

异蚕蛾醇及其类似物对升高白细胞 效果和辐射防护作用

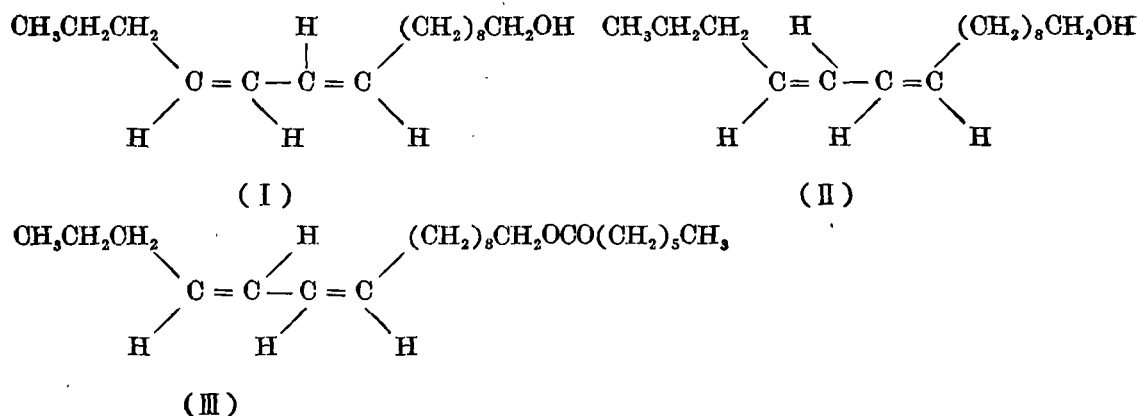
中国科学院上海药物研究所第五研究室*

本文介绍从升高白细胞保护造血组织来寻找电离辐射的防护药物。化学合成的若干双烯化合物及其酯类,对 ^{60}Co γ 射线照射750拉德的小白鼠进行急性辐射损伤的防护试验,证明有一定的防护效果。其中异蚕蛾醇庚酸酯(X),对正常狗有升高白细胞作用,对受 ^{60}Co γ 射线120拉德小剂量照射的狗白细胞总数有一定的防护效果。初步进行了(X)的临床试用,观察升高白细胞的效果。异蚕蛾醇(II)对受照射小白鼠骨髓脱氧核糖核酸有显著保护作用。

动物经X或 γ 射线致死剂量照射后发生的中度急性放射病属于骨髓型的放射损伤，其主要特征表现在外周血象变化，白细胞数急剧下降，并伴随出血和感染等严重症状，甚至死亡。射线的慢性作用，在早期，白细胞和血小板数明显波动，趋向减少，随着照射总剂量的增加，白细胞数也规律性地减少。因此，如何保护造血组织或在受到放射损伤后如何促进造血功能的恢复，是研究防治骨髓型放射病的一个重要问题。

蚕蛾醇[Bombycol 10-反-12-顺-十六碳双烯醇-(1)](I)是从蚕蛾腹腺中提纯分离的第一个昆虫信息素。据报导,其全合成的四个立体异构体之一的异蚕蛾醇[Isobombycol 10-顺-12-反-十六碳双烯醇-(1)](II)具有促进蛋白同化作用,当给予大白鼠7毫克/公斤时,它比甾体蛋白同化激素(Primobolan)的作用为好^[1]。异蚕蛾醇庚酸酯(III),对正常人和狗均有显著的升高白细胞作用。动物实验证明,它对防止细胞毒类抗癌药物引起的白细胞减少,有显著的效果,比现有的已知能升高白细胞的药物为好^[2]。

蚕蛾醇及异蚕蛾醇 II、III 的结构式如下:

