

## 小剂量辐射刺激效应与肿瘤

四川省放射卫生防护所 邓文综述 萧佩新\*审

**提 要:** 小剂量电离辐射具有刺激生物生长发育、减少染色体畸变、增强免疫功能、抗肿瘤等有益作用。人类接受慢性电离辐射的流行病学调查表明, 环境本底辐射水平与肿瘤发生率或死亡率呈负相关。

小剂量电离辐射过去一直被认为会产生与大剂量类似的生物效应。然而到现在越来越多的研究报道对这种传统概念提出了异议。早在1961年Henry在美国医学会杂志上发表的“所有核辐射都有害吗?”一文中, 从寿命、躯体效应等方面论证了小剂量辐射可能是无害的<sup>[1]</sup>。美国密苏里大学 Luckey 教授(1980)著书论证, 小剂量电离辐射对生物生长发育、营养物质的利用、抗感染以及抗肿瘤等方面具有有益作用, 并称这类效应为辐射刺激效应(radiation hormesis), 在药理学上, 毒物刺激效应有一普遍现象: 生物体暴露于低水平的有害物质(或因素)中, 能刺激有利于健康和生存的天然生物防御机制, 辐射刺激效应可能类似于对低水平有害物质的生物反应<sup>[2]</sup>。当时由于研究工作的分散以及受放射医学传统规范的束缚, 人们并未对此加以重视。但近年来不断报道有关本底水平的小剂量辐射对生物体具有刺激的有益作用, 从而引起科学界的重视。

辐射与肿瘤的关系是躯体效应中最重要的问题。本文对小剂量辐射刺激效应结合肿瘤的研究资料和最新进展作一概述。

### 一、小剂量辐射刺激效应

久已被接受而且人们习惯于接受的辐射剂量与效应模型有(图1): 无阈模型(曲线I、II), 认为所有剂量的辐射对机体都是有害的(除专用于放射治疗外); 有阈模型(曲线III、IV), 认为只有当剂量达到一定阈值后才会产生危害。以上两种模型都是在

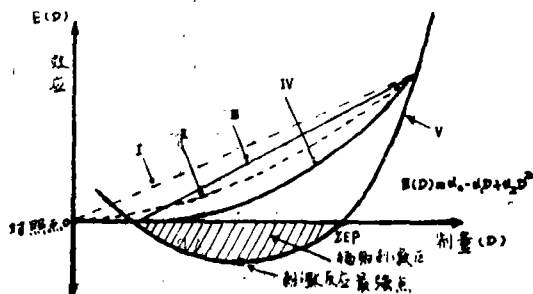


图1 电离辐射剂量效应曲线

大剂量辐射效应外推条件下的假想模型, 在小剂量区与实际观察到的辐射刺激效应出现了矛盾。为此, Luckey<sup>[3]</sup>提出了“完整”剂量-效应曲线(曲线V)。数学表达式为:  $E(D) = a_0 - a_1D + a_2D^2$ ,  $a_0, a_1, a_2 > 0$ , 式中D为辐射剂量,  $E(D)$ 为辐射效应如肿瘤发生率或死亡率等。图中零当量点ZEP (zero equivalent point, ZEP)表示这种剂量产生的效应与对照无差别, 如剂量大于ZEP则产生明显危害、剂量小于ZEP即出现刺激效应。Okamoto<sup>[4]</sup>提出, 辐射刺激效应应发生在小剂量、低剂量率和低LET, 并导出了人体终身受照的ZEP为1~10mGy/天, 短期照射的ZEP可以更大。

从进化论观点认为小剂量辐射对哺乳动物的刺激效应是一种适应性反应。Olivieri<sup>[5]</sup>用<sup>3</sup>H-TdR的β线照射培养中的人体淋巴细胞后, 再用1.5Gy的X线照射, 发现染色体畸变明显低于单独X线照射组。Shadley<sup>[6]</sup>用0.01Gy的X线照射人体淋巴细胞后, 发现随后的大剂量X线照射产生的染色

