

氚在哺乳动物体内的转移和生物效应 研究的新进展

卫生部工业卫生实验所 周湘艳综述 叶常青*审

摘要: 本文综述了近10年来国内外研究者对氚在哺乳动物体内转移规律及生物效应研究的新进展,并展望了未来研究中低水平氚对大脑发育,神经行为,低剂量和低剂量率氚适应性反应及阈值方面的研究。

近年来核电站、核燃料再处理、重水堆等核设施增多,氚向环境中释放量也增加很多,尤其是聚变和裂变混合堆能源的发展,氚对环境和人的污染及危害将受到社会越来越大的关注。由于氚往往以水或其它有机物的形式存在并可以参与体内代谢,因此,它的危害更受到重视。特别是自1981年以来,日美曾举行过三次氚的放射生物学和保健物理学术讨论会^[1-3],随之氚的研究规模逐渐扩大和深入。欧洲共同体也曾于1986年召开了“环境氚及其对人体危害问题”的讨论会^[4]。氚的研究在国内虽然起步较晚,但近10年来对氚代谢、转移以及生物效应的研究已取得较大进展^[5-8]。

有关氚在哺乳动物体内转移和氚生物效应的研究已积累了丰富的资料,现综述如下。

一、氚在哺乳动物体内的转移

有关氚水和有机结合氚在哺乳动物体内代谢的实验研究,近几年有增无减。研究的内容主要集中于:1)氚经胎盘转移到胎儿的代谢和未断奶动物接受氚污染乳汁的代谢;2)由研究小的哺乳动物如小鼠、大鼠的氚转移,开始重视氚在大的哺乳动物如奶牛、母猪和山羊等体内氚的转移;3)研究不同组织器官内氚分布,开始深入研究细胞水平氚的分布。

Saito M.和他的同事们证明:正在吸母乳的仔鼠接受分娩时开始饮用氚水 $370 \text{ kBq} \cdot \text{ml}^{-1}$ 母鼠泌乳中氚的照射^[9],仔鼠断奶后不同天数活杀,测定不同器官中氚滞留的生物半排期和主要器官内的初始浓度。氚滞留公式如下: $A(t) = A_1 \exp(-0.693t/T_1)$

表1 仔鼠不同器官中氚滞留的生物半排期(T)和初始浓度(A)*

器 官	第一时相		第二时相		第三时相	
	A ₁ (kBq)	T ₁ (天)	A ₂ (kBq)	T ₂ (天)	A ₃ (kBq)	T ₃ (天)
脾	116	2.5	2.4	14.7	0.28	373
肝	121	2.5	1.6	13.9	0.05	187
肠	131	2.2	1.4	15.7	0.09	558
肺	112	2.5	1.7	16.2	0.05	211
肾	117	2.3	2.1	15.2	0.10	558
心	112	2.6	2.3	15.2	0.30	103
脑	121	2.5	5.0	10.8	2.82	147

* 实验条件见文内

* 军事医学科学院

$+ A_2 \exp(-0.693t/T_2) + A_3 \exp(-0.693t/T_3)$
 从表1 结果可见, 第一时相成分的生物半排期在2.2~2.6天, 初始浓度为112~133kBq, 第二时相成分和第三时相成分分别为10~16天和110~160天, 初始浓度分别为1.4~5.0 kBq和0.10~2.82kBq。可见氡进入体内后的初始阶段排泄很快, 剩余氡排泄很慢, 常常具有10几天或上百天的两个时相。这些较慢的时相也许反应出氡在组织中的中间代谢, 具有不同的周转时期。

Van Hees M等以选择测量全奶和奶中不同成份氡的分布作为奶牛和山羊全身氡代谢的观察指标^[10], 结果列于表2。从表2 可以看出, 1只奶牛和两只山羊从食物中摄入有机结合氡后, 不同时间氡在奶成份中回归分析的结果。所得到的3个时相生物半排期分别是短、中间和长的。第三时相成份中奶蛋白和脂肪的半排期是一致的, 只有G47号山羊奶蛋白数值高, 但也不排除测量误差。

