

在起动炎症中起主要作用。实验证明, 这些病人的淋巴细胞断裂率以及他们的“断裂因子”对正常细胞的作用, 在相当大的程度上能为自由基捕获酶——过氧歧化酶以及D-青霉胺(与铜螯合作用后形成过氧化歧化剂)所减少。除此间接作用外, 若在培养基中用特别方法产生 O_2^{\cdot} 也会产生染色体的断裂和重排。

这些直接和间接证据告诉我们, 能够阻止DNA修复则产生染色体畸变, 消除这些因子后则染色体畸变即行消失。足见DNA修复与染色体畸变关系之密切。

C.R. Geard用具有不同LET的粒子对比研究发现, 仅有10%的粒子在产生染色体畸变中有效, 而且这部分畸变随着照射后的时间延长而下降。紧密靠在一起的粒子较随机粒子有效, 但均不如两倍的LET有效。证明畸变的主要部分是在间隔小于1微米之间

的断裂相互作用之后形成的, 也暗示着这种相互作用还会发生在更大的距离间隔。

虽然目前不少学者在研究这个问题, 但因为DNA损伤修复与染色体畸变机制极其复杂, 因此尚未完全定论。若DNA空间位置, 生化反应所需条件, 各种粒子特性和生物本身特性综合起来考虑, 必将进一步接近该问题之本质。

在这次会议上还报导了以染色体畸变为指标的中子相对生物学效应, 辐射与化学致癌剂协同作用研究等。这些工作都将为保障人体健康和预测遗传危害所不可缺少的工作。

总之, 体细胞染色体的观察研究的广泛应用和以细胞为材料进行分子生物学的工作来研究辐射与染色体的关系为本领域内的特点所在。

(第六届国际辐射研究大会中国代表团成员 贾先礼整理)

辐射对生物 的 远 后 期 效 应

本文从辐射对生物整体水平的远后期效应, 将这次会议上所报告的有关文章及在日本参观几个大学及研究所所做的有关研究工作归纳为以下几个问题, 作一简要概述。

一、辐射致癌效应

1. 不同性质辐射的致癌效应

(1) X线: ACl种雌性大鼠, 52天日龄, 全身一次照射85拉德, 乳腺肿瘤发生率明显增加。其中乳腺癌和乳腺纤维瘤发生率分别为36%和39%。对照组动物则分别为4%和7%。150拉德照射, 乳腺肿瘤发生率达56~90%(不同品种), 恶性肿瘤占70%; 对照组肿瘤发生率为8~30%。同时, 实验组动物肿瘤发生的潜伏期(自照射后算起)缩短, 为10~12个月, 对照组动物为21.5个月。

RFM/un种无菌小鼠, X线一次全身照射, 胸腺淋巴瘤发生率在50~300拉德范围照

射呈线性关系, 雄性比雌性发生率高, 300拉德照射, 髓性白血病发生率, 雄性20%左右, 雌性5%。照射100拉德, 其白血病发生率为10%左右。胸腺淋巴瘤发生率, 300拉德照射时, 雌性为58%, 100拉德照射时为50%, 自发率为17%。也有的实验, 200拉德照射时小鼠白血病发生率(30%)比300伦照射的(20%)高。这可能是由于剂量偏低时引起的伤而不死并具有一定修复能力的细胞多, 在修复过程DNA链发生错构、染色体畸变及细胞变形的机率大。

Wistar雄性大鼠, 骨盆部X线照射1000伦4或6次, 总剂量4000或6000伦, 则前列腺肿瘤发生率大大增加, 最高达58%, 且潜伏期缩短, 为10~18个月。

X线一次全身照射不同发育阶段的B6WF₁种小鼠, 包括晚期鼠胚(受精17天后), 新生当天仔鼠, 青年小鼠(日龄35天)

