

成都工学院图书馆
基本馆藏

303274

第二届和平利用原子能国际会议文献

同位素在医学及 生物学上的应用

9



中国科学院原子核科学委员会编辑委员会编

科学出版社出版

374
6277.4
T.9

同位素在化学及生物学上的应用 (9)

中国科学院原子核科学委员会编辑委员会编

*

科学出版社出版 (北京朝阳门大街 117 号)

北京市书刊出版业营业登记证出字第 061 号

中国科学院印刷厂印刷 新华书店总经售

*

1960 年 10 月第一版 书号: 2288 字数: 73,000

1960 年 10 月第一次印刷 开本: 787×1092 1/16

(京) 0001-5,000 印张: $2 \frac{7}{8}$ 插页: 2

定价: 0.43 元

目 录

P/695	作为研究液态和固态指示器的稳定同位素的一般性质.....	(1)
P/847	关于紅血球生成的研究.....	(7)
P/1309	用放射性碘 ¹³¹ 研究急性实验状态中的甲状腺反应.....	(20)
P/1702	同位素交换和磷酸三鈣的结构.....	(23)
P/2124	6-偶氮尿嘧啶-4,5-C ¹⁴ 的抗菌作用机制	(45)
P/974	使用铯 ¹³⁷ 作短距离放射治疗的特殊方式.....	(48)

作为研究液态和固态指示器的稳定 同位素的一般性質*

D. J. Montgomery†

最早的一些同位素研究者, 已知道了利用同位素的质量测量作为一种方法来研究物质在聚集态时的性質所尽可能具有的价值^[1]. 他們在研究同一种元素的同位素时了解到原子的质量, 在原子力場保持不变时, 是可以改变的. 通常, 物理性質对质量的依賴关系是简单的, 而对原子力場的依賴关系却非常复杂. 因此在同一种元素的同位素之間常可以进行比較, 而这在不同元素之間是不可能的. 然而, 在早期, 由于得到的浓集度較低, 限制了同位素质量在大量研究中的应用. 重氫的发现以及能取得一定的量, 使許多有关氫的研究可以进行, 而氫是一个重要而又特殊的元素^[2]. 但是一直到原子能計劃确立后才得到相当数量的一系列的元素^[3].

鋰为我們开始研究所选择的元素, 因为它本身提供了合适的条件: 它的同位素之間的相对质量差較大; 它的原子及晶体的結構简单; 以及可得高浓集度的以克計的量. 此外, 在裂变及聚变反应堆中分离了的同位素尚有重要的应用^[4].

晶 格 常 数

一些标准物理性質的测量作为我們研究的开始, 这些性質对于确立反映本質的数据及取得理論和实验技术上的經驗都是有用的. 首先测量的量是室温时的晶格常数^[5]. 从压制后淬过火的綫状样品的X射綫衍射图得出下面的結果, 并校正到 20°C:

表 1 已分离的鋰同位素的晶格常数

Li-6	$3.5107 \pm 0.0009 \text{ \AA}$
Li-7	$3.5092 \pm 0.0006 \text{ \AA}$

由另一些作者测得的天然鋰(7.5%Li⁶, 92.5%Li⁷)的相应值是 $3.5090 \pm 0.0004 \text{ \AA}$, 二者甚为符合.

固体的理論尚难作出关于晶格常数依賴于质量的严格計算. 若假定晶格常数的变化取决于原子振动的平均振幅的改变, 則可以作出半定量的估計. 而且在固定温度时同位素质量的改变和在固定质量时温度的改变也具有相同的作用. 同位素間晶格常数之差就可按热膨胀計算. 簡化后可以认为固体符合爱因斯坦(Einstein)的模型. 其結果与其他的簡化模型所得无甚差別. 质量为 M 和弹性常数为 b 的諧振子所具有的角頻率 ω 由 $\omega^2 = \frac{b}{M}$ 来决定. 在温度 T 时, 平均振子在固体中振动的振幅 X 表示在下式中:

* “第二届和平利用原子能国际会議文献”编号 A/CONF. 15/P/695, 美国, 原文为英文.

† 密歇根州, 东冷心, 密歇根国立大学物理系.

$$\frac{1}{2}bx^2 = (E - U)/3N = KTf(\hbar\omega/kT) \equiv kTf(x)$$

式中 E 是內能, U 是原子在晶格中的位能及 N 是振子的数目. $f(x)$ 是爱因斯坦能函数为 $\frac{1}{2}x + x/(e^x - 1)$. 假如 b 仅决定于原子力場而与质量无关, 則 ω^2 和同位素质量成反比.

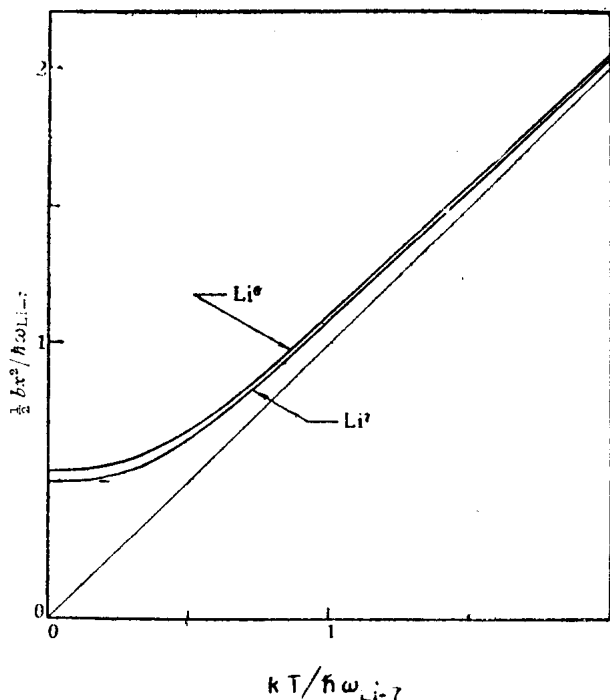


图1 热平衡时二个諧振子振动的平均振幅的平方为温度的函数. 2个变量俱以 Li^7 的量子作为单位的能量表示.

