

低剂量内照射对生殖细胞的遗传学 影响及其适应性反应初探

白求恩医科大学放射医学研究所 陈 强 综述 蔡 露 肖佩新*审
白求恩医科大学附属第三医院 赵玉千

提 要: 本文介绍低剂量辐射(尤以内照射为主)对生殖细胞遗传损伤的规律及适应性反应。低剂量内照射结果表明, 染色体畸变率与对照组相比有可能增加, 但无明确的剂量依赖关系, 常出现坪值段, 甚至在大剂量段还出现降低现象。经研究发现, 低剂量外照射, 在生殖细胞中也可出现明显的适应性反应, 甚至与某些化学诱变剂之间有交叉耐受现象。

目前低剂量电离辐射引起的生物效应越来越受到人们的重视。国内外诸多学者通过实验研究发现, 低剂量作用生物体后, 可促进生长发育, 使寿命延长。尤其是近几年在辐射细胞遗传领域中出现的细胞遗传学适应性反应倍受人们的重视。生殖系统在生物体的繁衍过程中有其非常重要的位置, 也具有其独特的生理学特性。因此本文对生殖细胞, 尤其是生殖细胞遗传学损伤的低剂量电离辐射效应及有关的适应性反应作一综述。

体细胞遗传学适应性反应是先用广泛的低剂量辐射(简写 D_1)单次作用于人体淋巴细胞, 发现在较低剂量范围内无明显的剂量效应关系, 甚至出现坪值段^[1]。在此基础上探讨 D_1 辐射作用后对大剂量辐射(D_2)的反应, 从而证实了适应性反应现象。所以在阐述生殖细胞的低剂量辐射反应时也分成两部分, 即单纯 D_1 辐射效应和 $D_1 + D_2$ 辐射效应。

一、单纯 D_1 辐射对哺乳动物生殖细胞遗传学损伤的效应规律

关于单纯低剂量外照射对生殖细胞染色体的损伤效应已作过详细的综述^[2]。总的表现为较低剂量辐射(0.2Gy)时, 精原细胞染色体易位、不分离等无明显增加。本文分析内照射对生殖细胞遗传学的损伤效应, 讨论

发射 α 、 β 粒子放射性核素诱发生殖细胞染色体的损伤效应, 特别是 α 射线属于高LET辐射, 内照射损伤效应可能不同于 γ 射线外照射。由于放射性核素的内照射属于一种累积性的慢性照射, 故其剂量范围也相对较大。

(一)发射 α 粒子核素对生殖细胞染色体损伤规律的研究

有关 α 粒子核素对生殖细胞遗传学的研究主要集中在 ^{239}Pu , 其次是 ^{238}Pu 。 ^{239}Pu 可以诱发小鼠睾丸组织生殖细胞各种遗传损伤。Luning等^[8]报道, 给雄性小鼠注射 ^{239}Pu 柠檬酸盐溶液后, 显性致死发生率明显增加。实验发现, 雄性小鼠注射铀后第一周与雌鼠交配, 宫内死亡率为9%, 第五周增至12~13%, 甚至父系接受铀内照射, 子代雄鼠再与正常雌鼠交配, 宫内死亡率也明显增加。可见 ^{239}Pu 是能够引起生殖细胞遗传学损伤的。但Searle^[4]等通过小鼠静脉注射 ^{239}Pu (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重, 每只小鼠约11.1kBq)发现: 断片增加并不明显, 但是照射组多价体发生率明显增加, 其中大多数来自精原细胞染色体易位, 部分来自初级精母细胞染色体单体互换。随着照射时间延长, 易位率反而下降, 估计此时睾丸吸收剂量为0.44Gy(18周)。Grahn^[5, 6]等给雄性小鼠静脉注射185和375kBq/kg ^{239}Pu , 估算每只睾丸每周

* 河北省放射卫生研究所

受10mGy照射,观察照射后420天D-MI多价体发生率也未见规律性效应关系。与此相反,Generoso等分别在给 ^{239}Pu (379kBq/kg体重)处理后的23.5、29、52.5和56.5周与正常雌鼠交配,观察 F_1 代可遗传性易位却得到了良好的剂量效应关系[7]。

