

## WR-2721 与香菇多糖、细胞因子在 抗辐射效应中的联合作用

刘玉明<sup>1</sup>, 江叔奇<sup>2</sup>, 蒋定文<sup>1</sup>, 何颖<sup>1</sup>, 李珂娴<sup>1</sup>, 侯登勇<sup>1</sup>

1. 海军特色医学中心, 上海 200433; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

**摘要:** **目的** 研究 WR-2721 与香菇多糖、细胞因子联合应用对辐射损伤小鼠的协同保护作用, 为急性放射损伤的临床治疗提供一种新的治疗方案。 **方法** 取 70 只 ICR 小鼠, 分为 7 组, 分别为对照组、模型组、WR-2721 组、香菇多糖 & 细胞因子组、WR-2721 & 香菇多糖组、WR-2721 & 细胞因子组、WR-2721 & 香菇多糖 & 细胞因子组, 除对照组外, 其他组用<sup>60</sup>Co- $\gamma$  射线一次照射, 剂量率为 0.8 Gy  $\cdot$  min<sup>-1</sup>, 累积剂量为 5.0 Gy。照后 14 d 脱臼处死小鼠, 测定小鼠脾脏指数、胸腺指数、血清超氧化物歧化酶(SOD)、活性及丙二醛(MDA)、白介素-11(IL-11)、TNF- $\alpha$  含量。 **结果** WR-2721 与香菇多糖、细胞因子联合用药组的小鼠脾脏指数为  $7.33 \pm 2.84$ 、胸腺指数为  $1.70 \pm 0.30$ 、血清 SOD 为  $114.0 \pm 8.3$ 、MDA 为  $7.33 \pm 1.16$ 、IL-11 含量为  $155.8 \pm 49.4$ 、TNF- $\alpha$  的含量为  $174.0 \pm 37.8$ 。与模型组相比, 除脾脏指数外, 其余各指标均具有显著意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 因此联合用药组具有促进辐射损伤恢复的作用。 **结论** WR-2721 与香菇多糖、细胞因子联合应用具有较好的协同保护作用, 是急性放射损伤治疗的一种较好的用药方案。

**关键词:** 香菇多糖; 协同作用; WR-2721; 细胞因子; 电离辐射

中图分类号: R963 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2023)02-0156-05

## Protective effects of WR-2721 combined with lentinan and cytokines against radiation damage

LIU Yuming<sup>1</sup>, JIANG Shuqi<sup>2</sup>, JIANG Dingwen<sup>1</sup>, HE Ying<sup>1</sup>, LI Kexian<sup>1</sup>, HOU Dengyong<sup>1</sup>

1. Naval Characteristic Medical Center, Shanghai 200433 China; 2. Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053 China

**Abstract:** **Objective** To investigate the synergistic protective effects of WR-2721 combined with lentinan and cytokines against radiation damage in mice, and to provide a new treatment for acute radiation injury. **Methods** Seventy Institute of Cancer Research mice were divided into seven groups: a control group, a model group, WR-2721 group, Lentinan & cytokine group, WR-2721 & Lentinan group, WR-2721 & cytokine group and WR-2721 & Lentinan & cytokine group. All groups except the control group were irradiated with <sup>60</sup>Co  $\gamma$ -rays at a dose rate of 0.8 Gy/min and a cumulative dose of 5.0 Gy. The mice were sacrificed by cervical dislocation 14 d after irradiation to measure their spleen index, thymus index, and serum levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), interleukin-11 (IL-11), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). **Results** For the mice treated with WR-2721, lentinan, and cytokines, the spleen index was  $7.33 \pm 2.84$ , the thymus index was  $1.70 \pm 0.30$ , the serum SOD level was  $114.0 \pm 8.3$ , the MDA level was  $7.33 \pm 1.16$ , the IL-11 level was  $155.8 \pm 49.4$ , and the TNF- $\alpha$  level was  $174.0 \pm 37.8$ . All these indicators except the spleen index in the combination group significantly differed from those of the model group ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ), indicating the combined treatment promoted recovery from radiation damage. **Conclusion** WR-2721 combined with lentinan and cytokines has significant synergistic protective effects, which is a promising treatment for acute radiation injury.