数比 Li^7 的要大万分之几. 更早些时薩立斯 (Thewlis) 用 Li^6F^{19} 及 Li^7F^{19} 的晶格常数也得到相似的结果^[6], 其测定值是 2×10^{-4} , 而由伦頓 (London) 計算的是 3.3×10^{-4} ^[7].

在現在叙述中研究的最重要方面恐怕是証明以观察衍射斑点的距离得到的零点能比由衍射强度得到的真实性. 如果振动能仅仅应用依赖于温度的部分, 則較重的同位素有更大的晶格常数.

块状密度 (Bulk Density)

随之测量的是块状密度. 由靜力学方法得到的^[3], 已校正到 20°C 时的結果表示在下面:

表2 金属鋰的密度

材料	块状密度	晶体密度
Li-6	0.460 ± 0.002 克/立方厘米	0.462 克/立方厘米
Li-7	0.537 ± 0.003	0.539
天然鋰	0.531 ± 0.001	0.533

按在金属中的一般发现, 在每种条件下块状密度都比由上列的晶格常数算得的晶体密度約小 $1/2\%$. 测量的精确度使块状密度通常不能用作丰度超过 3% 的同位素組成的指示剂.

晶格常数和块状密度的测量可推到熔点的測定, 这对于測定接近熔点时的真金属結

构很有价值。可以预料,在晶格中产生空穴,对于晶格常数的影响很小,而块状密度产生一級变化。

电 阻 率

迁移性质是由晶格振动与导电电子間的相互作用所决定的,这已体现在其电,磁及热等效应中。其中最易测量及分析的大概是电阻率。鋰的德拜(Debye)特性温度比室温高,所以同位素质量所显示的重要作用甚至到达液氮温度以前时还存在。但是在液氮温度时测量,則要求确定剩余电阻(residual resistance)。关于理想电阻的比率的结果^[9]用圆点表示在图2中,这理想电阻已除以室温电阻经过归一化的。由勃洛却(Bloch)一格魯耐生(Grüneisen)的理論^[10]計算所得的值表示为实綫。定性上是符合的,但定量上不够理想。麦克开耳亭(MacCaldin)^[11]应用鉄的同位素得到相似的结果。在我們的实验室中更进一步测定了較低温度时鋰的电阻率,以及由各种比例的 Li^6 和 Li^7 所組成的“同位素合金”的电阻率。

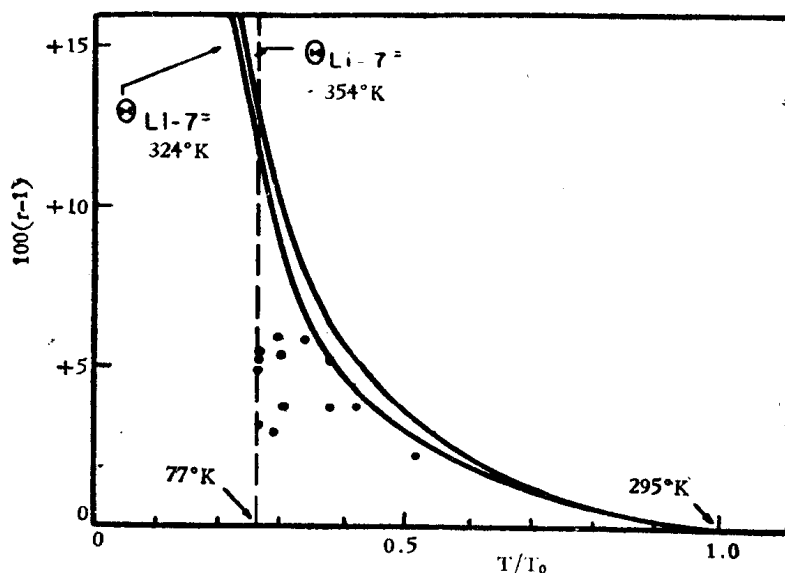


图2 归一化了的理想电阻的单位的百分超过量为折合温度的函数。
曲线表示理論预测的参数 Θ_{Li^7} 的2个值;圆点表示实验结果。

热 电 势

热电效应比其他迁移现象更为复杂。在液氮温度以上所测得的 Li^6 及 Li^7 二綫間的热电势以圆圈表示在图3中^[12]。在图中的曲线是表示由威尔逊(Wilson)——桑德哈茂(Sondheimer)理論^[13]所预测的,除符号相反外,和天然鋰的绝对热电势恰恰相合。然而这种大小上的符合是偶然的,除非理論得到进一步地发展。

熔 点

至此已叙述了大部分的现象,另一除同位素质量外更重要的参数是温度。在凝聚体系的相平衡問題中,易于达到的压力对转变温度的影响很小,然而,转变温度作为一个变量,它本身还是值得研究的。利用同位素质量可以得到解释这种转变机构的唯一方法。

为了这目的可以测量在大气压下的 Li^6 和 Li^7 的熔点差^[14]。用于热差分析法测定,则所得到的原料的量是太小了。因此采用熔丝法。表3表示了在760毫米汞柱压力下的熔点 T_m , 并已校正由于同位素及化学杂质所引起的误差:

表3 已分离的锂的熔点

Li^6 的 T_m	$180.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$
Li^7 的 T_m	$180.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$
ΔT_m	$0.23 \pm 0.07^\circ\text{C}$

