

(6):722

7. Gragnani R et al, in Natural Radiation Environment (KG Uohra et al eds) 1982, p415~421, Wiley Eastern Lid, New Delhi

8. 诸洪达等: 中国环境科学 1987, 7(6):71~75

9. McCurdy DE et al, Health Phys 1980, 40(2):250~253

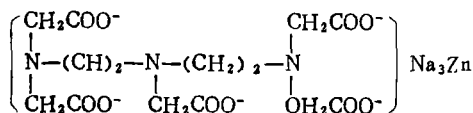
10. Pohle-Ruling J et al, in Natural Radiation Environment (KG Uohra et al eds) 1982, p108~113, Wiley Eastern Lid, New Delhi

新促排灵(Zn-DTPA)对超铀、超钷和稀土核素的促排效果及其应用

上海市放射医学研究所 沈彬源 阮天明 综述 吴德昌* 朱寿彭**审

新促排灵[Zn-DTPA(zinc trisodium diethylenetriaminepentaacetate)]是络合剂二乙三胺五醋酸锌三钠盐的商品名。自六十年代后期,人们对Zn-DTPA越来越重视,迄今所进行的动物实验结果亦颇令人鼓舞[1~4],目前国内外均已开始试用用于人体[5~6]。由于它的毒性明显低于Ca-DTPA,延迟用药时的效果至少不亚于Ca-DUPA[8,4],因此Zn-DTPA已成为当前促排研究的重要动向之一[1,2]。

Zn-DTPA的化学结构式为:



Zn-DTPA属于络合剂类药物,在体内能选择性地与沉积的放射性核素如镧(^{140}La)、铈(^{144}Ce)、钷(^{147}Pm)、镅(^{241}Am)和钷(^{239}Pu)的阳离子形成稳定的可溶性络合物,很快地经肾脏排出体外,从而减少了体内放射性物质的沉积量。

Zn-DTPA的促排效果

动物实验结果表明,Zn-DTPA对超铀、超钷和稀土等多种核素有显著的促排作

用[2~6],而且其促排效果与核素的种类、不同种系的动物、不同的靶器官、不同的给药途径与给药方式以及不同的给药时间等因素有关。

1. 对不同核素的促排效果——Zn-DTPA对 ^{239}Pu 、 ^{241}Am 、 ^{252}Cf 、 ^{242}Cm 、 ^{144}Ce 、 ^{147}Pm 和 ^{169}Yb 等都有显著的促排作用,但对不同核素的促排效果不一样。例如它对 ^{241}Am 的促排效果优于 ^{239}Pu [2]。

2. 对不同种系动物的促排效果——Volf等[2]用田鼠和大白鼠进行Zn-DTPA对柠檬酸钷和柠檬酸钆去污效果的比较实验发现,它对大鼠的促排效果优于田鼠。

3. 对不同靶器官的促排效果——Zn-DTPA对肝脏中核素的促排效果优于对骨骼中的核素[2]。

4. 不同给药途径与给药方式的促排效果——对骨中 ^{241}Am 的促排,静脉注入优于腹腔注入,但对肝中 ^{241}Am 的促排则无此差别[2];对气管注入的 ^{144}Ce 在肺中沉积量的降低,吸入给药的效果较肌肉注入的效果好[7]。植入体内的Zn-DTPA脂质体,其释放速度可以控制,试用于动物体内 ^{241}Am 的促排,收到了很好的效果[2]。一般认为,

由于口服Ca-DTPA仅只有5%从肠道吸收,故口服Ca-DTPA疗效不显著,但由于Zn-DTPA毒性低,可以提高口服剂量,故收到较好的促排效果。Taylor等^[8]研究了口服络合剂对大鼠静脉注入柠檬酸²³⁹Pu和柠檬酸²⁴¹Am的效果,结果发现:①在注入²³⁹Pu后早期(1.5小时)开始经口摄入Zn-DTPA和注射Ca-DTPA的疗效相等;②在延迟至4天开始治疗时,若口服Zn-DTPA剂量比Ca-DTPA的注射剂量大30倍时,两者促排²³⁹Pu的效果相等;③每日注射,连续3天的Ca-DTPA疗效相当于10倍剂量的Zn-DTPA口服疗效。作者最后指出,以0.01摩尔浓度的Zn-DTPA连续摄入9~21天(总剂量相当于9~21mmol/L),可排除²³⁹Pu骨滞留的1/2及肝滞留的3/4,这相当于以人体剂量0.03mmol/(L·kg)的Ca-DTPA反复静脉注射到总剂量为0.3~0.6mmol/(L·kg)的效果,因此口服Zn-DTPA治疗的效果是良好的。

