

大剂量电离辐射与非电离辐射(激光)生物

效应国际会议概况

浙江医科大学 包金良 黄祥寿 浙江医学科学院 欧阳淹

大剂量电离辐射与非电离辐射(激光)生物效应国际会议(ICBER)于1988年3月29日~4月1日在中国杭州召开,来自10个国家和地区的44位国外代表出席了大会。会议交流了学术论文294篇,其中22篇为大会发言,内容十分丰富,范围较广,包括:辐射损伤、细胞损伤与恢复;辐射防护剂和增敏剂;超剂量受照者的医疗措施;剂量估算与表达;激光辐照的生物学效应及其安全标准。这些内容反映了近代电离辐射与非电离辐射生物效应研究的新成就和新进展。

一、急性事故性放射病的诊断治疗

叶根跃等综合报告了我国38年来七次较大事故致30例急性放射病、三次较小辐射事故致4例轻度急性放射病(约1Gy)的内科处理经验总结。最早的三次较大事故的详细资料“23例急性放射病临床研究讨论”已发表(原子能出版社,1986)。第四次较大辐射事故发生在1980年,一青年受到强度为 $1.961 \times 10^{15} \text{Bq}$ ($5.3 \times 10^4 \text{Ci}$)的 ^{60}Co 源照射40秒钟,按造血干细胞的生存情况估算加权剂量当量为5.2Gy,按生物剂量估算为4.72~6.48Gy,为一例重度骨髓型急性放射病患者。该例顺利地经过急性放射病的四个临床阶段,甚至在极期也未出现明显的临床症状和体征。

第五次较大辐射事故发生在1985年,在一个家庭里,父母及其儿子受到 $37 \times 10^{10} \text{Bq}$ (10Ci)的 ^{137}Cs - γ 源照射近150天,致亚急

性放射病并发再生障碍性贫血。物理剂量约8~10Gy,每天合并使用大剂量 Stanozolol 18mg/日和654-2 20mg/日,取得良好的疗效。其中有2例输注胎肝细胞8次。

第六次较大辐射事故发生在1986年,青年男女各一例,在事故中受到强度为254 856 GBq (6 888Ci)的 ^{60}Co 源照射约1.5~2分钟,致中度急性放射病,治疗中除延缓使用I号抗放药外,其余均与1980年疗法类同。

第七次较大事故发生在1987年,一青年受到强度为 $3.293 \times 10^{15} \text{Bq}$ (89 000 Ci)的 ^{60}Co 源照射9秒钟,致中度骨髓型急性放射病,周围血中白细胞和血小板的最低值分别为 $1 \times 10^9/\text{L}$ (35天)和 $2.1 \times 10^{10}/\text{L}$ (31天),主要是对症处理,未使用抗放药物。

作者提出,急性事故病例的基本治疗措施可归纳如下:(1)抗放药I和II号(由叶氏所在单位研制,并首次临床使用);(2)改善微循环;(3)胎肝细胞移植或输注;(4)输注HLA相同或半相同的全血或其组分;(5)全休、充足的营养和严格控制感染,包括LAFR的应用;(6)皮肤辐射损伤的外科处理。

苏联Barabanova在报告切尔诺贝利事故伤员材料时,着重描述皮肤烧伤在急性放射综合征中的作用。广泛皮肤烧伤是 β 线辐照的结果,也是这一事故的特征。在115例伤员中,56例伴有皮肤烧伤。事故死亡病人27例,其中19例的主要死因是皮肤烧伤,可

见,治疗皮肤放射性烧伤及其并发症是极为重要而艰巨的任务。

法国Nenot介绍了局部超剂量照射的医学处理经验。在诊断方面,提出对受损区用血池照相和遥测温度技术检查局部血管的通透性变化,其优点是照后立即诊断早期放射损伤,并可估计其局限化程度和相对严重程度。皮肤炎症、湿性皮炎和溃疡宜用内科治疗,皮肤深层溃疡及坏死需外科处理。在可以避免整个肢体切除的情况下,可选用不同的外科技术,特别是坏死区的部分或全切除,继而以带蒂或无蒂皮瓣复盖创面或用微血管法治疗。

