

DOI: 10.13491/j.issn.1004-714X.2022.03.023

· 综 述 ·

体内铀毒性及其新型促排剂研究进展

周文华¹, 尹晶晶², 高洁², 刘欢², 王若琪², 李建国²

1. 山西中医药大学, 山西 晋中 030619; 2. 中国辐射防护研究院, 山西 太原 030000

摘要: 铀是天然存在的重要放射性锕系元素, 是核工业中重要的核材料。铀意外释放到环境中, 经呼吸道和消化道等途径进入机体, 通过血液进入全身循环, 最终主要沉积在肾脏和骨骼中, 造成一定的毒性。因此, 高效低毒促排剂是有效减少核素污染, 降低辐射损伤和化学毒性的一个重要方式。本文对铀沉积及危害、铀促排剂解毒机制和促排剂的研究进展进行综述, 提出铀促排剂研究的发展趋势。

关键词: 铀; 促排剂; 肾毒性; 骨毒性; 解毒机制

中图分类号: X591 文献标识码: R 文章编号: 1004-714X(2022)03-0379-07

Research advances in toxicity of uranium *in vivo* and its new chelators

ZHOU Wenhua¹, YING Jinjin², GAO Jie², LIU Huan², WANG Ruqi², LI Jianguo²

1. Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619 China;

2. China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030000 China

Abstract: Uranium is an important radioactive actinide in nature and an important nuclear material in nuclear industry. After uranium is accidentally released into the environment, it enters the body through the respiratory tract, the digestive tract, and other ways, then enters the circulation system through blood, and is finally mainly deposited in the kidney and bone, causing a certain degree of toxicity. Therefore, efficient low-toxicity chelators are an important way to reduce radionuclide pollution, radiation damage, and chemical toxicity. This article reviews uranium deposition and harm, the detoxification mechanism of uranium chelators, and the research advances in uranium chelators and points out the development trend of uranium chelators.

Keywords: Uranium; Chelator; Nephrotoxicity; Bone toxicity; Detoxification

Corresponding author: LI Jianguo, E-mail: ljq2547@163.com

随着核技术的发展和放射性核素在各个领域的广泛应用, 核能越来越成为重要的能源之一, 然而核安全问题也受到了广泛的关注。铀(Uranium, U)是天然存在的重要放射性锕系元素, 天然铀经提炼浓缩成富集铀, 可作为核工业中的重要核燃料, 其副产物为贫铀。天然铀含有 3 种同位素 [²³⁸U(99.28%)、²³⁵U(0.71%)和²³⁴U(0.006%)]^[1]。贫铀(Depleted Uranium, DU)是指²³⁵U 含量比天然铀更低的铀, 军事上常用做贫铀弹或装甲板材^[2]。当铀意外释放到环境中, 主要通过呼吸道、伤口等污染途径进入机体, 最终沉积在骨骼、肾脏等器官中, 造成一定的危害^[3-4]。而形成稳定可排泄的放射性核素络合物是减少铀等锕系元素内污染的重要方法。本文对铀的危害、铀促排剂解毒机制及主要的铀促排剂进行综述。

1 铀的沉积及危害

自然界中, 铀有+3、+4、+5、+6 共 4 种价态, 其中, 难溶性的四价和易溶性的六价化合物最稳定^[5]。血液中铀通常为 UO_2^{2+} , 与血液中的柠檬酸盐、碳酸氢盐和蛋白质形成络合物^[6]。进入体内的易溶性铀, 选择性的沉积在骨骼(66%), 肾脏(8%)和肝脏(16%)等其他器官中^[7]。铀通过吸入进入体内, 其沉积部位取决于铀的溶解度及颗粒大小, 铀颗粒 $>5\ \mu\text{m}$ 全部沉积在鼻咽和上呼吸道; $1\sim 5\ \mu\text{m}$ 沉积在支气管周围分支; $0.2\sim 1\ \mu\text{m}$ 沉积在肺内, 难溶性铀(UO_2)沉积在以上部位, 只有少数被氧化形成 UO_2^{2+} 入血^[8]。Ma 等^[3]根据流行病学和实验室研究发现铀中毒主要体现在肾脏(36.22%), 骨骼(19.48%), 肝脏(17.58%), 生殖系统(13.90%), 肺(7.24%)和神经系统(5.58%)。因

此, 将主要介绍铀的肾、骨、肝和肺毒性。

1.1 铀的肾毒性 肾脏是铀的主要靶器官之一, 在摄入铀早期, 肾脏损伤的一些指标会发生改变, 但是停止摄入铀后, 随着时间的推移, 均能恢复到正常值; 只有过度摄入铀, 铀在肾脏累计到超过阈值后, 才会表现为病理性肾损伤^[7,9]。铀随血液进入肾脏主要沉积在肾近端小管 S3 段^[10], 通过胞吞作用进入细胞与细胞内的磷酸根离子结合形成磷酸铀酰针形结晶沉淀在细胞质中并破坏细胞^[11]。它还诱导凋亡因子和 caspase 家族的表达, 引起细胞凋亡级联反应, 导致 DNA 降解和细胞死亡^[12], 并导致肾小管功能发生改变, 引起葡萄糖、白蛋白、 β 2-微球蛋白和 N-乙酰基- β -氨基葡萄糖苷酶等肾脏生物标志物排泄增加从而造成肾小管损伤^[13]。

