

^{239}Pu 在人体内的代谢与效应

^{239}Pu 在人体内的代谢与效应是钚放射毒理学研究的重要内容,因此学者们特别重视它的研究。本文拟就搜集到的资料加以归纳整理,以便有助于了解 ^{239}Pu 对人可能引起的损伤效应。这对从事钚工作者的医学监督、事故予后、卫生标准的修订以及钚放射毒理学的研究都将具有一定的现实意义。

一、研究概况

Richmond^[1]等人将1974年以前有关人接触 ^{239}Pu 的资料,根据不同的情况,大致概括为以下五类:

1. 第一类 属于早期参加曼哈顿计划的钚工作者,可分为三个小组:

第一小组为1944~1945年25名钚操作者,对他们已进行了近30年的健康随访观察,已有专题报告^[2]。

第二小组为曼哈顿计划期间42名受照者,对其中25名进行了观察。

第三小组为早期从事钚工作者,体负荷量 ≥ 10 毫微居里的190名人员。

这类人员皆在 Los Alamos 科学实验室中进行较系统的观察。对第一小组的医学观察共八个方面,即:职业史及体检;放射科检查;细胞核学;肺细胞学;尿放化分析;胸部辐射监测;血液学及血液化学。

2. 第二类 Lanham等于1945~1946年曾对18名病人体内注入已知量的 ^{239}Pu 、 ^{238}Pu 化合物,注入量为0.3~6.0微居里不等,详见文献^[3]至1975年7月底仍有4名活存^[4]。美国阿贡国立研究室的“人放射生物学研究中心”负责对他们进行随访观察,以了介钚对人体的损伤效应,特别是远期效应。

3. 第三类 为事故情况下钚进入体内者,较多发生于接触大量钚的生产机构以及与核武器生产有关的工作人员。事故以吸入

为主,伤口进入次之,少数人体负荷量较高,美前原子能委员会作业安全部曾公布1957年~1970年职业性工作者体内量 $>25\%$ 最大容许体负荷量(MPBB)的203人,按其体内量归纳于表1。

表1 203例钚工作者的体内量(1957~70年)

例数	相当于MPBB%
118	25~50%
35	50~75%
13	75~100%
15	100~200%
15	200~500%
7	500~1000%

这些例中,131例系吸入,48例为伤口进入,8例兼而有之,16例不详。其中以生产钚者居多,占109例。对这部分人员,也分别进行了相应的医学观察。

历年来发生的较大事故,如1965年10月15日 Rocky flat发生的钚金属着火事故,共有25人吸入钚。吸入量相当于最大容许肺负荷量(MPLB)的倍数列于表2。事故中钚气溶胶粒子的质量中值直径(MMD)为0.3微米。对这部分人员也进行了定期的医学观察,已有两名死亡,其中一名死于心脏病,另一名死于与钚无关的膀胱癌,其余已列入美国超铀元素登记处(U.S. Transuranium Registry, 做为观察对象。

表2 Rocky flat事故受照人员的吸入量

例数	吸入量相当于MPLB的倍数
1	17
1	10
1	7
3	3~5
19	1~2

4. 第四类 为美超铀元素登记处所搜集的职业性及非职业性人员死亡后尸检标本的资料, 由Los Alamos科学实验室主管。自1959年始至1975年共收集了1072例, 涉及美国的七个地区, 见表3。

表3 59~75年美不同地区收集的尸检例数

地 区	尸检例数
科罗拉多	307
佐治亚	100
依利诺斯	36
宾夕法尼亚	219
新墨西哥*	372
纽 约	36
田纳西	2

*包括以前在Los Alamos科学实验室中工作的90名

收集的尸检标本包括: 肺、气管支气管淋巴结、肝、肾、甲状腺、脾、性腺、骨(取自胸椎及腰椎或肋骨、脊柱)。各种标本按规定的程序进行分析, 由此得出钚在组织器官中的分布。

非职业性受照人员组织器官中的钚含量, 可做为评价核工业危害的参考值。

5. 第五类 其他, 主要有Durbin给六例人员经口摄入100蜕变/分的钚, 以估计胃肠道的吸收量。

上述五类资料, 对了解钚经不同途径进入人体的吸收、转移、分布代谢都很有价值; 体内量接近或超过MPBB(MPLB)者近百人, 这些对了解钚的损伤, 远期效应以及检验现行有关钚的卫生标准的安全限度也是极为可贵的。同时, 资料中揭示出的有关问题也为今后的研究指出了方向。

二、钚在人体内的分布与代谢

(一) 钚的吸收与转移^(6,7)

²³⁹Pu进入人体的途径主要是呼吸道及伤口, 它在进入部位的吸收与转移的模型, 可简单地概括为三部分: 第一部分, 如有单体的钚存在, 它立即与机体内的阴离子如

HCO₃⁻、柠檬酸、氨基酸等相结合, 从进入部位扩散而进入体液, 然后分别沉积于骨及肝中。第二部分, 胶态颗粒的钚(在进入部位与生物介质作用后形成的), 大部分在几小时内被巨噬细胞所吞噬, 然后按细胞的动力学分布于体内, 即: 大部分存留于淋巴系统中, 或被网织内皮细胞(如肝的枯否细胞)所携带。胶态颗粒的小部分将在以后的数月或数年中逐渐地与生物阴离子相结合, 如第一部分扩散至体液, 再分布于组织器官。第三部分, 长期存留于进入部位(特别是伤口局部)而被纤维组织所局限。

