

セレン栄養と中国のカシンベック氏病、
克山病について

李 芳 生

(中国遼寧省医学科学院基礎医学研究所*)

Selenium Nutrition and Kaschin-Beck's Disease, Keshan Disease
in China

Fangsheng Li

*Institute of Basic Medicine, Liaoning Academy of Medical Sciences
Shenyang 110006, China*

It has been reported that selenium (Se) had a preventive effect for Keshan and Kaschin-Beck's Disease, and the erythrocytes of patients are low both in Se and in phospholipid (PL), particularly phosphatidyl-choline. On the basis of these facts we have determined the contents of Se and PLs in erythrocytes of Keshan and Kaschin-Beck diseased children and young dogs and guinea pigs fed with semipurified basal diet low in Se and PL, and the effect of Se and its mechanism of action was studied.

The blood Se and tissue glutathione peroxidase activity were lowered and the exhalent alkane and tissue chromolipid were elevated, and the Se diminished these changes.

Se maintained the normal level of total PL and the ratio between different composition of PL in cartilage, but in the heart the ratio of PL was improved only when adequate PL were given simultaneously. The membrane linking enzyme activity was slightly restored by Se supplement. Only when both PL and Se were given sufficiently the cytochrome oxidase activity in myocardium and cAMP level in plasma increased markedly and even more than that of the control group.

* 所在地：中華人民共和国遼寧省瀋陽市和平区南京街

本稿は第2回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行われた特別講演の内容をとりまとめたものである。

大骨節病 (Kaschin-Beck 氏病) は最初シベリヤの Urov 河流域の住民に見いだされ、Kaschin (1861) と Beck (1901) がこれを記録した。その後中国と朝鮮北部等にも発見され、本世紀 30 年代からそれに関する研究が盛んになって来た。これと同時にもう一つの地方病である克山病に対しても関心がもたれるようになった。それは 1935 年の冬、黒龍江省克山県に一種の“奇病”が発生し、当時瀋陽にある医科大学の原亨教授・久保久雄教授等がそれを調査し、克山病と命名された。解放後、中国政府は風土病の研究を非常に重視し、大規模な疫学的調査と予防治療を行ったところ、上述二つの疾患の疫学的分布が明らかになり、さらに陝西省黃龍県金靈寺の碑文にも克山病と似た疾患が 1812 年に流行したことが記録されているのが発見された。

しかしこの二つの病気の間に今の所、何か特別な関係があるかどうかを指摘することはいまだできない。前者は専ら骨発育の障害で軟骨細胞の壊死と早期化骨が起り、成長が停止し、関節が粗大になると同時に著しい筋肉萎縮が見られるのに対し、後者の克山病では主として心筋壊死と瀰漫性心拡張で、拡張性心筋症 (Dilative-Cardiomyopathy) を示す。また、急性克山病では急性心原性ショック (Cardiogenic shock) が表われ、悪心、嘔吐、胸内苦悶等を訴えて血圧が降下し、死亡率が非常に高い。慢性になっても予後は良くない。

数 10 年来この二つの病気の本態と原因について多くの調査と研究がなされ、またいろいろな学説が提唱された。その主なものを挙げると前者については、Ca, Sr, Ba, Mg, Mo, Fe, Mn, Cu, NO₂ 等を中心とする生物地球化学説 (Winogradov, 稗田憲太郎等)、水中の有機物 (Ferulic acid 等) 中毒説 (瀧澤延次郎等)、黴菌毒素説 (Sergievsky 等) がある。また克山病については一酸化炭素中毒説 (原亨等)、栄養説 (于維漢等)、Virus 感染説等があり、確実な原因は不明である。これらに対し一つの曙光を与えたのは近年見られるようになったセレン (Selenium) に関する研究である。

