

可活化稳定核素示踪技术

张维成

(中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

摘要 本文综述了可活化稳定核素示踪技术的主要特征、基本原理、发展动向及在生物、医学中的应用。

关键词 稳定核素示踪实验, 核分析方法, 可活化示踪技术。

1 引言

在和平利用原子事业中,核素的应用是一个极为重要的方面.人们很熟悉放射性核素的应用,对稳定核素的应用却有些生疏.其实稳定核素标记化合物的示踪应用比放射性核素标记化合物的应用要早.但由于稳定核素的来源困难和测量仪器的昂贵大大限制了它的应用和推广.四十年代后期,人造放射性核素开始大量生产,再加上探测仪器比较简单和灵敏度高等优点,致使放射核素的应用在很大程度上代替了稳定核素的应用.六十年代末期,稳定核素的生产方式不断得到改进,生产规模不断扩大,新的浓集方法日益增多,价格也在降低.与此同时,核素分析技术不断发展,出现了许多新方法,分析精度进一步提高,可以进行同位素丰度微小变化的分析,以及分析仪器自动化和计算机数据处理等,使稳定核素的应用又进一步引起人们的重视.近年来,稳定核素分析技术发展也非常迅速,从研究整体总量分析到研究微区、薄层剖面和表面分析等都取得了令人瞩目的成就.特别是由于加速器的类型和数量不断增加,被加速的粒子能量不断提高,粒子种类也不断增加等,促使核物理实验不断提供各种核反应的核参数,所有这些不仅促进了核分析方法的建立,而且应用范围不断扩展,且深入各边缘学科.核分析技术是一种痕量分析的方法,在一定的条件下既能给出总量,也能给出杂质元素沿样品厚度分布的状况,在晶

格中的位置或在表面、界面处的状况以及晶格的损伤也可获取微区化学分析的许多信息,特别是能鉴定大的生物分子集团,不仅能提供组成含量,且可显示其分布价态,对轻元素还能给出它们的同位素含量^[2].

将测量放射性的一些方便之处与使用稳定核素的有利因素结合起来,恰好取长补短,各自充分发挥自己的优点,近年来发展成为一种先进的高新技术,这就是“可活化稳定核素示踪技术”,也简称为“可活化示踪技术”.它的应用范围很广,发展潜力很大^[8].

2 基本原理

生命科学发展到今天,人们越来越认识到用标记分子作示踪研究,对阐明各种生命现象有着十分重要的意义,稳定核素作示踪原子更具有特色.在进行稳定核素作示踪实验时,只要引入少量的示踪剂,使体内的丰度发生明显的变化,同时又不至于扰乱体内该元素在数量上的平衡.因此用于示踪的稳定核素中,只要满足下列要求,就可用核分析方法来测定^[1,3]:(1)天然丰度必须较低,最好低于10%;(2)价廉而又得到高度丰集形式,最好比天然丰度高10倍以上;(3)核反应截面较高,最好能利用其共振核反应;(4)生成的产物,其射线易于探测,最好能进行瞬发 γ 射线的测量.

