

物理学对生物医学动态研究的一项贡献

——身体组份活体研究简介

张日清

在生物及医学的发展道路上,物理学原理与技术的进展曾起了很关键的推动作用。1665年显微镜发明家、英国的 R. Hooke 观察软木切片时首先提出了细胞这一术语,随着光学显微镜的不断改善,高分辨、高倍数电子显微镜的出现,使生物及医学的研究取得了极大的成就。1953年 Waston 和 Crick 根据光散射、偏振红外及紫外吸收,特别是 X 衍射分析结果提出了 DNA 的双螺旋空间结构模型。这个模型不仅可解释以前的实验结果及 DNA 的功能,更重要的是将生物学的研究推向一个新的研究高度——分子水平的研究。从上面二个例子可以看到,物理原理与技术的进展,特别是物理学家参与了生物医学的研究,对生物及医学研究有着重大的推动作用。本文将介绍 70 年代在国际上兴起,80 年代迅速发展的,以物理技术推动了生物及医学动态研究的新学科——身体组份的活体研究 (In Vivo Study of Body Composition)。因为它的出现对于老年学、宇航生理学、营养学及临床医学的动态研究作出了很大的贡献,而国内目前还是空白。

随着老年学、宇航生理、营养学及临床医学研究的

法,它也是值得引起你们注意的,中国有句格言说:“知之为知之,不知为不知,是知也。”这句格言的意思是你自己应该知道哪些你明白,哪些你不明白,要把它们区分开。这意味着,如果你不知道哪些你不明白,不知道哪些你明白,那么你就会把所有的事情搞糟。这一观念有它的效力,但我想强调的是,这个观念也有其很大的缺陷。如果一个人受其影响太深,他或她就会受其阻碍。每个访问美国并同美国青年人交谈的人都会立即明白这一点,因为美国的教育恰好持相反的观点,所有的年轻人脑子里都不时会冒出各式各样的想法;假如你同他们交谈一会儿,就会发现他们只是一知半解。但这没关系,他们仍旧充满热情。出于这种热情,从这些混乱的思想中,最终会蕴育出真理来,这是那些受那个观念束缚太大的人所不敢想象的。我清楚地记得,本世纪 40 年代后期在普林斯顿 (Princeton) 有一位作博士后的同事。他叫布鲁克纳 (Brueckner),是一位非常出色的核理论学家。他提出一个思想而且经常谈论。我挺感兴趣,就和他详细讨论了几天。三天以后,我肯定他的这种想法是完全错误的,因为他回答不出任何问题。如果你问他一个问题,他第一天这样答,第

深入,对身体组份(蛋白质、脂肪及各种必需元素或有害元素等)的研究已由静态或局部测定发展到要求进行动态(随时间或外界因素,例食物、药物及失重等等)及全身的研究。对此传统的由局部取样后进行的离体 (In Vitro) 方法已不能胜任了。例如国际上十分重视的慢性低剂量铅摄入对儿童生长及智力发展影响的研

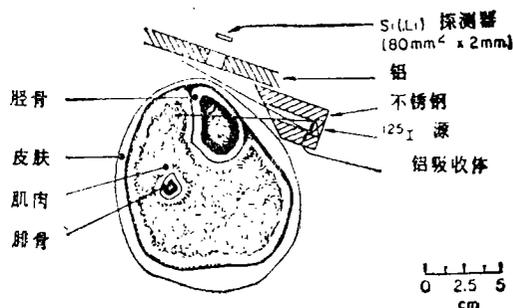


图 1

究。此项目的关键数据之一是儿童体内铅的积累状况。铅的研究已有很长的历史了,一般是以血或尿的

二天那样答,所以显然他理不出头绪。因此我说这是完全错误的尝试。但是我错了,因为后来有人考察他的观点,发现在这一片混乱的思想之中,虽然有些是相互矛盾的,但有些想法是极为重要的。那些想法被清理出来并加以证实,这样去伪存真之后,它就成了一项十分重大的成果。美国是很重视这种发展模式的。现在如果我在同一群美国学生讲话,我就会强调“知之为知之,不知为不知”是一条很好的准则,因为许多美国学生不懂得这一点而被弄得晕头转向。但我现在不是同在美国文化背景下成长起来的学生讲话。我想这种观念在传统的中国教育哲学中强调得太多了,考虑怎么样从这个观念的强烈束缚下解放出来或许对你们每个人更有好处。

总之,我真正要强调的是,科学是包罗万象的事业,它需要有各方面的才能。如果你想献身科学,很重要的要了解这一点,要把握住自己最突出的科学兴趣和天赋,并不断地加以培养和发展。

让我祝你们成功! 谢谢大家。

(闵柯宁译自英文原稿)