始めに克山病が臨床上、動物の Se 欠乏と関係がある疾病の白筋症 (White muscle disease) と類似していることに着眼し、調べた所、克山病患者の頭髮と血液中の Se 濃度が低く、さらに Se で本病の予防処置をしたところ案外よい効果をあげた。^{1, 2)} 例えば 1974-1975 年四川省冕寧県での実験で、Se を与えた 6,767 人の発病率が 1.0‰ であるのに対し、Se を与えなかった 5,445 人の発病率は 9.5‰ であった。面白いことに続いて Se が Kaschin-Beck 氏病に対しても予防効果があることが発見された。³⁾ またこの二つの病気の流行地域がほとんど Se の低い地帯であることが立証された。^{4, 5)} 表 1 に克山病流行地域で産出した穀物と蔬菜類等の Se 含有量を示したが、いずれも低いことが分った (中国医学科学院克山病研究隊による調査)。ただこの場合 Se の治療効果はなかった。

Table 1. The Se content in cereals harvested from Keshan disease area

Origin of samples	Corn	Se content (ppm)		
		Soybean	Rice	Black bean
Heilongjiang Shangzhi	0.0043	0.010	0.0179	
Dodu	0.0029	0.0057		
Sichuan Dazhu	0.0076		0.0083	
Mianning		0.0032	0.0095	
Shanxi lan an	0.0035			0.0071
Yichuan	0.0032			0.0050
Heilongjiang Hulan ^{a)}	0.0131	0.0230		
Sichuan Zhigong ^{a)}			0.0330	
Beijing Daxing ^{a)}	0.0480	0.1260	0.0435	
Shanxi Zhizhou ^{a)}	0.0189			0.0117

a) Non endemic area (Data from Chinese Academy of Medical Sciences)

Se は周知のように動物体内の過酸化物を除去する作用をもつ酵素 Glutathione peroxidase (GSH-Px) の構成成分であって、脂質過酸化の防止、Free radical の除去と生体膜を保護する効果がある。^{6,7)} 中国政府は10年来、この二つの病気に対する調査と予防処置を行って来たが、このことによって発病数が次第に減少すると同時に、幾多の新しい知見が蓄積されてきた。本文では主にその生化学研究分野の業績を略述することとする。

1. Kaschin-Beck 氏病と克山病患者血中の Se 含量

現在まで検査した克山病とKaschin-Beck氏病患者の頭髮と血中の Se はほとんどすべて低い値がえられている。表2と3は血球と血漿中の Se 含有量を別々に測った結果である。^{8,9)} これによると Se が低いと同時に血中 Glutathione peroxidase (GSH Px) の活性が低くなり、過酸化脂質 (TBA) と遊離脂肪酸 (FFA) の量が増えてくる¹⁰⁾ (表4)。

このように患者の Se と GSH-Px 活性は低い、流行地帯の未発病の子供もまた低い。そこでこれらの疾患の発症に Se と関係があると同時に何か他の因子が関与している可能性も考えねばならない。表4で示したように同じ流行地帯に住んでいる健康者の Vitamin E の血中濃度が患者のそれより高い。この事実は両者の間に全般的な栄養状態に差があることを示唆している可能性がある。本研究の10年来の調査によると、流行地域の生態学的特徴として住民の生活レベルが甚だ低く、蔬菜と蛋白質の摂取量が不足しており、かつ農作物の種類が少ないため、非常に偏った食事であることがあげられる。¹¹⁾ すなわち Se の摂取が少ないと同時に、何か他の栄養素が不足していると考えられる。とくに細胞膜の基本的な構成成分である脂

Table 2. The Se content ($\mu\text{g/ml}$) in erythrocytes and plasma of Keshan diseased children and control (Shandong province 1980)

Groups	Age (year)	n	Erythrocytes	Plasma
Keshan disease children	7-15	19	$0.039 \pm 0.003^a)$	0.020 ± 0.002
Control in endemic	8-15	20	$0.104 \pm 0.015^{***}$	0.016 ± 0.001
Control in non endemic	9-12	17	$0.148 \pm 0.005^{***}$	$0.119 \pm 0.003^{***}$

a) $\bar{x} \pm \text{SD}$ *** $p < 0.001$ **Table 3.** The Se content ($\mu\text{g/mg}$) in erythrocytes and plasma of Kaschin-Beck's diseased children and control (Shanxi province 1979)