周期表中从氢到铋的81种元素中(不包括 Tc 和 Pm),除了20种单同位素元素(天然

丰度为100%)，五种惰性气体以及12种不能获得高富集比的元素外，有44种元素适合于可活化稳定核素示踪技术研究用。现今可活化示踪技术已成功地、广泛地用于许多科学

技术领域，但在生命科学的应用比其它领域更加广泛，并取得了令人瞩目的成就。表1列举了医学上很有应用价值的一些稳定核素。

测定稳定核素主要靠传统的质谱法等，若

表1 一些临床研究上可用的稳定核素

稳定核素	天然丰度%	活化截面(bar)	核反应	半衰期	备注
² H	0.015		² H(γ,n) ¹ H ² H(⁷ Li,P) ³ Be	0.85 s	
¹³ C	1.11	0.20	¹³ C(P,n) ¹³ N ¹³ C(P,γ) ¹⁴ N	10 min 测瞬发γ	可用于研究糖尿病等
¹⁵ N	0.365	0.016 0.20	¹⁵ N(n,P) ¹⁵ C ¹⁵ N(P,αγ) ¹² C	2.5 s 测瞬发γ	
¹⁸ O	0.204	0.50	¹⁸ O(P,n) ¹⁸ F	1.87 h	可用于研究胆固醇合成速率等
²⁸ Mg	11.29	0.027	²⁸ Mg(n,γ) ²⁷ Mg	9.45 min	
³⁶ S	0.017	0.14	³⁶ S(n,γ) ³⁷ S	5 min	
⁴¹ K	6.91	1.10	⁴¹ K(n,γ) ⁴² K	12.5 h	
⁴⁸ Ca	0.0033	0.25	⁴⁸ Ca(n,γ) ⁴⁷ Ca	4.7 d	用于研究婴儿钙代谢等
⁵⁰ Cr	4.31	13.1	⁵⁰ Cr(n,γ) ⁵¹ Cr	27.8 d	用于血球寿命测定
⁵⁸ Fe	0.30	0.981	⁵⁸ Fe(n,γ) ⁵⁹ Fe	4.5 d	用于血球量的测定
⁶⁴ Ni	1.16	1.6	⁶⁴ Ni(n,γ) ⁶⁵ Ni	2.56 h	
⁷⁰ Zn	0.62	0.035	⁷⁰ Zn(n,γ) ^{71m} Zn	3 h	
⁷⁴ Se	0.87	55	⁷⁴ Se(n,γ) ⁷⁵ Se	121 d	
⁸⁴ Sr	0.56	1.00	⁸⁴ Sr(n,γ) ^{85m} Sr ⁸⁴ Sr(n,γ) ⁸⁵ Sr	70 min 65 d	
¹²⁹ I		20	¹²⁹ I(n,γ) ^{130m} I ¹²⁹ I(n,γ) ¹³⁰ I	9.2 min 12.6 h	
¹⁹⁸ Hg	0.146	3100	¹⁹⁸ Hg(n,γ) ^{197m} Hg ¹⁹⁸ Hg(n,γ) ¹⁹⁷ Hg	24 h 65 h	
²⁰⁴ Pb	1.48	1.8	²⁰⁴ Pb(n,2n) ²⁰³ Pb	52 h	

以核分析技术代替经典的质谱测定，可避免进行质谱分析时繁多的操作程序及某些困难，且具有快速、简便、灵敏度高、准确度好、适应性广、无损、取样小、多元素分析以及特效性等特点，在临床检验中具有很大实用价值。例如，对巨核细胞性贫血的诊断，常常需要测定血清中维生素 B₁₂ 的含量。若采用活化

分析法测定血清中维生素 B₁₂，其灵敏度可达 10¹²g/ml，在 10~15min 内即可完成。从而显示了可活化示踪技术的发展潜力和广阔前景。核分析技术是通过核行为的改变以显示化学成份的分析方法，其基础就是核反应，将适于示踪研究用的核素进行活化，由于生成核的放射性强度与待测核素的含量有定量的

关系,因此能进行定性、定量分析^[7].

3 在生物医学中的应用^[3,4,5,6]

