

小鼠不同方式氚中毒的代谢比较

郭芙蓉 周舜元 周湘艳 董金婵

(卫生部工业卫生实验所)

摘要 比较研究了腹腔单次注入、连续摄饮及其复合方式氚水中毒后小鼠的体水氚结果。对于复合中毒方式,只要饮水氚浓度选择合适,就能使体水氚浓度恒定在所需水平,形成恒定剂量率的照射。连续摄饮方式显示有氚的累积过程。

关键词 氚;内照射;小鼠代谢。

前言

曾采用腹腔单次注入氚水的中毒方式研究了小鼠的代谢^[1]。测量了小鼠一些脏器、血液和脂肪中的氚滞留量,确定了滞留分数函数可以表示为两项指数函数,分别代表不同的两个代谢时相。对于总氚,第一时相持续约15天,相应的第一生物半排期约2天。同时也观察了氚照射的遗传效应,并与 γ 射线外照射结果进行了比较,以探讨氚的RBE值^[2]。

为了进一步开展恒定剂量率照射条件下的剂量-效应关系和RBE研究,必须改变中毒方式。有人采用了“腹腔注入氚水加自由饮取氚水”的复合中毒方式^[3,4],只要所用浓度选择合适,便可使体水氚浓度在一定期间内恒定在所需水平。为此,本文比较了不同方式中毒之后的氚代谢行为,为进一步估算剂量提供依据。

本实验采用了腹腔单次注入、连续摄饮以及此二者的复合中毒方式,比较了不同方式中毒后的尿、血结果。重点观察了后两种方式所出现的差异和复合方式能否使体水氚浓度较好地稳定在所要求的水平上。按照效应研究的需要,实验仅限于第一排出时相,持续时间10天。

实验方法

1. 试剂

- (1) 氚水溶液 中科院原子能所产品,经蒸馏水稀释后,用作中毒源和饮用水。
- (2) 氚水参考标准溶液 中科院原子能所产品,误差 $\pm 5\%$,用作液闪测量中的内标源。
- (3) 其他试剂 主要是液闪测量用试剂,除乙二醇乙醚是北京化工厂生产的C.P级试剂外,其余都是AR级。

2. 实验动物

由卫生部药品生物制品检定所动物繁殖场提供的NIH纯系6周龄左右小鼠,体重20-22g,按体重 $\pm 0.5g$ 的差异分组实验。每一实验组的动物为3~5只。

3. 动物中毒

依不同的中毒方式分为三组。

甲组(为腹腔单次注入组)。按体重计算注入用量,注入体积不超过 100 μl 。中毒后,隔日取尿样一次。

乙组(连续摄饮组)。配制一定浓度的氚水连续 10 天供小鼠自由饮取,饮用量为 5~6 ml/mou, d*。实验期间,每天取一次尿样,有时也取血样(尾血),10 天后活杀,同时取血、尿样。

丙组(腹腔单次注入氚水后开始持续给予氚水饮用的复合中毒组)。实验期间,每天取一次尿样,有时也取血样(尾血),10 天后活杀,同时取血、尿样。

注入氚水量和饮水氚浓度的关系确定如下:由文献^[4]得知,为了达到所要求的体水氚浓度 I,饮水氚浓度 W 必须高于 I 值,大约是 I 的 2 倍。而已有实验结果表明^[1],腹腔注入氚水后,体水中滞留量很快达到峰值且和注入量几乎处于相同水平。因此,实验用的 W 是注入量的 2.2 倍。

实验小鼠分组列于表 1,注入量的范围是 4.4~30.1 $\mu\text{ci/gbw}^{**}$,相应地 W 的范围是 9.6~66.2 $\mu\text{ci/ml}$ 。其中, W = 9.6 和 44.5 $\mu\text{ci/ml}$ 的剂量组分别试验了后面两种和所有三种不同中毒方式。其他剂量组主要是利用效应实验组的动物做了丙组中毒方式的实验。

4. 氚测量方式

血样采用 $\text{HClO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ 消化和液闪测量^[5],尿样可以不经消化直接加入乙二醇乙醚和闪烁液成均相进行测量。

5. 数据处理

首先利用内标法求得液闪计数效率,将样品 cpm 值换算成 dpm 值,再根据样品称重结果求出体水氚浓度 I($\mu\text{ci/g boru}^{***}$)。

对于甲组,将上述 I 值与注入量相比,得到体水中的滞留分数 R,对应于中毒后时间 t (天),在半对数纸上作图得到第一时相的滞留分数曲线并求出相应的第一生物半排期。

对于乙组和丙组,将上述 I 值与饮水氚浓度相比得到比值 P。取所有性别和剂量组的上述 P 值的平均值,对应于中毒后时间 t (天),按乙、丙组两种不同中毒方式分别作图,绘出相应的曲线便以比较。