Pomerantseva等对 ^{238}Pu 进行了生殖细胞染色体损伤效应的观察[8]。发现各照射组生殖细胞染色体断裂和易位率虽有增加,但无明显的剂量效应关系,甚至在920Bq/g和462Bq/g两组出现染色体易位率随吸收

剂量的增加而逐渐减少的现象(见附表)。上述结果表明, ^{239}Pu 或 ^{238}Pu 虽然可以引起生殖细胞染色体损伤,也可引起子代异常,而这种畸变及损伤增加的产额并不明显,甚至与吸收剂量之间无明显的剂量依赖关系,即与对照组比略有增加或明显增加,但剂量再增加时畸变率并不再增加,出现坪值,甚至以后还出现畸变率明显减少的情况。

前文[1]已阐述过,高本底地区居民外周血淋巴细胞染色体畸变分析表明,在低剂量范围内染色体畸变随剂量增加而增加,以

表 ^{238}Pu 诱发雄性小鼠生殖细胞D-MI期染色体畸变率

	^{238}Pu 量 组别 (Bq/g)	剂量率 (mGy/天)	剂量 (Gy)	处理后 交配时间(月)	分析细 胞数	易位率 (%)	13天内吸收 剂量(Gy)	断片发生率 (%)
I	1850	10	0.35	1.5	1650	0.97 ± 0.30	0.13	4.1 ± 0.7
II	920	5	0.18	1.5	2200	0.72 ± 0.30	0.065	2.4 ± 0.7
			0.42	3	3302	0.93 ± 0.20		3.2 ± 0.8
			0.66	4.5	2145	0.75 ± 0.20		1.1 ± 0.6
			0.90	6	1869	0.48 ± 0.20		0.1 ± 0.4
III	462	2.5	0.09	1.5	2000	0.70 ± 0.30	0.033	1.1 ± 0.6
			0.21	3	2361	0.56 ± 0.20		1.6 ± 0.4
			0.33	4.5	2200	0.90 ± 0.30		1.3 ± 0.4
			0.45	6	1770	0.40 ± 0.20		1.4 ± 0.4
IV	231	1.2	0.23	6	2463	0.28 ± 0.16	0.016	0.7 ± 0.2
V	115	0.6	0.11	6	2750	0.25 ± 0.10	0.008	0.3 ± 0.1
			0.23	12	1993	0.10 ± 0.07		0.05 ± 0.05
VI	29	0.15	0.03	6	2292	0.10 ± 0.05	0.002	0.3 ± 0.2
			0.06	12	2259	0.13 ± 0.07		—
VII	7	0.04	0.02	18	2695	0.15 ± 0.08	0.0005	0.2 ± 0.06
对照				3~18	7942	0.04		0.3

后出现坪值。离体血低剂量X射线照射,发现<100mGy的各剂量点染色体畸变率与对照组无明显差异。从而认为可能是由于低剂量辐射作用于机体产生少量染色体损伤的同时,也激活了细胞中DNA损伤修复功能,使染色体损伤不再随剂量增加而增加。通过测定UDS(DNA程序外合成),证明低剂量辐射的确也增加DNA聚合酶的活性[1]。低剂量作用后,再经大剂量辐射处理,其染

色体畸变率明显下降,将此现象称之为适应性反应。从而提示对内照射(虽剂量较大,但是属于慢性累积性照射)是否也激活了DNA修复酶,使以后的射线作用处于损伤与修复相互作用过程中,当修复能力大于损伤时,出现了诱发畸变率降低的现象,也就是适应性反应的基础。

(二)发射 β 粒子核素对生殖细胞染色体损伤规律的研究

1. ^3H

关于氚对生殖细胞染色体损伤的效应, Mailhes等给小鼠喂氚水, 从出生后第3周至第7周止, 在第8~9周分析MI卵细胞染色体畸变率(对照组染色单体断裂频率为5.5%, 而111(3.0)、277.5(7.5)、555(15.0)、1110(30.0)kBq(μCi)/ml氚水组分别为0、4.0、4.1和0%), 未发现卵母细胞染色体结构畸变有增加, 反而出现下降现象^[9]。当然, 也有用雄鼠生殖细胞染色体畸变为指标观察氚水的效应, 证明有染色体畸变增加的报道^[10]。