可活化示踪技术在国外从六十年代起就有应用实例的报导.首次应用要归功于1963年 Lowman 等人进行的⁵⁸Fe 活体示踪动力学研究,即在人体上作⁵⁸Fe 的血浆廓清实验.可活化⁵⁸Fe 示踪技术更是用于测定孕妇消化道对铁吸收的理想工具,它也已用于测定渗入到新生儿红细胞的含铁量.若用稳定核素⁵⁸Fe 代替⁵⁹Fe 进行血液学示踪研究,对婴儿、孕妇具有特殊重要的意义.可活化⁴⁶Ca 和⁴⁸Ga 示踪技术已广泛用于临床骨疾患者的诊断和新陈代谢的研究.人体内99%的钙是在骨骼之中,钙浓度动态观察对研究骨质疏松症、骨髓癌、肾功能衰竭等代谢性骨病及追随药物疗效都很重要.从测量热中子活化后生成的⁴⁷Ca (4.5d)或⁴⁹Ca (8.8min)的放射性就可知道样品中⁴⁶Ca 或⁴⁸Ca 的精确含量.采用示踪动力学的实验方法就可算出病人体内可混合钙库、钙库中钙的半减期及更新率、每天钙的排出量、骨生成率、骨吸收率、胃肠道中钙的吸收率以及全身钙平衡的正负值等.放射性 Sr 是一种剧毒亲骨核素,对儿童不许使用,用于中子活化分析测定⁸⁴Sr 为锶无机盐的代谢研究开辟了一条新途径.有人用丰度50% Sr 作示踪剂,组织样品首先加以消化,再用草酸盐沉淀 Ca 和 Sr 并称重,配制标准样和试样一起在堆中照射一周后溶解.用亚铁氰化钾沉淀钙,用铬酸除去溴,用碳酸盐沉淀锶,最后用闪烁谱仪测放射性强度求⁸⁴Sr 的含量.这种方法可测到 10^{-9} g 的 Sr,组织中⁸⁴Sr 含量在 $10^{-8} \sim 10^{-6}$ g 时,测量误差不超过 $\pm 2\%$.可活化⁵⁰Cr 示踪技术可用来测定红细胞的寿命.实验时将病人的红细胞与⁵⁰Cr 铬酸钠混合后在室温下放置半小时,用生理食盐水洗涤细胞后,将含标记的细胞盐水悬浮液由静脉注入病人体内,于一定的时间间隔采取血样,测定由核反应⁵⁰Cr(n, γ)⁵¹Cr 生成的放射性,计算⁵¹Cr 的含量.此法曾用于诊断孕妇溶血性

贫血,也曾用于早产儿周围血液与颅内血块的比放射性比较,来确定颅内出血的时间.¹²⁹I 半衰期很长,能量低,对机体的辐射损伤甚微,但它的热中子反应截面很高,易被活化,其测定灵敏度可达 10^{-13} g.另外¹²⁹I 的化学性质活泼,在体外可标记许多的分子,能作为¹³¹I 或¹²³I 的第二标记物,进行双标记实验.因此¹²⁹I 已成为临床研究甲状腺机能和碘代谢的一种很满意的示踪剂.采用热中子活化测定大鼠血浆中碘化物结果表明:约35%的碘在血液中以一碘酪氨酸和3,5二碘酪氨酸的形式存在,其灵敏度可测到 10^{-11} g 碘,回收率达99.9%,若进一步提高灵敏度,可能测到 10^{-14} g 碘.一些研究发现毒蛇中含有比较高浓度的铜(1000PPm),过去只能间接地推测蛇毒在组织中存在,现在采用富集⁶⁵Cu 进行体内标记示踪,直接观察蛇毒在动物组织中的分布和扩散的动力学情况,为蛇咬伤处理提供有力的依据.

现已探知组成生物机体的20多种元素中,氢、氧、碳和氮四种元素占总量的96%,而核分析方法又是测定这些轻元素最灵敏而有效的方法之一.因此近年来可活化轻的稳定核素示踪技术有了很大的发展^[8].

氘是氢的稳定同位素,是世界蕴藏量最为丰富的稳定同位素之一,又是同位素中质量相差最大,同位素效应最为明显的物质.因此,近年来利用氘标记有机化合物来阐明反应机理和确定物质结构,以及在医药学中氘标记药物和氘标记代谢产物等有了飞跃的发展.稳定同位素氘有机化合物化学已自成为一门独立的学科.至于氘代化合物在其它方面的应用,尤其是合成氘代材料作为光导纤维更为氘资源的应用展示了宽广的前景.分析氢的同位素除了质谱法外,近年来 Mecinlog 等人采用重离子束活化分析氢的同位素,具的灵敏度高、干扰元素少、表面沾污小等特点,探测极限达0.1PPm.氧是生命物质的重要元素之一,以¹⁸O 作示踪剂,对某些生命现象的揭示具有重要的意义.可活化¹⁸O 示踪技

