

280570

成都工學院圖書館
基本館藏

第二屆和平利用原子能國際會議文獻

同位素在医学及 生物学上的应用

10



中国科学院原子核科学委员会編輯委员会編
科学出版社出版

374

6277.4

10

同位素在医学及生物学上的应用 (10)

中国科学院原子核科学委员会編輯委员会編

*

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

*

1961 年 4 月第 一 版 书号: 2335 字数: 76,000

1961 年 4 月第一次印刷 开本: 787×1092 1/16

(京) 0001—5,000 印张: 2 7/8 插頁 3

定价: 0.45 元

目 录

P/2071	在細菌制剂生产中应用电离輻射的途径.....	1
P/2073	研究被照射机体的同种过敏和自体过敏的局部实验.....	13
P/2320	电离輻射和拟放射性物质对微生物細胞的作用.....	20
P/2244	植物及动物細胞中蛋白質合成的特性.....	32
P/2070	在生物學研究中应用示踪氘的一些結果.....	40

在細菌制剂生产中应用电离輻射的途径*

В. Л. Троицкий, М. А. Туманян, З. Г. Першина, В. М. Вадимов, В. Г. Хрущев, Д. Р. Каулен, И. М. Гончаренко, О. В. Чахава, А. Д. Дуплищева, Т. С. Седова

关于抗菌素的冷灭菌法(холодная стерилизация)已有某些建議^[1,2],但除一般的意見以外,关于在生产預防用的疫苗与治疗血清中应用电离輻射的可能性的材料,我們尚无所知。

在細菌制剂生产中应用电离輻射可有各种途径,首先应想到应用輻射于冷灭菌法,在細菌制剂的生产中,灭菌法在任何工艺过程中主要的与必要的部份。灭菌或者在高压蒸气灭菌器中以过热蒸气进行,或在干热箱中以高温进行,或加入防腐剂。

对已分装于密闭容器或分注于安瓿中的制剂进行灭菌的可能性,創造了比目前实际应用的更为完善与可靠的灭菌方法。

另一方面,在細菌制剂的生产中应用放射綫灭菌法能改变制剂的质量,并能够消除上述其他灭菌法的有害作用,如应用福尔馬林或高温来作为疫苗的灭菌法。

在細菌学工业中,或者在細菌学科学研究工作中,灭菌的对象是:培育細菌的培养基;死菌疫苗,所謂“化学”疫苗——从菌体中取得的抗原复合物;类毒素;治疗血清;在細菌学工作中广泛应用的玻璃器皿和細菌学工业生产的最后废品,这些废品必須使之无害,因此在大的研究所中,每天有几个大的高压蒸气灭菌器进行工作。

不仅能殺死生长型的細菌,而且亦能殺死有芽孢微生物的 γ 射綫的殺菌剂量的測定,乃是研究在上述方面应用射綫灭菌的前提。冷灭菌法中規定对敷料与青霉素的灭菌剂量为150—200万伦琴。

在我們的試驗中所用的放射源是实验用的 γ 照射器(ЭГО-2),系由一套总强度为5,000居里(8,000鎊克当量)的放射性鈷(鈷⁶⁰)的制品所組成,剂量率为600伦琴/分钟,照射按平均容积进行(此容积的落差不超过5%)。照射室内温度在13—15°C之間。

在此条件下,甚至在对土壤标本灭菌时包括上述肥料的、含有抵抗力特別強的微生物的芽孢型时,照射150万伦琴能保証已滅菌的标本的无菌性,較小剂量100万伦琴可殺死极大多数的上述微生物,然而约0.8%的微生物仍保持生活力。实验同时証明,对于腸道組細菌,甚至濃液浓度300—400亿菌体/毫升时,60万伦琴剂量已足够使之殺死。

用电子显微鏡所摄的照片上,証明大剂量 γ 射綫的殺菌作用与破坏微生物細胞及其溶解有关,然而,未丧失免疫原性質。

以下叙述有关利用电离輻射于細菌制剂生产中的途径的某些实验材料,我們按照生物学及免疫学的指标进行研究,这对这些制剂的估价是极其重要的。

* “第二届和平利用原子能国际會議文献”编号 A/CONF. 15/P/2071, 苏联,原文为俄文。

1. 輻射之用于营养培养基的灭菌

Готтингер氏琼脂是在医学细菌学中最普遍的营养培养基之一，它是牛肉经过三次消化的制品。将已制备好的培养基分为三部分：一部分在一般的高压蒸气灭菌器内经120°C灭菌，第二部分在高压蒸气灭菌后经150万伦琴照射，第三部分用150万伦琴照射灭菌。

经过照射的培养基发现有令人不快的腐败性气味，这些气味经过一些日子逐渐消失。培养基在灭菌后1、7、14昼夜进行试验。在注入培替氏平皿内的培养基上所接种的培养物为：二株伤寒杆菌及二株弗氏痢疾杆菌，取等量同一细菌混悬液进行接种，培养于37°C，孵箱经24小时后测定平皿上长出的菌落数。

如将在经高压蒸气灭菌的培养基上所生长的菌落数作为100%，在所有实验中经灭菌后试验培养基在不同时期内所长出的菌落数，在已照射过的培养基上总是优于经高压蒸气灭菌的培养基，在某些情况下是极为显著的，甚至超过180—200%。所以，射线不仅没有降低肠道组细菌牛肉培养基的营养性质，而且在某种程度上还提高其营养性质。

重要的是也阐明了：肉汤经过照射是否不妨碍其中的制备白喉类毒素的原始产物——白喉毒素的形成。实验证明，在用150万伦琴照射的营养肉汤内毒素的形成不减少，而一般甚至还较在高压蒸气灭菌器内灭菌的培养基内的为高。同时在经照射的培养基内未见有含氮量(总氮量、蛋白质、胺)的改变，也未见氨基酸及多胜类含量的改变，培养基的pH亦未有变化(表1)。

