.

[Key words] Radiation injury; Chemically synthesized radioprotective agents; Natural product radioprotective agents

辐射的快速发展和应用, 为人类科技进步提供了强有力的推动力。然而, 辐射也对人类造成了直接或间接的放射损伤, 对机体造血等各个系统造成损害, 并诱发癌症、畸形甚至死亡^[1-3]。因此, 全球出现了严重的安全问题, 辐射防护药物是临床管理辐照损伤应急医疗准备战略的重要组成部分。然而, 迄今为止, 只有少数药物被批准用于治疗此类损伤, 且相关机制尚不完全清楚。2023 年 1 月, 世界卫生组织修订了处理核紧急情况 and 辐射照射引起的并发症的基本药物清单^[4]。因此, 能够开发保护正常组织免受辐射损伤的辐射防护剂具有尤其重要的意义。

1 辐射损伤

1.1 辐射损伤的机制 电离辐射是指能够引起电离的带电粒子和不带电粒子, 主要包括 α 粒子、 β 粒子、x

射线等。辐射诱发机体损伤主要是诱发 DNA 的损伤, 而 DNA 损伤中主要有以下 2 种机制: 一是带电粒子与 DNA 分子直接作用; 二是与水分子相互作用产生自由基, 自由基作用于 DNA, 从而破坏细胞大分子。由于生物体大约 75% 是由水组成的。因此, 氧化损伤是电离辐射暴露引起机体持续损伤的主要机制, 细胞损伤伴随着炎症反应的诱导、免疫应答的增加及其他信号通路的激活, 最终导致细胞凋亡和其他形式的细胞死亡, 同时加速细胞衰老。因此, 医疗对策往往涉及使用抗炎药、抗氧化剂和自由基清除剂。

1.2 辐射损伤引起的健康危害 辐射引起的健康损害可分为急性辐射综合征(ARS)和急性辐射暴露的延迟效应(DEARE)。根据辐射剂量的不同, ARS 的临床表现包括神经血管亚综合征(>10 Gy)、胃肠亚

* 基金项目: 山西省青年科学研究项目(2023030212222403)。

网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250616.1825.030>

综合征(>6 Gy)和造血亚综合征(H-ARS)(2~6 Gy)^[5-9]。急性辐射暴露幸存者或接受亚致死剂量辐射暴露后产生的不良反应被称为急性辐射暴露的延迟效应(DEARE),主要是由迟发性辐射的确定性和随机效应引起的。常见的 DEARE 结果包括造血功能障碍、晚期造血损伤、肺损伤、白内障形成、认知缺陷和肾损害^[6-10]。

2 辐射防护剂的作用机制、特性及其研究进展

2.1 辐射防护剂的作用机制及分类 辐射防护的对策之一是通过使用不断开发的辐射防护剂来对抗电离辐射照射带来的不利影响。辐射防护剂的作用机制主要有以下几类:(1)与放射性核素相互作用和螯合;(2)将细胞周期阻滞在 S 期;(3)抑制细胞凋亡;(4)生长因子和细胞因子的调节;(5)氧化还原敏感基因的调控;(6)DNA 修复机制的增强;(7)组织再生的治疗方法;(8)扩大已批准药品的适应证;(9)清除自由基等。在辐射防护剂可能的作用机制中,清除自由基是最常见的。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准了几种调节氧化还原基因表达和细胞因子、生长因子表达的辐射防护剂用于临床。干细胞和基因疗法能够通过诱导组织再生来防止辐射损伤,这类药物仍在发展中,未来可能被批准用于临床应用^[11]。

国家癌症研究所根据使用时间将辐射防护剂分为以下 3 类:(1)辐射防护剂;(2)辐射缓和剂;(3)辐射治疗剂。辐射防护剂用于辐照前,可防止电离辐射造成的损害;辐射缓解剂应在电离辐射照射后立即使用,可加速电离辐射损伤的恢复;辐射治疗剂应在受照出现显著症状后使用,可促进机体组织的修复或再生。