Groups	Age (year)	n	Erythrocytes	Plasma
Kaschin-Beck's disease	6-12	13	$0.076 \pm 0.012^a)$	0.017 ± 0.002
Control in endemic	7-13	11	$0.042 \pm 0.008^*$	$0.031 \pm 0.002^{**}$
Control in non endemic	9-12	17	$0.148 \pm 0.005^{***}$	$0.119 \pm 0.003^{***}$

a) $\bar{x} \pm \text{SD}$ * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ **Table 4.** The blood GSH-Px activity, vitamin E, lipid peroxide (TBA) and free fatty acid (FFA) content of children (7-12 years) in Kaschin-Beck's disease affected area (Shanxi 1983)

Groups	GSH-Px		Vitamin E		TBA		FFA	
	n	U	n	$\mu\text{g/ml}$	n	nmole/ml	n	$\mu\text{mole/ml}$
Control in non endemic	35	$129.3 \pm 13.8^a)$	20	10.16 ± 1.90	20	2.32 ± 0.80	22	0.56 ± 0.22
Control in endemic	35	$77.9 \pm 18.2^{***}$	20	10.53 ± 1.10	20	$4.54 \pm 1.40^{**}$	20	$0.80 \pm 0.21^{**}$
Endemic area I	30	$72.8 \pm 17.0^{***}$	20	$8.67 \pm 1.28^{**}$	19	$4.80 \pm 1.03^{***}$	22	$0.89 \pm 0.24^{***}$
Endemic area II	30	$94.5 \pm 15.0^{***}$	19	9.76 ± 1.16	20	$4.22 \pm 0.79^{***}$	16	$0.88 \pm 0.22^{***}$

a) $\bar{x} \pm \text{SD}$ ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

質と関係をもつ栄養素の不足の可能性が高い。1984年雲南省内の克山病流行地域の栄養調査でも同じ結果が得られている。すなわち流行地域のほとんどの住民の血中 Se 含量が低い、発病患者では磷脂質もまた低い事実が発見された。¹²⁾ 表5に示すように患者では赤血球の磷脂質が低く、特にその中の Phosphatidylcholine (PC) が少ないが、Sphingomyelin (SM) はかえって増えている。とくに生体膜の老齢化¹³⁾を代表している SM/PC のモル比が増加していることは興味がある。これと平行してわれわれは赤血球の Cholesterol/Phospholipid 比が増加するとともに患者の軟骨中の脂質組成にも類似した変化が表われ、Mucopolysaccharides 中の硫酸が減少し、Collagen/コンドロイチン硫酸比が増加する等多くの早期老化現象¹⁴⁻¹⁶⁾が生じていることを見つけた。⁹⁾ この点50年前病理形態学者がすでに、Kaschin-Beck 氏病における骨端軟骨に早期化骨等の早期老人性変化の表われることを指摘していること¹²⁾は興味深い。

Kaschin-Beck 氏病の小児においては、赤血球膜脂質組成の変化と同時に、その機能と形態にも異常が表われて来る。例えば赤血球の滲透圧脆弱性と過酸化脆弱性が増加し、膜の流動性 (Fluidity) と Na^+ , K^+ -ATPase 活性が低下し、¹⁸⁾ 血球中の有棘赤血球 (Acanthocytes) が増えてくる (図1)。同時に患者血清中の酵素 LDH, GOT, HBDH, ALP, VGT 等の活性が高くなり、¹⁹⁾ 細胞内の活性が低下してくる。²⁰⁾ そこでわれわれは本病の本態について "Membrane defect" の概念を想定し、生体膜障害と関係がある疾患であるという学説を提唱した。²¹⁾ このようなことから、生体膜における病理的变化と Se とのより深い関係、また克山病と Kaschin-Beck 氏病の発病における生体膜の役割はきわめて重要な問題であり、学者達の注目を浴びている。

Table 5. Total phospholipids (PL), sphingomyelin (SM), phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PE) of erythrocytes (plasma membrane) of Kaschin-Beck's diseased and control children

