

小剂量和低剂量率电离辐射对细胞膜的损伤效应

上海第二军医大学郭喜给综述

朱士葆* 麦智广**审

电离辐射对机体的效应是细胞损伤综合的表现,而其损伤机理至今尚未完全阐明。已知细胞中具有多种辐射敏感物质如DNA(脱氧核糖核酸)、DNAp(脱氧核糖核蛋白)、mRNA(信使核糖核酸)以及某些含SH基的重要生物分子和生物膜等在辐射损伤机理中起重要的作用。生物膜的研究,近十余年来随着膜生物学的进展,方受到较大的重视。现认识到膜的改变在电离辐射损伤过程中具有极重要的作用^[1,2]。Alper把细胞的辐射效应分为N型(DNA)损伤和O型(膜)损伤两类,指出这两种损伤在辐射效应过程中总是伴随发生的^[3,4]。但目前还难予设计分别评定它们各自损伤起多大作用的实验^[5]。Konings最近报道小剂量和低剂量率X线引起的牛血淋巴细胞死亡,推测可能是因其质膜受损所致^[6]。

对小剂量和低剂量率电离辐射的损伤效应的研究,随着原子能工业的迅猛发展和放射性核素在工农业、医疗卫生事业和科学研究中的日益广泛应用,以及核战争所可能出现的放射性污染的危害,越来越予以较大的重视。目前报导有关这方面的资料主要是受照人群的医学随访观察,其次为某些动物的实验研究。其中关于细胞膜的辐射效应尤其是在小剂量和低剂量率下的效应研究尚较少,而且所得结果及评价不甚一致。这可能是与小剂量辐射的生物效应具有反应精细轻微、变化缓慢、易受辐射以外其它因素的影响等特点有关^[7,8]。

目前国际上对小剂量的定义及其剂量范围尚未作出统一的规定,所报道的资料大多是用100伦或200伦等较大的剂量^[8~10]。本文拟按我国的见解把100伦以下的照射作为小剂量范围,搜集近几年来报道的部分资料,就其对

细胞膜组成成分的损伤和对质膜生理功能的影响,以及低剂量率膜辐射效应的特点作一扼要的介绍,为认识小剂量和低剂量率辐射效应的生物学意义提供参考。

一、对质膜组成成分的损伤

质膜同其它生物膜如核膜和各种细胞器的膜一样,其基本结构是由磷脂双分子层和蛋白质或其复合物按二维排列,成为相互交替的流动镶嵌体。脂类和蛋白质是膜的主要组成成分,其比例随生物膜的种类而不同,通常是1:1。在哺乳动物细胞,还含有少量的糖类以及微量的核酸等。就一般细胞而言,脂类约占化学组成总量的50%,蛋白质占40%,糖类占2~10%^[11]。

细胞膜是一个“密集”的脂蛋白聚集体,很容易受到射线的直接“击中”或经水射解的自由基的剧烈作用而起改变。可以推测稀疏的小剂量电离辐射就能引起质膜组成成分的损伤。有人^[12]用X线照射红细胞悬液,在剂量为100拉德时,质膜上的脂质双层结构就出现了破坏。Wallach对辐射敏感物质提出了“弱键”(Weak links)假设^[1,13],认为这些物质分子含有一些“易断裂”的键簇(“fragile” bondclusters),其中至少含有一个双硫键和几个分子内的氢键。质膜内含有大量的蛋白质体,除含有可被射线射解的肽键外,还含有大量的-SH和-S-S-键。图1表示了质膜的某些可能的辐射效应。

