

出危险度系数的结论。

近几年来,美国、瑞典和英国正在进行几项大型研究,在这些研究中,不管是否有肺癌发生,大部分房屋都进行了室内氡的测量。把这些可比性结果与其它研究结果合并分析,将能提出更为可信的危险度系数。

其它癌的危险度

氡是否诱发其它癌仍是一个未定的问题。Henshaw 等指出,他们观察的几个国家和地区氡浓度水平与相应的癌症发病率之间相互关系资料,对几种癌症的因果关系可能具有重要价值,但是此种生态学的相互因果关系是微弱的,而且在这种条件下所提出的氡浓度,由于并非实际测量而更显依据不足。Henshaw 等人提请人们注意这样的事实:即氡在脂肪中的溶解高于血浆,而发生白血病的红骨髓中含有脂肪细胞;同时,在英国,由骨髓接受全部来自氡 α 照射的年有效剂量的平均增加值,相当于骨髓接受全部来自其它天然辐射的10%而达到1mSv。

从过去有关接受低 LET 辐射和来自镭的高 LET 辐射危险的估计,人们并没有预期到它仅仅构成难以观察到的危害。而且,几乎没有证据证明 Henshaw 等所提出的任何一种成人肿瘤实际发生数比大量接触氡矿工发生癌的预期数更大。

结 论

目前,尽管对 BEIR N 委员会肺癌危险度估算的有效性仍有保留,但仍可用来估计危险度。据此,英国居民氡的平均暴露水平($20\text{Bq} \cdot \text{m}^{-3}$)与吸烟结合,估算发生肺癌的危险度为6%。由于氡仅为1/17,所以氡的平均终生归因危险度系数为 3.5×10^{-3} ,在不吸烟的条件下,危险度系数为 0.35×10^{-3} 。在目前所推荐的氡照射干预水平上,其危险度系数可能比推荐值高一个数量级,而且对一生居住于居室内高氡浓度的居民危险度可高50倍。由于目前危险度的估算不是过高就是过低,所以,此类研究必须继续进行。

[Radiat Prot Dosim 1992; 42(3):149~153(英文) 雷苏文节译 张守志 王建华审校]

氡的细胞放射生物学

Bremner DJ

摘 要:氡的危险度估算主要源于矿工的流行病学调查资料,若将它用于居室内氡的危险分析还存在诸多问题。细胞放射生物学提供了研究这些问题如:从低 LET 效应推测高 LET 效应;不同能量 α 粒子的相对效应;单个 α 粒子与多发 α 粒子对靶细胞的效应;剂量率效应以及烟草与辐射的协同作用等实验方法和进一步的研究资料。

我们越来越清楚地知道,氡是普通人群最主要的天然辐射源。1982年 UNSCEAR(联合国原子辐射效应科学委员会)报告,天然辐射源的年有效剂量约为 2mSv/a ,其中一半来源于氡,而在1987年 NCRP(国家辐射防护委员会)的报告中指出,天然辐射上升到 3mSv/a ,并且2/3来源于氡。然而氡及其子体所产生的剂量有些是可以避免的,降低氡的水平需要付出一定代价,同时还要考虑真正的代价——利益关

系。由于目前对氡所造成的危害还不甚了解,所以相应的利益也无法确定。

一、我们知道些什么

估算氡子体实际的危险对整个社会是有意义的。虽然目前已普遍认识到这个问题,但对其影响的程度还不完全清楚,例如:NCRP78号文件报告,美国每年有5000人的死亡与氡有关,BEIR(电离辐射生物效应委员会)Ⅲ(1988)报

告大约有 27 000 人, BEIR N (1989) 报告约有 13 000 人, 而最近 EPA (环境保护局) (1989) 估计有 21 600 人。这些数据是通过对美国 1991 年 161 000 例肺癌死亡者的观察得到的。

