

致端粒酶活性的降低,这些体外结果说明肿瘤细胞持续增殖需要端粒酶的活性^[25]。然而目前尚缺乏足够的体内实验证据,而且在将端粒酶抑制剂应用于肿瘤治疗之前,需要澄清以下几个问题:(1)癌细胞端粒酶活化机制及端粒酶活性的调节控制因素;(2)在体内当端粒酶基因失活时,肿瘤进展是否受到抑制;当正常组织中开始有端粒酶表达时,能否促进肿瘤的形成;(3)肿瘤组织细胞类型不同,端粒酶活化的频率及程度不同,因此不同肿瘤对端粒酶抑制剂的反应可能是不一样的;(4)长期应用端粒酶抑制剂对生殖细胞及造血干细胞可造成多大程度的损害。此外,非端粒酶依赖机理的存在可能使端粒酶抑制剂的作用无效

近几年,端粒酶已成为非常活跃的研究领域,尽管很多问题还有待澄清,但大量资料提示,端粒酶不仅可作为一个新的肿瘤诊断标志物,同时还是一个潜在的肿瘤治疗靶部位。

参 考 文 献

- 1 Levy MZ et al. J Mol Biol, 1992; 225: 951-960
- 2 Blackburn EH. Nature, 1991; 350: 569-573
- 3 Kim NW et al. Science, 1994; 266: 2011-2015
- 4 Harley CB. Mutat Res, 1991; 256: 271-282
- 5 Sandell LL et al. Cell, 1993; 75: 729-739
- 6 Kipling D. Nature Genet, 1995; 9: 104-106

- 7 Feng J et al. Science, 1995; 269: 1236-1241
- 8 Sharma W et al. Anticancer Res, 1996; 16: 511-516
- 9 Counter CM et al. EMBO J, 1992; 11: 1921-1929
- 10 Montalto MC et al. Carcinogenesis, 1996; 17(12): 2631-2634
- 11 Miura N et al. Cancer Genet Cytogenet, 1997; 93(1): 56-62
- 12 Bryan TM et al. EMBO J, 1995; 14: 4240-4248
- 13 Rhyu MS. J Natl Cancer Inst, 1995; 87(12): 884-894
- 14 Chadeneau C et al. Cancer Res, 1995; 55: 2533-2536
- 15 Hiyama E et al. Cancer Res, 1995; 55: 3258-3262
- 16 Umbricht CB et al. Cancer Res, 1997; 57(11): 2144-2147
- 17 Kinoshita H et al. J Natl Cancer Inst, 1997; 89(10): 724-730
- 18 Hiyama E et al. Nat Med, 1995; 1: 249-255
- 19 Langford LA et al. Hum Pathol, 1977; 28(4): 416-420
- 20 Tahara H et al. Clin Cancer Res, 1995; 1: 1245-1251
- 21 Yashima K et al. Cancer Res, 1997; 57(12): 2373-2377
- 22 Kuniyasu H et al. Jpn J Cancer Res, 1997; 88(2): 103-107
- 23 Gupta J et al. J Natl Cancer Inst, 1996; 88: 1152-1157
- 24 Mata JE et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1997; 144(1): 189-197
- 25 Savoysky E et al. Biochem Biophys Res Commun, 1996; 226(2): 329-334

(收稿日期: 1997-08-28)

生物剂量学技术在放射流行病学中的应用

中国医学科学院 放射医学研究所(天津, 300192) 王继先
中国协和医科大学

摘要: 低剂量电离辐射致癌危害的流行病学研究遇到了很大的困难。以研究电离辐射与生物效应定量关系为核心的放射生物剂量学及相关技术可望对流行病的剂量重建、辐射致癌危险估算、生物学模型建立和危险预测及人群中癌易感性和辐射致癌敏感性检测等提供帮助。两者的结合将把放射流行病学推向分子放射流行病学的新阶段。

