

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2013.03.002

# 计算机模拟研究钚( IV ) 的人体毒性\*

邓 冰 王和义 蒋树斌\*\*

(中国工程物理研究院核物理与化学研究所, 绵阳, 621900)

**摘 要** 引入  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$  等金属离子和氨基酸、柠檬酸、乳酸等小分子配体建立了  $\text{Pu}^{4+}$  在人体血浆、胃液、组织液、细胞液等主要体液中的金属离子-小分子配体热力学平衡模型. 利用该模型研究了正常生理条件下  $\text{Pu}(\text{IV})$  在各体液中的存在形态以及 pH 值和  $[\text{Pu}]$  改变对  $\text{Pu}(\text{IV})$  形态的影响. 结果表明, 血浆中的低浓度  $\text{Pu}(\text{IV})$  易以  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  的形态蓄积在肝脏中, 钚浓度升高则形成沉淀难以排出; 胃液中的  $\text{Pu}(\text{IV})$  可大量进入血液中, 但胃液 pH 值升高可实现钚的促排; 组织液中钚会沉积在骨骼无机表面; 高浓度  $\text{Pu}(\text{IV})$  对大多数细胞有极高毒性; 随着尿液的 pH 值增大, 沉积的  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  会对肾脏造成损伤; 胰液中的  $\text{Pu}(\text{IV})$  的形态随着 pH 值改变而发生显著变化, 而胆汁中高钚含量的  $\text{Pu}(\text{IV})$  易滞留在肝脏内; 在正常汗液 pH 值波动范围内,  $\text{Pu}(\text{IV})$  易进入人体, 从而对钚操作人员的健康产生危害.

**关键词**  $\text{Pu}^{4+}$ , 体液, 形态, 热力学平衡.

核技术在能源、军事、环境、材料、医疗卫生等领域已得到越来越广泛的应用, 对国民经济的可持续发展、人民生活质量的提高及国家安全产生着重大影响. 然而, 核技术应用过程产生的大量放射性废物对人类的生存和健康也构成了潜在威胁. 为此, 放射性核材料对生物体的辐射生物效应研究引起各国科学家和公众的重视, 福岛核事故的发生进一步加速了这一趋势.

目前已有研究对铀及超铀元素  $\text{Am}^{3+}$ 、 $\text{NpO}_2^{2+}$ 、 $\text{Be}^{2+}$ 、 $\text{Cs}^+$  在人体体液中存在形态进行了模拟<sup>[1-5]</sup>, 对  $\text{Pu}^{4+}$  的研究主要集中在  $\text{Pu}^{4+}$  与有机分子相互作用的理论计算、与典型配体的络合常数测定以及通过动物实验或事故受污染人员的数据从宏观上研究了钚在生物体内大致分布、滞留的组织器官, 而从微观上研究  $\text{Pu}^{4+}$  在体液中的形态尚未见文献报道.

钚在人体主要以  $\text{Pu}^{4+}$  存在, 具有很强的配位能力. 进入体内的钚可与各不同体液中的金属离子、蛋白质、氨基酸、柠檬酸、苹果酸等物质相互作用. 鉴于金属污染物的毒性主要决定于其体内形态分布<sup>[6]</sup>, 因此钚在人体的化学形态对其分布、代谢和排泄起着决定性作用. 同理, 核素的毒性与其在人体内的形态密切相关. 显而易见, 探讨钚在人体各体液的存在形态是研究钚的人体毒理的基础. 人体体液是一个复杂的体系, 这个体系中的物质互相影响而使其中钚的形态多变, 当体液环境(如体液 pH 值、体液组成)发生变化时, 人体中的钚的形态就会发生变化, 变化后的钚毒性或许增大、或许降低.

本文将人体各体液作为整体平衡体系研究钚( IV ) 在各体液的存在形态, 以期较准确地把握所摄取钚的体内行为, 同时为设计阻止钚吸收、促进钚排泄的药物奠定基础<sup>[7-8]</sup>.

## 1 计算模型和方法

根据参考文献<sup>[9-12]</sup> 和标准生理学教科书<sup>[13]</sup> 获得人体各体液的化学组成成分, 分别建立了人体血浆、细胞液、组织液、尿液、胃液、胰液、胆汁、汗液的平衡模型. 引入各体液模型的各种金属离子和配体离子及相应的浓度见表 1、表 2<sup>[11]</sup>, 主要  $\text{Pu}^{4+}$  配合物的稳定常数列于表 3. 配体离子的选择是依据其浓度、利用率和配合常数, 浓度为多个文献的平均值; 选择  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$  和  $\text{Ni}^{2+}$  这几种金属离子进行模拟, 是因为它们在血浆中的含量高并且其生物效应需要得到关注. 各种配合物稳定

2012 年 5 月 31 日收稿.

\* 中国工程物理研究院核物理与化学研究所(426050403)课题资助.

\*\* 通讯联系人, E-mail: sb\_j@163.com

常数来源于国际纯粹与应用化学联合会 (IUPAC) 提供的 SC-database 数据库和在核能源机构 (NEA) 查得的数据<sup>[14]</sup>. 稳定常数值固定在 37 ℃、0.15 mol·L<sup>-1</sup> 的 NaCl 条件下. 采用 Hyss2006 程序进行平衡计算.

