

## 动态与简讯

### 电离辐射远期生物效应国际讨论会

自从1958年9月在巴黎召开第一次国际原子能机构科学会议以来,已举行过15次专门与电离辐射生物效应有关的讨论会。其中除了三次外全都是在1968~1978这十年间召开的,最近的一次是1975年11月在芝加哥举行的有关人及其环境保护的低水平辐射生物效应讨论会。这表明人们对在过去十年中已经证实的辐射对动植物系统的效应及有关这方面的研究极为关注。

为了回顾对评价辐射危险有直接关系的这一研究领域的现况,国际原子能机构于1978年3月13~17日在维也纳召开了电离辐射远期生物效应讨论会。出席会议的有来自33个成员国和9个国际组织的240名代表。报告的论文81篇,内容涉及受原子弹爆炸照射人群的流行病学调查(7篇),动物研究(20篇),人体研究(医学和职业照射对人体的影响,22篇),远期效应的剂量-效应关系的理论和实验研究(9篇),辐射与化学物的复合作用(6篇),用化学制剂防护远期效应(2篇),一般考虑(包括危险性估计,4篇),远期效应指标(11篇)。此外,在会议期间还举行了两次专门小组会:第一次是讨论放射工作者的流行病学,第二次是讨论会议的一般性总结。在非正式的晚间会议还讨论了从事动物研究和职业性照射人群的健康调查的国际计划的可能性。

#### 原子弹爆炸照射人群的流行病学检查

广岛、长崎的原子弹爆炸幸存者以及1954年受核武器落下灰照射的马绍尔群岛居民,仍然是许多作为估计电离辐射照射的危险性的基础的资料来源。这些资料大多是有关高剂量和高剂量率辐射。本届讨论会上报告的内容,许多都提到有必要测定在多大程度上原子弹的受害者的观察可应用于较低剂量率的低水平照射以及由于核动力发电站运行引起的工作人群和一般公众等各类人员的照射。虽然在会上报告的一些论文谈到了人群照射这方面的问题,但很明显,低剂量、低剂量率研究还要过许多年方能达到广岛辐射效应研究基金会(RERF)的工作水准。与此同时,该基金会的报告将继续提供评价辐射危险的重要资料。所以,提出有关原子弹

幸存者的研究的现代观点的这七篇论文,特别引起人们的兴趣。

人暴露于电离辐射以后的加速老化问题,自从这种效应首次在啮齿动物被观察到以来一直有争论。1966年国际辐射防护委员会(ICRP)谈到,

“小剂量电离辐射对寿命预期有非特异性和可觉察的作用的可能性不能排除,但支持这种作用的证据还不足以证明能够对这种危险作出任何定量的估计。”美国Beebe和Land的工作进一步证实这种看法,指出,鉴于有一些迹象表明适应选择在广岛幸存者的非恶性病的随后经验中起的作用很小,所以未支持辐射引起人的过早衰老或致癌效应只不过是整个加速衰老的一部分的观点。美国Land和Norman的报告引起大家对辐射诱发白血病潜伏期减少的注意。不论受暴露时的年龄如何,发生白血病的高峰期都出现在受暴露后5~10年,这比自发发生的白血病的潜伏期要短。而乳腺癌和肺癌的潜伏期并未由于受电离辐射照射而缩短,暗示这两种癌和白血病可能代表两种完全不同的致癌过程。

受暴露时的年龄的意义重新又成为许多论文讨论的课题。日本Kato报告,在生命的头一年死亡率随组织剂量而增加,在随后的九年死亡率不增加,提示在10~32岁期间死亡率增加。至今已证实,母体受辐射照射对生下的子女的存活并无明显的重要影响。

法国Delpla在研究了有关原子弹幸存者的白血病发生率的资料以后认为,中子的相对生物效应随剂量而异,提出在广岛受几拉德的照射在长崎受几十拉德的照射似乎是与白血病发生率的减少有关。这篇论文在讨论中谈到,在评价白血病的危险性时这两个城市的结构损害(Structural damage)释放的化学致癌因子可能是一个不易分清的因素。