**Keywords:** Lentinan; Synergistic effect; WR-2721; Cytokine; Ionizing radiation

**Corresponding author:** HOU Dengyong, E-mail: [houdy2@163.com](mailto:houdy2@163.com)

随着国家海军战略由近海防御转向远海护卫, 海军军事训练和作战任务不断加重, 核潜艇作为我国杀手锏武器、作为维护海洋权益和领土完整的重要战略

威慑力量, 近年来核潜艇远航战备值班和训练常态化、多样化, 远航频率增加、训练强度加大, 由于其遂行任务时的机动性、隐蔽性以及所处环境的特殊

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目 (2008ZXJ09004-027)

作者简介: 刘玉明 (1974—), 男, 山西和顺人, 副研究员, 研究方向: 核辐射损伤防护研究。E-mail: [xiaoliu888627@sohu.com](mailto:xiaoliu888627@sohu.com)

通信作者: 侯登勇, E-mail: [houdy2@163.com](mailto:houdy2@163.com)

性<sup>[1]</sup>,核辐射意外及操作失误几率增加,加强核辐射防护对于提高我军战斗力具有重要作用。另外,随着科技的进步,辐射与人们生活密切相关<sup>[2]</sup>,随之而来的辐射损伤也在逐渐增加,如接受多次放射性治疗的肿瘤患者、核电站工作人员<sup>[3]</sup>、从事核医学诊断工作人员、放射性矿藏开采人员、放射性药品生产人员等都可能受到辐射损伤。再加国家形势风云变幻,核战争的爆发、核事故的发生<sup>[4]</sup>、核恐怖事件,使得受辐射损伤的人可能越来越多。加强辐射损伤的医学救援和防护<sup>[5-6]</sup>已不容忽视。多年来,人们一直在寻找合适的辐射防护对策,尽管经过几十年的研究,抗辐射药物<sup>[7]</sup>的研究一直是药物研究的热点之一,对辐射损伤有效的联合用药治疗措施依然是世界难题难点。

WR-2721 又名氨磷汀,是一种有机硫代磷酸盐,有着较为全面的辐射防护作用<sup>[8]</sup>,是国际权威机构认可的第一个广谱细胞保护剂。多糖广泛存在于动物、植物及微生物中,是生命有机体的重要组成成分,具有很好的抗辐射效果<sup>[9]</sup>,香菇多糖(lentinan, LNT)是从担子菌纲伞菌香菇属香菇菌(lentinus edodes)的子实体中提取分离出来的一种多糖,香菇多糖具抗恶性肿瘤、抗病毒、抗感染、抗辐射、抗糖尿病、提高免疫、抗氧化、抗疲劳等多方面功效<sup>[10]</sup>;细胞因子具有重要的生理作用,白介素-11(IL-11)是由骨髓基质细胞分泌的一种多效能细胞因子,是早期造血干细胞生长刺激因子之一,能促进骨髓粒细胞、巨核祖细胞的增殖分化,可明显提高外周白细胞(WBC)及血小板(PLT)的数量<sup>[11]</sup>,具有动员外周造血干/祖细胞的作用。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)是目前公认的促白细胞和粒细胞生成的有效药物,在骨髓造血干细胞的增殖分化中,可刺激粒-单核系祖细胞分化为粒细胞<sup>[12]</sup>。联合用药是一种有效用药方式,增强药物疗效,降低药物副作用,在抗肿瘤<sup>[13]</sup>、抗感染<sup>[14]</sup>、抗凝血<sup>[15]</sup>、降压<sup>[16]</sup>等方面具有广泛的应用。为了进一步提高抗辐射效果,本文研究了 WR-2721 与香菇多糖、rhIL-11、rhG-CSF 联合应用对辐射损伤小鼠在小鼠脾脏指数、胸腺指数、血清 SOD、MDA、IL-11、TNF- $\alpha$  等方面的协同保护作用,旨在提供一种有效的联合治疗用药方案。

## 1 材料与方法

1.1 实验仪器 MC759 紫外-可见分光光度计(上海第三分析仪器厂),离心机(美国 Beckman 公司),显

微镜(日本 Olympus 公司),血细胞计数仪(日本 Nihon Kohden 公司),恒温水浴加热锅(余姚新波仪表有限公司),酶标仪(美国 Thermo 公司),分析天平(北京赛多利斯分析系统有限公司),电子天平(北京赛多利斯分析系统有限公司),冰箱(青岛海尔集团股份有限公司)。

