

# 小鼠放射性淋巴瘤与相关病毒

中国医学科学院放射医学研究所 官宜彬综述  
军事医学科学院 朱壬葆 审

在电离辐射对机体危害性的研究工作中, 辐射生物学家以前最关注的课题, 是辐射的遗传效应。近年来的研究资料表明, 在受到低于以前所公认的致癌剂量所照射的人群中, 女性乳腺癌和甲状腺肿瘤的发病率有所增加。所以, 研究工作重点已倾向于致癌效应方面。辐射诱发人体肿瘤的机制及病因的研究, 由于道义上的原因及实际工作中存在的困难, 进展缓慢。动物实验方面, 首先进行系统研究的是小鼠白血病及淋巴瘤。迄今, 研究最充分的是胸腺淋巴瘤, 并阐明病毒是某些实验动物放射性胸腺淋巴瘤型白血病的病因。在其它生物学领域中, 动物肿瘤的病毒病因, 也是当前最活跃的研究工作之一。本文仅将有关小鼠放射性淋巴瘤型白血病与相关病毒的研究概况, 作一简要的综述。

## 一、小鼠内源性白血病病毒MuLV

具有致癌特性的病毒, 广泛分布于动物界中, 当它们进入合适的宿主体内时则能致癌。动物体内的致癌性病毒, 一些是外源性获得的, 其它一些则可能是在生物进化过程中, 经遗传途径传播, 并以潜伏状态存在于动物细胞内的内源性病毒(endogenous virus)。RNA 致癌病毒可通过这种方式传播至下一代。

RNA 病毒被称为逆转录病毒或反向病毒(retrovirus), 是由于 RNA 病毒可通过逆转录酶的作用, 依照其RNA基因组编码DNA而启动感染。被编码的DNA整合入宿主基因组后, 以稳定的“前病毒(provirus)”状态存在, 于进化过程中, 通过生殖细胞传播

给子代。动物细胞中的逆转录病毒, 可分为A、B、C、D四种类型。几乎所有品系小鼠的染色体中, 都继承有为C型RNA病毒编码的基因, 这种小鼠可自然地或被诱发而释放C型RNA病毒<sup>(1)</sup>。最近发现, 小鼠内源性C型RNA病毒, 按其自然宿主范围的不同, 可进一步分为三种不同向性病毒: 其中一种病毒, 在它的来源宿主细胞中并不复制, 但却能够在他种动物细胞内增殖, 此种病毒称为异向性病毒(xenotropic virus)<sup>(2)</sup>; 另一种是定向性病毒(ecotropic virus), 它们仅感染同系小鼠细胞而不感染异种动物细胞, 因而又称为小鼠向性病毒(mouse-tropic virus); 还有一种病毒, 不但感染小鼠细胞, 而且也感染其它动物细胞, 称为两向性病毒(amphitropic virus)。定向性和异向性病毒, 又可进一步分为致癌性和非致癌性两个亚群。具有致癌性者, 很可能是C型病毒中的一个亚群体。

内源性C型RNA肿瘤病毒的致白血病及淋巴瘤作用, 研究最多的是白血病自然发病率高的AKR品系小鼠, 它们在6~18个月龄时有95%发病。Gross最先从此品系小鼠的白血病组织中分离出第一个小鼠C型RNA白血病病毒, 称为小鼠白血病病毒MuLV<sup>(3)</sup>。依照宿主范围的不同, 可将小鼠白血病病毒分为二种不同定向性的病毒: 一种优先选择在 $F_{v-1}^{nn}$ 基因型(即是在 $F_{v-1}$ 位点上有nn等位基因)小鼠(如C57、DBA/2、C3H/He、DBA/1, NIH/Swiss品系小鼠)的细胞中复制, 称为N-向性病毒。另一种定向性病毒则在 $F_{v-1}^{bb}$ 基因型小鼠(如A、C57BL/6、C57BL/10,

BALB/c, I等品系小鼠)的细胞中复制,称为B-向性病毒。C型RNA白血病毒病的致癌性,是由于引起原先就存在于宿主细胞基因组中的致癌基因的表达之故,还是后天获得的,尚需进行深入的研究<sup>[4]</sup>。

