

## 低剂量辐射的兴奋效应及其诱导的适应性反应

白求恩医科大学放射医学研究所 蔡露综述 刘树铮审

**提 要** 低剂量辐射可产生与大剂量电离辐射明显不同的效应, 现已从不同角度发现低剂量辐射对机体的防御适应性功能有刺激作用, 并可诱导机体对相继辐射的各种损伤产生明显的抗性, 分别被称为低剂量辐射的兴奋效应(Hormesis)和适应性反应(Adaptive response)。本文从分子水平、亚细胞水平至整体水平所表现的辐射兴奋效应和适应性反应作一综述, 并试图对它们的生物学意义作初步评价。

众所周知, 大剂量或中等剂量辐射对人体显然是有害的, 无论是整体水平、细胞水平还是亚细胞水平均表现明显的损伤效应。与此明显不同, Luckey<sup>[1]</sup>曾指出低剂量辐射在某些条件下可促进机体的某些功能, 以后国内外学者从不同角度对此进行了大量研究<sup>[2~4]</sup>, 证明低剂量辐射可刺激动物的生长、发育, 可延长动物寿命、提高生育力; 同时还发现可增强动物和人体的免疫功能, 降低肿瘤发生率等现象, 被称为兴奋效应。近年又证明低剂量辐射预先处理细胞后可产生对相继较大剂量辐射诱发遗传物质损伤的抗性, 称为适应性反应。本文试图对低剂量辐射的兴奋效应和适应性反应的研究进展及其生物学意义作一综述。

### 一、概 念

“Hormesis”一词的原意指低剂量毒物的刺激作用, 即机体暴露于低剂量有害毒物时, 能刺激有利于健康和生存的某些天然防御机能。实际上这种刺激作用可表现为机体对许多低剂量有害因子的共同反应, 在药理学中早已见到这种现象, 如对酒精饮料、麻醉气体、苯巴比妥、某些镇静剂、许多维生素和某些重金属, 在剂量不同时均可引起相反的效应。电离辐射也一样, 大剂量或中等剂量可产生明显的损伤效应, 而低剂量时产生一定的兴奋效应。故 Luckey 提出了低

剂量辐射兴奋效应(Hormesis)假设, 被以后许多研究所证实, 表现为免疫功能、细胞代谢功能等增强, 以及肿瘤发生率及死亡率的降低等<sup>[2~4]</sup>。

在研究辐射兴奋效应的同时, 人们也注意到是否低剂量辐射也有减少染色体畸变率的作用。Pohl-Ruling 等分析高本底地区居民外周血淋巴细胞染色体畸变时未见有降低现象, 只是看到在很低剂量范围内呈线性增加, 稍高剂量时出现坪值段现象<sup>[5]</sup>。离体血照射研究与上述一致, 也无染色体畸变率降低, 只是在低剂量范围内有坪值段现象<sup>[6~9]</sup>。染色体畸变的形成是染色体损伤与损伤后修复双向作用最终结果的表现, 细胞内已有的染色体畸变不能因低剂量辐射的兴奋作用而减少或消除, 但从修复系统考虑, 在很低剂量照射时, 染色体畸变发生的速率很低, 说明有可能是修复系统被激活, 使损伤后的修复速率加快, 致使畸变率增加缓慢。也就是说在染色体损伤这一水平讲, 其低剂量辐射兴奋效应主要表现在 DNA 修复系统激活, 导致染色体形成速率降低。如果是修复系统被低剂量辐射激活的话, 可通过修复酶活性的直接检测加以证实, 或观察是否可减少再次受照后染色体畸变的形成提供间接证据。基于这种想法, 国内外学者进行了一系列实验, 先给人外周血淋巴细胞低剂量的 X 射线或<sup>3</sup>H-TdR (脱氧胸腺嘧啶核苷)

(简称 $D_1$ )处理,经一定时间后再给相对较大剂量辐射(简称 $D_2$ )照射,结果证明 $D_1 + D_2$ 组染色体畸变明显低于 $D_2$ 组,即 $D_1$ 辐射可对 $D_2$ 辐射诱发染色体损伤产生明显的抗性,证实了上述假设的正确性,该现象被称为适应性反应<sup>[10~13]</sup>。

前面述及兴奋效应和适应性反应不是电离辐射所特有的,某些药物、化学致突变剂也同样可诱导适应性反应。早在七十年代,人们就发现低剂量的烷化剂可诱导大肠杆菌的适应性反应,表现为对相继较大剂量烷化剂的高抗性<sup>[14]</sup>。本文从不同系统对低剂量辐射的兴奋效应和适应性反应作一介绍。

