

标记化合物

范国平 等編著



原子能出版社



标 记 化 合 物

范国平 赵夏令 郭子丽 编著

原 子 能 出 版 社

内 容 简 介

本书简要介绍有关标记化合物的基础知识、制备方法、特殊性质及其在农业、工业、医学、科学研究等各个领域中的应用，是原子能科学技术方面的一本普及读物，适合于广大工农兵和知识青年阅读，对有关专业的同志也有一定参考价值。

标 记 化 合 物

范国平 赵夏令 郭子丽 编著

原子能出版社出版

北京印刷一厂印刷

新华书店北京发行所发行·新华书店经售

☆

开本 $787 \times 1092 \frac{1}{32}$ · 印张 $2 \frac{7}{8}$ · 字数 63 千字
1979 年 3 月北京第一版 · 1979 年 3 月北京第一次印刷
印数 001—14,500 · 定价：0.40 元
统一书号：15175·152

前 言

在毛主席的革命路线指引下，我国广大工农兵群众和科学技术人员大搞科学实验群众运动，十几年来，使我国标记化合物的生产和应用迅速发展，并获得了可喜的成绩。

标记化合物的应用是原子能利用的一个方面。它主要是作为示踪剂应用在农业、工业、医学、科学研究等各个领域。利用标记化合物研究物质运动变化的规律、分析物质的特性，具有准确、迅速、灵敏度高和使用方便等优点，并且能揭示通过其他途径还不能发现的事实，澄清一些模糊不清的疑难问题。所以标记化合物已成为人类洞察自然界秘密不可缺少和强有力的一种工具，如在农业上用于研究作物营养生理、土壤肥料、测定农药残留量；在医学上用于诊断肿瘤、检查脏器的功能、研究药物在体内的吸收、分布、排泄和转变；在工业上用于自动控制、管道检漏、分析样品等；在科学研究上，特别是在分子生物学、生物化学、生物物理学、药理学、医学、农业科学、环境保护等研究工作中，标记化合物更有广泛的应用。

在华主席为首的党中央领导下，我们深信，标记化合物的生产和应用将会得到迅速发展，在实现四个现代化的宏伟目标中发挥更大的作用。为了响应华主席关于提高整个中华民族的科学文化水平的号召，适应广大工农兵、广大青少年和有关专业同志的需要，我们编写了这本普及读物。由于时间仓促和我们水平所限，一定存在不少缺点和错误，望读者提出宝贵意见。

作者 1978年5月

目 录

第一章 什么叫标记化合物	1
一、同位素	1
二、放射性同位素标记化合物	7
三、稳定性同位素标记化合物	12
四、标记化合物命名法	16
第二章 标记化合物的应用	20
一、原理	20
二、在农业科学研究中的应用	23
三、在医学上的应用	30
四、在工业上的应用	43
第三章 标记化合物的制备	49
一、标记化合物制备的特点	50
二、化学合成法	52
三、生物合成法	61
四、同位素交换法	63
五、热原子反冲标记法	66
六、双标记化合物的制备	67
第四章 标记化合物的特性及使用注意事项	70
一、同位素效应	70
二、辐射自分解	72
三、放化纯度鉴定	79
四、使用注意事项	84

第一章 什么叫标记化合物

一、同 位 素

我们周围的物质，从日月星辰到日常生活中碰到的桌椅板凳，它们都在不断地运动着、变化着。自古以来，劳动人民通过长期的实践活动，不断地认识世界、改造世界，透过现象看本质，逐渐知道了构成世界的无数物质，其实是为数不多的一些基本物质(如碳、氢、氧、铁、铜等)组成的。人们把这些最基本的物质称为元素。到目前为止，已发现的元素有 106 种。各种不同的元素，按一定的组成和结构，形成了很多种化合物。至今，已知的化合物达三百万种以上。我们日常碰到的物质，绝大部分都不是元素本身，而是由多种元素彼此化合而成的化合物。例如，水是由氢和氧两种元素化合而成的，食盐是由钠和氯两种元素化合而成的……。保持化合物化学性质的最小的单位叫做分子。分子是肉眼看不见的，现在人们已经能用电子显微镜看到许多大的分子。分子由原子按一定的比例和结构组成，例如，水的分子是由 2 个氢原子和 1 个氧原子组成的；乙醇（俗名酒精）的分子是由 2 个碳原子、6 个氢原子和 1 个氧原子按一定的结构组成的。我们常用分子式来表示化合物，水的分子式是 H_2O ，乙醇的分子式是 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 。

