

实验毒理学手册

(环 分 册)

原子能出版社

Uranium · Plutonium · Transplutonic Elements

Handbook of Experimental Pharmacology

Heffter-Heubner New Series

XXX

Editors

H.C.Hodge J.N.Stannard J.B.Hursh

Springer-Verlag Berlin. Heidelberg. New York, 1973

铀、钚、超钚元素

实验毒理学手册

(钚分册)

[美] H.C.霍奇 J.N.斯坦纳德

J.B.赫什 著

吴德昌 王仁芝 叶常青
阎效珊 龚治芬 译

吴德昌 阎效珊 校

原子能出版社出版

(北京2108信箱)

北京印刷一厂印刷

(北京西便门)

新华书店北京发行所发行·新华书店经售

☆

开本850×1168¹/₃₂·印张51¹/₂·字数374千字

198年 月第一版·198年 月第一次印刷

印数1—2000·统一书号:15175·488

定价:2.30元

内 容 简 介

本书较全面地论述了铀的理化特性、生物体内的代谢、生物效应、人体内污染的促排措施、卫生防护标准的生物学基础、生物样品中铀含量的监测技术以及与铀的工业卫生和保健物理有关的知识。书中还专门论述了铀的吸入危害及从肺中促排的措施。

本书可供从事放射卫生学、放射毒理学的科研、教学工作者、保健物理工作者及有关的职业病临床工作者参考。

出版说明

本书译自《Uranium · Plutonium · Transplutonic Elements-Handbook of Experimental Pharmacology - Heffter - Heubner New Series XXXVI》。

原书内容丰富，图表文字并茂，篇幅较大。为方便读者起见，该书中译本分铀、钚、超钚三个分册出版，即铀、钚、超钚元素实验毒理学手册(铀分册)；铀、钚、超钚元素实验毒理学手册(钚分册)；铀、钚、超钚元素实验毒理学手册(超钚分册)。特此敬告。

前 言

J. N. Stannard

本分册的八个篇章要把钷同位素的生物医学资料的发展和现状给药理学家-毒理学家提供一个总的看法。钷的同位素是用得最多数量上最为重要的人工锕系元素。虽然本部分远远不能完全包括近二十多年来发展的程度,但应当对将来的预计和当前正在大力研究的领域论述清楚。目的是与铀及超钷元素分册一样,提供当时许多先驱者在此领域内完成其最有意义工作的有关历史情况,对几种同位素代谢行径的基本问题,现今所了解的机制和保健物理及工业医学处理的某些更实用的问题,做一定深度的综述。

幸好最近已有几种关于钷的内容广泛的专题论文集,它们都特别强调了钷的放射生物学问题。本书从其中的一些章节中引用了不少的资料。但上述专著与本手册的目的并不完全一致,我们相信不必要的重复是很少的。

第一章和第五章主要着眼于历史,然而第一章的一部分是研究的方向。第二章叙述了钷同位素的溶液化学和生物化学最明显的特点及其与生物医学问题的关系。第三章主要叙述钷在骨骼中沉积的化学、物理和生物学等问题,以及沉积后的效应,其中相当详细地论述了骨中 α 粒子的剂量学和钷的 α 粒子产生骨肉瘤高发生率的机制的现在观点,并对钷进入骨骼的代谢和治疗方法的现状作一般的概述。由Bair及其同事所著的第四章虽然重点涉及“软组织中的钷”,但特别强调吸入的问题。该章对钷吸进体内或通过其他途径到达肺部或辅助呼吸结构的所有工作做了比较全面的总结,特别强调了我们的关于钷是肺部致癌因子的想法和资料。

第五章是已故Langham博士的主要工作。我们的确幸运,他和Healy博士从历史的角度出发,对需要建立钷的内照射标准做

了认真的考虑。虽然该章只直接适用于钚这个核素，但对建立一种新的毒性很高但可得量少的因子的照射标准所需的步骤和原理也提供了某些有价值的见解。

第六章和七章更多地围绕着工业类型核设施内及其周围钚的测定和控制问题。第七章包括防止和处理钚污染和如华盛顿州里奇兰的汉福特工厂当前的经验等细节，并且有说服力地提醒人们，随着钚使用量的不断增加，外照射和达到临界体积的可能性问题是越来越重要了。还介绍了美国超铀元素登记处的机构和作用，并大略提到将来几十年内废物处理和环境问题的估计。