1.2 实验试材 WR-2721(湖北葛店人福药业有限公司,批号:20090901);香菇多糖(湖北创力药业有限公司,批号:20090801);rhIL-11(北京双鹭药业股份有限公司,标示量 1.5 mg/支,活性  $0.8 \times 10^7$  IU  $\cdot$  mg<sup>-1</sup>,批号:20091001);rhG-CSF(上海三维生物技术有限公司,标示量 150  $\mu$ g  $\cdot$  ml<sup>-1</sup>,活性  $9.0 \times 10^6$  IU  $\cdot$  ml<sup>-1</sup>,批号:20091201);血液稀释液(上海东湖生物医药有限公司,批号:100722);溶血剂(上海东湖生物医药有限公司,批号:20100521);血清 IL-2、TNF- $\alpha$  的 Elisa 试剂盒(R&D 公司,批号 20110301A);超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20101027);丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20101027);其他试剂均为分析纯。

## 1.3 实验方法

1.3.1 实验模型 ICR 小鼠 70 只,SPF 级,体重 17~19 g,雄性。购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,合格证编号:2008001605959。许可证号:SCXK(沪)2008—0016。在香菇多糖给药 7 d 后,于第二军医大学辐照室用<sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线一次性全身均匀照射,同时在照前 15~30 min 腹腔注射 WR-2721,剂量率为 0.8 Gy  $\cdot$  min<sup>-1</sup>,吸收剂量为 5 Gy。

实验分组,小鼠适应性喂养 3 d 后,按体重采用随机数字表,分为 7 组:(1)对照组(每天按 0.2 ml/20 g 灌喂给予蒸馏水,不照射)。(2)模型组(每天按 0.2 ml/20 g 灌喂给予蒸馏水,照射)。(3)WR-2721 组(照前 15~30 min 按 400 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 腹腔注射 WR-2721,其余每天按 0.2 ml/20 g 灌喂给予蒸馏水);(4)香菇多糖&细胞因子组(照前连续 7 d 及照后连续 14 d 按 400 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 灌喂给予香菇多糖,照后连续 7 d 按 200  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 皮下注射 rhIL-11 及 30  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 皮下注射 rhG-CSF)。(5)WR-2721 &香菇多糖组(照前连续 7 d 及照后连续 14 d 按 400 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 灌喂给予香菇多糖,照前 15~30 min 按 400 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 腹腔注射 WR-2721);(6)WR-2721 &细胞因子组(照前 15~30 min 按 400 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 腹腔注射 WR-2721,照后连续 7 d 按 200  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 皮下注射 rhIL-11 及 30  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>

皮下注射 rhG-CSF, 其余每天按 0.2 ml/20 g 灌喂给予蒸馏水)。(7)WR-2721 & 香菇多糖 & 细胞因子组(照前连续 7 d 及照后连续 14 d 按 400 mg · kg<sup>-1</sup> 灌喂给予香菇多糖, 照前 15~30 min 按 400 mg · kg<sup>-1</sup> 腹腔注射 WR-2721, 照后连续 7 d 按 200 μg · kg<sup>-1</sup> 皮下注射 rhIL-11 及 30 μg · kg<sup>-1</sup> 皮下注射 rhG-CSF)。各组小鼠灌喂或注射均按 0.2 ml/20 g 给药。

### 1.3.2 检测指标

1.3.2.1 脏器指数 照射后第 14 天测体重, 摘眼球放血后脱颈椎处死小鼠, 迅速分离脾脏、胸腺, 精密称定脏器湿重, 分别计算脾脏指数、胸腺指数。

脏器指数 = 脏器湿重/体重 × 1000

1.3.2.2 血清超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)含量 照射后第 14 天, 摘眼球取血, 采集血液约 0.5 ml 于 1.5 ml 的 Eppendorf 管中, 4℃ 静置 1 h, 1800 r · min<sup>-1</sup> 离心 20 min, 取上清置于无菌 Eppendorf 管中。采用南京建成 SOD 测试盒测定血清 SOD 活性, 其中样品的取样量为 20 μl。采用南京建成 MDA 测试盒测定血清 MDA 含量, 其中样品的取样量为 0.1 ml。

1.3.2.3 血清 IL-2、TNF-α 含量 照射后第 14 天, 摘眼球取血, 采集血液约 0.5 ml 于 1.5 ml 的 Eppendorf 管中, 4℃ 静置 1 h, 1800 r · min<sup>-1</sup> 离心 20 min, 取上清置于无菌 Eppendorf 管中。按 Elisa 试剂盒操作说明书操作。

