

长, 呼吸道局部药物浓度高, 易被受试者接受, 毒性低<sup>[20]</sup>。

动物实验证明, 吸入给药对降低肺中核素的沉积量是有益的<sup>[7]</sup>, 若同时注射Zn-DTPA, 则效果会更好<sup>[21]</sup>。预防吸入应受重视。

### 参考文献

1. 吴德昌: 核防护 1979, 4: 18
2. 赵兴成: 国外医学放射医学分册1980, 4: 211
3. 罗梅初等: 核技术 1978, 1: 71
4. 上海市放射医学研究所: Zn-DTPA鉴定资料 1981
5. Lushbangh CC: Health Phys 1979, 36(3): 472
6. NCRP Report No65 1980, P148
7. 沈彬源等: 中华放射医学与防护杂志 1986, 6(6): 402
8. Taylor DM et al: Health Phys 1980, 38(2): 147
9. Jones CW et al: Radiat Res 1986, 107: 296
10. Сияжков ЕГ et al: Радиобиология 1987, 1: 129
11. Lushbangh CC: 私人通信 1987
12. Brummett ES et al: Health Phys 1977, 33: 624
13. Stevens W et al: Radiat Res 1978, 75: 397
14. Stather JW et al: Health Phys 1983, 44: 45
15. Ohlenschlager L: Health Phys 1976, 30: 249
16. Ohlenschlager L: Health Phys 1978, 35: 694
17. 薛汉麟等: 新促排灵 Zn-DTPA 对铅中毒患者临床疗效观察(待发表) 1987, 3
18. Kalkwarf DR et al: Health Phys 1983, 45(4): 937
19. Lloyd RD et al: Radiat Res 1979, 78(3): 448
20. 费丽华: 中华放射医学与防护杂志 1980, 1: 64
21. Strading GW et al: Health Phys 1984, 46(6): 1296

## 小剂量低LET辐射诱发哺乳动物生殖细胞染色体畸变规律

白求恩医科大学环境医学系 蔡露综述 金玉珂 杨宝辰 郑斯英\* 审校

大剂量辐射诱发人类和哺乳动物细胞染色体畸变的研究已有数十年历史, 体细胞及生殖细胞染色体的损伤规律比较明确。近年来, 人们开始研究小剂量辐射的生物效应<sup>[1, 2]</sup>。在辐射诱发染色体畸变研究中, 由于体细胞染色体畸变规律只能反映受照个体染色体损伤情况, 而生殖细胞中产生的染色体畸变, 一部分被淘汰, 另一部分损伤可传递给子代, 引起遗传效应——畸型、不育或

半不育及恶性疾病, 所以, 要了解辐射对后代的影响, 首先要了解辐射对亲代生殖细胞染色体的损伤规律。由于人类生殖细胞来源受限, 故电离辐射诱发的染色体损伤规律研究很少<sup>[3]</sup>。为了推定射线诱发生殖细胞染色体畸变的人群危险度, 利用动物生殖细胞研究辐射与染色体畸变的关系是非常必要的。实验主要用小鼠<sup>[4]</sup>, 近年以非人类灵长动物的研究也逐渐增多。

\*苏州医学院放射医学系

生殖细胞染色体的研究包括雄性和雌性生殖细胞,也包括对体内、外受精卵染色体畸变研究。在雄性生殖细胞中,主要是对精原(干)细胞染色体易位的研究。因为精原(干)细胞是雄性生殖细胞中对辐射最敏感的阶段,易位又是一种稳定型畸变,它传递给子代的比例大,引起的后果严重<sup>[4]</sup>。雌性生殖细胞的研究主要是染色体不分离、易位以及其它染色体结构畸变。本文主要就染色体易位、不分离及其它结构畸变作一阐述。

