

研究生教学用书
教育部研究生工作办公室推荐



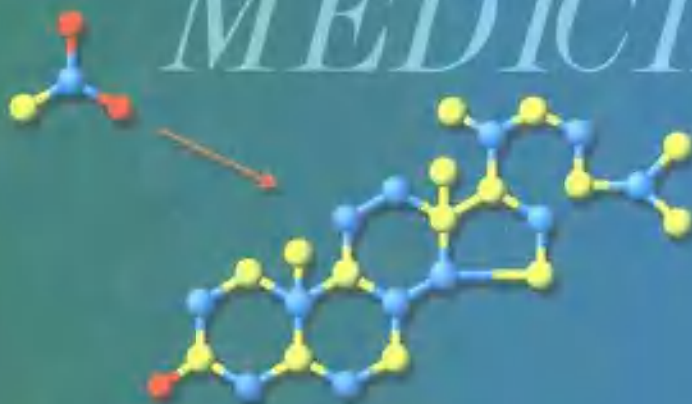
北京市高等教育精品教材立项项目

分子核医学

(第二版)

王世真 主编

*MOLECULAR
NUCLEAR
MEDICINE*



中国协和医科大学出版社

教育部研究生工作办公室推荐研究生教学用书
北京市高等教育精品教材立项项目

分子核医学

(第二版)

王世真 主编

编写者 (以姓氏笔画为序):

马永建	王世真	王彦礼	王振纲	方 平	邓洁英
朴日阳	孙曼霁	朱 丹	朱朝晖	刘景艾	刘新泳
刘德培	江 骥	伍迎红	吴从愿	吴战宏	李 方
李怀芬	杜宜奎	汪桂江	张世馥	张幼怡	陈 方
陈克铨	陈盛祖	范振符	林岩松	周 前	周钟鸣
郑钧正	赵启仁	胡 蓓	胡雅儿	姜国辉	夏宗勤
党永红	陶其敏	阎紫宸	章静霞	章静波	梁宋平
梁植权	韩启德	韩济生	程锦轩	强伯勤	蔡 炯
蔡政谦	谭天秩	霍 力	薛社普	穆传杰	

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

分子核医学/王世真主编. -2 版. -北京:中国协和医科大学出版社, 2004.3

ISBN 7-81072-483-5

(教育部研究生工作办公室推荐研究生教学用书)

I. 分… II. 王… III. 原子医学 IV. R81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 003032 号

分子核医学 (第二版)

主 编: 王世真

责任编辑: 陈永生

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 36.5

字 数: 830 千字

版 次: 2004 年 4 月第一版 2004 年 4 月第一次印刷

印 数: 1—3000

定 价: 80.00 元

ISBN 7-81072-483-5/R·478

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

参加编写单位：

中国医学科学院北京协和医院
中国医学科学院基础医学研究所
中国医学科学院放射医学研究所
中国医学科学院肿瘤医院
军事医学科学院毒物药物研究所
中国中医研究院中药研究所
北京大学医学部神经生理研究所
北京大学医学部生物物理教研室
北京大学人民医院
北京大学第三医院血管医学研究所
四川大学核医学科
上海第二医科大学细胞调控研究室
台湾长庚医院
核医学国家重点实验室
中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所
（原卫生部工业卫生实验所）
湖南师范大学生命科学院
山东大学药学院
深圳大学物理研究所
美国 Rush 大学医学中心
中国人民解放军防化研究院

内 容 简 介

本书由我国 7 位院士，以及本领域专家教授共 40 多人撰写。全书共 26 章约 90 万字，系统阐述了分子核医学的基本理论，核素与非核素标记化合物，核素显像剂，核医学仪器，超微量分析，放射自显影，核医学中的回旋加速器，分子核医学在基础医学研究、中西药物研究及开发、疾病的诊断及治疗等领域的应用情况及发展前景，并设计了 21 个核医学实验。第二版与第一版的区别：一是根据两年来的进展，有的“节”深化拓展为“章”，如“报告基因显像及其在监视基因治疗中的应用”等；增加了新章，如“细胞组学与虚拟细胞”、“用稳定核素测定酶的活力”等。二是新增“实验”为初学者提供了实践的机会。本书可列为医学院校或其他高校生物系、生命科学院和核医学研究生的教材，也可供化学、药学、生物医学、核物理、计算机、加速器等专业人员参考。

