

7. 植入式、便携式人工肾

渡边俊文等提出应用血液过滤器植入体内,口服补充液,滤过液引流结肠的植入式人工肾的设计。已进行了动物实验,存活90小时。1984年他又提出植入式人工肾与口服吸附剂相结合的新的模式。动物实验表明,这种模式较单纯依赖结肠再吸附更有效。

便携式人工肾最早由Kolff提出,并在临床加以应用。这类人工肾在日本发展较快,阿岸铁三等采用了背心式便携人工肾。近年又有人研制成WAK-Ⅱ型可移动式人工肾,总重量不到7.5kg,患者可以携带它外出旅行,可在野外进行透析。各种便携式人工肾仍是近期发展的重要方向之一。

参 考 文 献

1. Funck-Brentano J L. Proceedings of the Fifth International Symposium on Hemoperfusion and Artificial Organs, P1, China Academic Publishers, 1985
2. Gu Hanqing...Ibidem 1985; 9:443
3. Li X F...Makromol Chem 1986;187: 367
4. Haas T...Artificial Organs 1985; 9: 164
5. Man N K...Ibidem 1985; 9: 150
6. Yao K D...Preprints for 30th IUPAC International Symposim of Micromolecules, Netherlands, 1985
7. Gu Hanqing...Preprints for the XI-Ith ESAO Annual Congress, Athens Greece, 1985

8. Gu Hanqing...Preprints for the Sixth International Symposium on Hemoperfusion and Blood Detoxification, Mexico, 1985
9. Albertini B Von. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1984; 15: 227
10. Dutta A...Chem Eng Commum 1982; 16: 361
11. Nakao...Journal of Chemical Engineering of Japan 1982; 3: 200
12. Nakao...Ibidem 1982; 6: 463
13. Kramer P...Trans Am Soc Artif Intern Organs 1982; 28: 28
14. 王绍亭...化工进展1985; 4: 23
15. 大前博志...肾と透析1983; 5: 579
16. 顾汉卿...全国特种高分子学术会议预印集, 1984.
17. 酒井清孝...人工脏器 1984; 3: 766
18. 江良和雄...人工脏器 1985; 1: 131
19. 酒井清孝...化学工学 1983; 9: 158
20. 顾汉卿...医疗器械 1983; 4: 12
21. 顾汉卿...医疗器械 1985; 2: 15
22. 顾汉卿...医疗器械 1986; 1: 18
23. 陆荣珠...医疗器械 1985; 4: 13
24. 酒井纠. 化学工学 1981; 3: 141
25. 今井了...肾と透析 1986; 3: 430
26. 酒井清孝...化学工学 1983; 3: 263
27. 竹沢真吾...人工脏器 1986; 3: 1346
28. 汤本惠视...化学工学论文集1983; 3: 327
29. 山崎仪弘...人工脏器 1986; 3: 1194
30. Man N K...Proceeding of the Fifth International Symposium on Hemoperfusion and Artificial Organs P255, China Academic Publishers 1985
31. Chang T M S. Ibidem 1985; 9:12

## 日本生物磁学

Kotani M等

### 一、引言

对生物体内产生的生物磁场的研究称为“生物磁学”。

生物磁场是由生物电流或体内磁性物质产生的。例如心脏、臂、大脑发出的磁场就是由体内电流流动产生的。当神经或肌肉兴

奋时,就会产生这些动作电流(action Current);另一方面,一些特殊的磁性物质不自觉地吸入肺脏,或随着食物进入胃、肠器官并沉积在里面时,当这些磁性物质被地磁场或者其它外界磁场磁化后,它们就会变成小的磁石留在体内,因而也会在体外产

生磁场。

肺脏产生的磁场最强，其场强是 $10^{-9}T$ （泰斯拉），相当于千分之十的地磁场。心脏和大脑产生的磁场比较小。虽然，传统的磁通量选通型磁力仪完全可以测到如此小的磁场，但用超导技术制造的磁力仪灵敏度更高。这种磁力仪称“超导量子干涉仪（Superconducting Quantum Intrence device）”，其英文缩写为“SQUID”，是利用超导状态下的卓普逊效应（Joseplon Et-tect）工作的。