1.3.3 统计学方法 所有实验数据均采用 Microsoft Excel 软件统计。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示; 计量资料经正态性检验符合正态分布采用两两比较的 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脾脏指数和胸腺指数 由表 1 中数据可知, LNT&ck 组的脾脏指数显著高于其它各组( $P < 0.05$ ), 而其它各组的脾脏指数差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。提示香菇多糖与细胞因子合用对辐射损伤小鼠的脾脏具有一定保护作用; 同时数据表明, 各受照组小鼠的胸腺指数均低于对照组, 有的甚至差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且各给药组均高于模型组, 有的甚至差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。LNT&ck&WR 组的胸腺指数均高于其他各受照组, 其中较模型组、LNT&ck 组差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 其他各给药组之间则差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 各组小鼠脾脏指数和胸腺指数的测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Results of spleen index and thymus index in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	脾脏指数	胸腺指数
对照组	5.53 ± 2.42	1.90 ± 0.40
模型组	6.48 ± 2.42	1.21 ± 0.27*
WR-2721组	6.56 ± 1.94	1.43 ± 0.23 <sup>°</sup>
LNT&ck组	10.27 ± 3.21* <sup>△☆</sup>	1.36 ± 0.23*
LNT&WR组	5.27 ± 2.22	1.52 ± 0.11 <sup>°▲</sup>
ck&WR组	6.71 ± 1.93	1.66 ± 0.24 <sup>▲</sup>
LNT&ck&WR组	7.33 ± 2.84	1.70 ± 0.30 <sup>▲◇</sup>

注: LNT: 香菇多糖(Lentian), WR: WR-2721, ck: 细胞因子(cytokines)。与对照组比较: <sup>°</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>●</sup>:  $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>△</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>▲</sup>:  $P < 0.01$ ; 与WR-2721组比较: <sup>☆</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>★</sup>:  $P < 0.01$ ; 与LNT&ck组比较: <sup>◇</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>◆</sup>:  $P < 0.01$ ; 与LNT&WR组比较: <sup>□</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>■</sup>:  $P < 0.01$ ; 与ck&WR组比较: <sup>▽</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>▼</sup>:  $P < 0.01$ 。

2.2 SOD 测定 由表 2 中数据可知, 除 LNT&ck&WR 组外, 其它各组的 SOD 活性均非常显著低于对照组( $P < 0.01$ ), 且各给药组均非常明显高于模型组( $P < 0.01$ )。LNT&ck&WR 组非常显著高于其他各受照组( $P < 0.01$ ), 其他各给药组之间则差异无统计学意义。

表 2 各组小鼠 SOD 活性的测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Superoxide dismutase activity in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOD吸光度	SOD/(U · mL <sup>-1</sup> )
对照组	0.393 ± 0.017	117.2 ± 9.2
模型组	0.462 ± 0.014	79.5 ± 7.8*
WR-2721组	0.439 ± 0.013	92.2 ± 6.9* <sup>▲</sup>
LNT&ck组	0.451 ± 0.013	85.9 ± 6.7*
LNT&WR组	0.431 ± 0.017	96.4 ± 9.4* <sup>▲</sup>
ck&WR组	0.427 ± 0.020	98.7 ± 11.1* <sup>▲</sup>
LNT&ck&WR组	0.399 ± 0.015	114.0 ± 8.3* <sup>▲◆▼</sup>

注: LNT: 香菇多糖(Lentian), WR: WR-2721, ck: 细胞因子(cytokines)。与对照组比较: <sup>°</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>●</sup>:  $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>△</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>▲</sup>:  $P < 0.01$ ; 与WR-2721组比较: <sup>☆</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>★</sup>:  $P < 0.01$ ; 与LNT&ck组比较: <sup>◇</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>◆</sup>:  $P < 0.01$ ; 与LNT&WR组比较: <sup>□</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>■</sup>:  $P < 0.01$ ; 与ck&WR组比较: <sup>▽</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>▼</sup>:  $P < 0.01$ 。

2.3 MDA 测定 由表 3 中数据可知, 各受照组小鼠的 MDA 含量均高于对照组, 除 LNT&ck&WR 组外, 其它各组均与对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 各给药组均低于模型组; ck&WR 组、LNT&ck&WR 组较模型组差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。LNT&ck&WR 组均低于其他各给药组, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 其他各给药组之间则差异无统计学意义。提示香菇多糖、细胞因子及 WR-2721 均有降低辐射小鼠 MDA 含量的作用。



