

核医学发展道路的探讨

同济医科大学 (武汉, 430030) 叶维新

摘要:以促进核医学重大发展的重要事件作为标志,将核医学发展历史划分为三个发展阶段,即学科萌芽阶段、学科奠基阶段及学科形成阶段。根据核医学发展的历史规律,阐述了核医学今后发展至关紧要的三个问题,即重视基础性研究、重视新技术开发和新理论创立、重视专业人才的培养。

关键词:核医学 发展道路

1895年,伦琴(Röntgen)发现X射线,从而揭开了人类认识及利用射线的历史序幕。贝可勒尔(Becquerel)及居里(Curie)等相继发现放射性核素及核射线,为人类认识和利用放射性核素及核射线奠定了基础。如果以此作为核医学诞生起点的话,则在今天,回顾及总结核医学百年来发展的历史经验,探讨今后发展的道路,无疑具有重要的意义。

1 核医学的昨天

纵观核医学发展的历程,如果以能促进核医学发展的重要事件作为划分发展的重要标志和重要依据,核医学大体上经历了三个发展阶段。

1.1 学科萌芽阶段

约从19世纪末到20世纪40年代。经伦琴、贝可勒尔、居里等先驱者们相继发现放射现象及天然放射性核素为主要标志,揭开了核医学发展的历史篇章。在约半个世纪的发展过程中,不仅继续发现了大批放射性核素,阐明了核射线的本质及其作用规律,并在物理学、化学、特别在生命科学领域里,进行大量探索性的应用研究,累积了珍贵的基础资料,为核医学的萌芽播下了历史性种子。

1.2 学科奠基阶段

约从40年代到60年代,它以核反应堆及加速器研制成功而能大量生产人工放射性核素为主要标志。在本阶段里,由于多种适于

生物机体使用的人工放射性核素的生产,核素标记技术的发展,核素标记物在质与量方面的迅速提高,加上各种核仪器相继研制成功,极大地促进了核素示踪技术在生命科学各领域中的广泛应用。放射免疫分析技术的创立,促进了各类体外放射分析技术的发展,推动了生物活性物质的超微量检测及其在生命科学中的广泛应用;Anger型闪烁照相机的研制成功,标志着核素功能显像技术的建立及发展,所有这些成就,为核医学的形成奠定了重要基础。

1.3 学科形成阶段

约从70年代至今。它以核医学成为一个得到全世界所公认的独立学科为主要标志,具体表现在:核医学的学科体系已经形成,它由核医学基础、核医学技术及系统核医学三个部分组成;核医学的学科内容在质与量两个方面都有显著发展,业已形成实验核医学与临床核医学两个分支学科,正在形成心脏核医学、脑核医学、甲状腺核医学以及分子核医学等新的分支学科。可以预见,今后将会发展得更快。

2 核医学的今天

在相关学科的支持及合作下,当今的核医学发展十分迅速,新一代的SPECT业已成为临床核医学在诊断上的主要仪器;PET正以高速度进入临床实用;在高性能计算机

的支持下, β 及 γ 闪烁计数器的性能更趋完善; GCMS 联用仪的改进, 为促进稳定核素的应用创造了条件; 各类核仪器的改进, 为核医学的实验研究及临床应用提供了有力的工具。新的放射性核素的生产、核素标记技术的完善、新的核素标记物及放射性药物的大量出现, 为应用领域的扩大及深入提供了物质基础。例如, 在杂交瘤技术的帮助下, 各类单克隆抗体相继问世, 为放射免疫分析、放射免疫显像及放射免疫治疗开辟了广阔应用前景。借助基因工程技术, 对抗体分子, 乃至对蛋白质分子的进一步改造, 不仅提高了放射免疫分析的质量及应用领域, 使放射免疫显像技术日趋成熟, 同时, 也使放射免疫治疗面临的异源性及其特异性大为改观, 使特异性诊断及选择性治疗的愿望有实现的可能。在受体的结构与功能相继得到阐明的当今, 同样也促进了放射受体分析, 放射受体显像的发展, 开始了放射受体治疗的探索。分子生物学技术与核医学技术相结合而形成的分子核医学技术, 它不仅促进了分子核医学的形成过程, 还将极大地扩展核医学的学科领域, 成为当今核医学发展的重要方向和热点。

核医学的基础性研究推动了临床核医学的迅速发展, 脑核医学已被公认是当今核医学的重要前沿领域之一, 应用 PET 及发射正电子的放射性药物, 不仅在脑的神经性疾病可提供重要的诊断依据, 更重要的是它还可对精神性疾病, 乃至人的思维活动, 提供脑内物质代谢变化的可靠信息。心脏核医学的成就已获得公认, 在冠心病的早期诊断及鉴别诊断上、在心肌细胞活力判断上、在冠状动脉搭桥手术适应症的选择上等等, 具有独特的优势, 成为临床心脏病学中不可缺少的方法。肿瘤核医学仍是当今的焦点之一, 在肿瘤学基础研究的支持下, 肿瘤核医学的努力目标主要集中在早期的特异性诊断和选择性的内照射治疗。目前, 这些方面都取得了长足的进展。

