

# 关于DTPA雾化吸入给药的问题

## 一、引言

对于铯、稀土金属内污染的促排药物，至今仍以DTPA为最有效的药物。但由于其临床注射给药时产生一定的毒付作用，因此经常地、长期用药受到一定的限制〔1〕。目前从事原子能工业生产的厂矿，放射性核素进入人体的主要途径是经呼吸道吸入，其次是经皮肤创伤或经口摄入。因此，对药物经呼吸道吸入途径给予的方式引起了人们的注意。从七十年代起对DTPA经雾化吸入给药的研究逐日增多。它不仅对可溶性 $^{239}\text{Pu}$ 的吸入有较好的预防和治疗作用〔2~4〕，并对 $^{140}\text{La}$ ， $^{144}\text{Ce}$ ， $^{244}\text{Cm}$ ， $^{241}\text{Am}$ 等放射性核素亦有较好的促排效果〔5~8〕。今用呼吸道吸入给药，使该药发挥更好的疗效，并能减少毒付作用。

## 二、DTPA经吸入途径给药的优越性〔10~11〕

1. 呼吸道局部药物浓度高，对吸入放射性核素的促排疗效好。因经呼吸道吸入的放射性核素尚未沉积于组织或入血之前，首当其冲的遇上络合剂被立即络合而排出体外，减少其在体内的沉积。尤其是一些亲骨性元素，一旦沉积于组织就较难将其排出。大鼠经1次DTPA吸入后1小时处死，实验证明吸入的DTPA量约8%滞留在肺部〔12〕。而腹腔注射1½小时后肺内药物的滞留量已不到0.05%〔13〕。

2. 吸入给药的毒付作用小。药物的毒付作用与用药剂量有关。因一般吸入剂量较注

射量为小， $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ 在临床上的常用注射量为1.0或0.5克，而吸入该药的用量约为20~100毫克，相差10~25倍，由于药物剂量与毒付作用的相应关系，因此，吸入剂量小，在临床上毒付作用产生轻或少见，较注射用药为安全。

3. 吸入给药则药物排泄慢，体内滞留时间较长。注射给药（不论是静脉、腹腔、肌肉注射）后24小时经尿排出均在95%以上〔13〕，而吸入给药则24小时经尿排出为80~85%左右〔12〕。因而药物在体内维持有效时间相对较长。

4. 吸入给药可以避免注射给药的麻烦，又可减少患者因注射部位的疼痛，病人乐意接受。需要时尚可自己操作。对于需进厂房检修的工作人员，能及时预防吸入用药，同时可进行多人次的吸入，这样既节省了人力与时间，又达到了预防为主的目的。

5. 设备简单。国外战备医疗包，对铯、稀土金属类、混合裂变产物不论从伤口、吸入或食入均建议用DTPA吸入治疗。

## 三、DTPA雾化吸入的促排疗效

动物实验证明，对吸入硝酸铯中毒的大鼠，经中毒前或中毒后早期吸入DTPA，具有较好的预防或治疗作用，并且预防吸入DTPA的促排铯的疗效较静脉给药具有更为满意的结果〔2〕。

对于经呼吸道吸入铯的动物，DTPA在中毒前30分钟内预防性吸入，促排铯效果为最佳，尤其是对减少肺内沉积量较骨、肝更为显著，中毒后5分钟或1小时内尚能维持较好的促排作用，尔后随着时间延长，效果

逐减,直至中毒后40天用药,基本上与对照组相似。对于吸入钚中毒大鼠同样于中毒前30分钟预防性给药,则每鼠静脉注入25毫克的DTPA才相当于每鼠吸入约1.8毫克的促排作用。

有关DTPA吸入在临床上应用的促排钚疗效,1972年Jolly等曾报道〔14〕一例<sup>238</sup>Pu硝酸盐刺伤的病例,在事故后452天改用DTPA吸入给药(1克溶于4毫升盐水中),则与DTPA静脉滴注的促排效果无显著差别。因此,Smith〔1〕认为,由于DTPA吸入的安全性和有效性,病人又感到舒适,甚至认为较长时间连续使用DTPA以吸入途径较静脉注入更为有利于钚的促排〔15,16〕。Ballou等最近报道Ca-DTPA吸入对硝酸钚吸入中毒的大鼠虽然最终不能防止肺癌与骨肉瘤的发生,但能减少20%的钚在骨与肝内沉积( $P=0.05$ )〔17〕。