表 1 人体体液组成和 pH 值

Table 1 Elemental composition and pH of human intracellular, interstitial, plasma fluid, sweat, gastric juice, bile and pancreatic fluid adjusted by weighted mean

| 组成                            | 细胞液/<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) | 组织液/<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) | 汗液/<br>(μmol·L <sup>-1</sup> ) | 胃液/<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) | 血浆/<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) | 胆汁/<br>(μmol·L <sup>-1</sup> ) | 胰液/<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| K <sup>+</sup>                | 140                             | 4                               | 6.74                           | 10.524                         | 4.2                            | 1391.25                        | 4.744                          |
| Na <sup>2+</sup>              | 14                              | 139                             | 105.76                         | 54.543                         | 142                            | 8027.89                        | 121.478                        |
| Ca <sup>2+</sup>              | —                               | 1.2                             | 4.77                           | —                              | 1.3                            | 451.54                         | 1.7                            |
| Mg <sup>2+</sup>              | 20                              | 0.7                             | 0.05                           | —                              | 0.8                            | 323.46                         | 0.5                            |
| PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> | 11                              | 2                               | 0.02                           | 1.419                          | 2                              | 112.77                         | 0.8                            |
| CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> | 10                              | 28.3                            | —                              | —                              | 24                             | 19                             | 19                             |
| SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | 1                               | 0.5                             | —                              | —                              | 0.5                            | —                              | 4.2                            |
| Cl <sup>-</sup>               | 4                               | 108                             | 43.59                          | 84                             | 108                            | 65.69                          | 89.324                         |
| F <sup>-</sup>                | —                               | —                               | 0.06                           | 0.029                          | —                              | 7.27                           | —                              |
| Cu <sup>2+</sup>              | —                               | —                               | —                              | 0.004                          | —                              | 1.74                           | 1.652                          |
| Pb <sup>2+</sup>              | —                               | —                               | —                              | —                              | 1.0×10 <sup>-11</sup>          | 0.10                           | —                              |
| Fe <sup>3+</sup>              | —                               | —                               | —                              | —                              | 1.0×10 <sup>-20</sup>          | 12.38                          | 8.208                          |
| Mn <sup>2+</sup>              | —                               | —                               | —                              | —                              | 1.0×10 <sup>-9</sup>           | 0.34                           | 0.057                          |
| Si <sup>4+</sup>              | —                               | —                               | —                              | —                              | —                              | 65.20                          | 18.932                         |
| Zn <sup>2+</sup>              | —                               | —                               | —                              | —                              | 1.0×10 <sup>-6</sup>           | 2.09                           | 0.019                          |
| Al <sup>3+</sup>              | —                               | —                               | —                              | —                              | —                              | 15.11                          | 14.582                         |
| pH                            | 6.0—7.4                         | 7.4                             | 4.2—7.5                        | 1.0—3.5                        | 7.4                            | 7.8                            | 6.0—8.0                        |

表 2 人体尿液的组成及 pH 值<sup>[11,13]</sup>

Table 2 Composition and pH value of human urine

| 组分                              | 浓度/(mol·L <sup>-1</sup> ) | 组分               | 浓度/(mol·L <sup>-1</sup> ) | 组分                             | 浓度/(mol·L <sup>-1</sup> ) | 组分                             | 浓度/(mol·L <sup>-1</sup> ) |
|---------------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Al <sup>3+</sup>                | 2.733×10 <sup>-5</sup>    | Cr <sup>3+</sup> | 5.0×10 <sup>-7</sup>      | Mg <sup>2+</sup>               | 4.68111×10 <sup>-3</sup>  | Sn <sup>2+</sup>               | 2.2×10 <sup>-7</sup>      |
| AsO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>  | 1.72×10 <sup>-6</sup>     | Cs <sup>+</sup>  | 1.2×10 <sup>-7</sup>      | Mn <sup>2+</sup>               | 1.099×10 <sup>-5</sup>    | Sr <sup>2+</sup>               | 2.56×10 <sup>-6</sup>     |
| B(OH) <sub>4</sub> <sup>-</sup> | 7.944×10 <sup>-5</sup>    | Cu <sup>2+</sup> | 7.7×10 <sup>-7</sup>      | MoO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | 6.6×10 <sup>-7</sup>      | TeO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | 4.15×10 <sup>-6</sup>     |
| Ba <sup>2+</sup>                | 5.2×10 <sup>-7</sup>      | F <sup>-</sup>   | 8.421×10 <sup>-5</sup>    | Na <sup>+</sup>                | 1.74075×10 <sup>-1</sup>  | Ti <sup>3+</sup>               | 8.66×10 <sup>-6</sup>     |
| Be <sup>2+</sup>                | 1.444×10 <sup>-5</sup>    | Fe <sup>2+</sup> | 5.67×10 <sup>-6</sup>     | NbO <sub>3</sub> <sup>-</sup>  | 3.88×10 <sup>-6</sup>     | V <sup>2+</sup>                | 4.4×10 <sup>-7</sup>      |
| Br <sup>-</sup>                 | 4.911×10 <sup>-5</sup>    | Ga <sup>3+</sup> | 6.0×10 <sup>-7</sup>      | Ni <sup>2+</sup>               | 1.85×10 <sup>-6</sup>     | WO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>  | 1.6×10 <sup>-7</sup>      |
| Ca <sup>2+</sup>                | 5.285×10 <sup>-3</sup>    | Ge <sup>2+</sup> | 1.928×10 <sup>-5</sup>    | PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>  | 1.882×10 <sup>-2</sup>    | Zn <sup>2+</sup>               | 6.91×10 <sup>-6</sup>     |
| Ce <sup>3+</sup>                | 2.3×10 <sup>-7</sup>      | I <sup>-</sup>   | 2.02×10 <sup>-6</sup>     | Pb <sup>2+</sup>               | 2.3×10 <sup>-7</sup>      | pH                             | 4.2—8.0                   |
| Cl <sup>-</sup>                 | 1.4667×10 <sup>-1</sup>   | K <sup>+</sup>   | 6.4851×10 <sup>-2</sup>   | Rb <sup>+</sup>                | 2.657×10 <sup>-5</sup>    |                                |                           |
| Co <sup>2+</sup>                | 3.8×10 <sup>-7</sup>      | Li <sup>+</sup>  | 1.0273×10 <sup>-4</sup>   | SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>  | 3.3125×10 <sup>-2</sup>   |                                |                           |