表 1 实验小鼠分组
Table 1 The groups of mice in the experiment

组 号 NO. of group	1	2	3	4
单次注入用量($\mu\text{ci/gbw}$) dose of single injection ($\mu\text{ci/gbw}$)	4.4	6.7	20.1	30.1
饮水氚浓度(微居里/毫升) HTO Concentration in drink Water($\mu\text{ci/ml}$)	9.6	14.7	44.5	66.2
剂量率(rad/d) dose rate(rad/d)	1.0	1.6	4.7	7.0
10 天累积剂量(rad) accumulated dose during 10 days (rad)	10.1	15.6	46.7	69.5

*mou, d = mouse, day

**gbw = gram body weight

***boru = blood or urine

结果与讨论

1. 腹腔单次注入后的尿氚结果

注入量为 $20.1 \mu\text{Ci/gbw}$ 的氚水。用回归法分别求得雌雄两性的尿氚滞留分数曲线 $R \sim t$, 在半对数纸上各得一直线, 即呈单现单项指数形式, (图 1)。结果表明: 中毒后尿氚很快达到注入水平, 第一生物半排期为 2 天左右, 性别无差异。这些结果和其他脏器, 血液的结果^[1]一致, 表明氚水在各种体液中都是均匀分布的。

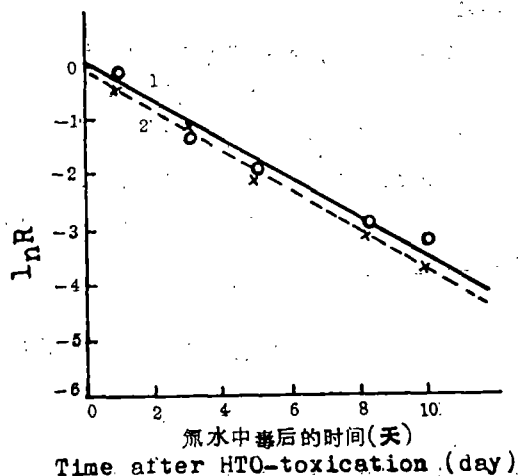


图 1 单次注入组的结果

Fig. 1 The results of single injection

1. $\bigcirc - \bigcirc, R_{\text{♀}} = 1.02e^{-\frac{0.693}{2.06}t}$
 2. $\times - \times, R_{\text{♂}} = 0.94e^{-\frac{0.693}{1.92}t}$

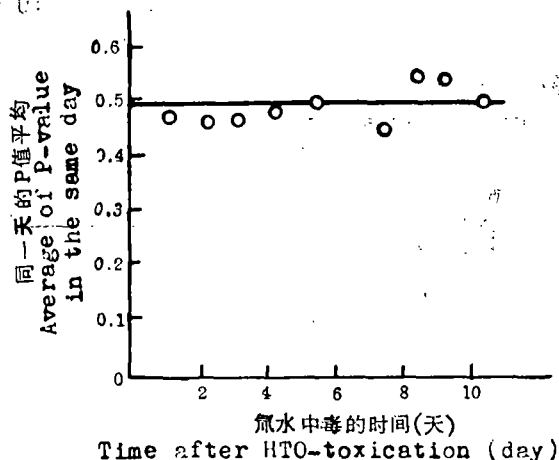


图 3 复合中毒组的结果

Fig. 3 The results of combinig toxication

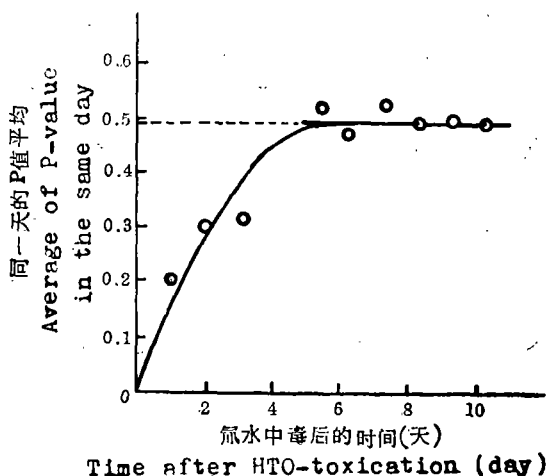


图 2 连续摄饮组的结果

Fig. 2. The results of Continous intake of drink

2. 连续摄饮的体水氚结果

饮水氚浓度为 9.6 和 $44.5 \mu\text{Ci/ml}$ 。不论性别和剂量组别, 将所有 P 值按中毒后时间 t (天) 平均并对 t 作图 (见图 2)。可以看出, 体水氚在中毒后 4 天左右有个积累过程, 以后便维持在恒定水平。此恒定水平的 P 值是 0.49 , 接近于饮水氚浓度的一半。

3. 复合中毒方式的体水氚结果

饮水氚浓度为 9.6 和 $44.5 \mu\text{Ci/ml}$, 再加上效应实验组的一些数据, 不论性别和剂量组别, 将所有 P 值按中毒后时间 t (天) 平均并对 t 作图 (图 3)。结果表明, 从中毒开始到 10 天后活杀小鼠, 体水氚始终维持在恒定水平, 未见体水氚有积累过程, 这与连续摄饮组不同。但恒定水平的 P 值也是 0.49 左右, 与连续摄饮方式

