

褐藻酸钠防治 ^{90}Sr 毒害的研究和进展

吴 剑 侯

(山东海洋学院海洋生物系)

自从第二次世界大战末期以来,关于放射性物质对人体的危害问题,引起了人们的普遍重视。

^{90}Sr 是核裂变产物中数量较多、毒性最大的放射性同位素,半衰期长达三十年。各类食物象谷物、豆类、蔬菜、水果、乳类以及海产的鱼、虾、贝、藻等等,多数含有 ^{90}Sr 。 ^{90}Sr 经消化道吸收后将积累于骨骼,产生经常性的辐射,其危险在于对骨髓造成损伤,损坏其造血机能,影响骨骼正常生长,并可能发展成恶性骨瘤和产生白血病。

多年来,科学工作者致力于寻找一种能预防 ^{90}Sr 毒害的物质。一般认为,这种物质应具备下列条件:(1)本身不被吸收,在消化道能与 ^{90}Sr 相结合而排出体外,但又不影响钙的正常吸收和代谢;(2)必须是无毒的,能长期服用而药效不减;(3)可口、容易获得和价格低廉。

1964 年,加拿大蒙特利尔城 McGill 大学的研究者,首先发现褐藻酸钠能抑制大鼠肠道对放射性锶的吸收,而对钙的吸收影响甚小。这引起了许多国家学者的重视,相继投入了此项研究工作。在此前后,曾试验了二十多种药物,唯褐藻酸钠具有特效,并且基本上符合前述条件。

褐藻酸 (Alginic acid) 是普遍存在于褐藻类 (Phaeophyceae) 植物中的一种多糖类化合物,褐藻酸钠 (Sodium alginate) 是其钠盐。近年来,有人曾从某些细菌的代谢产物中,分离出褐藻酸或其类似物。

实 验 证 据

1. 动物实验

各国研究者曾用多种动物,如大鼠、小鼠、猫、狗、猪、羊、乳牛和鸡等,来研究褐藻酸钠对肠道吸收锶的抑制,及其是否影响钙的正常代谢,都得到良好的结果。

最早的实验是 Skoryna 等 (1964) 把褐藻酸钠与 ^{90}Sr 或 ^{45}Ca , 同时注射到结扎成节的活鼠肠节内,结果发现 ^{90}Sr 的吸收比对照降低 50—80%, 血液内 ^{90}Sr 含量和骨骼内 ^{90}Sr 的积存量也同样减少,而 ^{45}Ca 的吸收降低甚少。实验结果如图 1。

Paul 等 (1967) 将褐藻酸钠和 ^{90}Sr 用管子导入活

鼠胃中,结果发现其股骨内 ^{90}Sr 的沉积量比对照降低 75%,而钙的代谢未发生紊乱。

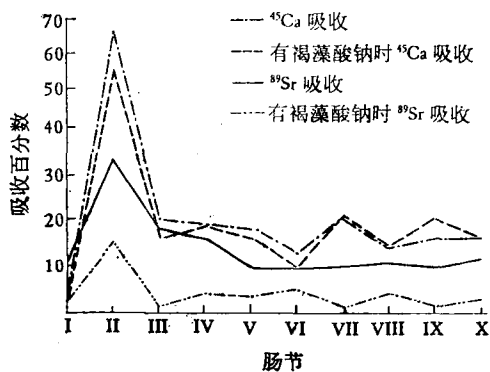


图 1 褐藻酸钠对肠道吸收锶、钙的影响

直接饲喂大鼠的实验较多。Waldron-Edward 等 (1964) 将褐藻酸钠制成果酱状物饲喂大鼠,结果使 ^{90}Sr 的吸收降低 83%,而 ^{45}Ca 的吸收降低甚少。Razumovskii 等 (1967) 用褐藻酸钠与 ^{90}Sr 同时喂大鼠,结果股骨内 ^{90}Sr 积存量只有对照动物的 16.5%。Dubrovina 等 (1969) 指出,褐藻酸钠能使大鼠体内 ^{90}Sr 留存量降低 90% 以上。Light 等 (1970) 以含 10% 褐藻酸钠的饲料与 ^{90}Sr 同时喂大鼠,结果证实使大鼠原有对锶-钙的分辨力提高三倍,对 ^{90}Sr 的吸收减少,骨骼内 ^{90}Sr 留存量降低 70%,而粪便中 ^{90}Sr 排出量增加。1966 年 Harrison, G. 等在大鼠饲料中加入褐藻酸钠 (Manucol SS/LD) 和 ^{90}Sr 或 ^{45}Ca , 结果 ^{90}Sr 的吸收量比对照降低将近四倍,但 ^{45}Ca 则没有减少,见表 1。

Comar 等 (1970—1971) 作了家畜的实验,乳牛、羊、猪等动物从牧草摄入放射性散落物,褐藻酸钠能降低这些动物体内 ^{90}Sr 的留存量,并降低牛奶中 ^{90}Sr 的含量。Nesterenko 等 (1970) 曾观察鼠和狗肠道中 ^{90}Sr 和 ^{45}Ca 的溶解度,发现加喂褐藻酸钠后能大大降低 ^{90}Sr 的溶解度,说明这与减少骨骼内 ^{90}Sr 的积累有密切关系。1973 年 Nezel 在产卵母鸡的饲料中加 2.5—5.0% 褐藻酸钠,能使鸡的骨骼、肌肉和鸡蛋中 ^{90}Sr 的留存量降低 20—50%。

表1 ^{85}Sr 及 ^{45}Ca 在尿和骨骼中占原摄入量平均百分数*

褐藻酸钠	尿 (%)		骨骼 (%)		尿+骨骼(%)	
	^{85}Sr	^{45}Ca	^{85}Sr	^{45}Ca	^{85}Sr	^{45}Ca
对 照	2.58(0.04)	0.95(0.01)	3.91(0.18)	16.77(1.04)	6.49	17.72
4.5% Manucol SS/LD	0.92(0.03)	0.68(0.03)	1.45(0.06)	19.64(0.81)	2.37	20.32
9% Manucol SS/LD	0.74(0.03)	1.17(0.05)	1.01(0.07)	17.87(1.3)	1.75	19.04

