

2.4 凋亡与敏感性

最近已查明,在细胞死亡中除增殖性死亡外,尚有所谓凋亡现象,这是一种导致受损细胞自杀的现象。由于发生这种现象,出现癌化被抑制的特征。随着放射敏感性的增高癌化反而降低。例如,Potten等^[8]用凋亡发生的易难程度的差异来说明在小鼠小肠中癌少,而在大肠中癌多的原因。这也支持了下一项新思路。

2.5 辐射敏感性和致癌敏感性

就遗传高敏感性而言,这类问题愈来愈清楚了^[9]。

2.6 流行病学新见解

此外,对高本底辐射地区居民的研究,也提示了新的模式。

3 新致癌模型的设想

现阶段还难以展示新的模型,但是设想了一个模型:某些DNA以外的靶受到初始的损伤,引起基因组的不稳定,经过多阶段过

程,可能诱发癌。在诸多研究者的协力下建成这种模型——是我的希望。

参 考 文 献

- 1 Sugahara T. The radiation paradigm regarding health risk from exposures to low dose radiation. High Level of Natural Radiation 1996(Wei, Sugahara and Tao ed.), Elsevier Science BV, 1997; 331-339
- 2 Sasaki M S. Mutat Res, 1996; 358 207-213
- 3 Ishii K and Watanabe M. Int J Radiat Biol, 1996; 69 291-299
- 4 Kadhim M A et al. Nature, 1992; 355 738-740
- 5 Watanabe M et al. In High Level of Natural Radiation 1996(Wei, Sugahara and Tao ed.), Elsevier Science BV, 1997; 391-395
- 6 Little JB. Radition Research 1895-1995, Vol. 2, 1996; 597-601
- 7 Sasaki M S. Int J Radiat Biol, 1995; 68 281-291
- 8 Potten CS et al. Carcinogenesis, 1992; 13 2305-2312
- 9 Sankaranarayanan K, Chakraborty R. Radiat Res, 1995; 143 121-142

(陈文霞译 张景源审校)
(收稿日期: 1997-07-03)

辐射致癌的“组织修复错误”模型简介

卫生部工业卫生实验所(北京, 100088) 魏履新

摘 要: 扼要介绍近藤宗平教授经多年研究而提出的“电离辐射致癌的组织修复错误”模型。为了便于理解这一针对低剂量辐射效应的模型对辐射防护、环境保护和能源政策的现实意义和有关的生物学进展,本文给出了涉及该模型的背景材料。近藤宗平使用放射流行病学资料和实验数据并与放射生物学理论相结合来阐述组织修复与癌形成的关系;对于电离辐射致癌的阈值量也提出了自己的论点。

关键词: 电离辐射致癌效应 低剂量电离辐射 阈值量

前 言

近藤宗平教授在他的著作《低水平辐射的健康影响》(1993年)^[1]的序言中写到:“在日本,对原子弹受害的幸存者的随访观察已经三十多年了,积累了非常大量的关于辐射对人影响的数据,包括珍贵的关于低水平照射效应的资料。在中国,高本底辐射研究组从

1972年以来对高本底辐射地区 and 对照地区的居民进行了流行病学调查。在本底高的地区终生剂量有的达到 35rem,即前苏联用于切尔诺贝利落下灰沾染地区居民撤离标准的量。作者还收集了可信的美国和联合王国的有关居住于高水平天然氡地区居民以及使用镭涂料或从事钚工作的工作人员的流行病学

资料(都属小剂量范围)。上述的三组低水平辐射流行病学资料构成了本书事实数据的主要材料。”

