



放射性核素内污染促排剂的机制和现状*

寇冰燕 郭玉凤 党旭红 刘晓明**

(中国辐射防护研究院放射医学与环境医学研究所, 太原 030006)

摘要 核事故发生后, 人体可以通过吸入、食入以及完整的皮肤或伤口受到放射性核素内污染。目前, 放射性核素内污染的治疗方法主要是促排疗法, 除了已经投入临床使用的碘化钾 (KI)、普鲁士蓝 (PB)、碳酸氢钠以及二乙基三胺五乙酸 (DTPA) 等放射性核素促排剂外, 还有正在研究中的放射性核素促排剂, 如富勒烯、羟基吡啶酮、儿茶酚胺等。近年来, 生物材料进入核素促排的领域, 极大提高了促排效率, 其中, 脂质体和纳米载体的运送形式使传统的促排剂焕发了新的生命活力, 具有良好的发展前景。基于此, 本文从已经进入临床使用的和具有发展前景的放射性核素内污染促排剂两方面来分析和讨论促排剂的促排机制和研究现状, 明确其在促排过程中发挥的作用, 分析放射性内污染促排剂的发展趋势, 并展望促排剂未来的发展方向, 为放射性核素促排剂的研究提供借鉴。

关键词 放射性核素, 内污染, 促排剂, 作用机制

中图分类号 R146, R979.9

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0069

放射性污染可能发生在核战争、放射性核污水排放、核反应堆事故、放射性源或者放射性材料的意外照射以及放射性物质运输和使用辐射进行照相、消毒、探测等过程中。其中, 放射性核素通过吸入、食入、直接透皮吸收和受污染的伤口进入身体组织和器官, 使放射性核素超过其自然存在量而产生的体内污染称为放射性核素内污染, 可能对身体造成短期或长久的影响^[1]。

放射性核素内污染的预防和治疗措施主要有限制放射性核素的排放、限制放射性核素从污染部位的吸收以及促进放射性核素从体内排出, 即促排治疗^[2]。其中, 促排治疗是目前治疗放射性核素内污染的主要治疗手段, 主要是指利用特定的促排剂选择性地结合放射性核素形成稳定无毒的复合物, 从而阻止其在体内的沉积, 加速排泄, 减少放射性核素在人体组织中的总积累^[3], 从而减少放射性核素内污染对人体造成的伤害。最新的研究发现, 激活细胞的天然清除功能——溶酶体胞吐也具有显著的促排作用^[4]。

目前, 已经上市的核素促排剂存在着种类少、促排效率不高、选择性低、生物利用度和口服效率不高以及有一定的细胞毒性等问题, 正在研究中的

促排剂多停留在设计和合成阶段, 缺乏临床前实验验证。理想的生物体内放射性核素内污染促排剂应满足以下要求: a. 在生物体内靶向核素的结合能力强, 并且具有高选择性, 但对其他金属微量元素具有较低的亲和性; b. 生物毒性低, 在有效剂量范围内副作用小; c. 生物利用度高, 并且与靶向核素配位后形成的螯合物易排出体外; d. 具有较好的亲脂特性, 可与核素形成可溶性复合物, 易于透过细胞膜; e. 成本低, 容易制备; f. 具有较好的口服效率, 能适用于紧急情况。

随着促排剂的研究和发展, 促排剂已经向着理想的方向发展, 也不再局限于小分子螯合剂, 大分子螯合剂的研究给促排剂带来了真正的突破, 纳米载体和脂质体的运送方式也使促排效率得到进一步提高。本文从已经进入临床使用的和具有发展前景的放射性核素促排剂两方面进行分析和阐述当前放射性核素促排剂的促排机制和现状, 从而明确促排

* 中核集团青年英才, 中核集团基础科研和中国辐射防护研究院自主科研资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0351-2202069, E-mail: lxmsxqx@163.com

收稿日期: 2024-02-26, 接受日期: 2024-05-07

剂在放射性污染中发挥的作用, 以及现在存在的问题和未来的发展方向, 为放射性核素内污染促排剂的研究提供一点借鉴。

1 已经进入临床使用的放射性核素促排剂

放射性核素进入体内后可以沉积在甲状腺、肺部、骨骼、肝脏和肾脏等部位中, 目前临床上已经使用的放射性核素促排剂主要有碘化钾 (KI)、普鲁士蓝 (PB)、碳酸氢钠以及二乙基三胺五乙酸 (DTPA) 等。这几种促排药物在一定程度上可以促进不同放射性核素的排放, 是已经被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准的用于治疗放射性核素内污染的药物。

1.1 碘化钾

碘化钾 (KI) 是主要用于治疗放射性碘内污染的药物, 特别是放射性¹³¹I。目前, 还没有有效的治疗措施可以将放射性碘从甲状腺组织中释放出来, 现在保护甲状腺的唯一且有效的方法是阻断放射性碘在甲状腺的摄取和吸收。碘化钾主要是通过放射性碘和稳定性碘在甲状腺的活性碘转运系统 (NI-转运体) 中互相竞争^[5]从而阻断放射性碘的吸收来发挥作用的, 即当碘化钾中的稳定性碘充满甲状腺使其达到碘饱和时, 放射性碘则不能与甲状腺结合, 进而阻断放射性碘在甲状腺部位的摄取, 增加尿液排泄的放射性碘量, 缺点是必须在污染后立即给药且作用时间短。研究发现, 在急性放射性碘暴露前或暴露后短时间内一次大剂量给予碘化钾可对放射性碘达到较好的阻断效果, 但对于长期或反复暴露于放射性碘的情况下, 单剂量稳定碘的阻断效果不如急性暴露下给予的效果好, 而将总剂量分开并缩短剂量间隔时间重复给药则可以提高疗效^[6]。

1.2 普鲁士蓝

普鲁士蓝 (PB) 又名铁氰化铁 (III), 是一种主要用于治疗放射性铯和铊内污染的口服药物, 是由 $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ ($X=14\sim16$) (图1) 组成的具有立方晶格结构的配合物^[7]。根据皮尔逊的硬软酸碱理论 (HSAB 理论), 铯属于“硬金属”, 与带有“硬电子供体基团”的配体具有很高的亲和力, 而普鲁士蓝具有适当的供体基团, 因此与 Cs^+ 亲和力较高, 可与分泌到消化道的铯结合将其限制在肠道内并增加铯的粪便排出率^[8-9]。

