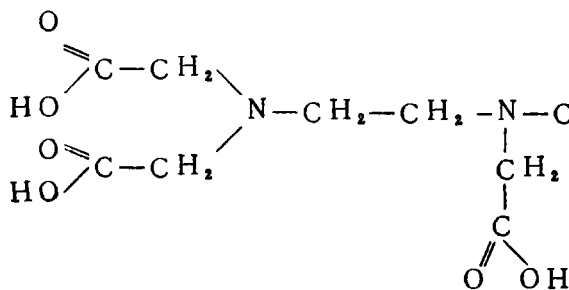


# 关于DTPA临床应用的几个问题

甘肃矿区卫生局 袁志强综述 孙金镛\* 吴德昌\*\*审

人体钚内污染的重要治疗措施之一是用络合剂加速排出。目前应用最广、效果最好的药物为羧基胺基型络合剂——二乙烯三胺五醋酸（简称DTPA）三钠钙盐。其疗效可使尿钚排出增加几十倍甚至上百倍<sup>[1]</sup>。临床应用DTPA-Na<sub>3</sub>Ca加速人体钚内污染促排的案例已有许多



DTPA应用于促排钚及锕系元素已有十几年历史，尽管在临床应用中出现了一些毒副作用和不同看法，但至今仍不失为钚元素重要的或首选的促排药物，它明显地优于EDTA。

DTPA经静脉注入机体后，在肾脏通过肾小球过滤，很快从血循环清除，大约90分钟即清除一半<sup>[9]</sup>，肾小管不再吸收。体外和体内实验证明DTPA对钚的络合优于运铁蛋白和柠檬酸。对于新近沉积在骨和肝表面的钚，DTPA也能络合。但它不能透过细胞膜，故细胞内的钚将不受影响。它排出得很快，24小时排出93%以上<sup>[10]</sup>。吸入给药排出较慢，在体内滞留时间较长。吸入后，DTPA自鼻咽部吸收是重要的入血途径。Dudleg<sup>[11]</sup>给大鼠吸入放射性DTPA气溶胶粒子（AMAD为8.7μm），结果在鼻咽部吸收入血68%。

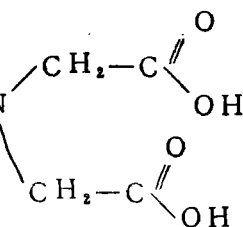
## 二、DTPA的应用时机

实践证明早期用药效果好，而且越早越

报道<sup>[1~8]</sup>，疗效是肯定的。本文拟就DTPA对钚内污染的临床应用的有关问题做一简述。

## 一、DTPA-Na<sub>3</sub>Ca在机体内的代谢

DTPA系1958年合成的多胺多羧型络合剂，它的化学结构式为：



好。因为钚元素进入机体以后，早期相当一部分是在体液及软组织内沉积，易于络合剂络合，晚期大部分钚沉积在骨内或组织细胞内，此时络合困难。曾在1例钚污染创伤的治疗中，发现在事故后第1周尿钚总排出量占整个疗程（15个月）的一半以上。钚在人体的代谢规律是早期自然排出率较高，随着时间的延长而逐渐降低。因此，早期应用DTPA，即使尿钚增加倍数很低，而钚排出的绝对值是比较大的。唯早期用药有一缺点，即影响根据生物样品钚含量对体负荷的估算。为了解决这个矛盾，目前通常是在及时给予络合剂后，停药一段时间，当促排药效消失或基本消失时，再进行体负荷的估算。一般认为停用DTPA后15~25天，药效基本消失<sup>[7]</sup>。亦可采用事故后立即留尿，再进行络合剂处理。然后根据尿中肌酐量与24小时尿肌酐量比值推算24小时尿钚排出量，以作为评价内污染量的参考依据。

## 三、DTPA的给药途径

给药途径主要有静脉点滴，肌肉注射、雾

- 陕西临潼417医院
- 军事医学科学院

化吸入、口服及局部给药。目前常用的是前两种。

(一) 静脉点滴：一般用10%的 DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$  10毫升加入5%葡萄糖生理盐水500毫升中，缓慢滴注，每日、隔日或每周一次，总量5克为一疗程。此种给药方法的优点是药物直接进入血液，速度快，进入量准确。缺点是每次给药时间长，需一定的设备。国外多用此种给药途径<sup>[12]</sup>。