5. 不同给药时间的促排效果——同Ca-DTPA比较,在核素中毒后早期用药,Zn-DTPA的促排效果不如Ca-DTPA,但延迟治疗时,Zn-DTPA与Ca-DTPA的促排效果基本相等。我们曾用无载体的¹⁴⁴Ce比较Zn-DTPA和Ca-DTPA延缓用药时的效果:在中毒后1小时给药,Zn-DTPA效果低于Ca-DTPA;但延缓8小时给药,则两者无显著差别。同样,在¹⁴⁷Pm的促排试验中,延缓1小时或24小时给药,两者的效果无显著差异^[4]。

另外,Zn-DTPA的促排效果还与伍用药物有关:伍用甲状旁腺激素可以增强Zn-DTPA排出骨中²⁴¹Am的效果;口服投药时,伍用阿斯匹林可增强其促排²³⁸Pu的效果^[2]。

Jones等^[9]报道²³⁹Pu中毒后3天,用Zn-DTPA治疗,皮下注射37μmol/kg,实验分3组:①短期治疗组,每天1次,连续

12次;②中期治疗组,每天1次,连续30次(在3~8周时,每周注射3次);③长期治疗组,同②组,再增加44次(9~55周,每周注射1次),使总治疗期为一年。结果显示,用络合剂治疗后可以减少钚致骨肉瘤的危险性和推迟骨肉瘤出现的时间,究其原因主要是Zn-DTPA能选择性地排除沉积在骨表面的²³⁹Pu,故使钚致癌的危险性大为降低。但Синягов等^[10]用234只大鼠(开始试验时体重为170~180g),肌注剂量为1580kBq/kg的硝酸²³⁹钚,1小时后用Zn-DTPA治疗,剂量为25mmol/kg,每周注射5次,连续64昼夜,结果显示,平均生存期用药组比对照组延长10%,但未能减少钚致骨肉瘤的危险性,故此项研究尚待进一步深入。

Zn-DTPA的毒副作用

小鼠肌肉注射Zn-DTPA的最大耐受量为6.4g/kg,剂量为8.0g/kg时,死亡仅7%;静脉注射Zn-DTPA的急性LD₅₀(7天)为843.7±15.4mg/kg^[4]。Zn-DTPA肌注时急性致死剂量可能大于20mmol/(L·kg)(10g/kg)^[11]。

小鼠腹注Zn-DTPA随着日剂量的降低,累积LD₅₀增加。例如,1次日剂量为20.0mmol/(L·kg·d),LD₅₀为23mmol/(L·kg);日剂量降低为10.0mmol/(L·kg·d)时;LD₅₀增加为111mmol/kg^[11]。

大鼠每天腹注1次,剂量为2.5mmol/(L·kg),连续15天,未发现动物死亡。取其中6只鼠的肾、肝和脾切片镜检,结果显示除肾脏有轻微损伤外,其它组织均正常^[11]。

Zn-DTPA剂量为100mg/kg和200mg/kg,每天给犬肌注1次,连续5天,停药2天后再连续用药5天,用药前后测定血尿常规、肝肾功能,血清Ca、P和心电图。实验结束后处死动物,取心、肝、脾、肺、肾、小肠和注射部位肌肉,进行切片镜检,结果未见异常^[4]。

Zn-DTPA对胎儿的毒性比Ca-DTPA低得多,剂量即使高达64H.D(1gDTPA/70kg·d=29μmol/kg·d=1H.D)也不引起胎儿死亡;而Ca-DTPA剂量为16H.D以上时,即可见胎儿死亡率增加^[1]。

Brummett等^[12]报告,当Zn-DTPA剂量为11520μmol/(L·kg·d)时对胎鼠出现毒性作用,此剂量大约是人体标准剂量(H.D)的400倍,是Ca-DTPA对胎鼠毒性剂量的16倍。在我们的实验中,Zn-DTPA为人常用剂量100倍和200倍时,未观察到它对怀孕仔鼠的明显影响^[4]。

Zn-DTPA可引起腹泻、喉痛、过敏性皮炎及口渴、肌肉注射局部胀痛等副作用^[11]。

Zn-DTPA的代谢

Stevens等^[13]报告Zn-[¹⁴C]DTPA静脉注入大鼠体内后,整体滞留量(以¹⁴C计)可用一个含有两项的指数方程来表示: $R = a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t}$ 。其中 $a_1 = 91$, $b_1 = 0.39$, $t_{1/2} = 1.8$ 小时; $a_2 = 15$, $b_2 = 0.054$, $t_{1/2} = 13$ 小时。

Zn-[¹⁴C]DTPA从血浆中清除很快,注入后1小时,血中剩下不到1%。它主要分布于肝、肾中,其它软组织和股骨中也有少量存在。

Zn-[¹⁴C]DTPA静脉注入大鼠体内后4小时,可排出注入量的88.9%。给两只猎犬注入后52小时,尿中分别排出79%和54%,其中的90%为第一天内排泄,从粪便和肠内容物中分别回收了2.2%和4.9%^[2]。