## 二、放射性白血病毒RadLV

RadLV是Kaplan等从C57BL/ka小鼠分离出来的第一个放射性小鼠白血病毒<sup>[6]</sup>。Kaplan于1943年在明尼苏达大学开始研究小鼠白血病的发病机制,当时是以电离辐射作为一种致突变原加以研究的。初步研究结果表明,低白血品系C57BL小鼠对X线诱发胸腺淋巴瘤型白血非常易感。并发现同样剂量分次照射的发病率比一次照射更高,此现象与辐射致突变作用与照射剂量呈线性剂量-反应关系,以及辐射致突变效应与分次照射及与剂量率大小无关的观点不相符合。这使他对辐射致白血机制的体细胞突变理论的信念发生了动摇,Gross发现第一个小鼠白血病毒的研究工作也启发了他。因此,Kaplan等考虑到在辐射诱发小鼠胸腺淋巴瘤中,是否病毒也可能起作用。经过一段时期的研究之后,他们认为这种低白血品系小鼠体内,可能隐藏着一种潜在的致白血病原体。后来,从病变组织中确实观察到典型的C型颗粒<sup>[8,7]</sup>。并发现,若将连续传代的动物病变组织,制成无细胞提取物注入新生小鼠胸腺内时,可大大增加电镜观察到病毒的机会<sup>[8]</sup>,从而进一步明确了病毒是放射性白血病的病原。因此,将这种从胸腺淋巴瘤中分离出来的病毒称为放射性白血病毒RadLV(Radiation Leukemia Virus)。RadLV接种于C57BL小鼠时,致白血活性最大,在BALB/c小鼠体内活性也很高,而且也能在其它 $F_{v-1}^{bb}$ 基因型小鼠体内表达。但是在NIH/Swiss( $F_{v-1}^{nn}$ 基因型)小鼠中复制却很少,因此,这一分离病毒是B-向性的。此分离病毒经其它品系小鼠整体连续传代,可改变其原来的宿主范围。例如,经SJL小鼠体内传代后,从诱发的胸腺

淋巴瘤中回收的RadLV,对其来源的宿主C57BL小鼠失去致瘤效应。到目前为止,证实RadLV在小鼠体内仅诱发淋巴细胞性白血病。最近<sup>[9]</sup>,有学者用免疫荧光技术阐明,在小鼠体内,此病毒嗜好在胸腺淋巴组织中生长,并诱发胸腺淋巴瘤型白血病。所以,RadLV是胸腺-向性的。

Lieberman和Declève等<sup>[10,11]</sup>最近报道,从C57BL/ka小鼠中进一步分离出生物学和血清学特性互不相同的几属C型RNA病毒。主要有两属:第一属是从X线诱发的胸腺淋巴瘤细胞中分离出来的RadLV,以及从胸腺淋巴瘤组织的离体培养物中分离出来的RadLV-LTC。第二属是从非肿瘤组织中含有的。第一属分离病毒的RadLV和RadLV-LTC在整体动物的胸腺内及离体的胸腺细胞培养物中均能复制,并能使胸腺细胞恶性转化。但在体外,它们不能在纤维母细胞中复制。如果将它在纤维母细胞中传代,则部份或全部地丧失引起胸腺细胞恶性转化的特性<sup>[14]</sup>。所以,它们的生物学特性是B-胸腺-向性致白血病性的(TL<sup>+</sup>)。将胸腺淋巴瘤的无细胞提取物接种于新生的C57BL/ka小鼠体内后,表现出虽然较低(仅有16%发生白血病),但却具有统计学意义的致瘤活性<sup>[6]</sup>。若连续在体内传代,则白血病发病率可迅速增加至100%。上述两种分离物都是病毒混合物,各含少量能在肺细胞中生长的异向性病毒,可被异向性病毒的抗体血清所抑制。此外,混合物中还含有另一种病毒颗粒,其血清学特性与所有被检测过的病毒不同。用抗定向性、异向性或两向性病毒的抗体血清都不能消除其致白血活性。这种病毒颗粒为TL颗粒,它是唯一能在体内感染并转化C57BL/ka小鼠胸腺细胞的内源性病毒属。为此,推测在TL颗粒的基因组中,必定存在着能引起小鼠胸腺细胞恶性转化所必需的核酸序列(Imf基因)。从非肿瘤组织中含有的第二属病毒,包括B-向性的BL/ka<sub>(B)</sub>、N-向性的BL/ka<sub>(N)</sub>以及异向性的BL/ka<sub>(X)</sub>等分离病毒。它们在整