1.2 铀的骨毒性 铀和钙具有相似的配位性质, 并且和涉及骨转换的胎球蛋白 A 和骨桥蛋白具有较高的亲和力, 铀常代替钙与磷酸离子、胎球蛋白 A 和骨桥蛋白结合沉积在骨骼中^[14]。动物研究发现大鼠摄入铀后, 先沉积在钙化区, 并在股骨干骺端和骨膜区、钙化软骨和新近形成的骨小梁组织中迅速聚集^[15]。骨骼中的铀通过诱导成骨细胞(OB)凋亡^[16], 抑制破骨细胞(OC)的形成和功能^[17], 骨细胞(OST)矿化功能下降^[18], 从而促进骨吸收, 抑制骨形成并影响骨生长。大鼠通过饮用水摄入低剂量铀, 会降低大鼠骨皮质直径, 增加骨小梁中类骨质厚度, 降低成骨细胞分化、骨重塑、骨矿化、钙转运等小梁骨代谢相关基因的 mRNA 表达^[19]。

1.3 铀的肝毒性 铀沉积在肝脏, 通过氧化应激和细胞凋亡造成肝损伤, 并通过调节异源生物代谢酶(XME)和细胞色素 P450 酶的活性和表达来影响内、外源物质的代谢^[3]。研究发现铀通过 Nox4/ROS/p38 MAPK 信号通路使肝脏内产生氧化应激反应^[20]; 使大鼠抑凋亡蛋白 Bcl-2 减少, 促凋亡蛋白 Bax 升高来诱导细胞凋亡, 并降低了内源性硫化氢(H_2S)的合成^[21]。Yapar 等^[22]发现铀使小鼠血清中的谷草转氨酶、谷丙转氨酶、尿素氮和肌酸水平显著升高, 肝组织中的丙二醛水平显著增加, 谷胱甘肽水平显著下降。大鼠腹腔注射醋酸铀, 会导致肝索排列紊乱, 肝细胞水变性; 严重者肝脏内出现大量细胞空泡和坏死的肝细胞^[21]。

1.4 铀的肺毒性 在核材料生产过程中, 铀可能会通过吸入气溶胶的形式进入机体并在肺内沉积, 尤其以四价 U(IV)沉积为主。动物研究表明大鼠吸入

UO₂ 纳米颗粒 1 h 后, 在肺的沉积效率为 26.2%, 呼吸道内沉积的 97% 的铀位于肺深部, 其余从肺泡腔向肺泡结缔组织和毛细血管转移^[23]。肺内巨噬细胞和上皮细胞是铀的主要靶细胞, 通过诱导细胞内炎症反应、氧化应激, 使肺组织肿瘤坏死因子(TNF- α)和过氧化氢生成增加, 并使组织纤维化^[24]。淋巴细胞内铀通过激活 caspase-8 和 caspase-3, 从而增加线粒体膜通透性, 使细胞色素进入胞浆中触发细胞凋亡^[25]。此外, 研究表明, 在肺部长沉积铀, 可诱导 DNA 碱基氧化并断裂, 长时间可导致支气管上皮增生、肺组织和淋巴纤维化、以及肺出血、感染、炎症等病变, 还可能导致肺癌^[8,26]。

2 铀促排剂解毒机制

促排剂其本质是螯合剂, 解毒的机制为与铀形成稳定的铀配位化合物, 并随尿液、粪便排出体外。铀的电子层构型是 $[Rn]5f^6d^17s^2$, 因 5f-6d 杂化轨道的影响, U 与 O 形成键角为 180° 的双键, 并使键增强, 具有较强的惰性, 不受化学环境的影响^[27]。正因为 UO₂²⁺ 独特的配位结构, 螯合剂只能从空间位阻最小的赤道平面, 提供电子进入 5f、6d 的空轨道, 并以配位数为 6、7 和 8 的模式, 形成四角、五角和六角双锥的结构单元^[28]。吸收入血的铀通常为 UO₂²⁺, 有效的促排剂应具备毒性低、副作用小、生物利用率高; 可与 UO₂²⁺ 形成稳定的可排泄的铀酰配合物; 与蛋白质、碳酸氢盐等竞争性结合体内 UO₂²⁺; 与微量金属离子的亲和力低等特点^[29]。UO₂²⁺ 可以与 O、N、S、I 等多种原子配位, 但 UO₂²⁺ 本质上属于硬酸, 更容易与 O 配位, 如羧基、羟基、磷酸基等^[30]。而配合物的稳定性与氢键、 π 键、疏水等分子间作用力有关, 因此设计合成了二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、羟基吡啶酮类、儿茶酚酸类、有机磷酸类、杯芳烃类等富含氧给电子体的化合物。苏州大学王爻凹课题组在 5-LiO(Me-3,2-HOPO) 吡啶环氮位上引入乙基羧基, 在羧酸和吡啶环上的氮之间加入亚甲基, 大大削弱了分子内氢键的形成, 增加与铀的亲和力, 设计了可与铀酰 1:1 配位成五角双锥构型的新型化合物 5LiO-Cm-3,2-HOPO^[31]。由于杯芳烃具有疏水性的空穴和 O、N、S、P 等多种原子, 壳聚糖衍生物具有大量游离氨基、羟基及还原端羰基, 也越来越成为一大研究热点。