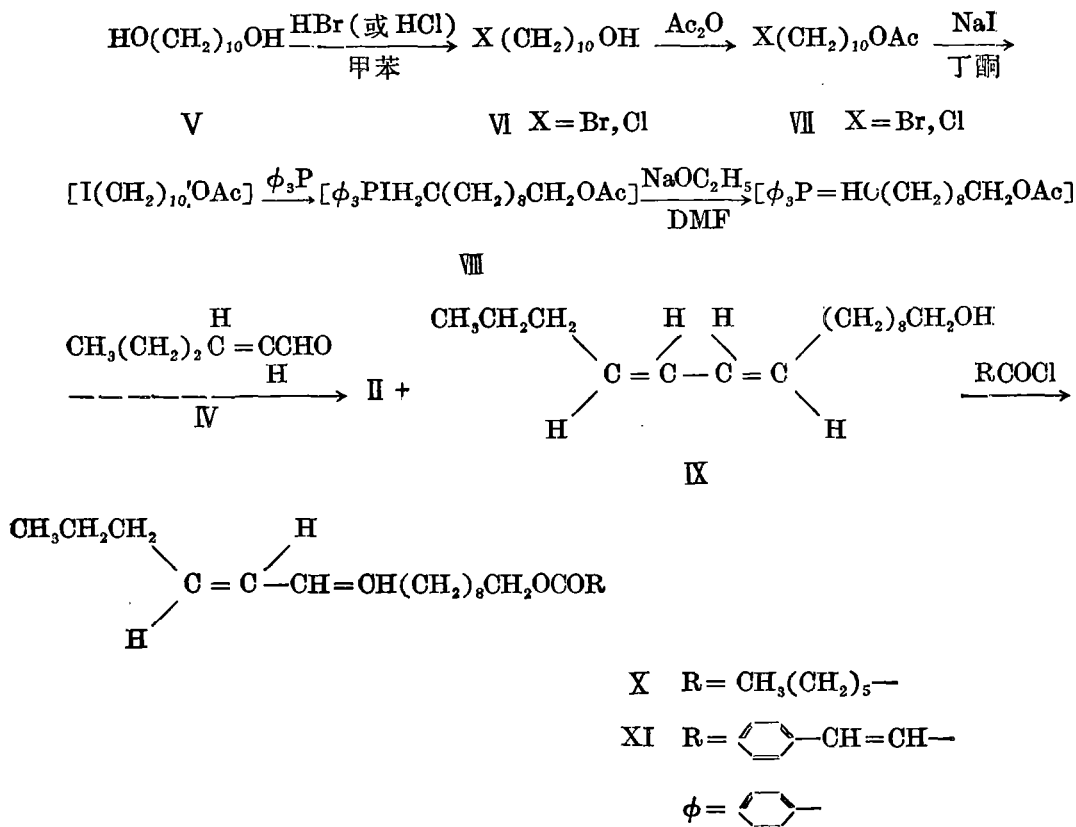


从能升高白细胞的药物中寻找电离辐射防护药物, 是颇有意义的课题。一些共轭双烯类化合

李志毅执笔

物本身可能在电离辐射的能量转移方面起一定作用, 进而达到防护目的。我们合成了异蚕蛾醇及其类似物, 进行了小白鼠电离辐射的防护试验和照射狗白细胞数的防护试验, 还初步进行了异蚕蛾醇庚酸酯的临床试用, 观察其升高白细胞的效果。

为了合成化合物(Ⅱ)、(Ⅲ)及其类似物, 我们采用以下途径:



由癸二醇(V)经氢溴酸(或盐酸)在甲苯中回流反应成单卤取代物(VI), 经醋酐乙酰化得(VII), 后者在丁酮中与碘化钠交换成碘代物, 再与三苯膦 N, N-二甲基甲酰胺(DMF)中生成三苯膦复合物(VIII)。(VIII)在乙醇钠的 DMF 溶液中活化并与(IV)缩合, 得(II)和(IX)的混合物。据文献报告, 这类 Wittig 反应所得的双烯醇, 经 GLC 测定反式含量为 5—10%^[3]。反应产物(II)和(IX)如在石油醚(30—60°C)中经低温(—40°C)重结晶可以纯化, 所得产物与文献报告之化合物(II)的常数一致^[4]。虽然化合物(IX)只有较弱的升高白细胞效果, 但无不良副作用。因此, 从实用出发, 由缩合产物(II)及(IX)直接酰化得酯(III)、(X)及(XI)。异蚕蛾醇及其类似物的理化常数见表 1。