经呼吸道进入, 若气溶胶的活性中值空气动力学直径 < 2~3 微米, 则可分别沉积于呼吸道的三个区间, 即鼻咽部、气管支气管及肺。自呼吸道廓清主要有三个途径, 即: 被巨噬细胞吞噬后携带上行至纤毛上皮再至咽部; 被吞噬细胞转移至肺部淋巴系统; 缓慢溶解(或解聚)而转移入血。

Watts⁽⁸⁾总结了大动物(狗、羊)及人的资料后, 认为吸入PuO₂后, 肺部的滞留函数可用三个指数项代表:

$$R(t) = A e^{-\left(\frac{0.693}{1}t\right)} + B e^{-\left(\frac{0.693}{30}t\right)} + C e^{-\left(\frac{0.693}{600}t\right)}$$

式中: R(t)——吸入后t时刻肺部存留量
A, B, C——为颗粒大小的函数
三项指数项的生理学意义分别为:

Ae^{-a}——沉积于纤毛上皮的快廓清颗粒

Be^{-b}——被自由吞噬细胞吞噬后, 自肺廓清至纤毛上皮的慢廓清颗粒

Ce^{-c}——长期滞留于肺上皮细胞内的颗粒

进入血液中的钚, 90%与运铁素相结合^(6,7), 其余部分则与小分子如柠檬酸等结合, 然后分布于组织器官中。到达组织器官的钚, 将与结合部位(如骨盐、骨蛋白、细胞膜等)相交换, 其交换量将受不同部位

结合能力的制约,同时也与交换的生理过程有关。

Durbin⁽⁹⁾观察到,将Pu-柠檬酸静脉注入人体后,在血中廓清很快,有四个不同的半廓清期:即53%钚的 $T_{1/2} = 20$ 分;27%钚的 $T_{1/2} = 7$ 小时;17%钚的 $T_{1/2} = 1.2$ 天;3%钚的 $T_{1/2} = 5$ 天。廓清较快的原因,与直接注入柠檬酸钚有关。如事故情况下进入,吸收入血的钚大部分与运铁素相结合,其廓清率则较此为慢。

(二) 钚在体内的分布

美国超钚元素登记处收集了大量的职业性而非职业性人员的尸检标本,进行了组织器官中钚量的分析⁽¹⁰⁾。

1. 职业性工作者到1975年为止,共分析了82例。现择其体内量较高者18例列于表4。这些人员自受照至死亡,经历了5~29年不等的时间,但大部分皆在10年以上。

表4中各组织器官中钚的分布是以占全身负荷量的%表示。为了便于比较主要器官(肝、肾、骨等)内钚量占吸收入体内量的%,又列表5以便观察。

Lagerquist等人^(11~14)将尸检中肺内量 >2000 衰变/分/公斤的12例,列出了肺、肝的放射性强度及胸淋巴结/肺、骨/肝的比值,见表6。

从表4~6的结果,可得出以下几点认识
①钚在体内的分布,无论以占全身负荷量%或占体内量%,皆以骨骼含量最高,其次为肺、肝及淋巴结。②以钚在组织器官中的浓度来说,则以淋巴结为最高,肺、肝、骨次之。McLurray在分析30例体内量较高的尸体中,近80%对象的淋巴结浓度皆最高。其中例7-138淋巴结中钚量达0.22微微居里, PuO_2 的颗粒可用放射自显影测定其质量中值直径为0.32微米($\sigma_g = 1.5$)。③胸淋巴结/肺浓度比值波动较大,但大部分比值均在数倍至数十倍。④骨/肝含量的平均比值为2~3,但二者的浓度比列相反,肝/骨~2~10。

值得提出的是,钚在体内的分布在个体间差异较大,其影响因素复杂。如不同的钚化合物;颗粒大小的差异;进入途径的不同;受照至死亡的时间不等等,都会影响到分布的状况。此外,骨中的浓度是按钚在骨内平均分布的模型推算的,但由于钚在不同的骨骼中以及同一骨骼的不同部位的分布不均一,因此推算的结果必然误差较大,并进而影响分布于其他组织器官中钚含量的准确度。

表4 钚在职业性工作者体内各组织器官中的分布

例号	相当于全身负荷量%					
	肺	气管支气管 淋巴结	肝	肾	骨	其他*
1-039	11.4	2.7	40.4	0.03	44.9	0.6
2-030	42.3	11.2	25.6	0.11	20.8	—
2-064	29.1	3.1	17.2	0.20	50.5	—
2-068	13.8	5.2	26.9	0.57	53.6	—
2-100	3.1	0.4	0.8	0.48	95.1	—
2-126	0.6	1.1	0.3	0.16	97.8	—
2-120	21.3	0.3	18.3	4.4	55.8	—
3-014	0.1	0	3.6	0	96.3	—
3-016	16.2	17.3	54.2	××	12.3	—
5-076	15.8	0.7	3.5	××	80.0	—
5-080	35.1	2.0	30.1	××	32.8	—
7-016	41.7	2.9	18.2	××	37.2	—
7-054	65.2	8.9	0.2	0.05	25.6	—
7-066	17.0	7.0	31.3	0.05	25.1	19.5
7-072	32.7	6.9	11.6	××	48.9	—
7-084	57.3	6.9	16.7	0.04	19.0	—
7-138	77.0	3.0	8.2	0.02	11.2	0.6
平均	28.2± 22.6	4.7±4.6	18.1± 15.3	0.51± 1.24	47.5± 29.3	6.9± 10.9