表 3 主要 Pu<sup>4+</sup> 配合物的稳定常数

Table 3 Formation constants of Pu<sup>4+</sup> complexes

| 化合物                                                | 稳定常数 | 化合物                                                | 稳定常数  | 化合物                                | 稳定常数  | 化合物                            | 稳定常数 |
|----------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|--------------------------------|------|
| [Pu(OH) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>               | 0.6  | Pu(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (aq)             | 7.7   | Pu(SO <sub>4</sub> ) <sup>2+</sup> | 5.5   | PuF <sub>2</sub> <sup>2+</sup> | 15.8 |
| [Pu(OH) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>                | -2.3 | Pu(OH) <sub>4</sub> (am)                           | -2.15 | [PuOH] <sup>3+</sup>               | 0.6   | PuF <sup>3+</sup>              | 8.8  |
| Pu(OH) <sub>4</sub> (aq)                           | -8.6 | [Pu(CO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] <sup>4-</sup> | 34.1  | PuO <sub>2</sub> (cr)              | -7.81 | PuCl <sup>3+</sup>             | 2.0  |
| [Pu(CO <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> ] <sup>6-</sup> | 32.7 |                                                    |       |                                    |       |                                |      |

2 结果与讨论

2.1 Pu<sup>4+</sup>在血浆中的形态分布

根据人体所允许负载 Pu<sup>4+</sup> 的最大量推算出人体血浆中钚的含量为 3×10<sup>-10</sup> mol·L<sup>-1</sup><sup>[15]</sup>. 由于

Pu(IV)易与血浆中的转铁蛋白结合,因此存在于血浆中  $\text{Pu}^{4+}$  自由离子的范围以  $\text{Fe(III)}$  为基础推算为  $1 \times 10^{-24} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \sim 1 \times 10^{-20} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . 为此,在正常生理条件下 ( $\text{pH} = 7.4, I = 0.15 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),采用  $[\text{Pu}] = 1.0 \times 10^{-22} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $[\text{Pu}] = 3.0 \times 10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  分别模拟不同浓度下钷在人体体液的形态<sup>[12]</sup>.

图1给出了血浆中  $\text{Pu}^{4+}$  的形态与其 pH 值的关系. 从图1可以看出,较低 pH 值的情况下,血浆中的 Pu(IV) 主要与铁转移蛋白 (Tf) 和  $\text{OH}^-$  结合,以  $\text{Pu}^{4+}$  和 Tf 形成的配位离子、 $[\text{Pu}(\text{OH})]^{3+}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_2]^{2+}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$  阳离子的形态存在;但在正常生理 pH 值条件下,低浓度的 Pu(IV) 主要以  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  的形态存在,且电中性的  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  形态的 Pu(IV) 比较稳定,不易透过细胞膜进入细胞中;离子形态的 Pu(IV) 主要通过肾脏代谢排出体外,而电中性的 Pu(IV) 则通过血液循环到肝脏再经由肠代谢排出体外. 因此,当体内 Pu(IV) 较低时, Pu(IV) 主要蓄积在肝脏中,证明肝脏是钷主要的蓄积器官<sup>[16]</sup>. 而血浆中高浓度的钷在正常生理条件下将以固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  和电中性的  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  形态存在,其中在  $\text{pH} = 7.4$  时,固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  形态的含量占 Pu(IV) 总存在形态的 99%. 由此可以推测,高浓度 Pu(IV) 在血浆中将形成沉淀,难以排出,对人体造成长期毒性.

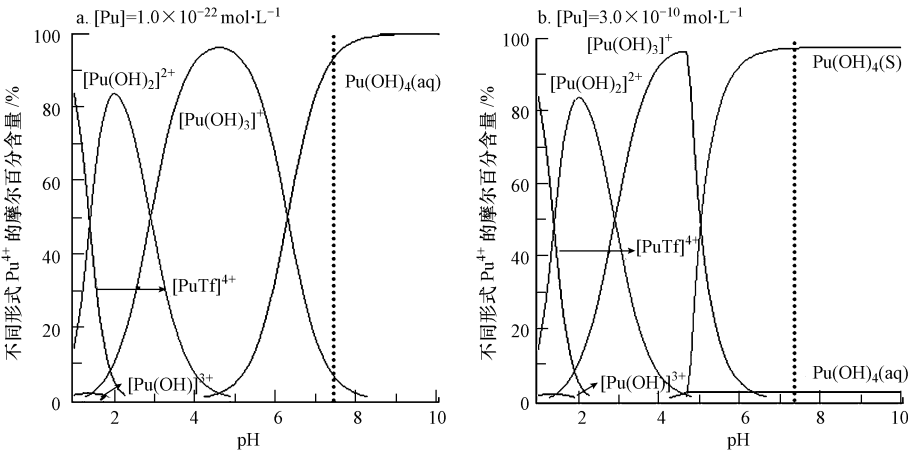


图1 血浆中  $\text{Pu}^{4+}$  的形态与 pH 值和  $[\text{Pu}]$  的关系  
Fig.1 The relationship between speciation of  $\text{Pu}^{4+}$  and pH in plasma fluid