Zn-DTPA在体内的分布和清除速率,实际上同Ca-DTPA一样^[2]。

Stather等^[14]报道了两名志愿受试者分别吸入和静脉注入¹⁴C-DTPA的试验结果,静脉注入后7小时血浆中滞留可用半排期为1.4分(~60%)、14.3分(~20%)和95分(~20%)的三项指数函数来表示。静脉注入24小时后血浆中¹⁴C-DTPA水平低

于可测界限,在呼出气和粪中没有检出活度,24小时尿中累计排出99%;第3天时尿中活度为注入量的0.1%,第7天时仅为0.02%。

吸入¹⁴C-DTPA的4次结果都相似,志愿者A第1次吸入后,只有被吸入雾化活度的40%吸收入血,其中约有5%呼出,2%留在口腔内,24%经粪排出,69%在尿中。志愿者A两次吸入后转移至血液活度相当于吸入活度的25.7%。志愿者B的两次结果分别为21.8%和18.8%。由于吸入DTPA从肺清除缓慢($T_{1/2}$ 为75分钟),吸入后在肌体内保存的DTPA有效治疗量的时间约为静脉注入的两倍。

Zn-DTPA的临床应用

1976年,Ohlenschlager^[15]报告了第1例人体试用Zn-DTPA的资料,1名²³⁹Pu作业人员在一次事故中伤口被污染,体负荷为259Bq,将2mmol/L Ca-DTPA或Zn-DTPA稀释于250ml生理盐水中;于75分钟内给患者静脉滴注完毕,比较给予Ca-DTPA和Zn-DTPA后的尿²³⁹Pu排出曲线,结果认为两种络合剂的促排效果一致。

随后,作者又报告了4例吸入²³⁹Pu者的处理情况;其中2例应用了Zn-DTPA^[16]。1例静脉滴注1gZn-DTPA,45分钟内滴完,用药后尿中²³⁹Pu排出量增加35倍,另1例在吸入²³⁹Pu事故后2小时,静脉注入1gZn-DTPA(溶于20ml生理盐水中),6分钟内注射完毕,用药后尿中²³⁹Pu排出量增加50倍,无副作用发生。

王国权等^[4]对7例²³⁹Pu内污染者用Zn-DTPA进行治疗,每日肌肉注射0.25g,连续3天,停药3天为1疗程,共用药2~3疗程,总剂量为1.5~2.25g,用药后尿中²³⁹Pu均有不同程度增高,第1疗程尿钚排出增加6~60倍,平均增加22.8倍,第2疗程尿钚排出增加5~73倍,平均增加25.1倍,停药后仍比对照值高几倍到几十倍,停

药10天后仍有维持的疗效,未见明显毒副作用。

上海市杨浦中心医院职业病科对16例慢性铅中毒病人用Zn-DTPA治疗^[4],1次肌注0.25g,每日两次,用药1天,停药1天为1疗程,总用药量为3.0~5.5g,16例用药者日最多排铅量平均1.88mg/d,(0.92~2.84mg/d),超过治疗前14倍,尿棕色素阳性12例,治疗后2~8天内全部转阴,尿氨基乙酰丙酸偏高者13例,于治疗3~11天内恢复者12例。

薛汉麟等^[17]对24例轻度铅中毒病人和8例铅吸收者隔日肌注Zn-DTPA,剂量为0.5g/d,3~17次后大多数症状、体征和化验异常指标逐步恢复,并有明显的尿驱铅作用。肌肉注射Zn-DTPA 0.5g,80%以上的尿驱铅于12小时内排出。若剂量为0.5g/d(1天注射2次,每次肌注0.25g),其尿驱铅量明显多于1次注射0.5g。作者认为,Zn-DTPA适宜于治疗轻度铅中毒病例,值得推广应用。

Kalkwarf^[18]报道了汉福特铀加工厂锯污染事故患者的络合剂治疗:在锯回收过程中含²⁴¹Am的硝酸容器发生化学爆炸,1名64岁操作人员受²⁴¹Am污染,据估计,除皮肤和脸部伤口最初沾污185MBq²⁴¹Am外,体内最初的²⁴¹Am负荷量约74MBq。为加速体内²⁴¹Am的排出,最初用1gCa-DTPA,为防止锌的耗尽,同时给予硫酸锌。从第5天起改用Zn-DTPA 1g/d,Zn-DTPA治疗有效,无明显副作用。

