

- 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 α 粒子能量吸收的微观分布及其损伤后的修复困难等特点, α 射线的致肿瘤活性最强。常见的肿瘤诱发剂量,如 ^{239}Pu 诱发骨髓和肺的肿瘤需要10拉德。 β 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}Sr 、 ^{90}Sr 、 ^{140}Ba 、 ^{45}Ca 、 ^{90}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}Ce 、 ^{140}La 、 ^{147}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}Cs 、 ^{95}Nb 、 ^{106}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}I 、 ^{135}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条雄性狗患前列腺腺瘤有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

死亡(甲状腺受量为100拉德),发现有乳腺癌、甲状腺转移癌伴甲状旁腺受累、肾上腺皮质腺瘤、卵巢囊性变、垂体前叶腺瘤。又一条9岁狗,接受相同剂量的放射性产物,于第6年死亡,发现卵巢多个囊肿样腺瘤、肾上腺皮质腺瘤和垂体腺瘤样改变。

从组织学观察,甲状腺良性肿瘤为实质性和滤泡性结构的腺瘤;恶性肿瘤为未分化癌、滤泡性和乳头状腺癌;垂体前叶为嫌色细胞瘤;睾丸为精原细胞瘤;卵巢为腺瘤样囊肿。

接受寿命为10~40天核裂变产物的动物还诱发了其他的瘤谱。例如给大白鼠注入寿命10天的核裂变产物,经过30天(胃肠道的剂量为454拉德、骨骼剂量为1,200拉德),有4%的动物发生白血病、10%发生淋巴网状细胞增多症、2%发生骨肉瘤。而大白鼠的肠道、骨骼受到140、330拉德照射时,则不发生肿瘤。

给动物一次注入寿命25天的核裂变产物(累积量肠道为375拉德、骨骼为400拉德),结果动物白血病发生率为2%、淋巴网状细胞肉瘤为4%、骨肉瘤为2%。当大白鼠肠道和骨骼的吸收剂量为45拉德时,则未发生肿瘤。应当指出,获得寿命20天的核裂变产物的狗,除了发生结缔组织的肿瘤外,还发生内分泌器官和肝的肿瘤。

给大白鼠注入寿命40天的核裂变产物经过30天(吸收剂量胃肠为250拉德、骨骼为1,200拉德),结果动物发生白血病、淋巴网状细胞肉瘤和骨肉瘤(分别为2%、4%、2%)。当吸收剂量肠道为85拉德、骨骼为75拉德时,则未发生肿瘤。

大白鼠接受放射性产物后,白血病的诱发期为260~320天、淋巴网状细胞肉瘤为274~360天、骨肉瘤为375~550天。

长寿命产物(数月)具有较强的致肉瘤活性,这一活性主要是由放射性铯和稀土元素引起的。当大白鼠静注核裂变产物,剂量0.5mCi/kg时,有60%的大白鼠发生骨肉瘤,而经胃灌注,即使采用5mCi/kg的剂量,骨肉瘤发生也很少。给狗吸入产物5分钟(浓度为1.46~2.18 μ Ci/L),6年后该动物发生了下颌骨肿瘤和脊柱骨肉瘤。

评价实验研究的材料时,应考虑动物较常见的各种自发性肿瘤。如苏联学者报道的材料,狗的自发性肿瘤发生率达10%,其中乳腺肿瘤占31.5%、皮肤肿瘤占20.4%、骨骼肿瘤占11.1%、性器官肿瘤占13%、其它器官肿瘤占24%。作者观察对照组动物(22条狗,雌性18条、雄性4条),同样发现有肿瘤。他们从年龄10~16岁的狗中发 现6条(27%)患肿瘤,

其中仅一条狗患恶性肿瘤(甲状腺癌和精原细胞瘤),另5条为良性肿瘤,病变限于内分泌器官(甲状腺腺瘤2条、肾上腺皮质腺瘤3条、卵巢囊性腺瘤样变2条)。

上述实验研究材料与美国学者报道的一致。众所周知,1954年在马绍尔群岛核爆炸时遭受放射性产物危害者,在开始未显出特殊变化(当时受 γ 射线外照射剂量约175伦琴、甲状腺的累积剂量约1,400拉德),但经过9年,一位12岁女孩出现甲状腺结节状肿物,以后发现16例良性肿瘤、3例恶性肿瘤。第一例癌患者是41岁的女病人,于核爆炸后11年发现的,其余2例亦均为女性,年龄分别为36岁、21岁,他们受照射时分别为21岁和6岁。对部分良性肿瘤病人作了切除手术,切取的肿瘤在组织学上与地方性甲状腺肿十分相似。但须指出,在该地区平时很少发现地方性缺碘性甲状腺肿病人。为了预防,从1965年开始进行了大规模内分泌治疗,但治疗的临床意义不大。