表 3 各组小鼠 MDA 含量的测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Malondialdehyde content in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MDA吸光度	MDA/(nmol · ml <sup>-1</sup> )
对照组	0.082 ± 0.009	7.01 ± 0.89
模型组	0.100 ± 0.009	8.78 ± 0.92 <sup>•</sup>
WR-2721组	0.093 ± 0.004	8.11 ± 0.44 <sup>•</sup>
LNT&ck组	0.098 ± 0.012	8.58 ± 1.11 <sup>°</sup>
LNT&WR组	0.093 ± 0.009	8.14 ± 0.93 <sup>°</sup>
ck&WR组	0.091 ± 0.007	7.89 ± 0.67 <sup>°△</sup>
LNT&ck&WR组	0.085 ± 0.012	7.33 ± 1.16 <sup>△</sup>

注: LNT: 香菇多糖(Lentian), WR: WR2721, ck: 细胞因子(cytokines)。与对照组比较: °:  $P < 0.05$ , •:  $P < 0.01$ ; 与模型组比较: △:  $P < 0.05$ , ▲:  $P < 0.01$ ; 与WR-2721组比较: ☆:  $P < 0.05$ , ★:  $P < 0.01$ ; 与LNT&ck组比较: ◇:  $P < 0.05$ , ◆:  $P < 0.01$ ; 与LNT&WR组比较: □:  $P < 0.05$ , ■:  $P < 0.01$ ; 与ck&WR组比较: ▽:  $P < 0.05$ , ▼:  $P < 0.01$ 。

2.4 各组 IL-2 和 TNF- $\alpha$  的含量变化 由表 4 中数据可知, LNT&ck&WR 组的 IL-2 含量均非常明显高于其它各组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 其它各给药组的 IL-2 含量均高于模型组, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 其他各给药组之间则差异无统计学意义。提示香菇多糖、细胞因子及 WR-2721 均有提高辐射小鼠血清 IL-2 含量的作用, 且三者联合应用, 有一定的促进作用; 同时数据表明, 各给药组的 TNF- $\alpha$  含量均明显高于模型组( $P < 0.01$ ), LNT&ck&WR 组的 TNF- $\alpha$  含量均非常明显高于其它各组( $P < 0.01$ ), 其他各给药组之间则无显著性差异。

表 4 各组小鼠血清 IL-2 血清 TNF- $\alpha$  的测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Serum interleukin-2 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-2/(pg · ml <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg · ml <sup>-1</sup> )
对照组	115.2 ± 65.5	132.1 ± 17.9
模型组	76.0 ± 34.0	79.7 ± 19.1 <sup>•</sup>
WR-2721组	94.3 ± 17.3	125.5 ± 23.7 <sup>△</sup>
LNT&ck组	74.7 ± 24.9	123.6 ± 25.7 <sup>△</sup>
LNT&WR组	77.6 ± 21.7	117.4 ± 28.1 <sup>△</sup>
ck&WR组	104.6 ± 30.4	118.3 ± 29.7 <sup>△</sup>
LNT&ck&WR组	155.8 ± 49.4 <sup>△★◆▽</sup>	174.0 ± 37.8 <sup>△★◆▽</sup>

注: LNT: 香菇多糖(Lentian), WR: WR2721, ck: 细胞因子(cytokines)。与对照组比较: °:  $P < 0.05$ , •:  $P < 0.01$ ; 与模型组比较: △:  $P < 0.05$ , ▲:  $P < 0.01$ ; 与WR-2721组比较: ☆:  $P < 0.05$ , ★:  $P < 0.01$ ; 与LNT&ck组比较: ◇:  $P < 0.05$ , ◆:  $P < 0.01$ ; 与LNT&WR组比较: □:  $P < 0.05$ , ■:  $P < 0.01$ ; 与ck&WR组比较: ▽:  $P < 0.05$ , ▼:  $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

3.1 不同药物组合对辐射小鼠免疫器官指数的影响 脾脏是机体最大的淋巴器官, 是免疫应答的主要场所, 也是对抗原产生免疫效应物质的重要基地; 同时也是淋巴细胞生长、分裂、分化所在地。脾脏对机体正常的造血和免疫功能起着重要作用, 脾脏对辐

射也十分敏感。胸腺属于中枢淋巴器官, 其主要功能是培育各种 T 淋巴细胞, 并通过基质细胞分泌胸腺激素和细胞因子来调节免疫功能, 胸腺细胞的功能直接反应了机体 T 淋巴细胞的功能。辐射使脾脏细胞、胸腺细胞大量坏死和凋亡, 使脾脏与胸腺体积萎缩, 重量迅速减少。因此脾脏指数和胸腺指数能反应脾脏和胸腺的结构和功能。

