

生物 医学 物理 研究

陈赐龄主编

原子能出版社

前 言

第四届全国生物医学物理研讨会于1992年11月在苏州召开,来自全国24个省、市140多名代表欢聚一堂,共同探讨生命科学的奥秘,这是我国生物医学物理学界的一次盛会。

这次研讨会发挥多学科综合研究的特点,对生物医学物理中的新理论、新技术进行了专题研讨,交流了研究成果。这次研讨会涉及的领域广泛,是对我国多学科研究的一次全国性检阅,对本学科间相互渗透,为边缘学科及交叉学科的发展起了很大的促进作用。

本次研讨会共收到论文180余篇,现收集其中70余篇编辑成册,供同道们参考,在编辑过程中,我们本着百花齐放、百家争鸣的方针,对文中不同学术观点仍予保留,在此特作声明。

在本书汇编过程中,由于时间短促,书中的疏漏和错误在所难免,请读者批评指正。

我们衷心感谢对本书给予支持的医师、教师和科技工作者。参与本次会议的代表来自全国许多省市单位,其中主要有武汉大学、同济医科大学、中国科学院遗传所、中国科学院物理所、南开大学、中国科技大学、华东师范大学、南京大学、华中师范大学、南昌师范大学、吉林农业大学、中国地质大学、北京积水潭医院、解放军总医院、北京军区总医院、兰州军区总医院、北京中医学院、中南民族学院、解放军254医院、湖北医学院、兰州医学院、齐齐哈尔医学院、牡丹江医学院及苏州医学院等,对他们的热心支持表示衷心感谢!

编 者

1992年11月于苏州医学院

目 录

一、生物医学物理研究进展

生物医学物理发展动态	姚新民 (1)
生物电学及其在医学中的应用研究	杨文修, 等 (4)
核磁共振技术及其在生物医学中的应用研究	袁传照 (7)

二、磁 医 学

磁医学——祖国医学中的瑰宝	张沪生, 等 (14)
脉冲电磁场治疗恶性肿瘤的进展	张沪生, 等 (19)
恒定磁场治疗血管瘤 1939 例	常汉英, 等 (20)
磁力治疗血液病 14 例报告	张德贞 (23)
磁场对血液流变学的影响	陈延生, 等 (25)
磁场疗法治疗咳嗽 66 例	史定红 (26)
ESWL 术后旋磁仪排石效果观察	罗信善 (27)
磁疗静脉炎 41 例疗效总结	周万松, 等 (29)
电磁辐射对人、动物与植物的影响	刘文魁, 等 (30)
短时间高压电场辐射效应的研究	叶士景, 等 (31)
不同磁场强度对家兔细胞免疫影响的比较研究	叶士景, 等 (32)
不同磁场对人胆汁体外溶解胆石和胆汁电导率变化的实验研究	周义生, 等 (33)
影响磁场处理低渗盐水效力因素的探讨	祖淑梅, 等 (36)
磁处理水对人血清谷丙转氨酶活性影响初探	李晓媛, 等 (38)

三、光 与 电 医 学

Er: YAG 激光的角膜切割作用	王晋贤, 等 (41)
Er: YAG 激光 (2.94 μ m) 在眼科手术中的应用	陈五高, 王晶 (42)

氩氦激光治疗黄褐斑 50 例	张耀龙 (43)
耳穴电特性研究及其应用的进展	朱 兵, 等 (44)
福尔马林固定对组织反射率和透射率的影响	张镇西, 等 (47)
氩氦激光与微波治疗外科感染 228 例疗效探析	王 凭, 等 (48)

四、体外冲击波在临床中的应用

258 例体外震波碎石术并发症的初步研究	苏 杰, 王海平 (50)
410 例体外冲击波碎石术后的长期随访结果分析	赵兴球, 等 (52)
体外震波碎石 5 年经验小结	张国强 (52)
ESWL 冲击区域组织损伤的临床观察	孙 贤, 等 (55)
超声定位单一 ESWL 治疗复杂性肾结石	经 浩, 等 (56)
体外震波碎石机的应用体会	钟美珍 (58)

五、拔罐疗法研究

拔罐疗法的基本医学物理学作用原理	蒋万忠 (60)
------------------------	----------

六、影像医学

心肌梗塞的核磁共振成象及彩色处理	钱立平, 袁传照 (62)
肾输尿管中、上段结石和胆道结石的 B 超、X 线漏诊 10 例原因分析	李一华 (63)
益气活血中药对急性心肌梗塞患者血清、H—NMR 图谱的影响	钱立平, 等 (64)
809 例肝炎患者胆囊改变的 B 超观察	殷 艳 (65)
肝脓肿 B 超诊断探讨	周万松 (66)
B 超导向穿刺技术在肾脏外科中的应用	朱方立, 等 (69)
超声心动图在诊断急性心肌梗塞中的应用研究	钱立平 (71)
蛋白质、肽及其与核酸相互作用的高分辨核磁共振研究	袁传照, 等 (74)

DNA 单核苷酸钠混合注射液的核磁共振研究	袁传照 (76)
-----------------------------	----------

七、微波医学

微波生物学效应与临床应用研究的历史、现状与发展方向 (摘要)	黄琳彬, 潘成巨 (78)
微波辐射对大鼠血清谷丙转氨酶的影响	刘文魁, 等 (79)