目前, 从矿工流行病学调查来估算氡的危险度是最主要和最基本的方法。原则上, 流行病学调查的资料应从直接暴露在氡环境的人群中获得, 但实际上 BEIR N 报告的危险评价都是从矿工调查中取得的资料, 而矿工的回顾性剂量调查存在着明显的误差。在矿工的资料中, 看到有效应的最低受照剂量 [120~360 WLM (工作水平月)] 比美国平均终生剂量 (20 WLM) 高得多。

由于居室内的氡照射都是很低剂量的照射, 因此, 用室内氡流行病学调查资料进行定量的危险度评价需要有大量病例来对照研究。这种大规模的研究不久前曾有报道, 但这些研究还不能明确地说明问题, 特别是从目前的氡测量外推到终生受照剂量的误差很大。Lubin 等断言, 目前的研究结果还不能建立起室内氡的危险度模型。

目前, 日本原爆幸存者的死亡率资料较矿工或居民室内氡的资料广泛和精确, 剂量测量可靠, 观察人数也较多 (Shimuzu 等 1989 年调查了 120 000 人, 其中 76 000 人经过个人剂量校正)。相比之下, 在 Colorado 调查了 3 000 名矿工, 在 Czechoslovak 调查了 4 000 名矿工, 在 Outavio 调查了 10 000 名矿工。日本原爆幸存者的追踪调查超过了 40 年, 而矿工的追踪调查大约只有 20 年。十分清楚, 在日本原爆幸存者资料的基础上建立矿工危险度评价是可取的。

二、细胞生物学能解决什么问题?

氡子体, 特别是 ^{214}Po 和 ^{218}Po , 主要吸附在支气管上皮的粘液层上, 并衰变释放出 α 粒子, ^{214}Po 的 α 粒子对组织的穿透深度为 $72\mu\text{m}$, ^{218}Po 的 α 粒子穿透深度为 $46\mu\text{m}$ 。这些 α 粒子放出的射线可以穿过粘液层、穿透内皮, 甚

至还可达到粘膜上皮底部的基底细胞。

首要的问题是了解支气管上皮敏感细胞的性质和它的位置。很明显, α 粒子的剂量和传能线密度 (LET) 以及相对生物效应 (RBE) 随着所在上皮深度的增加而变化。因此, 了解敏感细胞是遍及整个上皮细胞层还是局限在上皮的基底细胞层是很重要的。传统的观点一致认为, 作为其它上皮细胞始祖的未分化的基底细胞, 一定也是致癌物的靶细胞。

1. 能否从低 LET 效应预测高 LET 效应?

正如前述, 目前日本原爆幸存者的死亡率调查比矿工资料更广泛和可靠。一个重要的区别在于广岛和长崎是受到低 LET 的 X、 γ 射线损伤, 而氡子体 α 射线产生的是高 LET 效应。因此, 问题是如何从低 LET 资料对高 LET 危险度进行评价。

2. 能否弄清不同能量 α 粒子的相对效应?

如果能准确推测不同能量或 LET α 粒子的相对生物效应, 就可以了解: ①支气管上皮中敏感细胞深度的重要性; ②钍射气的危害和氡子体的关系; ③对氡敏感性的个体差异; ④一些其它因素, 如吸烟者与不吸烟者所受损害的相对关系。

影响危险度估算的主要问题是个体敏感性的差异, 其中最重要的因素是个体之间支气管上皮厚度变异很大, 厚度变化将导致 LET 的很大不同, 从而影响基底细胞受照剂量的变化, 这将导致个体之间对氡敏感性的明显差异。

最后关于吸烟的问题, 非吸烟者支气管粘液层厚度约为 $5\mu\text{m}$, 这表明氡子体气溶胶是呈指数分布于粘液层, 分布的特征距离约 $6\mu\text{m}$, 而吸烟多的人其粘液层的厚度为非吸烟者的 3~7 倍, α 粒子将从离上皮平均 $7\sim 24\mu\text{m}$ 的地方开始进入, 当其穿过靶细胞时已成为低能量、高 LET 或低 RBE 的 α 粒子。

