

第二屆和平利用原子能國際會議文獻

輻射的生物效應與 安全防護

4

中國科學院原子核科學委員會編輯委員會編輯
科學出版社出版

中国科学院图书馆

中国科学院图书馆

植物生态学

李金发

1

1

中国科学院图书馆

輻射的生物效应与安全防护(4)

中国科学院原子核科学委员会編輯委员会編輯

*

科学出版社出版 (北京朝阳門大街 117 号)

北京市书刊出版业营业許可証出字第 061 号

中国科学院印刷厂印刷 新华书店总經售

*

1960 年 3 月第 一 版	书号: 2133 字数: 76,000
1960 年 3 月第一次印刷	开本: 787×1092 1/16
(京) 0001—5,000	印张: 3 插頁: 2

定价: 0.44 元

目 录

P/909	X綫照射的家兔抗体形成能力的恢复.....	1
P/913	正常及照射过的动物胃腸上皮細胞的更新、成熟及衰退	7
P/1008	放射性鐳在人体內之代謝及去污染;生物学及医学中之絡合作用	12
P/1390	大白鼠淋巴結的放射性損害恢复过程的研究.....	24
P/1405	鈣在輻射損伤中的作用.....	28
P/1509	抗菌素对X光照射后小鼠自生性及实验性感染的治疗作用.....	35
P/2132	在放射病发病过程中腎上腺的作用問題.....	44

X 綫照射的家兔抗体形成能力的恢复*

W. H. Taliaferro** and B. N. J. roslow***

在一次注射 1.6×10^9 綿羊紅血球之前 24 小时, 全身再接受 400 伦琴 X 綫照射的家兔所产生的溶血素效价的几何平均数約为正常的 12%^[1]。在这种情况下, X 綫对于抗体形成机制的損害在于免疫反应早期相, 这种早期相可能是誘导过程, 相当于細菌形成适应酶的誘导过程^[2]。为了获得有关以这种免疫过程起始的机制和 X 綫对于抗体合成損害本质的知識, 我們观察了使接受同样 X 綫照射的家兔抗体形成能力恢复的各种方法, 这种研究可能治疗上有所帮助。

在我們的工作之前, S. Harris 和 T. N. Harris 二氏^[3]以及 T. N. Harris 氏等^[4,5]曾发现給 X 綫照射(425 伦琴)的家兔注射曾与痢疾杆菌或它的可溶性抗原一起孵育的、并經过洗滌的淋巴結細胞, 或者將細胞或抗原分別注射, 家兔都能形成抗痢疾杆菌的抗体。然而 Roberts 和 Dixon^[6]二氏在类似的实验中, 以 bovine 丙种球蛋白作为抗原, 則得到阴性的結果。

1956 年我們发现, 在靜脉注射綿羊紅血球加以家兔脾脏或正常小白鼠脾脏或 Hela 細胞(組織培养的人子宮頸类上皮癌細胞)的制剂或酵母浸液^[1]的前一天, 給家兔以 400 伦琴 X 綫照射, 其溶血素形成的能力有不同程度的恢复。随后的初步研究指出^[7], 这种能力与酵母浸液中的非透析部分有关。从那时起, 我們探討了很多产物的这种恢复能力。

材 料 和 方 法

家兔全是雌性, 体重介于 1.8 至 3.9 公斤之間。組織均用 Potter-Elvehjem 氏磨碎器切碎和研磨。制剂的注射量为 0.5 至 2 克。酵母浸液是用 pH 7.4 磷酸盐緩冲液将干燥的酵母制成 1:3 的悬液, 室温中放置过夜, 然后在 4°C, 以平均重力場 20,000 g 离心沉淀 30 分钟。保留上清液。表 2 內 3 組及 6 組所用的酵母浸液为 Difco 公司的商品, 其效果相当于干燥的酵母浸液。所有动物都是一次靜脉注射 1.6×10^9 綿羊紅血球。实验材料与紅血球悬液混合后立即注入家兔右側耳翼靜脉。

試管中溶血素效价的測定方法, 詳見 W. H. Taliaferro 和 L. G. Taliaferro^[8,9] 二氏以及 Taliaferro 氏等^[10]的記載。溶血素的效价按 W. H. 和 L. G. Taliaferro 两氏采取的每毫升血清所含 50% 溶血单位計算。50% 溶血单位, 简单的說, 就是在存在四个 50% 单位的补体时, 使 2 毫升标准的 1% 紅血球悬液(約 1.6×10^8 个細胞/每毫升)于 37°C 30 分钟产生 50% 溶血所需的血清量。溶血程度是用 Klett-Summerson 比色計測定的。依据 Von Kroggh^[11] 方程式描記溶血程度与血清量的关系, 然后讀取效价。

* “第二屆和平利用原子能国际會議文献”編号 A/Conf. 15/P/909, 美国, 原文为英文。

** 国立氫研究所, 美国, 萊蒙特城, 依利諾州。

*** 芝加哥大学微生物系, 美国, 芝加哥城。

为了结果的统计学分析,采用了高峯效价的对数值使算术值的奇支斜分布规格化(見 W. H. 和 L. G. Taliaferro 二氏)。

对家兔全身进行 400 伦琴照射的条件如下: 250 kv, 15 ma, 滤板为 0.5 毫米厚的銅和 3.0 毫米厚的电木, 照射的靶距为 76 厘米以及每分鐘 29 伦琴的剂量率。动物被固定在穿孔的鋁制箱子中, 取水平位照射, 这样可以使 X 綫的剂量得以均匀分布。

結 果

未曾照射的动物在靜脉注射 1.6×10^9 紅血球/公斤后, 典型溶血素曲綫是在 3 天内开始上升, 第 8 天达到高峯, 效价为 3.26 ± 0.04 , 以后逐漸下降。在头一天用 400 伦琴照射的家兔接受同样的注射, 其溶血素曲綫直至第 8 天尚未开始上升, 在第 18 天才达到高峯, 效价只有 2.36 ± 0.06 。由此可見, X 綫照射显著地抑制了溶血素的形成。未曾照射以及照射的动物的代表性的曲綫如图 1 所示。

