

鞘内注射放射性药物的不良反应

自从1964年Dichiro等^[1]以脑室内或鞘内注射放射性药物诊断脑肿瘤、脑积水、脑脊液鼻溢后,近年来采用鞘内注射放射性药物进行脑池造影(Cisternography)和脑室造影(Ventriculography)已经成为研究脑脊液动力学和颅内蛛网膜下腔间隙或脑室形态的一项较新技术,在临床诊断上逐渐受到重视。使用的放射性药物品种逐渐增多,从最初应用¹³¹碘-人血清白蛋白^[1],^{99m}锝-人血清白蛋白^[2],直至以后逐渐被不同放射性核素标记的络合物所代替,如¹⁰⁹镱-DTPA^[3]、²⁰³铅-EDTA^[4]、¹¹¹铟-DTPA、¹¹¹铟-EDTA、¹¹¹铟-输铁蛋白^[5]、以及^{99m}锝-菊粉^[6]等。

作为鞘内注射使用的放射性药物,应该满足下列要求^[6]:

1. 药物的安全性。一种诊断示踪剂,不应给病人带来任何不良反应。

2. 使用的放射性核素其 γ 射线能量适当。具有理想的有效半衰期和对病人辐射剂量不大。

3. 药物在脑脊液中不参与代谢过程,并且有快速血清除。

上述放射性药物虽能满足这些基本要求,但仍未避免临床使用中出现不良反应。

早在Dichiro描述给病人鞘内注射¹³¹碘-人血清白蛋白进行头部同位素闪烁图诊断脑脊液通道以前,1957年Bell^[7]就首次报告了鞘内注射¹³¹碘-人血清白蛋白的不良反应。而首次报道鞘内注射¹³¹碘-人血清白蛋白后,发生无菌性脑膜炎的是Detment^[8],作者给病人注射白蛋白的量为27毫克。但并没有阐明发生反应的原因与注射药物成分有关。2年后Nicol^[9]报道了一例。并提出高蛋白含量的鞘内注射剂(100~300毫克)是造成脑膜炎反应的原因。同时不排除热原或过敏

性现象。

1970年Oldham^[10]报告鞘内注射100微居里¹³¹碘-人血清白蛋白后,在70例中有两例发生无菌性脑膜炎反应,这两例注射的白蛋白含量都少于2毫克。作者指出“任何外来物质都可能是无菌性脑膜炎的原因”,建议使用高比度的¹³¹碘-人血清白蛋白,即相当于500微居里1毫克,这样可以使白蛋白减少到毫克用量以下。

Barnes和Fish^[11]记述了鞘内注射2微居里^{99m}锝-人血清白蛋白结合100~300微居里¹³¹碘-人血清白蛋白(白蛋白总量3~11毫克),或单独使用¹³¹碘-人血清白蛋白在50例中有5例发生化学性脑膜炎,临床症状的特点是早期发热,不适和脑膜炎症状,所有病脑脊液明显改变,注射后细胞计数和蛋白量增高,但是多方培养证明没有细菌污染。而在单独使用^{99m}锝-人血清白蛋白(2毫升剂量)60多例病人中发生脑膜炎的不多。

Baneji^[12]在回顾4年多时间里,用¹³¹碘-人血清白蛋白鞘内注射的方法进行脑脊液研究的88例病人,按照他的标准这组病人有36例(41%)有发热反应,这组中28例病人同时进行气脑造影,发热过程增加,而制剂的家兔热原试验是阴性。

Wessert^[13]报告50例住院病人鞘内注射¹³¹碘-人血清白蛋白,每例病人100~200微居里,含4.5毫克白蛋白。检查脑脊液细胞、蛋白和葡萄糖量,记录注射后1~7天体温,来评价付作用。有12例在1天内脑脊液不正常,其中7例出现临床脑膜刺激症状。但所有症状在3天内消失。

Jonas^[14]记述了一个怀疑脑积水的病人,鞘内注射¹³¹碘-人血清白蛋白后,发生了神经性膀胱,作者记述了放射性大部分停留在脊髓的较低部位,并认为脑脊液出现的炎