本分册最后一章概述了钚对环境的实际和潜在的污染。虽然根据重量来说数量是小的，但由于钚的高毒性和将来可能增加许多和不同的来源，所以对钚的生物学和医学方面引起越来越多的兴趣和关注。此章简短地综述了过去主要的工作，其中回顾了第一个生产钚设施的建立，钚同位素和在环境中最常被讨论的放射性核素（如铯和碘的同位素）行径的比较以及现场实验和发生于格陵兰的图勒(Thule)，西班牙Paromeres的事故的非保密部分。对实验室和核现场的结果作了可能的比较。

这里顺便强调了在此领域内药理学家-毒理学家可能起的作用，这在过去却被其他学科的代表所承担了。由于核能在工业、生物学和医学中应用的增长，看来越来越明显地至少是毒理学方面的问题需要受到专业的药理学家-毒理学家的重视。为什么把有些已知为最毒的物质继续更久地摒弃于传统的毒理学范围之外呢？

[王仁芝译]

目 录

前言	1
第一章 钚的生物学方面(发现, 发展和展望)	1
I. 引言	1
II. 钚的一般毒理学	2
III. 钚的生物学资料的进展	6
IV. 钚的新用途	13
V. 总结	15
参考文献	17
第二章 钚的化学及物理性质	20
I. 引言	20
II. 钚及其化合物	22
III. 钚的溶液化学	29
IV. 钚与蛋白质和其他生物物质的相互作用	41
参考文献	50
第三章 亲骨性元素钚在机体内的分布、排出与效应	54
I. 引言	54
II. ^{239}Pu 的代谢(特别是骨中的代谢)	57
III. 钚的其它同位素	106
IV. 钚-239在骨骼中分布的模型	112
V. 钚在骨内的结合	136
VI. 与骨特别有关的 α 剂量学的理论和方法	140
VII. 钚-239在骨骼内沉积所致辐射剂量的测定	164
VIII. 骨骼中沉积钚-239的效应	176
IX. 骨内沉积钚的排出	201
X. 总结	218
参考文献	221
第四章 软组织中的钚(重点论述呼吸道)	244

I. 引言	244
II. 吸入铀的转归	247
III. 铀粒子与细胞的相互作用	275
IV. 吸入铀的生物效应	282
V. 肺铀的加速排出	314
参考文献	318

第五章 铀的最大容许体负荷量和铀的最大容许

浓度: 生物学的依据和发展史	324
I. 引言	324
II. 1943年以前的辐射防护标准	325
III. 铀的职业性防护标准(1943—1946)	328
IV. 铀的职业性防护标准(1946—1950)	335
V. 铀的防护标准(1950—1971)	339
VI. 当前的情况(1971)	351
参考文献	352
第五章的补遗	355

第六章 铀的生物检验

I. 引言	357
II. 常规监测取样的范围与频度	358
III. 样品的收集与前处理	358
IV. 铀的放射化学	360
V. 铀的分离程序	361
VI. 放射性测量	367
VII. 生物检验数据的解释	374
参考文献	377

第七章 铀的工业卫生, 保健物理和有关的方面

I. 引言	381
II. 对铀摄入的防护	384
III. 铀对人体的污染	398
IV. 铀污染人员的处理	409

V. 美国的超铀元素登记处	411
VI. 临界防护	413
VII. 外照射的防护	414
VIII. 钚在体内沉积的经验总结	422
IX. 对钚的环境防护	424
附录 A	431
参考文献	451
第八章 环境中的钚	457
I. 引言	457
II. 钚向生物圈释放的方式	458
III. 钚的局部污染	460
IV. 对钚污染的生态学和全球环境的考虑	468
V. 总结	478
参考文献	480