二、急性放射病实验治疗、辐射防护剂和增敏剂

麦智广和张卿西总结我国近30年实验治疗急性放射病的研究成果指出,某些受大剂量(7.0~8.72Gy)照射患极重度骨髓型急性放射病狗,经综合性支持疗法和对症治疗,联用抗放药物,即使不用造血干细胞移植仍能治愈。雌激素对放射病的作用已进行大量的研究工作,本次会上报告,雌三醇对急性放射病不仅有防护作用,而且有治疗作用,现已应用于千余例病人。炔雌醇是另一种雌激素,它能提高照射动物活存率,伍用伤寒菌苗及抗菌素后效果更好,临床已试用于白细胞减少症。2,2'-二甲基四氢噻唑、N,N'-二乙基脂胺以及5-甲氧咪唑-3-乙胺等都有很高的防护效果,并已试用于病人。有人对比研究了脒胺琥珀酸盐与脒胺盐酸盐的效价和毒性,结果表明,在用药量为毫克分子量水平时两者毒性相似,但前者在肌注用药时更为有效。

用中草药防治放射病值得人们重视。实验证明,银耳是一种高效低毒的辐射防护剂,它可用于治疗急性放射损伤病人以及肿瘤经放(化)疗所致的白细胞减少症。石花和兜衣多糖都能提高照射小鼠的活存率。

山莨菪碱在照前和照后早期用药都有较好的防护效果。“柴归冲剂”是用中药组成的抗辐射复方,注射、口服均有效,它不仅能提高照射动物活存,而且对血小板及造血组织都有保护作用。临床试用证实,它对放(化)疗病人及原因不明的白细胞减少均有效。从中药苦参或广豆根提取的氧化苦参碱对急、慢性放射损伤所致白细胞下降有明显的保护作用,临床试用效果良好。此药对肿瘤乏氧细胞有选择性杀伤作用,有氧细胞用药量为乏氧细胞的两倍,当药物浓度为4mg/ml时,有氧细胞活存率为5.43%,而乏氧细胞为0.15%,乏氧细胞毒性为有氧的36倍,而且此值随药效浓度的增加而加大。

Patchen ML等设想合并使用WR2721和免疫调节剂有可能得到相加的辐射防护作用,并推测这种合并能使低剂量(因而毒性较小)的WR2721可能得到类似于高剂量WR2721单方使用时所得到的剂量减低系数(DRF),结果,对于存活率和造血的再生作用来说,WR2721+照前给予葡聚糖-P产生相加作用,而WR2721+照后给予葡萄糖-F产生协同作用。Fahey RC对WR2721衍生物在肿瘤细胞中的防护作用机制作了探讨。Fieden EM介绍了RSU-1069、RSU-1137与MISO对比实验的结果。蚯蚓提取液912和AK-2123对小鼠肿瘤(S-180)均有辐射增敏作用,ER值分别为1.54和1.45,二者合并应用时,ER为2.00。TA-101的体外实验表明,其增敏作用超过AK-2123和MISO。对甲硝基羟乙唑衍生物CM的研究表明,CM改变的辐射敏感靶组织不是细胞膜,而是DNA,用极谱法测定CM亲电子能力,证实其与增敏作用有关。

英国Adams GE在综述放射增敏剂进展时提出一种新见解:用改变肿瘤组织中血流或改变血红蛋白携氧能力,使肿瘤组织的氧合发生变化,以加强增敏药物的作用效应。并认为,从目前辐射增敏剂的研究现状

来看,今后除了寻找更有效的增敏剂外,将现有的增敏剂与改变肿瘤组织血流及改变血红蛋白携氧能力的药物合用是一条新途径。

三、电离辐射的生物效应

这方面内容的论文数量多,涉及面广,现择其要者,归纳为以下四个方面:

(一) DNA分子损伤及其修复

(1) DNA链断裂及其重接: γ 线照后早期发生细胞DNA单链断裂(SSB),且SSB与剂量呈线性,不同作者用碱性洗脱法所得结果相近,使膜保留DNA量降至50%的剂量为10~20Gy。即使用两种具有不同 D_{01} 值的细胞作研究,结果也很相似,表明以SSB和细胞活存来表示放射敏感性时,两者不一定一致。受照细胞经37℃孵育后,DNA的SSB发生重接,这种修复很迅速,特别是在30分钟内。但是淋巴细胞经长时间孵育,DNA再次发生断链,这可能是染色质降解所致。应用中性洗脱法研究小鼠骨髓和CHO细胞DNA双链断裂(DSB),检测到DSB最小剂量是10Gy,效应也依赖于剂量。37℃孵育后出现重接,即使大剂量100Gy照射后,重接率仍达30%。

(2) 染色质DNA降解:小鼠全身照射后2小时,胸腺细胞中可溶性染色质开始增加,照后4~6小时增加显著,在0.5~8.0Gy范围内,剂量与效应呈线性。可溶性染色质浓度在照后15小时以前持续增加,至48小时出现低水平,提示这种动力学变化与细胞死亡过程有关。用密度梯度离心法将胸腺细胞分成几部分,发现含细胞活力低(74.9%)的高密度组份中可溶性染色质浓度较高(63.2%),而在含细胞活力高的组份中可溶性染色质浓度仅15.5%,表明死亡细胞中发生染色质降解。

(3) DNA损伤和修复机制:斯坦福大学Hanawalt等发展了一种与DNA修复功能有关的特殊序列分析法,观察到人和啮

齿类细胞对远紫外线产生的嘧啶二聚物能在已复制的DHFR基因上迅速地去除,这种选择性修复现象的发现对解释DNA损伤的切补修复、复制机理和致突变作用具有重要性。用非预定性DNA合成为指标进行DNA切补修复研究表明,动物照后(0.97~2.55Gy)6周,血白细胞水平虽已恢复平常,但非预定性DNA合成水平明显低于对照组,提示DNA损伤修复能力的恢复可能需较长时间,其变化对于辐射后远期效应的研究以及放射事故人员的评价可能有重要意义。

实验证实, γ 线引起淋巴细胞环核苷酸(cAMP、cGMP)的变化不仅与照射剂量有关,而且与照射方式和观察时间有关,并发现环核苷酸变化与DNA变化也有一定关系,且前者变化比后者出现早,认为观察淋巴细胞环核苷酸含量变化可作为放射损伤的灵敏指标。在照后小肠组织中,cAMP和腺苷环化酶(AC)活性明显增加,在一定剂量范围内(3~24Gy),含量与酶活性均随剂量的增加而升高,同时未发现磷酸二酯酶活性降低,故认为cAMP含量升高主要是AC活性增强所致。夏寿萱等观察到放射防护剂A206能使小鼠骨髓细胞DNA的DSB明显减少,断链重接能力显著加强,非预定性DNA合成加速,并进一步研究了A206对内源性cAMP和TdR激酶的影响,认为A206对作用可能是通过活化造血细胞膜上AC,使细胞内源性cAMP含量升高,抑制了TdR激酶活性和DNA合成,使造血细胞在下次分裂前有足够的时间和原料去修复DNA损伤,从而发挥防护作用。章扬培等用8种(6类)增敏剂比较 γ 线引起的哺乳动物细胞DNA的SSB与重接的影响,认为辐射增敏剂可通过增加 γ 线引起的DNA断链产量或抑制其重接修复或引起DNA-蛋白质间交联等不同途径而表现出放射增敏作用。

