

第九章

輻射保護劑 Radioprotectors

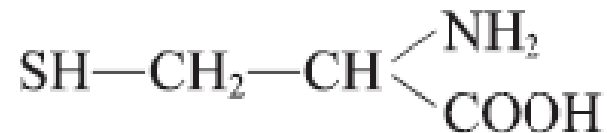


課程大綱

- 輻射保護劑之發現
- 作用機轉
- 發展更有效之輻射保護劑
- Amifostine (WR-2721) 作為放射治療的輻射保護劑
- 輻射保護劑與化學治療
- Amifostine的其他用途
- 相關結論總結

輻射保護劑之發現

- 儘管部分物質雖然不能直接影響細胞的輻射敏感度，但是仍可保護生物個體免於輻射傷害，因其可導致血管收縮或經由某些方法影響正常代謝過程降低重要器官的氧氣濃度。
- 目前最值得注意的、真正的輻射保護劑是含有硫氫基的化合物。其中最簡單的輻射保護劑是半胱氨酸（**cysteine**），此為含有硫氫基的天然胺基酸，其化學結構式如下：



劑量縮減係數

- 動物注射半胱胺劑量濃度達每公斤150毫克時，其放射線致死劑量較控制組動物增高1.8倍。此處係數值1.8稱為劑量縮減係數（dose-reduction factor, DRF），其定義如下：

$$\text{劑量縮減係數} = \frac{\text{藥物存在下放射線劑量}}{\text{無藥物存在下放射線劑量}}$$

作用機轉

- 以硫氫基為媒介的細胞保護效應最有關之機轉包含
 - (1) 自由基清除作用可保護游離輻射或化學藥物如烷化基藥劑，產生之氧為基礎的自由基。
 - (2) 在DNA受損區域提供氫原子以促進直接的化學性修復。

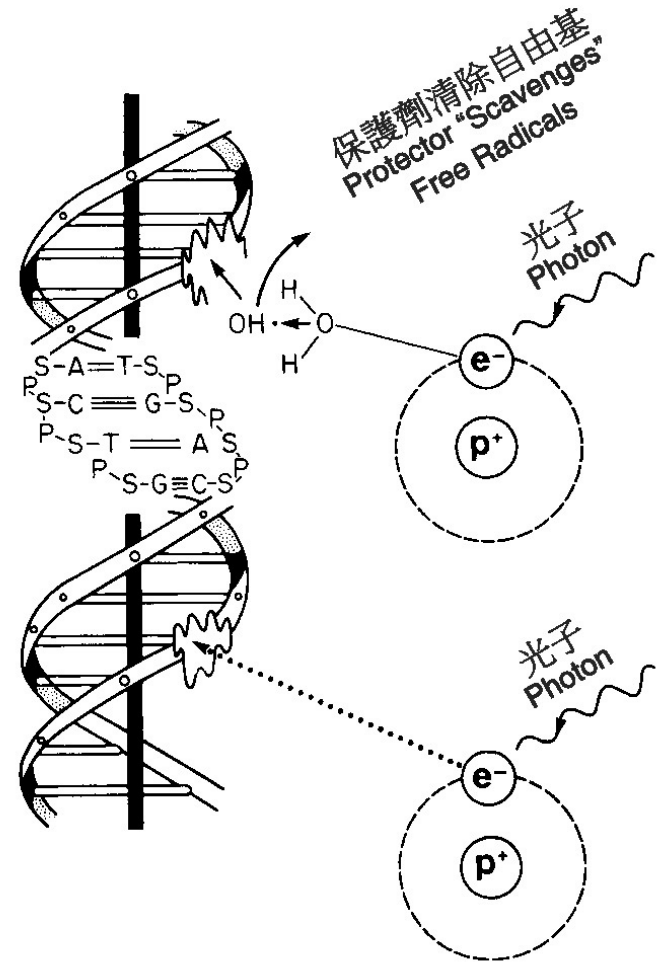


圖 9.1 ● 含有硫氫基之輻射保護劑可經由清除自由基及減少自由基對 DNA 之傷害，展現其輻射保護效果。對於低線性能量轉移之游離輻射，可達到最佳之輻射保護效果。隨著線性能量轉移逐漸增加，由於局部 DNA 損傷數量太大，輻射保護效果將會遞減。

作用機轉

- 硫氫基化合物的輻射保護效應與氧氣效應相似，對於稀疏性游離輻射（如：X射線 γ 或射線）效果最好，但對於稠密性游離輻射（如：低能量的 α 射線）效果最差。因此，當所有的自由基被輻射保護劑完全清除時，可預期的結果是：對於稀疏性的游離輻射，最大可能的劑量縮減係數（DRF）將與氧氣增強比率（OER）相同，即介於2.5至3之間。

發展更有效之輻射保護劑

表 9.1

β-Mercaptoethylamine (MEA) 於游離的硫氫基加磷酸根包覆之效應

藥物	化學式	小鼠 50%致死劑量 (範圍)	劑量縮減係數
MEA	$\text{NH}_2\text{—CH—CH}_2\text{—SH}$	343 (323-364)	1.6 於 200 mg/kg
MEA-PO ₃	$\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—CH—SH}_2\text{ PO}_3$	777 (700-864)	2.1 於 500 mg/kg

表 9.2

實際上使用之兩種輻射保護劑

化合物	結構式	使用情形
WR-638	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPO}_3\text{HNa}$	攜帶於前蘇聯陸軍野戰包內 (cystaphos)
WR-2721	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SPO}_3\text{H}_2$	放射治療時之保護劑及美國太空人登月旅行時所攜帶 (amifostine)