再版前言

分子核医学是一门新兴的交叉学科。它的背景和形成过程已详述于第一版“前言”部分。本书分章介绍了分子核医学的重要组成部分（如受体、抗体、多肽、放射性药物等）、分子核医学所采用的技术手段（如标记、仪器、计算机、防护、超微量分析、放射自显影、PET等），以及核技术在不同领域中的应用。核技术，特别是同位素示踪技术，是书中每一章都离不开的基本方法。尤其是最后两章，作者选用了具有代表性的例子分别表述国内外应用同位素方法所取得的突出成就。

核医学和分子生物学可以视为分子核医学的双亲，这一对贤伉俪都是从20世纪30年代开始，在大批科学家（包括许多诺贝尔奖获得者）精心钻研设计的生物化学示踪技术哺育下茁壮成长起来的。我们认为，有了经典的生物化学研究，才有核医学和分子生物学的诞生和发展。深入到分子水平和细胞水平的生物化学研究是分子核医学这棵朝气蓬勃的幼苗的“根”。正因为如此，我们有必要学习和了解“同位素应用于生物化学研究的典范”。

本书十分重视我国的实际和特色。除最后一章外，还综述了核技术在中草药及针灸等祖国医药学领域的研究和应用。

本书由四十多位专家写成。每一章可以单独看成一篇专题论著；有些章还是几位作者共同编写的，其中每一节也具有相对独立性。比如某一受体、某一标记物，或某一技术，可能多次在书中出现，我们都保留原状，不强求融合；因为不同作者是从不同角度来反映同一活性物质或研究方法的。不过，通过书末的索引，读者可以查到自己感兴趣的内容出现的章节，并且可以从自己的专业需求查阅某一章以及其他有关章节，也可以通读涉及一种物质或方法的所有章节。

本书第一版于2001年5月问世。这次再版作了较大的修改，在2001年版原书的基础上增添和更新了许多内容，主要的有：

1. 第一章改为“总论”。这章概述分子核医学的基本理论、主要内容及其赖以形成、发展的支撑性高新技术和方法，为本书的纲，起“统帅”全书其他章节的作用。

2. 有些近一二年的最新进展，从第一版有关“节”中扩展延伸而独立成“章”。例如，基因诊断与基因治疗的前提是确定某种基因组（片或段）在体内哪些位置进行表达，因此“基因显像”已成为当前国际上分子核医学领域中最引人关注的热门或亮点。为此，特邀章静波教授和刘德培院士撰写“报告基因显像及其在监视基因治疗中的应用”一章。又如，PET在肿瘤诊断方面近来发展迅猛，其在国内外的进展也独列为一章；该章还介绍了周前教授几年来从事这方面工作的一些经验体会。

3. 本书第一版未曾涉及的最新进展的内容，这次新列入的还有：“肾上腺受体亚型研究”、“细胞组学与虚拟细胞”、“生长抑素（一种活性多肽）的生物活性及其在临床中的应用”、“用稳定核素测定酶的活力”等。此外，“放射自显影”也是新添的一章。

4. 再版正文之后，增添了实验部分，为的是让进修分子核医学课程的研究生，在涉猎

理论知识的同时,也可在实验课安排中,学习并掌握实验操作,以加深对相关原理的了解。每一个实验,都含有原理、方法、讨论及应用等内容。不同层次的大专院校可根据本校的经费、设备及学时安排等具体情况,进行实验方法的选择、取舍,甚至可灵活修改实验中的某些细节。有些实验不能一次完成或需较复杂的准备,亦可由教师代做部分步骤,或以“示范”方式进行。

5. “受体”一章原由夏宗勤教授执笔。此次再版时,他工作极为认真,精益求精,主动又改了一遍。总论部分的作者穆传杰教授妙笔生辉,将不少医学生和临床医师关心的“反义显像”部分作了较大增添。“MicroPET”、“辐射防护”、“超微量分析”、“穆定核素在生物医学研究中的应用”、“用 PET 探讨 Alzheimer 病”、“核技术在中草药研究中的应用”等章节也都改写过。