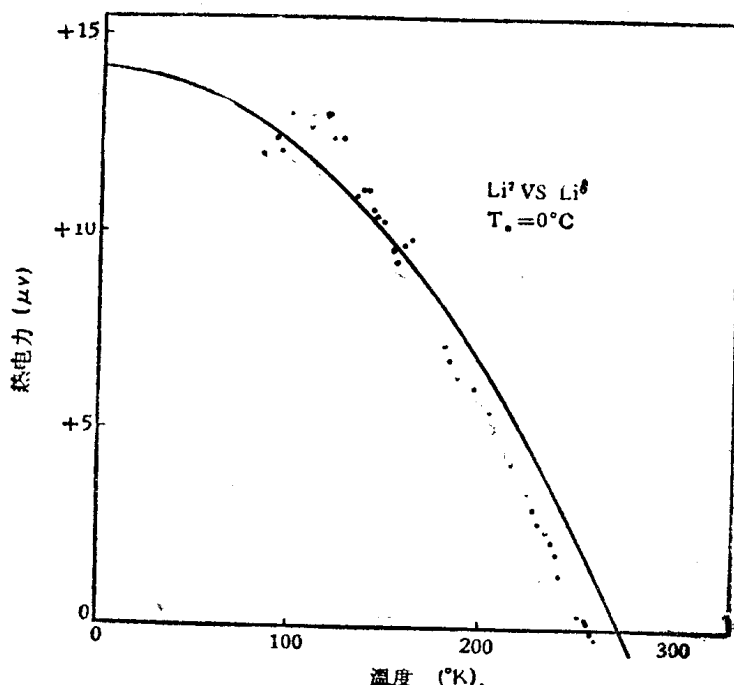


图3 Li^7 对于 Li^6 的热电势作为绝对温度的函数。其参考接点在 0°C 。曲线表示由理论预测的但符号相反;圆圈表示实验结果。

熔点本身的误差常因熔丝技术及化学杂质的校正中所具有的困难而增高。幸而,这些影响用同时测量相似纯度的样品所得到的 ΔT_m 可以减少许多。三相点,与大气压下的熔点略有差别,已由道格拉斯(Douglas)等^[15]精确的测定为 $180.54 \pm 0.03^\circ\text{C}$ 。由我们的数据作出的图中以直线外延所得的是 $180.65 \pm 0.15^\circ\text{C}$ 和道格拉斯的甚为符合。

ΔT_m 的测定值比由林德曼(Lindemann)理论^[16]得到的要小十倍甚至更多。这理论显然太差了,因为它仅考虑了物质的固相;而从现象学及热力学基础知道也必须考虑到共存的液相。但林德曼理论对有关的一些元素是合适的,我们希望它特别能适用于同一种元素的同位素。并且给出的熔点差的数值只会低而不会高的,因为仅假定由于振子振幅的增加而产生熔融。实际上,晶格位置的交换速度,或晶格缺陷的扩散,当固体变成液体时长距离内崩解的抑制,都能使振子的频率有重大的变化。因此,较轻的同位素振荡得较快及振幅较大,以致较早熔融。

锂同位素之间熔点差的结果表明通过熔融来分级结晶进行同位素的浓集,在科学上尚在争论,但在技术上却无甚希望。在大量的极纯的同位素未获得之前,测定单个同位素的完全的 $P-T$ 相平衡图及合金的 $T-X$ 图是困难的。

液 态 的 研 究

振蕩頻率的差別在速度过程中如固体的蠕变中及液体的滯流中无疑地是重要的。前一过程在理論上和实验上都难于着手。反之,在后者中却易于研究。 Li^6 及 Li^7 或其混合物的粘度可由带有球珠的扭力摆在融熔鋰中的振蕩受到阻尼来測量^[17]。用相同的仪器可进行熔融物的电阻率的測定,尤其在旋轉磁場中具有一稳定的偏轉而观察到^[18]。为了理論說明,必須知道比容。它可以从沉物浸入时的失重获得。

鋰 化 合 物

由同位素的质量改变而引起的頻率变化,几乎直接可从研究中观察到,假如我們研究的化合物具有因化合而使电磁輻射与晶格之間有強力的相互作用而形成偶极矩。氟化鋰由于它在实验上易于装备和操作,以及它的晶格振动的吸收区易于达到,因此特別适合研究。而且晶体简单,氟离子的质量小到足以显示出鋰的折合质量和真正质量的差。这后一因素对于估計各种晶格的动力模型的真实性很重要。对于光譜測量所需的 Li^6F^{19} 及 Li^7F^{19} 的蒸发形成膜已經制成。鋰的氫化物, Li^6H^1 , Li^6H^2 , Li^7H^1 , Li^7H^2 也可作这类研究,但因潮解而难于制备,因此不能及时进行研究。

比 热

另一些有关晶格振动頻率光譜的解释可从比热測量获得。鋰元素及其卤化物都是值得研究的項目。其特性温度已高到足以在氫的正常沸点以上进行研究,除非要求測量在金属中电子对比热的貢獻。我們认为首先可作氟化鋰的研究,因其比元素或氫化物易于操作。

研 究 的 推 广

可推广到几个方向:第一,研究加和性質,無論是普通的如热导、沸点、热焓、或是特殊的如在低温时从体心立方到六方密堆积的馬氏体轉变的条件;第二,可研究另一些元素尤其如 $\text{Mg}^{24}-\text{Mg}^{26}$ 、 $\text{Ca}^{40}-\text{Ca}^{44}$ 、 $\text{Si}^{28}-\text{Si}^{30}$ 、 $\text{Ge}^{70}-\text{Ge}^{74}$ 、因它們具有較大的相对质量差及因为它們在周期表中的位置;以及 $\text{Fe}^{54}-\text{Fe}^{56}-\text{Fe}^{57}$ 、 $\text{Cu}^{63}-\text{Cu}^{65}$ 因为它們在工艺上的重要性;第三可以进行改变化学及同位素組成的合金的研究。

参 考 文 献

- [1] Aston, F. W., Mass Spectra and Isotopes, Edward Arnold and Co., London, (1933, 1941); and McCaldin, J. O., The Influence of Isotopic Mass on Some Physical Properties of Iron, California Institute of Technology Report NP-5175, Pasadena (April, 1954).
- [2] Farkas, A., Orthohydrogen, Parahydrogen, and Heavy Hydrogen, Cambridge Univ. Press, (1935).
- [3] Catalog and Price List of Stable Isotopes, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tenn., (April, 1954).
- [4] Glasstone, S., Principles of Nuclear Reactor Engineering, Van Nostrand Co., New York, 1955; Post, R. F., Controlled Fusion Research—An Application of the Physics of High Temperature Plasmas, Reviews of Modern Physics, 28:338 (1956).
- [5] Covington, E. J., and Montgomery, D. J., Lattice Constants of Separated Lithium Isotopes, Fifth Annual Midwest Solid State Conference, Chicago, (October, 1956); Journal of Chemical Physics, 27:1030—1032

(1957).

