

辐射危害的阈值问题——纪念伦琴发现 X 射线 100 周年

卫生部放射生物重点实验室 (长春,130021) 刘树铮

摘 要:自伦琴发现 X 射线一个世纪以来,核辐射和核技术已广泛应用于人类社会生活和经济发展的各个方面,并促进了放射科学领域的深入研究。低水平辐射对健康的影响倍受重视,其中对辐射致癌的危险尤为关注。辐射致癌有无阈值,既涉及放射生物学理论,又关系辐射防护实践。辐射兴奋效应的研究获得了日益增多的科学证据,对辐射致癌的“无阈”假说提出了疑问。已知低水平辐射诱导适应性反应、增强免疫功能、抑制肿瘤生长,这是辐射兴奋效应研究中三个相互联系的核心问题。从分子水平阐明三者的本质,将有助于加深人们对辐射致癌有无阈值的理解。

关键词:辐射兴奋效应 阈值 辐射致癌

1895 年 12 月 28 日 Wilhelm Conrad Röntgen 教授在德国维尔兹堡大学宣布发现一种新的射线,名曰 X 射线,亦称伦琴射线。这一重大发现震撼世界,从此产生了一门理论影响深远、实用价值广泛的科学,即放射学(radiology),也曾经称为伦琴学(röntgenology)。放射学涉及的范围甚广,影响人类生产和生活的诸多方面。就其在医学领域中的应用而言,用于诊断者为诊断放射学,亦称放射诊断学;用于治疗者为治疗放射学,亦称放射治疗学;涉及基础理论者为基础放射学,现多称为放射生物学。诊断放射学的发展派生出计算机辅助断层扫描、核医学、超声和磁共振成像等技术,已超出了 X 射线的应用,形成了医学影像学。治疗放射学除深部 X 射线外, γ 射线、加速电子束、中子、重离子以及放射性同位素等也应用于恶性疾病的治疗,超出了 X 射线的应用。放射生物学研究各种射线的生物效应,包括电离辐射(X 射线、 γ 射线、 α 、 β 粒子、中子等)和非电离辐射(紫外线、超声波、激光等)对生物体的作用。随着射线应用的扩展,放射物理学和剂量学、放射化学等亦很快发展起来。由于在应用中射线对健康的影响愈益受到人们的关注,促进了辐射防护和保健物理的研究。可见,X 射线发现和应用对医学科学的发展产生了深远的影响。

响。

X 射线发现的次年(1896),Bacquerel 又发现了铀的“放射线”,接着 Curie 成功地分离了放射性元素镭,提出了“放射性”的概念。1934 年 Federic 和 Joliot 发现了人工放射性。1939 年 Hahn 和 Strassman 证实了核裂变,从此人类进入了“原子时代”^[1]。

伦琴发现 X 射线在人类科学史上无疑有其重大意义,因此他在 1901 年获得首次颁发的诺贝尔奖是当之无愧的。

本世纪 40 年代以来,核反应堆研制成功以后,核能的应用一方面对经济和社会发展起到了巨大的推动作用,另一方面对辐射防护和放射生物学研究也提出了新的要求。我国经济建设的飞速发展,能源需求与供应的关系已成为一个具有战略意义的问题。近期重点是发展火力发电,但化石燃料资源有限,水电资源亦然,从长远看必须发展核电。为了实现合理的防护,低水平电离辐射生物效应的研究至关重要。

近半个世纪以来,放射生物效应得到了广泛深入的研究,涉及机体的所有器官、系统,积累了系统的资料。放射生物学研究的核心问题之一是剂量效应关系,对各种生物学参数大多获得了比较明确的剂量效应曲线,发现超过一定剂量阈值可引起某种生物效应