3 铀促排剂

1956 年报道乙二胺四乙酸(EDTA)可作为铀促

排剂,但 EDTA 具有较强急性毒性,与体内微量元素螯合,且口服对软组织和骨骼无效。随后在 EDTA 的基础上研制出 DTPA(FDA 批准²⁴¹Am、²⁴⁴Cm、²³⁸Pu、²³⁹Pu 用药)但毒性较大,具有严重的肾毒性,对铀和钍几乎无效。而目前临床治疗铀内污染的对策为静脉注射 1.4% 碳酸氢钠直至尿液 pH 达到 8.0~9.05,并持续 3 d,但低剂量效果并不明显,临床用量过多,极易造成体内酸碱不平衡和电解质紊乱^[32]。除此之外,还有儿茶酚酸类(CAM)、羟基吡啶酮类(HOPO)、壳聚糖衍生物、有机磷酸类等一系列促排剂,但均处于研究阶段,且均有不同程度的毒副作用。

3.1 儿茶酚酸类 从鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌中分离得到的肠菌素是含铁细胞分泌的最为有效的 Fe(III)配体,肠菌素是一种由 3 个邻苯二酚酰胺构成的六齿配体。铜系元素与 Fe(III)的荷质比相近,与其化学性质,生物学行为很相似。以此结构合成并研究了大量儿茶酚酸类促排剂。钛铁试剂(Tiron)早在 1950 年被证明对铀酰有效,但具有显著的肾毒性^[33]。Raymond 等^[34]设计合成的 5-LICAMS(pH = 7.4, $P_{UO_2} = 17.0$)为最佳低毒促排铀配体,对骨铀促排效果好,1:1 螯合可去除骨内 58% 的铀,但肾铀效果较差。Bao 等^[35-36]研究发现邻苯二酚-3,6-二甲基亚胺二乙酸(CBMIDA)和 N,N'-1,2-亚乙基双[N-(2,3-二羟基苯甲基)]甘氨酸(BPCBG)的效果优于 DTPA-CaNa₃,通过减少铀摄取、增加铀外排和清除铀诱导的细胞内活性氧(ROS),且对铀诱导的 HK-2 细胞损伤具有保护作用。张青春等^[37-38]设计合成具有螯合和抗氧化双作用的 β -双羰基(CAM)₂,研究发现 pH = 7.4 时 $P_{UO_2} = 18.97$,且比 BHA(丁基羟基茴香醚)有更高的抗自由基效率。

3.2 羟基吡啶酮类 铁载体中的儿茶酚酸酯和异羟肟酸酯是弱酸,在生理条件下不是核素的最优配体,而结构相似但酸性更高且不需要去质子化步骤的羟基吡啶酮类也作为铁载体类似物进行了大量促排研究。Raymond 等^[39]筛选出 5-LiO (Me-3,2-HOPO)为促排铀、钍最优配体,在体内与铀 2:1 络合,络合常数为 15.7,1:1 螯合时可除去肾内 15% 的铀,临床前安全毒理学研究表明两者均没有遗传毒性。Wang 等^[31]研究发现 5LIO-Cm-3,2-HOPO(pH = 7.4, $P_{UO_2} = 16.6$)可去除肾脏 86.8% 的铀和骨骼中 47.9% 的铀,与 5LIO-(Me-3,2-HOPO)(pH = 7.4, $P_{UO_2} = 15.7$)相比在骨骼促排方面提高了近 6 倍。并发现硝酸铀酰与 N-甲基-3-羟基吡啶-4 酮(DFP)室温下以 1:2 形成了五

边形双锥体的几何形状化合物,与 3-羟基-2-吡咯烷酮(HPD)1:1 形成三聚体;pH = 7.4 时 DFP、HPD 与 UO_2^{2+} 的络合常数为 10.3,但 HPD 毒性较低^[40-41]。彭汝芳课题组^[42-43]以甲基麦芽酚和 6-羟基-2-吡啶羧酸为原料分别合成的新型四齿双 3,4-HOPO 和 1,2-HOPO 螯合剂,与 UO_2^{2+} 的络合常数分别为 22.7 和 15.4。

3.3 壳聚糖衍生物 壳聚糖是一种天然无毒的生物高分子,结构中含有大量的游离氨基、羟基及还原端羰基,可与自由基反应,提高超氧化物歧化酶的活性,从而清除人体内活性氧发挥抗氧化的功能。而且其氨基和羟基与金属形成稳定的络合物,通过配位作用捕获多种 Pd^{2+} 、 Cu^{2+} 、 UO_2^{2+} 等重金属离子^[44]。壳聚糖能透过细胞膜且无细胞毒性,有学者使用壳聚糖衍生物作为铀促排候选配体。胡丹飞等^[45]制备的壳聚糖-二乙基三胺五乙酸(WSC-DTPA)纳米促排剂能改善 DTPA 的细胞透膜性提高铀促排能力,且对铀染毒的大鼠的肝、肾组织有辐射防护作用。Chen 等^[46]制备的壳聚糖-3,4,3-LIHOPO 纳米粒使其吸入给药延长在肺中的释放以减少使用剂量,螯合肺液中的铀并使体内沉积减少。Shi 等^[47]制备的 COS-HOPO 纳米颗粒显著降低了羟基吡啶酮的毒性,并且可以去除 44% 的肾铀和 32% 的骨铀,并显著降低大鼠肾小管导管上皮细胞(NRK-52E)细胞内活性氧水平,以达到辐射防护作用。