原子是化学变化中最小的粒子。它也是肉眼看不见的、很小的粒子。它的直径只有一亿分之一厘米(10^{-8} 厘米)左右。它的质量也是很轻的，譬如一个氢原子的质量只有 $1.673 \times$

10^{-24} 克。这样，用克来表示一个原子的质量在平时使用时很不方便，于是人们把自然界中较丰富的一种碳原子——碳-12的质量定为12个原子质量单位。其他原子的质量与碳-12的 $1/12$ 相比的数值就叫这种原子的原子量。原子虽然这样小，然而辩证唯物主义者认为：一切物质都是可分的，原子也是可分的。现在知道，每个原子的中央都有一个带正电荷的原子核，核外有若干个电子在绕核旋转。原子核的直径更小，只有 10^{-13} 厘米左右，大约是原子直径(10^{-8} 厘米)的十万分之一。好象是一个大礼堂里的一粒小芝麻。原子核虽然很小，结构却十分复杂。它由带正电荷的质子和不带电荷的中子所组成。因此原子核是带正电荷的，原子核所带的正电量跟核外电子的负电量相等。因此，整个原子呈电中性。

随着人们对物质内部结构认识的逐渐深入，知道每种元素的原子（或原子核）并不都是一样的。一种元素的原子仅仅是指原子核内部的质子数（或核电荷数）相同，但是它们的中子数并不一定相同。人们就将质子数相同而中子数不同的原子互称为同位素。它们在元素周期表中占有同一个位置，同属一种元素。以最简单的氢原子为例，氢原子的质子数都是1，但中子数分别有0、1、2三种（图1）。因此，氢的同位素也就有三种。分别用 ${}^1_1\text{H}$ 、 ${}^2_1\text{H}$ 、 ${}^3_1\text{H}$ 表示。 H 是氢元素的符号，符号左下角的数值表示质子数（或核电荷数），符号左上角的数值表示该原子的质量数（即质子数与中子数之和）。通常为了简便起见，在写同位素符号时，左下角的数字可省略不写。例如， ${}^2_1\text{H}$ 可写成 ${}^2\text{H}$ ， ${}^3_1\text{H}$ 可写成 ${}^3\text{H}$ ， ${}^{12}_6\text{C}$ 可写成 ${}^{12}\text{C}$ 。当用中文写同位素名称时，质量数可写在后边，中间加一短线。如 ${}^2\text{H}$ 可写成氢-2（也称重氢或氘）， ${}^3\text{H}$ 可写成氢-3（也称超重氢或氚）， ${}^{14}\text{C}$ 可写成碳-14。人们习惯上还将 ${}^2\text{H}$ 写成

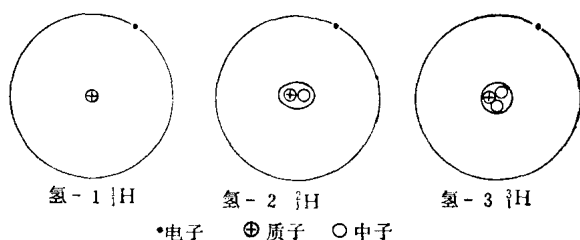


图 1 氢原子示意图

D, ${}^3\text{H}$ 写成 T。同一元素的几种同位素在自然界中的相对含量是不同的。例如 ${}^1\text{H}$ 在自然界中占氢元素的 99.9852%, ${}^2\text{H}$ 在自然界中占氢元素的 0.0148%, ${}^3\text{H}$ 在自然界中极少, 我们平时使用的 ${}^3\text{H}$ 都是人造的。现已发现每个元素都有数量不等的同位素。

每一个原子核都具有一定的核电荷数和质量数。具有相同核电荷数和质量数的原子核所组成的原子, 称为一种核素。目前已经知道的核素有一千九百多种。它的表示方法与同位素表示方法相同。如 ${}^3_1\text{H}$ (氢-3)、 ${}^{14}_6\text{C}$ (碳-14)、 ${}^{35}_{16}\text{S}$ (硫-35) 等, 都是不同的核素。但是, 在平时人们把核素和同位素不加以严格区别。例如, 把 ${}^3_1\text{H}$ 和 ${}^{14}_6\text{C}$ 都称为同位素, 实际上它们是两种不同的核素, 它们分别属于两种不同的元素。只有 ${}^1_1\text{H}$ 和 ${}^2_1\text{H}$ 才是氢元素的两种同位素, 它们同属氢元素。为了照顾人们平时的习惯, 我们在本书的叙述中, 对核素和同位素的含义也不加以严格区别, 统称为同位素。

