

6. Балабуха ВС: Уран и бериллий. проблема выведения из организма, Атомиздат, 1976.
7. Галибин ГП и др: Токсикологии промышленных Соединений уран, Атомиздат, с.17~25, 1976.
8. Hodge HC, et al: Uranium-Plutonium-Transplutonium Elements, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, P52~53, 147~148, 178, 193, 1973,
9. Балабуха ВС и др: Гиг Труд и проф Забох 9: 29, 1972.
10. Иванников АТ: Распределение и Биологическое действие радиоактивных изотопов, Атомиздат, с, 537, 1966.
11. ковадь ЮФ: Ускорение выведе из организма Радиоактивных изотопов, Атомиздат, 1972.
12. Цевари С. и др, Мед Радиол 8: 53, 1968.
13. Rothstein A, et al: J Pharmacol and Exp Therap 69: 179, 1949.
14. Maynerd EA et al: Pharmacol and toxicol of uranium compounds 281~379, 1949.
15. Hodge HC, et al: Amer Arch Indust Hyg and Occup Med 3: 106, 1951.
16. Leach LJ, et al: Health Phys 18: 599, 1970.
17. Donnelly GL, et al: J Pharmacol and Exp Therap 75: 11, 1942.
18. Закутинский ДИ, и др: Мед Радиол 4: 81, 1959.
19. Leach LJ, et al: Health Phys 25: 239, 1973.
20. Борисов ВП, и др: Распределение и Биологическое действие Радиоактивных изотопов, Атомиздат С.537, 1966.
21. Таппебаум А, et al: Toxicol of uranium, 97~104, 1951.
22. Чевари С, и др: Мед радиол 9: 35, 1977.
23. Dagirmanjian R, et al: J Pharmacol and Exp Therap 117: 20, 1956.
24. Dounce AL: Pharmacol and toxicol of uranium compounds P.951~952, 1949.

[吉林医科大学 李章综述]

## 用肺灌洗法清除吸入的放射性粒子

核反应堆连续运转一个周期后, 在装料中含有许多以难溶和可溶形式存在的放射性核素。在反应堆, 或在运输或再生这些核材料过程中, 工人们偶然吸入这种物质会引起严重的健康问题。已发现, 像 $^{144}\text{Ce}$ 、 $^{239}\text{Pu}$ 或 $^{238}\text{Pu}$ 这些比较难溶的放射性核素粒子, 在吸入暴露后长期存留于肺内给健康带来严重的潜在性影响, 一般与远期肺肿瘤的发生有关。为减少潜在的生物学影响而对受吸入暴露的人员采取的措施, 局限在用螯合疗法加速溶解了的放射性物质从尿中的排出和减少其重新分布到其他内脏。现有的从肺中清

除难溶粒子的唯一治疗方法是肺灌洗法。本文评述用肺灌洗法从肺内清除放射性粒子的局限性和好处。

1968年, 有人用灌洗法从切除的鼠肺中清除 $^{239}\text{PuO}_2$ 粒子, 并于次年再度报告。将此法首次用于从活体动物肺脏中清除放射性粒子的工作, 报告于1969年。Pfler等人的实验表明, 含于熔融硅酸铝粒子的 $^{137}\text{Cs}$ 能从小猎犬肺中被洗除。这些研究提示, 对于事故性吸入的放射性粒子做清除处理时, 肺灌洗法可能是一个有用的方法。

已有人描述了用于人体的清除吸入的

Pu 粒子和治疗各种慢性阻塞性肺疾患的肺灌洗法, 并有人改进了此法以及描述其在小猎犬体内的实验应用。简要地说, 此法是用氟烷、一氧化氮和氧混合物麻醉病人, 将 Carlen 氏双腔支气管肺量计的插管放入气管内, 使左右两肺功能分离。用麻醉气体混合物将氮气从肺内洗流出来, 并将通到准备灌洗的肺内去的导管夹紧。管在另一侧肺维持换气的同时将等渗盐水缓慢导入灌洗侧肺内, 直到灌洗液体积达到与该侧肺功能残气量相等为止。然后再将近似潮气量体积的灌洗反复灌入放出, 最后全部放出灌洗液并复苏换气。

另一灌洗方法也被实验性地用于小猎犬清除吸入的放射性粒子和处置小儿慢性阻塞性肺疾患。该法是在诱导麻醉后, 将单腔气管插管放入气管内, 置病人于灌洗肺在下的体位。气管插管放入后, 令病人大换气降低动脉血内二氧化碳张力, 诱导病人处于暂时呼吸停止状态。在呼吸停止期间, 将等渗盐水依重力导入肺内, 所用灌洗液体积近似于被灌洗肺的总肺活量, 然后放出液体。并且大换气, 液体的导入和放出反复进行, 直到完成所要清洗的次数。

