

放射性同位素从机体内的 加速排出

原子能出版社

放射性同位素从机体内的 加速排出

〔苏〕尤·弗·卡瓦里

白 光

阎效珊 校

原子能出版社

内 容 提 要

本书概括地介绍了放射性物质从机体内加速排出方法的一般特征,阐述了从机体内减少吸收和加速排出放射性同位素的基本原则和建议,叙述了放射性物质促排药物(渗透性利尿剂, ДТРА, 等等)在实际应用中所观察到的副作用。

Ускоренное Выведение из Организма Радиоактивных Изотопов

Ю. Ф. Коваль

放射性同位素从机体内的

加速排出

〔苏〕尤·弗·卡瓦里

白 光 译

阎 效 珊 校

原子能出版社出版

通辽教育印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行·新华书店经售



开本850×1168¹/₃₂印张 6¹/₁₆字数 161 千字

1977年4月吉林第一版·1977年4月吉林第一次印刷

印数 001—5700·定价: 0.63 元

统一书号: 15175·041

各螯合剂名称的缩写^①

- EDTA (ЭДТА) Ethylenediaminetetraacetic acid;
Этилендиаминтетрауксусная кислота;
乙烯二胺四醋酸
- DTPA (ДТПА) Diethylenetriaminепентаacetic acid;
Диэтиленетриаминпентауксусная кислота;
二乙烯三胺五醋酸
- CDTTA (КЭТА) N,N (β-Carboxyethyl) Diethylenetriamine-tetraacetic acid;
N, N (β-Карбоксиэтил) Диэтиленетриаминтетрауксусная кислота;
N,N (β-羧乙基) 二乙烯三胺四醋酸
- BAETA (ДЭЭТА) Bis (2-aminoethyl) ether tetraacetate;
2,2-Диаминодиэтиловый эфир N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты;
二氨基二乙醚四醋酸
- BASTA (ДЭСТА) Bis (2-aminoethyl) sulfide tetraacetate;
2,2-Диаминодиэтилсульфид N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты;
二氨基二乙基硫四醋酸
- HDTTA (ОДТТА) N,N (β-Hydroxyethyl) diethylenetriaminetetraacetic acid;

① 为便于读者同我国一般引用的英文缩写相对比，这里一并列出各螯合剂相应的英文名称及缩写，并在本书译文中一律采用英文缩写。——译者注

- N,N (β-оксиэтил) Диэтилен triамин тетрауксусная кислота;
- N,N (β-гидроэтил) Диэтилен triамин тетрауксусная кислота;
- DTTA (ДТТА) Diethylenetriaminetetraacetic acid;
Диэтилен triамин тетрауксусная кислота;
Диэтилен triамин тетрауксусная кислота;
- TCA (ТКК) Tricarboxylic acid;
Трикарбоксилликовая кислота;
Трикарбоксилликовая кислота;
- EDTP (ЭДТФ) Ethylenediaminetetramethylphosphinic acid;
Этилендиамин тетраметилфосфиновая кислота;
Этилендиамин тетраметилфосфиновая кислота;
- EDPA (ЭДФА) Ethylenediaminediaceticdimethylphosphinic acid;
Этилендиамин диуксусная диметилфосфиновая кислота;
Этилендиамин диуксусная диметилфосфиновая кислота;
- DETPP (ДЭТПФ) Diethylenetriaminopentadimethylphosphinic acid;
Диэтилен triамин пентадиметилфосфиновая кислота;
Диэтилен triамин пентадиметилфосфиновая кислота;
- MEIDA (МЭИДА) Mercaptoethyliminodiacetic acid;
Меркаптоэтилиминодиуксусная кислота;
Меркаптоэтилиминодиуксусная кислота;
- HPDTA (ОПДТА) 2-Hydroxypropane-1,3-diaminotetraacetic acid;
2-Оксипропан-1,3-диамин тетрауксусная кислота;
2-Оксипропан-1,3-диамин тетрауксусная кислота;

