

2.5Gy照射动物的肿瘤发生率则无明显下降。

FitzGerald等^[19]的研究表明,人和实验动物瘤性造血干细胞的辐射敏感性是非均一的。临床低剂量条件下照射,某些白血病细胞系表现相应的辐射耐受性。白血病和淋巴瘤细胞的瘤性mRNA和/或其癌基因产物的表达水平提高,且比其来源细胞系更具辐射耐受性。低剂量率照射时,以癌基因v-erb-B、v-abl或v-src转染的32Dc13细胞的辐射耐受性明显增高,而高剂量率照射后,癌基因表达效应则不明显。如用v-abl、v-fms、v-fos或H-ras转染NIH/3T3细胞,5cGy/min照射后辐射耐受性明显增加,而116cGy/min照射后的癌基因表达则不显著。癌基因c-fos、c-myc与v-sis一起被激活后,能提高血小板生长因子受体,c-abl则改变细胞的结构。提高人白血病细胞中c-abl和c-sis癌基因表达,不仅可改变其辐射耐受性,亦可改变造血干细胞的恶变特征。上述资料表明,即使是低剂量辐射,对某些癌基因的激活乃至造血细胞的转化,均可能产生不可忽视的直接或间接效应。

参 考 文 献

- 1 殷建林. 国外医学放射医学核医学分册, 1987; 11(1): 4-8
- 2 许延贵. 国外医学放射医学核医学分册, 1987; 11(1): 1-4
- 3 何刘胜. 国外医学放射医学核医学分册, 1990; 14(6): 250-252
- 4 Wlodek D et al. Radiat Res, 1988; 115(3): 550-565
- 5 Wlodek D et al. Radiat Res, 1988; 115(3): 566-575
- 6 Oostrum IEAV et al. Radiat Res, 1990; 122(3): 252-261
- 7 Radpath JL et al. Radiat Res, 1990; 121(2): 206-211
- 8 Bahari IB et al. Radiat Res, 1990; 123(1): 105-107
- 9 Schwartz JL et al. Radiat Res, 1990; 123(1): 1-6
- 10 Slamon DJ et al. Science, 1986; 233(4761): 347-351
- 11 Weber BL et al. Science, 1990; 249(4974): 1291-1293
- 12 Barletta C et al. Science, 1987; 235(4792): 1064-1067
- 13 Eva A et al. Nature, 1985; 316(6025): 273-275
- 14 Quintanilla M et al. Nature, 1986; 322(6074): 78-80
- 15 Terzaghi-Howe M. Radiat Res, 1990; 121(3): 242-247
- 16 Schwartz GN et al. Radiat Res, 1990; 121(2): 220-226
- 17 Silver ARJ et al. Radiat Res, 1990; 121(3): 233-234
- 18 Mitchel REJ et al. Radiat Res, 1990; 121(2): 180-186
- 19 FitzGerald TJ et al. Radiat Res, 1990; 122(1): 44-52

辐 射 损 伤 的 生 物 剂 量 计

Müller WU et al

摘 要: 用生物学指标估算辐射剂量, 近年来已取得长足进展。虽然淋巴细胞染色体分析仍是主要手段, 但它已不再是唯一的定量分析手段。最好的办法似乎是联用多种分析方法, 取各自之长: 如染色体分析的高灵敏度(低LET, 剂量可小至0.05Gy); 电子自旋共振技术覆盖的宽剂量区(0.5~100Gy); 用毛发直径判定身体局部照射的具体部位等。

一、前言

用生物学指标估算辐射剂量即生物剂量学。当放射事故和身体局部照射而物理剂量计又不存在于照射场的情况下,生物剂量计就显示出其特有的重要性。

理想的生物剂量计应满足以下要求:1.在职业照射的剂量限值(20~30mSv急性照射,50mSv慢性照射)和事故性照射(数Gy)的剂量范围内,有良好的剂量依赖性;2.作剂量估算的生物效应对电离辐射必需特异性强;3.在事故性照射后短时间内(数日)作出剂量估算;4.效应需有持久性,否则应了解效应依赖时间的衰减;5.可检测局部照射,最好能确定具体受照部位;6.可应用于分次和慢性照射;7.应覆盖所有辐射品质,特别是可检测内照射;8.供检测效应的生物标本需取材简便,对人体无大的伤害;9.评价既要简易快速又利于自动化。

目前尚未发现能满足上述要求的理想的检测系统,多种方法互补联用可能会满足要求。本文介绍一些新的和已建立的测定方法。

二、辐射损伤的生物剂量计

1. 辐射诱变的分子水平探测系统

(1) 电子自旋共振技术

电离辐射在许多天然和人工材料中产生自由基和晶格破坏。由电子自旋共振技术(ESR)可测定产生的自由基数目。这种方法需要含水量少的材料,不然自由基寿命太短,不能满足测量要求。Brady早期研究表明,最适合的材料是牙齿,其次是指甲。毛发反应的变异性大。骨可能存在种属依赖性。对小鼠骨的实验表明,在低剂量时(至5Gy)灵敏度不够,用牛骨样品分析,则在0.5~30Gy范围内呈线性剂量-效应关系。

