

基胺和氨基硫醇类药物的毒性。

我们研究了5-甲氧基色胺与兴奋剂、安定剂和维生素中一系列药物合并应用的毒性(苯丙胺, 土的宁, 氯丙嗪, 抗坏血酸)。

在这些实验中除了给氯丙嗪后30分钟再给5-甲氧基色胺的实验外, 我们没发现辐射防护剂的毒性有明显改变。

很多工作指出肾上腺切除后和过冷、过热情况下大鼠对呋喃烷基胺的抵抗性降低。

单胺氧化酶抑制剂和组织胺对呋喃烷基胺有致敏作用。合并应用5-甲氧基色胺和组织胺时, 5-甲氧基色胺毒性增高到3 $\frac{1}{2}$ 倍。5-甲氧基色胺与AET合并用药毒性明显增高。服用阿托品, 乙醇和葡萄糖时中毒剂量下的AET使小鼠死亡率增加。

由此可见, 现在大多数有效的辐射防护剂毒性比较小, 但是只有采用亚中毒剂量时才出现辐射防护效应, 因此临床应用是困难的。但近几年来出现许多作者在高剂量率下照射动物发现给予小剂量的, 绝对无毒剂量5-甲氧基色胺、AET、Cystaphos、有明显抗辐射作用。

氨基硫醇类及呋喃烷基胺的毒性和化学结构有关, 许多氨基硫醇类药物, 碳链加长超过二个碳原子时, 毒性随着增大, 氨基上的氮原子有取代基团毒性也增大。这也完全

适用于一系列氮烷基异硫脲类。

氨基硫醇类和呋喃烷基胺的毒性效应和给药方法, 动物种属和性别, 机体反应性的季节变化, 机体功能状态, 动物年龄等等有关。

值得注意的是5-羟色胺和5-甲氧基色胺对猫有很大毒性, 对猴毒性比较小。辐射防护药毒性作用机理的认识还很有限。毫无疑问氨基硫醇作为一个有很强反应力的药物进入机体内可与许多酶起作用, 导致代谢过程的破坏, 这也包括中枢神经系统在内。呋喃烷基胺可以提高组织—血屏障通透性, 从而破坏机体内环境的恒定。这就是合并应用呋喃烷基胺可以提高血脑屏障通透性使硫醇更容易进入中枢神经系统, 而中枢神经系统对硫醇很敏感。

目前积累了大量材料说明毒性和辐射防护效应是不平行的, 有许多作者赞同这个观点。但是阐明辐射防护剂毒性作用的机理, 可对认识辐射防护作用的性质, 制定降低毒性措施以及高效无毒抗辐射药物的寻找都将做出重要的贡献。遗憾的是这方面工作几乎是空白。

(Пашков ВС等: Фармакал и Токсикол 38(5): 620~630, 1975(俄文) 宋永良 节译 倪尔昌 谢毓元校)

## 放射性药物质量检定

放射性药物在诊断中应用的显著增长, 不仅扩大了核医学部门的作用, 而且也加重了它的责任。以前, 病人使用的放射性药物从生产者直接取得, 在出厂前, 放射性产品已经测定了药物质量并经分析检定。目前由于随时可用的<sup>99m</sup>Tc以及一系列分离短寿命放射性核素的放射性核素发生器系统在医院已经普遍应用, 放射性药物的生产和质量检定大部分转移至各个核医学实验室, 而且由

于“药箱”的使用, 使放射性药物现场生产情况增加了, 放射性药物检定问题便增加了复杂性。

医院核医学实验室最终产品检定程序如表1所示。

放射性制剂室的基本设备:

剂量仪、层析装置、半微量天秤、pH计、多道分析γ谱仪、井型计数器、通风橱、手套箱、显微镜、有音响装置的速率计、高压

锅、热原和无菌试验设备、动物饲养设备、紫外分光光度计和电泳设备等。

表1放射性药物检定程序

放射性药物检定



在讨论放射性药物质量检定以前，应对纯度给以定义。

对核医学中使用的放射性药物，我们涉及三类主要纯度：

放射性核素纯度指所标明的放射性核素占放射性物质总活性的比。

放射化学纯度：放射性药物的放射化学纯度是指以标明的化学形式存在的放射性物质所占总活性的比。我们关心的是游离或非结合锡在产品中存在的百分数。

放射性药物纯度包括与全部常规药物质量检定标准及附加的放射活性检定。下面详述保证合理的纯度的检定。

化学检定：

作为制备试剂溶液的所有成分要选择高纯度的化学试剂，应为试剂规格和无菌无热原的溶液。因此毒性杂质象砷、汞和碲应在最低限量，在小型实验室可以用简单的比色试验来检查普通无机离子，曾经报告这些无机离子是制品发生问题的原因，使用不含干扰标记反应的氧化性杂质的化学试剂和溶液是重要的。

钼-锡发生器是一系列杂质的可能来源，曾报导发生器洗脱液中 $Al^{3+}$ 离子使硫-锡胶体制剂产生絮状物并使标记红血球时出现凝集。其他杂质如钼也可能在 $^{99m}Sn$ 锡洗脱液中发现，下面介绍高锡酸钠溶液中钼和铝的测定方法。

铝：铝的简单比色测定可以将试铝灵

(染料金精三羧酸)试液加到洗脱液样品中，和标准的铝溶液比较。溶液呈红色显示铝的存在，用1毫升的洗脱液样品，测定限度大约为1PPM铝。

方法 取77克醋酸铵溶于约250毫升蒸馏水中以制备试铝灵缓冲溶液，加3.1毫升浓盐酸，混匀，用50毫升蒸馏水溶解1克金精三羧酸铵并转移到缓冲液中，用蒸馏水溶解0.5克阿刺伯胶加入到上述溶液，混匀，并用蒸馏水稀释到500毫升，避光保存。

1毫升洗脱液加入约20毫升蒸馏水和3滴浓盐酸，加5毫升试铝灵缓冲液，振荡后置沸水浴中10分钟，冷却1分钟。然后置冷水中降至室温，用水稀释到100毫升，充分混匀，在分光光度计530nm处读吸收度。

钼 当1毫升高锡酸钠中加几毫克的乙基黄原酸钾再加数滴2N盐酸时，痕量钼使溶液呈红色。桃红色指示钼的存在，甚至微量到2微克钼存在就可以显色。

钼试纸在市场可以买到。在纸上滴1滴溶液及5~10%硫酸后，当有钼存在时，可以在白色背景上显示出红-紫罗兰色斑点，试纸灵敏度极限为5微克钼。

pH测定，试剂的pH用pH计测量比用pH纸要好。为了适合生理适宜性和化学的稳定性，大多数放射性药物制剂的pH通常调到4到8.5范围，在pH1~3时用来结合转铁蛋白的 $^{111}InCl_3$ 是一个例外。

放射性检定：

放射性浓度 瓶内和注射器中放射性药物的总放射性，可以用一般的放射性核素校准器测量，校准器由井型电离室和静电计组成。该仪器适合于较宽能量范围的 $\gamma$ 放射源，准确到5%，对于各种放射性核素，现已装配较方便的按钮式选择器。此外，这种校准器有很大的计数井，相对的不受体积的影响。这些剂量校准器对运来的或从发生器洗脱的放射性提供了一种最快的分析方法。它也用于给病人用药之前校对注射器的注射

剂量。

必须用长寿命的铯和镭标准, 定期校正校准器, 判明这些仪器的正确运转。推荐用 $^{67}\text{Co}$ 标准、定期校正 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 装置。