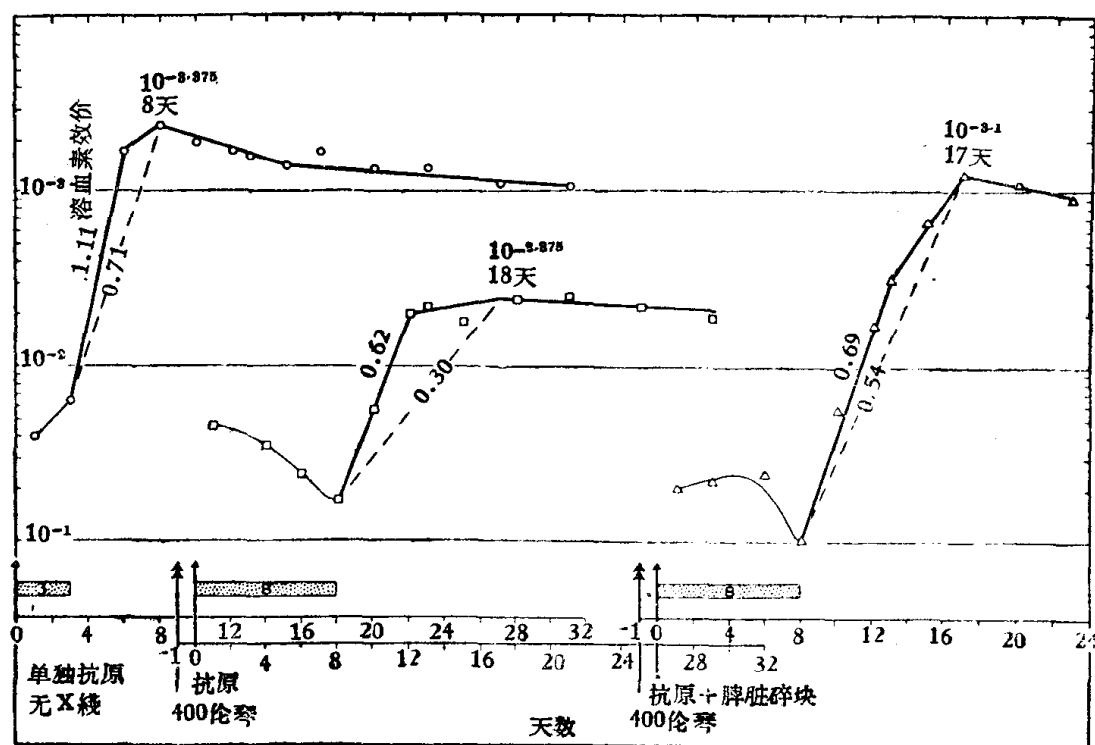


图 1 代表每組典型情况的三只家兔的抗体曲綫。照射过的家兔注射脾脏碎块后所出現的抗体高峯和累积率介于未曾照射的和照射的家兔之間, 而且和照射的对照一样, 有一个延长的诱导期 (Jaroslow and Taliaferro⁽¹⁾)。

在我們以前的研究材料中(表1), 400 伦琴 X 綫照射后溶血素形成能力的恢复可以分成: 不能恢复, 部分的恢复以及完全恢复三种类型。正常家兔肾脏或肌肉的碎块浸液当与抗原混合注入时, 对抗体形成的恢复沒有统计学的意义。正常家兔和小白鼠脾脏的同样制剂給予部分的但很显著的恢复, 約为未曾照射家兔高峯效价的对数的 45%。Hela 細胞的悬液或浸液和酵母的浸液或自体溶解物給予完全的恢复。这些类型在评价本文报告的新工作中具有重要的意义。必須指出, 抗体的恢复是以未曾照射的家兔的溶血素高峯效价的对数测量的。抗体形成時間上的和产率上的差异已在图 1 中用单个家兔的代表性的曲綫表明, 这里不加討論。

表1 与 1.6×10^9 紅血球或紅血球基質同时靜脉注射的各种物質对注射前 24 小时曾經照射 400 伦琴的家兔的溶血素形成的影响, 以高峯效价為測量标准 (4 至 8 組), 1 至 3 組为对照 仿 Jareslow 和 Taliaferro.

家兔組別	X 綫剂量 (伦琴)	注 射 物 質*	高 峯 效 价, 平均 数		家兔数目
			对 数**	几何的	
1	0	紅血球	$3.28 \pm .06a$	1900	51
2	400	紅血球	$2.35 \pm .10A$	220	34
3	400	注射家兔脾脏后再注射紅血球	$2.11 \pm .44A$	130	13
4	400	紅血球加家兔腎脏	$2.37 \pm .10A$	240	24
5	400	紅血球加家兔肌肉	$2.25 \pm .11A$	180	22
6	400	紅血球加家兔肝臟	$2.70 \pm .08Ab$	500	45
7	400	紅血球加小白鼠脾脏	$2.92 \pm .13Cb$	840	8
8	400	紅血球加 Hela 細胞	$3.26 \pm .14a$	1800	9

* 第 1 組包括未曾照射的家兔, 給以抗原(紅血球)或給以抗原和各种組織的混合物注射。第 3 組在抗原(紅血球)注射前一天, X 綫照射后一小时, 注射正常家兔脾脏制剂。第 3 至第 9 組注射制剂为碎块或者是浸液。各种动物所注射的組織制剂为 0.5 至 2 克。

** 大写字母用来表示与未曾照射的对照做比較, 小写字母表示与照射的对照做比較。沒有字母的 $P > 0.05$ 。A 或 a, $P \leq 0.001$; B 或 b, $P = 0.002-0.01$; C 或 c, $P = 0.02-0.05$ 。

本研究总结于表 2。其中包括酵母的各种对照研究, 以及核酸, 特异的核酸酶, 核酸的 特异性核酸酶的消化物, Kinetin 和核苷的代表物, 核苷酸以及嘌呤基的恢复能力的研究。

表 2 与 1.6×10^9 綿羊紅血球(紅血球)同时靜脉注射的各种物質对注射前 24 小时曾經照射 400 伦琴的家兔的溶血素形成的影响(7—17組), 以高峯效价為測量标准。包括 6 个对照組 (1—6 組)