Children (8-12 year)	n	PL	SM $\mu\text{g}/10^7 \text{ rbc}$	PC	PE	SM/PC mole ratio
Kaschin-Beck's disease	14	$1.86 \pm 0.16^{\text{a)}$	0.44 ± 0.07	0.28 ± 0.04	0.70 ± 0.05	1.41
Control in endemic area	13	$2.48 \pm 0.17^*$	0.40 ± 0.04	$0.47 \pm 0.07^*$	0.50 ± 0.09	0.76
Control in non endemic area	16	$2.73 \pm 0.12^{**}$	$0.79 \pm 0.14^*$	$0.53 \pm 0.07^*$	0.80 ± 0.07	1.12

a) $\bar{x} \pm \text{SD}$

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

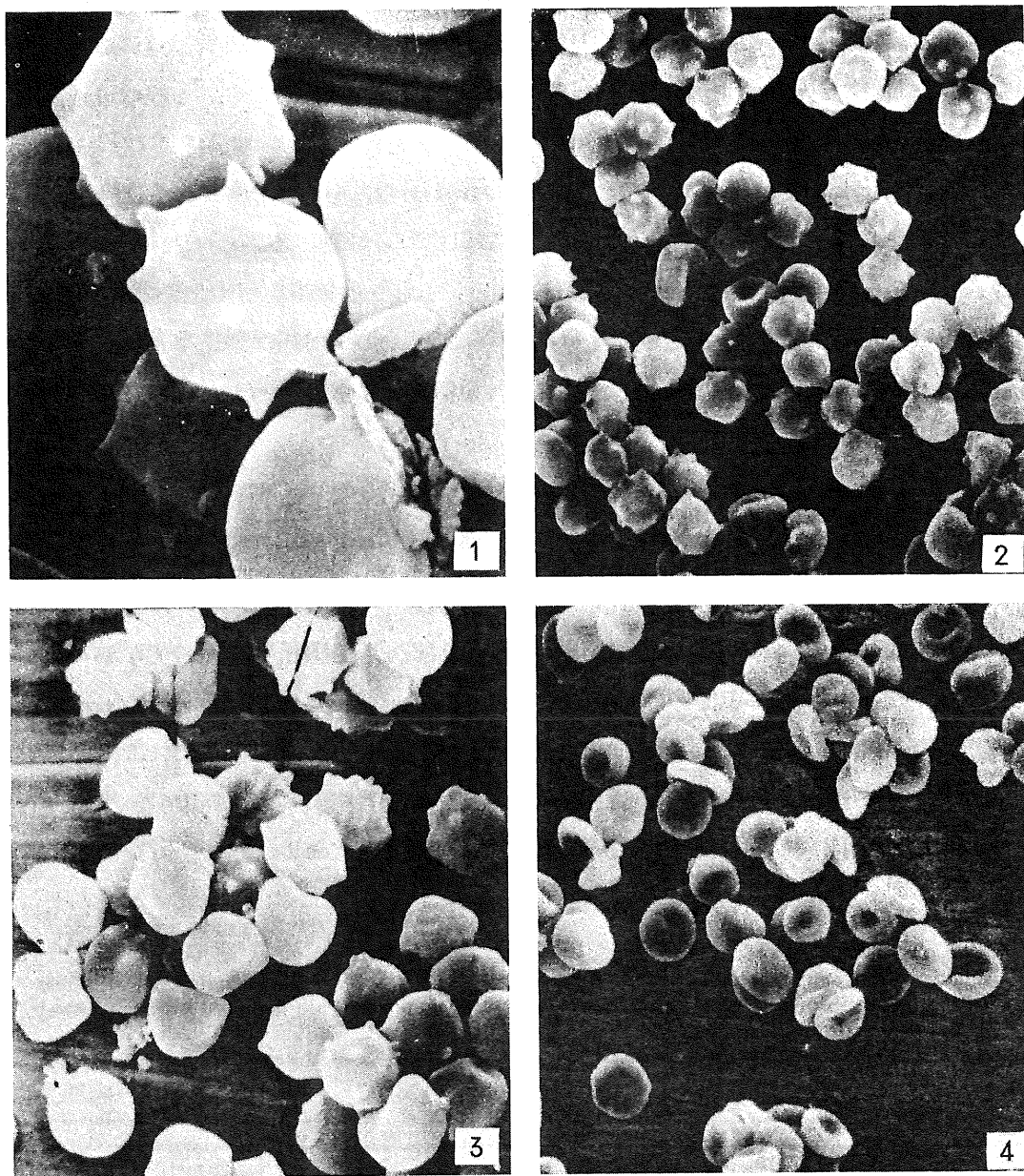


Fig. 1. The scanning electronograph of erythrocytes of Kaschin-Beck's diseased children (1, 2, 3) and normal (4)

2. Se と脂質代謝の関係

私たちは Se が GSH-Px の成分として脂質の過酸化を防止する作用と Se が欠乏する時の変化を低Se・低磷脂質の半合成飼料 (Basal diet) で飼養した動物について検討した (表 6, 7 and 8)²²⁾。まず Se の投与量の増加につれて GSH-Px 活性が高くなり、同時に過酸化

Table 6. Effect of supplement of sodium selenite (0.2 μ g Se/g feed) for 2 months on the activity of tissue glutathione peroxidase (GSH-Px) and amount of lipid peroxidation products (exhaled alkanes) in guinea pigs

Feed	n	Se ng/10 ¹⁰ rbc	GSH-Px activity U/mg pro		Exhaled alkanes mm ² /g
			R B C	Myocardium	
Basal diet	5	65 $\pm$ 17 ^{a)}	174 $\pm$ 18	57.6 $\pm$ 5.5	80 $\pm$ 31
Control	3	136 $\pm$ 23**	225 $\pm$ 17**	72.3 $\pm$ 5.5**	42 $\pm$ 9*

a) $\bar{x} \pm SD$

* $p > 0.05$; ** $p < 0.05$

