

氚水和氚标记化合物的代谢及其免疫毒理作用

北京放射医学研究所 陈东泉综述 王仁芝 吴德昌审

提 要: 本文介绍了氚水(HTO)及氚标记化合物的代谢规律, 氚水的免疫毒理作用, 包括对免疫器官及各种免疫活性细胞的作用, 探讨了氚的相对生物效应(RBE)和辐射致癌的机制。

核工业的发展使氚及其标记化合物的应用日益广泛, 进入环境中的氚逐年增多, 加上氚的半衰期较长以及氚潜在的三致效应, 其对人体的危害越来越受到人们的重视。

环境中的氚多以氚水形式存在, 可通过各种途径转化成有机氚化合物, 经食物链进入机体。人体的免疫系统对辐射高度敏感, 内外照射均可引起免疫器官功能及器质性变化, 诱发肿瘤的发生。免疫活性细胞功能的损害在辐射所致肿瘤的发生过程中可能起着重要作用。

一、氚在体内的代谢及剂量估算

1. 氚的辐射特征

氚是氢的同位素, 质量数为 3, 氚 β 粒子平均能量18.599keV, 水中射程0.68 μ m。

2. 氚水在体内的代谢

大量的动物实验及人的材料表明, 氚水进入机体后很快就均匀地分布于体液中, 绝大部分(99%)以较快速度依水的代谢规律从体内排出, 较少部分(1%)结合到机体的有机成分中成为有机结合氚, 这部分氚将通过与体液中的氢相互交换和组织的新陈代谢返回体液中, 因而滞留体内的时间较长。NCRP采用Benett的三室模型, 即自由氚、有机结合氚和紧密结合的有机结合氚, 来描述氚在人体内的代谢规律。有效半减期分别为6~18天、21~31天和250~550天。如所观察的时间较短, 则观察不到紧密结合的有机结合氚, 此时亦可用二室模型加以描述^[1]。

对于有机结合氚摄入后在体内的代谢, Entier等^[2]认为在结合氚氧化成水之前, 可直接进入有机结合氚的代谢项中, 其代谢

模式符合四室模型, 与三室模型相比, 增加了一个快速的脂肪代谢相, 其有效半减期为0.75天。有机氚化合物进入机体后与组织的结合比HTO高数倍到数十倍^[3]。

3. 氚所致组织剂量的估算

组织样品的直接测量和人体尿氚的测定可以得到氚的初始滞留量和滞留分数函数, 根据所需剂量估算的时间长短、精确程度及氚化合物的类型等用二项、三项或四项指数函数表示, 以如下公式计算其剂量^[4]。

$$D = 51.2 \times \varepsilon \times q_0 / m \times \int_{t_1}^{t_2} A(t) \cdot dt$$

(Gy)

其中: q_0/m ——初始滞留量(μ Ci/g体重)

ε —— β 有效衰变能量

$A(t)$ ——滞留分数函数

t_1, t_2 ——所需剂量估算的时间间隔

二、氚水及氚标记化合物的免疫毒理作用

一般来说, 免疫器官尤其是增殖旺盛的器官对辐射高度敏感, 如抗体生成细胞, 但也有辐射抗性较强的细胞如天然杀伤细胞(NK)和巨噬细胞(M ϕ)等。

1. 胸腺、脾脏重量及外周血WBC的变化

从以往的资料来看, 氚水可引起小鼠胸腺、脾脏重量的减少, 外周血WBC或淋巴细胞数量的降低及股骨有核细胞数的减少。氚事故性照射的剂量大小直接影响照后免疫损伤的程度和恢复程度。Seelentag等人先

后报道了7例从事氚放射性工作（发光材料的生产）的工作人员的事故照射，2例死于再生不良性全骨髓细胞减少症。另外，Lloyd等人报道了2例氚事故性照射的工人，由于受照剂量低，在照后第5天和第90天出现粒细胞和淋巴细胞减少，但很快恢复^[5]。

2. B淋巴细胞功能的改变

测量单个抗体生成细胞的溶血空斑实验（PFC技术）是反映B淋巴细胞功能较敏感的指标。LACA小鼠腹腔单次注入HTO 5天后，脾脏累积吸收剂量为1.0~8.0Gy，PFC数/ 10^6 脾细胞降低27%~41%^[6]。Kirillova等人的研究表明：长期饮用HTO的小鼠，累积剂量达到4.1Gy时，PFC及E花环形成发生显著抑制；小于0.39Gy则与对照无差别，表明HTO对PFC和E花环形成的抑制存在剂量阈值^[7, 8]。

3. T淋巴细胞功能的变化

T淋巴细胞可以辅助（通过Th和ThF）或抑制（通过Ts和TsF）B淋巴细胞产生抗体，通过白细胞介素影响各种T细胞亚群、NK细胞及造血功能。故HTO对T细胞的损伤在氚所致免疫损伤过程中起重要作用。

外照射的实验研究已证实：0.1~0.5Gy照射可使OKT 8⁺细胞增殖增强，OKT 4⁺细胞增殖功能抑制，同时对ConA和PHA的反应性亦有差别，表明Th和Ts细胞对辐射的敏感性不同。

内照射对T细胞功能的影响报道较少。氚水内照射剂量分别为1.0、2.0、4.0和8.0Gy时，LACA小鼠脾细胞在ConA刺激培养3天后，对³H-TdR掺入占对照的百分数分别为173.6%、110.0%、62.8%和26.2%。内照射引起的这种增殖增强效应的剂量（1.0Gy）高于外照射（0.1Gy），这可能是由于外照射的剂量率（0.0125Gy/min）远远高于内照射的剂量率（ 3.47×10^{-4} Gy/min）所致^[9]。