关键词: 辐射致癌 放射流行病学 放射生物剂量学

放射流行病学是研究受到附加电离辐射照射特定人群的辐射健康效应与有关事件的

分布及决定因素,并用于解决放射医学与防护中有关问题的科学。当前放射流行病学的

重点是低剂量电离辐射的致癌效应及其危险系数——单位剂量所致癌的概率的增加。这是因为低剂量电离辐射是人们最常受到的照射,其致癌危险系数因无可靠的人群资料至今 ICRP 仍是根据受到高、中剂量照射的人群资料和剂量、剂量率效应因子 (DDREF) 推导出来的,其合理性多有争议。目前一些低剂量辐射致癌效应的流行病学研究未能获得有用的资料,主要是由于观察的人群不够大,观察的时间不够长,混杂因素的影响难以排除,或者是剂量资料的缺乏或不完整。诸如此类的问题有些得靠流行病学本身的发展来解决,有些则要借助相关学科的发展来解决,放射生物剂量学就是其中之一。

放射生物剂量学是研究利用电离辐射所引起的机体的生物学变化来量度受照剂量和评价危害的科学。其技术指标分四类:①临床应急指标 用于高、中剂量急性照射后的剂量粗估算和早期对损伤的分型分度,与流行病学的关系不大;②生物剂量计。是指量效关系好,能用于剂量估算的生物剂量学指标;③效应标志 指一些与最终效应——癌的发生有确定关系,能用于预测癌的危险,评价危害的生物学指标;④个体辐射敏感性指标 是反映机能的修复、选择、防御和自稳等能力的生物学指标。虽说效应标志和辐射敏感性指标与照射剂量无直接相关,也无明显的量效关系,但它们却反映了效应的发展方向和过程,以及由机体的遗传和内外环境因素所产生的对辐射致癌过程中各个阶段的量效关系和最终癌的危险的影响。因此,对它们的研究已成为放射生物剂量学不可分割的组成部分。生物剂量计、效应标志和辐射敏感性指标作为生物剂量学,为解决放射流行病学研究中剂量重建、危险预测、人群中辐射致癌敏感性的异质性等重大问题上,将发挥重要作用。

1 放射流行病学研究中的剂量重建

放射流行病学中,特别是低剂量电离辐

射致癌危险系数的估算中,累积照射剂量和人群肿瘤发病率或死亡率是最基本的要素,遗憾的是不少有关的放射流行病学调查,如英美放射线技师的调查^[1,2]、中国和日本的医用诊断 X 线工作者的调查、我国铀矿山和有色金属铀山矿工肺癌的调查^[3],都因个人剂量资料的缺乏或不全面而需剂量重建。剂量重建的精度影响了肿瘤危险估算。如日本原爆幸存者的受照剂量已易值 (T65D→DS86),使肿瘤危险系数增加 1~2 倍^[4]。适应流行病学剂量重建的需要,回顾性剂量学应运而生,其中生物剂量学及相关技术是其重要组成部分,使本是对个体进行剂量估算的生物剂量计,发展成为放射流行病学的剂量重建服务。

由于放射流行病学研究的对象是人群,且重点是受到低剂量慢性照射的人群,因此对生物剂量计的要求就更高,指标除须特异性强、灵敏度高、可测剂量范围宽、本底信号低、变异性小之外,所测的效应还须满足持久、恒定,并能随剂量增加而积累,且取材容易、无损伤性、可重复取样,检测可在一般实验室进行等要求。目前尚无此类理想生物剂量计,但像外周淋巴细胞稳定性染色体畸变、红细胞膜血型糖蛋白 A (GPA) 基因突变检测、牙釉质电子自旋共振 (ESR) 等终生生物剂量计经过技术改造,如染色体畸变分析自动化、荧光原位杂交 (FISH) 技术的应用、ESR 仪器的小型化和体内检测技术的开发,或者寻找新的生物学终点,建立新的检测系统等,有望对放射流行病学的剂量重建做出贡献。目前生物剂量学所能作到的是:对用物理剂量方法所重建的剂量进行校验,确定人群受照剂量的范围,起到验证或限定的作用。

为使生物剂量学技术用于流行病学剂量重建,无论改进原有的还是建立新的生物剂量计,都需要付出极大的努力和代价进行如下几个方面的研究:

① 鉴定持久性(终生)生物剂量计的稳定

性;

② 建立低到中等剂量的慢性照射或高度分次照射的剂量刻度曲线;

③ 摸清非照射人员本底值及其变异;

④ 研究个体间变异的原因;

⑤ 提高指标对局部外照射和特定器官的内照射反应的分辨能力;