及成年小鼠（日龄105天），则肿瘤的好发部位（组织脏器）和肿瘤类型均不相同，如将其肿瘤诱发率分为4级：1、2、3、4（依次为低、中、高、最高）结果如表1。

表1 不同发育阶段的B6WF1雌性小鼠辐射诱发不同类型肿瘤的易感性

肿瘤类型	胚胎	新生	青年	成年
胸腺淋巴瘤	1	4	3	1
髓性白血病			1	2
肝肿瘤	3	4	2	1
肺肿瘤	2	1	1	1
副泪腺肿瘤	1	1	3	3
垂体肿瘤	3	3	2	1
卵巢肿瘤	1	1	3	2

胸腺淋巴瘤：生后当天600伦照射，发生率最高，达47%。400伦照射时，发生率为16%，且潜伏期明显缩短（100~400天）。一个月月龄的青年小鼠照射时发生率高，400伦照射发生率为10%，潜伏期明显缩短（180~450天）。自然发生率为1%，潜伏期800天以上。

髓性白血病：成年小鼠照射时呈中等度发生率，300伦照射，发生率为18.2%（16/88），潜伏期400~700天。自然发生率1%（1/119），潜伏期720天左右。

肝肿瘤：新生小鼠照射时发生率最高。400伦照射时，发生率为44%（22/50），潜伏期缩短为300~800天。对照组动物自然发生率为1%（2/179），潜伏期为800多天。B6C3F1种雌性小鼠，新生小鼠照射时发生率更高，300伦照射发生率为52%（39/75）。对照组动物自然发生率为14.3%（17/118）。

肺肿瘤：在胚胎期照射时，较其它各年龄组易于诱发。150伦照射时，发生率为47%（25/53）。其它各年龄组动物的诱发率也相当高，如对新生小鼠照射400伦及对青年小鼠照射200伦，肺肿瘤的发生率为36%。

垂体肿瘤：在胚胎及新生小鼠照射时，其肿瘤发生率高。**胚胎照射**时发生率为30%。

卵巢肿瘤：青年小鼠照射时其肿瘤发生率高，成年次之，而胚胎及新生小鼠照射时发生率较低。

（2）中子：中子的致癌效应比X线及 γ 线大（表2）。

表2 15百万电子伏能量的中子诱发大鼠乳腺肿瘤发生率为30%的剂量及相对生物效应

大鼠种系	照射剂量(拉德或 10^{-2} 戈瑞)		RBE
	X线	中子	
Sprague Dowley	22	4.8	1.6
NB/Bi	60	32	1.9
WAG/Rij	130	44	3.0

0.5百万电子伏能量的中子，其RBE为8~25。有的作者用X线100~200拉德照射雌性大鼠，一年内乳腺肿瘤发生率为16~24%，用5拉德的 γ 中子照射就可诱发乳腺肿瘤发生率达25%，其RBE达20~60。

裂变中子诱发雌性大鼠乳腺肿瘤，在一年内其肿瘤发生率达25%时的剂量，与X线比较，中子的RBE为13（130/10），与氖离子（ ^{20}Ne ）比较为20（200/10）。诱发乳腺肿瘤发生率为50%的剂量，中子与X线比较，其RBE为7（280/40）。

282只雌性小鼠，快中子照射28~250拉德诱发胃癌，发生率为1.42%，2780只小鼠 γ 线照射，剂量为179~870拉德，胃癌发生率为0.23%，在小鼠胃癌的诱发实验，快中子的RBE为6。

（3）其它离子及放射性核素：高能氩核照射折叠的大鼠皮肤（皮瓣），则产生大量多发性上皮性及皮下结缔组织肿瘤，潜伏期短。500拉德照射时，皮下纤维瘤发生率为8~10个/只，潜伏期99周。1000拉德照射，上皮性肿瘤发生率30多个/只，剂量再大，则皮下结缔组织肉瘤发生率增高，1200

拉德照射, 皮下肉瘤发生率达0.9个/只。

能量为6Gev的 20 氖离子(^{20}Ne)照射雌性大鼠2~54拉德, 乳腺癌发生率为2.0~40.9%。剂量越大, 腺癌发生率越高, 其RBE为3。此外剂量越大, 多发性肿瘤发生率增加, 即在同—个动物身上可以同时存在有腺癌及纤维腺瘤。