6. 第一版中有少许章节在印刷和校对方面尚留有错误,这次也都由原作者、主编、责任编辑作了认真的核校,并加以改正。

7. 著名核医学新星阎紫宸教授(台湾长庚医院核医学科主任)为本书撰写了“肿瘤细胞摄取 FDG 的机制”及“手术用正电子探头”两个专题。

韩启德院士及张幼怡教授关于受体亚型的工作是开创性研究的典范,已为国际首肯;孙曼霁院士也将他的“细胞组学与虚拟细胞”新设想,在本书第一次问世。这些前沿性工作,有助于我国分子核医学的开拓性发展。他们以及所有其他作者在百忙中为本书撰文,我特致由衷的谢意。

蔡炯博士承担本书索引汇编,做了大量工作;中国协和医科大学出版社及责任编辑陈永生教授对本书的出版和审校给予热忱支持。我谨致深深的谢意。

王世真
2003 年 2 月

前 言

——从同位素应用的发展到分子核医学的崛起

同位素示踪方法的开创和推广应用是自从显微镜发明以来生物医学历史上最重大的成就。显微镜显示了细胞和微生物，使人们初步认识组成生物的单元结构和许多疾病的致病因素。同位素示踪则进一步揭开人和生物体内及细胞中新陈代谢变化的内幕，使人类从此有可能洞悉生命现象的本质、生命活动的物质基础，乃至疾病的发病原因和药物的作用机制。

国际原子能机构的一份公报指出：“从对技术影响的广度而论，可能只有现代电子学和数据处理（作者注：包括电子计算机）才能与同位素相比。”同位素应用还仅仅是核技术的一个方面。核射线、加速器应用等其他核技术，和同位素应用一起，除了已大量用于基础科学研究以外，还为临床诊断与治疗开辟了极其有用的、甚至往往是不可替代的新途径。

从 20 世纪 30 年代开始，许多杰出专家就从事原子核科学的研究和应用。第二次世界大战以后，加速器和反应堆生产出大量放射性同位素和多种多样核射线；它们越来越多地在工、农业和医学中发挥着非凡的作用。原子能的和平利用已成为当今造福于人类的强有力武器。

在生物医学领域，同位素应用不仅极大丰富了人们原有的生物医学知识，也解决了很多以前无法解决的问题，并确立了不少新概念。Schoenheimer 和 Rittenberg 等采用同位素示踪的先驱，进行了一系列系统的研究，非常明确地指出，生物体内一切成分均处在不断变化、相互交换及永远更新的状态。与此同时，许多陈旧的、错误的认识被打破了。例如，二氧化碳过去一直被认为是人体代谢的一种最终产物而全部排出体外；同位素示踪方法则证明它在体内能重新被利用来再度合成糖、脂肪和氨基酸。事实上，从 40 年代起，生物化学等学科的确由于同位素的应用而引起了革命性变化，以致教科书及专著全面都要改写过。可以说，没有同位素，就很难进行任何实验医学研究。目前，在基础医学理论研究中，同位素法就如同天平一般地被普遍应用，迅速成为必不可少的工具。

全世界生产的同位素总量中，有 90% 以上用于医学。全世界现有的加速器，约有一半是医用的。不难看出，同位素的医学应用是核技术的重要组成部分。1953 年美国最早成立了核医学学会，从而开始出现了“核医学”这门学科。

核医学，顾名思义，是核技术与医学相结合的学科。它的任务是用核技术来研究、诊断与治疗疾病，也就是应用同位素和加速器来探讨、阐明或解决医药学问题。在我国，针对发掘祖国医药学遗产，核医学也是大有可为的。

核医学更是现代医学的重要组成部分。由于核医学具有灵敏、特异、简便、安全（即使用于体内也比 X 线的照射剂量小得多）、用途广泛，以及能早期发现病变等特点，它已成为诊断及指导治疗心、脑、肿瘤三大疑难疾病的最优手段之一。在美国，凡设有 250 张床位以上的医院，如果不具备核医学人员和装置，就不准开业；1/3 的就诊病人都需要核医学检查。可以毫不夸张地说，核医学的发展是医学现代化的一个重要标志。