体畸变显著降低。Wolff<sup>[7]</sup>用 $3.7\text{kBq/mL}$ 的 $^3\text{H-TdR}$ 或 $0.01\text{Gy}$ 的X线对人体淋巴细胞作预处理,再用大剂量的 $^3\text{H-TdR}$ ( $3.7 \times 10^4\text{Bq/mL}$ ),或可引起DNA双链断裂的博莱霉素( $2.5\mu\text{g/mL}$ )以及可引起DNA交联的丝裂霉素C( $1.5 \times 10^{-5}\text{mol/L}$ )激发损伤,实验结果表明最后造成的染色单体缺失比未用小剂量辐射预处理时约少一半。

Liu等<sup>[8]</sup>对 $\text{C}_{57}\text{BL/6}$ 小鼠进行小剂量X线单次全身照射( $0.025 \sim 0.075\text{Gy}$ )或 $\gamma$ 线照射( $5.4\text{mGy/6h}$ ,累积剂量 $0.065\text{Gy}$ ),结果脾脏对羊红细胞(SRBC)的抗体形成细胞(PFC)反应增强,胸腺细胞增生,整个胸腺对白细胞介素1刺激的反应总量增加,而T淋巴细胞亚群的比例未变,同时淋巴细胞受紫外线损伤后的DNA修复合成能力趋于增强。对广岛原子弹爆炸时受 $0.5\text{Gy}$ 以下剂量照射的日本人移居到美国的部分居民与未受照射定居在美国的日裔居民比较,其外周血淋巴细胞的四项免疫参数,即淋巴细胞对植物血凝素(PHA)的反应、混合淋巴细胞反应、NK细胞活性、干扰素形成均有增高<sup>[9]</sup>。鞠桂芝等<sup>[10]</sup>用剂量率为 $5.4\text{mGy/8h}$ 的 $\gamma$ 线对 $\text{C}_{57}\text{BL/6}$ 小鼠全身照射,测得胸腺自发性 $^3\text{H-TdR}$ 掺入率、脾细胞PFC反应、脾细胞DNA程序外合成、NK细胞活性刺激反应最强时的辐射剂量分别为 $24.4\text{mGy}$ 、 $65 \sim 75\text{mGy}$ 、 $130\text{mGy}$ 和 $500\text{mGy}$ ,各项参数的剂量-效应关系符合图1曲线V,并且还表明辐射敏感性越高的参数,发生刺激效应的辐射剂量越低。

为了探讨小剂量辐射刺激效应的作用机制,Feinendegen<sup>[11]</sup>对小鼠全身小剂量单次照射,使每个细胞只接受一次或几次 $\gamma$ 线瞬时照射,结果在照射后1小时骨髓细胞出现急性或暂时性胸腺核苷激酶(thymidine kinase)抑制效应,4小时最强,6小时后完全消失;然后进一步用 $0.01\text{Gy}$ 和 $0.1\text{Gy}$ 的 $\gamma$ 线对小鼠第二次照射,证明第一次照射

使细胞产生了适应性,因为第一次照射后的3~8小时之间的第二次照射完全不引起新的反应,但在8~12小时之间,第一次照射后的细胞开始恢复至原来状态,这时第二次照射产生的效应基本与第一次相同。这种胸腺核苷激酶反应并不是电离辐射特有的现象,维生素E缺乏或大于 $0.2$ 泰斯拉(磁场强度单位)的强稳定磁场亦可引起同样的反应。这项研究表明,小剂量辐射引起的适应性反应可能主要是由于细胞对辐射引起的微环境变化的适应,而不是直接对辐射本身的适应。

## 二、小剂量辐射与肿瘤

Murphy早在1915年曾对三组小鼠进行实验:(1)首先切除自发性肿瘤;(2)小剂量照射动物;(3)将原来的瘤组织再移植到每只小鼠的腹股沟内。结果表明受全身照射的小鼠对植入的和新生的肿瘤表现出较大的抵抗力,受照小鼠可将植入的肿瘤消除50%,而对照小鼠仅消除3.4%;新的可触知的肿瘤出现率,对照小鼠48例中有29例,受照射小鼠52例中仅有21例。

North<sup>[12]</sup>报道,小鼠体内移植某些硬性肿瘤后,将按下面的时间顺序引起抗肿瘤免疫反应:肿瘤移植后一星期时,效应性T细胞产生,几天后数量达最大,然后由于抑制性T细胞的出现,效应性T细胞数迅速减少。按照这个时间顺序,在抑制性T细胞即将出现以前,用亚致死剂量对带肿瘤小鼠进行全身照射,可使抑制性T细胞的产生受抑,从而消除肿瘤。