有的实验结果, 氖离子照射100拉德以上才能诱发出雌性大鼠乳腺肿瘤, 而50拉德以下则不能。

^{239}Pu (^{239}Pu): 给性成熟后的雌性大鼠注射0.5~2.0微居里/公斤体重, 乳腺肿瘤发生率在不育种的动物较育种的动物明显增高, 且潜伏期也较短。

^{177}Lu (^{177}Lu): 为亲骨性核素, 给小鼠注射10~20毫居里/公斤体重, 800天内骨肿瘤发生率80%。

^{224}Ra (^{224}Ra): 给小鼠注射1微居里/公斤体重(约等于平均骨照射剂量30拉德), 一次注射骨肉瘤发生率为22%, 每周注射2次, 持续36周, 则骨肉瘤发生率超过90%。

^{227}Th (^{227}Th): 给小鼠注射1微居里/公斤体重(约等于200拉德照射), 每周注射2次, 持续36周, 骨肉瘤发生率达80%, 一次注射为40%。

2. 受照射的细胞或组织的移植问题

受照射的细胞或组织在移植给受照射的受体动物后易于发生肿瘤。如RF种小鼠X线一次全身照射300伦, 一般照后4~11个月才发生白血病, 但如果给它输注受照射300伦的异性供体小鼠的脾细胞悬液, 则在注射后28天即可在受体小鼠发现有白血病变形细胞、3个月内即可有白血病发生。用染色体技术分析, 白血病细胞是来自供体小鼠的。可能是由于受体小鼠受照射后造血组织处于损伤后修复阶段, 全身免疫力降低, 提供了一个有利的微环境, 有利于供体小鼠受损的造血细胞异常修复、突变及细胞变形。

X线全身一次500拉德照射大鼠, 取出

甲状腺, 做成单细胞悬液, 给同种大鼠皮下接种 3×10^5 细胞, 则有 8×10^4 细胞生长发育成甲状腺滤泡, 其中有40个发展成甲状腺癌, 100个发展成甲状腺肿瘤细胞。有的实验甚至达1个癌细胞/ 2×10^8 移植细胞。

(C57BL×C3H)F1种小鼠, X线一次全身照射0~400拉德, 照后立即将卵巢组织移植给摘除卵巢的小鼠后肢肌肉内。结果移植的卵巢肿瘤发生率高, 阈剂量低, 25拉德即可诱发卵巢肿瘤, 100拉德照射其肿瘤发生率最高, 达60%。

3. 辐射对子代的致癌效应

用X线照射成年小鼠的精子及卵, 然后与异性正常小鼠交配, 所生之仔鼠肺肿瘤发生率与剂量呈线性关系(指数性), 如剂量504拉德, 仔鼠肺肿瘤的发生率为0.15, 对照组为0.04。这种肺肿瘤的遗传效应至少在1~3代中可以看到。

4. 辐射致癌的机制问题

(1) 电离辐射使DNA链断裂或二聚体破坏, 在其修复过程中发生错构;

(2) 染色体的破坏、断裂、缺失、交换、畸变, 致使细胞发生突变、变形。受照小鼠用染色体分带技术分析, 在发生髓性白血病时, 第2、4、15染色体发生畸变, 某些带消失, 雄性动物的Y染色体消失, 第2染色体部分缺失等;

(3) 机体受到辐射照射后, 免疫功能降低, 有利于受损细胞向异常修复方面发展, 从而发生肿瘤。如X线照射小鼠300伦后在220天以内骨髓中CFUc处于修复期间能够发生髓性白血病, 220天以后骨髓造血组织损伤已完全恢复, 则此时期很少能发生髓性白血病, 说明造血组织的损伤对白血病的发生起着重要作用。

在辐射致癌的实验研究方面虽然近年来取得较大的进展, 但仍有些基本理论问题有待进一步研究: ①正常细胞的辐射敏感性; ②细胞的辐射损伤、死亡、修复及其在致癌作用过程中的意义; ③在细胞死亡及

