

# 医学参考报

## 放射医学与防护频道

### Radiological Medicine and Protection

Number 06

#### 执行主编介绍



李蓉 教授

博士生导师，第三军医大学全军复合伤研究所副所长。主持国家及军队重大科技专项，国家自然科学基金等课题多项。发表交流论文70余篇，主编参编了《放射卫生学》等专著、国家级教材14部，国家标准3部。获全军“育才银奖”、军队优秀专业技术人才岗位津贴。任中国毒理学会放射毒理专业委员会副主任委员，中华预防医学会放射卫生学常务委员，中华放射医学与防护杂志编委等职。任国家核应急救援技术支持中心（三医大）副主任，重庆市卫生局辐射应急组组长，重庆市环境保护局和市卫生局放射防护和放射职业病项目评审专家，重庆市政府应急办辐射事故处理组专家，重庆市公安局反恐防范专家等。

#### 导读

放射医学与防护学频道  
换届会议发言稿

2版

贫铀对环境的污染及常用去污方法

3版

铀促排整合剂的研究进展

4版

铀对神经行为功能的影响及机制研究

5版

铀对大西洋鲑的早期毒性研究

6版

贫铀对骨骼的毒性及机制研究

7版

贫铀对分子、细胞及组织的异物代谢酶的影响

8版

## 吸入贫铀粉尘的肺灌洗技术研究进展

第三军医大学全军复合伤研究所 李蓉 张颖 郝玉徽

贫铀武器在自1991海湾战争以来的多次战争中使用的范围很广。贫铀（depleted uranium, DU）是<sup>235</sup>U丰度低于0.711%的铀，因贫铀合金具有密度大（19.3g/cm<sup>3</sup>）、硬度高、韧性好的特点，是制造贫铀弹和贫铀装甲的理想材料。目前已有包括台湾在内的20多个国家和地区拥有贫铀武器。吸入粉尘被认为战时贫铀暴露的主要方式，本文主要阐述吸入贫铀粉尘的途径、危害及救治的研究进展。

### 一、贫铀粉尘进入机体的途径

遭受贫铀武器袭击或突发事故情况，贫铀的重金属化学毒性与放射性毒性可以通过以下几方面的损伤途径而起作用：（1）经呼吸道吸入。不溶性贫铀沉积在肺内长期滞留。此途径在战场上是大多数人主要接触方式。（2）经伤口污染和贫铀弹碎片击中滞留在体内。（3）经消化道吸收。（4）通过皮肤吸收的剂量很小，一般认为不太重要。（5）经胎盘从母体进入胎儿，或通过乳汁进入婴儿。其中吸入粉尘是主要和最有意暴露途径。

### 二、贫铀粉尘的特性

贫铀进入人体，以铀金属碎片和铀氧化物的形式（氧化物形成在撞击坚固目标之后），主要的氧化物形式有U<sub>3</sub>O<sub>8</sub>、UO<sub>2</sub>、UO<sub>3</sub>，这三种铀氧化物为相对难溶性，在体液中溶解缓慢（UO<sub>3</sub>为几周、U<sub>3</sub>O<sub>8</sub>和UO<sub>2</sub>为几年）。依据溶解性分为F（UF<sub>6</sub>）、M（UO<sub>3</sub>）、S（剩余两种）三类，U<sub>3</sub>O<sub>8</sub>的类别居于M和S之间，也可以化为M类。在体液中溶解为铀酰离子，体内和生物分子结合。铀吸入血后被携带分布于身体各组织和器官，一旦吸收，将和碳酸氢盐、柠檬酸盐、蛋白质形成可溶性化合物。

### 三、吸入贫铀粉尘对呼吸道的危害

研究表明吸入贫铀粉尘对成年动物的肺部、肾脏等有负面影响。大剂量下，肾脏是急性化学毒性的靶器官，可产生潜在致命的肾小管坏死。贫铀粉尘中的水溶性微粒在局部溶解后吸收较快，而肺泡表面的难溶性微粒，有的长期滞留局部，有的进入淋巴结。急性暴露情况下，DU气溶胶通过呼吸道进入肺部，大量巨噬细胞、炎症细胞浸润，间质纤维包裹，形成结节，严重者出现肺脓肿、肺出血甚至严重支气管炎。长期积存在肺组织内的DU微粒则形成辐射病灶，可导致支气管上皮增生、化生，肺组织和肺淋巴结纤维增生，并发肺出血、感染、炎症、萎陷等病变。贫铀对肺的损害主要由于电离辐射所致，对肾脏的损害则主要是铀的化学毒性作用所致。

对贫铀暴露进行了流行病学调查。吸入DU沉积在体内可导致癌症发生率增加。研究表明DU暴露量最高的是在战场，可能导致肺癌的死亡率为1/1,000；当乘坐车辆被DU穿甲弹击中后，吸入DU粒子可能使致死率增高2倍。Stokinger等研究报告，10只犬长期吸入UO<sub>2</sub>粉尘的浓度为5mg/m<sup>3</sup>，吸入5年后，淋巴结和肺组织有局部组织坏死和纤维化，1只犬发生肺肿瘤，2只发生肺癌；另4只犬观察到癌前病变。杨陟华等研究发现DU致人支气管上皮细胞（BEP2D）发生恶性转化，70多种基因表达水平明显改变。Carolyne等研究了贫铀粒子作用于BEP2D可使其恶性转化，出现了有意义的染色体不稳定性改变。贫铀通过长时间暴露后的DNA断裂机制发挥对支气管的致癌作用。

### 四、吸入贫铀粉尘的救治进展

#### 1. 大容量肺部灌洗

大容量肺灌洗术（Whole lung lavage, WLL）以前被称作支气

管肺泡灌洗，是在全身麻醉状态下行双腔气管插管，通过肺部灌洗清除吸入粉尘、炎症细胞、细胞因子、免疫反应产物和异物等，达到治疗肺部疾病的目的。在

一些机体条件如肺泡空间内有可清除的聚积的目标物质时，WLL技术有很大的有效性，如类脂性肺炎有重要的临床改善。同时，在降低占有性疾病的危险方面，WLL用于减少尘肺的粉尘负担，虽然会因为尘肺顺应性的降低而并发肺水肿，但大部分洗出的是巨噬细胞和被吞噬的硅尘。在治疗的安全性方面，虽然在细节方面有多多样性，但是治疗本质是左右肺的完全分隔，在全麻以及双腔气管插管下，给予一侧肺纯氧通气，另一侧用大量37℃左右的生理盐水灌洗，直到可移动性物质洗出肺部。主流观点是两肺安全和可靠分离是确保实施WLL安全和有效性的关键因素。

对WLL用于清除肺部放射性物质适应症的研究不断发展。WLL可用于清除在核突发事件中吸入肺部的非溶解性放射性物质。文献报道较多的是对吸入氧化铀后的全肺灌洗，但铀的理化性质和钚相似，只是低毒性的核素，可以用对吸入钚后的肺部灌洗技术作为借鉴。实行WLL被认为对吸入钚的氧化物是一个切实可行的治疗选择，也具有被用于治疗吸入其他难溶性放射性物质的潜在可能。对WLL应用清除肺部放射性物质的适应症，一般认为，如果30天以内，肺部剂量达6 Gy-Eq以上时，应该使用WLL进行治疗，可避免产生确定性效应；当肺部剂量当量负担较低时，在多个案例的基础上，应该仔细考虑WLL减少随机性效应的危险。如伍德推荐仅仅阻止发生确定性效应和肺剂量在几周内超过5Sv的情况下才考虑应用WLL；迪安教授推荐放射性核素摄入量超过年摄入量限值的情况下应用WLL。俄罗斯也发现了一些证据，表明人体慢性暴露吸入钚，累积到高剂量后，出现了随机性效应。这和曼哈顿工程中的洛斯阿拉莫斯工作人员50年之久的研究结果是相反的，因为这些工人多是单次吸入，而非长期慢性摄入。另外，WLL是原子机构应急计划中的一部分，且在突发事件的应急计划中，应该阐述哪些情况下必须实施WLL。

事故后开始实施肺灌洗的时间，迪安推荐在3d后灌洗，以留出支气管纤毛将污染物从上呼吸道清除的时间。欧洲的医生也支持倾向于留出2d，以确保肺泡巨噬细胞有充足的时间摄取氧化钚。但Sanders引用其在大鼠方面的研究，阐述应该在暴露后第1天就去去除气管、支气管和细支气管上的污染物。Pflege等发现比格犬洗肺最好的时间是在0、8和16d。然而，Nolibe显示对狒狒在第1天灌洗，犬在第2天灌洗，其有效性几乎没有差异。Sander研究显示巨噬细胞吞噬最多的是在第1-5天之间，通过洗肺去除钚的有效性随吸入时间的增加而降低。钚的沉积量大时，这种降低更迅速，这种效果可能与肺受到的辐射剂量有关。Ellender等发现给仓鼠洗肺开始时间，在暴露后一周，一个月或六个月都没有显著差异，但仓鼠摄入放射性物质的水平不会影响巨噬细胞功能。若发生了辐射损伤，巨噬细胞活性降低，可能因WLL的时间延迟，导致吸收剂量增加所致。开始进行WLL的最优时间需要进一步评价摄取程度和剂量，所以

下转第2版 ▶

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

## 放射医学与防护学频道换届会议发言稿

尊敬的吴祖泽院士、马力文主编、魏可道教授,各位专家大家早上好!

非常高兴参加放射医学与防护学频道第一届编委会换届会议。谢谢马教授的邀请!见到许多老专家、老朋友,非常激动!结识新朋友,向专家们学习,与大家交流沟通的机会,我和报社的安海波、毕赢非常珍惜这个机会!在此就说说与报纸相关的那些事。我说两件事。

### 一、祝贺、表彰、感谢

此次成立第二届编委会,编委会共计69名编委,其中主编1名,副主编6名,常务编委18名,编委42名,名誉主编2名;第二届编委会专家委员会共计19名,主任委员1名,副主任委员2名,委员15名。基本符合报社《频道管理办法规定》,此次换届有效。祝贺第二届编委会、专家委员会成立!祝贺专家们当选!