2.2  $\text{Pu}^{4+}$  在胃液中的形态分布

在正常生理条件下,胃液的  $\text{pH} = 1.0 \sim 3.5$ . 如图2所示, Pu(IV) 在胃液中的主要存在形态为水溶性的  $[\text{Pu}(\text{OH})]^{3+}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_2]^{2+}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$ 、 $[\text{PuF}_2]^{2+}$  和  $[\text{PuF}]^{3+}$  阳离子,说明进入胃液的 Pu(IV) 可大量地进入血液中;当 pH 值大于 4.2,胃液中的 Pu(IV) 在低钷浓度中会出现电中性的  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$ ,在高钷浓度中则会出现固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$ ,并且水合物和固体的含量随着 pH 值增加而升高,提示通过口服  $\text{NaHCO}_3$  之类的碱性物质可促排胃液中高浓度 Pu(IV),而在低浓度时 Pu(IV) 以电中性的  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  形态进入肝脏中,造成肝脏的损伤.

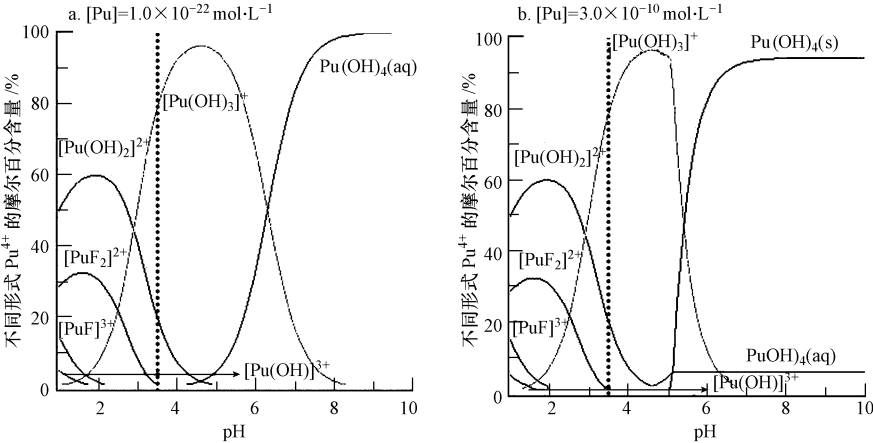


图2 胃液中  $\text{Pu}^{4+}$  的形态与 pH 值和  $[\text{Pu}]$  的关系  
Fig.2 The relationship between speciation of  $\text{Pu}^{4+}$  and pH in gastric juice

2.3 Pu<sup>4+</sup>在组织液中的形态分布

在正常生理条件下,人体组织液的 pH = 7.4. 如图 3 所示,在低钚浓度的组织液中,Pu(IV)以 [Pu(OH)]<sup>3+</sup> 阳离子和电中性的 Pu(OH)<sub>4</sub>(aq) 形态存在;随着组织液中钚浓度的升高,由如图 3(b) 可知,在 pH = 7.4 时,组织液中 Pu(IV) 几乎都以固相 Pu(OH)<sub>4</sub>(s) 的形态存在,提示组织液中的 Pu(IV) 极难排除体外,组织液中的固相 Pu(OH)<sub>4</sub> 经血液循环流经骨表面时,会沉积在骨骼无机相羟基磷灰石上,而沉积在骨表面的 Pu(IV) 可被形成的新骨所掩埋,以致钚从骨表面向骨体积转移而使钚难以被清除,这也应证了骨骼是钚的主要沉积组织<sup>[17]</sup>.

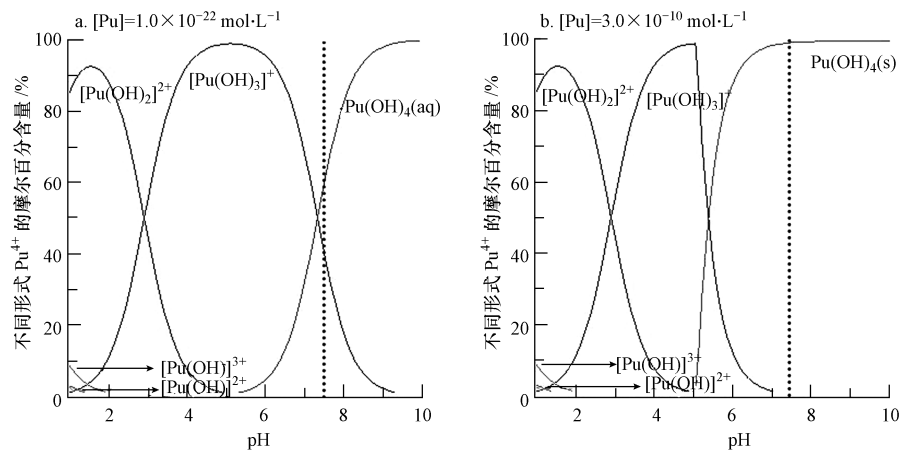


图 3 组织液中 Pu<sup>4+</sup> 的形态与 pH 值和 [Pu] 的关系  
Fig. 3 The relationship between speciation of Pu<sup>4+</sup> and pH in interstitial