3. 单个 α 粒子和多粒子击中细胞的效应

如果能了解单个 α 粒子对细胞的效应与多粒子作用之间的关系, 就能从矿工资料推测环境低水平照射的情况。Colorado 矿工的平均氡

子体照射量大约为 500WLM,如假设上皮细胞核为 $30\mu\text{m}^2$,平均会有 5 个 α 粒子穿过每个支气管上皮细胞,实际上没有一个细胞是被单个 α 粒子穿透的。而对于普通居民,其照射量大约为 0.2WLM/年,每年仅有 1/2 500 个细胞被单个 α 粒子击中,少于 1/10 细胞被多粒子击中。因此,从矿工的条件推测环境照射,首先要从多粒子效应推测单粒子效应。

4. 剂量率效应

如果能知道剂量率效应,将能够①了解和运用矿工流行病学调查资料中的剂量率效应;②从广岛和长崎的急性照射来推算低剂量的环境照射效应。

5. 烟草与高 LET 辐射所致损伤的相互影响

很明显,在危险度评价中,吸烟是一种很难估算的重要因素。矿工中约有 70% 的人吸烟,美国成年人中约有半数的人吸烟。对吸烟和非吸烟者分别进行危险度估算,需要了解烟草和高 LET 照射损伤之间的相互作用性质是相加还是相乘。流行病学调查资料无法给出答案,已经发现 Colorado 矿工为相加作用,而 Swedish 钢铁工人为相乘作用,这还需要体外研究来进行证实。

三、体外细胞系和终点

如果体外放射生物学能加强流行病学的资料,就需要确定采用的细胞系和终点,细胞系应该和人的肺癌有关。重要的是应该清楚体外实验的数据将用于评价相对的而不是绝对的危害,这个相对危害提供了危险度评价是体外实验的初步原理。利用体外实验了解作用机制的一个恰当例子,就是通过体外实验来了解烟草和放射性所致损伤之间相互作用的性质,以指导采用相加模型还是相乘模型。

虽然选择合适的细胞系和终点并不是氢所独有的问题,但却很重要。理想的方法是采用人体器官的正常上皮细胞。细胞存活是评价相对危害的合适终点,癌基因转化是最合适的,

DNA 损伤、染色体畸变和基因突变作为终点也是合适的。任何一个系统评价相对危害必须是定量的,这意味着必须能重复剂量效应关系。

四、体外实验技术

从体外实验获得的结果可以扩大或证实由矿工流行病学分析得到的危险度评价,下面将讨论这些领域的实验方法。

1. 从低 LET 效应推测高 LET 效应

α 粒子引起辐射致癌过程中的损伤,在数量上和低 LET 是相似呢,还是更加密集? 如果相似,原则上可以用低 LET 的效应和辐射轨迹为依据来推测高 LET 效应。如果高 LET 和低 LET 所造成的损伤有区别,那么就不能简单地从低 LET 资料来推测高 LET 的危险度。

目前存在两种观点,如 Aghamohammadi 等测出 α 粒子照射后,未受刺激的人体淋巴细胞姐妹染色单体互换率有明显增加,而 X 线照射后却无此反应,他们的解释是高 LET 能产生损伤而低 LET 却不能。Ward 等证实 LET 与 DNA 双链断裂的关系不是很密切,但是“迟发的”终点(杀死、突变、转化)随着 LET 的不同,表现出明显的变化。Ward 断定:高 LET 能引起 DNA 发生多种类型的损伤,这样就可以解释为什么相同 DNA 位点同时受到高 LET 照射时,将表现出相同的损伤类型,相互影响使 DNA 的错误修复更加迅速,后一部分工作已基本定量并与 RBE 资料相一致。在这些研究中,原则上低 LET 资料及辐射轨迹是可以预示高 LET 效应的。

Thacker 进行了另外的研究,他测定了高 LET 和低 LET 引起染色体部分或全部基因缺陷的比例,但在分布上无明显差别,这提示检测到的突变数量还很小。

2. 不同能量 α 粒子的相对效应

氢子体的 α 粒子穿透上皮越深,其终止能量和 LET 越高。 $25\mu\text{m}$ 深度的细胞所受到的照射量超过 $150\text{keV}/\mu\text{m}$,此处称为饱和区域,此区域中的生物效应随着 LET 增高而减小,这是