UDA (УДА) Uramildiacetic acid;
 Урамилдиуксусная кислота;
 乌拉米尔二醋酸 (2-氨基丙二酰脲二醋酸)
 HEDTA (ЭДТРА) Hydroxyethylenediaminetriacetic acid;
 Гидроксиэтилендиаминтриуксусная кислота;
 羟基乙二胺三醋酸
 DСТА (ДЦГТА) Diaminocyclohexanetetraacetic acid;
 Диаминциклогексантауксусная кислота;
 二氨基环己烷四醋酸
 PEPA (ПЭПА) Polyethylenepolyaminopolyacetic acid;
 Полиэтиленполиаминполиуксусная кислота;
 聚乙烯聚胺多醋酸
 EGTA (ЭГАЭТА) Ethyleneglycol-bis- β -aminoethyl ether tetraacetic acid;
 Этиленгликоль-бис- β -аминоэтиловый эфир тетрауксусной кислоты;
 乙二醇双 β -氨基乙酯四醋酸
 DEDTA (ДДЭДТА) Diethyldiaminoether ditetraacetic acid;
 Диэтилдиаминовый эфир дитетрауксусной кислоты;
 二乙基二氨基醚二个四醋酸
 TTHA (ТТГА) Triethylenetetraaminehexaacetic acid;
 Триэтилентетраамингексауксусная кислота;
 二乙烯四胺六醋酸
 TPHA (ТПГА) Tetraethylenepentaamineheptaacetic

acid;

Тетраэтиленпентаамингептауксусная кислота;

四乙烯五胺七醋酸

HMDTA (ГДТА) Hexamethylenediaminetetraacetic
acid;

Гексаметилендиаминтетрауксусная кислота;

六甲烯二胺四醋酸

BAL (БАЛ) 2,3-Dimercaptopropanol;

2,3-Димеркаптопропанол;

2,3-二巯基丙醇

PA (ПА) Penicillamine;

Д-Пеницилламин;

青霉胺

目 录

各螯合剂名称的缩写	(I)
前言	(1)
第一章 放射性物质在机体内的代谢和毒理学	(3)
放射性物质的入体途径	(3)
放射性同位素在机体内的吸收和分布	(4)
放射性物质的毒性和生物学作用	(7)
放射性物质的排泄	(9)
第二章 从机体内加速排出放射性物质的方法(总论)	(11)
放射性物质从最初沾染部位的加速排出	(11)
已被机体吸收的放射性同位素的加速排出方法	(14)
第三章 从动物体内加速排出放射性同位素	(34)
从体内加速排出放射性物质的药物	(34)
铍	(37)
锶	(44)
钡	(57)
钇	(63)
稀土元素(镧、铈、镨、钕、钷.....)	(70)
锆	(90)
铌	(94)
钼	(99)
铈	(102)
碘	(106)
钨	(118)
中毒剂量的放射性同位素进入体内后,各种促排方法的效果	(123)

应用于加速排出某些放射性同位素的一些方法的可能性	(126)
--------------------------------	---------

第四章 从机体内加速排出放射性物质时观察到的 某些副作用	(139)
---------------------------------------	---------

渗透性利尿剂和DTPA对某些最重要的微量元素从机体内 排出的影响	(139)
---	---------

渗透性利尿对机体水和电解质排泄的影响	(144)
--------------------------	---------

第五章 从人体内加速排出放射性同位素	(153)
--------------------------	---------

铯	(153)
---------	---------

锶	(154)
---------	---------

钇、镧	(156)
-----------	---------

钐	(156)
---------	---------

碘	(158)
---------	---------

核裂变产物	(160)
-------------	---------

非放射性有毒金属	(160)
----------------	---------

第六章 治疗人体放射性同位素中毒的基本原则和建议	(163)
--------------------------------	---------

结语	(173)
----------	---------

参考文献	(174)
------------	---------

前 言

从机体内加速排出放射性物质这一问题的提出，发生在人类实际应用天然放射性元素之后不久。1929年，马特兰德（H.S. Martland）和汉弗莱斯（R.E. Humphries）^[372]报告了人体放射性物质中毒的首批病例。几乎同时就开始了对这些同位素从机体内加速排出的尝试^[217, 268, 289, 339, 481]。这里所谈的是指那些明显亲骨性的 Ra^{226} 和其他天然放射性元素。因此，卡奇（A. Catsch）^[256]指出，从机体内加速排出放射性物质的首要原则是力图影响骨组织的代谢，即所谓“脱矿物质作用”，促进沉积在骨骼内的放射性物质的移出。