“这些收集到的材料强烈地启示我们,低水平辐射并不是有害的,而且事实上,常常是对人类健康有益的。然而,这些材料还不是完整的,只是发表的事实还不能减轻人们对低水平辐射的恐惧,特别是对于像先天畸形和癌症的危险这样的恐惧。为此,我用流行病学和近年来生物学知识较为详细地讨论了辐射致畸和致癌的机理,试图对我暂定的结论,即低水平辐射对人类机体的健康不会有可度量出的危害,提供科学的推理材料”。“近年来分子生物学技术的发展使研究者有可能追溯人类癌症的起源,即各种类型的基因突变,而且我们开始了解用精确的机理来解释一个正常的细胞如何发展成癌细胞”^[1]。

确定合理的潜在健康危险的剂量-效应关系的模型对实际的放射卫生与防护有重要意义,因为各种安全、卫生、环境保护的标准和政策要依据这类模型来制定。例如,目前国际上采用的剂量-效应关系模型是依据ICRP所提供的建议。1990年ICRP在其发表的第60号出版物^[2]中再次强调:“它的宗旨是引用一些不致低估照射后果的估计……。除了涉及在各种学科领域内的科学判断以外,必然要涉及社会和经济方面判断”。“在考虑了经济和社会因素之后把一切照射保持在可合理达到的尽量低的水平”(第一章)。“由于在委员会推荐的限值或限值以下的年剂量水平很少发现导致损害的直接证据,所以需要作出很大努力的科学判断才能推测小剂量造成的损害的概率”。“由辐射引起癌的概率通常随剂量增加而增加,很可能不存在阈剂量,而且大致正比于剂量,至少在远低于确定性效应的阈剂量以下是如此”(第二章)。这就是著名的“线性-无阈”模型。当然,上述声明是有条件的,即“线性”是指小剂量情况下。近年来对ICRP的“线性-无阈”假设有愈来愈多的

质疑、批评和建议。上面提到的近藤宗平^[1]的看法是具有代表性的,在这里不作详细的叙述。不同的意见也引起学术界、放射卫生与辐射防护界研究的进展。他们将流行病学研究与放射生物学(放射生物学当然又与细胞水平、分子水平的近代生物学相结合)相结合提出了多种假设。下面介绍的“组织修复错误”模型是一项国际上正在研究中的模型。本文作者认为它具有代表性,故愿意作一介绍,希望对中国的研究者有所启发和帮助。

1 有关生物学的一些背景材料

1.1 Ames及同事在“*The causes and prevention of cancer*”一文中对癌症发生的机理作了简要的描述^[3]

文中对基因突变、DNA损害后的修复以及细胞分裂频率的关系提出:当细胞分裂时,DNA损害(lesions,碱基损伤或染色体断裂)有可能导致突变,内源性的DNA损害是多数,外源性突变源只是在内突变源损害的本底率的基础上增加了损害。损害发生突变的有效程度取决于DNA修复酶对损害的切除率,还取决于在细胞分裂时损害导致突变的概率。细胞分裂是突变生成的一个关键因素,因为当细胞分裂时,DNA损害可以引发点突变、缺失或相互易位。因此,有关细胞的分裂率的本底值增加是致癌效应的一个重要因素。看来,与致癌最有关的细胞是干细胞。干细胞分裂增加,会使突变增加,从而使癌增加。估计,不分裂的细胞极少会生癌。就是说,细胞分裂增加,生癌的危险概率也会增加。使细胞分裂频率增加的原因有:体内某些激素水平增加、卡路里摄入过多、慢性炎症、化学物质(药品)达到引起细胞分裂的剂量以及一定量以上的电离辐射。

如果DNA的损害频率和细胞分裂的速率都增加,那么突变生成就会出现以相乘的系数增加。例如,大剂量的诱变剂可因杀死细胞,而后出现细胞替换从而增加细胞分裂。所

以,干细胞分裂和掌管干细胞增殖的信号系统是当前研究的活跃领域

细胞周期“检查哨”(checkpoints)能防止带有太多DNA损害的细胞进行分裂,从而抑制了突变的形成;但这种防御,如同DNA的修复,是不完善的

1.2 组织受到损伤后以哪种方式修复也与细胞分裂的速率有关

近藤宗平^[4]认为,组织修复有两种类型:一种是凋亡性的修复(apoptotic repair,即受损害的细胞识别了它们自己的异常,为保护组织和整个机体而采取自杀死亡的方式),这种修复不产生错误;第二种是创伤修复(wound repair,即细胞发生坏死),这种修复易于产生错误。