#### 四、DTPA吸入的毒付作用

Smith〔18〕用人的每天Ca-DTPA促排剂量的20倍给大鼠吸入,即使连续吸入,亦并未发现胃肠道的病理变化,仅发现肺泡有短暂的气肿,并在停药后3周就能恢复正常。Ballou〔19〕用10倍于人的Ca-DTPA剂量给大鼠,每周吸1次,500天后对寿命、体重与未经用药的对照组或假治疗对照组比较,在统计学上均无明显差异。大鼠每周1次吸入Ca-DTPA,每次吸1小时剂量约3毫克/鼠,连续6周,对硝酸钚中毒大鼠(78毫微居里/肺负荷)或未中毒对照组大鼠的寿命、体重均无明显影响。Smith〔20〕用麻醉狗每天吸入Ca-DTPA 1次,连续5天,于18周后将动物处死,临床化验、尿、骨髓等的观察均为阴性,组织病理学及血液学、大体的肉眼观察均未发现明显的毒性变化。Ballou等对大鼠用Ca-DTPA

每周吸1次,每次吸1小时(剂量约5毫克),连续二年,大鼠的体重、寿命均无明显影响〔21〕。蔡皆的等〔12〕对大鼠用Ca-DTPA每天1次吸入15或30分钟,连续5天停药2天为一疗程,连续四个疗程。经病理学检查,肺、肝、肾与对照组动物比较无明显差异。

蔡皆的等〔22〕对正常人34人次吸入DTPA的毒付作用观察,仅发现7/34人次吸后有了一些畏寒或发烧,3/34人次尿沉渣镜检发现有管型及白细胞增加,但在停药后一周内就能恢复正常。偶尔发现恶心、头痛者,于吸入后第二天即消失。比较普遍的症状是口乾。但均不影响吸药后次日的正常工作。

综上所述,说明DTPA经吸入途径的动物实验,无论是1次吸入或较长期的吸入治疗,其毒付作用并不明显,仅发现对肺有短暂的气肿,但在停药后一定时间即能恢复正常。对正常人1次或多次连续DTPA吸入,其中某些人尚有一过性反应。这些毒付作用产生的原因,目前大多数作者都倾向于认为络合剂的应用,干扰了体内生命所必须的微量元素的代谢。络合剂将放射性核素排出体外的同时,体内的微量元素也被带出之故〔23,24〕,尤其是锌的被排出更为显著。锌参与了体内已知59种酶的活性代谢,其中包括7种主要的酶。由于锌和其他一些主要元素如锰、铜等的减少,有可能阻碍了正常的细胞分裂〔25〕,故持续给相当量的Ca-DTPA可能产生较严重的毒付作用。Taylor等〔26〕的小鼠实验观察到每天每公斤注射2.9毫克分子量的Ca-DTPA,则将影响到胎儿的存活。但低于上述剂量8倍即每公斤0.36毫克分子的Ca-DTPA,则对母鼠的孕期以及子鼠的生长发育皆无影响。他认为每天使用高剂量的Ca-DTPA,可使母鼠怀孕早期的胎儿死亡,晚期给药可致胎儿畸形。Taylor等〔24〕用与Ca-DTPA相同剂量

的Zn-DTPA给予母鼠,却并未发现对子鼠的影响。因此,他认为用Zn-DTPA来代替Ca-DTPA既安全,并在延续治疗时也具有络合疗效。但尚须进一步做动物实验,以便为今后临床应用提供可靠的适宜剂量。

## 五、Ca-DTPA吸入后的代谢

Ca-DTPA经呼吸道吸入后能较快由肾脏排泄。吸入后1小时约占排出总量的32%,6小时约为60%,24小时约为85%〔12〕,但均较静脉、腹腔、肌肉和口服等途径给药的排泄率为慢〔13〕。

鉴于吸入后2~3小时排泄率最快〔12〕,因此,预计吸药后3小时以内能起到较好的促排作用。Ballou用DTPA静脉注入或气管内滴注,从血液内DTPA含量的动态来看,也认为给药后3小时血液中DTPA起到较好的作用〔21〕。Smith在给人用DTPA促排钷时发现,吸药后的药物排泄高峰在4小时,而静脉给药后的排泄高峰在2小时〔1〕。这说明DTPA经呼吸道吸入给药,其排出率较静脉注射为缓慢。

DTPA通过肺泡膜的速率,似乎与药物的浓度无关。Ducosso等〔16〕采用人工肺泡膜,证明DTPA从血渗透到肺泡中的速率是很慢的,但从肺泡膜向血液中渗透的速率相对较快。同时认为DTPA从肺到血与从血液到肾经尿排出的速率是相当的。

吸入DTP后的体内分布表明,大鼠经吸入Ca-DTPA后,立即处死动物,其全肺中DTPA量,约相当于吸入1次后24小时尿中量的一半。以吸入10分钟组为例,则吸后1小时肺内DTPA滞留量仅为立即处死大鼠肺内量的5.5%,到吸后24小时为立即处死大鼠肺内量的1%左右〔12〕。