2.2 理想辐射防护剂的特性 理想的辐射防护剂应具有预防、防护和治疗辐射损伤的特性。除此之外,还应具有起效快、半衰期长、能够口服、低毒性和低成本、储存和运输方便,并且可以耐辐射和高温。尽管在过去几十年的研究中取得了重大进展,但辐射损伤的机制尚未完全阐明。目前,尚无任何一种辐射防护剂能满足以上所有这些特性。现有的辐射防护剂的给药方式主要是注射,只有少数几种可以口服但还在临床试验阶段,如金雀异黄素、Ex-RAD 和 SGX201。已上市的氨磷汀具有中等毒性、半衰期短且需要静脉注射,正在积极寻找替代给药方式、与其他分子结合延长其半衰期等^[12-13]。氨基硫醇类化合物 PrC-210 与氨磷汀相比具有可以口服不良反应小的优势^[14]。PENG 等^[15]研究结果显示,口服 DMSO 具有辐射防护的效果。现有辐射防护剂远不能满足需求,未来还是需要继续寻找开发具有可以口服、不良反应小、价格低廉等特性的辐射防护剂。

2.3 辐射防护剂的研究进展 辐射防护剂根据其来源可分为化学合成类和天然产物类,本文将从这 2 个方面来阐述辐射防护剂的研究进展。

2.3.1 化学合成类辐射防护剂研究进展 目前,已批准上市的辐射防护剂有 9 种:氨磷汀、帕利夫明、聚乙二醇非格司亭、沙格司亭、非格司亭、碘化钾、普鲁士蓝胶囊、钙促排灵(CA-DTPA)、锌促排灵(ZN-DTPA)。正处于临床试验阶段有艾曲泊帕、HemaMaxTM 等。

一些抗氧化剂正在作为 ARS 的辐射防护剂进行研究。例如,有研究表明, γ -生育三烯醇,对小鼠和非人灵长类动物模型的胃肠道中的造血干细胞和肠隐窝细胞具有保护作用,能加速在不同剂量(5.8、6.5、11 Gy 或 12 Gy)下诱导的电离辐射损伤的恢复^[16-20]。

细胞因子在调节造血、免疫及炎症和伤口恢复中发挥重要作用。目前,有研究结果显示,一些细胞因子对电离辐射损伤具有保护作用。例如,Palifermin 是一种重组的人角质形成细胞生长因子,可以预防或逆转电离辐射诱导的黏膜炎,并且几种促红细胞生成素类似物(如白细胞介素-3、白细胞介素-11 和血小板生成素)已被证明具有放射保护作用^[21-23]。有研究表明,不同保护剂均对较高剂量⁶⁰Co- γ 射线损伤具有较好的保护作用,且保护效果与辐射剂量、保护剂浓度相关^[24-25]。

目前,正在研究已批准用于其他适应证的一些药剂能否用于辐射损伤的治疗。许多具有抗氧化和抗感染作用的药物可以防止 DNA 损伤,降低肿瘤发展的风险。环丙沙星的最初适应证是治疗革兰阴性细菌感染,现被用于治疗电离辐射损伤。一种合成的表面活性肽 Surfaxin 是用于治疗呼吸窘迫综合征的药物,已被研究用于治疗电离辐射诱导的肺损伤^[26]。卡托普利、培哚普利、拉米普利和其他血管紧张素转换酶抑制剂可作为各种电离辐射相关损伤(包括肺和皮肤损伤)的放射缓解剂^[27]。

2.3.2 天然产物类辐射防护剂研究进展 自 20 世纪 60 年代以来,我国研究者致力于深入研究并充分发掘中医药宝库的价值,以探究其在抗辐射方面的可能性。一些中草药处方中含有的活性成分具有通过促进组织恢复和抑制组织损伤,以最小不良反应预防辐射损伤的特性。