×× 低于最低可测水平

* 其他组织包括心

表5 铯在职业性工作者体内各组织器官中的分布

例号	相当于吸收入体量%			
	肝	肾	骨	其他
1-039	47.1	0.03	52.2	0.7
2-030	54.9	0.23	44.8	—
2-064	25.3	0.29	74.4	—
2-068	35.2	0.71	66.1	—
2-100	0.8	0.50	98.7	—
2-126	0.3	0.16	99.5	—
2-130	23.3	5.57*	71.2	—
3-014	3.6	0.02	96.4	—
3-016	81.5	××	18.5	—
5-076	4.2	××	95.8	—
5-080	47.9	××	52.1	—
7-006	32.9	××	67.1	—
7-016	32.9	××	67.1	—
7-054	0.7	0.20	99.1	—
7-066	41.2	0.06	33.0	52.7(血)
7-072	19.2	××	80.8	—
7-084	46.7	0.10	53.2	—
7-138	40.9	0.09	55.8	3.2
平均	29.8±22.5	0.22±0.21	68.1±24.0	

*自平均值中省略 ×× 低于最低可测水平

表6 铯在各组织器官中的分布及浓度比值

受照年限	肺 蜕变/分· 公斤	肝 蜕变/分	浓度比值 胸淋巴结 /肺	骨/肝	资料
5	97.600	527	0.009	2.3	11
—	34.100	505	0.3	0.8	11
21	14.700	5.460	13.3	0.4	12
13	8.540	4.880	17.7	0.88	13
—	8.460	—	66.7	—	13
11	6.330	16.700	13.4	1.0	13
6	5.930	102	0.4	2.3	11
12	4.050	15.900	0.8	3.2	14
9	3.960	1.470	1.7	1.3	12
7	2.690	425	6.0	0.6	11
11	2.520	—	25.5	—	13
4	2.510	132	4.4	6.7	12

在上述分析中，曾对可供分析的5例男性的性腺中铯的浓度进行了测定。性腺中铯的含量相当于体内量的 $1\sim 8 \times 10^{-4}$ ，这与五种哺乳类动物性腺中的含量为 3×10^{-4} 的数值是接近的。

2. 非职业性受照的一般居民

美国超铀元素登记处共分析了美六个地区的373例一般居民的主要组织器官中的铯含量，结果见表7。

表7 铯在非职业性受照居民的组织器官中50%的分布限(59~75年)

区 域	微微居里/公斤					
	肺	肝	淋巴结	肾	脊柱	性腺
洛斯阿拉莫斯	0.60	0.56	1.51	0.12	0.22	d
新墨西哥	0.36	0.46	1.07	<MRL	0.18	<MRL
科罗拉多	0.25	0.77	0.56	<MRL	0.19	<MRL
纽 约	0.30	0.62	c	c	0.37	0.34
佐治亚及卡罗来纳	0.25	0.53	d	<MRL	<MRL	d
宾夕法尼亚*	0.13	0.54	<MRL	<MRL	<MRL	<MRL
全体	0.27 (373)	0.57 (321)	1.35 (260)	<MRL (281)	0.23 (197)	<MRL (121)

*非Los Alamos居民，而是在该地医学中心死亡或尸检者

*皆为74年死亡者肺及淋巴结皆低于其他地区，可能与核武器尝试有关。

d 从统计意义上，样品不足以分析。

c 未要求此样品，或未收到

<MRL——低于最低可测水平

从表7可知，淋巴结浓度最高，其次是肝、肺、脊柱，这与职业性受照者体内分布的规律是一致的。

Richmond⁽¹¹⁾等给出了由于落下灰沉

降所致的美国不同地区人员各组织器官中钚的浓度及器官的负荷量(表8)，其结果与表7一致。

表8 美国不同地区人体中的²³⁹Pu的负荷量

组织器官	²³⁹ Pu蜕变/分/公斤	实测负荷量(微微居里)	计算负荷量(微微居里)
科罗拉多—纽约1970~1971			
肺 (1.0)公斤*	0.6(96)**	0.30	0.30
淋巴结(0.015公斤)	5.0(73)	0.03	0.60
肝 (1.7公斤)	1.8(88)	1.40	0.80
肾 (0.3公斤)	1.1(73)	0.10	
骨 (5.0公斤)	0.6(96)	1.40	0.90
合 计		3.20	2.6
纽 约 1968			
肺 (1.0公斤)	0.4	0.20	0.6
肝 (1.7公斤)	1.7	1.30	0.7
骨 (5.0公斤)	2.0	4.50	0.9
淋巴结(0.015公斤)			0.7
合 计		6.00	2.8

* 组织器官的重量

** ()内数字表示样品数

HASL还根据落下灰中²³⁹Pu的沉降，应用了ICRP的代谢模型、肺模型及有关参数，计算了人员吸入后对不同组织器官所致的累积剂量。见表9。

表9 人员吸入落下灰中的²³⁹Pu所致的组织剂量

累积时间	组 织 剂 量 (毫雷姆)			
	肺	淋巴结	肝	骨
1954~1972	15	500	4	7
1954~2000	16	950	17	34

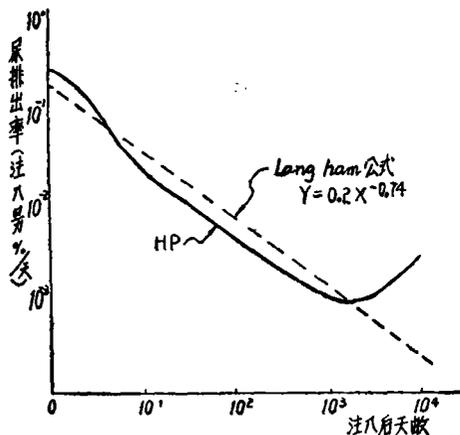


图1 例Hp-3逐日尿排出率曲线与Langham公式推算曲线的比较

(三) 钚自尿中的排出规律与结合形式
Rundo⁽¹⁵⁾等对3名于1945~46年注入已知钚量的观察对象进行了注入后10,000天排出率的观察(73年入院)，收集8天的全部排泄物，测定尿粪中的钚含量，结果见表10~12，表中也列出了Langham公式的推算值，以资比较。