* 8.5 周龄大鼠饲料中加褐藻酸钠喂 24 天;括弧内数字为标准差

2. 人体实验

1965 年 Hesp 等对一个受试者的实验是:第一阶段先口服褐藻酸钠 10 克,20 分钟后再口服 ^{85}Sr 0.36 微居里,第二阶段只服 ^{85}Sr 而不服褐藻酸钠。结果第一阶段比第二阶段 ^{85}Sr 的全身留存量约降低 8 倍,尿中含量约减少 10.4 倍,血清中 ^{85}Sr 与钙之比约降低 9.2 倍,而对钙代谢无影响。

1968 年 Carr 等作了相似的实验,受验者 4 人,也分两个阶段进行,每阶段一个星期,中间间隔一星期;两个阶段都口服 ^{85}Sr 和 ^{47}Ca ,而在第一阶段加服褐藻酸钠。结果证明褐藻酸钠能降低 ^{85}Sr 留存量的 70%,而 ^{47}Ca 的留存量仅降低 7%,第一阶段与第二阶段 ^{85}Sr 吸收量之比为 0.23,见表 2。

表2 4 人口服褐藻酸钠后 ^{85}Sr 和 ^{47}Ca 的变化

4 个受试者平均数	实验值/对照值	
	^{85}Sr	^{47}Ca
全身留存量 (R)	0.30	0.93
尿中含量 (μ)	0.20	0.76
吸 收 量 ($R + \mu$)	0.23	0.88
血浆含量 (P)	0.30	1.0

1971 年 Sutton 等对 10 个小孩进行实验,其中男孩 6 个、女孩 4 个,年龄为 2 岁半至 14 岁。在每个孩子的膳食中各加 2 毫克含 ^{85}Sr 的稳定性锶作为标记物,并同时加服或不服褐藻酸钠,然后测定血浆中 ^{85}Sr 的含量和尿中 ^{85}Sr 排出量。结果证明:服用褐藻酸钠时,对 ^{85}Sr 的吸收量和留存量均降低约 4 倍,而对钙的吸收影响极小。

3. 体外实验

Moore 等 (1965) 把大鼠肠子切成每段 5—6 厘米的小段,并将其翻转,使肠的粘膜面在外,浆膜面在内,两头结扎,成小囊状。囊内各注入不加标记的培养液 0.6 毫升,分别浸入 5 毫升培养液中,这些培养液都添加 ^{85}Sr 0.1 微居里/毫升和 ^{45}Ca 0.08 微居里/毫升,并分别加不同量的褐藻酸,在 37℃ 振荡水浴中培养 4 小时,然后测定肠囊内外的 ^{85}Sr 和 ^{45}Ca 。结果表明:当褐藻酸含量从 0 增至 0.5%,通过肠膜的 ^{85}Sr 的量下降 82.8%,而 ^{45}Ca 的量下降 51.3%; ^{85}Sr : ^{45}Ca 的通过

比从 0.83 降至 0.29。

1970 年 Panteleeva 把褐藻酸的悬浮液,分别与含有放射性标记的待测离子溶液相混合,调节 pH 至 3.4,待混合液平衡并过滤后,测得碱土金属离子在沉淀内和溶液内的分配系数为 Ca^{2+} 500, Sr^{2+} 740, Ba^{2+} 880,也就是说褐藻酸对这三种离子的结合力按下列次序递增: $\text{Ca}^{2+} < \text{Sr}^{2+} < \text{Ba}^{2+}$ 。

4. 不但能“防”,并且能“治”

褐藻酸钠不但有预防锶被消化道吸收的效果,并且还有一定的治疗作用,就是对生物体内旧有的放射性锶,也能使其部分地逐渐排出体外。

1965 年 Stara 曾报道:在猫体内,褐藻酸钠不但能抑制对锶的吸收,并且能排除小猫原先从胚胎中就积存于骨骼中的放射性锶。这是通过锶的正常生理运转而进行的:锶经常从骨骼组织中被部分释出,随胆汁分泌入消化道中,随后又被重新吸收;因褐藻酸钠在肠道中能与之结合,并使之随粪便排出体外,因而逐渐减少了锶在体内的累积。

1971 年 Borgh 等用含有褐藻酸钠的面包,饲喂在三星期前注射过 ^{85}Sr 的小鼠,另用经同样注射处理而喂以含琼脂(agar)的面包的小鼠作对照,结果发现实验动物血液中 ^{85}Sr 含量增加,从粪便排出的 ^{85}Sr 增加,而从尿排出的 ^{85}Sr 则减少。这与 Stara 的说法是相符的。

5. 没有毒性和副作用

口服褐藻酸钠,没有毒性,也没有明显的副作用。最为重要的是褐藻酸钠不影响钙的代谢平衡,上述不少实验已予证明。而早在 1947 年,Millis 等就曾给 6 个健康成人每人每天口服褐藻酸钠 8 克,结果证明没有对钙的吸收发生影响。

Harrison, G. (1967) 和 Carr 等 (1968) 的实验证明:褐藻酸钠对大鼠和人的食物中钠、钾、镁、磷等的吸收利用,没有影响。并且,对大鼠没有引起肠胃病或食欲不振等症状,对大鼠的体重、血球比率和血红蛋白等,都没有观察到什么病理变化。

6. 剂型、剂量和给药时间

(1) 剂型:在用来防治 ^{90}Sr 时,褐藻酸钠绝对不能作为注射剂使用,而只能口服或用其他适当方式导入消化道内。口服褐藻酸钠以溶解状态为宜,不可采用干剂的型式。因为在胃中的酸性环境下,干的褐藻

酸钠外面会形成一层不溶性的褐藻酸的坚韧的膜,因而不能与锶相结合,还可能引起便秘。Harrison, J. 等(1966)曾作过一个小实验:把一个装满褐藻酸钠干粉的胶囊放入 0.1N HCl 中,在体温温度下形成了一团硬块,用力搅拌一小时也没有破碎。