的变化,剂量愈大,变化愈著,而阈值的大小则因观察的生物学参数性质不同而异。对确定性效应具有剂量阈值的认识比较一致。但对另一类效应,即所谓随机性效应是否存在阈值,则尚有不同的看法。在辐射防护体系中一直沿用无阈假说,认为辐射致癌(和遗传危害)不存在剂量阈值。换句话说,任何微小剂量的射线都将增加人群癌症的发生率。这一假说并未得到辐射流行病学和放射生物学研究的充分支持,而且有悖于某些实际观察。随着新资料的不断积累,学术界对此假说提出了愈益增多的质疑^[2-4]。80年代初期以来发展的“辐射兴奋效应”的新观点,对辐射致癌的无阈假说直接提出了挑战^[5]。

兴奋效应(hormesis)一词来源于希腊语“hormein”意即“兴奋”,其含义是任何一种因子在低剂量时引起任一系统的刺激作用。物理、化学和生物因子都可引起此种效应。辐射兴奋效应被定义为低水平电离辐射对生物体或其组成部分的刺激作用。此种刺激作用可能对机体有益。按 UNSCEAR(联合国原子辐射效应科学委员会)1986年报告,就人群照射而言,低水平辐射系指剂量在 0.2Gy 以内的低 LET(传能线密度)辐射或剂量在 0.05Gy 以内的高 LET 辐射,剂量率均应在 0.05mGy·min⁻¹以内,实验研究中照射剂量符合上述条件而剂量率高于 0.05mGy·min⁻¹者则称为低剂量辐射。

辐射兴奋效应可发生于生物进化发展的不同阶段,是一种普遍存在的生物学现象。它可表现于许多基本生命活动,例如,低剂量辐射促进生长、繁殖、延长寿命、提高适应能力、增强防卫、修复等^[5]。但对不同种系生物引起兴奋效应的剂量范围不同,一般低等动物可耐受较大剂量。当前研究的焦点是哺乳动物和人体的辐射兴奋效应。已经有大量实验研究和人体的观察资料证明,低水平辐射作用于哺乳动物和人体可诱导适应性反应,增强免疫功能,提高抗癌能力。此三者是彼此联系

的,可能是同一本质过程的三个侧面^[6]。下面简要地分别加以说明。

低水平辐射诱导适应性反应,即预先受低剂量照射的机体或其细胞对随后高剂量辐射的抵抗力增高。研究较多的是低剂量辐射诱导的细胞遗传学适应性反应。淋巴细胞在体外受低剂量照射后,其染色体对高剂量辐射的耐受力增高,表现为染色体畸变率显著低于单纯受高剂量照射者。单次或慢性低剂量全身照射也可诱导此种适应性反应,除淋巴细胞外,骨髓细胞、生殖细胞等的染色体畸变率亦可出现上述变化。并已证实,肿瘤细胞系或人淋巴母细胞受低剂量预先照射后,高剂量辐射引起的突变率降低^[7],这对于分析辐射致癌的机制可能具有重要意义。低剂量电离辐射与其它环境因子,包括化学诱变剂、致癌剂、紫外线、高温等,具有交叉诱导细胞遗传学适应性反应的作用。体外实验中发现,低剂量辐射诱导的细胞遗传学适应性反应可持续 3 个细胞周期,经历此时间适应性反应消失后,可给予低剂量照射而再次诱导。全身照射诱导的细胞遗传学适应性反应持续时间可能较久,但尚无系统研究。交叉诱导和重复诱导的现象可能提示适应性反应的实际生态学意义。低剂量辐射诱导适应性反应的机理尚未完全阐明,现有资料提示,其发生可能与低剂量辐射激活 DNA 修复酶类、诱导保护性蛋白质以及促进自由基和活性氧的清除有关^[7]。

低水平辐射增强机体的免疫功能,表现于免疫活性细胞反应性增高,抗体形成增多和肿瘤杀伤活性增强。T 淋巴细胞的激活在低剂量辐射增强免疫的反应连锁中占有关键地位。低剂量全身照射后胸腺细胞更新、成熟和分化过程加快,胸腺向外周输送效应细胞增多,与此同时胸腺和脾脏 T 淋巴细胞 TCR/CD3 复合体(即 T 细胞抗原特异受体与 CD3 分子组成的复合物)受激时细胞内信息传递过程易化,白细胞介素 2(IL-2)和 γ -干