日本Ohkita等人介绍了他们对原子弹爆炸幸存者唾液腺瘤和白血病发生率的调查结果。他们谈到,迄1963年止慢性粒细胞白血病(CGL)的发生率增加,而在整个调查期间慢性淋巴性白血病发生率较低。唾液腺肿瘤发生率受照人群比未受照人群大10倍(包括良性恶性)和2.6倍(恶性),这些肿瘤的发生率随靠近爆炸震中而增加。

## 动物研究

以高剂量率使动物受高剂量辐射照射的研究对评价辐射的危险一直提供大量有价值的背景资料。这一点可从本次讨论会的两次会议议程所包括的内容看出,在这两次会上提出许多有关动物研究的报告。

这些报告分成三大类:寿命研究,生殖能力研究和神经损害研究。在考虑辐射照射可能引起的寿命缩短时,必须把由于辐射加速衰老所致的寿命缩短与受辐照后增加疾病与死亡率所致的寿命缩短区别开。美国Spalding等人给小鼠照射 $\gamma$ 射线,剂量率0.7拉德/天~25拉德/分,总剂量20~1620拉德,在所给的剂量及剂量率范围内未发现有明显的寿命缩短,两组对诱发肿瘤有相当抗力的种系的受照射动物事实上比未受照射的对照组活的时间还要长。日本Sado等人介绍他们对受 $^{137}\text{Cs}$ 射线照射的两株小鼠的研究情况,观察到肿瘤性疾病的发生率高,寿命缩短,后者与接受的剂量成正比。Sado等人在他们以600~800伦全身和局部照射雌性小鼠的研究中观察到具有统计学意义的寿命缩短,头部局部照射除外。在所有受照组,寿命减少为1~2%/100伦。全身照射后寿命缩短是由于肿瘤性疾病发生率高之缘故。

Gaveness(美国),Kayeux(比利时)和Dufour(法国)报告神经组织的照射结果。Gaveness使用治疗范围的一次和分次剂量,发现猴子头部一次照射2000拉德剂量以后存活未超过26周。在较低剂量水平时,成年猴比青春期猴的效应水平要低。

日本Muramatsu,美国Erickson和Reynolds以及法国Coffigny等人的论文是有关辐照后的生殖功能。此外,英国Coggle和Reel根据初步观察提出,使用平均组织剂量作危险性估计可能不再是不可非议的了,重要的因素是实际受照组织接受的剂量。

## 人体研究

医学照射引起的远期效应,

在过去的十年中电离辐射诊断和治疗过程招致的照射问题已引起许多讨论。最初是从分析1965例结核病人的乳腺癌发生率开始,这些病人施行放射疗法而作荧光X线照相评价。后来则把注意力放在子宫内胎儿受照,钡剂造影剂照射和脱毛疗法带来的后果以及X线乳房照相术的潜在效应,表明这些问题已引起人们的某些关心。虽然如此,但在评

价危险时必须考虑到潜在的好处。

东德Neumeister等人报告他们对宫内胎儿照射和甲状腺照射后出现的缺损方面的研究。他们建议,当估算胎儿的剂量超过10雷姆时就应该终止妊娠,诱发甲状腺癌的临界剂量为700~1500拉德。厄瓜多尔Rada在评论他的500例放射治疗宫颈癌病人时极力反对放射疗法与外科治疗合用,因为观察结果不好。美国Mayfield报告了神经母细胞瘤患儿脊柱照射治疗后畸形追踪观察的病例。美国Shimaoka和Sokal检查了75例患慢性髓性白血病(CML)的青年患者的病史,发现其中9例发病前曾受过照射。作者认为,慢性髓性白血病在青年人中是很少的,因此在每一病例中都应该追查先前是否受过照射。英国Smith和Doll报告他们对辐射治疗关节强直性脊椎炎的连续观察,发现白血病和严重受照部位的其他肿瘤的过多死亡率随首次治疗时的年龄增加而明显增加,提示辐射与其他诱发癌的因素是相互影响的。