(2) 剂量: Skoryna (1965) 在大鼠试验中所用的剂量范围较宽,低至每鼠每天 0.14 克,仍有明显效果;高至每鼠每天 2.4 克,也未出现生长不正常现象。如按体重折算,则 0.14—2.4 克/鼠/天大约相当于 70—1,200 克/人/天,这个剂量对人来说是不可想象的。人体实验所用剂量一般比这小二个数量级。例如, Hesp 等(1965)给成人受试者口服 10 克; Carr 等(1968)和 Sutton (1971)所用剂量大约是普通膳食中钙含量的等当量数,即是钙重量的 10 倍,成人每天约吃 15—20 克,小孩每天约吃 9 克。Harrison, J. 等(1966)所作人体剂量实验,发现 1.5 克褐藻酸钠能抑制锶的吸收约 2 倍,这比上述剂量又小了一个数量级。以往实验中影响剂量问题的因素较为复杂,例如不同来源的褐藻酸钠,其化学组成往往有较大差别;受试者的个体差异也是很大的。关于低剂量和高剂量的极限值,尚未见有报告。在考虑剂量时,一方面对实验动物来说,最高剂量受到动物本身愿吃多少的限制,而对人则不同,在发生紧急情况时,人可以按意志尽量多服一些,以得到较大的效果;另一方面若用于预防 ^{90}Sr 的慢性中毒,则应该长期或经常服用,那么剂量不妨小些。

(3) 给药时间:由于在消化道中锶的吸收进行得很快,所以褐藻酸钠的给药时间最好是在锶进入消化道的同时,迟服或早服均影响疗效。Waldron-Edward 等(1967)对大鼠的试验结果如图 2。

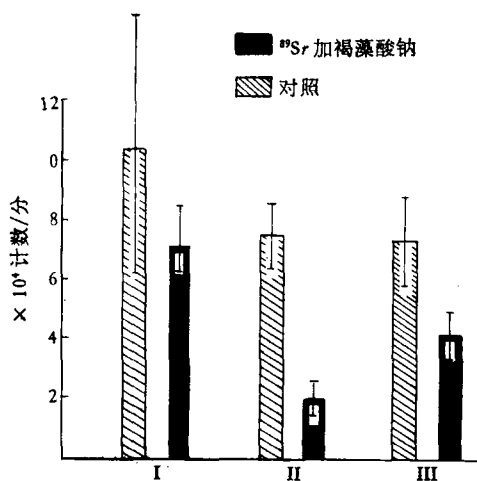


图 2 褐藻酸钠对骨骼吸收 ^{90}Sr 的时间效应

I——褐藻酸钠比 ^{90}Sr 迟服 30 分钟;

II——同时给予;

III——褐藻酸钠比 ^{90}Sr 早服 30 分钟

Hodgkinson 等(1967)在人体实验中发现:和对照相比,褐藻酸钠与放射性核素 (^{85}Sr 及 ^{45}Ca 或 ^{47}Ca) 同时给予的,能使血浆中钙/锶比值从 1.74 提高为 10.65;但如提前 30 分钟给予褐藻酸钠,只提高为 2.58。如果考虑到每餐的食物内大多含有微量的 ^{90}Sr ,那么经常在进食时同时吃一些含褐藻酸钠的食品、饮料或制剂,实际上都可看作是同时给药的。

7. 不被吸收

褐藻酸钠本身不被肠道所吸收,也是一个至为重要的特性,所以它才能连同所结合的锶,一并随粪便排出体外。1968 年 Humphreys 等曾作过 ^{14}C 示踪实验,以 ^{14}C 标记的褐藻酸钠加入饲料中(10%),饲喂禁食 24 小时的大鼠,然后测定 ^{14}C 的回收率;结果发现粪便中(包括肠道洗出物)为 85.6—91.4%,尿中为 0.11—0.16%,呼出的 CO_2 中为 0.21—0.42%。由此可见褐藻酸钠被大鼠肠道吸收的量是极为微小的。

效果比较

在发现褐藻酸钠能抑制 ^{90}Sr 吸收的前后,十几年来,各国研究者曾试验过不少包括无机、有机、天然和合成的其他药物,结果综合如表 3。

以上这些药物中,一部分对锶和钙均无抑制能力,另一部分则对锶和钙产生同样的抑制作用,因此大多失败了,其余的也不够理想。唯独褐藻酸钠具有“珍奇的特性”,能大大提高生物体对锶和钙的分辨力,在有效地抑制锶的吸收,同时对钙吸收的影响则甚小,基本上不影响钙的代谢平衡。

此外, Spencer 等(1967)和 Comar 等(1969)均发现磷酸铝对锶的抑制效果相当好; Carr 等(1968)并把磷酸铝与褐藻酸钠合用而互不干扰,认为比这两种药物单独使用更好,建议作为合用剂。1973 年 Nezel 曾发现硫酸钙对褐藻酸钠有增效作用。1971 年 Ramzaev 等曾提出一种复方防治剂,其中含有磷酸钙。

化学结构与作用机制

1. 化学组成与生物活性的关系

自从 1883 年在海带中发现褐藻酸以来的很长时间内,一般都认为组成褐藻酸的单体只有 D-甘露糖醛酸(D-Mannuronic acid)。直至 1955 年, Fischer 等才第一次发现褐藻酸的水解产物内,尚有含量可观的 L-古罗糖醛酸(L-Guluronic acid)。

关于褐藻酸钠能在消化道内选择性地抑制锶吸收的特性,一般认为与其化学组成有密切关系:凡是古罗糖醛酸含量较高的,抑制锶吸收的能力就较强;反之,如古罗糖醛酸含量较低,则其抑制效果就较差。因此 G/M (古罗糖醛酸/甘露糖醛酸) 比值,大致上可代表抑制力的大小, G/M 比值大,抑制力一般也较大, G/M 比值小,抑制力一般也较小。

