

内的 ^{241}Am 大量减少有关,例如,由于DTPA治疗肝脏内沉积的 ^{241}Am 在早期已大部分被排除掉。在事故发生后1540天内,受害者接受的DTPA(包括锌盐和钙盐)总剂量为584克。血液样品测定表明, ^{241}Am 主要分布在血清中。

受害者各器官的剂量率按下述方程估算:

$$D_r(t) = 51.15 \frac{q(t)}{m} \times E \quad (2)$$

式中, $D_r(t)$: t 时刻(天)的剂量率(rad/d)。

$q(t)$: t 时刻(天)器官 ^{241}Am 含量(μCi)。

m : 器官的质量(克), 对本事故者而言, 肺、肝、骨和面、颈部皮肤分别是1200克、1740克、7000克和20克。

E : ^{241}Am 每次衰变时的有效能量(5.7 MeV)。

按照方程(2)求得, 事故后第1天, 肺、肝和骨的剂量率分别是12、24和0.8rad。事故后第3天, 上述三个器官的剂量率分别降低到6.2、6.0和0.5rad/d。肺脏 ^{241}Am 的滞留分数方程是,

$$R(t) = 0.86e^{-\frac{0.693t}{1.6}} + 0.13e^{-\frac{0.693t}{2.7}}$$

$+ 0.01e^{-\frac{0.693t}{170}}$ ($t > 3$ 天)。受害者肺脏 ^{241}Am 滞留与ICRP第30号出版物给出的W类化合物的肺滞留模型无明显差别。

肝脏剂量率的降低比肺脏更迅速, 肝脏 ^{241}Am 的半排期约为20天。事故后20天, 骨骼剂量率降低到0.28rad/d, 此后, 剂量率基本上保持不变。面、颈部皮肤的平均剂量率随时间的变化幅度较大。受害的

面、颈部皮肤 ^{241}Am 滞留分数方程是, $R(t) =$

$$0.74e^{-\frac{0.693t}{2.7}} + 0.18e^{-\frac{0.693t}{140}} + 0.08e^{-\frac{0.693t}{760}}$$

($t > 21$ 天)。

从 t_0 到 t_1 期间, 器官累积剂量等于该时期内的剂量率积分, 设定的指数滞留方程(1)被积分后得出下式:

$$D_{t_0}^{t_1} = 51.15 \frac{q_0}{m\lambda} E (e^{-\lambda t_0} - e^{-\lambda t_1}) \quad (3)$$

式中, $D_{t_0}^{t_1}$: t_0 到 t_1 期间的总积分剂量(rad)。

q_0 : t_0 时的器官负荷量(μCi)。

λ : 每天器官内负荷更换份额。

m : 器官的质量(g)。

E : 每次衰变时的有效能量(5.7 MeV)。

当滞留曲线以 n 项指数(每项从 t_{n-1} 伸展到 t_n)描述时, 方程(3)可转变为下式:

$$D_{t_0}^{t_n} = \frac{51.15E}{m} \sum_{n=1}^n q_{n-1} \times \frac{(e^{-\lambda_n t_{n-1}} - e^{-\lambda_n t_n})}{\lambda_n} \quad (4)$$

在通常情况下, 描述滞留曲线的指数项越多, 估算得出的总辐射剂量越精确。

受害者从事故发生后(1976年8月30日)到1981年12月31日, 在这5.3年期间, 肺、肝、骨和面、颈部皮肤的吸收剂量分别为~130、~160、~550和880,000rad。

(苏昆源节译 王婁华校)

研究辐射后效应的放射生物学方法

Sugahara T et al; In "Radiation Research, Proceedings of 7th International Congress of Radiation Research", 87~96, 1983(英文)

一、引言

当动物(如小鼠或大鼠)受到亚致死剂量(如2或3戈瑞)的X或 γ 射线照射时, 在短暂的急性期以后, 它们外观很健康, 但与非照射对照相比, 寿命却显著缩短。由于在辐照和生物反应之间有一个较长的

时间延迟, 放射生物学家把这种现象叫作后效应, 以区别于受辐照后短期内观察到的急性效应。

几十年来, 有两类研究后效应的方法被集中应用。其一是分析在后效应中观察到什么样的生物学变化, 在实验动物和受照射的人群中后效应的发生率和辐射剂量之间的关系是什么。前者是实验研究, 需要

化费长时间(至少2~3年),后者是更费时并要求大量受检人口的流行病学研究。第二类方法是寻找在潜伏期中,受照动物发生了什么变化。

二、致癌作用和非特异性寿命缩短

在50年代和60年代早期,首次用实验动物完成了大规模实验,在排除了恶性肿瘤致死的情况后,观察到了受照动物的寿命缩短。非癌病例的组织学分析只是在各种组织中发现老年性改变。人们称这种现象为非特异性寿命缩短。