分子生物学、分子免疫学、分子遗传学等新兴学科的诞生与成长也都与同位素应用分不

开。

核医学还是把实验医学的最新发现极其迅速地引入临床实践的最优越的桥梁。本书中“受体分子的结构和功能”、“超微量分析”、“生物导弹”、“多肽的合成、标记与应用”、“呼气试验”等章节都将极其有说服力地证明这个论断。

最近几年来,核医学正迈进 PET(正电子发射断层显像)新时代。PET 是当代医学的“黑马”。在发达国家它正在上升为医学高科技之冠。PET 的绝妙之处,首先在于它“打开了一个揭露大脑奥秘的窗”。人的情绪、思维、甚至人闭上双眼和睁眼看图时大脑皮层中细微的糖代谢、血流等变化都能在屏幕上神话般出现不同的彩色图像。PET 不仅是检查和指导治疗脑部疾病、心脏病及肿瘤的最优工具之一,也是研究医药学基本理论及实际问题的有力手段。被誉为“核医学之王”(pope of nuclear medicine)的著名美国核医学家 Wagner 教授曾说过:“PET 是继高能物理及基因工程之后本世纪第三个最伟大的成就”。

核医学属于典型的多专业交叉的综合性学科。它集中了核物理、高能物理、电子学、计算机技术、化学、生物、数学、基础医学、临床医学和工程技术最新成果。以上各类专家,都能在核医学领域中贡献出聪明才智。反过来,核医学也能对其他学科和多种疾病的诊断与治疗给予很大的帮助。

核医学的范围很广,其分支包括体外核医学、体内核医学(主要有影像核医学)、核药等等。开展核医学的先决条件是研制标记化合物及放射性药物。在影像医学中,核医学和 CT、MRI、B 超等最明显的差别在于核医学所用显像剂是一种带放射性的化合物,一种分子。其他影像方法利用的是 X 线或超声波等。因此,核医学的本质是“分子”的;它能从体外观察体内代谢物、药物等分子在体内和细胞内于常态或病态情况下的去向和发生的变化。很多年以前,就有人把核医学视为“分子医学”。

那么,为什么又有“分子核医学”呢?“分子核医学”是核医学的最新进展,是当代最引人注目的核医学新分支。有人认为,21 世纪是生物学的世纪。这是因为,近 20 年来分子生物学异军突起,发展迅速,影响深远。克隆技术、基因工程等分子生物学新技术一改传统生物学研究方法的局限性,使人类认识自然、改造自然(也许也改造人类本身)有了全新的手段,获得了大量前所未有的、甚至梦想不到的成果。在这种形势下,把分子生物学新技术和核医学方法紧密结合,取长补短,互相促进,相得益彰,应当是顺理成章的思路和途径。这样,核医学有识之士就勇敢地创立了“分子核医学”这一新学科。

分子核医学迄今顶多只有四五岁,还没有成熟、定型,甚至她的外貌和内涵都仍在不断变化之中。可是,毫无疑问,她的前景是美好的。我们值得精心哺育她,让她健康成长,快速成才,今后能为追求真理、献身医学科学多做贡献。

王世真

目 录

第一章 总论	(1)
第一节 分子核医学的理论基础和技术支持	(1)
第二节 分子核医学中的放射性药物	(4)
第三节 受体显像	(8)
第四节 基因显像	(19)
第五节 反义技术	(28)
第六节 血栓显像	(36)
第七节 炎症显像	(38)
第八节 分子核医学的发展前景	(44)
第二章 标记化合物	(48)
第一节 概论	(48)
第二节 放射性核素标记物的化学合成	(49)
第三节 交换反应标记法	(60)
第四节 放射性核素标记物的生物合成	(60)
第五节 短半衰期核素标记物的制备	(63)
第三章 核素显像剂的新进展	(81)
第一节 脑显像剂	(81)
第二节 心肌显像药物	(94)
第三节 肾功能显像剂	(99)
第四节 多肽放射性药物	(101)
第四章 现代核医学仪器和方法	(105)
第一节 各种影像技术的特点及相互关系	(105)
第二节 高能正电子成像	(107)
第三节 符合探测成像	(110)
第四节 新型晶体在 PET 的应用	(113)
第五节 γ 探针在外科学中的应用	(115)
第六节 手术用正电子探头	(118)
第七节 用于小动物的正电子断层 MicroPET	(120)
第五章 用于核医学的回旋加速器	(126)
第一节 应用于核医学的放射性同位素和回旋加速器	(126)
第二节 回旋加速器的基本原理和构造	(127)
第三节 现代医用回旋加速器	(130)