3.4 富勒烯衍生物 碳纳米材料富勒烯已被广泛应用于各种生物医学领域,由于富勒烯独特的电子缺陷结构,它被认为是一种“自由基海绵”,富勒烯清除自由基的能力已被广泛研究^[48]。Zhang 等^[49]将 CAM 基团引入到富勒烯碳笼中,得到具有核素络合作用和良好的自由基清除能力的新型促排剂,该富勒烯衍生物对人非小细胞肺癌细胞(A549)具有极低的毒性、显著的抗氧化作用并能通过抑制细胞铀摄取、促进细胞铀释放发挥促排作用。

3.5 有机磷酸类 研究发现一些链状或环状的多聚磷酸具有螯合性能。羟基亚乙基二膦酸(EHBP)作为骨吸收抑制剂被广泛应用,且本身无毒副作用,研究表明 EHBP 对铀致肾损伤具有防护作用,改善致死剂量铀对软骨发育的不良影响,但其时效为中毒 48 h 内使用^[50]。6-磷酸肌醇广泛存在于动植物种子中,Cebrian 等^[51]在体外实验中研究发现 6-磷酸肌醇对铀有很强的亲和力,可作为潜在铀促排剂,但缺乏动物实验证明其有效性和安全性。Xu 等^[52]用双磷酸盐和

纳米材料制备了一种新型的超分子水凝胶,在受伤后 15 min 进行涂抹治疗,可以有效的提高铀污染小鼠存活率,肾内累积量与对照相比低 10 倍,并可以有效、方便地去除小鼠伤口污染部位的铀离子,但是缺乏安全性研究。

3.6 杯芳烃类 近十年来,皮肤污染是核工业继吸入污染,第二高的污染途径,然而没有特定的药物或剂型用来治疗皮肤铀污染,仅是用温水或肥皂水冲洗。研究发现杯 [5] 芳烃、杯 [6] 芳烃可以满足 UO_2^{2+} 的配位结构,对铀具有较高亲和力^[53]。部分学者以此结构为基础研制纳米乳剂,大量实验证明杯芳烃可作为治疗铀皮肤污染的有效制剂。Spagnul^[54] 等制备了杯 [6] 芳烃纳米乳剂,研究发现该乳剂使通过完整和破损皮肤扩散的铀量分别减少 94% 和 98%,并且该制剂在延迟 30 min 后使用仍然有效。Phan 等^[55] 在猪耳皮肤外植体实验中发现杯芳烃纳米乳降低了 87% 的铀渗透,而 EHBP 和 DTPA 溶液只能分别减少 50% 和 55% 的铀渗透;在大鼠皮肤铀污染模型中,该纳米乳使股骨、肾脏和尿液中的铀含量分别降低约 85%、95% 和 93%^[56]。杯芳烃类在体内对肾脏具有较高亲和力,造成肾损伤,而杯芳烃纳米乳剂在不同的皮肤层中没有观察到铀或铀-杯芳烃螯合物的积累^[57],说明不会造成肾毒性,仅在皮肤表面降低铀扩散。

3.7 其他 近几年,生物材料成为研究的一大热点,且应用十分广泛,大量学者用生物材料进行铀的促排研究。聚乙烯亚胺是一种水溶性高分子聚合物,在药物化学中得到了广泛的研究,可作为金属离子的促排剂。Lahrouch 课题组^[58] 探索了聚乙烯亚胺亚甲基羧酸酯(PEI-MC)与生理 pH 下铀酰络合性质和聚乙烯亚胺甲基磷酸酯(PEI-MP)与铀和钍的络合性能,表明可以用大分子螯合方法去除靶器官中的放射性核素。gok 等^[59] 以海藻酸钠为原料,制备海藻酸钙生物聚合物小球(CaABBs),体外模拟胃肠道系统对铈、铀和钍的吸收,发现 CaABBs 是降低放射性核素生物利用度的有效材料,在胃肠道具有较高的吸收效率。除此之外还有学者尝试用树枝状聚合物(PAMAM)和介孔载体上的自组装单层膜(SAMSTM)连接不同的促排剂以寻找促排能力更强的化合物。

4 展 望

目前,除正处于临床前安全研究的 5-LiO (Me-3,2-HOPO) 以外,其余均处于优化配体研究阶段,且

个别配体缺少动物药效试验和临床前安全性试验。近几年由于生物活性材料在医学上广泛应用,尤其是壳聚糖、富勒烯等生物材料,本身具有抗氧化、金属离子高亲和力、且无毒等特点,相比化学合成配体,生物材料衍生物毒性更低、螯合能力较高、辐射保护作用等优点成为近几年促排剂的研究首选,常以 CAM、HOPO 为基础制备衍生物,来提高其促排能力,降低毒性。总体而言,继续联合生物材料制备衍生物、探讨不同动物模型上促排效果和安全性评价、并深入研究其促排机制,寻找高效低毒的促排剂仍是今后的发展趋势。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,排名无争议。文章不涉及任何利益冲突