近年来, 普鲁士蓝纳米颗粒成为新兴研究热点, Carniato 等^[10]研究发现, 普鲁士蓝纳米颗粒

由于颗粒尺寸减小, 比表面积和孔容积值增大, 使之在肠液中对铯的结合力更强、摄取更快, 对铯在体内的排出更有效。Xue 等^[11]提出了一种普鲁士蓝类似物 (PBA)- $\text{Cu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$ (CuFe) 纳米粒子。研究发现, PBA 的吸附性能优于 PB, PBA 的粪便累积排泄率达到 69.5%, 是 PB (48.8%) 的 1.45 倍。此外, PBA 还能有效清除 O_2^- 和 H_2O_2 , 减少铯诱导的活性氧。PB 还对铊有较好的促排效果, 但是对其他放射性核素的促排具有一定的局限性。

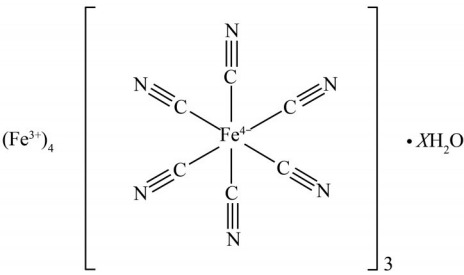


Fig. 1 Chemical structure formula of Prussian blue
图1 普鲁士蓝的化学结构式

1.3 碳酸氢钠

尿液碱化是治疗铀内污染的首选方法, 碳酸氢钠可通过增加血液中碳酸氢根离子的水平而增加血液和尿液中的铀酰三氧化二铀水平, 增加的稳定铀酰离子络合物可促进铀酰离子与肾小管细胞之间的相互作用以及铀在肾小管上皮细胞中的沉积减少, 增加对肾脏无毒的二氧化铀复合物的排泄, 从而降低急性肾小管坏死的风险^[12-13]。2010 年, 美国国家辐射防护与测量理事会 (NCRP) 报告中描述的铀内污染的治疗方案是缓慢静脉输注碳酸氢钠溶液, 或口服碳酸氢钠片剂, 直至尿液 pH 值达到 8.0 至 9.05, 然后维持 3 d^[14]。

铀酰离子更容易与碳酸氢盐形成复合物, 且碳酸氢盐肾毒性较小, 在体内较稳定, 但是碳酸氢钠效率低, 容易造成体内酸碱紊乱、离子性低钾血症和过度碱血症, 因此要定期检测尿液 pH 值和血清电解质预测血钙水平^[12, 15]。最新的研究发现, 通过药理激活肾小管上皮细胞中溶酶体上的黏脂瞬时受体电位通道 1 (transient receptor potential mucolipin 1, TRPML1) 可以显著减少铀在肾小管上皮细胞的累积, 减轻肾小管的损伤, 增加溶酶体的顶端外泌, 减少铀诱导的溶酶体膜的通透性和细胞死亡, 可用于急性和慢性铀诱导的肾毒性的促排和解毒^[4]。

1.4 二乙基三胺五乙酸

二乙基三胺五乙酸 (DTPA) (图2) 主要是通过螯合的方式与放射性核素结合将其排出体外, DTPA 盐 DTPA-Ga 或 DTPA-Zn 的静脉注射剂和吸入剂是临床上使用较为广泛的核素促排剂。相比于静脉注射的方式, 新研制的 DTPA 水凝胶制剂可以贴敷在受到污染的伤口或者皮肤上, 对清除放射性核素内污染的皮肤中的钷、镅和铀相当有效且可以减少液体废物, 限制潜在的污染, 同时水凝胶制剂的形式更适用于大规模急性放射性污染的情况, 可以第一时间进行大规模救治^[16-17]。

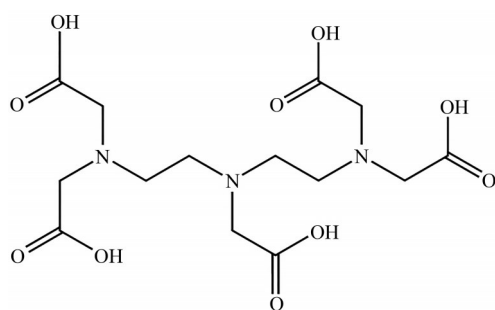


Fig. 2 Chemical structure formula of DTPA

图2 DTPA的化学结构式

此外, 在受到放射性污染后及时给药可以迅速增加放射性核素在尿液和粪便中的排泄量, 同时重复静脉注射 Ca-DTPA 和 Zn-DTPA 也能不断增加尿液和粪便排泄量^[18]。一般认为, DTPA 的螯合作用主要发生在细胞外, 因此及时给药能除去大部分的放射性核素, 因为此时放射性核素大部分存在于细胞外; 而 Grémy 等^[19] 证明了 DTPA 的螯合作用也发生在细胞内, 认为长期治疗的成功与否主要取决于细胞内螯合, 因为 DTPA 在细胞外极短的停留时间内可螯合的细胞外放射性核素极少。然而,

DTPA 对沉积在骨骼中的铀没有促排效果, 特异性低, 保留时间短, 口服效果不佳, 长期使用容易造成体内必需金属离子的丢失等不良反应^[20]。

2 具有发展前景的放射性核素促排剂

目前, 已经进入临床使用的放射性核素促排剂存在着选择性不高、促排效率低及施用方式不便, 不能满足紧急情况下的大规模用药等问题。因此, 寻找到一种来源广泛、选择性高、可同时促进多种放射性核素的排放、口服效率高及不良反应小的高效促排剂是众多研究者一直以来致力于的研究方向, 本部分主要介绍几类正在研究中的放射性核素促排剂, 尤其是生物材料近年来因其独特优势成为促排剂的研究热门。

2.1 铁载体类

Fe^{3+} 与铜系元素具有相似的电荷离子半径比、相似的物理性质和相似的体内生物学行为^[21]。因此, 可以从铁载体中筛选出来对铜系元素螯合能力强的配体, 通过两个相邻的氧原子与中心金属离子结合形成螯合物。铁载体类有 3 种: 羟基吡啶酮 (HOPOs)、儿茶酚胺 (CAM) 类和羟胺酸盐, 其中羟基吡啶酮和儿茶酚胺类配体由于对铜系元素具有较高的亲和力以及合适的几何构型, 成为目前放射性核素促排剂的研究热点之一。

