

7. Feinendegen L E等 : Cell Tissue Kinet 6 : 573, 1973.
8. Faires R A 和 parks B H : Radioisotope Laboratory Techniques, p.259, 3rd. Lodon, 1973.
9. 何泽慧等 : 物理学报, 15(3):131, 1959.
10. Barkas W H : Nuclear Research Emulsion, vol.1. p.467, New York, and London, 1963.
11. 何泽慧等 : 科学通报, 第二期, 第 43 页, 1957.
12. 陆祖荫等 : 物理学报, 15(3):139, 1957.
13. Gomberg H J : Nucleonics, 9(4) : 28, 1951.
14. IAEA : Laboratory Training Manual on the Use of Isotopes and Radiation in Animal Research, p.169, 2nd. Ed. Vienna, 1969.
15. 赵凤章和李章 : 吉林医科大学通讯, 第二期, 第246页, 1973.
16. Rogers A W : Techniques of Autoradiography, p.207, London, 1967.
17. Boren H G等 : J. Histochem. and Cytochem. 23 : 901, 1975.
18. Care L G等 : J. Cell Biol. 15 : 173, 1962.
19. Joftes, DL : Lab. Inv. 8 : 131, 1959.
20. Baserga R and Nemeroff K : Stain Tech. 27 : 21, 1962.
21. Samuels L D and Kisileki W E : Rad. Res. 18 : 620, 1963.
22. Rogers, A.W : Techniques of Autoradiography, p.83, London, 1967.
23. Ranson J p : stain tech. 28 : 279, 1973.

(北京753信箱 一室 高凤鸣综述 欧阳兆明
汤瀚审稿)

放射生物学结构代谢学说的基本原理

放射生物学, 从其创立之初, 就是一门独立科学。它除了对所观察到的事实予以确认并定量地记述研究的现象外, 还要力图阐明照射机体与照射细胞发生变化过程的性质, 以及照射后经过一定时间所引起的放射生物效应的本质。随着我们对以细胞生命活动为基础的有关细胞结构与代谢过程的普通生物学概念的发展, 并由于大分子结构、亚细胞结构与在其中进行的分解和合成反应的研究仪器、研究方法的改进, 以致能实现对照射细胞内发生的各种变化及其进一步发展成终末放射生物效应的研究, 并加以深入开展。

近十年来, 由于分子生物学、放射生物学和放射生物物理学的成就, 对照射细胞

发生变化的结构代谢观点的认识业已获得牢固基础。应用现代的化学、物理学和细胞学的方法, 来研究照射细胞的实验结构、细胞大分子(首先是独特的DNA分子)、染色质和生物膜的超分子结构、亚细胞器的功能、细胞的代谢过程和动力学变化的影响, 所取得的实际资料, 与约在30年前创立的靶学说的粗略概念, 发生了许多矛盾。这样, 使研究人员对于实际结构真正变化过程所了解的那些新的正式的假设与概念来认识靶学说。作为细胞内确实存在的执行一定功能的具体结构——靶子, 是一种可以设想的粗略概念。过去, 曾以抽象的敏感区域、效应区域这类概念来代替靶子, 而敏感区域、效应区域与细胞结构并没有什么关系。对于

许多过程(例如,辐射溶菌素的生成)来说,计算那样区域的大小时,其结果可超出整个细胞的百倍以上,就此事实本身而言,敏感区域和效应区域的概念,是没有意义的。

为使新的事实与过去的学说相符合,而提出了细胞的“隐性损伤”、“潜在性损伤”等概念。在放射生物学发展之初,分析哺乳动物放射病时,还提出了放射病发展的“潜伏期”的概念。这仅仅反映了当时我们知识的局限性。由于对此期细胞水平和分子水平变化过程的深入了解,我们才放弃了“潜伏期”这个概念。照射后某个时期内细胞“隐性损伤”的整个概念,还只是一种浅表认识,它应对于该时期内在分子水平和亚细胞水平上发生过程的概念所代替。细胞“隐性损伤”这个概念的缺点是:对细胞来说,在同等程度上,它既表示因照射后代代谢过程所致被研究的分子明显存在真实损伤,又包括不存在这样损伤的含意。然而,由于原初辐射的变化,亦即照射后代代谢过程的改变,的确发生明显损伤,因而,把“隐性损伤”这个概念作为基础的理论,就不能推动我们去客观地认识事物。

