

核子船舶修造厂工作者中辐射诱发的染色体畸变

受到低剂量电离辐射离体照射的人体外周血淋巴细胞的细胞遗传学研究表明,分析数百个细胞就可以检查出染色体损伤的显著水平。例如,发现未经照射的对照血细胞的双着丝点和环的畸变率是1/1000,离体照射30拉德X线后大约增加20倍,在0~50拉德范围内,畸变发生率呈线性增加,没有阈值水平迹象。在较高照射水平,剂量平方项的贡献变得更明显,因此在较高的剂量范围,这些畸变产额可近似于剂量的平方数。相反,离体血细胞受高线性能量转移辐射如0.7~0.9百万电子伏特裂变中子照射后,畸变率在一个宽的剂量范围内呈线性增加,这样的辐射比起X线更为有效,在整个剂量水平范围(低于几百拉德)每单位吸收剂量产生的畸变要少于每个细胞单个双着丝点畸变的平均数。

人体受电离辐射照射后的淋巴细胞染色体的研究同样也表明,整体受较低剂量的X线,γ线或快中子照射后畸变产额增多,而且,由于淋巴细胞染色体对离体和整体的辐射损伤有相同的敏感性,以及由于畸变率与离体辐射剂量与射线性质之间的密切关系,因此在全身受到事故性照射情况下,使用淋巴细胞染色体畸变率作为一种“生物学剂量计”已成为标准的实施。根据离体研究的外推法认为,5拉德(相当一个辐射工作者一年的最大容许剂量)急性X线照射将使双着丝点自发畸变率增加2或3倍。因此,这些体细胞的遗传学效应的“加倍剂量”是相当小的。然而很少有关于低剂量整体照射的可能效应的直接报道。对在联合王国(UK)一个原子能机构雇佣的职工进行的研究表明,那些职业性受低于最大容许照射水平的中子-γ混合辐射照射的工作人员,有双着丝点或环畸变的血液淋巴细胞明显超过相应的现场对照组。然而,可能是由于对照组资料不合适,接受相同总剂量的个体之间剂量累积模型因时间而异以及受检者人数太少或记录的细胞太少,因而定量的剂量-效应关系不明显。

分析的人群和方法

1968年给核动力潜艇换料和进行维修的一个机

构局部开工,这就提供了一个机会来研究在每年5雷姆的最大允许限度范围内受职业性照射的全体人员。因为新机构中多数工作人员从前未受过职业性照射,所以在他们成为“辐射工作者”之前采集血样作为自身对照底,以后随着剂量的累积再取连续的血样。现已对这群人进行了10年多的研究,并记录了197人的血液淋巴细胞的染色体畸变,大多数人都被采过几次血样。

工作者“预先分类”检查或进行年度医学检查时取5毫升肝素抗凝的静脉血,随即便在同一天进行培养。在整个研究过程中用本实验室标准化的血液培养和染色体制片技术,所有培养物在37℃培养48小时。标本用地衣红染色,每一个培养物由一名观察者在显微镜下直接计数100个具有45或45个以上着丝点的细胞的双着丝点、环、无着丝点断片,微小体、异常单着丝点、单着丝点增加或减少(非整倍体),着丝点异常分离的中等大小的染色体和染色单体型畸变,即使所有这些畸变都未必是照射的结果。将所有的血液样品作上暗码,观察记录时任何一个样品的受照射史也不能让细胞观察者知道。

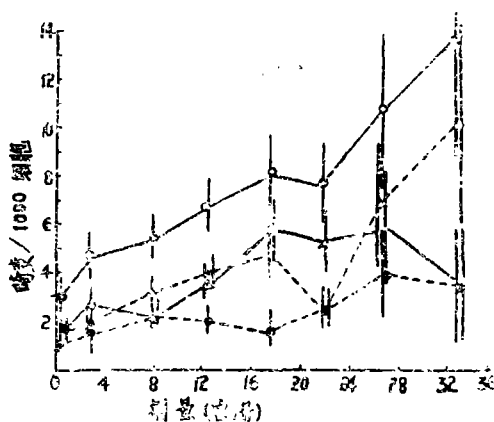


图1 累积剂量(雷姆)与双着丝点(Δ)、无着丝点断片(▲)、不稳定性畸变(○)和具异常着丝点畸变(●)细胞的平均畸变率(±s.e.m.)之间的关系。

根据胶片徽章得到的剂量估算(采用雷姆)是

由海军部辐射记录中心 (Admiralty Radiation Records Center) 和海军医学研究所 (Institute of Naval Medicine) 提供的。这些剂量估算的获得与受检者的血样无关, 有时是在染色体分析完成后得到的。放射源是核潜艇反应堆进行维修时放射的中子- γ 混合辐射, 但认为“几乎只有 γ 辐射”。