放射医学与防护主要是研究电离辐射对人体引起的放射性损伤及其治疗和防护的应用性学科,它是核工业和辐射技术发展的需要。我国放射医学与防护已建立了一支传承开拓的队伍。4年半前,按照报社的要求,我们在广泛征求听取有关专家意见后,聘请马力文教授做放射医学与防护频道第一届编委会主编,报社与马教授共同协商,组建了专家委员会和编委会。时间过的真快,今天我们召开换届会议了。放射医学与防护频道出刊已经4年5个月了,联结了无数位同道、同行的情分和友谊,实现了许多梦想。

一份报纸做了4年多,遵循国际化、专业化、信息多元化的原则,传播了大量有价值的信息,讨论无数焦点和难点问题,办出了特色,实在不容易!实在让人感叹!

在马力文主编的带领下,自2012年3月创刊,截止到2016年7月份共出版26期,刊出文章534篇,其中专家原创文章92篇,解读文章442篇,总字数约603200字,平均每期文章20篇,约2万字。影响因子在2.137~59.558之间。解读6个月内的文章约323篇。专家点评5篇。发行了75000份。19位专家做过执行主编。

从以上这些数字可以看出,通过马力文主编和她的团队坚持不懈的努力奉献,辛勤耕耘劳作,开拓进取,为放射医学与防护同道的科研、教学、临床等提供了大量实用、有价值、无可替代的信息。他们把报纸办的实用、有活力,深受同行们的认可和好评!经常听到报社编辑部汇报,说尉可道、贾廷珍等专家委员会成员言传身教,

积极主动做了大量的工作。马力文主编,频道张照辉主任用工作之余加班加点、认真仔细、踏踏实实的完成报纸的编辑、审核工作。2013年频道获报社评选的优秀频道。马主编在医院没有经济支持的情况下,想了很多办法,给我们创造了这次开会的机会,每件事都让我深受感动。我代表报社对您们作出的成绩表示感谢!对您们兢兢业业的工作精神表示深深的敬佩!谢谢大家把报纸办的如此精彩、如此提气、如此引人瞩目!

### 二、沟通、交流、希望

1、2015年5月报社已经开通了网站,网站的作用主要是宣传、交流。报社所属的各频道均可使用。

2、报社网站实行会员制,现正免费注册读者会员,注册成为读者会员后可免费网上阅读报纸。现在线上,可阅读2014、2015年全年、2016年上半年各频道刊出的报纸内容。

3、现已有16个频道开设了微信平台。

4、国家新闻广电总局每年不定期的举办采编人员的培训,报社将分期分批安排各频道编辑部人员参加,培训考试合格可获得采编证和记者证。已有21个频道的23位编辑参加了培训,并获得了采编资格证。

5、关于广告的刊登,编辑稿酬,报社按照国家的法律法规制定了《广告刊登暂行规定》和《稿酬暂行规定》。

在互联网时代的今天,人们从各种渠道通过不同方式,几乎可以获取任何信息,但他们都代替不了医学参考报放射医学与防护频道这种唯一性、不可复制的专业珍品学术报刊。希望新一届编委会在马力文主编的领导下,按照读者和市场需求,各自承担自己的工作、职责,团结协作,把报纸办成洞察放射医学与防护学发展的慧眼,培养人才的摇篮,成为广大医务工作者的良师益友,民众健康的知识来源,为人民群众健康做点实事,使我们的报纸越办越好!

祝在座的各位身体健康!万事如意!

谢谢大家!

周赞

2016年8月26日

### ◀ 上接第1版

推断吸入难溶性铀的氧化物,开始WLL的最优时间是摄入后第4天。

肺部灌洗的时间间隔,以及洗肺效果,不同物种有差异。Nolibe等发现在1-56天的时间内,对比格犬和狒狒几次洗肺的间隔为3~14天。他们发现第一次洗肺可去除25%的氧化铀,5次洗肺对犬可去除总量的40%,对狒狒可去除50%;洗肺超过8次,价值不大。在人类的案例中发现右肺灌洗2次,左肺灌洗1次,可去除13%的污染物质。然而,气溶胶部分是可溶性的,也可用螯合剂DTPA去除超过17%的铀。切尔诺贝利事故的报告表明,治疗性支气管肺灌洗可以清除大部分沉积在肺泡巨噬细胞中的放射性粉尘。Sanders等发现大鼠在暴露后16天内重复灌洗可减少放射性粉尘。作为指南,考虑Nolibe和Sanders的工作,推荐在16天的时间内大约灌洗5次。一个务实的方法是若灌洗回收液中铀含量减少可以持续灌洗;当显示铀不再能被去除的时候应当停止灌洗。灌洗的间隔和实施的总次数应该是由灌洗条件、舒适度和患者的耐受与否来决定。

尽管对并发症也有报道,但WLL对尘肺治疗的安全性已得到广泛认可。虽然肺灌洗可使肺顺应性降低,肺泡表面活性物质丢失,但仍是一种相对无损伤的技术。Hunber等以犬作实验,用生理盐水灌洗犬肺后取肺组织活检,可见轻微组织学变化,24小时逐渐恢复正常。徐州医学院胡国昌等对犬行大容量肺灌洗实验,光镜下可见肺泡毛细血管扩张、充血,间质和肺泡内水肿,局灶性肺不张,24~48小时恢复。由于大容量肺灌洗是在单肺通气的情况下,对另一侧肺施行灌洗治疗,改变了正常的肺通气环境,必然存在通气血流比例失调,容易引起低氧血症、肺漏水、心律

失常等一系列并发症,此外要使灌洗后的肺迅速恢复肺功能,为另一侧肺灌洗提供呼吸支持,需要在灌洗末行纯氧正压通气兼负压吸引,以减少低氧血症等不良反应的发生。伴随着WLL技术的不断成熟,术中术后并发症的发生率逐年下降。

### 2. 肺部促排剂的应用

国内朱茂祥等给大鼠气管内灌注不同剂量的贫铀粉尘后,发现大鼠免疫功能损伤;若采用吸入DU气溶胶染毒前3d至染毒后3d,腹腔注射二甲亚砜(DMSO)1.0ml/kg体重,连续7d,发现DMSO对肺内贫铀粉尘促排作用显著,可使肺铀含量降低为吸入量的20%,有效减少组织器官和体液铀的吸收沉积。C.Gervelas报道,可用雾化吸入DTPA的方式直接给予肺部促排剂,和全身给药相比,可以增加局部浓度,增强促排效果。吸入给药具有不需注射,可系统性给予小分子药物的潜力,在核事故情况下作为现场应急处理措施,非常方便。为改进吸入技术,他们将DTPA与消旋的亮氨酸、DPPC、碳酸氢铵(祛痰剂)结合,通过喷雾形成多孔微粒,从而使治疗更有利。这种优化粒子平均容积几何学直径大约4.5μm,类似于褶皱纸的形状。体外空气动力学评价显示,大约56%的微粒沉积在肺部,约27%在肺泡区域,与旋转式吸入器相比,肺部沉积率大大提高。对于铀污染的大鼠,肺部给予促排剂,可使铀随尿液排出量增加3倍,但铀在肺中的溶解度没有增加。

核技术的广泛应用,作为主要核材料的铀对人体危害不容忽视。研究铀及超铀元素的毒理及生物效意义极其重要。虽然铀的毒性已经得到了广泛关注并已进行了数十年的研究,但仍将是较长时间内关注的课题。

医学参考报		放射医学与防护频道											
理事长兼总编辑: 巴德年	社长: 魏海明	名誉主编: 吴祖泽	潘自强	张玉松	张庆	朱卫国	赵刚	赵超英	左雅慧				
副理事长: 曹雪涛等	副社长: 吕春雷	主编: 马力文		专家委员会主任委员: 尉可道									
理事会秘书长: 周赞	副社长: 周赞	副主编: 陈英	刘强	梁莉	刘芬菊	尚兵	专家委员会副主任委员: 贾廷珍	白光					
		常务编委:					委员:						
		陈红红	丁振华	郭国栋	江其生	金顺子	吕慧敏	傅宝华	龚守良	龚怡芬	姜恩海	李开宝	罗庆良
		吕玉民	李君利	李蓉	李连波	刘玉龙	冉新泽	施仲齐	粟永萍	童建	王洪复	王继先	王文学
		田梅	问清华	万玲	邢志伟	张照辉	朱国英	王桂林	杨业鹏	周湘艳	张淑兰		
		编委:						编辑部主任: 张照辉					
社址: 北京西城区红莲南路30号4层B0403		崔勇	曹宝山	高林峰	高玲	何玲		编辑部副主任: 曹宝山	廖京辉	宋娜玲			
邮编: 100055		鞠永健	金义光	刘福东	凌光华	李丹	刘鉴峰	编辑: 陈森	岳瑶	尹文净	张煜		
总机: 010-63265066		林智	廖京辉	马庆录	马国林	宁静	任福利	学术发展部主任: 梁莉					
		郭家龙	乌丽娅	王墨培	王嘉东	王治东	王志成	学术发展部副主任: 王墨培					
		魏伟奇	肖德涛	谢萍	肖宇	徐畅	姚波						
		余长林	余祖胤	杨文峰	尹再哲	岳瑶	张继勉						

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

## 贫铀对环境的污染及常用去污方法

第三军医大学全军复合伤研究所 曾一平 阳章友

### 专家介绍



曾一平 硕士

毕业于重庆大学化学专业,现就职于第三军医大学全军复合伤研究所,实验师。主要致力于石墨烯等纳米材料的新合成方法,修饰及生物学应用方面的研究工作。近年发表SCI论文数篇。

铀的原子序数为92,在环境中,贡献了低剂量的放射性。铀广泛存在于地壳、岩石、土壤和海水,它的天然浓度大约 $10^{-6}$  g/g,而在海水、植物和动物体内的浓度大约 $10^{-7}$  g/g。天然铀最常见两种丰富的同位素是 $^{235}\text{U}$ 和 $^{238}\text{U}$ ,它们的放射性半衰期为 $7 \times 10^8$ 年和 $4.4 \times 10^9$ 年,重要的特征是其毒性。实际上,在生态环境中,正4价和正6价是铀最常见的氧化态。

### 一、铀在环境中的自然存在

自然过程,如风和水侵蚀、溶解、沉淀以及火山,将使环境中的铀更多重新分配。工业上在特定场所将释放大量的铀,主要是铀尾矿堆,在水作用下释放到尾矿池,在空气中释放。而核燃料循环、铀转换、铀浓缩和燃料制备也会释放一部分铀于大气中。工业活动、铀矿开采、研磨、加工、磷矿、重金属矿开采和煤矿废物的不当处置均会导致铀沉积。