学者并进一步将Hp-3, Hp-6的逐日尿排出率，用最小二乘法配合了下列的排泄方程，并将排出率与时间为座标绘成图1。

$$\text{Hp-3. } Y = 0.389\exp(-0.648t) + 0.127t^{-0.71} + 2.23 \times 10^{-7}t$$

$$\text{Hp-6. } Y = 0.341\exp(-0.519t) + 0.0578\exp(-0.0832t) + 0.00147\exp(-8.29 \times 10^{-6}t)$$

式中：Y—逐日尿排出率（相当注入量%）

t—注入后的天数

学者们还根据存留量（100% - 排出量%）的数值及实测的排出率dR/dt（10⁴天时）计算了排出系数1/R。

Hp-3 1/R = 1.92%/年相应的生物T_{1/2} = 36年。

Hp-6 1/R = 0.92%/年相应的生物T_{1/2} = 75年

表10 三名观癌对象的概况与排出量

例号	注入化合物与量	注入至观察的时间间隔(天)	排出量 (微微居/天)	
			尿	粪
Ca1-3*(M)	²³⁹ Pu(Ⅱ)-NO ₃ 0.095微居里I.M.	9.474	0.060±0.003	未分析
Hp-3(F)	²³⁹ Pu-柠檬酸 0.030微居里	9.934	7.60±0.21	3.17±0.09
HP-6(M)	²³⁹ Pu柠檬酸 0.331微居里	10.008	4.68±0.17	1.77±0.03

*Ca1-3为肌注，在注入部位存留50%，4天后切除，以后未再进行粪的分析

表11 注入后10⁴天排出率相当注入量%

	Ca1-1	Hp-6	Hp-6	Langham公式推算
尿排出率	>1.8 × 10 ⁴	2.52 × 10 ⁻³	1.41 × 10 ⁻³	2.19 × 10 ⁻⁴
粪排出率		1.05 × 10 ⁻³	0.53 × 10 ⁻³	0.28 × 10 ⁻⁴
总排出		3.58 × 10 ⁻³	1.95 × 10 ⁻³	2.47 × 10 ⁻⁴

表12 2例观癌对象环在体内存留量与累积排出量(占注入量%)

	Hp-3	Hp-6	Langham公式推算
尿排出	20.9	15.4	7.8
粪排出	11.3	7.3	4.4
体内存留量	68	77	88

从表10~12的结果，可得出以下几点认识：①注入后10⁴天，两名受照者尿粪的排出率比较接近，但与Langham公式推算的结果相比约高十倍左右。②注入后10⁴天内，总排出率实测值亦高于Langham公式推算值的2~3倍，进一步分析，发现二者的主要差别发生在注入后的10~27.4年。在此期间Hp-3，Hp-6分别排出16%及12%，而

Langham公式推算值仅为2.2%。

近年来Voelz⁽¹⁶⁾等学者也对比了尸检标本推算与Langham公式的推算的结果，发现也有较大的差别，见表13。尸检推算的结果普遍比Langham公式推算者低数倍。这与Lagerquist⁽¹¹⁾及Norwood⁽¹⁷⁾等所得结果一致。

这些偏低或偏高的结果都说明，用Langham公式推算至注入后晚期(5~10年以后)，需进行修正。Langham公式是在给18名病人注入钷柠檬酸盐后138天内观察其排出率所导出的基本公式，在使用中确实存在着以下的问题：①应用Langham公式时，应承认受照者体内钷的吸收，沉积及排出与

柠檬酸铀相同，但实际情况往往比较复杂。
 ②Langham公式的观察期较短，仅138天。
 后虽利用了职业性受照者的资料，把公式引
 伸到1750天，但再外推至5~10年后，将引

入一些不确定因素。③分析Langham所观察
 的18名的最初资料时，也注意到个体间有明
 显的差异，应用平均的排出方程于个例时，
 并未减少个体的不定因素。④Langham实

表13 用尿及尸检组织推算铀体负荷量的比较

受照至死亡年限 (死亡年度)	分折尿样 数目	体 负 荷 量(毫微居里)			尿(A) 体内量(B)	尿(A) (B)+(C)
		尿推算值(A)	组织推算值			
			体内量(B)	肺(C)		
13(1959)	71	26	18.4	3.0	1.4	1.2
15(1961)	49	12	3.5*	1.9	3.4	2.2
15(1962)	58	10	4.2	4.9	2.4	1.1
11(1962)	26	2.4	0.02	0.03	120	4.8
13(1962)	13	2.5	0.25	0.01	10	9.6
8(1962)	23	1.8	0.4	0.01	4.3	4.2
8(1962)	18	2.2	0.9	0.25	2.4	1.9
19(1965)	40	5.4	0.7	0.35	7.7	5.1
29(1972)	42	7.2	0.75	0.24	9.6	7.3
25(1973)	149	31	9.3	37.1	3.3	0.67