表1 照射对马尔金营养肉汤的影响

实验 №	处 理	pH	氮, 毫克 %			氨基酸及多胜类, 毫克 %	
			总氮量	蛋白质	胺	氨基酸	多胜类
1.	未经照射的	7.6	473.0	12.4	91	30.56	66.08
	被60万伦琴照射的	7.5	476.0	10.9	97	—	—
	被150万伦琴照射的	7.5	465.0	12.4	98	34.86	68.18
2.	未经照射的	7.9	453.6	6.58	94.5	27.04	75.52
	被60万伦琴照射的	7.9	456.4	6.86	94.5	27.04	75.52
	被150万伦琴照射的	7.9	455.0	6.58	94.5	27.04	75.52
3.	未经照射的	8.0	359.8	—	95.2	34.86	78.68
	被60万伦琴照射的	8.0	357.6	—	93.8	34.86	78.68
	被150万伦琴照射的	7.9	357.0	—	93.1	34.86	78.68
4.	未经照射的	7.6	—	—	88.2	33.04	79.24
	被60万伦琴照射的	7.6	—	—	88.2	29.36	78.54
	被150万伦琴照射的	7.6	—	—	88.2	29.36	75.04
5.	未经照射的	7.7	—	—	94.5	43.96	80.08
	被60万伦琴照射的	7.7	—	—	94.5	41.72	81.20
	被150万伦琴照射的	7.7	—	—	95.9	41.72	81.20

2. 辐射对细菌抗原及免疫原性质的影响

关于电离辐射对细菌的抗原及免疫原性质的作用问题有极少的资料^[3,4]。

为此,我們研究曾經過照射的微生物所制成的疫苗及抗原的性質,用自照射致死的細菌制备痢疾及伤寒疫苗与抗原复合物。

在 100—200 毫升容积的玻璃小瓶或 1 升烧瓶內 (1 毫升生理盐水內含 280—700 亿菌体)的伤寒或痢疾杆菌的經一昼夜的琼脂培养物悬液,經 150—200 万伦琴照射处理,此剂量为无芽胞菌的殺菌剂量,并自小瓶已进行过照射的微生物培养物悬液进行接种,始終未見有菌生长,以这样殺死的微生物培养物制成每毫升含一定浓度菌体的疫苗(“輻射疫苗”)或抽取免疫原性的多糖蛋白复合物(“輻射抗原”)。

为了判断所获制剂的质量曾試驗了它們的抗原性及免疫原性、 V_i 抗原的保存能力及毒性。

制剂的毒性根据动物(小白鼠及大白鼠)的死亡(在腹腔內及皮下注射不同剂量的被研究制剂,对小白鼠为 0.5 毫升,对大白鼠为 1 毫升),以及根据对家兔皮內注射制剂的皮肤反应来测定。比較了普通福尔馬林及加热的疫苗与由照射致死的微生物制成的疫苗(“輻射疫苗”)的毒性,并与經過照射灭菌的普通福尔馬林疫苗进行了比較。在測定多糖蛋白抗原的毒性时,同样研究了以福尔馬林处理过的微生物所制成的抗原、以活微生物培养物所制成的抗原、以照射致死的微生物所制成的抗原(“輻射疫苗”),以及經照射灭菌的普通福尔馬林处理的疫苗制成的抗原。如表 2 所示,輻射疫苗或經照射的福尔馬林疫苗的毒性与普通福尔馬林疫苗并无区别。

同样根据对家兔的皮肤反应研究了伤寒疫苗的毒性。疫苗进行皮內注射。

表 2 輻射疫苗的毒性

动物种类	实验 №	制 剂	照 射 剂 量, 百万 伦琴	注射方法	疫苗剂量, 10 亿菌体	动 物 数 量		
						总 量	生存的	死亡的
小白鼠	1.	弗氏菌 №4437 福尔馬林疫苗	—		2	15	14	1
		弗氏菌 №4437 輻射疫苗	1		2	15	13	2
	2.	弗氏菌 №26 福尔馬林疫苗	—		2	15	14	1
		弗氏菌 №26 輻射疫苗	0.5		2	15	14	1
	3.	福尔馬林疫苗 Ty_2	—		2	15	13	2
		經照射的福尔馬林疫苗 Ty_2	1.7		2	15	14	1
	4.	加热疫苗 Ty_2	—		2	40	23	17
		福尔馬林疫苗 Ty_2	—		2	40	9	31
		輻射疫苗 Ty_2	1		2	40	25	15
		輻射疫苗 Ty_2	1.5		2	40	32	8
	5.	加热疫苗 Ty_2	—		2	40	28	12
		福尔馬林疫苗 Ty_2	—		2	40	35	5
		輻射疫苗 Ty_2	1		2	40	38	2
		輻射疫苗 Ty_2	1.5		2	40	36	4
大白鼠	6.	加热疫苗 Ty_2	—		4	15	15	0
		福尔馬林疫苗 Ty_2	—		4	15	14	1
		輻射疫苗 Ty_2	1		4	15	12	3
		輻射疫苗 Ty_2	1.5		4	15	14	1
	7.	加热疫苗 Ty_2	—		4	15	11	4
		福尔馬林疫苗 Ty_2	—		4	15	12	3
		輻射疫苗 Ty_2	1		4	15	15	0
		輻射疫苗 Ty_2	1.5		4	15	14	1