- [6] Thewlis, J., Unit-Cell Dimensions of Lithium Fluoride Made from Li^6 and Li^7 , *Acta Crystallographica*, 8:36—38 (1955).
- [7] London, H., cited in reference 5.
- [8] Snyder, D. D., and Montgomery, D. J., Bulk Density of Separated Lithium Isotopes, *Journal of Chemical Physics*, 27:1033—1034 (1957).
- [9] Snyder, D. D., Leffler, R. G., and Montgomery, D. J., Electrical Resistance of Separated Lithium Isotopes, *Bulletin of the American Physical Society*, II, 2:299 (1957); Snyder, D. D., and Montgomery, D. J., Electrical Resistivity of Separated Lithium Isotopes, *Physical Review*, 109:222—223 (1958).
- [10] Wilson, A. H., *The Theory of Metals*, 2nd edit., Cambridge Univ. Press, (1953), Section 9.61.
- [11] McCaldin, J. O., loc. cit. in reference 1.
- [12] Leffler, R. G., Smith, G. M., and Montgomery, D. J., Thermoelectric Power of Separated Lithium Isotopes *Bulletin of the American Physical Society*, II, 3:69 (1958).
- [13] Wilson, A. H., op. cit., Sections 9.63 and 10.35.
- [14] Crawford, J. A., and Montgomery, D. J., Melting Points of Separated Lithium Isotopes, *Bulletin of the American Physical Society*, II, 2:299 (1957).
- [15] Douglas, T. B., Epstein, L. F., Dever, J. L., and Howland, W. H., Lithium: Heat Content from 0 to 900°, Triple Point and Heat of Fusion, and Thermodynamic Properties of the Solid and Liquid, *Journal of the American Chemical Society*, 77:2144—2150 (1955).
- [16] Lindemann, F. A., Über die Berechnung molekularer Eigenfrequenzen, *Physikalische Zeitschrift*, 11:609—612 (1910).
- [17] Andrade, E. N. Da C., and Dobbs, E. R., The Viscosities of Liquid Lithium, Rubidium, and Caesium, *Proceedings of the Royal Society of London*, A211:12—30 (1952).
- [18] Regel, A. R., Measurement of Electrical Conductivity of Metals and Alloys in a Rotating Magnetic Field, *Zhurnal Tekhnicheskoi Fiziki*, 18:1511—1520 (1948).

关于紅血球生成的研究*

L. O. Jacobson, E. Goldwasser, C. W. Gurney, W. Fried, L. Plzak†

在动物机体中控制紅血球水平的机轉是体内情况恆定的一个极好的例子。无疑地, 机体內有很多的調节机制維持組織的恆定的氧的供应。然而, 我們过去只注意到力图說明激素可以控制紅血球生成的意义方面。

自从 Carnot 和 Deflandre^[1] 氏发表了以紅血球生成受体液管制为題的第一篇論文以来, 許多学者企图証实他們的工作, 如 Reissmann^[2]、Erslev^[3]、Gordon 及其同事^[4]、Borsook 等^[5] 和 Stohlman 与 Rath^[6] 等学者使这个問題一直处于認真考虑和公认的地位¹⁾, 已經大多是近二十年的事了。

在 Reissman^[2] 和 Stohlman 及 Rath^[6] 的工作中获得了支持 Canot 氏假說的最早的正面証明。Reissman 表明, 当給予一个联体生活体低氧张力, 而另一个联体生活体处于正常氧的大气压中, 則两个动物都出現紅血球生成的增強。Stohlman 和 Rath 研究了一个由动脉导管开放而引起局部低氧的人。他們发现成紅血細胞的增生不仅限于局部缺氧的区域, 在有正常氧饱和的血供应的骨髓中也十分明显。

因为直至目前为止在正常血浆中未能証明这个因子, 所以在貧血性血浆中体液因子与維持紅血球和血紅蛋白正常量之間的关系当然只是一种推測^[8]。动脉的氧饱和度与循环的紅血球生成素的产生以及与紅血球生成之間的正确关系也沒有确定。本文中应用紅血球生成素的各种描述在血浆中发现的任何因子, 而这些因子給与实验动物时将能刺激 1) 鉄⁵⁹結合于紅血球中, 2) 网状紅血球的形成, 或 3) 增加紅血球的数量。这样的因子可能不止一个。

过去几年中我們曾經企图: 1) 应用鉄⁵⁹結合的技术来估測紅血球的产生; 2) 寻找对紅血球生成素比較敏感的測定方法; 3) 解释紅血球生成素在紅血球生成的动力学平衡中的作用; 4) 确定控制血液中紅血球生成素水平以及紅血球生成速率的基本情况; 5) 研究鈷离子对紅血球生成素产生的影响; 6) 寻找紅血球生成素产生的部位以及 7) 将这些发现应用于临床問題。本文中載有我們研究的一些結果和我們的資料的一些說明。

用紅血球中鉄⁵⁹的結合方法測定血浆的紅血球生成素的活性

Huff 氏等的工作曾証实, 測定新形成的紅血球中鉄⁵⁹的結合对于确定紅血球生成速率的用处, 我們稍加改变而应用鉄⁵⁹的技术去研究貧血的和正常的血浆对紅血球生成的影响。我們的方法是在实验情况下先給大白鼠靜脉注射材料, 然后再注射鉄⁵⁹^{[10][11]}。在保証

