

铀的几种常见促排剂的研究进展

肖奕铭^{1,2} 黄德娟^{1,2,3} 任强^{1,3} 耿彦霞^{1,2,3}
黄德超^{1,3} 唐旭银³ 周峥³

¹ (东华理工大学核资源与环境教育部重点实验室 南昌 330013)

² (东华理工大学核科学与工程学院 南昌 330013)

³ (东华理工大学化学生物与材料学院 南昌 330013)

摘要 分析了铀对肺、肾、骨骼、生殖器等人体多种重要器官的毒性,综述了二乙基三胺五乙酸、邻苯二酚类、壳聚糖及其相关衍生物等铀促排解毒药物的研究进展。当前研究目标是对促排剂进行改造,增强解毒能力并降低毒副作用。

关键词 铀, 促排剂, 综述

中图分类号 O615.2, R818.03

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2017.rj.35.040102

Research progress on some uranium mobilization agents

XIAO Yiming^{1,2} HUANG Dejuan^{1,2,3} REN Qiang^{1,3} GENG Yanxia^{1,2,3}
HUANG Dechao^{1,3} TANG Xuyin³ ZHOU Zheng³

¹(State Key Laboratory Breeding Base of Nuclear Resources and Environment, East China Institute of Technology, Nanchang 330013, China)

²(College of Nuclear Science and Engineering, East China Institute of Technology, Nanchang 330013, China)

³(College of Chemistry, Biology and Material, East China Institute of Technology, Nanchang 330013, China)

ABSTRACT The toxicity of uranium to various vital organs such as the lung, kidney, bone, and genitals was analyzed, and the research progress of uranium mobilization agents such as diethylenetriaminepentaacetic acid, catechol, chitosan, and related derivatives, was summarized. The purpose of this study is to promote the use of chelating agents to enhance their detoxification capacity and reduce the side effects.

KEYWORDS Uranium, Chelating agents, Review

CLC O615.2, R818.03

基金资助: 国家自然科学基金(41361088)、江西省教育厅重点科技项目(GJJ13473)、江西省科技厅科技支撑项目(20122BBG70084-1)、江西省对外科技合作计划项目(20151BDH80041)、核资源与环境重点实验室开放基金资助项目(NRE1410)、国家级大学生创新创业训练计划项目(201510405015)

第一作者: 肖奕铭, 男, 1996年出生, 现为东华理工大学在读本科生, 从事放射化学研究

通讯作者: 黄德娟, 教授, E-mail: djhuang@ecit.cn

收稿日期: 初稿 2017-2-13; 修回 2017-4-11

Supported by the National Nature Science Foundation of China (41361088), Jiangxi Provincial Department of Education Key Scientific and Technological Projects (GJJ13473), Science and Technology Support Project of Jiangxi Science and Technology Department (20122BBG70084-1), Jiangxi Province Foreign Science and Technology Cooperation Project (20151BDH80041), Nuclear Resources and Environment Key Laboratory of Open Fund funded projects (NRE1410), and National college students innovation and entrepreneurship training program (201510405015)

First author: XIAO Yiming (male) was born in 1996. Now he is an undergraduate in East China Institute of Technology, majoring in radiation chemistry

Corresponding author: HUANG Dejuan, professor, E-mail: djhuang@ecit.cn

Received 13 February 2017; accepted 11 April 2017

铀(Uranium, U)是一种天然放射性元素,其原子序数为 92。铀的同位素大多通过 α 衰变释放能量,同时伴有 β 及 γ 射线的发射。在其同位素中, ^{235}U 因易裂变性成为反应堆核燃料及核武器中的关键物质,而另一种天然同位素 ^{238}U 也成为贫铀弹的主要原料。故核燃料循环过程中的采矿、水冶、纯化及乏燃料后处理等环节易出现铀等放射性核素通过呼吸道、消化道、表皮伤口被摄入体内的情况。而贫铀弹因其穿甲特性更是被广泛应用于现代战争中,从而造成了放射性污染。

无论在核工业生产还是现代战争中,铀中毒都是一个严重的问题。因其放射效应和化学毒性经长期沉积容易引起脏器病变,甚至能够引发癌症。因此,了解铀的毒理机制以及研制铀促排剂具有重要意义。