八、计算机与医学

心电图计算机模拟的研究	宁新宝, 等 (81)
微机应用逻辑运算与概率运算诊断阑尾炎	范伟光, 等 (85)

九、分子生物学

分子指向型靶敏抗梗塞的设计和某些实验研究	张三才, 等 (87)
¹²⁵ I 标记梗塞物法在体靶敏溶栓效果的对照研究	魏维正, 等 (91)
靶敏抗梗塞后的二次梗塞和二次溶栓效果研究	张毅, 等 (93)
靶敏溶栓 (Ab-UK) 复合研究	周民, 等 (94)
自由基与医学	金兴梅 (96)
49 例精神病患者淋巴细胞电泳分析	黄永华, 等 (97)
梗塞敏抗体研究	魏维正, 等 (98)

十、临床医学

β_2 微球蛋白测定对膀胱癌预后的判断意义	王平, 等 (100)
黄色肉芽肿性肾盂肾炎三例报告	丁宝宣 (101)
女性尿道综合征的诊断与治疗	顾继礼, 包养民 (103)
膀胱内灌注卡介苗的并发症	郭有琳, 缪惠东 (105)
经皮穿刺注药治疗肾囊肿 9 例报告	季云天 (107)

肾移植血管破裂及尿瘘的预防	姚克祥 (108)
B超引导下穿刺抽吸灌注治疗肾周脓肿 20 例报道	沈天振, 等 (110)
77 例前列腺增生症的手术治疗分析	张大亿, 等 (111)
高龄前列腺肥大的开放手术治疗	周 飞 (112)
连续调节多功能手术牵开器及前列腺窝压迫器	李玉魁, 王秀敏 (113)
经会阴一期治愈尿道直肠瘘	季云天 (114)
老年退行性心脏瓣膜病 21 例分析	宋学增, 杨素国 (115)
男性后尿道损伤 I 期治疗方法探讨	陈皓东 (118)
前列腺肥大伴急性尿潴留早期手术治疗 (附 72 例报告)	王 平, 等 (119)
超短波与穴位注射治疗原发性坐骨神经痛 36 例	谢素仙, 邵才龙 (120)
综合治疗颈椎病 480 例	张树贤 (121)
急性出血性坏死性胰腺炎外科治疗探讨 (附 15 例报告)	张大乙, 等 (123)

十一、其 它

噪声对人体健康的影响及防治初探	李 辉 (126)
利用模拟生物场使玉米变异的初步研究	李肃华, 等 (128)
EHFV 病毒 Q ₂₅ 株在传代细胞 BHK-21 和 Vero-Eb 内增殖动态的比较研究	李宗山, 等 (129)
细胞的不同感染方式对 EHFV 病毒增殖速度影响的比较研究	李宗山, 等 (131)
达乌尔黄鼠的乙型肝炎病毒实验感染研究	陈向伟, 等 (133)
补体对细胞免疫影响的研究	李宗山, 等 (135)

一、生物医学物理研究进展

生物医学物理发展动态

姚新民

(武汉大学物理系)

一、自然科学发展的分化和分类

人们对于自然界各种现象的认识是不断改变和逐渐深入的,对自然科学的分类也不断发展和带有人为性。到十九世纪时,已划分出数、理、化、天、地、生等几个基本学科领域。这是人们对于不同运动形式的自然现象逐步深化认识的结果。这种划分强调了各门学科的特殊性。例如物理学研究声、热、力、光、电等现象,这是比较简单的运行形式。化学则研究原子和分子之间的化合与分解,组成新的物质。生物学则研究发生在活体中的代谢、发育、遗传、病变等现象,这是比前二者更高级的运动形式。这种分化过程和分类,使得某一领域能够根据其运动的共同性找出规律,从而进一步分化、产生很多分支,使得认识由定性到定量,由宏观到微观和由现象到本质地逐渐深入。古代一个人可以既懂天文地理,又晓物理化学以至生命现象。但是科学发展到今天,一个人想精通某一领域,则需花毕生精力。

二、各学科的相互渗透

现代学科发展的一个特点是各学科之间的相互渗透。不仅本门学科的各分支学科间,而且进行跨学科的相互渗透,从而产生许多新的交叉学科。各学科间相互渗透产生新的边缘学科是有它的必要性、可能性和现实性,这也反映了一门边缘学科产生的客观性和人的作用。

我们知道，复杂的运动是以简单的运动为基础，复杂的运动中也包含有比较简单的运动。这种状况反映了自然界各种运动形式的共同性，这是各学科相互渗透的客观基础。通常一门学科的发展要求另一个学科为之提供依据。例如，物理学对原子结构理论认识应用于原子之间的化学键的形成，为化学变化找到了理论根据；活体中各种重要生物分子的提取成功及转变的化学研究，为代谢提供了依据。另外，有些现象同时包含有物理运动和化学变化，绿叶体中的叶绿素是接受光能的，能量的吸收还必须要有转移和转换过程，才能把水和二氧化碳转为碳水化合物，同时释放氧。由此可见，在科学发展过程的长河中，各学科相互渗透是自然科学各学科发展本身所必需的。这就是边缘学科产生的必然性和必要性。

一门边缘学科的产生还要具备一定的条件，即可能性。在牛顿力学和经典电磁学时期，人们只能研究血管内血液流动的规律和兴奋、传导的规律。只有在光谱与波谱以及各种衍射技术出现后，才有可能产生分子生物学。没有量子力学和量子化学的发展，就不可能产生量子生物学；没有控制理论，就不可能深入研究生物体系中的控制、调节和信息。各边缘学科的产生在时间上是不同的，这与不同时期各门学科的发展程度不同有关，同时也说明，当各学科发展到一定阶段，势必会有新的边缘学科产生。