许多传统中药已被证明能显著降低暴露于致死剂量下小鼠的死亡率。SHUAI 等^[28]研究发现,阿魏酸能显著改善人脐静脉内皮细胞的辐射损伤,其作用机制可能是通过对造血系统起作用。墨旱莲对辐射损伤具有保护作用,在小鼠实验中,墨旱莲处理组的动物在受到高剂量的全身照射后,其 30 d 的生存率显著提高^[29]。枸杞提取物通过协同作用提高了暴露于不同剂量辐照下的小鼠的存活率,这些协同作用包括积极调节宿主代谢、重建肠道菌群以潜在地增加有益微生物的数量^[30]。

有研究发现,黄酮类化合物的抗辐射作用主要是通过清除羟自由基来实现的。黄酮类化合物对全身照射 2.0 Gy γ 射线的小鼠能起到辐射防护的作

用^[31]。从传统中药卷柏中提取的黄酮能显著延长 7.5 Gy 全身照射后小鼠的平均生存时间,同时减轻了造血系统损伤^[32]。白藜芦醇最初是作为一种多酚成分被发现的,在临床中被用作抗感染和抗肿瘤。目前,有研究显示白藜芦醇通过促进 TyrRS(酪氨酰-tRNA 合成酶)的乙酰化发挥其抗氧化和抗炎特性,能够有效减轻辐射对肠道的损伤,对肠道具有显著的保护作用。比如,白藜芦醇处理组的小鼠肠道损伤明显减轻,细胞凋亡减少,抗氧化酶活性增加^[33-35]。

与传统中药提取物相比,中药处方更为复杂,可能作用于多个靶点。有研究表明,茯苓、枸杞、灵芝和黄芪复方通过减少辐射引起的免疫系统损伤而提高受辐射小鼠的存活率,从而发挥辐射防护作用。许多研究也表明了中草药处方在预防急性辐照损伤方面具有功效。注射中药血必净已被临床用于治疗新型冠状病毒感染(COVID-19)引起的严重肺炎、脓毒症和多器官衰竭。血必净包含红花、赤芍、川芎、丹参、当归,该处方可以抑制炎症,减少细胞凋亡,降低骨髓细胞中的 ROS 水平,从而减轻因暴露于致死剂量下的全身照射引起的肠道和骨髓损伤而导致的生存率下降^[36]。当归、丹参素、虎杖苷、四君子汤等中药对辐射损伤都能起到保护作用,其机制可能是作用于人体的一个或多个系统^[37]。

综上所述,中草药对各种组织的急性辐射损伤具有保护作用,其作用机制可能与减少辐射照射引起的持续组织损伤和促进损伤后的恢复相关。中药中有效成分的鉴定和修饰是开发抗辐射药物的重要策略,仍需进一步研究。

3 结语与展望

辐射防护剂一般都是化学合成药物,比如含硫化合物、金属螯合剂、细胞因子类等,该类辐射防护剂因作用时间短、不良反应大、价格昂贵等弊端使得其未得到广泛应用。近年来,天然辐射防护剂因其来源广泛、安全高效等特性被越来越多的研究者关注。因此,寻找或开发新型天然辐射防护剂得到广泛关注。

放射防护剂的未来发展应着眼于以下几点^[38-40]:首先,研究应侧重于扩大已批准药物的临床适应证,研究其在抗辐射方面的应用研究。其次,应立足于辐射损伤机制,开发新型对抗剂及相关技术,包括筛选候选化合物或新的靶分子。第三,研究人员应探索能够靶向多器官的放射防护剂,如肺、肾脏、血管和皮肤,以及对 DEARE 的保护。第四,对药物的改性或新制剂的制备进行评价,以提高疗效,减少不良反应,增加药物稳定性,确保最优给药途径。最后,研究也必须专注于为 ARS 和 DEARE 的每个亚综合征建立多种动物模型,以模拟人类电离辐射诱导损伤的机制或病理生理,以满足研究和药物评估的要求。由于迄今为止大多数研究都涉及低 LET 辐射,如 γ 射线或 X 射线,因此应扩大对不同类型电离辐射引起的损伤