以加速排出放射性同位素为目的的作用于代谢过程的原则，以后被广泛地应用到机体其他类型物质的代谢方面。

在获得人工放射性同位素之后，特别是美帝国主义在日本使用原子武器以后，加速排出放射性物质这一问题的意义显著增加了。对这一问题的研究工作也更多了。

这个时期（1947年）中，取得相当大成就的是施图贝特（J. Schubert）^[440]利用柠檬酸锆加速排出放射性钠和钷。施图贝特认为，锆的作用是置换放射性金属。卡奇^[256]认为，柠檬酸锆作用的特点在于非同位素的稀释作用。

因此，柠檬酸锆的应用就成为加速排出放射性同位素的新的原则基础——用载体稀释放射性同位素。

柠檬酸锆仅对几种放射性同位素有轻微的加速排出作用，因此疗效较好的各种螯合剂出现后，柠檬酸锆就失去了治疗价值。可是，同位素稀释原则的研究却一直持续到现在，尤其是对于象放射性锶那样的暂时还未找到高效螯合剂的同位素更是如此。

由于各种螯合剂的应用，使加速排出放射性同位素的研究进入了一个新的阶段。卡奇^[256]指出，络合剂络合金属这个基本原则首先是凯蒂（S.S. Kety）（1942年）提出的^[345]，他提议

用柠檬酸钠治疗铅中毒。但是,柠檬酸钠的效果并不大。因此,直到采用EDTA时才在促排金属上取得显著的成绩。按卡奇^[256]说法,首先阐明EDTA生物学作用的是戴科霍夫(H.Dyckerhoff)等人(1942年)^[284]。EDTA能影响血中的钙含量是1950年波波维奇(A.Popovici)^[415]发现的。研究EDTA化学性质的功绩应属于施瓦曾巴克(H.Schwarzenbach)^[444]。这些研究结果为EDTA加速排出各种放射性同位素的实验提供了依据。许多作者几乎同时(1951—1952年)不约而同地报告了EDTA对从机体内排出 Y^{90} , Ce^{144} , Pu^{239} 和Pb的良好效果^[76, 224, 226, 296]。在很长的时期内,EDTA是临床上使用的唯一的螯合剂。其后的成就是利用二乙三胺五醋酸(DTPA)加速排出放射性金属时获得的^[239]。DTPA比EDTA的促排效果好,而且作用范围广。以后又获得一些新的螯合剂,现在已有排出各种放射性同位素的多种制剂。但是,加速排出某些放射性物质的有效螯合剂迄今尚未找到。卡奇^[256]认为,这样的螯合剂将来也未必能找到。因此,在寻找新螯合剂的同时,应该探讨从机体内加速排出放射性物质的其他方法。

第一章 放射性物质在机体内的代谢和毒理学

放射性物质的人体途径

放射性同位素能够随空气经肺入体，藉污染的水和食物经胃肠道入体，经过皮肤伤口和擦伤、灼伤的创面入体，甚至也可经过健康皮肤入体。

一般情况下，放射性同位素主要是经呼吸道入体。但是就人体吸收放射性物质的途径而言，肺则次于胃肠道。这是因为污染外界环境的微粒直径多大于10微米，这样大小的粒子几乎都滞留在鼻咽部（不能进入肺），而转入胃肠道。进入呼吸器官的放射性物质的50%左右在一小时以内就进入胃和肠^[261]。直径小于10微米的放射性粒子沉积于气管和大支气管，它们将随纤毛上皮的运动而向上移动，然后随着被嚥下的痰液而入胃肠道。只有直径小于5微米的粒子方能进入肺中^[112]。直径小于0.5微米的粒子很容易进入肺中，但很少在肺中滞留。进入细支气管和肺泡的同位素，部分沉积在肺组织，部分进入血液^[237]。