(二) 肌肉注射：10% DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$  0.2克至0.5克肌肉注射，每天1次，总量1~2克。此种途径除静脉点滴的优点外，还有用药方便，所需设备简单。

(三) 口服：DTPA片剂口服一般每次不超过1~2克，由于在胃肠道吸收率极低仅0.7%~5%<sup>[13]</sup>，故临床应用很少。

(四) 雾化吸入：近年来DTPA的吸入给药已为人们所重视。国内外已有应用雾化吸入DTPA加速排出自呼吸道进入人体的铈的报告<sup>[8,14]</sup>，甚至在铈污染创伤情况下，也推荐吸入给药<sup>[7]</sup>。吸入的方法大同小异。Jolly用1克DTPA溶解在4毫升生理盐水中，置于雾化器内吸入，吸完为止。也有人用5~20% DTPA口含式雾化吸入器吸入15~20分钟，每天1次，3~7天为1疗程。吸入给药的优点是毒副作用低，促排效果和静脉注射相似<sup>[4]</sup>，且用药方

便，易于接受。DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 吸入后即迅速入血，在体内停留时间较长，静脉或肌肉注射后，24小时有93%以上经肾排出，而吸入给药排出80~85%左右<sup>[10]</sup>。因此，它有较长的时间在体内与铈络合。Jolly对一铈污染创伤病例比较了两种给药途径DTPA在尿中的排出，他发现吸入DTPA后，尿中最高浓度约为静脉给予时相同时间尿中DTPA的20%。吸入给药还有其他途径给药不能代替的优点，即吸药初期在呼吸道内有较高的药物浓度，对呼吸道进入铈的促排效果更好。由此可见，吸入给药有利于DTPA在机体内的维持疗效，是值得推荐的一种给药方法。

(五) 局部给药：铈污染创伤病例的局部给药也为人们所注意。Lagerquist<sup>[8]</sup>对人体局部用药进行了尝试，他将1/3克DTPA注入一铈污染创伤病例的铈积存量较高的拇指残端（拇指已切除），结果24小时尿铈排出为20000衰变/分。此数值与残留量相比是很小的，和静脉注射时的尿铈排出相似，没有看出局部用药的效果。有人在给大鼠肌注硝酸铈和柠檬酸铈的实验中，发现在铈沉积部位附近注射DTPA的治疗效果最好<sup>[15,16]</sup>。甚至提出局部使用DTPA和柠檬酸联合用药，其疗效可代替外科切除。实验结果见表1。因此，DTPA的局部用药和局部联合用药，有必要进一步观察。

表1 肌注<sup>239</sup>铈局部用药治疗结果\*

组 别	占 注 入 剂 量 %		
	注射部位	骨	肝
对 照	84.0±4.4	3.00±0.30	0.120±0.010
DTPA1.0毫克分子·Kg <sup>-1</sup>	23.0±1.0	0.39±0.03	0.015±0.001
柠檬酸1.0毫克分子·Kg <sup>-1</sup>	45.0±6.4	27.50±3.20	1.000±0.200
DTPA及柠檬酸各1.0毫克分子·Kg <sup>-1</sup>	13.9±0.9	0.45±0.05	0.017±0.001

\* 每组5只大鼠。给硝酸铈后1小时进行治疗，24小时后杀死动物。骨骼含量为股骨含量×20。

#### 四、DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 的用药剂量

每次常用剂量为0.5~1.0克，5天左右为一疗程，间隔一定时间可进行下一疗程。文献报道用量最多达322克<sup>[19]</sup>。多次用药累积一定剂量则出现毒副作用，故而减少每次用药剂量

亦为人们所重视。Плотникова<sup>[17]</sup>给铈内污染人员最初每天1克DTPA，尿铈和粪铈排出分别增加64和9.4倍，后来减少剂量到0.5克或0.25克时，24小时尿铈排出增加倍数变动不大。因此，作者提出0.25克 DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$

是加速人体铈排出的最适剂量。从理论上推导, 10毫克DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 就已经足够和进入体内铈原子络合, 因为10毫克相当于 $2.01 \times 10^{-6}$ 克分子, 假如进入机体内的铈为20毫微居里(即1/2MPBB)时为 $1.34 \times 10^{-6}$ 克分子, 两者之比为 $1.49 \times 10^4:1$ 。说明减少剂量是有理论根据的。但实际上一次给10毫克DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 还不能将体内的全部或大部分铈排出。临床上有人用0.1克, 每天一次, 仍可见到疗效。但在猎犬的实验中却发现了DTPA的数量对铈体内量的影响<sup>[18]</sup>。因此, 在事故性污染的早期, 尤其是在较严重的铈内污染的情况下, 多数学者主张采用较大剂量的DTPA治疗为宜。

