

# 辐 射 致 癌

中国预防医学中心工业卫生实验所 高凤鸣综述

第 二 军 医 大 学 麦智广审

随着放射线、放射性同位素广泛应用于工、农业生产和医疗卫生的诊断治疗,人们越来越重视辐射对人体的危害。特别是日本广岛、长崎遭受原子弹袭击后,拥有六十万人口的两城市短期内约死亡三分之一(约二十万人口)<sup>(1)</sup>外,至今在原子弹爆炸幸存者中仍不断发生各种类型恶性肿瘤,严重地威胁着他们的健康。

通过大量的人群调查和实验研究,证明电离辐射确实具有明显的致癌作用。

本文就电离辐射对人体、动物、离体细胞的致癌作用及其作用机理作一介绍。

## 一、辐射对人体的致癌作用

### (一) 人群及个例事故的调查

#### 1. 职业性和医疗性照射

自从1895年X线问世后,德国首先报告由其引起的皮肤癌。我国曾报道从事X线工作的医生、技术员中有4例手部皮肤癌与X线照射有关。

三、四十年代临床上曾用二氧化钍作为血管造影剂。放射性同位素钍( $^{232}\text{Th}$ )沉积在肝、脾、骨髓等,导致肝肿瘤、白血病和其他一些造血系统疾病。

在四、五十年代曾一度盛行放射治疗风湿性关节炎、强直性脊椎炎。照射后10~20年,部分受照射病人发生白血病。英国曾报告受放射治疗的14,554例男性病人中,白血病发生率与照射剂量呈线性关系(照射剂量100~2,550 R)<sup>(2)</sup>。

孕妇骨盆放射性测量或检查,则受照射胎儿出生后白血病和其他恶性肿瘤(如中枢神经系统肿瘤)发生率明显增加。此外还有一些报

道放射治疗儿童胸腺肥大,引起甲状腺肿瘤和白血病。

#### 2. 原子弹爆炸幸存者和核试验的影响

1945年,日本广岛、长崎受到原子弹袭击后,至今尚有几十万受不同程度照射的幸存者,其中部分人员发生了肿瘤<sup>(3)</sup>。各种肿瘤的发生率为对照人群的4~20倍。

1954年,美国在太平洋核试验基地进行核爆炸,降落灰沉降到马绍尔群岛,热线区居民受到175拉德的外照射和由于吸入放射性碘而受到160~1400拉德的內照射。随访中发现有结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤、甲状腺癌以及女性生殖系统肿瘤,由于病例较少,难下结论,正在进一步随访观察<sup>(4)</sup>。

### (二) 肿瘤类型

#### 1. 白血病

受照射人群中白血病发生率升高是很明显的。主要有急性和慢性粒细胞白血病,急性淋巴细胞白血病。近些年还有恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

受照的剂量越大,白血病发生率越高,潜伏期越短;受照时青少年(10~19岁)和壮年组(35~49岁)白血病发生率比其他年龄组的高,男性比女性高<sup>(5~7)</sup>。

#### 2. 乳腺癌

日本原子弹爆炸幸存者中,乳腺癌主要发生于育龄期妇女,老年妇女未见其发生率升高,妇女乳腺癌的发生率不仅随剂量增高而升高,且潜伏期也明显缩短。

#### 3. 甲状腺肿瘤

受20拉德以上剂量照射的人,甲状腺肿瘤发生率有明显升高,为对照人群的2~3倍。受

照射时年龄越小,肿瘤发生率越高。潜伏期一般在十几年以上。

#### 4. 其他类型实体肿瘤

在日本广岛、长崎原子弹爆炸幸存者中,肺癌发生率升高。此外,胃癌、淋巴瘤、食管癌、泌尿系统肿瘤等发生率均有升高<sup>[4]</sup>。

### 二、辐射对实验动物的致癌作用

小鼠和大鼠常用来作为辐射致癌研究的动物模型,此外还有狗和猴等。

电离辐射诱发肿瘤的好发部位和组织学类型与原来组织或细胞本身对辐射损伤的敏感性有关。下面基本上按照辐射诱发肿瘤各种不同类型组织或细胞的易感性由高而低地叙述,但由于动物种属或品系不同,各组织细胞的易感性也不完全相同,故以小鼠为主并涉及到其它种动物。

