

第五讲 穆斯堡尔效应及其在生物医学中的应用

张秀芳

(清华大学生物科学与技术系,生物膜与膜生物工程国家重点实验室,北京 100084)

简要介绍了穆斯堡尔效应及穆斯堡尔谱仪的基本原理,对其在生物医学领域中的应用及进展,包括生物大分子的结构与功能,疾病的诊断与治疗效果的评价,无副作用的治疗癌症的新方法以及在环境保护,植物,微生物等方面的研究进行了讨论。

一、穆斯堡尔效应及穆斯堡尔谱仪的基本原理

1958年原联邦德国青年物理学家 R. L. 穆斯堡尔在实验中意外地发现了一种新的效应,它就是以后被广泛应用的穆斯堡尔效应。由于这一发现,他荣获 1961 年诺贝尔物理学奖。这一效应的原理可描述如下。

如图 1(a) 所示,静止的自由核发射 γ 光子时,根据系统的动量和能量守恒,经计算可得,核所发射的 γ 光子的能量将为 $E_{\gamma} = E_0 - E_R$, E_0 为核跃迁所涉及的两能级差, $E_R = E_0^2 / (2mc^2)$ 为核发射 γ 光子时的反冲能量损失, m 为核的质量, c 为光速,故自由核发射的 γ 光子能量 E_{γ} 将低于核跃迁能级差 E_0 。类似地计算

可知, γ 光子的能量 E_{γ} 必须等于 $E_0 + E_R$ 才有可能为自由核所吸收,因此,在静止自由核的情况下,发射核发出的 γ 光子能量与吸收核可能吸收的 γ 光子能量差为 $2E_R$, 远大于 γ 谱线宽度,因此不可能产生共振吸收。处于固体中的放射性核则不同,如图 1(b) 所示,它受周围原子的束缚,不能自由地运动。理论计算表明,此时核无反冲发射 γ 光子的几率为 $f = \exp(-k^2 \langle x^2 \rangle)$, k 为发射的 γ 光子的波矢, $\langle x^2 \rangle$ 为发射核在观察方向上的均方振幅,也就是说,在固体中放射性核所发射的 γ 光子中,有 f 部分的能量严格等于 E_0 , 类似地,处于固体中的稳定核有一定的几率无反冲吸收同种核所发射的 γ 光子。这样,发射谱线和吸收谱线重叠,有较大的几率产生共振吸收,这就是穆斯堡尔效应的基本原理。 f 因子又称穆斯堡尔因子。

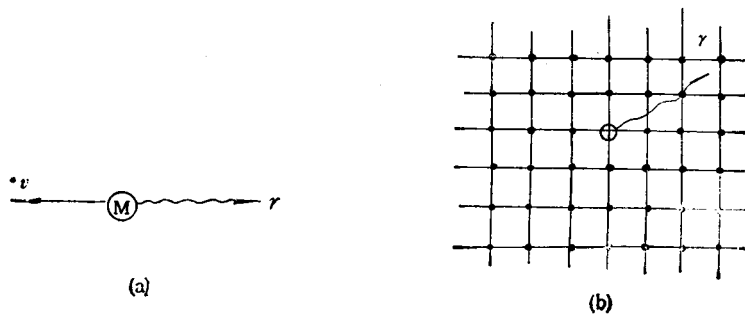


图 1 固体中的原子核与自由核发射 γ 光子的比较

(a) 自由核; (b) 固体

穆斯堡尔谱仪是测量穆斯堡尔效应的设备。图2是透射式谱仪原理示意图。S为放射源,它们是将 ^{57}Co , ^{119}Sn , ^{125}I 等放射性核(称为穆斯堡尔核)扩散进Pa,Rh或不锈钢等金属基质中而制成,具有较大的无反冲分数。当源中处于高能的激发态能级 E_g^S 上的放射性核跃迁到稳定的基态能级 E_g^S 时就发射出 γ 光子。A为吸收体,一般情况下它就是所要研究的样品,该样品含有与放射源相同的穆斯堡尔核,只不过吸收体中的穆斯堡尔核处于稳定的基态能级 E_g^A 上,当有能量合适的 γ 光子入射到吸收体时,其中的穆斯堡尔核就有一定的几率吸收入射 γ 光子,由基态能级 E_g^A 跃迁到激发态能级 E_g^A 上,D为 γ 光子探测器。放射源S往返地以一定的速度波形运动(常见的速度波形为三角