家兔組別	X 綫剂量 (伦琴)	注 射 物 質*	每只家兔 注射毫克	高 峯 效 价 (平 均 数)		家兔数目
				对 数**	几何的	
1	0	紅血球		$3.26 \pm 0.04a$	1830	56
2	0	紅血球加酵母提出液	2000	$3.49 \pm 0.14Ca$	3100	15
3	0	酵母提出液	100	$1.70 \pm 0.02Aa$	50	3
4	400	紅血球		$2.36 \pm 0.06A$	230	59
5	400	紅血球+酵母提出液	2000	$3.13 \pm 0.03a$	1333	25
6	400	酵母	100	$1.56 \pm 0.18Aa$	35	7
7	400	紅血球加去氧核糖核酸和去氧 核糖核酸酶		$2.73 \pm 0.11Ab$	531	31
8	400	紅血球加去氧核糖核酸酶	10	$2.53 \pm 0.14A$	340	17
9	400	紅血球加去氧核糖核酸	100	$2.48 \pm 0.15A$	303	13
10	400	紅血球加核糖核酸和核糖核酸 酶		$2.77 \pm 0.15Ab$	586	15
11	400	紅血球加核糖核酸酶	10	$2.88 \pm 0.16Ab$	750	10
12	400	紅血球加核糖核酸	100	$2.01 \pm 0.17A$	103	9
13	400	紅血球加 Kinetin	4, 10 或 12	$2.79 \pm 0.12Ab$	618	17
14	400	紅血球加腺嘌呤	10	$2.39 \pm 0.14A$	248	9
15	400	紅血球加腺嘌呤核苷	10	$2.33 \pm 0.13A$	216	9
16	400	紅血球加腺苷酸	10	$2.35 \pm 0.21A$	228	6
17	400	紅血球加粗制鳥便嘌呤核苷	57	$2.37 \pm 0.07A$	236	7

* 核酸和核酸酶系放在 37°C 孵育 5 小时, 混合使用和单独使用的剂量相同。

** 大写字母表示与未曾照射的对照比較, 小写字母表示与照射的对照做比較, A 或 a, $P \leq 0.001$; B 或 b, $P = 0.001-0.01$; C 或 c, $P = 0.01-0.05$ 沒有字母標記的 $P > 0.05$ 。

在酵母对照中,第3組指出酵母本身并不是抗原,因此酵母的恢复能力不能被认为是增加抗原的剂量。这一組溶血素的效价維持于免疫前的效价范围内。高聚核酸(9組和12組)都不出現任何的恢复,而核酸的特异性核酸酶的消化物則出現显著的恢复(7組和10組),达到注射脾脏碎块的水平。核糖核酸酶单独有作用(11組),但是去氧核糖核酸酶却没有作用(8組)。我們相信这些結果表明了核酸的特异性消化物有部分的恢复作用,且其效力約相当于表1中所載的脾脏浸液或碎块。

核酸酶的活动力的差异可能与它所作用的特异性基質有关,如后面所討論的。

Kinetin (6-aminofurfuryl purine) 是去氧核糖核酸的一种退行性衍化物,具有和核酸的消化物相同的活性。其他的嘌呤衍化物例如腺嘌呤,腺嘌呤核苷,腺苷酸或鳥嘌呤核苷(14, 15, 16, 17組)没有任何的恢复能力。

討 論

家兔或小白鼠脾脏碎块和浸液約能使高峯效价恢复对数的45%。核酸消化物和 Kinetin 給予約相同程度的恢复。与此呈明显的对比,酵母和 Hela 細胞制剂給予完全的恢复。Kinetin 和核酸消化物的效果說明了核酸的衍化物的作用。給予完全恢复的酵母的活动力(5組)可能部分地由于同型的核酸衍化物所致。然而它的活动力不能单独地用这些衍化物的存在來說明,因为在核酸的消化物中所含的核糖核酸,核糖核酸酶以及 Kinetin 比酵母浸液为多。因此在酵母浸液中含有其他化合物,它們能加強核酸衍化物的作用,似乎是可能的。Von Euler 和 Hahn^[13] 二氏曾报告 Baker's 酵母当在硷性状态加热后可获得7.0%核糖核酸和0.3%去氧核糖核酸。与此結果不同,我們曾从酵母中提出核酸全量約150毫克。此量比平时所用的多1/3,但是这种核酸絕大多数都呈不活动的聚合体状态。核酸量极少的 Hela 細胞的活动力与酵母一样。脾脏碎块含有的核酸可能象 Hela 細胞一样多,但其活动力較小 (Leslie^[14])。

必須特殊注意,核糖核酸酶是有恢复能力,而去氧核糖核酸酶没有。核糖核酸酶具有活动力可能是因为在綿羊細胞抗原中具有核糖核酸,或者在曾照射的动物体内存在核糖核酸。細胞化学的方法証明,在核糖核酸酶存在下,完整的細胞中的核酸量減少。核糖核酸酶的这些活动性曾被 Brachef^[15] 氏加以討論。这些結果說明核糖核酸酶能作用于細胞内的基質。去氧核糖核酸酶只有如此微小的活动力是因为抗原中缺少基質,也可能是由于它不能透过完整的細胞。在 Askonas^[16] 氏等在他們关于蛋白質合成的綜述中所記載的所有研究中提到,去氧核糖核酸酶在試管中的活动能力与损伤的細胞有关。高聚核酸的不活动性支持了核酸分解产物有利于免疫过程的开始阶段的意見。

Kinetin 是唯一的經化学鑑定的核酸的衍化物,这种衍化物具有明显的恢复能力。在动物体中,它对多核苷的形成可能是很重要的,后者可能作为活动因子。在植物中,Miller^[17,18] 氏等发现, Kinetin 在很低的浓度下、在細胞发生过程中,具有活性。

从表1、表2材料的比較中可以看出,具有高水平恢复能力的組織(兔脾脏,小白鼠脾脏以及 Hela 細胞)全是生长过程,即核糖核酸和去氧核糖核酸的合成,正在活跃地进行的組織。生长过程限制于修复中的組織,例如肾脏和肌肉,沒有恢复能力。