在10年期间所得到的资料按5雷姆的间隔把累积剂量分组, 其研究所得基本资料列于表1和图1。从图1看出, 似乎含有所有类型染色体结构畸变细胞的发生率确实与剂量相关。然而我们研究了人的各种变化证明, 当不知道照射的剂量时, 自发畸变率的增加是随年龄的增长而增加的。同样, 按照剂量累积过程的特性, 予料老一些的工作者和迟些时间得到的样品将不均衡地提供较高的剂量类型。剂量和年龄、剂量和培养年度以及和畸变率之间的正相关见图2。检查照射水平和畸变率之间的相关关系时, 考虑这两个因素的影响显然是必要的。为此, 用多次线性回归方法初步分析了资料, 假定第*i*次培养的畸变数 n_i 是柏松分布, 其平均值 μ_i 由下式求得:

$$\mu_i = N_i (a + bx_i + cy_i + dz_i)$$

式中 N_i = 第*i*次培养物中受检细胞数;

x_i = 第*i*次培养时供体接受的累积剂量; y_i = 培养时供体的年龄; z_i = 采样作第*i*次培养时的年度。我们承认柏松分布这一假定, 但注意到少量的畸变对于严密考查这种假定提供的资料是不足的。用增加似然的方法估算参数, 用标准的似然比率试验评价应存在的重要性。用这种方法发现每一种畸变类型仅有“最适线性模式”是有意义的 ($P \leq 0.05$)。含有剂量效应的“最适线性模式”的那些畸变以下述各项作进一步分析: (1) 用有 x_i^2 项的模式观察有意义的剂量次级效应是否存在; (2) 用增加了 $x_i y_i$ 项的模式观察是否会出现有意义的年龄-剂量的相关关系。

放疗病人和受高剂量事故性照射个体的研究已表明外周血淋巴细胞的不稳定性畸变率, 如双着丝

点、环和断片在受照射后数月或数年时间内减少。因此, 在采样前几天或几周受照射所诱发的可以检查出的不稳定性畸变率要比采样前一年或一年以上接受相同剂量照射的畸变率高。所以, 同样考虑用第三个模式的 $b_1 x_{1i} + b_2 x_{2i}$ 项代替最适线性模式的 $b x_i$ 项, 此处 x_{1i} = 整个第二年度开始以前先于培养日期所接受的累积剂量, $x_{2i} = x_i - x_{1i}$ = 第二年度以来接受的剂量。因此, 第三种方法的目的是证实所给定的畸变类型的发生率是否表现出近期接受的剂量 (x_{2i}) 要比早期接受的剂量 (x_{1i}) 有更密切的依赖关系; 假如真有一个剂量-效应因果关系, 那将是我们所希望的。

畸变发生率对剂量、年龄和照射时间的依赖关系

由于这些分析考虑到年龄分布和培养日期, 所以揭示出剂量对双着丝点畸变率、无着丝点断片和这些具有不稳定性畸变细胞 (Cu细胞) 的明显影响, 但对对称性重组细胞 (Cs细胞) 则无影响, 这些资料摘要列于表2。离体照射“模式”实验和整体“高剂量”研究已清楚地表明: 双着丝点 (土环)、无着丝点断片以及所有具有这种不稳定性畸变的细胞 (Cu细胞) 的畸变率对剂量有依赖关系, 而且这些畸变是辐射诱发的典型变化。检查对称性重组的困难在于相对于Cu细胞来说, Cs细胞发生率非常低, 而且Cs类型的细胞剂量依赖关系不显著。相反, 因为多数外周血淋巴细胞在受照射时处于 G_1 期, 所以在这种细胞中观察到的大多数染色单体型畸变不是辐射诱发的, 而且这些畸变和受照射后第一次有丝分裂的非整倍性发生率与剂量的依赖关系很小。同样, 染色单体异常分离的中等大小的染色体发生率与照射无关, 但对年龄和性别有明显的依赖关系, 这种情况在成年女性中明显存在并鉴定为X染色体。本文中, 发现非整倍体细胞, 染色单体畸变和着丝点异常分离的“X染色体”有明显的年龄-效应关系, 但没有剂量-效应关系, 因此, 这些结果正如所料。