体动物的胸腺内没有复制能力,除非与TL<sup>+</sup>颗粒联合作用,否则没有致白血病活性。根据它们都具有对离体培养的纤维母细胞的感染力、对中和抗体敏感以及用放射免疫竞争分析法检查的血清学特性,都说明了BL/ka<sub>(B)</sub>, BL/ka<sub>(N)</sub>和BL/ka<sub>(X)</sub>三者似乎是同源的。也可推想C57BL/ka小鼠的这三种病毒的基因组中,并不存在Imf基因。

RadLV-D也是一种RNA肿瘤病毒,它是1962年Duplan等用4次每次175拉德X线照射C57BL小鼠后,从所诱发的肿瘤组织无细胞提取物中分离得到的<sup>[12]</sup>。它所诱发的白血病类型与Kaplan等的RadLV所引起的白血病之间,不仅靶器官和靶细胞不同,而且生物学变数,如潜伏期、易感、年龄等都不一样。当接种于C57BL小鼠体内后,在一个月诱发的脾脏及淋巴结的淋巴网状细胞肉瘤。当注入白血病及淋巴瘤自然发病率极低的W/Fu纯系新生大鼠体内时,在6个月内诱生的也是淋巴肉瘤。将肿瘤组织的无细胞提取物接种回C57BL小鼠体内时,仍能引起网状细胞肉瘤<sup>[13]</sup>。RadLV-D在体外传代的细胞系细胞中,能产生C型颗粒,并能感染来源于C57BL小鼠的正常细胞。

### 三、放射性胸腺淋巴瘤的病原

各种品系小鼠在全身照射后,都可诱发胸腺淋巴瘤型白血病。从白血病前期患鼠胸腺及骨髓的无细胞提取物中,已分离出具有致白血病作用的病毒制备物RadLV。全身照射后,早期的不同时间所采集的组织样品提取物也具有致白血病活性<sup>[6,17]</sup>。将分离病毒RadLV注入易感品系的小鼠后,淋巴瘤的发病率与病毒稀释度呈反比。将病毒加热灭活或用脂溶剂处理后,可消除其致白血病活性<sup>[18,19]</sup>。将RadLV直接注入C57BL/ka小鼠胸腺的一叶,则此叶胸腺发生肿瘤,并且在接种后40~60天期间,大部份动物的肿瘤仍局限在这一叶<sup>[17]</sup>。以上事实都说明了全身照射所诱发的淋巴瘤型白血病病因可能与病毒有密切关系。

虽认为在脊椎动物诱发肿瘤的过程中,内源性C型RNA病毒起着决定性作用,但关于小鼠白血病病毒MuLV的感染力大小与白血病发病过程的关系还是有争议的<sup>[20]</sup>,而且也没有确实证据说明小鼠白血病病毒整个群体的生物学特性(致癌性或非致癌性)都一致。为阐明辐射或化学物质所诱发的白血病与小鼠体内的潜在性白血病病毒MuLV是否相关,Ihle<sup>[21]</sup>用4×175伦X线对4周龄的C57BL/6小鼠作全身照射。以<sup>3</sup>H-赖氨酸标记完整的AKR小鼠白血病病毒MuLV,应用敏感的放射免疫沉淀法,于照射后定期检查此种AKR型定向性病毒的表达在放射性小鼠白血病的诱生中是否起作用,结果表明并无关系。Declève等<sup>[22]</sup>应用血清学及生物化学方法对RadLV提取物进行分析,结果认为从分子水平上讲,RadLV中的胸腺向性致白血病性颗粒不同于N-向性、B-向性或异向性内源性病毒MuLV。因此,必须将RadLV看作是小鼠向性病毒的另一亚属。他们又用竞争分析法和RNA-DNA杂交法证明在大多数胸腺淋巴瘤组织中并没有定向性或异向性内源性病毒MuLV的表达。Liberman等<sup>[23]</sup>用免疫荧光法研究的结论也与此相同。上述资料说明内源性定向性MuLV可能不是放射性胸腺淋巴瘤的病原。

最近,Ihle<sup>[24~26]</sup>指出,虽然MuLV的表达与放射性白血病无关,但因所有C57BL/6小鼠都带有MuLV的基因组,所以不能排除此病毒基因组在小鼠体内部份表达或暂时表达的可能性。可是,他们还未能从血清学或生物化学鉴别出另一种致白血病病毒的存在,即不能明确地阐明放射性白血病的病原可能是何种病毒。