1 铀的毒性

铀有多种复杂的氧化态,但+4 价和+6 价是最为常见的两种。因大多数四价铀化合物溶解度低,所以在溶液中以六价的 UO_2^{2+} 形式为主^[1-2]。研究铀中毒机理,主要是关注 UO_2^{2+} 在人体的脏器细胞中产生的理化作用。对此,我们将对铀中毒所影响的肺、肾、骨骼、生殖器等主要器官进行分类综述。

铀中毒对肺的影响。含铀的放射性气溶胶被吸入并沉积在肺部,使其直接受损。研究发现,当大鼠肺部充满含铀气溶胶时,大鼠肺组织发生显著受损,并且随着剂量及时间的增加病变加重^[3]。在实验末期出现严重的支气管炎,肺部出血以及肺脓肿和肺囊泡等病变,最终导致死亡。

铀中毒对肾的影响。在早期 Galle 等^[4]发现, UO_2^{2+} 扩散进肾小管细胞之后被含高浓度磷酸酯酶的溶酶体吸收,在溶酶体中铀与磷酸作用结晶,晶体生长破坏了细胞,细胞死亡后磷酸铀随尿液代谢而出。在之后的研究中发现,肾小球及系膜上皮细胞挛缩现象可被铀诱发,并且呈剂量-效应关系。L'Azou 等^[5]认为其细胞毒性是因为改变了肾血液动力学。

铀中毒对骨骼的影响。在 1953 年 Neuman^[6]等在实验中发现,在骨骼中 UO_2^{2+} 沉积并且与磷酸根离子发生络合反应,与钙离子形成竞争关系从而影响骨代谢。Ubios 等^[7]发现铀使骨细胞内碱性磷酸酶和骨唾液蛋白的活性降低,最终导致骨矿化。

铀中毒对于生殖器及胚胎的影响。相关的动物

实验发现铀可提高精子畸形率,降低精子数目,甚至出现生精细胞脱落凋亡情况^[8]。此外铀能通过胎盘进入胚胎中,说明孕期子代也会受到铀中毒^[9]。上述细胞易受到放射效应影响,因 α 射线的电离激发作用,产生如碱基损伤、DNA 单链断裂、DNA 双链断裂、DNA 交联、糖基破坏及 AP 位点等^[10-11],同时出现集簇性 DNA 损伤。这将影响 DNA 的复制,造成基因变异并遗传给子代。

2 铀的几种常见促排剂的研究进展

UO_2^{2+} 为直线结构,其中铀原子配位不饱和及极易与溶液中其他配位体形成螯合物。所以当 UO_2^{2+} 被摄入体内服用螯合剂成为最佳解毒手段。螯合剂与 UO_2^{2+} 生成稳定螯合物,通过人体正常新陈代谢排出体外,达到促排效果。铀促排剂须满足以下条件:选择性好、络合能力强、生成物稳定且易代谢、低毒性等。

铀的促排剂是从 20 世纪 40 年代开始研究,而可考的最早研究的铀促排剂就是柠檬酸钠^[12]。在之后的十年中,碳酸氢钠、苹果酸钠、柠檬酸钠等成为主要研究对象。目前临床上推荐用于治疗铀中毒的手段是静脉滴 1.4%的 NaHCO_3 溶液,但因其用量过多极易造成体内酸碱不平衡和电解质紊乱。此后,又研究了二乙基三胺五乙酸(DTPA)、邻苯二酚类(CAM)化合物、羟基吡啶酮类化合物、壳聚糖及其相关衍生物、富勒烯基类等。本文主要就其中的几大类对铀的促排剂的促排效果进行分析。

2.1 二乙基三胺五乙酸(DTPA)