第一章 钚的生物学方面 (发现,发展和展望)^①

J. N. Stannard

I. 引 言

大概在元素周期表中还没有一个元素能和钚有相似地发现、发展、制造以及仅在一代人(30年)的时间内就被应用了的传奇篇章。铀及其同位素和它们的子体产物,如镭和氡,已在人类历史上出现几十年之久了。人们知道自然界中存在铀并用于工业的时间要比知道它具有放射性和它成为引人注目的重要的元素早很多。与此相反,在30年代末期,在Meitner、Bohr、Irene Joliet - Curie 和剑桥大学Cavendish实验室工作者的心目中,钚的存在仅仅是一个理论上的可能性。直到1941年2月23日的晚上,Seaborg和他的同事才分离出微量的 $^{238}_{94}\text{Pu}$,同年3月28日又得到了0.5 μg 的 $^{239}_{94}\text{Pu}$ (到第二年此元素才被命名为“钚”)。在钚被发现的同时就发现了这个元素在热中子的作用下能进行核裂变反应,同时出于军事目的就开始致力于大量生产。以后的经过大家都很熟悉就无须多说了;仅需指出的是,到1946年夏季就可得到以公斤计的钚,而现在所谈到的则以万公斤计。

如果钚的传奇故事的结尾只是军事应用的话,那么本手册的钚分册就会大大地失去其意义和缩短不少篇幅。但是钚的主要用

^① 此工作部分受美国原子能委员会和罗彻斯特大学的 AT(11-1)3490号合同的支持,并由 UR-3490-116号委派任务。

途是发展核电站以及在工业和医学中不断增加的其他用途。据 Seaborg (1969) 估计, 美国到1980年以前将要使用 $20000 \text{ kg } ^{239} \text{Pu}$, 1980—1990和1990—2000两个十年间将相应为 60000 kg 和 80000 kg 。在此同时, 供空间飞船能量和其他用途的短半衰期同位素 $^{238} \text{Pu}$ 在1970—1980年为 $10-20 \text{ kg}$, 1980—1990年为 100 kg , 而目前基本是空白的医学应用要在1980—1990年为 5 kg , 1990—2000年达到几千公斤。即使上述这些估计都错了, 毫无疑问, 我们已经并将继续拥有很大数量的钚。为此, 了解钚的生物医学效应, 操作和管理方法以及避免钚对人和环境的有害作用, 都是必要的。这些知识显然是在现代药理学家-毒理学家以及放射生物学家和保健物理学家的范围内的, 本书也正是为这些工作者编写的。

II. 钚的一般毒理学

现在已经习惯地将钚归为“人所知道的毒性最大的元素”。从一般意义上来说, 这可能确实是对的。根据单位质量或单位放射性可能产生的效应, 本手册第三分册所讨论的超钚元素的毒性可能超过钚的毒性。在元素周期表最后的其他放射性元素从单位蓄积量的某些生物效应上, 其毒性将仅次于甚至超过钚。但是这些元素预计都不会达到上述钚的数量。所以, 如果把放射源可能有的数量作为危害性的组成部分来考虑, 那么不论钚是否被证明对人是最毒的元素, 钚在放射性重元素中占有中心的位置。

在生物学和医学中最受瞩目的钚的同位素 $^{238} \text{Pu}$ 和 $^{239} \text{Pu}$ (第二和第三章将讨论钚的其它同位素以及有关 $^{238} \text{Pu}$ 和 $^{239} \text{Pu}$ 的细节) 的生物效应即使不是全部, 也绝大部分是由于在体内衰变时所放出的 α 粒子所致。 $1 \text{ Ci } ^{239} \text{Pu}$ 的质量为 16.28 g , $1 \text{ Ci } ^{238} \text{Pu}$ 的质量是 57.5 mg 。体内蓄积量为 $\mu \text{ Ci}$ 时就会产生急性毒性效应。我们对钚所最关心的是长期生物效应, 在每克组织中含有 $n \text{ Ci}$ 时就可能发生。所以, 对药理学家、毒理学家所熟悉的化学型毒性可能很少发生。但单位质量钚的完全新型的某种类型和某种程度

的化学毒性是可能存在的，因为其效应显然是属于化学性质的。钷与天然铀的区别是清楚的（铀是本手册第一分册的题目）。但钷的化学性质，正如本书描述其他元素那样，在决定钷在组织和器官的分布及在组织和细胞内的微观分布中起着决定的作用，这种分布又决定了最终的生物效应，这在开始研究钷和其他超铀元素时，对分布影响生物效应程度的估计是很不足的。所以，虽然要考虑的效应主要是辐射效应^①，但这些化学参数，如原子价，聚合现象以及有无络合物等，对效应都是很重要的。这样，钷和其他超铀元素的效应与从外照射源或化学性质很不同的放射性同位素研究推论出的已明确确定的辐射效应一般来说差别很大。