放射性重金属主要以三种方式存在于土壤:(1)吸附于矿物颗粒表面;(2)被腐殖质络合;(3)发生沉淀反应。因此,很多化学修复技术应用于被放射性物质污染土壤的修复。在自然界,铀一般作为氧化物,如橄榄绿沥青铀矿,主要成分为 $\text{U}_3\text{O}_8$ ;在土壤中,铀以代表性氧化态形式存在;在水中,则以碳酸铀酰复合物形式存在。铀在土壤中的迁移率依赖于土壤的性质(pH值,氧化-还原电位,络合阴离子浓度,土壤的多孔性,土壤颗粒的尺寸和吸附性能等)。土壤对铀的滞留可能是因为吸附、化学吸收、离子交换或者复合机制。络合和氧化还原反应控制了铀的迁移率。在土壤中,生物过程通过氧化还原反应将U(VI)(可溶)转变到U(IV)(不可溶)。生物过程可使铀于无机和有机配体形成络合反应。

一些化合物,像 $\text{UCl}_4$ 在水中被可分解为U(VI),在酸性溶液或机体内,含氧阳离子 $\text{UO}_2^{2+}$ ,主要以四价形式存在,六价化合物是最稳定的状态。在大多数土壤pH值范围内,U(VI)主要以水解的形式存在,U(IV)在还原状态是稳定和相对固定的。

### 二、贫铀对环境的危害

贫铀是天然铀加工过程的副产品。贫铀外辐射不是主要问题,只要贫铀没有进入体内,带来的危害并不大。一旦进入体内,贫铀具有潜在的化学和放射毒性,最主要的靶器官是肾脏和肺。毒性与溶解度紧密相关,溶解性越好的铀化合物,毒性越强。不溶解的铀化合物主要引起肺部毒性,而可溶的铀则更易引起全身毒性。

贫铀武器的生产和使用,在某种程度上破坏了人类生存环境的自然生态平衡。在贫铀弹爆炸之后,燃烧产生的铀氧化物及铀尘埃可以随火焰升到高空,形成越境传播,造成大面积贫铀污染;同时,也会沉降到地面,污染土壤、农作物、地面水及食物,进而通过食物链积累到人体内。爆炸后,大约70%~80%的弹头进入了地下。金属铀在环境中的氧化降解速度很慢,有报道称300g贫铀弹头全部降解为碎片需要至少500年时间,且 $^{238}\text{U}$ 的半衰期长达4.5亿年,未击中目标而钻入地下的弹头和爆炸后产生的大量碎片,降解后对地下水的潜在污染,是应关注的重要问题。

### 三、环境贫铀的去除方法之一——沉淀法

近年来,科学家们已经研究了化学技术、生物技术、电学方法等用于重金属污染的治理,最常用的方法为化学技术,如沉淀、膜透析、溶剂萃取、离子交换、吸附等。其中,沉淀法与吸附法是常用的两种方法。

沉淀法是最经典的一种重金属去除法。研究报道称很多微生物可通过形成结晶矿物的方式蓄积大量金属,有毒金属可与化学或酶解过程中产生的配体形成沉淀(配体有硫化物、碳酸盐、磷酸盐和草酸盐)。有研究细菌对铀的氧化还原过程。最近Xinjin Liang研究团队利用有机磷源,研究了一些酵母物种介导生物沉淀铀的能力,除单一有机磷可作为酵母的磷源外,主要通过铀磷酸盐生物矿形成,达到沉淀铀的目的,通过X射线衍射对矿化生物沉淀进行确认。此项研究为磷酸酶介导的生物沉淀将可溶解的金属物种转化成非溶性的矿物提供了可能性,达到去除铀及其他重金属离子的目的。

### 四、环境贫铀的去除方法之二——吸附法

对去除重金属离子,吸附法是高效率、易操作和较经济的方法。科学家们发

明了很多种吸附剂来去除铀离子,如无机氧化物、金属有机化合物等,但是这些吸附剂均无法抵抗酸性环境和电离辐射照射,直到碳材料的出现。Hussein Allaboun等利用海藻酸钠修饰的碳纳米管,戊二醛作为耦合剂, $\text{Ca}^{2+}$ 作为连接剂,合成了一种亲水/输水珠生物吸附剂,表征结果表明目标生物吸附剂成功合成。这种新的生物吸附剂是环境友好型材料,可吸附多种重金属离子,展现了较高的吸附性能,为铀的去除提供了新思路和新方向。由于碳纳米管的化学与机械稳定性及较大比表面积,受到较多注意。

F.Zare等提出了氢氧化银与多壁碳纳米管的复合纳米材料(AgOH-NPs-MWCNTs)对放射性铀的去除。表征结果确认复合材料的成功合成,去除铀的原理是在CTAB的存在下,铀与铬花青R发生络合作用,超声作用下,加速了吸附过程与质量转移过程。因其较大的表面积,AgOH-NPs-MWCNTs复合纳米材料适合定性定量地去除 $\text{UO}_2^{2+}$ 。通过中心合成设计对吸附参数进行了优化,最优吸附剂量为5mg,接触时间为10min,初始 $\text{UO}_2^{2+}$ 的浓度为2mg/L,初始铬花青R的浓度为8mg/L,且吸附动力学符合拟二级动力学方程与粒子扩散模型,平衡点数据也符合Freundlich模型。两个研究为碳纳米管在铀吸附方面提供了丰富数据。

石墨烯也是碳材料的一种,Wang等就提出了一种采用氨基化的氧化石墨烯水凝胶吸附氧化铀(VI)的方法,这种水凝胶吸附性能良好,可从各种水溶液中吸附氧化铀(VI)。根据朗格缪尔等温线计算,pH=6的情况下,氨基化的氧化石墨烯水凝胶的吸附力可达398.4 mg/g,吸附过程符合拟二级动力学方程。在模拟海水实验中,铀浓度可达ppb级别,但这种水凝胶展现了高效的选择性和吸附力,为吸附海水中的铀提供了可能。

重金属吸附剂的研究也取得了进步,由于很多吸附剂的亲水性质,在分离时复杂和耗时。氧化石墨烯的亲水性就会导致吸附剂分离的复杂化和高成本。基于磁性纳米颗粒( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )的磁性性质,合成方法简单及生物相容性好,被广泛应用于各个领域,外用磁铁提供了一种非常简单、有效的分离方法。在此基础上,Lili Chen研究小组提出了一步法合成氨基化磁性氧化石墨烯复合材料用于铀(VI)的去除。去除原理是复合物的形成在铀(VI)与复合材料上的含氧官能团/含氮官能团之间,且铀(VI)与含氮官能团之间的作用力强于与含氧官能团之间的作用力。复合材料的最大吸附能力是141.2mg/g,展现了高效的铀去除率。因其具有磁性,在外部磁场的作用下,可快速从水溶液中回收。所有结果显示氨基化磁性氧化石墨烯复合材料是具有应用前景的吸附剂。而Dingzhong Yuan的研究团队则在四氧化三铁磁性的基础上,提出了一种氨基功能化超顺磁性聚合物微球AO- $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{GMA-AA-MMA})$ 去除铀(VI)的方法。对合成的磁性吸附剂进行化学确认表征,对吸附过程中的pH值、接触时间、温度等条件进行优化后,最大吸附量可达200.5 mg/g,体现出较强的吸附能力,且在外部磁场作用下,吸附铀后易于分离。此外,解吸附研究表明氨基功能化超顺磁性聚合物微球可重复使用,循环5次后的吸附能力没有较大影响。

此外,科学家还研究出如壳聚糖、硅材料、银材料、聚4-乙烯基吡啶水凝胶、铁材料等作为吸附剂用于铀(VI)的去除。硅材料具有较高的比表面积,均一的疏松结构,较强的吸附能力,优秀的机械性能,因此受到越来越多的青睐。基于硅纳米材料具有较大的比表面积,较大的孔径尺寸,均一的孔结构,优秀的机械与热性能和高的吸附能力,硅纳米材料在重金属吸附方面也受到越来越多的关注。Leila Dolatyari研究小组利用硅的上述性质,基于氨基化硅分子筛SBA-15修饰的基础上,对水溶液中的铀(VI)进行去除;他们分别合成了N-propylsalicylaldimine与ethylenediamine-propylsalicylaldimine两种配体修饰的硅材料(简称为:SBA/SA和SBA/EnSA)从水溶液中固相萃取铀(VI)离子。热力学参数结果显示吸附过程

下转第4版

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

## 铀促排螯合剂的研究进展

【据《Advanced Drug Delivery Reviews》2015年8月报道】题: 铀促排螯合剂的研究进展 (作者 Elias Fattal 等)

### 一、载铁体螯合剂的研究进展

多年以来, 采用仿生化学的原则发现了多种基于微生物铁转运蛋白化学结构的高效载铁体螯合剂。该类化合物的分子中心存有螯合金属的多齿配体, 其中包括自然界中的三齿铁螯合剂、去铁内盐及其类似物、含邻苯二酚结构的肠菌素类似物, 以及最具螯合潜能的羟基吡啶酮类化合物。

由于三价铁与铜系元素结构上的相似, 去铁内盐以其优良的对铁螯合性能常常被用于合成新铜系元素螯合剂的化学母体。有文献报道一组带有三齿配体的去铁内盐化合物可有效减少醋酸铀二水合物在受污染小鼠肾脏中的分布。这些螯合剂中, 多聚醚修饰去铁内盐衍生物可显著增强铀的排出和减少肾中铀含量, 并且适度降低骨组织中的铀浓度, 但是这些化合物未进行更深入的临床研究。

在邻苯二酚类螯合剂家族中, 正四聚儿茶酚胺配位体 LICAM (C) 螯合剂是研究最多的分子。该化合物已经展示较强的对铀与磷酸三丁脂所形成的亲脂性复合物的促排活性。这一促排活性优势源于该螯合剂对铀的高亲和力。铜系元素与 LICAM (C) 所形成的螯合物在肾脏中并非是永久稳定的, 当生物体环境中 PH 小于 7 时, 该螯合物开始解离并影响促排效果。同时 LICAM (C) 很难对吸入性铀起到有效的促排作用, 因而其较难进入临床应用。

带有四配位基或八齿配体的羟基吡啶酮类化合物在动物模型中显示出对铀良好的螯合性能, 其中 Abergel 等合成的 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 与 5-LIO (Me-3,2-HOPO) 促排活性最好, 此外 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 还具有螯合并去除骨盐中铜系元素的潜能。在啮齿类动物铀中毒模型中, 通过注射羟基吡啶酮类促排剂, 已证实其可高效螯合动物体内铀。研究表明硝酸铀酰染毒动物后, 采用立即肌注 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 的方式可显著降低铀在肾脏及股骨中的滞留, 并提升尿液中铀含量。同时还发现如推迟 30 分钟给药, 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 将不能有效抑制铀在骨组织中的蓄积。此外, 当螯合剂给药浓度降低时, 体内配体与铀的比率随之降低, 最佳促排效果将受影响。

