

体内污染放射性核素的促排

苏州医学院放射毒理教研室 朱寿彭综述

西南沱江医院职业病研究室 赵兴成 审

减少体内放射性核素污染的措施,是减轻对机体内照射损伤和预防可能引起的远后效应的重要医学处理途径。它可以区分为两个方面^[1],一方面是减少吸收的措施,而另一方面则是采取促排措施,后者是针对已被机体吸收的放射性核素而言。放射性核素侵入人体的过程可人为地分为三个阶段:第一阶段是在进入处沉积,如在皮肤、粘膜、消化道、肺部和伤口处沉积,其中肺部和伤口处,是事故中最易受污染的危险部位,此时可采取相应的急救措施。第二阶段是吸收过程,即进入处沉积的放射性核素经血液或淋巴吸收转移,此时可采取阻吸收措施。第三阶段是已吸收的放射性核素蓄积在组织器官内,应采取相应的促排措施。

放射性核素被吸收入血流的初期,多呈游离态存在于血液及软组织中^[2],这时使用促排剂效果好。但当内污染核素吸收后经过的时间较长,已结合于组织蛋白^[3]或已经蓄积到骨骼中去,即使采用促排疗法,收效也就很小了。

加速排除体内已吸收的放射性物质,使机体组织器官及早解除遭受辐射损伤的危害,这是一种病因疗法。归纳目前应用加速排除体内污染核素有效方法的进展有以下几方面:

一、络合剂促排

(一)作用机理:凡用作排除体内放射性金属核素的络合剂,多为有机化合物,能和多种放射性金属核素形成解离度小、溶解度大、扩散力强的稳定络合物,使之排出体外。因为与络合剂结合的金属离子,一般都不能进行原有的化学反应,而形成可溶并可扩散的物质有利于排出。因此一个理想的络合剂应具备的条

件是:1.应该是低毒的,安全用药范围宽。2.口服能迅速吸收,且吸收率高。3.在体内生理pH条件下,能与放射性核素形成高稳定性的络合物。络合剂促排放射性核素的能力,是与其形成络合物的稳定常数值的对数成正比的。图1所示为人体内¹⁴⁰La络合物的排出量,可随其稳定常数对数值的增加而增升。

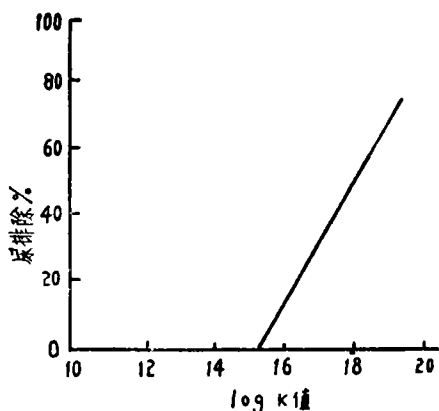


图1 人体中¹⁴⁰La络合物的排除率与其稳定常数对数值的相关

至于络合物的稳定常数(K_{ST})可由下列公式求得:

$$K_{ST} = \frac{[MeA^{(m-n)+}]}{[Me^{n+}][A^{m-}]}$$

式中Me为金属核素阳离子, A为络合离子, MeA为络合物, m, n为离子电荷数, $m-n \geq 0$ 。

4. 在体内能与放射性核素形成易溶性的、易扩散的和可透过生物膜的络合物, 并且排除要快。5. 不应参与体内的物质代谢过程, 或其它化学变化。因为体内的脱羧、脱氮作用, 都会使络合剂的特性丧失。6. 当一次注入后, 络合剂在体内循环于血液中的时间要较长为好, 使

能够到达放射性核素的蓄积部位,以提高对内污染物质的排除。

(二) 络合剂的分类: 现根据在实验治疗和临床应用中证实有显著促排效果的络合剂,按其构型的不同,可以区分为六大类:

1. 氨基酸基型络合剂: 在这类络合剂中,目前应用较广的有乙烯二胺四乙酸钙钠盐(EDTA- CaNa_2), 又称依地酸钙、二乙烯三胺五乙酸钙钠盐(DTPA- CaNa_3), 又称促排灵、以及国内研制成功的螯核酸粉等。它们对 ^{239}Pu 、 ^{232}Th 、 ^{144}Ce 、 ^{147}Pm 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{241}Am 、 ^{252}Cf 和 ^{242}Cm 都有显著的促排效果^[4,5,6]。对于 ^{58}Co 、 ^{65}Zn 、 ^{137}Cs 和 ^{238}U 的内污染病例,亦有一定疗效。根据临床使用促排效果来看,发现DTPA的促排作用显著高于EDTA^[7]。具体结果比较见表1。所以DTPA目前已逐渐取代EDTA的使用。至于对