西德Schmitz-Feverhake等人报告的论文是一篇资料的鉴定性评论,它是现有关于甲状腺照射的建议的基础。这篇评论引起ICRP重申它的意见:ICRP的剂量限值建议应当看成为不可允许的暴露水平的下限,而不是人们常规可以接受的暴露水平。显然,有必要使这一概念更广泛地为人们所懂得。美国Boice和Stone报告1794例进行放射疗法时作荧光X线照相的病妇的随访调查。作者除了证实这些病人中乳腺癌发生率增高外,还指出,在那些月经初期前不久和月经初期中受照射的妇女危险度异常的高。作者根据他们的观察认为,分次照射与相同总剂量一次照射有相同的乳腺癌危险性。

美国Bailar综述了X射线乳房照相术的辐射危害。他对美国采用的基准作了解释,并对限制作了规定,如果这种诊断方法的危险性不大于它的潜在益处的话,这种限制尚有待观察。

职业照射,

这部分论文的内容包括急、慢性照射后的特定损伤和放射工作者的流行病学。

阿根廷Gimenez报告九年前已介绍过的一例病人的随访观察。这篇论文的临床意义是显而易见的,但给大家留下深刻印象的是这位男性受含有13居里 $^{137}\text{Cs}$ 的工业放射照相源事故照射后所出现的靶的损伤性质。美国Lettfield介绍了他们自己和Joiner对6例于1958年受裂变中子和 $\gamma$ 辐射照射

的事故受害者所进行的细胞遗传学研究。结果表明,带有辐射诱发染色体损伤的T淋巴细胞在照射后存活了许多年。因此作者认为,与标准方法比较,染色体带技术并不能改善在培养的淋巴细胞中对称损伤的检测率。Nack报告东德Schüttmann等人的两篇论文,第一篇论文谈的是业已确诊患辐射诱发的白内障的一组病例,估测最低的辐射暴露量是0.33戈瑞。根据这些病例和其他的一些病例,作者怀疑目前ICRP的建议是否适当。第二篇论文介绍用来测定受低剂量辐射后皮肤变化的方法。

有一组介绍放射工作者长期随访观察的论文对当前关心的一个问题进行了讨论。美国Stehney等人报告他们对1930年以前受暴露的镭涂表女工的研究,得到的结论是,这一部分工人的寿命缩短仅仅是由于与镭有关的那些恶性肿瘤所致。美国Stebbing等人报告他们对受铀暴露的人员的随访观察。他们观察到,在224名受最高的铀暴露的男性中,并没有观察到有由任何原因引起的过多死亡率。美国Mark等人和英国Stewart等人写的两篇论文是关于汉福特职业照射组的观察。英国Kneale在列举汉福特资料(依靠比较平均剂量法)分析的结果后,认为汉福特工人存在职业危害。Kneale的观点并未得到Marks的支持。后者指出,Stewart计算的加倍剂量肯定会致在较高纬度受照人群癌的诱发的增加。但在科罗拉多州,这一效应未能得到证实。不过,Marks在汉福特工人当中观察到多发性骨髓瘤和胰癌略有增加。因为存在一些不易分清的因素,因此在对这种增加进行分析时必须谨慎。英国Bonnell报告他根据英国现有资料对职业电离辐射的实际危险所作的估计得出:每有1100兆瓦(电)的核电站运行,将使每一百万人口每年额外增加的癌死亡不超过一人;通常每年癌死亡人数为2500人/100万。会后接着的小组讨论和一次非正式的晚间讨论中,对辐射工作者的流行病学进行了仔细的核查,注意到这方面调查存在的困难和错误,强调在收集和分析资料时需要统一的方法。有必要进行国际合作来确定放射工作者健康分析的最低标准。如果IAEA、WHO或OECD-NEA等国际组织在其计划活动中促进这种合作和协作,则最好不过了。