DTPA 对铜系元素螯合能力强,有利于体内铀等放射性元素的排出。但研究发现 DTPA 仅对溶于体液中的铀有效,难以排出沉积于骨骼中的铀^[13-14],并且促排效果与中毒时间成反比^[15]。而对于铀的促排实验发现 DTPA 能将血浆内带负电的 $[\text{UO}_2(\text{CO}_3)_2]^{2-}$ 、 $[\text{UO}_2(\text{CO}_3)_3]^{4-}$ 和电中性的 $[\text{UO}_2\text{Ca}_2(\text{CO}_3)_3](\text{aq})$ 及 UO_2^{2+} 与氨基酸络合的离子转化为负电性的水溶性小分子 $[(\text{UO}_2)_2(\text{OH})\text{DTPA}]^{2-}$ ^[16]。由于 UO_2^{2+} 和 DTPA 形成的络合物更稳定,所以血浆内 $[\text{UO}_2\text{Ca}_2(\text{CO}_3)_3](\text{aq})$ 的含量降低。故铀更易通过血液循环进入肾脏,从而达到代谢出体外目的。但是 DTPA 选择性差,易与体内 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等有益金属离子发生络合反应。在动物实验中发现 DTPA 作用于血清钙代谢,并能

引起心血管系统的功能损伤,在肠,肝,肾和骨中也观察到其副作用。当静脉注射时,Ca-DTPA 毒性比 Zn-DTPA 低,且在静脉注射 Zn-DTPA 后出现心力衰竭,血压升高和低血钙等症状,而当口服给药时,Zn-DTPA 的毒性低于 Ca-DTPA^[17]。

2.2 邻苯二酚类(CAM)

基于仿生学研究发现六价铀与三价铁具有相似配位性,含铁细胞中 CAM 为基本螯合单元之一。所以 CAM 类的化合物,如钛铁试剂(Tiron),7601(双酚胺酸,CBMIDA,PCDMA),8102(CABMIDA)等促排效果良好。在 20 世纪 50 年代,Lusky 等^[18]便发现 Tiron 的解毒效用。之后的研究中,对 Na₃CaDTPA 和 Tiron 进行比较实验发现^[19],Tiron 的促排效果更好。但是 Tiron 解毒时间局限在 3 h 之内使用才有效,而且也不能将铀彻底排出^[20]。在对 Tiron 发育毒性的研究中发现当给药量达到每日 3 000 mg/kg 时,怀孕的雌性小白鼠出现大量死亡以及胚胎重量降低的状况^[21]。8102 在低剂量情况下与 7601 的促排效果相当,但在剂量 500~1 000 μmol/kg 时,8102 的促排效果更好^[22],其在受污染前 1 h(预防性给药)及中毒后 4 h 给药的效果都很明显。且 8102 给药剂量达到 1 000 mg/kg,相当于人常用剂量的 100 倍时都无明显致畸作用^[23]。李蓉等^[24]研究了带 CAM 基团的黄酮类化合物对铀的解毒效果,包括 QU、F1、F2、T1、T2、MY、BA。实验表明 T2 的解毒效果更佳,其增加了尿铀浓度,降低了血铀浓度,并且该组的肾脏无明显受损。黄酮类化合物多用于食品添加剂中,一般认为安全无毒。通过模拟代谢实验发现几种代表性黄酮类化合物在 72 h 后均能完全代谢^[25]。Zhang 等^[26]将三个 CAM 基团通过连接不同长度的柔性烷基链修饰在新型肠杆菌素类似物上,并研究其螯合能力。实验发现这种柔性烷基链分子支架表现出构象柔性并形成适合于铀酰离子的大的配位空穴。并且抗氧化能力通过 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)测定确定,其比邻苯二酚和丁基羟基茴香醚(BHA)更有活性。考虑到该肠杆菌素类似物的高铀酰亲和力,其也是一种潜在的铀中毒治疗剂。

2.3 壳聚糖及其相关衍生物

壳聚糖降解后无毒,可被人体吸收,而且生物黏附性以及相容性很高;壳聚糖的螯合基团是邻位

的羟基及游离氨基,能对放射性金属离子进行螯合。张晓菲等^[27]利用金属离子印迹法制备的水溶性交联壳聚糖增强了对铀酰离子的螯合能力,降低了细胞内含铀量,且促排效果比 DTPA 大。其原因在于,螯合产物聚集并形成绒球,使其进入细胞更加困难。在研究中还发现,该类化合物表现出毒性低和代谢速率快的特点,48 h 内有 90%以上以原型代谢出体外^[28]。壳聚糖-二乙烯三氨五乙酸(WSC-DTPA)纳米粒对铀也表现出良好的螯合能力^[29]。该化合物的解毒能力表现出与 DTPA 含量成正相关。其解毒能力在于大量的游离氨基对自由基的影响,并且其能帮助 DTPA 进入细胞,对细胞内的铀达到解毒效果。