铅含量作为诊断指标。这种方法用于职业病研究是合适的,但对于这个课题却完全不合用了。因为在慢性低剂量铅摄入情况下,血铅浓度并不能确切地反映体内铅的状况,特别是间断性接触或脱离接触后。因为铅在血内的生物半衰期为 19 天,所以在此情况下血铅的浓度仍在正常值附近。骨铅的生物半衰期为 20 年,体内 90% 的铅存在于骨内。所以测定骨铅才能真正反映出铅在体内的积累状况。骨铅测定按传统方法先用骨穿刺取样,然后进行分析。但要对学生龄前儿童进行骨穿刺,特别是进行普查及多年跟踪是完全不现实

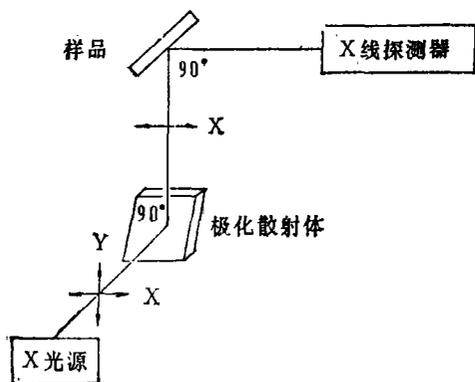


图 2

的。类似的这类课题都提出了一个要求:不需要从身体上取样却能快速的测知身体组份的方法——活体(In Vivo)研究方法。此时物理学的原理与技术最先受到了考虑与重视。70年代在美国的布鲁克海文(Brookhaven)国家实验室,洛斯阿拉莫斯(Los Alamos)国家实验室,劳伦斯(Lawrence Livermore)国家实验室及英国的伯明翰(Birmingham)大学中的一大批物理学家投入了这方面的探索。在80年代与生物及医学领域的科学家合作在动态研究方面作出了很大的贡献。下面将从已取得较好成果的课题着手介绍几个应用及所遇到的问题。

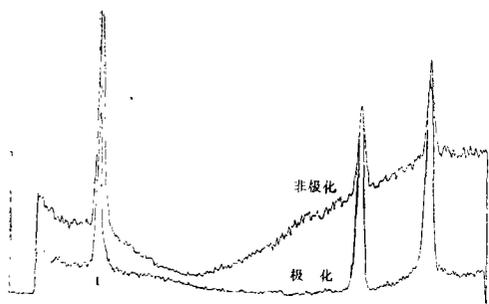


图 2

骨骼铅是较早引起物理学家兴趣的课题。因为都想到用 X 荧光分析来测骨内铅。他们采用 ^{109}Cd 或 ^{125}I 作为激发 X 光源,照射大腿腔骨(因为胫骨较平坦,表

面组织也薄),用 $\text{Si}(\text{Li})$ 探测器测铅的 K_{α} 或 L_{α} 线来确定沉积于骨上的铅。(见图 1)他们得到的最小可检测极限为 20PPM。这个结果已能用于职业病及药物的动态研究,但仍不满足儿童骨铅的测定。因为正常成人骨铅的平均值为 11PPM,所以必须进一步改进。最小可检测极限高的主要原因是由于活体研究时测定的是厚样品,而且骨上覆盖的肌肉组织等又是由轻元素构成的,因而对入射的激发 X 射线有很强的散射,造成很强的本底计数 N_b 。最小可检测极限(MDL)为了 $\sqrt{N_b}/s$,其中 s 为仪器灵敏度。提高 s 可改善 MDL,但因测量系统最高计数率及辐照剂量等的限制潜力不大。解决问题的关键是降低 N_b 。

根据偶极子沿偶极轴方向的辐射强度为零这一原理出发,用图 2 所示的安排,可大大降低 N_b 。先将非极化的 X 射线束射到一块低原子序数的物质上,在与入射束成 90 度角的方向上获得极化的 X 线束。再以该极化束作为激发束去激发骨铅,并将 $\text{Si}(\text{Li})$ 探测器安放在与该束成 90 度角的位置上。这样骨铅发出的特征 X 线被记录下来,而极化束在腿表面散射造成的本底贡献却极小,从而改善了 MDL。图 3 为极化与非极化时铅的 L_{α} , L_{β} 线谱对比。目前用极化 X 荧光法在胫骨表面组织为 4mm 厚、测量时间为 15 分钟,照射剂量为 2.5sv 时, $\text{MDL} = 6.4\text{PPM}$ 。已开始对学生龄前儿童进行分析研究。

生理学及临床医学等对全身动态研究有关的电解平衡,代谢等问题主要归纳为全身 Ca, K, P 和 Cl 等元素的含量及变化。以钙为例,随着妇女年龄的增长,特别是绝经后易发生骨质疏松、骨折及骨裂等症状。其原因在于随着年龄增长,特别是绝经后骨内钙量迅速下降所致。因此研究不同年龄的妇女(或对同一妇女跟踪