## 二、兴奋效应和适应性反应的表达

### (一)分子水平及亚细胞水平的表达

低剂量辐射作用于体细胞<sup>[12]</sup>和生殖细胞(见同期另文)后染色体畸变无明显增加,表现为坪值段现象的同时,常常还表现为人外周血淋巴细胞、小鼠脾细胞UDS(DNA程序外合成)的增强<sup>[12]</sup>。通过酶活性检测手段还证明慢性或急性低剂量辐射可促进DNA聚合酶<sup>[15]</sup>、核糖核酸还原酶的活性,这些充分说明在DNA损伤中修复系统可表现出低剂量辐射的兴奋效应。

自Olivieri等(1984年)首次报道低剂量 $^3\text{H}$ -TdR可诱导明显的细胞遗传学适应性反应以后,关于该反应的规律、机制和存在条件已作了大量的研究,我们曾作过较详细的介绍<sup>[12]</sup>。以往都是用体细胞做的研究,最近又有人证明:果蝇、小鼠的生殖细胞经 $D_1$ 作用后可出现明显的适应性反应(详见另文)。已证明此反应在基因(指突变体指标)、DNA(UDS)和染色体(微核、SCE、染色体畸变)等不同水平均可被诱导。最近孙俭波利用DNA单、双链断裂指标也证明了适应性反应的存在,并且证明对15Gy这样大剂量的X射线也可产生抗性。在他的实验中,小鼠脾细胞先照射50、75

mGy X射线,24小时后又照射15Gy X射线,结果与单纯15Gy组比,单、双链断裂发生率明显降低。这些实验结果都充分证明适应性反应是广泛存在的。其广泛性还表现在与许多化学致突变剂[MMC(丝裂霉素)、BLM(博来霉素)、 $\text{H}_2\text{O}_2$ ]之间具有交叉耐受现象<sup>[16]</sup>,即低剂量辐射处理后可减轻相继大剂量MMC、BLM所诱发的染色体损伤;相反,用低浓度MMC、BLM和 $\text{H}_2\text{O}_2$ 作为 $D_1$ 处理时也可减少相继大剂量X射线诱发的染色体畸变。这些现象说明,机体在受到某一因素(无论是物理的、还是化学的)作用后,在产生少量损伤效应的同时激活了机体的某些防御适应机制的表达,所以对再次受到的有害因素具有了抗性或耐受性。这些有害因素可能激活的是某一共同途径,但各自在表达方面可能也有一定的差异,甚至是质的差异,如大肠杆菌和哺乳动物细胞经低剂量的烷化剂处理后对再次给予的大剂量烷化剂所致的损伤作用产生抗性,即适应性反应,并且发现这种适应性反应在烷化剂之间有着广谱的交叉耐受现象,但是对大剂量辐射则无抗性<sup>[17]</sup>。同样,低剂量电离辐射不能诱导对烷化剂的适应性反应<sup>[18]</sup>,这是由于烷化剂和电离辐射诱导的细胞遗传学适应性反应的发生机制完全不同。

### (二)细胞水平的表达

细胞水平的表达指的是细胞代谢等功能变化和细胞的增殖与死亡两大方面。

#### 1. 细胞功能变化

刘伟宏等利用双重标记技术,以 $^3\text{H}$ -TdR、 $^{14}\text{C}$ -UR(脱氧尿嘧啶核苷)及 $^3\text{H}$ -Leucine(亮氨酸)示踪,观察到低剂量急性X射线(75mGy)照射后,小鼠脾脏T、B淋巴细胞在体外培养转化过程中DNA、RNA和蛋白质合成均有明显的促进作用<sup>[19]</sup>。

关于低剂量辐射( $D_1$ )在一定条件下能促进细胞免疫功能的报道较多<sup>[20~23]</sup>。现已证

明在不同的动物模型中,以不同辐射剂量引起各种免疫指标的增强,而且在天然放射高本底地区长期居住的人群中也发现有细胞免疫反应增强现象。日本原子弹爆炸时受0.5 Gy以下的剂量照射者移居美国后,晚期出现免疫功能增强,其中以外周血NK细胞活性升高最显著。大量材料证明免疫增强效应主要发生在0.5Gy或更小的辐射剂量,表现为许多参数的变化,如外周血淋巴细胞对PHA(植物血凝素)的反应性增强、DNA损伤修复功能增强、小鼠或大鼠脾细胞抗体形成增强、对ConA(刀豆球蛋白)和LPS(脂多糖)的增殖反应升高、IL-2(白细胞介素-2)产生增多且对IL-2的反应也增强,还有IFN- $\gamma$ ( $\gamma$ 干扰素)诱导增多、NK和ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒)活性被激活等等。