接受酵母浸液和抗原而未曾照射的家兔(表2, 2組),抗体的形成較正常量为多,此点可以說明这种恢复剂的水平在正常动物内有一个限度。在未照射的家兔中酵母浸液的

輔劑作用的機制可能與照射前 2 小時注射抗原產生較正常量為高的抗體的機制相似^[10,19]。在這兩種情況中,重要的因素都是暫時存在有大量的恢復因子。當抗原注射於用大劑量 X 綫處理的一個小的區域(細胞破壞嚴重^[20])可以刺激抗體的形成。與此情況有些相似,經 2,000—3,000 倫琴照射暴露在外部的脾臟表面的家兔 2 天后靜脈注入抗原,溶血素的形成被加強。這種加強作用可能是由於因細胞的大量破壞而產生的足夠的分解產物,在脾臟中滯留,合併大量抗原局限在脾臟中的結果。家兔脾臟照射的劑量在 1,400 倫琴以下只能產生正常量的抗體,也支持了這種論點。Leslie 氏在他的綜述中指出,X 綫照射與核酸分解產物迅速出現和隨即消失有關。在他所報導的工作中可以看出,大白鼠在照射之後,一些器官的核糖核酸含量減低。這種減低說明核酸較早的去聚合作用和因而起分解產物的迅速積聚。

因照射而增強抗體形成的另一些例子則具有不同的本質(見 W. H. 和 L. G. Taliaferro^[21])。

最後,抗體形成能力的恢復可能是蛋白合成的核酸控制的一部分。恢復物質的鑑定有助於 X 綫損害抗體形成的機制的了解。因為 X 綫影響抗體形成的早期相,所以同一研究對於免疫過程的誘導機制的了解和(或)產生這種誘導過程的條件的確定都是重要的。

結 論

正常家兔或小白鼠脾臟制劑可以使接受 X 綫(400 倫琴)照射的家兔的溶血素形成的能力恢復至正常水平的 45%,而同樣的正常家兔的腎臟或肌肉制劑則無作用。核酸的消化物,核糖核酸酶以及去氧核糖核酸的衍化物——Kinetin 具有同等程度的恢復能力。高聚核酸,以及它們的嘌呤基和衍化物,例如腺嘌呤,腺嘌呤核苷,腺苷酸或鳥嘌呤核苷,都沒有活動力。酵母和 Hela 細胞制劑給予完全的恢復。酵母似乎含有 Kinetin 或別的核酸產物以及能加強這些物質活動力的其他因子。

這些制劑的恢復能力可能與蛋白質合成中的核酸控制有關。

參 考 文 獻

- [1] Jaroslow, B. N. and Taliaferro, W. H., The Restoration of Hemolysin-forming Capacity in X-irradiated Rabbits by Tissue and Yeast Preparations, *J. Infect. Diseases*, 98:75—81 (1956a).
- [2] Taliaferro, W. H., Modification of the Immune Response by Radiation and Cortisone, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 69:745—764 (1957).
- [3] Harris, S. and Harris, T. N., Studies on the Transfer of Lymph Node Cells. V. Transfer of Cells Incubated in vitro with Suspensions of *Shigella paradysenteriae*, *J. Immunol.*, 74:318—328 (1955).
- [4] Harris, T. N., Harris, S. and Farber, M. B., Transfer to X-irradiated Rabbits of Lymph Node Cells Incubated in vitro with *Shigella paradysenteriae*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 86:549—553 (1954).
- [5] Harris, T. N., Harris, S. and Farber, M. B., Studies of the Transfer of Lymph Node Cells. VI. Transfer of Cells Incubated in vitro with *Shigella* Treated Serum, *J. Immunol.*, 75:112—122 (1955).
- [6] Roberts, J. C. Jr., and Dixon, F. J., The Transfer of Lymph Node Cells in the Study of the Immune Response to Foreign Proteins, *J. Exptl. Med.*, 102:379—392 (1955).
- [7] Jaroslow, B. N. and Taliaferro, W. H., Restoration of Hemolysin-producing Capacity in X-irradiated Rabbits *Federation Proc.*, 15:594 (1956b).
- [8] Taliaferro, W. H. and Taliaferro, L. G., The Dynamics of Hemolysin Formation in Intact and Splenectomized Rabbits, *J. Infect. Diseases*, 87:37—62 (1950).
- [9] Taliaferro, W. H. and Taliaferro, L. G., X-Ray Effects on Hemolysin Formation in Rabbits with the Spleen Shielded or Irradiated, *J. Infect. Diseases*, 99:109—128 (1956).

- [10] Taliaferro, W. H., Taliaferro, L. G. and Janssen, I. E., The Localization of X-Ray Injury to the Initial Phases of Antibody Response, *J. Infect. Diseases*, 41:115—124 (1952).
- [11] von Krogh, M., Colloidal Chemistry and Immunology, *J. Infect. Diseases*, 19:452—477 (1916).
- [12] Taliaferro, W. H. and Taliaferro, L. G., Effect of X-Rays on Hemolysin Formation Following Various Immunization and Irradiation Procedures, *J. Infect. Diseases*, 95:117—133 (1954a).
- [13] von Euler, H. and Hahn, L., Ribonukleinsäuren und Ribonukleotide in Hefen. I. *Arkiv för kemi, mineralogi och geologi*, 24A (28):1—9 (1947).
- [14] Leslie, I., The Nucleic Acid Content of Tissues and Cells, in *The Nucleic Acids*, Vol. 2, pp. 1—50, Eds. Chargaff, E. and Davidson, J. N., Academic Press, Inc., New York (1955).
- [15] Brachet, J., *Biochemical Cytology*, Academic Press, Inc., New York (1957).
- [16] Askonas, B. A., Simkin, J. L. and Work, T. S., *Nucleic Acids and Protein Synthesis in Animal Tissues. The structure of nucleic acids and their role in protein synthesis*, Ed. Crook, E. M., Cambridge Univ. Press, Cambridge (1957).
- [17] Miller, C. O., Skoog, F., Okumura, F. S., von Saltza, M. H. and Strong, F. M., Isolation, Structure and Synthesis of Kinetin, a Substance Promoting Cell Division, *J. Am. Chem. Soc.*, 78:1375—1380 (1956).
- [18] Miller, C. O., Skoog, F., von Saltza, M. H. and Strong, F. M., Kinetin, A Cell Division Factor from Deoxyribonucleic Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 77:1392 (1955).
- [19] Taliaferro, W. H., and Taliaferro, L. G., Further Studies on the Radiosensitive Stages in Hemolysin Formation, *J. Infect. Diseases*, 95:134—141 (1954b).
- [20] Graham, J. B., Graham, R. M., Neri, L. and Wright, K. A., Enhanced Production of Antibodies by Local Irradiation. I. Measurement of Circulating Antibodies, *J. Immunol.*, 76:103—109 (1956).
- [21] Taliaferro, W. H. and Taliaferro, L. G., Effect of X-rays on Immunity: A Review, *J. Immunol.*, 66: 181—212 (1951).