表 1 ^{140}La 和 ^{91}Y 内污染人员使用EDTA和DTPA的促排效果比较

内污染核素名称	络合剂名称	病例数	24小时尿中排除率(%)
^{140}La	EDTA	3	2.6
^{140}La	DTPA	4	64.6
^{91}Y	EDTA	11	55.9
^{91}Y	DTPA	13	87.9

^{239}Pu 的污染人员加速排除来说,DTPA和811都有明显的促排效果如表2所示:

表 2 811与DTPA对人体内 ^{239}Pu 的促排效果

络合剂	剂量(克)	例数	用药3天尿钚增加倍数		停药3天尿钚增加倍数	
			范围	均值	范围	均值
811	1.5	7	5~118	55.7	1.8~133	35.9
DTPA	2.0	5	16~49	35.7	19~54	31.6

(1) 络合剂的使用时间: 对促排效果影响很大,总的说来,争取愈早用药,则促排效果愈好,用药时间是提高促排疗效的关键所在,如DTPA促排 ^{143}Pm 的结果,有力的说明了这一点。当 ^{143}Pm 摄入后30分钟用药,可促排达90%之多,24小时后的用药效果就减少到25%,

而如在80天阶段用药,则只能促排5%。

(2) 络合剂的使用剂量和途径: 对处理早期较严重的 ^{239}Pu 内污染时,国内在临床应用DTPA静脉点滴1克,连续6天,就观察到明显的副作用如毛囊炎、咽喉炎、口腔粘膜溃疡、扁桃体炎和阴囊炎等,这些改变可能与DTPA促使体内微量元素减少有关^[8],但对肾功能无影响。当改为隔日静脉点滴1克,或加适量普鲁卡因作肌注,总量为5克时,未见出现上述副作用。对晚期只需小剂量间隔用药为宜^[9],多采用0.1克/天,连续10天为一疗程。近年来DTPA气溶胶方式吸入用作预防或治疗给药有很大益处,正在投入应用^[10]。它具有用药量少,副作用小和使用方便的优点。DTPA吸入后在肺内局部浓度高,由尿排出时比其它给药途径慢,因而可在体内维持更长的有效药物浓度时间,尤其是对吸入放射性核素中毒患者的预防或早期治疗尤为适宜^[11]。同时,由于其透过肺泡膜进入血液的速度较快,也可作为非吸入源的内污染治疗。

(3) 络合剂的脂化: 目前已进行了两方面的工作: 一方面是在络合剂的分子上通过偶氮化使偶合上一个亲脂基团,可提高对细胞膜的通透性。如DTPA的不足之处,就是难于透过细胞膜,因此对细胞内 ^{239}Pu 等核素,无法发挥作用。为此Bulman^[12]从结构上改造出一种新的钪螯合物Puchel,它的脂溶性高,可透过生物膜,从而有助于细胞内放射性核素的移出,促排效果可高出DTPA10倍左右。另一方面用微脂体包埋DTPA,在动物实验中证实能明显提高促排效果^[13],但透过细胞膜进入靶细胞的量增多时,有可能加强对细胞的毒性效应^[14]。

(4) 减低毒副作用: Ca-DTPA 所致毒性的主要原因,在于它与体内有重要功能的 Zn 离子络合^[15]。如DTPA引起肾损伤的原因,是因肾曲管细胞中维持正常功能的微量元素如锌、锰等与DTPA络合而排出体外,由于锌、锰等微量元素的丢失,使肾细胞中某些酶失去活性,致使一些代谢环节发生障碍,导致

DNA合成的异常。如用 ^3H -TdR作细胞动力学观察,发现在Ca-DTPA作用下,肾和消化道粘膜的细胞中DNA合成能力都下降。但改用Zn-DTPA时,上述现象即可消失。由于Zn-DTPA的毒性作用低,DTPA锌盐的毒性只有钙盐的十分之一,可适用于妊娠妇女或肾、消化道病变患者。

