

兴奋占优势。

血液气体

如上所述, WR2721可导致糖代谢的抑制, 并且由此而引起pH值和重碳酸盐标准下降的代谢性酸中毒。二氧化碳分压降低是不太明显的; 可能是因为痉挛性呼吸和二氧化碳呼出减少的缘故。

2. 血象

红细胞

猎犬有所谓脾库(Speichermilz), 所以在脾包膜里平滑肌组织增多。由于肾上腺素能神经的活动性, 不仅通过脾毛细血管(β 受体)扩张, 而且通过肌肉收缩排除大量红细胞血, 因为血浆大部分通过淋巴管而离开了脾脏。这样, 实验动物红细胞升高就完全可以解释是由于明显的肾上腺素兴奋而引起的。

Yuhás把服用WR2721后出现的脾脏反应看作是这种药物的防辐射基础。

白细胞

注射WR2721之后熟知出现内脏器官白细胞的抑制是由于皮肤毛细血管里的白细胞减少的原因。

随着刺激的产生, 在最初阶段由于受血液动力学的限制, 从骨髓里释放出成熟的中性白细胞。在刚刚到达循环的细胞, 在规定的某种应激物情况下在肺毛细血管发生了中性白细胞过度聚积。在外周出现中性白细胞减少症。Braunsteiner指出, 大约在刺激之后20分钟达到最大限度的聚积。这种效应在趋迷走神经性物质里是十分重要的。

这种所有血象反应的机制大概是由于中性白细胞分布到各个血管里的快速有效的变化。在当前的实验结果里使人惊异的是, 在低剂量时白细胞发生显著的

聚积, 而当用WR2721在250毫克和300毫克/公斤体重剂量时这种现象却较少。这可能说明, 肾上腺素刺激适应高剂量减弱了聚积过程。

淋巴细胞

人所共知, 在应激情况(Streßsituation)之后出现了一个短暂的淋巴细胞过多症, 这是出现在受副肾皮质反应抑制的淋巴细胞减少症之前。但是值得注意的是, 在中性白细胞绝对减少情况下, 在实验中淋巴球过多症是相对的, 即淋巴细胞绝对的升高是有限的。

杆状核细胞和分叶核细胞

杆状核细胞和分叶核细胞参与的过程符合全部的白细胞数。这儿很重要, 如在全部的血细胞中一样, 血象改变可能是受视丘下部-脑下垂体-副肾皮质系统的快速、高度的活性的限制。

总之, 在实验动物中用防辐射药物WR2721的剂量在150~200毫克/公斤体重时, 证明是比较好的, 副作用比较小, 而且时间短暂。大约在3~4小时后猎犬就完全没有中毒症状。用大剂量, 按照250或300毫克/公斤体重, 还要在24小时后才显示出明显的副作用。当应用大剂量出现类似休克症状时, 应用小剂量实验动物的新陈代谢降低还是容许的。

由于生理上的反调节, 一般电解质的改变容许猎犬用150和200毫克/公斤体重的剂量。但是大剂量可导致变化不均。这清楚地证明应用此种药物时出现痉挛是由于血清钙含量下降, 大剂量的缘故。

所以在今后的放射实验中, 在猎犬中应用防辐射药物WR2721剂量应在150~200毫克/公斤体重。

(任志珍译 麦智广 崔竹金 葛忠良审校)

粒子激发X射线(PIXE)分析生物物质的精密度、准确度和在肿瘤组织中的应用

Maenhaut W等, Nucl Instr Meth 168(1/3): 557~562, 1980(英文)

粒子激发X射线(PIXE)分析正日益普遍地用作测定生物物质中痕量元素的一种分析技术。大量的研究表明, 采样和样品制备看来是PIXE方法学中最困难的问题。对于大多数靶的制备程序的主要评论是: 缺少应用这些程序时的准确度资料。

因为缺乏系统的相互比较研究, 我们用PIXE和更确定的一些方法, 如仪器中子活化分析(INAA)

和原子吸收光谱(AAS), 分析了人的肾和血清样品以及美国国家标准局(NBS)的一些参考物质。

一些PIXE技术被用来研究患有肾细胞癌和其它癌的一些病人的同一器官的肿瘤组织和正常组织的切片, 其目的是研究痕量元素的不平衡与人类疾病之间是否相关。

一、PIXE实验装置

实验中使用2.4MeV的质子束,该束由小型同步回旋加速器提供,用四极三透镜组稍加聚焦再用一只钽准直器和两只石墨准直器准直。靶与束的夹角是 67.5° 。30毫米 \times 3毫米的KevexSi(Li)探测器与束的夹角是 135° 。用一只高纯铝准直器限制探测器,使其只能针对受照射的靶面积。这只2厘米长的圆筒形的准直器有一个7毫米直径的孔和一条槽,X射线吸收体就放在这条槽内。用660微米厚的聚酯树脂薄膜吸收体进行了全部实验分析。与探测器相连接的是一台Kevex4525p放大器/脉冲信息处理机。探测器脉冲信息处理机组的能量分辨本领是147eV(锰的 K_{α} X谱线)。在16毫米 \times 的束面积上,束的均匀性很好,差别小于10%。通过生物物质靶的束流通常保持在40~50纳安,典型的预置电荷是40微库伦。