* 不包括骨骼

验是给病人注入柠檬酸铀，尿中排出的铀，
 仅反映循环肾脏的铀。但实际情况是经呼吸
 道或伤口沾染，局部沉积而又缓慢转移入血
 的铀，必将使尿中铀的排出量有所增加，其
 影响的时间是直至这部分铀重新分配为止。
 所有这些因素，都将给复杂的实际情况引入
 较大的误差。Healy, Beach及Dolphin⁽²⁾,
 Nelson⁽¹⁸⁾等虽已针对不同情况进行了修
 正，但仍应认为这些修正与实际情况间仍存
 在一定的差异。学者们认为应用沾染后5~
 10年的尿排出率，用Langham公式推算体
 内量是不适宜的。

2. 铀在尿中排出的形式

Popplewell⁽¹⁹⁾等人用不同孔径的微
 孔滤膜超滤法对比研究了三种尿中的铀，即
 受铀沾染人员的尿铀，正常人尿中加入定量
 已知形式的铀，大鼠气管注入铀后的尿铀。
 经分析初步认为，铀自人体排出的形式为铀
 的柠檬酸络合物，且据此提出了铀自尿中排
 出的机理。作者认为体液内的铀受到运铁素
 及柠檬酸浓度二者的制约。在人的血液中，

二者的浓度可使90%以上的铀与运铁素相结
 合。但在尿中柠檬酸浓度高，铀则几乎全部
 转移为柠檬酸盐络合，这时血中与柠檬酸结
 合的低分子量的铀络合物很快透析出通过肾
 而出于尿中。这用来解释在铀进入体内后
 早期尿中铀浓度较高的原因，作者还认为，
 逐日铀排出量波动的原因是与相应的柠檬
 酸浓度的波动直接有关，由此而影响到现在
 可透析的柠檬酸络合物与不可透析的与运
 铁素结合铀间的分配。

值得提出的是，上述的观点尚未得到反
 证。作者曾试图用柠檬酸水解酶以破坏尿中
 的柠檬酸，从而使铀的结合形式与分配比例
 发生变化。但由于此种酶仅能破坏尿中95%
 的柠檬酸，而剩余的5%已足够与铀络合，
 因而验证的目的未能实现。

三、²³⁹Pu所致的损伤效应

通过对前三类资料的分析以及比较毒理
 学的研究，对²³⁹Pu所致人员的损伤效应得
 到了如下的一些初步认识。

1. 根据Ra, Th, Rn + 子体与 ^{239}Pu 的比较毒理学的研究, 对钚损伤效应阈剂量的估计

这一研究与估计是基于下列的假设:

$$\frac{{}^{226}\text{Ra}(\text{人})}{{}^{226}\text{Ra}(\text{猎犬})} \approx \frac{{}^{239}\text{Pu}(\text{人})}{{}^{239}\text{Pu}(\text{猎犬})}$$

式中 ${}^{226}\text{Ra}(\text{人})$ 的临床资料较为丰富, 通过比较毒理学对比研究Ra/Pu(猎犬)的损伤效应, 即可推论及 ${}^{239}\text{Pu}$ 对人骨可能产生的相应效应, 依此理, 通过Th/Pu对比及Rn + 子体/Pu的对比, 亦可相应地推论及钚对人肝及肺可能引起的损伤效应与剂量。Langham等学者⁽²⁰⁾据此估计了 ${}^{239}\text{Pu}$ 对人所致骨、肝及肺癌的剂量。

(1) 骨癌的效应

麻省理工学院及阿贡医院曾分别对496名及218名体内有 ${}^{226}\text{Ra}$ 及 MsTh 的人员进行了健康随访观察, 发现骨平均累积剂量在1000~1200拉德以上者, 癌症发生率可达29±6%, 而低于此剂量者未见骨癌发生。

犹他大学对猎犬的比较毒理学的研究证实, 在小猎犬中钚致骨癌的平均剂量约为78拉德。在相等的剂量下, 钚致骨癌的效应为Ra者的5~10倍。由此可推论出, 钚对人骨所致的平均累积剂量为100~200拉德时, 即接近于致骨癌的阈剂量。

(2) 肝癌的效应

阿贡国立研究室对注入25~50毫升二氧化钍胶体的2000名人员, 观察了20~25年, 至1967年共发生了357例肝癌。肝平均累积剂量为450~550拉德(剂量率为22拉德/年)。

由犹他大学小猎犬的比较效应观察结果推论, 认为对人来说, 钚所致的肝的平均累积剂量达100拉德左右, 即为接近致肝癌的剂量。

(3) 肺癌的效应

美公共保健署自1950年起, 对5000名地下铀矿工人进行了健康观察, 发现:

>900月工作级±100者, 肺癌死亡率 $\propto D^{1.6}$ 而增加, D——剂量(拉德)

<900月工作级±100者, 肺癌发生率与剂量无关, 但发生率为对照组的4倍。

据计算900月工作级, 肺部平均剂量约为80~100拉德。(支气管上皮剂量为肺部剂量的30倍)。通过比较毒理学的研究, 尚未有足够的依据证明Pu的毒性大于Rn + 子体的毒性。因此推论, ${}^{239}\text{Pu}$ 在肺组织所致的平均剂量达80~100拉德时, 可能未超过致癌的阈剂量。

此外, 通过与氡对比观察发现, 氡所致的肺平均累积剂量为125拉德者未见肺癌发生。学者认为钚在20~25年内对肺所致的累积剂量小于125拉德时(α 粒子均匀分布)亦不致引起肺癌。