波或锯齿波,即源S作等加速运动),其无反冲发射的 γ 光子的能量将因源相对吸收体运动的多普勒效应而改变 $E_D = (v/c) \times E_0 \cos\theta$ (θ 为 γ 射线传播方向与源运动方向间的夹角,为 0° 或 180°),由于速度 v 在一定范围内变化,所以此时源发射的 γ 光子的能量是在 E_0 附近的一个小范围内连续变化。这样的 γ 光子束入射到吸收体上时,相当于对吸收体核能级进行扫描。凡能量与吸收体中相关核能级差完全相等的 γ 光子,就有一定的几率被无反冲地吸收,从而到达探测器D的具有这种能量的 γ 光子数相应减少。以速度 v 为自变量,探测器D接收到的 γ 光子数N为函数的图形就是穆斯堡尔吸收谱(见图2)。

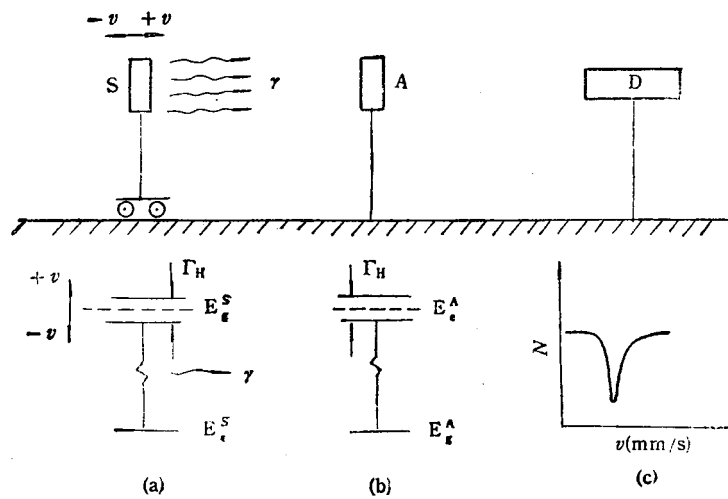


图2 穆斯堡尔透射式谱仪原理示意图

(a) 放射源(它相对吸收体运动); (b) 吸收体及核的能级结构; (c) 探测器及穆斯堡尔吸收谱

吸收体核的能级结构决定于该核周围的化学环境(包括壳层电子,配位体的种类,位置和数量等)与它之间的电磁相互作用,由穆斯堡尔谱可以得到这些电磁相互作用的有关信息。反映吸收体核与其化学环境间电磁相互作用的主要穆斯堡尔参量是:同质异能移 δ ,四极劈裂 Δ 和磁超精细场 H_{hf} ,它们分别为核电荷与其环境间的库仑相互作用,电四极相互作用及磁偶极相互作用大小的量度,此外,谱线宽度 Γ ,

无反冲分数 f 等也是重要的谱参量。

穆斯堡尔谱的显著特点是具有很窄的线宽,能量分辨率很高,例如,常用的 ^{57}Fe 的14.4 keV的 γ 跃迁,自然线宽 Γ_H 在 10^{-8}eV 的量级,能量分辨率高达 10^{-11} 的量级。因而,人们能够用穆斯堡尔谱在实验上验证物理学中的重力红移现象。由于核与其化学环境间的超精细相互作用大小与谱线宽度在相同量级或更小,因此穆斯堡尔谱是研究核与其化学环境间的超精细

相互作用及吸收体物质微观结构的强有力的手段。另外，一种化合物往往具有其特有的谱参量，因此穆斯堡尔谱可以作为“指纹技术”，用来鉴别吸收体中的化合物及它们的相对含量，成为一种特别灵敏的分析手段。穆斯堡尔效应的另一个特点是高选择性。一种穆斯堡尔核发射的 γ 光子只可能被同种核所吸收，因此样品中不含穆斯堡尔核的杂质对测量的结果影响极小。

