

1971年6例 ^{131}I 事故病人进行了系统的远期效应观察；对1954年氢弹事故中福隆丸号上的23名渔民（1名因血清性肝炎及霉菌性肺炎于事故后207天死去）进行了随访，1例于二年前死于肝病，年约50岁，未在文献发表，另1名失去联系，其余20名每年随访至今已25年。

三、临床放射性同位素应用

在日本参观访问期间，看了东京大学医学研究所，广岛大学原子医学及生物学研究所，大阪大学医学部附属医院，东京大学医学部附属医院，癌研究中心附属医院，放射线医学综合研究所等处的整体测量装置、CT、直线加速器、回旋加速器、 γ 闪烁照相机以及放射线医学综合研究所回旋加速器生产的短寿同位素研究：如 ^{18}F -二氧葡萄糖对脑病检查， ^{123}I 对甲状腺功能检查， ^{13}N 、 $^{11}\text{CO}_2$ 、 ^{11}CO 、 $^{15}\text{O}_2$ 对肺功能检查， ^{13}N 、 H_2 对心脏功能检查， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 磷酸胶体对肝、心功能检查， ^{18}F -氨基酸对胰腺功能检查， ^{123}I -醛固酮研究肾上腺功能均已开展。此外，各单位 LH、FSH、GH、TSH、 T_3 、 T_4 、PBI等放射免疫测定均已广泛开展。

四、辐射损伤临床研究动向

1. 放射生物学研究与肿瘤放射治疗进一步结合，如放射防护剂、致敏剂的研究，加强照射对肿瘤细胞的杀伤作用，防止或减少对正常细胞的损伤。此外如应用高温疗法（Hyperthermia），以超声波使局部肿瘤组织达到43~45℃，高温或高热能选择性地

作用于例如S期细胞和缺氧细胞等放射抗性细胞，此等细胞由于其低pH或营养不良而对高温敏感。高温疗法与放射治疗、化学治疗相结合，进一步提高了肿瘤治疗的效果。此外开展中子治疗也提高了放射治疗的疗效。

2. 大剂量辐射损伤治疗研究与一般医学、特别是血液病治疗研究相结合。自1966年法国报导反应堆事故后，尚未见新的临界事故发生，仅见散发的零星放射源丢失事故。急性放射病在平时是罕见的，不易经常进行直接临床研究。国外放射病临床治疗专家如美国的 Cronkite, Bond, 日本的熊取敏之，大北威等，平时大多是通过血液病进行临床研究，本身也是血液学专家。极重度急性放射病事故中同种骨髓移植，以及分层气流消毒隔离单位均在急性白血病大剂量化疗或全身照射后的平时治疗研究中得到应用。日本各研究所附属医院中，如东京大学医学部附属医院，癌研究中心附属医院，厚生省放射线医学总合研究所病院部都应用了分层气流消毒隔离装置，并进行了相应的同种骨髓移植研究。

3. 通过大人群流行病学调查，研究广岛、长崎原爆存活者远期后效应，并进一步研究对其子女后代的影响。运用血液学、细胞学、生化等现代先进技术进行长期终生观察，乃至第二代、第三代人员观察，以了解大、小剂量照射对大人群的远后影响以及对对照人群的差别。

