

2,2-二甲基四氢噻唑对受 γ 线照射小鼠血浆皮质激素含量的影响

薛培刚 董青莲 张宝林 宋小英 陆如山

(中国医学科学院放射医学研究所, 简阳 641400)

提要 用竞争性蛋白结合分析法测得受 γ 线950 R 1次全身照射小鼠血浆皮质激素水平呈双相增加反应。第1次反应高峰在照后0.5 h, 第2次反应在照后第3 d开始出现。这两次反应都有随照射剂量增加而增加的趋势。DMTD能随剂量而增强照后第1次反应, 最适防护剂量250 mg/kg以上不再继续加强, 与单独给DMTD组反应趋势相同。对于照射引起的第3 d反应, 照前给予DMTD则能使其降低, 给予最适防护剂量时接近正常水平。

关键词 2,2-二甲基四氢噻唑; ^{60}Co ; 辐射防护剂; 肾上腺皮质激素; 皮质醇

我们在阐明2,2-二甲基四氢噻唑盐酸盐(DMTD)⁽¹⁾的辐射防护作用机理中, 对受照小鼠的肾上腺皮质功能进行了初步探讨。本报告用竞争性蛋白结合分析法测定DMTD对受 γ 线照射小鼠血浆皮质激素含量的影响。

材 料 和 方 法

实验用昆明种小鼠, 6-7周龄, 体重20-25 g, 实验前先适应环境7 d, 控制条件的一致性。将小鼠按体重随机分组: A组—给药加照射组; B组—给药组; C组—照射组; D组—处理同C组, 但不照射; E组—正常鼠。

DMTD临用时溶于生理盐水。ip剂量为0(即生理盐水)、62.5(无效量)、125(中等有效量)、250(最适防护量) mg/kg (LD_{50} = 500 mg/kg), 15 min后照射 ^{60}Co 200 R/min, 小鼠一次全身照射剂量分别为: 200 R [$\text{LD}_{0(30\text{d})}$], 500 R [$\text{LD}_{50(30\text{d})}$], 950 R [$\text{LD}_{90(30\text{d})}$], 1200 R(超致死量)。

一般于8:30-9:30 AM将小鼠断头取血, 肝素抗凝, 1700×g离心10 min, 取血浆, 置-20℃保存。测定用竞争性蛋白结合分析法⁽²⁾。以服用乙炔雌二醇环戊醚和地塞米松的狗血清

作特异性结合蛋白。皮质醇(cortisol)作标准品。 $[1,2-^3\text{H}]$ 皮质醇(中国医学科学院首都医院等单位研制)作结合指示剂。血浆样品经石油醚和 CH_2Cl_2 提取。

结 果

一、 γ 线及DMTD对血浆皮质激素水平的影响 950 R γ 线照射后, 血浆皮质激素水平呈双相反应的趋势。第1次反应的高峰在照后30 min, 照后1 h增加仍显著, 5 h恢复正常。第2次反应从照后第3 d开始。ip DMTD 250 mg/kg, A组反应趋势为照后1 h出现增加高峰, 峰值远高于照射组, 以后则逐渐下降, 5 h以后接近正常水平, 至照后第9 d甚至第13 d均无明显的第2次反应。B组反应趋势几与A组完全一致, 并在给药后15 min(即开始照射时)增加已很显著。见图1。

由22个血样(每样2♀鼠)测得♀鼠血浆皮质激素含量正常值(E组)为 $109 \pm (\text{SD}) 44$ ng/ml。♀鼠受照后反应趋势与图1中C组相同, 照后30 min和第3 d较E组增加($P < 0.001$)。

二、 γ 线剂量的影响

200-1200 R照射后30 min和第3 d血浆皮质激素含量都随剂量而增加。照后30 min时, 500 R以下引起增加($P < 0.001$), 但与D组($177 \pm (\text{SD}) 30$ ng/ml)无显著差异, 950 R和1200 R所引起的增加皆与200 R和500 R有显著差异, 而950 R和1200 R的反应近似。表明500 R以下剂量照射后30 min并不显示出射线的作用, 950 R和1200 R照射不随剂量