与注射普通疫苗的反应相比较,注射辐射疫苗的反应特征是浸潤出現較迟,范围較小并且沒有坏死。

在对家兔皮内注射的实验中,同样研究了疫苗的液体部分的毒性,这些实验証明,辐射疫苗的液体部分不引起浸潤的形成,可是以普通方法制成的疫苗的液体部分引起頗大的硬浸潤的形成,經数星期也不消失。这可以认为辐射疫苗与加热的以及福尔馬林疫苗比較反应較小。

在一系列实验內曾检查所制备的疫苗的过敏原性质。福尔馬林疫苗及以 150 万伦琴致死的微生物的疫苗,在制成后最初一月研究时,引起 Санарелли-Шварцман 氏現象中的坏死反应,假如疫苗經 2 个月或更长的時間研究則不論是辐射疫苗或是普通制成的疫苗均不引起 Санарелли-Шварцман 氏現象。

在研究由照射致死的微生物所制成的抗原的毒性时,証明辐射抗原的毒性較以福尔馬林处理过的微生物或在抗原制成前未致死的微生物所制成的抗原的毒性为小(表 3),

表 3 辐射抗原的毒性

动物种类	实验 №	制剂-多糖蛋白抗原	照射剂量, 百万伦琴	抗原注射法	抗原剂量, 毫克	动物数量		
						总量	生存的	死亡的
小白鼠	1. 制自以福尔馬林处理过的弗氏菌 №170		1	i_p	1	5	5	0
					2	5	2	3
					4	5	0	5
	制自經照射的弗氏菌 №170		1.5	i_p	1	5	5	0
					2	5	4	1
					4	5	1	4
	制自以福尔馬林处理过的及經照射的弗氏菌 №170		1.5	i_p	1	5	1	4
					2	5	0	5
					4	5	0	5
大白鼠	2. 制自以福尔馬林处理过的弗氏菌 №26		—	i_p	0.5	5	0	5
					1	5	0	5
					2	5	0	5
	制自經照射的弗氏菌 №26		1.5	i_p	0.5	2	2	3
					1	5	1	4
					2	5	2	3
	制自以福尔馬林处理过的及經照射的弗氏菌 №26		1.5	i_p	0.5	5	2	3
					1	5	0	5
					2	5	0	5
	3. 制自以福尔馬林处理过的伤寒菌 Ty ₂		—	i_p	0.5	5	5	0
					1	5	5	0
					2	5	4	1
	制自經照射的伤寒杆菌 Ty ₂		1.5	i_p	0.5	5	5	0
					1	5	5	0
					2	5	5	0
	制自以福尔馬林处理过的及經照射的伤寒杆菌 Ty ₂		1.5	i_p	0.5	5	5	0
					1	5	5	0
					2	5	4	1
小白鼠	4. 制自活菌 Ty ₂		—	i_p	1	20	17	3
					2	20	16	4
					4	20	8	12
	制自照射致死的 Ty ₂ 菌		2	i_p	1	20	20	0
					2	20	19	1
					4	20	17	3

假如以福尔馬林处理过后所得的微生物制成的抗原再經照射，則其毒性与未經照射的抗原区别不大。

当在家兔身上試驗伤寒菌的多糖蛋白抗原毒性时，得出以下結果。对家兔靜脉內一次注入1毫升生理盐水稀释的不同剂量抗原，每种制剂試驗三种剂量——1, 2及4毫克，每种剂量試驗3只家兔，1毫克輻射抗原一只家兔也沒有致死。2及4毫克使所有家兔致死。当注射活微生物所制成的抗原时，1毫克有2只家兔致死，2毫克所有家兔致死，而4毫克則使3只家兔中存活1只，基于此实验可以作出結論，即伤寒菌輻射抗原的毒性与普通抗原无区别。

以家兔研究了輻射疫苗的抗原性，家兔組（每組5只动物）每隔7天皮下注射疫苗使免疫三次。对于痢疾疫苗第一次注射的菌体数目平均是5亿，第二次以后每次是10亿，对伤寒疫苗在一些实验中相应的为2.5亿及5亿，在另一些实验中为5及10亿。在第一次注射疫苗后經7天，第二次注射后經7天及第三次注射后經7、14、21、33及50天，測定已免疫的兔血清中的凝集素。

表4 在以福尔馬林輻射疫苗及普通福尔馬林疫苗免疫的家兔血清中伤寒杆菌及痢疾杆菌凝集素的形成

实验 №	免疫时的抗原	各个时期中凝集反应的平均滴度						
		第一次注 射后7天	第二次注 射后7天	第三次注 射后7天	第三次注 射后14天	第三次注 射后21天	第三次注 射后36天	第三次注 射后50天
1. 伤寒輻射疫苗		1:450	1:4000	1:5600	1:5100	1:1200		
	伤寒福尔馬林疫苗	1:1200	1:5300	1:5300	1:6000	1:1200		
	弗氏菌№4437輻射疫苗	1:900	1:1100	1:3500	1:1400	1:1100		
	弗氏菌№4437福尔馬林疫苗	1:450	1:750	1:1000	1:1150	1:900		
	加热疫苗 Ty ₂	1:5120	1:5120	1:10000	1:6000	1:2560	1:2560	1:1120
2. 福尔馬林疫苗 Ty ₂		1:5120	1:5120	1:10000	1:44000	1:5120	1:5120	1:640
	輻射疫苗 Ty ₂ (150万伦琴)	1:2560	1:5120	1:5600	1:5120	1:2560	1:2560	1:640
	輻射疫苗 Ty ₂ (100万伦琴)	1:2560	1:5120	1:6400	1:8320	1:5120	1:5120	1:1280