Yokoro等<sup>[27]</sup>用IcR/JCL小鼠,研究了内源性C型定向性病毒MuLV的感染力与辐射诱发白血病的关系。5周龄小鼠以5天的间隔进行全身分次照射,每次170伦,总剂量680伦。胸腺淋巴瘤的发病率为87.0%(潜伏期53~217天),对照组为3.0%(潜伏期565天)。

发病期间,定期以 XC 斑块分析法测定各组织中病毒感染力与白血病的关系,结果两者明显地不相符。因此推测:(1)具有致癌性的病毒,可能是属于 C 型病毒中的一个小亚群。而用目前的分析方法,不可能检测出它的存在;(2)靶细胞的恶性转化,可能并不需要相关病毒的特性完全表达出来;(3)在一些情况下出现病毒感染性的差别,可能是由于产生中和抗体之故;(4)辐射性白血病可能与病毒无关。

#### 四、辐射激活内源性病毒的可能机制

曾假设辐射诱发白血病的机制可通过下列几个途径:(1)内源性病毒的致癌基因被激活,同时产生或未产生感染性病毒;(2)辐射作用于细胞的基因复制机制,或作用于逆转录酶作用机制,从而促进前病毒的形成;(3)影响了造血组织的细胞动力学,使可被内源性或外源性病毒所转化的靶细胞数增加。或者提高细胞对病毒转化作用的易感性;(4)通过损伤机体的免疫力,扰乱体液调节作用,或影响其它自稳机制,从而抑制宿主对致癌作用的抗性。

X 线激活内源性白血病病毒的假设是 Kaplan 首先提出的<sup>(28)</sup>。他将低白血病品系 C57BL 正常小鼠的胸腺,移植入切除胸腺并经 X 线照射过的同系新生小鼠体内之后,观察到胸腺移植植物发生淋巴瘤。说明宿主体内潜藏着白血病病毒,它们被 X 线激活后,其致癌效应作用于未经照射的胸腺移植植物,使其发生淋巴瘤。这种辐射诱发的肿瘤组织提取物致白血病活性极低,一般难以在整体水平研究病毒的激活机制。有人发现,用 X 线处理离体的小鼠胚胎纤维母细胞,或来源于纤维母细胞的细胞系<sup>(29)</sup>,或者用卤化嘧啶的同类物(5-碘或 5-溴脱氧尿嘧啶核苷)处理细胞<sup>(30)</sup>,均可使 C 型病毒激活。利用类似模型可研究辐射激活病毒的机制。

有的学者<sup>(31)</sup>根据 AKR 小鼠细胞 DNA 或前病毒 DNA 所发生的二种类型的改变,

诱生内源性病毒的实验模型,提出了辐射和化学物质诱生内源性致瘤病毒的可能机制。第一种类型的改变是一种不可修复性损伤。像卤化嘧啶类掺入 DNA 中所引起的改变一样,它并不受细胞修复机制的影响。这种不可修复性损伤可导致稳定性前病毒状态的形成。这种前病毒状态依靠细胞分裂过程以完成病毒的表达。第二种类型的改变是一种可修复性损伤。辐射及嘧啶以外的其它化学物质引起的损伤属于这一类型。若这种损伤被修复,则病毒不能表达。在发生可修复性损伤的小鼠细胞中,不能检测出稳定性前病毒状态的存在。因此,可以想像病毒表达所依靠的细胞分裂过程,必须发生在 DNA 合成作用被修复之前。如果处于 S 期的同步化细胞培养物进行照射,以抑制 DNA 的修复作用,则可增加产生病毒的数量。

Sassman 等<sup>(32)</sup>提出,改变 DNA 结构导致病毒产生,其机制可能是病毒基因组在哺乳动物染色体中,本来是以某种被抑制的状态存在。DNA 改变则降低了抑制物分子的亲和力,结果病毒基因组解除抑制,而使病毒表达出来。

Emmanuel Heller<sup>(33)</sup>提出激活内源性逆转录病毒的新理论。认为细胞企图修复被损伤的细胞膜时,膜蛋白(此时则是一种带有病毒特性的蛋白颗粒)从合成部位转运到细胞膜上。即激活内源性逆转录病毒,可代表膜蛋白转运过程的一种病理状态。