一个边缘学科还要通过人的作用才能产生，即现实性。由于人们的努力已经产生了诸如生物物理学、医学物理学、生物工程学和生物医学工程系等与生命现象有关的新的交叉学科。通过各学科的相互渗透，现在生物学已经不仅是医学和农学两大实践领域的基础，而且也是工业发展的基础。由于生命现象的复杂性及其包含着物理和化学运动在内，对未来生命科学的探索，没有必要的数理化知识，将难以产生新的思维方法和解决生命科学所提出的问题。今后，无论是对生命基本理论研究还是医学和农业实践，都需物理学、化学、农学、医学和工程技术等各学科的进一步渗透和各种专家的共同合作。

三、生物医学物理产生的必要性

有些交叉学科已证明其与生命科学有关，诸如生物物理学，它是运用物理学的理论、方法和技术，研究生物对象的物理性质和生命过程的物理规律；医学物理学是把物理学的概念、原理、方法和技术用于医学教育、科研、预防、诊断、治疗和防护；生物工程包括两方面：一是利用生命物质（直接或间接利用生物体本身，或是利用某些成分或功能）作为手段来影响或改变无生命现象（如酶工程、发酵工程）。二是用各种自然科学或工程技术的方法，人为地影响有生命现象的自然过程（如细胞工程、医学工程）。有人把以人为对象的生物工程部分叫作医学工程或叫做生物医学工程。

本文指的生物医学物理三者不是指以人为对象的生物物理部分，也不是生物物理和医学物理的混合，更不是生物、医学、物理三者的并列，这里指的生物医学是泛指生命现象。因此，也可将生物医学物理称作生命科学物理学，它是运用物理学的理论、方法和技术研究生命物质的物理性质和生命现象的物理运动。

生命科学物理学和其它交叉学科一样，是为科学发展本身所必需和为其他各学科发展提供了条件。生命科学已经成为未来科学技术发展的重点之一，这充分反映在日本1986年制订的“人类前沿科学计划”之中，他们认为人类在下一个世纪将会遇到许多困难，例如环境的严重污染、能源的大量需要、天然资源的耗竭、不治之症对人的威胁、人

口的爆炸性增长和社会的老龄化等问题。解决这些问题的途径和高科技发展道路，关键在于向生命本身学习。因为有机体特别是人本身具备了各种极其精彩的和高效率的功能、完善可靠的物质与能量转换和信息加工处理。这个计划充分标志着生命科学已发展到一个新的阶段和重要地位。研究生命的基本过程已成为关键，研究生命基本过程特别是物理过程和生命现象的物理本质，必需用到物理学，因而生命科学物理学的产生是生命科学发展所必需。

生物物理在生命科学发展过程中起过重要作用，今后仍将继续起重要作用，这也是其它学科所不能代替的。有人提出生命科学的深入发展，生物物理应如何与之适应的问题时，是否要将生物物理改名为“生物物理学”(Biologics)。生物学和生命科学不是同一个东西，因此，生命科学物理学和生物物理学也应有所区别。生物学属于自然科学，而生命科学则包括介乎自然科学与社会科学之间的有关部分，如心理生理、心理物理都跨越于自然科学与社会科学之间的研究范畴。

四、生物医学物理学的现状

生物医学物理学目前正处于脱胎而生的形成阶段，还不是成熟的完整的体系。但是，运用物理学的理论、方法和技术，在不同层次上，即在整体或系统水平、细胞水平、分子水平和电子或量子水平上，研究生命物质的物理性质和生命现象的物理规律，还是大致可见的，其研究内容和课题还分散在各有关分支学科之间。随着生命科学的发展，生物医学物理将成为一股独立力量或发展成为一门独立学科。

在用物理学研究生命现象过程中，对基本生命过程机理的研究已涉及到核酸和蛋白质等生物大分子的晶体结构及溶液构象。膜的流动性、自由基(包括活性氧)与病理过程、致癌化合物的电子结构、药物疗效与结构的关系等许多方面。在医学和农学实践中也发挥了重大作用。例如X射线、CT、核磁共振成像、人体导弹、磁场和激光等在诊断、治疗和预防中发挥了很好作用。物理因子对种子和鱼类的处理、光合作用的人工模拟、食物的保鲜、培育良种和提高抗病能力发挥了作用。

有关这方面的学术活动，在国际上通常是由生物物理学会、医学物理学会和生物工程学会等若干个学会联合组织。在国内，1988年，由中国科协学会部组织上海市科协和11个全国性学会联合召开了“全国生命科学前沿学术研讨会”。会议从对国内外生命科学研究的历史回顾、现状分析和发展展望，对我国目前的生命科学研究工作进行广泛交流与深入探讨，以推动我国生命科学的基础研究与应用研究的发展，注视当前人类前沿科学的基础研究发展的新形势和新动态。