第四节 商业化医用回旋加速器·····	(132)
第六章 计算机及其网络在核医学中的应用·····	(135)
第一节 计算机的发展简况与基本知识·····	(135)
第二节 计算机技术在核医学中的经典应用·····	(140)
第三节 PACS、国际互联网与远程核医学·····	(145)
第四节 医学图像融合与多源信息管理·····	(148)
第五节 分子行为的核素示踪与计算机仿真·····	(150)
第六节 从计算机的发展看核医学的未来·····	(152)
第七章 核医学中的辐射防护·····	(155)
第一节 核医学与辐射防护·····	(155)
第二节 常用辐射量及其单位·····	(157)
第三节 辐射防护体系进展·····	(161)
第四节 与核医学有关的辐射防护标准·····	(168)
第八章 超微量分析·····	(171)
第一节 放射免疫分析的最新进展·····	(171)
第二节 酶标免疫分析·····	(174)
第三节 化学发光免疫分析·····	(176)
第四节 时间分辨荧光免疫分析·····	(182)
第五节 电化学发光免疫分析·····	(185)
第六节 放射受体分析·····	(189)
第七节 扫描质子微探针和同步辐射 X 射线微探针·····	(192)
第九章 放射自显影术·····	(195)
第一节 基本概念·····	(195)
第二节 方法简介·····	(198)
第三节 双标记自显影术·····	(203)
第四节 应用实例·····	(204)
第十章 受体的结构和功能·····	(208)
第一节 受体的基本特征·····	(208)
第二节 与 G-蛋白偶联的膜受体·····	(217)
第三节 单一跨膜区,有激酶活性的受体·····	(225)
第四节 与胞质内可溶性酪氨酸激酶偶联的受体·····	(229)
第五节 离子通道受体·····	(232)
第六节 核受体·····	(234)
第七节 受体的调节及受体与疾病·····	(241)
第十一章 生物导弹——单克隆抗体及工程抗体·····	(248)
第一节 单克隆抗体的问世·····	(248)
第二节 单克隆抗体在临床应用中存在的主要问题及解决办法·····	(249)

第三节	抗体小型化	(253)
第四节	人源化抗体	(258)
第五节	人源抗体	(261)
第六节	设计抗体	(263)
第七节	应用	(264)
第十二章	多肽研究	(269)
第一节	多肽的合成	(269)
第二节	多肽的标记	(279)
第三节	生长抑素	(282)
第四节	生长抑素受体显像与治疗	(285)
第十三章	稳定核素在生物医学研究中的应用	(294)
第一节	稳定核素测量技术的发展	(298)
第二节	稳定核素示踪技术在生物医学研究中的应用	(301)
第三节	稳定核素的应用前景	(322)
第四节	营养代谢的稳定核素研究	(323)
第十四章	放射性核素在分子生物学中的应用	(330)
第一节	Southern 印迹在基因组 DNA 分析中的应用	(330)
第二节	Northern 印迹在检测特定基因表达中的应用	(331)
第三节	聚合酶链反应技术在特定 DNA 序列分析中应用	(332)
第四节	聚合酶链反应 - 单链构象多态性 (PCR - SSCP)	(333)
第五节	原位杂交及原位 PCR	(334)
第六节	放射性核素在蛋白质生物合成研究中的应用	(336)
第七节	细胞蛋白质生物合成的实验方法	(337)
第十五章	核技术在细胞生物学中的应用	(339)
第一节	核技术在细胞增殖、代谢研究中的应用	(339)
第二节	核技术在细胞周期分析中的应用	(341)
第三节	核技术在细胞 DNA 损伤与修复研究中的应用	(343)
第四节	核技术在程序性细胞死亡研究中的应用	(345)
第五节	核技术在细胞分化研究中的应用	(347)
第十六章	报告基因显像及其在监视基因治疗中的应用	(350)
第一节	报告基因的概念及其与核医学技术的结合	(350)
第二节	放射性核素报告基因	(352)
第三节	基因治疗的人体显像	(354)
第十七章	细胞组学与虚拟细胞	(356)
第十八章	临床核医学的特色	(359)
第一节	采用方便、安全、无损伤的诊断方法	(359)
第二节	反映体内的生化与生理过程	(360)