然而，在城市的高磁场噪声和地磁中测量微弱的生物磁场是极端困难的。引起磁场噪声的主要原因是：

（1）一些由铁磁材料构成的大型物体，例如火车、汽车、电梯等在地磁场中运动产

生的磁场干扰；

（2）城市居民区使用的一些电气装置等也会产生磁场干扰。

图1表明：城市磁场噪声强度可达 $10^{-7}T$ ，其它地方是 $10^{-9}T$ 。图2表示超导量子干涉仪SQUID的检测部分。目前有两种方法可以克服上述磁场干扰。一种方法是在有磁屏蔽的房间内进行测量。另一种方法称“消除法”，采用两个串联在一起而相反取向的磁性耦合线圈，其接法如图3所示。这种方法不需屏蔽房间，所以很经济。由于离开场源一定距离的磁场，例如地磁场，被看成是平行的，因而它们在上述的两个线圈内的感应信号相互抵消了，只有十分接近的病人所散射出来的磁场才能在两个线圈中被测量出来。

受超导量子干涉仪的发展和新的生物磁

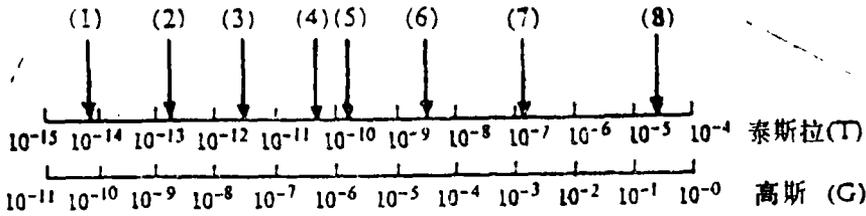


图1 磁场强度的比较

- (1) 超导量子干涉磁力计灵敏度
- (2) 脑
- (3) 臂
- (4) 心脏
- (5) 饱和式磁力针
- (6) 城市噪声
- (7) 城市噪声
- (8) 地磁场

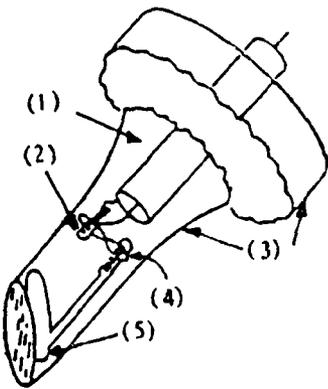


图2 超导量子干涉仪SQUID的检测部分。

- (1) 液体氮
- (2) 耦合线圈
- (3) 真空容器
- (4) SQUID
- (5) 检出线圈

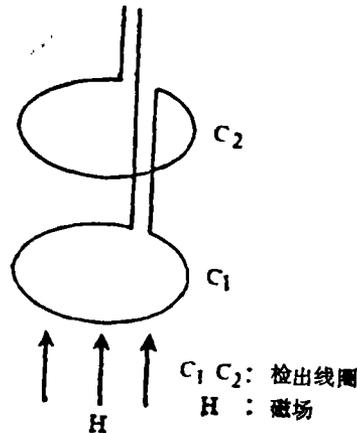


图3 使用不同探头的磁通检出线圈

学理论的鼓舞,早在1980年初,日本很多研究人员就已在他们自己的一些特殊研究领域,诸如对心脏、大脑、肌肉、肺脏研究工作中,开始应用了生物磁学方法。

本文分别对心磁图、神经磁学、眼磁图、肺磁图、细胞游动磁场测量等工作进行了评述。

## 二、心磁图——MCG (Magnetocardiogram)

Baule和McFee最先记录到人体心脏电流产生的磁伤,并称之为心磁图,简称MCG。利用超导量子干涉仪(SQUID)以及一个二阶导数梯度计耦合线圈辅助装置,能够在非磁屏蔽房间中很容易地获得一个好的心磁图。