可见，放射性物质经呼吸道进入机体时，胃肠道的吸收率是入体多少的决定性因素。但是，很多种放射性同位素的毒性在经呼吸道入体时比经口入体要大得多，这是因为很多同位素在肺的吸收率比在胃肠道的吸收率高得多，而且一些不易吸收的放射性同位素（铍、钷、镅、钆等等）在肺的滞留时间比胃肠道长得多^[173]。所以，虽然就放射性物质的吸收而言，肺的作用较小，但是放射性物质从呼吸道入体应当看作是较为危险的途径。

当对食物和水源缺乏必要的放射性监测时，大量的放射性物质可能随饮食进入机体。例如，马绍尔群岛居民在氢弹爆炸后24小时内进入胃肠道的裂变产物达3毫居里^[258]。

一般说来，放射性物质经伤口和灼伤表面吸收入体的意义不

大，除非生产中发生的刺伤会造成大量的放射性同位素入体。放射性同位素很少经健康皮肤吸收。

放射性同位素在机体内的吸收和分布

早已证明，放射性同位素的吸收率随入体途径的不同而不同：经伤口和呼吸道入体时吸收率很高，而通过健康皮肤的吸收率最低。

此外，放射性同位素的各种化合物的溶解度对吸收率也有影响。一般说来，放射性同位素的氧化物比其易溶性化合物不易吸收。

铀(钚)裂变产物(多种放射性同位素的混合物)的吸收率，取决于组成它的各种放射性元素的吸收率。铀的长寿命裂变产物，经大鼠胃肠道的吸收率为11%^[171]。

比基尼岛核爆炸形成的年龄为一个月的落下灰，经胃肠道的吸收率为10%^[262]。与胃肠道的吸收情况不同，经肺的吸收率较高，但也因裂变产物的溶解度不同而异。大鼠吸入铀的长寿命裂变产物后的总吸收量(包括胃肠道的吸收在内)为通过动物呼吸道的空气中放射性的20%^[134]。

放射性同位素经胃肠道的吸收率取决于该元素的物理化学性质，尤其是其溶解度。铀和钚之类的元素多以难溶的氧化物形式出现，因此它们很少被吸收。而锶和钡的氧化物的溶解度很高，很容易吸收入血。碘也多为易溶性化合物，其吸收率几乎为100%。但是，钇和稀土元素的易溶性化合物的吸收率却很低——不超过0.1%^[142]，这证明消化道对各种元素的吸收是有选择性的。

为什么会有这种选择性呢？原因在于胃肠道易于吸收机体所必需的元素。例如，属于门捷列夫周期表第Ⅰ族和第Ⅱ族的元素——钠、钾、镁和钙就属于这类元素，和这些元素化学性质相近的铷、铯、锶、钡、镭也易经胃肠道吸收。此类元素还有许多。而机体没有的元素，如钇、锆、铌、钽族元素等等，胃肠道吸收很少。

这种选择性的吸收作用仅见于胃肠道，而肺则并非如此，因

为肺有另外的构造和功能。因此，那些在胃肠道难以吸收的元素经肺吸收却相当好。其吸收率均不低于吸入量的25%^[63]。据谢缅诺夫等人的资料^[173]，肺对同位素的易溶性化合物的吸收率更高。 Cs^{137} 和 Sr^{90} 经肺的吸收率达100%；那些在肠道不易吸收的同位素（ Ce^{144} ， Y^{91} ， Zr^{95} ， Nb^{95} ， Ru^{106} ）经肺的吸收率也达50—60%。但肺的吸收速度却比肠道慢。

放射性同位素进入血和淋巴液后，依已知的规律分布于全身各组织。在这些规律的研究方面，莫斯卡列夫^[115]，依里因^[70]，哈密尔顿（J.G.Hamilton）^[320]，扎库金斯基（Д.И.Закутинский）^[62]，库良德斯卡娅（Э.Б.Курляндская）^[105]等人做出了很大的贡献。