Choi 等采用  $^{14}\text{C}$  标记 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 的方式研究通过静脉、腹腔及口服给予 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 后, 其在小鼠及大鼠体内的分布与药代动力学情况。被放射性标记的化合物表现出无差异的迅速分布于两种动物体内的各个组织与器官中。在小鼠体内, 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 主要通过胆汁/粪便途径进行消除, 而大鼠通过粪便排泄该化合物的水平比较低。在接受静脉注射或腹腔内注射 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 后, 雄性小鼠通过肾脏可消除比雌性小鼠更大比例的  $^{14}\text{C}$  标记化合物。将其配制成含 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 的专有渗透促进剂后可显著提高该化合物的口服生物利用度。基于上述原因, 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 于 2014 年获美国 FDA 批准进入一期临床试验。

### 二、磷酸盐类螯合剂的研究进展

有机磷化合物如 1-羟基-1,1-二磷酸乙烷 (EHBP), 1-羟基亚乙基-1,1-二磷酸 (HEDP) 对铀具有高亲和力的螯合作用且已用于去除铀污染的研究。研究表明单次注射 HEDP 后可提高体内铀染毒大鼠存活率至 100%, 同时避免肾脏功能损害。小鼠口服 HEDP 后可有效减轻铀所至肾脏病变及其杀伤效果。对于经口腔进入体内的铀污染, 及时皮下注射 HEDP 可提高受污染小鼠存活率。

体内骨组织也是铀急性中毒时的靶器官, 铀可抑制软骨内的骨化作用, 但 HEDP 治疗急性铀暴露动物后可显著降低该抑制作用。HEDP 还可纠正由铀所致的促红细胞生成素生成功能障碍。对于硝酸

铀酰所造成的受损皮肤污染, 通过体内外应用 HEDP 可起到明显去污作用, 但如使用螯合剂局部冲洗受污染皮肤不彻底时, 铀与螯合剂所生成的络合物将扩散至深层皮肤并吸收入血液。

通过双磷酸配体修饰可建立起一系列该类化合物的衍生螯合剂。已有 23 个带有双磷酸修饰的对铀具有高亲和力的螯合剂被用于体内铀促排的研究。其中经 11 个配体修饰的衍生物可使体内铀从肾脏与骨中转移至肝脏, 从而使其在体内的分布发生巨大改变。然而, 这些化合物未进行更深入的临床研究。

### 三、杯环芳烃类螯合剂的研究进展

由于杯环芳烃类化合物可选择性地提取如尿液这类生物样本中微量的铀、钚、镅等铜系元素及其可对环境样品中放射性元素进行分析的原因, 该类化合物被应用于核工业中并将其视为优良的铜系元素螯合剂。

带有络合功能基团并具有弹性结构的杯芳烃可促进对铜系元素中心的结合。在所有进行测试的分子中, 对叔丁基杯芳烃可与铀形成一个非平面的六角双锥型配位化合物, 其对铀络合的特异选择性与亲和性显著大于羧基修饰的杯芳烃。

关于杯环芳烃类化合物毒性的报道比较少, 但有学者研究发现带有磺酸基团与糖基修饰的杯芳烃和杯芳烃具有相同水平的毒性。然而相较于带有磺酸基团的杯芳烃, 杯芳烃还未出现过高达 30% 溶血的个案报道。尽管 1,3,5-甲氧基-2,4,6-羧基甲氧基-对叔丁基杯芳烃对铀有较强去污能力, 但其经过羧基修饰后对生物体的毒性影响还未深入研究。此外 Elias Fatta 等研制了一种新型杯环芳烃的纳米乳剂用于去除铀对体表破损伤口皮肤的污染, 其清除铀对伤口的污染率可达 92% ~ 94%, 同时发现其螯合铀时不会造成对破损皮肤的刺激, 并且研究中也未发现其它副作用发生, 表明杯环芳烃类化合物在螯合去除铀污染方面有比较广泛的研究价值。

(第三军医大学全军复合伤研究所 刘晶报道)

◀ 上接第 3 版

是与负熵驱动的吉布斯自由能的变化。所有结果显示两种修饰后的硅材料展现了快速的吸附过程、合理的吸附能力。

Jun-Kai Gao 等通过将多巴胺嫁接到硅分子筛 SBA-15 上, 形成多孔硅 (DMS), 作为吸附剂去除 U (VI), 方法简单、温和和成本低廉。表征结果显示材料具有有序的介孔结构和大的比表面积, DMS 吸附铀是快速的, 且符合拟二级动力学方程, 吸附平衡时间为 20min, 吸附等温线与 Langmuir 模型拟合很好, 在 pH 值为 6 时, DMS 的最大吸附量为 196 mg/g。此外,  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  浓度、固-液比例对吸附过程影响较小。热力学参数显示吸附过程是放热和自发的, 所有的结果显示 DMS 可作为一个优秀的铀去除剂。

超声波对吸附速率及吸附数量有加速作用, 可引起高效的质量转移。在可听范围以上的频率 (2000 Hz 叫超声波) 常用于废水处理。声流加速了液体运动动能的转换, 有助于溶液中纳米颗粒的分散, 提高了吸附能力。F. Zare 团队一方面利用超

### 五、环境铀的去除方法之三——其他方法

声波提高和加速了氢氧化银纳米颗粒的形成过程, 制备出的纳米颗粒展现了优秀的机械稳定性和大的比表面积, 使其成为吸附放射性杂质的优秀吸附剂。另一方面, 相比传统的混合搅拌, 利用超声波在短时间内大大提高了放射性杂质去除效率 (从 60% 到 98%), 展现了优秀的吸附能力。

反应渗透墙修复技术已经成功地应用于受污染地下水的原位现场治疗, 具有以下优点: 装满的活性媒介可以吸收、降解或者沉淀各种各样的像污染羽流的污染物, 因此此项技术被认为是有效和经济的。

零价铁已经被广泛应用于重金属的去除和降解卤代碳氢化合物。零价铁纳米颗粒因增加了特定的表面积和活性位点, 改进了性能, 去除铀的机制: (1) 零价铁或二价铁还原 U (VI) 离子成微溶的  $\text{UO}_2$ , 然后沉淀在铁表面。(2) 物理或化学吸附 U (VI) 于铁的腐蚀产物。(3) 可能形成铀氧化物沉淀。另外, 零价铁纳米颗粒因本身磁性更易于团聚, 借助于碳或聚合物矩阵可防止团聚。Zi-Jie Li 团队提出了零价铁与石墨烯纳米复合物利用反应渗透墙修复技术去除铀的新观点。结果表明, 含有 24 ppm U (VI) 的水溶液可完全被零价铁纳米颗粒清理。最大吸附能力在 U (VI) 浓度达到 643 ppm 时, 去除效率为 100%; 当 U (VI) 浓度达到 714 ppm, 饱和吸附量为 8,173 mgU/g。因此, 零价铁与石墨烯纳米复合物可以作为铀等污染物强有力的吸附剂。

总之, 对于铀武器造成的污染治理还需要进一步的研究和分析, 尽管随着科学的进步, 研究发现了多种方式对铀污染进行改善与治理, 但是目前仅停留在实验研究阶段。如何最大限度地降低铀危害, 是下一步需要思考的首要问题。

## 铀对神经行为功能的影响及机制研究

【据《Toxicology》2015年11月报道】题:铀对神经行为功能的影响及机制研究(作者 Dinocourt C 等)

铀通过各种途径进入生物体内后,迅速进入血液循环并与血浆中的多种蛋白质结合,形成可溶性的铀复合物。铀复合物随着血流进入全身各个器官组织,如肾脏、肺脏、骨骼、大脑等部位,沉积在特定的区域从而损伤靶器官的结构和功能。急性铀暴露最容易引起肾脏的损伤。由于大脑血流丰富且代谢极为活跃,因此大脑也是铀沉积的偏好区域,从而引起大脑相应脑区的神经损伤,使机体产生行为学方面的功能障碍。

血脑屏障是血液中物质进入脑组织的必经之路。正常情况下,分子量较大或者有毒的化学物质难以通过血脑屏障而进入脑组织,因此血脑屏障的完整性是保证神经系统发挥正常功能的重要保证。铀可以在不损伤血脑屏障完整性的前提下进入脑组织。一般说来,经过吸入途径沾染铀后,铀可透过鼻腔粘膜层上皮进入局部微循环,然后到达、沉积于嗅球部位或渗入脑脊液、通过血脑屏障后直接进入脑组织。目前对于铀进入血脑屏障的机制尚不完全清楚。有研究认为铀在血循环中可能与其他一些金属离子转运蛋白如转铁蛋白、铁蛋白或二价金属 I 型转运体结合后进入该屏障,但是这些转运蛋白在脑内并不是平均分布的,也就是说铀不可能完全依赖这些转运蛋白而实现跨膜转运,应该还有其他的转运途径。在骨组织内,铀可与胎球蛋白 A 结合;铀是否也能以它进入其他组织的方式进入脑组织,还需要更多研究证实。

铀渗入血脑屏障后,即进入组织细胞间隙,最后再进入细胞,并主要分布于细胞核。在肾脏内,铀主要通过钠离子依赖性磷酸盐共转运体进入肾小管上皮细胞内。在脑神经元、星形胶质细胞和内皮细胞内分布的主要为 III 型钠离子-磷酸盐共转运体,而在肾小管上皮内分布的主要是 II 型转运体,这类转运体不在脑组织内表达,故而铀也不可能以这种方式进入神经细胞。因此,目前为止针对铀透过血脑屏障和进入脑细胞的具体机制还不十分清楚,但这些机制一旦明确,将极大地有助于铀神经毒性的解释和后续研究。

### 一、铀对人类神经行为学的影响

由于人类在社会活动中很少接触铀,因此这方面的流行病学(人群)

研究资料相对较少,因此结论也缺乏可信性。一项对铀加工工人的调查表明,吸入高浓度的铀可导致行为障碍,表现为抑郁、恐惧、行为和语言障碍。在对长期从事铀矿开采矿工的研究中,有结果表明因脑或神经系统肿瘤而导致的死亡与矿工累计受到的铀矿尘中放射性核素的量并无关联;同样,在从事核燃料加工的工人中,因脑或中枢神经系统肿瘤而引发的死亡与工人肺部接受的内照射剂量也没有剂量效应关系。