Sato和Nakaya在50个健康人体上记录了MCG。他们注意到,在前胸壁上的QRS波的图形分布在正常人体中是比较一致的,并且与心室内激励过程相吻合。较高的R波出现在前胸壁较低的中间部位,如图4中的(D, E, F—2、3);下陷的S波则是在前胸壁的左上部,即在图4中的(B, C—4)出现并被记录到。这表示指向左下方的左心室具有大的电动势,并且产生磁场。而小的Q波是在前胸较低的部位被记录到,这表示室间隔具有电动势,并产生磁场。

Fujino等记录了60个正常人体和95个具有左心室过负荷病人的MCG。结果清楚地表明MCG在诊断左心室过负荷的临床应用中是非常有用的。心磁图是在前胸壁上36个记录点得到的。这36点是前胸壁平面上6条纵向直线与6条横向直线的交点。纵向直线分别通过心电图导联的 $V_{SR}$ 、 $V_1$ 、 $V_2$ 、 $V_3$ 、 $V_4$ 以及 $V_4$ 与 $V_5$ 之间的中点;横向直线是在第一根到第六根胸骨边缘的肋间位置上,称为A、B、C、D、E、F,如图4所示。在左心室过负荷时,前胸壁上方的MCG特征图形在前胸壁上部出现下陷S波和正向T波;在左心室收缩期过负荷时,前胸部下部的Q波

幅度减小,表示中隔矢量减小。

心磁图MCG和心电图ECG的诊断可靠性在左心室肥大扩张的回波心动图的测定基线上进行了比较。在MCG图中,如果 $S_{B-8} + R_{E8} \geq 4.0 \times 10^{-11} T$ ,而在ECG图中,如果 $R_{V5(6)} + S_{V1} \geq 3.5 mV$ 或者 $R_{V5(6)} \geq 2.5 mV$ ,则表示左心室过负荷,因而它们可作为衡量左心室过负荷的参数。ECG和MCG的敏感性分别是48.6%和44.3%,MCG和ECG的特异性分别是97.5%和88.9%,预期值分别是93.9%和79.1%,因此可以看出,MCG比ECG具有更高的特异性和预期值。

在左心室过负荷时,经常观察到复极化的变异现象,其中在29例中(占35.8%),MCG和ECG中的T波是正常的,在34例中(占42.0%),T波是不正常的。18例(占22.2%)复极化变异现象可由MCG图单独诊断出来,而没有一例是由ECG单独诊断出来的。图4分别给出了标准12导联的ECG和MCG的等电位图;等磁场图以及矢量取向图。这些图是在一个患有世界卫生组织分类为一级高血压病人的心电图的第二导联出现T波峰值时测得的。在标准导联心电图ECG中,T波是正常的;而在心磁图MCG中,T波是不正常的。如波形F—3中T波是倒置的,而波形E—3和F—1中的T波是扁平的。在等电位图中,勉强观察到一个位置在左下方的单个偶极子;而在等磁场图和矢量取向图中可观察到另外一个附加偶极子,其位置在图中下部,指向右方。这个多出的偶极子被认为是引起MCG中复极化变异的原因。多偶极子在MCG中表示起来要比在ECG中容易。

Nakaya观察了50个健康人和29个病人的右心室过负荷时的MCG和ECG,目的是为了比较二者诊断的可靠性。在MCG中,当满足下列两个判断条件之一时,即诊断为右心室处于过负荷状态。其判断条

