

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

高,在辐射作用下,可能发生分解而形成更小的颗粒,造成吸入后分布代谢上的差异。

实验研究中多应用单一的核素化合物,但实际人体受照时,往往为混合物。如应用液态钠作为增殖堆的冷却剂,事故发生时,Pu多与Na混合。研究证实,混有Na的Pu的气溶胶在肺内沉积量减少,在肝、骨中明显增多(可达几十倍)。近年来,这方面的研究逐渐增多。

2. 躯体效应的研究

当前效应的研究主要围绕:剂量效应的定量关系及其数学模型;不同种系动物、不同核素比较效应;内污染人员的随访观察等方面。躯体效应的研究除以致癌效应研究为重点外,值得重视的有以下几点。

α 核素(Pu)吸入危害的实验研究中观察到,外周血淋巴细胞明显减少,指标较敏感(狗最初肺负荷为79毫微居里,10个月后即可见),且与剂量相关。其临床意义与钚诱发淋巴细胞减少的机理,值得进一步探讨。这一问题的阐明将有助于钚工作者淋巴细胞染色体畸变的解释。

^3H 及 ^{239}Pu 对造血功能、造血干细胞的影响亦有指导。以有核细胞计数CFUs、CFUc浓度及 ^{59}Fe 廓清动力学的指标,发现在一定剂量下(^3H 相当于全身照射1拉德/天,时间为1~6个月)造血干细胞即明显下降,成熟血细胞则变化不明显。 ^{239}Pu 还可使红系统造血功能受到抑制。

致癌效应的研究中,以致癌有无阈值,剂量-效应曲线模型,影响致癌的因素(年龄、内分泌,剂量与剂量率等)及不同LET核素致癌效应的比较等为主。

美吸入毒理研究所近年来进行了一项较大而系统的研究,对裂变产物中的主要核素(^{90}Sr 、 ^{90}Y 、 ^{91}Y 、 ^{144}Ce 、 ^{137}Cs 等),观察了吸入不同形式气溶胶(可溶及不溶),不同剂量水平,不同种系动物(狗、大鼠、小鼠、地鼠),不同年龄的终生效应,以期了解:(1)与辐射剂量有关的参数——剂

量与剂量率在判断剂量-效应中的重要性。

(2)将实验结果推论及人的可靠性,从而为卫生防护标准的修订服务。实验初步(至1978年9月,实验仍在继续)得到以下几点认识:①在低LET β 核素长期效应中,最初剂量率对结局起重要作用,如 ^{90}Y 的最初剂量率最高,动物死亡出现最早。与 ^{91}Y 、 ^{90}Sr 、 ^{144}Ce 相比,致死剂量也最低。②远后效应的发生率与 β 辐射体的有效半减期的1/3次方程有关。 $D_{50} = a_1 t^{1/3}$ 千拉德。 $(D_{50}$ 为产生50%效应的吸收剂量, t 为有效半减期, $a_1 = 7.22$ 千拉德, $a_2 = 0.345$)。说明剂量的时间分布在效应发生上的重要性。③剂量-效应曲线为S型,即实验阈值型。④鼻癌是吸入可溶性气溶胶远后效应中重要后果之一,多发于鼻甲骨上皮细胞,应予以重视。⑤吸入中毒时,气管支气管淋巴结发生了血管肉瘤(原发部位),应修正以前淋巴结难以致癌的认识。

α 核素致癌的研究,除继续已有内污染人群的观察研究外,实验研究中重要进展有:(1)Utah大学,第二批低剂量实验注入0.0053微居里/公斤 ^{239}Pu 的猎犬中出现骨肉瘤。骨平均剂量仅22拉德。(2) α 核素致癌效应中,白血病及淋巴结肿瘤发生率,前者在上千只猎犬中,仅偶有发现。(3)近年来,较重视 α 核素(如 ^{222}Rn 子体)与化学致癌剂、吸烟、柴油机尾气及矿尘粉综合作用下的肺癌发生率。实验结果不尽一致,目前尚难以下结论,是值得进一步探索的领域。