总之,根据目前人体应用Zn-DTPA的资料,未见有明显毒副作用的报道,但应用的病例数还不多,有待今后不断地积累和总结。

Zn-DTPA的使用说明

1. 应用的时机

当空气中前述放射性核素浓度明显升

高,有可能使吸入核素超过年摄入量限值时,人员进入这些场所前应预防注射或吸入。

确知或怀疑受到前述放射性核素内污染后使用。

2. 用药原则

①已知内污染后尽早用药,距内污染时间越近,用药效果越好。

②预防用药一般可能受到内污染前4小时以内用药为好。

③对吸入途径造成的内污染,最好采用吸入给药。

3. 用药方法

①在内污染期,肌注0.5~1.0g,1天一次,连续3~5天,吸药120mg,1次/日,连续7天,必要时休息一周后重复数疗程。

②在内污染晚期,肌注0.1~0.25g,1次/日,连续7~10天,或按上述吸入方案用药,必要时可重复数疗程。

至于Zn-DTPA的最适用药剂量和最佳用药方案,尚有待在实践中不断探索和完善。

Zn-DTPA促排应用的展望

1979年,U.S.FDA IND批准Zn-DTPA作为锕系核素促排的新治疗剂^[15],表明Zn-DTPA过渡到临床应用的阶段已经到来。

Zn-DTPA的毒性低,中毒后延迟用药的效果至少不亚于当前国内外广泛应用的超铀、超钚和稀土核素促排药Ca-DTPA。在这两个基本观点上,各作者的意见是一致的。

Lloyd等^[19]认为,在钚和其它锕系核素中毒后,促排药使用的时间是越早越好,并建议首次用药应选用Ca-DTPA,继之以每天1gZn-DTPA代替。对肾脏或消化道病患者,孕妇(剂量宜酌减)及需要用络合剂有病进行长期治疗者,最好使用Zn-DTPA。

对于吸入中毒患者宜采用吸入给药的方法。这种给药方法的优点是:用药量小,疗效较好,药物排泄较慢,在体内滞留时间较

长, 呼吸道局部药物浓度高, 易被受试者接受, 毒性低^[20]。

动物实验证明, 吸入给药对降低肺中核素的沉积量是有益的^[7], 若同时注射Zn-DTPA, 则效果会更好^[21]。预防吸入应受重视。

参考文献

1. 吴德昌: 核防护 1979, 4: 18
2. 赵兴成: 国外医学放射医学分册1980, 4: 211
3. 罗梅初等: 核技术 1978, 1: 71
4. 上海市放射医学研究所: Zn-DTPA鉴定资料 1981
5. Lushbangh CC: Health Phys 1979, 36 (3): 472
6. NCRP Report No65 1980, P148
7. 沈彬源等: 中华放射医学与防护杂志 1986, 6 (6): 402
8. Taylor DM et al: Health Phys 1980, 38 (2): 147
9. Jones CW et al: Radiat Res 1986, 107: 296
10. Сияжков ЕГ et al: Радиобиология 1987, 1: 129
11. Lushbangh CC: 私人通信 1987
12. Brummett ES et al: Health Phys 1977, 33: 624
13. Stevens W et al: Radiat Res 1978, 75: 397
14. Stather JW et al: Health Phys 1983, 44: 45
15. Ohlenschlager L: Health Phys 1976, 30: 249
16. Ohlenschlager L: Health Phys 1978, 35: 694
17. 薛汉麟等: 新促排灵 Zn-DTPA 对铅中毒患者临床疗效观察 (待发表) 1987, 3
18. Kalkwarf DR et al: Health Phys 1983, 45 (4): 937
19. Lloyd RD et al: Radiat Res 1979, 78 (3): 448
20. 费丽华: 中华放射医学与防护杂志 1980, 1: 64
21. Strading GW et al: Health Phys 1984, 46 (6): 1296

小剂量低LET辐射诱发哺乳动物生殖细胞染色体畸变规律

白求恩医科大学环境医学系 蔡露综述 金玉珂 杨宝辰 郑斯英* 审校

大剂量辐射诱发人类和哺乳动物细胞染色体畸变的研究已有数十年历史, 体细胞及生殖细胞染色体的损伤规律比较明确。近年来, 人们开始研究小剂量辐射的生物效应^[1,2]。在辐射诱发染色体畸变研究中, 由于体细胞染色体畸变规律只能反映受照个体染色体损伤情况, 而生殖细胞中产生的染色体畸变, 一部分被淘汰, 另一部分损伤可传递给子代, 引起遗传效应——畸型、不育或

半不育及恶性疾病, 所以, 要了解辐射对后代的影响, 首先要了解辐射对亲代生殖细胞染色体的损伤规律。由于人类生殖细胞来源受限, 故电离辐射诱发的染色体损伤规律研究很少^[3]。为了推定射线诱发生殖细胞染色体畸变的人群危险度, 利用动物生殖细胞研究辐射与染色体畸变的关系是非常必要的。实验主要用小鼠^[4], 近年以非人类灵长动物的研究也逐渐增多。

*苏州医学院放射医学系