为了探讨低剂量辐射增强免疫功能的机制,不仅对免疫系统内调节进行了研究,而且对免疫系统外调节也进行了研究。现已证明:低剂量X射线全身照射后,下丘脑神经肽含量减少,血浆睾丸酮水平上升,两者共同后果“下丘脑-垂体-肾上腺素”轴处于机能下调状态,使血浆皮质酮(CS)含量保持较低水平,为免疫功能增强提供了适宜的神经内分泌环境。与此同时,免疫器官内的神经递质含量变化也值得注意。现有资料证明低剂量X射线全身照射可引起脾组织内去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E)含量显著增高<sup>[22]</sup>。这些变化与免疫系统的功能有何内在联系还需深入研究。最近,张鸿来等人证明低剂量辐射对造血系统也有明显的促进作用。实验证明低剂量(50、75、100和250mGy)X射线照射后48小时,胸腺细胞分泌的CSF(集落刺激因子)明显增强,这种增强作用可持续7天。同时用放射性<sup>125</sup>I标记rhG-CSF(人重组性CSF)测定结果证明低剂量照射后48小时骨髓细胞表面G-CSF受体数明显增加,为对照组的161~342

%。说明低剂量辐射促进机体CSF分泌水平升高的同时,还可刺激骨髓细胞表面CSF受体的表达。

以上为单纯D<sub>1</sub>辐射可以促进细胞的某些功能,同时还发现D<sub>1</sub>也能使细胞这些功能的表达对再次照射大剂量辐射引起的抑制作用具有较高的抗性。鞠桂芝等<sup>[24]</sup>证明:小鼠全身照射1.5GyX射线前6小时给予75mGy的X射线照射,可明显减轻免疫系统的损伤程度。如:①胸腺和脾细胞的自发性<sup>3</sup>H-TdR掺入率在D<sub>1</sub>+D<sub>2</sub>组明显高于D<sub>2</sub>组;②脾脏细胞IL-2活性在D<sub>1</sub>+D<sub>2</sub>组显著高于D<sub>2</sub>组;③与D<sub>2</sub>组比较,D<sub>1</sub>+D<sub>2</sub>组脾细胞对ConA反应性明显增高。这些都说明75mGyX射线可以明显降低1.5Gy大剂量X射线对胸腺细胞和脾细胞自发掺入功能的抑制作用,可明显减轻D<sub>2</sub>对脾细胞产生IL-2和IL-2活性的抑制作用,可明显降低D<sub>2</sub>对脾细胞ConA反应性的抑制作用。还发现不仅D<sub>2</sub>照射前6小时照射D<sub>1</sub>可表现出此免疫适应性反应,而且在D<sub>1</sub>照射后12小时再照射D<sub>2</sub>,也可见到胸腺细胞自发掺入率、脾细胞对LPS和ConA反应等指标的适应性反应现象。由此可见在细胞的免疫功能水平,不仅可看到低剂量辐射兴奋效应,而且也可见到明显的适应性反应。关于前者的机制研究较多<sup>[22, 23]</sup>,而对后者研究较少,但很明显不能用细胞遗传学适应性反应的机制来解释,究竟何种机制在起作用,目前尚不清楚,值得深入研究。

## 2. 细胞的增殖与死亡

处于不断更新代谢的细胞体系中,往往通过细胞的不断增殖、分化和细胞的死亡保持相对的动态平衡,以保持细胞总数的恒定。当受电离辐射作用后加速细胞的死亡,使该平衡遭到破坏导致细胞体系中的总数减少。如果把一个照射剂量分割成两部分间隔一定时间进行的话,就会降低损伤程度,因为在有效间隔时间内,可通过细胞的增殖,补偿因辐射导致死亡的那部分细胞。Fabrikant

报道<sup>[25]</sup>, 慢性小剂量的辐射作用后常导致小肠上皮、胸腺、骨髓及生殖上皮细胞出现适应性代偿, 即通过缩短细胞的周期加速细胞的分化, 同时减少成熟细胞的排放, 以达到新的平衡保证总体细胞数的恒定。