### 五、DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 促排人体铈内污染的效果

促排效果的评价常用给药前后尿铈排出增加的倍数来表示。Norwood报告了无论是动物实验还是人体应用都可以使尿铈排出增加50~100倍。Howell<sup>[6]</sup>对一例铈污染创伤病人给予DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 治疗, 尿铈排出增加40倍。国内报告肌注DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 后, 尿铈排出平均增加36倍。DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 亦可使粪铈排出增加, 可能是由于促进了肝内铈排出之故, 但远不如尿铈排出增加的倍数高, 由此可见, DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 加速易溶性铈内污染的排出疗效是肯定的, 一般用药以后可使尿铈增加几十倍。对难溶性铈化合物的促排效果很差, 甚至无效<sup>[1]</sup>。临床上见到对于金属铈(实际上是空气氧化铈, 属难溶性)刺伤病例, DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 亦有促排效果<sup>[20]</sup>。应该指出给药后尽管尿铈排出明显增加, 但其绝对量和体负荷量相比仍然是很小一部分, 效果还不能令人满意。而且疗效评价指标单纯根据尿铈增加倍数还不够, 以尿铈排出量占体负荷的份额作为疗效评价指标才是合理的。由于体负荷估算方法还不理想, 所以在实践中应用此项指标还有一定困难。

### 六、DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 的毒副作用

DTPA是肾毒性药物, 综合部分文献<sup>[18, 19, 21]</sup>, 在人体临床应用中常见的毒副反

应主要表现为: 1) 肾脏损伤, 如尿中出现蛋白, 镜检发现红细胞等; 2) 皮肤粘膜炎症, 表现为毛囊丘疹、口腔溃疡、口唇周围疱疹、咽炎等; 3) 消化系统表现为食欲减退、恶心、反酸、腹胀等。其它如乏力、头昏、注射局部疼痛, 下颌关节酸痛。但这些症状并非用药后每个人都出现, 而是表现以某些症状、体征为主, 其它反应很轻或完全没有, 一经停药这些反应将很快消失。Lagerquist<sup>[6]</sup>曾报告每天连续用药27天, 总量27克的病例, 由于出现皮疹才停止用药。有的患者反应用药后象患过一场“大病”似的难受, 尤其在反复多次用药以后, 曾有两个促排病例, 每次肌注DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$  0.5克, 每天两次, 连续5天, 总量5克, 结果出现了比较严重的咽炎、口腔溃疡、口唇周围疱疹、湿疹样皮炎, 停药以后逐渐痊愈。也有长期用药没有出现毒副反应者。Rosen<sup>[19]</sup>曾报告1例吸入镉<sup>241</sup>内污染人员, 长期静脉滴注DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ , 通常每周1次, 每次剂量多为1克, 在377周治疗期间共用DTPA 322克。用药期间检查了全血细胞计数、尿的分析, 血尿素氮(BUN)、血清谷草转氨酶和淋巴细胞染色体, 均在正常范围, 没有发现由于长期应用DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 引起毒性反应。

吸入DTPA气溶胶的毒性较低, 在动物实验中也发现了一过性的变化。Smith<sup>[22]</sup>给大鼠吸入1~4倍人体剂量当量的DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 后发生了暂时性的肺泡性肺气肿。龚氏报告76例预防吸入人员有几例发生一时性的咽干, 余均无不适。至于长期反复多次吸药的毒副作用如何, 尚有待于观察。

由于DTPA的毒副作用影响了临床应用。许多学者对DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 的毒副作用进行了研究, 发现毒副作用和微量元素锌、锰的排出有关。Mays<sup>[23]</sup>报告注射DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 以后络合剂中的一部分钙将被机体内的微量元素所置换, 并随络合剂排出。这些微量元素直接或间接地参与DNA的合成。Slobodien<sup>[24]</sup>观察了一个DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 治疗病人的锌排出。该病人为镉内污染, 长期使用DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 治