Table 7. Effect of supplement of sodium selenite (0.2 μ g Se/g feed) for 2 months on content of chromolipids in guinea pigs fed with semipurified diet deficient in Se

Feed	n	Relative fluorescence value	
		Liver	Erythrocytes
Basal	6	45.1 $\pm$ 8.8 ^{a)}	6.4 $\pm$ 3.7
Basal + Se	7	28.8 $\pm$ 5.1***	6.5 $\pm$ 3.1*
Control	8	14.7 $\pm$ 3.6***	4.8 $\pm$ 1.9*

a) $\bar{x} \pm SD$

* $p > 0.05$; *** $p < 0.01$

Table 8. The content of chromolipids in young dog tissues fed with semipurified diet deficient in Se

Diet	Relative fluorescence value (number of animals)			
	Myocardium	Liver	Erythrocytes	Plasma
Basal diet	25.1 $\pm$ 10.7 ^{a)} (9)	33.6 $\pm$ 7.0 (9)	9.1 $\pm$ 3.0 (5)	11.0 $\pm$ 4.5 (5)
Control	11.4 $\pm$ 0.7** (6)	17.3 $\pm$ 3.9*** (6)	2.9 $\pm$ 0.9*** (6)	1.4 $\pm$ 0.3*** (6)

a) $\bar{x} \pm SD$

** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

脂質全量を表わす Exhalent alkanes と過酸化脂質の蓄積を反映する Chromolipids の量が減少することを証明した。次に Se が組織（生体膜）の磷脂質濃度を維持し、磷脂質組成の比率を保つ作用があることにも注目した。表 9 と 10 で示したように Basal diet で飼育した犬とモルモットに PC の減少と SM の増加の傾向があり、Kaschin-Beck 氏病患者における変化と良く似ていた。これら動物に Se を投与したところ逆の変化が起り、ある程度まで、磷脂質組成比率も正常の範囲にもどる傾向を示した。勿論この効果にも限界があるようで、モルモット心筋の磷脂質組成比率に対しては、Se 投与だけでは正常になり得ないが、同時に Se のほかに磷脂質と関係のある物質（例えば大豆の磷脂質、Choline 等）を投与すると始めて対照群のレベルに近付くようになる（表 11）。とくに心筋 Mitochondria 内膜に結合する酵素である Cytochrome oxidase と密接に結合したいわゆる Boundary lipid あるいは Surface lipid に絶対必要な Cardiolipin が対照群の値まで増加した。