已经证明，那些毒理学意义最大的同位素大都蓄积于骨骼、肝脏和甲状腺，而其他元素则较均匀地分布于各器官和组织。据此，将放射性同位素依其分布分为几个类型。第一种类型是显著亲骨性的放射性元素——锶、钡、铯（柠檬酸盐）、锆。这类元素还可进一步分为两个小组，第一小组中有锶、钡、钙和镭。它们比较均匀的分布在骨骼的无机质部分。第二小组的元素（钇、铪和锆），由于胶体的吸附作用而沉积于骨骼的有机质部分。莫斯卡列夫^[115]指出，放射性同位素在骨骼内的微分布特点在很大程度上取决于其原子价：原子价越高的元素在骨骼的聚集越缓慢。

第二种类型的元素是亲肝性的。镧族元素和铪（硝酸盐）属于这一类。这些元素主要蓄积在网状内皮系统：肝脏（60%），脾脏、骨髓和骨骼（25%）。由于这些同位素很快地从肝脏排出且部分地转入骨骼，所以这种分布类型逐渐变成了“亲骨型”分布。

第三种类型叫做均匀分布的类型，铯、铊、钨、钋、铷属于这种类型。这些元素的分布其实并不均匀，其中有些元素大部分蓄积在骨骼（铊），另一些元素较多的蓄积于肌肉（铯、铷），还有的元素是亲肾的（钨）。由于这个缘故，莫斯卡列夫^[129]

把铯列入“亲肌肉”的元素。

具有特殊地位的是放射性碘，它选择性地聚集在甲状腺。

各种放射性同位素在机体内的分布差异怎么解释呢？这种差异是由于它们的物理化学性质决定的。入体的放射性物质与血液和组织的各种成分发生相互作用，其结果形成溶解度不同的各种化合物，其中也有放射性胶体，它们被巨噬细胞和网状内皮细胞吞噬，进而蓄积在网状内皮系统的器官内。水解作用对放射性元素在器官和组织中的特殊分布和蓄积具有重要作用^[62]。

此外，莫斯卡列夫还指出了元素的原子价与其分布的关系。他发现，一价阳离子（锂、钠、钾、铷、铯）在体内呈平均分布；二价阳离子（铍、钙、锶、钡、镭）主要蓄积于骨骼；三价和四价阳离子（镧、铈、铈、钍、钍、钍）主要蓄积于肝脏；五价、六价和七价的元素（氯、氟、溴、铋、碲、钨、铼）或均匀分布，或主要蓄积于肾脏。

放射性物质无论通过什么途径入体，它们在体内的分布都遵循这一规律性，即与其入体形式（混合物形式或单个的形式）无关^[408]。放射性物质在体内的分布与同位素的纯度和入体数量——示踪量或中毒量——无关，在后种情况下放射性物质在体内蓄积量较少^[171, 172]。

小鼠吸入年龄为65小时的铀裂变产物气溶胶后1小时，入体的放射性物质绝大部分见于胃肠道，肺内存留量比胃肠道低3倍，少量的放射性见于骨骼、肝脏、血液和甲状腺。脏器的最大放射性比度（或称比活性——译者注）见于呼吸系统和甲状腺^[261]。大鼠和人体的实验也获得类似的结果。

当吸入铀、钚裂变产物的氧化物后，它们在体内的分布情况如下：经过10分钟，肺43%，骨骼3%；第4天时，肺56%，骨骼7%。若给予可溶形式的裂变产物（气管插管注入氯化物），则骨骼的蓄积量明显增加，达35%（第4天），肺内放射性存留量的减少也变快，第4天仅存40%，而不是56%^[445]。大鼠吸入铀的长寿命裂变产物后，呼吸道中最初滞留量平均为吸入量的

16.5%，经过15—30分钟，肝脏含吸入量的0.5%，股骨为0.24%，胃肠道为26.8%^[134]。

铀裂变产物经口摄入后，在各个器官中的蓄积量比吸入后明显的少，尤其是最初几天^[61]。

年龄81天的裂变产物，以任何途径（除静脉注射外）给狗注入后，均选择性的蓄积于骨骼，其余各组织的存留量仅为骨骼存留量的1/90—1/200^[408]。

放射性物质的毒性和生物学作用

首先必须指出，放射性物质进入机体的途径不仅决定着吸收率的多少，而且决定着被机体吸收的放射性同位素的种类。放射性物质在体内的最初沉积器官也因入体途径而定，而最初沉积器官的照射可能在很大程度上决定了内照射放射病临床表现的特点。

