

范围比自然死亡危险度范围出现的早,故更可能由骨癌而造成死亡。另一方面,低剂量水平时,自然死亡发生早于骨肿瘤的发生。

4. 种间比较:为评价人及其他动物的剂量-效应结果,可以根据Raabe et al 介绍的方法,把从猎犬得到的剂量率/时间-反应关系用于其他种属动物。种间关系可以用反应率(RR)的种属依赖因子取代。对于不同种的  $k_m$  值可由下式计算得到:

$$k_m = K_{犬} \times RR$$

$^{226}\text{Ra}$ 对人和鼠的RR值分别计算为3.6和0.34。对锕系放射性核素所致骨肿瘤用同一个反应率,人、犬、鼠对这些核素的RBE值必须一致。对 $^{239}\text{Pu}$ 根据拟合函数估计而得的RBE值与致猎犬骨肿瘤得到的RBE值无明显不同(分别为11.4和9)。并假定 $^{226}\text{Ra}$ 在猎犬研究中得到的RBE可用于锕系放射性核素。这些 $\alpha$ 辐射放射性核素对人所致骨肿瘤的剂量率-时间-反应关系可以从下式得出:

$$t = (RR)KD^{-1}$$

K和S值是从小猎犬实验得到,RR是相应的反应率。在此基础上,死亡时间乘以3.6就得到人的相应剂量-反应关系。或乘以0.34就得到小鼠相应的结果。Raabe et al估算了 $^{226}\text{Ra}$ 对人55年致骨癌的实际阈剂量是80rad,剂量率是0.004rad/天, $\delta_g = 1.31$ 。对其它核素计算而得的实际阈剂量值: $^{228}\text{Th}$  7rad,  $^{238}\text{Pu}$  5rad,  $^{239}\text{Pu}$  9rad,  $^{241}\text{Am}$ 、 $^{240}\text{Cf}$ 、 $^{252}\text{Cf}$ 和 $^{253}\text{Es}$  12rad。按目前职业工作人员最大允许负荷量( $R_a$ 为3rad/年,其它 $\alpha$ 辐射体为0.6rad/年)估算50年后,骨癌危险度为: $^{226}\text{Ra} \cdot 10^{-1}$ ,  $^{228}\text{Ra}$  0.03,  $^{228}\text{Th}$  0.007,  $^{238}\text{Pu}$  0.03,  $^{239}\text{Pu}$  0.003,  $^{241}\text{Am}$ 、 $^{240}\text{Cf}$ 、 $^{252}\text{Cf}$ 和 $^{253}\text{Es}$   $10^{-3}$ 。假设所有核素对人的 $\delta_g = 1.2$ ,  $S = 0.29$ 。当一般居民由于环境污染,骨负荷 $1\text{pCi}^{239}\text{Pu}$ 在70年内将产生无穷小的危险度系数( $10^{-32}$ )。

[陶峰节译 李章校]

## 辐射事故中辐射损伤生物学指标的必要性及重要性

Kuteles GJ, Bianco A; IAEA-TECDOC-273, "Cell Membran

Probes as Biological Indicators in Radiation Accidents",

P7~16, IAEA, Vienna, 1982(英文)

### 一、引言

电离辐射在工业社会各领域中的应用促进了辐射防护理论及方法学的迅速发展,其中有一项重要的工作便是发展和采用一些能指示人员遭受了超剂量照射的技术。由于个体辐射敏感性的范围很宽,因此,除了物理剂量技术外,生物学指标也是非常必要的。它可用以证实某一个体是否受到了照射,如果是受到了照射,那么,是全身照射还是局部照射。同时,还需要它判断该个体对辐射反应的严重程度,即反映受照者的个体反应性。最后,它还可帮助追踪包括恢复在内的辐射引起的全过程。在下列场

合还需要适当的生物学指标代替或补充物理剂量仪所提供的信息:

1. 无法取得物理剂量数据的场合,例如受照人员未曾佩带个人剂量计;

2. 虽有个人剂量计记录剂量但读数不可信的场合,例如遭受不均匀照射,剂量计位于主要照射野之外;