3. 遗传效应的研究

α 核素遗传效应的研究过去较少,主要是因为它在性腺中的存留量很少。ICRP采用的性腺摄取值,睾丸为 3.5×10^{-4} ,卵巢为 1.1×10^{-4} 。Grahn观察到动物体负荷5~10微居里/公斤的 ^{239}Pu 时,睾丸的平均吸收剂量仅为0.075~0.15拉德/天。但经微细分布定位的研究发现,Pu集中于睾丸的间质组织的巨噬细胞中,这种分布可使精原细

胞受照剂量较平均剂量高2.5~4倍。但啮齿类动物与人睾丸结构上的差异使人精原细胞的吸收剂量将比整个器官为小。 α 核素集中于卵巢的髓质中,而发育中的卵泡却位于皮质部,故卵泡受照剂量亦将低于平均剂量。

Grahn观察了 ^{239}Pu 对雄性小鼠所致遗传效应。发现每个配子受1拉德照射后,其碎片、易位及显性致死发生率与裂变中子照射后一周的变化相似,但较 $^{60}\text{Co}\gamma$ 效应大13~38倍。Searle估计Pu/X线的RBE比为20,每拉德诱发突变率, α/γ 约为22~24。

钚工作者的染色体畸变,过去认为主要是由于外照射引起。Brandem进一步研究指出,畸变率与估计体负荷量间存在正相关,但由于畸变率较低,分析时应慎重。

^3H 所致的遗传效应研究较多,是值得重视的动向。由于 ^3H 进入体内后,除均匀分布于体液外,更重要的是为生物大分子特别是DNA相结合,通过转换作用(Transmutation)对基因的有效照射可导致基因突变。目前工作有以下几个方面:

(1) 卵母细胞的致死效应: HTO慢性低剂量照射,对14日龄小鼠的卵母细胞的 LD_{50} ~4.5拉德,与 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线相比,HTO的RBE=3。

以前认为灵长目动物的卵母细胞对射线不敏感。实验结果发现猴的未生胎儿的卵母细胞非常敏感,其 LD_{50} 低于0.5微居里/毫升的 ^3H 水平。猴的卵母细胞易被慢性照射致死(LD_{50} ~5拉德)。作者认为这种敏感性是与卵母细胞非同步地经历具有高度敏感的发育过渡阶段有关。

(2) 显性致死突变: 给35天龄的C57黑/6M雄性小鼠注 ^3H -TdR(1微居里/克)或摄入HTO(10微居里/毫升)5周,10周龄时兄妹交配,至第9代 F_2 子代,70天龄时兄妹交配,交配后15天将雌性小鼠杀死,检查卵巢及子宫内容物,观察下列指标: $\text{PRE} = \text{CL} - (\text{VIA} + \text{ED} + \text{LD})$, 式中PRE为植入前丢失,CL为卵巢中的黄体,VIA为可

见胚胎,ED为早期死亡胚胎,LD为晚期死亡胚胎。结果表明PRE明显增加,说明显性致死突变的增加。

(3) 基因突变率: 用中国地鼠卵巢细胞(CHO)体外培养(约100天),培养基中加HTO或 ^3H -TdR。用次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸核糖基酶(HGPRT)/嘧啶酸位点判断诱发的基因突变。发现HTO(大于 1.1×10^{-1} 微居里/毫升) ^3H -TdR(大于 4×10^{-2} 微居里/毫升)皆可引起基因突变及染色体畸变。

用蚕胚观察了 ^3H 听致的畸变率。以卵颜色基因作为标志的特殊定位法判断,在剂量率为0.66拉德/天(时间17~19天)照射下,即可见突变的发生。

4. 人群调查及危险度估计

Johnson对Rocky flat工厂下风向受Pu污染地区进行了污染对人群影响的调查。调查的二个地区人口数分别为78178人及85654人。对照地区为97301人。污染地区地表可吸入尘粒的浓度为本底的3390倍,调查中发现二个地区1975年的白血病死亡率较全美人口标准化死亡率高3倍。肺癌发生率,先天畸型发生率亦有明显增加。这一调查仍在继续进行并在扩大,这对环境污染对人群危害的评价有重要意义。

Mori对1937~1945年间由于战伤而接受钚造影剂诊断检查的272例日本人进行了4次随访观察。发现:(1)死亡率较对照组明显增加(1977年为49.8%,对照组27.1%,人群对照29.2%)。(2)死因中以肝肿瘤及血液病为主,前者约有20年的潜伏期。