2.1.1 羟基吡啶酮

目前, 3,4,3-LI (1,2-HOPO) (图3) 和 5-LIO (Me-3,2-HOPO) (图4) 是所有报道的螯合剂中最有前景的两种, 比 DTPA 有效性更高, 能够螯合更多的放射性核素, 是已经获准进行 I 期临床试验的最佳螯合剂, 且口服功效有望用于急性放射性核事故时的大规模伤亡^[1, 22-23]。Wang 等^[24] 研究了一种新型的潜在的铀的双齿螯合剂 3-羟基-2-吡咯烷酮 (HPD), 毒性低于临床上使用的 DTPA-ZnNa₃ 和

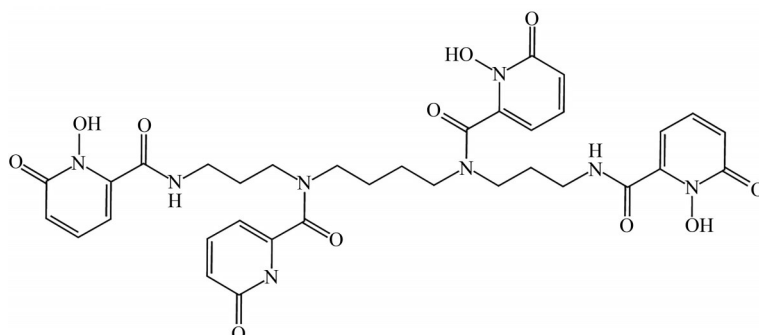


Fig. 3 Chemical structure formula of 3,4,3-LI (1,2-HOPO)

图3 3,4,3-LI (1,2-HOPO) 的化学结构式

3-羟基-1,2-二甲基-4 (1H) -吡啶酮 (DFP), 对肾脏中的铀有较好的排出效果, 但对骨骼中的铀去除效果较差。在此基础上他们更进一步引入了一种螯合剂 (5LIO-1-Cm-3,2-HOPO) (图5), 在酰胺基团和HOPO基团之间插入了一个额外的甲基, 显著削弱了这些分子内氢键, 从而极大地增强了细胞内铀的释放, 并且在口服和延迟治疗的情况下, 对骨骼中的铀的促排效率创下了新高, 且具有较低的毒性, 是一种最有前途的和有望实现的铀促排剂^[23]。

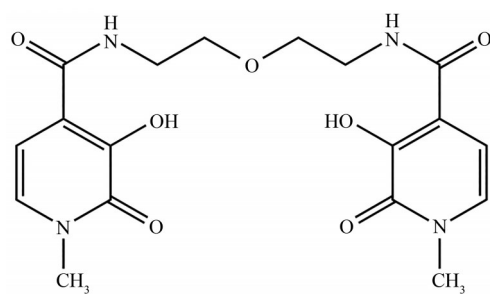


Fig. 4 Chemical structure formula of 5-LIO (Me-3,2-HOPO)

图4 5-LIO (Me-3,2-HOPO) 的化学结构式

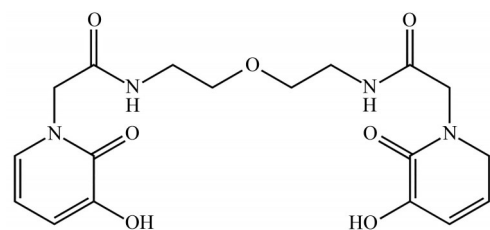


Fig. 5 Chemical structure formula of 5LIO-1-CM-3,2-HOPO

图5 5LIO-1-Cm-3,2-HOPO的化学结构式

2.1.2 儿茶酚胺类

儿茶酚胺 (CAM) 可以通过连接骨架中氨基上的氢与相邻配体中羟基上的氧形成分子内氢键, 稳定自身结构, 同时促进自身与放射性核素形成螯合物排出体外^[1]。其中, 儿茶酚-3,6-双 (亚甲基二乙酸) (CBMIDA)、N,N'-1,2-亚乙基双 [N-(2,3-二羟基苯甲基)] 甘氨酸 (BPCBG) 和 5-LICAM (S) 是最有效的铀螯合剂^[25-26]。此后, Lei 等^[27] 在 2017 年合成了四嗪基儿茶酚胺 (CAM) 配体 N,N'-双 (N''-(氨基乙基)-2,3-双 (羟基) 苯甲酰胺)-1,2,4,5-四嗪-3,6-二胺 (图6), 发现其具有去除重

金属的潜力, 有望用于放射性核素的螯合。张青春等^[28] 在 2017 年采用邻苯二酚配位单元拼接柔性烷基链 β -二酮分子骨架, 合成了一种双邻苯二酚配体, 发现其对 UO_2^{2+} 具有一定的选择性螯合能力, 之后在此基础上新合成包含两个 CAM 螯合基团和一个带有 β 二羰基螯合基团的柔性连接体的平面六齿配体 β 二羰基 (CAM)₂, 能高效地螯合铀酰阳离子, 同时具有较高的抗自由基效率^[29], 作为一种高效螯合铀酰阳离子的螯合剂具有较大的应用前景。

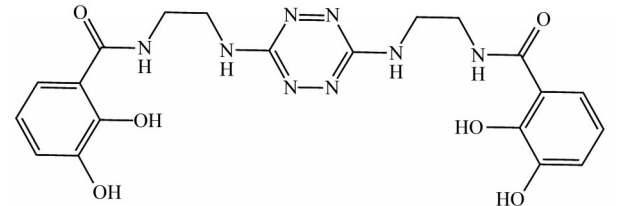


Fig. 6 Chemical structure formula of N,N'-bis (N''-(aminoethyl)-2,3-bis(hydroxy)benzamide)-1,2,4,5-tetrazine-3,6-diamine

图6 N,N'-双 (N''-(氨基乙基)-2,3-双 (羟基) 苯甲酰胺)-1,2,4,5-四嗪-3,6-二胺的化学结构式

2.2 聚乙烯亚胺

聚乙烯亚胺 (PEI) 是 DTPA 的聚合物类似物, 与小分子螯合剂如氨基羧酸盐、羟基吡啶酮和儿茶酚酰胺等相比, 在促排方面实现了真正的突破。PEI 具有以下优点: a. 具有更高的容量 (单位面积上具有更多的螯合位点, 可以提高吸附速率); b. 与大分子的特殊生物分布相关的间接矢量化特性 (可以保留在肺部、骨骼、肾脏或肝脏等特殊生物分布的器官中); c. 可以实现额外的血液系统复合。因此, 聚乙烯亚胺被众多研究者用来研究放射性核素的螯合^[30-33]。