(5)新的专一性强的络合剂:我国研制成功的螯合剂(811)这种新的络合剂^[17],对促排Th、Zr有特效,由于上述核素极易水解,

而为了抑制其水解,就在结构中加入酚性羟基,从而可阻止 ^{232}Th 和水中羟基结合,抑制其水解,这样就增加了络合物的稳定性。且经口服和静脉滴注均有效。它的毒副作用小,临床使用0.5克/天,连续3天,无不良反应。但当肌注811时,可由于局部刺激而引起疼痛。其对 ^{232}Th 的促排效果见表3。而且使用于对内污染 ^{232}Th 和 ^{239}Pu 人员的晚期促排也有一定的效果,如表4为811对工龄在10~20年的纱罩工人尿 ^{232}Th 的促排效果。至于对 ^{85}Sr 有较

表 3 811、DTPA对26例人员尿 ^{232}Th 促排效果比较($\mu\text{g/l}$ 尿钍值)

人员例数	用 药 前		注入811后		注入DTPA后	
	范围	均值	范围	均值	范围	均值
26	0.24~7.25	1.59	0.48~16.74	3.12	0.79~7.29	2.62

表 4 工龄为10~20年的12例纱罩工人接受811促排尿 ^{232}Th 的效果

病例数	811用量 (克)	尿 ^{232}Th 值($\mu\text{g/l}$)		
		治 疗 前	治 后 疗	行药后1天
12	2~6	0.48	1.03	0.61

好促排效果的一种络合剂是双(二氨基乙基)醚四乙酸钙(BAETA-Ca)^[18],由于它与钙、锶络合的稳定常数的对数值非常接近,从而有利于加速锶的排除。其用量为静脉注射4克/天,连续3天,可见用药后第1天尿中排出 ^{85}Sr 的量增加2~5倍^[19],2周后促排不明显。

(6)口服使用络合剂的问题:当由胃肠道摄入放射性核素时,在其未完全排空之前,切忌口服氨基酸型络合剂,否则会使胃肠道对放射性核素的吸收率提高,反而会增加对人体的危害。而且也应考虑到对经肝胆系统由肠道排除的放射性核素,在口服使用氨基酸型络合剂时,会有增加自肠道重吸收的危险。

2. 羟基羧基型络合剂:这是一类在机体血液中的自然络合剂如柠檬酸、乳酸、酒石酸等,是在体内物质代谢中产生的。它们能破坏放射性物质与蛋白质的牢固结合,逐渐的使其转变为水溶性的络合物^[20]。如受 ^{239}Pu 污染时,机体蛋白质即与 ^{239}Pu 形成难解离的结

合物,应用柠檬酸钠则能增速 ^{239}Pu 在尿中的排除达3.5~4倍^[21]。再如注入柠檬酸钠使血浆内的水平增高,可使游离的 ^{85}Sr 浓度降低,从而抑制 ^{85}Sr 在骨内的沉积,加速其自血循环从尿中的排除。至于在狗体内 ^{238}U 的排除率,亦可因使用柠檬酸的结果而由对照组中排除18.5%增至64.4%。从而减轻对肾曲管的损伤。但由于柠檬酸盐是正常代谢的产物,因此很快会自体内消失,其作用不会维持很久。为了能更好的利用体内自然络合剂,可以考虑设法切断某些天然络合剂的代谢环节,使其在组织中蓄积起来,从而有利于加速对某些放射性物质的排除。目前临床应用是口服5%柠檬酸钠10毫升,一日三次,1~2周为一疗程,或用2.5%的溶液20毫升,静脉注入,每周三次,二周为一疗程。但此类络合剂对稀土族核素的加速排除不明显。

3. 巯基型络合剂:这类络合剂对 ^{210}Po 的内污染中毒有很好的促排效果。其原理是因结构中的两个巯基能与 ^{210}Po 牢固络合,形成稳

定的金属络合物,随尿、粪排除^{〔22〕}。至于在促排效果上,二巯基丙烷磺酸钠优于二巯基丙醇。使用的治疗剂量是二巯基丙醇为10%的针剂,肌肉注射2毫克/公斤,最初二天为每天2~4次,以后每天1~2次,持续3~5天为一疗程。二巯基丙烷磺酸钠为5%针剂,皮下或肌肉注射2毫克/公斤,第1天注射4次,以后每天2次。上述两种制剂,都是作为砷、汞、镉等金属毒物中毒的解毒而闻名。但二巯基丙醇的毒性较大,有产生头痛、恶心、腹痛、心动过速等反应,而二巯基丙烷磺酸钠则毒性较小。再有我国研制成的二巯基丁二酸钠,其化学结构和解毒原理都是属于这一类的,对²¹⁰Po有更好的促排效果,使用5%的溶液,可作静脉或肌注,用量同二巯基丙烷磺酸钠,毒性亦较小,偶有头痛、乏力反应。其水溶液不稳定,宜在临用前配制。