在战场上,贫铀弹的使用较为广泛。通过对参加海湾战争的退伍老兵的研究发现,神经系统肿瘤的发生率并没有明显升高。这些退伍军人中部分人曾受到过贫铀弹的袭击,从而导致铀从伤口进入体内或以弹片的方式存留在体内,这与其后发生的认知功能障碍有一定的关系。但是认知障碍也可由其他原因引起,比如战争本身的应激刺激(因战争本身可能引起应激综合症)。此外,添加在这些弹片中除了贫铀以外还有其他的重金属元素如铜、铁、锌等,它们都能损伤神经系统从而引发认知障碍。因此严格来讲,不能肯定这些退伍老兵的认知功能障碍与铀暴露有确切联系。因此以后对于流行病学的大型研究,应该采用更合适的取样方式和评价机制,而这些研究对象可以在核电站的工作人员或其周边的生活人群,从而明确铀对人体健康的影响。

### 二、铀对成年动物神经行为功能的影响及机制

目前研究多集中在动物实验水平观察铀对神经行为功能的影响。这部分的研究主要包括两大方向,即对成年个体和未成年(发育中)个体的铀暴露评价。

#### 1. 铀对成年动物神经行为功能的影响

对成年个体的研究发现,铀可以引起的神经行为障碍包括以下几个方面。(1)运动功能损伤。由于铀进入神经系统后分布较为广泛,因此影响面也比较大。铀作用于中枢运动神经元可导致运动功能受损,如铀吸入可导致猫或狗步态不稳及行为迟钝,大鼠哺乳和运动行为异常等;大量贫铀颗粒植入大鼠腓肠肌可能引起动作迟缓,听觉迟钝和交流减少;而通过铀注射,可引起大鼠的运动功能明显失调。当然,上述效应是在对动物给予高剂量铀的情况下观察到的,也就是具有一定的“量效关系”和“时效关系”,低剂量的铀则不会引发上述症状。此外,动物如大鼠对铀的反应性还具有性别差异,如雄

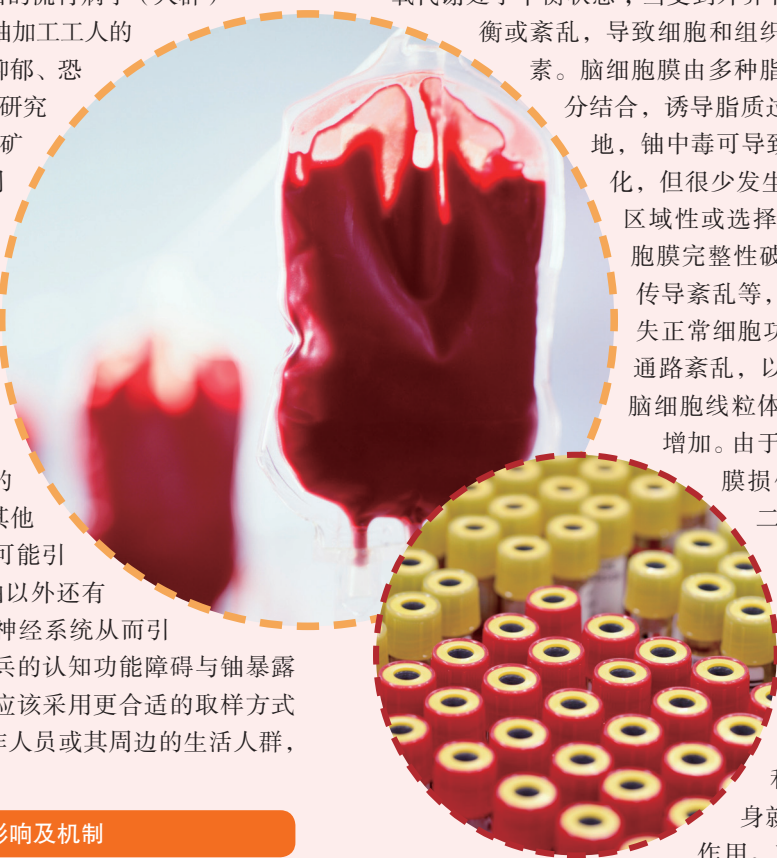
性大鼠可出现运动活力的明显增加,而在雌性大鼠却不明显,这可能与激素调节作用的差异有关。有研究者指出“下丘脑-垂体轴”可能参与了铀神经毒性的调节。(2)对“睡眠-觉醒周期”的影响。相关研究显示,铀暴露后一段时间主要引起快速动眼睡眠(REMS)失常进而使得睡眠-觉醒周期发生调节紊乱。REM的失常主要表现为REM(波段)数量(而非单个睡眠波段时间的延长)的增加,但总体上并未影响动物正常的昼夜节律。目前对REM失常的神经生理学机制还知之甚少,可能与“下丘脑-垂体轴”和糖皮质激素对睡眠的神经体液调节有关。整体来讲,铀对REM等神经生理学上的改变可导致其他神经效应,比如记忆功能受损。(3)对认知功能的影响。海马是负责认知功能的主要区域。研究发现浓缩铀不管通过各种沾染途径(注射、饮水、吸入或植入)均可以导致空间工作记忆的下降和焦虑。但在相同实验条件下,贫铀却没有对这种记忆或焦虑情绪产生任何影响。研究结果的差异可以解释为因在内嗅皮层区域活性氧和脂质过氧化调节的失衡。此外动物实验也从侧面证明铀可加重阿尔茨海默病。归根结底,铀对认知功能影响最主要的原因就是对海马区域神经元结构和功能的破坏作用。虽然铀具有放射毒性和化学毒性,但脑神经元对射线并不敏感,因此受到的损伤主要源于铀的化学毒性或重金属毒性。总之,铀对神经行为学的影响主要表现为受损的运动功能、睡眠-觉醒调节能力和认知功能三大方面。大量研究均为动物实验,涉及到铀的使用类型、时间和剂量等问题。动物间的个体差异也会影响对铀神经毒性的评价,对单独的铀毒性实验应该确定铀致毒的“剂量-效应”关系和“时间-效应”关系,即可引起相应神经行为障碍的剂量范围和时间范围。但可以肯定的是,浓缩铀比贫铀对神经行为学的影响更大,当达到一定的给药阈值后都可能出现上述神经行为方面的异常。

#### 2. 成年个体神经毒性的细胞分子机制

##### (1) 氧化应激途径

由于脑组织具有高氧化代谢率、高浓度多不饱和脂肪酸、低至中等水平的抗氧化酶和高铁离子浓度,因此对氧化损伤极为敏感。在正常脑组织内,活性氧代谢处于平衡状态;当受到外界有害因素的刺激时,活性氧代谢发生失衡或紊乱,导致细胞和组织的氧化应激损伤,铀就是一种有害因素。脑细胞膜由多种脂质成分组成,活性氧可与这些脂质成分结合,诱导脂质过氧化反应,引起细胞氧化损伤。一般地,铀中毒可导致脑皮质、小脑和内嗅皮层的脂质过氧化,但很少发生在海马,即铀导致的脂质过氧化具有区域性或选择性。这种细胞膜的损伤会引起后续细胞膜完整性破坏,如膜通透性和流动性增加,离子传导紊乱等,影响整个细胞的神经电生理活动,丧失正常细胞功能,如电信号传导异常,细胞内信号通路紊乱,以及细胞器损伤。有研究证明铀可引起脑细胞线粒体膜电位异常,膜损伤,导致膜通透性增加。由于线粒体是胞内活性氧产生的主要部位,膜损伤可引起大量活性氧进入胞质而引起二次氧化损伤,最终诱发细胞凋亡或坏死。当然细胞内有抗氧化系统来维持整个细胞的氧化还原状态和细胞正常的生理及生化功能。这个抗氧化系统内的主要物质是抗氧化酶,如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和谷胱甘肽还原酶(GR)。谷胱甘肽本身就对抗活性氧从而发挥抗氧化应激的作用。高浓度的贫铀暴露可引起皮质内糖皮质激素受体(GR)和GPX含量减少,海马内GR表达减少和小脑内GPX表达增加。尽管CAT和SOD活力在皮质层内无明显改变,但前者在小脑和海马内的表达水平明显增加;低剂量贫铀暴露可引起内嗅皮层内GPX和SOD基因表达增加,但其本身酶活力并未改变。相反,CAT基因表达无明显变化但其酶活力却有显著增强。因此不同剂量的铀暴露可诱发脑组织内抗氧化系统相关抗氧化酶活力不同程度的改变,再次证明了脑组织对氧化应激的高敏感性。NO在细胞内以自由基形式存在,具有高反应性,在细胞的氧化应激反应中发挥重要作用。低浓度的NO常常产生保护效应,而高浓度的NO多引起细胞损伤。有研究显示铀可引起NO组织内浓度及其相应信号通路的改变,铀暴露时间的长短和剂量的高低直接影响NO对神经细胞发挥保护效应还是毒性效应。贫铀和富集铀所引起的抗氧化酶活力的相反改变也可以用NO的这一机制来解释。

下转第6版 ▶



## 铀对大西洋鲑的早期毒性研究

【据《Bmc Genomics》2014年1月报道】题:铀对大西洋鲑的早期毒性研究(作者 Song Y 等) 通过基因微阵列及实时定量 PCR 研究了贫铀暴露后肝脏的转录应答。同时将血清因子、染色体损伤和转录应答结合,研究了高水平贫铀暴露下可能发生的生理变化。

铀(U)是铀系一种天然存在的重金属,通过发射 $\alpha$ 粒子衰变,从而表现出化学毒性和放射毒性。由于其发生裂变和释放能量的能力,铀通常作为燃料用于核反应堆或用于军事武器。铀通常是通过核燃料循环,如铀矿渣,铀矿和铀提炼,转化厂的污水排放和烟气排放等人类活动释放到水生环境中的。特别是铀尾矿,铀粉尘颗粒可以轻松通过沉淀而到地表水中。地表水的铀浓度为 $0.02\mu\text{g/L} \sim 3\text{mg/L}$ 之间,这与地质条件相关。铀可能积累在生物体的骨、肝和肾脏,但可能没有毒性生物放大的作用。在鱼中,例如大西洋鲑鱼和斑马鱼,铀已被证明在鳃、肝、脑和骨骼肌中积累。由于铀的化学毒性和放射毒性,铀作为单一的物质可能在生物体产生多种应激效应,从而使得随后的危害评估复杂化。天然铀有相对较低的放射性,通常通过富集过程获得更高百分比的放射性同位素 $^{235}\text{U}$ 。剩余的原料主要含有 $^{238}\text{U}$ ,被称为贫铀。贫铀的放射性很低,但是其化学毒性与天然铀相同。