* “第二屆和平利用原子能国际會議文獻”編号 A/CONF. 15/P/847, 美国, 原文为英文。

† Argonne 癌肿研究医院和芝加哥大学生物化学科和内科, 芝加哥, 伊里諾斯。

1) 參閱 Grant 和 Root^[7] 的著作。

所有鐵⁵⁹已經离开血浆的足够长的時間之后,从动物来取血液样本并于优良的閃爍計算器中計算。根据已知的注射的同位素量和动物的血量(事前用鉻⁵¹的技术測定的^[12])計算出紅血球中鐵⁵⁹的結合的百分率,每实验組一般用 5 只大白鼠,結果以平均的結合百分率表示。給于正常大白鼠貧血的血浆和生理盐水之后鐵⁵⁹的結合的百分率范围的例子載于表 1。

表 1 貧血的血浆对正常大白鼠*紅血球中鐵⁵⁹結合的影响

	大白鼠的数目	結合的百分率
生理盐水	4	36.5
	3	37.5
	4	33.5
	3	32.5
	5	32.5
貧血的血浆	4	46.0
	5	45.5

* 每个动物每天作 2 毫升生理盐水或貧血性血浆的注射共三次。

我們的操作步驟比較以前用作紅血球生成素活性測定的方法,即网状紅血球和紅血球的計数、血量和血紅蛋白的測定以及造血組織的組織学检查,是远为簡單、比較可靠、較为敏感、而且費时較少。倘使被試驗的貧血的血浆的紅血球生成素滴度比正常增加較小,則对照的和貧血的血浆之間的差异沒有意义。因此我們急于寻找更为敏感的測定方法。

对垂体摘除大白鼠的研究

以前对于放射性損害恢复的研究資料似乎表明了这种概念,就是照射动物由于注射生血起源的細胞而恢复的机轉本質上是体液性的^[13]。因此我們对 Van Dyke, Contopoulos 及其同事^[14]的工作很感兴趣。他們的研究表明,大白鼠垂体摘除后三个月的時間內紅血球数目下降到原值的一半。他們发现脑垂体提出物可使垂体摘除动物的紅血球总数恢复。根据这些以及其他的发现,他們假定脑垂体能产生一种直接影响紅血球生成的因素。

垂体摘除对紅血球中鐵⁵⁹的結合的影响

我們在垂体摘除对紅血球生成影响的研究中发现在垂体摘除后第四天用鐵⁵⁹結合法測定紅血球的产生是減少了,而在手术后 8 天或更长一点時間达到最少(图 1)。年青的大白鼠(年齡 4 周左右,体重 75—90 克左右)紅血球产生的降低比年老的大白鼠慢,并且稳定于一个較高的最低值(图 1)。在两个年齡組內,都在第 8—21 天之間到达最低值,然后鐵的吸取慢慢升高到原量的一半左右。

垂体摘除对网状紅血球数目的影响

对不同年齡組的垂体摘除大白鼠末梢血中网状紅血球的数目的研究所提供的資料可以与从紅血球中鐵⁵⁹的結合的研究所得資料进行比较。在垂体摘除后 1—2 周內,至少有 10 个因子使网状紅血球的数目下降,然后慢慢上升。垂体摘除时年齡对网状紅血球下降的速度和程度的影响是明显的(图 2)。

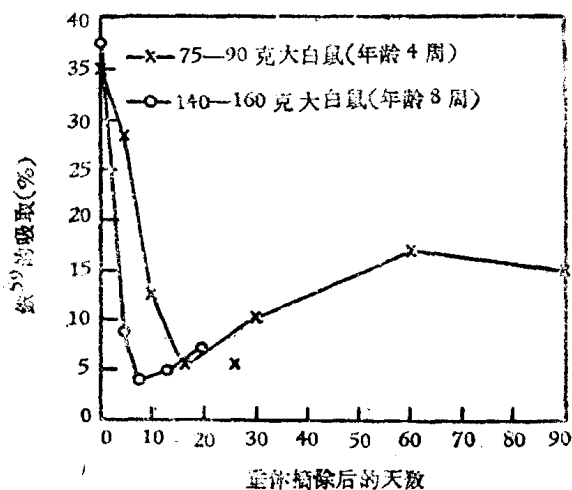


图1 年龄4—8周的垂体摘除大白鼠的紅血球中鉄⁵⁹結合的百分率

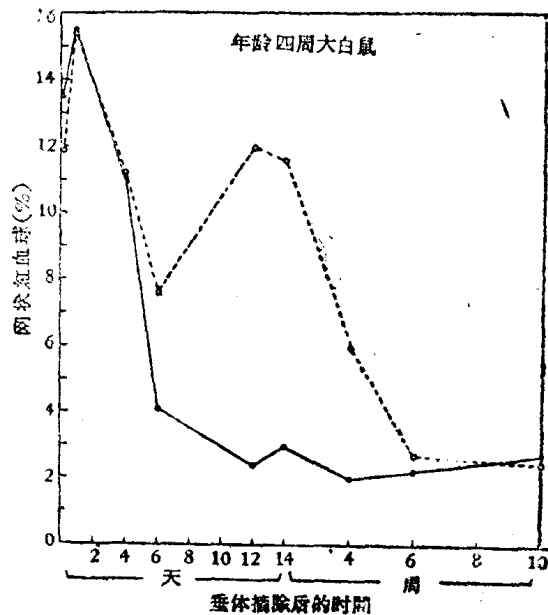


图2 垂体摘除对年龄4周大白鼠网状紅血球值的影响。实綫代表垂体摘除大白鼠，断綫代表对照动物

貧血性血浆对垂体摘除大白鼠紅血球中鉄⁵⁹的結合的影响

倘使用垂体摘除的年青的成年大白鼠当它的紅血球生成率最低时作貧血性血浆的測定,可以見到較正常动物測定时显然为大的反应(表2)。正常大白鼠刺激的与对照的平均比例是1.4,而在垂体摘除大白鼠的比例范围从3.4到8.5。应用 Borsook 氏及其同事^[5]的热变性方法或用过氧酸沉淀所制成的血浆提取物也可証明鉄⁵⁹結合率的增加,对垂体摘除大白鼠用貧血性血浆刺激时网状紅血球的数目也增加(图3)。