生物实验部分

一、急性毒性实验

取非同一族系雄性小白鼠(中科院上海分院动物饲养场繁殖), 体重 20~24 克, 将(II)以油溶液腹腔注射; (X)以原液腹腔注射。

(II) 最小致死剂量 1~2.5 克/公斤; (X) 最小致死剂量超过 36.8 克/公斤。

表1 异蚕蛾醇及其类似物的理化常数和防护效果

编 号	结 构 式	沸 点 ℃/毫米 (熔点 ℃)	折光 值	分 子 式	分 析				红 外 光 谱 (液 膜) 波 数	给 药 剂 量 (毫 克/只)	提 高 活 存 率 %	
					计 算 值, %		实 验 值, %				照 前 30 分 钟 给 药	照 后 立 即 给 药
					C	H	C	H				
I	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OH}$	(128—130)/ 0.3	$n_D^{20}1.4790$	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}$	80.60	12.68	80.31	12.69	740, 830 950, 1050 3400	10	20	30
X	$\text{H}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	(173—5)/ 0.2	$n_D^{21}1.4728$	$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_2$	78.80	12.08	78.75	11.94	730, 985 1740	25	10	30
Ⅱ	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCOCH}=\text{CH}\langle \text{---} \rangle$	174/0.1		$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_2$	81.47	9.85	81.72	9.82		30	57	37 50 10
Ⅲ	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	160/0.2	$n_D^{21}1.4578$	$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_2$	78.88	12.96	78.76	12.63		25	20	
X Ⅳ	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ OH			$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$					720, 860 1050, 3350	8	7	17
X Ⅴ	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$	160/0.3	$n_D^{21}1.4770$	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}$	81.13	12.86	80.95	12.94	720, 910 1050 3350	8	57 30	0 30
X Ⅵ	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	(115—6)/ 0.3	$n_D^{21}1.4558$	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$	79.18	13.29	78.98	13.43		25	0	
X Ⅶ		175/0.2 (~35)		$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$	83.76	10.03	83.51 83.77	9.90 9.83		25	30	

二、狗白细胞总数的辐射防护效果

取健康成年雄狗 9 条，体重 13~18 公斤，每条狗每次肌肉注射(X)原液 1 毫升(相当于 920 毫克)。用 ⁶⁰Co γ 射线辐照(由中国科学院上海原子核研究所提供)，距离钴源 1.5 米，剂量率 16.52 伦/分，组织吸收剂量为 120 拉德，全身一次照射。狗按体重、白细胞总数以及健康情况比较均匀地分为三组：(1) 对照组；(2) 照后立即一次给药组；(3) 照后立即和照后第 1、4、8、11、13、15 天各给药一次的七次给药组。照前，对每条狗的白细胞总数都观察二次或二次以上，二次相差一般不超过 20%。照后每天观察一般情况、食欲、大小便和出血情况，照后第 1、4、8、11、13、15、18、21、25、30、40 天，观察白细胞总数变化。

从表 2 和图 1 可见，对照组动物自照射后第 1 天开始，外周血液中白细胞总数明显下降。照射后第 8 天到第 21 天，白细胞总数均降到原水平的 50% 以下，21 天后逐渐恢复。而七次给药组，白细胞总数下降较对照组少，自照射后第 1 天到第 21 天之间，白细胞总数均比对照组为高，有一定的保护效果，但今后的恢复期内，与对照组无显著差别。

表 2 狗肌注异蚕蛾醇庚酸酯(X)
照射后白细胞变化百分率，%

照射后天数	对 照 组	一次给药组	七次给药组
1	56	80	70
4	60	72	75
8	41	44	66
11	47	52	62
13	47	44	56
15	45	31	60
18	40	36	41
21	38	41	42
25	67	46	56
30	80	55	77
40	83	97	91

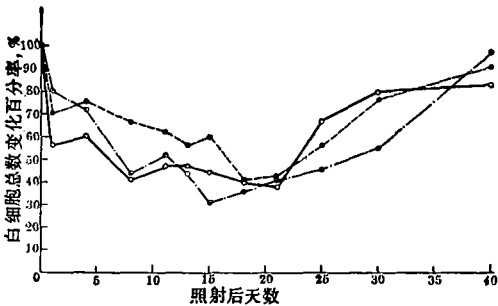


图 1 异蚕蛾醇庚酸酯狗全身照射 120 拉德后白细胞的变化

- - - ● 异蚕蛾醇 1ml/只 × 1 次 IM.
- - - ● 异蚕蛾醇 1ml/只 × 7 次 IM.
- — ○ 对照

三、对小白鼠的辐射防护效果

小白鼠规格与毒性试验相同。药物以中性茶油配制，于照前 30 分钟或照后立即一次腹腔注射 0.2 毫升。钴源由第二军医大学提

供，照射剂量为 750 拉德 (80—100% 致死剂量)。每组 20 只动物。小白鼠照射后分笼喂养，5 只一笼，观察 30 天活存情况。另设空白对照组 (未给药，未照射)，照射对照组 (照射未给药)。结果见表 1。