因此本研究以大西洋鲑贫铀暴露为模型,研究铀的化学毒性。大西洋鲑暴露于与水生环境相一致的贫铀浓度(0.25、0.5、1 mg/L)。



研究结果显示暴露于0.25、0.5及1mg/L贫铀48h后,大西洋鲑肝脏基因表达分析分别鉴定出847个(579个上调表达,268个下调表达);891个(607个上调表达,684个下调表达);766(535个上调表达,231个下调表达)个差异表达的基因。在生物体内,这些差异表达基因与已知的基因本体功能相关,如前体代谢物和能量,碳水化合物的代谢过程和细胞稳定性。将这些差异表达基因与哺乳动物直系同源基因比对,进行基因调控网络和通路分析。结果显示,多种毒性机制包括线粒体功能障碍,氧化应激,细胞核受体信号和器官损伤,会受到不同浓度贫铀的影响。选取关键通路有代表性的基因,用实时定量PCR进一步验证,未发现明显红细胞微核生成。

该研究表明线粒体可能是铀化学毒性的主要靶标。诱导氧化应激以及氧化磷酸化解偶联可能是贫铀的主要作用方式。这些作用方式进一步导致下游的事件发生,比如细胞凋亡、DNA修复,缺氧以及免疫应答。该研究第一次通过系统分析研究了大西洋鲑暴露于贫铀的早期化学毒性。然而,该研究未发现生理变化。

(第三军医大学全军复合伤研究所 冉永红 报道)

### ◀ 上接第5版

总之,铀通过氧化应激反应诱导了脑细胞的氧化损伤。但这种损伤效应取决于暴露的时间和剂量,且各个脑区对铀的反应性也各有差异。

### (2) 神经递质途径

神经递质在神经细胞生理功能的调节方面具有重要作用,在所有的已被研究的神经递质中,乙酰胆碱(Ach)的生理作用很重要,同时也被研究得更为透彻。

#### ① 铀对胆碱能系统及神经行为功能的影响

乙酰胆碱是中枢神经系统内的重要神经递质,参与调节高级脑功能,如学习和记忆。同时乙酰胆碱也可引起非快速动眼睡眠向快速动眼睡眠或觉醒状态的转变。乙酰胆碱能神经元主要分布于皮质、海马和小脑部位,乙酰胆碱通过与位于突触后膜上的乙酰胆碱能受体(AchR)结合,调节运动和感觉神经元的功能。乙酰胆碱酯酶(AchE)位于突触间隙,可水解乙酰胆碱、控制乙酰胆碱与其受体的结合效率,从而精细调节运动或感觉功能。因此乙酰胆碱酯酶常常作为毒性评价的常用指标。铀进入神经系统发挥其化学毒性,可在某种程度上影响Ach、AchE和AchR的基因或蛋白的表达水平,还可影响负责乙酰胆碱的囊泡转运的相关蛋白的转录或翻译水平,最终导致乙酰胆碱调节功能失调。这种毒性效应同其引起的氧化应激反应一样,具有剂量和时间依赖性,即低浓度和高浓度的铀暴露可引起上述分子在基因或蛋白水平不平衡的表达变化,最终产生大小不一的毒性效应。此外因与海马相比,脑皮质对铀更敏感,损伤也最明显,如导致快速动眼睡眠数量的增加,运动和感觉功能失常,记忆功能减弱等。总之,铀可直接通过沉积于不同的脑区对乙酰胆碱能神经元产生损伤,也能间接地通过影响其他神经递质系统(如多巴胺能递质系统、 $\gamma$ -氨基丁酸能递质系统和谷氨酸能递质系统等)来发挥毒性效应。

#### ② 铀对单胺类物质的影响

最常见的单胺类神经递质包括多巴胺和5-羟色胺。多巴胺属于抑制性神经递质,可调节自主运动和姿势的协调性。5-羟色胺参与调节多种神经生理功能,如睡眠、饮食、认知、疼痛、焦虑和抑郁等。研究表明不同途径高或低的铀暴露,均可不同程度地影响在特定脑区(如皮质、纹状体海马和小脑)的单胺类神经递质的代谢,总体表现为单胺类递质合成的减少。随着铀暴露时间的推移,表现为慢性渐进性毒性效应。

#### ③ 对神经生理学特性的影响

海马是目前唯一被用于研究铀对神经生理学影响的脑区。铀进入海马后可改变突触传递效率,减少谷氨酸能神经递质的释放。这些改变可引起神经元兴奋性降低,突触可塑性减弱,影响突触正常的生理功能,造成认知功能障碍等。

### 三、铀对未成年动物神经行为功能的影响

与成熟大脑相比,未发育成熟的脑组织对铀的反应更加敏感,对铀具有更强的反应性。除了出现比成年动物更严重的神经行为症状外,还可引起环境适应能力、学习能力和探索能力等的下降,这可能与负责这些能力的相应脑区发生过度的脂质氧化有关,但诱发神经行为功能紊乱的具体机制还需要进一步研究。

当处于哺乳期或妊娠期的个体沾染铀后可对后代的身体发育和行为产生负面影响。对未成年大鼠(产后模型)进行铀染毒发现,大鼠可出现认知功能障碍,明显焦虑或抑郁等症状。这些病症的出现可能与铀所致海马内促/抗氧化系统调节的失衡,内嗅皮层内Ach表达水平的下降和AchE活力的降低有关。此外,铀也可干扰海马内相关神经网络电生理活动的同步化,最终引起认知、记忆等功能的弱化或缺失。总的来说,与成年大脑相比,铀对未发育成熟脑组织的影响更为广泛和深刻,对未成熟个体脑损伤的机制研究才刚刚起步。

总之,血循环中的铀复合物可透过血脑屏障进入脑组织,选择性沉积于各个脑区,主要是脑皮质、海马和小脑,发挥毒性效应。但目前为止,铀穿透血脑屏障和进入神经细胞的具体机制尚不明确。大部分铀的毒性评价均在动物体内进行,其神经毒性主要表现为运动、认知功能障碍和睡眠-觉醒周期异常。在细胞层面,铀可在基因和蛋白水平影响某些生物标志物的表达,但基因的表达和蛋白的表达不一定是正相关关系,说明铀可在转录和转录后水平影响相关酶或蛋白的表达。另外,未成熟大脑对贫铀的反应性比成熟大脑更强烈,因而受到的损伤也更为严重,但这方面的研究仍然比较有限。最后,由于铀在自然界低水平存在,因此有必要观察长期低水平铀暴露是否对人类健康产生影响,以及评价这种暴露的神经行为学影响。

(第三军医大学全军复合伤研究所 刘聪 报道)

## 放射性气体扩散区工人的铀内污染评估

【据《Radiation Protection Dosimetry》2016年4月报道】题:放射性气体扩散区工人的铀内污染评估(作者 Jeri L Anderson 等)

美国国家职业安全与卫生研究所对曾在铀浓缩工厂气体扩散区工作的29,303名工人进行了摄入量和器官吸收剂量的估算。获取了工人中58%的铀尿检数据(>600,000尿液样本),仪器记录提供了铀的含量和放射性浓度数据,并对可能受到内照射的工人体内铀的富集水平进行了估计。设施部门提供了工人们的数据,同时可用于研究工人的工作史。给定了生物测定的数据后,通过厂内工人的平均尿铀浓度估算出未记录的样本结果(占工人总量的33%)。利用厂内工人的平均比活度,可将测得含量转换为工人的24小时铀代谢率。假设铀的吸入形态为空气动力学直径为5微米的气溶胶,可对摄入量和器官吸收剂量进行计算。算得中值摄入量为每天0.31和0.74Bq不等;肺、骨面、红骨髓、肾、肝的中值器官吸收剂量分别为0.019到0.051、0.68到1.8、0.078到0.22、0.28到0.74、0.094到0.25毫戈瑞(mGy)。摄入量与器官吸收剂量的理论计算结果与生物测量的记录结果在量级上是相近的。

(第三军医大学全军复合伤研究所 卢丙慧 报道)

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

## 贫铀对骨骼的毒性及机制研究

【据《Toxicology Letters》2015年2月报道】题:贫铀对骨骼的毒性及机制研究(Arzuaga X等)

铀是自然界形成的放射性元素,主要存在于土壤中,其浓度可达2~3ppm;在水、植物、动物、食物和大气中也有一定分布。自然界的铀通常是由<sup>238</sup>U、<sup>235</sup>U和<sup>234</sup>U三种同位素组成的混合物,主要通过释放α粒子,少量的β和γ粒子而实现放射性衰变。

铀具有放射毒性和化学毒性,通过多种途径进入体内,可沉积于肾脏、骨骼、神经系统等组织器官,影响其正常的生理功能。食物和饮水是铀暴露的主要途径,但因铀在自然界广泛分布,人或动物可通过多种途径暴露于铀,比如摄食、吸入和皮肤污染。虽然各种暴露途径可摄入的铀含量很少,但铀一旦进入体内后可引起氧化反应,迅速与血液中的碳酸氢盐血浆蛋白如转运输蛋白和柠檬酸盐等形成可溶性的铀复合物。铀复合物迅速随着血流进入靶器官或通过泌尿系统排出体外。

研究表明铀主要蓄积在肾脏和骨组织。铀在骨组织的蓄积具有时间和剂量依赖性,即随着时间的延长蓄积量逐渐增加。铀的蓄积还与年龄有一定关系,通常越年幼的个体,骨组织中铀沉积率越高。有研究表明,铀在骨组织中的生物半减期为70~200天不等。因此,骨是铀长期蓄积的主要器官。在骨内铀主要分布在骨代谢活跃的部位,特别是软骨钙化区,通过干扰Ca<sup>2+</sup>离子代谢来影响骨形成。