Lahrouch 等^[30] 通过一系列研究发现, 在生理 pH 值条件下, 每毫克甲基-羧化 PEI (PEI-MC) 可吸收六价铀 U(VI) 的最大含量为 0.47 mg (图7)。此外, PEI-MC 还可以络合四价锕系元素和铀酰离子^[32], 功能化甲基膦酸化聚乙烯亚胺 (PEI-MP) (图8) 对铀和钍具有良好的络合能力^[31], 进一步比较研究发现, PEI-MC 比 PEI-MP 和 DTPA 对四价钍的亲合力强^[33], 表明使用聚合物螯合类似物可以补充现有的小分子螯合物治疗方法。此外, Fèvre 等^[34] 首次研究了钍从羟基磷灰石基质中的促排, 与 DTPA 相比, PEI-MP 能够提取 2 倍于金标准

DTPA的Th(IV),是未来核素促排的非常有前景的领域。

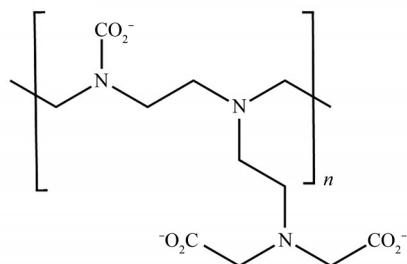


Fig. 7 Chemical structure formula of PEI-MC

图7 PEI-MC的化学结构式

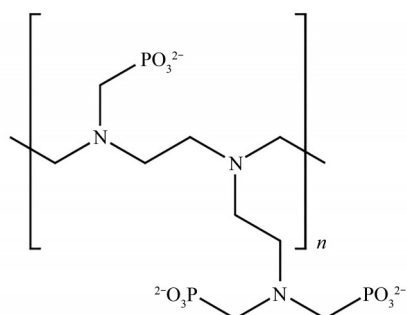


Fig. 8 Chemical structure formula of PEI-MP

图8 PEI-MP的化学结构式

2.3 富勒烯

放射性核素进入体内后可以诱发放射性损伤,并产生大量有害的高活性自由基。传统的螯合剂研究忽略了自由基对身体造成的损害,而富勒烯由于其独特的缺电子结构,被称为“自由基海绵”,具有良好的清除自由基的性能,且具有良好的抗氧化性、化学稳定性和生物安全性,被广泛应用于生物医药领域^[35-37],也被用来研究放射性核素的螯合。

Zhang等^[36]设计了一种由Ih-C60和HOPOs组成的聚羟基吡啶酮富勒烯衍生物(HOPOs-C60),不仅解决了富勒烯难溶于水的问题,而且具有较高的自由基清除活性和对放射性核素的靶向结合能力,有望成为潜在的放射性核素螯合剂。Zheng等^[35]在儿茶酚胺的基础上连接了富勒烯,设计并制备了一种新型儿茶酚酰胺衍生化聚羟基富勒烯螯合剂,具有清除铀酰离子和羟基自由基的双重功效,并且毒性极低,这种螯合剂可能是一种有较大潜力的抗氧化和放射性核素促排剂。富勒烯醇是羟基化的水溶性富勒烯衍生物,被认为是一种强大的自由基清除剂和潜在的金属离子螯合剂,且没有遗传毒性,可有效阻断活性氧类(ROS)诱导的人角

质形成细胞损伤,具有巨大的皮肤辐射防护潜力^[38-39]。

2.4 生物材料类

2.4.1 具有促排作用的生物材料

a. 壳聚糖衍生物

壳聚糖(CS)是甲壳素的脱乙酰化形式,由于具有生物可降解性、生物相容性、无毒性、低成本、数量多、吸附能力强及易于改性等显著特点而引起了广泛关注^[40-42]。壳聚糖含有丰富的-NH₂和-OH官能团^[41-42],可通过静电作用和螯合作用吸附金属离子,也可以与自由基发生反应,清除放射性核素进入体内后产生的自由基,同时还可以通过化学改变来增强结合能力、表面积和吸附能力等。由于壳聚糖易于改性,近年来制备了很多基于壳聚糖改性的新型复合材料,对重金属离子的吸附能力也不断提高。

Chen等^[43]将羟基吡啶酮包裹在壳聚糖纳米颗粒中,将药物递送到肺液中,可以延长药物的释放,减少促排治疗所需的频繁剂量。而Shi等^[44]将3,2-羟基吡啶酮接枝壳聚糖寡糖纳米粒子(COS-HOPO),可在体内有效地除去铀和活性氧。胡丹飞等^[45]发现,水溶性低分子壳聚糖-二乙烯三胺五乙酸(WSC-DTPA)纳米粒子对内污染铀较DTPA-CaNa₃有更好的促排效果,并且对肾、肝组织有较好的防护作用。Xiao等^[46]制备了壳聚糖-二乙烯三胺五乙酸纳米粒子(CS-DTPA NP),在呼吸道暴露于钚后,早期吸入CS-DTPA NP可阻断肺中的钚颗粒的沉积,与灌洗相结合可以增加钚的去除率。

b. 果胶类似物

果胶是一种结构复杂、功能丰富的天然植物大分子^[47],具有良好的生物相容性和生物可降解性,同时其还具有无毒、低成本、抗炎、抗菌、易成胶和易操作的特性,被广泛用于药物输送、伤口愈合和组织工程等生物医学领域^[48]。

不同的改性方法可以使果胶类似物具有不同的理化性质和生物活性^[47]。Luo等^[49]通过对果胶的接枝改性研制出了新型仿生果胶吸附剂,对海水中的铀具有较好的吸附能力,为浓海水提铀提供了一种新的生物基吸附剂。Surban等^[50]在研究果胶对电离辐射诱导的肠干细胞缺失、隐窝和致死性全身γ电离辐射(γ ionizing radiation, γ-IR)后总存活率的实验中发现,在高剂量电离辐射后,果胶通过保护肠干细胞及其衍生的再生隐窝而发挥辐射保护的性质。李娟等^[51]将果胶首次与抗辐射、促进放

射性核素排放联系起来进行研究, 通过果胶抗放存活实验发现, 浓度为 25 mg/kg 的果胶溶液可以明显降低辐射后小鼠的病死率, 且没有明显的毒副作用, 这说明果胶具有抗辐射的功效, 肾铀含量检测结果显示, 果胶组肾铀含量低于铀染毒组和 NaHCO₃ 组, 说明果胶具有促进铀排出的功效, 但是具体机制尚不明确。

2.4.2 作为促排剂载体的生物材料

a. 脂质体

脂质体是由一个或者多个磷脂双分子层围绕一个水相核心组成的球形人工小囊泡, 由于其小尺寸和亲疏水性, 是一种潜在的药物递送系统, 具有药物靶向性和药物缓释的优点^[16, 52-53]。DTPA 在体内生物半衰期短, 并且穿透细胞膜的能力有限, 而脂质体可以增强细胞内的药物输送和延长药物在体内的停留时间^[54], 将 DTPA 与脂质体结合起来运送药物到体内成为研究热点。