穆斯堡尔效应已广泛应用于物理学、化学、生物学、物理冶金学、地质学、考古学、材料科学等许多学科的研究，成为波谱学家族中的一个重要成员^[1-3]。

二、穆斯堡尔效应在生物医学中的应用

自60年代初用穆斯堡尔谱研究氯化血红素起，至今从生物大分子到人体组织或器官的许多生物系统已用穆斯堡尔谱进行了研究。穆斯堡尔谱学已成为生命科学研究中的重要手段之一。

1. 生物大分子结构与功能的研究

生物大分子结构与功能的研究是近代分子生物学研究的最活跃的领域之一。利用穆斯堡尔效应对血红蛋白、铁-硫蛋白、铁传递蛋白、铁贮存蛋白及生物化学反应中的催化剂——酶等生物大分子的研究已达到相当高的水平^[2]。

为了阐明某些铁蛋白的交换耦合的Fe-X-Fe模拟化合物的电子结构，两个金属原子的自旋态以及交换耦合常数等，Adler等结合实验研究进行了分子轨道计算^[4]。结果表明，对阴离子 $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{SR})_4]^{2-}$ (R代表H, CH₃等)，自旋密度明显地移位到两铁原子间搭桥的硫原子和端部的硫上，而在 $[\text{Fe}_2\text{OCl}_6]^{2-}$ 阴离子中，自旋密度几乎完全定域在两个铁原子上，计算得到的穆斯堡尔参量，如四极劈裂等与实验结果十分相近。

铁蛋白是动物、植物和细菌中的贮铁物质，它由一个蛋白质壳(由24个亚基组成)和一个三价铁羟氧化物形成的矿物核组成，高于某个

临界温度，该蛋白的穆斯堡尔谱由一个窄的和—个增宽的吸收谱组成，可用Fe核的相关扩散运动来解释，这反映了铁核所系于的蛋白质分子的运动。在90—238K测量伴刀豆球蛋白A(是一种糖蛋白)溶液⁵⁷Co的穆斯堡尔发射谱，确定了在236K时带糖的蛋白质分子的集体运动的均方振幅 $\langle x^2 \rangle$ 为0.06 Å²，而不带糖的蛋白分子为0.12 Å²。穆斯堡尔谱学不仅能研究含铁蛋白质的结构动力学性质，而且也能研究不含铁但可以结合⁵⁷Fe, ⁵⁷Co或其他穆斯堡尔核的蛋白质和DNA分子的结构动力学性质^[5]。

细菌视紫质(bR)是一种膜束缚的蛋白，在活性的紫色形态它作为光驱动质子泵，酸化或去离子作用可使其变为无活性的蓝色形态，而蓝色形态又可以通过加阳离子和增加pH值而恢复其活性。现在还不清楚是通过膜电位与蛋白质的非特异相互作用，还是通过色素本身最近邻特异相互作用简单地由阳离子影响其功能活性，用⁵⁷Fe重新活化的细菌视紫质，可用穆斯堡尔谱研究膜束缚蛋白的动力学性质。研究结果显示，铁很可能键合到脂质的磷酸基团上。在一些情况下可能结扎到蛋白质部分的天冬氨酸或谷氨酸残基的羟基上。由穆斯堡尔谱得到Fe的均方位移 $\langle x^2 \rangle$ 的数据，发现它与温度有关，表明含脂和蛋白质的膜，其动力学性质对温度很敏感^[6]。

2. 医学研究与可能的应用

最近十几年来穆斯堡尔谱学在这一领域的应用有了较大的发展，引起越来越多的医学物理学、生物物理学、生物化学等许多领域的专家们的广泛关注。

(1) 疾病的诊断，治疗效果的评价及其他临床医学方面的研究

因为穆斯堡尔谱学可作为“指纹技术”，能够容易地和无损地鉴别含穆斯堡尔核的各种不同的化合物，且灵敏度极高，所以我们可以用它作为一种灵敏的诊断手段，检测正常人及病人组织或器官中含穆斯堡尔核的各种不同化合物的种类和数量。它为病理学研究提供直接证