另一方面,我们迅速地扩展了在照射细胞各种结构中(从DNA大分子、细胞质和细胞核、生物膜,以及供能系统的超分子结构开始,直至分解产物系统)发生和发展实际过程的知识。已经获得了有关与照射细胞内的酶活性、基因功能有密切关系的各种低分子生物活性物质水平变化的有价值的材料。这些知识的积累,促进了辐射对生物体作用的结构代谢学说的发展,亦即在照射作用下生物结构改变与代谢改变的实际知识为基础的学说的发展。

早在1957年,我们曾试拟了一个照射细胞原初过程示意图,着重指出:必须认识到辐射不是对某些个别分子的作用,而是对形成活细胞组织结构特性和本质的大量超分子

结构的作用。同时,还要注意到这些结构与代谢物质的密切关系。譬如,任何的甚至是小的结构辐射改变,都必将引起细胞代谢的紊乱,细胞代谢紊乱又可以加深在最初发生的不明显的结构变化。在1962年的专著中(A. M. Кузин),进一步发展和深化了这样一些论点。在放射生物化学大量实验分析的基础上,所得出来的结论是:在照射细胞内发生许许多多的复杂过程,其各过程相互间有着密切联系,并作为此等多种过程相互作用的结果,而出现终末生物学效应。

近年来,在分子放射生物学中,已揭示了引起人们重视的一系列切实可靠的重要现象,表明酶促过程的独特作用,从而还指出了细胞及其亚细胞结构代谢在形成终末放射生物学现象中的意义。实验证明了DNA修复酶、修复过程,以及终末效应的出现,取决于照射后细胞代谢的条件;分离并分析了在照射细胞中形成的具有诱发突变物和细胞分裂抑制物性质的毒性物质;并且还指出了它们在照射后基因组损伤中的作用。

1966年Hug O., Kellere A. M. 在理论放射生物学中发展了作为具有重大价值的初步原理——细胞结构多种损伤论。在1970年(A. M. Кузин)的专著中,首次系统地研究了结构代谢学说,并于1971年和1973年(A. M. Кузин)的报导中,给以进一步发展和更加详尽的说明。近几年,实验放射生物学的发展,不仅证明了结构代谢途径对于照射细胞变化过程的认识是正确的,并且还指出了结构代谢途径用于分析整体水平上的放射生物学效应是有价值的,所以就提出一个作为放射生物学概括理论的结构代谢学说。

这个学说,从总的方面来看,它不仅成功地认识到电离辐射对机体发育的抑制或停滞作用,还很好地了解到小剂量照射对发育的刺激效应。

根据引证上述近期报导所阐明的事实材

料,及时地简要论述结构代谢学说的基本原理及其发展的始末。在我们看来,这对进一步创造性地应用和发展结构代谢学说的原理是有好处的。

以普通生物学原则为基础的结构代谢学说

1. 作为生命简单形成的细胞,乃是一个复杂的统一系统。DNA结构的密码信息及大量的分子和超分子结构,决定了细胞的正常生存,保障着信息在代谢过程中的实现。而代谢过程对一切细胞的结构和整个细胞的生存、再生与机能的完善,同样也是不可缺少的。

2. 在细胞核染色质中,含有基本遗传信息,在细胞核内富有为实现复制、转录、修复、核苷酸合成、糖酵解,以及各种低分子效应物合成的一整套酶系。细胞核系通过mRNA控制胞浆过程的细胞中心器官,同时,如果没有胞浆能量和物质的恒常代谢,就不能维持其结构与功能,它同样也是不间断地控制从胞浆进入核内的效应器。

3. 细胞,作为一个繁殖系统,只有同外环境进行物质代谢,才能生存与发展,细胞膜起着实现和调节此过程的作用。

4. 复杂的多细胞机体,在某种程度上,也是一个各部分自主的统一系统,其各个部分之间的相互依赖关系,是按照进化的发展而增强的,哺乳动物机体表现得最为明显。

辐射对活体作用的结构代谢学说,是以我们所掌握的结构、代谢和机体一般特性等各方面知识为依据的。而这些知识的取得,又是来源于现代的生理学、生物化学、生物物理学和大分子生物学的成就。这些成就,对结构代谢学说具有指导意义;与此同时,以结构代谢学说为指导,在观察细胞或机体各个部分的变化过程时,人们总是要注意到这些部分与整体的统一性和相互关系的复杂性。对细胞来说,这首先关系到辐射对细胞核和生物膜作用的研究;而对于复杂的机