将 DTPA 包被在脂质体中比常规游离的 DTPA 更能有效地减少铀在组织中的积累^[54] 和促进其排出^[55]; 而将 DTPA 涂在乙二醇化脂质体外层即用 DTPA 包裹脂质体, 对骨骼铀的沉积有更好的限制效果, 可能是防止铀在组织中沉积的最佳 DTPA 运输载体^[52]。无论哪种包被方式, 将 DTPA 与脂质体连接后相较于单独的 DTPA 都有较好的促排效果。在壳聚糖与脂质体的结合中, 由壳聚糖^[56] 包被的脂质体相较未包被的脂质体延长了药物的释放时间, 更容易被肺上皮细胞摄取, 在肺中有更好的沉积和滞留。总之, 由脂质成分组成的运送载体可以增加稳定性和溶解度, 延长药物在体内的停留时间, 改善生物分布和疗效, 减少不良反应和降低细胞毒性^[16, 57]。

b. 纳米载体

纳米颗粒, 尤其是那些具有合适的代谢周期,

低生物毒性和高载药能力的纳米颗粒, 是极具发展潜能的候选药物。纳米载体可以通过持续释放减少药物用量, 最大限度地减少药物的全身脱靶效应^[16, 58]。不同类型的纳米螯合剂, 如多肽、聚合物、脱氧核糖核酸和骨架材料 (如金属有机框架 (MOFs) 材料、共价有机框架 (COFs) 材料等), 参与了放射性核素的释放, 显示出高选择性和生物相容性^[44, 59-61]。螯合剂可以非共价结合到纳米颗粒上或者包裹在纳米胶囊中穿过细胞膜进入细胞, 实现靶向和持续释放药物, 逐步将细胞内的放射性核素排出, 提高促排剂的功效, 减少不良反应, 保护药物免受降解^[62]。

众多研究者纷纷加入了纳米的研究行列, Miao 等^[60] 发现 PEG 接枝黑色素纳米颗粒 (MNPs-PEG) 可以极大地提高铀和钍在肾脏和骨骼中的去除率, 具有高选择性, 是一种可以同时选择性螯合钍和铀的双功能螯合剂。Wang 等^[63] 用羧基修饰纳米级金属有机框架 (纳米 MOF) 制备了 UiO-66-(COOH)₄, 与商品化的促排剂 ZnNa₃-DTPA 相比, 其进入体内后可以选择性沉积在肾脏和骨骼中, 显著减少肾脏和骨骼中铀酰的沉积量且细胞毒性较低。Chen 等^[59] 设计了一种二维 (2D) 共价有机纳米片材料 (CON-AO), 该材料接枝了偕胺肟 (AO), AO 是一种特异性铀结合配体, 不仅为铀酰提供了选择性的结合位点, 而且扩大了有机纳米片的层间距, 使活性位点更容易接近, 研究发现 CON-AO 对铀酰离子具有极高的选择性和捕获率。总之, 纳米载体由于其高载药能力、高选择性、靶向性和良好的生物相容性, 成为促排药物的重要研究方向之一。

已经进入临床使用的和具有发展前景的放射性核素内污染促排剂各有优缺点, 需要进一步明确其促排机制, 然后不断优化和改进 (表 1)。

Table 1 Research status of radionuclide decorporation agents				
表1 放射性核素促排剂的研究现状				
分类	代表促排剂	促排机制	优势	不足
已进入临床试用的放射性核素促排剂	碘化钾 ^[5]	阻断作用	口服利用度高; 适用于急性放射性碘污染救治和用于预防放射性碘内污染	药效持续时间短; 必须在污染后立即给药
	普鲁士蓝 ^[8]	离子交换	特异性结合铯离子	促排速度慢; 副作用如便秘、胃部不适等
	碳酸氢钠 ^[14]	改变化学性质	口服利用度高, 选择性促进铀的排出	易造成低钾血症等、效率低
	DTPA ^[20]	螯合作用	促排首选; 能结合超铀元素以及其他多价阳离子	特异性低、药效持续时间短; 口服效果不佳

续表1				
分类	代表促排剂	促排机制	优势	不足
正在研究中的放射性核素促排剂	羟基吡啶酮 (HOPOs) ^[1]	螯合作用	口服活性好；特异性高；对沉积在骨骼中的铀有较好的促排效果	治疗窗口狭窄；亲水性和亲油性溶解度的平衡问题
	儿茶酚胺 (CAMs) ^[1]	螯合作用	有效清除进入体内的铀、钍，防止铀引起的肾损伤	具有一定的肾毒性
	聚乙烯亚胺 (PEI) ^[32]	螯合作用	促排效率高；可以进入特殊分布的器官中	缺乏体外毒性试验评价
	富勒烯 ^[37]	螯合作用	清除自由基能力强，抗氧化性好	停留在研究合成阶段
	壳聚糖 ^[41-42]	静电作用和螯合作用	同时兼具螯合放射性核素、清除自由基的功能	停留在研究合成阶段
	果胶类似物 ^[49-50]	尚不明确	抗辐射、辐射保护，促进铀的排出	停留在研究阶段
	脂质体 ^[54]	改变运送形式	增强药物输送和延长药物在体内的停留时间	选择范围小；停留在研究设计阶段
	纳米载体 ^[62]	改变运送形式	靶向和持续释放药物，延长药物作用时间	选择范围小；缺乏生物学评价和人体试验学评价

3 总结和展望

目前，放射性核素促排剂主要是通过阻断放射性核素进入体内、离子交换、螯合作用以及促排剂与运载体结合的方式来促进体内放射性核素的排放，减少内污染带来的危害。国内外对促排剂的研究多停留在药物研发和药物合成等阶段，真正进入临床试验阶段的少之又少。因此，研发新的配体以及优化现有配体，进一步走出研发和合成实验阶段，迈向临床前试验阶段是非常重要的。总之，在未来发展中，放射性核素促排剂的开发可以致力于：促排剂施用方式的改进如口服、敷料、喷雾等，以适用于紧急情况下大规模救治的需求；促排剂的靶向性，特异性作用于靶器官，提高促排效率；促排剂的生物安全性，降低细胞毒性；延长促排剂在体内发挥作用的时间，降低其代谢速率；对于果胶尚未明确的促排机制进一步研究和探明，实现果胶促排的更多可能性；对于药理激活肾小管上皮细胞溶酶体电位通道实现铀的促排，可以探寻其他可以促进放射性核素促排的通道，实现促排的新可能。