紧接本章之后要较详细地叙述那些直接影响生物医学效应的钷的化学和物理性质。在第三章中将进一步论述那些特别与钷在骨骼中蓄积和存留有关的化学、物理性质。

早已发现，由静脉注入的钷大部分蓄积于骨骼并牢固地结合在那里。根据这个事实，估计钷和镭在骨骼中的行径类似。从宏观和定性的意义上说，这种类似是成立的。但是随着工作的深入，就认清了这种类似只是宏观的，钷这一亲骨性元素代表了一类元素，它们在骨骼中的行径与镭很不相同。镭进入矿物质相（羟基磷灰石）主要与钙进行交换，而钷则通过包括与有机配位基的相互作用在内的较为复杂的途径进入骨骼，和钙基本上没有简单的交换作用。蓄积的时间如果较长，其最后结果和镭一样是产生骨肉瘤，但是其过程的细节和伴随的次发现象是很不同的和独特的。为此，在第三章中将详细地论述钷这样一个“亲骨性元素”的行径（即代谢）及效应。

还注意到了钷与铀的区别。Neuman 及其同事（Neuman 和 Neuman, 1948; Neuman 等, 1949a, 1949b）早年的工作已查明

① 不要以为这个说明意味着在分布和排泄的化学性质以外就没有化学的效应了。有渐多的事实使研究者们认为单纯的辐射剂量可能不足以说明沉积于体内放射性核素的全部效应。但是，上面所说的化学效应如果的确起作用，现在对这种化学效应的类型和大小的确还是不了解的。此外，如第七章所述，大量的钷也存在着外照射问题。

铀是和骨骼晶体中的钙进行交换，这已在本手册第一分册中讨论过了。铀的这种交换过程可能与镭不很相同 (Forman, 1971)，但与钷的差别就更明显。

很早就发现钷在胃肠道中的吸收非常少。钷同位素由胃肠道进入血液部分的公认的数字为 3×10^{-5} ，而镭的数字是0.3 (国际放射防护委员会第2号出版物，1959，以下均写ICRP)。所以，钷与镭或铀又很不相同，通过食物或水进入体内的量是无足轻重的。只是通过刺伤和吸入气溶胶形式的钷可能是职业和环境照射的途径，在以后的章节中指明还会有些例外的途径。

已经花费了很大的努力描述和了解钷吸入后的代谢和它对肺、淋巴结、骨骼及其他组织的生物效应。这些工作总结于第四章中，重点是钷，特别是吸入的钷在软组织中的行径和效应。

可以有把握地说，迄今为止我们未曾^①记载过一例生物学效应明确地是由钷在人体内沉积而引起的。这主要反映了自从发现钷以后对工作人员和环境的防护，防止钷进入人体和生物圈而在物力和人力上所采取的有预见性的、工程技术上的巨大的努力。的确曾发生过钷照射的事故，这主要是由于钷着火 (钷是易燃的物质)，临界事故，“折箭”事故 (后面还要叙述) 以及这种元素以极小量的但又是不可避免地进入放射性工作者的环境中和特别是空中核试验以更小的数量进入生物圈而引起的。但是至今为止，没有一个受照射者体内钷的蓄积量能产生急性毒性，预计也不会象镭在人体那样最后产生骨肉瘤的增多。

但是，如果由于有了上述这些幸运的事实就减少对钷的注意以及对钷的研究和监护这是极不现实的。使人产生骨肉瘤和其他癌症所需的时间现已接近。有理由相信，体内的蓄积量很低是不足以在正常寿限内发生癌症的，我们可能看不到因目前钷的照射而引起的任何病例。即使我们是如此幸运，从第二次世界大战或近二十年来的照射中都未出现过钷的病例，但由于钷用量的增加

① 原文为 recorded (记载)，疑有误。——译者注

和预计更多的非军事应用，几率会告诉我们迟早会在人们中出现某些生物效应。本部分后面的章节将总结我们现有的经验并提出将来的可能性(第三、四、七章)。

第六章提出了确定钚在人体内沉积量的方法(“生物检验”)，第五章生动地叙述了如何由看来不充分的生物学资料，用敏锐的科学的直觉和对工人、人群及环境保护的关切而建立和采用的防护标准，这些标准与现在那些根据许多资料得出的标准是类似的。