据,也可以比较治疗前后那些特征化合物的变化,以评价某种治疗方法的效果。它也可以用来研究环境因素,如电磁辐射等对人体的影响。

穆斯堡尔谱可以为某些与血液有关的疾病的诊断治疗提供有价值的信息,例如对地中海贫血病,镰刀状细胞贫血病,疟疾等的研究^[7],因为那些疾病会导致红血球内血红蛋白中Fe核附近化学环境的改变,而穆斯堡尔谱能够很容易地检测到这些变化。对高原红细胞增多症的研究发现,除相应于正常的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的谱成分外,几乎在所有病人红细胞的穆斯堡尔谱中,还存在一种异常成分“C”,该成分的存在可能是病人红血球载氧功能差的原因^[8]。结合临床数据及圆二色光谱的研究结果,对经切脾治疗和用马利兰药物治疗的地中海贫血病人的血液进行了穆斯堡尔谱分析,表明切脾仅能增加外周血中红血球及血红蛋白的数量,从而部分缓解贫血症状,但未改善病人红血球的结构和功能,相反病人红血球结构及性能还恶化了。用马利兰药物治疗的重 β 地贫病人,不仅贫血症状得到部分缓解,而且能改善病人红血球的结构与功能。后者可能是更有前途的更根本的治疗措施^[9]。

铁元素在人体健康代谢过程中起着十分重要的作用,缺铁或铁过量均会导致疾病。铁过量或血色素沉着症是许多疾病的并发症,严重影响人们的健康,不进行有效治疗,将危及病人生命。在铁过量患者的脾、心脏、肺及肝等器官中出现了含铁血黄素,这是一种不溶的贮铁材料,由含铁的矿物核和不完整的多肽壳组成。穆斯堡尔谱结合电镜和电子衍射研究的结果表明,至少存在三种类型的含铁血黄素:一种是正常人和动物的某些器官中的铁血黄素,它类似于铁蛋白,但体积要小些,平均尺寸为5.81 nm,是非常有序的六方铁矿结构($5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$),其超顺磁转变温度约为25K;第二种是某些疾病引起的继发性铁过量的含铁血黄素,其超顺磁转变温度为63K,粒子尺寸与前者差不多,但具有不同的结构和较大的磁各向异性常数,实际上它是带缺陷的微晶化的针铁

矿($\alpha\text{-FeOOH}$);第三种是原发性铁过量含铁血黄素,其穆斯堡尔谱在 $T = 4.2\text{K}$ 时也无磁性分量,它类似于某些细菌铁蛋白。这些结果为铁过量疾病的诊断治疗提供了重要依据^[10]。最近对泰国 β 地贫/HbE复合病人脏器的穆斯堡尔谱研究表明,即使未曾输血,这种病人仍出现严重的铁过量症状。这是胃肠对铁吸收增加的结果,过量的铁以铁蛋白和含铁血黄素的形式沉淀^[11]。

X射线辐照过的人红细胞已用穆斯堡尔谱和电子顺磁共振进行了研究^[12]。发现X射线对脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白的作用明显不同:X射线照射后,脱氧血红蛋白直接形成高自旋三价铁化合物,而氧合血红蛋白将先后变为脱氧血红蛋白、高铁血红蛋白、血色原等,最后变为高自旋三价铁化合物。

(2) 治疗癌症的研究

目前被广泛采用的较有效的治疗癌症的方法是化疗和放射疗法,但二者都有很大的副作用。例如,通常的 ^{60}Co 放射疗法,病人受到的放射剂量约为100—10000rad,这样高剂量的 γ 辐射不仅杀伤肿瘤细胞,而且也杀伤正常组织细胞,为此,人们一直在寻找能具有同样的疗效,但没有副作用或副作用很小的治疗癌症的新方法,80年代末提出了用共振穆斯堡尔 γ 辐射治疗癌症的新概念。它是将含 ^{57}Fe 的药物 $^{57}\text{Fe}(\text{III})$ 加增光霉素引入肿瘤组织。这是一种扁平的环形分子,很容易插入细胞内部DNA碱基对间并牢牢地结合于该DNA分子。穆斯堡尔源 ^{57}Co 以某一固定的速度运动(该速度对应于 $^{57}\text{Fe}(\text{III})$ 加增光霉素的共振吸收谱极值处),它发射的 γ 射线照射在肿瘤细胞上,细胞内束缚于DNA分子上的处于基态的 ^{57}Fe 核吸收了14.4keV的 γ 光子跃迁到激发态,该激发态是不稳定的,在其退激过程中,由内转换产生大量的俄歇电子。这些电子能更有效地打断DNA双螺旋链,从而杀死肿瘤细胞,此外连锁的 ^{57}Fe 原子上的正电荷将电离近邻的原子,由于这簇带正电荷的原子间的库仑斥力将引起分子“爆炸”,该过程发生在DNA附近,无疑将导致多