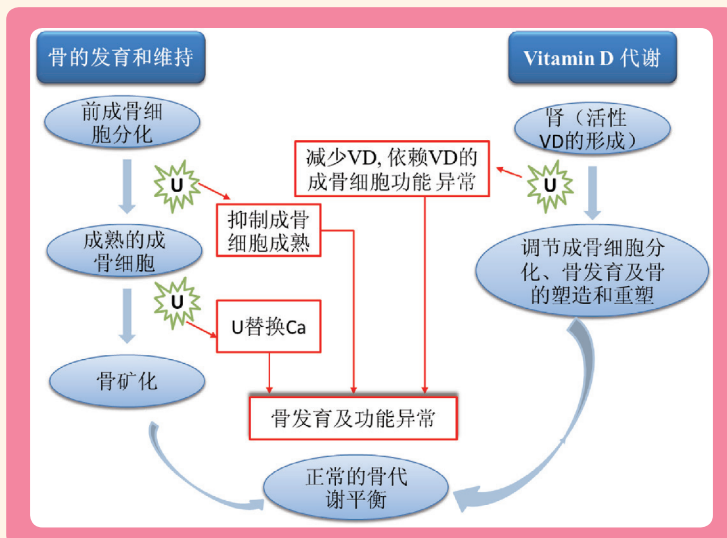
目前对于铀的骨毒性研究多来源于动物实验。大部分研究认为铀对骨形成早期(即软骨内骨化和骨生长最为活跃的时间)的影响最为明显,通过影响骨发育而影响骨功能。(1)在Wistar大鼠中,铀暴露可减缓骨生长、减小骨体积,影响胫骨干骺端矿化和下颌骨的生长。也有研究发现急性铀暴露可导致Wistar大鼠成骨活性下降和膜内成骨能力降低。(2)铀暴露也可影响骨的形成和重构,特别是下颌骨。(3)铀暴露可增加骨的再吸收。研究者发现给予wistar大鼠单一剂量铀后2个月,胫骨干骺端的骨质再吸收明显增强;对Balbc小鼠给予48h的铀急性暴露,发现股骨干骺端的骨质再吸收也显著增加。(4)在铀的发育毒性研究中,也观察到铀对骨生长的影响。他们将孕中期或妊娠期Swiss小鼠暴露于贫铀,观察了铀对胚胎骨形成的影响,发现铀所导致的骨骼系统发育障碍与暴露剂量呈正相关,这些发育障碍包括胸骨发育不全,尾骨、头部枕骨和顶骨、腕骨、椎骨、跖骨的骨化减弱等。而铀引起的毒性效应中,铀对胚胎骨的影响最显著。

虽然铀对年幼个体的骨毒性最明显,但铀也会干扰年老个体的正常骨代谢。一是因为年老个体骨组织自身的代谢状况较差,骨质尤其是微量元素和矿物质如钙等流失严重,对外来因素的刺激更敏感;且铀易沉积在骨质代谢活跃区域,破坏成骨细胞的增殖和分化,减弱局部骨组织对维生素D的反应,损伤更明显。此外因老年个体肾脏功能降低,铀排出减少既增加了铀在骨骼的沉积,又增加了铀在肾脏的沉积,因维生素D主要在肾脏活化,导致合成代谢受影响,致铀的骨骼毒性增加。二是因其他重金属研究中,发现镉可抑制老年个体成骨细胞功能,促进破骨细胞分化,引发骨毒性和骨脆性的增加;铅可抑制骨母细胞分化,延迟软骨内成骨和骨愈合进程。因此,作为同族元素,铀也可能有相应的毒性效应。

体内实验已证明,铀暴露可导致动物软骨内骨化区域细胞增殖活力下降,影响成骨细胞胞浆和胞核功能,减少活化成骨细胞的数量,抑制骨发育和矿化相关基因的表达。成骨细胞由骨祖细胞增殖分化发育而来,骨祖细胞则由多能间充质

干细胞在体内各种调节因子的调节下形成,调控分子主要是BMP-2,BMP-2能诱导基质细胞向成骨细胞分化。成骨细胞是骨质形成的主要功能细胞,主要负责骨基质的合成、分泌以及矿化。骨本身除了正常的生长外,还有骨质重建的过程,具体表现为旧骨组织的溶解吸收(破骨细胞完成)和新骨组织的形成和替代。旧骨质被溶解过后,成骨细胞则会迁移并定植到损伤部位,分泌新的骨基质,并促进骨基质的矿化(如钙离子的蓄积)而形成新骨。因此破骨和成骨过程的平衡是维持正常骨量和骨功能的必要条件,二者缺一不可。

有学者研究了铀对原代成骨细胞和人永生化成骨细胞株的影响,发现铀可蓄积在成骨细胞内,产生细胞毒性,改变细胞表型,降低与成骨细胞分化和骨盐沉积密切相关的碱性磷酸酶的酶活力。活性氧(reactive oxygen species)可引起细胞的氧化损伤。Tasat等发现铀可引起成骨细胞内活性氧水平增加,产生细胞毒性,抑制细胞分化,但具体机制尚待研究。总之,体外研究均证实铀可引起成骨细胞分化障碍,影响细胞功能。由于成骨细胞是骨组织正常发育、修复和重建的关键细胞,铀所导致的成骨细胞增殖和分化能力的下降会改变局部骨组织区域内的骨盐沉积状况,破坏成骨细胞和破骨细胞对骨生长和重建过程的稳态调节能力,最终阻碍骨骼系统正常发育,导致骨脆性增加。此外,在体外研究中还发现铀可与骨桥蛋白结合,影响其在骨矿化过程中的稳态调节作用。



维生素D为骨代谢所必须。Tissandie等通过对成年大鼠进行短期铀染毒(饮水途径),发现铀导致了维生素D3、钾、甲状旁腺素(与维生素D3在肾脏的代谢有关)血浆水平的显著下降;而另一个长期(9个月)铀染毒(饮水途径)的大鼠模型中,也发现血清维生素D的水平明显降低,且脑和肾组织内与维生素D3代谢密切相关的CYP酶类和核受体基因的表达水平也明显下调。Yan等通过将铀颗粒植入大鼠皮下,观察到肾组织内细胞色素P450 27B1(CYP27B1)酶活力明显下降,而CYP27B1可促进肾脏活化维生素D3代谢物的生物合成,因此铀颗粒植入也干扰正常骨发育。此外,McDiarmid等通过流行病学方法,发现曾暴露于贫铀的海湾战争参战人员尿液中Ca<sup>2+</sup>水平明显增加,1,25-(OH)<sub>2</sub>D3(维生素D的活性形式)和PTH(甲状旁腺激素)的血清水平都明显异常。

综合铀在动物和细胞水平的相关研究,可以确定铀产生骨毒性的主要机制有:(1)铀沉积在骨组织以后,首先影响骨细胞,主要是成骨细胞,干扰成骨细胞的正常发育(如增殖、分化等)和功能,促进ROS的产生而发挥细胞毒性,这是直接作用的靶细胞。(2)通过影响维生素D的生物代谢,在肾脏减少维生素D向其活性形式的转化,降低骨组织对维生素D的反应性,间接影响骨的生长或修复,这是间接作用。

总之,研究显示铀暴露可导致骨毒性,且原因可能是铀对成骨细胞的生物学功能的负面影响和对维生素D代谢的干扰作用。但这仅仅是铀发挥骨毒性的机制的冰山一角。骨的形成或修复是一个复杂精细的调节过程,受到众多转录因子、细胞因子及生长因子的影响,铀暴露抑制成骨细胞分化和骨盐沉积的具体分子或生化调节机制仍未见报道。另外,妊娠阶段及年老个体,铀对骨骼系统更深入的影响还有待研究。最后,在流行病学研究方面,除常规观察铀的肾毒性外,对与骨代谢相关的生化指标如维生素D、BMD,和与骨生成、再吸收相关的生物标志物的监测和分析也应足够重视。(第三军医大学全军复合伤研究所刘聪报道)

## 慢性铀暴露通过调节SMN1基因表达和小神经胶质细胞的募集改变脊髓运动神经元的完整性

【据《Toxicology Letters》2016年7月报道】题:慢性铀暴露通过调节SMN1基因表达和小神经胶质细胞的募集改变脊髓运动神经元的完整性(作者Saint-Marc B等)

天然铀(NU)是环境中无处不在的放射性重金属。人们通过受污染的食物或饮用水造成慢性铀暴露,这引起了人类健康风险评估方面的问题。铀暴露的影响已经被广泛研究,啮齿类动物大脑中认知功能损伤已被观察到。在其他受贫铀污染动物中也发现运动障碍。流行病学研究显示在军事任务中可能暴露于铀的退伍军人患运动神经元疾病的风险升高。这些结果表明铀暴露与神经退行性的发展过程之间存在潜在联系。目前还没有关于铀污染对脊髓生物效应影响的研究,尽管

它在运动神经疾病中起着关键作用。

该研究使用4组大鼠,通过逐渐增加饮水水中铀浓度(1、40、120、600mg/L),对其进行为期9个月的慢性铀暴露,研究涉及到运动障碍的细胞机制。本研究分析了铀浓度对脊髓整体形态学和脊髓前角神经元的影响,使用了特定的免疫组化标记检测脊髓前角运动神经元的细胞完整性,分析了与ALS发病相关的超氧化物歧化酶1(SOD1)基因和受到脊髓性肌萎缩疾病(SMA)影响的运动神经元存活蛋白1(SMN1)的表达。还用特定标记的小胶质细胞研究了当中枢神经系统对毒性压力的反应时,神经炎症过程起着至关重要作用的影响,特定的细胞因子和趋

下转第8版

## 贫铀对分子、细胞及组织的异物代谢酶的影响

【据《Archives of Toxicology》2014年2月报道】题: 贫铀对分子、细胞及组织的异物代谢酶的影响(作者 Gueguen Y 等)

环境中铀主要是由自然沉积、铀矿、核工业及煤炭燃烧等产生, 受影响人群数量较大。人群及动物研究表明其重金属毒性强于放射性毒性。进入机体的铀能迅速进入血液, 在肾脏及骨组织中蓄积, 在肝脏中蓄积较少。但肝脏及肾脏作为主要的解毒器官, 可能是铀发挥毒性的一个靶点。异物代谢酶(Xenobiotic Metabolizing Enzymes, XME)是肝脏组织暴露于异物时最主要的解毒酶。肾脏是铀主要的靶器官, 在铀的代谢中起着重要的作用。内源性及外源性代谢解毒酶类的机制主要包括, I相酶类: CYP超家族酶; II相酶类: 葡萄糖醛基转移酶(UGT)、谷胱甘肽S-转移酶(GST); III相酶类: ATP结合的转运蛋白(ABC)。研究证明, 急性或慢性铀暴露均会诱导家兔肝、肾中XME水平发生变化。该课题组前期研究发现, 小鼠口服(饮水)铀(40 mg/L, i.e., 2.7 mg/kg BW)9个月后, CYP3A1和CYP3A2基因表达发生改变。