肿瘤发生过程中,生理性及物理性的影响因素等。

二、辐射复合促癌效应

1. 病毒:实验研究已证明,病毒在肿瘤的发生上起着重要作用。如232ddy雌性小鼠的自发性恶性淋巴瘤、肺、乳腺及卵巢肿瘤或X线全身照射600伦或骨盆部局部照射800伦所诱发的肿瘤,瘤细胞胞浆中含有DNA型病毒颗粒。C型病毒颗粒主要见于间皮细胞来源的肿瘤,如恶性淋巴瘤;B型病毒颗粒主要见于上皮细胞来源的肿瘤,如肺、乳腺及巢卵肿瘤。

用 ^{224}Ra 及 ^{227}Th 诱发的51个小鼠成骨肉瘤中,全部肿瘤细胞胞浆中含有病毒颗粒。

^{90}Sr 诱发的小鼠成骨肉瘤,移植给正常小鼠,则血浆中含有FBT成骨肉瘤病毒。上述结果说明辐射致癌可能是辐射直接激活内源性病毒,通过病毒直接诱发肿瘤,但尚不能排除在辐射诱癌过程中病毒随机地侵入到肿瘤中来,病毒与肿瘤的发生并无因果关系。

病毒本身可以直接诱发肿瘤: ^{90}Sr 诱发的小鼠成骨肉瘤,离体瘤细胞培养,自培养基上清液中分离出FBR成骨肉瘤病毒,将无细胞性上清液注射给正常小鼠引起成骨肉瘤。又如新生的大鼠(生后48小时内)腹腔注射Gross病毒,3个月内发生胸腺淋巴瘤(100%、15/15)。7~8周龄时单纯注射病毒或单纯X线照射(150伦,照射4次,每次间隔5天)都没有诱发出肿瘤(依次为0/15,0/12),但如果在X线照射结束后数小时内注射病毒,则肿瘤发生率相当高,55%(11/20),潜伏期不到7个月。这进一步说明病毒本身不仅有致癌作用,而且它还可以影响机体的免疫力,促进X线的致癌作用。

^{224}Ra 诱发小鼠成骨肉瘤的过程中,在肿瘤发生前(潜伏期)病毒存在于骨骼中,同时,病毒的特殊蛋白P30也存在于骨骼及血清中,照射后小鼠血清中开始出现抗病毒

抗体,且水平逐渐升高,在3~7个月的潜伏期中达到峰值,一旦肉瘤发生时则抗体又降到正常水平或消失。此结果提示我们有可能利用病毒及抗病毒抗体的出现预示肉瘤发生的先兆。

2. 化合物:单纯喂小鼠亚硝基乙基脲(N-nitrosoethylurea, NEU)1毫克/天,很难诱发白血病,单纯X线照射也未能诱发白血病,但如果先用X线对青年小鼠全身一次照射400伦,当天开始喂NEU,则100%的动物发生白血病(20/20),潜伏期很短,73~98天。

对老年(8个月月龄)小鼠照射X线后当天开始喂NEU,白血病发生率不如青年小鼠高,仅为61.3%(19/31)。而照射后90天以后再开始喂NEU则白血病发生率大大降低,为18.8%(3/16),且潜伏期也延长。

上述结果表明辐射引起的细胞损伤,在修复过程中对NEU的毒性作用更敏感,同时在NEU降低机体免疫力的情况下,受损细胞更易于突变,变形,形成肿瘤。

小鼠皮肤,单纯用 ^{90}Sr , ^{90}Y 或用4-硝基喹啉1-氧化物(4-nitroquinoline 1-oxide, 4-NQO)2毫克涂抹皮肤,3次/周,共涂20次,无皮肤肿瘤发生,但涂毕后于10~400天内再用X线局部照射3000拉德,则发生鳞癌及纤维肉瘤,发生率13%。先局部X线照射后再涂药,对肿瘤的发生率无影响。如果再用咖啡因与4-NQO间隔交替局部涂抹,也是每周各涂3次,各共涂20次,则肿瘤发生率高达49%。上述结果表明,辐射或化合物所引起的原初损伤持续存在相当长的时间,在其修复过程中再加上化学因子或物理因子的刺激或损伤则使原初病变固定或加重,特别是在大分子的修复方面,两者引起大分子DNA链潜在性断裂,交换,造成修复的紊乱,加重病理性修复过程。也可能第二次的物理或化学因子进一步使受损伤细胞周围的具有修复能力的细胞受