* 军事医学科学院 ** 上海第二军医大学

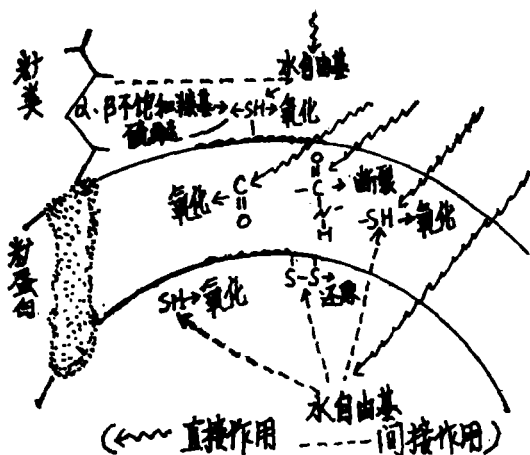
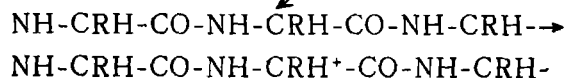
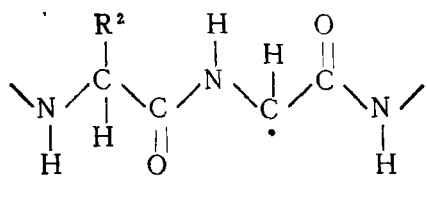
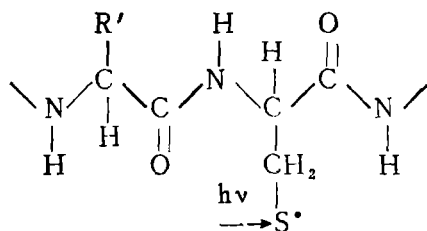


图1 射线对质膜组成成分效应的示意图

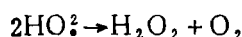
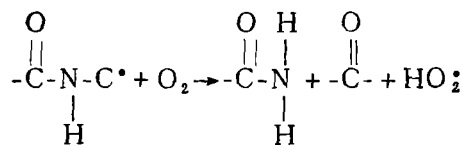
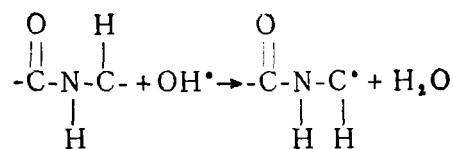
(一) 对蛋白质的作用 (2, 13)

膜蛋白质在射线的作用下可发生射解或肽键电离, 如

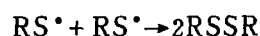
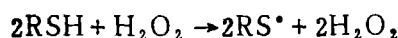
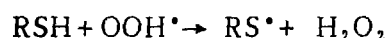
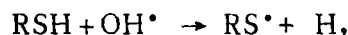
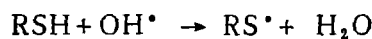


还可通过含氧的水射解产生的各种自由基如 OH^\bullet 、 HO_2^\bullet 、 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 等, 使蛋白质中的肽键断裂, 巯基氧化和二硫键还原, 从而发生构象改变。

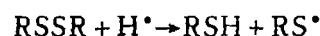
1. 肽键断裂



2. 巯基氧化

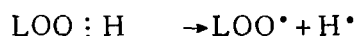
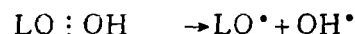
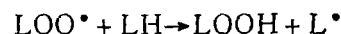
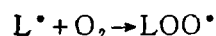
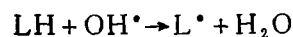


3. 二硫键的还原



(二) 对脂质的氧化 (14~16)

脂质的不饱和键 ($-\text{C}=\text{C}-$) 可直接被射线或由水射解的自由基氧化, 尤其是不饱和磷脂的氧化。其氧化产物称脂过氧化物, 它能自发地或在无机铁离子和铁蛋白的催化下发生均裂反应, 生成另外的自由基碎片, 更进一步引发脂质氧化, 不断地造成膜脂的破坏。以 LH 表示脂质, 其代表反应式如下:



脂质过氧化作用与其饱和度有关, 不饱和度越大, 脂过氧化速率则越高。脂过氧化物分解的产物如丙二醛等, 可引起膜蛋白质和酶的聚合, 交联或其多肽键和单个氨基酸的化学改变, 使膜结构发生实质性紊乱。Grzelinska 等在研究牛红细胞膜的脂过氧化时, 发现在 C_{12} 深度的膜脂的有序度 (degree of order of membrane lipids) 降低和膜蛋白发生构