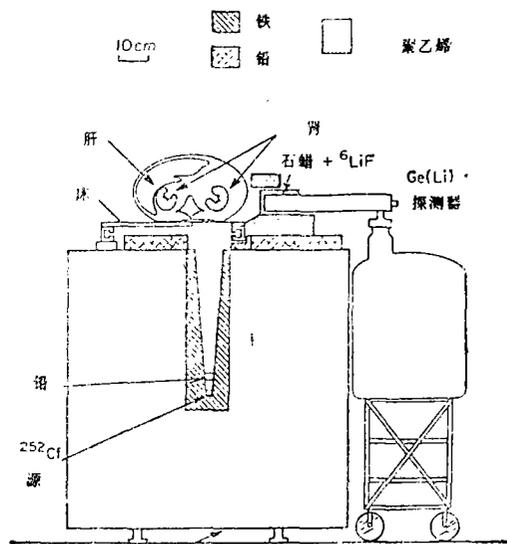


图 4

多年) 骨钙的变化, 药物及钙补充剂的作用受到极大的关注。宇航员较长时间失重后肌肉与骨骼的一些变化及症状与全身的钙及钾有关。抗惊厥药物引起的骨软化, 肢端肥大症、性腺机能衰退、甲状腺紊乱等内分泌疾病也都与体内的钙量有关。测定全身的钠及氯可反映体内的电解质状况, 与原发高血压, 甲亢, 肾病, 肥胖症和口服避孕药作用等研究密切有关。

钙、钾、磷、钠和氯的活体测定可用中子活化束实现。但全身测定时首先会遇到由于被分析对象有 1.8 米 × 0.5 米左右的宽度, 且每人的高矮, 宽窄并不一样, 因而在设计上很关键的是要保证全身所受辐照的均匀性及探测效率的均匀性。目前辐照一般采用多个中子源排列, 使之形成一个大面积的均匀中子流场。中子源一般采用 $^{238}\text{Pu}-\text{Be}$, ^{252}Cf , $^{241}\text{Am}-\text{Be}$ 。以美国国立布鲁克海文实验所 (BNL) 医学研究中心为例, 辐照时受试者卧于担架上, 外罩 5cm 聚乙烯以慢化中子。受试者身体上下各有 7 个 50 居里的 $^{238}\text{Pu}-\text{Be}$ 中子源, 均匀排列于 1.8 米距离内。受试者就位后由压缩空气将中子源送到辐照位置, 照射 5 分钟, 受剂量 270mrem。辐照结束后即将受试者送入全身计数器室。全身计数器由上下各为 27 个 $\phi 15 \times 10\text{cm}$ 的碘化钠闪烁探测器组成, 27 个探测器在 $80 \times 200\text{cm}$ 面积内布成 3×9 的阵列。54 个探测器连接到计算机多道进行在线数据处理。该装置的测量精度为钙: $\pm 1\%$ 、氯和钠: $\pm 2.5\%$ 、钾: 3.3% , 磷: $\pm 4\%$ 。全套装置共耗资 120 万美元。类似的全身中子活体分析在美国, 英国和新西兰三国共有 10 套, 开展着大量的研究工作。

全身中子活体研究其投资是很大的, 一般是在已有全身计数器的实验室才以它作为活体研究的开端。大多实验室是从部份中子活化开始的, 特别是一些金属离子对身体危害及药物治疗效果研究的课题。因为这些元素集中于体内某些器官, 例镉主要集中于肝及肾, 或比较均匀的分布于各处, 可由部份测定来反映整身情况, 如测手骨的铝可反映全身的骨铝状况。图 4 为 BNL 的一个用 ^{252}Cf 中子源的部份中子活体装置, 用于肝及肾内的镉, 汞研究。台湾新竹清华大学原子能研究所也建造了一个类似的装置, 但以零功率装置代替中子源, 全部设备装在一辆汽车上可移动到各地工作。也可用反应堆的热中子束流作部份中子活化, 如 BNL 的医学研究中心进行的骨铝研究。一些依赖人工透析维持生命的肾病患者在透析 1—2 年后有 40% 的病人出现了痛苦的骨软化副作用。其主要原因在于这些患者因肾功能不全不能将体内的铝排至体外, 而在透析液中加入含铝的药物, 这双重结果使铝积聚于骨表面影响骨化, 从而导致骨软化等症状。目前已知药物 DFO 可使铝从体内排泄出来, 但什么时候用, 用多长时间及疗效如何均需了解骨表面铝的状况。BNL 的医学研究中心用医用反应堆的热中

