

实际意义。AFP 是目前为数不多的,能大量纯化的糖蛋白之一,因此可以通过对它的深入研究探讨糖蛋白分子的基因表达、基因的“开启”和“关闭”、蛋白质生物合成的调节和糖基化过程等分子生物学基本问题,阐明目前认为十分重要的糖蛋白的功能以及糖基结构对这种功能的影响。AFP 作为肝癌细胞的“特征”蛋白,在临床诊断上已得到特别重用,如果从分子水平上对 AFP 变种的进一步研究,必将会提高它对肝癌、肝硬化和肝炎的鉴别诊断能力。

参 考 文 献

- [1] Gorin, M. B. et al.: *J. Biol. Chem.*, **256**, 1954, 1981.
- [2] Jagodzinski, L. L. et al.: *PNAS USA* **78**, 3521, 1981.
- [3] Beattie, W. G. et al.: *Gene*, **20**, 415, 1982.
- [4] 曾庆镒,等:《科学通报》**305**, (5), 1981.

- [5] Kerchaert, J. P. et al.: *Biochem. Biophys. Acta*, **576**, 99, 1979.
- [6] 曾庆镒,等:《原发性肝癌》, 163, 汤钊猷主编,上海科学技术出版社, 1982.
- [7] Lester, E. P. et al.: *Immunol. Commun.*, **7**, 137, 1978.
- [8] Yachnin, G. S. et al.: *Oncodev. Biol. Med.*, **1**, 137, 1978.
- [9] Yataka, A. et al.: *J. Biol. Chem.*, **257**, 9566, 1982.
- [10] Bayard, B. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **77**, 489, 1977.
- [11] Mackiewicz, A. et al.: in *Lectins, Biology-Biochemistry, Clinical Biochemistry*. Vol. 1, 315. Bøgg-Hansen, T. (ed.) W. de Gruyter, Berlin, 1981.
- [12] Bayard, B. et al.: *Eur. J. Biochem.*, **113**, 405, 1981.
- [13] Yoshima, H. et al.: *Cancer Res.*, **40**, 4276, 1980.
- [14] Krusius, T. et al.: *J. Biol. Chem.*, **257**, 3453, 1982.
- [15] Belanger, J. et al.: *Biochemistry*, **18**, 1962, 1979.
- [16] Smith, C. J. P. et al.: *Biochem. Biophys. Acta*, **605**, 1, 1980.

[本文于 1983 年 7 月 7 日收到]

核磁共振在生物学医学方面应用的进展

吕 昌 祥

(重 庆 医 学 院)

核磁共振 (NMR) 技术在医学生物学中具有广泛的用途,它既能研究活的动物器官中的蛋白质、核酸等生物大分子的代谢过程,也能研究像水、金属离子小分子含量和分布状态。它还能使整个组织器官成像,用以无损伤地诊断身体内部器官的病变。

总之其优越性其他方法,如放射性同位素、X 射线计算机断层术等无法比拟的,所以它近年来发展很快。

一、核磁共振谱仪在生物医学中的应用

NMR 谱仪最初用它研究生物大分子,后来用于完整的细胞、细胞器、器官,进而研究体内的代谢过程,获得了有关结构、运动,反应速度等详细的信息。所用的原子核也从质子扩展到 ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P 和 ^{39}K 等。

许多生物大分子,可以用核子(最常用的是质子)NMR 的化学位移来显示它们的电子环境,从而了解其共价结构和其它空间结构。这对蛋白质研究特别有用,因为蛋白质由大约 20 种不同的亚单位组成,它们的二级和三级结构,可引起核磁共振参数(如化学位移、偶合常数,弛豫时间等)的很多变化。此外, NMR 对生物膜的研究也取得了很大进展,最新理论认为膜系统是一种“固体”或液晶,并且已经有人用氙测出 NMR 峰的四重裂分和碳或磷的各向异性的化学位移。从这些工作可详细地描绘出磷脂的运动及其状态的改变。NMR 的研究已为人们提供了许多有关膜动力学的知识^[1]。