型转变, 并提出脂过氧化作用对膜结构损伤的机理(图2)和解释了脂过氧化时磷脂双分子层硬度增加的原因。

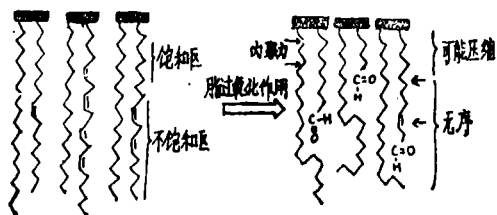
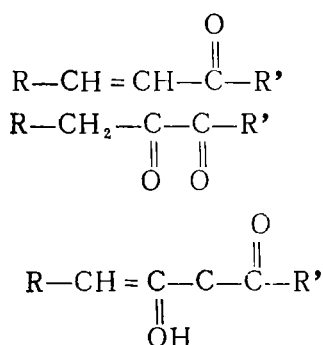


图2 脂过氧化作用对膜结构的可能影响

(三) 对糖的射解^[2,13]

各类糖受到射线的作用后, 可产生对细胞很毒的 α 、 β 不饱和羰基型化合物:



这些不饱和羰基与膜表面的-SH基有高度的反应性, 可结合形成硫醚。

二、对质膜生理功能的影响

细胞膜在细胞的生理活动中具有非常重要的作用。如物质运输、代谢调控、细胞识别、免疫、癌变、激素和药物作用等都与质膜紧密相关。小剂量电离辐射能够引起其功能改变, 甚至导致细胞死亡^[8,17,18]。现将其归纳如下:

(一) 物质运输障碍

这种障碍主要与下述因素的改变有关:

1. 膜表面电荷的改变

正常的细胞膜通常带有净负电荷, 在较小剂量电离辐射的作用下即可引起其表面电荷的

改变^[6]。Sato等以50伦X线照射小鼠乳腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤和腹水癌细胞, 测得其表面电荷下降60%^[19]。Köteles认为这种表面电荷的改变, 是一种超分子结构受到扰乱的结果, 而不是化学成分的任何丧失或改变。在多数情况下, 其改变是暂时性的, 但它能影响某些物质在质膜上的吸附, 因而影响其摄取。如锕类,²³⁹钷那样的超铀元素或镧系元素主要结合在糖蛋白上, 膜表面电荷的改变则影响它们在膜上的掺入和积累。

2. 膜酶活性的改变

某些结合在膜中的酶系, 受小剂量电离辐射照射后可发生活性改变。如腺苷酸环化酶对辐射的反应就很敏感, 有人用离体胎鼠肝的膜做实验, 在50伦照射后一小时, 其活性可增加20%以上^[6]。但也有报道其活性随照射剂量增加而减少^[20]。胸腺淋巴样细胞的环腺酸磷酸二酯酶, 在照后一小时受到刺激, 随后则急剧下降。其它一些酶如碱性磷酸酶、三磷酸腺苷酶等都会受到辐射的影响^[6]。上述这些酶活性的改变, 将明显地使细胞的物质代谢发生障碍。在各类细胞内的生理活动, 一般都要受质膜上的腺苷酸环化酶和鸟苷酸环化酶这两类酶的受体的调节。若腺苷酸环化酶被激活了, 就使腺苷三磷酸(ATP)变成环腺苷酸(cAMP)。随后cAMP本身又成为化学信号, 与无活性的蛋白激酶结合, 使其构象发生变化, 变为有活性的蛋白激酶, 这样连锁反应, 最后使肝细胞内贮存的糖元分解为葡萄糖。有人认为腺苷酸环化酶与鸟苷酸环化酶是互变酶, 由它们调节着细胞的物质代谢过程^[11]。

3. 膜通透性改变

受照细胞膜的通透性常常发生改变, 使质膜两边失去维持其正常的 Na^+ 和 K^+ 的梯度, 出现 Na^+ 在细胞内蓄积和 K^+ 从细胞内外流的现象。Myers^[21]指出这种效应是同辐射剂量呈直线关系的, 它可能是因细胞膜增强了离子的被动转运, 而不是减少了主动转运, 即 K^+ 从细胞内外流是因辐射损伤了膜本身的结构所致。Bresciani等认为辐射既抑制与钠泵相关