在免疫前，家兔血清內未发现有正常抗体，如表4所示，輻射疫苗不論是痢疾的或是伤寒的，均引起抗体形成（凝集素），此时以伤寒輻射疫苗免疫的家兔血清的平均滴度几乎与用普通伤寒福尔馬林疫苗免疫的家兔所发现的平均滴度无区别，在痢疾輻射疫苗方面与用普通痢疾福尔馬林疫苗免疫的家兔平均滴度相比較，甚至可发现血清的平均滴度有某些增加，因此，由照射致死的微生物并不失去其抗原性，而輻射疫苗引起抗体形成，如同用福尔馬林处理过的微生物所获的普通疫苗一样。

痢疾疫苗的免疫进行二次皮下注射，間隔5天，疫苗的剂量在第一次注射平均为5亿，第二次平均为10亿菌体，免疫完毕后經7天于腹腔內注入不同剂量的痢疾杆菌进行感染。伤寒疫苗免疫用一次皮下注射，剂量为5亿菌体，免疫的小白鼠在注射疫苗后經10天进行腹腔內感染，結果按 Рид 及 Менч 氏法計算。抵抗指数（индекс резистентности）是引起50%免疫小白鼠致死的微生物剂量与引起50%未免疫的对照小白鼠致死的微生物剂量之比。

从表5的材料內指出痢疾輻射疫苗其免疫原性与普通福尔馬林疫苗无区别，例如，痢疾輻射疫苗的平均抵抗指数为2.9，而福尔馬林疫苗的平均抵抗指数为3。如果已經制成的福尔馬林疫苗又經照射，則其免疫原性与普通未經照射的福尔馬林疫苗比較有极少的

降低(抵抗指数相应的为 4.2 及 5.4)。

表 5 輻射疫苗的免疫原性

疫 苗	小白鼠数量	LD ₅₀ 百万菌体	抵抗指数
弗氏痢疾菌№4437輻射疫苗(100万伦琴照射)	50	1000	2.9
弗氏痢疾菌№4437福尔馬林疫苗	50	1060	3
經照射的伤寒 Ty ₂ 福尔馬林疫苗(照射170万伦琴)	50	212	4.2
伤寒 Ty ₂ 福尔馬林疫苗	50	274	5.4

在第 2 組实验中曾試驗用各种方法,以微生物菌株 Ty₂ 制备的伤寒疫苗有加热的、福尔馬林的、100 万伦琴*致死的微生物的輻射疫苗及 150 万伦琴致死的微生物的輻射疫苗。使小白鼠及大白鼠免疫一次皮下注射的剂量: 小白鼠为含于 0.5 毫升生理溶液的 5 亿菌体;大白鼠为含于 0.5 毫升的 10 亿菌体。

在免疫后經過 10 天,用各种不同剂量的伤寒杆菌半固体琼脂活培养物感染动物。在試驗每种疫苗的免疫原性时,每种疫苗取 50 只动物,所获的某些实验資料見表 6:

表 6 輻射疫苗的免疫原性

实验 №	动物种类	免疫用疫苗剂量, 10 亿菌体	加热疫苗		福尔馬林疫苗		輻射疫苗 (100 万伦琴)		輻射疫苗		对照(已免疫过的动物) LD ₅₀ 百万菌体
			LD ₅₀ 菌体	抵抗指数	LD ₅₀ 菌体	抵抗指数	LD ₅₀ 菌体	抵抗指数	LD ₅₀ 菌体	抵抗指数	
1	大白鼠	1	474	16	400	14	375	13	325	11	28
2	小白鼠	0.5	2	4	2.44	48	48.7	96	37.7	74	0.5

应当指出,在上述的实验組内疫苗接种是用同一疫苗进行的,而免疫原性是在疫苗制成后不同时期試驗的。如在第一次的实验中是在疫苗制成后經 3 个月进行試驗,在第二次的实验中——經 4 个月。注意到在疫苗保存 4 个月以后輻射疫苗与加热的及福尔馬林疫苗相比較,輻射疫苗有較高的免疫原性。上述材料証明,照射致死的微生物在免疫时在机体内产生对于活微生物感染的免疫能力,較普通疫苗为久。

表 7 輻射抗原的免疫原性

实验 №	抗 原	免疫剂量, 毫克	动物数量	LD ₅₀ 百万菌体	抵抗指数	存活率 %
1.	制自以福尔馬林处理过的 Ty ₂ 菌的多糖-蛋白抗原	0.5	49 大白鼠	3200	16	—
	制自經 150 万伦琴照射致死的 Ty ₂ 菌的多糖-蛋白抗原	0.5	50 „	2560	12.8	—
	制自以福尔馬林处理过的 Ty ₂ 菌經 150 万伦琴照射的多糖-蛋白抗原	0.5	50 „	2400	12	—
2.	制自以福尔馬林处理过的弗氏菌 №170 的多糖-蛋白抗原	0.1	48 小白鼠	—	—	33.4
	制自經 150 万伦琴照射致死的弗氏菌 №170 的多糖-蛋白抗原	0.1	46 „	—	—	43
	制自以福尔馬林处理过的弗氏菌 №170 經 150 万伦琴照射的多糖-蛋白抗原	0.1	47 „	—	—	38
3.	制自伤寒杆菌 Ty ₂ 的多糖-蛋白抗原	1.0	80 „	250	1000	—
	制自經 200 万伦琴照射致死的伤寒菌 Ty ₂ 的多糖-蛋白抗原	1.0	80 „	275	1131	—