重的 DNA 双螺旋的断裂。理论计算表明,得到相同疗效,该方法所用的剂量比通常的 ^{60}Co 放射疗法低五个数量级。表 1 列出了用该方法对人乳腺癌细胞系(原代细胞培养后的传代培养物) HTB26 处理的结果。很明显,共振穆斯堡尔 γ 辐照对肿瘤细胞的抑制效果是单用药物的四倍。对带肿瘤的 C3H 鼠进行了体内实验,结果同样是令人鼓舞的^[13]。针对增光霉素有毒性及无选择性,又选择了对人体无毒性且易在肿瘤组织附近富集的正铁血红素作为穆斯堡尔核的载体,对慢性骨髓性白血病病人的单核轻密度骨髓细胞(MNCs)进行了体外实验。初步结果表明,该方法可能成为有选择性且无副作用的治疗癌症的有效方法^[14]。

表 1 共振穆斯堡尔 γ 辐照对人乳腺癌细胞系的辐照效果

实验	增殖时间 (h)	相对于未治疗的增殖(%)		
		未治疗	仅用药物治疗	药物加穆斯堡尔辐照
1	192	100	79	32
2	193	100	71	24
3	168	100	82	0
4	168	100	67	17
5	144	100	88	25
6	120	100	92	33
7	120	100	100	20
		平均: 83	21	
		标准偏差: 11	10	

(3) 医药检验

穆斯堡尔谱已用于含铁药物的稳定性及药效的评价,在这一方面它所起的作用同其他的化学分析手段是类似的,只不过它具有更高的灵敏度和独特的选择性。有人利用穆斯堡尔谱及其他手段研究发现,在贮藏期间,含乳酸铁的药品中二价铁氧化物浓度减少,这将引起其活性的降低^[1]。

3. 环境保护,植物及微生物等方面的研究

对距钢铁厂不同距离的悬铃木属树皮上的绿斑进行了穆斯堡尔谱研究,发现这些绿斑中的铁化合物是空气污染物的沉淀,因为在空气污染中探测到的所有的铁化合物在这些绿斑中

均发现了,只不过浓度更高而已^[2]。对日本雪松树皮的类似的研究表明,所有的树皮样品的穆斯堡尔谱均由二套双峰及一套六线谱组成,分别对应顺磁的二价铁,顺磁的三价铁和磁性的三价铁化合物,并且所有市区的树皮的磁性分量均高于山区树皮的,而内皮样品的穆斯堡尔谱仅由二套双峰组成,从而认为树皮样品谱中的磁性分量是与人类活动的影响有关的^[16]。

对用含 ^{57}Fe 的培养液培养的稻科植物的研究^[2],对药用植物的研究^[3],得到了含铁肥料转变过程的动力学及不同的铁络合物在土壤中迁移过程的资料。

穆斯堡尔谱学的应用也存在一些局限性。例如,只有含穆斯堡尔核的生物医学样品才能够直接利用穆斯堡尔谱进行研究,而大量的生物医学样品是不含穆斯堡尔核的,不能直接用穆斯堡尔谱学方法进行研究,尽管如此,由以上的简单介绍我们不难看出,穆斯堡尔谱学不仅能在解决生物化学家、生物物理学家、生理学家、医学专家和环境保护专家们普遍关心的理论问题方面做出特殊的重要的贡献,而且在医学的临床诊断,疾病的治疗及其效果的评价,有关的医药食品工业,农业和环境保护等方面必将获得更广泛的应用,产生重大的社会效益和经济效益。

- [1] U. 贡泽尔著,徐英庭等译,穆斯堡尔谱学,科学出版社,(1979),1.
- [2] G.J. Long ed., Mossbauer Spectroscopy Applied to Inorganic Chemistry, Plenum, Vol.1, (1984), 339.
- [3] 夏元复、陈懿编著,穆斯堡尔谱学基础和应用,科学出版社,(1987),117.
- [4] J. Adler et al., *Hyperfine Interactions*, 42(1988), 869.