(孙模世译 程松高校)

正常及照射过的动物胃腸上皮細胞的 更新、成熟及衰退*

H. Quastler**, F. G. Sherman***, G. Brecher****, E. P. Cronkite**

許多細胞族是一直处于細胞新生、成熟及衰退的精密平衡的更替情況下，許多对放射性敏感的組織就是处于更替情況下的細胞系，如骨髓、胃腸上皮、生精子上皮等等。这些系中的絕大多數，它們正常的活动情况，即細胞新生及衰亡的速度、細胞发生中各相的平均寿命，大致是知道的^[1]。它們对于放射的反应具有一般性的規律，这可以拿小腸对放射的急性反应来作一个例子^[2,3]。这个反应可分为三期：(i) 最初，放射只影响新細胞的产生，不涉及細胞的成熟及衰退，这样便导致被复小腸的細胞的数目逐漸減少，假若繁殖細胞的恢复不是出現太晚，它們能以非常快的速度生长新的細胞，直至組織达到接近正常細胞的常数。(ii) 第二相影响到成熟細胞；若一直无恢复，則小腸的被复細胞大为減少。但正常的衰退过程亦被改变，殘存的細胞成为一薄层的衬被，后者由于动物种属的不同以及其他条件的不同，可以維持不同的期間。(iii) 第三相就是整个机体由于腸上皮衬被的被損害所招致的后果：腸衬被全部消失，数小时内便会死亡，这就是“三小时到半日的死亡”；殘存的薄层衬被，可以被許多細菌通过，过些时候就会死亡。这三相，即对細胞新生的影响，在无細胞新生时，对正常細胞活动的改变，以及細胞损坏后对整个机体的影响，以上各种情形能在影响更替情況下的細胞系的許多种放射反应中見到。

在 Brookhaven 国立試驗室現时常用的一个新奇的方法，对于正常的及照射过的动物的更替系统的活动詳細情况能給予許多新知識^[4]。这个方法是用以氚标记的胸腺核武之后作高度明晰的放射自摄影为根据。在用以氚标记的胸腺核武之后，唯一含有相当量的氚的稳定物質为 DNA（脱氧核糖核酸）^[5,6]。好象使标记物在細胞内减少的唯一方法就是細胞分裂。因此用这样的标记物可以辨識在注射时正在合成 DNA 的細胞，并且可以約略估計 DNA 合成的速度。我們曾用前一种情况来研究正常及照射的小鼠的細胞迁移及代謝；并曾用后一种情况来研究照射后 DNA 合成的紊乱。所研究的組織为胃腸道的腺上皮，特别是空腸及迴腸的腺上皮。

标记物的結合活动

腸隱窩内胸腺核武的結合活动是用很短間隔時間杀死的动物来研究的。在二十分鐘内胸腺核武的結合便达到高峯。这样的時間是用于标记物由腹腔进入循环，由血流进入

* “第二屆和平利用原子能国际會議文獻”編号 A/CONE. 15/P/913, 美国, 原文为英文。

** Brookhaven National Laboratory, Upton, Long Island, New York.

*** Brown University, Providence, Rhode Island.

**** National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

胞浆,核及由游离的胸腺核甙变为 DNA 的代謝过程。已知前二相为时是短暫的,因此由注射到結合,其間的絕大部分時間是用于新陳代謝。

与标记物結合最多的細胞,大約在 10^9 到 10^{10} 核甙酸中有 10^5 标记的核甙酸。标记的期間为 DNA 加倍期(参考下面)的 5%,这說明在标记过程中,在 100 核甙酸中只有一个是从外源产生的。照理用大量的氚标记的胸腺核甙可以得到高度的标记結果。但事实上不然。Painter 等^[7]已观察到在組織培养时只用非常小量的氚标记胸腺核甙即足以达饱和程度。这引导我們在注射由 $40\mu\text{C}$ (微居里)逐渐小到 $1/2$ 到几分之一 μC (微居里)之后,在小鼠上看标记的情形。結果是每 20 克小鼠重用 $10\mu\text{C}$ 即可达到饱和程度,这表明由胸腺核甙只能形成很小的一部分 DNA 核甙酸。因为这一部分很小,就发生了胸腺核甙的結合是不是就是 DNA 合成速度的准确指标的疑問。

正常的細胞族活动

正常細胞族的活动曾就迴腸深入地研究过。細胞的繁殖活动曾在有絲分裂与标记相联系的基础上分析过。将研究限制于分裂的細胞,这样就可以从整个細胞族中分离出来一个同时的部分。若在分裂的細胞中发现有的被标记,这就表示在注射时它在合成 DNA。若在注射与杀死之間用一系列的不同的間隔,这就可以找出合成 DNA 亚細胞族的以前的历史。曾經見到 DNA 合成終止于分裂开始前的一小时,在不同的細胞間这种時間的变动很小;DNA 的加倍期約为 7 小时,其变动亦不大;DNA 合成的开始与前次分裂之間の間隔其平均時間为 10 小时,不同的細胞間有相当大的变动。标记細胞的百分率,等于 DNA 加倍期与整个再生时的比,在胃腸道内不同的部分及不同的动物,可由 20—70%。

細胞的增生是見于小腸的隱窩,及在成熟期間細胞从隱窩口移向絨毛頂^[1,4]。这种过程曾用标记后連續杀死的动物追踪过,在空腸迁移的持續期为 30 小时,在迴腸为 50 小时。