Beer等人(1985年)曾用辐射抗性和辐射敏感性的两种小鼠淋巴瘤L<sub>5178</sub>Y细胞株作离体慢性小剂量X射线照射, 剂量率0.003~0.025Gy/h, 累积照射35天, 发现这样低剂量的慢性照射对辐射抗性细胞株的存活分数影响不大, 而对敏感型细胞株的影响较大, 在照射的头3~5天中存活分数下降, 以后出现坪值, 到后期逐渐恢复近正常水平, 说明这些细胞在慢性小剂量辐射的过程中逐渐产生抗性和耐受性。并发现该细胞生长加倍时间明显缩短, 说明通过加速细胞分裂增殖速率进行的代偿。更有趣的是, 把经低剂量35天照射的敏感株细胞, 再分别培养5、33和70天, 用较大剂量的X射线(0.5、1.5、2.5Gy)照射, 发现D<sub>1</sub>+D<sub>2</sub>组的存活分数明显高于单纯D<sub>2</sub>组, 说明D<sub>1</sub>辐射诱导了对D<sub>2</sub>辐射损伤作用的耐受机制, 即适应性反应<sup>[26]</sup>。慢性照射D<sub>1</sub>可引起细胞水平的适应性反应, 急性低剂量(D<sub>1</sub>)辐射是否也可诱导适应性反应呢? 鞠桂芝等<sup>[24]</sup>已证明经D<sub>1</sub>处理后, 胸腺、脾脏有核细胞数降低程度明显减轻, 说明急性D<sub>1</sub>也可使细胞对辐射诱发的杀伤效应产生适应性反应。

同前述的细胞遗传学适应性反应一样, 细胞水平的适应性反应也有交叉耐受性。Laval<sup>[27]</sup>和Sengupta等<sup>[28]</sup>用低浓度的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理离体培养细胞, 然后照射较大剂量的X射线(D<sub>2</sub>), 结果: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+D<sub>2</sub>组的细胞存活率明显高于D<sub>2</sub>组。关于细胞水平适应性反应的基础目前尚不清楚, 但有人认为可能与基因、DNA、染色体等水平的适应性反应有关。因为基因、DNA、染色体水平对辐射损伤的耐受减少了细胞中遗传物质的损伤, 这样就为促进细胞存活提供了条

件。

### (三) 脏器水平及整体水平的表达

脏器的重量往往可以间接评价电离辐射对细胞的杀伤程度。50mGyX射线照射后3~4小时, 再次照射8GyX射线小鼠, 胸腺、脾脏、睾丸重量和体重明显高于单纯8Gy照射组, 说明以脏器水平也可能表达出明显的适应性反应。

在整体效应方面, Lorenz等在四十年代就研究了低剂量长期照射对小鼠寿命的影响。常规饲养小鼠接受连续低剂量率的γ射线照射(0.12mGy/h, 8h/天), 发现受照射雄性小鼠存活783天, 而未受照射的雄鼠存活684天, 寿命延长99天; 受照射雌鼠也延长19天, 同时也发现体重增加。在法国西南部天然放射性高本底地区(10×10<sup>-4</sup>Gy/h), 饲养雄性BALB/C小鼠的观察表明, 连续累积剂量达0.13、0.15或0.45Gy时, 其生育力提高<sup>[29]</sup>。王明东等人证明, 50mGyX射线照射后再照射8Gy组小鼠, 其30天死亡率与单纯8Gy照射组比明显降低, LD<sub>50/30</sub>的值两组分别为8.86Gy(D<sub>1</sub>+D<sub>2</sub>组)和6.60Gy(D<sub>2</sub>组), 说明50mGyX射线的预先照射可使小鼠LD<sub>50/30</sub>提高2.26Gy。分析30天内死亡小鼠的存活时间, 发现6.0、8.0和10.0Gy照射前, D<sub>1</sub>预先处理组明显长于单纯D<sub>2</sub>组。

除上述整体的兴奋效应和适应性反应资料外, 还有低剂量辐射可降低肿瘤发生率等报道, 但看法不太一致。总之, 低水平辐射作用于生物机体后可增强多系统防御适应性机能, 而表现出多项性的兴奋效应和适应性反应现象。