联的离子的主动转运,也抑制与主动转运有关联的专一性的三磷酸腺苷酶(ATP酶)。而且,Na⁺主动转运比被动转运对射线更敏感。另有些学者如Sutherland提出Na⁺、K⁺通透性改变的机理在于辐射引起膜蛋白质结构变化,首先是巯基的氧化^[23]。

Kankura等用100伦的γ线照射人红细胞,于照后24小时在0℃孵育,以²²Na掺入红细胞作为观察膜通透性的指标,在25伦就呈现²²Na摄入量增加,表明了这种被动转运具有高度的放射敏感性。其通透性改变似乎是膜结构自身改变的结果^[20]。

有人调查了小剂量电离辐射对职业人员和医疗照射人员的早期血液学变化,发现其血浆Hb浓度增加,认为这种增加也是由于膜通透性改变所致^[24]。

(二)受体功能的改变

Köteles报道了在小剂量和低剂量率下,有人认为膜结合功能比其它代谢功能或遗传器的结构和功能受到影响更多。质膜超分子紊乱的最明显的结果也许是各种受体的改变^[5]。受体是细胞膜上的嵌入蛋白,具有复杂的生理功能,它不仅与物质运输、酶的活性、激素与神经递质对细胞代谢的调控、以及细胞识别等活动有密切关系,而且也调节着细胞的分裂与分化^[11]。因此人们日益重视对膜受体功能的改变的研究。已知射线对膜超分子结构的原发部位是膜蛋白^[25]。Facchini等曾以⁶⁰Coγ线50拉德照射离体人血淋巴细胞,2小时后就检出B淋巴细胞表面上的免疫球蛋白(SmIg)抗原的“帽状”反应受抑制,在100拉德时呈帽状反应细胞数减少50%,随剂量增加而进一步减少,在50拉德照射时还观察到T淋巴细胞的E玫瑰花结形成有10%受到抑制^[26]。有人在实验细胞外源凝集素结合能力时也发现辐射引起受体的改变。人成纤维细胞在X线照射90拉德后1~2小时内比对照细胞结合更多的伴刀豆球蛋白^[6]。许多例子表明了辐射致膜受体的抑制效应是肯定的。其产生原因,作者们以为是射线除了可能阻碍免疫球蛋白分子的代谢外,

还可能直接影响膜脂的流动性,从而抑制SmIg的移动,故帽状细胞减少。至于T淋巴细胞的E玫瑰花结的抑制效应可能是因膜上受体蛋白的代谢过程或微管受影响以及膜电荷在照后有改变所致。

关于膜受体改变的剂量效应关系,根据现有资料还不能作出任何结论。

三、低剂量率膜辐射效应的特点

近几年的研究表明膜的辐射损伤具有低剂量率效应的特点,即:在小剂量下低剂量率的损伤作用大于高剂量率。Konings等^[27]在研究由生物膜提取的磷脂制成的脂质体膜时,发现其损伤似依赖于氧和剂量率,在有氧的条件下,其氧增强比明显增加(表1)。在以溶液中的²²Na作为膜周围的放射源研究对人工磷脂膜的剂量率效应时,发现当剂量率从1拉德/分减到0.003拉德/分时,在0.8拉德剂量发生膜破裂而不是50拉德。为此,Konings又用牛红细胞悬液研究K⁺和Hb的透过量与剂量率的关系^[28]。观察到在较低剂量率下透过K⁺和Hb的量增大(表2),而且在较大剂量(30戈瑞)下,K⁺和Hb的透过量虽与剂量率成反比,但以剂量率在0.60~0.30戈瑞/分时较明显;在较小剂量(1戈瑞)下,Hb透过量的增大在剂量率为0.30戈瑞/分时不明显,而当剂量率低至0.062~0.006戈瑞/分时则变得显著(表3),尤以剂量率为0.0013戈瑞/分时,Hb透过量与照射剂量之间呈极佳的线性关系。