疗, 剂量为每周每公斤体重14毫克, 结果发现给药后24小时尿铈排出比不给药期间平均每天高20~30倍。治疗期间平均每周排铈较停药期间增加5倍。说明DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 治疗可加速铈离子的排出。为了证明铈离子与DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 毒副作用的关系, Fisher<sup>(25)</sup>观察了DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 对胎鼠的毒性, 他每天给雌鼠注射2.9毫克分子/公斤DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ , 结果雌鼠都没产仔, 若食物中含58微克铈/克时, 就没有发现毒性。Planas-Bonue<sup>(26)</sup>在大鼠实验中也证明了铈和铈离子被排出是DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 的毒副作用原因, 而且与DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 在体内累积毒性( $\text{LD}_{50}$ )和治疗方案有关。如果将1天的剂量分成几次注射, 其毒性比一次注射为大。在另一次实验中给动物注射0.4毫克分子/公斤DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ , 每天注射5次, 另一组动物每天注射一次, 剂量为2毫克分子/公斤, 尿铈的排出前者较后者高1.4倍。可以看出一天之内分次注射DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 的毒性增加和尿铈的排出增加有关。因此, 为了减轻DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 的毒副作用, 使之能较长时间用药, 目前许多学者<sup>(25、27、28)</sup>推荐用DTPA- $\text{Na}_3\text{Zn}$ 代替DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ , 现在已开始从动物实验向人体应用过渡。但也存在不同的看法, Volf<sup>(29)</sup>提出虽然铈盐的促排效果低于铈盐, 但考虑到对胎儿的毒性, 因此妇女应该以低毒的铈盐代替铈盐, 而铈的职业性照射人员中男人明显多于女人, 所以他不同意以铈盐代替铈盐。Gementzis<sup>(30)</sup>也因为铈盐的效果不如铈盐而认为不能用铈盐代替铈盐促排铈, 至少在内污染早期不能代替。Ohlenschläger<sup>(31)</sup>报告了第一例用DTPA- $\text{Na}_3\text{Zn}$ 加速人体铈元素的排出, 得到良好的效果。观察对象为一硝酸铈污染创伤病人, 体内铈负荷量为7毫微居里。事故后的不同时间, 分别给予2毫克分子DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 和DTPA- $\text{Na}_3\text{Zn}$ , 溶于250毫升生理盐水中静脉输注, 输注时间为75分钟。结果发现DTPA铈盐和铈盐促排体内铈的效果相似。尿铈排出结果见图, 未观察到铈盐的毒副作用。后来他又报告在相同条件下吸入硝酸铈的3个

病例<sup>(32)</sup>, 病人A输注DTPA- $\text{Na}_3\text{Zn}$ , B和C输注DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ , 二者都使尿铈排出增加几十倍, 进一步肯定了铈盐的疗效。

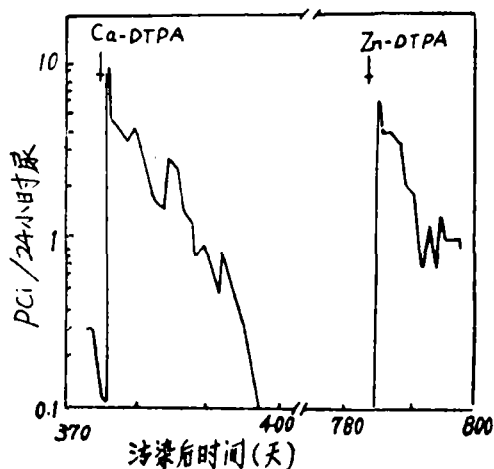


图 给予2毫克分子 DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ 和DTPA/ $\text{ZnNa}_3$ 后尿铈排出

总之, DTPA- $\text{Na}_3\text{Zn}$ 是毒性小, 促排体内铈有一定疗效的有希望的药物, 但因它的促排效果不如铈盐, 尤其是在早期用药, 故铈内污染事故早期可以首先选用DTPA- $\text{Na}_3\text{Ca}$ , 晚期病人促排可用铈盐。

#### 参 考 文 献

1. Test C, Health physics problems of internal contamination, Budapest, P. 593, 1973.
2. Schofield GB, et al: Health Phys 24: 317, 1973.
3. Eurochemic JA: Assessment of radioactive contamination in man, Vienna, P. 635, 1972.
4. Jolly L, et al: Health Phys 23: 333, 1972.
5. Howells H, et al: Health physics problem of internal contamination, Budapest, P. 601, 1973.
6. Lagerquist CR: Health Phys 13: 1, 1967.
7. Ject JJ, et al: Health Phys 22: 787, 1972.
8. Lagerquist CR: Health Phys 13: 965, 1967.
9. Dolpin GW: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides, Vienna, P. 412, 1976.
10. 蔡皆弟等, 核防护 1: 34, 1978.
11. Dudley RE, et al, Health Phys 38: 763, 1980.