扰素分泌增多,IL-2受体表达上调,导致T细胞激活和克隆扩增。曾有人认为低剂量辐射增强免疫功能是由于放射敏感性较高的抑制性T细胞亚组(T_s)数量减少或功能受抑致使辅助性T细胞亚组(T_H)功能相对升高所致,但诸多实验资料,包括用胞浆标志、表面受体和表面抗原的检测区分 T_H 和 T_s 亚组以及 T_s 功能试验,均未能证实0.2Gy以内的剂量照射后胸腺、脾脏和外周血内出现由于 T_s 减少而致 T_H/T_s 比值增高或是 T_s 功能水平下降。低剂量辐射除直接刺激T细胞功能外,还可通过神经内分泌调节影响免疫反应。低剂量全身照射后下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能下调,减轻其对免疫系统的张力性抑制,可能是免疫增强的促进因素^[8]。有人认为,低水平辐射仅引起免疫系统的短暂效应,这些效应对辐射致癌可能没有重要影响^[7]。这种观点未必正确,因为在实验研究中发现单次和慢性低剂量照射可使免疫反应增强持续数周之久,较之前述适应性反应的持续时间更长。在天然辐射高本底地区人群中观察到免疫功能上调,包括T细胞反应性上升和IL-2分泌增多。而且如下文所述,低剂量辐射对肿瘤生长、扩散和诱导均有抑制作用,同时伴有免疫功能的激活。

低剂量辐射增强机体的抑瘤功能,已获得一些实验和初步的临床证据。低剂量全身照射后小鼠皮下移植的Lewis肺癌细胞生长减慢,静脉注入的Lewis肺癌细胞和B₁₆黑色素瘤细胞在肺内的播散减少。低剂量全身照射可加强局部放射治疗和全身化学治疗的抑瘤作用,特别值得重视的是低剂量照射可阻止分割剂量(1.75Gy×4)照射的致癌作用,使胸腺淋巴瘤的诱发率明显下降^[6,9,10]。临床肿瘤治疗中已试用全身或半身低剂量照射,显著改善了受化疗的淋巴瘤患者的预后,同时伴有免疫功能增强^[11]。低剂量辐射抑制实验性肿瘤生长和播散的机理可能与免疫功能增强有关。已发现受低剂量照射的荷瘤动物

脾脏NK细胞活性和IL-2分泌明显高于对照,受低剂量照射的淋巴瘤患者外周血内CD4单阳性细胞增多^[11]。低剂量辐射阻止高剂量辐射致癌作用的机理尚在研究中,可能与两方面的因素有关。其一是减少或防止胸腺细胞TCR基因异常重排的发生,其二是促进机体的抗癌免疫反应。

低水平辐射对健康的影响已成为70年代以来学术界、政府部门和公众十分关心的问题。作为环境问题之一,近半个世纪以来对电离辐射生物效应的研究远远多于对环境其它任何物理因子或化学因子生物效应的研究。IAEA(国际原子能机构)于1979年曾发表《Radiation: A Fact to Life》,IAEA和WHO(世界卫生组织)于1981年联合发表了《Facts about Low-Level Radiation》作为对前者的补充^[12]。书中指出,高剂量辐射对人体健康肯定有害,而对低水平辐射效应提出了各种模型,以估计其对健康影响,但难于确定它们间的差别。强调辐射并不引起特有的生物效应,低水平辐射引起的许多效应也可被其它因子引起,而必须认识到其它因子对健康的危害比辐射危害要大得多,其中有些几乎尚未被认识。Webster认为,环境辐射、职业暴露或医学诊断条件下接受的低剂量X射线或γ射线不会引起人群癌症的增加,实际上承认辐射致癌具有阈值^[3]。Yalow在美国核学会出版的《Low-Level Radiation Effects: A Fact Book》一书的前言中指出:“多年来,标准制订者接受了线性无阈剂量效应模型。美国科学院电离辐射生物效应委员会(BEIR,1980)认为,线性外推不合理地保守,……目前大多数专家认为线性平方模型已经是一个够保守的模型”。“在我们居住的世界上往往将对危险的感受与实际的危险相混淆,关于危险不合理的恐怖遍布各处,最甚者莫过于对低水平辐射危害的过分关切。当今并无确实的证据表明,与天然辐射相当的剂量率和累积暴露,或甚至较之高出10倍的剂量足以使人类恶