质膜辐射损伤的低剂量率反比效应,乃与

表1 剂量率对氧增强比(o.e.r)的效应

剂 量 率 (戈瑞/分)	照 射 条 件						o.e.r
	空 气			缺 氧			
	对照	照射	差值	对照	照射	差值	
0.6	0.48	1.28	0.80	0.28	0.34	0.06	13
8.0	0.36	0.62	0.26	0.25	0.30	0.05	5

注:表中数值为其稀释测定值

表 2 对照组和30戈瑞X线组牛红细胞悬液中渗透的K⁺和Hb

剂 量 率 (戈瑞/分)	样 品 数	渗透百分数	
		K ⁺	Hb
对照 (0戈瑞)	15	100±3	100±11
0.30 (30戈瑞)	10	239±4	304±3
0.60 (30戈瑞)	13	228±4	287±4
1.00 (30戈瑞)	14	223±3	281±5
2.00 (30戈瑞)	14	211±4	254±8
3.00 (30戈瑞)	13	184±2	224±7

表 3 对照组和1戈瑞照射组牛红细胞悬液中渗透的K⁺和Hb

剂 量 率 (戈瑞/分)	样 品 数	渗透的分百数	
		K ⁺	Hb
对照 (0戈瑞)	14	100±2	100±5
0.006 (1戈瑞)	10	101±2	128±7
0.062 (1戈瑞)	14	99±4	118±5
0.150 (1戈瑞)	16	100±4	110±4
0.300 (1戈瑞)	19	101±3	102±6

质膜的化学成分是以脂质为主有关。前已述及脂质过氧化作用有赖于氧的存在。在小剂量和低剂量率下电离辐射引发的链式反应进行得较缓慢,故氧分子对脂过氧化则变得更有用处,出现剂量率越低而产生同样损伤效应所需的剂量则越小的现象,这种现象在整体照射动物中也存在^[29,30]。

四、结束语

自从Alper (1965)提出膜是辐射致细胞损伤的重要靶物质以来,对膜的研究日益增多。电离辐射对生物膜结构及功能的影响,其中包括小剂量和低剂量率的膜辐射效应是目前研究重点。本文介绍在小剂量和低剂量率照射下,细胞膜的组成成分可受到不同程度的损伤,从而使质膜的功能如物质运输、能量代谢、信息传递和免疫等方面出现变化。这些变化多数是由于膜的超分子结构改变的结果^[31]。实验证明膜脂过氧化作用是辐射损伤细

胞膜的原因之一,而脂质成分似乎是体内照射的最敏感的靶子。根据膜脂过氧化作用的损伤及其参与了辐射致DNA合成的抑制,相信细胞辐射死亡与膜的损伤有关。至于对膜的辐射效应尤其是在小剂量和低剂量率下的膜辐射效应的研究,可能有助于在分子水平上揭示放射病的发病原理,从而有利于指导药物防治的研究以及辐射防护的实际工作。同时有可能为放射损伤的早期诊断开辟新的途径。

参 考 文 献

1. Wallach DFH: "Radiation Effects on Biomembranes" in Vol. 5, P. 213, 1974.
2. 沈文梅等: 国外军事医学资料 第二分册(2): 1, 1979.
3. Alper T: "Biophysical Aspects of Radiation Quality" Proc Symp Lueas Heights IAEA Vienna p. 171, 1971.
4. Alper T: British Journal of Radiology 47:240, 1974.
5. 程违 节译: 国外军事医学资料(放射医学) (3):30, 1980.
6. Fonings AWT: J Radiat Res 22:282~285, 1981.
7. Hickey RJ et al: Health Physics 40(5): 625~641, 1981.
8. 李春海: 国外军事医学资料第二分册(2):29, 1978.
9. 顾远锡: 国外军事医学资料第二分册(2):1, 1978.
10. 强亦忠节译: 国外医学放射医学分册7(1):32-33, 1983.
11. 郑国辑编著: 细胞生物学 人民教育出版社1980.
12. 陆如山: 国外医学放射医学分册4(1):21, 1980.
13. Wallach DFH: The Plasma Membrane: Dynamic Perspectives, Genetics and Pathology PP. 145, 1972.
14. 陈璆等: 脂质过氧化作用及其在辐射损伤中的意义(文献综述)内部资料 1983.
15. Tappel AL: Federation Proceedings 32 (8):1870~1874, 1973.
16. Grzelinska E et al: Int J Radiat Biol 36