2.4 富勒烯基类

何等^[30]将含氮杂环功能团 Cyclen 修饰在富勒烯上,合成了富勒烯单大环多胺衍生物(CA)和多取代的富勒烯大环多胺衍生物(CB)。在小白鼠实验中 CB 的 LD₅₀(半致死剂量)为 1.767 mg 高于 DTPA 的 1.203 mg,表现出更低的毒性。在促排方面,CB 对于骨骼的解毒效果要明显,48 h 后骨骼中铀的滞留量仅为 DTPA 组的 33%,但肾脏中铀的滞留量却高于 DTPA 组。此外 CA 也能降低辐照产生的肝线粒体损伤,其原因可能与该类解毒剂清除自由基的能力有关^[31]。

2.5 羟基膦酸类

羟基膦酸类由于其特殊的结构,对铀也有促排效果^[32]。该类化合物的代表便是羟基乙叉二膦酸(HEDP)。实验中发现,HEDP 解毒能力高于 DTPA 及 Tiron,受污染小鼠的存活率甚至高达百分百。Ubios 等^[33]认为目前解毒效果最佳的就是 HEDP。此外,羟基膦酸类化合物与骨质中的羟磷灰石钙化学亲和力强,故 HEDP 的药理活性也使其成为治疗骨质疏松药物的重要成分。Martinez 等^[34]的研究发现,HEDP 对铀中毒小鼠的肾脏具有良好的促排效果,且对肾组织有修复作用。但 HEDP 给药的有效期是在中毒的 48 h 之内,若在 24 h 内给药可保证高存活率^[35]。小白鼠实验结果发现 HEDP 的 LD₅₀ 为 2 050 mg/kg 属于低毒类化合物,在口服后主要通过尿液代谢而出其生物半衰期约为 14 h^[36]。

2.6 羟基吡啶酮类

3-羟基-4-吡啶酮是非常理想的重金属络合剂,

是潜在的铀促排剂。其中 1,2-二甲基-3-羟基-4-吡啶酮(DHPO)便呈现出低毒性,其 LD₅₀ 仅为 562.34 mg/kg^[37]。Jin 等^[38]制备了 5 种新的双(3-羟基-4-吡啶酮)四齿螯合剂 4a、4b、4c、4d、4e,并在 pH=7.4 时的水性介质中通过分光光度法测定这些螯合剂与铀酰离子的结合能力。结果表明,这些螯合剂的效率取决于该化合物的连接臂的长度。而在稳定常数的测定中配体 4b 表现出 22.7 的高数值,证明其是潜在的优秀促排剂,适合进一步研究。

2.7 聚乙烯亚胺类

聚乙烯亚胺是重要的真核细胞基因转染载体,而甲基羧化聚乙烯亚胺(PEI-MC)衍生物已被证实为重金属的有效螯合剂。因此,Lahrouch 等^[39]将其列为潜在的铀促排剂,对其的解毒能力进行研究。探索了高度官能团化(89%速率)的 PEI-MC 螯合接近生理 pH 值的铀的能力;并利用电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-OES)、扩展 X 射线吸收精细结构(EXAFS)和傅里叶红外光谱仪(FTIR)以及分子

动力学(MD)模拟等方法对其进行测试表征。通过 ICP-OES 测量确定每毫克 PEI-MC 的最大负荷为 0.47 mg U(VI)。从 FT-IR 数据,似乎发生大多数 PEI-MC 的羧酸根官能团的单齿配位。从 EXAFS 和 MD,观察到单和双齿配位模式的混合。这也是第一次对该种潜在促排剂进行全面的研究。但 PEI 因对细胞膜具有较高的粘附性,而产生毒害效应。Oku 等^[40]发现 PEI 中氨基氮的浓度超过 0.001 mol 时可引发小鼠肝细胞溶酶体破裂。