### 一、小剂量辐射诱发哺乳动物生殖细胞染色体易位的研究

#### (一)小剂量照射后的剂量效应关系

Leonard<sup>[5]</sup>第一次用小剂量X射线(0、0.25、0.50、0.75、1.00Gy)研究小鼠精原

细胞易位率的剂量-效应关系。结果为直线相关 $Y = -0.03 + 1.89D$ 。本作者也用上述条件照射小鼠进行观察,结果一致( $b = 1.939$ )。Matsuda等<sup>[6]</sup>、Van Buul<sup>[7]</sup>先后作了0~1.0Gy $\gamma$ 射线和X射线照射食蟹猴(Crab-eating monkey)和罗猴(Rhesus monkey)的精原细胞易位率,结果均得到直线剂量效应关系。附表列举了文献中小剂量照射后诱发精原细胞易位率的结果。直线回归斜率( $b$ 值)表示每单位剂量辐射诱发染色体易位率的推定值,所以 $b$ 值可反映各种动物诱发染色体易位的敏感性。从附表可知,敏感性以绒猴最高,罗猴最低,而小鼠和食蟹猴的敏感性相近,这与大剂量照射后的结果完全一致<sup>[4]</sup>。

附表 不同动物间小剂量辐射诱发精原细胞易位率敏感性比较

动物	剂量范围 (Gy)	射线种类	b值 ( $\bar{x} \pm SD$ )	剂量组数	作者
小鼠	0~1.00	x	1.896	5	Leonard等(1968)
小鼠	0~1.00	x	1.939 $\pm$ 0.14	6	本文作者
食蟹猴	0~1.00	$\gamma$	1.79 $\pm$ 0.08	4	Matsuda等(1985)
罗猴	0~1.00	x	0.794	4	Van Buul (1980、1983、1986)
猿猴	0~1.00	x	7.44 $\pm$ 0.95	4*	Brewen等(1975)
人	0~2.00	x	3.41 $\pm$ 0.72	3*	Brewen等(1975)

\*摘自文献<sup>[6]</sup>

#### (二)低剂量率辐射对精原细胞易位率的影响

易位属于二次击中产物,应随剂量率下降而减少,但不同射线结果不太一致。 $\gamma$ 射线照射:剂量率 $2.58 \sim 1.29 \times 10^{-4} \text{mC/kg}\cdot\text{m}$ 。结果是剂量率 $25.8 \text{mC/kg}\cdot\text{m}$ 的 $1/15$ ;而X射线 $2.2 \sim 0.3 \times 10^{-1} \text{mC/kg}\cdot\text{m}$ 剂量率的易位率仅是 $25.2 \text{mC/kg}\cdot\text{m}$ 结果的 $1/2$ <sup>[4]</sup>。Brewen<sup>[8]</sup>、Van Buul<sup>[7]</sup>证实,在剂量率 $25.8 \sim 0.026 \times 10^{-2} \text{mC/kg}\cdot\text{m}$ 的 $\gamma$ 射线和 $0.3 \sim 0.002 \text{Gy/分}$ X射线之间,易位率随剂量率下降而减少。当 $\gamma$ 射线的剂量率小于

$7.74 \times 10^{-4} \text{mC/kg}\cdot\text{m}$ 时易位率不再减少<sup>[4]</sup>,甚至有增加趋势<sup>[9]</sup>。在Pomerantseva的研究中, $2.7 \times 10^{-6} \text{Gy/分}$ 剂量率组的易位率比 $9.4 \times 10^{-5}$ 和 $5.8 \times 10^{-6} \text{Gy/分}$ 两组的易位率都高。考虑可能是①修复活性改变;②对辐射最敏感的精原细胞死亡率下降,染色体畸变丢失减少。