2.4 Pu<sup>4+</sup>在细胞液中的形态分布

正常生理条件下,细胞液的 pH = 6.0—7.4. 由图 4(b) 可以看出,在高钚浓度的细胞液中,Pu(IV) 主要以固相 Pu(OH)<sub>4</sub>(s) 的形态存在. 但巨噬细胞的细胞液 pH 值可达 4.5,由图 4(a) 可知,pH = 4.5 时巨噬细胞的细胞液中 Pu(IV) 的形态为 [Pu(OH)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. 由文献已知<sup>[13]</sup> 钚对人体的主要威胁途径是钚通过吸入进入人体内,尽管像钚这样的重金属很难产生气溶胶并弥散,但某些形态的钚,包括不溶性氧化钚,在粒度小于 10 μm 时,就构成危害. Pu(IV) 形成的气溶胶一旦吸入体内,气溶胶粒子可被巨噬细胞吞噬并在 pH = 4.5 的细胞液中溶解,然后进一步进入组织液,从而形成的固相 Pu(OH)<sub>4</sub>(s) 沉积在骨骼系统;另一部分水溶性的钚将被捕集并且很容易地转移到血液或淋巴系统. 结合图 4(b) 可知,细胞液 [Pu] > 3.0 × 10<sup>-10</sup> mol·L<sup>-1</sup> 时,对大多数细胞而言,其细胞液中的 Pu(IV) 以固相 Pu(OH)<sub>4</sub>(s) 的形态存在,提示 Pu(IV) 对细胞有极高的毒性.

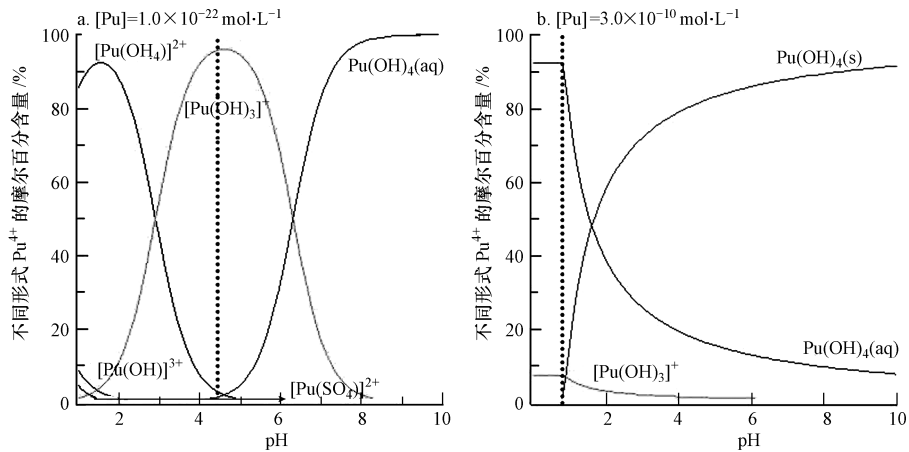


图 4 细胞液中 Pu<sup>4+</sup> 的形态与 pH 值和 [Pu] 的关系  
Fig. 4 The relationship between speciation of Pu<sup>4+</sup> and pH in intercellular

2.5 Pu<sup>4+</sup>在胰液和胆汁中的形态分布

已知胰液的 pH = 6.0—8.0,从图 5(a) 可以看到,Pu(Ⅳ)的形态可以在低钚浓度的胰液中,在 pH 值变化的很小范围内(1.0 个 pH 值单位)发生巨大改变. 在 pH = 7.0 时,胰液中的Pu(Ⅳ)几乎全以 [Pu(OH)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> 阳离子形态存在;当 pH 值升高到 8.0 时,胰液中的Pu(Ⅳ)几乎全以 [Pu(CO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]<sup>4-</sup> 阴离子形态存在. 因此,在促排胰液中存在的钚时,要充分考虑螯合剂的酸碱性以及其阴阳离子的结合位点. 如图 5(b)所示,在高钚浓度的胰液中,Pu(Ⅳ)几乎都以固相 Pu(OH)<sub>4</sub>(s) 的形态存在,导致 Pu<sup>4+</sup> 可以长期滞留在胰脏中从而对其产生损伤.

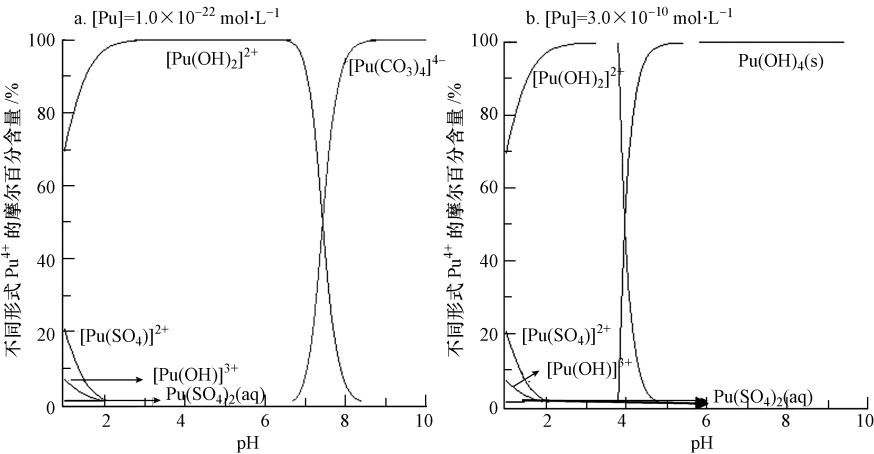


图 5 胰液中 Pu<sup>4+</sup> 的形态与 pH 值和 [Pu] 的关系  
Fig. 5 The relationship between speciation of Pu<sup>4+</sup> and pH in pancreatic fluid

已知胆汁主要由肝脏分泌,而后不断进入肝内毛细胆管,集聚在胆囊中. 而由图 6 可以看出,在正常生理条件下 pH = 7.8 时,在钚含量高的胆汁中,Pu(Ⅳ)以固相 Pu(OH)<sub>4</sub>(s) 的形态存在,提示胆汁中高浓度的Pu(Ⅳ)易形成固体,被肝血窦窦壁上的星状细胞吞噬<sup>[16]</sup> 从而滞留在肝脏中不易排出;而在低钚含量的胆汁中的Pu(Ⅳ)以电中性的 Pu(OH)<sub>4</sub>(aq) 形态存在,由于这种形态的 Pu<sup>4+</sup> 稳定不易进入肝细胞中,随着胆汁进入胆囊而后由胆总管排到肠道,最终通过肠代谢排出体外. 但应注意胆汁中的 pH 值小于 5.0 时,大量的Pu(Ⅳ)会以 [Pu(OH)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>、[Pu(H<sub>4</sub>PO<sub>4</sub>)]<sup>5+</sup> 阳离子形态存在,易进入血液循环,最终通过肾代谢排出体外,提示可减小钚对肝、胆的毒性.