因此,核裂变产物具有强烈的致肿瘤效应,诱发的瘤谱甚广,主要取决于剂量和产物的寿命。动物的肿瘤发生较早,与自发性肿瘤比较,放射性产物引起的肿瘤大多数是恶性的。

体细胞的遗传学改变是电离辐射致肿瘤效应的基础。显然,这类细胞对内、外环境的各种不良因素的刺激是极敏感的,特别是内分泌机能障碍有重要意义。机体免疫防护机能降低是辐射致肿瘤作用的条件之一。当然,组织肿瘤性变异不仅遗传学改变,而且机体的生理状态改变所引起的组织“准变状态”时均可发生。保持有丝分裂活性是必需条件。肿瘤常常发生于自发性肿瘤产生倾向大的器官。寿命为数小时~数天的核裂变产物进入机体时,致肿瘤效应主要反映在内分泌器官。诱发肿瘤需要有适中的吸收剂量,按内分泌器官的肿瘤发生率高低可排列为,甲状腺、垂体、肾上腺、甲状旁腺、胰腺,性器官和乳腺肿瘤也较常见,其它器官发生肿瘤罕见。正如前述,这类肿瘤的特点是多中心性,个别动物同时可发生肿瘤达4~6种之多。

无论是射线对细胞遗传和细胞其它结构的直接作用,或射线对多种内分泌器官改变所致的间接作用,在肿瘤发生机制中均具有一定意义。内分泌器官和性腺肿瘤产生的特征是阈剂量水平低,这类器官的致肿瘤有效剂量比一般的可降低10~100倍。电离辐射作用是诱发肿瘤的始一环,而甲状腺受放射性碘作用所致的辐射损伤是诱发机制。

短寿命核裂变产物中大部分活性是放射性碘(¹³¹I)

^{131}I)。例如,在 ^{235}U 裂变产物中寿命为1小时和1天的产物活性分别为8%和18%,同时应该考虑到进入体内的放射性碘衰变时所产生的“内源性”放射性碘(部分活性由放射性碘形成,且放射性碘很易吸收)。

碘具有很强的趋器官特性,甲状腺的浓集系数为 $n \cdot 10^4$ (与血浆比)。因此,含碘裂变产物进入机体时,甲状腺可受到强烈的放射作用,此时,甲状腺内的吸收剂量比其它组织器官高几个数量级。例如接受寿命为36小时的产物的狗,甲状腺、肠、肝和骨骼内的吸收剂量依次为1000:100:10:1。由于甲状旁腺的特殊解剖位置关系,它也可受到蓄积在甲状腺内放射性碘的强烈照射。

由于放射作用可引起腺体功能障碍,其损害程度取决于蓄积剂量大小。狗甲状腺受10,000拉德左右照射,短期内就出现严重功能紊乱。对后期死亡的动物进行解剖,发现腺体实质被粗大的纤维结缔组织和钙盐所代替,仅在器官的边缘部保留小区域的甲状腺组织。吸收剂量100~1000拉德可导致甲状腺机能增高,但若干年后,甲状腺功能显著降低。

甲状腺在代谢过程中的作用是众所周知的,甲状腺功能无论是增强或降低,均为代谢障碍的象征,甲状腺功能不全所致的甲状腺素分泌减少或体内对甲状腺素的需要增多,都可导致垂体-下丘脑系统的强烈刺激。当然垂体-下丘脑系统的功能增强,亦影响到其它内分泌器官的机能状态,此系统的长期功能增高可导致发生该器官的良性肿瘤,而进一步可发展为恶性肿瘤。应该指出,内分泌素浓度长期增高本身也是诱发肿瘤的因素之一,因为内分泌素的生理功能是刺激细胞增生。所以某些激素(促垂体素、固醇类激素)过多具有致癌作用。激素的生物合成障碍,相互影响由增生和肥大发展为腺瘤,进一步发展到唯一的病理过程阶段——恶性肿瘤。

