

# 辐射技术在外科和制药工业中的应用综述

许多国家正在将经  $\gamma$  射线灭菌的药物、组织和  
其它医疗器材用于医疗保健

Glyn O. Phillips

虽然诸如抗菌素类的药物能够抑制或杀灭人体内的细菌,但它们不能杀灭自身内部的细菌。药品和(或)与药品有关的佐药(用于辅助药物投入的物质)会藏匿细菌,它们或来自初级原料,或是在生产过程中进入的。由于这一类的许多物质能与环氧乙烷起反应产生有毒化学物质,加热时不稳定,因此它们的灭菌是个难题。

另一种办法是在无菌环境中生产,但这很费钱。因此,辐射是人们梦寐以求的替代办法。起初,人们曾不加区别地照射过许多东西,但结果是使那些期望辐射处理成为适用于一切物态和一切混合物的灵丹妙药的人们大失所望。后来,当人们应用了既定的辐射化学基本原理后,就获得了极好的结果。

象所有化学物质一样,药品及佐药在辐射的作用下都会产生化学变化。因此,必须首先精确地研究每一药品体系,考察所引起的化学变化和确定最大允许剂量。然后,还需要做进一步的试验,以确保其长期稳定性和证实选定的剂量未引起功效损失或产生有害的药理学变化。幸好,现在已有记录着辐射对药品体系影响的大量科学文献。主要的经验是,辐照应当在惰性气氛和干燥的固体状态下进行,以尽量减少破

坏。水和氧的存在可产生活性自由基,它们将引起继发性的化学变化。

不管选用何种灭菌或处理程序,最终产品都必须符合国家监管机构制定的安全、质量和药效标准。总之,这意味着生产者必须使监管部门相信,这样的处理既不会改变药物的功效,也不会产生有害的降解产物。尽管有些人对辐射有偏见——这是不可避免的——但在将辐射用于药品灭菌方面还是取得了稳步的进展,因为常常找不到其它的方法,或其它方法费用太高。

虽然有些药物是以纯固体的形式给药的,但通常要制成各种制剂,以利于给药或输送有效成分。为此,常常要使用例如以石蜡或聚乙烯二醇为基体的油类或软膏。因此,此类佐药的辐射稳定性也是必须加以研究的。

## 药品、原材料和创伤敷料

**药品。**在干燥条件下进行辐照的大多数固体药品,辐照到 25 千戈瑞(kGy)时并未显示出明显的功效损失,这一剂量值大概是需要评价此项技术的适用性的一个起点。(见第 21 页表。)因此,这就证明了应用  $\gamma$  辐射对非消化道投入的抗菌素制剂进行商业规模灭菌是可能的。加热能够使植物油产生有害的效应,但以油为基体的丙酸睾丸酮、四环素眼油悬液和水杨酸毒扁豆碱之类的制剂对辐射是稳定的。各种类型的眼药膏早就在用辐射进行常规灭菌。(见

Phillips 教授是英国新技术发明中心(Croesnewydd Hall, Wrexham, Clwyd, LL 13 7YP, United Kingdom)主任。本文的详细参考资料可向作者索取。



位于唐格朗的 Sitanala 麻疯病医院的患者。经辐射灭菌的羊膜被用于愈合他们的伤口。(来源:新技术发明中心)



方框。)

**原材料。**辐射也被广泛用于天然赋形材料的去污。阿拉伯胶(从非洲塞内加尔阿拉伯橡胶树渗出的天然橡胶)被广泛用作药品有效成分的压片、包衣和胶囊材料。当这种天然产品投入药品制作机时,不可避

## 已批准辐射灭菌的药品

一些国家的监管机构已批准对多种多样的药品进行辐射灭菌。以下是已批准药品的清单:

**澳大利亚:**加维斯康,卵叶车前子荚(ispaghulya husk),润滑乳油,用于制备钨-99m 放射性药物的葡萄糖酸钙和 DTPA 的亲液试剂药盒,新霉素、多粘菌素和杆菌肽(分装或混合粉剂),生理盐水(用于肾移植灌注),水杨酸毒扁豆碱眼油悬液,氧化汞和酰胺钠眼软膏,缝线。

**印度:**吸收性明胶海绵,丙烯酸类聚合物钠片剂,荧光素钠带,生理盐水(用于肾灌注),装在铝软管中的石蜡基眼软膏(硫酸阿托品、氯霉素、硫酸庆大霉素、氢化可的松和新霉素、盐酸四环素)和装在软明胶盒中的石蜡基眼软膏(氯霉素、硫酸庆大霉素),热刺痛粉剂(含硼酸和水杨酸的抗真菌粉剂),原材料(颠茄干浸出物、麦角粉、番木瓜酶、蛇根木碱粉),林格氏乳酸钠,磺胺嘧啶银,PEG 中皮肤软膏(硫酸新霉素、醋酸氢化可的松、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶),缝线,兽医用品(quinapyramine prosalt)。