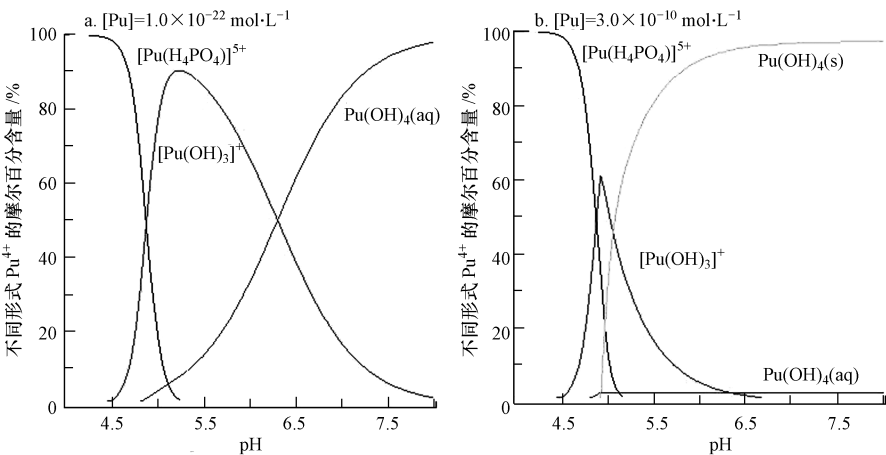


图 6 胆汁中 Pu<sup>4+</sup> 的形态与 pH 值和 [Pu] 的关系  
Fig. 6 The relationship between speciation of Pu<sup>4+</sup> and pH in bile

2.6 Pu<sup>4+</sup>在尿液中的形态分布

可溶性的Pu(Ⅳ)经过血液循环并通过肾小球滤过后,进入近曲小管内的尿液中,尿液的 pH 值波动范围较大在 pH = 4.2—8.0<sup>[12]</sup>. 由图 7(a) 可以看出,在低钚浓度尿液中,pH < 5.0 时,肾小管尿液中

$\text{Pu(IV)}$  主要以  $[\text{Pu}(\text{HPO}_4)_4]^{4-}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_2]^{2+}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$  的离子形态存在;当  $5.2 < \text{pH} < 9.5$  时,尿液中的  $\text{Pu(IV)}$  几乎都以  $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$  阳离子形态存在;因此,在正常生理条件下,尿液中的  $\text{Pu(IV)}$  可以通过机体自身的代谢作用排出体外. 但当尿液碱性增强,则在肾小管尿液中会出现固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  物质;由图 7(b) 可以明显看出,当尿液钚浓度显著增加时,在尿液  $\text{pH} = 5.0$  时,就可以看到固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  出现在尿液中,并且随着  $\text{pH}$  值增大  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  的含量显著增加. 提示固相物质的产生会导致肾小管中形成钚盐沉淀并蓄积在肾脏内,从而对肾脏产生损伤;还可能使  $\text{Pu}^{4+}$  进入肾小管的上皮细胞与  $\text{OH}^-$  形成微小晶体并沉积在细胞质的网状结构中,对肾脏的 LLC-PK<sub>1</sub> 细胞产生损伤<sup>[18]</sup>. 因此,当摄入  $\text{Pu(IV)}$  时,不能通过口服  $\text{NaHCO}_3$  促排,而需要通过口服酸性物质降低尿液的  $\text{pH}$  值从而减小  $\text{Pu(IV)}$  对肾脏的毒性.

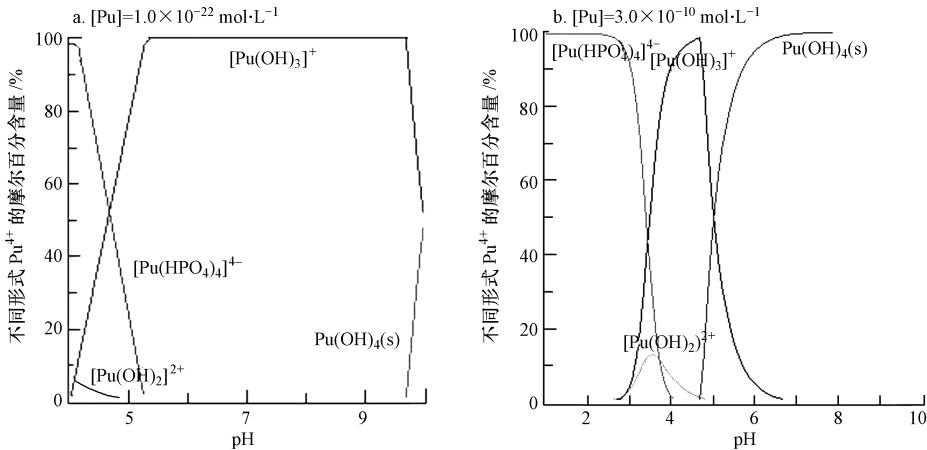


图 7 尿液中  $\text{Pu}^{4+}$  的形态与  $\text{pH}$  值和  $[\text{Pu}]$  的关系  
Fig. 7 The relationship between speciation of  $\text{Pu}^{4+}$  and  $\text{pH}$  in urine