#### 远期效应的指标

业已确认,严重的辐射远期效应,无论是躯体效应还是遗传效应都可以从捉摸不定的变化而得到预示,但这种改变并不在受累的个体的症状表现出

来。这种改变在诊断上和医学法律上有重要意义。Riklis和Kol报告他们对受职业性低水平 $\beta$ 照射人员培养的淋巴细胞DNA修复能力的研究结果,观察到体外 $\gamma$ 射线照射40拉德后胸腺嘧啶核苷摄取减少,认为这种改变可能表明受照细胞的潜在修复能力受到轻微损伤。奥地利Altmann和Tuschl研究了DNA的失时合成(unscheduled DNA synthesis—UDS)。他们证实,一组职业性暴露于每升空气含有3毫微居里 $^{222}\text{Rn}$ 的环境的人员,淋巴细胞UDS有很明显的增加。罗马尼亚Paun等人介绍他们对6名铀矿工的随访观察,这6名矿工在进行痰液细胞学检查过程中测出上皮性化生后终止辐射暴露,其中两名矿工随后发展成肺癌,但未能得到有关上皮辐射剂量估算的资料。西德Erfle等人介绍的工作是有关小鼠C型RNA病毒颗粒的测定和辐射诱发骨肉瘤,提示病毒颗粒可能对骨肉瘤的发生起作用。使本研究工作与目前正在进行的辐射活化呼吸道肠道病毒(reovirus)颗粒工作联系起来是很有意义的。英国Foster等人报告的论文,谈到以250千伏X线剂量范围为2700~3900拉德分次照射猪后的皮肤亚急性效应。他们证实组织学和血流都有改变,真皮和表皮反应不同,这取决于所用的分次间隔时间。美国Seed等人介绍受照小猎犬发生的白血病临床前期。作者认为,人类白血病,无论是自发的或者是诸如辐射或化学药品等环境因素诱发的,与在狗身上看到的一样都有白血病前期。美国Brandom等人报告铀矿工和铀工作者体细胞遗传学的研究。对照组、铀矿工和铀工作者染色体畸变率的比较证实细胞遗传学是在低剂量辐射反应的,特别是铀对诱发这些改变的作用尤为明显。比利时Kirsch-Volders等人对宫内医学急性低水平照射与职业慢性低水平照射的细胞遗传学效应进行比较,发现前者染色体带缺失(band loss)明显增加。此现象被认为至今报告过的最敏感的生物反应之一,虽然它的生物学意义仍有待澄清。

#### 远期效应的剂量反应关系的理论与实验研究

一般认为,辐射剂量与生物效应之间的线性关系代表危害的保守上限。近年来这一假定已经不再是不受怀疑的了,而且对低量水平和剂量率的剂量-效应关系的性质进行了广泛地讨论。在许多场合下都提出:在低剂量和低剂量率时辐射效应增强这样一种假说。但有待在哺乳类整体内证实。

加拿大Von Bostel等人从事辐射加倍剂量概念的理论研究。他认为,如果人群的每一个体有不

同的自发突变率,那末严格说来,加倍剂量概念是错误的,但在实际评价辐射危险时还是有用的。比利时Nervissen报告未受照射过的C57黑6M小鼠肿瘤发生率高,同时还介绍了他们对受照小鼠的研究结果。他们的工作支持了Lindop和Rotblatt提出的概念,即某种死亡原因的促进作用和它对剂量的和的变化率之间存在某种关系。荷兰Chadwick Leenhouts强调,在考虑肿瘤诱变理论时需要明确转化细胞的潜在的恶性特性的基因类型(genotype)。

美国Sacher等人检查了人类连续暴露于低水平辐射确实估计寿命缩短效能所出现的问题。啮齿动物在成年期间暴露于<sup>60</sup>Coγ射线。作者认为,长时间人类染色体的累积损伤可以相互影响产生致死性的重排。Cowper宣读了Myero等人的论文,文中介绍了根据酵母DNA损伤重组修复产生的遗传事件的分析检定方法。作者根据他们的工作认为,用测量高辐射水平效应外推的方法来评价低水平辐射的危害是合理的。

本次会上介绍的评估剂量反应关系的各种方法表明这个问题的根本复杂性,强调需要考虑受暴露人群的特定的基因类型结构(Specific genotype Structure),这是出现的许多更感兴趣的因素之一。

### 复合效应与化学防护

人们对现有能量循环的生物代价(biological costs)的比较大的兴趣正在不断增加,从而促使人们去考虑辐射与环境中存在的化学物的相互作用。验明这种协同作用特别是那些已知的化学致癌物的协同作用很重要。无论是从流行病学家的观点来看或是从生物学家观点来看,这个问题都是复杂的。从后者的观点来看,有幸的是所需要的许多方法学可以从过去十年中进行的辐射致敏剂的研究中得到。