上面举出来的数字,对我们实验室内年輕的成年 C57 小棕鼠的迴腸是正确的。我們知道其它的部分、其他的种,并且认为其它的条件会得到稍微不同的值。

放射性对于 DNA 合成的影响

一、阻抑期 照射对于整个 DNA 合成有影响,那是熟知的^[8-11]。与其他的研究所用的方法相較,我們所用的方法,在量的准确方面較差,但能研究单个的細胞,这是它的长处。在照射后,在标记的細胞上,顆粒減少。这說明在每一細胞上 DNA 的合成減少。当整个身体用 3000 rads——足以使腸坏死的量——照射后,所有胃腸腺上皮細胞 DNA 合成的消失快而且剧,在照射完了十分鐘后注射,由顆粒計数显示出正常的为 $1/2$,六十分鐘后注射,由顆粒計数显示出正常的为 $1/3$,于三及四小时后注射,所显示的仅是本底。在所研究的各种腺上皮中:如胃腺、幽門腺、十二指腸、空腸、迴腸、升結腸及乙状結腸,没有什么显著差別(图 1)。

結合速度的低減,量越小越慢。全身照射 800 rads 之后,假設标记物是在照射后 $3/4$ 小时注射的,則顆粒計数降至正常的 $1/2$ 。并在数小时内顆粒計数降至本底水平。照射 400 rads,半值期略长于一小时;用 200 rads,半值期約为 $1\frac{1}{2}$ 小时。对于 400 rads 及 200 rads 的照射反应,曾各用三个小鼠来研究过,在这样少数材料的基础上,半值期在 400 rads 时为一小时;在 200 rads 时为 $1\frac{1}{2}$ 小时。这些論据倡議,半值期每在用量減半时增加 20 分

鈾(在所研究的範圍內)。

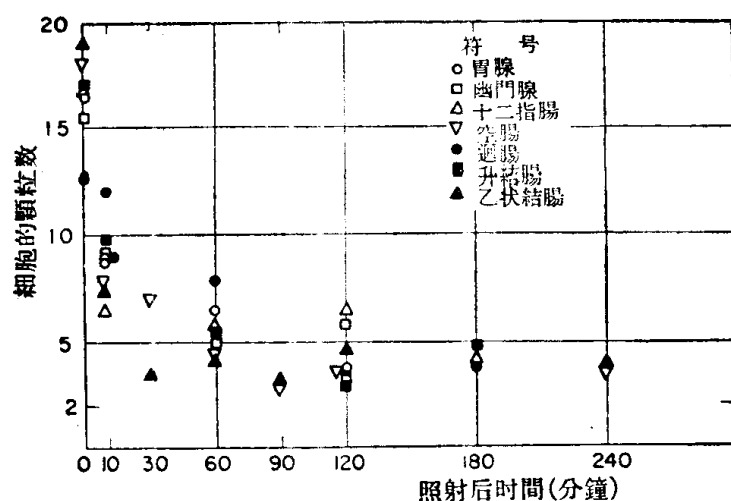


圖1 在照射與注射標記細胞之間的時間內,顆粒數減少的計數
(每一種符號代表10個細胞的平均數)

在所研究過的上皮中, DNA 的加倍期為7小時, 這較 DNA 合成的阻抑期為長。因此, 照射除去影響進入 DNA 加倍期的細胞外, 勢必影響正在 DNA 加倍期中的細胞。這不僅發生於大劑量, 亦發生於小到 200 rads 的小劑量。DNA 合成阻抑時間較長的原因, 可以這樣設想, 即照射作用於在 DNA 合成中活動的次級單位; 後者是較整個的核為小。

除能影響正在 DNA 合成過程中的細胞外, 照射能阻止靜止的細胞進入 DNA 加倍期。在小腸內(研究最徹底的部分)其平均再生期約為十八小時, 這就是說在每小時中大約有 5% 再生細胞開始進入 DNA 加倍期。在照射後則不是這樣, 阻抑期的長短有賴於劑量, 在中等及大劑量可以持續半日。

二、恢復期 當用了 3000 rads 照射 24 小時後再給動物注射, 有相當於正常動物 1/3 那樣多的細胞被標記。每個細胞的顆粒計數為正常的 1/3 到 1/2。設動物標記的時間相同, 但較晚一天殺死, 標記的細胞數及標記的量沒有顯著改變。這表明在照射後一日合成 DNA 的絕大部分或所有細胞不行分裂。照射後兩天, 隱窩的細胞族大為減少, 但還有少數的細胞結合胸腺核甙, 就這些細胞顆粒計數是正常的或是較正常的為多。還有, 在標記後一日殺死的動物, 標記的細胞數及每個細胞的顆粒計數似乎不變。照射後三日, 隱窩是空的, 但近開口處的少數細胞接受標記, 這些細胞標記的很重, 顆粒計數為正常的二倍或更多。這些重標記的細胞較正常的大很多。

用 9000 rads 照射後, 阻抑更為持久, 照射後一日只有少數細胞被標記。但在兩日後, 被標記的相當多, 且有些細胞標記的很重, 在這些動物中不見細胞分裂。

對於胃腸道來說, 800 rads 的劑量不是致死的, 照射後一日或此後被標記的細胞百分率大約是正常的, 雖亦偶然有的動物要低一些。照射後一日, 每個細胞的顆粒計數是正常的或略減。在標記後一日殺死的動物, 表現出顆粒計數減少及被標記的細胞增多, 這些是細胞分裂的證據。照射後二及三日, 腸上皮的肉眼情況大約是正常的, 但有大量標記很重的細胞出現——在三日後尤其是如此——就象在用很大劑量處理的動物所見的一樣。

這樣的結果表明, 照射阻抑分裂較阻抑 DNA 合成更為深重。我們對於我們的結果解釋如下: 用中等或大劑量照射後 1/2 日, 有 DNA 的合成波開始, 這個波大約在兩日的

時間內通过細胞族,与这个波相伴,有結合率是异常地低。在用大剂量后,这种合成后面不跟随着細胞分裂。在 800 rads 时,有些細胞分裂。DNA 合成的第二个波是在照射后 $1\frac{1}{2}$ 日开始,且持續一个長時間,它以这个时候的多倍体細胞的非常高的結合率为特征。在用大剂量之后亦不伴随有絲状分裂。