#### 五、小结

(1)几乎所有品系小鼠的染色体中,都继承有为 RNA 肿瘤病毒编码的基因。这种小鼠可自然地或被诱发释放 C 型 RNA 致白血病病毒。第一个分离得到的小鼠内源性白血病病毒,是从白血病自然发病率高的 AKR 品系小鼠中获得的 MuLV。

(2)各品系小鼠经全身照射后,可诱发淋巴瘤型白血病。从病鼠肿瘤组织的无细胞提取物中,已分离出辐射性白血病病毒 RadLV。

当接种于易感小鼠后,能诱发同一类型疾病。说明辐射诱发的白血病可能与病毒病因有关。

(3)从血清学及生物化学的分析结果,表明小鼠内源性 MuLV 不是辐射性淋巴瘤的病原,但用现有方法还未能鉴定出另一属致白血病病毒的存在。

(4)有的学者认为,辐射性白血病的发病机制可能与内源性病毒被激活有关,但辐射激活病毒的机制至今仍未彻底阐明。

### 参 考 文 献

1. Tooze J, "The molecular biology of tumor viruses" Cold Spring Harbor Lab. Cold Spring Harbor, New York, 1973.
2. Levy JA, Science 182, 1151, 1973.
3. Gross L, Proc Soc Exp Biol Med 139, 27, 1951.
4. Yokoro K et al, In "Radiation-induced leukemogenesis and related viruses (Duplan J F ed.)" p. 133, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, 1977.
5. Lieberman M et al, Science 130, 387, 1959.
6. Dalton AJ et al, J Natl Cancer Inst 27, 747, 1961.
7. Dalton AJ et al, Federation Proc 21, 936, 1962.
8. Carhes WH et al, Federation Proc 25, 478, 1966.
9. Declève A et al, Nature 252, 79, 1974.
10. Lieberman M et al, in "Radiation-induced leukemogenesis and related viruses (Duplan J F ed.)" p.231, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, 1977.
11. Declève A et al, in "Radiation-induced leukemogenesis and relation viruses (Duplan J F ed.)" p. 247, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, 1977.
12. Latarjet R et al, Int J Rad Biol 5,339, 1962.
13. Guillemain B et al, in "Radiation-induced leukemogenesis and related viruses (Duplan J F ed.)" p.297, North-Holland publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, 1977.
14. Declève A et al, Proc Natl Acad Sci US 73, 585, 1976.
15. Kirschbaum A et al, J Lab Clin Med 32, 720, 1947.
16. Kaplan HS et al, J Natl Cancer Inst 9, 55, 1948.
17. Haran-Ghera N, Int J Cancer 1, 81, 1966.
18. Kaplan HS et al, Ser Haemat 7, 94, 1974.
19. Kaplan HS, Cancer Res 27, 1325, 1967.
20. Rowe WP et al, J Exp Med 135, 429, 1972.
21. Ihle JN et al, J Exp Med 138, 194, 1973.
22. Declève A et al, Proc Natl Acad Sci US 73, 4675, 1976.
23. Lieberman M et al, in "Biology of Radiation Carcinogenesis (Yuhas JM et al, ed.)" p.237, Raven Press, New York, 1976.
24. Ihle JN et al, in "Radiation-induced leukemogenesis and related viruses (Duplan J F ed.)" p.265, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, 1977.
25. Ihle JN et al, J Exp Med 144, 1391, 1976.
26. Ihle JN et al, J Exp Med 144, 1406, 1976.
27. Yokoro K et al, in "Radiation-induced Leukemogenesis and related viruses (Duplan J F ed.)" p.133, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, 1977.
28. Kaplan HS, Cancer Res 27, 1325, 1967.
29. Rowe WP et al, Virology 46, 866, 1971.
30. Lowy DR et al, Science 174, 155, 1971.
31. Raymond W Tennaut et al, in "Radiat-

- ion- induced Leukemogenesis and related Viruses (Duplan J Fed.)" p.179, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, 1977.
32. Sassman R et al, Proc Natl Acad Sci US 72, 1973, 1975.

33. Emmanuel Heller et al, in "Radiation-induced leukemogenesis and related viruses (Duplan J Fed.)" p.167, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, 1977.