术可用来观察生物医学样品中含氧化合物的分布. 实验测定时可将¹⁸O 的甘氨酸喂给或静脉注射给大鼠或小鼠, 也可以将动物暴露于 N¹⁸O₂ 或 ¹⁸O 气体中, 这些动物在液氮中冻结后, 用整片切片机切成 50μm 的薄片, 切片先冷冻干燥, 然后照射, 由核反应 ¹⁸O(p, n)¹⁸F, 生成的 ¹⁸F 可采用放射显影方法来测定, 从所得的放射显影图可用来观察生物样品中含氧化合物的分布. 近年来利用可活化示踪技术进行生物样品中元素的微量定位也有了很大的进展. 可活化 ¹⁸O 示踪技术也可用来测定活组织细胞内的含磷化合物. 实验测定时可将活组织细胞样品置于含 H₂¹⁸O 培养基中保持一段时间, 然后用纸层析法分开组织内的 ATP、磷酸肌酸等各有机含磷化合物, 用 4MeV 质子通过核反应 ¹⁸O(p, n)¹⁸F 来测定各种含磷化合物中的 ¹⁸O, 这是目前测定活细胞内含磷有机化合物及其更新率的唯一已知方法. 若用 ³²P 标记细胞外的含磷化合物很难穿过细胞膜, 其扩散率严重受到细胞两侧含磷化合物浓度梯度的影响, 使其测定活组织细胞内的含磷化合物实验很难进行. 此外, ¹⁸O 标记化合物也用来研究人体内胆固醇合成速度等. 精确测量人体能量消耗, 为选择合理的膳食结构和增减营养提供科学依据, 是近年来国内外营养学家所关心的重要课题. 将双标记的水示踪用于人体的能量消耗测定方法是近年来迅速发展起来的简便且适用于自由活动个体的新技术. 它是基于身体内水分子中氧与二氧化碳分子中的氧发生交换并很快达到平衡, 因而双标记的水进入人体内后, 其中的 ¹⁸O 以水和二氧化碳两种形式排出, 而氦

则以水的形式排泄, 由此造成两者在排泄速度上的差异, 根据此差异可计算出二氧化碳产生率, 求出能量消耗率. 稳定核素 ¹⁵N 广泛地用于医学、生物学的示踪实验. ¹⁵N 氨基酸用来测定整体蛋白质的合成速度与分解速度, 以探讨机体氮平衡失调的原因, 也用于氨基酸之间转氨作用以及个别氨基酸代谢与疾病的关系研究等. 氮也是一种极其重要的植物养分, 是构成植物蛋白质的重要成分, 也是组成叶绿素、酶和多种维生素的成分, 它在多方面直接或间接地影响着植物代谢活动和生长发育, 因此 ¹⁵N 在农业科学中应用研究十分广泛. 脱氧核糖核酸(简称 DNA)是生物遗传物质基础, DNA 分子结构与功能的研究是生命科学的最基本的课题之一. 人们曾用 ³²P 和 ¹⁴C 标记细菌的 DNA 分子进行试验, 曾取得了一些有益的数据, 但在关键方面还是失败了, 后来采用稳定核素 ¹⁵N 代替放射性核素 ³²P 和 ¹⁴C 来标记 DNA 分子, 才取得了突破, 从而解决了分子遗传学上的一个重要问题. 稳定核素 ¹³C 示踪技术现已在临床医学中取得了令人瞩目的成就^[4,10,11]. 不少资料表明: ¹³CO₂ 呼气试验对一些重疾病的诊断具有较好的结果, 其中肝功能呼气试验尤其令人注意, 很可能发展成为一种灵敏、简便、安全的新型临床检验方法, 它能直接反应出正常肝细胞的数量和功能. 其实 ¹³C 示踪技术的诊断方法不限于呼气试验, 如根据血浆和尿中标记代谢物的测定, 也可阐明一些疾病的代谢异常. C 同位素分析目前主要靠经典质谱法, 若以核分析技术代替经典的质谱测定. 更具有某些特色. 这时可利用其共振核反应和测量瞬发 γ

表2 采用0.6MeV 质子测定人体呼气空白样中¹³C 丰度结果

样品	标样	¹³ C 丰度的均值	标准偏差%	相对误差%
人体呼气空白样(女)	石墨	1.17±0.23	19.5	+5.6
	钢瓶装的 CO ₂	1.18±0.23	19.6	+6.5
人体呼气空白样(男)	石墨	1.04±0.13	12.2	-6.1
	钢瓶装的 CO ₂	1.01±0.15	14.7	-8.8

射线来进行定性和定量分析.表2列出了采用质子激发 γ 射线分析法对呼气样品进行 ^{13}C 天然丰度测定的结果.