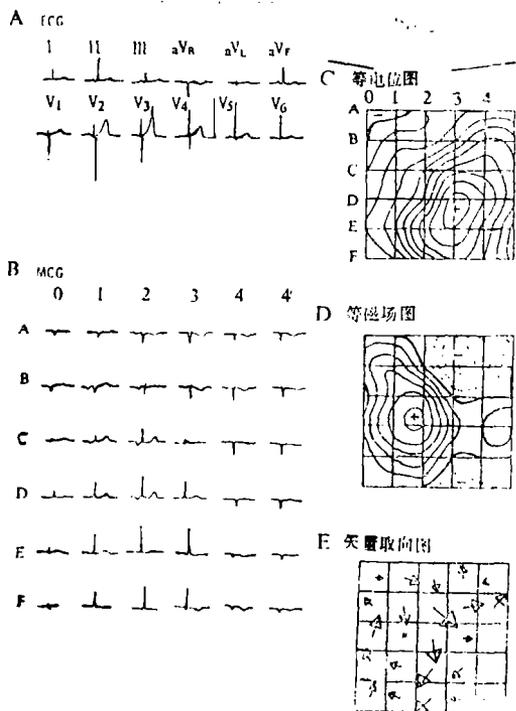


图4. 患有世界卫生组织分类为I期高血压病人的标准十二导联ECG (A), MCG (B)

等电位图 (C), 等磁场图 (D) 和矢量取向图 (E) 条件是 (i)  $R_{B-2} \geq 15 \times 10^{-12} T$ ; (ii)  $SF-3 \geq 4 \times 10^{-12} T$  以及  $R/S \leq 4$ 。作者在心电图诊断使用的通常数据的基础上, 修改了罗曼判据。MCG和ECG的灵敏性分别是75.9%和37.0%; 特异性分别是94.0%和92.0%; 预期值分别是82.3%和72.1%, 这表示MCG比起ECG有较高的灵敏性和预期值。

Morikawa等指出, 传统心电图ECG诊断不出的右心室过负荷情况, MCG可以诊断出来。

Muranami等研究了31例心肌梗塞病人的MCG。他们注意到, QRS波表示的特征图形分布是与心肌发生梗塞的位置有关的。他们用铈-201心肌图诊断为前外侧心肌梗死的病例, 用传统心电图ECG不能诊断, 而用MCG可诊断出来。

### 三、神经磁学 (Neuromagnetism)

已经证实, 使用SQUID传感器测量神

经磁场对测定由刺激引起的大脑活动源以及随意运动引起的大脑活动情况是非常成功的。在临床应用中, 这种方法也用来确定癫痫病灶的位置。

目前, 日本Fukouka的kyushu大学在理论研究中涉及了脑电图和脑磁图的空间分布计算, 其空间分布与其病理状态, 诸如脑水肿、脑钙化以及脑肿瘤等情况有直接关系。当存在异常的神经中枢源时, 则认为肿瘤周围存在很多电流偶极了。要考虑到电导率变化的影响, 它决定了大脑壳内的体电流分布。

IBARAKI的电工实验室 (ETL) 正在设计制造联接到一个磁力计上的直流超导量子干涉仪 (DC-SQUIDS)。DC-SQUID全部是采用微金属印刷术, 由硬金属 (NbN) 连结做成的。该小组已在磁屏蔽房间内检测脑电波 $\alpha$ 节律。

东京的Tokyo-DENKI大学研究小组测量并分析了由视觉刺激和眼睛运动产生的眼磁图 (magneto-oculogram, MOG)。在上述磁屏蔽房间内, 使用一台射频超导量子干涉仪 rF-SQUID 测量 MOG, 在视网膜上估算得到一个  $10^{-7} A$  的电流偶极子。

体腔诱发场 (Somatically Evoked fields) (SEF) 在Sapporo的Hokkaido大学被测到。该实验工作是使用一个带有二阶导数梯度计的射频超导量子干涉仪, 在普通实验室中完成的。对手腕尺骨神经进行刺激, 在被刺激手腕的对侧大脑半球, 分别经过65~80ms和130~180ms的潜伏期后出现两个主尖峰波。从测得的等磁场的轮廓图, 可在靠近体腔感觉区的罗郎多氏裂处估算出一个等效电流偶极子的位置。相反, 在被刺激手腕的同侧大脑半球, 则没有观察到明显的反应。SEF不仅可以在头部观察到, 而且可以在颈的背面观察到。在刺激后的50~150ms间期内, 可以观察到三至五个尖峰波形, 其数目与被刺激的腕关节的神经末端有关。