参 考 文 献

[1] Li Y, Li B, Chen L, *et al.* Chelating decorporation agents for internal contamination by actinides: designs, mechanisms, and advances. *J Inorg Biochem*, 2023, **238**: 112034

[2] 崔冉, 刘玉龙. 放射性核素促排药物及新方法研究进展. *辐射防护通讯*, 2017, **37**(3): 44-48

Cui R, Liu Y L. *Radiat Prot Bull*, 2017, **37**(3): 44-48

[3] Rump A, Stricklin D, Lamkowski A, *et al.* Reconsidering current

decorporation strategies after incorporation of radionuclides. *Health Phys*, 2016, **111**(2): 204-211

[4] Zhong D, Wang R, Zhang H, *et al.* Induction of lysosomal exocytosis and biogenesis via TRPML1 activation for the treatment of uranium-induced nephrotoxicity. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 3997

[5] Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, *et al.* Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid*, 2001, **11**(4): 353-360

[6] Rump A, Eder S, Lamkowski A, *et al.* Development of new biokinetic-dosimetric models for the simulation of iodine blockade in the case of radioiodine exposure in man. *Drug Res*, 2019, **69**(11): 583-597

[7] Jang S C, Hong S B, Yang H M, *et al.* Removal of radioactive cesium using Prussian blue magnetic nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)*, 2014, **4**(4): 894-901

[8] Melo D R, Lipsztein J L, Leggett R, *et al.* Efficacy of Prussian blue on 137Cs decorporation therapy. *Health Phys*, 2014, **106**(5): 592-597

[9] Aaseth J, Nurchi V M, Andersen O. Medical therapy of patients contaminated with radioactive cesium or iodine. *Biomolecules*, 2019, **9**(12): 856

[10] Carniato F, Gatti G, Vittoni C, *et al.* More efficient Prussian blue nanoparticles for an improved caesium decontamination from aqueous solutions and biological fluids. *Molecules*, 2020, **25**(15): 3447

[11] Xue T, Liu F, Lu B, *et al.* A Prussian blue analog as a decorporation agent for the simultaneous removal of cesium and reactive oxygen species. *Nanoscale Adv*, 2023, **5**(20): 5661-5670

[12] Dainiak N, Albanese J. Assessment and clinical management of internal contamination. *J Radiol Prot*, 2022, **42**(4). DOI: 10.1088/1361-6498/aca0a7

[13] Ohmachi Y, Imamura T, Ikeda M, *et al.* Sodium bicarbonate protects uranium-induced acute nephrotoxicity through uranium-

- decorporation by urinary alkalinization in rats. *J Toxicol Pathol*, 2015, **28**(2): 65-71
- [14] Hickman D P. Management of persons contaminated with radionuclides: NCRP report no. 161 (Volume 1). *Radiat Prot Dosimetry*, 2010, **141**(2): 215-216
- [15] Yue Y C, Li M H, Wang H B, *et al.* The toxicological mechanisms and detoxification of depleted uranium exposure. *Environ Health Prev Med*, 2018, **23**(1): 18
- [16] Lai E P C, Li C. Actinide decorporation: a review on chelation chemistry and nanocarriers for pulmonary administration. *Radiat Res*, 2022, **198**(4): 430-443
- [17] Tazart A, Bolzinger M A, Lamart S, *et al.* Actinide-contaminated skin: comparing decontamination efficacy of water, cleansing gels, and DTPA gels. *Health Phys*, 2018, **115**(1): 12-20
- [18] Lamart S, van der Meeren A, Coudert S, *et al.* DTPA treatment of wound contamination in rats with americium: evaluation of urinary profiles using STATBIODIS shows importance of prompt administration. *Health Phys*, 2021, **120**(6): 600-617
- [19] Grémy O, Laurent D, Coudert S, *et al.* Decorporation of Pu/Am actinides by chelation therapy: new arguments in favor of an intracellular component of DTPA action. *Radiat Res*, 2016, **185**(6): 568-579
- [20] Sadhu B, Mishra V. The coordination chemistry of lanthanide and actinide metal ions with hydroxypyridinone-based decorporation agents: orbital and density based analyses. *Dalton Trans*, 2018, **47**(46): 16603-16615
- [21] Raymond K N, Freeman G E, Kappel M J. Actinide-specific complexing agents: their structural and solution chemistry. *Inorg Chim Acta*, 1984, **94**(4): 193-204
- [22] Bunin D I, Chang P Y, Doppalapudi R S, *et al.* Dose-dependent efficacy and safety toxicology of hydroxypyridinone actinide decorporation agents in rodents: towards a safe and effective human dosing regimen. *Radiat Res*, 2013, **179**(2): 171-182
- [23] Wang X, Dai X, Shi C, *et al.* A 3, 2-Hydroxypyridinone-based decorporation agent that removes uranium from bones *in vivo*. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2570
- [24] Wang X, Wu S, Guan J, *et al.* 3-Hydroxy-2-pyrrolidinone as a potential bidentate ligand for *in vivo* chelation of uranyl with low cytotoxicity and moderate decorporation efficacy: a solution thermodynamics, structural chemistry, and *in vivo* uranyl removal survey. *Inorg Chem*, 2019, **58**(5): 3349-3354
- [25] Bao Y, Wang D, Li Z, *et al.* Efficacy of a novel chelator BPCBG for removing uranium and protecting against uranium-induced renal cell damage in rats and HK-2 cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, **269**(1): 17-24
- [26] Bao Y, Wang D, Hu Y, *et al.* Efficacy of chelator CBMIDA-CaNa₂ for the removal of uranium and protection against uranium-induced cell damage in human renal proximal tubular cells. *Health Phys*, 2013, **105**(1): 31-38
- [27] Lei S, Jin B, Peng R, *et al.* Synthesis of a tetrazine-based catecholamide derivative and its evaluation as a chelating agent for removal of Cd(II), Co(II), and Cu(II). *J Coord Chem*, 2017, **70**(14): 2384-2392
- [28] 张青春, 时召涛, 金波, 等. 一种双邻苯二酚类衍生物的合成与螯合性能研究. *功能材料*, 2017, **48**(10): 10130-10136
- Zhang Q C, Shi Z T, Jin B, *et al.* *J Funct Mater*, 2017, **48**(10): 10130-10136
- [29] Zhang Q, Jin B, Zheng T, *et al.* Hexadentate β -dicarbonyl(bis-catecholamine) ligands for efficient uranyl cation decorporation: thermodynamic and antioxidant activity studies. *Inorg Chem*, 2019, **58**(21): 14626-14634
- [30] Lahrouch F, Chamayou A C, Creff G, *et al.* A combined spectroscopic/molecular dynamic study for investigating a methyl-carboxylated PEI as a potential uranium decorporation agent. *Inorg Chem*, 2017, **56**(3): 1300-1308
- [31] Lahrouch F, Sofronov O, Creff G, *et al.* Polyethyleneimine methylphosphonate: towards the design of a new class of macromolecular actinide chelating agents in the case of human exposition. *Dalton Trans*, 2017, **46**(40): 13869-13877
- [32] Lahrouch F, Siberchicot B, Leost L, *et al.* Polyethyleneimine methylenecarboxylate: a macromolecular DTPA analogue to chelate plutonium(IV). *Chem Commun*, 2018, **54**(83): 11705-11708
- [33] Lahrouch F, Siberchicot B, Fèvre J, *et al.* Carboxylate- and phosphonate-modified polyethylenimine: toward the design of actinide decorporation agents. *Inorg Chem*, 2020, **59**(1): 128-137
- [34] Fèvre J, Leveille E, Jeanson A, *et al.* Chelating polymers for targeted decontamination of actinides: application of PEI-MP to hydroxyapatite-Th(IV). *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(9): 4732
- [35] Zheng T, Wan X, Zhang Q, *et al.* Catechol amide derivatized polyhydroxylated fullerene as potential chelating agents of radionuclides: synthesis, reactive oxygen species scavenging, and cytotoxic studies. *J Inorg Biochem*, 2020, **203**: 110921
- [36] Zhang Q, Jin B, Wang X, *et al.* Chlorofullerene C₆₀Cl₆: a precursor for straightforward preparation of highly water-soluble polyhydroxypyridinone fullerene derivatives as potential radionuclide chelators. *ChemistrySelect*, 2017, **2**(36): 12028-12033
- [37] Biswas R, Batista Da Rocha C, Bennick R A, *et al.* Water-soluble fullerene monoderivatives for biomedical applications. *ChemMedChem*, 2023, **18**(20): e202300296
- [38] Zhao M, Wang C, Xie J, *et al.* Eco-friendly and scalable synthesis of fullereneols with high free radical scavenging ability for skin radioprotection. *Small*, 2021, **17**(37): e2102035
- [39] Bogdanović G, Djordjević A. Carbon nanomaterials: biologically active fullerene derivatives. *Srp Arh Celok Lek*, 2016, **144**(3/4): 222-231
- [40] Zhang L, Tang S, He F, *et al.* Highly efficient and selective capture of heavy metals by poly(acrylic acid) grafted chitosan and biochar composite for wastewater treatment. *Chem Eng J*, 2019, **378**: 122215
- [41] Biswas S, Biswas R. Chitosan-the miracle biomaterial as detection and diminishing mediating agent for heavy metal ions: a mini review. *Chemosphere*, 2023, **312**(Pt 1): 137187
- [42] Zhuang S, Zhu K, Xu L, *et al.* Adsorption of Co²⁺ and Sr²⁺ in