作者贡献声明 周文华负责查阅文献及文章撰写;高洁、刘欢、王若琪负责提出意见;李建国、尹晶晶负责指导及修改文章

参考文献

- [1] Björklund G, Semenova Y, Pivina L, et al. Uranium in drinking water: a public health threat[J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94 (5): 1551-1560. DOI: [10.1007/s00204-020-02676-8](https://doi.org/10.1007/s00204-020-02676-8).
- [2] Yue YC, Li MH, Wang HB, et al. The toxicological mechanisms and detoxification of depleted uranium exposure[J]. *Environ Health Prev Med*, 2018, 23 (1): 18. DOI: [10.1186/s12199-018-0706-3](https://doi.org/10.1186/s12199-018-0706-3).
- [3] Ma MH, Wang RX, Xu LN, et al. Emerging health risks and underlying toxicological mechanisms of uranium contamination: lessons from the past two decades[J]. *Environ Int*, 2020, 145: 106107. DOI: [10.1016/j.envint.2020.106107](https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106107).
- [4] 覃志英, 刘建华, 唐孟俭, 等. 某退役铀矿山周围居民淋巴细胞微核率分析[J]. *中国辐射卫生*, 2019, 28 (4): 376-378,381. DOI: [10.13491/j.issn.1004-714x.2019.04.007](https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714x.2019.04.007).
Qin ZY, Liu JH, Tang MJ, et al. Analysis of the micronucleus rate of peripheral blood lymphocytes of healthy residents around a retired uranium mine[J]. *Chin J Radiol Health*, 2019, 28 (4): 376-378,381. DOI: [10.13491/j.issn.1004-714x.2019.04.007](https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714x.2019.04.007).
- [5] Kolhe N, Zinjarde S, Acharya C. Responses exhibited by various microbial groups relevant to uranium exposure[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36 (7): 1828-1846. DOI: [10.1016/j.biotechadv.2018.07.002](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.07.002).
- [6] Carugo O. Structural features of uranium-protein complexes[J]. *J Inorg Biochem*, 2018, 189: 1-6. DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2018.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.08.014).
- [7] Vicente-Vicente L, Quiros Y, Pérez-Barriocanal F, et al. Nephrotoxicity of uranium: pathophysiological, diagnostic and