六、在未来生命科学发展中的作用

可以预计，在下一个世纪中生命科学将得到更大的发展，而对生命现象的机理研究则是关键，这是许多科学家的共同看法。在“人类前沿科学计划”中提出了生命科学今后的发展方向和与新的科学技术密切相关的一些关键性前沿课题，包括和高级神经活动有关的感觉与认识、运动与行为控制、记忆与学习、语言与思维，以及和分子及细胞水平相关的分子识别与应答、能量转换、细胞调节与识别、组织与形态发生等。在计划中还提出了结构分析、动力学测定、无损伤测定、运动功能测定、细胞微细结构测定等必需技术手段的开发。

在了解了“人类前沿科学计划”之后，我们可以清楚地看到，不论是对前沿课题还是非前沿课题，也不论是对生命科学的基础研究，还是应用研究，以及相关技术的开发，都离不开物理，生物医学物理将在生命科学发展中起重要作用。但也必须看到，由于生命科学的复杂性，今后生命科学的研究必需是多学科性的，要有各方面的人员参加才行。

+++++

生物电学及其在医学中的应用研究

杨文修 李正明 孙化瑜

(南开大学物理系生物物理室)

生物电学研究生物和人体的电学特性及生物电活动规律，是深入认识人体生理、病理和药理的重要基础，同时也为医学的诊断和治疗不断开发新的方法技术和仪器。本文在介绍生物电学研究一些重要进展的基础上，概述其在医学上的应用及发展。

一、人体生物电活动及其微观机制

人体要维持正常的生命活动，需要在体内及与周围环境不断地进行物质交换、能量转换和信息传递，这一切都离不开生物电活动。一个个体从受精到胚胎发育为成体，从幼体生长到正常生命活动的维持，以及疾病的发生和治疗等所有生命过程，都与是否能保持正常的生物电活动密不可分。可以说没有生物电活动就没有生命。近年的研究从认识人体宏观生物电活动现象和规律逐步深入到在分子水平探讨其微观机理。

(一) 生物大分子的电学特征

人体内充满了电荷及其运动，但其主要载体不是自由电子，而是离子、离子基团和偶极子。例如，组成蛋白质的 20 种氨基酸中，有 13 种可在水中产生离子基团和表现出电偶极特性。各种生物大分子正是依靠这些离子基团和偶极子的相互作用，保持特定的空间构象，才具有特定的生物功能。不同生物分子间的离子基团和偶极子间相互作用及转移，是生命活动中分子事件的重要基础，如遗传密码的复制，生物大分子的合成，酶和底物的相互作用，抗体和抗原的识别等等。

(二) 人体中的离子、水和电子输运

① 人体内能否保持各种离子的正常浓度对生命健康至关重要是人所共知的。 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 是基本的离子成分，还有 Mg^{2+} 、 F^{3-} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Se^{2-} 等微量元素。它们在生命活动中的作用可分以下几类：

细胞、组织生物电活动的主要载体： Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 等是一切细胞保持膜电位及产生电兴奋性的载体。

新陈代谢中生物大分子的活性中心：酶在人体生化反应中起关键性调控作用，而许

多微量元素离子与酶分子的电相互作用特征决定了酶是否具有活性。

保持人体各层次的正常生理条件和调控作用：如酸碱度的平衡， Ca^{2+} 等发挥多种第二信使的作用等。

②人体内的水不但对各种生命活动提供必要的环境条件，而且影响和参与各种生命活动过程。除了直接参与生化反应外，由于水的电偶极子特征，它与生物大分子和离子之间电的相互作用，决定了生物大分子的构象与功能，一旦脱水，生物大分子和离子就变成了“死”物质。

③在一些生命活动中，存在瞬时电子传递过程。如在合成ATP过程中，需要电子沿着分子链传递。外界作用（如辐射）和体内能量转化过程中都能瞬时产生自由电子和质子。

二、细胞的电学特性及医学应用

（一）可兴奋细胞动作电位

神经系统对人体功能的调控，循环系统保持血液的输运，骨骼肌的运动和消化系统的蠕动等，这些组织和器官的活动基础都在于其细胞有电兴奋性。

以细胞质膜间隔的细胞内液和间液中，由于各种离子浓度分布不平衡（细胞内 K^+ 浓度高，胞外 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 浓度高）而形成膜具有内正外负的电位差（约 $-50 \sim -90\text{mV}$ ），称静息电位。细胞膜对各种离子具有不同的通透性，其控制机构是膜上的特殊蛋白质分子，称为离子通道。当细胞受到化学物或电刺激时，使蛋白质发生构象变化，导致离子通道暂时性开放，改变了膜对一些离子的通透性，离子跨膜运动形成电流，并改变膜电位，这种膜电位的暂态改变过程叫动作电位。现以心肌细胞为例略作说明。心肌细胞受到电刺激时，首先膜上的 Na^+ 通道开放， Na^+ 流向胞内使膜电位快速上升（去极化），随后 Na^+ 通道关闭，电位下降时， Ca^{2+} 通道开放， Ca^{2+} 内流可使电位保持一段时间不变（平台期），再后， Ca^{2+} 通道关闭， K^+ 通道开放， K^+ 流向胞外，使膜电位逐渐下降到静息电位，完成一个动作电位过程。其时程约数百毫秒，电位变化幅值约 100mV 。心肌细胞产生的动作电位再通过兴奋——收缩偶联，使细胞收缩，群体细胞在时间和空间有秩序的收缩过程形成心脏的节律搏动。心血管大部分疾病的根源在于心脏和血管细胞电活动发生异常，一些治疗药物作用的分子机理是调节不同离子通道的功能，特别是开发 Ca^{2+} 通道的激动剂和抑制剂药物是今后研究的重要方向。