照射对于細胞迁移的影响

放射对于細胞迁移的影响,是用小鼠研究,先行标记然后照射,再在不同的時間間隔杀死。在这样情况下曾見到細胞之移向絨毛頂端或为正常或是稍为迟緩。

因此在照射后 30 到 50 小时,小腸的細胞衬被,大都是由在照射时位于隐窝处和在异常状态下成熟起来的細胞所組成的。在照射后 DNA 合成的第一抑制波中,变为多倍体的細胞,在照射后第二日开始出現。在用 800 或少于 800 rads 的剂量后,它們为来自处于恢复情况下的隐窝处的更正常的細胞所代替。在用 1200 rads 或更大的剂量后,至少經過一个 DNA 合成抑制周期,大而异常的細胞大約在三日内作成腸的整个衬被。

总 結

細胞更替系統的暂时性或永久性损伤,乃是許多放射性影响的特征。这种机制的重要因素,就是細胞增殖对于放射性能的敏感性。放射性能在多方面阻止生活細胞的增生这是所熟知的。

按理說、照射最初不影响成熟細胞的更替速度,随着時間的进展,已成熟的細胞在照射时是对放射有相当抵抗力的,这样的細胞是被从照射以后方才成熟起来的細胞所代替,自然后者在照射时是尚未成熟且对放射是敏感的,这样的細胞自然亦不能認為是正常的,有些是已經成熟而不再行分裂,这些就是在照射后出現于腸隐窝的成熟細胞。

DNA 合成可发生而且真发生在以后不分裂的細胞,因此,第一期不正常的成熟細胞,可被病甚的細胞所代替,这种細胞已經經過一次或多次 DNA 合成流产周期。这些細胞看起来与正常細胞不同,由于經過了分裂过程的一部分,它們似乎在生命上更为延长了,事实上这种額外的生命期可較正常成熟細胞为长,这又可以用腸被衬的多倍体細胞活的时间較长为例証。

这个系統的完整的保持,有賴于再生系統的恢复力及上一次多倍体成熟細胞的休止能力,二者間的时间上的关系。

参 考 文 献

- [1] Leblond, C. P. and Walker, B. E., Renewal of cell populations, *Physiol. Rev.* 36:255—76 (1956).
- [2] Quastler, H., Modes of acute radiation death, *Proc. Internat. Conf. on Peaceful Uses of Atomic Energy*, XI:121—4 (1955).
- [3] Quastler, H., The nature of intestinal radiation death, *Rad. Res.* 4:303—320 (1956).
- [4] Hughes, W. L., Bond, V. P., Brecher, G., Cronkite, E. P., Painter, R. B., Quastler, H. and Sherman, F. G., Studies with tritiated thymidine on cell renewal in mice, *Proc. Nat. Acad. Sci.* (in press) (1958).
- [5] Friedkin, M., Tilson, D., and Roberts, D., Studies of deoxyribonucleic acid biosynthesis in embryonic tissues with thymidine C-14, *Jour. Biol. Chem.*, 220:627—37 (1956).
- [6] Taylor, J. H., Woods, P. S., and Hughes, W. L., The organization and duplication of chromosomes as revealed by autoradiographic studies using tritium labelled thymidine, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 43:122—8

- (1956).
- [7] Painter, R. B., Drew, R. M., and Hughes, W. L., Inhibition of Hela cell growth by intranuclear tritium, *Science*, (in press) (1958).
 - [8] Lajtha, L. G., Oliver, R., Kumatori, T. and Ellis, F., On the mechanism of radiation effect on DNA synthesis, *Rad. Res.* 8:1—16 (1958).
 - [9] Kelley, L. S., Hirsch, D., Beach, G. and Payne, A. H., Post-irradiation time and dose response studies on the incorporation of P^{32} into DNA of mouse tissues, *Rad. Res.* 2:490—501 (1955).
 - [10] Cater, D. B., Holmes, B. E. and Mees, L. K., Cell division and nucleic acid synthesis in the regenerating liver of the rat, *Acta. Radiol.*, 46:655—67 (1956).
 - [11] Brachet, J., *Biochemical Cytology*, Academic Press, New York (1957).
 - [12] Friedman, N. B., Cellular dynamics in the intestinal mucosa: The effect of irradiation on epithelial migration and maturation, *J. Exptl. Med.*, 81:553—7 (1945).

(馬仲魁譯)

放射性鋇在人体內之代謝及去污染;生物学 及医学中之絡合作用*

D. Laszlo and H. Spencer

合作者: 第一節 J. Samachson, 第二節 H. Kroll

本研究所关于金属及絡合物之代謝曾于 1955 年在和平利用原子能国际會議上有所报告。本文所載系最近三年来之进展,尤其是关于人体內放射性鋇之代謝命运及其排除,鋇及鈣代謝之比較,人体內絡合物代謝之研究。在原有之基础上許多新的絡合物被发现。这些化合物在組織中分布及排泄的資料說明它們是有效的解毒物質。

第一节 放射性鋇在人体內之代謝及去污染

由于核能在工业上应用逐增及核武器的不断試驗,放射性鋇的污染人体为多数人所重視而去污染的方法就更为重要了。曾有許多文献論及放射性鋇在实验动物身上的分布及排泄^[1-8],但迄今尚无放射性鋇在人体內代謝之材料^[9-10]。欲解决放射性鋇去污染問題,須先研究其在体内之代謝过程。同时,因为放射性鋇之毒性与鋇/鈣比例有关,一般并认为鋇之代謝途径与鈣相同,故研究鋇与鈣在人体內代謝之比較也很重要。

在最近三年中本研究所用放射性鋇口服或靜脉注射的方法,大量研究其代謝及去污染問題;并用放射性鋇及放射性鈣的方法研究鋇与鈣的代謝比較。在代謝研究病房的控制条件下,共研究了七十个患者。有些材料曾經报告过^[9-11]。