- therapeutic perspectives[J]. *Toxicol Sci*, 2010, 118 (2): 324-347. DOI: [10.1093/toxsci/kfq178](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq178).
- [8] Ran YH, Wang S, Zhao YZ, et al. A review of biological effects and treatments of inhaled depleted uranium aerosol[J]. *J Environ Radioact*, 2020, 222: 106357. DOI: [10.1016/j.jenvrad.2020.106357](https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2020.106357).
- [9] Kim YS, Park HS, Kim JY, et al. Health risk assessment for uranium in Korean groundwater[J]. *J Environ Radioact*, 2004, 77 (1): 77-85. DOI: [10.1016/j.jenvrad.2004.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2004.03.001).
- [10] Kitahara K, Numako C, Terada Y, et al. Uranium XAFS analysis of kidney from rats exposed to uranium[J]. *J Synchrotron Rad*, 2017, 24 (2): 456-462. DOI: [10.1107/S1600577517001850](https://doi.org/10.1107/S1600577517001850).
- [11] 张旭霞, 暴一众, 王梦梦, 等. 螯合剂与金属硫蛋白对铀的竞争结合作用[J]. *中国辐射卫生*, 2019, 28 (1): 12-16. DOI: [10.13491/j.issn.1004-714x.2019.01.004](https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714x.2019.01.004).
- Zhang XX, Bao YZ, Wang MM, et al. Competitive combination with uranium (VI) between chelating agent and metallothionein[J]. *Chin J Radiol Health*, 2019, 28 (1): 12-16. DOI: [10.13491/j.issn.1004-714x.2019.01.004](https://doi.org/10.13491/j.issn.1004-714x.2019.01.004).
- [12] Gao N, Huang ZH, Liu HQ, et al. Advances on the toxicity of uranium to different organisms[J]. *Chemosphere*, 2019, 237: 124548. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2019.124548](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124548).
- [13] Rump A, Eder S, Lamkowski A, et al. A quantitative comparison of the chemo- and radiotoxicity of uranium at different enrichment grades[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 313: 159-168. DOI: [10.1016/j.toxlet.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.07.004).
- [14] Huynh TNS, Vidaud C, Hagège A. Investigation of uranium interactions with calcium phosphate-binding proteins using ICP/MS and CE-ICP/MS[J]. *Metallomics*, 2016, 8 (11): 1185-1192. DOI: [10.1039/c6mt00147e](https://doi.org/10.1039/c6mt00147e).
- [15] Bourgeois D, Burt-Pichat B, Le Goff X, et al. Micro-distribution of uranium in bone after contamination: new insight into its mechanism of accumulation into bone tissue[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407 (22): 6619-6625. DOI: [10.1007/s00216-015-8835-7](https://doi.org/10.1007/s00216-015-8835-7).
- [16] Pierrefite-Carle V, Santucci-Darmanin S, Breuil V, et al. Effect of natural uranium on the UMR-106 osteoblastic cell line: impairment of the autophagic process as an underlying mechanism of uranium toxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91 (4): 1903-1914. DOI: [10.1007/s00204-016-1833-5](https://doi.org/10.1007/s00204-016-1833-5).
- [17] Gritsaenko T, Pierrefite-Carle V, Lorivel T, et al. Natural uranium impairs the differentiation and the resorbing function of osteoclasts[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861 (4): 715-726. DOI: [10.1016/j.bbagen.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.01.008).
- [18] Hurault L, Creff G, Hagège A, et al. Uranium effect on osteocytic cells *in vitro*[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 170 (1): 199-209. DOI: [10.1093/toxsci/kfz087](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz087).
- [19] Wade-Gueye NM, Delissen O, Gourmelon P, et al. Chronic exposure to natural uranium via drinking water affects bone in growing rats[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2012, 1820 (7): 1121-1127. DOI: [10.1016/j.bbagen.2012.04.019](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.04.019).
- [20] Yi J, Yuan Y, Zheng JF, et al. Hydrogen sulfide alleviates uranium-induced rat hepatocyte cytotoxicity via inhibiting Nox4/ROS/p38 MAPK pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33 (3): e22255. DOI: [10.1002/jbt.22255](https://doi.org/10.1002/jbt.22255).
- [21] Yuan Y, Zheng JF, Zhao TT, et al. Hydrogen sulfide alleviates uranium-induced acute hepatotoxicity in rats: role of antioxidant and antiapoptotic signaling[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 33 (2): 581-593. DOI: [10.1002/tox.22261](https://doi.org/10.1002/tox.22261).
- [22] Yapar K, Çavuşoğlu K, Oruç E, et al. Protective role of *Ginkgo biloba* against hepatotoxicity and nephrotoxicity in uranium-treated mice[J]. *J Med Food*, 2010, 13 (1): 179-188. DOI: [10.1089/jmf.2009.0028](https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0028).
- [23] Petitot F, Lestaevél P, Tournonias E, et al. Inhalation of uranium nanoparticles: respiratory tract deposition and translocation to secondary target organs in rats[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 217 (3): 217-225. DOI: [10.1016/j.toxlet.2012.12.022](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.12.022).
- [24] Monleau M, de Méo M, Paquet F, et al. Genotoxic and inflammatory effects of depleted uranium particles inhaled by rats[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 89 (1): 287-295. DOI: [10.1093/toxsci/kfj010](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj010).
- [25] Periyakaruppan A, Sarkar S, Ravichandran P, et al. Uranium induces apoptosis in lung epithelial cells[J]. *Arch Toxicol*, 2009, 83 (6): 595-600. DOI: [10.1007/s00204-008-0396-5](https://doi.org/10.1007/s00204-008-0396-5).
- [26] Rosenberger A, Hung RJ, Christiani DC, et al. Genetic modifiers of radon-induced lung cancer risk: a genome-wide interaction study in former uranium miners[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2018, 91 (8): 937-950. DOI: [10.1007/s00420-018-1334-3](https://doi.org/10.1007/s00420-018-1334-3).
- [27] 陈春玉, 赵凯, 廖志权, 等. 铀矿物的晶体结构与主要研究手段[J]. *能源研究与管理*, 2021 (2): 102-109. DOI: [10.16056/j.2096-7705.2021.02.020](https://doi.org/10.16056/j.2096-7705.2021.02.020).
- Chen CY, Zhao K, Liao ZQ, et al. Crystal structure of uranium minerals and main study approach[J]. *Energy Res Manage*, 2021 (2): 102-109. DOI: [10.16056/j.2096-7705.2021.02.020](https://doi.org/10.16056/j.2096-7705.2021.02.020).
- [28] 刘春立, 王路化. 铀酰配合物单晶的合成与结构[J]. *化学进展*, 2011, 23 (7): 1372-1378.
- Liu CL, Wang LH. Synthesis and crystal structure of uranyl complexes[J]. *Prog Chem*, 2011, 23 (7): 1372-1378.
- [29] Fattal E, Tsapis N, Phan G. Novel drug delivery systems for actinides (Uranium and Plutonium) decontamination agents[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 90: 40-54. DOI: [10.1016/j.addr.2015.06.009](https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.06.009).
- [30] 匙芳廷, 文君, 熊洁, 等. 配体结构对铀配位性能影响的理论研究[J]. *核化学与放射化学*, 2016, 38 (4): 238-246. DOI: [10.7538/hhx.2016.38.04.0238](https://doi.org/10.7538/hhx.2016.38.04.0238).
- Chi FT, Wen J, Xiong J, et al. Density functional theory study on selective complexation of uranyl(VI) with ligands possessing different configuration[J]. *J Nucl Radiochem*, 2016, 38 (4): 238-246. DOI: [10.7538/hhx.2016.38.04.0238](https://doi.org/10.7538/hhx.2016.38.04.0238).
- [31] Wang XM, Dai X, Shi C, et al. A 3, 2-hydroxypyridinone-based decorporation agent that removes uranium from bones *in vivo*[J].