损伤,失去修复能力,因而促进细胞变形,发生肿瘤,两者的致癌效应是累积、协同的。同时上述结果也表明辐射或化合物在诱发肿瘤的过程中既可作为诱发因子,又可作为促进因子。

3. 激素:特别是女性激素在雌性生殖系统及其附属腺体(如乳腺)和内分泌系统的肿瘤发生上起着重要作用,除其本身能直接诱发肿瘤外,也能促进辐射的致癌作用。用不同种系大鼠X线或中子照射之前,皮下埋藏含有1.67或0.56毫克的己烯雌酚,则乳腺肿瘤发生率有所提高,特别是0.5百万电子伏能量的中子照射组动物及15百万电子伏能量的中子照射的WAG/Rij种大鼠肿瘤发生率明显增高,150拉德照射,乳腺肿瘤发生率达90%(18/20),单纯照射组为56%(10/18)同时恶性肿瘤发生较多。在Sprogue-Dowlay种大鼠单纯X线或中子照射组的动物乳腺良性肿瘤发生例数与恶性肿瘤发生例数的比值为4.9,而加用己烯雌酚的动物此比值降为0.7,即恶性肿瘤发生率比良性的高,对于WAG/Rij种大鼠也是如此,单纯照射组的比值为1.3,而加用己烯雌酚后则降低为0.2。说明大鼠乳腺腺癌的发生是依赖于雌激素的。

CBA雄性小鼠 ^{90}Sr 注射合并用动情素诱发垂体肿瘤,发生率为30%(^{90}Sr 剂量为0.2微居里/克体重)~44%(^{90}Sr 剂量为0.025微居里/克体重)。单纯用 ^{90}Sr 注射,垂体肿瘤发生率仅为1~2%,单纯动情素注射,垂体肿瘤发生率为10%。

48只W/Fu雌性大鼠中子及 γ 线混合线(比例仿照广岛原爆)全身照射,剂量5~20拉德,只有一只发生乳腺肿瘤。如果照后再给催乳激素注射,则乳腺肿瘤发生率大大提高,为42%(20/48)。

三、辐射非致癌效应

1. 遗传效应:多用人群调查、离体细胞培养,植物、细菌、霉菌、鱼等方法 and

段进行研究,也有作染色体畸变,DNA大分子断裂等形态及机能观察方法进行研究。用一般实验动物,如大鼠、小鼠等进行研究较少,因为所用实验动物数量庞大,约需成千上万只动物。

X线照射雄性及雌性成年小鼠,剂量36~504拉德,照后,令其与异性正常成年小鼠交配,仔鼠的畸形率大大增加。受照雌鼠与正常雄鼠交配后畸胎率生后为1.7%(29/1750),生前为2.7%(25/942);受照雄鼠与正常雌鼠交配,畸胎率生后为0.9%(20/2314),生前为2.2%(45/2041)。与对照组动物比较有非常显著差异。正常小鼠的畸胎率生后畸形为0.1%(1/809),生前畸形为0.4%(4/1026)。

用X线照射小鼠的精子及卵子,受精后出现有死胎、畸胎、甚至在小鼠交配后13天照射1拉德(X线),短时间内推迟胚胎的发育,以后代偿性恢复。

鱼受精卵第8天X线照射2000~4000伦则胸腺体积明显缩小。小鼠卵子受精1~2天,X线照后,体外培养到第4天,受精卵不能发育成胚胎, $\text{LD}_{50}=200$ 拉德。

2. 对生长,发育和寿命的影响:X线照射性成熟前的幼年猴、剂量750~950拉德,用X线骨骼照片检查,表明照后生长明显受到抑制,小于500拉德照射时对生长无影响。X线照射小鼠,在11周龄时,剂量为250拉德,则寿命缩短。寿命缩短与剂量的关系为0.4~0.6天/拉德。