3 核医学的明天

根据核医学的形成及发展实践, 核医学是应用核技术研究医学理论与实践的综合性边缘学科, 主要任务是应用核医学技术来探索生命现象的本质和客观规律, 揭示疾病发生、发展和归转的机理, 为疾病的诊断、治疗及预防提供依据及手段。尽管各国发展核医学的具体道路不尽相同, 但是, 科学技术是第一生产力, 推动科学发展的关键因素, 总结起来不外以下三条: 一是重视基础性研究; 二是重视新技术的开发和新理论的创立; 三是重视专业人才的培养。

3.1 重视基础性研究

核医学是医学的一个分支, 属于应用科学范畴, 是一门综合性很强的边缘科学, 强调它的应用性研究无疑是必要的。但是, 如果忽视基础性研究, 则是错误的, 根深才能叶茂。纵观核医学的发展历史不难发现, 核医学的每个重大发展, 都来源于基础性研究, 例如, 核反应堆及加速器的研制成功, 促进了人工放射性核素的生产与应用; 杂交瘤技术的创立, 为研制单克隆抗体创造了前提; 基因工程技术的发展, 为获得更特异、更灵敏的核素标记物开拓了前景及来源; PET 的出现, 使临床的功能显像技术更具特色, 使人们有可能认识思维现象的物质代谢基础。核医学作为一门边缘学科, 如果没有高质量的基础性研究作为基础及前导, 核医学的发展是困难的。从发展战略角度看, 重视基础性研究, 是具有远见的。回顾我国核医学的现状, 临床应用性研究较多, 基础性研究较少, 开创性研究更少。这种状况, 只能尾随先进, 难有赶超。为了从根本上改变这种状态, 我呼吁: 大家都来重视基础性研究的重要性; 我建议: 有条件的核医学单位, 与有关部门协同合作, 尽量承担基础性研究的重任, 为推动及引导我国核医学发展作出贡献; 我希望: 作为发展战略及政策导向, 国家在财力许可条件下, 积极支持及

鼓励基础性研究项目。

3.2 重视新技术的开发及新理论的创立

自然科学的发展史一再证明:一项关键性的技术的突破或一项新理论的创立,必将带动相关学科的迅速发展。原子理论的创立及原子核技术的突破,使人类进入了“原子时代”。当今,分子生物技术的进步,它涉及生命科学的所有领域,被喻为进入了“分子时代”。当分子生物技术与核医学技术结合形成分子核医学技术之后,有理由预期,它将在分子水平上研究并解释核医学所面临的问题,必将大大促进核医学在质与量方面的显著变化。现以免疫学技术与核医学技术和分子生物技术的结合为例:自从杂交瘤技术诞生,单克隆抗体的研制成为现实以来,它已使传统的放射免疫分析技术在质量上得到明显提高,放射免疫显像技术已逐步过渡到临床实用阶段,而作为选择性内照射治疗构想的放射免疫治疗,更成为人们关注的热点之一。然而,实践表明,鼠源性单克隆抗体无法避免人抗鼠抗体(HAMA)的产生,而大分子量的抗体分子在体内的生物学行为,并不完全符合显像及治疗的目的,尽管一些学者对鼠源性单克隆抗体进行不少改造,例如酶切后片段、双特异功能单克隆抗体等,但均未能获得预期的效果。分子生物技术的发展,促使人们把希望寄托在基因工程抗体上,首先出现的是人-鼠嵌合抗体,它将鼠抗体V区与人抗体C区嵌合起来,使之既具有鼠抗体V区的抗原特异性,同时又具有人抗体C区的性能。按照这一思路,就可按需进行适当的组合,得到既降低了异源性而又具有双重功能的嵌合抗体。进一步的改造则是将鼠抗体分子中的超变区(或称互补决定区,CDRs)嵌合到人抗体分子中,形成重构型抗体,这类抗体的异源性更小,可被纳入人体独特型-抗独特型网络中去而不被发现,这为消除抗体的异源性获得重大突破,在此基础上,再利用人工合成DNA技术,按照需要,先合成CDRs基因,然

后与人抗体C区连接起来,实践证明,采用移植特异性CDRs于人抗体分子的设想是可行的,它为制备新型基因工程抗体开辟了广阔前景。在弄清蛋白质分子结构与功能关系的基础上,还可通过计算机设计出具有预期功能的序列,将 V_H 与 V_L 用连接肽连接起来,组成单链 F_V 片段($S_C F_V$),然后将这些片段的基因克隆到高效表面表达载体中,就可获得大量的 $S_C F_V$,这类抗体的特点是:它具有完整抗体分子的特异性及亲和力;基本上消除了异源性问题; $S_C F_V$ 的分子量明显小于完整的抗体分子,从而改善了它在机体内的生物学行为。这些重大改造,基本上满足了放射免疫分析、放射免疫显像及放射免疫治疗对抗体的要求。可以预期,借助于分子生物技术对抗体的改造,这三类技术将会得到迅速的发展。