**印度尼西亚:**各种草药,含硫酸新霉素的加药敷料。

**以色列:**盐酸四环素眼软膏。

**挪威:**氯霉素软膏。

**联合王国:**6%硫酸阿托品眼软膏,氯霉素眼软膏,氯霉素耳软膏,氯苯双胍己烷灼伤敷料,1%氯四环素眼膏,隐形眼镜含盐雾剂,皮质酮眼膏,德贝列霜,新霉素眼膏,6%磺乙酰胺钠眼膏,1%四环素眼膏,1%四环素眼油悬液,肌肉注射四环素粉剂,静脉注射四环素粉剂,3%四环素局部使用软膏,兽医用品。

**美国:**抗菌素,各种草药,1%氯四环素眼膏,眼滴剂,眼膏,注射液,色素,类固醇,美国药典苏的雷斯软膏,滑石粉,1%四环素眼膏,兽医用品。

——加拿大挪迪恩国际有限公司 Brian Read 博士供稿。

免地具有很高的微生物含量。业已证明,辐照是使阿拉伯胶去污的极好方法,它不会使这种胶降解、也不会使其丧失功能或粘性。制药工业界现在赞成对这种橡胶进行辐射处理,尽管广泛使用这种橡胶作配料和添加剂的食品工业界并不完全赞成。目

前,人们正在越来越多地应用辐射使大量天然商品的微生物含量达到允许水平。(欧共体已准备随时将这一方法用于食品。)

只要选用合适的辐照条件,各式各样的其它材料或增稠剂都能用辐射灭菌,而不会引起明显的化学变化。这些材料包括羧甲基纤维素钠、明胶、淀粉、液态石蜡、羊毛脂及白软石蜡。

**创伤敷料。**具有碳水化合物基质的创伤愈合材料也经常用辐射灭菌。大家最熟悉材料之一是德贝列霜(Debrisan),这是一种交联葡萄糖。它被制成具有较强亲水性的多孔干小珠。当德贝列霜被敷在正在渗液的伤口上后,它便膨胀并封闭伤口。伤口渗出物连同其附带的细菌被吸进三维大分子网,从而保持了伤口的清洁。它能减少炎症和水肿,防止结痂,并使表面保持柔软和易弯曲。德贝列霜还能与有机醇一起制成对辐射稳定的糊剂。辐射灭菌方法的优点是,最终的干产品或糊剂的灭菌处理能够以带包装的形式进行。对于带包装的治疗化学损伤及烧伤的敷料,辐照确实是一种有效的灭菌方法。

### 辐射技术与外科

组织移植的历史可追溯到大约 2500 年前的印度外科土医生,当时他们利用前额上的一片皮来修复战斗中受损的鼻子。现代外科始于意大利别洛戈那的外科医生 G. 达利阿果齐(1549—1599 年)的经典著作,书名为《残缺移植外科学》。他描述了将前臂的一片皮连到鼻子上的方法,几周后,当修复部分成活后便可切断连接。这种用自己的组织给自己移植的做法称为**自体移植**。达利阿果齐认识到把移植体从一个人移到另一个人身上(称为**异体移植**)有许多问题,因为“个体的体力和能力”不同。因此他反对这种做法。他的著作提出了我们现在科学上称之为免疫排斥的著名预言。

从达利阿果齐时代起,外科学经历了许多个争论频仍的时期。J. 亨特是第一个使用“移植”一词的人,他把这种技术与植

	剂量(kGy)	功效损失(%)
氯四环素	17.9—100	0
氧四环素	17.9—100	0
氯霉素	17.9	0
盐酸四环素	80	0
盐酸链霉素	25	0
钠苄青霉素	25	0
苯氧甲基青霉素	25	0
苄星青霉素	25	0
双氢链霉素	25	0
钾苄青霉素	17.9	0
硫酸多粘菌素	25	0
多粘菌素	最高 80	0
粘杆菌素	最高 80	0
制霉菌素	最高 80	0
放线菌素	最高 80	0
磺胺吡啶	25	0
磺胺噻唑	25	0
硫酸链霉素	25	3
双氢链霉素	250	5
硫酸新霉素	25	4
钠苄青霉素	250	~3
苄星青霉素	250	~3
苯氧甲基青霉素	250	~3
粘杆菌肽	25	7.1
粘杆菌肽	250	26.7