性病或其它有害效应增多”。认为“可能存在某种阈值,只是目前的研究尚不能证实或否定其存在”^[13]。

1985年在美国加州奥克兰首次召开“辐射兴奋效应讨论会”^[14],1987年在德国法兰克福召开了“低剂量辐射与免疫系统专题讨论会”^[15],1992年在日本京都举行了“低剂量辐射与生物防御机制国际讨论会”^[16],1993年在中国长春举行了“低水平辐射及有关因子生物效应国际研讨会”^[17,18]。在这些会议上,各国学者交流了关于低水平辐射兴奋效应的大量研究资料并进行了深入讨论。低水平辐射刺激防卫适应功能的研究成果和学术观点已被大多数学者所接受,认为应加强辐射兴奋效应机理的研究,这一领域的深入研究必将促进放射科学的发展并有利于推动社会经济和人类保健事业。

自从 Röntgen 发现 X 射线一个世纪以来,放射学和核科技给人类社会带来巨大的效益,积极推动了相关科学的发展,增强了人类认识和战胜疾病的能力,显著提高了人们的生活质量,核科学与技术用之得当必将更大地造福于人类。低水平辐射生物效应,特别是辐射兴奋效应,是放射科学研究的一个重要领域。今后在这一研究领域中,以低水平辐射诱导适应性反应、增强免疫功能和提高抗癌能力的现有资料为基础,揭示低水平辐射兴奋效应的分子机制,阐明上述三者间的本质联系,可能对解决辐射致癌有无阈值的问题作出贡献。

参 考 文 献

- 1 邓肯 尼亚斯(刘树铮译). 临床放射生物学. 上海科技出版社,1982:1
- 2 Henry HF. J Am Med Assoc, 1961; 176: 671-

- 675
- 3 Webster EW. Am J Roentgenol, 1981; 137: 647-666
- 4 Gilbert ES et al. Health Phys, 1993; 64: 577-590
- 5 Luckey TD. Radiation hormesis, Boca Raton, FL, CRC Press, 1991: 33-175
- 6 Liu SZ. J Radiat Res Radiat Proc 1995; 13(3), in press
- 7 UNSCEAR. Sources and effects of ionizing radiation. UN Press, 1994: 185
- 8 刘树铮等. 中华放射医学与防护杂志,1994;14(1):11-14
- 9 Li YJ et al. In: Liu SZ. Proceedings ISBELLES, Chang Chun, China 1993: 103
- 10 Li XY et al. In: Liu SZ. Proceedings ISBELLES, Chang Chun, China 1993: 103
- 11 Takai Y et al. In: Sugahara T et al. Low dose irradiation and biological defense mechanisms, Elsevier Science publishers, 1992: 113
- 12 IAEA. Facts about low-level radiation. Vienna, 1981: 3
- 13 Brill AB et al. Low level radiation effects: a fact book. New York; The Society of Nuclear Medicine, Inc. 1982: VII-X.
- 14 Cohen JJ. Health Phys, 1987; 52(5): 517-694
- 15 Sagan LA et al. Int J Radiat Biol, 1988; 53(1): 1-200
- 16 Sugahara T et al (Eds). Low dose irradiation and biological defense mechanisms. Elsevier Science Publishers, 1992: 3
- 17 Liu SZ. Int J Occup Med Toxicol, 1994; 3(2): 99-237
- 18 Liu SZ. "International symposium on biological effects of low level exposures to radiation and related agents" (ISBELLES '93) Abstr, Chang Chun, China, 1993: 1

(收稿日期:1995-04-24)