第三节	反映组织器官的功能·····	(360)
第四节	反映局部的功能·····	(361)
第五节	提供动态的资料·····	(361)
第六节	提供定量的、准确的资料·····	(361)
第七节	用途非常广泛·····	(362)
第八节	正在向着高特异性的方向发展·····	(364)
第九节	随着现代技术的进展而迅速发展·····	(365)
第十九章	正电子发射断层显像在肿瘤学的应用·····	(366)
第一节	概况·····	(366)
第二节	FDG 在体内的代谢和肿瘤细胞摄取 FDG 的机制 ·····	(367)
第三节	图像的判读及其临床意义·····	(370)
第四节	FDG PET 应用于各种肿瘤的价值 ·····	(370)
第五节	进展·····	(378)
第二十章	老年病的研究·····	(381)
第一节	帕金森病·····	(381)
第二节	阿尔茨海默病·····	(386)
第三节	用正电子发射断层显像技术探讨阿尔茨海默病·····	(392)
第二十一章	核技术在药物研究中的应用·····	(397)
第一节	核技术研究药物分子结构·····	(397)
第二节	应用核技术研究药物的吸收、分布及排泄·····	(398)
第三节	药代动力学研究·····	(401)
第四节	利用核技术研究新药及确定其代谢产物和代谢途径·····	(408)
第五节	药物作用机制研究·····	(414)
第六节	核药物的研究·····	(415)
第七节	核技术在传统中药研究中的应用·····	(418)
第八节	核技术在药物研究中的应用前景·····	(419)
第二十二章	PET 在药物研究与开发中的应用 ·····	(422)
第一节	药物研究中常用的正电子发射核素·····	(424)
第二节	PET 在药物研究中的使用方式 ·····	(424)
第三节	PET 在 Alzheimer 病发病机制及药物治疗研究中的贡献 ·····	(424)
第四节	PET 可验证动物模型是否反映人体的真实性·····	(426)
第二十三章	核技术在中草药研究中的应用·····	(427)
第一节	中草药有效成分的放射性核素标记·····	(427)
第二节	放射性核素标记中草药有效成分体内过程研究·····	(429)
第三节	核技术在中草药药理研究中的应用·····	(430)
第四节	核技术在生药学研究方面的应用·····	(432)
第五节	中草药辐射育种和消毒灭菌·····	(433)

第六节	稳定核素的作用	(434)
第七节	PET 在研究中草药中的潜在可能性	(435)
第二十四章	核技术在针灸原理研究中的应用	(438)
第一节	应用放射受体分析法和放射免疫分析法研究针刺引起中枢神经肽含量和释放量的变化	(438)
第二节	原癌基因表达作为神经元兴奋的标志用以研究针刺镇痛通路	(440)
第三节	不同频率电针引起中枢不同种类阿片肽 mRNA 表达	(441)
第四节	阿片肽诱导抗阿片肽的生成和释放	(442)
第二十五章	放射性核素用于生物化学研究的典范	(446)
第一节	DNA 的复制	(446)
第二节	胆固醇的生物合成	(451)
第三节	卟啉的生物合成	(469)
第二十六章	我国在生物医学中应用放射性核素的一些卓越成就	(482)
第一节	胰岛素的人工合成	(482)
第二节	酵母丙氨酸转移核糖核酸的生物测定	(485)
第三节	促黄体激素释放激素的作用原理	(487)
第四节	肝癌的检测	(488)
第五节	肾上腺显像	(489)
第六节	附于 1 号对心肌功能的作用	(491)
第七节	青蒿素的作用原理	(492)
第八节	棉酚的研究	(492)
第九节	应用 ³² P 标记技术鉴定限制性核酸内切酶的识别特异性	(494)
第十节	中药天麻药理作用机制的研究	(495)
第十一节	一个很有前途的治疗老年痴呆的新药	(496)
第十二节	放射性核素在肾上腺素受体亚型研究中的应用	(497)
实验		(499)
实验 1	固体闪烁测量放射性生物样品的 γ 计数	(499)
实验 2	液体闪烁测量放射性生物样品的 β 计数	(501)
实验 3	表面放射性污染的清除	(503)
实验 4	³ H-胸腺嘧啶核苷参入法检测淋巴细胞转化	(505)
实验 5	涂片自显影	(507)
实验 6	同位素交换反应	(508)
实验 7	蛋白质的放射性碘化实验	(509)
实验 8	血浆或组织前列腺 F _{2a} 含量的放射免疫分析	(511)
实验 9	人血清整合于促甲状腺激素 (TSH) 免疫放射分析	(513)
实验 10	受体结合试验	(515)
实验 11	¹³ C-尿素呼气试验诊断胃幽门螺杆菌感染	(516)