测定的总放射性应与生产者标示的放射性浓度或药箱制成的制品每1毫升的计算的放射性比较, 这种校正可以保证放射性未在容器或注射器壁吸附而损失。

纯 $\beta$ 放射体是不能有效的用以上仪器测量的。每毫升 $\beta$ 放射性可用液体闪烁计数器或正比计数管在精确稀释贮备溶液后进行测量。

**放射性核素纯度** 制剂中放射性核素杂质是由于加速器或反应堆采用的原材料中含有杂质, 裂变夹杂物或派生反应形成的杂质。在发生器系统中, 放射性核素杂质是由于从长寿命组分的交换柱漏下。分析高锝酸盐溶液中 $^{99}\text{Mo}$ , 可以把锝瓶放在铅防护器中, 然后分析其中钼的活性。这些不纯物质的测定和鉴识对于使病人避免因杂质活性而遭受不必要的辐射是必要的。在 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 制剂中 $^{99}\text{Mo}$ 允许浓度是每1毫居里 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 必须少于1微居里 $^{99}\text{Mo}$ , 并且每一使用剂量中不大于5微居 $^{99}\text{Mo}$ 。

**放射性核素测定**可以测量核发出的特徵辐射。测定放射的 $\gamma$ 能量可用带有晶体探头的多道分析器测量制剂的 $\gamma$ 谱。用锗(锂)半导体探头系统的仪器比用碘化钠(铊)探头要好一些, 因为前者能量分辨力更好。

**放射性核素纯度**不是静止的, 与核素的半衰期有关, 在大量主要的放射性核素中测定少量放射性核素是困难的, 它必须依赖于放射化学分离技术或使混合物中一种成分衰变。

**放射化学纯度** 在放射性药物制剂中所有放射化学杂质的测定是很重要的, 因为这些杂质能导致其不利于诊断。例如, 含游离碘的放射性碘代马尿酸不适用于肾清除试验, 而含有较高百分率的非结合锝的骨扫描

剂也是如此。放射化学纯度随时间、温度、光或个别制剂独有的自身内照射(辐射分解)而变化。

在一般情况下, 严格按生产者推荐的制剂, 保存和效期规定, 可以避免这些问题。

用30%三氯醋酸对放射性碘化人血清白蛋白进行简单蛋白沉淀并测量上清液的活性, 能表示制剂的标记率。同样, 离心锝标记的大颗粒白蛋白或锝标记的红血球样品, 测量上清液的活性, 可以测定非结合锝的百分比。但这只是一种对非结合的活性的定性测量。

在色层分析方法的大标题下, 物理化学技术分很多类, 都是特别重要的。它们包括、纸和薄层层分析法, 离子交换和凝胶色层分析法, 凝胶过滤, 纸和聚丙烯酰胺凝胶电泳以及透析法。其中纸和薄层层析法快速和易于操作, 是最常用的方法, 它不需要任何精密的仪器, 能用放射性色层扫描仪扫描或把色层纸条剪成几部分在井型计数器中计数定量测量。方法包括将放射性药品制剂点在Whatman 1号层析纸或硅胶层析板上, 层析条放入密闭器皿中, 用合适的溶剂展开, 样品分布在两相中, 样品成分在纸条上移动的距离与溶剂从样品原点移动的距离的比为样品成分的 $R_f$ ,  $R_f$ 值随实验条件而改变, 每一方法应试验由于使用载体而能含有的杂质, 并对制剂的所有可能成分建立 $R_f$ 值。

**物理检定:**放射性药物应通过物理检查, 放射性药品可以是真溶液, 胶体或颗粒悬浮液, 因此澄明度和颜色表示产品的状态。在实验室用粒子大小分布的分析, 很容易说明胶体或粒子悬浮液的性质。测量粒子大小的一种方便方法是把悬浮液放入血球计数室中, 在显微镜下观察, 如象锝的大颗粒白蛋白悬浮液, 粒子大小应在10到90微米之间, 大量较小粒子将增加在肝中的集聚, 而较大粒子可能形成肺的热点, 或在右到左分流的病例中引起神经症状。