从表 1 可见，异蚕蛾醇及一些双烯类化合物对小白鼠电离辐射损伤均有一定防护效果。化合物(XI)系(Ⅱ)与肉桂酸酰化所得的酯，肉桂酸本身具有升高白细胞和辐射防护作用，(XI)对小白鼠也有较好的防护效果。化合物(XIV)是非共轭双烯醇亦有较好的防护效果。空白对照组动物 100% 活存，而照射对照组活存率 5%。防护效果以给药组减去照射对照组的提高活存率数表示。

四、对受照射小白鼠骨髓脱氧核糖核酸的保护作用

在生物体内，DNA 是细胞中辐射最敏感部位之一。在 X 射线照射前，用给药剂量、给药

途径和给药时间都相同的(Ⅱ)和(X),观察其对受照射小白鼠股骨骨髓 DNA 的保护作用。照射用非利浦X射线治疗机,200 千伏,15 毫安,65 伦/分,照射剂量 500 伦。一周后将动物杀死取股骨冲洗液,用 SP500 紫外分光光度计在 260m μ 处测定消光系数,结果见表 3。

表 3 异蚕蛾醇及其庚酸酯对小白鼠骨髓脱氧核糖核酸的保护作用

化 合 物	给药剂量 毫克/只	260m μ 处测定之消光值(标本数)	
		给 药 组	对 照 组
Ⅱ	10.0	0.682(8) *	0.362(8)
X	25.0	0.409(7)	0.363(8)

* 给药组与对照组统计差异显著

经 500 伦照射,小白鼠骨髓的 DNA 已受到一定的抑制,所以本文定 500 伦为 DNA 敏感照射剂量。从表 3 可以看出:(Ⅱ)对小白鼠 DNA 有一定保护作用,(X)的效果不够明显。(Ⅱ)和(X)对小白鼠的辐射防护效果和对骨髓 DNA 的保护作用,似有平行关系。

此外,我们用小白鼠子宫称重法测定(Ⅱ)及(X)的雌性活力。当分别以 400 毫克/公斤给药时,无雌性活力,这与文献报导说法一致。

五、异蚕蛾醇庚酸酯的临床试用

经广东省茂名石油公司职工医院和上海市职防院等用异蚕蛾醇庚酸酯(X)对 68 例苯中毒及原因不明的白细胞减少症进行了观察。每周肌肉注射 2—3 次,每次 50-100 毫克,给药两个月,疗效显著的有 19 例(即白细胞总数比治疗前增加 1000 个/mm³ 以上),有效的 14 例(即白细胞总数比治疗前增加 500—1000 个/mm³),无效 35 例(即白细胞总数增加在 500 个/mm³ 以下),有效率为 48.5%。少数病例中,似乎还有提高血红蛋白和红细胞的作用以及对乏力、头晕、食欲减退、失眠等临床症状有些改善。未观察到药物的毒性副作用,由于病例尚少,有待进一步扩大试用。

六、讨 论

从升高白细胞、保护造血组织来寻找有效的抗辐射药物是值得探索的研究路线。本文所介绍的双烯化合物及其酯类对小白鼠的急性放射损伤有一定的防治效果。其中异蚕蛾醇庚酸酯对正常狗有升高白细胞作用,对 120 拉德小剂量照射的狗的白细胞有一定的防护效果。这类化合物毒性极低,可以大剂量反复应用。由亚油酸还原所得的非共轭双烯醇(XIV),对小白鼠也有较好的防护作用,提供了合成方便、原料易得的化合物,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] W. Puls et al., *Fr. M. Pat.*, 3440 (1965).
- [2] W. Puls and G. L. Haber, *Chemotherapy*, 132, 2, p.108, 161 (1968).
- [3] J. I. DeGraw and J. O. Rodin, *J. Org. Chem.*, 36, 19, 2909 (1971).
- [4] E. Truscheit and K. Eiter, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 658, 65 (1962).
- [5] M. Jacobson, *Insect Sex Pheromones*, Academic Press, New York, 1972, p.214.

(1978年9月11日收到)