肺灌洗法能成功地从小猎犬肺内清除含  $^{137}\text{Cs}$  的熔融硅酸铝粒子的证据, 引导人们去实验评价其他放射性粒子的清除。这些实验包括清除  $^{90}\text{Zr}$ - $^{90}\text{Nb}$  的氧化物粒子、 $^{144}\text{CeCl}$  粒子、含  $^{144}\text{Ce}$  的熔融硅酸铝粒子、 $^{238}\text{Pu}$  的氧化物粒子、 $^{238}\text{Pu}$  的氧化物粒子和  $^{241}\text{Am}$  的氧化物粒子。已表明, 灌洗法从小猎犬肺内清除  $^{144}\text{Ce}$ 、 $^{238}\text{Pu}$  和  $^{239}\text{Pu}$  三种不同放射性核素的效果相等。在这些研究中, 使用的  $^{144}\text{Ce}$ 、 $^{238}\text{Pu}$  和  $^{239}\text{Pu}$  气溶胶都是在  $1000^\circ\text{C}$  以上高温制备的, 因而形成在肺内溶解度低的气溶胶。每一实验中, 均在暴露后 2~56 天间进行 10 次灌洗。平均清除的放射性分别为各自放射性核素最初肺负荷的 44%、40% 和 44%, 表明了肺灌洗法清除几种放射性核素粒子的效果。

许多研究者报告了单次肺灌洗从小猎犬或狒狒肺内清除放射性的数量。吸入不同放射性核素后第 2 天, 灌洗一侧肺, 平均清除最初肺负荷的 12%, 波动范围为 7~18%。如对侧肺也在暴露后第 2 天灌洗, 则又有最初肺负荷的 12% 被清除。头二次肺灌洗 (在同一天完成), 清除放射性核素最初肺负荷的百分数最高, 波动范围为 18~31%。相隔 3~7 天后, 再灌洗左右两肺, 平均又能清除最初肺负荷的 6%。前面的 6 次灌洗平均清除放射性核素最初肺负荷的 36%。第 6 次后每次灌洗清除最初肺负荷 2% 或更少。对 3 只小猎犬在吸入含  $^{144}\text{Ce}$  硅酸铝粒子后 2~82 次间进行了 20 次灌洗。在这组实验中, 后 10 天灌洗清除的  $^{144}\text{Ce}$  放射性量均能探测到, 但每次只有最初肺负荷的 1% 或更少。从对暴露于  $^{239}\text{Pu}$  氧化物的小猎犬进行 19 次灌洗的一项研究中得到类似的结果, 后 9 次每次都清除最初肺负荷的 1% 或更少。

由于每次肺灌洗清除的放射性量逐渐减少, 因此研究了灌洗效果与暴露后时间的关系。利用暴露于含  $^{144}\text{Ce}$  熔融硅酸铝粒子的狗, 于暴露后 2~196 天间, 进行右肺单次灌洗, 在单次吸入暴露后不同时间, 用灌洗法清除灌洗当天肺负荷的百分数波动在 8~40%, 平均每次清除右肺负荷波动在 14~25%, 总平均值为 18.2%, 标准偏差为 8.7%。由此研究结果可以得出结论, 在所研究的 196 天期间, 灌洗法清除  $^{144}\text{Ce}$  放射性的效果与时间无依赖关系。这提示我们, 在一系列连续灌洗中, 每次清除放射性量的减少与暴露后时间无关。

吸入粒子在肺内的存留时间受吸入气溶胶物理和化学性质影响很大。粒子在肺内存留时间可能影响灌洗法清除粒子的效果。前面讨论的实验证明, 肺灌洗法清除含  $^{144}\text{Ce}$  的硅酸铝粒子的效果, 直到暴露后的 196 天无时间依赖关系。该物质在小猎犬肺内的生物半衰期为 180 天。在用肺内存留时间短得多的粒子所做的实验中, 灌洗效果随单次吸入暴