一致, 即体水氚浓度接近为饮用水氚浓度的一半。

为了进一步观察尿氚与血氚之间有无区别, 将丙组连同效应实验组的动物在第 10 天活杀时

表2 复合中毒方式下第10天的尿、血样结果比较

Table 2 The comparison of 10th day's results between blood and urine in the Pattern of Combining toxication

	尿样 samples of urine	血样 samples of blood
P值平均 the average of P-Value 统计组数 the Number of groups in statistics	0.52 ± 0.08	0.54 ± 0.04
	8	10

所取的尿、血样,不分性别和剂量组别统计如表2。结果表明:尿氟和血氟之间没有什么差别。

4. 剂量估算

剂量估算的一般公式为:

$$D = 51.2 \times \frac{\varepsilon}{m} \times Q$$

$$= 0.29 \times \frac{Q}{m}, \text{ rad.}$$

其中: ε 为氟的 β -能量,取 0.0057 Mev.

对于复合中毒方式,体水氟浓度 I 保持恒定,且与体内有效氟浓度 C 确立关系如下:根据体水占体重的 62%,组织结合氟的比放射性为体水氟

浓度的 30%,因而有关系式^[4]

$$C = (0.62 \times 1 + 0.38 \times 0.30) \times I = 0.734 I.$$

或 $I = 1.36 C.$

由 $Q = qt$ 和 $C = q/m$ 得:

$$D = 0.29qt$$

$$= 0.21It, \text{ rad.}$$

其中:时间 t 以天为单位,可改用剂量率表示为: $D = 0.21I, \text{ rad/d.}$

即体水氟浓度 I 为 $1 \mu\text{ci/ml}$ 时,由此产生的剂量率为 0.21 rad/d ,和文献^[3]相符。

由本实验结果表明: $P = I/W = 0.49$,所以每天的剂量率 D 如下计算:

$$D = 0.21 \times 0.49W$$

$$= 0.10 W, \text{ rad/d.}$$

现将各剂量组的计算结果,包括剂量率 D 和 10 天累积剂量,一起列于表 1。

6. 高剂量问题

饮水氟浓度为 $66.2 \mu\text{ci/ml}$ 的剂量组,在实验期间已从临床观察中发现一些反常现象,即饮水少、尿量也少,出现脓尿等。从效应实验的结果来看,该组的活存数与相邻组比较,大幅度下降,其它一些生物效应指标也反常。考虑到鼠龄较小,可能所用剂量偏高,影响到正常代谢,故其数据未列出。

初步结论

1. 腹腔单次注入后,由于体水中氟呈均匀分布,所以尿氟结果和以前的血液等结果^[1]一致,滞留分数曲线呈现指数形式且第一生物半排期为 2 天左右。

2. 采用连续摄饮方式,体水氟在中毒后约 4 天内有个积累过程,以后就保持恒定。其浓度大约是饮水氟浓度的一半。

3. 采用腹腔单次注入加连续摄饮的复合中毒方式,只要合适选择氟中毒的浓度,就可望体水氟浓度保持恒定在所需水平,其数值是饮水氟浓度的一半左右。

4. 饮水氟浓度为 $1 \mu\text{ci/ml}$,连续摄饮使体水氟达到平衡时,剂量估算简化为恒定剂量率模式,

相当于 $D = 0.10 \text{ rad/d}$ 。

5. 用小鼠进行实验时, 除非活杀, 否则取血比较困难。考虑到尿、血氟没有差别, 如用尿样代替血样估计体液氟浓度, 可以减少实验用动物数, 且液闪测量可省去消化步骤。但取尿样时必须小心, 应防止污染, 雄性小鼠取尿样困难。

参 考 文 献

- [1] 周舜元: 中华放射医学与防护杂志, 5(1): 22, 1985.
- [2] 周湘艳: 中华放射医学与防护杂志, 4(4): 19, 1984.
- [3] Dobson, R. L.: Rad. Res. 1976, 66: 615.
- [4] 王樟龄: 辐射防护 (中国核学会辐射防护学会第一次学术交流会论文选编) P 244, 原子能出版社, 1982,
- [5] 周舜元, 郭芙蓉: 中华放射医学与防护杂志, 6 (1): 19, 1986.

(收到日期 1985 年 9 月 13 日)

METABOLIC COMPARISON OF MICE AFTER HTO-TOXICATION IN DIFFERENT PATTERN

Guo Furong Zhou Shunyuan
Zhou Xiangyan Dong Jinchan

(Laboratory of Industrial Hygiene, Ministry of Public Health)

ABSTRACT: The tritiation results in body fluid of mice after HTO-toxication by intraperitoneally single injection, continuous intake of drink and their combining pattern are studied comparatively. In the combining pattern, if HTO concentration in drink water is selected properly, either the ^3H -concentration in body fluid or the dose rate of ^3H -irradiation keeps constant in a required level, and Accumulative process of ^3H in body fluid is shown in continuous intake of drink.

KEY WORDS: Tritium, internal exposure, mouse metabolism.