子束辐照病人的手部 8 分钟(剂量 180mrem), 然后在 4 个 $10 \times 10 \times 20\text{cm}$ 长方形碘化钠组成的闪烁探测系统内测 $^{27}\text{Al}(n, \gamma)^{28}\text{Al}$ 的 γ 值定出骨铝量。这个工作与临床治疗配合取得很好的效果。身体的营养状况, 主要是指身体所含的蛋白质及脂肪量, 是了解疾病发展过程, 大手术后点滴营养液配方及治疗措施效果的重要依据。体内蛋白质量可用全身的含氮量来代表。氮的测定利用热中子活化过程 $^{14}\text{N} + n \rightarrow ^{14}\text{N}^* \rightarrow ^{14}\text{N}(\text{稳定}) + \gamma$ 。复合核 $^{14}\text{N}^*$ 的寿命为 10^{-16} 秒, 其中 15% 直接跃迁至基态发出 10.83MeV 的 γ 。由于 $^{14}\text{N}^*$ 的寿命极短, 一般先辐照再测量的方法就行不通了, 必须一边辐照一边测量同时进行。此时让受试者躺在一来回匀速移动的担架上, 身下面有一个准直极好的狭束中子流辐照受试者。在头部斜上方安置 γ 探测器测定 $^{14}\text{N}^*$ 的 10.83MeV 的 γ 。通过担架来回移动扫描全身完成全身氮的测定。目前以 200 秒的测量时间, 40mrem 剂量, 全身氮的测量精度为 $\pm 4\%$ 。

体内脂肪的测定可用测全身的碳量来代表。碳的测定通过快中子与碳核的非弹性散射, 由碳核第一激发态退激时发出的 4.43MeV γ 来实现的。英国 Leeds 大学用 $d-T$ 反应的中子发生器作为快中子源, 受试者距发生器 2.5 米, 靠准直器产生一个扇形平面中子束辐照受试者。受试剂量为 20mrem。他们研究了点滴液内氨基酸、糖及脂的比例不同时的效果; 卧床及走动情况下体内能量的贮存及消耗情况等项目。这个装置的缺点是不可移动, 这限制了它的研究范围。BNL 医学研究中心将中子源改为 ^{252}Cf 使全部设备装在一辆汽车上, 使可研究的课题及范围大大的扩大了。

利用脉冲中子源快中子非弹性散射测定肺内硅是物理原理推动活体研究的成功而突破性例子。矽肺病是极受关注的一种职业病。其诊断主要是 X 照相观察肺部变化, 再结合硅尘接触史及呼吸系统的症状来判断的。但从预防角度看, 在临床症状出现前测知肺内硅的聚积情况并采取相应措施是更有意义的。

对非生物样品的硅, 一般用 $^{28}\text{Si}(n, p)^{28}\text{Al}$ 作为分析手段。但由于生物样品含有大量的磷、钾、氮及碳等都会成为干扰, 例 $^{31}\text{P}(n, \alpha)^{28}\text{Al}$ 。这就使常规的中子活化测 Si 无法使用。利用 $^{28}\text{Si}(n, n\gamma)^{28}\text{Si}$ 这个非弹性中子散射时硅第一激发态发出的 1.7789MeV 的 γ 可作为硅的分析线。特别是当中子能量选择在 7MeV 时, 此时非弹性散射截面很大, 而 $^{31}\text{P}(n, \alpha)^{28}\text{Al}$ 的截面极小, 这样减少了 ^{28}Al 的 1.7779MeV γ 的干扰。但是生物体内含有水, 快中子在慢化过程中与氢非弹性散射产生的 2.223MeV 的 γ 的康普顿边又将对 1.7789MeV 的一个极强的干扰。如果采用脉冲中子束, 同时探测器也仅在脉冲束时才工作, 这样慢化过程的氢干扰就可基本被消除了。BNL 的加速器实验 (下转第 19 页)

(上接第16页)

室用 4MeV 的 D 轰击 D 靶产生 7MeV 的快中子,脉冲宽度为 10 微秒,频率为 3.7kHz, Ge(Li) 探测器工作时间为 12 微秒,在 0.01sv 剂量时其最小可检测极限为 0.6 克.从上面介绍的一些例子不难看到:1.身体组份的活体研究对生物及医学等许多领域的动态研究提

供了一个新的有力的工具,具有重要意义与广阔前景. 2.我国具有开展这方面的设备条件,很多单位的设备远比国外某些实验室的在用设备为好. 3.有一支素质良好的物理学家队伍,众多的活体研究课题及易开展的环境.愿我们的物理学家与生物及医学方面专家合作起来,在不久将来填补国内这个空白,跟上国际水平.