（第六届国际辐射研究大会中国代表团成员 叶根耀整理）

肿瘤的临床和实验性放射治疗

在这次会议中大会及专题讨论会上报告的有关肿瘤的临床和实验性治疗研究的文章共有40篇。

除了回顾肿瘤放射治疗的进展史外，重点总结了不同能量辐射源的放射治疗效果、

肿瘤放射治疗的基础理论研究、肿瘤致敏剂研究和肿瘤综合治疗等。

在这方面报告论文较多的有美国、日本、西德等国的科学家。美国肿瘤学者 H.S. Kaplan 在大会上作了报告。

一、肿瘤放射治疗的进展

H.S.Kaplan在他的报告中首先回顾了八十多年来肿瘤放射治疗的进展。自从19世纪末W.C.Roentgen发现了X线及M.Curie和P.Curie夫妇发现镭后,由于当时缺乏对肿瘤进行治疗的设备和剂量物理单位,所以在以后的廿多年进展不大。到1920~1930年由于W.D.Coolidge发明创造了200千伏的X线管,以及有了照射剂量的物理单位—伦琴及拉德,并发现分次照射的不同效应(C.Regaud),所以H.Coutard能够成功地分次照射治疗口腔癌。在以后的25年内,先后制造了电子回旋加速器(D.W.Kerst)、直线电子加速器(E.L.Ginzton, D.W.Fry等)、 ^{60}Co 钴治疗机。不过放射治疗仍处于千伏(200~250kvp)时代。为了进一步提高肿瘤的放射治疗效果,于1955年试制成功了百万伏治疗机(3~35Mvp),这就从放射源方面开始解决了提高肿瘤治疗效果、减轻病人全身放射反应和减轻局部正常组织的损伤。近一、二十年来大大地发展了高能粒子和高能射线(包括 π 介子、质子、氦离子、氮离子、氟离子及中子等)用于治疗肿瘤。同时加强了放射生物学、现代细胞和分子放射生物学的基础理论研究,并进行综合性的肿瘤治疗。

二、不同性质和能量的辐射源用于肿瘤治疗

肿瘤放射治疗中很重要的一个问题是提高射线对肿瘤组织的杀伤力,而避免或最大限度地减轻射线对正常组织的损伤。

高能X线(Mvp)比低能(kvp)的疗效明显升高。由于能量大、穿透力强,表面组织的吸收剂量低,在肿瘤组织中一定的深度剂量分布高、吸收剂量大,这一剂量分布的特点就有利于集中较大剂量杀伤肿瘤,提高肿瘤的放射治疗效果,同时对体表正常组织放射损伤轻,病人的全身反应也轻。如对

全身性淋巴系统恶性肿瘤何杰金氏病,由于所用X线能量不同而疗效相差很大,如Mvp与kvp能量的X线,5年治愈率依次为79%和36%,对照组病人5%;10年治愈率,依次为62%和23%,对照组病人为0.5%。高能X线对于其他类型肿瘤都比一般低能X线有不同程度的治愈率的提高(表1)。

同样,中子以及其他高能量传递粒子,如质子、负 π 介子、氦离子等,均由于其LET高, RBE高,氧效应增益因子(OER)低,因而剂量在肿瘤浅表的正常组织内分布低、吸收少,而到肿瘤组织内一定深度(根据不同能量及不同性质的粒子可深达10~30公分)剂量分布高、吸收剂量大,同时细胞对高能粒子的亚致死性损伤的修复能力低,因而提高了肿瘤的放射疗效。如kvpX线的OER为2.8左右,中子为1.5~1.8。kvpX线的相对剂量分布,体表组织为1时,则随着肿瘤深度的增加剂量分布越来越小,当肿瘤深达20公分左右时,则肿瘤内的相对剂量分布减少到体表组织剂量的10~20%左右。当用130 Mev质子放射治疗肿瘤时,体表组织的相对剂量为1时,则剂量分布随着组织深度的增加而增加,当深达10公分左右时则剂量分布

表1 Mev与kvpX线治疗恶性肿瘤
五年治愈率%的比较

肿瘤类型	kvpX线	MvpX线
何杰金氏病	30~35	70~75
宫颈癌	35~45	55~65
前列腺癌	5~15	55~60
鼻咽癌	20~25	45~50
膀胱癌	0~5	25~35
卵巢癌	15~20	50~60
视网膜母细胞瘤	30~40	80~85
睾丸精原细胞瘤	65~70	90~95
睾丸胚胎细胞瘤	20~25	55~70
扁桃体癌	25~30	40~50

突然升高达5左右,即10公分深度的组织剂量为体表组织剂量的5倍。5.7Gev 氟离子在10公分深的组织内相对剂量分布为体表组织的5倍。190Mev π 介子照射时,深达20~30公分的组织相对剂量为体表组织的2倍。