（二）非兴奋性细胞的电活动

近年研究发现，即使不能产生动作电位的各种细胞，其功能都与膜电位相关，包括各种分泌细胞分泌激素，生殖细胞的受精过程，免疫细胞的吞噬作用，骨细胞的生长等。例如胰岛细胞分泌胰岛素的过程中，在化学物（糖元）的刺激下，细胞膜的 Ca^{2+} 通道开放， Ca^{2+} 流入膜内，使膜电位升高，又促使 Ca^{2+} 达到较高浓度时，刺激含有胰岛素的小泡与膜融合、破裂，把胰岛素释放到胞外。所以各种激素的分泌都与细胞的电活动密切相关，故用化学物或物理刺激调节离子通道功能可调节内分泌功能。

（三）细胞电泳在医学中的应用

由于细胞表面各种带电物质与水和离子的相互作用结果，使细胞表面带有一定电荷，成为一个带电微粒，在电场作用下细胞发生沿一定方向的运动叫细胞电泳。细胞电泳率

是表现细胞特性和生理功能的一个重要指标，在医学上有多种应用，下举例说明之。

1、癌细胞表面电荷与癌变的关系：许多研究表明，癌细胞比正常细胞表面负电性高，电泳率大，而且癌细胞的恶化程度、增殖速度、易转移性等都与细胞表面负电荷密度的增加呈正相关性。

2、淋巴细胞表面电荷与免疫反应的关系：用电泳技术可作免疫细胞分类（快峰代表T细胞，慢峰代表B细胞）。利用免疫细胞与抗原接触使巨噬细胞电泳率下降，可作为检验免疫反应的工具。

3、红细胞、血小板表面电荷与血凝和血栓的形成：血栓的形成是冠心病、心肌梗塞和脑中风的重要原因。红细胞、血小板、血管壁内皮细胞的表面电荷及血浆活性变化与血栓形成关系密切，故用电泳检测上述物质电泳率下降是预报中风等的手段。

三、生物电阻抗与经络电学特性

（一）生物电阻抗

生物电阻抗主要取决于细胞的电阻抗特性。细胞膜在电学性质上既有电阻性，也有电容性，而且在不断变化中。各种物理治疗疾病的技术，如施加不同的电流、电场、磁场、微波以至激光等，都有能量吸收和信息传输的效率、深度、谐振和最后导致的生物效应等一系列问题，这些问题都直接与皮肤和皮下各种组织和细胞的电学特性相关。要提高疗效并了解治疗机理，需要在组织、细胞以至分子水平研究各种物理因素与人体组织的相互作用过程，而认识不同层次物质的阻抗特性是必要的基础之一。

医学上也发展了一些用阻抗检测指标作为疾病诊断的技术。例如：在一定条件下，人体组织的电阻抗是其容积的函数，而血液的流动可导致容积的搏动性变化，故通过对阻抗的测量可描记出血流搏动图。医学临床用于检查脑血管功能的脑血流图即是应用一例。同样亦作出心阻抗图、肝阻抗图等，这类技术在航天医学遥测中有重要应用。

（二）经络的电学特性及医学应用

除传统的针灸疗法外，近年在经络穴位施以各种电、磁、激光、微波治疗多种疾病甚见成效，这是传统疗法的新发展。经络是什么？为什么能具有“行气血、通阴阳、治百病”的功能？这是祖国医学对现代科学提出的一大挑战。现在对经络实质的研究已列入国家重大基础研究项目。近年的研究表明，无论是对经络的客观检测还是对经络治病机理的研究都显示，经络的电学特性是其功能的重要基础，也可能是经络物质的重要属性。现在证明，经穴具有相对低阻抗性，并且当内脏有病变时，相关的经穴电阻抗亦发生变化。目前，测量经穴的电阻抗不但是确定穴位的一种重要方法，而且也成为诊断疾病的一种简便易行的技术。利用各种电流、电磁场刺激穴位治疗相关脏器疾病的技术和仪器正在蓬勃发展。经络的另一生物电现象是经络穴位的电位。与非经穴比较，经穴的电位有大幅值和多种振荡的特征，这些特征随人体生理状态、病理变化而不同，并有昼夜节律性。所以，经穴生物电位可以本质上反映经穴的生理状态和行气血、调阴阳的功能。经络和神经系统、循环系统、内分泌和免疫系统有密切关系，人体体表的经穴与这些系统之间进行信息传递的主要方式也是通过生物电讯号。此外，医学上应用各种物理刺激作用于穴位，包括电的、磁的、热的、微波及激光等方式，为什么能与针刺有相似的疗效？这要求深入研究各种能量在经穴处的转换过程。初步研究表明，它们都可转换

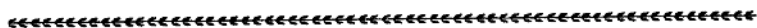
为电信号,转换的机制可能是经穴物质有特殊的压电和热电效应。综上所述,研究经穴的电学特性,对于认识经络实质和发展医疗新技术都是至关重要的。

四、人体器官电活动图

由可兴奋细胞组成的人体组织和器官,如脑、心脏、骨骼肌、胃、肠及视网膜等,在生命活动中,由于细胞动作电位不断地发生和传播,在人体容积导体内形成复杂的电流回路和电场分布。利用对于这些组织和器官所在部位的体表电位的测量,可得到电位的空间分布和时间变化图,即是脑电图、心电图、胃电图等等。现在这些电图已成为疾病诊断常规的手段。现以心脏电活动图为例作一概述。