二、样品制备和PIXE谱分析

分析用样品包括一只取自尸体的人肾、110克人血清、NBS牛肝(SRM1577)和取自肿瘤患者器官的肿瘤组织和正常组织的切片。首先处理肾脏,将它放在真空装置中冻干72小时。液氮冷冻后用玛瑙研钵和杵磨碎。所得粉末放入聚乙烯容器中摇匀过夜。然后把其中一部分转移到一只高纯石英小瓶中,放入Simon-Müller炉中在450℃上进行干灰化。采用Versieck等人提供的方法制备人血清样品。然后用处理肾脏样品的方法把它冻干、研碎、混匀。用Karcioglu等人的方法取得肿瘤组织和正常组织的切片。用冻干和在玛瑙钵中磨碎的办法把这些切片加工成细粉。

把银掺入用PIXE分析的样品作为内标。银选用硝酸银的形式是因为,硝酸银易溶于水,能够获得纯度很高的硝酸银,银的K谱线并不干扰生物组织中重要元素的X射线谱线。用移液管吸取0.1~0.5毫升硝酸银水溶液加到0.1~0.2克磨碎的生物样品内。掺入了银的牛肝和肾样品在110℃下干燥后研碎摇匀。这样的掺入使冻干的血清完全地再溶解。因此,制备了两种掺入银的血清样品,一种用冻干的办法使之再次转变为粉末并混匀,另一种以液体形式用于靶的制备。

选择蒸镀铝的聚酯树脂薄膜(厚0.7毫克/厘米 2 ,10微克铝/厘米 2)作为PIXE分析的衬底。完全消除了带电问题。这种膜的纯度十分好。

把1毫克粉末状掺银的血清、冻干的肾或牛肝放在衬底上直径为6毫米的圆内制成靶。用一张稍湿的

聚乙烯醇缩甲醛薄膜放在靶材料上面以固定样品。制备灰化肾靶的方法几乎是相同的,差别在于仅取用300微克材料。

吸取10微升掺银液体(相当于1毫克干材料)放到蒸镀铝的聚酯树脂膜上制成液体血清靶。然后将此靶框放入真空室,在真空下保持约1小时,干燥后材料附着良好。

用Van Espen等人发展的FORTRAN程序AXIL进行了PIXE谱的分析。

三、仪器中子活化分析

Schutyser等人的INAA程序已应用于生物样品。该程序包括两次分隔的照射和短寿命及长寿命产物放射性核素的测量。把已知量的待测元素点在瓦特曼41号滤纸上作为标准与样品一起照射。样品的量取决于分析材料,变化范围从灰样10毫克到冻干材料250毫克。用高分辨本领的Ge(Li)探测器进行全部放射性测量。

四、PIXE装置的刻度和对基体效应的校正

用单元素标准和多元素标准刻度PIXE装置。装置的刻度系数或灵敏度用每微库伦和每微克/厘米 2 记录到的 K_{α} (或 L_{α})峰中的计数来表示。当应用660微米厚的聚酯树脂薄膜吸收体和2.4MeV的质子时,刻度系数从铁的2000降到镉的21。因为钾和钙的X射线通过吸收体的透射率低,所以把这两种元素的灵敏度分别限制为6和60。然而,因为在生物组织中它们的浓度通常都相当高,所以在大多数样品中仍然很容易观测到钾和钙。

多元素标准和生物靶并非无限薄,因此需要对基体效应进行校正。应考虑两种效应:X射线的衰减和质子能量的递减而引起的截面减小。观察到的元素i的 K_{α} (或 L_{α})峰面积需乘以校正因子(f_i), f_i 定义如下,

$$f_i = \frac{t\sigma_i(0)}{\int_0^t \sigma_i(X) e^{-\mu_i X} dX}$$

式中 t 为从探测器角度看、对准束的样品厚度(克/厘米 2),即 $t = (\text{cosec}67.5^\circ) \times \text{实际靶厚度}$; $\sigma_i(X)$ 为在靶中深度 x 处元素i的K或L电离截面; μ_i 为所测X射线谱线在靶材料内的质量衰减系数(厘米 2 /克)。

在多元素标准情况下,校正因子 f_i 从1.04(镍和铜)变化到1.10(钾)。对于在生物靶中的元素来说,校正因子要大得多,但由于使用银作为内标,能抵消这种校正的大部分,比值 f_i/f_{Ag} 变动在0.85~1.04范