2. 对注入 ${}^{238}\text{Pu}$ 、 ${}^{239}\text{Pu}$ 病人的健康随访观察⁽⁴⁾

阿贡国立研究室的“人放射生物学研究中心”曾对1945~47年注入不同量的 ${}^{238}\text{Pu}$ 、 ${}^{239}\text{Pu}$ 的18名病人进行了随访观察, 概况见表14。

表14列出了17名观察对象的情况, 另一名情况不清。至1975年7月31日4名仍存活。13名已于注入钚后不同时间死亡, 据观察其死因与钚无关。具体地分析如下: ①6名于注入钚后短时间内(6~261天)死亡。死因有的是注入钚时即已确诊的癌肿如骨肉瘤、颈癌、胸组织癌。有的死于肺炎等。②活存一年以上者7名, 其中4名活存8年以上, 皆死于一般性疾病。③上述死者的尸检中, 除原有的肿瘤组织外, 未见新生的肝及骨的赘生物。活存至1975年7月底的4名, 一般健康状况良好, 未见钚引起的明显效应。

Rowland等对上述17名对象的肝及骨组织所受的平均剂量进行了计算。现将活存8年以上的8例的骨、肝所受的剂量列于表15中。

学者分析了 ${}^{226}\text{Ra}$ 所致人骨癌的最低骨表面剂量约为600拉德, 骨癌发生率达30%, 最长潜伏期为15年。如按此推算, 则上述8例中有4例骨表面剂量已超过600拉德, 有

表14 17名观察对象的概况

例号	注入同位素量 (微居里)	活存时间(B)	死亡时年龄	死因
Cal-1(M)	^{239}Pu 3.55微居里	7543	79	循环呼吸衰竭(心脏病)
Cal-2(M)	^{239}Pu 0.165微居里	253	5	膝骨肉瘤*
Cal-3(M)	^{239}Pu 0.095微居里	活存	10240天	
Chi-1(M)	^{238}Pu 0.40微居里	160	68	鼻咽癌, 肺转移*
Chi-2(F)	^{239}Pu 5.9微居里	17	56	胸组织转移癌*
Hp-1(M)	^{239}Pu 0.28微居里	5201	81	支气管肺炎、动脉硬化
Hp-2(M)	^{239}Pu 0.31微居里	894	50	高血压, 脑病
Hp-3(F)	^{239}Pu 3.0微居里	活存	10838天	
Hp-4(F)	^{239}Pu 3.0微居里	518	20	Cushing症候群
Hp-5(M)	^{239}Pu 0.31微居里	150	57	支气管肺炎
Hp-6(M)	^{239}Pu 0.33微居里	活存	10772天	
Hp-7(F)	^{239}Pu 0.38微居里	261	60	肺功能衰竭
Hp-8(F)	^{239}Pu 0.40微居里	活存	10736天	
Hp-9(M)	^{239}Pu 0.39微居里	455	65	支气肺炎末期
Hp-10(M)	^{239}Pu 0.38微居里	3974	63	动脉硬化性心脏病*
Hp-11(M)	^{239}Pu 0.40微居里	6	69	支气管肺炎
Hp-12(M)	^{239}Pu 0.29微居里	2925	63	心力衰竭

*注入同位素时已确诊的疾病

2例已接近。予期的骨癌发生率应有1~2例。但上述8例中未见1例发生, 且>600拉德的3例已生活达28~29年之久。

表15 活存8年以上的8例对象的骨、肝的受照剂量

例号	注入量 微居里	活存天 数	组织剂量(拉德)		
			骨平均 剂量	骨表面 剂量	肝
Cal-1	3.55	7543	580	7420	1459
Cal-3	0.165	10240*	11	141	26
Hp-1	0.28	5201	33	422	85
Hp-3	0.30	10838*	100	1280	210
Hp-6	0.33	10772*	76	973	180
Hp-8	0.40	10736*	140	1790	280
Hp-10	0.38	3974	34	448	91
Hp-12	0.29	2925	10	256	52

*至75年7月31日仍健康活存

因此作者初步认为, 钚致骨癌的毒性不一定比镭高。当然例数很少难以以下结论。但这一认识与动物(猎犬等)比较效应实验的结果,

有较大的差异。

作者还分析了钍造影剂(ThO_2)所致人肝癌的平均剂量约为600拉德, 在17例中Cal-1肝的剂量达1,459拉德, 但未见癌的发生。

3. 对25名曼哈顿计划工作者27年随访观察⁽²⁾

对25名钚工作者进行了全面详细的医学观察, 包括: ①尿钚测定, ②胸部 ^{239}Pu 量的监测, ③肺细胞学及支气管剥落细胞的检查, ④染色体分析, ⑤体检包括以下项目: 既往史, 血常规, 尿常规, 血生化(碱性磷酸酶, 胆固醇, 全胆红素, 总蛋白, 白蛋白与球蛋白, A/G比值, 总脂, 谷草转氨酶, 乳酸脱氢酶, 肌酐, 葡萄糖, 血尿素氮, 尿素)。⑥胸、骨盆及牙齿的X光片检查。25例的体负荷量见下表16。

医学观察的结果: 1)除一般正常人也患有的常见病(如高血压)外, 所有人员健康状

表16 25名钚工作者的钚的体负荷量
(72年推算者)