三、不同性质和能量的辐射的相对生物效应

为了进一步提高肿瘤的放疗,许多国家积极地开展了不同能量及不同性质的辐射生物学特点的研究。

负 π 介子:照射体外培养的哺乳动物细胞,在使细胞活存率为50%的剂量,其RBE为1.2~1.4,其剂量分布峰值区深度为5~10公分, OER为2.2~2.6。对小鼠一次全身大剂量照射RBE为1.1~1.2,分次照射(2~5次)则RBE略有提高,为1.2~1.4。负 π 介子用于肿瘤治疗是自1974年开始的,能量为40Mev。用它照射肿瘤不仅射线杀伤瘤细胞,并且它同时使组织内的氧变为 ^{16}O ,放出 γ 线,增加对肿瘤的杀伤作用。

质子及光电子:对小鼠的皮肤、空肠、尾椎、睾丸及纤维肉瘤,照射剂量在100~1600拉德范围内,RBE为1.15~1.20。在照射体外培养的细胞时其RBE略有增加。这可能是由于在体内受照区以外的正常组织含氧较受照区高,有利于受照后受损细胞的修复,故其RBE值较体外细胞的低。

其他:氟离子的RBE约为2,在剂量分布最大的一定深度的组织内OER值由浅表组织的2.0降到1.5。碳离子束RBE值自组织浅表部至一定组织深度的最大剂量分布区RBE值逐渐增加,OER约为2.0。直线加速器,使用不同离子可使不同深度的肿瘤获得最大剂量,而皮肤剂量分布仅为肿瘤内剂量的30%。同时,直线加速器使组织内的 O_2 变成 ^{16}O ,放出 γ 线,氮变成 ^{14}N ,放出 γ 、N及P。

用其他性质的高能粒子治疗肿瘤,无疑,大大提高肿瘤放疗效果,但是需要有昂贵的

设备,而且治疗费很高,一般尚不能普遍推广应用。

四、致敏剂的研究与使用

为了能在一般放疗条件下(X线机、 ^{60}Co γ 线治疗机)有效地提高肿瘤的放射治疗效果,而积极地开展了肿瘤敏化剂的研究以及采用各种方法提高肿瘤对放疗的敏感性。概括起来有以下几种措施:

1. 增加不可逆的肿瘤放射化学病变的产量,主要措施有:

(1)提供氧气,增加肿瘤内的氧分压;

(2)氧化氮盐类化合物,如给病人有机一氧化氮盐(Organic nitroxides)。大鼠脑内移植性星形细胞瘤,单纯一次中子头部照射900拉德,动物活存时间比对照组(活存15~20天)延长一倍,如果照后1天静脉注射氯乙基亚硝基脲(BCNU, 1, 3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) 10.4毫克/公斤体重,则比单纯照射的动物活存时间增加35%。体外培养的V79系细胞,加入BCNU,浓度为3.0微克/毫升,1小时后 ^{60}Co 10Mev电子束照射1150拉德或575拉德,间隔4小时,照射两次,第一次照后加入BCNU,则明显减低 D_{10} 值,使其 n 值减少一半,并严重抑制辐射对细胞亚致死性损伤的修复。

(3)灭滴灵(flagyl,甲硝唑,metronidazole), misonidazole (Ro-07-0582)及其衍化物。用灭滴灵6毫克分子,作用于蚕豆芽,X线照射,剂量在100~700拉德范围之间,由于加用灭滴灵使OER由2.8降到1.9。

(4)高LET粒子,除具有高RBE外,OER也低。如15Mev的中子,OER为1.6 α 粒子OER为1.0。一般KevX线OER为2.5,且高LET粒子所致之亚致死性细胞损伤很难修复。

2. 增加靶细胞DNA固有的敏感性

(1)卤化嘧啶类化物：如用溴尿嘧啶脱氧核苷(BUdR),碘尿嘧啶脱氧核苷(IUdR)及溴胞嘧啶脱氧核苷(BCdR)。由于这些嘧啶脱氧核苷与构成DNA的一些成分相似,易于掺入到DNA中来,使DNA对射线敏感,链易于断裂;

(2)用四氢尿嘧啶(tetrahydrouridine)增加BCdR的强化致敏作用;