Table 9. Effect of supplement of sodium selenite (0.2 $\mu\text{g/g}$ diet) and phospholipids (20 mg soybean PLs per gram of diet) in diet on PL composition ($\mu\text{g/mg}$ tissue and their % in total PLs) in cartilage (5 puppies per group)

Diet	Sphingomyelin	Phosphatidylcholine	Lysolecithin
		$\mu\text{g/mg}$ tissue (%)	
Deficient in Se and PLs	$0.70 \pm 0.23^a)$ (55.5%)	0.33 ± 0.17 (26.5%)	0.23 ± 0.12 (18.0%)
Supplement with Se and PLs	0.78 ± 0.29 (47.0%)	0.50 ± 0.20 (30.0%)	0.39 ± 0.20 (23.0%)

a) $\bar{x} \pm \text{SD}$

Table 10. Effect of supplement of Se (0.2 $\mu\text{g/g}$ diet) for 2 months on phospholipid composition (% in total phospholipids) in cartilage of guinea pigs

Diet	n	Lyso- lecithin	Sphingo- myelin	Phosphatidyl choline	Phosphatidyl ethanolamine
Basal diet	7	$6.1 \pm 1.1^a)$	43.3 ± 0.1	48.9 ± 0.1	1.7 ± 1.0
Supplement with Se	8	$16.6 \pm 0.7^{***}$	$22.3 \pm 2.0^{**}$	$57.8 \pm 3.9^*$	$3.4 \pm 2.6^*$
Supplement with Se and phospholipids	8	$9.2 \pm 1.5^*$	$19.6 \pm 6.0^{**}$	$67.1 \pm 4.3^{**}$	$4.3 \pm 3.5^*$
Control	8	$11.7 \pm 4.0^*$	$22.0 \pm 4.6^{**}$	$56.2 \pm 8.6^*$	$10.1 \pm 1.0^{**}$

a) $\bar{x} \pm \text{SD}$

* $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Table 11. Effect of supplement of Se ($0.2 \mu\text{g/g}$ of diet) for 3 months on phospholipid (PL) composition: lysolecithin (LL), sphingomyelin (SM), phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PE), and cardiolipin (CL) % of guinea pig myocardium fed with semipurified diet.

Diet	n	LL	SM	PC	PE	CL (DPG)
Basal diet	5	$12.1 \pm 4.3^{\text{b)}$	16.9 ± 2.7	43.9 ± 8.2	15.2 ± 7.6	9.8 ± 6.9
Supplement with Se	6	$12.2 \pm 5.3^*$	$17.9 \pm 3.8^*$	$44.7 \pm 6.6^*$	$14.9 \pm 8.9^*$	$10.3 \pm 6.9^*$
Supplement with Se and PLs	4	$7.8 \pm 1.8^{**}$	$17.0 \pm 2.9^*$	$35.2 \pm 4.8^*$	$27.3 \pm 4.4^{**}$	$12.9 \pm 2.3^*$
Supplement with Se, PLs and its metabolic factors ^{a)}	5	$7.1 \pm 1.1^{***}$	$11.0 \pm 2.4^{***}$	$52.0 \pm 15.5^*$	$10.0 \pm 5.6^*$	$19.6 \pm 10.1^*$
Control	4	$11.2 \pm 2.5^*$	$13.2 \pm 2.8^*$	$45.6 \pm 10.7^*$	$9.7 \pm 6.9^*$	$20.4 \pm 9.1^*$

a) Soybean phospholipids 20 mg, choline chloride 2 mg, methionine 0.5 mg per g of diet

b) $\bar{x} \pm \text{SD}$

* $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

3. Seと生体膜の機能

上に述べたように Se, とくに Se と磷脂質を同時に動物に与えると生体膜の脂質組成を正常に保つ作用があることに関連して, Se は軽度であるが膜の機能を高める作用があることが推察された (図 2)。すなわち Basal diet で飼育した動物では心筋の Mitochondria のマ