由于“过量杀死”或“饱和”效应的结果。

因此,如预测支气管上皮深度与 RBE 的关系或钍射气与氦子体的关系,需要了解随 LET 值的增加在“饱和”区域中将产生何种生物效应变化。虽然这种效应关系在“非饱和”区域非常相似(低于 $100\text{keV}/\mu\text{m}$)。但在 $100\text{keV}/\mu\text{m}$ 以上时则表现为很大的差异。正是这一区域对氦子体非常重要,它将影响预测深度与生物效应的关系。

有人用单一能量,给定 LET 的荷电粒子束作实验,如 Cax 报告的 HGPRT 突变, Llyod 和 Edwards 报告的人淋巴细胞双着丝点畸变, Skarsgard 等报道的啮齿类动物细胞染色体畸变, Hei 等进行的 C3H10T1/2 细胞的基因转化等等。使用 α 粒子的同位素源来获得有用的资料有很大的困难,源所固有的较宽能谱必然在靶细胞中产生某种事件。Goodhead 等设计了一个最优化的 ^{238}Pu α 照射源,在 LET 为 $150\text{keV}/\mu\text{m}$, 产生细胞事件的能量范围为 25%, 当 α 粒子的 LET 值很高时,可增加到 100%, 如此宽的能量分布限制了深度与效应关系的测定。

3. 推测单个 α 粒子的效应

要评价单个 α 粒子会产生何种生物效应,就需要在实验设计中考虑测定单个 α 粒子引起的体外转化率,如用 C3H10T1/2 细胞,典型的方法是采用 $150\text{keV}/\mu\text{m}$ LET, 0.1Gy 的最小剂量,平均每个细胞核被一个 α 粒子击中。然而,对于一个给定的细胞,其被 α 粒子击中的次数呈泊松分布,大约有 26% 的细胞被超过一个的 α 粒子击中,大约有 8% 的细胞被超过两个的 α 粒子击中,大约有 2% 的细胞被超过三个的 α 粒子击中。

有两种方法可以研究单个 α 粒子的效应。一种方法是计算从实验资料中获得的泊松分布, Breener 进行了这种方法的尝试,他计算了 C3H10T1/2 细胞的转化率,每个细胞实际受单个粒子击中所产生的转化率小于平均每个细胞受单个粒子击中产生的数额,并且得出了真实的泊松分布。一种更直接地研究单粒子穿透的

方法是设计保证真正单个粒子击中靶细胞的实验。目前已有两个系统报道,两者均使用了 Zirkle 设计的微束照射器,并采用计算机图像分析系统对细胞的位置进行了测定和记录。通过准确的单粒子辐射可以观察单个 α 粒子击中与多粒子之间的关系。这种装置需用低频率照射,如在癌基因转化实验中应用,将很大程度上依赖于这一技术的发展。例如,假设一个细胞需照射 2 秒钟才能获得一个辐照率,一个含有 10^4 个细胞的平皿则需要 6 小时才能照射完。如观察诱发频率在 10^{-4} , 用 20 个平皿,就需要持续一周的时间。

4. 剂量率效应

在过去的几年中,流行病学的调查结果均表明了一种概念,即高照射率地区矿工的辐射危险度低于低照射率地区。如果这一事实成立,那么绝大多数资料,如 Colorado 矿工调查 (1980) 对环境危险度的估算则没有很大意义。这种“相反的”剂量率效应与体外实验结果相平行,大多数意见认为这一效应可能是细胞周期敏感性不同的反映。

“相反的”效应表现出对剂量的依赖性,实际上这是必然的,因为在如此小的剂量下,细胞不会经历多粒子的击中,故不能表现出实际的剂量率效应。同样可以推理,对一个给定的剂量,“相反的”效应必然依赖于 LET, 如 2cGy 的低 LET 照射产生大约 50 个独立的径迹(通过 C3H10T1/2 细胞核),基本符合剂量率效应;但同样剂量的 $50\text{keV}/\mu\text{m}$ 的辐射,对每个细胞核平均只产生 0.2 个径迹,因而排除了任何剂量率效应。