实验 12	^{14}C - 尿素呼气试验诊断胃幽门螺杆菌感染	(517)
实验 13	^{51}Cr 标记白细胞检测家兔炎灶的白细胞聚集试验	(518)
实验 14	利用家蚕的生物合成	(520)
实验 15	标记氨基酸的纸层析	(520)
实验 16	放射性标记核素在中药有效成分透皮吸收研究中的应用	(523)
实验 17	光合作用	(525)
实验 18	^{32}P - DNA 探针的缺口平移标记法	(528)
实验 19	放射自显影测定脑切片中总 M 及 M1 受体的分布和密度	(530)
实验 20	RT - PCR 测定 M2 胆碱受体的 mRNA 含量	(532)
实验 21	原位杂交研究脑 M1 和 M2 胆碱能受体的基因表达	(534)
中文索引		(536)
英文索引		(554)

第一章 总 论

分子核医学的概念是在 20 世纪 90 年代初提出来的。分子生物学的理论和技术的不间断进步，带动了核医学向更高的分子水平、以揭示疾病的生化过程为主要目的的方向发展，也促进了医学生物学领域中的核技术，包括核素生产、标记、检测技术和检测仪器的发展。于是，美国能源部于 1992 年主持召开了一次分子核医学学术研讨会，会议主要由一些分子生物学家和生物化学家就与核医学发展有关的分子生物学成就进行了讨论，并于 1995 年，在《核医学杂志》(J Nucl Med) 以“分子核医学”增刊发表了这些论文，这些文章所涉及的内容主要是那些有可能发展成为医学示踪技术的分子技术。Wagner 在他的文章中表述了他的观点，他认为：病人的基因型总是可以由生化过程来表达其表型的，利用放射性示踪药物可以观察到体内生化过程的变化（称之为‘化学型’），分子核医学可以将这种以某种生化过程的变化为表型的疾病与其相关的基因型联系起来。Wagner 的这些观点是基于对受体显像的认识，用放射性配体显像受体，可以为观察细胞间和细胞内的生化过程提供窗口，特别是能观察到执行基因编码指令的蛋白质生成的生化过程。时隔 10 年，Wagner 为分子核医学描述的发展方向在各方面，特别是在肿瘤受体和神经受体显像、反义基因显像、报告基因显像等技术方面都逐步得到体现。随着后基因组计划的逐步实施，人们会将更多的疾病与基因结构和表达的变化联系起来，分子核医学在疾病的诊断中将起到不可替代的作用。和其他任何新生事物一样，‘新’并不是绝对的，分子核医学也是在传统核医学的基础上，不断注入新的分子技术而逐步形成和发展起来的。如果将分子核医学看作是一门新的独立的学科，也只能说，这门学科还处于刚刚起步的初级阶段，不管如何界定，应该说，分子核医学是将分子生物学技术和同位素示踪技术有效地用于人类疾病的诊断和治疗的一门新兴科学。

第一节 分子核医学的理论基础和技术支持

一、分子核医学的理论基础

分子核医学的理论基础是分子识别理论，分子识别是普遍的生物学现象，几乎发生在细胞间和细胞内生化过程的每一步，这也是核医学新思路的重要来源。分子识别包括蛋白质与蛋白质，肽与肽，核酸与核酸，蛋白质与核酸分子间及其他类型分子间的识别，如：