体,则首先是关系到辐射对危象组织变化动态影响的探讨。

在注意到电离辐射非连续性这种物理特性时,应该认为,只有在直接作用“击中”构成细胞分子的基本粒子(电子或原子核)或量子的情况下,才会出现能量传递的物理学规律。细胞某种分子吸收的能量,不取决于该分子的结构,仅为粒子的能量、电荷和质量所决定。因有机化合物内的各种原子的原子序数接近,以致各质量单位,可均匀地吸收能量。

结构代谢学说,严格地区分“击中”、分子能量传递(分子范围内的能量的物理移位)过程与随后发生的继发过程。前一过程,产生高能分子(激发的分子、离子和自由基)。这个过程,不受温度和分子微环境的影响,不为在照射细胞中发生的继发过程所左右。而继发过程,是与高分子扩散有关联的过程;是同高分子与其周围物质进行化学反应相联系的过程;是同高能分子与新生成物质化学反应有关的过程。温度和周围物质的性质、状态,影响着这种继发过程。根据继发过程本身的性质,在时间和空间上排除了击中作用,尤为重要,它受周围的条件所调节。在没有把继发过程与击中作用结合起来分析的时候,结构代谢学说是不能应用敏感区域或效应区域这样一类概念的。因为这种概念,没有把完全不同的两类过程统一起来,没有实际意义,是一种错误概念。能引起可见放射生物效应的任何照射,均可在细胞内发生大量“击中”,形成很多中心,后者既可以完全消失,又可能发生某种过程。这种发展,是在进行着许多自然过程的结构中实现的。而这些自然过程,是相互联系着的过程,是为细胞自身调节系统所调节的过程。

结构代谢学说认为,在细胞及其实际结构中进行正常调节代谢过程的基础上,来研究纯辐射化学分子变化的发展过程和结局,

以及细胞结构组成成份的特点、高分子结构状态和决定这些结构稳定性、活泼性的脆弱协同作用，乃是最本质的不可缺少的工作。极为重要的是，了解在照射细胞内进行的主要过程的特徵、暂时连续性、因果关系决定性，从而认识辐射对细胞作用的机理，以便人们能主动地去控制其过程（照射作用的致敏、防护和治疗）。为便于理解结构代谢学说，根据大量实验材料，我们把辐射效应的复杂而又相互联系的过程，设想为五个阶段：

第一阶段：能量的分散吸收。在细胞结构中产生大量被激发和电离的分子及游离基。它们使这些结构的脆弱协同作用和构造发生改变。

第二阶段：细胞结构中的游离基、离子和激发分子的辐射化学反应。经过链锁反应过程，使分子结构发生改变，并生成具有生物活性的较稳定的反应产物。在这样一些结构中建立起来的代谢过程发生变化的基础上，进一步加深了结构改变。众所周知，信息为细胞之生存所必须。由于细胞核和细胞生物膜在信息的贮存与调节的过程中有其特殊作用，所以在细胞核和细胞生物膜内发生的反应，对细胞的进一步发展趋势来说，具有特殊意义。

第三阶段：作为细胞结构改变结果的生物化学发展，进一步加剧了这样一些变化：DNA 酶的合成受抑制，形成生物活性物质（过氧化物及醌类的放射毒素）酶的氧化过程激活，DNA 单股断裂的超速酶的修复，等等。

第四阶段——决定性阶段：细胞基因组损伤的加剧与基因组缺损的修复这样两个过程的发展。也就是说，这两个相反方向发展的机率，决定着细胞的归宿。对这个重要问题，将在后面予以讨论。这里应该指出：这个决定性阶段，当然是取决于照射剂量、电离的密度和强度，亦即决定于辐射物理参数，但同时也在颇大程度上取决于细胞的生理状态（细胞成份、酶系活动、发育期，以

及其他参数）。把所有这些因素都考虑在内，乃是结构代谢学说的重要特徵。

第五阶段——终末阶段：最终构成辐射形态学效应（染色体断裂，核固缩与核溶解，巨细胞形成，细胞间期或复制期死亡等）。这种效应，是在前面已经讲过的分子、超分子和亚细胞水平上发生的。

总之，根据辐射作用于细胞的结构代谢学说，放射生物学家主要应该注意研究放射生物效应形成的第四阶段。辐射作用的机率决定着这个阶段。该阶段，包括在照射细胞内发生的相互作用与斗争的两个对立过程：其中一些过程，是在放射生物效应的形成中产生的；而另一些则是对原发损伤消除的过程。