物学中的“嫁接”同等看待。在上世纪末的一个时期内,人们曾不加区别地利用异体皮肤和部分器官,并且一致认为它们都能成活。雷维尔丹(1842—1929 年)甚至报告说,利用动物皮肤移植成功(**异种移植**)。事实上,他们把真正的移植同长出的新皮混为一谈。自那以后的时期,新出现的免疫学知识占据了上风,人们日益坚信,只有自体移植体才能成活。最有影响的实验是密达瓦和吉布逊在设于格拉索的医学研究院烧伤科做的,该实验显示:烧伤患者的第二批皮肤移植体比第一批排斥得快。这似乎是异体移植毫无临床价值的最后一个证据。

但情况并非完全如此,结论下得早了点。现在,仅美国每年在外科手术中做的异体移植就超过 50 万例。应用电离辐射对组织异体移植体灭菌,对于使移植的命运逆转作出了重大贡献。国际原子能机构(IAEA)的组织辐射灭菌计划,已导致亚太地区的 13 个国家建立了多种组织库,目前非洲和南美也正在建立其它的库。

### 固体辐照药品的功效损失

为进一步推动这一事业的发展,尤其是在发展中国家里,IAEA一直在利用倡导这项技术的大型世界性协会的支助,诸如美国组织库协会、欧洲组织库协会及亚太地区外科组织库协会。机构还经常召开一些国际会议,利用这些会议评价辐射在组织灭菌和医疗保健其它领域的应用。

### 组织的来源

重要的是,要认识到我们在这里是与非活的(死的)组织移植打交道,而不是与活的器官打交道。所以,它的技术要求不高,费用极低。IAEA的计划集中在能给发展中国家带来最大好处,并能减少它们对昂贵的进口修复器械、人造皮覆盖物和创伤敷料的依赖的那些组织上。这样的组织包括骨、皮、羊膜、腱和软骨。

活人和尸体捐献者对组织的供应都能作出贡献。世界各地都在做髓的全更换(关节形成术)外科手术,这种更换需要切下股骨头。来自活人捐献者的这段骨头要保存好,供处理和今后的外科手术使用。当有人死亡时,经同意可在死亡后24小时内摘取组织。有可能遇到医学上的禁忌,必须严格观察。恶性肿瘤、传染病、长期药物治疗、死亡前中毒或溺死者的组织都不能利用。

对于活体捐献者,必须验血以确定无任何传染性疾病。还必须进行医学观察6个月,之后再让该捐献者第二次验血。这是因为在HIV感染和出现HIV抗体之间会有几周至6个月的时间间隔。

必须强调指出,在与亲属们商讨以便获得组织捐献的许可时必须十分谨慎。要注意人体的极端神圣性,务必在采集后重建肢体。所有被切除的骨头都要换上由木料或塑料制成的同样形状的构件,以致最后在人体外表看不出有损伤。

### 处理和灭菌

为减少每一步的污染程度,以及为了给外科医师提供安全和有用的组织,人们

已开发出了一些处理方法。对于骨,在克卢伊德和奥斯沃斯特的组织研究库,人们已找到的有效方法如下:

最初,骨在56℃下接受低热灭菌,持续3小时。在这种温度下,HIV在20分钟内被灭活。这种处理方法也使可以消化某些成分的不耐热酶灭活,并杀死热敏生物。在这种温度下,有助于植入后新骨生长的成骨蛋白(BMP)不被灭活。切去附在骨上的软组织。对股骨头来说,要除去软骨。然后,将骨块冷冻一夜(-20℃),并用电动带锯切断。用冷水和热水(50℃)连续交替冲洗骨块,以除去骨髓和脂肪。在-20℃下冷冻4—5天后,骨被冻干。各种形状、尺寸和类型的骨块用耐辐射的聚醚/聚乙烯薄膜和分格喷漆的医用牛皮纸双层包装。第三层再用聚乙烯包好并热封。包装件最后用 $\gamma$ 辐射灭菌。所有移植都要贴上标签,写明捐献者的全部详情,以及骨块所经历过的一切处理。

要将全面质量管理(其中包括良好的生产实践)贯穿于组织库的一切管理和操作之中。这种处理方法降低了移植后的抗原性和改善了移植植入后的相容性。清洗、冻干及随后的 $\gamma$ 辐射处理同样适用于其它组织的处理。

在IAEA的亚太地区区域合作协定名下的各种计划,目前以推广全面质量管理和组织有关的培训为中心。这是为了确保所有组织库都能使用最佳实践和有关这种最有效的处理程序的全部信息。此外,眼下正在推广开放式的学习方法。只要使用统一的全面质量管理制度,预计各个组织库都能得到认可,使灭菌后的组织异体移植可在整个地区内交流。