表3 不同药物对锶选择性抑制的效果比较

药 物	化 学 本 质	效 果 评 定	研 究 者
1. 乙二胺四醋酸 2. 柠檬酸钠 3. 2,3-二巯基丙醇	强络合剂 中等强度络合剂 弱络合剂	结合钙的强度至少与结合锶相等 只有部份效果 无效	Schubert (1958)
4. 多聚半乳糖醛酸钠 5. 果胶 6. 直链淀粉 7. "Oxycel" 8. "Surgical"	一种天然多聚半乳糖醛酸 先在 CCl_4 中用 NO_2 氧化, 可视为 α -1,4-多聚葡萄糖醛酸 是纤维素用 NO_2 氧化的衍生物, 可视为 β -1,4-多聚葡萄糖醛酸 同上	对锶、钙的抑制等同 同上 同上 对锶、钙均不抑制 对锶、钙抑制均极少	Patrick (1967)
9. 果胶酸 10. 卡拉胶 11. "Carbocrylamine"	一种天然多聚半乳糖醛酸 α -半乳糖和果糖的多聚物 一种合成羧酸阴、阳离子混合交换树脂	有效, 但价较昂, 且不适口 无效 能抑制 ^{89}Sr 进入血液和骨骼, 但长期服用会影响 Na^+ , K^+ 等电解质平衡, 且不适口	Waldron-Edward 等 (1965)
12. "Rexyn 101 (Na^+)"	一种磺酸合成树脂	同上	
13. 向日葵果胶	(Sunflower pectin)	效果不如褐藻酸钠	Razumovskii 等 (1967)
14. 植酸钠	(Na-phytate)	对 ^{90}Sr 和 ^{45}Ca 在消化道中溶解度的降低相等	Nesterenko 等 (1970)
15. Guar gum 16. 羧甲基 Guar gum 17. Questran	半乳糖和甘露糖的多聚物 Guar gum 的羧甲基化衍生物 Cholestyramine 的氯化物	不能减少骨骼中 ^{90}Sr 的积累 同上 同上	Light 等 (1970)
18. 钙 19. 稳定性锶 20. 赖氨酸 21. 乳糖 22. 维生素D 23. 雌、雄性激素 24. 皮质固醇类		对某些病人能减少 ^{90}Sr 的吸收, 其他病人则否 不能使人减少 ^{90}Sr 的吸收 对 ^{90}Sr 的吸收无影响 同上 同上 对 ^{90}Sr 和钙的代谢产生同样变化 同上	Spencer 等 (1966)
25. 褐藻酸钠	古罗糖醛酸和甘露糖醛酸多聚体的钠盐	能抑制锶在肠道被吸收, 而对钙的影响很小, 效果最好。(古罗糖醛酸含量高者, 效果更显著)	各研究者

Harrison, G. 等 (1966)、Patrick 等 (1967) 和 Tanaka 等 (1969), 曾以不同 G/M 比值的褐藻酸钠进行大鼠实验, 结果都是 G/M 比值较大的效果好。Sutton (1967)、Carr 等 (1968) 和 Sutton 等 (1971) 进行人体实验, 也证明 G/M 比值高的效果大。1971 年 Comar 等对鼠、猪、牛、羊四种动物进行饲养试验, 证明古罗糖醛酸含量高的褐藻酸钠, 能有效地抑制 ^{90}Sr 的吸收。

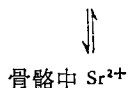
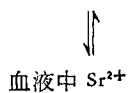
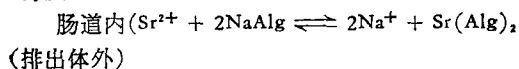
Smidsroed 等 (1968) 用平衡透析法研究了褐藻酸钠中, 古罗糖醛酸和甘露糖醛酸的离子交换特性, 用离子交换选择系数 K 来表示:

$$K_A^B = \frac{X_B \cdot C_A}{X_A \cdot C_B}$$

式中, X_A 和 X_B 分别代表平衡后 A 和 B 两种抗衡离子结合在糖醛酸分子上的当量数, C_A 和 C_B 分别代表平衡后 A 和 B 两种抗衡离子留在溶液中的当量浓度; 并以糖醛酸的百分含量对选择系数 K 值作图, 所得曲线经外推的结果是: 在锶—钙抗衡离子系统中, 古罗糖醛酸含量为 100% 时的选择系数 $K_G = 7$, 甘露糖醛酸含量为 100% 时的选择系数 $K_M = 0.8$ 。由此可见, 前者比后者对钙的选择特性要大得多。

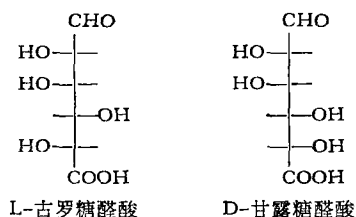
2. 化学结构与作用机制

当褐藻酸钠在肠道内遇到食物中所含放射性锶时,发生如下的离子交换反应:



式中, Alg 代表褐藻酸。从上式可看出:如 Sr^{2+} 被褐藻酸结合而排出体外的量越多,则被吸收入血液而最后进入骨骼的量就越少。但褐藻酸究竟如何结合锶?为什么对锶的结合趋势大于钙?又为什么古罗糖醛酸含量高的制剂结合锶的效果较好?这都需要从褐藻酸的化学结构来解释。

褐藻酸是一种嵌段共聚物,由下列两种糖醛酸单体组成:



这两种糖醛酸的原始差别仅仅在于 C₂ 的 OH 基位置不同,但当其成环后的构象、尤其是进一步聚合成链后的空间结构,则差别非常大。

α -L-古罗糖醛酸是 1c 椅型构象(图 3G)。

β -D-甘露糖醛酸是 c1 椅型构象(图 3M)。

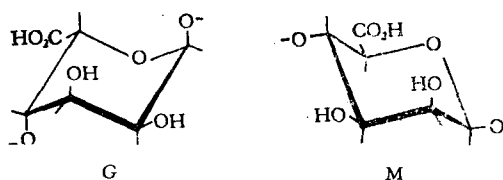


图 3 α -L-古罗糖醛酸
 β -D-甘露糖醛酸 单体的椅型构象

1973 年 Atkins 等根据 X 射线衍射图谱及红外光谱分析,提出褐藻酸的晶体结构如下。

整个褐藻酸大分子由下列三种不同区段嵌合而成:

(G)_n, 即多聚 α -L-古罗糖醛酸; (M)_n, 即多聚 β -D-甘露糖醛酸; (GM)_n, 即 G 与 M 交替共聚的区段。

(G)_n 的相邻两个单体间以 1a→4a 二个直立键相键合,并在 O(2)H……O(6)D 之间有一个链内氢键,整个链结构似“脊柱”状(图 4)。

(M)_n 的相邻两个单体间以 1e→4e 二个平伏键相

键合,其链内氢键存在于 O(3)H……O(5) 之间,整个链结构似“带状”(图 5)。

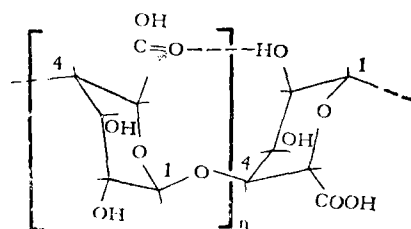


图 4 多聚 α -L-古罗糖醛酸的重复单位

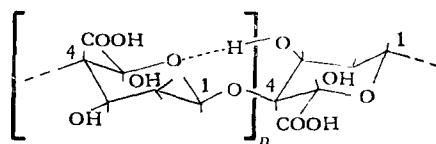


图 5 多聚 β -D-甘露糖醛酸的重复单位

从以上结构图可以看出, (G)_n 链犹如许多只中国式的藤躺椅竖放着相联结,而 (M)_n 链则如同许多只藤躺椅平放着相联结。

(G)_n 的重复单位的 X 射线衍射图谱,可指标化为一个斜方晶胞,其 $a = 8.6$ 埃, b (纤维轴) $= 8.7$ 埃, $c = 10.7$ 埃;空间群为 $P2_12_12_1$ 。

(M)_n 的重复单位的 X 射线衍射图谱,也可指标化为一个斜方晶胞,其 $a = 7.6$ 埃, b (纤维轴) $= 10.4$ 埃, $c = 8.6$ 埃;每个晶胞内含 2 个双糖链段,空间群为 $P2_12_12_1$ 。

(G)_n 的分子间(链间)氢键,都以 H_2O 分子作为“接力体”,每一个 G 单体都对应有一个 H_2O 分子,每一个 H_2O 分子与“四邻”以氢键相接,从而把三条分子链结合在一起。图 6 表示此种结构的 ab 面投影,图 7 表示其 ac 面投影[为简明起见,图中只示出一个 H_2O 分子 O(w) 以为代表]。

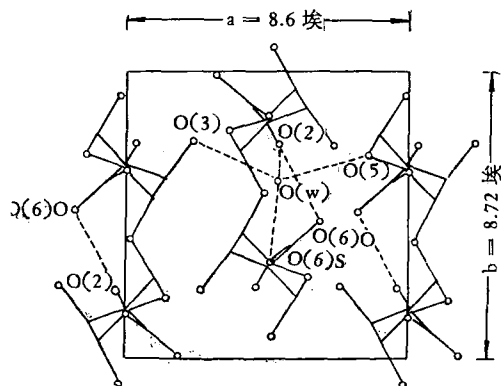


图 6 多聚古罗糖醛酸晶胞 ab 面投影

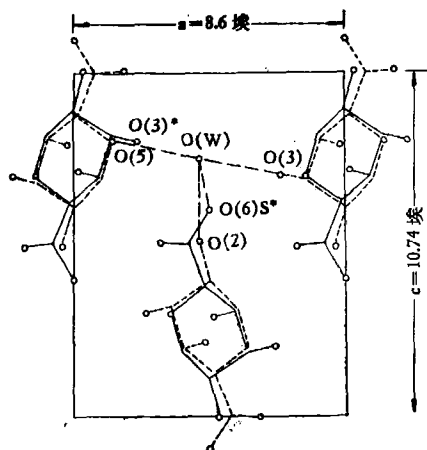


图7 多聚古罗糖醛酸晶胞 ac 面投影

(M)_n 整个结构为“片状”，每个M单体均连着三个氢键，除 O(3)H·····O(5) 的分子内(链内)氢键外，并有 O(6)S·····O(3) 的片内氢键，以及 O(2)H·····O(5) 的片间氢键。图8表示此种结构的 ab 面投影，图9表示其 ac 面投影。

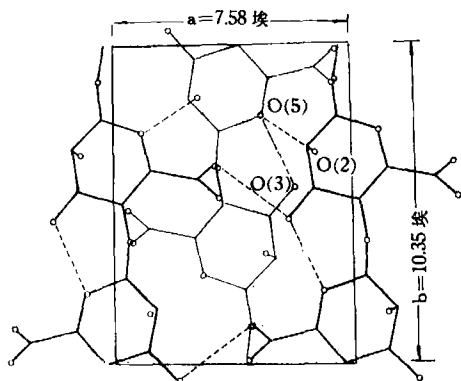


图8 多聚甘露糖醛酸晶胞 ab 面投影

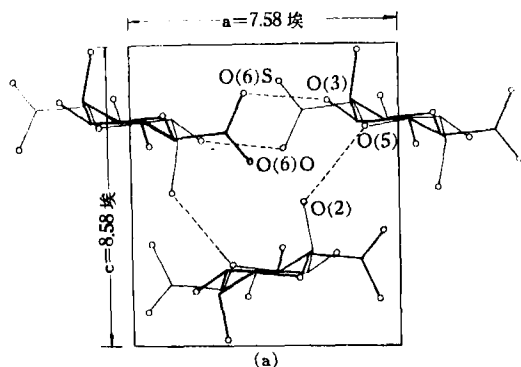


图9 多聚甘露糖醛酸晶胞 ac 面投影

以上这两种糖醛酸多聚体的结构特性是：

多聚古罗糖醛酸的每两个单体间，除有 $1a \rightarrow 4a$ 二

个直立键相连外，并有 O(2)H·····O(6)D 间氢键加以固定：O(6)D 是一个羧基的“羰基”氧，其电负性远比环内氧为强，因此这个氢键是强有力的，这样就使 (G)_n 链扣得较紧，刚性较大，不易弯曲，并使其 COOH 基受制约而不易转动。至于其直立的 OH 基形成链间氢键的能力较弱，再加分子链不易弯曲，就使得链与链间直接形成氢键的可能性较小。而 (G)_n 链的侧面象锯齿形，它有很多亲水性的空隙。由于上述原因，H₂O 分子得以乘虚而入，并扮演着链间氢键的“接力体”的重要角色。并且，金属离子极有可能取代 H₂O 分子的位置，而 H₂O 分子是有一定半径的，因此不同碱土金属离子的半径大小不同，就会影响取代的难易和牢固程度。多聚古罗糖醛酸的实测密度为 1.59 克·厘米⁻³，这与每一个 G 残基对应有一个 H₂O 分子的计算密度 1.60 克·厘米⁻³ 极为相符。脱水作用的结果会使 a 轴方向发生 1 埃的单面收缩。