例号	体负荷量 (微居里)	例号	体负荷量 (微居里)
1	0.206	16	0.03
2	0.03	17	0.13
3	0.42	18	0.10
4	0.26	19	0.02
5	0.18	20	0.05
6	0.14	21	0.04
7	0.15	22	0.05
8	0.11	23	0.04
9	0.11	24	0.03
10	0.10	25	0.1
11	0.05	26	0.006
12	0.12	27	0.05
13	0.005		

表17 12名钚工作者骨、肝、肺的平均累积剂量(拉德)

受照经过 时间(年)	体内负荷量 相当的倍数 MPBB	平均累积剂量(拉德)		
		骨	肝	肺
24	1.4	6.7	37	80
24	1.4	6.7	37	80
24	1.6	7.6	42	90
24	1.8	8.6	47	100
24	2.0	9.6	53	110
24	2.3	11.0	61	130
24	2.5	12.0	66	140
24	3.3	16.0	87	190
24	3.4	16.0	90	190
24	3.6	17.0	95	200
23	1.1	5.0	28	63
23	1.1	5.0	28	63

况良好。2) 1例发生冠状动脉阻塞,已代偿。1例在胸壁有黑素瘤。1例曾患出血性胃溃疡,已部分切除。3)肺及骨x光片皆未见异常改变。4)少数对象的痰液检查中发现剥落的支气管上皮细胞有中度或重度发育不良。由于对象中吸烟者较多,而吸烟亦可引起上述的变化,因此是否与钚有关,尚难以下结论

。5)染色体畸变率未见增加。6)对右肺下长有缺陷瘤的1例,于1971年5月进行了右肺整叶切除。经病理学检查,证实为胚胎组织发展而成,与钚无关。此外还作了肺功能,痰细胞、支气管镜、局部淋巴结及肺部层面x光相检查,皆未见异常。

作者并进一步估算了其中12例吸入钚者,骨、肝及肺的平均累积剂量,见表17。12例骨剂量皆<18拉德(平均剂量),肝剂量较骨者大约5倍。这些剂量皆低于上述骨、肝的最低致癌剂量(100~200拉德)。肺部剂量相对较高,大于 R_n 子体可能致癌的阈剂量80~100拉德,但尚未见肺癌发生的报导。

表18 25例事故受照者体负荷量及组织受照剂量

受照年限	进入途径	体负荷量相 当 MPBB倍数	平均累积剂量 (拉德)		
			骨	肝	肺
17	伤口	1.5	5.0	28	
16	吸入	2.7	8.6	48	150
14	"	1.2	3.4	19	68
14	"	2.9	8.1	45	170
13	"	1.2	3.1	17	68
13	"	1.7	4.4	24	100
13	伤口	2.1	5.3	29	—
13	吸入	13.5	35.0	180	770
12	伤口	1.5	3.6	20	—
12	吸入,伤口	3.0	7.2	40	170
12	吸入,伤口	10.0	20.0	130	570
9	吸入	1.0	1.8	10	57
9	"	1.6	2.9	10	90
9	"	2.4	4.2	23	130
8	伤口	1.2	1.9	11	—
8	吸入	4.6	7.4	40	260
7	吸入	1.6	2.2	12	90
7	吸入	1.7	2.3	13	100
7	伤口	3.2	4.5	25	—
6	吸入,伤口	10.0	12.0	66	570
5	吸入	1.0	1.0	5.5	57
5	伤口	2.5	2.5	14	—
5	"	3.0	3.0	16	—
5	"	8.0	2.0	44	—
4	"	3.0	2.4	13	—

4. 其他事故受照者

根据文献报导的不完全统计^[20],尚有事故性吸入,伤口进入或二者并有的人员,属于第三类的资料范围。现将受照4~17年的25例的体负荷量及各器官的平均累积剂量列于表18中。对这部分人员的随访观察,目前尚未见由于钚进入而引起肺、淋巴结、肝及骨组织损伤的报导。其中3例体负荷量大于400毫微居里者,肺部剂量亦较高,值得今后随访观察时予以重视。

此外, Lushbaugh^[21]报导一例由于钚金属刺伤手掌部,经手术后残面的约2毫微居里,4年后,发现局部有类似表皮癌前期的改变。局部受照剂量估算约为 7.5×10^6 拉德左右。

综观上述有关损伤效应与剂量的资料,可得出以下几点认识:1)从人的效应资料与比较毒理学的结果,可以初步估计钚的致癌剂量如表19所示。这些数字可以做为评价²³⁹Pu危害的参数。Mays^[22]根据比较效应

表19 ²³⁹Pu致癌的剂量(拉德)估计

	骨		肝	肺
	平均剂量	表面剂量		
致癌剂量	>100	>600	>100	>125

的资料,对²³⁹Pu所致人骨、肝、肺癌发生的危险性进行了如下的估计:骨肉瘤200例/ 10^6 人·拉德;肝癌100例/ 10^6 人·拉德;肺癌200例/ 10^6 人·拉德。2)据目前所知,除1例钚刺伤手部表皮有类似癌前期改变外,其他观察对象,甚至体负荷量达微居里水平者,亦未见有关严重远期损伤的报导。3)值得特别重视的是人的效应资料与哺乳类动物的比较效应有较大的差异。如钚致骨癌的效应在猎犬实验中获得的是²³⁹Pu毒性为²²⁶Ra的5~10倍。但当钚所致人骨表面剂量>600拉德(²²⁶Ra致骨癌的表面剂量)时,未见骨癌发生的报导,这为比较效应的研究提出了新课题,值得深入研究。