Mascarenhas等人采用ESR方法,通过测量受害者骨样品的顺磁性,估算了离广

岛原爆中心不同距离的辐射剂量。挪威的放射事故中,也应用了ESR方法,然而用的只是非人体材料,即分析受害者偶而携带的药片的糖成分,估算了辐射剂量。Guskova等人对切尔诺贝利事故受害者的牙釉质采用ESR方法估算的辐射剂量,与临床和生物指标作出的剂量,相差在±20%以内。

优点:作自由基测量的某些材料容易获得(如指甲),或通过小型外科手术即可取样(如牙、骨)。ESR方法可在照射后立即进行,测定方法快速,测定剂量范围较广(0.5~100Gy),所以ESR方法可作为事故性照射后快速监测辐射剂量的首选剂量计。

缺点:ESR设备相当昂贵。除X、γ射线外,对其他品质的辐射、剂量率效应以及干扰因素(如温度和衰变)等的影响尚待进一步研究。其他不足之处有:剪指甲会引起自由基形成;当用牙齿做为估算剂量的材料时,必须考虑龋齿与健康齿受照后表现不同的ESR曲线,而且接受牙科X线诊断的照射也是一个造成混淆的因素。

(2) 生物化学指标

机体经电离辐射后,体内某些酶释放入血,一些蛋白质和核酸发生降解,致使许多物质的浓度发生变化,所以可利用体液(唾液、血液、尿液)化学成分的改变来估算辐射剂量。经广泛研究过的有:淀粉酶、牛磺酸、胸腺嘧啶核苷和脱氧胞嘧啶核苷等。目前还没有一项生化指标能作定量的剂量计,有些可能成为半定量的剂量计,如淀粉酶和牛磺酸等。

优点:检测材料容易获得,定量分析的方法简单,所需测量时间相对较短。

缺点:影响因素较多(如营养、疾病、药物治疗、昼夜节律和应激反应);许多改变都在照后短时间内(数小时)发生,几天后恢复正常,即无永久性效应;有些指标(如淀粉酶)只针对特定受照部分(唾液

腺),不适于检测局部照射和慢性照射。

2. 细胞遗传学检测系统

(1) 染色体畸变

目前双着丝粒体计数仍是生物剂量计中最先进的技术。

活体的外周血淋巴细胞大都处于G₀期,不进行增殖。所以射线照射惟有诱发染色体型畸变,而非染色单体型畸变。采血后,静止期淋巴细胞由于受培养基中加入植物血凝素(PHA)的刺激而增殖,2天后再加入中期阻断剂,将淋巴细胞固定,计数染色体畸变数。为了避免不同分裂周期的细胞与中期细胞混淆,需要用5-溴脱氧尿核苷处理,然后采用荧光加吉姆萨染色技术染色,确保检测照射后第一次有丝分裂的中期细胞。

大量研究表明,采用双着丝粒体作生物剂量计的每一实验室,都需对不同辐射品质和不同照射条件建立各自的剂量-效应曲线。

优点:灵敏度高(对低LET的急性照射,可检测的最低剂量为0.05~0.1Gy),直至4Gy时还有明显的剂量依赖性。双着丝粒体的自然发生率很低(0.05~0.1%),除仅受少数化学物质(如博莱霉素、环磷酰胺)干扰以外,对辐射有较强的特异性。照后变化可继续数周,甚至在受照数十年后,仍可检测到双着丝粒体。

通过过度分散(overdispersion)检验,可得出是否为局部照射的信息。因为只有局部照射情况下,某些严重损伤的中期细胞与大部分未受影响的中期细胞并存,于是染色体畸变方差大于平均值(即过度分散),但不能确定具体受照射的部位。

缺点:作染色体畸变分析需要丰富的经验和熟练的技巧,也较费时间。由于复杂的显微拍片,要实现自动化是困难的。剂量超过5Gy时,只有很少的淋巴细胞进入有丝分裂期,剂量大于8Gy时,剂量-效应曲线则趋于饱和。

(2) 微核

微核可在各类受照细胞中检出,唯一的先决条件是,细胞至少分裂一次。不过要作剂量估算,最适合的是淋巴细胞。

过去,由于微核检测法不能分辨未转化的、分裂一次的和分裂一次以上的淋巴细胞,致使剂量估算产生很大偏差。在培养基中加入松胞素B,以上问题就迎刃而解。松胞素B在不干扰细胞核分裂的同时阻止细胞分裂。于是,照后分裂一次的所有淋巴细胞的胞浆内出现2个核。计数微核只选这些双核细胞。