2. ^{14}C

Govel等(1981年)给雄性小鼠腹腔注射 ^{14}C -葡萄糖, 发现注射后显性致死明显增多。Shevenhenko等也发现注射 ^{14}C , 细胞减数分裂后显性致死明显增加, 同时还证实精原细胞易位率增加^[12]。Pomerantseva等通过给雄性小鼠进行一次亚急性和慢性 ^{14}C -葡萄糖处理^[11], 结果表明, 一次性处理组减数分裂后生殖细胞的显性致死发生率接近于随剂量增加呈线性增加的关系; 而减数分裂前生殖细胞却明显增加。慢性处理组显性致死率无明显增加, 精原细胞的易位率也低于亚急性处理组, 与以往 γ 射线照射结果比较, 认为 ^{14}C 的辐射效应较低。

3. ^{89}Sr 、 ^{90}Sr

Baev等(1972年)给雄性大鼠腹腔注射 ^{89}Sr 37kBq/g($1\mu\text{Ci}$ /g体重), 精原细胞受照射剂量仅为20mGy, 结果表明, 显性致死率明显增加至3~4%, 认为显性致死率增加可能与精原细胞易位有关。Reddil(1971年)报道, 亲代雄性小鼠减数分裂后生殖细胞接受925kBq($25\mu\text{Ci}$) ^{90}Sr 处理, 在子代发现易位携带者。这些结果说明, ^{89}Sr 和 ^{90}Sr 可明显诱发显性致死和可遗传性损伤, 关于放射性锶直接诱发生殖细胞染色体损伤的报道较少。Henricson等(1962年)发现, ^{90}Sr 对小鼠减数分裂I的纺锤体有某些特异性影

响, 表现为纺锤丝的紊乱, 使二价体分离时极向错乱, 导致了配子染色体数目的异常。

4. ^{131}I

Reddi等(1970年, 1974年)给小鼠注射 ^{131}I , 发现均可明显诱发小鼠显性致死发生率, 尤以精细胞最为敏感。Shenchenko等对 ^{131}I 诱发小鼠显性致死作了深入研究, 发现减数分裂后生殖细胞受照射, 植入后胚胎死亡明显增加, 其中精细胞期最为敏感, 相反精原细胞受照射后显性致死发生率不但不增加, 反而减少^[12]。Reddi在进行 ^{131}I 诱发显性致死研究的同时, 还进行诱发精原细胞染色体易位的研究, 发现染色体易位率与照射剂量有关。

5. 其它 β 辐射源

Harrison等给雄性小鼠腹腔注射 ^{22}Na , 发现注射后精子数量降低, 并可诱发精子畸变^[15]。Reddi等报道, 减数分裂前后, 生殖细胞受 ^{32}P 作用, 可产生明显的显性致死效应, 同时还发现, ^{35}S 也可诱发小鼠显性致死^[16]。

总之, 关于放射性核素对生殖细胞染色体遗传学影响的研究远不如X射线和 γ 射线外照射那样深入系统。从目前发表的文章看, 各家结论不尽相同。有些表现为损伤效应, 但与所接受的剂量无明显关系。其原因可能与核素在体内的分布及代谢、细胞对射线的敏感性等诸多因素有关, 以及是否还与睾丸曲细精管中血睾屏障对核素的选择通透性有关。同时也要考虑到这种慢性照射可能在某种程度上会增强机体的抗损伤能力, 象在体细胞中的适应性反应那样, 使以后的辐射损伤减轻, 畸变率下降。

二、生殖细胞中的适应性反应

直接用生殖细胞作适应性反应研究的材料尚少。我们曾对小鼠进行X射线外照射, D_1 剂量为0.05Gy, 3小时后再照射 D_2 剂量0.75Gy, 发现精原细胞、初级精母细胞的