为了证明家兔暴露于铀的时间及浓度是否会影响XME的改变, 该研究采用家兔饮水暴露贫铀的方式, 首先研究时效关系: 贫铀(40 mg/L)慢性暴露(1~18个月); 其次研究量效关系: 贫铀(0.2 mg/L~102 mg/L), 分别为环境中最低贫铀剂量及高于环境中贫铀最高剂量10倍的浓度; 最后, 采用体外家兔微粒体、HepG2及正常肝细胞模型, 研究了贫铀暴露对XME, 特别是CYP3A表达的影响。

研究结果发现, 贫铀组与对照组比较, 动物一般水平(体重, 肝肾重量无显著差异); 血液生化指标: 肾功(肌酐、尿素氮)、肝功(ALP, AST)均在正常范围内。40 mg/L贫铀暴露9个月后, 肝肾组织病理无明显变化。慢性贫铀暴露(40 mg/L)1、3、6、9、18个月后, 肝肾代谢酶类表达水平研究显示, XMEs的表达随时间变化, 贫铀暴露6个月后, 肝脏CYP2C11(-49%)及肾脏CYP3A1(-73%)和3A2(-97%)的mRNA水平均下降, 而9个月肝肾CYP3As表达水平反而增高, 其余时相点如1, 3, 18个月基因表达水平无显著变化。肝脏微粒体CYP2A, 2B, 2C, 及3A酶的活性与对照组比较无显著差异。

不同浓度贫铀暴露9个月后, ICP-MS测定肝肾中贫铀含量, 显示肝肾贫铀含量蓄积呈剂量依赖式增加: 肾(4.7~352.8 ng/g), 肝(0.2~4.2 ng/g)。一般情况下,

除40 mg/L贫铀组肝脏重量增加了13%外, 其余观察指标无差异。XME分析, 其中120 mg/L贫铀暴露9个月, 肝脏中I相酶类CYP3A酶活性、基因表达及蛋白表达变化最显著, 分别降低44%( $P < 0.05$ ), 50%( $P < 0.01$ )和75%( $P < 0.05$ ); II相酶类肾ST1A1 mRNA表达水平改变明显, 10 mg/L及120 mg/L分别升高96%和242%。提示, 肝脏CYP3A及肾脏ST1A1可作为慢性贫铀暴露的生物标志。

肝脏微粒体暴露于1~1,000  $\mu$ M U, HPLC测定CYP3A及CYP2C酶学活性。为了测定细胞色素P450对这两种的影响, 微粒体暴露于1~100  $\mu$ M的异烟肼(细胞色素P450抑制剂), 显示暴露于1 mM异烟肼, CYP2C(87%,  $P < 0.01$ )和CYP3A(35%,  $P < 0.05$ )酶活性呈剂量依赖式显著下降。对比铀, 对微粒体CYP3A及CYP2C酶学活性无显著影响, 提示铀对肝脏微粒体CYP的活性物显著影响。

对肝细胞HepG2的CYP3A酶活性研究, 采用地塞米松(CYP3A诱导剂)作为阳性对照。结果显示, 50  $\mu$ M地塞米松可显著诱导CYP3A7(+150%,  $P < 0.01$ )和CYP3A4(+200%,  $P < 0.05$ )基因的表达。贫铀(10~500  $\mu$ M)暴露对CYP3A的表达无显著影响。然而, 当细胞暴露于贫铀(10~500  $\mu$ M)+地塞米松(50  $\mu$ M)时, 高浓度的贫铀(500  $\mu$ M)组可抑制CYP3A的升高, 这可能与在该剂量贫铀会降低细胞存活率有关。

对原代干细胞研究, 采用利福平(CYP3A诱导剂)作为阳性对照。利福平(20  $\mu$ M)显著诱导CYP3A的高表达(CYP3A4, 14倍; CYP3A5, 两倍; CYP3A7, 11倍)。U暴露对CYP3A基因表达无显著影响。当细胞暴露于贫铀(500  $\mu$ M)+利福平(20  $\mu$ M)时, CYP3A7基因表达被下调。

该研究采用不同的体内、体外模型, 证明了贫铀暴露对XME表达, 特别是CYP3A的影响, 提示铀暴露会导致肝、肾的解毒功能发生改变。并证明了肝脏CYP3A及肾脏ST1A1可作为慢性贫铀暴露的生物标志。而体外实验, 贫铀对细胞无明显的直接毒性, 提示贫铀暴露后, 细胞内可能会产生某种调节或适应机制。可能是由于贫铀暴露激活器官内环境稳定防御机制, 产生防御信号, 从而对贫铀连续暴露产生防御应答。这可以解释体内实验, 慢性贫铀暴露后, XME水平从正常到改变再到正常的现象。(第三军医大学全军复合伤研究所 冉永红报道)

## 铀照射对产前与产后脑发育过程中细胞增殖与死亡的干扰

【据《NeuroToxicology》2016年5月报道】题: 铀照射对产前与产后脑发育过程中细胞增殖与死亡的干扰(作者 M Legrand 等)

众所周知, 发育中的大脑比成熟的大脑更易受到神经毒性物质的影响。同时, 脑发育期受到的扰动可能会导致成年后的神经障碍。大脑是铀照射的一个靶器官, 之前的研究表明, 受到铀内照射的成年大鼠会引发行行为异常以及神经生化与神经生理指标的异常。法国辐射防护研究所放射毒理学实验室开展了一项研究, 该研究中, 他们研究了贫铀照射是否会影响产前与产后的脑发育。他们检测了贫铀照射的动物在孕期与哺乳期的脑组织形态、细胞死亡情况与细胞增殖情况, 并与对照组进行比较。结果显示, 对于接受40 mg/L与120 mg/L贫铀照射的孕期第13天胚胎以及接受120 mg/L贫铀照射的孕期第18天幼仔, 神经上皮细胞死亡率降低, 细胞凋亡率无明显变化。细胞增殖分析显示, 接受120 mg/L贫铀照射的大鼠, 产后0天与5天, 幼仔神经齿状区尿苷标志物含量上升, 齿状回区细胞死亡率上升, 细胞凋亡率上升。产后21天, 齿状回区分化细胞数降低, 但在产后0天与5天的幼仔上没有观察到此现象。

这些结果表明, 只有在高剂量贫铀照射时才会对脑组织的细胞增殖与死亡产生影响, 且在产前与产后照射产生的效果是相反的。尽管根据实验结果, 这些细胞增殖与死亡情况不会对脑组织形态产生影响, 但可能会在后续影响到神经发育, 进而影响到神经网络。

(第三军医大学全军复合伤研究所 卢丙慧报道)

## 贫铀导致成年斑马鱼发生性别与组织特异性的甲基化模式

【据《Journal of Environmental Radioactivity》2016年6月报道】题: 贫铀导致成年斑马鱼发生性别与组织特异性的甲基化模式(作者 Gombeau Kewin 等)

法国辐射防护研究所近期开展了一项研究, 他们检测了浓度为2和20  $\mu$ g/L的水溶性贫铀对斑马鱼脑垂体限定区域DNA(5'-CCGG-3')以及斑马鱼脑部、性腺、眼部基因组甲基化模式的影响。他们首先证实了受照后脑垂体部分甲基化程度的性别依赖性。雄性中, 甲基化模式早在受照后7天就显现出来(20  $\mu$ g/L, DU), 脑部、性腺与眼部受照24天后, 症状更为明显。但雌性中, 只有在性腺受照(20  $\mu$ g/L, DU)24天后产生了低度甲基化症状。贫铀照射效果的性别特异性在全基因组水平上也表现十分明显: 雄性受照(20  $\mu$ g/L, DU)24天后导致脑部与眼部胞嘧啶的高甲基化, 性腺的低甲基化; 而雌性只在脑部接受不同浓度贫铀照射7天后观察到了高甲基化现象。

基于目前对贫铀毒性的了解, 提出了几种假设来解释这些结果: 氧化应激反应的参与、脱甲基酶的变化以及钙信号通路的影响。该研究第一次阐明了环境水平贫铀照射导致非人类组织的表观遗传学变化的性别与组织特异性, 这可以导致跨代的表观遗传效应。

(第三军医大学全军复合伤研究所 卢丙慧报道)

### 上接第5版

化因子基因的表达。

结果发现, 脊髓切片的尼氏染色显示脊髓前角存在染色质溶解的神经元。这与高浓度暴露组中运动神经元数量的减少和SMN1蛋白的表达减少相关。这说明通过饮用水中浓度逐渐增加进行的慢性铀暴露过程中, 最高浓度的铀暴露可以导致运动神经元完整性损失。在600 mg/L以下时, 神经元细胞似乎可消除铀的毒害作用。这个结果揭示了效果变得显著的临界值: 600 mg/L。SMN1在运动神经元中的表达降低, 同时, 诱发运动神经元的缺失触发了神经炎症过程。这个过程可能由运动神经元自身MCP-1趋化因子的过量表达导致的小胶质细胞募集来调节。

(第三军医大学全军复合伤研究所 冉永红报道)

## 利用元分析方法评价铀职业照射人群的肾病变率与致癌率

【据《Nephron Extra》2016年5月报道】题: 利用元分析方法评价铀职业照射人群的肾病变率与致癌率(作者 Leonhard Stammler 等)

铀是一种 $\alpha$ 放射性的重金属。德国乌尔姆大学内科学、流行病学及医学统计学系共同发起了一项研究, 他们假设铀辐射会对肾脏造成危害并引发组织器官的癌变, 为此, 他们研究了长期接受铀辐射人群的流行病学研究结果。他们使用三元分析方法来分析结果, 其中二元分析方法分别检测全程参与铀核素加工各个环节的工人的标准化死亡率与标准化致癌率, 另外一元分析方法用来评价铀加工工人、士兵以及饮用铀污染水的个人的肾脏发病率。分析结果出乎人们意料, 数据结果显示, 铀职业照射人群的肿瘤发生率显著低于对照组, 肾脏发病率也略低于对照组, 这里的肾脏发病率是包含了肾细胞癌变及急性肾损伤导致的死亡及慢性肾脏疾病的结果。因此, 分析结果证明了之前的假设是站不住脚的。至于为什么铀职业照射人群的肿瘤发生率与肾脏病变率反而更低, 目前的解释是铀职业照射人群更为关注该方面的健康风险, 因而受到的医疗保障更好。(第三军医大学全军复合伤研究所 卢丙慧报道)