上述分析认为, 在这些船舶修造厂工作者的血细胞中观察到的不对称性或不稳定性染色体畸变是他们受辐射照射的结果。详细分析这些畸变进一步揭示: (1) 没有可见的剂量次级效应——所有资料都与线性剂量反应一致; (2) 在所有类型中存在着年龄-剂量的正相关 (表3)。如早期的离体研究所指出, 随着年龄的增加, 辐射诱发的染色体损

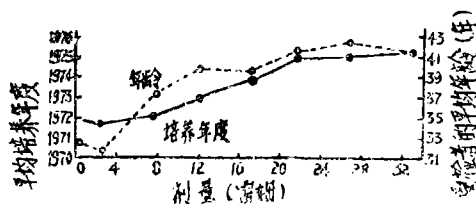


图2 累积剂量 (雷姆) 和培养年度
(●), 剂量和供血者年龄 (○) 之间的关系。

表 1 各照射组的染色体畸变率

剂量范围 (雷姆)	0.0~0.9	1.0~4.9	5.0~9.9	10.0~14.9	15.0~19.9	20.0~24.9	25.0~29.9	≥30.0	总 计
培养物数目*	87	85	91	91	36	29	11	6	436
个体数目*	80	80	71	68	29	22	9	6	197
受检细胞总数	8700	8500	9200	9075	3700	2900	1040	600	43715
平均年龄 (岁)	32.6	31.7	37.4	39.8	39.4	41.3	42.3	43.3	36.4
平均剂量 (雷姆)	0.2	2.5	7.7	12.2	17.4	21.8	26.7	32.9	8.7
平均培养日期	1971.9	1971.7	1972.1	1973.0	1973.8	1974.9	1975.0	1975.2	1972.6
单着丝点增加或缺少的 细胞(非整倍体)数	219	247	317	305	105	98	24	13	1328
异常着丝点细胞(Cs细胞)数	10	13	21	19	6	7	4	2	82
不稳定性畸变细胞(Cu细胞)数	26	40	50	62	30	22	11	8	249
无着丝点成分的数目	14	17	30	37	18	7	7	6	136
双着丝点的数目	14	23	21	32	21	15	15	2	134
环的数目	2	6	5	4	0	3	1	0	21
染色单体畸变数	156	200	199	224	73	63	30	21	966
异常的中等大小(X?)染色体	20	7	18	29	14	8	4	2	102

* 只有少数工人接受的剂量是每年5雷姆, 所以在一定的剂量组内, 每个人有一个以上的培养物。
大约有一半的个体作了两个或两个以上的培养物分析。

表 2 表明显著剂量依赖关系的畸变的多次回归分析结果

畸变类型	发生率/每 10^3 个细胞*	每个细胞增 加的发生率 \times 雷姆*	“总”剂量 $\cdot 10^4$	t	每个细胞增 加的发生率 \times 雷姆*	“早期”剂量 $\cdot 10^4$	t ₁	每个细胞增 加的发生率 \times 雷姆*	“近期”剂量 $\cdot 10^4$	t ₂
无着丝点成份	1.77(±0.42)	1.55(±0.38)	4.1***		1.20(±0.52)	2.3*		2.32(±0.91)	2.5*	
双着丝点	1.85(±0.35)	1.40(±0.38)	3.7***		1.01(±0.53)	1.9		2.32(±1.01)	2.3*	
无着丝点成份										
双着丝点和环 的结合	4.06(±0.61)	2.99(±0.56)	5.4***		2.39(±0.76)	3.1**		4.38(±1.40)	3.1**	

*: 在零剂量、平均年龄(36.4岁)和平均培养日期(1972.6)估计基线发生率。

•: 相当于本文中所描述模式的b、b₁和b₂系数。

•、**、***: 分别为0.05、0.01和0.001的显著性水平。

伤表现出更大的敏感性,对于双着丝点来说,这是有统计学意义的($p < 0.05$), (3)虽然 b_1 和 b_2 系数没有显著的差异,但是所有类型“近期”剂量的依赖关系比“早期”剂量的依赖关系都大(表2)。