症是一种刺激过程的结果。这是由于“集中的持久辐照”超过了神经根临界损伤阈。

Cooper¹⁶等提出鞘内注射人血清白蛋白后,散在引起的无菌性脑膜炎,是由于化学致热原(细菌内毒素)的污染要比白蛋白的浓度可能性大,他们利用对细菌内毒素(热原)具有特点敏感的鲎(Limulus)试验,检查一些作为脑池造影的商品放射性药物时,发现从一个专门供给者得到的这些药品,热原反应为强阳性,只有一批对鲎试验是阴性。作者在15个月的期间内,对使用放射性核素脑池造影引起的39例无菌性脑膜炎的样品,进行鲎试验均为强阳性,而家兔热原试验不敏感,按每公斤体重试验时,这些制剂为阴性,作者认为内毒素鞘内注射比静脉注射的毒性最少大1000倍。因此鲎试验非常适用于小体积非肠道试验,特别是不适于家兔热原试验的产品,并且建议对于鞘内注射制剂用鲎试验法补充美国药典热原试验。

另一类鞘内注射的放射性药物是¹¹¹钼、¹¹³镱等放射性核素标记的络合物。在文献中属于标记络合物引起的无菌性脑膜炎有三篇报告:

Alderson等¹⁶报告在他们观察的130多例病人中,有3例在给以¹¹¹钼-DTPA后发生些无菌性脑膜炎,脑脊液培养为阴性,没有革兰氏菌株。在查阅这3例病人的病历,发现3例中有2例在注射¹¹¹钼-DTPA前是细菌性脑膜炎的临床恢复期,但在注射¹¹¹钼-DTPA后8小时内,发生脑膜刺激症候。后来进行3000例脑池造影过程中,仅遇到这3例轻度不良反应,提出比用¹³¹碘-人血清白蛋白要好。因为¹³¹碘-人血清白蛋白常常遇到脑膜刺激症状。

第二篇报告是Jayabalan等¹⁷1975年发表的鞘内滴入¹¹¹钼-DTPA后,在检查的70例中有3例发生无菌性脑膜炎,其结论认为脑膜炎的原因不明。但他们报告,所使用的制剂经过家兔热原试验是阴性。

Rhodes¹⁸在致放射学编辑的一封信

中,讨论了Jayabalan提出的不良反应问题,他通过鲎试验的检测,认为细菌内毒素的污染是发生不良反应的原因,而¹¹¹钼-DTPA本身,作为脑池造影仍然是一种安全的放射性药物。

在谈到¹⁰⁹Yb-DTPA作为脑池和脑室造影的放射性药物的讨论中Barbizet¹⁹在1972年报告,12个病人用这种放射性药物检查后的3个月,还能在病人身上监测到放射性认为是由于放射性制剂固着在脑膜脑(menigoencephalic)结构上,因此1毫居里释放1500拉德,这是放射性诊断检查的一个危险剂量,因此排除¹⁰⁹Yb-DTPA作为脑池和脑室造影的制剂。

1975年Christianen²⁰报道85例鞘内注射¹⁰⁹镱-DTPA进行脊髓扫描后,¹⁰⁹镱在脑组织中长期滞留,每毫居里对脑组织最大辐射剂量为10~70拉德

最近Bolles²¹回答了Barbizet提出的问题,指出鞘内注射¹⁰⁹镱-DTPA造成超剂量辐射是由于制剂中存在¹⁰⁹镱离子所致,而适当制备、符合制剂标准要求并经过严格的放射化学纯度检定的¹⁰⁹镱-DTPA,其体内半清除期是短的。因此认为¹⁰⁹镱-DTPA也是一种安全的鞘内注射的放射性药物。

参 考 文 献

1. Dichiro G, et al, Neurology 14:185, 1964.
2. Ashburn WL, et al, J Nucl Med 9, 523, 1968.
3. Wagner HN, et al, Radiology, 121, 1970.
4. Stark VS, et al, J Nucl Med 13, 648, 1972.
5. Goodwin DA, et al, Radiology 108:91, 1973.
6. Subramanian G, et al, Radiopharmaceuticals publ by the Soc of Nucl Med INC New York 1975 p399.
7. Bell RL, J Neurosurgery 14, 674, 1957.
8. Detmer DE, et al, Neurology 15, 642, 1965.
9. Nicoll CF, Neurology 17, 199, 1967.