圈内。

五、结果和讨论

表1列出了在相互比对研究中NBS牛肝的浓度数据。与PIXE和INAA的数据相关的误差是标准差。

表1 NBS牛肝的分析结果(微克/克,干重)

| 元 素 | PIXE n = 11 ¹ | INAA n = 3 | 保 证 值 |
|-----|-----------------------------|---------------|--------------------|
| 钾 | 5000±700 | 9400±500 | 9700±600 |
| 钙 | 90±13 | <300 | (123) ² |
| 锰 | 8.0±1.0 | 10.7±0.3 | 10.3±1.0 |
| 铁 | 248±16 | 273±5 | 270±20 |
| 镍 | <0.4 | | |
| 铜 | 197±16 | 199±6 | 193±10 |
| 锌 | 116±18 | 126±2 | 130±10 |
| 硒 | 1.0±0.2 | 1.14±0.05 | 1.1±0.1 |
| 溴 | 10.0±1.0 | 9.3±0.8 | |
| 铷 | 9.9±1.6 | 19.2±1.1 | 18.3±1.0 |
| 钬 | 3.6±0.9 | | (3.2) |
| 铅 | <1.2 | | 0.34±0.08 |

1) n为分析的靶或样品数。

2) 括号内的数值仅供参考。

用 $3\sqrt{N_D}$ 判据计算了上限, N_D 是对应于元素峰的谱区内的本底计数。由表1可见, 保证值和由PIXE及INAA得到的值符合得很好。然而, 钾和铷例外, 它们的PIXE值太低。PIXE分析的精密密度是合理的, 除了缺

乏计数统计数据的元素外, 相对标准差变化在6%~16%之间。

人肾的浓度数据表明, PIXE和INAA的数据非常一致, 但钾又是例外。肾的PIXE数据的精密密度与NBS牛肝的相当。肾的灰化部分和冻干部分的结果比较表明, 在灰化过程中仅硒有丢失。证明干灰化对于提高PIXE的灵敏度是很有效的。灰化材料的探测极限(微克/克, 湿重)为冻干材料的四方之一到五分之一。

在血清样品的PIXE分析中得到了比肾或牛肝样品更好的精密密度。液体血清靶更是如此, 对于给出轮廓清楚的峰的那些元素。标准差仅为3%~6%。其它样品标准差较差的主要原因是把毫克或低于毫克量级的样品粉末混匀很困难。PIXE和INAA的结果是很一致的。钾、钙和铜等元素, 用INAA只能得到上限。因此, 并不清楚血清中钾的PIXE结果是否也太低。考虑到液体靶得到的钾浓度接近于标准人161微克/克的血浆钾水平, 前者大概是合理的。

当用PIXE分析时, 是什么原因使得某些样品中的钾和铷浓度降低尚不清楚。从PIXE和INAA对于其它元素得到的结果来看, 可以得到明确的结论, PIXE的准确度在10%以内。

分析了几例肿瘤患者的组织切片。有时观察到了同一器官的肿瘤组织切片和正常组织切片的痕量元素浓度间的实质差别。表2中的数据证明了这点, 表中的结果是从显示肾细胞癌的两只肾得到的。测定了各

表2 两只肾的组织切片中各元素对锌的浓度比值

| 元 素 比 | 样 品 77~3853 | | 样 品 78~9631 | |
|-------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| | 正 常 组 织 | 肿 瘤 组 织 | 正 常 组 织 | 肿 瘤 组 织 |
| 钾/锌 | 1.6±0.2 | 62±10 | 5.8±0.8 | 53±16 |
| 钙/锌 | 1.8±0.1 | 3.1±0.1 | 6.2±0.4 | 6.2±1.2 |
| 锰/锌 | 0.0060±0.0003 | 0.019±0.002 | 0.023±0.006 | 0.038±0.014 |
| 铁/锌 | 0.67±0.04 | 5.9±1.0 | 1.53±0.09 | 34±1 |
| 铜/锌 | 0.039±0.002 | 0.028±0.011 | 0.095±0.009 | 0.11±0.02 |
| 硒/锌 | 0.008±0.001 | <0.01 | 0.021±0.003 | 0.017±0.003 |
| 溴/锌 | 0.034±0.006 | 0.35±0.01 | 0.15±0.01 | 0.49±0.06 |
| 铷/锌 | <0.006 | 0.118±0.005 | <0.016 | 0.15±0.02 |
| 钬/锌 | 0.39±0.02 | <0.16 | 0.65±0.03 | <0.2 |
| 铅/锌 | <0.006 | <0.014 | <0.012 | <0.023 |

元素对锌的浓度比值。选择锌做为参考元素, 是因为锌总是以足够大的量存在的, 它的 $K\alpha$ 峰在PIXE谱中显示得很清楚。

恶性肿瘤组织切片中的镉浓度明显降低。从表2中的数据还可以看出, 肿瘤组织切片与正常组织切片相

比, 钾/锌、铁/锌、溴/锌和铷/锌的比值显著增加。为了阐明为什么在某些肿瘤患者中有些比值有非常显著的变化而在另一些肿瘤病人中却不是这样, 需要做更多的工作。

(赵启仁译 章仲侯审校)