#### (一) 肿瘤类型

##### 1. 白血病

小鼠受照射后白血病发生率最高。X线或 $\gamma$ 线全身一次照射,剂量在100~400拉德范围内,白血病发生率与剂量大小呈线性关系。潜伏期一般为6~12个月,相当于寿命的1/4~1/2。

雄性小鼠对辐射诱发白血病较雌性的敏感,50拉德即可引起粒细胞白血病,而雌性的则需100拉德以上的剂量照射才显示致癌作用<sup>[8]</sup>。

辐射诱发的小鼠白血病以粒细胞和淋巴细胞白血病为主。前者来自骨髓,后者主要来自胸腺。

##### 2. 胸腺瘤和淋巴结淋巴细胞肉瘤

辐射诱发小鼠的实体肿瘤,最多见的是胸腺瘤(又称胸腺淋巴瘤)。X线和 $\gamma$ 线照射25拉德即示有致癌效应<sup>[8]</sup>。一般照射100~400拉德,一年内胸腺瘤发生率达最高峰,可高达40%<sup>[9]</sup>。

造血系统实体肿瘤除胸腺瘤较多见外,还有淋巴细胞肉瘤及网状细胞肉瘤。

##### 3. 卵巢肿瘤

卵巢卵原细胞和滤泡细胞等对辐射致癌作

用是相当敏感的。 $\gamma$ 线全身一次照射50拉德,卵巢肿瘤发生率明显升高,照射100~200拉德,其发生率达最高水平,35~42%<sup>[10]</sup>。

#### 4. 其他组织器官肿瘤

皮肤、乳腺<sup>[11]</sup>、肝、胃肠道、肺、骨、甲状腺、垂体、子宫、肾等<sup>[10]</sup>组织器官对辐射致癌作用均不敏感。

#### (二) 动物品系对辐射致癌作用的影响

许多品系小鼠对辐射诱发胸腺瘤、白血病,特别是粒细胞白血病很敏感,如LACA、RF、昆明等品系小鼠。但C57BL和C57BL/6J品系,不仅其肿瘤自发率很低,约1.7%,而且对辐射诱发白血病有很大抵抗力。

BC3F1雌性小鼠,X线全身照射600R,除胸腺瘤发生率升高(40%)外,卵巢肿瘤发生率也明显升高(25~30%)<sup>[9]</sup>。BALB/c无茵雌性小鼠, $\gamma$ 线照射后主要诱发卵巢肿瘤。

#### (三) 动物年龄、性别对辐射致癌作用的影响

青年期(月龄1~3个月)小鼠全身照射后胸腺瘤及白血病发生率明显升高,而成年(6个月月龄以上)或出生后不久的仔鼠受照射后其发生率较低。雄性小鼠的胸腺瘤及白血病发生率较雌性的低。SAS/4雌性小鼠,X线全身照射650拉德,卵巢肿瘤发生率30%<sup>[12]</sup>。RF小鼠出生前1~3天,宫内鼠胎受X线照射300拉德,无粒细胞白血病发生;而出生后,特别是70天左右照射,其发生率可高达30~50%。

#### (四) 动物种属对辐射致癌作用的影响

不同种属的动物对辐射致癌作用的反应有很大差别。如大鼠,雄性的受照后以皮肤肿瘤、淋巴细胞肉瘤、淋巴细胞白血病为主,雌性的则以乳腺肿瘤为主。

狗的造血组织对辐射致癌作用是比较敏感的。在 $\gamma$ 线照射场连续照射至其死亡(终生照射),共53只狗,剂量率为5~35R/天的,发生白血病12例;剂量率为5R/天的,发生白血病11例;剂量率为10R/天的,白血病7例;17R/天的,白血病2例。平均累积剂量为7,380