用微核作生物剂量计,也需建立各自不同条件下的剂量-效应关系曲线。

优点:计数微核简单而快速,将来可发展成全自动化。有可能检测不同个体辐射敏感性。由于引入松胞素B技术,微核分析的灵敏度显著提高。如果预知人体受照前的微核率水平,可检测0.05Gy的剂量。无受照前的对照资料,检测0.1Gy的剂量则更为可靠。

缺点:在每个细胞基础上微核测定不如染色体畸变分析的灵敏度高,不能区别全身照射和局部照射。

(3) 早熟染色体凝集

外周血单核细胞与有丝分裂的CHO细胞在PEG(聚乙二醇)作用下融合,可诱发间期细胞染色体超前凝集。辐射导致染色单体断裂,计数超过46条染色单体作为断片,以此来估计辐射剂量。

优点:该法无需刺激细胞增殖,从而减少了由此造成的变异。采血0.5ml 2小时即可得出结果。可用于5Gy以上剂量的照射。

缺点:现有资料还很少,许多问题尚待进一步探讨,尤其是干扰细胞融合程序诸如细胞选择的影响因素研究。

3. 细胞水平探测系统

(1) 造血系统

射线照射后,依剂量的大小,干细胞有丝分裂活动受到抑制以至完全停止,部分外

周血淋巴细胞发生间期死亡。按照各自辐射敏感性和存活时间的不同,外周血数量减少首先是淋巴细胞,继之是粒细胞、血小板,最后是红细胞。淋巴细胞减少比率对早期诊断有重要意义。受照后几天的中性粒细胞和血小板数可用于判定预后。

优点:这一技术在临床实践中起重要作用,外周血细胞下降动力学对放射病的治疗和判定预后提供有价值的依据;血细胞计数是常规方法,训练有素的检验人员都能快速进行分析;效应出现早,使医生对放射事故受害者能予以及时治疗。

缺点:灵敏度较低(大于1Gy);仅能粗略地估算剂量;不适于评价随机效应(致癌和遗传危险度);不能区别全身照射和局部照射。

(2) 精子发生

从精原细胞生长发育到精细胞所经历的几个阶段对辐射都是十分敏感的。可用流式细胞仪检测处于S期各阶段细胞的辐射效应,检测速度快而精确。

优点:灵敏度高(0.1Gy)和检测速度快(15分钟)是其主要的优点。

缺点:仅用于男性人群且被检查者的精子发生过程正常;睾丸必须在照射区域内且取材对机体有损害;所需设备昂贵;受照数天内不能检测分析;无人类方面的资料,小鼠的也仅限于X线、γ线和单一剂量的急性辐射等方面的数据。

(3) 毛发

毛囊呈剂量依赖性细胞死亡,导致毛发变细。分析方法有:发育不良毛发的比例、拔下的毛发上皮的染色体畸变数、毛囊细胞死亡数、毛发直径和毛髓细胞核数量。

优点:全身各部位的毛发都容易获得;可检测局部照射并能确定真实的受照部位;辐射剂量信息贮存时间较长;对毛发直径的检测可望实现自动化。

缺点:毛囊细胞死亡率检测是最灵敏的指标(0.05~1.0Gy),但取材对身体有损害,而且必须在受照后不久进行检测。易获得标本的毛发直径和发育不良毛发百分率检查法的灵敏度较低(分别为1~10Gy和2~10Gy),受照2~3天后方可检测,以7~14天为宜。迄今为止,多数资料来自小鼠,而人类的却很少。

4. 其他方法

用于估算辐射剂量的其他方法有:脑电图、血型糖蛋白A位点突变(GPA)、细胞电泳泳动度、植物血凝素结合细胞膜能力、造血干细胞和免疫学指标等。由于免疫学方法的干扰因素(如应激反应、疾病、药物治疗、年龄和生理失调等)较多,是否能用于估算辐射剂量尚需进一步研究。

三、展 望

除了人淋巴细胞双着丝粒染色体分析外,上述种种估算方法有关应用于人体的资料是极其有限的,许多问题尚待进一步研究。目前,应用生物剂量计可以较准确地估算急性全身外照射的辐射剂量,而对内照射、慢性照射、分次照射的估算和局部照射的精确定位,尚有困难。

目前几种方法联合使用是最合理的:首先用ESR光谱技术粗略地估算剂量范围,然后用淋巴细胞遗传学损伤指标更精确地估算辐射剂量和确定是否为局部照射,若为后者,用检测毛发直径方法找出局部受照的确切位置。然而其他方法并非是无价值的,对它们的应用将取决于具体情况。

今后令人瞩目的一个目标是估算方法完全自动化,而双核淋巴细胞微核检测法似乎是最有希望实现的。

[Int J Radiat Biol 1991; 59(4): 863~873
(英文)邓文 董连谱节译 肖佩新校]