的评估和表征,比如质子、中子和重离子的辐射等。抗辐射药物的研发需平衡药效与毒性,仍面临临床应用的挑战。因此,高效且具低毒的抗辐射药物的研发仍需更多探索。

参考文献

- [1] 邓佳荣,张文成,沈丽萍,等. snoRNA 在电离辐射诱导的 DNA 损伤中的作用及研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志,2024,44(5):450-455.
- [2] SHAKYAWAR S K, MISHRA N K, VELLICHIRAMMAL N N, et al. A review of radiation-induced alterations of multi-omic profiles, radiation injury biomarkers, and countermeasures[J]. Radiat Res, 2023, 199(1):89-111.
- [3] 方连英,王彦,徐畅,等. 电离辐射诱导造血干细胞损伤的分子机制研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(2): 256-260.
- [4] WHO. National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice[M]. US: World Health Organization, 2023: 23-35.
- [5] SINGH VK, POLLARD H B. Ionizing radiation-induced altered microRNA expression as biomarkers for assessing acute radiation injury[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17(10):871-874.
- [6] MACVITTIE T J. Where are the medical countermeasures against the ARS and DEARE? A current topic relative to an animal model research platform, radiation exposure context, the acute and delayed effects of acute exposure, and the FDA animal rule[J]. Int J Radiat Biol, 2023, 99:1-15.
- [7] MACVITTIE TJ, FARESE A M. Defining the concomitant multiple organ injury within the ARS and DEARE in an animal model research platform[J]. Health Phys, 2020, 119(5):519-526.
- [8] MACVITTIE T J, FARESE A M, KANE M A. ARS, DEARE, and multiple-organ injury: a strategic and tactical approach to link radiation effects, animal models, medical countermeasures, and biomarker development to predict clinical outcome[J]. Health Phys, 2019, 116(4): 453.
- [9] ORSCHELL C M, WU T, PATTERSON A M. Impact of age, sex, and genetic diversity in murine models of the hematopoietic acute radiation syndrome (H-ARS) and the delayed effects of acute radiation exposure (DEARE)[J]. Curr Stem Cell Rep, 2022, 8(3):139-149.
- [10] WU T, ORSCHELL C M. The delayed effects of acute radiation exposure (DEARE): characteristics, mechanisms, animal models, and promising medical countermeasures[J]. Int J Radiat Biol, 2023, 99:1-14.
- [11] MISHRA K N, MOFTAH B A, ALSBEIH G A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106:610-617.
- [12] SINGH V K, SEED T M. The efficacy and safety of ami-

fostine for the acute radiation syndrome[J]. Expert Opin on Drug Safety, 2019, 18: 1077-1090.

[13] 喻滢翔, 田红旗. 辐射防护剂临床应用的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 66(1): 62.

[14] 李雪娇, 田红旗. 氨基硫醇类辐射防护剂的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(16): 4.

[15] PENG R J, ZHANG WT, ZUO Z C, et al. Dimethyl sulfoxide, a potent oral radioprotective agent, confers radio-protection of hematopoietic stem and progenitor cells independent of apoptosis[J]. Free Rad Biol Med, 2020, 153(1): 1123-1135.

[16] GARG S, GARG T K, MIOUSSE I R, et al. Effects of gamma-tocotrienol on partial-body irradiation-induced intestinal injury in a nonhuman primate model[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(10): 1895.

[17] ROSEN E, FATANMI O O, WISE SY, RAO V A, et al. Gammatocotrienol, a radiation countermeasure, reverses proteomic changes in serum following total-body gamma irradiation in mice[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 3387.

[18] SINGH V K, HAUER-JENSEN M. Gamma-tocotrienol as a promising countermeasure for acute radiation syndrome: current status[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(5): 663.

[19] GARG S, GARG T K, WISE S Y, et al. Effects of gamma-tocotrienol on intestinal injury in a GI-specific acute radiation syndrome model in nonhuman primate[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4643.