表2 哺乳期母牛和山羊全奶和奶中不同成分的生物半排期

成 分	生 物 半 排 期(天)								
	第一时相			第二时相			第三时相		
	G44*	G47*	Cow**	G44	G47	Cow	G44	G47	Cow
酪蛋白	0.57	1.4	1.5	5.3	7.3	10.2	86.6	122.7	82.0
奶中脂肪	0.76	2.2	1.6	5.5	8.3	7.6	748.0	72.8	88.0
乳 糖	0.49	—	5.1	32.6	—	34.4	—	—	—
奶中水分	4.20	5.7	5.0	39.5	—	—	76.2	214.8	67.7
总 奶	1.70	3.0	1.6	8.3	6.4	5.1	69.3	173.3	68.0

* 是二只山羊的编号, **是一只奶牛的代号

有的实验证实^[9]: 在细胞复制发生快的器官, 如脾、肠、胸腺等, 迅速生长的组织氡很快被排除。相反, 在生长后一段时间里增长慢的器官, 如心、肺、肾、脑等, 结合氡仅仅少量排除, 但依靠吸允氡污染母乳长大的仔鼠不同器官内放射性, 总的规律随着出生后周数的延长而放射性活度也随之降低, 脑组织中氡浓度比肺、肠等组织都高。

在最近的实验研究中, 选用一只母猪在分娩前84天到分娩后42天期间食物中给以有机结合氡, 活性为577Bq/g, 仔猪出生后, 受污染的仔猪与没有接受氡污染的仔猪交换哺乳, 确定进入子宫内的氡量及哺乳期仔代体内氡的放射性活度。实验结果表明, 仔代出生后体内有机结合氡比活度与母猪食物中的有机结合氡比活度基本在同一水平, 但比

表3 仔猪出生两天离开氡污染的母猪后不同天龄组织器官内放射性比活度相对值 (Bq·g⁻¹组织) / (Bq·g⁻¹食物)

	1天龄	24天龄	42天龄
氧化氡	0.195	nd	nd
有机氡			
红细胞	1.307	0.226	0.152
肝	0.626	0.093	0.021
肾	1.178	0.102	0.033
肌肉	0.641	0.135	0.069
心	1.200	0.152	0.058
皮肤	0.840	0.093	0.027
骨	0.634	0.111	0.067
脑	0.924	0.351	0.188
脂肪	nm	0.030	nd

nd: 未检查, nm: 未测量

氧化氚高4倍。在红细胞、心和肾中有机结合氚活性偏高；在骨、肝和肌肉中有机结合氚相对低；随天数增大，比活度下降，结果列于表3。

有的作者认为^[11]，关于氚在哺乳动物体中代谢和转移的研究已经达到一定阶段。今后应进一步研究喂给特殊标记的蛋白质，碳氢化合物和脂肪以及它们前驱物，并测量血和尿中代谢物质是非常重要的。

二、氚对哺乳动物生物效应研究的新进展

氚对人危险估计的重要研究是致癌、致突和致畸效应。

选用SD雌鼠在怀孕期间以连续恒定剂量的氚水照射。当实验进行到500~775天时，检查出仔鼠肿瘤发生率随着氚累积剂量(0.07~6.6Gy)增加而增加。当氚剂量为0.66Gy时，发现大鼠寿命缩短^[12]。Johnson

和他的同事们花费了4~5年的时间，用5000只CBA/H小鼠研究了氚致粒细胞白血病的发病率^[13]。当氚的剂量率由40mGy·min⁻¹降到100μGy·min⁻¹时，粒细胞白血病发生率减少到3~4倍。实验证明氚剂量率大小与白血病发生率有密切关系。Yokoro等用小鼠研究了单次和分次腹腔注射HTO后诱发的白血病^[14]，当小鼠7周龄时，每只小鼠单次腹腔注射HTO分别为0.14GBq, 0.28GBq, 0.56GBq和0.74GBq。另外一部分小鼠每间隔一周，分4次以同等剂量总共接受0.56GBq或0.74GBq氚水照射。大约用500只小鼠，连续观察2年。表4列出单次和多次注射氚水诱发仔鼠白血病的发病率。从实验结果表明：高剂量组诱发的白血病(12%~15%)比低剂量组(3%~6%)要高；分次照射诱发白血病(27%~45%)比单次(12%~15%)要高，有关机理问题尚需进一步研究。