- Nat Commun, 2019, 10 (1) : 2570. DOI: [10.1038/s41467-019-10276-z](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10276-z).
- [32] Ohmachi Y, Imamura T, Ikeda M, et al. Sodium bicarbonate protects uranium-induced acute nephrotoxicity through uranium-decorporation by urinary alkalization in rats[J]. *J Toxicol Pathol*, 2015, 28 (2) : 65-71. DOI: [10.1293/tox.2014-0041](https://doi.org/10.1293/tox.2014-0041).
- [33] Basinger MA, Forti RL, Burka LT, et al. Phenolic chelating agents as antidotes for acute uranyl acetate intoxication in mice[J]. *J Toxicol Environ Health*, 1983, 11 (2) : 237-246. DOI: [10.1080/15287398309530338](https://doi.org/10.1080/15287398309530338).
- [34] Durbin PW, Kullgren B, Ebbe SN, 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. DOI: [10.1097/00004032-200005000-00008](https://doi.org/10.1097/00004032-200005000-00008).
- [35] Bao YZ, Wang D, Hu YX, 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[J]. *Health Phys*, 2013, 105 (1) : 31-38. DOI: [10.1097/HP.0b013e31828911a0](https://doi.org/10.1097/HP.0b013e31828911a0).
- [36] Bao YZ, Wang D, Li ZM, 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[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 269 (1) : 17-24. DOI: [10.1016/j.taap.2013.02.010](https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.02.010).
- [37] 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[J]. *功能材料*, 2017, 48 (10) : 10130-10136. DOI: [10.3969/j.issn.1001-9731.2017.10.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9731.2017.10.022).
- Zhang QC, Shi ZT, Jin B, et al. The synthesis and chelating properties of a bis (catecholamine) derivative[J]. *J Funct Mater*, 2017, 48 (10) : 10130-10136. DOI: [10.3969/j.issn.1001-9731.2017.10.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9731.2017.10.022).
- [38] Zhang QC, Jin B, Zheng T, et al. Hexadentate β -dicarbonyl(bis-catecholamine) ligands for efficient uranyl cation decorporation: thermodynamic and antioxidant activity studies[J]. *Inorg Chem*, 2019, 58 (21) : 14626-14634. DOI: [10.1021/acs.inorgchem.9b02306](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b02306).
- [39] Sturzbecher-Hoehne M, Deblonde GJP, Abergel RJ. Solution thermodynamic evaluation of hydroxypyridinonate chelators 3, 4, 3-LI(1, 2-HOPO) and 5-LIO(Me-3, 2-HOPO) for UO₂(VI) and Th(IV) decorporation[J]. *Radiochim Acta*, 2013, 101 (6) : 359-366. DOI: [10.1524/ract.2013.2047](https://doi.org/10.1524/ract.2013.2047).
- [40] Wang XM, Ji GX, Shi C, et al. Structural and thermodynamic stability of uranyl -deferiprone complexes and the removal efficacy of U(VI) at the cellular level[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47 (26) : 8764-8770. DOI: [10.1039/c8dt01738g](https://doi.org/10.1039/c8dt01738g).
- [41] Wang XM, Wu SQ, Guan JW, 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[J]. *Inorg Chem*, 2019, 58 (5) : 3349-3354. DOI: [10.1021/acs.inorgchem.8b03442](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b03442).
- [42] 郑荣宗, 金波, 彭汝芳, 等. 一种新型双3, 4-羟基吡啶酮类衍生物的合成及铀络合研究[J]. *安全与环境学报*, 2015, 15 (3) : 243-247. DOI: [10.13637/j.issn.1009-6094.2015.03.051](https://doi.org/10.13637/j.issn.1009-6094.2015.03.051).
- Zheng RZ, Jin B, Peng RF, et al. Synthesis of a novel bis (3-hydroxy-4-pyridinone) ligand as chelating agents for uranyl decorporation[J]. *J Saf Environ*, 2015, 15 (3) : 243-247. DOI: [10.13637/j.issn.1009-6094.2015.03.051](https://doi.org/10.13637/j.issn.1009-6094.2015.03.051).
- [43] 闫镒腾, 金波, 彭汝芳, 等. 一种新型四齿1, 2-HOPO螯合剂的合成、金属配位研究[J]. *安全与环境学报*, 2017, 17 (4) : 1476-1483. DOI: [10.13637/j.issn.1009-6094.2017.04.052](https://doi.org/10.13637/j.issn.1009-6094.2017.04.052).
- Yan YT, Jin B, Peng RF, et al. Synthesis and metal-complexation of a new tetradentate derivative as a potential therapeutic chelating agent[J]. *J Saf Environ*, 2017, 17 (4) : 1476-1483. DOI: [10.13637/j.issn.1009-6094.2017.04.052](https://doi.org/10.13637/j.issn.1009-6094.2017.04.052).
- [44] 张金生, 田中禾, 李丽华, 等. 壳聚糖及其衍生物在水处理中的应用[J]. *化工新型材料*, 2019, 47 (2) : 51-55.
- Zhang JS, Tian ZH, Li LH, et al. Application of chitosan and its derivative in water treatment[J]. *New Chem Mater*, 2019, 47 (2) : 51-55.
- [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[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2013, 31 (4) : 13-18.
- Hu DF, Bi M, Yuan HL, et al. Decorporation and radiation protection effects of WSC-DTPA nanoparticles on internal uranium exposure[J]. *J Radiat Res Radiat Proc*, 2013, 31 (4) : 13-18.
- [46] Chen SJ, Ko R, Lai EPC, et al. Encapsulated 3, 4, 3-LI(1, 2-HOPO) in chitosan nanoparticles for decorporation via inhalation[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2018, 182 (1) : 107-111. DOI: [10.1093/rpd/ncy139](https://doi.org/10.1093/rpd/ncy139).
- [47] Shi C, Wang XM, Wan JM, 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*[J]. *Bioconjugate Chem*, 2018, 29 (11) : 3896-3905. DOI: [10.1021/acs.bioconjchem.8b00711](https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00711).
- [48] Bogdanović G, Djordjević A. Carbon nanomaterials: biologically active fullerene derivatives[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2016, 144 (3/4) : 222-231. DOI: [10.2298/SARH1604222B](https://doi.org/10.2298/SARH1604222B).
- [49] Zheng T, Wan XR, Zhang QC, et al. Catechol amide derivatized polyhydroxylated fullerene as potential chelating agents of radionuclides: synthesis, reactive oxygen species scavenging, and cytotoxic studies[J]. *J Inorg Biochem*, 2020, 203: 110921. DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2019.110921](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110921).
- [50] Martinez AB, Mandalunis PM, Bozal CB, et al. Renal function in mice poisoned with oral uranium and treated with ethane-1-hydroxy-1, 1-bisphosphonate (EHBP)[J]. *Health Phys*, 2003, 85 (3) : 343-347. DOI: [10.1097/00004032-200309000-00010](https://doi.org/10.1097/00004032-200309000-00010).
- [51] Cebrian D, Tapia A, Real A, et al. Inositol hexaphosphate: a potential chelating agent for uranium[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2007, 127 (1/4) : 477-479. DOI: [10.1093/rpd/ncm356](https://doi.org/10.1093/rpd/ncm356).