不論是对照射致死的微生物制成的抗原或是对福尔馬林处理过的微生物制成的經照射的抗原(表 7),可以作出同样的結論。

* МЛ. Р 急系 МЛН. Р 之誤——譯者註。

以伤寒抗原皮下二次免疫大白鼠,間隔7天,每次注射含于0.5毫升生理盐水的抗原0.25毫克。免疫完毕后經10天用各种剂量伤寒菌活培养物进行腹腔內感染。

用痢疾抗原免疫小白鼠,皮下注射二次,間隔7天,在第一次和第二次注射均为含于0.5毫升生理盐水內的抗原0.1毫克。免疫完毕后經2星期以活弗氏痢疾杆菌(菌株№170)绝对致死量(500百万菌体)腹腔內感染动物。如表7所見,伤寒輻射抗原引起了对活微生物的稳定性(抵抗系数12.8及12)。可是經福尔馬林处理的伤寒菌(抵抗指数在16以上)抗原免疫的动物所形成的免疫在免疫强度方面較差。感染小白鼠用福尔馬林致死的微生物制成的抗原二次免疫,当以绝对致死剂量的活痢疾菌感染时,使33.4%动物防止了死亡。从存活率上看,在用以照射致死的微生物所制成的抗原免疫或以福尔馬林处理的微生物制成的輻射抗原免疫,甚至防止了更多的动物死亡(43及38%)。

为了測定在机体內接种輻射疫苗引起家兔形成預防性抗体的能力,以三次皮下注射疫苗,剂量5亿及10亿菌体,間隔7天使家兔免疫(每組5只)。免疫完毕后經過一星期試驗家兔血清的預防性質,以血清的混合物0.25毫升注入小白鼠皮下,經4小时后,腹腔內感染各种不同剂量活伤寒菌琼脂培养物,測定引起50%动物死亡的微生物的剂量,动物在感染前注入血清而对照动物不注入血清。

为了測定輻射抗原在抗体內引起家兔形成預防抗体的能力,按以下方式使免疫:第一次注射——皮下注射0.1毫克抗原,以后6次进行靜脉內注射,間隔5天,剂量增加为0.2、0.4、0.6、0.8及1毫克,免疫完毕后經2星期試驗血清的預防性質。

表8 血清的預防性質

实验 №	用下列制剂免疫的家兔血清	LD ₅₀ 百万菌体	抵抗指数
1.	加热伤寒疫苗	20.6	15
	伤寒輻射疫苗(100万伦琴)	17.5	12
	伤寒輻射疫苗(150万伦琴)	3.9	2.7
	对照(未經处理的动物)	3.12	—
2.	加热伤寒疫苗	60	42
	伤寒輻射疫苗(100万伦琴)	70	50
	伤寒輻射疫苗(150万伦琴)	5.6	4
	对照(未經处理的动物)	3.12	—
3.	活伤寒菌的抗原	32	42.6
	以200万伦琴致死的微生物的抗原对照	32	42.6
	(未經处理的动物)	0.75	

如表8所示,以100万伦琴致死的微生物制成的輻射疫苗免疫所获的家兔血清与加热疫苗免疫家兔所获的血清在預防性方面无区别,照射剂量增加达150万伦琴引起輻射疫苗在抗体內形成預防抗体的能力下降。以經200万伦琴照射的微生物所获的抗原也与普通抗原无区别。在任何情况下,抵抗指数平均为42.6。

对于輻射疫苗性質的鑑定最有价值的問題是在其中保存V_i抗原。照射对菌体内的V_i抗原的影响以血凝反应来測定。

把Ty₂伤寒杆菌24小时琼脂培养物的洗下物分为三部分,其中一部分經150万伦琴照射,其他的用福尔馬林处理,而第三部分制成活菌混悬液。

自表9的材料可見,經過照射的微生物培养物与未經任何影响的微生物在血凝反应

表 9 測定經照射的微生物培養物的 V_i 抗原

抗 原	V_i 血 清 的 稀 釋 度						
	1:2-1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
經150萬倫琴照射傷寒菌 Ty_2 培養物菌體	+	+	+	+	-	-	-
同上——疫苗的液體部分	++++	++	++	++	++	++	-
藤爾馬林疫苗 Ty_2 菌體	-	-	-	-	-	-	-
同上——疫苗的液體部分	++++	++++	++	++	+	+	-
傷寒菌 Ty_2 培養物洗下物菌體	+	+	+	-	-	-	-
同上——洗下物的液體部分	++++	++++	++++	++++	++	++	-

的質及量方面均相同。

所進行的實驗結果證明，不論在製造腸道疫苗及抗原或是有關的制成的細菌制劑的滅菌方面，利用 γ 射線是可能的，甚至在大劑量 γ 射線時不改變或幾乎不改變腸道細菌的抗原性、免疫性及毒性。

3. 輻射對類毒素的影響

白喉及破傷風類毒素用 150 萬及 200 萬倫琴劑量進行照射，大家知道，不論天然制劑或用氫氧化鋁吸附過的經照射後均提高制劑的免疫原性。

為了試驗已經照射的白喉類毒素的免疫原性質，對 112 只豚鼠進行二次（天然制劑）或一次（吸附制劑）免疫。在免疫結束後經一個月對豚鼠注入各種劑量的毒素以檢查免疫性。試驗的結果見表 10。

表 10 γ 射線對白喉類毒素的影響（150 萬倫琴）

免疫豚鼠所用類毒素	免疫的毒素劑量 DLM	用類毒素免疫過的豚鼠存活率，%	
		未經照射的	經照射的
天 然 的	30	50	54.4
	20	85.7	92.3
吸 附 的	1000	0	0
	500	22.3	0
	250	80	9.1
	125	93.4	50

表 11 經照射的破傷風類毒素的免疫原性

制 劑	免疫次數	注射毒素的劑量 DLM	照射制劑的 劑量，倫琴	動物種類	動物數量	生 存 的	
						絕對量	百分率
天然的	2	100	未經照射	小白鼠	60	14	23.3
		100	200 萬	”	60	18	30
吸附的	1	100	未經照射	”	57	57	100
		100	200 萬	”	50	43	86
吸附的	1	500	未經照射	”	25	22	88
		1000	未經照射	”	25	13	52
		500	150 萬	”	25	17	68
		1000	-	”	25	9	36