本实验结果显示: 照射后第 14 天, 模型组小鼠的脾脏指数和胸腺指数明显低于对照组( $P < 0.05$ ), 表明辐射能降低小鼠的脾脏指数及胸腺指数。从实验结果可以看出: LNT&ck 组的脾脏指数明显高于其它各组( $P < 0.05$ ), 而其它各组之间的脾脏指数则均无明显差异, 其可能原因还需进一步探讨。各给药组小鼠的胸腺指数均高于模型组; LNT&ck&WR 组的胸腺指数高于或显著高于其它各给药组; LNT&WR 组、ck&WR 组的胸腺指数则高于 WR-2721 组, 但没有统计学意义。说明香菇多糖、细胞因子及 WR-2721 均有提高辐射小鼠胸腺指数的作用, 且联合应用更有一定的促进作用。

3.2 不同药物组合对辐射小鼠体内抗氧化系统的影响 骨辐射导致机体产生大量氧自由基, 引起强烈的脂质过氧化反应, 产生大量异常代谢物质, 破坏核酸、蛋白质、酶等生物大分子, 导致细胞、组织损伤。SOD 是天然的酶性自由基清除剂, 其酶活力的高低间接反应了机体清除氧自由基能力大小; MDA 是脂质过氧化物的分解产物, 其含量反映了脂质过氧化反应程度的强弱以及机体细胞受自由基攻击的程度<sup>[17-18]</sup>。

本次实验结果显示: 照射后模型组小鼠血清 SOD 水平降低、MDA 含量增高, 表明照射后动物体内产生氧化损伤, 脂质过氧化物的体内蓄积量增大。从实验结果可以看出, LNT&ck&WR 组的 SOD 活性均显著高于其它各受照组( $P < 0.01$ ), 其他各给药组之间的 SOD 活性差异无统计学意义; LNT&ck&WR 组的 MDA 含量均低于其它各受照组, 但仅较模型组差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。LNT&WR 组及 ck&WR 组的 SOD 活性和 MDA 含量与 WR-2721 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。表明香菇多糖、细胞因子、WR-2721 均具有提高 SOD 活力、降低 MDA 含量的作用, 联合应用后更具有促进作用。

3.3 不同药物组合对辐射小鼠血清细胞因子水平的影响 IL-2 和 TNF- $\alpha$  是 2 个重要的介导免疫反应的细胞因子, 是维持机体免疫功能的关键细胞因子<sup>[19]</sup>, 它能促进 T 细胞存活和增殖, 又可促进抗肿瘤

细胞免疫效应细胞 NK、特异性 CTL 杀伤活性。

本实验结果显示:模型组的 IL-2 和 TNF- $\alpha$  含量在照射后显著下降,表明辐射影响小鼠的 IL-2 和 TNF- $\alpha$  含量。LNT&ck&WR 组的 IL-2 及 TNF- $\alpha$  含量均显著高于其它各受照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。LNT&WR 组及 ck&WR 组的 IL-2 及 TNF- $\alpha$  含量与 WR-2721 组无明显差异( $P > 0.05$ )。说明香菇多糖、细胞因子及 WR-2721 联合应用更具有提高辐射小鼠血清细胞因子 IL-2 及 TNF- $\alpha$  含量的作用。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,排名无争议。文章不涉及任何利益冲突

**作者贡献声明** 刘玉明负责研究方案、动物实验和文章撰写;江叔奇负责参加动物实验和数据收集和分析处理;蒋定文负责参加动物实验解剖及研究方案修改;何颖负责参加动物实验解剖及脏器指数测定;李珂娴负责参加血清生化指标测定;侯登勇负责总体研究方案、动物实验实施及文章修改