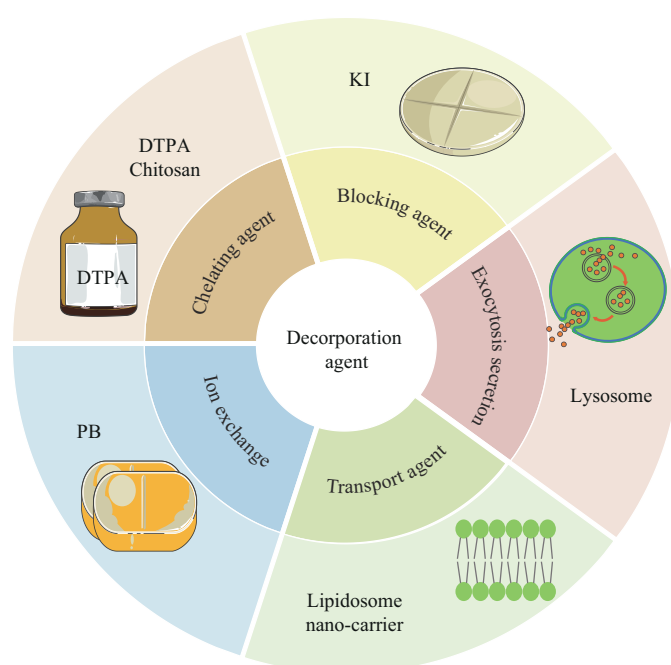
- aqueous solution by a novel fibrous chitosan biosorbent. *Sci Total Environ*, 2022, **825**: 153998
- [43] Chen S, Ko R, Lai E P C, *et al.* Encapsulated 3, 4, 3-li(1, 2-hopo) in chitosan nanoparticles for decorporation *via* inhalation. *Radiat Prot Dosimetry*, 2018, **182**(1): 107-111
- [44] Shi C, Wang X, Wan J, *et al.* 3, 2-Hydroxypyridinone-grafted chitosan oligosaccharide nanoparticles as efficient decorporation agents for simultaneous removal of uranium and radiation-induced reactive oxygen species *in vivo*. *Bioconjug Chem*, 2018, **29**(11): 3896-3905
- [45] 胡丹飞, 毕梦, 袁海浪, 等. 新型促排剂 WSC-DTPA 纳米粒对内污染铀的促排和防护作用. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2013, **31**(4): 15-20
Hu D F, Bi M, Yuan H L, *et al.* *J Radiat Res Radiat Process*, 2013, **31**(4): 15-20
- [46] Xiao Y, Zeng F, Fu W, *et al.* Effects of a modified chitosan compound combined with lung lavage after inhalation of depleted uranium dust. *Health Phys*, 2022, **122**(6): 663-672
- [47] Yue Y, Wang B, Xi W, *et al.* Modification methods, biological activities and applications of pectin: a review. *Int J Biol Macromol*, 2023, **253**(Pt 8): 127523
- [48] Eivazzadeh-Keihan R, Noruzi E B, Aliabadi H A M, *et al.* Recent advances on biomedical applications of pectin-containing biomaterials. *Int J Biol Macromol*, 2022, **217**: 1-18
- [49] Luo H, Yao H, Li M, *et al.* Fabrication of novel pectin-based adsorbents for extraction of uranium from simulated seawater: synthesis, performance and mechanistic insight. *Sep Purif Technol*, 2023, **311**: 123283
- [50] Sureban S M, May R, Qu D, *et al.* Dietary pectin increases intestinal crypt stem cell survival following radiation injury. *PLoS One*, 2015, **10**(8): e0135561
- [51] 李娟, 张馨, 王双, 等. 高活性小分子果胶对放射性核素内污染的抗放与促排功效评价. *局解手术学杂志*, 2021, **30**(9): 743-748
Li J, Zhang X, Wang S, *et al.* *J Reg Anat Oper Surg*, 2021, **30**(9): 743-748
- [52] Grémy O, Mougin-Degraef M, Devilliers K, *et al.* DTPA-coated liposomes as a new delivery vehicle for plutonium decorporation. *Radiat Res*, 2021, **195**(1): 77-92
- [53] Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, *et al.* Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*, 2013, **8**(1): 102
- [54] Grémy O, Miccoli L, Lelan F, *et al.* Delivery of DTPA through liposomes as a good strategy for enhancing plutonium decorporation regardless of treatment regimen. *Radiat Res*, 2018, **189**(5): 477-489
- [55] Phan G, le Gall B, Grillon G, *et al.* Enhanced decorporation of plutonium by DTPA encapsulated in small PEG-coated liposomes. *Biochimie*, 2006, **88**(11): 1843-1849
- [56] Hamedinasab H, Rezayan A H, Mellat M, *et al.* Development of chitosan-coated liposome for pulmonary delivery of N-acetylcysteine. *Int J Biol Macromol*, 2020, **156**: 1455-1463
- [57] Vanti G. Recent strategies in nanodelivery systems for natural products: a review. *Environ Chem Lett*, 2021, **19**(6): 4311-4326
- [58] Pallares R M, Abergel R J. Transforming lanthanide and actinide chemistry with nanoparticles. *Nanoscale*, 2020, **12**(3): 1339-1348
- [59] Chen L, Bai R, Wang X, *et al.* Amidoxime-functionalized covalent organic nanosheets for sequestration of uranium *in vivo*. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, **3**(12): 8731-8738
- [60] Miao Y, Sheng J, Wang X, *et al.* Melanin nanoparticles as an actinide *in vivo* sequestration agent with radiation protection effect. *New J Chem*, 2021, **45**(21): 9518-9525
- [61] Wang X, Shi C, Guan J, *et al.* The development of molecular and nano actinide decorporation agents. *Chin Chem Lett*, 2022, **33**(7): 3395-3404
- [62] 李欣, 宁洪鑫, 赵雅芝, 等. 纳米制剂及纳米材料在放射性核素促排中的应用. *中华放射医学与防护杂志*, 2021, **41**(9): 711-715
Li X, Ning H X, Zhao Y Z, *et al.* *Chin J Radiol Med Prot*, 2021, **41**(9): 711-715
- [63] Wang X, Chen L, Bai Z, *et al.* *In vivo* uranium sequestration using a nanoscale metal-organic framework. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(3): 1646-1650