同系小鼠皮下移植鳞状瘤后12天时,在用 $10\text{Gy}$ 大剂量局部照射前用 $0.1\text{Gy}$ 的小剂量作全身照射,发现肿瘤细胞增殖活性比未用小剂量预照射有显著降低<sup>[13]</sup>。Anderson对同系小鼠进行 $0.05 \sim 0.25\text{Gy}$ 小剂量照射5天,停照后立即植入纤维肉瘤,结果小鼠的抗肿瘤能力明显提高<sup>[14]</sup>。

以上观察到的小剂量辐射的抗肿瘤作用,可以部分地用刺激效应引起的机体免疫

表1. 国外正常本底辐射与肿瘤发生率或死亡率的相关系数

病(死)因	相关系数, r			统计学显著水平, P值		
	美国 <sup>[15]</sup>	日本 <sup>[16]</sup>	印度 <sup>[17]</sup>	美国	日本	印度
ICD-140~148*, 口腔和鼻咽癌	-0.438		+0.300	<0.01		>0.10
ICD-150~159*, 消化器官和胰腺癌	-0.235		-0.502	<0.01		<0.075
ICD-160~164*, 呼吸器官癌	-0.514		-0.800	<0.01		<0.075
ICD-204~208*, 白血病	+0.023	-0.99	-0.990	>0.05	<0.001	<0.001

\*国际疾病编号

表2. 广东阳江高本底地区与正常本底地区居民肿瘤死亡率调查(标化死亡率,  $\times 10^{-5}$ )<sup>[18]</sup>

死 因	高本底地区	正常本底地区(对照)
ICD-140~148, 口腔和鼻咽癌	10.80*	10.60
ICD-150~159, 消化器官和胰腺癌	18.81**	22.49
ICD-160~164, 呼吸器官癌	3.17*	3.31
ICD-204~208, 白血病	3.15**	4.15

\* $p > 0.10$ , \*\* $p < 0.05$ 

反应增强加以解释。

在人类接受的慢性电离辐射的流行病学调查中, 将各种环境因素如社会经济地位、工业化程度、环境污染等进行多元回归分析, 表明正常本底辐射与肿瘤发生率或死亡率呈负相关。表1列出了美国43个城市、日本全国以及印度5大城市的调查结果。

我国广东阳江高本底地区与正常本底地区居民肿瘤死亡率的调查结果列于表2。

从表1、表2可以看出, 在四大类别的恶性肿瘤发生率或死亡率与本底辐射水平关系的调查中, 个别点出现正相关, 但无统计学显著性; 有统计学显著性的点均呈负相关, 这是一个很好的启示。虽然关于小剂量辐射刺激效应现仍有争议, 这主要归因于刺激效应容易被其它因素掩盖。但是它的存在确实需要认真考虑。一旦辐射刺激效应成为一种有力的理论而应用于实践, 它无疑对放射卫生防护及肿瘤防治将具有重要意义。

## 参 考 文 献

1. 魏履新: 中华放射医学与防护杂志 1983,

8(4): 55

2. Luckey TD: Hormesis with Ionizing Radiation. CRC Press, Boca Raton, Fla. 1980
3. Lickey TD: Health phys 1982, 6: 771
4. Okamoto K: Health Phys 1987, 52: 671
5. Ollivier G: Science 1984, 223: 594
6. Shadley J: Mutagenesis 1987, 2: 95
7. Wolff S: Radiat Biol 1988, 53: 39
8. Liu SZ, et al: Health Phys 1987, 52: 579
9. Bloom ET: Health Phys 1987, 52: 585
10. 鞠桂芝, 等: 中华放射医学与防护杂志 1989, 9: 8
11. Feinedegen LE: Radiat Biol 1988, 53: 23
12. North RJ: Adv Cancer Res 1985, 45: 1
13. Miyamoto M: Gan No Rinsho 1987, 33: 1211
14. Anderson RE: Radiat Biol 1988, 53: 103
15. Hickey RJ: Health Phys 1981, 40: 625
16. Ujono Y: Biological Effects of Low Level Radiation. IAEA, Vienna, 1983, P253
17. Nambi KS and Soman SD: Health Phys 1987, 52: 653
18. 何伟辉: 中华放射医学与防护杂志 1985, 5(2): 109