

^{13}C 呼气实验与心脏病检查

陈万木

周才辉

(兰州医学院药理学系)

(中科院近代物理研究所)

陈大安

(兰州医学院附属第一医院核医学科)

摘要: ^{13}C 脂肪酸的呼气实验,被认为是检查和预测心脏疾病或心肌不良功能的诊断工具。本文概略地介绍了用呼气实验检查心脏病的原理和方法;用具体的实例说明了此法在临床上的应用;通过数据分析介绍了影响实验准确性的关键因素,即心脏负荷对呼气实验的影响;为说明呼气实验的发展过程,本文对稳定同位素在医学上的应用作了文献小结。

一、引言

1968年,美国原子能委员会(The United States Atomic Energy Commission)作出决定,扩大 ^{13}C 的生产^[1]。随后正如预期的那样, ^{13}C 在医学研究和临床诊断中的应用就不断地增长。其中发展最快的就要数 $^{13}\text{CO}_2$ 呼气实验在临床诊断中的应用了。如果一个 ^{13}C 标记的药物在人体的某一器官代谢,或者主要在该器官代谢成 $^{13}\text{CO}_2$,则该器官的功能正常与否必定与 $^{13}\text{CO}_2$ 的产出量有某种联系。通过大量的实验,即用已确诊的病人的实验与健康自愿受试者的实验做对比,就可能找出某种判别,或者诊断用的参数。另外受检查服药后,通过呼出的气体来收集产出的 $^{13}\text{CO}_2$ 是很方便的。一般来说,呼出的气体中总是含有其它物质代谢产生的 $^{12}\text{CO}_2$ 和一些“杂气”;它们与药物代谢产生的 $^{13}\text{CO}_2$ 混在一起,通过特制的纯化装置去掉“杂气”;然后用同位素质谱仪测定 $^{13}\text{CO}_2$ 的丰度就可得到实验的基本数据。这种检查相对于放射性同位素检查来讲,是完全无损伤的,所以易为病人所接受。因此, $^{13}\text{CO}_2$ 呼气实验正在成为核医学诊断中的一个重要工具。这方面的研究工作已经取得许多成果,并且不断有人发表评论性的文章来

总结,介绍这些成果。1974年,Klein Peter等人发表了带有9篇文献的评论文章,专门讨论在临床医学中使用稳定同位素的优点;并且特别强调了 ^{13}C 标记化合物的 $^{13}\text{CO}_2$ 呼气实验。同年Gregg, Charles T发表了带有8篇文献的评论文章,讨论稳定同位素在临床药学中的应用。1976年,Roncucci R等人详细讨论了稳定同位素在药物代谢和药动力学研究中的应用,该文资料丰富,附有43篇文献。1978年,在美国伊利诺思召开了第三次稳定同位素的国际会议,其呼气实验的专项报导,内容十分丰富。比如,关于 ^{13}C 美沙西丁和 ^{13}C 非拉西丁在肝脏代谢的研究,就为呼气实验用于临床诊断肝病打下了基础。第四次稳定同位素国际会议于1981年在联邦德国召开,报告的内容不但有多种标记药物代谢的研究,还有测量仪器的研究,以及纯化呼出气体的辅助装置的研究等等。我国用 ^{13}C 美沙西丁诊断肝脏疾病的研究也取得了重要进展^[2],曾文炳等人^[3]在大量实验的基础上提出了对诊断有肯定价值的一些参数,使得各种肝脏疾病的区分更加明显,因而使这一工作达到国际先进水平。目前限制这种方法扩大使用的因素之一是检测仪器太贵。一台数十万甚至上百万元的质谱仪只用于一种病的检查,相对来讲投资太高。如果能用一台仪

器做多种疾病的检查,则可明显提高机器的使用率,从而降低相对投资费用。基于此目的,我们将连续报导国外用呼气实验检查多种疾病的研究情况。本文介绍用呼气法检查心脏病。

二、用呼气实验检查心脏病的原理

在用 ^{13}C 脂肪酸研究心脏情况以前,已有许多人用放射性同位素标记的脂肪酸来研究心肌对脂肪酸的代谢了。1965年,Evans J R发表了放射性碘代脂肪酸用于心脏扫描的文章。1976年,Poe N D报导了用 ^{123}I 标记的十六碳烯酸用于心脏造影的实验。同年,Machulla H J报导用 ^{11}C 、 ^{34}mCl 、 ^{77}Br 和 ^{123}I 标记的脂肪酸研究心肌代谢的结果。1977年,Weiss E S^[4]指出,用发射正电子的核研究心肌代谢具有许多优点,比如可以方便地定量测定组织中的放射性等,为 ^{11}C 用于心肌代谢研究起了推动作用。两年后,Klein M S^[5]就发表了用 ^{11}C 棕榈酸进行这方面研究的报告。1980年后,还不断有类似的文章^[6]发表。以上研究,清楚地表明了脂肪酸在心肌上的代谢情况,即服药后能观察到标记的脂肪酸是积累于正在发挥作用的心肌上,然后又很快代谢成水溶性物质,接着代谢物就被血液带走。研究指出,这种代谢是心肌所需能量的主要来源。在同样的情况下,梗塞的心肌不能接受脂肪酸。由于 CO_2 是最终的代谢产物之一,因此可以预期在服用 ^{13}C 脂肪酸之后,分析呼出的 $^{13}\text{CO}_2$ 的量,就可以预测或检查心脏疾病或者心肌的不良功能。