这些发现的意义

对有严格监督的职业性照射其最大容许水平在每年5雷姆内的核子船舶修造厂工作人员的外周血白细胞染色体畸变的观察证实了剂量依赖关系显著增高,这就提出了许多问题。我们首先应该注意到随剂量而增加的双着丝点畸变率的估算(1.4×10^{-4} 双着丝点/细胞/雷姆)与我们从较早的资料所获得的估算相同,这些资料获自联合王国温斯克原子能协会(UKAEA Windscale)的受职业性照射的人群,虽然在温斯克研究中受检的细胞数不足以证实这种意义。关于这一点应该值得注意,因为每个人受检细胞数量不足,所以在接受与我们研究的人群相同照射水平的同一个体的连续培养中,未见剂量增加的效应。例如,在这些照射情况下,为了检查一个人受10雷姆照射的双着丝点发生率来估算效应,就必须检查大约10,000个细胞,这是一项艰巨的工作。

职业性照射之前或者受小于1雷姆的照射时,多数个体细胞的双着丝点畸变或无着丝点断片的产额大约是1/700个细胞,当剂量累积达20到30雷姆时,将近增高四倍。虽然观察到的增加并不大,但它直接表现出照射所引起的遗传损伤增加。观察到的双着丝点畸变常常使细胞致死,因为它产生了一部分游离断片。但是一些含有无着丝点断片的细胞

和具有象易位这样的对称性重组的细胞是可以见到的,部分这些细胞被检定为Cs细胞。Cs细胞不常出现,受到小于1雷姆照射的个体900个细胞中大约出现1个Cs细胞,累积剂量大于25雷姆的个体的Cs细胞约是它的3倍。虽然每一个这样的细胞大概会有某些类型的突变变化,而且在未经照射个体的血液淋巴细胞和骨髓细胞中有数千个这样的细胞,但是,还不清楚是否由于Cs细胞的出现而存在着体细胞的个体效应。所以我们的资料没有谈到可能的生物学影响,唯一证明了检查受低于国际上承认的最大允许剂量职业电离辐射照射的染色体水平上的生物学效应是可能的。

最近有关于在美国一个海军船舶修造厂和汉福特原子能企业中职业性受照射人员癌症特别是白血病和淋巴瘤的发生率可能会增高的传闻,然而,以某些议论为依据的资料和有关的分析都受到很严厉的批评。所以必须指出,我们所研究的受照射群体数量少,在10年期间仅受到很低的辐射照射,因此,不可能提供关于恶性疾病发生率的有用资料。10年中,被研究的197人有两名死亡,均死于心肌梗塞,并没有死于白血病或其他恶性疾病的记载。海军船舶修造厂所在地白血病死亡或与白血病有关的死亡报告的调查表明,1967~1977年中其白血病发生率与其他人群相比未见升高,而且船舶修造厂工作人员白血病死亡的数目也未见增加。所以我们再次强调,被研究的人群数量少,看来应在职业范围内监视更大受照射群体的死因,这个课题已由国家辐射防护局开始进行。

(Evans HJ等: Nature. 277 (5694): 531~534. 1979
(英文)陈 凡译 王知权 郭健民校)

原 子 能 和 遗 传

突变在生物进化的过程中起了重要作用,这一点是无可置疑的,然而大部分新生的突变对生物说来不妨看作是有利的。Wuller实验证明用X线可以人为地诱发突变,之后不久,观察并指出用此法诱发的果蝇突变的有害性,并证实新生突变对许多实验生物都具有危害性。但就哺乳动物的突变而言,务必要证实的是其有害性的分布是否果真和在果蝇体内所得到的情况一样。

总之,大部分新生的突变对生物有害,这一点是肯定的。

从使用许多实验生物所做的实验结果,迄今得知在辐射和突变之间,大约存在如下的关系:

1. 突变的发生是随机的,突变的发生率与受照剂量成比例地增加。
2. 辐射诱发的突变是可以累积的,并已知突变有以下特点, a、突变在基因传递过程中逐渐消亡,消亡有两种形式,一种