目前，分子放射生物学，已拥有足够的实际材料，用以形成在照射细胞中发生的变化和过程（虽说不是全部的，但也是主要的）的概念。我们对以前报导过的那些不完整的研究资料，在此不予详述，只扼要地介绍一下影响决定照射细胞发展结局的最重要的过程。

基因组损伤的发生过程

1. 辐射化学作用，使DNA链的单股或双股断裂，并使硷基发生改变，是量子直接击中DNA分子作用的结果。

2. 照射细胞中的内切核酸酶和外切核酸酶的激活，引起单股断裂，扩大断裂缺口，从而使DNA链发生双股断裂的可能性增加。

3. 辐射作用破坏细胞结构（染色质、膜、核糖核蛋白体等）内的脆弱协同作用，导致这些结构的构造发生改变，并使此等结构中的生物化学过程平衡发生紊乱。

4. 由于在组蛋白合成时DNA合成抑制，而使染色体结构破坏，从而导致修复酶和溶解酶活动的平衡发生失调。

5. 生物膜内的辐射变化（形成过氧化物、溶解型磷脂（Лизоформа фосфолипидов）的变化、膜结构内酶类活性的变化等，尤其是细胞核膜内的变化，可使离子平衡

发生改变、高能水平降低及染色体结构损伤。

6. 细胞中在DNA的断裂各部位与多羧肽(酸性蛋白质, 聚谷氨酸盐——Поли-глутаматы等)结合, 从而抑制修复酶活动。

7. 放射生物化学变化形成稳定的醌(诱发突变物), 继发作用于基因组。

8. 辐射损伤溶酶体膜, 释放出包括蛋白酶在内的水解酶, 致使细胞核结构遭到退化(核固缩)。

9. DNA复合体——组蛋白的分解。细胞中天然的和照射后产生的突变物对释放DNA部位的作用。

10 在转录和译码中出现错误, 发生互相联系的错误信号, 信息活动错误增多, 使细胞体系的不稳定性和细胞死亡的机率增加。在照射剂量加大的情况下, 上述损伤过程就更加超越修复过程, 与此同时, 辐射效应(发生变异, 染色体损伤, 细胞死亡)出现的机率也相应增大。

酶系修补, DNA分子自然断裂的修复, 离子成分调节的许多系统、酶的激活和代谢物的摄入或排出等都不间断地存在和活跃于执行正常功能的细胞之中。当这样的细胞受初照时, 仍能发挥其修复和调节等一系列作用, 以纠正照射引起的异常变化。现在我们就把其中最重要的一些问题列举出来。

照射细胞恢复至正常状态的过程

1. 修复酶(聚合酶, 接合酶, 切除酶等)的正常活动, DNA单股断裂的修复, DNA缺损的修复, 劈开硷基受损的胸腺嘧啶核苷二聚体, 等等)。

2. 在照射细胞内修复酶的合成, 并被辅助因子所激活。

3. 动员代谢贮备途径, 以增补高能核苷酸等物质的来源。

4. 摄入或导入天然的或人工合成的抗游离基物质(如抗氧化剂等), 以削弱链锁

氧化过程的发展和减少放射毒素的形成。

5. 改变生物膜的通透性, 清除细胞内具有生物活性的放射毒素。

6. 阻滞细胞发育, 抑制有丝分裂, 延长修复时间。

综上所述, 可以认为, 根据结构代谢学说, 被观察到的放射生物效应, 当然只不过是上述这些矛盾过程相互作用的结果。由此可见, 以辐射作用于细胞的结构代谢学说作为基础的结论是: 辐射效应出现与否(也就是剂量——效应曲线型), 取决于照射细胞内产生的一系列矛盾过程的发展与干扰趋势。

显然, 应用生物物理学、物理化学和生物化学的现代方法, 进行深入研究, 使我们对细胞照射后发展过程的认识得以扩展, 并对形成终末放射生物效应复杂性给予较完善的概念, 从而为控制这些过程提供了新的可能性。

经深入研究提出来的细胞结构代谢学说的基本原则, 如前所述, 即使是为了认识多细胞多组织机体放射生物效应的形成, 也同样不乏其意义。在这方面, 结构代谢学说, 也是从整体的基本组织、结构和代谢的统一, 相互联系, 相互制约的观点出发的。只从这样一个原则出发, 就可以了解局部照射时整个机体的反应, 以及全身照射或部分屏蔽照射条件下照射组织的变化动态。