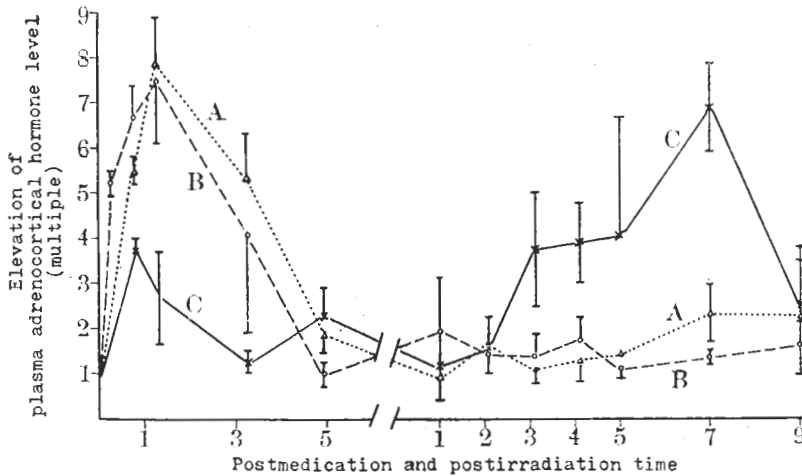


图 1. DMTD 对受 950 R γ 线照射小鼠血浆皮质激素的影响

图中各点大多为 3 批实验结果 $\bar{x} \pm SD$, 每批各点 1 个血样, 每样为 $\text{♀} \text{♂}$ 各 2 鼠的混合血, 以正常组血浆皮质激素水平为 1

而增加。照后第 3 d 时, 剂量 500 R 以上血浆皮质激素含量增加 ($P < 0.01$), 1200 R 增加更多。上述结果表明, 致死量以上可引起照后血浆皮质激素含量增加的两次反应。见图 2。

三、DMTD 剂量的影响 图 3 示出对 950 R 照射后两次反应的影响。A 组照后 1 h 在 ip DMTD 各种剂量范围内 (0-250 mg/kg), 血浆皮质激素含量与 E 组相比, 均有显著增加, 而且, 随着药物剂量的增加而增加更多, 前后比较皆有显著差异。另外的实验表明 ip 250 mg/kg 以上时, 作用不再继续加强。B 组的反应趋势与 A 组同, 但 250 mg/kg 以下时均低 ($P < 0.01$) 于相应的 A 组, 以上则接近或稍高于 A 组。图 3 还示出, 950 R 照后第 3 d 血浆皮质激素含量的增加随 ip 剂量的增加

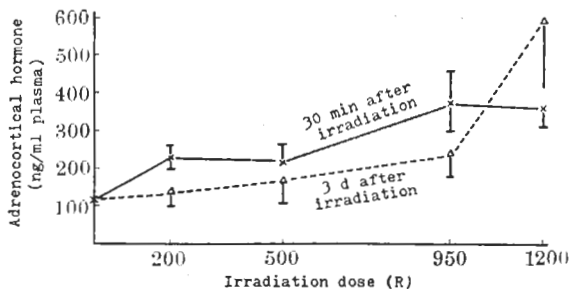


图 2. 不同剂量射线照射后血浆皮质激素含量的变化 各点 8 个血样, 每样为 2 只 ♀ 鼠混合血, $\bar{x} \pm SD$

而趋于降低, 250 mg/kg 时已降至正常水平。上述结果表明, 一定剂量 DMTD 能在短时间内引起肾上腺皮质反应, 且与 ip 剂量有关, 最适防护剂量时, 对第 1 次反应的作用达饱和状态, 而照后第 3 d 不出现增加反应。

讨 论

本文所用的测定方法对皮质醇特异性最强, 反应率为 100%, 其它皮质激素的交叉反应率分别为: 皮质酮 71%, 去氧皮质酮 50%, 皮质素 40%⁽²⁾。用双同位素衍生物法测得 BALB/c 系小鼠血浆中皮质酮约为皮质醇的 10 倍, 其余二者未能测出⁽³⁾。故本文结果中可能包含全部皮质醇和部分皮质酮。

用间接测定维生素 C 和胆固醇或荧光法测定皮质酮, 观察到 β -巯基乙胺盐酸盐 (MEA) 能抑制大鼠受照后皮质功能的第 2 次反应⁽⁴⁾。已知其它有效防护药亦可抑制第 2 次反应, 并以此作为预后或评价防护药的指标。在本文实验中, DMTD 也有同样作用。竞争性蛋白结合分析法较皮质功能的间接测定或荧光测定等更为灵敏, 而且方法本身简便、快速, 故可作为预后或评价辐射防护药物效果的指标之一。