一 放射性鋇在人体內之吸收及排泄

1. 对低鈣摄入患者之研究

在 21 个成年患者身上研究了放射性鋇之吸收。用半衰期 65 天放射 γ 綫之 Sr^{85} 作为示踪物質。每公斤体重口服 0.1—0.4 微居里 Sr^{85} 之氯化物。患者在全部研究过程中經常服用經過分析的低鈣飲食。摄入示踪物質后的 40 天研究期內,經常測定 Sr^{85} 之血浆含量和患者尿糞中 Sr^{85} 及鈣之含量。若干患者曾重复檢定,結果相符。測定給予剂量的吸收,未吸收及內源部分。結果发现其吸收很快,服入藥物后五分鐘即可在血浆中測出放射性,四小时达到高峯,以后随時間而遞減。图 1 表示了十个患者 Sr^{85} 含量曲綫。大多数患者平均吸收 20%。有 5 个为骨質軟化症,甲状腺机能減退,前列腺癌及老年性骨質疏松的患者,其吸收率只有 9.8—14.8%,較常人为低。

此同位素被吸收后即由腎迅速排出,四小时达到高峯以后漸減。图 2 表示了十个患

* “第二屆和平利用原子能国际會議文獻”編號 A/CONF. 15/P/1008, 美国,原文为英文。

紐約,孟梯弗利(Montefiore)医院肿瘤病部。

合作者: 外科 I: B. Kabakow;

外科 II: H. E. Hart, E. Siegel, B. Rosoff。

者尿中 Sr^{85} 排泄量。由肾排泄是主要途径,被吸收后的剂量约一半由此途径排出(表 1)。其中少量约 10% 由肠道排出,即粪中之内源性铯。口服示踪剂后粪中放射性来源可分外源性及内源性二种。当静脉内给药时粪中 Sr^{85} 的排泄是内源性(消化液)的,这些患者由口及静脉内给予 Sr^{85} ,而同位素经肠胃外的途径后,粪便中的放射性是内源性的^[1]。

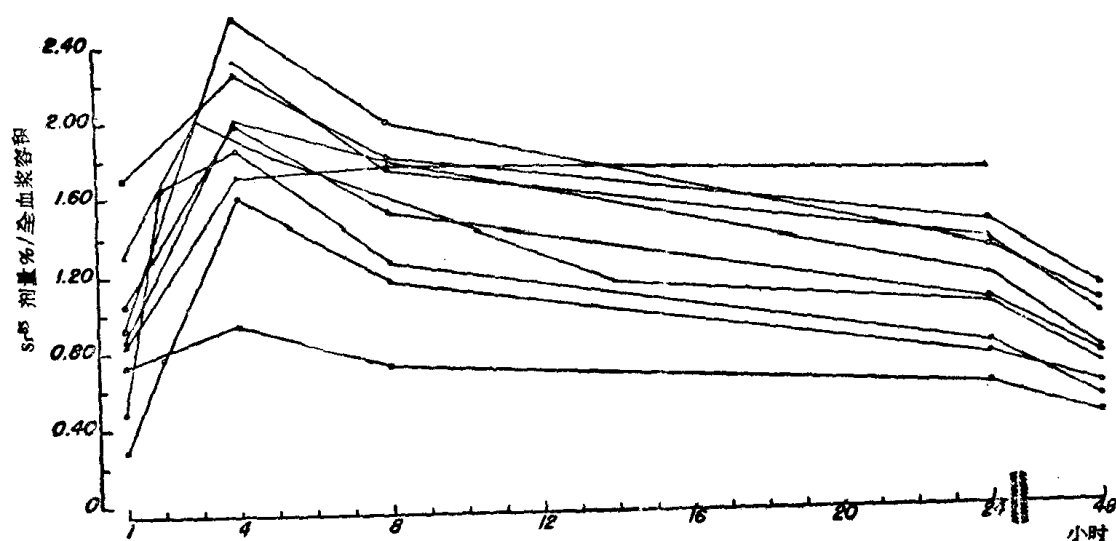


图 1 Sr^{85} 血浆含量(口服)

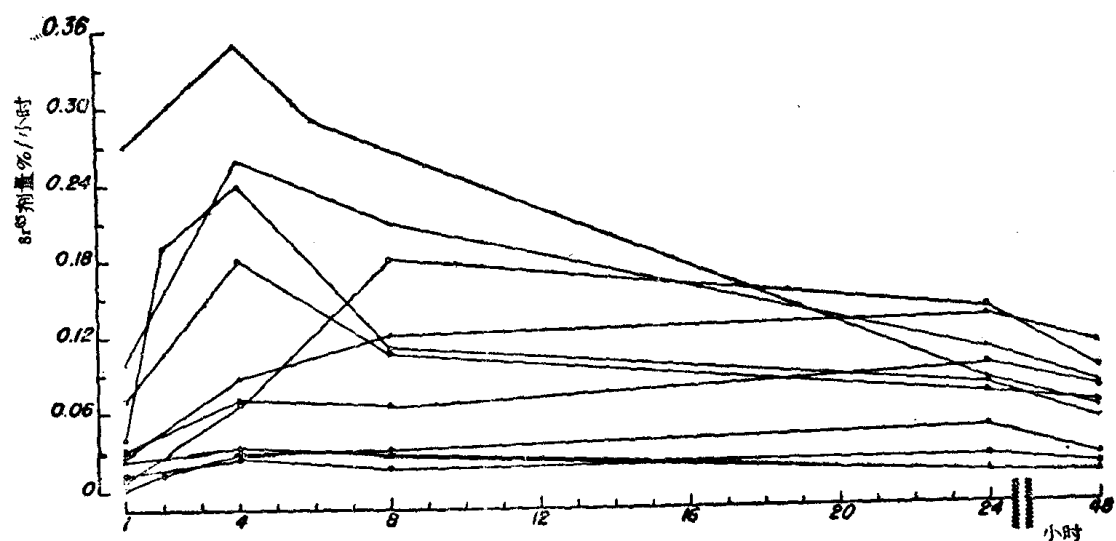


图 2 尿 Sr^{85} 排泄速度

表 1 Sr^{85} 在人体之吸收及排泄

病人	Sr^{85} 的吸收剂量%	尿 Sr^{85} 的排泄	
		给予剂量%	吸收剂量%
1	20.0	8.8	44.0
2	23.4	14.8	63.2
3	25.4	8.4	33.0
4	22.2	10.5	47.3
5	22.2	11.2	50.5