3. 物理剂量计受到一时的意外照射,而它的持有人并未受到照射。

此外,为了观察放射治疗病人的状况也需要生物学指标。

根据以上需要,对指标的总要求如下:

1. 灵敏度足以指示急性照射中的超剂量

照射;

2. 其变化程度与机体的吸收剂量成比例;

3. 具有电磁或粒子辐射的特异性, 即其它物理学、化学或生物学因素不会引起该指标的变化;

4. 变化出现在照后早期;

5. 变化是可逆的;

6. 容易施行, 不给病人造成严重负担。

然而, 迄今为止, 还没有一项技术能满足以上各项要求。借助生物学和放射生物学的现代科学水平, 企图利用各种放射生物学现象作为生物学的指标的努力一直没有停止过, 当前这仍是放射生物学一项重要的实际工作。

看来, 不可能找到一个单独的指标来标志复杂的辐射所致过程的各个时相。这个课题的解决可能要依靠多种生物学症候的平行观察及综合评价。因此, 现有的一些指标及有待发展的新指标将构成一个测定系统。下文对目前可能采用的技术作一简要的综述。这些也是近年来合作研究的结果。

## 二、发展生物学指标的途径

发生意外照射时病人的临床症状及一般状况对诊断辐射损伤非常重要, 但必须注意不能把缺乏症状当作未受照射或仅受轻微照射的依据, 除非经过生物学试验的鉴定。

主要的生物学测定包括血液学指标、染色体畸变分析及体液中各种代谢物或酶活力的测定。这些方法在应用上的特征如下:

**血液学指标:**照射事故后早期的特征是白细胞的一时性上升及淋巴细胞数下降。后者在1Gy左右时发生。下降的坡度越陡或最低值越低, 表明受照射的程度越严重。1Gy照射后血小板数也减少, 但其过程比淋巴细胞数变化迟缓。为观察这些变化需要作多次的血液采样, 在剂量依赖关系上个体差异很大, 但是无论在急性期还是恢复期, 它都能帮助判断个体的反应。此测定的最大优点是在照后一、二天内就可以立即给出事故严重性的印象, 目前还没有

任何一项其它的普通技术可以做到这一点。

周围血淋巴细胞的染色体畸变分析是一项公认的测定病人受照剂量的指标。特别是剂量当量在1Sv以下时, 染色体畸变分析可能是唯一的指标。它的数值受人群畸变率本底水平的影响, 并与每病例的分析细胞数有关。对0.1~0.15Gy以上的低LET照射及0.01Gy以上的裂变中子照射均可作出可靠的剂量测定。它的主要缺点是费时, 因为要做细胞培养及计算, 3天才能得到结果。

近20年来, 在生化指标研究方面作了很大努力, 试验了核酸崩解产物如脱氧胞苷、胸苷、假尿苷、 $\beta$ -氨基异丁酸等以及蛋白质代谢或降解的产物, 如半胱氨酸、牛磺酸、肌酸等。许多作者一致认为这些指标与个体的一系列生理病理状态有关, 例如年龄, 性别, 家系、代谢疾患等。有些测定在实验动物上得到了令人鼓舞的结果, 却不能在人体上证实。生物胺代谢产物如5-羟基吲哚酸只在高剂量照射下作出剂量响应。

对某些通常因组织严重损伤而出现在血清中的酶如谷草转氨酶(GOT)、肌酸磷酸激酶(CPK)及淀粉酶进行了试验, 都不能满足事故中生物剂量指标的要求。

用各种技术测得的重要实用参数在表1中作了比较。可以看到, 没有哪一个指标足够灵敏和快速。显然, 还需要研究新的指标。在这个研究领域中正在进行多方向的探索, 尤其注意的是与细胞生物学有关的现象, 如微核的形成、荧光的出现、细胞大小的变化或皮肤、血管等组织的症状。在这次合作研究计划中的一个新途径是探索辐射引起的与膜有关的结果是否可以成为辐射损伤的适宜指标。