凋亡性的修复可以抑制肿瘤的形成。如果发生坏死且持续时间很长,则由此发生的创伤愈合将引起生长刺激环境的产生,从而有可能成为该受损害组织的促发剂(promoter)或进展剂(progressor)。

Norimura及同事曾做过这样的实验研究:以剂量为2Gy的X射线照射正常的($p53^{+/+}$)小鼠和缺 $p53(p53^{-/-})$ 小鼠,观察它们畸形形成和死亡,照射时间为孕期第9.5天。结果发现, $p53^{+/+}$ 小鼠胚胎大部分死亡(60%),有很少的畸形(20%);而 $p53^{-/-}$ 小鼠则死亡数很少(7%),但畸形的生存者很多(70%)。用孕期为3.5天的 $p53^{+/+}$ 和 $p53^{-/-}$ 小鼠胚胎做照射实验也得到类似的结果^[5]。这些实验结果支持这样的想法: $p53$ 基因以消除X射线造成的损伤细胞的方式来保护胚胎和胎儿,使之抵抗辐射的致畸危害。Norimura最近的实验结果显示,经X射线照射后, $p53^{+/+}$ (小鼠)凋亡性细胞死亡数显著增加,但 $p53^{-/-}$ 胎儿(小鼠)则不增加^[5]。

1.3 组织修复与癌形成的关系

有一个难解的问题:在受到电离辐射或紫外线照射之后要经过很多年(甚至数十年)人类癌症才发展起来,对小鼠也要经过1~2

年。再有,为什么人类癌症发生率低而小鼠发生率高?

Bessho及Hirashima^[6]报道,当小鼠受到3Gy X射线的全身照射后,骨髓中的CFU-GM数目在0~7个月期间一直保持低落,而髓细胞性白血病的高发期是在照后4~10个月期间。这强烈显示:电离辐射伤害靶组织骨髓后,白血病就成了常规的结局。

有一些报告认为,人类的组织受电离辐射后组织损伤可持续很长时间,可能反映受损的细胞还在活存而且坏死的情况也在持续。1954年,日本23名渔民(当时18~39岁)受到了比基尼氢弹试验放射性落下灰 γ 射线的照射,剂量在2~6Gy,CFU-GM细胞长期呈现下降趋势,在受照后24年,也是如此^[1,4]。

年龄在16~35岁时受到原子弹照射的幸存者(与比基尼落下灰渔民受照者几乎在同一年龄范围内),甚至在照后21~30年,急性髓细胞性白血病还呈现高发病率。受照渔民的高发期与骨髓损伤期(CFU-GM细胞减少)是相似的。其他流行病学资料也显示,持续的照后组织损伤的时间与癌高发的时间是相关的^[1]。但有些资料说明,单有组织损伤并不能形成癌^[4],正如前面述及的:DNA的损害频率和细胞分裂的速率都增加才是突变增加的重要条件。

2 根据组织修复错误模型提出的剂量-效应关系曲线

根据上述的组织修复与癌形成关系模型,近藤提出了一个理想化的辐射诱癌的剂量-效应曲线(见图1)。

这个图是近藤宗平根据新的资料对自己在1993年发表的“受照后诱发人类癌症的剂量-效应曲线理论图”^[4]作的修正,提出了阈剂量(D_h)和最高剂量(D_{max})的概念。作者解释说:对剂量增大至 D_{max} 以上时癌症发生率下降的描述是根据对小鼠、大鼠的实验观察