对于骨来说,只要最大块的骨异体移植能被辐射完全穿透,辐射灭菌无疑是当今的最佳选择。此外,用环氧乙烷灭菌的冻干骨异体移植物的毒性作用近来有所报道。在辐照处理工艺中,冻干步骤将水分降到5%以下,这减少了来自水生自由基的继发性效应。胶原含量最高的组织,对辐射最稳定。氨基葡萄糖(glycosaminoglycan)是结

组织中辐射稳定性最差的成分。因此,过量的辐照剂量能够影响组织的力学性能。所以,剂量的选取非常重要。(有关这一课题的完整报告见 IAEA 1986 年技术文件 TECDOC-454, *Technical and Economic Comparisons of Irradiation and Conventional Methods*。)机构的协调研究计划使人们能够确定辐照时使组织损伤最小的最佳条件。

## 外科方面的利用

人体骨骼因疾病或外伤受损后,若要肢体恢复功能,就必须把它换掉。假体器件纯粹是由金属和合成聚合物制成的,目的是维持人体的力学结构。一旦植入,这些器件必须终生留在体内。另一方面,如用辐射灭菌的异体移植骨代替缺损的骨头,移植骨就起到了与人体具有生理相容性的嵌接—支撑作用。只要遵循必要的准则,患者自身的骨头通常大约几周的时间就能长入异体移植植物,与它联成一体。死骨转变成了新的活骨。因此,美国巴特士达组织库的座右铭是“让死者复活”(Et Mortua Vita)。现在,有关对 BMP 作用的认识,加上移植期间使用患者自体的骨髓和良好的外科固定操作,就能够通过骨传导和骨诱导极大地帮助新骨的生长。

**小块异体移植植物。**IAEA 的计划至今并未涉足生产大块异体移植植物,和当切除也许是唯一的其它选择时应用大块异体移植植物替换完整肢体某些部分这样的问题。在一般的矫形外科中,小块异体移植植物已有许多成功的应用。具体实例有:

- 切除囊肿或良性肿瘤后充填空洞。填塞的骨能迅速被结合,并促进愈合和重新成形。

- 起对骨骼构件的拱托作用。对于涉及关节表面的骨折来说,它是骨传导的嵌接—支撑体。

- 扩大自体移植植物的数量,这是促进愈合(“生物焊接”)所必需的,如针对脊柱侧凸做脊柱融合术时的情况。

- 用于修复性髋关节形成术。由于植

入的假体会引起磨损,导致髋部和膝金属植入物松动,因而需要修复。这种用法将显著地增加,尤其是年轻患者,他们的这种需求较高。

- 各种各样的充填空洞、修补外伤性骨损坏的口腔外科,以及下颌骨肿瘤。

异体移植植物比自体移植植物有许多优点。它们可以贮备,可大量提供,而且有各种尺寸和形状。在发展中国家里,它们还有助于外科医师避免从患者身上摘取自体移植植物。取自体移植植物会延长外科手术时间,多消耗专家人力、麻醉剂和血液,而且是新增的潜在感染部位。

## 膜组织

烧伤或溃疡引起的开放性伤口,是感染和流失体液的部位。由此引起的代谢紊乱可能是致命的。在这种情况下,必须把开放的、可能受污染的伤口尽快地变成封闭清洁的。经辐射灭菌的、冻干的异体移植皮肤或羊膜能作为救命绷带使用。若使用供养子宫中胎儿的羊膜作这种绷带,留在处理过的羊膜中的血管生长因子能够促进组织长出肉芽和发育新皮。

IAEA 的计划一直把很大注意力放在经辐射灭菌的冻干羊膜敷料的生产上,因为许多穆斯林国家不容易得到尸体组织。用这种方法治疗烧伤能大大减轻痛苦,而且与大量使用的其它方法比较,其费用效果极佳。例如,巴基斯坦正在以几分之一卢比每平方英寸的成本生产羊膜,而商业上的皮肤/敷料为 80 卢比每平方英寸。

总而言之,外科医师在使用异体移植植物的道路上转了整整一圈。一开始不相信,后来有所醒悟,现在就能现实地评价其价值了。经辐射灭菌的异体移植植物,现在成了所有现代矫形外科医师手中的法宝。利用异体移植皮肤和羊膜能够大大有助于治疗烧伤。在发展中国家里,这能够减少对昂贵的市售合成替代物的依赖。

当然,与造物主相比,化学家在制作组织方面还只是一位新手。 □