(3) 肝肿瘤及血液病发生的累积剂量皆在

各类化合物的危险度/1毫拉德

效应	途径	Y 类	W 类
致癌效应	吸入	肺癌 8×10^{-6}	骨癌 5×10^{-5}
	食入	其它癌 10^{-4}	骨癌 6×10^{-5}
遗传效应	吸入	$\text{F}-1$ 代 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-6}$	10倍于致癌效应
	食入		

920拉德左右。

Hodge对环境中的超铀元素吸入及食入后的致癌及遗传效应的危险度进行了估计。

5. 加速排出

继续对络合剂的结构与功能的关系, 改变结构的功能基因以提高疗效(如冠状醚(Cryptatingagent)对Sr的有效促排作用, 降低副作用等方面进行了研究。目前发展的主要动向是:(1)提高络合剂对靶

细胞的透过量, 如采用偶合脂溶分子基团, 微脂体包埋等方法。(2)参照体内与各种金属有专一结合的特异结构, 经过化学途径合成之, 是另一重要途径。(3)混合配位络合剂(Mixed ligand Chelate)的应用如DTPA与水杨酸结合应用, 可有效地提高Pu自体内排出的效果, 是受到学者们重视的动向。

(第六层国际辐射研究大会中国代表团成员 吴德昌 整理)

氟 的 生 物 学 效 应

在第六届国际辐射研究大会的座谈会上, 报告了5篇有关氟的论文。

R.L.Dobson报告的论文是“低水平氟及 γ 线在小鼠及猴中的效应比较”。连续给Swiss-Webster系母鼠饮用HTO, 观察从妊娠期到哺乳期(生后14天)通过母体接受氟照射的小鼠的卵巢, 结果发现卵母细胞生存率的对数和氟浓度之间存在线性负相关。 LD_{50} 为4.5拉德, 敏感性非常高, 而且无界限值。氟与 $^{60}\text{Co}\gamma$ 线所产生的作用很相似, 在低剂量域里, 氟的效应更大, 随着剂量减少, RBE增大, 最后达到3。

由于不能把从小鼠身上所得的结果直接用于人, 所以使用灵长类猴进行同样的实验。以前曾认为灵长类的卵母细胞具有辐射抗性, 但已了解胎儿的卵母细胞辐射敏感性很高, 与小鼠的情况相比体液中氟浓度的 LD_{50} 不到小鼠的1/4(0.5微居里/毫升)。进一步表明了低剂量率的情况下, 致死作用比急性照射要大。这种惊人的发现说明大概有一个敏感性高的发生阶段, 而且因细胞不同, 在不同的日龄通过这个阶段。对于类推到人是一个宝贵的经验。

A.L.Carsten报告的论文是“小鼠受氟和 γ 线照射后的遗传效应和躯体效应”。用排卵数和生育的胎儿数之比检定显性致死突变。连续给小鼠饮用3微居里/毫升的HTO,

性腺剂量率为0.3~0.4拉德/天, 累积剂量约30拉德。给予3及1微居里/毫升组的小鼠, 可以检出胚胎生存率下降($P<0.01$)。另一方面, 用再生肝研究细胞遗传学效应或用脾集落研究对骨髓造血干细胞的躯体效应, 观察到后者在给3及1微居里/毫升组中有影响。

E.B.Harriss在“饮用氟水所致造血干细胞的辐射损伤”的论文中, 认为以多能干细胞(CFU-s)和粒细胞系前驱细胞(CFU-c)为指标, 研究低剂量、低剂量率射线以及氟的躯体效应是一种有效的方法。前者用脾集落法, 后者用琼脂集落法检出。连续饮用6微居里/毫升的HTO, 相当于每天全身照射1拉德。受这种剂量照射不会使血液中的细胞数发生变化, 而血液中的CFU-s、CFU-c的浓度明显减少。认为这种情况反映了骨髓、其他造血器官中的干细胞水平以及造血器官间细胞移动的变化。

P.N.Srivastava报告的论文是“氟水对小鼠出生前后发生期的睾丸及卵巢的效应研究”。

A.S.Ugarte报告了以“受氟照射10代的雄性小鼠所累积的遗传效应”为题材的实验结果。反复进行兄妹交配10代, 注射 ^3H -胸腺嘧啶核苷(1微居里/每克体重)或饮用氟水(10微居里/毫升/5周), 在研究效应的