影响核裂变产物中某些同位素损伤作用的主要因素有：混合裂片中该同位素的含量；它在体内的吸收率(%)；半衰期($T_{1/2}$)；关键器官中的蓄积量；关键器官的辐射敏感性和生理学作用；辐射类型；从机体排泄的速度。符合下列情况的同位素危害性大：在混合裂片中该同位素含量较高、易被机体吸收、在关键器官中蓄积量很多且比放射性高、从关键器官排出缓慢而且有很长的物理半衰期。众所周知， α 辐射体较 β 辐射体危害性大， β 辐射体又较 γ 辐射体致伤作用强。在 α 和 β 辐射体中，其辐射粒子能量大者危害性大。此外，某些同位素在放射性衰变时不是立即变成稳定的元素，而是生成一系列的子代放射性核素，这些同位素的毒性也较大。

应该指出，目前尚不能考虑到每个放射性同位素的所有特性而做出全面的毒理学评价。

可是，某些著作已经指出，新鲜裂变产物中对人体危害性最大的是碘的同位素。马绍尔群岛居民甲状腺遭受碘的各种放射性同位素的照射剂量为150拉德^[262]。年龄为100天以内的裂变产物进入机体后的关键器官是甲状腺^[860]。

较晚期的裂变产物中是铯的各种放射性同位素，因为它在裂变产物中的相对含量不断增高。

放射性物质内照射所致的放射病有某些特点。首先，放射性物质入体后最初沉积处局部组织所受的照射在发病机理上是有一定作用的。也就是说，吸入放射性物质时，呼吸道、肺和胃肠道所受的照射；经口摄入放射性物质后，消化道所受的照射在发病机理上有一定作用。内照射放射病因入体放射性物质的数量和同位素成分不同，而分为急性、亚急性和慢性三种类型。

少量的放射性物质进入身体后不会引起放射病，但因放射性物质的长期作用会造成各种后患：性欲减退，生育能力和乳腺功能障碍，子代生活能力减弱，发生肿瘤，寿命缩短，早衰^[33, 62, 184]。鉴于有发生恶性肿瘤这样的严重后果，就需要特别注意防止放射性物质进入体内。然而，在现实条件下，放射性物质有可能大量地进入机体，这是有例证的。日本“福龙丸”渔船的无线电收发报员在落下灰降落该船后第207天死亡，在他的骨骼、肝脏和其他器官中发现的放射性达1微居里/克体重或更多些^[162, 348]，这样的剂量在动物可引起肿瘤^[358]。

据扎库金斯基^[61]的资料，静脉注射铀裂变产物0.5毫居里/公斤体重（0.5微居里/克体重）的动物在第215—290天可发生肿瘤。铀裂变产物作用于动物的远期后果，是发生骨肉瘤、白血病、肝脏肿瘤、内分泌腺肿瘤、垂体腺瘤、胃肠和乳腺肿瘤等等^[183]。卢尼（W.B.Looney）^[367]和沙弗罗诺夫（Е.И.Сафронов）^[161]曾报告过镭和新钍在人体内污染所引起的骨肉瘤。

斯特列里卓娃（В.Н.Стрельцова）和莫斯卡列夫^[181]曾用 Sr^{89} 和 Sr^{90} 诱发动物肿瘤。短寿命的同位素—— Ba^{140} 和 Y^{90} ——也能引起骨肉瘤^[181]。在亲肝性同位素（ Ce^{144} ， Pm^{147} ）的作用下，也曾引起骨肉瘤。铀的长寿命裂变产物引起大鼠和家兔发生骨肉瘤的最低剂量是0.1—1微居里/克^[136]。

Ra^{226} 和 I^{131} 能引起人体的粒细胞性白血病^[212, 272, 367]；