四、²³⁹Pu所致的染色体畸变

染色体畸变是近十年来对钚沾染人员进行健康观察的重要生物学指标之一,也是少数几个有阳性改变的指标之一,因此单独列出加以讨论。

英国的国立辐射防护协会(National Radiological Protection Board,简称NRPB)于1967年^[23]对钚工作者进行了这项指标的观察,至1974年共观察了14例。从选择体负荷量相当于MPBB的50~90%,工龄6年以上的9例的检查结果列于表20。现表中结果可见,体负荷量较高的人员,染色体畸变确有增加,但未见在上述剂量范围内,畸变率与体负荷量的相关。

Dolphin^[24]进一步分析了8名钚工作者,在7年过程中,同时受钚的照射与外照射,作者将复合照射与单纯外照射对比,见表21。发现外照射是引起染色体畸变的主要

表20 9名钚工作者外周血染色体畸变的观察

例号	体负荷量相当MPBB%	分析细胞数	双着丝点	无着丝点	环
1	82	200	1	2	0
2	72	200	0	1	0
3	73	200	1	2	0
4	90	200	0	2	0
5	60	200	3	3	0
6	80	200	1	2	0
7	50	200	1	2	1
8	73	500	2	7	0
9	110	1000	12	11	0

表21 钚工作者合并外照射与外照射工作者染色体畸变的比较

组别	例数	双着丝点%均值	受照情况
钚工作者	8	5±1.7	Pu工作7年,外照射14拉德
外照射工作者	12	5±2	外照射84拉德
外照射工作者	21	5.4±1.3	外照射26拉德
外照射工作者	16	0.6±0.6	外照射1拉德
对照组	11	2.5±1.1	

原因。

Purrott⁽²³⁾ 1970年报导了一例事故性吸入钚的人员,吸入量约为MPLB的10~20倍,受照后7年进行检查,发现在1000个淋巴细胞中有2个双着丝点,11个微小体,1个断片。说明吸入量较高,染色体畸变的增加不明显。这也可能与照后时间较长,非稳定性畸变逐步丢失有关。Heppelmann⁽²⁾ 在25例钚受照者27年随访观察中,亦未见染色体畸变明显增加。

Schofield⁽²⁵⁾ 报导一例草酸钚刺伤者,最初沾染量达14.2微居里,手术后残留1.8微居里,体内量约为0.1~1.5微居里。事故后360天进行检查,发现染色体畸变率较高。500个细胞中,双着丝点14,着丝点环1,无着丝点缺失22,畸变细胞数21,畸变细胞率为4.2%。进一步分析发现,10个细胞中含有1个畸变,11个细胞中有2个或更多的畸变,其中4个细胞中竟有1个之多。14个双着丝点中4个见于2个细胞中。这种畸变率较高,畸变的分布不及于吸入者的原因,可能与钚经伤口进入,主要存留于淋巴结中,使通过的淋巴细胞受到剂量较大且较密集的照射所致。至于是否与 α 粒子的高线性能量传递,(LET)有关,Blaylock⁽²⁶⁾曾对比了²³⁹Pu的 α 粒子与³H的低LET β 粒子所致染色体畸变的差异,初步观察结果,未见LET的作用,这尚待进一步观察。

五、小 结

本文扼要地综述了有关钚在人体内的分布、排出及损伤效应与剂量的关系。截至1976年为止,尚未见严重损伤效应的报导,但钚金属刺伤皮肤部位细胞的癌前期改变,支气管剥落上皮细胞的中度或重度发育不良及染色体畸变率的增高等变化,是值得今后严密观察。文中提出的²³⁹Pu致癌的阈剂量,可做为评价²³⁹Pu危害时的参考。对比较效应研究中提出的课题,值得今后重视。

参 考 文 献

1. Richmond CR, Plutonium information for an AD HOC Subcommittee of

the advisory committee on reactor safeguards, P87, 1974.

2. Heppelman LH, Health Phys 25; 461, 1973.
3. Dugbin PW, RCRL-20850, 1971.
4. Rowland RE, et al, The Health effects of Pu and Ra, P329, 1976.
5. Dolphin GW, et al, NRPB-R-29, 1974.
6. 吴德昌: 国外军事医学参考资料 第二分册, 1978年第1期。
7. Durbin P, 同 [1], P30.
8. Watts LM, NRPB-R-22, 1974.
9. Durbin PW, Radiobiology of Pu, P469.
10. McLurray IF, The Health effects of Pu and Ra, P249, 1976.
11. Lagerquist CR, et al, Health Phys 25; 581, 1973.
12. Schofield GB, et al, Annals Occup Hyg 17(2); 73, 1974.
13. Campbell EE, et al, LASL Document LA-4875, 1973.
14. Norwood WO, et al, Proceedings of the 12th annual Hanford biology symposium P465, 1972.
15. Rundo J, CONF-75-1025.
16. Voelz G, et al; 同 [15]
17. Norwood WO, Health Phys 28; 669, 1975.
18. Nelson JC, Diagnosis and treatment of radionuclides, P266, 1967.
19. Poppelwell DS, The Health effects of Pu and Ra P245, 1976.
20. Langham WH, UCRL-50639, 1970.
21. Lushbaugh CC, Arch Dermatology 86; 461, 1962.
22. Mays CW, Biological and Environmental effects of low level radiation vol I, P373, 1976.
23. Parrott RJ, NRPB-R-31, P116, 1974.
24. Dolphin GW, Health Phys 20; 549, 2971.
25. Schofield GB, et al, Health Phys 26; 54., 1974.
26. Blaylock BG, et al, CONF-75-1126.

(吴德昌综述)