在结束钚毒理学一般介绍之前，还需要注意剂量学的问题。放射生物学工作者和保健物理工作者用拉德(rad¹，相当于每克组织吸收100尔格的能量)、伦琴(X射线或 γ 射线照射量的单位，为每千克干燥空气 2.58×10^{-4} / 库仑、雷姆(拉德或伦琴对人或哺乳动物的剂量当量)作为辐射量的标准单位，用居里(3.7×10^{10} dps)和它的倍数及其分单位^①作为放射性强度的标准命名。

在这里或许更需要说明的是，在我们所工作的领域与通常的药理学及毒理学中对剂量和剂量学的看法是不同的。对经典的药理学和毒理学研究者来说，通常是满足于知道所给的药物或化学物质的量和途径，的确这就是他们所关心的问题，但对辐射毒理学而言，这仅仅是个开端。要计算任何有可能发生作用部位的辐射量。这常常意味着对一个“紧要器官”或一个“靶器官”的剂量。有时(如在第三章剂量学一节中所描述的那样)，它甚至意味着对一个特定的细胞结构或甚至是亚细胞结构的剂量。当存在着一个以上的潜在“紧要器官”时，则应多次计算这种剂量。这种“微剂量学”在毒理学的很多领域中则仅仅是开始，例如，应考虑在某些紧要界面处的浓度，而不是注入或食入的药量。虽然辐射测量仪器的敏感性和定位的能力显然是能满足要求和可能的，本手册的读者要以展望的眼光看待下面几章中对某些这种已知的尚不完整的数量而发出的惋惜。我们的确是幸运的，尽管在某些细

^① 未入门的药理学家-毒理学家能在它处如Lapp和Andrew编著的教科书或入门的放射学的论文中找到这些单位更详细的定义。

节上有些限制,我们能够对靶结构给出相当多的剂量数字。经典的毒理学家在仔细阅读这些章节时会发现这些现象是有趣和有启示的。

III. 铀的生物医学资料的进展

本分册的后面几章将主要涉及到铀这个元素的代谢和生物效应的资料和概念的现状。在许多方面,这些资料发展的历史是独特的(和大量钍的资料及其他超铀元素在一起)。显然,这对了解当前的工作是恰当和需要的。其他章节只描述所发现的资料,而不涉及研究组织或其背景。为此,对铀的生物医学资料的发展作一个简短的概述是必要的。

A. 早年开始的工作

由原子弹计划生产了这种新的放射性物质,在决定进行原子弹计划的同时就认识到铀可能具有生物医学上的危害性。1942年12月2日完成了首次自持链锁反应后,就迫切需要铀的生物医学资料了。许多详细的附有日期的资料见Langham和Healy所写的关于铀的最大容许浓度和铀在体内最大容许负荷量一章(第五章)。

许多早年的工作主要涉及外照射源的生物效应。重点放在那些“新”的特性上,也就是反应堆辐射(慢中子、快中子加上 γ 辐射), β 粒子的辐射和上述的“可耐受”范围内剂量的效应。必须了解蓄积于体内的核素,特别是裂变产物的效应,以及铀本身的效应。本文不打算总结上述的任一研究,因为文献中各种综述很多。(1947年9月发表的放射学杂志“铀规划”特刊的总结文章中可见到全面的概括,详细可见文献索引。)

由于研究计划早期所能得到的铀量非常少和所有此类工作的高度保密,早期的工作只能用小动物进行,参加研究的工作人员也是少数。铀的首次生物学研究是在伯克利的加利福尼亚大学辐射实验室,在Joseph Hamilton博士及其助手的指导下进行的。早年的报告是“内部”文件或通信,但是这些资料现在可从解密

的文件 (Hamilton, 1944; Scott 等, 1945; Crowley, Lanz, Scott 和 Hamilton, 1946) 和以后又发表的上述工作组的文章 (Scott 等, 1948, 1949; Copp, Axelrod 和 Hamilton, 1947; 以及 Hamilton, 1947, 1948) 中看到。