然而,正如1980年BEIR III报告和1982年UNSCEAR报告中所综述的那样,现在一般都假定恶性肿瘤发生率的增高是低剂量范围内辐射引起寿命缩短的唯一原因。因为在人类的数据中,辐射诱癌率增高大都与受照射存活者的年龄有关,因此有这样一种可能,即加速老化可以引起癌的出现。此外,在早衰症病例(一种早老的遗传病),只是部分地观察到与年龄有关的现象。因此,辐射在体内引起的一部分变化可以模拟一部分衰老变化(例如毛细管变化和纤维化等)。

在小鼠实验研究的死亡分析中,一些最新发现综述如下:

Gompertzian图是在半对数坐标上将年龄有关的特殊的死亡率对年龄作图。一般情况下的人类数据在Gompertzian图中,成年以上表现出很好的线性关系。这种图表也已被认作受试人群老化的一种指标。

在未受照射的对照组内,某些小鼠株在Gompertzian图中表现出线性,有些却不是。不诱发恶性淋巴瘤的全身高剂量照射引起Gompertzian函数的上移,这一点最初由Sacher等发现。诱发恶性淋巴瘤的全身高剂量照射引起年轻受照组的非常高的死亡率。但是低剂量全身照射或高剂量局部照射都没有诱发恶性淋巴瘤的迹象。可观察到Gompertzian图的轻度向上移动。

三、细胞、动物和人类研究中的相互关系

现已发明了一些用电离辐射在培养细胞中诱发恶性转化的技术。在培养细胞中也观察到繁殖能力方面的后效应。如果在细胞、动物和人的数据中存在一种密切相关,那么就开创了一条分析后效应的新途径。

(一) 辐射诱发癌和促进因子

Little(1981)指出,小鼠10T1/2细胞在整个表

达期中加入TPA($0.1\mu\text{g}/\text{ml}$)时,细胞的转化率随X线剂量而线性上升,但在不用TPA时不呈线性。Guernsey等(1980)指出,在3或2.2戈瑞X线照射下,只有在培养基中存在甲状腺素时,才能在C3H/10T1/2和仓鼠胚胎细胞中观察到转化。最近Umeda报道,在X线诱发BALB/3T3细胞转化实验中,照后在培养基中加入2和 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 胰岛素,可引起转化率显著增高。

在实验动物中也已观察到类似的结果。Fry等研究了小鼠UV诱发的皮肤癌,发现只在使用TPA时有线性剂量-发生率关系。Yokoro等研究了雌性W/Fu大鼠辐射诱发的乳癌。如在照后即刻或一年给予催乳激素,只需2.5拉德的裂变中子和 γ 线混合束照射就能诱发乳癌。

在这些实验中,TPA和各种激素可能作为促进因子起作用,而辐射则作为一种起始因子。如果确是这样,我们就在剂量-效应曲线图上得到明显的两条曲线。然而由于我们还不熟悉日常生活中接触的促进因子,因此仍然难于决定取什么样的曲线作危险度估计。但是,如能消除促进因子的作用,就有可能找出一个明显的阈值。

(二) 癌发生中的分次剂量

已有许多报道谈及分次辐射剂量对细胞转化的影响。自从Borek和Holl首先报道了这一影响后,人们已经证实,2戈瑞以下的分次剂量使细胞存活及转化率增高。但在2戈瑞以上时,使转化率降低。

Yokoro等用W/Fu雌性大鼠做了检验分次剂量效应的实验,他们用己烯雌酚(DES, 5mg)作为肿瘤诱发的促进因子。把75拉德分次成两个37.5拉德,分别间隔5小时和7天,乳腺癌的发生率分别由100%减至85.7%和50.0%。

体外和体内结果之间存在矛盾的原因之一可能是细胞动力学上的差异。现正用各种不同的实验体系进一步开展研究以证实这些结果。

四、进展中的新的研究

(一) 系统动力学应用于辐射后效应研究

在第二节中已讨论过,辐射引起寿命缩短的机理尚待阐明。最近,“系统动力学”已被用来分析像人类群体变化的全球模型这样很复杂的问题。这种方法的基础是承认任何系统的结构(在其组成成份中许多循环的、连锁的、有时是延时的相互关系)在决定其行为方面常与各个成份本身一样重要。