## 三、机构的有关活动

IAEA的全部目的及法定义务是使秘书处的各部门帮助成员国作处理好辐射事故的准备。其中一个方面就是受伤人员的医学处理, 包括医学规划、诊断、治疗以及组织不同水平的医疗机构, 从应急处理直至专门化的临床机

构。关于生物学指标的工作通过学术会议进行了讨论。对染色体分析的研究组织了协作。近年来还完成了“辐射事故中细胞膜探针作为生物学指标”的合作研究计划。

表1 各种生物学指标的特征

指标类型	指示的最低剂量范围,Gy	取样后获得结果所需天数	进行测定的实验室类型
血液学	0.8~1	1	医学常规
细胞遗传学	0.15~0.25	4	特殊
生物化学			
尿中核苷	1~2	2	特殊
尿中肌酸	1~2	1~2	医学常规
血清淀粉酶	1~2	2	特殊
血清GOT	2~3	2	医学常规
细胞学与膜有关的效应	>0.25	1	特殊

四、与膜有关的放射生物学现象  
作为可能指标的研究

合作计划于1977年中开始，1980年结束。主要目的是促进对放射所致膜变化的研究，探讨其用作生物学指标的可能性。通过研究合同或研究协议参加本项研究的有8个国家的实验室：奥地利，智利、捷克、联邦德国，民主德国，匈牙利，印度及美国。举行了三次合作会议：1978，1979，1980。三年规划的合同基金及会议费为59000美元。

研究的主要结果如下：

Pohl-Ruling 等用生物物理的途径测定了离体培养的人肺细胞在 $\gamma$ 和 $\alpha$ 辐射后的膜静止电位(MRP)。设计了新的装置和方法来进行 $\alpha$ 照射并记录辐射引起的变化。实验表明这种测定技术对照后数秒钟内的迅速变化非常灵敏。在0.02~0.6Gy的 $\gamma$ 照射后MRP值在正常水平上下波动。6Gy引起MRP值迅速降低，而在24小时恢复正常。

活细胞表面电荷是由各种不同的化学基团的比列决定的，Abel 等人分析了这些功能基团的变化。对细胞膜的质子结合基团如羧基，

咪唑，氨基，酚基，巯基和胍基以及N-乙酰神经氨酸进行了电位滴定。作者建立的方法可以直接在活细胞上进行滴定。小鼠整体照射4Gy后15天红细胞表面的羧基水平明显下降。但这种基团及其它质子结合基团在照后较早时间，例如2Gy照后7天，与对照水平没有明显差异。为了测定更低剂量照后的变化还需要进一步发展技术。

Dienstbier等采用生化技术分析了受照射家兔周围血中血小板膜的主要成分：磷脂及唾液酸。他们观察到4Gy照后1天， $^{32}\text{P}$ 对磷脂酰肌醇的掺入减少而对磷脂乙醇胺及磷脂胆碱的掺入增加，到第5天又回复到正常值。此外，还报道了在受照射的大鼠和豚鼠尿及血管匀浆中唾液酸含量增高。他们认为膜组分的合成不如其结构的改建、排列和功能改变更为敏感。

Porschen 等研究了低剂量照射后的生化改变。小鼠受 $\gamma$ 线或平均能量为6 MeV的中子全身照射后骨髓细胞在体外的 $^{125}\text{I}$ -UdR掺入受到抑制。在0.005~1Gy剂量范围内最严重的抑制发生在照后4小时。在研究这种前体掺入的抑制机理时，发现有一种血清因子在起作用，当将全身照射动物的血清加入到纤维母细胞的培养中，也表现出抑制作用。

Mishra 等发现红细胞经一种膜特异的药物——氯丙嗪处理后溶血增强。但是引起变化的有效照射剂量太高，约 $10^3\text{Gy}$ ，因此作为生物指标没有实际意义。