3 小结

观察小白鼠存活率可以看出,促排剂毒性大小由低到高的依次为 HEDP、DTPA、Tiron。在邻苯二酚类中解毒能力由高到低依次为 T2、8102、7601、Tiron。其他种类的促排剂如交联壳聚糖、WSC-DTPA、CB 都表现出了在对某些器官的解毒效果上优于 DTPA。剩余几种新型螯合剂的解毒效果则仍有待进一步研究。接下来对以上几种具有代表性的促排剂在优缺点进行比较。

表 1 几种促排剂的优缺点
Table 1 Advantages and disadvantages of some chelating agents

促排剂 Chelating	优点 Advantage	缺点 Disadvantages
碳酸氢钠 NaHCO ₃	具有丰富的临床使用经验,获取方便并且价格低廉 Rich clinical experience, easy access and low price	过量使用易酸碱失衡和电解质紊乱 Excessive use is easy to acid-base imbalance and electrolyte imbalance
二乙基三胺五乙酸 DTPA	对体液中的铀及钚具有解毒效果 On the body fluids of uranium and plutonium have detoxification effect	排出有益金属离子,对肾脏造成损害 Discharge beneficial metal ions, causing damage to the kidneys
钛铁试剂 Tiron	解毒效果强且优于 Na ₃ CaDTPA Detoxification effect is stronger and better than Na ₃ CaDTPA	具有时效性,须 3 h 内使用方有效 It is time-sensitive and needs to be used within 3 h
水溶性印迹交联壳聚糖 Water - soluble imprinted cross - linked chitosan	除促排效果优于 DTPA 外对活性氧自由基也有效果,具有高生物相容性,易被吸收 In addition to promoting the effect is better than DTPA on the active oxygen free radicals are also effective, with high biocompatibility, easy to be absorbed	采用的金属离子印迹法在去除模版分子时较为困难 The metal ion blotting method is more difficult to remove template molecules
富勒烯大环多胺衍生物 A fullerene macrocyclic derivative	对骨骼中铀的作用效果较强 It has a strong effect on the uranium in the bones	对肾脏中的铀作用效果不理想 The effect of uranium in the kidneys is poor
羟基乙叉二膦酸 HEDP	优秀的解毒能力,实验中生物样存活率高 Excellent detoxification ability, high survival rate of biological samples in the experiment	时效性,有效期在 48 h 之内 It is time-sensitive and needs to be used within 48 h

随着核电的大力发展，工业上铀的加工生产也迅速增长，铀的毒性开始被更多的人所了解。但是铀对人体的毒理作用仍需进一步深入研究。当人体出现铀中毒情况时，必须在最短时间内使用铀促排剂，但是促排剂面临的问题是品种少、促排效果不理想、毒副作用大等问题。且多数促排剂都停留在化合物的设计与合成以及解毒能力的评估上，解毒机理研究不够透彻。目前应对急性铀中毒，常用的临床解毒剂 NaHCO_3 也易出现毒副作用。因此，当前目标仍是对铀促排剂进行改进，进一步提高螯合能力，减少副作用的产生。在这其中出现了多种新型的促排剂，壳聚糖类、富勒烯类聚及乙烯亚胺类，其表现出明显促排的效果及低毒性可能成为新的临床解毒剂。