2.7  $\text{Pu}^{4+}$  在汗液中的形态分布

$\text{Pu(IV)}$  通过皮肤的汗液进入人体,也是造成钚人体毒性的主要途径之一. 许多放射性核素都可以通过皮肤进入人体,这主要是因为汗液的  $\text{pH}$  值变化范围大 ( $\text{pH} = 4.2\text{—}7.5$ ),在汗液中以可溶性小分子、离子存在的  $\text{Pu(IV)}$  容易经皮肤被人体吸收,而固态形式存在的  $\text{Pu(IV)}$  则相反. 由图 8(b) 可以得到,在高钚浓度的汗液中,当  $\text{pH}$  值低于 4.7 时,汗液中的  $\text{Pu(IV)}$  主要以  $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$  阳离子形态存在,使其很容易通过皮肤进入人体;从图 8(a) 可以看到,在低钚浓度的汗液中,在正常汗液  $\text{pH}$  值范围内,  $\text{Pu(IV)}$  均以可进入人体的  $[\text{Pu}(\text{OH})_2]^{2+}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$  和  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  的形态大量存在. 提示  $\text{Pu(IV)}$  形成的气溶胶或微小粒子分布在空气中而与人体皮肤接触,会导致  $\text{Pu(IV)}$  的摄入. 因此,在钚的防护中还需考虑利用遥控技术、防护工作服和全面的健康监测程序,保护操作人员的健康.

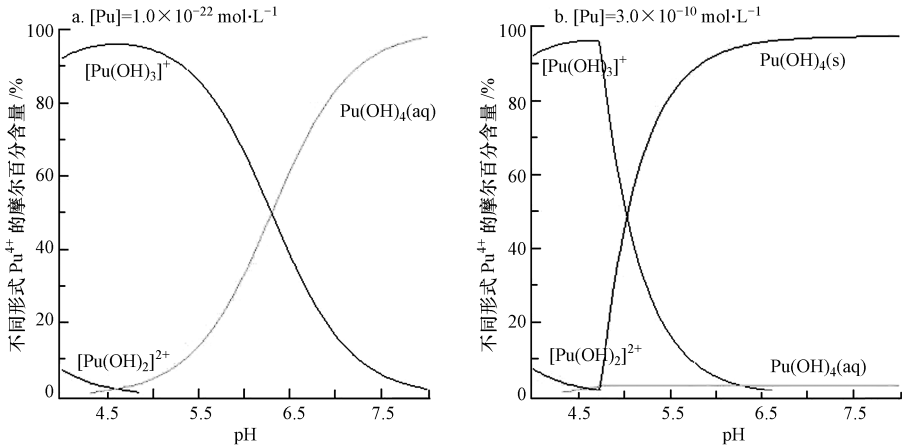


图 8 汗液中  $\text{Pu}^{4+}$  的形态与  $\text{pH}$  值和  $[\text{Pu}]$  的关系  
Fig. 8 The relationship between speciation of  $\text{Pu}^{4+}$  and  $\text{pH}$  in sweat

### 3 结论

通过建立人体各主要体液的金属离子-小分子配体热力学平衡模型,研究了Pu(IV)在各体液中的存在形态及其影响因素,探讨了各不同体液环境中钚形态的变化对其毒性的影响,并得到以下结论:

(1) 当血浆内含低浓度Pu(IV)时,在正常生理条件下,血浆中的Pu(IV)主要以  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  的形态蓄积在肝脏中;高浓度Pu(IV)在血浆中主要以固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  形态存在,形成的沉淀难以排出,对人体造成长期毒性。

(2) 在正常生理条件下,Pu(IV)在胃液中的主要存在形态为水溶性的阳离子,导致Pu(IV)可大量进入血液中;但当胃液的pH值升高,高钚浓度的胃液中会出现固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  可达到促排的目的。

(3) 随着组织液中钚浓度的升高,Pu(IV)几乎都以固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  的形态存在,在流经骨表面时,会沉积在骨骼无机表面,应证了骨骼是钚的主要沉积组织。

(4) 在含高浓度Pu(IV)的细胞液中,对大多数细胞而言,Pu(IV)以固相  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  的形态存在,有极高的细胞毒性。被巨噬细胞吞噬的Pu(IV)气溶胶或微小颗粒,一部分在细胞液中形成  $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$ ,可进一步进入组织液;另一部分水溶性的钚将被捕集并且很容易地转移到血液或淋巴系统。

(5) 在正常生理条件下,尿液中的Pu(IV)主要以  $[\text{Pu}(\text{HPO}_4)_4]^{4-}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_2]^{2+}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$  的离子形态存在,可以通过机体自身的代谢作用排出体外;但随着pH增大,尿液中会出现  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  并且含量显著增加,会对肾脏造成损伤。

(6) 在低钚浓度的胰液中,Pu(IV)的形态在pH值变化1.0个pH值单位内发生巨大改变,因此在促排时,要充分考虑螯合剂的酸碱性以及其阴阳离子的结合位点。高钚含量的胆汁中,Pu(IV)易滞留在肝脏内;低钚含量的胆汁中,正常生理pH值条件下的Pu(IV)以肠代谢为主;pH值小于5.0时,以肾代谢为主,从而降低肝、胆毒性。