如表中所示,照射并不改变天然类毒素的免疫原性,然而照射极明显地破坏了吸附的类毒素的免疫原性质。

經照射的破伤风类毒素的免疫原性在实验中以小白鼠来测定。所获结果与用白喉类毒素所获的材料区别很少(表 11)。

这样,天然类毒素可以經受射线灭菌而并不破坏它的免疫原性质。关于吸附制剂灭菌的问题需要更进一步的研究。

4. 辐射对抗毒血清的影响

不論是天然抗白喉血清或是以“Диаферм-3”法浓缩及精制的均可經照射。血清經 150 万伦琴以及 60 万伦琴照射,如上所指出对于生长型的許多細菌的致死是足够的。抗毒素滴度在試管内用絮凝作用的方法及用豚鼠以 Ремеp 氏法测定。也可测定血清的相对粘度。

表 12 γ 射线对于白喉抗毒血清的影响

血清种类	血清 №	抗 毒 素 滴 度						相 对 粘 度		
		絮 凝 反 应			Ремеp 氏法			未經照射的	600 T. 伦琴	150万 伦琴
		未經照射的	600 T. 伦琴	150万 伦琴	未經照射的	600 T. 伦琴	150万 伦琴			
天然的	333	400	—	—	375	375	325	2.0	2.1	2.3
	358	615	—	—	600	500	400	2.0	2.2	2.7
	358	163	—	—	150	125	100	1.8	2.0	2.1
	591	890	—	—	900	750	600	1.85	2.2	2.65
	596	730	730	—	650	600	450	2.0	2.3	2.7
	615	1210	1000	—	1200	1100	900	1.8	2.3	2.4
	638	450	—	—	450	400	350	2.1	2.2	2.7
	639	1150	1150	—	1100	1000	900	2.1	2.4	2.6
	640	730	730	—	650	600	450	1.65	2.0	2.2
	1270	2500	2500	2000	2500	2400	2000	3.2	3.4	3.7
精制浓缩的	1273	2100	2100	2000	2100	2100	1800	4.3	4.5	4.8
	1277	2100	2100	1900	2100	1800	1800	3.6	3.8	4.0
	1278	2350	2350	2100	2300	2100	1900	4.0	4.3	4.6
	1203	2000	2000	1810	1900	1800	1600	3.8	4.1	4.5
	1233	2500	2350	2100	2500	2400	2000	2.7	2.7	3.1
	1323	2390	2390	2250	2300	2200	2100	3.7	4.0	4.3
	1339	2570	2570	2250	2500	2400	2000	4.0	4.3	4.6
	1333	2770	2770	2570	2500	2500	2500	4.3	4.3	4.5
	1351	2580	2390	2250	2500	2300	2100	4.3	4.5	4.8

标志:—没有絮凝反应。

如表 12 所示, 60 万伦琴照射完全不降低抗毒血清的滴度或降低得极少。同样以 150 万伦琴照射时显著地降低照射血清内抗毒素的滴度。这种降低在天然血清平均达到 27%, 在精制的是 16%。当气性坏疽血清經 150 万伦琴照射时也可見抗毒素滴度有較大的降低(表 13), 应当指出, 經 60 万伦琴照射的极大多数天然血清及經 150 万伦琴照射的全部血清(指天然血清)都不再有絮凝反应。精制的血清有絮凝反应形成, 但絮凝反应的时间

表 13 γ 射线对抗气性坏疽血清的抗毒性的影响

血 清	血清 №	抗 毒 素 滴 度 AE			
		未經照射的	經 照 射 的		
			60 万伦琴	100 万伦琴	150 万伦琴
天 然 的	520	200	175	150	125
	742	200	175	125	125
	709	100	100	—	75
	740	100	75	75	50
	731	125	100	—	75
Диаферм-3	174	900	800	800	600
	1131	1200	—	1100	800
	175	900	600	600	500
	172	1000	800	750	600

表 14 經150 万伦琴照射的天然血清蛋白部分的百分比

血清組 №	白 蛋 白		α 球蛋白		β 球蛋白		γ 球蛋白		系数 A/ Γ *		蛋白質%	
	未經 照射	經照射	未經 照射	經照射	未經 照射	經照射	未經 照射	經照射	未經 照射	經照射	未經 照射	經照射
639	18.1	6.3	11.3	11.0	65.3	80.9	5.3	2.7 ^t	0.22	0.05	10.44	10.96
538	14.1	9.7	8.0	11.1	69.9	76.7	8.0	2.4	0.15	0.10	9.88	
615	16.6	9.4	13.2	11.5	57.4	73.6	12.5	5.4	0.20	0.20	9.91	10.07
591	25.6	15.8	11.9	18.6	43.1	59.6	19.3	5.9	0.34	0.18	9.57	9.61
596	11.6	7.8	8.2	6.6	71.4	81.4	8.7	4.0	0.13	0.08	9.63	
333	25.4	18.4	14.0	10.3	50.0	63.9	10.7	7.4	0.32	0.22	9.95	9.76
638	26.6	17.2	9.3	17.2	45.3	55.2	18.7	10.3	0.36	0.21	9.72	10.24
358	30.4	28.2	19.5	23.1	35.0	41.0	15.0	7.7	0.44	0.39	8.56	8.53
M	21.0	14.0	12.0	13.7	54.7	66.5	12.3	5.7	0.26	0.17	9.96	9.86
±m	2.4	2.6	1.4	1.9	4.7	5.1	1.9	1.0	0.03	0.03	0.2	0.3
t	1.6		0.6		1.7		3.1		0.9		0.3	
B	0.1		0.5		0.1		0.01		0.5		0.5	