随着生产斗争和科学实验的发展, 十九世纪末人们发现, 自然界中天然存在的同位素中, 有的同位素在没有任何外因的情况下能自发地放出射线而变成其他元素。例如, 铀

-238 能自发放出 α 射线而变为钍-234。这种能放出射线而衰变成其他元素的同位素称为不稳定性同位素，又称放射性同位素。反之，那些不能自发放出射线的同位素就称作稳定性同位素。天然存在的放射性同位素只有六十余种。因此，人们就想用人工的方法来产生放射性同位素。随着原子反应堆和粒子加速器的制造成功，人造放射性同位素也就被大量地发现了。到目前为止，人造放射性同位素已有一千六百多种。上面提到的 ^1H 、 ^2H 是稳定性同位素。 ^3H 是放射性同位素，它能放出 β 射线而变成另一个元素 ^3He (氦-3)。这个过程叫做衰变过程。

放射性同位素放出的射线通常有三种： α 射线、 β 射线和 γ 射线。 α 射线是一种带正电的高速粒子，叫做 α 粒子。 α 粒子从放射性同位素的原子核里飞出的速度很大，每秒约两万公里。可是，由于它和其它粒子比较起来还是较重的，穿透本领也小，在空气中的射程不过几厘米，只要一张薄纸就可以把它挡住。 β 射线是一种高速运动的电子流，它有两种：一种是我们常说的电子流，叫 β^- 射线；另一种是正电子流，叫 β^+ 射线。 β 粒子运动的速度比 α 粒子更高，每秒约二十多万公里。由于 β 粒子质量轻，所以穿透力比 α 粒子大，但同其它射线比较， β 射线射程也是短的，很容易被薄铝、有机玻璃等材料所吸收。 γ 射线是一种光子。光子是不带电、以光速（在真空中约每秒 30 万公里）运动着的粒子。它的性质跟 X 射线相似，穿透力很强，它在物质中被吸收的情形与 α 、 β 粒子不同。一般要有一定厚度的致密物质（如铅板）才能阻挡。这些射线都是肉眼看不见的，但都能用一定的探测仪器将它探测到。

α 射线、 β 射线和 γ 射线都具有一定的能量。如果用普

通的能量单位尔格来度量，显得太大，一般采用电子伏(eV)作它们的能量单位。1电子伏就是指1个电子在1伏特的电场中从阴极走到阳极时所获得的能量。

$$1 \text{ 电子伏} = 1.6 \times 10^{-12} \text{ 尔格}$$

在平时我们常用兆电子伏(MeV)或千电子伏(keV)作单位。1兆电子伏等于100万电子伏，1千电子伏等于1000电子伏。人们用各种方法测量射线的能量，结果发现从每一种放射性同位素中放出的 α 射线或 γ 射线的能量都只有几个特定的数值，而且不同的放射性同位素放出的 α 射线或 γ 射线的能量也各不相同。例如，钴-60放出两种特定的 γ 射线，能量分别为1.33和1.17兆电子伏。碘-131放出的 γ 射线主要能量为0.36兆电子伏。 β 射线能量的情况却不同。每一种放射性同位素放出的 β 粒子的能量是连续的，没有特定的数值。而是从0到某一最大值（这个值称为最大能量值）之间的任何数值。但是这个最大能量值对于不同的放射性同位素是不同的。例如，碳-14放出的 β 射线最大能量值是0.156兆电子伏，氢-3放出的 β 射线最大能量值是18.6千电子伏（即0.0186兆电子伏）。

放射性同位素总是自发地、不断地放出射线，而逐渐变成其他核素。在样品中，由于这个衰变过程，放射性同位素的数量不断减少，它的放射性强度就越来越弱。为了表示放射性的强弱，人们用居里(Gi)作为度量放射性强度的单位。放射性同位素每秒内有370亿个(3.7×10^{10} 个)原子核发生衰变，就称它的放射性强度为1居里。但是，居里这个单位在标记化合物应用中太大了，一般常用毫居里(mGi)和微居里(μ Gi)来表示。