多聚甘露糖醛酸的每两个单体间，是由 $1e \rightarrow 4e$ 二个平伏键相连，其链内氢键存在于 O(3)H·····O(5) 之间；O(5) 是一个环内氧，因此这个氢键较弱，这样就使 (M)_n 链的韧性较大，较易弯曲。又它的每个晶胞内有 4 个单体，其计算密度为 1.74 克·厘米⁻³，实测密度为 1.61 克·厘米⁻³，这是迄今已报道的多糖类中密度最大者。这些条件使其链与链间直接形成氢键的可能性较大，并且没有空隙来容纳 H₂O 分子。

以上是关于褐藻酸大分子内，(G)_n 嵌段和 (M)_n 嵌段结构模型的主要内容。对于 (GM)_n 嵌段的结构，尚不清楚。

根据这一结构模型，基本上可以说明为什么褐藻酸能结合金属离子并有选择性，以及为什么 G/M 比值大的制剂其选择性结合能力强，看来主要是由于其所含 (G)_n 嵌段具有特殊结构的缘故。

(G)_n 嵌段上的 COOH 基和 OH 基，与金属离子可能发生了复杂的螯合作用。Smidsroed 等 1972 年的假设认为：金属离子在这个系统中，能与一个单体上的 COOH 基及其前一个单体上的 2 个 OH 基氧，同时发生作用。并认为二价金属离子的另一个电荷，不是与相邻单体上的 COOH 基相中和（因为在糖环的另一面），而是与周围其他单体（可能位于相邻的链上）上的 COOH 基相中和。这说明每一个二价金属离子除与 2 个 COOH 基相结合外，并可能与 4 个 OH 基氧形成配价键。至于 (M)_n 段和 (GM)_n 段上，也具有自由羧基和羟基，这些基团与二价金属离子的行为如何？有待进一步阐明。

提高古罗糖醛酸含量的方法

褐藻酸钠即褐藻胶，是海藻工业的主要产品之一。要想提高褐藻酸钠防治 ⁹⁰Sr 的效果，关键在于设法提高其中古罗糖醛酸的含量，这可从生物学、化学及生物

化学等方法入手。

1. 生物学方法

(1) 筛选藻源：褐藻酸虽普遍存在于各种褐藻植物体内,但从不同藻源、不同产地、不同季节、甚至藻体上不同部位所取得的褐藻酸,其组成成分往往有甚大差别。因此筛选出古罗糖醛酸含量较高而藻体又较大的藻源,是有一定意义的。Fischer 等曾测定了 22 种不同藻源制备的褐藻酸的 G/M 比值,见表 4。另据 Haug 等 (1967) 及 Penman 等 (1972) 先后报告,取自北方昆布 (*Laminaria hyperborea* = *L. cloustoni*) 的褐藻酸钠,其古罗糖醛酸的含量较高,从这种藻的柄部提取的褐藻酸钠,其 G/M 比值可高达 2.28—2.64。Tanaka 等曾报道,取自巨藻 (*Macrocystis Pyrifera*) 的褐藻酸钠,其 G/M 比值虽不算高,但对锶的抑制作用较大,巨藻是藻类中最大的一种,其成体可长达 60 米。1974 年 Haug 等报告,5 种褐藻的幼嫩组织中,均富含甘露糖醛酸,随着组织逐渐长老,古罗糖醛酸含量逐渐增加;并认为得自不同藻种的褐藻酸钠之所以有差别,主要在于藻体较老部分的成分不同之故。所以筛选藻源时对藻体的成熟程度也应注意。选择合适的藻种进行人工养殖,以满足对 ^{90}Sr 抑制作用较大的褐藻酸钠藻源的需要,是可取的。当然,主要应从我国自己的海藻资源中来选择。

(2) 筛选菌源：自细菌代谢产物分离出褐藻酸是一个新的途径。现将一部分研究结果简要列出如表 5。看来棕色固氮菌一类是颇有希望的菌种。

2. 化学方法

(1) 部分降解：Tanaka 等 (1968) 在研究褐藻酸钠的部分降解产物时,发现两种现象：第一,部分降解产物的 G/M 比值,普遍比其原始的褐藻酸钠的 G/M 比值为高,也就是说部分降解产物内古罗糖醛酸的相对含量提高了;第二,凡是原来甘露糖醛酸含量较高 (G/M 比值较小) 的褐藻酸钠,其降解产物总的得率较低,如表 6 所示。这表明多聚甘露糖醛酸的降解程度,远比多聚古罗糖醛酸的降解为甚 (甚至有部分小的片