M—算术的平均值； m—平方误差的平均值； t—二次M之間差別的可靠性；

B—所得误差的可能性； *A/ Γ —白蛋白-球蛋白系数。

明显延长。相对粘度的测定证明在照射影响下，血清的粘度增加，这说明了蛋白質的变性^[5,6]。

根据折光计的测定，在經 150 万伦琴照射后天然血清內蛋白質的含量并不减少（表 14），但是在照射过的血清內发生某些球蛋白的均一化现象（гомотенизация），并且显著地改变了蛋白質部分的百分比。如表 14 所示，在所有經 150 万伦琴照射后天然血清的电泳研究证明了白蛋白及 γ 球蛋白的百分率下降，而 β 球蛋白部分的百分率增加。

因为在經照射的血清內总蛋白量无改变，所获电泳的 β 峯的增加可认为是蛋白質变性及具有接近于 β 真球蛋白的电泳活动性的新的蛋白質复合物形成的結果。可能，在大剂量照射时，蛋白質分子部分开始碎裂，而后它們再复合并形成新的变性的复合物，有趣的是当紫外线照射血清时某些学者亦观察到类似的现象^[7]。

光谱图也证明大剂量辐射血清的物理-化学变化相应的随着照射强度而改变，分光光

度計吸收系数的曲綫在光譜的紫外綫部分，对于已經照射的及未經照射的血清的最大及最小的吸收在光譜的同一部分。曲綫是平行的，仅有強度的区别。在大剂量照射时（800万伦琴）Александр 等氏^[8]得出相同的曲綫，然而在強度方面比較明显。

已經提出的材料可以得出有关电离輻射在細菌制剂生产中的应用途径的某些初步結論。

最初这个問題的提出是証明有关 γ 射綫的灭菌作用的情况，这在文献內已是熟知的，可以用我們所研究的加以証实。重要的是在实验中确定灭菌剂量的 γ 射綫甚至对浓厚的菌体悬液也起殺菌作用，此悬液是以現代方法所制备的菌苗并在1毫升內浓度达300—400亿菌体或更多。

事实上，細菌学工业部門废物——液体及半固体中的传染性物质，污染的玻璃器皿，如同它們进入生产过程前清洁器皿的冷灭菌一样，用冷灭菌法的可能性是毫无疑问的。任务是研究有足够的工作能力适合于生产机构的生产量的最經濟的装置。

現時查明了在許多工业部門中，由于原子能的发展而出現的各种类型的 γ 放射源的最經濟的利用的可能性，属于这些放射源的首先是某些型冷却迴路的反应堆，在“冷却”期中的废鈾棒，用 γ 輻射同位素濃縮的核裂产物：鈾²³⁵及鈾²³⁸。如上所述，在处理細菌生产部門的废物（传染性的物质、已污染的容器等）时，“冷”灭菌方法可以应用于器皿的灭菌。已进行的計算表明了目前放射性同位素及濃集核分裂产物的价值，上述物品用 γ 射綫灭菌的費用較現在通常所用的蒸气灭菌的費用为高。然而近年来放射材料的价格有希望大大地下降，由于也估計到在利用“冷”灭菌法时的許多优点，因而不應排除利用 γ 射綫来对器皿及細菌生产部門的废物进行灭菌的可能性。

如上所証明，在細菌制剂的生产中利用电离輻射的重要方向是，在腸道菌細胞及化学疫苗、白喉及破伤风类毒素的生产中制备培养基时应用。輻射的灭菌剂量作用于抗毒血清时是有害的，但是殺死繁殖型微生物的較小的輻射剂量应用于精制抗毒血清的生产过程中对制剂是无害的。应当指出在許多情况下，問題不仅是在于应用較完善的及可靠的灭菌方法，而是在于获得新型制剂。

γ 照射器的建立完全解决了这一任务。根据我們已进行的計算，300,000—500,000鎰克当量的放射源強度保証装置的工作能力一昼夜达6—7吨（在20小时工作日及灭菌剂量150万伦琴时），此时应考虑到联合装置建立的可能性，同时保証培养基的处理及制成品的灭菌。

考虑到比較小量的放射源时，可以认为 γ 射綫同位素所濃縮的核分裂产物及放射性鈾是最合适的放射源，后者在現在是較易得到的。

在生产条件下利用 γ 照射器时极重要的問題是保証操作安全及防护所利用的放射綫，近年来所进行的工作証明将放射源放于水中的方法是解决此問題的最好方式。應該认为在以 γ 照射器研究細菌制剂生产时同样也能合理地利用这一方法。

参 考 文 献

- [1] Brasch, Huber, Friedman, Traub. Proc. R. Wirohon Medical Soc. (New York), 1945, 8.
- [2] Horne T. Pharmac. J., 1956, 176, № 4811, 27—29.
- [3] Moore H. N., Kersten H., J. Bacteriol., 1936, 31, 581.
- [4] Невлер А. И., Сб. Вопросы радиобиологии. Л., 1956, 256—267.
- [5] Белицер В. А., Успехи биол. химии, 1959, 1, 53—69.
- [6] Волкова М. С. и Пасынский А. Г., Биохимия, 1955, 20, № 4, 470—478.
- [7] Davis B. D., Holloender A., Jesse P., J. Biol. Chem., 1943, 146, 633.
- [8] Alexander R. Fox M., Stacey K. A., Rosen D. Nature, 1955, 178, № 4533, 846—849.
- [9] Домшляк М. П., Хрущев В. Г., Атомная энергия, 1957, № 2.