心脏的节律搏动受位于右心房的特殊肌细胞的自发电兴奋信息控制,即窦房结细胞以约 72 次/秒的频率自发去极化,所产生的动作电位传播到两个心房,使心房去极化进而收缩,把血液注入心室。动作电位随后通过房室结,由希氏束和蒲肯野纤维传送到心室,心室肌兴奋并收缩把血液泵入动脉循环系统。在一个循环周期中,动作电位以去极化波的方式向前传播,某一瞬时去极化波面上所有细胞的极化向量之和称为瞬时心电图向量,该向量随空间和时间在不断变化。置于人体体表的电极,可测出各点间电位差随时间的变化,即心电图,图中各时相可分别反映心房和心室的去极化、复极化及中间传导过程的生理状态。普通心电图的诊断灵敏性和精确性有较大局限,近年人们正致力于发展新的心脏电诊断技术,如希氏束电图、心电图向量图、高频心电图、心肌后电位图等,目的是寻找更灵敏的电活动指标,对心脏各组成部分的生理功能异常作出早期精确定位的诊断。

生物电学研究和应用于医疗的新仪器的开发必然互相促进。今后,生物电学要向更深入和更综合两个方向发展。医用技术一方面和高灵敏度、高稳定性、自动监测和计算机处理数据发展,同时;要应用基础研究新成果,开发更多应用生物电诊断和治疗疾病的新技术和仪器。



核磁共振技术及其在生物医学中 应用研究进展

袁传照

(中国科学院遗传研究所,北京市自然应用科学设计研究院,
八三一生命高科技研究所)

一、核磁共振技术的进展

核磁共振现象是美国斯坦福大学的 Bloch 等、哈佛大学的 Purcell 等在 1946 年几乎

同时独立发现的。核磁共振是物质原子核的磁矩在外磁场的作用下能级发生裂分，并在一定的条件下吸收外加射频场的能量而产生跃迁的现象。这一重大科学发现，为人们非损伤性地探索物质微观世界的某些重要规律，增添了一项理想的高技术。1952年 Bloch 等因对核磁共振技术的开创性卓越贡献而荣获诺贝尔物理学奖。

不久，由于进一步发现了核磁共振中的化学位移现象，可以用来研究化学物质的分子结构。核磁共振便成为现代化学家手中最有用的高技术之一。1991年，瑞士苏黎世理工大学恩斯特教授因对核磁共振高分辨方法作出了突出的贡献。他用短强射频脉冲取代慢射频扫描，极大地提高了测量的灵敏度和分辨率，而荣获1991年度诺贝尔化学奖。

核磁共振技术在生物医学领域中应用要晚得多，但影响深远。

其一，60年代后期，超导强磁场高分辨核磁共振谱仪研制成功。因其分辨率、灵敏度、稳定性等三大核磁技术指标得到了极大的提高，使一些复杂的重要生物分子的结构与功能得以顺利研究。

其二，70年代初期，脉冲傅里叶变换核磁共振谱仪的问世。许多天然产物很低但在生命物质中却很重要的一些核，如 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{31}P 等，都可以用核磁共振描记出清晰的谱图。核磁共振谱图由之可应用于生物学和医学临床研究和应用。

其三，80年代开始，核磁共振又在两个方面得到新突破：一方面是二维核磁共振谱的理论与实验技术日趋成熟完善，已能解决一些相当复杂的生物医学课题。例如生物大分子蛋白质、多肽和核酸等复杂结构，可以对其碳原子一个一个地相互连接的测试分析，进而可以找出整个分子的骨架的空间结构。其优越性是生物样品仍具有生物活性，不受破坏。另一方面是核磁共振成像仪的研制成功，并首先在医学临床上应用。它根据生物或人体内的 ^1H （水）或其它核如 ^{31}P 、 ^{23}Na 等的不同性质、存在状态等，获得体内各个部位、各种深度的有用信息，通过计算机技术重建图像，从而检测人体内多种组织的生理病理状态。临床资料表明，核磁共振成像技术对软组织分辨能力比一般X-CT更佳，并可以从不同角度进行断层扫描成像。

目前，又有一种“空间定域核磁共振成像技术”问世。它既能获取病理解剖结构信息，又有无损地获得化学元素（ ^1H 、 ^{31}P 等）的谱峰信息。它必将成为生物医学领域应用中更为理想的核磁共振高技术。

核磁共振技术的研制与应用在我国也经历了不同发展时期。

1964年，由中国科学院长春应化所等单位研制成一台60兆赫电磁铁磁场的高分辨核磁共振谱仪样机。后由北京分析仪器厂改进成BH-I型核磁共振谱仪批量生产。1983年该厂又通过了BH103型60兆赫永磁铁磁场核磁共振谱仪样机鉴定，并小批量投产。

1974年我国引进法国 Camaca 公司出品的250兆赫工作频率的超导核磁共振谱仪，这台谱仪的引进与消化吸收，为我国高分辨谱仪的研制及其在生物医学中的应用起到了良好的促进作用。

1984年由武汉物理所等研制成功了国产第一台超导核磁共振谱仪。随后，配以微机系统组装成了超导强磁场360兆赫脉冲傅里叶变换核磁共振谱仪。该台国产谱仪经中国科学院遗传所、生物物理所等单位的生物医学样品的测试分析研究表明，各项技术指标达到了设计要求、性能稳定可靠。