### 二、辐射诱发染色体不分离的研究

研究染色体不分离迄今一直沿用的方法可粗略地分为细胞遗传学和遗传学方法。目前各实验室广泛应用的是细胞遗传学方法,

包括：卵母细胞或精母细胞第二次减数分裂中期的染色体分析；第一次卵裂阶段和桑葚期等植入前期胚胎的染色体分析。众所周知，21三体的发生率与母亲的年龄有关。有人认为，年龄增加，染色体交叉率下降，单价体增多，或无效交叉促进外源性因子诱发染色体不分离的作用<sup>[10]</sup>。所以UNSCEAR (1972)曾建议：今后要通过照射，对实验动物的生殖细胞诱发不分离的机理研究，和不同条件下照射时危害最大的生殖细胞时期所诱发不分离出现率的研究，以便更精确地估计人类遗传危害<sup>[11]</sup>。十几年来在这方 面已作了大量工作，其中有些是小剂量照射，现归纳如下。

Yamamoto等<sup>[10]</sup>首先作了小剂量X射线照射小鼠诱发卵细胞染色体不分离研究。他们用1.3mC/kg·mX射线照射3~5个月龄和11个月龄的小鼠，结果是高月龄小鼠的三体率明显高于对照组。但是，后来的Max等人<sup>[12~16]</sup>研究未能证明这一点，结果是0.02~0.16Gy之间的照射，高月龄和低月龄小鼠的染色体不分离率均无明显增加。Gosden分析Yamamoto的材料时指出，可能是因为他们分析的指标不一致，重新分析后的结果是1.3mC/kg·m照射后的不分离率与对照组无明显差异<sup>[13]</sup>。Hansman (1982)<sup>[16]</sup>用0.05~0.8Gy剂量辐射研究也仅是0.8Gy组的不分离率明显增加，而其余组无增加。

Uchida<sup>[17~18]</sup>用0.1~0.3Gy $\gamma$ 、X射线照射3~6个月和12个月龄小鼠，分析卵细胞中期Ⅱ的染色体不分离。结果，畸变率明显高于对照组，并且敏感性随鼠龄增长而增加。Tease<sup>[19~20]</sup>用0、0.10、0.25和0.50GyX射线照射10~14周和43~45周龄两组小鼠，结果：①剂量效应曲线均为直线相关；②两组小鼠的直线回归系数无显著差异 ( $P=0.78$ )。

小剂量辐射诱发雄性生殖细胞染色体不

分离的研究较少，一般认为，小剂量照射组诱发的不分离率与对照组相比无明显差异<sup>[17]</sup>。

### 三、小剂量辐射诱发生殖细胞染色体非易位型结构畸变

(一) 雄性生殖细胞染色体畸变的研究  
小剂量辐射诱发雄性生殖细胞染色体非易位型结构畸变的研究较少。本室用小剂量(0~1.0Gy)X射线照射小鼠后7小时观察精原细胞和精母细胞染色体畸变率的结果表明，精原细胞染色体畸变率的剂量效应关系是 $Y=0.494+19.632D$  ( $P<0.0005$ )；精母细胞畸变率也呈直线相关： $Y=1.38+7.24D$  ( $P<0.025$ )。1.0GyX射线照射后不同间隔时间观察的结果表明：小鼠精母细胞染色体的畸变率在照后初期(7小时后)随时间延长迅速下降(至7~14天最低)，以后随时间延长，畸变率下降缓慢。

(二) 雌性生殖细胞染色体畸变研究  
Hansman<sup>[16]</sup>用0.05~0.80GyX射线照射小鼠，观察卵母细胞中期Ⅱ染色体结构畸变，证明畸变率明显增加，甚至0.05Gy照射组畸变率也明显高于对照组。由于分析的是中期Ⅱ卵母细胞染色体畸变，可以推断，此阶段见到的畸变仅是那些未分离到第一极体里的染色体畸变，这样自然会妨碍辐射诱发畸变的真实程度。Brewer<sup>[21]</sup>认为，该方法不能客观地反映染色体畸变。为此，小剂量辐射的研究也同大剂量照射的研究一样，应采取观察中期Ⅰ卵母细胞的染色体方法。