4. 多磷酸型络合剂:观察到以六偏磷酸盐及三甲基磷酸盐对⁹⁰Sr、⁹¹Y和¹⁴⁴Ce在实验治疗机体内有较好的促排效果,特别是对⁹⁰Sr的骨中促排效果更好。但由于其毒性较大,可引起组织的酸中毒,因为这类络合剂在组织中经酶作用后变成磷酸而放出H⁺,而且目前尚未有合适的解毒方法以降低其毒性,正在作进一步的研究。

5. 氨烷基次膦酸型络合剂:这是一类新型的络合剂,它是聚氨的磷酸衍生物,是将氨基酸基型络合剂中的羧基构型用次膦酸基来取代而成。该型络合剂对体内铀的促排有特效^{〔23〕},可作为铀的特殊解毒剂。其中效果最好的是乙二胺二异丙基次膦酸(EDDIP)和二乙三胺五甲基次膦酸(DTPP)的钙盐^{〔24〕}。这类络合剂不论在尿铀排出量,也不论在降低肾和骨铀含量的效果上来说,都显著的优于氨羧型络合剂^{〔25〕},从表5中可以看到这两类相应构型的络合剂促排铀的对比效果:

再从上述两类络合剂对铀酰离子形成络合物的稳定性比较来看,EDTA和DTPA的稳定常数lgK_{uo²⁺}分别为10.3和12.5,而相应的EDDIP和DTPP的稳定常数则依次为15.07

表5 氨烷基次膦酸和相应的氨羧型络合剂促排铀的效果比较

络合剂名称	五天内机体排铀量 (占摄入量的%)	主要蓄积器官的含 铀量(摄入量%)	
		骨	肾
DTPP	67.7±5.16	15.5	14.1
DTPA	49.1±2.50	74.1	40.1
BASTP	75.0±8.94	21.4	12.8
BASTA	42.8±4.22	73.3	55.5
BAETP	68.7±6.61	31.9	18.5
BAETA	32.7±2.60	70.2	76.2

和16.4,即次膦酸基能明显提高与铀酰离子络合的稳定性,并易于和铀形成络合物。但这类对铀有高效促排效果的新络合剂也受用药途径的影响^{〔26〕},当口服时,在胃肠道吸收率只有6.5~12.5%,因此效果较差。所以使用这类络合剂时,必须采用胃肠外途径给药。

6. 酰胺型络合剂:这类络合剂中,对⁵⁹Fe有较强络合作用的药物是去铁草酰胺(DFOA),它是由放线菌株中分离出来的铁胺组的多肽物质,临床用于治疗急性铁中毒^{〔27〕},剂量是第一天肌注1~1.2克,分两次注入,以后每天0.5克,连续数日,未见有副作用,可使尿铁排除显著增加。去铁草酰胺也有促排²³⁹Pu的作用,但效果不及DTPA,当它与DTPA伍用时,却有明显的加成作用,所以临床上可与DTPA伍用来促排²³⁹Pu。

二、置换剂促排

置换剂也称胶体清除剂或替换疗法。如使用柠檬酸锆制剂能加速²³⁹Pu、²³²Th和⁹¹Y的排除。因锆盐在体液pH值下易水解成胶体氢氧化物,通过离子交换作用与⁹¹Y或一些稀土族核素结合,或通过表面吸附和共沉淀方式将²³²Th、²³⁹Pu等重金属核素固着,从而使蓄积在骨有机质表面的和肝等软组织中的放射性核素达到替换排除。其促排途径主要经肾由尿排出。在²³⁹Pu中毒早期,它能促排达30%,在⁹¹Y中毒早期,则能增速排除25~60%,同时可使²³⁹Pu和⁹¹Y的骨中蓄积量降低2.6~6