(7) 在正常汗液pH值波动范围内,Pu(IV)以可进入人体的  $[\text{Pu}(\text{OH})_2]^{2+}$ 、 $[\text{Pu}(\text{OH})_3]^+$  和  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  的形态大量存在。提示要注意钚操作人员的安全防护。

### 参 考 文 献

- [1] Skwarzec B, Struminska D I, Alicja Borylo. Bioaccumulation and distribution of plutonium in fish from Gdansk Bay[J]. Journal of environmental radioactivity, 2001, 55:167-178
- [2] Wang J J, Chen I J, Chiu J H. Sequential isotopic determination of plutonium, thorium, americium, strontium and uranium in environmental and bioassay samples[J]. Applied Radiation and Isotopes, 2004, 61: 299-305
- [3] Webb L M, Taylor D M, Williams D R. Computer modelling of the chemical speciation of lanthanide and actinide elements in the human gastrointestinal tract[J]. Journal of Alloys and Compounds, 1998, 271-273: 112-115
- [4] Sinkov S I, Bozhenko E I. Complexation behavior of Pu(IV) and Pu(VI) with urea in nitric acid solution[J]. Journal of Alloys and Compounds, 1998, 271-273: 809-812
- [5] 阎效珊. 钚在人体内的代谢[J]. 国外医学·放射医学分册, 1994, 18(5): 201-204
- [6] Williams David R. Chemical speciation contributing to research knowledge and everyday life[J]. Coord Chem Rev, 1999, 185-186: 177-188
- [7] Mark P Jensen, Drew Gorman-Lewis. An iron-dependent and transferrin-mediated cellular uptake pathway for plutonium[J]. Nature (chemical biology), 2011, 7:560-565
- [8] Durbin P W, Kullgren B, Ebbe S N, et al. Chelating agents for uranium(VI): 2. Efficacy and toxicity of tetradentate catecholate and hydroxypyridinonate ligands in mice[J]. Health Phys, 2000, 78 (5): 511-521
- [9] May Peter M, Linder Peter W. Computer simulation of metal-ion equilibria in biofluids: Models for the low-molecular-weight complex distribution of Calcium(II), Magnesium(II), Manganese(II), Iron(III), Copper(II), Zinc(II), and Lead(II) Ions in Human Blood [J]. J C S Dalton, 1976, 1631 (6): 588-596
- [10] Jones Paul W, Taylor David M, Webb Louise M, et al. Computer modelling of the chemical speciation of caesium, uranium(VI) and neptunium(V) in human duodenal fluids under fasting conditions[J]. Applied Radiation and Isotopes, 2002, 57(2): 159-165
- [11] Iyengar G V, Kollmer W E, Bowen H J M. The elemental composition of human tissues and body fluids [M]. New York: Verlag Chemic, 1978: 31-39

- [12] Grenthe I, Fuger J, Konings R. J M, et al. Chemical Thermodynamics of Uranium[R]. Nuclear Energy Agency (Elsevier, Holland) 2003
- [13] Guyton A C, Hall J E. Textbook of medical physiology, 10th ed. [M]. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2006;294-467
- [14] Sutton M, Andresen B, Burastero S R, et al. Modern chemistry techniques applied to metalbehavior and chelation in medical and environmental systems – final report [R]. LA Wrence Liwermore National Labroary, 2005
- [15] Taylor D M. Gender – specific differences in the biokinetics of plutonium and other actinides [J]. Journal of the ICPU, 1998, 79(1/4): 359-362
- [16] Morrissey J J, Klahr S. Rapid communication. Enalaprilde creases nuclear factor JB activation in the kidney with ureteral obstruction[J]. Kidney Int, 1997, 52 (4):926-933
- [17] Anne E, Gorden J X, Kenneth N R. Rational design of sequestering agents for plutonium and other actinides[J]. Chemical Reviews, 2003, 103(11): 4207-4208
- [18] Homma-Takeda S, Terada Y, Nakata A, et al. Elemental imaging of kidneys of adult rats exposed to uranium acetate[J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 2009; 2167-2170

## Investigation of Pu( IV ) toxicity by computer simulation in human body fluids

DENG Bing      WANG Heyi      JIANG Shubin \*

( Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics, Mianyang, 621900, China )

### ABSTRACT

A thermodynamic equilibrium model, involved in major metal-ions and low molecular weight molecule ligands, was developed to analyze the speciation of  $\text{Pu}^{4+}$  in human body fluids, including plasma fluid, gastric juice, human intracellular, and interstitial etc. Under the normal physiological condition, the model was used to research the influence of the change of pH value and the concentration of plutonium on the speciation of Pu( IV ) in various body fluids. The results indicated that low concentration of plutonium in plasma fluid as  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{aq})$  species was accumulated in liver.  $\text{Pu}^{4+}$  formed precipitation and was difficult to eliminate from the body under the high concentration of plutonium in plasma fluid. Through the gastric juice  $\text{Pu}^{4+}$  can enter the blood stream. Increasing pH value of gastric juice can promote the excretion of plutonium. Pu( IV ) deposited on the bone mineral surface in the interstitial and high concentration of Pu( IV ) was extremely toxic for most cells. With the increase of pH value of urine, the emergence of the  $\text{Pu}(\text{OH})_4(\text{s})$  will cause renal injury. Pu( IV ) species in pancreatic juice changed greatly with the change of pH value and high concentration of plutonium in bile of Pu( IV ) easily retained in the liver. In the normal sweat rage, Pu( IV ) species easily enter human body, and the health of the plutonium operator will be hazard.

**Keywords:**  $\text{Pu}^{4+}$ , body fluids, speciation, thermodynamic equilibrium.