颈上各点的波形极性在其中线两侧是相反取向的。等磁场图显示了偶极子特性，表示在棘状病变C<sub>6</sub>下存在一个等效源，并且认为脊髓活动中的突触病变是引起上述SEF的原因。

用一个单音调的声音脉冲可引起“听觉诱发场”(Auditory evoked field)(AEF)。激励方式是对实试中的大脑半球施以同侧和对侧激励，双侧激励用的激励信号频率为1 kHz，激励时间是200或300ms，激励间隔时间是1.5~3S。在右脑半球的后颞区进行800ms长声脉冲激励时，出现两个主尖峰N<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>。N<sub>1</sub>是在100ms时出现，P<sub>2</sub>是在180ms时出现，接着是大约500ms时间的负向漂移。在200ms的短声脉冲激励中，出现与上面相似的波形反应，但没有观察到负向漂移。用最小二乘方法似合处理图象数据，可求出等效电流偶极子的参数。图5中偶极子深度和位置的估算是对应于原发听觉皮质层的。不管是对侧，还是双侧激励，大脑右半球的偶极子强度都大于大脑左半球的强度。

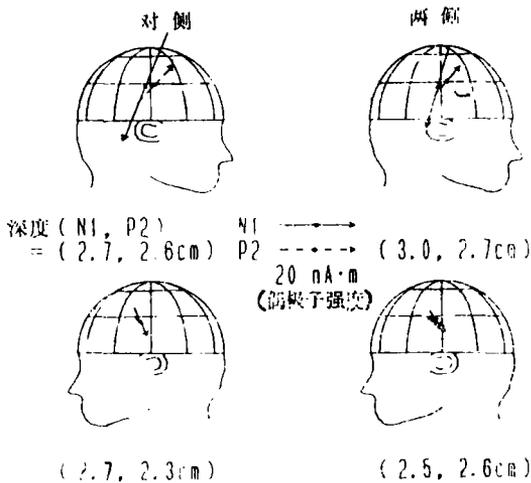


图5.用频率为1 kHz，时间为800ms的声音脉冲进行对侧和两侧的激励，右侧及左侧大脑半球电流偶极子的估算。偶极子的强度和方向由箭头表示。

Hokkaido大学也利用铌结制造二维直

流DC-SQUIDS。目的在于使噪声低于rF-SQUIDS的噪声水平，并研究用于测量神经磁场的二维梯度计。

#### 四、眼磁图——MOG (magneto-oculogram)

由于眼睛的运动而记录到的磁场分布波形图称为“眼磁图”(MOG)。眼睛的检测应尽可能减少对其接触，或采取非接触方式。在这一点上，MOG要比传统的眼电图(EOG)有更多的优点。Katila等人最先完成MOG测量工作。日本的TOKYO-DENKI大学的Uohikawa等在磁屏蔽房间内，使用连接有一个二级梯度计的SQUID测量了正常人体的EOD。图6示出测量眼睛磁场的试验装置系统。为了避免磁场噪声，使用光纤传送显示眼睛运动的信号。磁信号的频带宽度从直流到100Hz，通过50Hz滤波器被记录到磁带记录仪上，供以后进行数据处理。

一般说来，当眼球移动时，磁场强度达到 $10^{-12}$ T数量级时可被观察到。MOG观察采用与EOG相同的方法，也有可能对平滑追踪、眼扫视、眼睛的适应性调节等项进行研究。图7表示了眼球不同运动方式时的磁场记录信号：(A)表示了眼球快速由中心向左做 $50^\circ$ 位移运动的情况；(B)表示了眼球在4s内移动 $50^\circ$ 的慢速运动的情况；(C)表示了长时间眼球旋转凝视的情况。这些结果表明，非接触磁学方法对眼科的某些诊断是非常有用的。