- (4):325~334, 1979.
17. Konings AWT et al; Int J Radiat Biol 31 (4): 397, 1977.
 18. Chandra S et al; Int J Radiat Biol 40(3): 305, 1981.
 19. Sato C et al; Ibid 69:367, 1977.
 20. Kankura T et al; Int J Radiat Biol 15: 125, 1969.
 21. Myers DK; "Some Aspects of Radiation Effects on Cell Membranes" p. 209.
 22. Bresciani F et al; Radiation Res 22:463, 1964.
 23. Altman KI et al; Radiation Biochemistry Vol, 2, P. 30-36, P. 62-71, Acad Press NY & London, 1970.
 24. 何南章译; 国外海军军事医学资料 第15期, 1978.
 25. Yonei S et al; Int J Radiat Biol 35:161, 1979.
 26. Facchini A et al; Radiat Res 68:339, 1976.
 27. Konings AWT et al; Int J Radiat Biol 35 (4):343~350, 1979.
 28. Konings AWT; Int J Radiat Biol 40 (4): 441~444, 1981.
 29. Yau TM et al; Int J Radiat Biol 40 (1): 47~61, 1981.
 30. Glavind J; Int J Radiat Biol (5):409~420, 1965.
 31. Medveder BI et al Proc 4th Int Conger IRPA Paris P.217, 1977.

低水平电离辐射对人的损害效应

中国医学科学院放射医学研究所 王继先综述 朱壬葆审*

低水平照射一般认为是职业照射容许剂量范围内的照射(每年5雷姆以下)^[1],包括职业照射、诊断照射、环境污染所致职工和居民的照射及天然本底辐射等这样一些辐射防护领域中最常见的照射。低水平照射损害的效应就是上述照射所致的健康危害。它是制定辐射卫生防护标准的依据,是目前放射生物学和放射卫生学界最关心的问题之一。低水平照射的损害效应实质上还是一个尚不清楚的问题,本文仅简要地讨论一些目前的观点和动向。

辐射对人的损害效应通常分为随机性效应和非随机性效应。按ICRP的定义,随机性效应是指发生的机率与剂量大小有关的效应,无剂量阈值。非随机性效应是指严重程度随剂量而变化的效应,有剂量阈值。

当电离辐射穿过活组织时,引起电离产生离子和自由基而招致细胞受损,特别是造成细胞遗传物质DNA分子的损伤。若DNA受到严重损伤,细胞不能分裂增殖即增殖死亡,结果组织细胞减少,功能丧失引致非随机性效应。

当DNA分子受到轻度损伤或损伤被细胞中的酶所修复时,细胞能够存活并具有分裂增殖能力。若修复正确而完整,细胞则行使其正常功能,不表现损伤。但若修复不够完善或修复不当时(错误修复),该DNA被转录和翻译形成异常蛋白质出现病理性状。损伤可被传递到子代细胞,若这些细胞获得异常增殖能力,完全脱离了正常调节机制的控制时,癌瘤形成,即所谓辐射的致癌效应。当受损的是生殖细胞,损伤的类型和程度允许生殖细胞存活,形成合子并发育,该损伤能够传给后代引起遗传效应。由于射线击中那个细胞,细胞的遗传物质产生什么样的损伤及修复都是随机过程,所以辐射的致癌和遗传效应都属于随机性效应。

一、非随机性效应

非随机性效应的生物学本质是射线对细胞的灭活效应——细胞增殖能力丧失。损伤的程

* 军事医学科学院