$$1 \text{ 居里} = 1000 \text{ 毫居里}$$

1 毫居里=1000 微居里

近年来,国际上召开专业会议建议改用贝克勒尔(Bq)作放射性强度单位。把放射性同位素每秒内有 1 次衰变定为 1 贝克勒尔。

1 居里= 3.7×10^{10} 贝克勒尔

1 贝克勒尔 $\approx 2.703 \times 10^{-11}$ 居里

放射性同位素的强度随着时间的消逝而变弱。放射性强度减弱到只有原来强度一半所需的时间称为半衰期。

每一种放射性同位素都有一定的半衰期。有的很长,有的极短。例如,常用的硫-35(^{35}S)是 87.24 天,氢-3(^3H)是

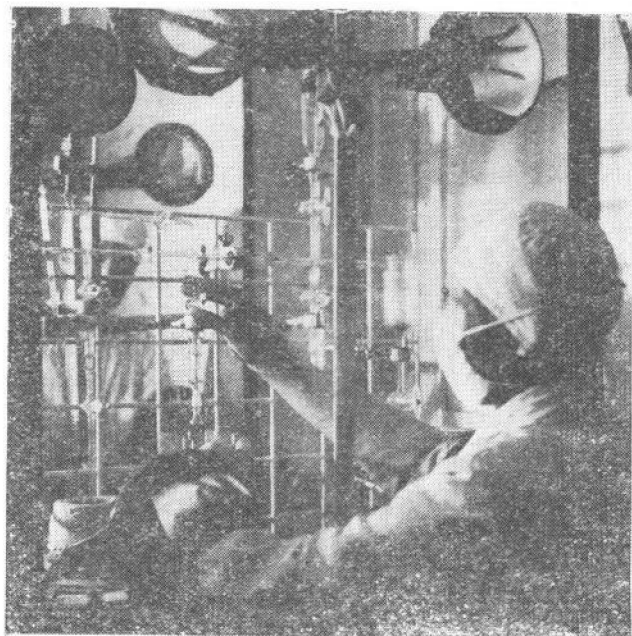


图 2 制备放射性同位素标记化合物

12.33 年，碳-14(^{14}C)是 5692 年。每一种放射性同位素的半衰期是不能人为地加以改变的，这也是放射性同位素的一种特性。

二、放射性同位素标记化合物

当我们走进人民公社的饲养场时，成千只肥甸甸的北京鸭摇摇摆摆地迎面走来。仔细一看，有几十只鸭子的脚上套着红色的铝圈。饲养员告诉我们，这是他们为了观察鸭子的生长规律，才选定了几十只有代表性的鸭子，套上红色的铝圈，也就是说将鸭子加以标记，以便于辨认。然后给以与其他鸭子完全相同的饲料和生活条件，并进行定期观察、称重，看它们的生长规律，从而可知道成千只鸭子的生长规律。

鸭子可以套上有颜色的铝圈达到标记的目的，那么原子是否也可以设法进行标记呢？为了了解物质内部的变化和运动规律，往往需要观察原子的运动和变化，也就需要将原子进行标记。前面已经讲过，原子是极小的微粒，是肉眼所看不见的，当然也不能涂上什么颜色来进行标记。那么如何对原子进行标记呢？我们知道放射性原子有放出射线的特点，而我们可以用测量仪器探测到它的存在和数量。同时，放射性原子和同一种元素的其它原子的化学性质又基本相同。因此，我们就可以利用放射性原子放出的射线，当作同一种元素原子的记号。人们把混在稳定性原子中的同种元素的放射性原子，称为标记原子或示踪原子。

由于生产实践和科学实验的需要，我们研究的对象往往不是单个原子，而是一种化合物。那么能不能对化合物进行标记呢？我们知道化合物是由分子组成的，分子是由原子组成的。原子可以利用放射性原子放出的射线达到标记的目的。

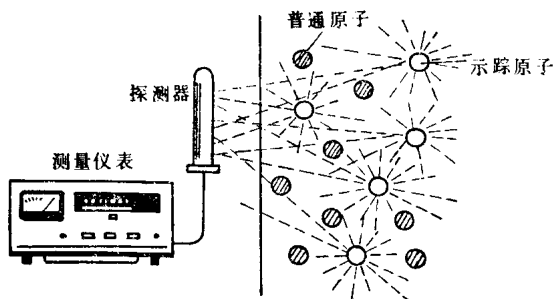


图 3 示踪原子

的。同样化合物的分子中如果有放射性原子，那么，这个化合物也就达到了标记的目的。因此，人们把分子中的一个或几个原子被放射性同位素所取代的化合物称为放射性同位素标记化合物，简称标记化合物。如果我们用放射性探测仪器进行测量，也就很快知道该标记化合物的踪迹和数量了。