在受体及其他生物活性物质方面获得的进展,同样引人注目,自重组DNA技术建立以来,人们已能对任何一种受体及其亚型,从cDNA入手获得它的一级结构,再通过基因工程技术,进而对受体片段进行结构-功能关系的研究,从而大大丰富了对受体的认识,放射受体分析,放射受体显像,使人们能够在分子水平上解释配体与受体间的相互关系,为探讨精神病的发病机理、诊疗方案的拟定提供依据;通过对脑化学的认识,为人们认识心理及思维活动的物质基础提供分析的依据。

以上事例生动说明:新技术的开发和新理论的创立,对核医学的发展起到了巨大的推动作用。为此,重视新技术的开发和新理论的创立是十分重要的环节。

3.3 重视高素质专业人才的培养

纵观我国核医学的发展过程,如果以50年代的原有基础作为起点的话,三十多年来,应当说进步是很快的,特别是改革开放以来的十余年中,我们达到了国外需要数十年才能实现的水平。在老一辈核医学专家的带领下,一大批中青年正在茁壮成长,在全国性学

术会议及刊物上,中青年们正在扮演主角。这是十分可喜的现象,表明核医学事业后继有人。然而,环顾世界各国核医学发展现状及人才梯队时不难发现,差距仍然很大。我个人认为,制约我国核医学事业迅速发展的关键性因素,从整体水平看,是核医学专业人员的专业素质远不能适应客观需要,而这种差距主要表现在核医学的基础相对薄弱、知识面相对较窄,在不同程度上既妨碍了现有设备潜力的发挥,更制约了在核医学前沿领域的深入探讨,由此表现出临床应用性研究较多,基础性研究较少,而独创性研究更少的现状。从长远看,这是不利于医学发展的。它只能尾随先进,难有赶超。因此,应该不断增强积极培养高素质专业人才是加快发展我国核医学的关键的战略意识,只有解决好这一环节,才能变被动为主动,才能活化其他环节。其次,培养高素质专业人才是指群体而言,而不是

指个体,既要有帅才,也要有将才,是指整体的素质。这就需要根据不同的对象采用不同的方法,来达到预期的目标及水平。

我认为,不论对于哪一层的专业人员,接受继续教育都是必要的。为了推动继续教育工作,我建议:在专业学术刊物中开辟继续教育的专栏,有计划、有系统地介绍核医学的基础知识和前沿动向;为了支持核医学的基础性研究,希望能在财力许可的条件下,增加投入及倾斜度,让更多的专业人员在探索实践中得到成长;全国及地方学会,是推动继续教育的合适机构,希望在组织及安排学术活动中,能起到继续教育的作用。

回顾核医学发展的轨迹,抽提出某些有益的规律性东西,对启示今后的发展,无疑是重要和有意义的。

(收稿日期:1995-01-27)



伦琴简历

- | | | | |
|-------------|----------------------------|-------------|--|
| 1845年3月27日: | 出生于德国莱茵州列乃普城普士特街247号 | | 的论文,因不详其性质,称作“X射线” |
| 1848年5月: | 迁居荷兰 | 1896年1月4日: | X线照片在柏林物理学会50周年纪念会上第一次展出 |
| 1868年8月: | 以机械工程师名义毕业于瑞士苏黎世技术学校 | 1月5日: | 《维也纳日报》作发现X射线的第一次报道 |
| 1869年6月: | 获苏黎世大学哲学博士学位,就任物理学教授孔德助手职务 | 1月13日: | 为德皇威廉二世作表演,获得勋章 |
| 1872年: | 在荷兰老家与Ludwig结婚 | 1月23日: | 在维尔茨堡大学物理系为物理医学会作有关X射线发现的报告。X射线被命名为伦琴线 |
| 1879年4月: | 就任济森市大学物理学教授 | 3月3日: | 获维尔茨堡大学名誉医学博士学位 |
| 1888年: | 就任维尔茨堡市麦米伦大学物理学教授 | 1901年: | 获诺贝尔奖金,转赠维尔茨堡大学改善设备 |
| 1894年6月: | 就任维尔茨堡大学校长 | 1923年2月10日: | 在慕尼黑辞世,享年78岁 |
| 1895年11月8日: | 第一次发现“一种新射线”现象 | | |
| 12月28日: | 向维尔茨堡市物理学会交《一种新射线——初步报告》 | | |

注:①伦琴一生所得荣誉达一百多项,在此不一一例举。

②1951年,伦琴出生州州长为纪念伦琴教授的丰功伟绩设立金质像奖,每年一次授予对X射线应用发展有贡献的科学家。

(转摘自《中华放射学杂志》1995年第6期)