表 4 取自不同藻源的褐藻酸钠的 G/M 比值

藻	源	G/M 比值
1. 长囊水云	(<i>Ectocarpus siliculosus</i>)	2.5
2. 黑顶藻	(<i>Sphacelaria bipinnata</i>)	1.66
3. 网地藻	(<i>Dictyota dichotoma</i>)	1.66
4. 蕨状网翼藻	(<i>Dictyopteris polypodioides</i>)	1.66*
5. 孔雀尾	(<i>Taonia atomaria</i>)	1.43
6. 须状囊叶藻	(<i>Cystoseria barbata</i>)	1.43*
7. 囊藻	(<i>Colpomenia sinuosa</i>)	1.25
8. 线叶马尾藻	(<i>Sargassum linifolium</i>)	1.25*
9. 线形网地藻	(<i>Dictyota linearis</i>)	1.11*
10. 粉团扇藻	(<i>Padina Pavonia</i>)	1.0
11. 绳藻	(<i>Chorda filum</i>)	0.91
12. 海树藻	(<i>Halidrys siliquosa</i>)	0.91
13. 墨角藻	(<i>Fucus vesiculosus</i>)	0.77
14. 地中海囊叶藻	(<i>Cystoseria mediterranea</i>)	0.77*
15. 鹿角菜	(<i>Pelvetia canaliculata</i>)	0.67
16. 北方昆布	(<i>Laminaria hyperborea</i>)	0.63*
17. 囊叶藻	(<i>Cystoseria abrotanifolia</i>)	0.53
18. 泡叶藻	(<i>Ascophyllum nodosum</i>)	0.38
19. 宽托墨角藻	(<i>Fucus spiralis</i>)	0.38*
20. 齿缘墨角藻	(<i>Fucus serratus</i>)	0.37
21. 海条藻	(<i>Himanthalia lorea</i>)	0.37
22. 掌状昆布	(<i>Laminaria digitata</i>)	0.32

* 其中文名称,系暂定名

段在制备过程中逸出了透析膜)。换言之,古罗糖醛酸多聚体比甘露糖醛酸多聚体在化学上较为稳定。因此利用部分降解的方法,可以使古罗糖醛酸的相对含量提高。至于部分降解的条件,则是相当重要的,应该摸索适合于我国一般褐藻胶产品的条件。

(2) 选择性沉淀：应用选择性沉淀法,可使褐藻酸钠溶液中糖醛酸组分不同的部分分开,从而获得富含古罗糖醛酸的制剂。McDowell 曾把褐藻酸钠溶液用 Mn^{2+} 盐作沉淀剂,分成不同部分,各具不同的离子交换特性。Haug 则把褐藻酸钠溶液用 KCl 作沉淀剂,

表 5 细菌褐藻酸研究概况

菌 种	研 究 概 况
假单胞杆菌 sp. (<i>Pseudomonas</i> sp.)	从此菌所产生的一类粘蛋白中分离出一种类似褐藻酸的多糖 (Linker 等, 1964, 1966; Gorin 等 1966)
铜绿色极毛杆菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	从 No. 24 菌株的粘液中,得到一种类似褐藻酸的物质,系由葡萄糖醛酸和甘露糖醛酸组成 (Murakawa, 1973); 此菌所产褐藻酸的 G/M = 0.5,其部分水解产物可能全部为 (GM) _n (Haug 等, 1974)
棕色固氮菌 (<i>Azotobacter vinelandii</i>)	此菌所产褐藻酸内, (G) _n 含量极少,而 (GM) _n 含量特多 (Penman 等, 1972); 样品 A 的 G/M = 0.5, (G) _n 占 26%, (M) _n 占 42%, (GM) _n 占 32%; 样品 B 的 G/M = 2; (G) _n 占 66%, (M) _n 占 11%, (GM) _n 占 23% (Haug 等, 1974)

表 6 不同条件降解后的得率和 G/M 比值

褐藻酸钠	降 解 条 件			得率(%)	G/M 比值
	酸	浓 度	时间(小时)		
商品批号: 742974	—	—	—	—	0.39
(a)	H ₂ SO ₄	1N	6	51	0.50
(b)	H ₂ SO ₄	1N	12	24	0.45
(c)	H ₂ SO ₄	2N	6	22	0.50
(d)	(COOH) ₂	1M	6	13	0.66
(e)	HCl/MeOH	1N	6	52	0.49
自北方昆布提取	—	—	—	—	1.00
(a)	H ₂ SO ₄	1N	6	77	2.94
(b)	H ₂ SO ₄	1N	12	65	1.82
(c)	H ₂ SO ₄	2N	6	67	2.22
(d)	(COOH) ₂	1M	6	75	2.00
(e)	HCl/MeOH	1N	6	26	3.84
自掌状昆布提取	—	—	—	—	0.65
(a)	H ₂ SO ₄	1N	6	44	1.61
(b)	H ₂ SO ₄	1N	12	41	1.43
(c)	H ₂ SO ₄	2N	6	43	1.39
(d)	(COOH) ₂	1M	6	45	1.49
(e)	HCl/MeOH	1N	6	48	0.95

注: (a)–(d), 100°C; (e), 回馏

分成糖醛酸成分不同的部分; 后来他又把上述两种沉淀剂交叉联合运用, 比较成功地使富含古罗糖醛酸部分和富含甘露糖醛酸部分分开了。前者溶于 KCl 溶液, 而 MnSO₄ 可使之沉淀析出, 后者则正好相反。1974 年 Haug 等又用调节 pH 的方法, 也可使相当于 (G)_n 和 (M)_n 的二个不同部分分开。

Humphreys (1967) 将选择性沉淀法和部分降解法相结合, 用一种商品褐藻酸钠 (Manucol SS/LD/2) 作为开始物, 以 MgCl₂ 为沉淀剂, 并用 HCl 水解, 制得一种低聚古罗糖醛酸钠 (Sodium oligoguluronate), 名为 “OG 1”。这种制剂的聚合度 ≈ 13 , 分子量约 2,500, 其中 L-古罗糖醛酸含量达 97%, 相应的 G/M 比值 ≈ 32 。“OG 1” 为白色粉状, 易溶于水, $[\alpha]_D = -12.8^\circ$ ($c = 1.0$, H₂O)。这是迄今已报道的古罗糖醛酸含量最高的制剂。

(3) 离子交换: 1971 年 Abdel-fattah 等将褐藻酸钠水解液通过 Dowex 1 阴离子交换柱, 再用 0.5–2N HAc 进行梯度洗脱, 在 0.68–0.76N 分离出古罗糖醛酸, 而 0.78–0.94N 分离出甘露糖醛酸; 但所得到的大概是糖醛酸的单体。

3. 生化方法

酶促转化是一种新的方法。1971 年 Haug 等曾报道一种 C₁ 异构酶, 能使 D-甘露糖醛酸转化为 L-古罗糖醛酸, 从而导致 G/M 比值增高。但 1972 年 Penman