10. Oldham RK, et al, Radiology 97: 317, 1970.
11. Barnes B, et al, Neurology 22, 83, 1972.
12. Banerji MA, et al, J Nucl Med 13, 655, 1972.
13. Messert B, et al, Neurology 22, 789, 1972.
14. Jonas S, et al, J Nucl Med 13, 763, 1972.
15. Cooper JE, et al, J Nucl Med 14, 387, 1973.
16. Alderson B, et al, J Nucl Med 14, 609, 1973.
17. Jayabalan V, et al: Radiology 115: 403, 1975.
18. Rhodes BA. Radiology 119, 749, 1976.
19. Barbizet J, et al, Nouv Press Med 1, 2899, 1972.
20. Christiansen K, et al, Excerpta Med Nucl Med 18, 399, 1976.
21. Bolis TF, Sem Nucl Med 7, 201, 1977.

(卫生部药品生物制品检定所 夏振民综述)

X射线和中子对淋巴细胞死亡和转化的影响

引 言

淋巴细胞在体内的功能之一,是直接地或通过转化产生更具有免疫学活性的子细胞而对抗原刺激起反应。淋巴细胞转化能力的减弱、或其有丝分裂前死亡,都将减弱机体对免疫原性刺激物的反应能力。在放射治疗过程中,白细胞数下降(包括淋巴细胞)低于标准水平,是应该中止或延期放疗的一种指标。

因为淋巴细胞是放射敏感细胞,所以随着世界各地用中子治疗的增加,迫切要把中子对白细胞的效应同X和 γ 线效应相比较的资料。Hammer Smith医院那样的回旋加速器产生的中子束所致的全身剂量是比较小的,但D/T发生器产生的中子剂量则可能较大。假如中子对淋巴细胞损伤的r.b.e.特别高的话,那么,对病人白细胞数的影响,可能是设计这些发生器的一个限制性因素。

淋巴细胞也被广泛地用于估测事故性照射时患者所受的“体负荷”,以及监测慢性照射期间的“负荷”。采用体外培养法,用在转化的淋巴细胞中观察到的染色体异常可估测损伤程度。然而,对受照射的和未受照射的淋巴细胞混合物的染色体畸变研究清楚地表明,在损伤可被测定之前,许多受到照射的细胞不能进行有丝分裂。这种“失踪”细胞不是死亡,就是没有转化。出现这种情况的程度将影响体外辐射损伤的估测。在比较不同类型的辐射,而它们对染色体损伤、淋巴细胞死亡或转化的

影响可能是不同的情况下,这一点尤为重要。

由于血管外池的大小极大地影响了白细胞计数,所以,直接估测辐射对实验动物白细胞数的影响是困难而又不敏感的。例如亚临床感染或休克等因素,可以使循环血白细胞数增加近10倍之多,而预期的照射后影响则可能是很小的。因此,体外测量比体内更可靠、更敏感。鉴于这些原因,我们在体外分析了X线和中子对人体淋巴细胞的影响。按固缩细胞的形态来分析未转化的淋巴细胞的放射敏感性,而辐射对淋巴细胞转化的影响则依其对PHA的反应来检验,采用了下述方法:a.转化的形态学指标,b.用标记的胸腺嘧啶核苷类似物观察DNA合成的变化。

材 料 与 方 法

用含肝素的注射器抽取一名健康男性献血员的全血。

1. 培养技术和固缩细胞鉴定

全血以每分钟900转离心10分钟,用灭菌滴管吸出淡黄层(buffy coat)。淡黄层由血浆、白细胞及少量的红细胞组成,按1毫升含白细胞的血浆与5毫升Ham's F10(含抗菌素)之比组成培养物。在灭菌的玻璃通用瓶(universal bottle)中照射培养物,然后置37°C培养。

从不同培养时间的培养物中采集细胞标本,离心以形成稠密的细胞团块,铺展在载玻片上,立即用Sousa's固定剂固定。然后冲洗玻片,用Mayer's苏木素明矾(haemalum)染色。玻片由本部门的