露后的时间很快下降。灌洗暴露于 $^{144}\text{CeCl}_3$ 气溶胶后5天的小猎犬左肺或左右两肺后,只有最初肺负荷量的1~5%被清除。对这种气溶胶来说,一多半物质在肺内的存留时间为1.5天,长期存留部份则为71天。在一项研究中, $^{239}\text{Pu}$ 氯化物加热到325、600、900和1150℃,以产生不同化学形式的粒子。小猎犬吸入这些 $^{239}\text{PuCl}_3$ 气溶胶后,用灌洗法清除每种气溶胶 $^{239}\text{Pu}$ 放射性的效果相等。虽然这四种气溶胶在代谢方面有些差别,但它们均作为一种在肺内存留时间为200~500天的难溶物质而行动的。遗憾的是,尚无有关经过长时间后用肺灌洗法清除吸入肺内的相对可溶物质效果的实验资料。从现有的实验证据我们只能得出这样的结论:如果放射性粒子在肺内的存留时间是长的话,则在暴露后的长时期内,肺灌洗法能有效地从肺内清除这些物质。相反,在肺内存留时间短的物质,随暴露后时间的延长,用灌洗法不能有效地清除。

有关灌洗法从不同种属的实验动物和人类清除放射性物质效果的资料有限,仅能在小猎犬、狒狒和人之间,就暴露 $^{239}\text{Pu}$ 氧化物后右肺单次灌洗的效果进行比较。暴露后2~8天,这三个种属经肺灌洗清除最初肺负荷的5~11%。对叙利亚地鼠吸入含 $^{137}\text{Cs}$ 的熔融硅酸铝粒子后第二天进行肺单次灌洗,清除最初肺负荷的13%。用于地鼠的灌洗技术与用于其它三个种属的技术不同之处在于同时清洗地鼠的两肺。这些材料提示,灌洗法清除放射性粒子的效果在种属间没有什么差别。

许多研究将螯合剂DTPA与灌洗法合并使用。在所有这些实验中,DTPA均以 $\text{Na}_2\text{Ca-DTPA}$ 形式给与。报导了两种给药途径:静脉注射和将DTPA混入灌洗液中。静脉给与 $\text{Na}_2\text{Ca-DTPA}$ 的那些研究是在吸入了肺内存留时间为180~500天或更长的粒子的小猎犬身上完成的。一项研究中,狗吸入经325、600、900和1150℃热处理过的 $^{239}\text{Pu}$ 气

溶胶,这些狗在暴露后24小时开始经静脉给与 $\text{Na}_2\text{Ca-DTPA}$ 处置。吸入经325℃处理的气溶胶的狗,尿中 $^{239}\text{Pu}$ 的排出量最高;而吸入经900℃或1150℃处理过的气溶胶的狗,未能检出 $^{239}\text{Pu}$ 尿排出量的增加。吸入的经325℃处理的 $^{239}\text{Pu}$ 气溶胶在狗肺内的存留时间最短。用灌洗法清除 $^{239}\text{Pu}$ 放射性的相对量,对上述四种气溶胶温度组均相同。在另一些研究中,将 $\text{Na}_2\text{Ca-DTPA}$ 给与肺内含有存留时间更长的放射性核素的狗后,各放射性核素的尿排出量超过相应对照组的3~5倍。在这些实验中螯合作用清除放射性值少于最初肺负荷的2%。与各研究中用肺灌洗法清除的放射性比较,此值没有意义。

有两个实验将螯合剂DTPA混入灌洗液内给与小猎犬。狗吸入 $^{144}\text{CeCl}_3$ 气溶胶并于吸入后1小时、1小时和第5天及只在第5天用灌洗法和DTPA处理。暴露后1小时处理时,尿排出达到吸入 $^{144}\text{Ce}$ 的50%。暴露后第5天处理时,尿排出最初肺负荷的10~24%。从对 $^{144}\text{Ce}$ 暴露的狗的研究中得到类似结果,在这些研究中,静脉注射DTPA但不灌洗。这些结果表明,不论经静脉还是经灌洗液途径, $\text{Na}_2\text{Ca-DTPA}$ 的效果相同。暴露后时间比给药途径更为重要。回收的肺灌洗液内被清除物质的数量比尿内的少并且肺灌洗对螯合疗法效果无影响,似乎肺灌洗与螯合剂作用彼此互不依赖。灌洗从肺的气道和肺泡区清除那些主要是在肺巨噬细胞内的粒子;而螯合剂则与在血管系统内或在细胞膜表面上的离子型放射性核素结合,然后从尿排出。

已有人报导了用灌洗法处置 $^{239}\text{Pu}$ 吸入事故后的一个人的情况。根据胸部 $^{241}\text{Am}$ 计数,估算出事故发生后一周 $^{239}\text{Pu}$ 肺负荷为425毫微居里。进行了3次肺灌洗:事故后第8和17天灌洗右肺,第12天灌洗左肺,暴露后第8天开始每天静脉给与1克 $\text{Na}_2\text{Ca-DTPA}$ 治疗。之所以开始DTPA处置,是因为化学分析事故发生时采集的空气样品