(3)用重氮尿嘧啶(5-diazouracil)抑制脱卤化作用。

3. 抑制受损细胞的修复能力以及 与放射线协同作用,更有效的杀死肿瘤细胞。

(1)化学性抑制剂:如放线菌素D,阿的平(奎纳克林,quinacrine),吖啶黄(acriflavine),lucanthone,长春花碱(vinblastine),环磷酰胺(cyclophosphamide),氯乙基甲基环己基亚硝基脲(MeCCNU, 1-(2-chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea),二氯甲二乙胺(氮芥的一种, mustargen)等。

· 长春新碱:大鼠横纹肌肉瘤, X线局部照射10~20戈瑞之前或照后注射长春新碱,剂量1.5毫克/公斤体重,比单纯照射对肿瘤生长有更大的抑制和推迟作用。

二氯甲二乙胺:在V79系细胞体外培养,在用10Mev电子束照射前1小时加入二氯甲二乙胺,浓度为0.25微克/毫升,则明显降低 D_0 值。

(2)高LET粒子的照射:对亚致死性细胞损伤具有很难修复的效应。

(3)过热(hyperthermia):近十几年来在临床的肿瘤放疗中非常重视局部肿瘤的加热处理,是个有效的肿瘤敏化措施,它使抗辐射的肿瘤敏化,降低肿瘤细胞活存曲线与剂量关系的斜率及 D_0 值(缩小 D_0 的肩宽),选择性的提高肿瘤内处于细胞周期中S期细胞及缺氧细胞的辐射敏感性,减少或消除肿瘤内由于细胞处于细胞周期中不同时象的辐射敏感性的差别。特别是对于浅表性肿瘤,

如皮肤及淋巴系统恶性肿瘤,局部加热20~30分钟,再用电离辐射照射肿瘤,则疗效比单纯用放疗提高6倍。

加热,一般多用超声波发生器进行局部肿瘤组织加热,在距皮肤表面4公分以内加热的效果很好,局部温度可达42~45℃。组织对超声波能量的吸收与其频率有关,如500千赫左右的频率,深10~15公分的组织,超声波的能量分布集中,而频率为5兆赫则穿透性非常小,能量都消失在皮肤表面数毫米组织之内。

加热的组织在加热24小时内再进行第二次加热,则产生热耐受性,而间隔在72小时以上则热耐受性消失。

加热的副作用是很轻微的。部分病人可感到局部有些疼痛及少数病人有轻微的皮肤灼伤。但过热对肿瘤组织的损伤要比对正常组织大得多,有的实验用超声波直接加热于小鼠移植性肿瘤或猫、狗的自发性肿瘤而使肿瘤得到根除或明显的退化。利用过热对肿瘤的致敏作用,与放射治疗结合使用,大大提高了肿瘤的放疗效果。降低了放疗的剂量,减轻局部正常组织的放射损伤和全身性反应。如一次局部照射治愈肿瘤50%的剂量,在单纯照射组病人要照射5000拉德,加热到41℃,则剂量降到4000拉德,肿瘤加热在41℃以上时,则有效剂量急剧下降,如加热到42℃时,剂量降到1800拉德左右,加热到43℃时,则剂量降到1000拉德左右。

4. 最适宜的分隔照射剂量:为了最大限度地提高肿瘤的放疗效果,而又不过高的增加剂量,又要尽可能的减少局部正常组织的损伤和减轻全身放疗的反应,在放疗的方法上采取适当剂量的分隔多次照射,使处于不敏感的在第一次照射后残留活存下来的细胞尚有机会被以后的照射扫除干净。

(1)对于高 D_0 的肿瘤,放疗中要采取大剂量额少次分隔照射。如对移植给无毛小鼠(nude)的人黑色素细胞瘤,一次X线局部照射10戈瑞后可以观察到肿瘤细胞潜在性

致死损伤发生修复,而每天局部照射一次,剂量为2.5戈瑞,连续7天,照射完后再看不到肿瘤细胞潜在性致死性损伤的修复现象。

(2) 肿瘤的部分同步化:可用放射或药物引起核分裂相的同步化,如X线、 ^{60}Co γ 线照射,秋水仙碱、长春新碱等使肿瘤细胞同步化后再放疗,则可降低肿瘤细胞DNA合成,使细胞S期持续时间延长,阻断 G_2 期细胞,推迟细胞的核分裂。