所以,在各种转化为终点的实验中,对与剂量和 LET 相关的剂量率效应进行系统研究是非常重要的。同时,这一效应也与细胞周期的敏感性不同有关,而细胞的生长(存活)分数又依赖于体内环境。在彻底弄清剂量率效应的机理以前,由矿工流行病学资料得到的危险度系数是很不可靠的。

5. 烟草与高 LET 辐射

高 LET 和吸烟导致损伤的相互作用已经阐明,但对非吸烟者的危险度估算仍是非常困难的。一个好的例子就是将体外研究的资料直接用于流行病学的危险度估算,Hei 和 Piaio 报

道了用 C3H10T1/2 细胞以致癌性为终点的初步工作,观察受 0.5Gy 的 α 粒子照射又经历不同浓度香烟冷凝液处理的培养细胞,确实看到其损伤之间有相加作用。

[Int J Radiat Biol 1992, 61(1): 3~13(英文) 秦 岚节

译 刘 及校]

DNA 组构状态影响细胞辐射敏感性 和初始 DNA 链断裂的测定

Olive PL

摘 要:评价了中性滤膜洗脱、类核分析、碱解旋等几种测定哺乳类细胞中“初始”DNA 损伤的方法,并着重讨论了 DNA 包装因素而不是 DNA 分子本身的断裂因素对细胞辐射敏感性以及对这些测定方法的影响。

一、引 言

培养的哺乳类细胞对电离辐射的致死效应呈现不同敏感性。一般认为,这类固有的辐射敏感性差异是由于 DNA 修复能力的差异所致。

DNA 修复酶在修复辐射诱发的 DNA 损伤过程中起着重要作用。那么为什么常常只根据对初始 DNA 损伤测定来预测辐射生物细胞的最终存活呢?答案可能包括两种观察事实:(1)对 DNA 链断裂的测定不仅受 DNA 完整性影响,而且受测定时 DNA 构象以及 DNA 与其它细胞组分相互作用的影响;(2)DNA 损伤修复不仅需要修复酶,而且需要损伤部位与这些酶的充分接近,继而恢复细胞核内的正常物理组构状态。二者都强调 DNA“包装”对辐射敏感性的重要影响。

二、细胞核基质与 DNA 损伤

用某些测定 DNA 链断裂方法可检测 DNA 损伤受染色质高级结构的影响。至于“超级结构”的哪一方面起决定作用,尚无事实根据,因为有关核小体水平以上染色质组构状态仍处于猜测之中。有证据表明,细胞核基质参与许多包括 DNA 修复在内的关键性细胞功能。已反复

讨论过这一问题,现在有望解决,但细胞核基质也可能是制备过程中的人为假象。

问题是,基质是一个动态性细胞结构,其组成及超微结构在细胞生长周期中不断变化,而且在很大程度上依赖于制备方法。为使基质最佳复原,对不同细胞类型,其制备方法通常也需要作相应调整。其原因尚不明了,但有可能涉及蛋白质的交联。研究结果表明,一个辐射敏感 CHD 突变细胞系中,核膜内的超微结构有明显不同。这种探索结构蛋白而非修复酶变化的常规研究方法为解释某些细胞类型辐射敏感表型提供了线索。然而,初始损伤的性质也可能受 DNA 包装的影响。正如得出的结论那样,辐射敏感性的差异并非由于初始损伤数量的差异所致。至于滤膜洗脱和类核方法测定的是 DNA 损伤的真正差异,或不仅仅是不同细胞对同一损伤的不同真正差异,或不仅仅是不同细胞对同一损伤的不同反应方式,这一问题至今尚未完全解决。当然,DNA 组构状态可影响初始损伤的积累,而且染色质的高度变化(即蛋白质的移去)可严重影响 DNA 损伤的量及损伤的性质。然而,如果 DNA 包装方式既影响测定初始损伤,又影响细胞对其修复能力,这一假说可以