表2 貧血的血浆对垂体摘除大白鼠紅血球生成速率的影响六个实验*

紅血球中鉄⁵⁹的吸取的平均百分率

每組大白鼠数目	貧血的血浆	正常血浆	生理盐水	未注射
5	27.4	3.2	5.0	4.0
5	16.3	3.3		
4	17.1	5.0		
5	18.0	2.7	3.8	
3	19.3	5.0		
3	21.3	5.0		

* 垂体摘除后10—15天。

垂体摘除动物紅血球生成素的产生

Gordon 及其同事曾經表明垂体摘除大白鼠对出血引起网状紅血球增加的反应。我們曾經表明倘使垂体摘除大白鼠由于重复出血而血球容量減少到25%或更低时,这些动物的血浆在垂体摘除大白鼠身上測定时引起紅血球中鉄⁵⁹的吸取的明显的增加(表3)。这个发现指明:1) 垂体摘除动物仍保留对重复出血产生紅血球生成素的反应能力,和2)

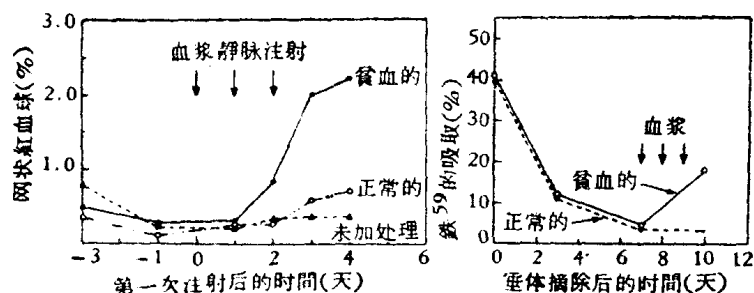


图3 贫血的血浆对垂体摘除大白鼠的网状红血球值和铁⁵⁹的吸收的影响

表3 垂体摘除对动物产生贫血的血浆因子的能力的影响
垂体摘除大白鼠给予各种血浆之后在红血球中铁⁵⁹的吸收的平均百分率

大白鼠 (数目)	血浆全量 2毫升/注射	血浆来源			
		未经手术 未出血动物	垂体摘除 未出血动物	未经手术 贫血的动物	垂体摘除 贫血的动物
5	4	2.7	5.9	14.8	12.0
5	4	5.0	5.8	16.7	16.3
5	2			11.2	14.2
13	2			12.4	12.3

垂体摘除动物的“加剧的”反应大概是由于在该动物中循环的红血球生成素的量的降低。我们提出这样的理论：在垂体摘除后几天之内，该动物中物质代谢过程全部降低。由于物质代谢的需要降低的结果，当红血球总数明显下降以前，垂体摘除动物或多或少的可以比做一个曾用输红血球所造成的红血球增多的动物。可以假定，在这种环境下因为有多量的红血球，我们猜想为了维持循环红血球的稳定状态的红血球生成素的产生所以减至最少。倘使这种解释是正确的，那么输血引起的红血球增多或引起红血球相对增多的任何其他的情况也应该降低红血球的生成。Roberson^[19]及其他学者已经证明输血引起的红血球增多减低红血球生成，并也了解饥饿时动物的物质代谢降低^[17]。也曾表明氧气过多减低红血球的生成^[18]。因此我们应用这些实验情况来确定饥饿的、氧气过多的和输血引起红血球增多的动物对贫血的血浆的反应是不是和垂体摘除的动物一样。

用输血引起红血球增多的实验

用大白鼠或小白鼠输血引起的红血球增多，使红血球生成抑制到这样的程度，以致铁⁵⁹的结合大为减低和末梢血中无网状红血球。这些动物对贫血性血浆反应的程度较正常大白鼠和小白鼠为大。如同垂体摘除大白鼠的情况一样(图4)。