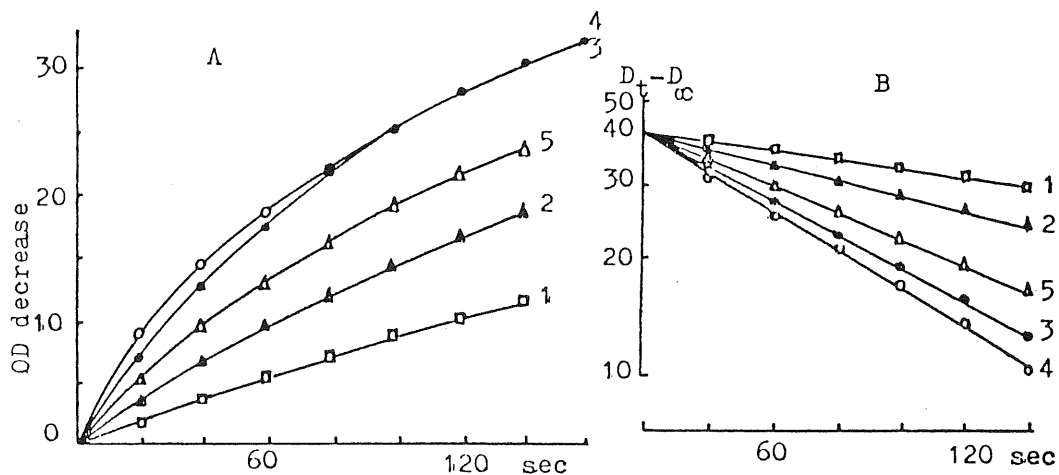


Fig. 2. Dynamic curves (A) and logarithmic velocity (B) of myocardial cytochrome oxidase activity of guinea pigs fed for 3 months with 1. Basal diet ($n=6$); 2. Basal diet + Se ($0.2 \mu\text{g/g}$ diet, $n=6$); 3. Basal diet + Se ($0.2 \mu\text{g/g}$ diet) and phospholipids (20 mg/g diet, $n=7$); 4. Basal diet + Se ($0.2 \mu\text{g/g}$), phospholipids (20 mg/g), choline chloride (2 mg/g diet) and methionine (0.5 mg/g diet $n=8$); 5 Control diet ($n=8$).

Table 12. Influence of Se (0.2 $\mu\text{g/g}$ diet) and phospholipids (PLs) (20 mg/g diet) in diets for 3 months on plasma cAMP content in guinea pigs

Diet	n	pmoles $\cdot \text{ml}^{-1}$	F test
Basal diet	3	47.5 $\pm$ 23.0	F < F 0.05
Basal diet + Se	3	67.5 $\pm$ 27.0	
Basal diet + Se + PLs	6	102.5 $\pm$ 15.0	
Basal diet + Se + PLs and metabolic factors ^{a)}	5	105.0 $\pm$ 42.3	
Controldiet		62.5 $\pm$ 11.0	

a) same to Fig. 2.

一カー酵素である Cytochrome oxidase 活性が最も低く、単なる Se 投与でその活性の増加も見られたが、その反応速度定数 k の変化は著明でなかった。しかし Se と磷脂質を同時に与えたグループでは有意な差が認められた ($p < 0.01$)。こういう現象が cAMP (Plasma membrane にある Adenylate cyclase の生成物) の変化にも見られる (表 12)。すなわち Se と磷脂質を同時に投与したグループでは Plasma cAMP の量の増加する幅が大きくなる。

これらの変化は心筋磷脂質組成および心電図の変化と一致している。²²⁾ すなわち心筋細胞膜を形成している脂質の組成、膜に結合している膜蛋白質は、心筋機能と密接に関係している。このことは Se は克山病の心筋障害を予防することが出来るが、一旦、障害を受けた心筋の治療に対して効果はない理由ではないかと思われる。