在把有关照射机体决定性组织作用方面的实验资料也考虑进去的时候, 照射的最终结果, 仍为损伤和修复这两个过程所影响。而这样的过程, 无论是在照射组织本身中进行的, 还是在机体的其他组织和系统, (自然的或已被改变了的)调节作用下出现的, 均对最终结果发生影响, 正如Свердров АГ(1968)在文献中所指出的那样, 包括: 已经发生改变的神经营养调节作用, 已被紊乱了的激素调节(除应激作用外, 更由于内分泌腺组织的辐射损伤和生物膜受体性质的改变), 以及在照射组织中形成具有诱发突

变物、分裂抑制物和辐射效应致变物性质的生物活性物质（放射毒素）。

根据结构代谢学说，整体照射的结局，同样也是受矛盾过程相互作用决定的。这个矛盾过程，无论是在决定性组织细胞中自生的，还是在作为统一系统控制下的这个决定性组织本身出现的，都对照射的后果起决定性作用。所说的这个统一系统，是在同机体的其他组织相互作用时发生的，并且是只有在神经内分泌调节机构的影响下执行正常功能的系统。所以在一系列损伤过程中，除上述之外，在整体水平上，还包括有使正常组织相互作用发生改变的作用，例如，结缔组织通透性和血脑屏障的改变，以及神经体液调节发生紊乱，代谢物从其他组织摄入发生改变，机体同外环境的联系遭到破坏（减少摄入营养物质、阻碍排出放射毒素、出现菌血症）等过程。另一方面，在照射机体恢复过程中，除在细胞水平上起作用的因素之外，损伤组织的再生、干细胞的迁徙、增殖的活跃，以及使照射组织的多向干细胞脱离静止状态，都具有重大意义。众所周知，机体解毒应用血浆代用品，照射后注射多聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、核酸等）和组织移植

疗法，均在放射损伤的治疗中起着重大作用。这进一步证明整体水平上的结构代谢学说的基本原则是正确的。

结构代谢学说认为，除辐射直接作用于细胞基因组外，还强调指出了在照射机体中出现生物活性物质及其对细胞结构继发产生远期作用的意义。与此同时，尚可借此同样的观点来了解小剂量辐射的刺激作用。实验证明，醌类放射毒素的浓度为 10^{-3} M时，产生诱发突变物和抑制物， $10^{-5}\sim 10^{-6}$ M时，对生长和发育产生明显的刺激作用。依据此等事实，并考虑到生物膜在基因活化过程调节中的作用，结构代谢学说便提出了小剂量辐射刺激作用的论点。

最后，应强调指出，进一步深入研究照射机体结构代谢的变化动态，将对辐射作用于生命系统分子机理的认识，给以相当大的扩展。而当前的结构代谢学说，研究工作者们在已经注意到研究辐射效应的发展、加强和控制的实际过程的同时，还明确指出辐射作用过程影响途径的实践意义，如对肿瘤的放射治疗和减轻放射病病情等方面，都是重要的。

(Кузин АМ: Радиобиология, 16(2), 163~170(1976))

隋志仁译 刘及 朱壬葆 葛忠良审核

建筑物内铀子体对呼吸器官的照射

近二十年来，有关低水平电离辐射对人的躯体和遗传影响的问题愈来愈受到人们的关注。

假若居住在核电站附近的人员所受到的辐射剂量会引起某些类型的生物危害的话，那么就应该加强对天然辐射环境的研究。因为在核电站区域内的年剂量当量仅增加了几毫雷姆或者更少，而且人员只受到几年的照射，而天然辐射环境引起的年剂量当量范围则可以从大约75毫雷姆的最小值到10000毫雷姆的最大值，并且人们是代代都受到天然辐射环境的照射的。如果说人类受到的低水

平照射中天然辐射环境起着重要作用的话，那么，居住在某些类型房屋内的人员受到的终身肺部照射就必须加以估算。

^{222}Rn 存在于地球上某一范围内的所有空气中，其浓度在很大程度上取决于当地土壤中的 ^{226}Ra 含量。建筑物内的氡来自室外空气中以及建筑材料内散发出来的氡。在木材和其它大多数用来建造“轻构架”房屋的材料中镭含量都很低。因此，当室外空气中氡浓度不高时，这些建筑物内的氡及其子体所引起的照射是很小的。

用含 ^{226}Ra 相当高的材料建造的建筑物