参考文献

- 1 Durbin P W, Kullgren B, Xu J, *et al.* New agents for *in vivo* chelation of uranium (VI): efficacy and toxicity in mice of multidentate catecholate and hydroxypyridinonate ligands[J]. *Health Physics*, 1997, **72**(6): 865-79. DOI: 10.1097/00004032-199706000-00006.
- 2 Hengenapoli M H, Archimbaud M, Ansoborlo E, *et al.* Efficacy of 3, 4, 3-LIHOPO for reducing the retention of uranium in rat after acute administration[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 1995, **68**(4): 389-393. DOI: 10.1080/09553009514551331.
- 3 刘玉龙, 李明华, 孙晓亮, 等. 贫铀的毒性及解毒促排药物研究进展[J]. *解放军药理学学报*, 2014, **30**(5): 454-458. DOI:10.3969/j.issn.1008-9926.2014.05.024.
- 4 LIU Yulong, LI Minghua, SUN Xiaoliang, *et al.* Toxicity of depleted uranium and advances in drugs for detoxification[J]. *Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2014, **30**(5): 454-458. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2014.05.024.
- 4 Galle P, Masse R. Uranium, in radionuclide: metabolism and toxicity[M]. Paris: Masson, 1982: 239-253.
- 5 L'Azou B, Hengenapoli M H, Minaro L, *et al.* Effects of cadmium and uranium on some *in vitro* renal targets[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2002, **18**(5): 329-340. DOI: 10.1023/A: 1019536115152.
- 6 Neuman WF. Deposition of uranium in bone[C]// *Pharmacology and toxicology of uranium compounds: Part III&IV*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1953: 1911-1991.
- 7 Ubios A M, Guglielmotti M B, Steimetz T, *et al.* Uranium inhibits bone formation in physiologic alveolar bone modeling and remodeling[J]. *Environmental Research*, 1991, **54**(1): 17-23. DOI: 10.1016/S0013-9351(05)80191-4.
- 8 张晓菲, 赵长琦, 刘丽宏. 贫铀的危害及铀促排剂的研究进展[J]. *北京师范大学学报(自然科学版)*, 2010, **46**(4): 517-521.
- 9 ZHANG Xiaofei, ZHAO Changqi, LIU Lihong. Hazards of depleted uranium advance in uranium chelating agents research[J]. *Journal of Beijing Normal University (Natural Science)*, 2010, **46**(4): 517-521.
- 9 Domingo J L. Reproductive and developmental toxicity of natural and depleted uranium: a review[J]. *Reproductive Toxicology*, 2001, **15**(6): 603-609. DOI: 10.1016/S0890-6238(01)00181-2.
- 10 Shikazono N, Noguchi M, Fujii K, *et al.* The yield, processing, and biological consequences of clustered DNA damage induced by ionizing radiation[J]. *Journal of Radiation Research*, 2009, **50**(1): 27-36. DOI: 10.1269/jrr.08086.
- 11 Asaithamby A, Hu B, Chen D J. Unrepaired clustered DNA lesions induce chromosome breakage in human cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, **108**(20): 8293-8298. DOI: 10.1073/pnas.1016045108.
- 12 吴福丽, 王建营, 延玺, 等. 铀促排化合物的研究进展[J]. *化学进展*, 2004, **16**(3): 438-442. DOI: 10.3321/j.issn:1005-281X.2004.03.017.
- 13 WU Fuli, WANG Jianying, YAN Xi, *et al.* Advances in uranium chelating agents[J]. *Progress in Chemistry*, 2004, **16**(3): 438-442. DOI: 10.3321/j.issn:1005-281X.2004.03.017.
- 13 Rosentha M W, Lindenba A. Influence of DTPA therapy on long-term effects of retained monomeric plutonium: comparison with polymeric plutonium[J]. *Radiation Research*, 1967, **31**(3): 506-521. DOI: 10.2307/3572368.
- 14 Seidel A, Volf V. Removal of internally deposited transuranium elements by Zn-DTPA[J]. *Health Physics*, 1972, **22**(6): 779-783. DOI: 10.1097/00004032-197206000-00037.
- 15 Taylor G N, Lloyd R D, Boseman J J, *et al.* Removal of plutonium from beagles using Ca-DTPA and Zn-DTPA: effects on initial DTPA injection[J]. *Health Physics*, 1978, **35**(2): 201-210. DOI: 10.1097/00004032-197808000-00002.
- 16 邓冰, 王和义, 蒋树斌, 等. 螯合剂对铀在小鼠体内分布的影响研究[J]. *原子能科学技术*, 2012, **46**(8): 912-917.