~17,646R。存活时间848~1456天<sup>〔13〕</sup>。

用猴做辐射致癌实验研究较少,不敏感,且潜伏期长,4~11年<sup>〔14〕</sup>。

(五)辐射的性质和剂量率对辐射致癌作用的影响

高LET的辐射比低LET的致癌效应高,即RBE值高,如中子。在0~200拉德的剂量范围内,低LET辐射的致癌效应与剂量平方成比例,而中子在较低剂量时,其致癌效应与剂量大小呈线性关系。

0.5MeV能量的中子,对雌性大鼠致乳腺癌效应RBE为7~13。6GeV能量的氦离子(剂量为2~54拉德)的RBE为3<sup>〔12〕</sup>。

对于低LET辐射,降低剂量率,则明显降低其致癌效应;而对高LET辐射则很少受影响,如中子剂量率在 $10^{-6}$ ~ $10^2$ 拉德/分范围内对小鼠的致癌效应无影响<sup>〔15〕</sup>。γ线或X线剂量率降低到0.01~0.004拉德/分,给小鼠照射300拉德,白血病发生率由40%左右降低到5%<sup>〔10〕</sup>。

### 三、对辐射致癌的正确评价

无疑,大剂量照射对人体是有害的,应避免。目前最引人注目的是小剂量、低剂量率照射对人体是否有害,需要就辐射对人体的危险度做出科学的判断。

#### (一)大剂量照射的致癌性

在对受照人群中,人数最多、随访时间较长的是日本广岛、长崎原子弹爆炸幸存者肿瘤的发生情况。根据至1978年的受照后三十多年的医学随访观察,已如上述,白血病和其他一些恶性肿瘤的发生率和死亡率都有不同程度的升高。不过总体上看,各种常见肿瘤的增加死亡数并不是很高的。自1950~1978年的统计资料,原子弹爆炸幸存者死于白血病的387例,比对照组日本人自发白血病多190.6例;除白血病外死于其他类型肿瘤的10,421例,比对照人群多335.7例,两者增加死亡的例数分别占此时期死于各种疾病67,660例的0.28%和0.50%(根据28万多原子弹爆炸幸存者的医学

随访)<sup>〔16〕</sup>,每年死于肿瘤的原子弹爆炸幸存者比对照人群增加不到万分之一( $6.6/10^5$ 人口·年)。

(二)小剂量、低剂量率照射是否无害的问题

小剂量、低剂量率照射,特别是长期甚至终生照射是否无害,甚至对健康有益,近些年来引起国内、外学者们的极大兴趣。

我国有1970~1980年在广东高本底地区和对照地区各50万人年的医学随访观察中,发现各种恶性肿瘤的死亡率高本底地区比对照地区的低,特别是肝癌与肺癌的死亡率更低。在印度喀拉拉邦高本底地区也看到上述的类似结果<sup>〔17〕</sup>。Luckey收集了大量文献,分析后认为小剂量低剂量率,在有害剂量以下的照射,不仅对生物无害,而且很可能有益和可能是生物发展进化不可缺少的刺激因子,它表现为具有刺激生物生长、发育,提高生育力及细胞增殖能力,促进伤口修复,增强机体抗毒、抗感染、抗辐射、抗肿瘤的免疫能力,延长寿命,降低死亡率等<sup>〔17,18〕</sup>。

### 四、辐射诱发离体细胞的转化

通过人群调查和大量的动物实验,已肯定大剂量电离辐射具有明显的致癌作用。需要进一步阐明的是它如何作用于敏感的靶细胞或靶分子上引起细胞肿瘤性转化,要靠分子生物学和细胞生物学的手段来进一步研究。近些年来用离体细胞作为体外诱发细胞转化的实验模型,开展了大量的辐射致癌机体的研究。

#### (一)细胞来源

主要用小鼠、仓鼠的胚胎细胞以及由它们所建立起来的细胞系<sup>〔19〕</sup>,此外也有用大鼠的成纤维细胞、肝细胞、肾上皮细胞等。为了更直接将实验结果外推到人体,近年来也用人的成纤维细胞、人胚肺、人胚肝、支气管上皮细胞等。

