

螯合疗法的现状及其优化法

Volf V

提 要: Ca-DTPA依然是促排内污染锕系核素的首选螯合剂。在需长期 整合治疗和忌用Ca-DTPA时, Zn-DTPA是毒性较低的代用剂,但在内污染后早期,其促排效果不如Ca-DTPA。Ca-DTPA与DFOA或LICAMC合用效果最好。体内受铀的可溶性化合物污染后,输注碳酸氢钠是当今促排铀和防止肾损伤的最合理的方法。

一、当今的首选药物

可用以促排人体内锕系核素的螯合剂有:

1. 聚胺聚碳酸类;
2. 儿茶酚类结合铁的螯合剂。例如去铁酰胺(DFOA),它对锕系核素(如Pu、Np、Pa)也有很强的亲合力;

3. 碳酸氢钠。此络合剂被建议用以预防摄入体内的U对肾脏的损伤。

实验及临床上促排锕系核素经验最多的螯合剂是二乙撑三胺五乙酸(DTPA)。现在已经能够提出最佳治疗方案,并可对更有效的新螯合剂的研制方向做出估计。

二、局部使用螯合剂的价值

向受污染的伤口周围组织渗入Ca-DTPA比由静脉注射Ca-DTPA可更多地从沉积部位促排铀,而且不会增加铀向其他组织的转移量。伍用其它螯合剂、添加血管扩张剂、合并采用局部或血管注入配位体均可提高局部使用Ca-DTPA的效果。

吸入DTPA能有效地减少可被整合的锕系核素化合物在肺中的沉积,而静脉注入可有效地促排血循环中的锕系核素。

三、螯合剂用于血循环中的效力

动物实验表明,螯合剂治疗的效果取决于第一次注射的早晚和药量。对转移快并在组织(如骨)中结合牢固的核素(如Am、Cm),给药时间的早晚对促排效果影响大;

而对转移较慢的核素(如Pu),在它和组织(如肝)结合尚不牢时,推迟开始整合治疗的时间,对促排效果的损失并不太明显,但早用螯合剂的好处是可整合尚在血液中的铀,防止其在体内沉积,对肝中的锕系核素可以长期用DTPA促排。

动物实验表明,伍用DFOA可提高DTPA对Np的促排效果,但未能提高DTPA对Am、Cm、Cf和Th的促排效果。

锕系核素入体后远期, Zn-DTPA是一个适宜的螯合剂,其促排效力与Ca-DTPA一样,而毒性较低。如何简化注射给药方式,在体内埋藏一个微型渗透泵是一个有希望的尝试。动物实验表明,此法几乎完全防止了大鼠吸入的Cm、Am向肺外组织转移,比重复注射DTPA的效果更好。向大鼠饮水中加入注射用药量30倍的Zn-DTPA,对其体内锕系核素的促排效果与注射给药效果相同。

四、寻找促排锕系核素新螯合剂的情况

由于铁和铀性质相似,对铁有选择性的螯合剂(如DFOA)对铀也有促排作用。美国根据铁的天然螯合物合成了儿茶酚类配位体LICAM(链状儿茶酚胺),经小鼠和狗的实验证明,减低铀滞留率的效力LICAM优于Ca-DTPA。当欧洲获得LICAMC后,进行了动物实验,结果表明 $3\mu\text{mol LICAMC} \cdot \text{kg}^{-1}$ 减少骨内铀滞留率的效果与用 $30\mu\text{mol Ca-DTPA} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的相同,但会使肾中铀的蓄积量增加9倍,这一缺点可藉伍用DTPA来解决。狗注射Pu和Am之后两星期才每日注射LICAMC促排,其效果比注射同量(以

克分子量计)Zn-DTPA为低。

美国最近研制成DTPA羟基酰胺衍生物DTPA-DX和羟基吡啶配位体HOPO, 3, 4, 3-LIHOPO和DFO-HOPO均在研制阶段, 对动物体内铈的促排效果比相同剂量DTPA或LICAMC的好20%。

中国曾研制出一种在促排Th和Pu上都优于DTPA的喹胺酸。它减低骨铈和肝铈滞留率的效力与LICAMC的相等, 但毒性较低。此药已给人注射。

五、铈的螯合治疗

DTPA必须在铈入体后短时间内就使用才能有一点促排效力。几种酚类配位体最近被用做小鼠乙酸双氧铈急性中毒的解毒药。钛试剂和仲氨基水杨酸对铈的促排效力优于DTPA, 而且对肾的毒性低于DTPA。邻苯二酚氨基酸对铈中毒的治疗效果比DTPA磷酸酯为优。

六、对辐射远后效应的减低

进入体内的放射性核素经过促排治疗后, 引起远后效应的几率, 既受总的促排程度影响, 又受诸如放射性核素入体总量、核素微观分布变化等因素的影响。放射性核素有一些份额与软组织发生反应(被包裹)和由于骨质代谢(放射性核素被骨质包埋)会变成不被螯合剂作用的部分, 即使采用高效螯合剂治疗也如此, 但是, 锕系核素从骨小梁转移出来的部分比仍被包埋部分的生物学意义大。这已由小鼠实验证实: 体内铈致肿瘤危险度的降低程度正比于并大于骨剂量的降低程度。小鼠和大鼠吸入或注入铈后, 经螯合剂治疗, 骨肉瘤发生率的减少程度只达骨辐射剂量减低程度的一半。动物吸入铈后, 经螯合剂治疗者肺肿瘤的发生率有改变, 而骨肉瘤的发生率无变化。狗吸入中毒量的

$^{241}\text{AmO}_2$ 后, 反复注射DTPA, 肺内锕滞留率降低的效果虽然不如骨中(和肝中)锕滞留率降低的效果, 但它确实防止了放射性肺炎的发生。

七、是否有进一步研究的必要

实验资料表明:

1. 对沉积在伤口和肺中的锕系核素, 局部用药是有用的。
2. 及早促排、采用大剂量高效配位体或几种配位体联合使用, 均至关重要。
3. 有必要长期继续注入小量配位体, 以防止锕系核素在体内不同器官之间的转移。

对于入体的铈, 及早使用Ca-DTPA, 并伍用一些亲铁配位体, 已获得最佳的促排效果。迟用配位体时, 促排效力受限的原因是随着锕系核素入体后时间的延长, 其可被螯合的部分不断减少。在耽搁了早期促排治疗的情况下, 较晚持续地注射Ca-DTPA或Zn-DTPA曾取得良好的效果。

寻找专门螯合铈的配位体似乎并无特殊意义, 因为, 事实上有铈的地方至少也会有一些锕, 也必须注射DTPA。所以, 除对于Np和锕系核素的某些特殊化合物需要研制有专门亲合力的配位体之外, 几乎没有必要研制专用于锕系每个核素的配位体。

我们尚无可供推荐的促排体内铈的螯合剂。在这一方面急需进一步研制有效促排剂。

在如何提高体内放射性核素可被螯合的份额、如何改善促排的终点效应(即减低放射性核素的毒性)方面, 尚需开展更多的研究。

[Radiat Protect Dosim 1989, 26(1/4):331~5

(英文)阎效珊节译 杨天恩校]