Tease<sup>[22]</sup>用0.5GyX射线照射两组不同鼠龄的小鼠，其各类畸变率与对照组均无显著差异，同时也未反映出鼠龄对畸变率的影响。Tease<sup>[23]</sup>用0.0、0.1、0.25、0.5和1.6Gy(剂量率：0.72Gy/分)X射线照射排卵前卵母细胞(即：成熟卵母细胞)的结果，表现为二次平方的剂量效应关系，原作者对

两次实验结果进行了比较,1983年实验中,0.5Gy照射后间隔3.5天和12.5天的染色体间互换率分别为1.1%和1.5%;而86年结果为20.4%,说明排卵前的卵母细胞辐射敏感性高于各阶段的核网期卵母细胞。

### (三) 小剂量辐射诱发小鼠体外受精卵细胞染色体畸变的研究

Yamada等人(1982)成功地建立了体外受精及培养技术,使对成熟生殖细胞和受精卵的不同阶段进行辐射生物效应研究成为现实。前已述及,取体内受精卵及胚泡进行染色体畸变研究已有多年历史。这些研究是从受照射的雌鼠中取出胚胎细胞,然后在体外把它培养到胚细胞阶段(Blastocyte)。这样是无法确定合子阶段敏感性变化的,因为不能确定受照射的合子处于哪一阶段;另外,从辐射效应讲,不可能知道在小鼠受精卵中见到的染色体畸变是否就是辐射诱发胚胎死亡的直接原因。所以,自1983年起,Matsuda<sup>[24~25]</sup>等人作了体外受精卵染色体畸变的研究。

Matsuda<sup>[24]</sup>先用10.3mC/gX射线照射受精前的成熟精子、成熟卵子以及早原核期阶段的受精卵(zygotes at early pronuclear)结果表明:原核期受精卵受照射诱发的染色体畸变率(20.6%)明显高于成熟卵受照(11.0%)和成熟精子受照射(2.9%)所诱发的染色体畸变率。他以后的研究<sup>[25]</sup>进一步说明:①小剂量X射线照射原核期受精卵诱发的染色体畸变剂量反应曲线在0~10.3mC/kg·m之间为直线相关, $Y = 0.28 \times 10^{-1} + 0.96 \times 10^{-2}D$ ;成熟卵细胞受照射(0~10.3mC/kg)的效应关系为二次多项式: $Y = 0.15 \times 10^{-1} + 1.88 \times 10^{-3}D + 1.95 \times 10^{-5}D^2$ ;②综合以前的结果证明,小剂量X射线诱发生殖细胞染色体畸变的敏感性顺序是:早原核期受精卵>成熟卵子>成熟精子。认为这种差异是因三种细胞的分子结构不同所致。

## 四、小剂量辐射对人类危害的初步评价<sup>[26]</sup>

小剂量辐射诱发生殖细胞染色体畸变的研究近年来刚刚开始,有许多工作还不系统;另外,小剂量辐射效应不明显是其特点,所以更需要进行深入、系统和大量的研究来证实。就目前实验数据来讲,关于小剂量辐射的遗传危害评价,Sankaranarayanan<sup>[26]</sup>指出:①用直接法,小剂量、低剂量率辐射照射男性后,每百万儿童中,每0.01Gy诱发10~20例儿童突变,产生显性致死;约1~10例儿童将是由于相互易位引起的结果而导致先天性畸型;小剂量、低剂量率照射女性后,每百万儿童中每0.01Gy可相应诱发0~9例的显性致死和0~3例的相互易位;②用倍加剂量法对连续性照射的群体的估计是:如果这一群体受到连续性的低LET照射,累积剂量为0.01Gy/代(每一代约30年)时,他们的第一代子女中,每百万出生儿童中将增加20例遗传疾病。