- 1) M. L. Alexandrov et al., Book of Abstracts, Int. Conf. Appl. Mossbauer Effect, Nanjing, (1991), No. 12. 15.
- 2) S Ambe, Book of Abstracts, Int. Conf. Appl. Mossbauer Effect, Nanjing, (1991), No. 12.08.
- 3) N. I. Kaletina et al., Book of Abstracts, Int. Conf. Appl. Mossbauer Effect, Nanjing, (1991), No. 12.32.

- [5] E. R. Bauminger et al., *Hyperfine Interactions*, **58** (1990), 2337.
- [6] F. Parak et al., *Hyperfine Interactions*, **58**(1990), 2381.
- [7] E. R. Bauminger and S. Ofer, Proc. Int. Conf. Appl. Mossbauer Effect, Indian National Science Academy, New Delhi, (1982), 61.
- [8] Zhang Xiufang et al., *Hyperfine Interactions*, **58**(1990), 2413.
- [9] Zhang Xiufang et al., *Hyperfine Interactions*, **71** (1992), 1251.
- [10] D.P.E. Dickson et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **957**(1988), 81.
- [11] T. G. St. Pierre et al., *Hyperfine Interactions*, **71**(1992), 1279.
- [12] A. Chevalier et al., *Radiation Research*, **94** (1983), 51.
- [13] R.L. Mills et al., *Nature*, **336** (1988), 787.
- [14] I. Ortalli et al., *IL Nuovo Cimento*, **14 D-4**, (1992), 351.
- [15] Y. Hsia et al., *Hyperfine Interactions*, **42**(1988), 901.
- [16] M. Matsuo et al., *Hyperfine Interactions*, **71**(1992), 1255.

'92 德 布 罗 意 年

沈 惠 川

(中国科学技术大学基础物理中心, 合肥 230026)

1992年8月15日, 是伟大的思想家和物理学家路易·德布罗意 (Louis de Broglie, 1892—1987) 100周年诞辰。在世界各地所举行的各种形式的纪念活动中, 最重要的和最引人注目无疑应当首推以法国科学院和德布罗意基金委员会为中心的学术举措。他们的学术举措主要有以下几个方面:

一、 会 议

1. 1992年5月15日至20日, 由德布罗意基金委员会主持召开了名为“量子物理: 保持理性”的国际会议, 该会议共有专题报告13个。

2. 1992年6月16日至17日, 由法国科学院主办、法国国家科学研究中心和德布罗意基金委员会等组织协办的国际会议: “物质波的发现”。该会议共有专题报告11个。德布罗意基金委员会主席洛切克 (G. Lochak) 在会上作了题为《德布罗意怎样做物理学?》的学术报告。

3. 1992年10月3日, 由德布罗意基金委员会等组织联合举办的国际会议: 《量子技术》。该会议共有五个专题报告。洛切克在会议上作了题为《德布罗意、基础物理学和技术》的学术报告。

二、 书

1. 重印了德布罗意1924年的《博士论文》(Recherches sur la Théorie des Quanta)。重印的《博士论文》共142页。其中首先收录了德布罗意1923年在《科学院通报》(CRAS)第177卷第507页、第548页和第630页上发表的文章《波和量子》、《光量子、衍射和干涉》和《量子、气体运动论和费马 (Fermat) 原理》; 接着收录了由四位论文评审人佩兰 (J. Perrin)、嘉当 (E. -J. Cartan)、莫吉安 (C. Mauguin) 和朗之万 (P. Langevin) 签名的评审报告; 还收录了爱因斯坦1924年12月16日为评论《博士论文》致朗之万的信 (手迹); 最后收录了德布罗意1973年在《科学院通报》第277B卷第71页上发表的题为《论量子力学基本思想的实在性》的文章。

2. 重印了德布罗意1956年所写的书《微观物理学的新远景》(356页)。当年, 此书是由阿耳宾-密切耳公司出版的。1992年新印的书改由弗拉马里翁公司出版, 为64开本。

3. 德布罗意基金委员会主席洛切克为纪念德布罗意100周年诞辰所著的新书《路易·德布罗意: 科学亲王》于1992年由弗拉马里翁公