目前,北京、上海等地实验室已装配有 400—500 兆赫超导核磁共振谱仪。国际上,已有 600 兆赫超导核磁共振谱仪商品投放市场。

我国科技界、医学界有识之士,对核磁共振成像仪的研制与应用这项世界性前沿高技术跟踪的步伐是紧的,起点也是高的。中国科学院从美国 FONAR 公司引进了第一台永磁场的核磁共振成像仪。目前,中科院科健公司与美国合资在深圳已生产出国产核磁共振成像仪。

二、生物医学中核磁共振应用研究的新进展

核磁共振技术一诞生,便首先在物理学家实验室受到重视,得到应用。随之是在有机化学中的应用和发展,这被看成是“近五十年来有机化学进展中一件最重要的事件”。然而,核磁共振在生物医学领域中的应用却要迟晚得多。

早在 1972 年,作者发表了“核磁共振在生物学中的应用”一文,是国内最早一篇有关生物学核磁共振的专题综述性学术论文。接着,在波谱科技书《核磁共振波谱仪及其应用》内,进一步论述了“核磁共振技术在生物学中的应用”的现状和远景。同时,在有关学术刊物上报道了作者实验室早期一批实验研究论文。其中,“核酸类干扰素诱导物的高分辨核磁共振研究”一文,系为获天津市科技成果一等奖的“广谱抗病毒聚肌胞的研制”成果的核磁专题研究论文,也是国内最早一篇有关核酸生物大分子核磁共振实验研究的正式报道。而“核磁共振与分子生物学研究”一文则是快速简要报道了作者在鸡血红蛋白等蛋白质生物大分子核磁共振研究初步结果。

八十年代以来,作为实验室除不断开拓核磁共振在生物医学领域中应用研究工作外,还密切注视跟踪国内外有关研究工作的新动向、新进展。先后发表了“核磁共振技术在分子生物学中应用的进展”(1983)、“核磁共振技术在医药生物学中应用的进展”(1983);“高分子辨核磁共振的遗传学研究”(1990),“生物医学中的核磁共振研究”(1990)和“生物医学磁学中的核磁共振进展”(1991)以及“核磁共振高新技术在冠心病研究中的应用”(1992)等多篇综合性论著。这些论著既快速报道了作者实验室研究工作新成果,也分析、对比和展望了国内外有关领域的新动向、新进展。

在上述各文的基础上,本文结合作者实验室近年来研究工作对生物医学中核磁共振研究的新进展,作如下简要阐述:

(一) 遗传物质核酸的多核核磁共振研究

系统地测试分析研究了三十多种正常的和变异的(包括癌变的)代表性核酸类生物大分子的 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{31}P 多核核磁共振谱图信息。发现遗传物质核酸的核磁共振谱图中能提供丰富遗传信息的主要在波谱的低场区。在实验难度大的 DNA 核磁共振研究中,由于创造了探头外变温法和溶剂改良法,致使不加附件情况下,便能取得 DNA 核磁共振实验技术的突破而获得良好的高分辨核磁共振谱。并使测试成本大减、能源消耗大降。

对多种生物 DNA 研究中,揭示出其高场区谱峰有种族差异性;正常的与癌变的 DNA 低场区谱峰有明显差异,有可能成为探测癌变分子机制的新指标之一。DNA 与化诱剂、抑制剂、荧光探针等相互作用的波谱行为特征各有其规律性。

发现多种生物的 RNA、rRNA、tRNA 等的低场区谱峰参数各有其特定值。细菌、酵母、家蚕和小鼠等进化阶梯不同生物 RNA 的波谱显示出种族差异性;正常鼠肝与肝癌鼠

肝 RNA 的波谱特征有明显的差异。

核酸类干扰素诱生剂聚 I:C 和聚 A:O 以及其它核酸生物大分子的核磁共振谱图参数已被作为天津市科技成果产品聚肌胞针剂生产和临床药效的新指标和依据之一。

多种核苷酸及其碱基配对状况与它们的谱峰强度和化学位移的变化行为呈明显的相关性。

建成了适合于核磁共振研究用的核酸样品制备方法及其工艺流程。并为核酸的核磁共振研究的样品微量方法进行了创新。

(二) 与遗传有关的蛋白质和核酸的超导核磁共振研究

本研究在国内首次系统地测试分析了与行为遗传、分子遗传有关的二十多种蛋白质、多肽和核酸等生物大分子的结构、构型、构象及其活性表达功能等的超导核磁共振谱图特征和规律。其结果如下:

1、揭示出蛋白质类生物大分子核磁共振谱图中能提供较丰富结构信息的主要是波谱的高场区。蛋白质的毗邻氨基酸质子峰关系分析法,能快速鉴别,甚至可预测各蛋白质分子的类属,它们各自氨基酸含量的定量关系,直接可与氨基酸分析指标互为印证。本成果所发表的组蛋白、精蛋白、核蛋白、血红蛋白、脑蛋白和脑肽等多种生物分子谱图资料和科学参数已被有关谱仪研制单位和药物制剂生产单位采用。