Shulman 等用高分辨的 NMR 谱仪对细胞和提纯的线粒体进行了研究。他们用 ^{31}P -NMR 分别测量了完整的肝细胞中细胞质和线粒体的

pH。在提纯的线粒体中,用 ^{31}P -NMR 确定了膜内外无机磷酸盐、ADP 和 ATP 等的浓度,同时测量了膜两边的 pH 差^[2]。

最近又有报道说,通过计算无机磷酸盐峰相对于与 pH 无关的参考共振峰的化学位移量,可测定细胞内的 pH 值。在同一篇文章中还报道了在做心外科手术中应用 NMR 谱仪监护缺血心肌的情况。术前患有左心功能不好的病人中,用 ^{31}P -NMR 谱仪显示在同一个心脏中缺血和重新灌注后的高能磷酸盐含量、细胞内 pH 值等重要参数^[3],这是一种无损伤的测量方法。

在过去几年,不少人提出用测量 NMR 弛豫时间的方法鉴别恶性肿瘤组织和相应的良性组织,以诊断癌症。1971 年, Damadian 用自旋回波-NMR 测量了大鼠的正常组织和恶性肿瘤组织的自旋-晶格 (T_1) 和自旋-自旋 (T_2) 弛豫时间,发现恶性肿瘤组织的 T_1 和 T_2 值均大于正常组织。并且认为,由于绝大多数来自活细胞的 ^1H -NMR 讯号归因于水中的质子,所以弛豫时间的增加说明癌细胞中水的活动性增加^[4]。最近, Koivula 等对健康人和恶性血液病患者的血液,用 19.8MHz 共振频率,温度为 $33^\circ \pm 1^\circ\text{C}$ 时,测量了自旋-晶格弛豫时间 T_1 。实验结果表明,患有血液病病人的全血、血细胞、血浆等的 T_1 均明显地高于正常水平^[5]。

Mountford 等 1980 年报道,用高分辨 ^1H -NMR 谱仪能检验白血病细胞在 AKR 小鼠的胸腺中增生时分子水平发育的变化。此外,急性成淋巴细胞白血病人的培养淋巴细胞系,在 270 MHz ^1H -NMR 谱中显示不同于正常的谱线。他们认为这是由于膜的流动性及其组成发生了改变,进而依次影响分化的程度,并导致淋巴细胞系变形,即白血病变形^[6], Agris 等用 ^1H -NMR 分析研究完整的 Friend 氏白血病细胞红血球样分化问题时指出,他们所用的技术,只要求 10^8 到 10^9 个细胞和大约 2 分钟时间,就能获得所需的谱线,并观察到分化时的许多讯号改变。他们用细胞提取物进行实验,认为分化时惊人的讯号改变应归因于胞浆中磷酸胆碱增加了四

倍^[7]。

Mountford 等最近论述了有关肿瘤细胞变形时膜的流动性改变问题。文中提到 Nicolau 等曾综述过关于用电子自旋共振、荧光偏振和 NMR 实验等方法,研究细胞变形后膜的流动性改变的问题,认为正常的和肿瘤的细胞膜,其流动性没有明显区别。但是, Mountford 等用 ^1H -NMR 研究了培养的急性成淋巴细胞白血病细胞,他们发现在整个细胞的波谱中,讯号主要由原生质膜产生,由商陆有丝分裂原 (pokeweed mitogen) 引起的变形细胞,膜的牢固性明显地低于正常人外周血液的淋巴细胞。他们用 ^1H -NMR 自旋回波实验对正常胸腺、恶性肿瘤的胸腺和白血病的 T-细胞系加以比较,发现正常胸腺的波谱与后两种不同。他们认为在得到这些结果时没有加入其它探查分子,说明原生质膜的结构和流动性改变是由淋巴细胞变形产生的。现在, ^1H -NMR 谱仪可以用来比较各种有丝分裂原对 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的影响,并且也可以用它检测药物、金属等对变形的原生质膜的作用^[8]。

二、核磁共振成像术

NMR 成像术是一种无损伤地得到动物或人体截面图象的技术。虽然, X 射线计算机断层术 (CT) 当前已经在临床上应用, 超声 CT 成像术也逐渐地用于临床诊断, 但是因为 NMR 图象不但能显示身体内部的形态结构, 并能同时提供组织的化学组成的信息, 而且没有电离辐射损伤, 这些优点促使该项技术迅速发展。

前面提到的 NMR 谱仪, 只能检测生物样品的成分和性质。为了能够描绘出体内组织结构的图象, 必须分别地获得人体内部各个小单元的 NMR 讯号。在 NMR 成像仪中, 除均匀磁场外, 沿着人体还应另加一个小的磁场梯度, 与磁场强度有关的核磁共振频率, 即根据各处磁场梯度的大小来决定。因此, 沿身体各部分将以不同的频率发生共振, 这样可以得到沿着这个方向的组织结构的信息。然后用转动梯度磁场的方法, 在不同的角度上重复出多条“扫描