- [52] Xu KM, Ge WW, Liang GL, et al. Bisphosphonate-containing supramolecular hydrogels for topical decorporation of uranium-contaminated wounds in mice[J]. *Int J Radiat Biol*, 2008, 84 (5) : 353-362. DOI: [10.1080/09553000802029902](https://doi.org/10.1080/09553000802029902).
- [53] Boulet B, Bouvier-Capely C, Cossonnet C. Solvent extraction of U(VI) by calix[6]arenes[J]. *Solvent Extr Ion Exc*, 2006, 24 (3) : 319-330. DOI: [10.1080/07366290600646939](https://doi.org/10.1080/07366290600646939).
- [54] Spagnul A, Bouvier-Capely C, Phan G, et al. *Ex vivo* decrease in uranium diffusion through intact and excoriated pig ear skin by a calixarene nanoemulsion[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79 (2) : 258-267. DOI: [10.1016/j.ejpb.2011.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.05.004).
- [55] Phan G, Semili N, Bouvier-Capely C, et al. Calixarene cleansing formulation for uranium skin contamination[J]. *Health Phys*, 2013, 105 (4) : 382-389. DOI: [10.1097/HP.0b013e318298e8d3](https://doi.org/10.1097/HP.0b013e318298e8d3).
- [56] Givès S, Phan G, Bouvier-Capely C, et al. Compared *in vivo* efficiency of nanoemulsions unloaded and loaded with calixarene and soapy water in the treatment of superficial wounds contaminated by uranium[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 267: 33-39. DOI: [10.1016/j.cbi.2016.11.030](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.11.030).
- [57] Lahrouch F, Siberchicot B, Leost L, et al. Polyethyleneimine methylenecarboxylate: a macromolecular DTPA analogue to chelate plutonium(IV)[J]. *Chem Commun*, 2018, 54 (83) : 11705-11708. DOI: [10.1039/c8cc05206a](https://doi.org/10.1039/c8cc05206a).
- [58] Lahrouch F, Chamayou AC, Creff G, et al. A combined spectroscopic/molecular dynamic study for investigating a methyl-carboxylated PEI as a potential uranium decorporation agent[J]. *Inorg Chem*, 2017, 56 (3) : 1300-1308. DOI: [10.1021/acs.inorgchem.6b02408](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b02408).
- [59] Gok C, Gerstmann U, Höllriegel V, et al. Preparation of Ca-alginate biopolymer beads and investigation of their decorporation characteristics for ^{85}Sr , ^{238}U and ^{234}Th by *in vitro* experiments[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2013, 153 (1) : 47-55. DOI: [10.1093/rpd/ncs088](https://doi.org/10.1093/rpd/ncs088).

(收稿日期:2021-10-27)

(上接第 378 页)

- [35] Van Hulle H, Desauois E, Vakaet V, et al. Two-year toxicity of simultaneous integrated boost in hypofractionated prone breast cancer irradiation: comparison with sequential boost in a randomized trial[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 158: 62-66. DOI: [10.1016/j.radonc.2021.02.010](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.010).
- [36] Varga Z, Cserhádi A, Ráosi F, et al. Individualized positioning for maximum heart protection during breast irradiation[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53 (1) : 58-64. DOI: [10.3109/0284186X.2013.781674](https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.781674).
- [37] Ráosi F, Boda K, Káhn Z, et al. Decision curve analysis apropos of choice of preferable treatment positioning during breast irradiation[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2019, 19 (1) : 204. DOI: [10.1186/s12911-019-0927-4](https://doi.org/10.1186/s12911-019-0927-4).
- [38] Choudhury LS, Moran A, Daly ME, et al. An analysis of daily setup variation in prone breast radiation of early-stage breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(3S): e205-e206. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2021.07.729](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.729).
- [39] Wang XZ, Fargier-Bochaton O, Dipasquale G, et al. Is prone free breathing better than supine deep inspiration breath-hold for left whole-breast radiotherapy? A dosimetric analysis[J]. *Strahlenther Onkol*, 2021, 197 (4) : 317-331. DOI: [10.1007/s00066-020-01731-8](https://doi.org/10.1007/s00066-020-01731-8).
- [40] Mitchell J, Formenti SC, DeWyngaert JK. Interfraction and intrafraction setup variability for prone breast radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 (5) : 1571-1577. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2009.07.1683](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1683).
- [41] Kirby AM, Evans PM, Helyer SJ, et al. A randomised trial of supine versus prone breast radiotherapy (*SuPr* study): comparing set-up errors and respiratory motion[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100 (2) : 221-226. DOI: [10.1016/j.radonc.2010.11.005](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.11.005).

(收稿日期:2021-10-19)