Mechanism and Current Situation of Decorporation Agents for Radionuclide Contamination *in vivo**

KOU Bing-Yan, GUO Yu-Feng, DANG Xu-Hong, LIU Xiao-Ming**

(Institute of Radiation Medicine and Environmental Medicine, China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030006, China)

Graphical abstract



Abstract Radioactive contamination can occur during nuclear accidents, loss of radioactive sources and the use of radiation for photography, disinfection and detection. When the human body is accidentally contaminated by radionuclides, radionuclides can cause harm to the human body through inhalation, ingestion, direct transdermal absorption and contaminated wounds into body tissues and organs. In the treatment of radionuclide contamination *in vivo*, the main way is decorporation therapy, which mainly uses specific decorporation agents to selectively bind radionuclides to form stable non-toxic complexes, thereby preventing their deposition in the body, accelerating excretion, and reducing the total accumulation of radionuclides in human tissues. At present, internal radionuclide decorporation agents promote the release of radionuclides from the body mainly by stopping the entry of radionuclides into the body, ion exchange, chelation, and binding of exportants to carriers. But recent studies have found that lysosomal exocytosis, the natural clearing function of activated cells, also has a significant

* This work was supported by grants from CNNC Young Talents Program, CNNC Basic Scientific Research, and Independent Research Program of China Institute of Radiation Protection.

** Corresponding author.

Tel: 86-351-2202069, E-mail: lxmsqx@163.com

Received: February 26, 2024 Accepted: May 7, 2024

exportation effect. In this paper, we first introduced and analyzed the mechanism and research status of radionuclide decorporation agents that have been used in clinical practice, such as the blocking effect of potassium iodide, the ion exchange effect of Prussian blue, the chelation effect of DTPA, and the urine alkalization effect of sodium bicarbonate. The second part introduces the mechanism and research status of promising radionuclide decorporation agents. Among them, 3,4,3-LI (1,2-HOPO) and 5-LIO (Me-3,2-HOPO) are the most promising ones and have been approved for phase I clinical trials. Others such as catecholamines, polyethyleneimine and fullerenes are also being studied with great potential. Polyethyleneimine, as a biological macromolecular chelator, has more chelating sites and stronger targeting effects than small molecule chelators, and has achieved a real breakthrough in decorporation. Fullerenes are known as “free radical sponges” with good free radical scavenging ability and antioxidant properties. In recent years, biomaterials have been widely used in the field of radionuclide decorporation, which has greatly improved the decorporation efficiency. Chitosan and pectin have shown great advantages in promoting radionuclide decorporation, chitosan can adsorb metal ions through electrostatic interaction and chelation, and can also react with free radicals to remove free radicals generated after radionuclides enter the body. Pectin can promote uranium efflux, but the exact mechanism remains unclear. Liposomes and nanomaterials as carriers enhance the intracellular drug delivery, prolong the retention time of drugs in the body, reduce adverse reactions, and make the traditional efflux enhancers glow with new vitality and have good development prospects. The last part summarizes and looks forward to the future research direction of radionuclide decorporation agents. At present, the research on decorporation agents at home and abroad is mostly stuck in the stage of drug development and drug synthesis, and few have actually entered the clinical trial stage. Therefore, the optimization of existing decorporation agents and the development of new ligands are critical. The targeting, biological safety, oral availability, and treatment needs of large-scale contamination scenarios are still the focus of attention. In addition, from the point of view of the mechanism itself, it is a new idea to promote the emission of radionuclides by activating potential channels, which can be continuously explored.

Key words radionuclides, internal contamination, decorporation agents, mechanism of action

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0069