结果^[7]和对人观察到的结果^[8](电离辐射照射后发生白血病的调查);对于辐射致癌的阈值剂量是根据 Morlier 等 1994 年报道大鼠慢性吸入氡的观察材料^[9]。当总剂量都是 25 个工作水平月(WLM)时,吸入的剂量率为 2 个工作水平(WL)时氡并不致癌,但把工作水平提高到 100WL 时即可诱发肺肿瘤。Ootsuyama 和 Tanooka^[10,11]报道了较高的阈值剂量。他们以小鼠做实验,在小鼠皮肤的部分区域反复用 β 辐射(^{90}Sr - ^{90}Y 源)照射,每周照射 3 天,终生照射或一直照射到肿瘤出现。结果每周 1.5Gy 组无肿瘤发生;但每周 3Gy 或以上时,肿瘤发生率为 100%。

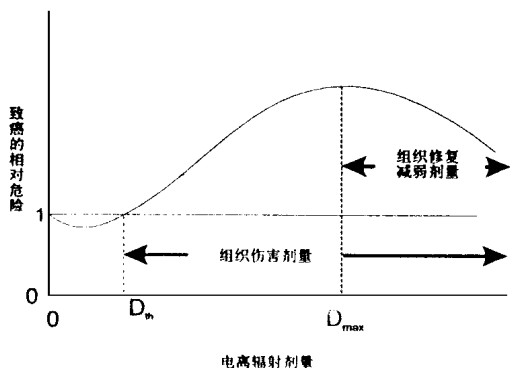


图 1 辐射致癌危险的剂量-效应曲线

根据“组织修复错误”模型绘出。 D_0 : 阈值剂量; D_{max} : 在此剂量时癌症发生率最高。(蒙近藤宗平先生允许复制此图,见文献[4]及在第 12 届国际光生物学大会上的演讲)

这些研究启示: 电离辐射剂量率可分为两类,一类是细胞凋亡剂量率(apoptotic dose rate),即当组织受到低剂量率慢性照射时,组织损伤不累积,因为受损的细胞已通过凋亡的修复排除了;另一类是引起细胞坏死的剂量率(necrotic dose rate),因为组织反复地受到较大剂量照射形成持续的坏死,从而伴随有慢性的创伤修复过程,这样,创伤修复就成了肿瘤促发或发展的潜在因素

3 结束语

以上只是概略地介绍了研究小剂量电离辐射剂量-效应关系的必要性和迫切性,有关的流行病学和生物学的背景材料以及研究“辐射致癌的组织修复错误模型”的概要与进展。显然,要把这类模型完善到可用于小剂量电离辐射健康危险概率的定量估计,还要走较长一段路。但是,这些资料显示: (1)传统的“线性-无阈”模型的改变是不可避免的; (2)把基础学科的成就应用到现实的实际,例如把生物学、流行病学的成就与发现应用到放射卫生与辐射防护方面,需要有中间的研究环节(发展性研究),如上所说的把流行病学发现且证实的有规律的事实经过与放射生物学有关的辐射致癌机理相结合,有目的地探讨小剂量电离辐射致癌危险概率的估计; (3)小剂量电离辐射的兴奋作用(Hormesis)和膳食的种类及卡路里摄入量也是影响小剂量电离辐射剂量-效应关系的重要因素,文献中有大量的记载^[12,13],本综述作者也有文章述及^[14]。

参考文献

- 1 Kondo S. Health effects of low-level radiation, Kinki University Press, Osaka, & Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin, 1993, X III-X V
- 2 International Commission on Radiological Protection. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Annals of ICRP21(1-3). Pergamon Press, Oxford, 1991; 1-4
- 3 Ames BN et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1995; 92: 5258~5265
- 4 Kondo S. Mechanisms of radiation carcinogenesis in humans in relation to problems of threshold, Assessment of the risks of radiation, In: Health effects of low-level radiation. Kinki, University Press, Osaka, and Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin, 1993: 93
- 5 Norimura T et al. Nature Med, 1996; 2: 577-