此外,对体外培养的细胞可用离心方法使分离出同一时象的细胞群进行同步化的研究。如将小鼠纤维肉瘤细胞离心分离同步化细胞,给小鼠尾静脉注射50000个瘤细胞,20分钟后尾静脉注射4毫克/公斤体重的顺式二氯二胺铂Ⅰ(DDP, Cis-dichlorodiamine-platinumⅠ),13天后解剖观察肺肿瘤结节数,结果表明肿瘤细胞周期中各时象细胞都对DDP敏感,而以 G_1 期细胞最敏感(增加10倍)。也有的结果肿瘤细胞的核分裂相对射线最敏感,如小鼠移植性纤维肉瘤接种在腰部皮下,当肿瘤长到250米 3 大小时反复腹腔注射Ara-C(10毫克/公斤体重),最后再注射一次长春新碱(0.5毫克/公斤体重),则肿瘤中细胞核分裂指数由对照组的4%增加到30%,此时 ^{60}Co γ 线局部照射3000拉德则对肿瘤生长的抑制作用较对照组的明显,并明显地延长小鼠的活存时间。

(3) 肿瘤增殖的状态:肿瘤在指数性积极活跃的增殖状态时,比相对稳定状态时放射敏感性高。如小鼠乳腺癌在指数性增殖时期 $D_Q < 80$ 拉德,且肩峰宽度窄,而在相对稳定状态,则 $D_Q = 300$ 拉德。

五、放射性核素治疗肿瘤

^{32}P BUdR或 ^{125}I UdR注射给病人,由于这两个不同核素标记的化合物是DNA的前质,很容易结合到DNA中来,由于其核素的放射性在DNA内将DNA链打断,并由内照射而致瘤细胞死亡。特别是 ^{125}I 比 ^{131}I 或

^3H 在肿瘤治疗中有其更大的优越性, ^{125}I 有两次衰变,其中93%的能量进行内转换,即激发态能将K层电子打掉,而产生爆炸效应(Augereffect,俄歇效应),杀伤瘤细胞的能力大。如Kaplan在临床给一患左侧老年妇女舌根癌,左颈动脉注射 ^{32}P BUdR,同侧面部潮红,以后左半头部脱发,肿瘤治愈后该侧长出黑发,而与右半侧头部的老年性白发形成鲜明的对比。

^{64}Cu 争光霉素:争光霉素本身是个抗肿瘤药物,能抑制肿瘤细胞的生长。将它与重金属核素结合,形成络合物,则它将在肿瘤细胞中积累起来, ^{64}Cu 在衰变过程中引起肿瘤细胞内的俄歇效应(爆炸效应),大大加强争光霉素杀伤肿瘤细胞的作用。给艾氏腹水瘤小鼠注射 ^{64}Cu -争光霉素观察其对瘤细胞的致死效应,表明其致死效应主要是由于争光霉素作为 ^{64}Cu 重粒子的携带物而产生了细胞内的内照射效应。

^{125}I -MNDP(^{125}I -碘-甲萘二酚二磷酸钠盐(6- ^{125}I -menadiol Sodium diphosphate, 6- ^{125}I -MNDP)对晚期恶性肿瘤患者有明显的疗效,比 ^{131}I -或 ^3H -MNDP有更高的疗效(比活性为1.32毫居里/毫克),现在正在临床工作中试用。

六、几个具体的治疗方案

1. 成骨肉瘤的治疗方案

当天 动脉插管

第一天 动脉插管内输注BUdR(15毫克/公斤体重/天, $\times 48$ 小时)

第三天 肿瘤局部照射600拉德,然后动脉插管内输注生理盐水

上述程序反复循环 300~600拉德分隔多次照射,一次/2周,每次照前给BUdR脉冲注射48小时,总放射剂量 4200~4800拉德。

化疗:氮甲喋呤(MTX):100,200然后300毫克/公斤体重,静脉输注,持续4小时以上,一次/2周,接着300毫克/公斤体

重, 一次/3周。

解毒: 12毫克甲酰四氢叶酸(亚叶酸, leukovorin), 静脉注射, 在6小时, 然后6毫克静脉注射 一次/3小时 \times 23次。

2. 放疗加各种化合物的综合治疗

(1) 放射: 用 ^{60}Co γ线, 2次/周, 剂量300拉德;