3. 其它:X线照射猴,剂量大于850拉德则引起白内障,照后一年发生率为17%,10年内达100%,500拉德以下照射没有引起白内障。也有少数学者研究了辐射促进血管硬化、结缔组织胶原化,纤维化。辐射引起机体免疫功能降低,因而抵抗力低,易于感染。辐射对肝、肾功能的损伤会议上也有报告。

总之,辐射的远后期效应近些年来是密切结合日本原爆幸存者所发生的白血病、乳

癌、胃癌、肺癌、前列腺癌、成骨肉瘤等进行辐射致癌、促癌的实验研究。同时密切结合核电站、放射性厂矿、核素应用及放射性环境污染等进行实验研究,特别着重于小剂量、低剂量率的内外照射的致癌、致畸变、遗传效应及其危险度的评价。再有,目前国外十分重视并加强基础理论工作,集中较多

的人力和物力搞细胞水平(不同类型的正常细胞、干细胞及肿瘤细胞的体外培养)、亚细胞水平(染色体突变、畸变和动力学)及分子水平(DNA大分子的损伤与修复、辐射化学)等。这些,前面已有专文总结。

(第六届国际辐射研究大会中国代表团成员 高凤鸣 整理)

放射毒理学研究近况

一、总的情况

从会议中有关放射毒理学报告及会下的交谈中,可对研究动向作如下简要的分析:

1. 目前研究的核素以 ^{239}Pu 及 ^3H 为重点(各约占论文数的三分之一),这是与当前核能的军事与平时应用密切联系的。特别是聚变能源在今后实际中的可能应用, ^3H 辐射危害的研究,近年来明显增加。

从研究内容上可见,远后效应(致癌、致畸及致突)的研究为当前的重点(占论文数的73%)。重视小剂量低剂量率照射,从而可对核素对人群的危险度做出估计与评价。

从实际需要出发,吸入危害的研究受到重视。

2. 与其它学科(剂量学、分子生物学、细胞遗传学、放射卫生学等)互相渗透,紧密配合,广泛地采用了先进技术(微量化、自动化、电子计算机控制等)从分子、细胞、器官、整体的水平上进行研究,对研究的深度与广度上起了很大的推动作用。

3. 研究机构,重点突出,互相分工、长期坚持。美国研究机构最多,如国立西北太平洋实验所(PNL),吸入毒理研究所(Lovelace基金会),以吸入毒理为主,前者侧重 α 核素,后者以 β , γ 核素为重点(包括航天飞行)。Utah大学研究六种亲骨性核素(^{226}Ra 、 ^{228}Ra 、 ^{228}Th 、 ^{239}Pu 、

^{90}Sr 、 ^{241}Am)的比较毒理学,重点在致癌效应并从而推论及人。阿贡国立实验所(ANL)的“人体放射生物学中心”以研究 ^{226}Ra 、 ^{232}Th 、 ^{239}Pu 及超铀核素内污染人员在人体内动力学,内剂量及远后效应为主,等等。这样有利于全面安排,互相协作,出成果,出人材。美国的研究工作处于领先地位。

二、研究的主要动向及结果

1. 代谢动力学的研究

近年来除继续代谢模型,微观的分布与定位及比较代谢的研究外,主要从二方面进行:一是研究各种因素对ICRP已采用参数的影响,二是注重综合因素作用下的代谢规律。

Bair在“ α 辐射体的代谢及生物效应”综合报告中指出:必须重视核素的化学形式,不同种系动物及不同年龄等因素对代谢参数的影响。通过实验提出了钚及其它超铀核素在胃肠道吸收率的范围值:Y类化合物 $\sim 10^{-5}$,W类化合物 10^{-4} ,可溶化合物 $\sim 10^{-3}$,其它超铀核素化合物 $10^{-4} \sim 10^{-3}$,幼年动物平均为 10^{-2} ($10^{-1} \sim 10^{-3}$)。

过去的研究认为,元素的不同同位素,其化学性质无大区别、因此当实验条件一致时,应用一种同位素(如 ^{239}Pu)的动力学结果于其它同位素(如 ^{238}Pu)是允许的。但实际情况并非如此,如 ^{238}Pu 的比放射性