倍。值得提到的是,在受 ^{239}Pu 污染后5个月,使用柠檬酸锆,仍有一定效果,这是由于锆离子与 ^{239}Pu 在骨表层进行离子交换所致。

在替换疗法中,还可用稳定性核素即载体对放射性核素进行促排,如对 ^{137}Cs 污染机体采用稳定性铯来达到增速排除 ^{137}Cs 的目的^{〔28〕}。

三、代谢影响剂促排

(一) 影响骨质代谢促排

这类方法主要用于促排亲骨无机质的内污染核素如 ^{90}Sr 、 ^{140}Ba 和 ^{226}Ra 的。其措施是采用促进骨质分解代谢的药物、激素或控制膳食^{〔29〕}等方法,使已在骨中沉积的放射性核素向血液转移释放,从而达到增速排除的目的。

1. 脱钙疗法:临床上应用脱钙疗法,是采用甲状旁腺素、甲状腺素或低钙膳食的措施,来加速已蓄积于骨内放射性核素的排除^{〔30〕}。这些措施的作用机理是,如甲状旁腺素可使骨质溶解,使血钙增升,并使肾小管磷酸根的重吸收减少,出现低血磷。甲状腺素使基础代谢增加,可促使骨钙释放,因而也就同时可使骨内沉积的 ^{90}Sr 和 ^{226}Ra 等放射性核素释出到血流中来,达到促排的目的。用此法治疗 ^{226}Ra 内污染的人员,可使尿镭增加达4~8倍。

2. 致酸剂促排:当人体摄入较大剂量的氯化铵时,可在体内造成代谢性酸中毒,从而使骨质的分解代谢加强,有利于放射性核素自骨中的排除^{〔31〕}。因为氯化铵是一种强酸弱碱的盐,在体内分解后,铵离子被肝脏合成为尿素,氯离子使体内硷储备降低而引起代谢性酸中毒的产生,使尿钙排出增加,因而放射性锶也随之排除。临床上一般对放射性锶内污染人员的使用剂量为每天9克,连续5天为一疗程,可观察到在10~12天内尿中放射性锶的排除量明显增升至1.5~2.3倍。口服氯化铵同时静脉注入葡萄糖酸钙合并使用,促排效果更好^{〔32〕},可使体内滞留的放射性锶降低达五分之四以上。在对锶内污染的晚期病人,并用氯化铵和葡萄糖酸钙也有良好效果,如对四个病例的观

察,都是在 ^{85}Sr 摄入后2星期才开始给氯化铵9克/天,共5天,其中3天同时给予葡萄糖酸钙500毫克治疗,发现 ^{85}Sr 的排出量可增加2.3~4.0倍。

(二) 影响水代谢促排

受 ^3H 内污染的人体中, ^3H 可迅速而均匀地分布于所有器官组织中的含水部分,与水达到平衡。所以可采用大量饮水法来加速人体内水的代谢,即通过利尿作用来加速 ^3H 自体内的排除。开始一天饮水1~2升,以后1天饮水5~10升,连续7~14天,则 ^3H 自尿中的排除量可增加10~20倍之多。有人观察到当每天饮水量达12.8升时, ^3H 的人体有效半减期即由11.5天减缩至2.4天。在实验治疗中亦证实当给 ^3H 内污染大白鼠使用利尿剂双氢克脲塞和2%的茶水时,随着尿量显著增升的同时, ^3H 由尿中排除量即可显著增高达9倍。

(三) 致硷剂促排

遭受铀内污染人员的血流中,铀可有两种形式存在:一种形式是在血浆无机盐部分,与 HCO_3^- 形成重碳酸盐铀酰的络合物 $[\text{UO}_2(\text{HCO}_3)_4]^{-2}$;另一种形式是与血浆蛋白结合成白蛋白铀酰的复合物^{〔33〕}。重碳酸盐铀酰络合物呈选择性蓄积于肾脏,当流经肾小球时, HCO_3^- 即被肾小管重吸收,而使铀酰离子(UO_2^{++})释放,并且在近曲细管的尿液酸度升高,也促使 UO_2^{++} 释出。这些释出的 UO_2^{++} 就沉积于肾小管,然后与肾小管上皮细胞中的蛋白质结合,使上皮细胞变性,引起肾脏功能的损伤^{〔34〕}。但如果在受铀污染事故的人体内立即给予致硷剂碳酸氢钠,达到轻度硷中毒的程度时,则尿液的pH值即增高,于是就降低了肾小管对 HCO_3^- 的重吸收,使 $[\text{UO}_2(\text{HCO}_3)_4]^{-2}$ 的分解显著减少,尿铀排除就大量增升,从而保护了近曲细管,不致遭受铀的损伤。目前临床上应用碳酸氢钠的方法是在受铀内污染的早期,采用静脉注射5%的溶液150毫升,迟则无效,因那时铀酰离子已沉积于近曲细管而与上皮细胞的蛋白质结合而引起变性时,制硷剂就无能为力了。