(二) 放射性复合伤的生物效应

复合伤后血细胞、淋巴细胞和血小板计

数变化与单纯放射损伤时表现基本一致,但程度严重,骨髓有核髓细胞抑制最明显,越幼稚的未成熟髓细胞的抑制过程越甚。

放-烧复合伤时的贫血很受重视,这是红细胞生成抑制和成熟红细胞破坏加速的结果。实验证明,烧伤后体内脂过氧化物类物质在红细胞破坏过程中可能起重要作用。

休克在单纯放射损伤时不常见,然而不足以引起休克的外伤若合并放射损伤,则可导致休克。放射剂量越大,休克程度越严重。

复合伤致死的另一重要原因是感染。放-烧复合伤时,较早出现感染,程度严重,早期并发败血症。肾上腺超微结构改变提示,复合伤时肾上腺功能亢进,应激反应过度。复合伤后线粒体呼吸功能抑制,氧化磷酸化反应脱偶联,线粒体膜损伤。烧伤痂的提取液具有体外抑制线粒体呼吸功能,其抑制因素有待研究。

(三)微血管的放射敏感性及其与主质细胞损伤的关系

大鼠心房血管经7.5Gy照射后,电镜显示内皮细胞是血管壁中最敏感的部份。各器官微血管的放射敏感性可分为:超敏感的(骨髓血窦)、很敏感的(淋巴毛细管、肠绒毛的毛细血管等)、敏感的(淋巴、脾、骨髓的毛细血管)、次敏感的(肺、大肠的毛细血管)和不敏感的(脑和睾丸的毛细血管)等5类。照后在骨髓和淋巴组织中,凡有辐射引起间质组织坏死的部位,就不会出现具有功能的再生灶。

在低剂量率(0.7Gy/天)连续照射(25天)条件下,小鼠造血干细胞数和基质细胞及残留造血干细胞之功能同时降低。造血损伤程度与累积的放射剂量成比例。

(四)中子与 γ (X)线混合照射的生物效应

用不同比例裂变中子(90%、50%、15%)和 γ 线混合照射测定不同生物终点的RBE结果:大多数RBE值与含中子百分率

呈线性关系,相关系数达0.99。并且,急性放射损伤与中子含量百分率之间的密切关系不受下列因素影响:①不同实验对象;②不同照射方式;③不同生物终点如全身、组织、细胞和亚细胞水平;④某些放射修饰剂如骨髓和WR2721。

王天恩等报道 $n-\gamma$ 线混合照射诱发离体人血淋巴细胞的染色体畸变。结果,在混合照射时中子比例越高,RBE值越大,而且各混合照射的RBE值都不是单一不变的数值,它们都随剂量减少而增大。

荷兰Broerse报告中子的致癌相对生物效应。在87只猴-年的总观察期中,受中子照射的9只猴子(平均剂量3.4Gy)中有7只死于肿瘤。然而,在227只猴-年总观察期内,20只受X线照射的猴子(平均剂量7.5Gy)中9只死于肿瘤。在此较高剂量裂变中子照射条件下比较危险因子表明,RBE值在4~8之间。

四、激光的生物效应

在此专题报告中,各种激光器所致眼损伤的报告约占了半数。

激光所致眼损伤还没有专门的治疗方法,因此大家对此很关心。美国Wolbarsht和联邦德国Hillenkamp分别讲述了各自对激光生物作用的想法。激光针灸一种新的治疗措施,黄平、蔡尚达等用He-Ne激光作用于三阴交等中医穴位研究其对雌性生殖系统的作用,该研究为大家所重视。激光与光敏物质合并应用治疗肿瘤是激光生物学中一个热点,例如,氩离子激光器对吡啶橙敏化的Hela细胞生长的抑制作用与剂量大小有关(马淑懿);DDC-HPD与激光合用能明显地增强抗癌作用(莫简);血卟啉衍生物与氩离子激光器治疗浅表瘤子已具初步效果(李希华)。光敏剂PSD-007加上红光照射可以抑制或破坏肿瘤;血卟啉衍生物还有增加 γ 线照射的作用,这些均为人们所重视。