发现有显著数量的氯化物，暗示某些物质可能处于相对可溶形式。在回收的灌洗液中清除的总放射性为59毫微居里或大约为估算的最初肺负荷的14%，另有71毫微居里或最初肺负荷的17%从尿中排出，16毫微居里或最初肺负荷的4%从粪中排出。在治疗11天内总共减少最初肺负荷的35%。这些材料表明：肺灌洗法和螯合疗法对吸入非均相气溶胶的人治疗效果大致相等。

在证实了灌洗法能在单次吸入暴露后某段时间内成功地从肺内清除放射性粒子后，又在小猎犬身上研究了这一方法的生物学意义。该实验中，将12只小猎犬暴露于含 $^{144}\text{Ce}$ 的熔融硅酸铝粒子气溶胶，8只狗经10次肺灌洗处置和静脉注射DTPA治疗。处理时间从暴露后第2天开始并延续到56天；另4只经 $^{144}\text{Ce}$ 暴露的狗不经处理做为对照；还有4只狗未经暴露但接受与处理组狗相同的处理。狗体内 $^{144}\text{Ce}$ 放射性的最初肺负荷变动在47~64微居里/公斤体重，从这一水平估算出来的对肺的潜在无穷剂量为1000拉德/微居里/公斤。治疗过程减少肺累积剂量(拉德)的大约一半。其中灌洗法清除 $^{144}\text{Ce}$ 最初肺负荷的约44%。与未处理比较，螯合治疗使 $^{144}\text{Ce}$ 尿排出增加量为最初肺负荷的1.6%。4只经过暴露但未经处理的狗有3只因放射性肺炎于暴露后228天前死亡。经治疗的8只暴露狗有2只也因放射性肺炎于暴露后第296天前死亡。直到暴露后第550天——预期小猎犬可能发生放射性肺炎的一段时间，没有其他狗死亡。用肺灌洗法清除放射性并因此而使肺部累积剂量减少，减轻了本实验中大多数小猎犬发生与辐射吸入暴露有关的放射性肺炎的早期生物学危险。

在实验动物，主要是小猎犬体内的研究证明了，在一定范围内和一定条件下，肺灌洗法对从肺内清除吸入的放射性物质的粒子是一种有效的方法。吸入铀系或钍系难溶粒子后，除正常存在的被溶解了的物质经排泄的机械清除过程外，肺灌洗法是可以用来

清除这些物质的唯一方法。因为这些同位素以不溶的氧化物形式存在于反应堆连续运转后的装料中，所以，在万一发生吸入事故时有一种行之有效的处理方法是必不可少的。

动物实验证据表明，有些条件影响肺灌洗的效果。(1)灌洗法有效地从肺内清除大概处于肺巨噬细胞内的难溶粒子；(2)一次灌洗能清除最初肺负荷的12%；(3)多次灌洗可清除达最初肺负荷的45%；(4)灌洗和螯合治疗能有效的结合起来应用；(5)在清除肺内存留时间长的物质时，直到暴露后几个月，对暴露后灌洗开始时间的要求并不苛刻。当然，在任何拖延治疗的过程中，对肺确实积累了辐射剂量，并且，在某些情况下可能是有意义的；(6)在尚未用别的物质进行专门研究之前，由放射性粒子得来的证据，也可推广到其他有毒的非放射性物质。

下面提出几个尚未由直接实验证据明显支持的问题。暴露后头几天，肺灌洗法的应用值得怀疑，因为在这段时间，自然清除是重要的。虽然没有得到证据表明：在此期间，灌洗能将气道内物质反冲洗到肺的深部去，但这种可能性是存在的。除非在事故后立刻就掌握有关气溶胶特性的确切资料，监视事故后头几天从肺内的自然清除，看看在灌洗处置开始前有多大分数排除可能是明智的。大粒子不用处理将自然清除。

灌洗间期一般为2天或更长。在我们实验室每天进行的小猎犬肺灌洗，直到一周未见严重副作用；然而，狗的心肺生理学和肺形态学研究表明：于单次灌洗后至48小时内有轻度异常。每次灌洗处置之间有2天间歇就会给出适当时间去重新评价每次处理的效果。在实验动物体内的发现外推到人总是困难的。从用灌洗法治疗过的一个人回收的 $^{239}\text{Pu}$ 与在小猎犬和狒狒身上的发现之间的相似性是非常鼓舞人心的。