在短寿命核裂变产物的致肿瘤作用中,主要环节是放射性碘引起甲状腺的放射损伤。为阐明这一事实,作者给大白鼠注入 ^{131}I 或放射性碘的混合物,使甲状腺的吸收剂量范围为50~5,000拉德,引起甲状腺的吸碘功能稳定性增强,甲状腺上皮弥漫性和区域性增生,并向肿瘤生长过渡。经过14个月处死实验组大鼠(吸碘剂量为50~60拉德),有17~27%的动物出现了甲状腺小腺瘤,而对照组动物的腺瘤发生率为9%。甲状腺吸收剂量达5,000拉德的一组动物,甲状腺肿瘤的发生率达94%,且其中有一半为恶性肿瘤。随着吸收剂量的再增高,则甲状腺肿瘤发生率反

而降低,当吸收剂量提高到150,000拉德时,甲状腺肿瘤则不发生。实验动物除甲状腺肿瘤外,还发现有垂体肿瘤、甲状旁腺瘤、前列腺和胰腺肿瘤(胰岛瘤)以及其它一些肿瘤——淋巴瘤、骨肉瘤、淋巴性白血病等。

采用大量短寿命核裂变产物使动物造成重度放射损伤,此种情况动物内分泌器官不发生肿瘤,由于肿瘤形成需要一个较长的潜伏期,而急性损伤幸存的狗,在近年内都死亡,动物均死于其它部位肿瘤(肺癌、淋巴肉瘤)以及各种感染并发症。

寿命为数十天至数月的放射性产物包含其它同位素成分,这类产物的活性主要由趋骨性和趋肝性放射性核素所决定。摄入这类产物的动物可发生白血病、淋巴网状细胞类肿瘤和骨肉瘤。可以推测,放射性核素辐射的直接作用在肿瘤发生机制中具有决定性意义。而诱发肿瘤需要的吸收剂量范围为数百至1,000拉德。但是,对肠道来说,这样的照射就诱发肿瘤而言剂量是微不足道的,因诱发胃肠肿瘤的有效剂量是数千拉德。

一般认为,免疫功能是一个抗肿瘤因子,因此,免疫状态是辐射致肿瘤效应的一个重要条件。动物受核裂变产物损伤,无论在急性期或在远期均可表现免疫反应性破坏,可发生自体免疫过程,而自身抗体是能与对抗那些器官日后发生肿瘤的,并且内分泌障碍与免疫状态是紧密相关的。

与放射有关的代谢过程破坏、肝和内分泌腺的功能紊乱以及内分泌器官的自发性肿瘤倾向等在致肿瘤作用中都有重要意义。甲状腺功能正常化使肿瘤发生率降低。因此,为预防肿瘤发生,或防止良性肿瘤向恶性转化,对马绍尔群岛蒙难者进行了积极的内分泌治疗,很多病例进行了甲状腺腺瘤切除,据学者认为这种治疗是有益的。

其它致肿瘤因素,例如化学致癌物,能增强核裂变产物的致癌效应。甲状腺受 ^{131}I 照射以后的动物给缺碘饮食,则使肿瘤的发生率升高。

关于放射作用后肿瘤发生的潜伏期问题十分复杂。大鼠和狗的内分泌器官肿瘤发生的潜伏期分别为1~1.5年和4~8年。绵羊受放射性碘损伤后4~8年可发生甲状腺肿瘤。因此,肿瘤发生的潜伏期相当于动物寿命的三分之一。同样,潜伏期长短与放射性损伤时恢复过程的总代谢速度有关,这些规律有助于预测人体受短寿命核裂变产物损伤时肿瘤发生的潜伏期。成人诱发肿瘤的潜伏期估计为25年,而儿童大约为10年。儿童肿瘤发生的潜伏期较短,其原因可能与儿童

生长发育时期代谢旺盛有关。马绍尔群岛蒙难儿童,肿瘤发生的时间为9~11年,因治疗而接受放射性作用后,肿瘤发生的潜伏期平均为20.3年,一般定为25年。

为了保护甲状腺,采用各种甲状腺稳定剂以阻断放射性碘进入甲状腺,以降低甲状腺的吸收剂量。为保证较好的防护效果,建议普遍采用稳定性碘制剂,并要求稳定性碘制剂于放射性碘进入之前或进入后不久使用。短寿命核裂变产物的毒性在很大程度上决定于放射性碘。因此,放射性碘在肿瘤发生中起一定作用。无论是放射性产物的急性损伤,或对远期的致癌效应,采用药物甲状腺保护均有一定价值。评价药物保护效果的条件是该裂变产物放射性碘的活性必须是由短寿命同位素 ^{131}I ~ ^{135}I 构成,其半衰期属于小时级,甲状腺的吸收剂量亦主要是这类同位素的贡献。