人们由创建中、重元素可活化示踪技术,正努力向开拓轻元素可活化示踪技术发展,以便更好地采用稳定核素标记分子作示踪研究来阐明各种生命现象.

稳定核素的活化还能用作治癌的一种手段.用热中子照射经静脉注入人体后聚集在肿瘤中的 ^{10}B ,通过 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 核反应,利用产生的 α 粒子就近破坏癌细胞而产生疗效,此法具有很大的发展前景.

参 考 文 献

1 J. Ruth Ed L. Isotopes in Experimental Pharmacology, The University of Chicago Press, Chicago and London,

1965,23,33

2 张维成.分析化学,1984,12(10):950

3 Ohta Y, et al. Stable Isotopes, (Anal. Chem. Symp. Serries, Vol I)1982,685

4 佐佐木康.化学の领域(增刊),1975,107:149

5 Lownan J T, Krivit W J. Lab. Clin. Med., 1963,61:1042

6 Pyer N C, Brill A B. Nuclear Activation Techniques in the Life Science, IAEA, Vienna, 1972, 469

7 张维成.原子能科学技术,1987,21(5):618

8 张维成.核技术,1989,12(11):633

9 Zhang Weicheng, et al. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Articles, 1991,151(2):313

10 Zhang Weicheng, Lei Xiangguo. Applied Radiation and Isotopes International Journal of Radiation Applications and Instrumentation, Part A 1991,42(11):1039

11 Zhang Weicheng, Li Liwu. Applied Radiation and Isotopes International Journal of Radiation Applications and Instrumentation, Part A 1992,43(10):1275

Suitable Activated Stable Nuclide Tracer Techniques

Zhang Weicheng

(Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou, 730000)

Abstract The merits, basis principles, developmental trends and applications in biology and medicine for suitable activated nuclide tracer techniques are discussed in detail.

Key Words stable nuclide tracer test, nuclear analytic method, suitable activated stable nuclide tracer techniques.

第六届全国穆斯堡尔谱学会议在武汉举行

第六届全国穆斯堡尔谱学会议于1994年10月24日至28日在武汉大学举行.本次会议在核物理学会的批准与支持,在湖北省、武汉市科协的支持下,由武汉大学和武汉钢铁公司钢铁研究所联合筹办.与会代表60名.

大会交流了三年来我国穆斯堡尔谱学的研究成果.夏元复、李发伸等分别作了“穆斯堡尔谱学的一些前沿课题”、“1991~1994年间我国穆斯堡尔谱学应用研究概况”等邀请报告.会议共收到论文100篇,其内容涉及到穆斯堡尔效应在磁性材料、金属与合金、高温超导、辐照与离子注入、化学、地矿学、考古学等应用以及方法学的发展.尤其是纳米材料及稀土-铁金属间化合物的研究,近年取得很大进展.

会议期间,与会代表经过认真讨论,决定删去专业委员会章程中关于每位委员最多只能连任二届的条款,并指出

应重视选拔优秀的年青穆斯堡尔学工作者进入专业委员会.经代表提名、民主协商提名,选出由13名委员组成的第六届专业委员会.第六届全国穆斯堡尔学专业委员会举行了第一次会议,讨论了工作分工与今后谱学发展等有关问题.分工名单如下:夏元复(主任,南京大学),李发伸(副主任,兰州大学),郑裕芳(副主任,中山大学),张桂林(副主任,中科院上海核子所)、徐祖雄(秘书长,北京科技大学)、黄润生(付秘书长,南京大学)、徐裕生(苏州大学)、陈义龙(武汉大学)、杨夔龙(华东师大)、金明芝(吉林大学)、金慧娟(上海钢研所)、张秀芳(清华大学)、翟亚(东南大学).

经商定,第七届全国穆斯堡尔谱学会议将于1997年在上海举行,由华东师范大学与上海钢研所联合筹办.

(武汉大学物理系 陈义龙供稿)