#### (二)低LET辐射照射

X线或γ线体外诱发鼠胚细胞转化的常用剂量为100~400拉德,剂量在1~150拉德照

射,细胞转化率与剂量大小呈线性关系,150~300拉德照射,细胞转化率达高平坦峰值,0.2~1.5%。X线照射仓鼠胚胎细胞,剂量低到1拉德仍有致癌作用<sup>[20]</sup>。

### (三)高LET辐射照射

高LET辐射诱发细胞转化能力比低LET辐射高。中子照射剂量1~100拉德时,对仓鼠胚胎细胞的致癌效应RBE为20~6,细胞最大转化率可达1.8%。高能 $\alpha$ 粒子(5.6MeV)照射,细胞转化率与剂量的3次方成比例<sup>[21]</sup>。

### (四)细胞恶性转化的生物学特性

首先看到的细胞转化是形态学转化,即细胞由单层变为复层、交叉排列,失去接触性抑制。此时将细胞接种给动物无肿瘤形成,细胞尚需进一步发展成为具有生物学转化,即恶性或肿瘤性转化的阶段。此时细胞不依赖于贴壁而能在半固体培养基中生长、增殖,形成立体的细胞集落<sup>[22]</sup>,将细胞接种给动物,大多数能形成肿瘤。不过公认的、为大家所共同接受的检验细胞是否已恶性转化的唯一指标是动物接种后于局部形成恶性肿瘤<sup>[19]</sup>。

## 五、辐射诱发肿瘤的机制

辐射诱发肿瘤或细胞恶性转化是多方面的、复杂的、细胞大分子的变化过程,大致与以下几方面的变化有关。

### (一)癌基因激活

正常细胞核DNA基因上均有无活性的原癌基因,在致癌因子作用下被激活成为具有活性的癌基因,从而导致正常细胞转化为肿瘤性细胞,从此转化的细胞胞核中提取出癌基因给小鼠注射,能诱发小鼠肿瘤<sup>[23,24]</sup>。

### (二)双重辐射作用理论

最早是用此理论解释高LET辐射为何比低LET辐射的生物损伤效应重的一个假说。近些年来,用这一假说进一步阐明高LET辐射比低LET辐射具有更大的致癌性,是建立在靶分子损伤的基础上的。

### (三)生物遗传因子

在受同样的照射条件下,对辐射致癌的感

受性个体间和种属间均存在着差别,这主要取决于遗传信息。如人对辐射致癌作用的感受性,从广岛、长崎人群调查的资料看,比实验动物——小鼠、大鼠等低得多。不同品系的动物和不同种属的动物,如前所述,均存在有很大差异。有些有家族性遗传病的病人对电离辐射和紫外线的致癌作用很敏感,如XP病人极易发生皮肤肿瘤,其他还有共济失调毛细血管扩张症、罗思蒙德-汤姆森氏综合征以及易患白血病的家族等,这些病人的细胞对辐射耐受性比正常人低。共济失调毛细血管扩张症的病人在成年前约有1/10发生肿瘤,肿瘤发生率为正常人的1200倍<sup>[25]</sup>。

### (四)DNA损伤与修复

辐射对细胞的主要损伤之一是DNA链的断裂,在修复过程中有可能发生错误修复,经过子代细胞的不断分裂将错误修复了的DNA固定下来,形成与原来细胞遗传基因不同的新型细胞,这种细胞可表现为细胞的突变株和染色体畸变,这是细胞发生恶性转化的重要前提<sup>[26]</sup>。

### (五)细胞器与细胞膜结构与功能的改变

各种致癌因子可能激活溶酶体,它进一步损伤DNA、染色体<sup>[27]</sup>。在诱发细胞转化过程中,细胞浆内骨架——微丝及微管与胞膜的联接减少、胞膜上的糖蛋白、脂蛋白以及有关酶活性减少或降低,因而细胞失去辨认的能力(失去接触性抑制)<sup>[28]</sup>以及线粒体功能受损,细胞能量代谢发生障碍,能源供应方式渐由糖酵解能代替正常细胞的呼吸能,细胞渐具有肿瘤细胞能量代谢的特点<sup>[29]</sup>。