### 三、低剂量辐射兴奋效应和适应性反应的生物学意义的评价

随着人们对低剂量辐射兴奋效应和适应性反应的逐渐认识和接受, 对其生物学意义提出了疑问, 这些兴奋作用和适应性变化对

生物体有何影响,如何有益地运用这些兴奋现象和适应性反应已成为人们关注的问题。Sagan<sup>[30]</sup>认为是否可把低剂量辐射作为免疫缺陷疾病(如AIDS或自身免疫疾患)的治疗手段,能否通过反复的低剂量作用后促进免疫力的提高,同时对其它组织又不会造成损伤。这是一个很有挑战性的设想,可能在不远的将来对此会有一个满意的答复。

能否把低剂量辐射应用于肿瘤治疗,以增强免疫系统功能促进机体的抗癌作用,同时又减轻常规放疗后的免疫抑制。近有报道,坂本等人已将低剂量辐射用于人体肿瘤治疗,取得了初步效果<sup>[31]</sup>。另外,放疗也会带来继发肿瘤的发生,能否利用低剂量照射以增强机体的免疫力,减少继发肿瘤的发生,也是值得探讨的问题。Anderson等<sup>[32~33]</sup>作过这样的实验,给小鼠移植一定量的肿瘤细胞后,肿瘤细胞的生长速度与移植后的时间呈依赖关系。如在移植肿瘤前给小鼠全身0.15Gy X射线照射,其肿瘤生长速率明显降低。

另外,低剂量辐射作用可减少小鼠生殖细胞对相继较大剂量辐射诱发的染色体损伤,这种适应性反应是否在所有生殖细胞中都能诱发,诱发后的适应性反应能存在多长时间,它是否可传递给子代个体而形成具有辐射抗性的后代,这对放射生物学、放射遗传学都是急待解决的有意义的课题,它对于遗传危险度的评价、辐射防护工作的实施都具有重要的理论意义和潜在的实用价值。

总之,低剂量辐射的兴奋效应和适应性反应是近年来才被人们所接受的一个事实,但它的机制和生物学意义还不完全明确,还有许多尚未解决的问题需进一步研究。

### 参 考 文 献

1. Luckey TD, Health Phys 1982, 43:771
2. Special issue, Health Phys 1987, 32:517
3. Special issue, Int J Radiat Biol 1988, 53:1
4. 会编:小剂量辐射生物效应国际讨论会 1986, 南京
5. Pohl-Ruling J and Fischer P, Radiat Res 1987, 80:61
6. Pohl-Ruling J, et al, Mutat Res 1983, 110:71
7. Pohl-Ruling J, et al, Mutat Res 1986, 173:267
8. Lloyd DC, et al, Int J Radiat Biol 1988, 53:49
9. Lefrancois D, et al, Mutat Res 1989, 212:167
10. Olivieri G, et al, Science 1984, 223:594
11. Wiencke JK, et al, Mutagenesis 1986, 1:375
12. 蔡露, 刘树铮:中华放射医学与防护杂志 1990, 10:55
13. Cai L and Liu SZ, Int J Radiat Biol 1990, 58:187
14. Samson L and Cairns J, Nature (London) 1977, 267:281
15. Liu SZ, et al, Acta Biologica Hungarica 1990, 41:149
16. 蔡露, 国外医学放射医学核医学分册 1990, 14:159
17. Kains B, Mutat Res 1983, 111:341
18. Wolff S, et al, Int J Radiat Biol 1988, 53:39
19. 刘伟宏, 刘树铮:生物化学与生物物理进展 1990, 17:71
20. 刘树铮:国外医学放射医学核医学分册 1989, 13:203
21. 石井敬一郎, 他:日本医放会志 1990, 50:1262
22. 刘树铮:白求恩医科大学建校50周年纪念学术论文集 1990, P 164
23. Makinodan T and Jams ST, Health Phys 1990, 59:29
24. 鞠桂芝等:白求恩医科大学学报 1990, 16(增刊):1
25. Fabrikant JI, Health Phys 1987, 52:561
26. Beer JI, et al, Int J Radiat Biol 1985, 48:619
27. Laval F, Mutat Res 1988, 201:73
28. Sengupta S, et al, Mutat Res 1990, 243:81
29. 刘树铮:中华放射医学与防护杂志 1986, 6:280
30. Sagan LA, Health Phys 1990, 59:11
31. 坂本澄彦, 他:原子力工業 1990, 36(5):3
32. Anderson RE, et al, Br J Cancer 1986, 54:505
33. Anderson RE, et al, Int J Radiat Biol 1988, 53:103