染色体畸变率较单纯D₂剂量照射的对照组均有降低,其中以初级精母细胞下降更为明显。如单纯0.75GyX射线照射精原细胞和初级精母细胞,染色体畸变率分别为16.85%和14.90%,而照射此剂量前3小时,给予10mGyX射线照射,其精原细胞和初级精母细胞的染色体畸变率分别为13.04%和8.40%,可见适应性反应是很明显的^[13]。Fritz-Niggli用果蝇以显性致死为指标,证明卵细胞预先接受0.02Gy的照射后不同时间再接受2Gy照射,显性致死发生率也明显降低,并可持续至照后24小时,说明低剂量辐射的兴奋效应存在于不同品系和不同发育阶段的生殖细胞中,无论在修复能力正常还是修复能力缺陷的细胞株中都可有适应性反应^[14]。

De Luca^[17]等人先给小鼠腹腔注入MMC2mg/kg,24小时后,分别用5Gy和9Gy γ 射线进行照射,检测其精原细胞染色体易位率。结果表明,剂量为5Gy时,D₁+D₂组染色体易位率(3%)明显低于预期值(6.33%),而表现出明显的适应性反应;相反,9Gy组(9.62%)却高于预期值(2.90%),我们认为这也是适应性反应的表现。因为精原干细胞对细胞死亡和染色体畸变的辐射敏感性存在着两类不同的细胞亚群^[18],所以辐射诱发小鼠精原干细胞染色体易位的剂量效应曲线为峰性曲线,其峰值在6~7Gy处,即<6Gy时主要是两类细胞的染色体易位率均随辐射剂量的增加而增加,表现为正相关;当>7Gy时,因大量的敏感型精原细胞死亡,所以这些细胞中产生的染色体易位畸变丢失,并且这种比例随剂量的增加也逐渐增加,故>6Gy时染色体易位率与剂量成负相关。在这种情况下,如剂量<6~7Gy,D₁+D₂的畸变率低于D₂组时为适应性反应;当剂量>7Gy,D₁+D₂组的畸变率应大于D₂组才为适应性反应。因为D₁辐射使D₂辐射诱导

细胞死亡的机率减少,染色体畸变丢失减少,所以易位率应该增加而高于D₂组的结果。

综上所述,适应性反应的研究多围绕体细胞进行,而对于生殖细胞涉及甚少。生殖细胞在机体的生理学所占的重要位置及自身的特殊性,其适应性反应的表现也可能与体细胞有些不同。期望能通过今后的实验阐明生殖细胞中适应性反应的规律及机制,这对于辐射遗传学和放射生物学都将有重要价值。

参 考 文 献

1. 蔡露,刘树铮:中华放射医学与防护杂志 1990, 10:55
2. 蔡露,等:国外医学放射医学核医学分册 1988, 12:74
3. Luning KG, et al, Mutat Res 1976, 34: 539
4. Searle AG, et al, Mutat Res 1976, 41: 297
5. Grahn D, et al, Radiat Res 1978, 74: 521
6. Grahn D, et al, Radiat Res 1983, 95: 566
7. Generoso WM, et al, Mutat Res 1985, 152:49
8. Pomerantseva MD, et al, Mutat Res 1989, 266:93
9. Mailhes JB, Radiat Res 1987, 111:438
10. 姚素艳,等:中华放射医学与防护杂志 1987, 7:260
11. Pomerantseva MD, et al, Mutat Res 1983, 122:341
12. Shevchenko VA, et al, Mutat Res 1989, 266:87
13. Cai L and Liu SZ, Int J Radiat Biol 1990, 58:187
14. Fritz-Niggli H, Int J Radiat Biol. 1991, 59:175
15. Harrison, et al, Health Phys 1980, 39: 216
16. Reddi OS, et al, Indian J Med Res 1977, 65:357
17. De Luca, et al, Mutat Res 1990, 232: 11
18. 蔡露:国外医学放射医学分册 1986, 10:133