- 580
- 6 Bessho M, Hirashima K. Acta Haematol Jpn, 1982; 46: 1295-1306
- 7 Monchaux G et al. Environ Health Perspec, 1994; 102: 64
- 8 Smith PG et al. Br Med J, 1982; 284: 449-460
- 9 Morlier JP et al. Radiat Prot Dos, 1994; 56: 93-97
- 10 Ootsuyama A, Tanooka H. Radiat Res, 1988; 115: 488-494
- 11 Ootsuyama A, Tanooka H. Radiat Res, 1993; 134: 244-246
- 12 Ames BN et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90: 7915-7922
- 13 Liu SZ. Cellular and molecular basis of the stimulatory effects of low dose radiation on immunity. In《High Levels of Natural Radiation 1996》(Editors: Wei, Luxin; Sugahara, Tsutomu and Tao, Zufan). Elsevier Science BV., Amsterdam. 1997, 341-353
- 14 Wei LX. High background radiation area—an important source of exploring the health effects of low dose ionizing radiation, in《High Levels of Natural Radiation 1996》(Editors: Wei, Luxin; Sugahara, Tsutomu and Tao, Zufan). Elsevier Science BV., Amsterdam. 1997, 1-14
- (收稿日期: 1997-07-03)

急性放射病临床诊治研究进展

北京 北太平路医院 (北京, 100039) 叶根耀

摘要: 对近年来国外重大核辐射事故,如前苏联切尔诺贝利 (CNB)核电站事故或巴西、萨尔瓦多、以色列、白俄罗斯、爱沙尼亚等放射事故临床诊治结合国内经验进行分析介绍。照后早期分类中注意到呕吐开始时间更多地与照射剂量率关系密切以及和腮腺肿大的意义。淋巴细胞染色体畸变发展核型自动分析装置提高工效。微核率 (CB阻滞法)较简便。早熟染色体凝集可 6小时后出结果。治疗中探讨了造血干细胞 (骨髓、脐血)移植和造血因子 (如 GM-CSF)特别是 TPO (血小板生成素)应用的前景。

关键词: 急性放射病 临床诊治

近年来国内外核辐射或放射事故不断发生^[1-6],特别是 1986年前苏联切尔诺贝利 (CNB)核电站辐射事故^[7,8]和 1990年我国上海⁶⁰Co源放射事故,都动用了大量的人力和物力。1994年爱沙尼亚¹³⁷Cs放射事故^[9,10]和类似的 1996年我国吉林¹⁹²Ir放射事故均具有极不均匀全身照射和肢体局部剂量特大的特点。

急性放射病的救治是核武器损伤和核事故医学应急处理的重要环节,受到国内外学者的重视。近年来由于基础医学、生物高新技术和临床治疗学的进展和相互渗透,加上上述不断发生的重大核事故的救治经验,使辐射或放射事故的救治、认识和处理水平有所提高。平时辐射或放射事故病人,因放射源性质和强度不同、照射方式各异,短时间或迁延

性、比较均匀或极不均匀,常不似教科书上描述者典型,兹概述近年进展如下。

1 CNB核电站辐射事故医学处理的特点^[7,8]

(1)复合的致伤因素: CNB特大辐射事故中,事故现场以及扑灭火灾人员受到不同来源照射的复合致伤因素,主要是电离辐射,部分病例有热烧伤和机械伤。

(2)复合伤或混合伤: 在 145例确诊为急性放射病 (ARS)中,有 58例复合放射性烧伤和 (或)热烧伤、机械伤,以及除了 2例因有广泛的蒸汽烧伤而使放射性核素较多地通过创面进入体内 (¹³⁷Cs和¹³⁴Cs活性分别为 40和 80MBq, ¹³¹I分别为 450和 100MBq,全身内照射剂量分别估算为 1Sv 和 2Sv,都伴有少