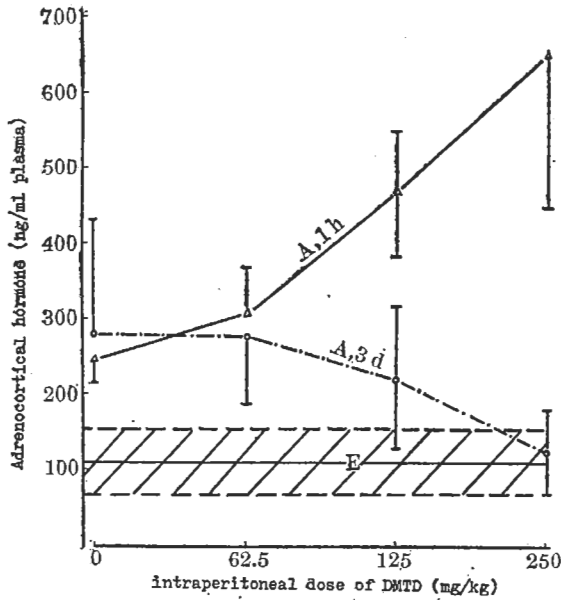


图 3. 不同剂量 DMTD 对 950 R 照后血浆皮质激素含量的影响

DMTD 短时间内引起的皮质激素含量大量增加, 存在一种饱和效应。已知皮质醇等皮质激素能抑制细胞蛋白质和核酸合成、抑制细胞分裂、生长等^(5,6)。因此设想, 致死量照射

当时和照后短时间内使皮质激素含量增加到一定水平, 可能使细胞暂时处于对射线不敏感的状态, 从而保护了细胞的活存; 其次, 控制照后皮质激素含量的第 2 次增加反应, 有利于细胞的再生, 促进机体的恢复。由此, DMTD 防护作用的发挥, 很可能是与它调节照射前后皮质激素水平有关。

参 考 文 献

- 1 宋小英, 宋永良, 李淑珍, 薛培刚, 黄琪, 李美佳, 胡璧, 饶尔昌, 陆如山. 中国医学科学院学报 1979 年 12 月; 1(2):147
- 2 中国医学科学院首都医院内分泌组. 血浆中总皮质醇及尿中游离皮质醇的竞争性蛋白结合分析法. 放射免疫分析及其它放射体外测定方法编辑组主编. 放射免疫分析及其它体外测定方法. 第 1 版. 北京: 原子能出版社, 1976:186—204
- 3 Nanai J, Bern HA, Biglieri EG, Pieprzyk JK. *Endocrinology* 1967 Apr; 80(4):576
- 4 Flemming K, Geierhaas B. *Int J Radiat Biol* 1967 Feb; 13(1):13
- 5 Остроушко ЭТ. *Бюлл эксперим биол* 1970 Июнь; 69(6):84
- 6 Lenti G, Tortarolo F. *Minerva Med* 1957 Jan; 1(1):21

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3): 189—191

INFLUENCE OF 2,2-DIMETHYLTHIAZOLIDINE UPON PLASMA ADRENOCORTICAL HORMONE LEVEL IN IRRADIATED MICE

XUE Pei-gang, DONG Qing-lian, ZHANG Bao-line, SONG Xiao-ying, LU Ru-shan
(Institute of Radiomedicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Jianyang 641400)

ABSTRACT 2,2-Dimethylthiazolidine hydrochloride (DMTD) was injected ip 15 min before irradiation. The contents of the plasma adrenocortical hormone in mice were determined by competitive protein binding assay. The results showed a biphasic increase of the plasma hormone level in mice irradiated with a γ -ray whole body lethal dose (950 R). The 1st peak occurred at 30 min and the 2nd peak on the 3rd d after irradiation. Both peaks

tended to be dose-dependent. No further increase of the hormone content in the plasma was observed if the dose of the DMTD exceeded 250 mg/kg. The 2nd elevation of the plasma adrenocortical hormone could be diminished by ip optimal protective dose (DMTD 250 mg/kg) to the irradiated mice.

KEY WORDS 2,2-dimethylthiazolidine; ^{60}Co ; radioprotector; adrenocortical hormone; cortisol