西德Streffer等人介绍他们将双细胞小鼠的胚细胞(two-cell mouse embryos)转移到培养基然后移植到寄养鼠的胚囊的技术,研究辐射与放线菌素D和铅的复合作用,注意力放在热的辐射致敏性质。瑞士Michel和Fritz-Niggli研究单独照射和辐射与碘化乙酰胺和四环素合用时对小鼠胚细胞的影响,发现低至1拉德的辐射剂量也会引起异常胎儿数的明显增加,事先给予Lucanthone(米来西D—Miracil D)可以明显增强这一效应。荷兰Leenhouts和Chadwick讨论了辐射损伤分子

理论的应用,他们提出了一个可以预期化学诱变剂和辐射的相互作用会导致在低剂量率时癌的发生增加的数学模型。法国Morin等人报告他们在大鼠中观察到氮和苯并-5,6黄酮有协同作用。事先暴露于6000工作水平月(WLM)氙的动物,腹腔注射苯并黄酮早期发生肺肿瘤。美国Lurie和Rippey报告,重复低水平X线照射使组织环境变得在某种意义上有利于化学诱变和随后的肿瘤生长。

在两篇讨论化学防护的论文中,印度Philip和比利时Maisin介绍他们的工作。Philip发现,AET和5-HT对小鼠亚急性和慢性辐射作用有一定的防护作用。Maisin等人证实AET的剂量减低系数为1.3,氨基酸、AET、5-HT和巯基乙胺混合物的剂量减低系数为2.1。

本组会议报告的论文透彻地论证了在评价低水平辐射危险时所面临的困难。工作场所和环境中混杂的如化学致癌原等因素的作用必须谨慎评估。显然,只受到作为一个单独的致癌原的辐射暴露可能会发生,但这种情况很少,因此,在测定低水平辐射的危险时,化学致癌因子和辐射的协同效应的工作就需要谨慎考虑。

### 包括危险估计的一般考虑

美国Albert等人在他们的一篇对一组用X线脱毛的儿童的研究报告中谈到,与1396名用机械脱毛的对照组相比,在2213名受照儿童中皮肤、脑、甲状腺和腮腺肿瘤发生率增加,提示X射线与紫外线有协同作用,这已在受X射线与紫外线照射的大鼠的研究得到证实。瑞典Walinder明确指出,危险估计必须依赖于流行病学调查而不能靠从实验动物外推。实验动物对诱发肿瘤的敏感性的强度与人不同。法国Lafuma同样强调,在以动物研究来推估人的危险性时必须谨慎。他谈到大鼠暴露于α辐射体时剂量与效应呈反比例关系,提示这可能适用于捷克与美国观察到的肺癌发生率的不同。

### 小结

归纳起来,本届讨论会的三个主题如下:

第一,确认受职业照射的人群是研究低水平剂量率照射的效应的重要资料来源。如果要使将来各国的调查资料可以进行比较的话,国际上有必要对这一类调查有一致的基本标准。

第二,在讨论中,对辐射与其他致癌剂的关系的问题给予相当的注意。这是一个新课题。很显然,早已进行的辐射致敏剂的工作就是这一类研究的开端。但由于他们的复杂性,要想在分子水平

上精确说明他们的生物学过程是有困难的。这一领域不仅在评价核燃料循环的生物影响有重要作用,而且对研究其它燃料循环和其它工业生产工艺的效应也有重要作用。

第三是讨论会一致认为,对剂量、剂量水平和剂量率之间的关系日益关注。

(Weeks JK等: Atomic Energy Rev 16: 327~338, 1978 (英文) 卢正福译 王燮华校)

### 快中子放射治疗恶性肿瘤的前景

对于恶性肿瘤的放射治疗,临床上采用的基本上是属于低密度电离辐射。放射治疗医生的主要任务,就是要在病灶处造成最大可能的组织吸收剂量,并使周围健康组织受到最小的损伤。以往实践证明,用X射线和 $\gamma$ 射线的最大病灶吸收剂量造成对肿瘤所谓的“破坏”,对一些晚期病人仍不足以达到根治肿瘤的目的。Suit证实,在175000例接受放射线治疗的病人中,有58500(33%)例是死于原发肿瘤的复发。因此,对于某些部位的肿瘤来说,其“不可治疗百分率”是非常高的:中枢神经系统——93%,卵巢——84%,前列腺——60%,食管——53%,膀胱——50%。由于照射会损伤病灶周围健康组织,因此不可能再增加病灶剂量。当前采用的根治性或姑息性放射治疗,对约70~75%的肿瘤病人的效果,不能认为是满意的。