## 六、存在的问题及今后的设想

1.对超铀元素内污染的患者,欲达到理

想的促排疗效,应立足于预防用药或早期用药,故建议在相应的厂房或医务室安置有络合剂雾化吸入的装置,一旦需要,能马上应用。

2.一般超铀元素内污染的患者,需要经常给予促排治疗,有时一年需进行1~2次。尤其对于内污染患者晚期促排治疗问题。由于络合剂注射用药的毒付作用,而促排效果已明显降低。若改用吸入途径给药,既能达到近似的疗效,又能大大降低药物的毒付作用。故对这样的患者似以多次吸入给药为宜。

3.我们发现DTPA毒付作用的产生与药物的剂量、用药的频度、疗程等似有关。DTPA经吸入给药,对内污染患者促排作用来说,药物的剂量是否已足够?虽然从理论上 $P_u$ 与DTPA络合物的络合比为1:1,则吸入20毫克Ca-DTPA就能络合9.6毫克钷或0.6毫居里钷。但由于人体实际情况的复杂因素较多,因此,用动物实验求得DTPA对钷促排的 $ED_{50}$ 。(Effective dose)或最小有效量;并寻找合理的用药频度及疗程,提出一个对临床有实用意义的治疗方案,将是有益的。

4.虽然DTPA作为超铀元素污染的促排药物至今仍居首位,但尚具有一定的毒付作用,影响了临床上很好应用。目前多数作者认为是干扰了体内主要的微量元素。那么,究竟损失了那些微量元素?这些元素又影响了机体那些主要酶的活性?采取那些措施能加以缓解?这些都值得我们进一步研究探讨并争取加以解决。

5.对吸入途径外致内污染的患者。用络合剂吸入或注射给药,二种途径促排疗效的比较,累积动物实验与临床应用资料,对今后能否推广将吸入途径给药来代替注射给药是有实用意义和战备意义的。

## 七、结束语

综上所述,DTPA吸入给药在肺内局部浓度与其他给药途径相比则较高,而由尿排

泄相对较慢, 因而使药物在体内较好地发挥它的有效作用。所以促排药物以吸入途径给予对吸入放射性核素的预防或早期治疗是适宜的。同时由于其透过肺泡膜进入血液的速率较快, 也可作为非吸入源的内污染治疗。因此可用简易的吸入途径代替注射给药, 达到近似的疗效看来是可行的。

### 参 考 资 料

1. Smith VH: Health Phys. 22: 765, 1972.
2. Lyubchanskü ER: AEC-tr-6944 P. 592, 1966.
3. Ballou JE: BNWL-1750 Pt1. P. 58, 1973.
4. Laquma J等: LF-tr-60 P. 249, 1973.
5. Pasquier C等: CEA-R-3735. P. 19, 1976.
6. Norwood WD: 放射医学译丛 2: 28, 1964.
7. Sanders SM JR: Health Phys. 21: 54, 1971.
8. Tombropoulos EG: Health Phys. 10: 1251, 1964.
9. Tombropoulos EG: Health Phys. 16: 333, 1969.
10. Smith VH: BNWL-SA-5456, 1975.
11. Smith VH: BNWL-SA-5294 (CONF-750703) 1975.
12. 蔡皆的等: 核防护 1: 34, 1978.
13. Foreman H: J. B. C. 203: 1045, 1953.
14. Jolly L等: Health Phys. 23: 333, 1972.
15. Smith VH: BNWL-1850 Pt1. P. 108, 1974.
16. Ducouso R等: Pathol. Biol. 22: 775, 1974.
17. Ballou JE等: Health Phys. 32: 479, 1977.
18. Smith VH: BNWL-1850, P111, 1974.
19. Ballou JE: BNWL-1850 Pt1. P. 121, 1974.
20. Smith VH: BNWL-1950 Pt1. P. 140, 1975.
21. Ballou JE等: BNWL-1950 Pt1. P137, 1975.
22. 蔡皆的等: DTPA雾化吸入的研究 (正常人的观察), 待发表资料.
23. Foreman H: J. Chron. Dis. 16: 319, 1963.
24. Taylor GN等: Health Phys. 29: 780, 1975.
25. Taylor GN: Health Phys. 31: 281, 1977.
26. Taylor GN: Health Phys. 29: 780, 1975.
27. Ballou JE: BNWL-1850 Pt1. P118, 1974.

(黄琪 综述 陆如山审)

## 放射自显影术在细胞动力学和放射病实验研究中的应用

正如上文已谈过, 由于近些年来核乳胶的研制成功和标记化合物的合成, 特别是胸

腺嘧啶核苷 (TdR) 标记<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C的成功, 就为细胞代谢、增殖等动力学研究创造了极