用饥饿大白鼠的实验

大约在开始饥饿后的第4天大白鼠的红血球生成减至最少。这些动物对贫血性血浆的反应与垂体摘除动物的反应相似(图5)。

用氧气过多的实验

在大白鼠氧气过多减低红血球生成，并且这些动物注射贫血性血浆引起加剧的反应(表4)。

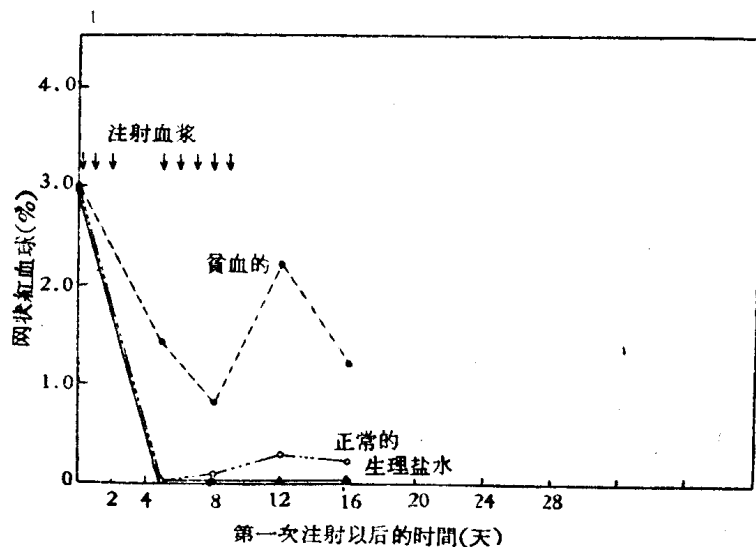


图4 静脉重复注射0.5毫升贫血的和正常的兔血浆时小白鼠网状红血球值的影响,这些小白鼠在开始用输血引起红血球增多的同一天开始腹腔注射血浆

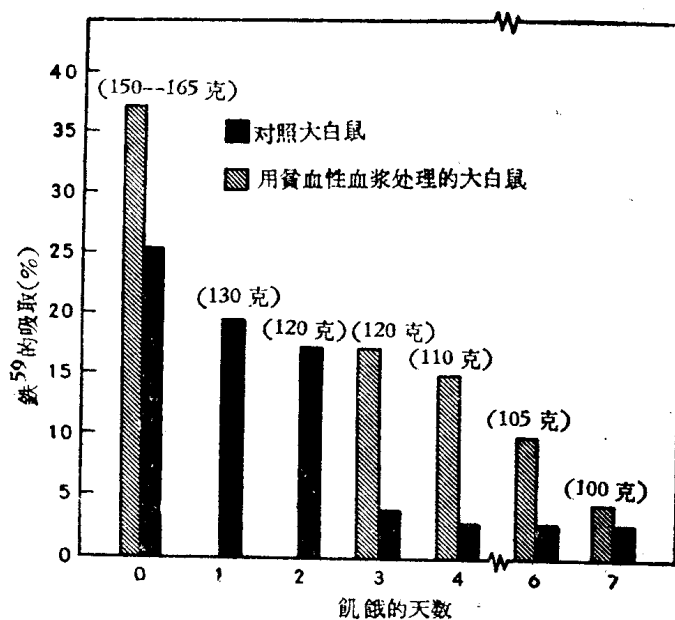


图5 在年龄8周的大白鼠中饥饿期间对铁⁵⁹的结合和对于红血球生成素反应的影响

表4 测定的大白鼠在铁⁵⁹结合的百分率方面对贫血的血浆的相对敏感性

接受血浆者	贫血的血浆*	对照的血浆*
红血球增多的	24	4
正常的	44	32
氧气过多的	24	8
正常的	46.5	34
饥饿的(给予铁 ⁵⁹ 之前4天)	15	3
正常的	38	27
给予二硝基酚的	42	36
正常的	43	22

* 每数字为5个数值的平均数。

控制紅血球生成和紅血球生成素产生速率的因子

对垂体摘除的,紅血球增多的,飢餓的和氧气过多的大白鼠和小白鼠的这些观察提示了另一个假說:即紅血球系統的动力学平衡受循环血液中的紅血球生成素的調节,而紅血球生成素的量(就是紅血球全部的产生)宁可认为是决定于組織中的氧的供应与氧的需求的关系,而不认为是决定于其中的一个因子^[10]。

由于出血或給予苯胍而引起溶血的动物血浆中紅血球生成素水平增加这个已知事实巩固了这个假說。在这种情况下,氧的需要沒有明显的改变,而有效的氧供应是減少了。我們試驗了代謝刺激药二硝基酚对正常大白鼠的影响,发现大白鼠的紅血球中鉄⁵⁹的結合增加而对外来的紅血球生成素的敏感性降低(表4)。自然产生的代謝刺激物——三碘甲状腺原氨酸有相似的作用。資料綜合于表5。Crafts也发表了与这种观点相一致的資料。

表5 氧的供应和氧的需要与紅血球生成的关系

情 况	氧 的 供 应	氧 的 需 要	紅血球生成 的速率	对紅血球生成 素的敏感性
垂体摘除	正 常	減 少	減 少	增 加
氧气过多	增 加	正 常	減 少	增 加
飢 餓	正 常	減 少	減 少	增 加
紅血球增多*	增 加	正 常	減 少	增 加
静脉放血引起貧血	減 少	正 常	增 加	減 少
苯胍引起貧血	減 少	正 常	增 加	減 少
二硝基酚	正 常	增 加	增 加	減 少
三碘甲状腺原氨酸	正 常	增 加	增 加	減 少

* 注入紅血球引起。

这样的简单叙述不能使問題完全明确。对于維持平衡状态滿足代謝的氧的需要而引起紅血球生成素产生的增減所致的变化,在效应器官中一定能够得到反映。在沒有过度紧张的正常机体中代謝的氧的需要可以想象是非常稳定的。过度紧张时,則机体的代偿机轉开始活动(呼吸加速,心輸出量增加等)以应付增加的氧的需要。倘使,这样的代偿不能很快的滿足需要,我們可以假想,則为了滿足增加的氧的需求而有紅血球生成素产生和紅血球生成的增加。也可以設想紅血球生成素的产生可以是偶遇的、不必需的、对呼吸和循环机轉暂时性不足的反应,这种暫时的机能不足時間虽然很短,但是足以导致紅血球生成素产生的增加。然而,迅速代偿时,可以設想紅血球生成素的产生很快下降,因而紅血球总数的整个平衡長時間内将无重要变化。

倘使在反应中牵涉到氧的需要和供应的問題,似乎可以設想在身体的某些部位有一种对氧压敏感的組織。倘使直接牵涉到氧的話,那么應該是氧的分压,因此如表5所示,动脉氧饱和度可以正常,但是紅血球生成素的产生或紅血球生成可以升高或降低。刺激可以不直接牵涉到氧。可以是某些部位的代謝产物,这些产物反映出整体内的氧的供求关系。

鈷离子对紅血球生成素的产生的影响

早已知道鈷离子在人和实验动物使紅血球生成速率增加,偶尔可以引起多血症。以

前的工作曾提示出,钴由于直接引起骨髓的缺氧状态而促进红血球生成作用^[21]。最近的实验表明这种假想是不可靠的^[22]。我们考察了这种可能性,就是钴离子能够引起血浆中红血球生成素水平的增加而促进红血球生成作用。

大白鼠皮下注射含有微量钴⁶⁰的氯化钴(250 微克分子/公斤), 10 小时后放血,其血浆于饥饿大白鼠身上进行测定。根据钴⁶⁰的含量测定这种“钴血浆”的钴含量为 0.21 微克分子/毫升。用同样浓度的氯化钴加入正常血浆作为对照,因为我们知道钴离子本身能增加铁⁵⁹结合速率^[23]。测定的结果(表 6)显然表明,铁⁵⁹的结合明显的增加,这种增加不是由于小量钴离子存在的原因,但可用血浆中红血球生成素的量的增加的结果来解释。然而,可能除钴离子以外的钴的形式可以具有上面看到的作用。