表4 HTO处理的雌鼠(C57BL/6N和C3H/He)F₁代中白血病发生率

HTO活性 Bq/小鼠	氚累积剂量 (Gy)	实验开始时的 动物数(只)	白 血 病	
			发生数	潜伏期
单次注射氚水				
0.74 × 10 ⁹	10.53	66	8	120~257
0.56 × 10 ⁹	7.90	82	13	146~570
0.28 × 10 ⁹	3.95	60	4	273~467
0.14 × 10 ⁹	1.97	61	2	491~523
分次注射氚水				
0.74 × 10 ⁹	10.53	60	27	77~163
0.56 × 10 ⁹	7.90	62	17	87~382
0 (对照)	0	128	1	584

用氚水处理动物诱发遗传效应的资料很少，这可能是由于缺乏检测生殖系统突变的常用方法。最近已建立了对鼠检测突变非常敏感的方法^[15]。而且，获得加倍剂量为0.33Gy，每个位点每0.01Gy突变率为0.22 × 10⁻⁶，作者用此法确定了剂量-效应关系，并确定了氚水对人类的危险度。选用PT雌鼠与HT雄鼠交配，产生F₁(具有隐性毛色基

因的杂合子)，当雌鼠怀孕到第10天时，按每克体重单次腹腔注射氚水，注射量分为4.4MBq, 2.2MBq和0.7MBq。对F₁出生后4周进行突变检查。实验结果表明：氚水诱发躯体突变率随剂量线性增加。

氚水处理人和小鼠外周血诱发淋巴细胞染色体畸变的研究报道较多^[16-17]。但氚水处理受精卵诱发染色体畸变的研究较少。

Yamada培养C3H/C57BL小鼠的受精卵,观察第一次分裂中期的染色体畸变^[18],结果列于表5。从实验结果发现,氘水处理后受精卵染色体畸变类型主要是碎片,所获结果与低LET的⁶⁰Coγ射线和X射线急性照射后观察到染色体畸变类型很相似。作者认为由氘水内照射和γ、X射线外照射诱发DNA损伤,二者是相似的。

目前关于氘相对生物效应(RBE)研究也比10年前研究的深入,用氘水处理小鼠诱发的各种肿瘤和白血病与⁶⁰Coγ射线比较估算的RBE值为1。由于选用的细胞株不同,在体外转化实验中氘水的RBE值为0.8~2.0;如培养细胞和小鼠致突效应的RBE

表5 HTO处理后受精卵第一次分裂中期染色体畸变份额

剂量 (Gy)	带有染色体畸变的中期受精卵数	染色体畸变数	每个受精卵碎片数
0.00	8(1.3)	8(0.013)	2
0.09	32(11.1)	34(0.118)	22
0.17	56(19.2)	61(0.209)	47
0.26	81(32.8)	92(0.372)	72
0.36	113(43.3)	125(0.478)	105

表内()内为百分数

值分别为1.3~2.9和0.7~2.6;用氘水照射怀孕9天的大鼠,并用⁶⁰Coγ射线作为参考

表6 指数递减式照射相等效应情况下剂量之比 ($RBE = \frac{D_{\gamma}}{D_{\beta}}$)

氘剂量		不同生物终点的RBE值					RBE
累积剂量 (Gy/10天)	剂量率 (0.01mGy/min)	卵母细胞显性致死突变	精细胞显性致死突变	精原细胞显性骨髓突变	初级卵母细胞存活率	精原细胞存活率	平均值
0.2	1.38	3.75	3.9	3.8	2.02	2.15	3.12
0.3	2.10	3.80	2.7	4.0	1.70	2.28	2.98
0.4	2.77	3.86	2.2	4.2	1.51	2.43	2.84
0.5	3.50	3.93	1.8	4.2	1.44	2.61	2.79
0.6	4.20	3.94	1.6	4.3	1.38	2.74	2.79