2、建立了改良的组蛋白、核蛋白、血红蛋白等多种蛋白质生物大分子的制备纯化方法及其工艺流程,为蛋白质核磁共振研究从制样到谱图分析研究,探索出一条有效技术途径。

3、发现与遗传有关的 3 种血红素蛋白、4 种工具酶分子和 5 种分组蛋白的核磁共振波谱特征指纹性强。

4、本成果为生物学的研究应用结合多快好省地发展国产高场强核磁共振波谱仪积累了大量第一手科技资料、经验和技巧。

(二) 分子遗传学及遗传工程的核磁共振研究及其机制的探索

根据分子遗传学原理和实验设计、结合遗传工程技术方法,系统地应用核磁共振为主的高技术成功地研究了分子遗传学、遗传工程方面的关键课题。选择了一种能在近似生理状态下尽可能保持生物活性的条件,能较快速直观地在水溶液环境中研究遗传物质与调控物质相互作用、工具酶及其与底物相互作用以及核酸甲基化等的波谱变化规律,通过核磁共振的化学位移、谱峰强度等参数的分析研究,能较精细地揭示出遗传物质与调控物质相互作用的精确部位,分子结构、构型、构象变化及其活性功能表达。在工具酶与底物相互作用中,探测到酶的活性部位和反应动力学过程。发现涉及酶的活性部位的氨基酸质子峰主要位于低场区。它们是由酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸两组氨酸等的芳环上质子贡献而成。核酸甲基化波谱变化特征表明,核酸甲基化反应不仅发生在核酸的碱基上,其核糖的结构、构型、构象也受影响。

依据核磁共振实验样品非破坏性特殊要求,本成果建成了上述遗传工程系列生物样品制备的新方法新工艺流程。

本成果表明,核磁共振高技术能力分子遗传学、遗传工程及其机制的深入研究,提供一种其它技术方法所不能获得的多种有用遗传信息。直接有助于从分子水平上阐明生

物遗传变异、基因调控机理和癌变的分子本质。

(三) 心肌梗塞患者血清、红细胞的 ^1H 、 ^{31}P 核磁共振研究。

采用国内最高兆赫工程频率的高分辨超导核磁共振为主的高技术系统地测试分析了心肌梗塞患者血清、红细胞的 ^1H 、 ^{31}P 核磁共振谱图特征。主要结果:

(1) 经过大量急性心肌梗塞患者与正常血清的 ^1H NMR 对比研究,发现不少心肌梗塞患者血清的 ^1H 谱图上,在1.30ppm附近场区的一组二重质子峰的强度是明显不同的,启示心肌梗塞病人血清中乳酸含量比正常的人高。

(2) 取得了急性心肌梗塞病人红细胞 ^{31}P NMR 波谱中第一手谱图资料。分析确定出P谱中8组峰的化学位移参数和峰的归宿。发现随着存放红细胞的时间延长,其ATP的3个 ^{31}P 峰强度减弱。

(3) 心肌梗塞病人服用益气活血中药方剂前后的 ^1H NMR 谱图对比研究中,发现对 ^1H NMR 谱图中的高场区某些特征变化行为有一定影响。

(五) 心肌梗塞患者血清的高效液相色谱研究和 NMR 动态监测

采用目前国内最高兆赫工作频率超导核磁共振高技术与高效液相色谱新技术相结合,对心肌梗塞患者血清进行了NMR 动态监测和色谱的系统研究。发现急性心肌梗塞患者血清中的辅酶 I、黄素辅酶的含量明显高于正常人,经统计学处理P值 <0.001 有显著性差异。结合心肌梗塞患者病程变化和服药时间,动态监测患者血清的 ^1H NMR,发现仅在高场区1.25~1.30ppm处一组特征性质子峰呈现规律性动态变化。 37°C 下乳酸脱氢酶对心肌梗塞患者血清 ^1H 谱图有影响。上述发现有可能成为诊治急性心肌梗塞的新指标。经国际联机检索,科研成果查新证明,目前国内尚无同类研究成果的正式报道。

(六) 冠心病患者心血管的核磁共振成像及其彩色处理研究

采用对人体无损伤的核磁共振成像高技术结合光栅编码彩色图像处理技术对冠心病患者为主辅以心肌病的心血管进行无损伤活体的核磁共振成像研究。为临床确诊心脏病患者提供一种有效技术。

1、成功地系统描记。分析研究了心肌梗塞患者辅以分析了心肌病的心血管核磁共振成像的特征。对确诊冠心病及其核磁共振成像的分子机制作了探讨。

2、为提高核磁共振成像的视觉可分辨度,成功地应用光栅编码彩色图像处理进行对比性研究。光栅编码图像处理技术提供信息更多,设备较简单,实验成本较低,在国内有着开发、推广应用的前景。并有可能成为今后核磁共振成像仪一种新的附件。

3、发现心血管不同组织结构含水分子多少不同,氢原子密度不同,弛豫时间 T_1 、 T_2 不同是构成心血管核磁共振成像的分子基础。心脏病患者的核磁共振图像当某些部分发生异常情况时,由于病变组织和正常组织含水量不同,氢原子密度不同,弛豫时间不同,病变部分可以被准确的直接的观察出来。经光栅编码技术彩色图像处理更加清晰易分辨。

(七) 脑心胸腺中生物分子的 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{31}P 核磁共振研究

从生物遗传演化的种系发生发展过程中,筛选出具有代表性的物种;同时从生物个体胚胎发生发展过程中选择与胚胎外胚层、中胚层、内胚层三类结构发育分化而来的有代表性组织器官中的重要生物分子,使其能在非破坏性并近似生理的条件下研究它们的