系统动力学已用于创立一种包括急性和远期变化

在内的辐射效应模型。这种模型包括细胞更新系统、癌发生和血管损伤及纤维化的发展，如图所 示。人们通常把哺乳动物的器官按其再生能力分成三种类 型，即细胞更新系统（如骨髓和肠粘膜）、可扩充的细胞系统（如肝）和静止的细胞系统（如脑和心脏）。为便于分析，我们再引入三个新的指数：1，内皮细胞与实质细胞数之比，即器官中的血管系数；2，增生活力；3，器官对死细胞或恶性细胞清除功能的程度。对于辐射诱癌，我们采用起始作用和促进作用所组成的两步假设。细胞数超过一定限度时，就假定这些细胞将作为一个临床上可探测的肿瘤而得到认可。在组织损伤的发展中，采用了由Casarett提出的“辐照后老化和早衰的组织病理学理论”。

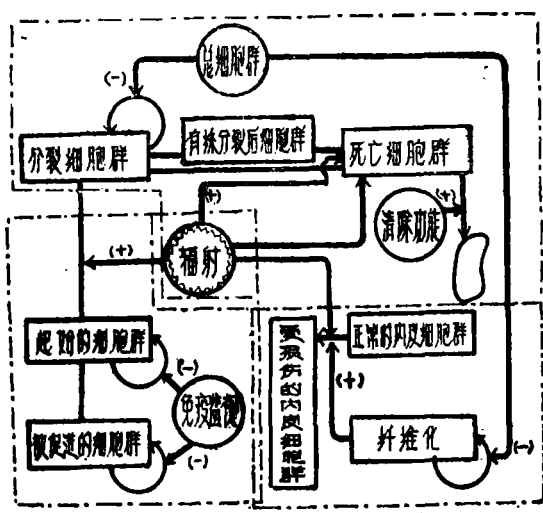


图1 在系统动力学中辐射后效应的简化流程图

在这种模型中, 决定每一点上的参数要尽可能合理地使用可获得的数据, 即细胞周期时, 细胞周期每个时相上的细胞辐射敏感性、有丝分裂期后细胞的生命、转化率、冠状动脉损伤率等等。但有时它们是任意的或相当不确定的, 而且仍然有许多测量指标无现成的数据可用。

（二）辐射致癌真是随机的吗？

ICRP把辐射致癌归为一种随机效应。那么在辐射敏感性上所有人群应该是同样的。然而最近人们提出,被假设为占总人口0.7%的带有AT(毛细管扩张共济失调)杂合子的人,虽然外表健康,但比正常人更易被辐射致癌。此外,有人提出在普通的遗传病和免疫缺陷症(先天的或后天获得的)情况下,易于发生癌症。对于一般的人群,对这个问题的研究有两种途径。

1. 在日本AT纯合子和杂合子及正常人的辐射敏

感性

为测定各种日本人的辐射敏感性, 把他们的细胞作了培养。为了得到大量数据, 使用被EB病毒转化了的周围淋巴细胞。淋巴细胞在用梯度剂量照射后, 在软琼脂上生长, 培养三周后计数形成的集落数。

已建立了从57个个体取得的细胞株，包括一个AT纯合子、一个AT杂合子和五个Down氏综合症。由于所有这些细胞都表现出对数-线性存活曲线，取 D_0 值作为它们辐射敏感性的指标。现在看来，AT杂合子偏离了正常范围。应进一步调查以测出外表健康的个体中的AT杂合子。

2. 原子弹幸存者中的继发性肿瘤

在原子弹幸存者中，或许存在三种可能性。首先，如果原子弹选择性地杀死辐射敏感的人，那么以后生癌的幸存者应该是抗辐射的。因此，放疗后继发瘤的发生率要低于自发性癌病人。其次，如果在辐射敏感性高的人中辐射诱癌率高于正常人，那么自发癌病人放疗后引起的继发瘤发生率就要比预期的高，或者虽是与剂量相关，但比由单纯照射诱发率计算出的要高。第三，如果辐射诱癌是随机的，那么放疗后原子弹幸存者的继发瘤应与作同样治疗后的其它癌病人相同。至今已报道的原子弹幸存者的流行病学研究都还不足以作完整的分析。已发表的原子弹幸存者的继发瘤调查有三篇(表1)。对广岛和长崎的成年人对象继发瘤的发生率进行了调查。Pinkston等总结了190个具有恶性肿瘤病人的调查结果，观察到12个确证为继发恶性肿瘤的病例，其发生率为6.3%，介于双侧和单侧视网膜胚胎细胞瘤病人的继发瘤发生率之间。有人报道，在有些双侧视网膜胚胎细胞瘤病例中，皮肤成纤维细胞具有高辐射敏感性。