## 放射性产物的致肿瘤作用

Василенко ИЯ, Вop Онкол 28(1):76~84, 1982 (俄文)

致癌效应在放射病理学上占有重要地位,如遗传效应一样,两者都是评价辐射危险度的依据。辐射致肿瘤作用与辐射种类和条件间的依赖关系是从实验研究中认识的。各种类型放射线,包括结合状态的放射性核素,都可诱发肿瘤,事实上所有的组织器官都可发生肿瘤。

放射性核素的一个特征是有强烈的致肿瘤作用。肿瘤的诱发率和产生的类型取决于进入机体的放射性物质的量、形式、进入的途径和节律、能量的吸收和分布特点、射线的种类和机体的生理状态。由于 $\alpha$ 粒子能量吸收的微观分布及其损伤后的修复困难等特点, $\alpha$ 射线的致肿瘤活性最强。常见的肿瘤诱发剂量,如 $^{239}\text{Pu}$ 诱发骨髓和肺的肿瘤需要10拉德。 $\beta$ 射线的致肿瘤效应较低。肿瘤最常发生在能蓄积放射性核素的组织器官以及与放射性核素蓄积部位直接相邻的那些组织。

能进入动物和人体的不单纯是放射性核素,还包括具有各种理化特性的放射性核素的混合物,特别是核裂变产物。有关核裂变产物的致肿瘤作用的文献不多。

核裂变产物成分中的放射性核素具有不同的趋向性、毒性和致肿瘤效应,其中包括:趋骨性放射性同位素( $^{90}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Sr}$ 、 $^{140}\text{Ba}$ 、 $^{45}\text{Ca}$ 、 $^{90}\text{Y}$ )可诱发骨髓肿瘤、垂体肿瘤、白血病;趋肝性放射性同位素( $^{144}\text{Ce}$ 、 $^{140}\text{La}$ 、 $^{147}\text{Pm}$ 等)可诱发广谱肿瘤(肝、骨髓、肾、胃肠、内分泌腺等肿瘤);均匀分布的同位素( $^{137}\text{Cs}$ 、 $^{95}\text{Nb}$ 、 $^{106}\text{Ru}$ )可使许多组织器官发生肿瘤(肺、皮肤、乳腺、胃肠道、性器官),还可诱发白血病;放射性碘( $^{131}\text{I}$ 、 $^{135}\text{I}$ )和其他放射性核素。

已报道的有关核裂变产物致肿瘤效应的临床材

料,仅限于对马绍尔群岛原子弹灾难者的观察,其他的实验研究不多。

动物受染大量放射性产物后,致肿瘤效应表现较早。例如,给狗注入短寿命核裂变产物(寿命为数小时~数天),剂量为动物体重25mCi/kg,使造成急性重度放射损伤,经过9~18个月尸解的动物发现有肺鳞状细胞癌、肾淋巴肉瘤同时伴有心肌转移。中度损伤(9mCi/kg)狗,经过14个月亦发现淋巴肉瘤。进入少量核裂变产物的狗(3mCi/kg),诱发肿瘤的时间推迟。例如,轻度损伤的3条狗(甲状腺、胃肠道和肝吸收剂量分别为10,000、1,000和100拉德),有2条发生肿瘤,其中1条于第4年发生甲状腺癌伴肺内多个转移和垂体前叶增生及大肠息肉,另一条为前列腺腺瘤。

临床上轻度放射损伤的狗(剂量0.3~0.03mCi/kg),只表现个别器官机能障碍。对8条狗进行肿瘤观察(甲状腺吸收剂量为1,000~2,000拉德,肠道为100~200拉德),有7条出现不同部位的肿瘤(88%),其中4条为恶性肿瘤。另有17条狗实验,甲状腺吸收剂量为100~200拉德,诱发肿瘤的有14条(82%),其中5条为恶性肿瘤,并主要发生在内分泌器官。例如患肿瘤的23条狗中,甲状腺肿瘤有11条(6条为恶性)、性器官肿瘤15条、垂体前叶肿瘤8条、肾上腺皮质肿瘤7条。18条雄性狗患前列腺肿瘤有18条,5条雌性狗中发生乳腺癌2条、胰腺癌1条。

通常发现,实验狗同时可发生数种肿瘤,个别动物同时可发生肿瘤达4~6种以上。例如,有一条8岁的狗于接受放射性物质后4年死亡(甲状腺吸收剂量为2,000拉德,胃肠道为200拉德),解剖发现有精原细胞瘤、前列腺乳头状腺癌、垂体嫌色细胞瘤、胃息肉和纤维肌瘤。另一条11.5岁的狗,于实验后8.5年