线”。最后,采用与X射线CT成象相似的方法重建成一幅人体截面的图象。至于NMR各种成象方法的详细介绍,可参看文献[9]。

1976年,Mansfield和Mandsley用线扫描技术先获得手指中指骨断面的象之后,应用此法第一个得到以人体为材料的全身图象,并且在乳房切除术后所得的样品中确定了肿瘤的位置。Hinshaw等采用一种不同的线扫描方法,显示出腕部和前臂的结构图象。Holland等也曾用这种技术得到正常人头颅的图象^[9]。最近两年,NMR成像仪,无论是图象分辨率,或完成一幅图象所需的时间,都有很大改进,而且对身体各部位,包括头颅、胸腔、腹腔等,均能作出较好的断层图,提供了迄今用其它方法得不到的有临床意义的信息,如炎症或水肿等^[10]。

Goldman和Crooks等报道了NMR成象仪在心脏病研究中的应用。他们指出用¹H-NMR图象完全有可能对急性或慢性缺血性心肌损伤作出诊断,并描述和确定受损的范围。此外,用³¹P-NMR研究心肌缺血和损伤可提供一种判断与器官功能直接有关的内部化合物的方法。当心肌缺血时,ATP和肌酸磷酸盐浓度、利用率和合成将发生很大变化。用高灵敏度的³¹P-NMR成象仪可确定心肌的可逆的和不可逆的缺血性损伤^[11]。最近,Brady等用¹H-NMR成象术研究心脏局部缺血,采用某种顺磁性物质以加强质子的讯号。因为¹H-NMR图象强度,受组织中质子分布和弛豫时间(T_1 和 T_2)的影响,而弛豫时间决定于分子的运动状态和局部的化学环境。某些物质如⁺⁺Mn等,由于它们的顺磁性质,可以改变质子的弛豫时间,因而能够改变图象的强度。⁺⁺Mn在心肌中的分布,与它从静脉内注入后在血液中流动有关,所以用此法可以更好地区别正常的和缺血的心肌组织^[12]。

Smith等将从12名患胰腺疾病和40名对照病人中得到NMR图象,与用超声检验相应器官的图象相对照,并和5例开腹手术作比较后,证实了用NMR检测胰腺病理变化的准确性。他们认为NMR图象虽然与通用的CT得到的

十分接近,但是要获得精密的描述还需作进一步研究^[13]。

Crooks等最近用3500高斯的超导磁体,脉冲回波技术和反转恢复技术等NMR成象术,对大脑和血管的异常进行了观察研究。他们还指出在应用脉冲回波时,象的强度可用下式表示:

$$I = Hf(\nu)\exp(-a/T_2)[1 - \exp(-b/T_1)]$$

式中 I 为象的特定部位的NMR强度, H 为局部的氢密度, a 是用毫秒计量的仪器的 T_2 参数, b 是用秒计量的仪器的 T_1 参数, $f(\nu)$ 表示与氢核通过成象区域时的速度有关的函数。他们认为采用改变仪器参数 a 和 b 的方法,可提高正常组织和病理组织之间的反差,从而增强图象的分辨率^[14]。

三、核磁共振用于测量血液流动

1951年,Suryan首次报道将NMR用于流体实验。此后,他和其他人从事弛豫时间的测量。Suryan发现,核的吸收讯号随着血流速度成比例地增加。1956年起,美国心、肺和血液研究所开展了NMR用于无损地测量人体血流的研究。1981年,伯克利加利福尼亚大学和威斯康星医学院 Battocletti, Halbach 和 Salles-Cunha 等发表了一组有关NMR血流计的原理、设计和临床应用的文章^[15]。同年,国内也有人著文介绍了该项新技术^[16]。

在Halbach文章中,介绍了二种NMR血流计。一种是适于测四肢血流的圆筒形线圈血流计,它的内径为12.5cm,共振频率为3.2MHz。另一种为扁平正交线圈血流计,它几乎可以测量身体任何表面的血流速度。扁平正交线圈血流计有9、21.4、75MHz三种频率。NMR血流计可以无损地测量血流讯号,又不受衣服,绷带和夹板约束的影响。Salles-Cunha等的文章,报道了对正常人的手臂和患动脉梗阻、动静脉血液透析瘘或其它症状的病人血流的测量资料。