有两个实验室选择的技术途径是研究膜上较复杂的单位，结合位置和受体。Kubasova提出质膜的紊乱在照后早期出现，只持续几个小时。他们用放射性标记的凝集素 $^3\text{H}$ -ConA来测定人和小鼠的各种类型细胞。将人血的各种细胞同时进行凝集素结合试验，可区分出三个剂量范围：1)~0.25Gy，血小板结合 $^3\text{H}$ -ConA的量高出对照水平，2)0.5~2Gy，在血小板结合力增高的同时，淋巴细胞的结合力也增强，3)3.5~5Gy，红细胞的受体功能也增强。用凝集素结合试验所发现的膜表面的变化，用扫描电镜也得到了证实。

细胞表面含有多种抗原, Ojeda 等试验了小鼠淋巴细胞表面免疫球蛋白(sIgG)抗原的变化。这种技术非常灵敏, 他们用荧光抗体标记技术发现在0.02~0.5GyX线照射后sIgG阳性细胞的百分率比未照射的对照组减少。这种效应依赖于剂量及温度, 在37℃下消失过程进行很快, 10分钟达到最低值, 然后在保温3小时的过程中, 膜表面的sIgG部分重现。剂量率也有影响, 每分钟9mGy比每分45或276mGy引起的sIgG消失要更为迅速。对人的T细胞和肥大细胞的观察表明在相当低的剂量下, 这些

表面抗原的表达发生暂时的紊乱。

Ojeda及Dienstbier等人的工作还发现在离体照射及人员职业性照射的条件下, 人淋巴细胞的E-玫瑰花结形成能力显著下降。细胞在体外照射0.38Gy, 在照后数分钟内引起E-玫瑰花结形成能力下降40%。继续孵育40分钟, 膜表面发生重建。Dienstbier的初步结果是引人注意的, E-玫瑰花结的减少可能发生在低于年允许剂量当量(0.05Sv)的范围内。

以上结果归纳为表2。

表2 辐射引起膜变化的观察总结

细胞类型	测定指标	照射类型及条件	剂量范围Gy	指标的变化	最大变化的时间	恢复时间
人肺, 体外培养	膜静止电位	$\gamma$	0.02~0.6	围绕对照值而摆动	30分	24小时
		离体照射	6	减少		
		$\alpha$	2击/细胞	减少		
鼠骨髓	$^{125}\text{I}$ -UdR掺入	$\gamma$ , 整体	0.005~1	抑制	4小时	
人、鼠的血小板	$^3\text{H}$ -ConA结合	X, 离体	0.25~5	增加	30分~1小时	3~4小时
淋巴细胞及红细胞		整体				
人、鼠淋巴细胞	E玫瑰花结形成	X, 离体	0.02~0.5	消失	10分	>3小时
		$\gamma$ , 整体	<0.05, >0.01	减少	—	—
鼠红细胞	结合质子的化学基团	X, 离体	2~4	减少	14天	—
大鼠红细胞	渗透脆性	X, 整体	4	增加	4小时	
兔血小板	$^{32}\text{P}$ 对磷脂的掺入	$\gamma$ , 整体	4	减少	1天	5天

## 五、结 论

以上材料清楚地表明了进一步研究现有的以及新的放射损伤生物学指标的必要性。关于辐射引起膜结构功能变化的研究刺激了发展以膜现象为基础的指标研究。采用了分子的、生

物物理的、生物化学的以及细胞生物学的途径来解决这个实际课题。所得到的依赖于剂量和时间的变化意味着发展为生物指标的可能性。虽然目前还不能立即用于实际, 但是研究结果表明这项合作研究计划是完全必要的。

〔魏康节译 葛忠良校〕

(上接第102页)

8. Bevan JA et al, J Nucl Med 21:967, 1980.  
9. 小须田茂等, Radioisotopes 30:458, 1981.  
10. Fogelman DW et al, J Nucl Med 22:880, 1981.  
11. 冈桥进等, Radioisotopes 30:458, 1981.

12. 赵惠扬等, 核医学 上海科学技术出版社 P437, 1981.  
13. Bevan JA et al, J Nucl Med 21:961, 1980.  
14. 长井一枝等, Radioisotopes 31:32, 1981.  
15. Barry F et al, J Nucl Med 25:166, 1984.