标记化合物的放射性强度就是用作标记的放射性同位素的放射性强度，也是用居里(Ci)、毫居里(mCi)来表示的。我们在应用、制备标记化合物时，除了注意该标记化合物的放射性强度外，还必须注意标记化合物的比放射性、放射性浓度和放化纯度。

比放射性也叫放射性比度，是指单位重量(毫克或毫克分子)的元素或标记化合物内所含的放射性强度。通常用毫居里/毫克(mCi/mg)或毫居里/毫克分子(mCi/mM)表示。

放射性浓度是指单位体积(毫升)的标记化合物溶液内所含的放射性强度，常用毫居里/毫升(mCi/ml)表示。

放化纯度是指标记化合物产品中，特定的化学形式的放射性强度占总放射性强度的百分比。例如产品 ^{14}C -胸腺嘧啶

核苷的放化纯度大于 95%，即表示该产品中 ^{14}C -胸腺嘧啶核苷占总放射性的 95% 以上，而其他化合物形式的碳-14 放射性强度，如 ^{14}C -胸腺嘧啶等则小于 5%。

标记化合物通常指有机标记化合物，有机化合物大都是由碳、氢、氧、氮、硫、磷、碘等元素组成。而且绝大部分有机化合物都含有碳、氢元素。因此，有机化合物也可叫做碳氢化合物及其衍生物，例如蛋白质、合成橡胶、塑料等等。我们了解了有机化合物的组成元素后，就可有目的地选择适当的放射性同位素来进行标记，在选择时应注意该放射性同位素的半衰期、测量方法、制备标记化合物的难易程度以及该标记化合物的特殊性质和生物效应等。目前制备标记化合物常用的放射性同位素有碳-14、氢-3、碘-131、硫-35、磷-32 等。

碳-14 是在核反应堆中生产的，最常用的核反应是 $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ ，用固态氮化铍 (Be_3N_2) 做靶子材料。氮化铍经中子照射后，经过一系列的化学处理，转化成为 ^{14}C -碳酸钡 ($\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$) 形式。碳-14 只放出 β 射线，它的最大能量是 0.156 兆电子伏。碳-14 又具有很长的半衰期(5692 年)，可以保证长时间的连续示踪实验和长距离运输，而无需进行放射性校正。碳-14 的理论最高比放射性是 62.4 毫居里/毫克原子。碳-14 标记化合物又较稳定，辐射自分解比氚的化合物小。碳元素又是有机化合物的骨架部分，碳-14 的毒性也比较低。因此，目前碳-14 标记化合物仍占标记化合物产品品种的首位。

氚(氢-3)的来源容易，价格低廉，因而氚标记化合物也是最常用的标记化合物之一。氚标记化合物的制备方法比较简单，由于氢能直接、非直接地取代或加成到化合物中去，

即使较复杂的化合物也能发生这些反应，这样就不需要对有机化合物的骨架——碳链进行合成，因而使氟标记化合物的制备方法较碳-14 化合物大大简化了。由于制备氟标记化合物的主要原料是氟气或氟水，它往往可以达到无载体。所以可制得比放射性很高的氟标记化合物，理论上引入一个氟原子的最高比放射性是 29.2 居里/毫克原子。氟有适宜的半衰期 (12.33 年)，既能从容地制备标记化合物，又能较长时间地进行示踪研究。氟的生物半衰期* 很短，一般只有几天到十几天，易于从生物体内排出，因此同位素毒性分类中属于低毒。然而，氟标记化合物也有它的不足之处，氟的 β 能量很低 (最大能量为 0.0186 兆电子伏)，需用高灵敏度的液体闪烁谱仪或气流式正比计数器进行测量。氟标记化合物较难贮存，特别是比放射性高的氟标记化合物，辐射自分解严重。氟标记化合物中的氟实际上总是与碳结合的，如果 T—C 键结合不够牢，容易断裂，则在示踪应用时会带来误差。因此，在制备氟标记化合物时，最好标记在稳定的位置上，用交换法制得的氟标记化合物，其氟的标记位置及具体分布往往不易精确估计，需要特殊的仪器 (如核磁共振谱仪) 才能测知。