[20] SINGH V K, SEED T M. Development of gamma-tocotrienol as a radiation medical countermeasure for the acute radiation syndrome: current status and future perspectives [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2023, 32(1): 25-35.

[21] BOCKEL S, VALLARD A, LEVY A, et al. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications[J]. Cancer Radiother, 2018, 22(5): 429-437.

[22] BENDERITTER M, HERRERA-REYES E, GIGOV Y, et al. Hematopoietic recovery using multi-cytokine therapy in 8 patients presenting radiation-induced myelosuppression after radiological accidents[J]. Radiat Res, 2021, 196(6): 668-679.

[23] SINGH V K, SEED T M. The safety and efficacy of interleukin 11 for radiation injury [J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(2): 105-109.

[24] 刘亮, 王丹, 王诚, 等. 3 种保护剂对⁶⁰Co-γ 射线辐射栀子的保护效应[J]. 核农学报, 2021, 35(5): 1009-1019.

[25] 闵可怜, 王丹, 湛晓蝶, 等. 3 种辐射保护剂对⁶⁰Co-γ 射线辐照小苍兰的保护效应[J]. 南京林业大学学报(自然科学版), 2020, 44(03): 11-18.

[26] CHRISTOFIDOU-SOLOMIDOU M, PIETROFESA RA, ARGUIRI E, et al. Radiation mitigating properties of intranasally administered KL(4) surfactant in a murine model of radiation-induced lung damage[J]. Radiat Res, 2017, 188(5): 491-504.

[27] MCCART E A, LEE Y H, JHA J, et al. Delayed captopril administration mitigates hematopoietic injury in a murine model of total body irradiation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2198.

[28] SHUAI S, YUE G, JIANXIANG L, et al. Ferulic acid mitigates radiation injury in human umbilical vein endothelial cells in vitro via the thrombomodulin pathway[J]. Rad Res, 2018, 190(3): 298-308.

[29] WU J, GOU W, WANG Z, et al. Discovery of the radio-protecting effect of Ecliptae Herba, its constituents and targeting p53-mediated apoptosis in vitro and in vivo[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(3): 1216-1230.

[30] ZHENG Y, PANG X, ZHU X, et al. Lycium barbarum mitigates radiation injury via regulation of the immune function, gut microbiota, and related metabolites[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111654.

[31] 郝涛涛, 珠娜, 李勇. 天然辐射防护剂的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(13): 6.

[32] QU X, LI Q, ZHANG X, et al. Amentoflavone protects the hematopoietic system of mice against gamma-irradiation[J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(11): 1021-1029.

[33] ZHANG H, YAN H, ZHOU X, et al. The protective effects of resveratrol against radiation-induced intestinal injury[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 410.

[34] 秦浩人, 孙婉君, 张恒, 等. 白藜芦醇对 IEC-6 细胞辐射损伤的防护作用及机制研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44(2): 140-146.

[35] 高飘阳. 白藜芦醇通过促进 TyrRS 乙酰化减少辐射损伤作用的机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.

[36] DONG Y, ZHANG Y, WANG X, et al. The protective effects of Xuebijing injection on intestinal injuries of mice exposed to irradiation[J]. Animal Model Exp Med, 2022, 5(6): 565-574.

[37] 李建华, 王志鹏, 王永丽, 等. 中药抗辐射的研究进展及数据挖掘分析方法[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2025, 34(3): 313-317.

[38] SINGH V K, FATANMI O O, SANTIAGO P T, et al. Current status of radiation countermeasures for acute radiation syndrome under advanced development[J]. J Rad Cancer Res, 2018, 9(1): 13-27.

[39] GUAN B, LI D, MENG A. Development of radiation countermeasure agents for acute radiation syndromes [J]. Animal Models Exp Med, 2023, 6(4): 329-336.

[40] KIANG J G, CANNON G, SINGH V K. An overview of radiation countermeasure development in radiation research from 1954 to 2024 [J]. Rad Res, 2024, 202(2): 420-431.