表7 恒定剂量(剂量率)照射,相等效应情况下剂量之比 ($RBE = \frac{D_{\gamma}}{D_{\beta}}$)

氘剂量		不同生物终点的RBE值			RBE
累积剂量 (Gy/10天)	剂量率 (0.01mGy/min)	精原细胞染色体易位率	初级卵母细胞存活率	精原细胞存活率	平均值
0.2	1.38	3.86	1.65	2.50	2.67
0.3	2.10	3.41	1.57	2.45	2.48
0.4	2.77	3.19	1.52	2.41	2.37
0.5	3.50	3.05	1.50	2.35	2.30
0.6	4.20	3.00	1.48	2.29	2.26

射线模拟氚水照射研究了致畸效应, 得出RBE值为1.4, 用 $^{137}\text{Cs}\gamma$ 射线作为参考射线, 所测的RBE值为1.8; 用精原细胞特定位点突变作生物终点获得氚RBE值为2. 近10年来, 周湘艳等采用氚剂量率指数下降和恒定剂量率照射2种方式, 选用显性致死突变、显性骨骼突变、生殖细胞染色体畸变等多项综合生物指标研究了低剂量氚水照射下与 $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线比较的RBE值^[18], 结果列于表6~7.

从表6~7可以看出氚RBE值在2.7~3.6之间, 可以看出氚RBE值随实验条件、生物终点及剂量大小而变化。当剂量降低时, RBE值升高, 这对辐射防护具有重要的实际意义。

综上所述, 近10年来国内外对氚的实验研究已取得较大进展。今后需要深入研究有机结合氚的细胞核剂量及对机体的影响。另外对UNSCEAR目前较为关心的几个问题如: 低剂量和低剂量率照射下的阈值问题, 适应性反应及皮肤损伤问题, 对中枢神经系统影响问题, 尚需进一步加强研究。如果获得新的进展, 将有助于制定核能政策及评价低水平辐射危险度。

参 考 文 献

- 1 Proceedings of the workshop on tritium radiobiology and health physics (Matsudaira H, et al eds), Chiba, Japan, National Institute of Radiological Sciences, 1982
- 2 Proceedings of the second workshop on tritium radiobiology and health physics (Matsudaira H, et al eds), Chiba, Japan, National Institute of Radiological Sciences, 1985
- 3 The third Japan-US workshop on tritium radiobiology and health physics, Kuniso, Kyoto, Japan, 1988
- 4 Environmental and risks of tritium, proceedings of a workshop held at Karlsruhe (FRG) Feb. 17-19, 1986
- 5 周舜元等. 中华放射医学与防护杂志, 1986; 6(5):316-318
- 6 Zhou Xiangyan et al. Chinese Med J 1989; 11:872
- 7 董金蝉 周湘艳. 中华放射医学与防护杂志, 1991; 11(3):176-178
- 8 陈东泉等, 辐射防护, 1989; 6:454
- 9 Saito M and Ishida MR. Radiat Protect Dosim, 1986; 16(1/2):131-134
- 10 Hees MV et al, Radiat Prot Dosim, 1986; 16(1/2):123-126
- 11 Smith H. Radiat Prot Dosim, 1986, 2: 135-136
- 12 Matsudaira H. Radiat Prot Dosim, 1986; 16(1/2):173
- 13 Johnson JR. Radiat Prot Dosim, 1986; 16(1/2):161-164
- 14 Yokoro K et al. Radiat Prot Dosim, 1986; 16(1/2):165-178
- 15 Nomura T: The third Japan-US workshop on tritium radiobiology and health physics, Kyoto, Japan, 1988
- 16 张秀珍等. 辐射防护, 1984; 6:418
- 17 饶用清等. 中华放射医学与防护杂志, 1987; 7(5):329-335
- 18 周湘艳等. 中华放射医学与防护杂志, 1988; 8(6):369-374