碘-131 能放出 β 和 γ 射线，有合适的半衰期 (8.04 天)。因此在临床医学上早已成为实际应用最广的同位素之一。碘-125 能放出低能 γ 射线 (0.036 兆电子伏)，不放射 β 射线，使病人所受的辐射剂量较低，它的半衰期为 59.7 天，便于贮存和长距离运输。因此，在临床应用中占有重要的地位。同时碘原子有很高的化学活泼性，可以采用化学合成法或同

* 由于生物排除作用使机体内放射性同位素的数量减少一半所需的时间，称为生物半衰期。

位素交换法把碘-131(或碘-125)原子标记到各类有机化合物(包括各类蛋白体)的分子上去。

硫-35 能放出 β 射线, 其最大能量为 0.167 兆电子伏, 它的半衰期为 87.2 天。由于易于在反应堆中生产比放射性很高的硫-35, 因此硫-35 也是制备标记化合物的常用同位素之一。特别是对于含硫农药和含硫氨基酸(如蛋氨酸、半胱氨酸)的研究工作, 常常需要制备硫-35 标记化合物。

磷-32 是最早发现的放射性同位素之一, 它放出的 β 射线的最大能量为 1.71 兆电子伏, 半衰期为 14.26 天。只要用普通的薄窗盖革计数管或正比计数管就能测量到它的存在。同时, 磷-32 易于获得和制备, 半衰期适中, 因此它很早就被广泛地应用于工业、农业、医学等方面。

表 1 常见作标记用的放射性同位素的一些参数

放射性同位素	符 号	原料化学形式	半衰期	β 能 量 (兆电子伏)		比 放 射 性		
				最大	平均	一般 毫居里/ 毫克分子	较高 毫居里/ 毫克分子	最大 毫居里/ 毫克原子
碳-14	^{14}C	$\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$	5692年	0.156	0.049	1—5	20—45	62.4
氢-3	^3H	$^3\text{H}_2$ 、 $^3\text{H}_2\text{O}$	12.33年	0.0186	0.0056	25—100	>1000	2.92×10^4
磷-32	^{32}P	$\text{NaH}_2^{32}\text{PO}_4$	14.26天	1.71	0.70	5—25	>100	9.2×10^6
硫-35	^{35}S	$\text{H}_2^{35}\text{SO}_4$	87.2天	0.167	0.049	5—25	>100	1.5×10^3
碘-131	^{131}I	Na^{131}I	8.04天	0.807	0.183	25—100	>1000	1.61×10^7
碘-125	^{125}I	Na^{125}I	59.7天	电子俘获		25—100	>1000	2.18×10^3

近年来, 由于快速制备方法与快速高效分离技术的发展, 使短半衰期同位素标记化合物的合成也成为可能。例如, 短半衰期同位素碳-11 放出 β^+ 射线, 最大能量为 0.96 兆电子伏, 半衰期只有 20.39 分。由于它放出正电子, 能量

比碳-14 高，因此在临床上可进行符合测量和体外扫描，这就提高了测量的准确性和可靠性，对于诊断疾病和了解药物在体内的药理机制很有意义。又由于它的半衰期短，因此病人吸收的辐射剂量也小。目前在临床上开始应用的短半衰期同位素有碳-11、氮-13、氧-15、氟-18 等。它们大都是在医院附设的小型迴旋加速器中生产的。

表 2 常用的短半衰期同位素的物理性质

同 位 素	符 号	半 衰 期	β^+ 最大能量(兆电子伏)
碳-11	^{11}C	20.39 分	0.96
氮-13	^{13}N	9.961 分	1.20
氧-15	^{15}O	122 秒	1.74
氟-18	^{18}F	109.7 分	0.63

三、稳定性同位素标记化合物

自然界存在的天然元素中，大部分元素都有两种或更多的稳定性同位素。例如，氮元素有氮-14 和氮-15，氧元素有氧-16、氧-17 和氧-18。同时每种元素的同位素含量是相对不变的，不论它们的来源如何，甚至从地球外坠下的陨石也好，其同位素的含量也和地球上一样（当然也不是绝对的，在极个别的情况下，例如在海水的上层和深层、高山的顶峰和深谷，水中氢-2 的含量是有微小差别的）。人们把某一同位素在该元素中所占的百分含量称为该同位素的丰度（也叫原子百分数）。对于每一种稳定性同位素来说，它的丰度是一个恒定的值。例如，氢元素中氢-1 和氢-2 的丰度分别为 99.9852% 和 0.0148%，氧元素中氧-16 为 99.756%、氧-17