1. 配体与受体的识别 细胞间识别的方式主要有三种：①相同受体间的识别；②受体与细胞表面大分子间的作用；③相同受体与游离大分子间的相互作用。识别导致的细胞反应类型也有三种：①细胞识别导致配体进入细胞内部，为受体介导的细胞内吞作用；②导致细胞粘着，可分为细胞与细胞、细胞与基质之间的粘着，如两性细胞间的结合，就是细胞与细胞间的粘着；③识别导致信息传入细胞内，引起细胞生理反应，如激素、神经递质等。用放射性核素标记的配体显像受体（包括膜受体和核受体），是分子核医学开拓的一种更精确灵敏的诊断领域，它为观察细胞间和细胞内的生物学过程，特别是观察执行基因编码指令的蛋白质生化过程，提供了更开阔的窗口。疾病往往反映在受体数目和亲和力的变化、信息转导

功能异常，而这些均与编码受体蛋白的基因缺陷和突变有关。了解了受体结构及其与配体的相互作用机制，就可以标记配体，在体内直接探测在疾病状态下，受体的数量和亲和力的变化。

2. 抗原与抗体的识别 抗原分子表面的抗原决定簇与抗体分子可变区的抗原结合部位的反应也是分子识别的结果。

3. 酶与底物的识别 酶与底物的作用具有专一性，这是因为底物只能结合在酶活性中心的特异结合部位。以上三种多属于蛋白质与蛋白质或肽与肽分子间的识别。

4. 核酸与核酸链间的识别 单链反义 RNA 与胞质中的 mRNA，反义 DNA 与靶基因双链 DNA 的互补结合。

5. 蛋白质与核酸分子 类固醇激素进入细胞后，与位于核上的 DNA 特异调节部位结合，最终达到调节转录的目的。

二、决定分子核医学发展的相关技术

分子核医学的发展主要依赖于分子生物学技术、同位素的生产和标记技术以及核素的检测技术，即核医学设备的发展和进步。

1. 分子生物学技术 基础分子生物学及分子生物学技术突飞猛进的发展给生物医学各领域带来了革命性的变化及无限的发展机遇，特别是分子遗传学、分子药理学及分子免疫学等方面的新成就，为分子核医学的发展奠定了基础。分子克隆技术使许多生物试剂作为放射性药物在分子核医学中应用成为可能。

近年来，分子生物学家通过分子克隆技术揭示了多种膜受体和核受体的分子结构，从而逐步阐明了受体密度改变与疾病的相互关系、不同受体与配体的结合机制及影响细胞生化过程的机制。例如，生长激素受体，已明确一个分子生长激素与两个受体胞外结构域相结合，形成受体的二聚体，影响受体细胞结构寡聚化，而后作用于信号转导系统而引起相关生化过程；还有 G 蛋白偶联受体、门控离子通道等与配体结合的机制和引起生化反应的过程也已基本清楚。类固醇激素与核受体结合，影响基因转录。这些研究成果，激励了核医学工作者制备放射性同位素标记的配体及其类似物，探测疾病状态下受体密度的变化，这就是受体显像成为分子核医学最活跃领域的原因。

疾病状态下基因结构和表达改变的检测及致病基因被大量克隆，不仅奠定了疾病基因型的理论基础，也为基因治疗和基因诊断（基因显像）提供了依据和成功的希望，放射性核素标记的反义 DNA 或反义 RNA 用于肿瘤基因显像和肿瘤治疗，在不少的动物实验获得成功，是很好的例证。例如，用标记的反义寡核苷酸显示 c-myc 和 erbB2 基因表达，诊断乳腺癌已开始进入临床试验阶段。另据报道，许多实验室在测定发生在慢性粒细胞性白血病或急性淋巴性白血病的 BCR 与 ABL 的融合基因 mRNA。

利用分子克隆技术已经克隆出各种单克隆抗体可变区基因片段，将这些基因在真核或原核细胞中表达，进行基因重组可获得小分子的单链抗体或微型抗体。放射性核素标记抗体或抗体片段，已广泛用于各种疾病的诊断和治疗，这种小分子抗体和抗体片段比全分子抗体具有更多的优越性。也可以将抗体基因片段与某些生物活性物质的基因重组成双功能分子，同时进行诊断和治疗。例如，有人将抗纤维蛋白 N-端 7 肽单克隆抗体的轻链和重链可变区基因，与组织型纤溶酶原活化剂（t-PA）基因片段重组，转染真核细胞，其表达产物用放射性碘标记，用于血栓显像和溶栓。