随着微观世界科学技术发展起来的现代核子物理学,能够把某些带电粒子如质子、氦核和 $\alpha$ 粒子、 $\pi$ 介子及比质子更大的富电离离子(многоядерный ион),用作放射线治疗,在一定程度上,克服了前述射线的缺点。但必须设置昂贵的加速器,因而限制其应用。

目前有关采用快中子治疗的意见,整个科技界的兴趣正在增长。最乐观的前景是快中子的利用,有可能代替常规X射线和 $\gamma$ 射线治疗。到1977年,世界文献记载了近2,000份采用快中子治疗的病例,取得了令人鼓舞的效果。Макарова等人指出,以现代实验生物学知识为依据的快中子治疗,已经积累了一定的临床经验。

快中子的空间物理剂量分布,并不比 $^{60}\text{Co}$ 钴更好一些,快中子的主要优越性在于它们生物学效应的特征。第一,快中子治疗可以提供乏氧效应,甚致可以期望它能克服乏氧肿瘤细胞对放射线的抗拒。第二,快中子治疗所致的细胞损伤,对细胞周期的不同时期,依赖程度很小。因此,可以认为,上述特点使快中子能够从本质上提高放射线治疗肿瘤的有

效率。

目前,在许多治疗中心,正计划在临床上大规模利用快中子治疗那些估计是乏氧的肿瘤和生长缓慢的肿瘤。快中子常用于大脑、肺、前列腺、胃肠道、骨骼、头颈部肿瘤,甚至是各种经过质子照射或其它治疗后又复发或转移的肿瘤。英国伦敦Hammersmith医院,不久前应用快中子治疗头颈部恶性肿瘤,获得了局部治疗率提高一倍的效果。

由于快中子具有高LET的生物学效应,因而它对时间-剂量、分次照射等的依赖关系较小。根据实验肿瘤的治疗准则,当适当减少分次照射次数时,较常规分次照射更为有效。Fowler指出,快中子的放疗反应、皮肤损伤,与一般照射并不同。快中子的总剂量,不必依据常规放疗那样仔细地进行分割。所以快中子的治疗计划,可具有很大的灵活性,尤其是应当用特殊的分割方案时,更是如此。

讨论应用快中子,还有一现实意义,就是以快中子对不同组织的放射敏感性,而使用不同的有效剂量率,此乃取决于快中子对各种组织的生物学效应。因此,可以针对“肿瘤-正常组织”的特异性,选择不同的特异的物理技术条件进行照射。这种选择,能使肿瘤对亚致死剂量照射的修复能力,比健康组织明显降低。

快中子的应用,从纯属理论性的问题开始,现已付诸实施。快中子的优越性,不久前还是假说,现已变成事实。与惯用的放疗手段和其他粒子辐射相比较,快中子是最有实用价值的。但也必须指出,把快中子看作是放射治疗恶性肿瘤的万能方法,也是错误的。提高对快中子治疗的重视,绝对不是创立与其他粒子辐射(甚致是光子照射)相竞争的趋势。

作者最后指出,在美国国内、日本-美国以及欧洲,正在对快中子治疗恶性肿瘤的物理技术、放射生物、临床观察,展开有计划的协作研究。从事快中子治疗的研究中心,已在迅速增加,1970年只有5个,1974年达到18个,而1977年总共有27个。

译者注:采用快中子放射治疗恶性肿瘤,在世界范围有迅速发展的趋势。1975、1976、1977年苏联在Обнинск Дубна先后召开过“医学应用中子”、“采用快中子治疗恶性肿瘤研究现状”专题会议。Мед Рад1977年第10期出刊医学“应用中子”专辑。本文是其中一篇有关应用快中子对恶性肿瘤进行放疗的概述性文章。

(Рудрман等: Мед Рад 10: 47~49, 1977)

(俄文)田国栋摘译 乔赐彬校)