4. 結 語

Se が克山病と Kaschin-Beck 氏病の発病に予防効果があること、流行地域がほとんど Se の低い地帯で住民の髪や血中の Se 含有量も低いことと患者の赤血球・軟骨等の膜成分である脂質に異常があること等を紹介した。さらに Se と磷脂質を制限した半合成飼料で動物を飼育し、その病理学的及び生化学的変化についての研究結果を述べた。すなわち Se を制限した (3 カ月) 動物では血中の Se 含有量と Glutathione peroxidase 活性が降下し、また脂質過酸化物としての Exhaled alkane と Chromolipid の量が増えて来る。Se を与えるとこの変化がなくなると同時に組織中の脂質代謝異常と生体膜の構造と機能もある程度までよくなるが、完全にはよくならない。ただこの時に Se と磷脂質 (大豆磷脂質) を同時に投与したグループではほとんど正常飼料をとった対照群の動物と同じようになることが認められた。

文 献

1. 中国医学科学院克山病研究隊 (1979) 中華医学雜誌 59:451
2. 西安医学院克山病研究室 (1979) 中華医学雜誌 59:457
3. 李崇正 (1979) 中華医学雜誌 59:169
4. 侯少范, 朱文郁 (1981) 環境科学 2:29
5. 李繼雲, 任尚学, 陳代中 (1982) 環境科学学报 2:91
6. ROTRUCK J. T., A. L. POPE, H. E. CANTHER, D. G. HAFEMAN, and W. G. HOEKSTRA (1973) Science 179:588
7. FRANK L. and D. MASSARO (1980) Am. J. Med., 69:177
8. 李芳生, 閔金陽, 李 立, 趙玉華, 白謙福 (1982) 荣養学报 4:221
9. 李芳生, 白謙福, 喬有江, 閔金陽, 殷有金, 趙玉華, 李 立 (1984) 永壽大骨節病科学考察文集 (1979—1982) 338
10. 韓 瓊, 李廣元, 曹署光, 楊建国, 衛彦治, 任瑛雲 (1983) 中国地方病学雜誌 2:65
11. 李芳生, 劉廣林, 白世成, 程伯容 (1984) 生態学雜誌 6:10
12. 李芳生, 魏奉群, 白謙福, 閔金陽, 殷有金, 鄒黎明, 趙玉華, 李 立, 金 群 (1984) 中国葯理学報 5:269
13. BARENHOLZ Y. and T. E. THOMPSON (1980) Biochim. Biophys. Acta 604:129
14. ORII T. (1968) Biochim. Biophys. Acta 170:204
15. SIMUNECK A. and H. MUIR (1972) Biochem. J. 126:515
16. 江口正雄 (1973) 骨代謝 7:56
17. 稗田憲太郎, 相磯正己, 井上一男, 林 宣正 (1936) 日本病理学会会誌 26:665
18. 楊福愉, 黃 芬, 林治煥, 張 克, 史宝生, 傅一工, 李生廣, 孫 珊, 陳建文, 張蘭平, 郭倍奇, 沃維漢, 張日清, 形菁如, 陳文雯, 周 建 (1984) 永壽大骨節病科学考察文集 (1979—1982) 366
19. 奚光增, 李志清, 王琦琳 (1984) 永壽大骨節病科学考察文集 (1979—1982) 287
20. 侯立中, 奚光增, 張志軍, 李志清, 常淑芳, 夏兆奇, 楊春偉, 李艷華, 楊文光, 楊同書 (1984) 永壽大骨節病科学考察文集 (1979—1982) 316
21. 李芳生, 白謙福, 喬有江, 閔金陽, 趙玉華 (1981) 第四次中国生化学会論文摘要集編 220
22. LI Fangsheng (1984) in Third International Symposium on Selenium in Biology and Medicine, Beijing
23. 李芳生, 鄒黎明, 殷有金, 閔金陽, 李 立 (1984) 生物化学報生物物理学報 16:694