4. 造血干细胞的损伤

造血系统与免疫系统密不可分。小鼠经HTO内照射9.0Gy，淋巴细胞在同源反应系统中灭活非同源克隆形成单位的能力发生抑制或波动；B-(CFU-LB)和T-(CFU-LT)淋巴细胞祖细胞，CFU-S，CFU-C和CFU-F的增殖均受到抑制^[11]。

5. NK细胞活性的改变

NK细胞的辐射抗性已由外照射所证实，内照射也有类似结果。长期饮用HTO的CBA小鼠受8.7Gy内照射后，NK细胞对人红白血病细胞株K562的毒性平均只降低20~30%^[12]。

6. HTO所致免疫损伤的RBE值

HTO所致免疫损伤的RBE值如下表所示在1.0~2.3之间。RBE值的差异与所观察的生物终点、参考辐射及剂量率有关。

三、氚所致免疫损伤及致癌效应

淋巴系统的细胞担负着监视和杀伤体内出现的突变细胞和防止其在体内过度增生而发生肿瘤的作用。氚的半衰期较长，有机结合氚可在体内长期滞留，氚的嬗变（Transmutation）对其靶分子的作用在肿瘤发生过程中有重要意义。

动物实验表明：HTO注入的时间间隔短，肿瘤发生率高；白血病发生较早，在大剂量范围内有剂量依赖关系，而各种实体瘤的发生与剂量无关^[13]。

Perkins等人认为辐射诱发的免疫抑制在胸腺淋巴瘤的发生过程中不是主要因素^[14]。另一部分人的实验研究则支持免疫系统的正常功能在抑制肿瘤发生过程中起重要作用。C₅₇BL/6小鼠受到1.75Gy外照射四周，有70%~90%发生胸腺淋巴瘤，NK细胞受到明显抑制，免疫增强剂polyI:C对以上损伤无保护作用，只有骨髓移植可恢复NK活性^[15]。 10^3 U/mL的 γ 干扰素也可部分恢复NK活性^[16]。IL-2对辐射诱发的T细胞增殖功能抑制也有保护作用^[17]。

表 氘水(HTO)所致免疫损伤的RBE值

实验材料及生物学指标	参考辐射	RBE 值	文 献
小鼠胸腺重量减少	γ	1.52 ± 0.15	Storer, 1957
小鼠脾脏重量减少	γ	1.32 ± 0.12	Storer, 1957
小鼠淋巴细胞减少	$^{137}\text{Cs}\gamma$	$1.67 \sim 1.90$	Moskelov, 1971
小鼠胸腺重量减少	$^{137}\text{Cs}\gamma$	1.93 ± 0.37	Moskelov, 1971
小鼠脾脏重量减少	$^{137}\text{Cs}\gamma$	1.74	Moskelov, 1971
小鼠脾脏重量减少	γ	1.5	Kashima, 1986
小鼠有核细胞减少	γ	2.3	Kashima, 1986
小鼠脾脏PFC, E花环形成减少	γ	1.27	Kirillova, 1981
小鼠骨髓CFU-S, CFU-C减少	γ	1.0	Reuchiyo, 1986

Yokoro等人系统地研究了HTO中毒后免疫系统损伤及氘的致癌效应。结果表明:HTO可引起胸腺、脾脏重量减轻,外周血WBC减少,而且HTO可引起包括胸腺淋巴瘤在内的各种组织器官的肿瘤,说明肿瘤的发生与HTO所致免疫损伤有关^[13]。有人认为辐射激活了杂种鼠(AKR×RF)的Ki-ras癌基因。年龄、性别和种系均影响淋巴瘤的发生^[18, 19]。另外,分次照射、剂量(率)、照射间隔均影响肿瘤的发生^[20]。

四、展 望

氘对免疫系统有广泛的作用。免疫活性细胞的数量及功能可以发生小剂量的刺激效应,及较大剂量的抑制效应。对各种细胞亚群、自由基、癌基因及抗癌基因的研究将不断深入。各种分子生物学技术的应用将对免疫毒理学及辐射致癌机制的探讨起积极的推动作用。

参 考 文 献

1. 黄建学,等:辐射防护 1985, 5:81
2. Entier EL, et al, Radiat Res 1984, 100: 547
3. Takeda H, et al, J Radiat Res 1985, 26: 131
4. 周舜元,等:中华放射医学与防护杂志 1985, 1:22
5. Lir SZ, et al, Health Phys 1987, 52: 245

6. 陈东泉,等:中华放射医学与防护杂志 1990, 10:20
7. Kirillova EN, et al, Radiobiologiya 1980, 20:560
8. Kirillova EN, et al, Radiobiologiya 1981, 21:96
9. 陈东泉,等:辐射防护 1989, 9:764
10. Kirillova EN, et al, Radiobiologiya 1985, 25:258
11. Ruchiyo T, et al, J Radiat Res 1986, 27:50
12. Kirillova EN, et al, Radiobiologiya 1985, 25:792
13. Yokoro K, et al, Radiat Prot Dosim 1986, 16:165
14. Perkins EH & Cacheiro LH, Cancer Res 1980, 40:357
15. Parkinson DR, et al, J Immunol 1981, 126:1460
16. Gorelik E, et al, J Natl Cancer Inst 1982, 69:89
17. Manori I, et al, J Natl Cancer Inst 1985, 74:1215
18. Guerrero I, et al, Proc Natl Acad Sci USA 1984, 81:202
19. Guerrero I, et al, Science 1984, 225: 1159
20. Lett JT, et al, Advances in Radiation Biology, Academic Press, Inc. 1987, P80