进一步研究工作是在眼睛中辨认电的作用源，这与其它生物磁场，诸如MCGS和MEGS会遇到的问题相同。为了计算源的作用范围，采用等效电流偶极子的方法，这个方法被广泛用来解释生物电的活动。作者测量了眼睛不同位置上的磁场分布，并计算了等磁场轮廓图。计算等效电流偶极子是在实验和理论等磁场轮廓图之间进行比较来完成的。一例典型的计算结果是，强度为200~

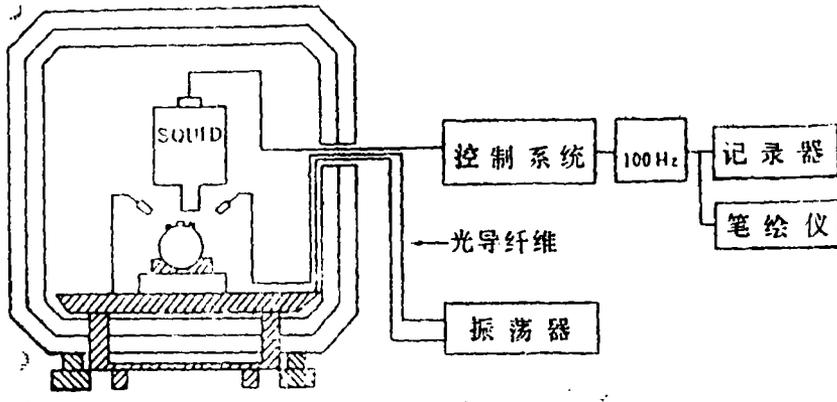
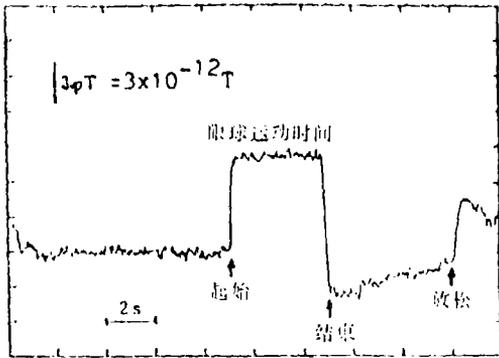
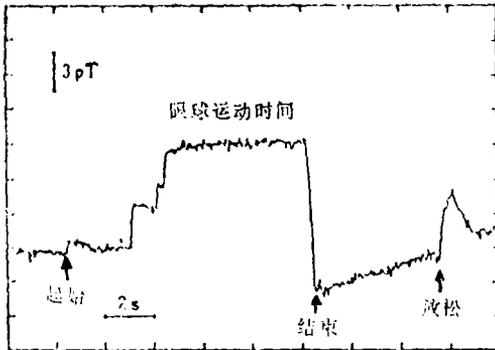


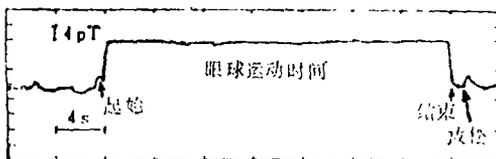
图6. 测量MOG装置系统方框图



(A) 快速



(B) 慢速



(C) 长时间

图7. 眼球不同运动方式的磁记录信号。

300 nA·m, 其深度是在距眼球表面2.5cm处。这个结果与预期值大致相符。

### 五、肺磁图 (magnetopneumograms)

肺磁场的测量为这一领域的研究工作提供了很好的工具。在日本, 这一方面的研究工作是在KOTANI回国后取得进展的。早期他与ROSAI医院的一个小组共同组织了一个工作班子(K.C小组), 并于1980年初开始工作, (ROSAI医院是专门治疗石粉沉着病的专科医院)。这个小组最初致力于两方面工作: 第一, 生产一个能够测量人体肺脏磁场的仪器装置; 第二, 建立用于磁化和测量的标准技术。为了工厂和医院使用方便, 在实验基础上曾设计制造了几种类型的磁化和测量装置。在1983年, 经过数次改进, 最后定型的装置称K·C800型, 配有微计算机, 可自动工作, 并投放市场。与此同时, 为其它一些测量目的的标准技术也建立起来。此后, 该小组将这项技术在一些劳动条件较差的工厂进行实际应用, 这些工厂的工人是在有粉尘的环境下工作的。在一系列实验中, 一些工厂的焊接工人、翻砂工人以及被送入医院患有肺尘埃沉着病的(例如患有石粉沉着病、石棉侵入病)工人的肺中, 都测到肺磁场。