### (六)其他内、外环境因素的影响

致癌因子作用于动物或细胞并不一定必然发生肿瘤或恶性转化,还要受许多内、外因素的影响。如大鼠喂以高蛋白、高核黄素饲料时,则对DMAB诱发肝癌有抑制作用;仓鼠喂以含0.5%维生素A棕榈酸盐饲料,则可抑制DMBA和BP的致癌作用<sup>[30]</sup>。众所周知,卵巢雌性激素对辐射诱发动物乳腺肿瘤是必要的,切除卵巢,则辐射诱发大鼠乳腺肿瘤的发

生率大大降低<sup>[25]</sup>。首先用四氯化碳中毒,引起小鼠肝细胞变性、坏死和增殖,再用X线照射,肝肿瘤发生率大大升高<sup>[25]</sup>。

近年来,发现某些还原剂和抗氧化剂具有捕获致癌化合物或电离辐射在靶细胞和靶组织内引起的自由基从而保护细胞或动物免于受损或减轻损伤,延长寿命,免于或减少肿瘤的发生,因而不少还原剂和抗氧化剂作为抗辐射剂和预防肿瘤制剂,如维生素A、维生素C、维生素E、谷胱甘肽、丁基大茴香醚、氨基硫醇等<sup>[81, 82]</sup>,特别是从食品工业添加剂的应用来考虑,引起人们的极大兴趣和关注。

### 参考文献

1. Quilliam P et al:in "The Medical Effects of Nuclear War",P.31,Page Brothers,Norwich,1983.
2. Fabrikant JJ:in "Radiobiology",P.349,Medical publishers,INC,Chicago,USA,1972.
3. Kato H:in "Late Biological Effects of Ionizing Radiation" (IAEA,ed.),Vol 1,p.49,Vienna, Austria,1978.
4. Finch SC:in "Radiation Research" (Okada S et al,eds.),P50,Toppan Printing Co,Tokyo,Japan,1979.
5. Ishimaru T et al:Radiat Res 77:377,1979.
6. Sztanyik LB:in "Late Biological Effects of Ionizing Radiation" (IAEA,ed.),Vol 1,P.61,IAEA,Vienna,Austria,1978.
7. Kamada N et al:in "Topics in Hematology"(Seno S et al,eds.),P.93,Excerpta Medica,Amsterdam,The Netherlands,1977.
8. Ullrich RL et al:Radiat Res 80:303,1979.
9. Peter CP et al:Mechanism of Ageing and Development 4:251,1975.
10. United Nations:in "UNSCEAR,Annex 9, Experimental Radiation Carcinogenesis",P.579,New York,USA,1977.
11. Sato F et al:in "Late Biological Effects of Ionizing Radiation" (IAEA,ed.),P.59,IAEA,Vienna,Austria,1978.
12. United Nations:in "UNSCEAR,Annex 9, Experimental Radiation Carcinogenesis",P.613,New York,USA,1977.
13. Seed TM et al:Blood 50:1061,1977.
14. Vanzwieten MJ et al:in "Late Biological Effects of Ionizing Radiation" (IAEA ed.),Vol 2,p.165,IAEA,Vienna,Austria,1978.
15. Upton AC et al:Radiat Res 41:467,1970.
16. Kato H et al:Radiat Res 90:395,1982.
17. Luckey TD:Health Phys 43:771,1982.
18. Luckey TD:in "Hormesis with Ionizing Radiation",P.49,CRC Press,INC,Florida,The United States,1980.
19. Barrett JC et al:Proc Natl Acad Sci USA 75:3761,1978.
20. Borek C et al:Nature 252:499,1974.
21. Yang TCH et al:in "Advances in Biological and Medical physics" (Lawrence JH et al,eds.),Vol 17,P.417,New York,USA,1980.
22. Parodi S et al:Mutat Res 47:53,1977.
23. 李士谔,王智:国外医学分子生物学分册,5:1,1983.
24. Tronick SE et al:Nature 298(5873):343,1982.
25. Paterson MC et al:in "Radiation Research" (Okada S et al,eds.),P.484,Toppan Printing Co,LTD,Tokyo,Japan,1979.
26. Kakunaga T et al:in "Radiation Research"(Okada S et al,eds.),P589,Toppan Printing Co,LTD,Tokyo,Japan,1979.
27. Scribner JD:in "Cancer Experiments and Concepts" (Scribner JD(Translator),ed.),P.89,Springer-Verlag,New York,USA,1973.
28. Vaheri A:in "Virus-Transformed Cell Membranes"(Nicolau C,ed.),P.1,Academic Press,INC,London,Great Britain,1978.
29. Scribner JD:in "Cancer Experiments and Concepts"(Scribner JD(Translator),ed.),P.115,Springer-Verlag,New York,USA,1973.
30. Clayson DB:in "Nutrition and Cancer",P.