因此,总括上面叙述的促排措施,可在放射性核素中毒的治疗中,起着极其重要的作用。但所有这些措施有一个共同的规律,即早期应用效果好,晚期应用效果差或甚至无效。所以对中毒措施的执行,一定要越早越好,要力求放射性核素尚呈游离态存在于血液及软组织中时,促使其排出体外⁽⁸⁵⁾。

● 考 文 献

1. 朱寿彭等,核技术 (4): 47, 1980.
2. 朱寿彭等,核防护 (2): 28, 1979.
3. 朱寿彭等,生理学报 32(3): 272, 1980.
4. 朱寿彭,放射医学与防护 (2): 54, 1979.
5. Ballou JE et al: Health Phys 34(5): 445, 1978.
6. Коваль ЮФ等,Медиц радиол 12(3): 84, 1967.
7. Graham BW et al: Health Phys 34(6): 635, 1978.
8. Taylor GN et al: Health Phys 35(6): 858, 1978.
9. Tokada K et al: Health Phys 37(3): 401, 1979.
10. McDonald KE, et al: Health Phys 36(5): 632, 1979.
11. Bulman RA, et al: Health Phys 37(6): 729, 1979.
12. Bulman RA: Chemical and Engineering News 55: 17, 1977.
13. Rahman YE: Science 180: 300, 1973.
14. Rahman YE: J Cell Biol 65(1): 112, 1975.
15. Planas-Bohne F: Health Phys 31(2): 165, 1976.
16. Taylor GN, et al: Health Phys 35(2): 201, 1978.
17. 整核羧酸鉴定会议资料 P.25 上海, 1978年.
18. Taylor DM et al: Health Phys 38(2): 147, 1980.
19. Spencer H: Fed Proc 19(1), Part I, 1: 351, 1960.
20. Smith H, et al: Health Phys 37(5): 701, 1979.
21. Smith H, et al: Health Phys 30: (3): 318, 1976.
22. Khandekar RN: Health Phys 33(2): 148, 1977.
23. Балабуха ВС: Уран-Проблема выведения из организма. Атомиздат, Москва С. 25, 1976.
24. Галибин ГП: Токсикология промышленных соединений урана. Атомиздат, Москва, С.17, 1976.
25. Балабуха ВС: Гиг труда и проф забол 9: 29, 1972.
26. Каваль ЮФ: Ускорение выведения из Организма радиоактивных изотопов, Атомиздат, С.68, 1972.
27. Robertson WO: Modern Treatment 8(3): 552, 1971.
28. Курлядская ЭБ: Материалы по токсикологии радиоактивных веществ. Медгиз С.200, 1967.
29. Ito Y: ORNL-3189: 224, 1961.
30. Smith H: Nature 207(4999): 799, 1965.
31. Spencer H: Proc Soc Exp Biol Med 108(2): 308, 1961.
32. Spencer H: Proc Soc Exp Biol Med 91: 155, 1956.
33. Чевари С: Медиц радиол 13(8): 53, 1968.
34. Lara MD: Toxicology of Natural Uranium NSA, 25: 21580, 1971.
35. 朱寿彭: 生物科学动态(3): 17, 1980.

更正:

一九八〇年第三期186页右栏第8行“皆有毒性”到倒数第二行应移至187页左栏第10行“及仔鼠”后面; 146页右栏倒数第二行(二)红细胞的体外标记应为红细胞的体内标记。

一九八〇年第四期220页左栏第4行高达240毫克应为高达2400毫克; 259页左栏第21行李明君摘应为李敬君摘; 125号文摘标题应为: 急性心肌梗塞病人“炸面圈”型^{99m}锝-焦磷酸盐心肌闪烁图的临床意义; 263页左栏倒数第14行Dough-nut应为Doughnut。