四、应用核磁共振的安全问题

所有NMR技术中均有一强大的稳定磁场

和一射频场。有人认为稳定磁场对人体是安全的,例如接受稳定磁场照射的加速器工作人员,似乎没有发现有致病效应。至于射频场所引起的热效应,有人计算认为不会引起机体的可见损伤。此外,通常所用的 NMR 成象仪中,由磁场梯度所产生的感应电流,也不足以引起体内任何部位的纤颤^[17]。

Wolff 等曾对 NMR 成象仪可能引起 DNA 和染色体变化进行了试验。他们用 NMR 成象仪的强磁场、脉冲磁场梯度和射频场照射 CHO 的培养细胞,在照射长达 14 小时后,未发现染色体畸变。用平均功率为 61.2mW 的射频照射 HeLa 细胞达 16 小时后,也没有检测出 DNA 合成受抑制^[18]。Cooke 和 Morris 曾研究 NMR 线扫描成象仪对人体血细胞的影响,也没有发现可能引起遗传方面的损伤^[19]。

参 考 文 献

[1] Opella, S. J.: *Science*, 198, 158, 1977.

- [2] Shulman, R. G. et al.: *Science*, 205, 160, 1979.
- [3] Menasche, P. et al.: *Med. Progr. Technol.*, 8, 183, 1982.
- [4] Damadian, R.: *Science*, 171, 1151, 1971.
- [5] Koivula, A. et al.: *Phys. Med. Biol.*, 27, 1937, 1982.
- [6] Mountford, C. E. et al.: *Brit. J. Cancer*, 41, 1000, 1980.
- [7] Agris, P. F. et al.: *Science*, 216, 1325, 1982.
- [8] Mountford, C. E. et al.: *Cancer Res.*, 42, 2270, 1982.
- [9] Pykett, I. L. et al.: *Radiology*, 143, 157, 1982.
- [10] Edelstein, W. A. et al.: *Brit. J. Radiol.*, 54, 149, 1981.
- [11] Goldman, M. R. et al.: *Amer. J. Cardiol.*, 46, 1278, 1980.
- [12] Brady, T. J. et al.: *Radiology*, 144, 343, 1982.
- [13] Smith, F. W. et al.: *Radiology*, 142, 677, 1982.
- [14] Crooks, L. E. et al.: *Radiology*, 144, 843, 1982.
- [15] Battocletti, J. H. et al.: *Med. Phys.*, 8, 435, 1981.
- [16] 文宗曜等:《中华物理医学杂志》, 3(1), 57, 1981.
- [17] Marx, J. L.: *Science*, 210, 302, 1980.
- [18] Wolff, S. et al.: *Radiology*, 136, 707, 1980.
- [19] Cooke, P. et al.: *Brit. J. Radiol.*, 54, 622, 1981.

[本文于 1983 年 5 月 11 日收到]

生物膜噪声与单通道记录

蔡 体 导

(中国科学院上海生理研究所)

三十年来,在神经和肌肉实验中使用电压钳方法获得了大量有关可兴奋膜工作特性的知识。膜电流记录技术有效地总和了流经很多离子单通道的离子流:

$$I = \langle g \rangle (V_m - E) \quad (1)$$

式中 $\langle g \rangle = Npr$ 是膜电导,也就是等于离子单通道总数 $\times$ 离子单通道“道通”概率 $\times$ 离子单通道电导, $(V_m - E)$ 是离子通过通道的电驱动力,其中 V_m 为膜电位, E 为离子平衡电位。但要从这样的平均值中推论离子单通道的特性,一般来说是不可能的,所以从 60 年代尤其是 70 年代以来,很多工作者开始研究神经和肌肉的膜噪声,希望进一步了解离子单通道的工作特

性,从微观水平上来研究兴奋机理。

另一方面,从生物膜本身来说,也存在着随机起伏现象,如阈值的变动等等,最早对膜噪声的研究也正是从这个现象开始的^[1]。

一、膜 噪 声 源

从现代物理学知识知道在生物膜上至少有以下几种噪声源:

1. 热噪声 如同一般电阻上的热噪声,由带电粒子热运动造成,其频谱为 $4KTR\text{Re}Z(f)$, 其中 $\text{Re}Z(f)$ 为膜阻抗的实数部分。

2. 闪变噪声 (1/f 噪声) 在其他物理系统中也存在,它的起因至今仍不清楚,有人认为这