## 参考文献

- [1] 许骥,方以群,包晓辰,等.核辐射对大深度快速上浮脱险致减压病大鼠相关指标的影响[J].中国应用生理学杂志,2021,37(5):486-489,505. DOI: 10.12047/j.cjap.6086.2021.059.
- [2] 姜珊珊,王帅.核辐射对环境的影响及安全防护对策[J].环境与发 展,2020,32(7):30,32. DOI: 10.16647/j.cnki.cn15-1369/X.2020.07.015.
- [3] 陈天豪,傅力凯.核辐射剂量估算在核事故应急中的应用[J].武警学院学报,2019,35(6):11-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-2077.2019.06.002.
- [4] 沈锦丽,宋宇,杨敬荣,等.核与辐射事故时的心理变化及干预措施[J].辐射防护通讯,2016,36(5):33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6356.2016.05.010.
- [5] 蒋德娟,王梅,殷爱民,等.军队核与辐射事故应急医学救援护理论心能力体系研究[J].中国辐射卫生,2020,29(5):559-562. DOI: 10.13491/j.issn.1004-714X.2020.05.028.
- [6] 李立新,吕晓鹏,莫东平,等.接触放射性物质官兵职业健康研究进展[J].人民军医,2017,60(11):1071-1074.
- [7] 张雷,徐辉.军队核应急医学救援行动方法研究[J].海军医学杂志,2021,42(4):412-418. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2021.04.008.
- [8] Zhang L, Xu H. Research on emergency medical rescue methods in case of military nuclear incidents[J]. J Navy Med, 2021, 42(4): 412-418. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2021.04.008.
- [9] Molokentine JM, Fujimoto TN, Horvath TD, et al. Enteral activation of WR-2721 mediates radioprotection and improved survival from lethal fractionated radiation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1949. DOI: 10.1038/s41598-018-37147-9.
- [10] 丁妍,崔莉,花曼曼,等.当归多糖与黄芪多糖配伍对辐射损伤模型小鼠的保护作用[J].东南国防医药,2014,16(6):572-574. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.004.
- [11] Ding Y, Cui L, Hua MM, et al. Protective effect of angelica sinensis polysaccharide and astragalus polysaccharides on radiation injury in mice model of compatibility[J]. Mil Med J Southeast China, 2014, 16(6): 572-574. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.004.
- [12] 汲晨峰,岳磊.香菇多糖的化学结构及抗肿瘤作用研究进展[J].中国药理学杂志,2013,48(18):1536-1539. DOI: 10.11669/cpj.2013.18.005.
- [13] Ji CF, Yue L. Review on chemistry and anti-tumor effect of Lentinan[J]. Chin Pharm J, 2013, 48(18): 1536-1539. DOI: 10.11669/cpj.2013.18.005.
- [14] Liu XS, Cao XP, Liu C, et al. MTERFD1 promotes cell growth and irradiation resistance in colorectal cancer by upregulating interleukin-6 and interleukin-11[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(12): 2750-2762. DOI: 10.7150/ijbs.36916.
- [15] Yang E, Choi H, Park JS, et al. A first-in-human study of KMRC011, a potential treatment for acute radiation syndrome, to explore tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(6): 2161-2170. DOI: 10.1111/cts.13073.
- [16] 周芳亮,蔺婷,刘洁,等.小檗碱联合人参皂苷Rg3对鼻咽癌裸鼠移植瘤细胞的干预作用[J].中国药理学杂志,2021,56(18):1496-1502. DOI: 10.11669/cpj.2021.18.009.
- [17] Zhou FL, Lin T, Liu J, et al. The effect of Berberine combined with Ginsenoside Rg3 on Xenograft model of Nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin Pharm J, 2021, 56(18): 1496-1502. DOI: 10.11669/cpj.2021.18.009.