生物学检定 无菌试验必须能够检出活细菌、霉菌、酵母菌。通常每次实验选用两种培养基, 液体巯基醋酸盐培养基和 大豆-酪蛋白培养基。实验样品接种后最少培养 7 到 14 天, 培养时间取决于受检制剂的灭菌方法。在培养期间任何一种培养基都没有微生物生长表示制品无菌。利用短寿命同位素的放射性药品制剂不可能在产品使用前完成全部无菌试验。

产品灭菌并不等于没有热原, 灭菌过程不可能除去制品的热原, 热原是细菌、霉菌、酵母菌、霉菌在任何介质包括蒸馏水、化学试剂和容器中生成的多糖或蛋白类产物, 热原是溶解的、可过滤的, 而且对热稳定。因此最好是预防发生热原, 所用的试剂和玻璃器皿应符合要求标准, 在生产过程中不带入热原。

热原试验是基于给药后家兔直肠温度增高, 健康的成熟家兔单个饲养在同一室温下, 记录体温、三只家兔每一只自耳静脉注入试验品相当于病人用量的体积, 并记录注后 1、2 和 3 小时的体温。如果三只动物每个直肠温度升高不超过  $0.6^{\circ}\text{C}$  或三只体温升高总和不超过  $1.4^{\circ}\text{C}$ 、判定产品无热原。

实验室应用的发生器是生产者保证无菌

和无热原的, 用无菌洗脱法洗脱时应采用建议的无菌操作。由于实际上在使用前不可能进行细菌和热原试验, 因此需要建立在事后追认基础上实行试验, 或定期检查出厂产品的某种已知污染。

由于在小型实验室中进行热原和无菌试验是浪费时间并且有困难, 对每一批产品校对污染的试验缩减成每周每月进行抽查, 以保证制品高标准。

曾建议用体外试验检查热原和无菌。热原试验基于通过将一种蟹的血液溶解产物在 15 分钟内凝结测定内毒素。体外无菌试验是利用  $^{14}\text{C}$ -标记的葡萄糖代谢试验, 测量生成的标记二氧化碳。

标签检定 实验室收到的所有放射性药物应对标签进行检定, 包括制剂的名称、总放射性、浓度和比度、失效期、生产者的名称, 批号。同样对包括发生器的洗脱液和全部药箱制剂也要作记录, 给病人的放射性强度的记录和全部放射性药物质量检定过程的材料都要保留, 以便追查所有使用过的放射性药物的历史。

(Stelmach HA 等: Semin Nucl Med 4 (3) 205~303, 1974(英文)夏振民等译 涂国士校 谢毓元审稿)

## $^{60}\text{Co}$ $\gamma$ -射线全身均匀照射引起的急性放射病事故

受照者为 43 岁的  $\gamma$  射线装置实验室技术员。误入处于工作状态的大功率钴源室内, 逆时针方向绕放射源走了一周, 然后右侧转向放射源, 稍弯着腰, 以右手撑在放射源外壳上。受照者距放射源中心约 0.75~1 米左右, 前后共逗留 20~60 秒钟。

受照后两小时内一直忙于排除  $\gamma$  装置防护系统的故障, 自我感觉良好。照后两小时感到恶心, 并开始呕吐。送往医院的两小时途中, 在汽车内反复呕吐 4~6 次。未腹泻。

照射后 11 个小时在送到专科医院之前未进行任何治疗。入院后头一小时物理测量表明, 全身均匀照射剂量不少于 160~230 拉德, 甚至是 300~370 拉德。

入院后头几天用生物剂量测定法确定了照射剂量(见表)。大多数指标表明, 照射剂量为 300~400 拉德。取四个部位骨髓(即左右肋骨前脊, 脑脊和右肋骨后脊)测定畸变细胞数的方法计算出的剂量为 416~453 拉德。根据此剂量制定出治疗方案。决定不给