表 6 钴血浆对饥饿大白鼠红血球中铁⁵⁹的结合的影响

	结合的百分率
钴血浆	13.9±2.6**
正常血浆 0.21 微克分子钴/毫升	3.1±0.6
贫血的血浆*	15.1±3.3
正常血浆	2.8±0.9

* 由苯胍处理的大白鼠。 ** 均数的标准差。

我们曾经积累了一些事实表明贫血性血浆中红血球生成素的某些性质与钴血浆中的活动性因子的性质相同。在 100°C, pH 5.5 时使蛋白质变性或者用 5% 过氧酸^[24]使蛋白质凝固沉淀贫血性血浆和钴血浆二者的红血球生成的活性均存留于可溶性部分。虽然曾有报告红血球生成素不是热稳定性的。我们首先由于这种操作过程引起的活性的损失是可有的,但并不是全部的。两种血浆中热稳定和酸溶解的活性物质可以分离而不使红血球生成素的滴度明显损失,虽然钴血浆中的物质与贫血性血浆中者相同的一致关系还不是确定的事实,但是暗示着,两种血浆中含有性质非常相似的红血球生成因子,然而,如果说只存在着一种红血球生成素,而且是不同的刺激所引起的反应,是无确实证据的。当较全面的掌握了红血球生成素的特性时,确定钴血浆中是否含有与贫血性血浆中发现的相同因子才有可能。

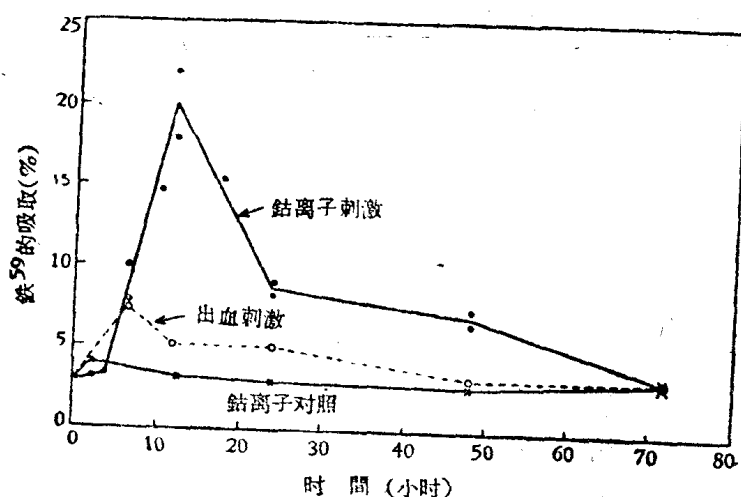


图 6 钴刺激后红血球生成素形成的时间过程,每一点代表一组 5 只测定的大白鼠所得的平均值

注射鈷离子后,大白鼠血浆中紅血球生成素出現的时间过程見于图 6,显然鈷离子一次注射之后 4 小时,紅血球生成素的滴度开始明显上升,約在 12 小时达至最高,此后急剧的下降。

除去鈷在作用时间方面的影响的研究以外,我們也研究了一次大量出血对紅血球生成素滴度的影响,該曲綫見于图 6。該实验中,滴度不能达到象鈷刺激时的高的頂峯,但是一般地也有上升和下降的同样的图型。在另外的实验中,在大白鼠或家兔一次出血之后 10—12 小时^[25]我們看到滴度比对照动物大 3 倍或更多倍。

鈷离子引起紅血球生成素的产生,并由此而增加紅血球生成的机轉仍不清楚。虽然理論上似乎鈷可在敏感的制造激素的器官中直接引起缺氧,但是初步的实验表明在体外鈷对肾脏薄片的呼吸沒有影响。

对紅血球生成素产生部位的研究

曾經企图研究紅血球生成素形成部位的許多摘除手术,由于較长时间对可测量的紅血球生成素滴度的需要以及由于摘除生活脏器的动物寿命縮短(或者在肝脏的例子中由于很快的再生)在过去不能应用。在大白鼠和家兔給予鈷离子或一次大量放血增加血浆紅血球生成素滴度的发现,使有可能研究这些手术,如腎摘除、內脏摘除术、肝截除对紅血球生成的影响。

我們从事了不同脏器或几个脏器的摘除对动物在鈷离子和出血^[26]的反应中产生紅血球生成素的能力的影响的研究。如表 7 所示,腎上腺、性腺、90% 的肝脏、胃、腸、脾、胰或胸腺的摘除与正常动物比較反应实质上不减低。腎摘除消除了对鈷离子或急性大量出血的反应,当兩側輸尿管結扎,即使尿毒症(血液尿素氮增高)时,減少了但并不是消除了紅血球生成素的产生,两种实验情况作了比較(表 8)。

作为对紅血球生成素实验系列的一部分我們也曾研究了腎摘除对血浆中紅血球生成素消失速度的影响(图 7)。在这些实验中,給动物注射鈷离子,然后进行腎摘除,同时作紅血球生成素滴度降低的观察。显然,在鈷注射后 4 小时兩側腎摘除防止了紅血球生成

表 7 脏器摘除后再經鈷离子刺激的大白鼠的血浆对于飢餓的受血漿者紅血球中鉄⁵⁹的結合的影响

鈷离子注射以前給血漿者摘除的脏器*	刺 激	鈷离子注射后,由給血漿者取血的时间(小时)	給血漿者的血漿在飢餓大白鼠身上用鉄 ⁵⁹ 結合的百分率測定受血漿者对血漿的反应
未摘除	未刺激	12	3.7(0.4)†
未摘除	鈷(250微克分子/公斤)	12	14.4(1.5)
腎上腺和性腺	鈷	12	15.1(0.9)
90%的肝脏	鈷	12	12.4(0.4)
胃、腸、脾、胰	鈷	12	11.7(1.2)
腎 脏	鈷	12	4.5(0.7)
未摘除	未刺激	12	4.8(0.6)
未摘除	鈷	12	16.5††
胸 腺	鈷	12	16.3(1.6)

* 350 克的 Sprague-Dawley 大白鼠在外科手术后立即皮下注射氯化鈷, 12 小时后,由心脏穿刺采血,所得血漿用标准方法在飢餓大白鼠身上測定。

† 标准誤差。

†† 三个大白鼠。