三、呼气实验方法

1. 标记脂肪酸的选择

^{13}C 辛酸被选用为呼气实验的标记药物。因为这种短链的脂肪酸口服后吸收快,在呼出的气体中 $^{13}\text{CO}_2$ 的回收率比诸如棕榈酸、油

酸等要高;另外它也比其它的 ^{13}C 脂肪酸要便宜得多。

2. 检查过程

在服用 ^{13}C 辛酸以前,呼出的气体被收集起来作为 $^{13}\text{CO}_2$ 测量的本底。然后按每kg体重3.5mg(3.5mg/kg)的剂量给药,受检者服药前应禁食15~16h。服药后第一小时内按15min的间隔收集呼出的气体;第二、第三小时按30min的间隔收集。收集的气体经处理后用质谱仪测定。在样品 CO_2 中, ^{13}C 的丰度被表示为‰或者‰-量/m MCO_2 。

3. 数据处理

得到的质谱数据和其它数据可以构成许多的相关参数。一个简单的结果由讨论 $^{13}\text{CO}_2$ 的生成量与时间的关系得到。典型的例子如图1。黑点代表健康成人,自愿受试者服药后30min $^{13}\text{CO}_2$ 呼出量达到峰值,随后是急速衰减,最后是缓慢衰减,共有两个不同的衰减过程。圆圈代表心力衰竭病人的时间曲线,

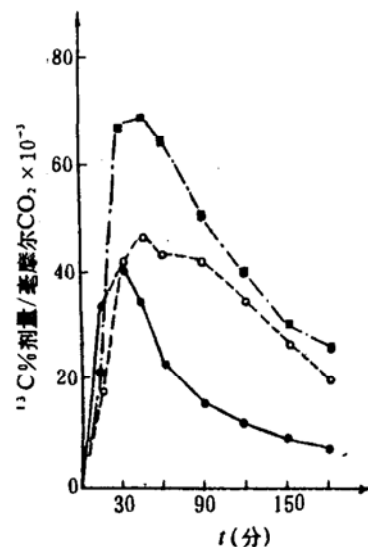


图1 口服 ^{13}C 辛酸后 $^{13}\text{CO}_2$ 的时间曲线。·健康人;○心力衰竭病人;■心肌梗塞病人

$^{13}\text{CO}_2$ 量在一小时左右才达到高峰,峰后只跟一个缓慢的衰减过程。小方块代表心肌梗塞病人,其 $^{13}\text{CO}_2$ 回收率远高于正常的值。结果说明,对于辛酸的代谢来讲,正常人与心脏病病人之间存在明显区别。图2是服药后3h共

收集的 $^{13}\text{CO}_2$ 的总量,从左边开始,第一栏表示10位正常人;第二栏表示4例心力衰竭病人;第三栏代表2例心肌梗塞病人;最后一栏是3位既无心脏病又无肝脏病的住院病人。第二栏中的圆圈代表1例患肝肿瘤和心脏病的病人。由图可见,患心力衰竭和心肌梗塞的病入的 $^{13}\text{CO}_2$ 平均回收率各自是 42.7 ± 4.9 和 50.7 ± 3.3 ;而正常人和无心脏病的住院病人各自是 32.6 ± 7.4 和 42.2 ± 6.5 。可以看出,患心脏病的病人的值高于正常人的值。图1和图2的结果表明,心脏功能正常与否,用呼气实验是可以区分的。

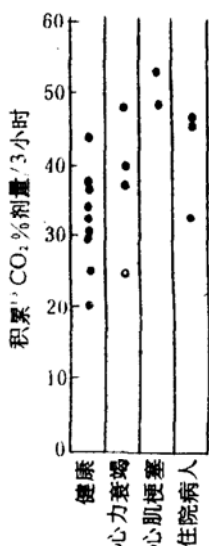


图2 口服 ^{13}C 辛酸后3h中 $^{13}\text{CO}_2$ 的回收率

四、体育活动对实验的影响

为了评价辛酸代谢和心脏负荷的关系,作了体育活动对呼气实验影响的研究。口服 ^{13}C 辛酸后30min,健康的自愿受试者不断地蹦跳或者跳绳,呼出的气体按4~5min的间隔收集。在分析 $^{13}\text{CO}_2$ 之前,先测定 CO_2 的分压以估计由活动所引起的 CO_2 的增加量。图3表明了体育运动对呼气实验的影响,实线代表运动状态的结果,虚线代表休息状态的结果。由图可见,当运动一开始 $^{13}\text{CO}_2$ 的产生就猛烈地减少。这个结果由不同的受试者

多次重复。图4表明了 $^{13}\text{CO}_2$ 在3h内积累的量,实线代表运动状态,虚线代表休息状态。结果说明,运动状态的值一般是休息状态的(46~65%)。从生理的角度讲,图3和图4的结果有如下的四种解释:

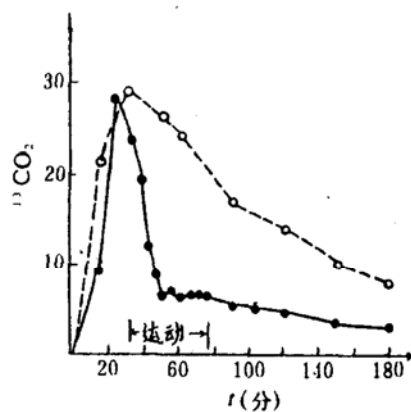


图3 运动期间和休息状态 $^{13}\text{CO}_2$ 的产生。·运动,○休息

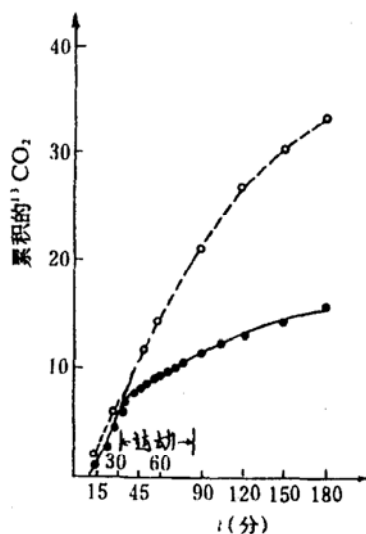


图4 运动期间和休息状态 $^{13}\text{CO}_2$ 产生的累积量。·运动,○休息

- (1) 运动期间心肌不接受 ^{13}C 辛酸。
- (2) ^{13}C 丙酮体的生成阻断了柠檬酸产生 $^{13}\text{CO}_2$ 的循环。
- (3) 葡萄糖和脂肪酸的竞争性消耗,降低了从 ^{13}C 脂肪酸产生 $^{13}\text{CO}_2$ 的量。
- (4) 肠胃吸收脂肪酸的过程被阻断。

Akioka 等人^[7]曾分析过动脉和静脉中游离脂肪酸的血药浓度,观察到运动会明显降低心肌对脂肪酸的吸收。有心脏病的人降低(37~51)%,无心脏病的人降低(6.9~16)%。Costill 等人^[8]也报导过类同的实验结果。因此,受试者不论是否有心脏病,在测试期间都应该处于休息状态。

五、结 论

通过研究心肌对脂肪酸代谢而建立起来的、用呼气实验检查心脏病的方法,能够清楚地区分心肌梗塞与正常的情况。尽管它还不能完全区别各类心脏病,但它在评价心肌功能等许多方面还是有价值的。经过进一步研究,比如寻找更有特征的标记脂肪酸,寻找其它更有鉴别能力的参数等,¹³C 呼气实验用于心脏病的检查就会更加完善。

(上接第 45 页)

的直接依据,它更不是区分安全与危险的界线。剂量限值作为强制性的约束条件,是不允许接受的剂量范围的下限,而不是其上限。实现最优化后,只在很少情况下才有必要使用个人剂量限值。

辐射防护设计和安排的依据只能是最优化,这不仅是定性考虑问题的方法,也是定量评价问题的方法。近年来,在 ICRP 和 IAEA 等国际组织推动下,最优化的实际应用已经取得较大进展,代价与利益分析法已基本成熟,多特征分析法等正在积极开发中。目前还有许多工作等待开展,特别是如何把危害与工程费用放在同一尺度上来考虑,鉴于各

参 考 文 献

- [1] Peter D. Klein, E. Roseland Klein, *Stable Isotopes* (Proceedings of the 4th International Conference, March 23-26 1981) 347
- [2] 夏宗勤等,核技术(3)1(1985)
- [3] 曾文炳等,中国科学院兰州地质研究所生物气体地球化学开放实验室研究年报,兰州:甘肃科学技术出版社 1986, 215-226
- [4] Weiss E. S. et al., *Prog. Cardiovasc Dis.* 20, 191-206 (1977)
- [5] Klein M. S. et al., *Am. J. Physics* 237, H51-H58 (1979)
- [6] Richard A. Goldstein, et al., *J. Nucl. Med.* 21, 342-8 (1980)
- [7] H. Akioka, et al., *Jap. Heart J.* 7, 267-274 (1975)
- [8] D. L. Costill, et al., *J. Appl. Physics* 34, 764-769 (1973)

国情况的差异,我国必须开展自己的研究。

参 考 文 献

- [1] 孙世荃,辐射防护通讯,6,1(1990)
- [2] 郑华智,核物理动态,8,1,47(1991)
- [3] H. W. Patterson and R. H. Thomas, *Accelerator Health Physics*, Academic Press (1973)
- [4] 谢滋,中华放射医学与防护杂志,(1981)
- [5] 潘自强,辐射防护,2,5,334(1982)
- [6] M. P. Little and M. W. Charles, *Health Physics*, 59, 6, 765 (1990)
- [7] F. A. Mettler and W. K. Sinclair, *Health Physics*, 58, 3, 241 (1990)