对吸入放射性核素的人员进行处置的决

定以及处置方法的选择取决于和病人及气溶胶有关的一些因素。在本评论中已介绍了与气溶胶性质有关的实验发现。与病人有关的因素包括年龄,一般健康状况,肺、肝和肾疾病既往史以及对治疗的态度。当审议灌注法的应用时,基本的生物学考虑是,通常麻醉的即刻危险与未来辐射诱发疾病的潜在结局间的权衡,由于辐射致病对生命的危险不是立刻发生的,所以病人对治疗的态度及其对所能进行的治疗的了解是重要的。与吸入

气溶胶有关的因素是:(1)吸入放射性物质的数量;(2)吸入的同位素种类;(3)与溶解度有关的气溶胶粒子的化学形式和(4)尤其与在肺内溶解度有关的粒子的大小。只有将与病人有关的因素和与吸入气溶胶有关的因素一起考虑后,才能制定一个合理的治疗方案。

[Muggenburg等, Health Phys 33(3), 213~220, 1977(英文)]

穆传杰译 姜会侠 赵兴成校

## 放射性核素在冠心病临床应用和研究中的进展

近几年来,放射性核素在冠心病临床上的应用,特别对急性心肌梗塞的诊断,已经取得了令人鼓舞的进展,如 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的焦磷酸盐热区扫描, $^{201}\text{Tl}$ 心肌灌注扫描以及门电路心脏血池 $\gamma$ 照相等,都有其特点,对心肌缺血诊断,采用 $^{201}\text{Tl}$ 心肌显像和运动试验相结合,也取得了较好的前景,本文拟重点介绍三个问题,即急性心肌梗塞的热区扫描,心肌灌注扫描和门电路心血池 $\gamma$ 照相对左心功能的估量。

### 一、急性心肌梗塞热区扫描(或显像)

近年来,发现许多放射性药品可浓聚在急性梗死的心肌细胞内,这些包括 $^{203}\text{Hg}$ -新醇, $^{203}\text{Hg}$ ( $^{197}\text{Hg}$ )含汞荧光素及其衍生物, $^{131}\text{I}$ (或 $^{99m}\text{Tc}$ )-四环素, $^{67}\text{Ga}$ -枸橼酸盐, $^{99m}\text{Tc}$ -葡庚糖酸盐, $^{99m}\text{Tc}$ -磷酸盐等,其中以 $^{99m}\text{Tc}$ -焦磷酸盐应用最为广泛。1973年Holman于实验动物和病人身上证实,梗死的心肌组织对 $^{99m}\text{Tc}$ -四环素有明显的浓聚,可以用作急性心肌梗塞的诊断<sup>[1]</sup>,但 $^{99m}\text{Tc}$ -四环素血液本底高,需在静脉注射后24小时后,才显影清晰,限制了它在临床上早期诊断的应用。同年Bonte<sup>[2]</sup>

也发现, $^{99m}\text{Tc}$ -磷酸盐骨扫描剂可以浓聚在实验性心肌梗死组织内,1974年此药应用于临床,1977年Parkey等报导<sup>3</sup>,用 $^{99m}\text{Tc}$ -焦磷酸盐作心肌扫描3000余例,取得了良好的效果,关于急性心肌梗塞(AMI)各种热区扫描剂比较见表1。

由表1可见,急性心肌梗塞的热区扫描剂很多,但尚在不断研究改进中,虽然用过 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的各种磷酸盐,但 $^{99m}\text{Tc}$ -焦磷酸盐仍是应用最广的药物,这是因为 $^{99m}\text{Tc}$ -焦磷酸盐在体内较稳定,血液本底低,梗死心肌摄取率高,故显影清晰。关键的问题要保证 $^{99m}\text{Tc}$ -焦磷酸盐的放化纯度大于98%,游离的锝要尽可能少,因为 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 在氯化亚锡作用下,形成 $^{99m}\text{Tc-Sn-}$ 胶体,或 $^{99m}\text{Tc}$ 在体内标记红细胞,因而使心脏血池和肝脏显影,影响扫描图形的分析,也是产生假阳性的技术因素之一。 $^{99m}\text{Tc}$ -焦磷酸盐(5毫克),常用剂量为10~15毫居里,足够扫描或 $\gamma$ 照相用。

扫描方法:①仪器设备,需要一台 $\gamma$ 照相机,也可用彩色扫描机,但扫描机不理想,因显影时间长,增加病人负担。近年来应用移动式 $\gamma$ 照相机(Portable gamma