研究被照射机体的同种过敏和自体过敏的局部实验*

И. И. Клемпарская В. В. Шиходыров

众所周知,在机体受电离辐射作用后所发生的症状中,过敏反应具有重要的意义;脱敏制剂在治疗放射病中,获得很大的成效^[10]。有大量的实验来研究被照射的机体所发生的免疫学反应的变化,并且也用来研究被照射机体对病原微生物的抵抗力。但是必须指出,对于机体过敏反应的特点和在放射病产生自体过敏状态的原因等方面,研究得还不够。常见到的仅是一些作者对自体菌种可能具有致敏作用^[2]和被照射的机体的血管与组织渗透性增高时,由消化道吸收的食物蛋白质的致敏作用所提出的一些推测^[4]。可以设想,除此而外,被照射机体对自身组织分解产物发生自体过敏作用的可能性也存在着。

研究被照射机体的自体过敏状态的实验工作,至今仍然很少;而所有这些工作也都是我国学者所进行的。已经确定在放射线照射后组织蛋白的抗原性发生改变^[12];给健康动物注射同种组织能引起一系列的症候,这些症候与放射病的症候相同,并且能使机体对放射线的感受性增高^[6,8]。我们发现,在受放射线照射的机体中,产生一种抗体,这种抗体和组织蛋白能发生补体结合反应^[5,11]。我们亦发现了白血球溶素和溶细胞物质^[7],此外我们也曾寻找一种能够直接在被照射活体上,察出它对同种组织产物有过敏反应的更简单的方法。

体内注射变形原是确定过敏状态的常用方法之一,它的目的是获得局部过激反应,我们知道这种方法尚未应用来研究放射性疾病。

我们研究了被照射动物对体内注射各种变形原的反应。给健康动物注射同制剂作为对照。我们采用 Freund I 和 Stone I 两氏的唇部注射方法(在一侧上唇皮肤内注射),这种方法是用来研究小鼠和大鼠对异种蛋白的自动和被动过敏状态的。我们在 532 只小鼠,10 只豚鼠上进行了实验,通常用同一种材料同时注射到健康的和受致死量伦琴射线照射后(在 1—3—5 昼夜)的动物身上(照射机牌号 PYM-3, 180 千伏, 15 毫安, 滤器 1 毫米铜 + 0.5 毫米铝, 长度 50 厘米, 剂量强度 20—21 伦琴/分钟)。小鼠在照射 600 伦琴后第 7—9 天全部死亡,豚鼠——剂量为 500 伦琴(在第 8—10 天内死亡)。

在 7 个昼夜中,我们每天观察注射部位,并将部分动物的注射侧上唇和另一侧上唇相对称部位进行组织学研究。

用作变形原的有:

- 1) 灭菌物;
- 2) 灭菌马血清;
- 3) 培养一昼夜的大肠杆菌琼脂培养混悬液,其密度为每毫升生理溶液 1×10^9 ;

* “第二届和平利用原子能国际会议文献”编号 A/CONF. 15/P/2073, 苏联,原文为俄文。

1) 注射大量的细菌是不利的,因为内毒素的作用可引起组织的坏死,这时不仅细菌蛋白,而且组织分解产物也都成为作用因子。

4) 健康的或被照射动物的同种組織浸出液——小腸、肝、脾、骨髓。

我們將新鮮組織(同种动物)用剪刀剪碎,浸在生理盐水中,以制取 20% 浓度的浸出液。混悬液用二层灭菌紗布过滤,随即用以注射。注射量是 0.05—0.1 毫升(多数),最多到 0.15 毫升。

給健康动物注射上述物質(經 16—24 小时或更迟一些开始观察,观察到 5 昼夜时为止),不引起上唇皮肤任何明显的外形改变。組織学检查时,在显微镜下可見細胞浸潤,而无坏死水肿及其它变化(图 1)。小鼠依然很活泼、灵敏,外貌及食欲皆良好。照射后(28

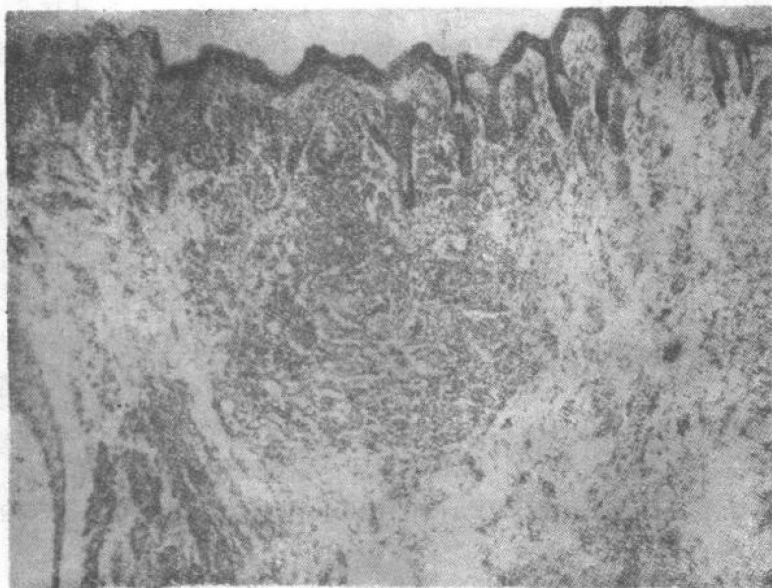


图 1 用被照射小鼠的小腸浸出液注射后,健康小鼠臀部皮肤中的小脓肿。伊紅苏木精染色。放大 4×10 。



图 2 照射 600 伦琴后第 3 昼夜用小鼠小腸浸出液注射部位的切片。左边可看到坏死病灶的边緣。沒有浸潤和出血性坏死。伊紅苏木精染色。放大 4×10 。