为适应工厂的实际需要，迫切希望设计出一种可移动的测量装置。在实际上，大多数工厂管理人员希望精确地监测到粉尘在每一个工人肺中沉积的数量。因为这种监测可以对预感到粉尘疾病发生的危险提出警告，同时也给工厂管理人员提供了能够实际解决的总体预防标准。经过几个月的实验工作，KOTANI在1984年成功地研制出专用汽车，汽车中装有全套用于测量肺磁场的装置。用这部汽车，可以很容易且随时对工人进行肺磁场的测量。

CHIYOANI主要致力于研究粉尘沉积量对引起人体肺脏病理变化程度的关系。也就是说，是否粉尘沉积愈多，引起病理变化愈大。如果这种关系被肯定，说明肺磁图在实际预防工作中是一个理想的检测方法，有可能最终取代X线诊断学方法。在检查了一系列尸体解剖的肺脏显微切片后，CHIY-OTANI找到了沉积量与其病理影响之间的定量关系。

在SENDAI城，由于轮胎与路面的摩擦，产生很多粉尘。TAKISHIMA应市政当局的要求进行了一项调查，研究环境中浮动粉尘对该市居民健康状况的影响。那里的居民期望在冬季和早春季节尽量少吸入粉尘。在这项工作以及调查报告中，TAKISHIMA认识到肺磁场的测量在他的流行病学调查中起了重要作用。

AIZAWA等主要研究了支气管清除装置。他们的一系列研究工作表明，肺磁场的测量有可能成为监测注入实验动物支气管树中铁磁性粉尘清除和存留情况的理想方法。

在日本，无疑地期望肺磁图的研究及其在有关领域，特别是在工业部门的应用中得到稳步发展。为了推动这项在工业中预防粉

尘危害的技术得到广泛应用，一个燃眉之急的问题是在实际可用标准中如何改进测量粉尘沉积量的定量精度。

### 六、细胞游动的磁性测量

肺磁学的研究近来又开拓出一个新的领域，即细胞微结构中细胞内运动的磁性测量。其原理很简单，即在外界磁场作用下，摄取了铁磁性粒子的细胞被磁化，由于细胞内部结构的机械运动，造成磁动量不规则地排列，随着时间的变化，细胞的这一微弱磁场衰退变小（这一现象也称弛豫）因而可从测量到的磁场变化数据反映细胞微细结构的细胞内运动情况，并期望能由此途径找到一个研究细胞游动的新方法。磁性测量方法有可能对细胞内运动进行实时观察，因而有可能进一步了解细胞游动的力学状况。

日本的TOKYO-DENKI大学以及研究与发展协会(Research and Development Corporation)正在研究细胞游动的磁性测量。美国Harvard School of PUBLIC Health和瑞士Universitat Bern的联合研究工作已取得进展。这些研究工作主要是利用了仓鼠的肺状巨噬细胞，因为利用该细胞易于获得结果，并且在玻璃试管中就可自身扩大吞噬作用。

研究细胞游动的磁学方法仍在探讨中，对它的可行性和有效性要做进一步估价，期望它能提供一个研究细胞游动的新方法。细胞游动是一个生命体中最重要的因素之一。至今细胞游动的物理结构也未被了解。传统的方法不适用观察它们本身的运动，而磁学方法提供了一个易于了解细胞内游动程度或者其能量大小的途径。

[Med Prog through Tech 1987; 12: 233 ~242 (英文)王绵生译 林秩文校]