(2) 化合物: 根据肿瘤类型的不同, 选择对该肿瘤化疗效果较好的药物, 如长春新碱(VCR), 5-氟尿嘧啶(5-FU), 环磷酰胺(CPA), 争光霉素(BLM)及Methotrexate, 一次/周, 在照射的当天给药。

第一疗程中(3周)病人接受1800拉德照射及3次化合物注射, 第二疗程与第一疗程相同, 如肿瘤仍未消失, 则开始用第三疗

程。在宫颈癌的治疗中疗效好, 皮肤放射性损伤很轻, 甚至在第三疗程后还可以再局部照射, 对造血组织的损伤, 大多数病人是能够忍受的。

3. 对正常组织的保护, 免受或减轻放射损伤

在放疗前用硫代磷酸盐、止血带等引起正常组织缺氧, 可减轻正常组织的放射损伤。

总之, 任何一种治疗措施都有一定的局限性, 肿瘤的放疗也不例外, 许多方面的工作有待进一步研究和改进。近些年来, 放射学家、物理学家为临床肿瘤的放射治疗提供了许多有益的设备。今后需要进一步解决肿瘤的放疗机制问题, 以便取得更大更好的疗效。

(第六届国际辐射研究大会中国代表团成员 高凤鸣整理)



放射卫生学

001 空气中钋的测定方法

本文介绍一种再现性相当好的测定空气中 ^{210}Po 的方法, 该法是将空气中 ^{210}Po 收集在气溶胶滤膜上, 滤膜经湿灰化后使 ^{210}Po 从盐酸溶液中电化学沉积在镍片上以及测量镍片的α放射性。

通过AFA-XA型(12.5厘米²) Petrianov滤膜抽吸3~5米³空气样品(速率0.5分米³·分·厘米⁻²)。滤膜放入100毫升烧杯, 加入0.5毫升浓硫酸和10毫升浓硝酸进行湿式灰化, 在低于120°C温度下(因钋的许多化合物在高温下挥发)使溶液蒸发到近干。冷却后加5毫升浓硝酸重复处理一次。加5毫升高氯酸并加热蒸发以使硝酸盐分解。最后分别用5毫升浓盐酸蒸发两次。加入25毫升0.5N盐酸, 加热至120°C直到残渣完全溶解, 溶液通过一张予先用0.5N盐酸润湿的粗孔滤纸过滤。另用75毫升0.5N盐酸淋洗烧杯和滤纸, 洗出液合并于主液中。加入100毫克抗坏血酸以消除高价铁干扰, 在恒温水浴中将烧杯中溶液加热到90°C, 将衬有镍片(φ30毫米, 厚0.4毫米)的有机玻璃支架浸入溶液, 用有机玻璃螺旋桨搅拌溶液, 加盖避免溶液溅失和蒸发,



电化学沉积时间约150分钟。

用带有闪烁探头的FT-VA-M-14定标器测量镍片的α活性, 本底0.03计数/分, 为使短寿命的 ^{214}Po 和 ^{218}Po 衰变掉, 测量要在镍片从溶液中取出至少一小时后再开始。用 ^{239}Pu 作标准源, 计数效率为49%。

用5个平行溶液(每个含 5×10^{-12} 居里 ^{210}Po)分析确定的 ^{210}Po 电化学沉积效率为94.8%, 标准差4.3%。全程化学产额90.7%, 标准差5.4%(7个样品)。

作者用α能谱法检验了取自高尘和高放射性大气实际样品的放射性同位素纯度, 样品按上述程序处理后, 用Si(Li)面垒探测器计数16小时, 正好在5.3百万电子伏处形成了 ^{210}Po 峰, 而未观察到其它α辐射体的峰。

方法的灵敏度(10小时计数, 本底为0.03计数/分, 计数效率49%)是 2×10^{-14} 居里 ^{210}Po , 检测极限为 10^{-17} 居里/升(吸取3米³空气), 该值远低于空气中 ^{210}Po 的最大允许浓度。

(Kostadinov K N 等: J Radioanal Chem 42 (2): 411~415, 1978 (英文) 黄星辉摘 姜会侠校)