- 液常规与淋巴细胞微核监测分析[J]. 实用预防医学, 2021, 28 (11): 1307-1310. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.11.007.
- Liu ZY, Gao CX, Li LM, et al. Monitoring and analysis of peripheral blood cell count and lymphocyte micronucleus among interventional workers with radiation exposure in Shenzhen City[J]. Pract Prev Med, 2021, 28 (11): 1307-1310. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.11.007.
- [14] 高宇, 吕玉民, 孙全富. 电离辐射遗传效应的人群流行病学研究现状[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41 (9): 716-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.09.014.
- Gao Y, Lyu YM, Sun QF. Hereditary effects of ionizing radiation-a review of human epidemiological studies[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2021, 41 (9): 716-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.09.014.
- [15] 蓝英, 赵世杰, 唐军, 等. 染色体11q上共同缺失区域抑癌基因与鼻咽癌的相关性研究[J]. 微创医学, 2022, 17 (1): 77-80,95. DOI: 10.11864/j.issn.1673.2022.01.19.
- Lan Y, Zhao SJ, Tang J, et al. Study on the correlation between tumor suppressor genes in the common deletion region on chromosome 11q and nasopharyngeal carcinoma[J]. J Minimally Invasive Med, 2022, 17 (1): 77-80,95. DOI: 10.11864/j.issn.1673.2022.01.19.
- [16] 冯丽, 张静, 张萍. <sup>131</sup>I 治疗对甲状腺乳头状癌外周血淋巴细胞染色体畸变率和甲状腺球蛋白抗体的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28 (10): 1189-1192. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2021.10.10.
- Feng L, Zhang J, Zhang P. Effects of <sup>131</sup>I on chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes and thyroglobulin antibodies in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2021, 28 (10): 1189-1192. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2021.10.10.
- [17] 吕玉民, 田梅, 王平, 等. 医疗行业放射工作人员染色体畸变水平的影响因素分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2020, 40 (4): 278-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.04.006.
- Lv YM, Tian M, Wang P, et al. Influence factors of chromosomal aberration levels in radiation workers in hospitals[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2020, 40 (4): 278-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.04.006.
- [18] 王平, 韩林, 李杰, 等. 双着丝粒染色体分析在核与辐射事故应急生物剂量估算中的应用与进展[J]. 辐射防护通讯, 2020, 40 (4/5): 97-102. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6356.2020.04.023.
- Wang P, Han L, Li J, et al. Application of dicentric chromosome analysis in nuclear/radiation emergency biodosimetry and its progress[J]. Radiat Prot Bull, 2020, 40 (4/5): 97-102. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6356.2020.04.023.
- [19] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第九版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 439-440.
- Ge JB, Xu YJ, Wang C. Internal medicine[M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 439-440.
- (收稿日期: 2022-09-04)

(上接第 160 页)

- [14] 杨德青, 倪文涛, 江学维, 等. 联合用药治疗耐碳青霉烯铜绿假单胞菌感染的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52 (14): 1208-1211. DOI: 10.11669/cpj.2017.14.003.
- Yang DQ, Ni WT, Jiang XW, et al. Progress in combination therapy to infection of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa[J]. Chin Pharm J, 2017, 52 (14): 1208-1211. DOI: 10.11669/cpj.2017.14.003.
- [15] 耿诗涵, 许梦习, 刘晓光, 等. 注射用丹参多酚酸与阿司匹林联合应用对抗凝效果和出血风险的影响[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53 (1): 35-39. DOI: 10.11669/cpj.2018.01.011.
- Geng SH, Xu MX, Liu XG, et al. Anticoagulation effect and bleeding risk of combination therapy with SAFI and Aspirin[J]. Chin Pharm J, 2018, 53 (1): 35-39. DOI: 10.11669/cpj.2018.01.011.
- [16] 王秀华, 张婉直. 沙坦类降压药与美托法宗联合用药的成药性评价[J]. 西北药理学杂志, 2016, 31 (1): 70-75. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2016.01.022.
- Wang XH, Zhang WZ. Druggability review on combination of ARB antihypertensive drugs and metolazone[J]. Northwest Pharm J, 2016, 31 (1): 70-75. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2016.01.022.
- [17] 刘涵笑, 邓大平, 李洁清, 等. 介入放射工作人员血液指标调查分析[J]. 中国辐射卫生, 2020, 29 (3): 211-214. DOI: 10.13491/j.issn.1004-714X.2020.03.002.
- Liu HX, Deng DP, Li JQ, et al. Analysis of some blood indexes of interventional radiation workers[J]. Chin J Radiol Health, 2020, 29 (3): 211-214. DOI: 10.13491/j.issn.1004-714X.2020.03.002.
- [18] 刘剑英, 尚伟华, 邱霞, 等. 长期低剂量核辐射接触人员机体相关指标变化[J/OL]. 中国辐射卫生. [2022-07-19]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1206.R.20220718.1855.002.html>.
- Liu JY, Shang WH, Qiu X, et al. Study on the status of radiation injury in people exposed to nuclear radiation[J]. Chin J Radiol Health. [2022-07-19]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1206.R.20220718.1855.002.html>.
- [19] 路璐, 王月英, 李德冠, 等. LPS对辐射暴露后小鼠血清IL-10、IL-6和TNF-α水平的影响[J]. 中国辐射卫生, 2010, 19 (3): 265-266. DOI: 10.13491/j.cnki.issn.1004-714X.2010.03.05..
- Lu L, Wang YY, Li DG, et al. The effect of LPS on cytokines IL-10, IL-6 and TNF-α level in radiation-exposed mice[J]. Chin J Radiol Health, 2010, 19 (3): 265-266. DOI: 10.13491/j.cnki.issn.1004-714X.2010.03.05..
- (收稿日期: 2022-09-14)