- DENG Bing, WANG Heyi, JIANG Shubin, *et al.* Influence of chelating agents on bio-distribution of uranium in mice[J]. Atomic Energy Science and Technology, 2012, **46**(8): 912-917.
- 17 Fukuda S. Assessment of toxicity on chelating agent DTPA[J]. Japanese Journal of Health Physics, 2010, **24**: 201-210. DOI: 10.5453/jhps.24.201.
 - 18 Lusky L M, Braun H A. Sodium catechol disulphonate protection in experimental uranium nitrate poisoning[C]//Federation proceedings. 9650 Rockville pike, Bethesda, MD 20814-3998: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1950, **9**(1): 297.
 - 19 Basinger M A, Jones M M. Tiron (sodium 4, 5-dihydroxybenzene-1, 3-disulfonate) as an antidote for acute uranium intoxication in mice[J]. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 1981, **34**(2): 351-358.
 - 20 Domingo J L, delaTorre A, Belles M, *et al.* Comparative effects of the chelators sodium 4,5-dihydroxybenzene-1, 3-disulfonate (tiron) and diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) on acute uranium nephrotoxicity in rats[J]. Toxicology, 1997, **118**(1): 49-59. DOI: 10.1016/S0300-483X(96)03589-5.
 - 21 Ortega A, Sánchez D J, Domingo J L, *et al.* Developmental toxicity evaluation of tiron (sodium 4, 5-dihydroxybenzene-1, 3-disulfonate) in mice[J]. Research Communications in Chemical Pathology & Pharmacology, 1991, **73**(1): 97-106.
 - 22 罗梅初, 陈桂宝. 苯酚类螯合剂对铀中毒的解毒和排铀效果[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1992, **12**(5): 312-315.
LUO Meichu, CHEN Guibao. Effect of phenol-based chelating agents on uranium poisoning and uranium removal[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection (in China), 1992, **12**(5): 312-315.
 - 23 阮天明, 罗梅初, 沈彬源, 等. 7603, 8102 对妊娠小鼠胚胎毒作用和致畸作用的研究[J]. 辐射防护, 1987, **7**(1): 62-65.
RUAN Tianming, LUO Meichu, SHEN Binyuan, *et al.* Studies of toxic and teratogenic effects of 7603 and 8102 on gestational[J]. Radiation Protection, 1987, **7**(1): 62-65.
 - 24 李蓉, 刘晶, 任洞, 等. 黄酮类化合物对急性贫铀中毒的促排解毒作用初探[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2009, **27**(1): 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3436.2009.01.005.
 - LI Rong, LIU Jing, REN Jiong, *et al.* Study on decorporating and detoxicating acute depleted uranium poison with some flavonoids[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2009, **27**(1): 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3436.2009.01.005.
 - 25 Justesen U, Arrigoni E, Larsen B R, *et al.* Degradation of flavonoid glycosides and aglycones during *in vitro* fermentation with human faecal flora[J]. LWT-Food Science and Technology, 2000, **33**(6): 424-430. DOI: 10.1006/fstl.2000.0681.
 - 26 Zhang Q, Jin B, Shi Z, *et al.* Novel enterobactin analogues as potential therapeutic chelating agents: Synthesis, thermodynamic and antioxidant studies[J]. Scientific Reports, 2016, **6**: 34024. DOI: 10.1038/srep34024.
 - 27 张晓菲, 刘河, 刘丽宏, 等. 基于壳聚糖及其衍生物结构的体内铀促排剂的研究[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2008, **44**(3): 276-280. DOI: 10.3321/j.issn:0476-0301.2008.03.014.
ZHANG Xiaofei, LIU He, LIU Lihong, *et al.* Uranium chelating agent based on modified chitosan resins[J]. Journal of Beijing Normal University (Natural Science), 2008, **44**(3): 276-280. DOI: 10.3321/j.issn:0476-0301.2008.03.014.
 - 28 张晓菲. 基于印迹壳低聚糖结构的铀促排剂的研究[D]. 北京: 北京师范大学, 2012.
ZHANG Xiaofei. Studies on uranium chelating agent from imprinted chitoooligosaccharides based on their structure[D]. Beijing: Beijing Normal University, 2012.
 - 29 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[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2013, **31**(4): 13-18. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2013.rj.31.040202.
HU Danfei, BI Meng, YUAN Hailang, *et al.* Decorporation and radiation protection effects of WSC-DTPA nanoparticles on internal uranium exposure[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2013, **31**(4): 13-18. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2013.rj.31.040202.
 - 30 何佳恒, 刘国平, 张华明, 等. 富勒烯大环多胺衍生物的合成及对铀的促排[J]. 核技术, 2013, **36**(12): 25-33. DOI: 10.11889/j.0253-3219.2013.hjs.36.120301.
HE Jiaheng, LIU Guoping, ZHANG Huaming, *et al.* Synthesis of a fullerene macrocyclic derivative and its effect on excretion promotion of uranium[J]. Nuclear Techniques, 2013, **36**(12): 25-33. DOI: 10.11889/j.0253-