12. Volf V, Treatment of incorporated transuranium elements, IAEA, Vienna P.122, 1978.
13. 59172部队, 国外军事医学资料(  $^{239}\text{Pu}$  医疗防护专辑), P. 64, 1971.
14. 龚治芬等, 解放军医学杂志 4: 109, 1979.
15. Volf V, Health Phys 27: 152, 1974.
16. Volf V, Health Phys 27: 273, 1974.
17. Плотникова ЛА, Мед Радиол 1: 49, 1964.
18. Lloyd RD, et al, Radiat Res 79: 630, 1979.
19. Rosen JC, et al, Health Phys 39: 601, 1980.
20. Schofield GB, Handling of radiation accidents, Vienna, P. 163, 1969.
21. 张仲仁等, 放射医学与防护 3: 56, 1980.
22. Smith VH, et al, Diagnosis and Treatment of incorporated radionuclides, Vienna,

- P. 517, 1976.
23. Mays CW, Health Phys 30: 247, 1976.
24. Slobodien MJ, et al, Health Phys 24: 327, 1973.
25. Fisher DR, et al, Health Phys 29: 780, 1975.
26. Planas-Bonue F, et al, Health Phys 31: 165, 1976.
27. Seidel A, et al, Health Phys 22: 779, 1972.
28. Lloyd RD, Health Phys 31: 281, 1976.
29. Volf V, Health Phys 31: 290, 1976.
30. Gemenetzis E, et al, Health Phys 32: 489, 1977.
31. Ohlenschläger L, Health Phys 30: 249, 1976.
32. Ohlenschläger L, et al, Health Phys 35: 695, 1978.

## 核听诊器及其临床应用

北京朝阳医院 朱国泓综述

四川医学院 谭天秩审

核听诊器是一种描绘心脏时间——放射性强度曲线的仪器, 它带有小型微处理装置和门电路控制器。1976年, 美国Wagner命名为核听诊器<sup>(1~3)</sup>。美国纽约市Bios工厂生产的核听诊器体积小、使用简便、宜于床边使用, 已在美英等国临床使用。现介绍核听诊器及其临床应用如下。

### 核听诊器的结构和性能

核听诊器由以下三部份组成, 其内部结构的方块示意图如附图<sup>(4)</sup>。

一、探头: 闪烁探头中的晶体为2英寸直径和1.5英寸厚的NaI(Tl)晶体, 其张角型准直器的直径为3.5英寸。探头的最大计数率可达14万计数/秒。探头装在长为50英寸的长臂顶端, 长臂有两段, 每段均可自由弯曲和转动, 可灵活地在胸前对位。核听诊器的晶体可接受能量为52千电子伏至300千电子伏的 $\gamma$ 线, 但最适宜接受 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 的140千电子伏 $\gamma$ 线。探测系统还有放大器和门电路控制器等部件。

二、测量系统: 主要是微处理机。它是一

种小型电子计算机, 可以对脉冲信息进行分析 and 计算, 将信息编为12位数字的二位制字码, 并形成集成电量储存或打印出来。这种分析、计算至储存的一个周期仅需10毫秒。该微处理机的储存信息能力可达6千个供直接阅读的字码及4千个在运算过程中使用过而储存起来备查的字码。

三、记录显示装置: Bios厂用的是9英寸磷光储象显示器。这种显示器不仅显示数字, 还可清晰地显示曲线和图形。此外还有自动打印机和打字机键盘式控制器, 将已编排好的程序插件与字盘的某个键联接, 按动该键即可将测量结果显示或打印出来<sup>(5)</sup>。

整个记录显示柜为60公分×60公分, 高为150公分, 所占空间不大, 下有轮子可轻便地推至床边检查。核听诊器可以在-40℃至65℃的温度条件下, 在5~80%的湿度条件下正常工作。

### 核听诊器的工作原理

注入 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -过锝酸钠, 在体内标记红细