上列兩種輻射保護劑於小鼠腸胃道及造血系統劑量縮減係數之比較

化合物	藥物劑量, 毫克/公斤	劑量縮減係數	
		7 日 (腸胃道)	30 日 (造血系統)
WR-638	500	1.6	2.1
WR-2721	900	1.8	2.7

Amifostine (WR-2721) 作為放射治療的輻射保護劑

- 唯一通過美國食品及藥物管理局 (FDA) 核准上市用於放射治療時之輻射保護劑是amifostine (WR-2721) ，其商品名稱為Ethyol，其適應症為避免接受放射治療之頭頸癌患者產生口乾燥病之副作用。
- 依據美國放射治療腫瘤群 (RTOG) 所進行之第三期隨機分配臨床試驗結果顯示：可降低接受放射治療之頭頸癌患者產生口乾燥病之機率，同時不影響早期之腫瘤控制。
- Amifostine為前驅藥物，正常組織及微血管內含量豐富的鹼性磷酸酶可將去磷酸化，產生具有活性的代謝產物**WR-1065**。

輻射保護劑與化學治療

- 儘管硫氫基化合物最早被發展出來作為對抗游離輻射之輻射保護劑，其也可同時保護許多化學治療藥物所產生之細胞毒殺效應。
- 臨床上試驗性使用amifostine的結果顯示：amifostine可明顯保護化學藥物cisplatin所造成的腎毒性、耳毒性及神經病變。Amifostine也可保護化學藥物cyclophosphamide所引起的造血系統毒性。相同的臨床研究也發現輻射保護劑沒有明顯的抗腫瘤作用，意謂輻射保護劑在正常組織與腫瘤組織間存在不同的吸收途徑。



Amifostine的其他用途

- Amifostine的發展主要著重於保護細胞避免游離輻射造成之細胞死亡，但在體外細胞培養也可保護游離輻射誘發之細胞突變或細胞致癌轉變，在動物模式系統也會保護動物避免游離輻射所導致之癌化效應。

相關結論總結

- 輻射保護劑是降低游離輻射產生生物效應之化合物。
- 早期發展之輻射保護劑為含硫氫基化合物如：半胱胺酸及半胱胺，但具有毒性。當硫氫基官能基被磷酸鹽基團包覆時，可大幅降低毒性。
- 輻射保護劑之作用機轉主要為清除自由基並恢復自由基造成之損傷，但此並非所有的作用機轉。
- 劑量縮減係數為產生相同之生物效應情況下，在輻射保護劑存在與否時所需放射劑量之比值。
- 目前最佳之輻射保護劑，對於小鼠接受X射線照射所引起之骨髓死亡，其劑量縮減係數值高達2.5至3間。
- 對於 γ 射線而言，劑量縮減係數值接近氧氣增強比率是可能的。但隨著線性能量轉移之增加，輻射保護劑之效果將遞減。
- 在冷戰時期，據稱前蘇聯駐紮東歐步兵曾攜帶輻射保護劑，以備發生核子戰爭時使用。美國太空人在登月旅程中也會攜帶輻射保護劑，當出現太陽質子風暴時即可使用。

相關結論總結

- 美國陸軍在華特里得研究所合成了超過4,000種化合物。Amifostine (WR-2721) 是結合放射治療時效果最好的輻射保護劑。
- 唯一通過美國食品及藥物管理局核准上市用於放射治療時之輻射保護劑是Amifostine (WR-2721)，其商品名稱為Ethyol，其適應症為避免接受放射治療之頭頸癌患者產生口乾燥病之副作用。
- 美國放射治療腫瘤群所進行之第三期臨床試驗顯示：Amifostine可降低接受放射治療之頭頸癌患者產生口乾燥病之機率，同時不影響早期之腫瘤控制。於每天放射治療前30分鐘靜脈滴注。
- Amifostine 為一種前驅藥物，在被鹼性磷酸酶去磷酸化，產生具有活性的代謝產物WR-1065之前，本身不具活性且很難穿透進入細胞內。
- 使用硫代磷酸酯類之輻射保護劑的理由是：其可快速流注入正常組織內，但是穿透癌症細胞的速度卻很慢。因此在注射輻射保護劑後立即給予放射線照射，在正常組織與癌症細胞間將會出現差異性的保護效果。

相關結論總結

- 輻射保護劑在放射治療的臨床使用上仍受限於可能出現腫瘤保護及缺乏治療效益等問題。
- Amifostine可同時作為化學治療與放射治療之保護劑。據報導指出其可保護化學藥物cisplatin所造成的腎毒性、耳毒性及神經病變。也可保護化學藥物cyclophosphamide所引起的造血系統毒性，並且不會降低腫瘤活性。
- Amifostine最理想的細胞保護劑量為400 mg/kg，但在此劑量下通常會產生明顯的副作用。而Amifostine的抗突變效應在較低的、無毒的劑量：25 mg/kg仍然存在。
- Amifostine抗突變效應無法由抗氧化特質加以解釋，即使細胞接受放射線照射後持續曝露於Amifostine三小時，仍然存在抗突變的效應。較可能的解釋是類似聚胺的特性，可穩定DNA受損部位，促進較緩慢但更準確的DNA損傷修復。
- 經過2001年9月11日紐約世貿大樓的破壞及核子恐怖主義威脅的提升，發展創新、有效且無毒的輻射保護劑以滿足潛在的國土防衛及醫療運用將再度受到重視。