表 1 在幸存的癌病人中继发瘤的发生率

病人	治疗	发生率	备注
原子弹幸存者	放疗	12/190 = 6.3%	Pinkston et al
头颈肿瘤 (包括良性瘤)	放疗	6~8/270 = 2.22~2.96%	
何杰金氏病	放疗	11/448 = 2.46%	白血病 0
	放疗 + CX	22/480 = 4.58%	白血病 12
子宫颈癌	放疗	215/5,987 = 3.59%	近位和中位
	非放疗	20/1,130 = 1.77%	
视网膜胚胎细胞瘤			
双侧	放疗	98/558 = 11.1%	骨肉瘤
单侧	放疗	1/1529 = 0.07%	

最近, Kleinerman等分析了宫颈癌放疗引起的继发瘤, 近位和中位的癌发生率在受照和不受照的病人中分别为3.59和1.77%。至今尚无计算原子弹幸存者中的预期发生率的报道, 因此还不能对相对危险度的增高作评价。原子弹幸存者的研究可能包括了许多偏差, 使得给出的发生率比真正预期到的高。但如发生率是真实的, 这就可能表明广岛和长崎人群具有比一般人群高的辐射诱癌因素。但是, 由于这些被调查者中包括许多剂量未知的病例, 故不可能决定他们的原发瘤中哪一个是真正辐射诱发的。

表 2 原子弹幸存者中继发瘤的发生率

		0~2km	2km 未受 + 移民 照射	总 计
广 岛	受分析的肿瘤	170	198	211
	继发肿瘤	11	5	4
	%	6.5	2.5	1.9
长 崎	受分析的肿瘤	360	1293	3131
	继发肿瘤	13	44	62
	%	3.6	3.4	1.98
(三重肿瘤)		2	1	4
% (三重肿瘤)		0.55	0.08	0.13

表2为广岛和长崎幸存者中原子弹剂量和继发瘤发生率之间的关系。剂量粗略地以离爆心的距离来表示。继发瘤的发生率看来与原子弹辐射的剂量相关。这种倾向在广岛较明显, 在长崎不明显。

受照组继发瘤发生率高, 表明存在一些辐射敏感的个体。Akazaki等(1961)评述了日本人尸检材料中的双重癌发生率, 平均为0.97%。未受照病人的发生率为Akazaki评述的上限。

为了检验辐射诱癌仅见于辐射敏感者中或在辐射敏感者中比正常人中更常出现的学说, 应该做更深入和细致的研究。

3. 完美的敏化作用

近来, 为提高癌的疗效, 已大力开展了辐射敏化剂的研究。已报道有些抗瘤药为辐射敏化剂所增强。有人报道用辐射和化疗药治疗的癌病人会产生继发瘤。因此, 虽然辐射和化学敏化作用预期可提高原发

瘤的治愈率, 但也可使继发瘤发病率增高。近来有人以培养细胞的转化作用作指标, 研究能否找到可降低继发瘤发生率又有敏化作用的抗癌药。根据致癌的易出错误修复模型, 在理论上这是可能的。金色仓鼠胚胎细胞的原代培养被用来测定细胞的存活和转化率。细胞在43℃下加热处理30分钟, 同时用X线照射, 加热处理增强了辐射对细胞的杀伤, 但是抑制了转化作用的诱发。

Nakatsugawa等一直在研制对电离辐射和细胞毒性药物引起的潜在致死损伤的化学抑制剂。已经证明这些抑制剂是鼠类肿瘤的有效辐射和化学敏化剂。这些抑制剂对细胞转化的影响已用与加热治疗同样的方法作过研究。但至今尚未得到结论性的数据。在这些抑制剂对电离辐射在哺乳动物细胞中诱发突变的影响方面, Kada等取得了一些初步结果。他们观察到, PLD修复的抑制引起突变诱发减小。因此, 从突变诱发(也许还有转化作用诱发)的观点来说, 有这样一种可能, 就是可以得到一些完美的敏化剂。

五、结 论

目前, 辐射防护的危险度估计完全取决于人类流行病学研究的结果。对低剂量效应来说, 用简单的线性或线性二次方程模型从高剂量外推到低剂量。既然癌发生率随年龄而不同, 而且存在一个长潜伏期, 人们就提出了这样的问题, 究竟是相对危险模型还是绝对危险模型适用?

通过放射生物学途径解决这些问题仍然是无力的。但是正如本文所指出的, 辐射生物学在辐射防护领域内的贡献, 现在还一直在增加。例如, 基于个体辐射敏感性方面的放射生物学发现, 已经促使人们在流行病学研究中对人群作更详细的分析。又如, 减小危险度的可能途径不仅有避免辐射这一条, 还有这样几条途径: 消除促进因素; 使用抗致突剂(或抗致癌剂)或同时消除促进因素和使用抗致突剂(或抗致癌剂)。

(马海官节译 徐承熊校)