### 参考文献

1. Upton AC; Scientific Am 1982, 246(2): 41
2. Denniston C; Ann Rev Genet 1982, 16: 329
3. 蔡露等; 国外医学放射医学分册1986, 10(3): 133
4. Buul PPW Van; In" Takaaki Ishses (ed) Radiation-induced chromosome damage in man" New York Alan Liss Inc, 1983, P369
5. Leonard A and Deknudt GH; Can J Genet Cytol 1968, 10: 119
6. Matsuda Y et al; Mutat Res 1979, 61: 405
7. Buul PPW Van et al; Radiat Res 1986, 105(1): 1
8. Brewen JG et al; Mutat Res 1979, 61: 405

9. Pomerantseva MD et al; Mutat Res 1984, 141 : 195
10. Yamamoto M et al; Nature New Biol 1973, 244 : 206
11. UNSCEAR report : Ionizing Radiation; Levels and Effects . United Nations New York, 1972
12. Max C; Hereditas 1977, 85 : 199
13. Strausmanis R et al; Mutat Res 1978, 49 : 269
14. Gosden RG and Walter DE; Nature ( London ) 1974, 248 : 54
15. Speed RM and Chandley; Mutat Res 1981, 84 : 409
16. Hansman I et al; Human Genet 1982, 61 : 190
17. Uchida IA and Lee CPV; Nature(London) 1974, 250 : 601
18. Uchida IA and Treeman; Nature ( London) 1977, 265 : 186
19. Tease C; Mutat Res 1982a, 95 : 287
20. Tease C; Mutat Res 1982b, 105 : 95
21. Brewen JG and Peston RJ; In "Cytogenic assays of environmental mutagens" Allenheld Osman Zotowa NJ 1982, P277
22. Tease C; Mutat Res 1983, 119 : 191
23. Tease C and Fisher G; Mutat Res 1986, 173 : 211
24. Matsuda Y et al; Mutat Res 1985, 121 : 125
25. Matsuda Y et al; Mutat Res 1985, 151 : 275
26. Sankaranarayanan K; J Genetics 1986, 65 ( 1 & 2 ) : 79

## 辐射诱发体外细胞转化的研究

中国医学科学院放射医学研究所

刘炳辰综述 王知权 肖佩新\*审

体外诱发细胞转化是指培养的离体细胞在物理、化学或生物等致癌因素的作用下,对细胞进行癌变或肿瘤发生机理的研究。这一研究方法具有更加接近人体细胞恶性转化过程的特点,近年来发展较快,已成为研究肿瘤发生、发展的重要手段之一。

体外转化的手段之一——辐射转化在近20年才开始形成它自己的领域,研究范围从动物细胞到人体细胞、从细胞水平到分子水平。

### 一、体外细胞转化实验技术

#### 1. 实验系统

体外恶性转化的研究可以应用成纤维细胞或上皮细胞。成纤维细胞可直接来源于动物的胚胎如金黄地鼠胚胎细胞系统或人胚肺、肾二倍体成纤维细胞系统,也可以应用

成纤维细胞系如C<sub>3</sub>H10T 1/2、NIH3T3、BALB/C3T3等,这些细胞系具有无限的生命力,对于接触抑制有很高的敏感性,染色体核型往往为非整倍体,并且自发恶性转化率很低。上皮细胞系统可直接来源于动物鼻咽、气管、食管等部位的粘膜或人胚肾皮质、皮肤等部位。利用这种上皮细胞进行癌变机理的研究更有其特殊意义,因为人体肿瘤绝大部分发生于上皮细胞。但上皮细胞在培养中繁殖困难,同时在其转化鉴定时尚无明确的形态学特征的标准。

除此以外,还可以应用体内体外结合的方法,即直接照射受孕的动物,然后取其胚胎进行胚胎细胞转化的研究。

#### 2. 实验方法

实验方法变化较大,当靶细胞接触密度较高时,在照射后持续培养数周至数月,转

\*河北省放射卫生研究所