根据甲状腺的吸碘功能及甲状腺的坏死和萎缩程度、致肿瘤作用等指标比较, ^{131}I ~ ^{135}I 的效应比 ^{131}I 高10~25倍。

^{131}I ~ ^{135}I 的高生物效应可能与甲状腺结构内吸收能量的微量分布特点有关。 ^{131}I 属软 β 射线($E=0.2\text{ MeV}$),在很大程度上由滤泡内的胶质吸收。而 ^{132}I ~ ^{135}I 属较硬 β 射线($E=0.46\sim0.65\text{ MeV}$)它的剂量分布于甲状腺实质、血管和神经结构内,这样的剂量分布差别是有重要意义的。比较证明,防护系数愈低,则半衰期愈短。例如,进入放射性碘前1小时给碘化钾时,甲状腺对 ^{131}I 的吸收量可降低26倍。 ^{131}I 、 ^{132}I 、 ^{134}I 、 ^{135}I 的防护系数相应为2.7、8.4、1.6和5.0。

(金性江节译 王贻琮校 刘 及申)

反应堆核燃料溶液的采样和分析

Smith DH等; Anal Chem 54(7): 827A~832A, 1982(英文)

为了防止核扩散,国际原子能机构(IAEA)提出了核材料防护措施的国际方案。与此方案有关的科学家负有计算核工厂所使用的和生成的放射性物质的平衡的责任。为此,需要对铀和钚进行监测,因为它们可用于制造核武器。由于在一些国家出现了增殖反应堆,专门的加工厂可以从增殖反应堆燃耗过的核燃料中回收精炼的铀和钚。防护措施方案的确立更显得有必要了。

燃耗过的反应堆核燃料溶液的采样,是防护方案中最难的问题之一。这些溶液具有很高的活性,除了剩余的核燃料和在核增殖过程中产生的钚之外,还含有许多长半衰期和短半衰期的裂变产物。在国际防护方案中为分析这些溶液,按照常规技术,需要把大量样品送往维也纳的国际原子能机构,这不仅费用大,而且分离元素很费时。因为对钚必需采取屏蔽防护,这样包装材料的重量远远超过了样品的重量,运送这类样品非常困难。由于近来对运送这类物质的数量加以限制,这就需要科学工作者提供所需样品量减至最少的分析方法。

为此,我们实验室最近研究了利用阴离子交换树脂珠的一种新的采样技术。这种微量采样技术有三方面的优点。第一,吸附的量非常少(每种元素1~3ng),使运送不再成为问题。第二,在适当条件下铀和钚被

吸附到树脂珠上,因而可与裂变产物和大多数其他锕系元素分离。第三,每粒树脂珠均可作为方便的载体以把样品送到最终用质谱法分析的丝极上。

一、采样

从溶解器中取出已知量燃耗过的核燃料溶液,调节成8M HNO_3 溶液。取足够量溶液分成两份,使每粒树脂珠能有大约1 μg 的铀。往一份溶液中加入已知量的高纯度示踪同位素,所用的示踪同位素是纯度>98%的 ^{233}U 和 ^{244}Pu 。使样品和示踪同位素达到平衡,这是用同位素稀释技术进行任何定量测定所必要的决定性的化学步骤。铀的平衡只需要把样品和示踪同位素溶液彻底混匀即可建立。但对钚而言,由于它的氧化态多种多样和有形成聚合物及络合物的倾向,因而需要特别注意。Marsh等比较过各种平衡方法的效果,发现用 Fe(II) 和氨基磺酸还原,继之用 NaNO_2 氧化,可以得到最一致的结果。知道了示踪同位素、未加入示踪同位素的样品以及示踪同位素和样品混合液的同位素组成,便可计算出溶液中铀或钚的含量。

把一千粒树脂珠放入每份溶液,每粒直径为100~200 μm 的树脂珠提供质谱仪的一份样品。1000粒树脂珠提供的样品总共约含1mg铀,相当于某些其他分析方法所需的样品量。因此,采用这种技术,污染的危