# 氡子体监测技术的发展

江西省工业卫生研究所 黎旺生\* 综述

中国医学科学院放射医学研究所 王斐华审

## 一、前言

氡及其子体产物是一种有害的放射性气体,它们不仅存在于铀矿山的坑道和矿山环境的大气中,且在远离矿山的城市广大居民区,它们在空气中的含量也是相当可观的<sup>[1]</sup>。如果人体长期吸入这些放射性气体,将可引起肺癌的危险<sup>[2~6]</sup>。而且,发现氡的子体产物对人体的危害,又更甚于氡气本身<sup>[6]</sup>。

因此,从五十年代初开始,人们就不断地研究各种方法并采用各种技术,对氡及其子体产物进行区域性的或个体的监测。特别因为氡的子体产物比氡的危害更大,所以人们对氡子体产物的监测技术更感兴趣。特别随着核工业的发展和新工艺的推广,氡及其子体产物的测定,在近年具有更重要的现实意义。

本文从五十年代初开始介绍,但着重论述从七十年代起至现在,氡子体监测技术之发展情况。

## 二、早期的监测技术(1953~1973年)

### (一)区域性工作水平的测量

#### 1. 空气采样器和 $\alpha$ 计数器技术

早在1956年, Kusnetz HL就提出了空气中氡子体工作水平(WL)的测量方法。该方法的优点,只要求 $\alpha$ 探测系统必须对 $RaC'$ 的 $\alpha$ 能量(7.69MeV)起响应,不要求对其它子体的能量。方法的最小灵敏度为0.3WL,但该

法的最大缺点,即从采样开始到结束,还需延迟40分钟才进行计数率的测量。

1969年, Rolle R 发展了Kusnetz法,使完成一次WL测量的时间缩短为20分钟,误差可保持在 $\pm 12\%$ 以下。

#### 2. 瞬时工作水平仪(IWLM)

为能快速测量氡子体工作水平,1968~1969年,美国Geo Con等公司开始研制WL自动测量仪(IWLM)。1972年,美国阿贡国立实验室的Groer对IWLM进行了改进,使测量 $RaA$ 、 $RaB$ 和 $RaC$ 的灵敏度达到0.01WL和1pCi/l。

另外,美国Colorado州立大学的Schager,对IWLM也做了一些不同的改进,使WL的计算误差在 $\pm 10\% \sim \pm 15\%$ 范围内。

### (二)区域性单个氡子体浓度测量

#### 1. 空气采样器和 $\alpha$ 计数技术

1953年, Tsivoglou EC首先提出空气中单个氡子体 $RaA$ 、 $RaB$ 和 $RaC$ 浓度的测量方法。由于该法测量的重现性不够理想,Thomas对其进行了改进。改进后,在0.3WL和氡子体为100:30:10的比率下, $RaA$ 、 $RaB$ 和 $RaC$ 的探测精确度分别达到4%、4%和12%。

1962年,苏联的Марков КИ等提出测量WL和单个 $RaA$ 浓度的快速潜能法。

为鉴别上述各方法的优劣,苏联的Терен

15, John Wiley and Sons, New York, USA, 1977.

31. Wattenberg LW et al: in "Origins of Human Cancer, Book B, Mechanisms of Carcinogenesis" (Hiatt HH et al, eds.), P. 785, Cold Spring Harbor Laboratory, USA, 1977.

32. Slaga TJ et al: in "Radioprotectors and Anticarcinogens" (Nygaard OF et al, eds.), P. 471, Academic Press, New York, USA, 1983.

※ 已调广东省湛江市外经委