- 3219.2013.hjs.36.120301.
- 31 陈琪萍, 何佳恒, 王关全, 等. 富勒烯单大环多胺衍生物对辐射引起小鼠急性肝损伤的保护作用研究[J]. 核技术, 2014, **37**(8): 17-22. DOI: 10.11889/j.0253-3219.2014.hjs.37.080301.
- CHEN Qiping, HE Jiaheng, WANG Guanquan, *et al.* Protective effect of fullerene derivatives against X-ray-induced mitochondria damage in rat liver[J]. Nuclear Techniques, 2014, **37**(8): 17-22. DOI: 10.11889/j.0253-3219.2014.hjs.37.080301.
- 32 陈文, 宋宏涛, 魏洪源, 等. 意外吸入核素的促排现状概述[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2012, **30**(1): 8-13. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2012.rj.30.120102.
- CHEN Wen, SONG Hongtao, WEI Hongyuan, *et al.* Summarization on the current status of nuclide decorporating inhaled in accident[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2012, **30**(1): 8-13. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2012.rj.30.120102.
- 33 Ubios A M, Braun E M, Cabrini R L. Lethality due to uranium poisoning is prevented by ethane-1-hydroxy-1,1-biphosphonate(EHBP)[J]. Health Physics, 1994, **66**(5): 540-544. DOI: 10.1097/00004032-199405000-00005.
- 34 Martinez A B, Mandalunis P M, Bozal C B, *et al.* Renal function in mice poisoned with oral uranium and treated with ethane-1-hydroxy-1, 1-bisphosphonate (EHBP)[J]. Health Physics, 2003, **85**(3): 343-347. DOI: 10.1097/00004032-200309000-00010.
- 35 Ubios A M, Braun E M, Cabrini R L. Effect of biphosphonates on abnormal mandibular growth of rats intoxicated with uranium[J]. Health Physics, 1998, **75**(6): 610-613. DOI: 10.1097/00004032-199812000-00004.
- 36 陈洁, 杨铭鼎. 无氰电镀络合剂羟基乙叉二膦酸二钠盐的毒性研究[J]. 复旦学报(医学版), 1983, **10**(6): 447-452.
- CHEN Jie, YANG Mingding. Toxicity assessment of the non-cyanide electroplating complexing agent: 1-hydroxy-ethylidene-1, 1-disodium phosphonate (HEDP)[J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 1983, **10**(6): 447-452.
- 37 冯国昌, 刘萍, 糕金花, 等. DHPO 生殖毒性的毒理学评价[J]. 中国公共卫生, 2006, **22**(10): 1209-1210. DOI: 10.11847/zgggws2006-22-10-33.
- FENG Guochang, LIU Ping, ZHUO Jinhua, *et al.* Primary study about reproductive toxicology of DHPO in mice[J]. Chinese Journal of Public Health, 2006, **22**(10): 1209-1210. DOI: 10.11847/zgggws2006-22-10-33.
- 38 Jin B, Zheng R, Peng R, *et al.* Synthesis of new bis (3-hydroxy-4-pyridinone) ligands as chelating agents for uranyl complexation[J]. Molecules, 2016, **21**(3): 299. DOI: 10.3390/molecules21030299.
- 39 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[J]. Inorganic Chemistry, 2017, **56**(3): 1300-1308. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b02408.
- 40 Oku N, Yamaguchi N, Yamaguchi N, *et al.* The fusogenic effect of synthetic polycations on negatively charged lipid bilayers[J]. Journal of Biochemistry, 1986, **100**(4): 935-944. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a121806.