这些工作主要是在钷研究规划的保健部门主持下进行的, 它是芝加哥大学冶金实验机构的一部分。早期的实验很快就说明静脉注入的钷大部分进入骨骼, 至少对大鼠是这样, 并宣布钷的危害性与镭相似。

B. “钷研究规划”年

当能得到较大量钷时, 其他实验室也开始钷的代谢和效应的生物医学研究。在芝加哥, 洛斯阿拉莫斯, 罗彻斯特和橡树岭克林顿实验室进行了各种研究^①。钷确实是一种“亲骨性元素”的事实早就容易地被肯定了下来 (Langham, 1946; Van Middle - sworth 1947; R.D.Finkle, 1946)。详细的叙述见第三章, 与辐射防护有关的部分见第五章。不久, 实验就扩大到与人的照射更能联系起来的许多种动物和不同的进入途径, 这些将在第三章内详述。芝加哥的工作报告包含了钷与其它放射性核素, 特别是镭和锶的比较 (Brues 等, 1946; Lisco 等, 1947)。罗彻斯特的报告比较了钷和镭以及另外一种非亲骨性的 α 辐射体——钋。

考虑到钷的相对能量和半衰期, 根据能量预计钷的毒性低于镭, 所提出的相对毒性系数为50 (见第五章中 Langham 和 Healy 的计算)。但实际情况却非常不同。作为产生骨肉瘤的致癌因子 (也作为许多其他效应的结局) 钷比镭的毒性大很多。在亲骨性元素钷的章节中 (第三章) 对了解这一机制的重要性进行了讨论。在第五章将说明它在确定辐射防护规定中的意义。

① “钷规划”正式包括芝加哥大学 (冶金实验室), 加利福尼亚大学, 田纳西州橡树岭附近的克林顿实验室和马里兰州贝塞斯达的国家肿瘤研究所的工作。其他地点的工作, 如罗彻斯特、哥伦比亚、洛斯阿拉莫斯都是曼哈顿地区的其他部门。但在此讨论中未做这种区分, 因为我们所考虑的是钷规划年的发展。

C. 犹他研究规划

在上述报告中，大多数与钷的效应有较密切关系的资料都来自小的啮齿动物，虽然在某些急性研究中也用一些狗做实验，当然这一工作当时还具有战时时间紧迫的特点。由于上述原因，还因为钷规划研究尤其需要把工作明显地集中在长期效应上，于是在当时新成立的美国原子能委员会的支持下，在五十年代早期就开始了一种新的研究途径。这就是用长寿命的动物，在一个相当宽的剂量范围内，对几种亲骨性核素组织全面观察指标的比较。这个计划在盐湖城犹他大学的解剖系进行，用小猎犬为实验对象，剂量为一次静脉注射。这种实验所需的费用和长期延续的组织工作，只有在政府某一部门的特别关注和经济资助下才能成功地完成这样一个计划。但这些较大的国立实验所离开了本题，至少部分如此。于是就产生了在和平时期支持生物医学研究的一个新想法，建议完全通过与大学签订合同来进行工作。我相信这是对待特殊的物质进行一次独特的长期研究而签订的第一次合同^①。

另外一个新的特点是从几乎所有有兴趣的实验室请专家组成指导小组设计实验。这个亲切地被认为是“奠基人”的小组和犹他大学负责的研究工作者合作制订每个阶段要做的工作。他们在工作中一直保持着密切的接触，正如在第20次年会的工作那样，“奠基人”起了积极的作用(Stover和Jee, 1972)。从这个小组举办的几次关键性会议(Mays, Jee和Lloyd, 1969; Stover和Jee, 1972)和下面各章广泛引用他们的工作来看，这种特殊的工作方式是成功的。所有工作者的耐心和献身精神值得特别的表扬，因为这种类型的研究中获得每次新的资料都要付出昂贵的代价。随着时光的消逝，科研工作很可能失去吸引力，并且要对在设计中估计不到的流行病和设计错误有充分的理解。但是，看来在显示小剂

^① 相类似的研究有本手册第一分册描述的在罗彻斯特进行的二氧化铀长期吸入的研究，在加利福尼亚的Davis对外照射和裂变产物的研究以及其他几项最近开始的研究。但是，犹他规划是第一个新组织起来的一项很大的特别任务。