等曾指出: 此种 G/M 比值的增高, 是否代表 (M)_n 区段中的 M 单体全部转化为 G 单体, 从而增加了 (G)_n 的含量; 还是只相间地转化为 G 单体, 从而只是增加了 (GM)_n 的含量, 还不太清楚。不过无论如何, 酶促转化是一条有希望的途径。

最后, 在考虑提高古罗糖醛酸含量时应注意到: 对结合锶起作用的可能主要是 (G)_n 区段中的 G, 而 (GM)_n 区段中的 G 由于与 M 相结合, 不可能形成象 (G)_n 那样的严密结构, 因此不一定起作用。这也可能就是下述现象的原因: 某些褐藻酸钠制剂的 G/M 比值相当高, 但其结合锶的能力表现不相称; 相反某些制剂的 G/M 比值不很高, 但其结合锶的作用却较好。Penman 等曾对 11 种褐藻酸钠进行测定, 证明每种制剂的 G/M 比值与 (G)_n/(M)_n 比值均不一致, 因为前者的 G 和 M 数值内, 还分别包括了 (GM)_n 区段内的 G 和 M, 见表 7。他们并指出: 单单 G/M 比值的意义较小, 并且可能使人“受骗”, 而更有意义的数值是 (G)_n/(M)_n/(GM)_n。这三个百分数值同时列出, 可以表达其嵌段组成情况, 从而比较正确地代表一种制剂对 ⁹⁰Sr 的抑制能力。所以, 关键在于提高 (G)_n 即多聚古罗糖醛酸的含量。

小 结 与 讨 论

1. ⁹⁰Sr 是核裂变产物中数量较多、毒性最大、半

表 7 G/M 值与 $(G)_n/(M)_n$ 值的差异

褐藻酸钠 编号及藻源	区 段 (%)			G/M	$(G)_n/(M)_n$
	$(G)_n$	$(M)_n$	$(GM)_n$		
1. 北方昆布	60.5	12.7	26.8	2.45	4.76
2. 北方昆布	66.0	14.5	19.5	2.57	4.55
3. 北方昆布	62.1	13.6	24.3	2.70	4.56
4. 北方昆布	58.6	18.7	22.7	2.45	3.13
5. 北方昆布	55.5	21.7	22.8	2.45	2.56
6. 北方昆布	49.3	20.3	30.4	1.63	2.43
7. 泡叶藻	20.7	38.4	41.0	0.79	0.54
8. 泡叶藻	19.4	32.3	48.4	0.89	0.60
9. 泡叶藻	23.6	38.0	38.4	0.85	0.62
10. 巨藻	17.7	40.6	41.7	0.72	0.44
11. 棕色固氮菌	0.5	17.8	81.7	0.67	0.03

衰期长的一种放射性同位素,它通过各种动、植物性食物均可能进入人体内,积存于骨骼系统。危险在于其辐射可能对骨髓造成损伤,损坏造血机能,影响骨骼正常生长,并可能发展成恶性骨瘤或产生白血病。

2. 褐藻酸钠是迄今发现的能抑制 ^{90}Sr 吸收的最有效防治剂,而又不影响钙的正常代谢,并且无毒、可口、易得、价廉。对于其他因锶毒害而引起的如“锶佝偻病”、“大骨节病”等,从理论上说也有预防效果。

3. 褐藻酸大分子结构内嵌段之一的多聚古罗糖醛酸,其化学结构严密、特殊,具有选择性结合碱土金属离子的效能,是整个大分子的活性机能所在。提高多聚古罗糖醛酸含量,是提高疗效的主要途径,生物学方法可以筛选藻源、菌源,考虑人工养殖;化学方法有部

分降解、选择性沉淀和离子交换等;生化方法有酶促转化。

4. 对于 ^{90}Sr 毒害,应以预防为主。建议有关专业人员和地方性锶毒害较严重地区的人员,可长期低剂量服用褐藻酸钠;一般人员可经常在食品及饮料中添加适量褐藻酸钠;如发生意外事故或遇到紧急情况以致 ^{90}Sr 急性中毒,可大量服用褐藻酸钠;群养家畜也可饲喂褐藻酸钠。无论人畜服用褐藻酸钠,均以溶解状态为宜,并应在进食或喂料时同时服用。

5. 建议有关部门对褐藻酸钠推广应用;藻胶工业可设法增产多聚古罗糖醛酸含量高的褐藻胶;制药工业可生产药用制剂;食品业、饮料业和冷饮业等,可视情况适当采用褐藻酸钠作为辅佐原料。

(上接第 40 页)

调节作用分为两大类:一类是“正”的,另一类是“负”的,也就是说起相反作用的;如果是这样的话,胰岛素应该属于后者。

参 考 资 料

- [1] 北京胰岛素结构研究组:中国科学, 1974, 6, 591.
- [2] 朱尚权:化学通报, 1974, 6, 20.
- [3] 中国科学院北京动物研究所内分泌室胰岛素组, 中国科学院上海生物化学研究所胰岛素组:中国科学, 1974, 6, 612.
- [4] Posner, B. I. et al: *Endocrinology*, 95, 521, 1974.
- [5] Gavin III, J. R. et al: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71, 84, 1974.
- [6] Kahn, C. R. et al: *J. Biol. Chem.*, 249, 2249, 1974.
- [7] Jerums G. et al: *Horm. Metab. Res.*, 6, 242, 1974.
- [8] Marx, J. L.: *Science*, 185, 930, 1974.
- [9] Hofmann K. et al: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71, 80, 1974.
- [10] Devynck, M. A. et al: *Nature*, 249, 67, 1974.
- [11] Freychet, P. et al: *Diabetologia*, 10, 1, 1974.
- [12] Neer, E. J.: *J. Biol. Chem.*, 249, 6527, 1974.
- [13] 中国科学院上海生物化学研究所一室(译):本刊, 1974, 2, 17.
- [14] Benzamin, W. B. et al: *Biochem. Biophys. Acta*, 351, 28, 1974.