⑥ 对用于流行病学剂量重建的指标,从现场人群抽样、取样到实验室操作和数据处理分析等各个环节,都要引入质量保证和质量控制措施,提高检测的可靠性和可比性,以便于进行实验室间的比较和资料的合并分析。

2 辐射致癌危险估算的生物学模型和危险预测

低剂量电离辐射的致癌效应的流行病学研究异常困难,因为剂量低,难以观察到有统计学意义的肿瘤超额危险,这类观察需要大的样本量、长的观察时间和对混杂与偏倚的严格控制,是一般流行病学研究难以达到的。看来,传统的流行病学难以提供低剂量致癌效应的剂量与效应关系和危险度估计的直接资料。于是,人们企图借助于辐射致癌的实验研究,特别是分子和细胞的生物学研究,建立估算低剂量辐射致癌危险的生物学模型,以实现传统流行病学单独难以完成的任务^[5-7]。这正是以研究电离辐射和生物效应定量关系为核心的放射生物剂量学的方向和任务之一。辐射致癌作用机理和电离辐射与生物效应的定量关系是建立这一生物学模型的基础。

现今的肿瘤形成的理论认为,辐射致癌过程大致如下:DNA是辐射作用于体细胞的靶分子;辐射所致DNA双链断裂和其后的错误修复导致抑癌基因的丢失和原癌基因的激活性突变;突变的单个细胞失去正常增殖控制,克隆化生长;其它的遗传或渐成因素加剧了基因组的不稳定性,产生新的基因突变;

更多的突变基因累积和多基因的协同导致细胞恶性转化;经克隆选择增殖,浸润生长发展成为恶性肿瘤。可见,辐射致癌是由单细胞突变起始,经历多阶段、多因素、多基因协同作用的复杂过程而实现的。

抓住癌形成和发展过程中的各重要环节,弄清它们与电离辐射间的关系和机体的遗传学特性、体内外环境因素作用所产生的影响,建立一个以生物学为基础的辐射致癌危险估算模型,并在此基础上筛选出一些能代表各阶段关键事件的生物学标志(指标),就像整个辐射致癌链条上的一个个串珠,用于流行病学调查中,以检测辐射致癌的走向、进程,进行危险预测和概率估算,想必会对低剂量辐射致癌的剂量-效应关系和危险估算带来新的希望。

关于辐射致癌进程中的各关键事件代表生物标志(指标)的筛选和在放射流行病学中的应用,在早期阶段,剂量与效应关系较好的指标已作为生物剂量计在本文第一节中叙述,关于辐射敏感性指标将在下一节中讨论,这里仅就用于预测肿瘤危险和概率判断的“效应标志”的筛选做一说明:效应标志应代表辐射致癌过程中的主导事件,是肿瘤临床前的标志,该标志在调查人群中与癌的发生有统计学联系,更重要的是该标志必须在肿瘤患者群体中与所患肿瘤有确切的关系。一个典型的例子是,人骨髓造血细胞中Philadelphia染色体与人慢性粒细胞白血病类似的标志还有17号染色体部分丢失与结肠癌和1或16号染色体重排与乳腺癌等^[8]。

3 癌的易感性和辐射致癌的敏感性

遗传流行病学研究证明,人群中个体对癌的易感性有很大的差异,人群中存在对癌高度易感的遗传学亚群,如Li-Fraumeni综合征、共济失调毛细血管扩张症(AT)、视网膜母细胞瘤(RB)、着色性干皮病(XT)、Wilm's瘤等患者,这些人具有极高的患癌倾

向性 现已查明,在人基因组中有一些家族性癌基因,也称癌易感基因,这些基因的种系突变使个体易患癌。癌易感基因不仅与上述一些罕见的家族性肿瘤综合症有关,有的还与散发的肿瘤有关^[9]。目前至少有25种这样的基因被克隆,其中包括11种抑癌基因[RB1, WT1, Tp53(p53), APC, NF1, NF2, VHL, BRCA1, BRCA2, CDKN2, PTC], 6种核苷酸切除修复基因(XPAG, XPBC/ERCC3, XPCG, XPDC/ERCC2, ERCC4, XPGC/ERCC5), 4种DNA错配修复基因(hMSH2, hMLH1, hpMS1, hpMS2), 3种其它的DNA修复基因(AT, BS, FACC)和1种原癌基因(Ret), 还有其他几种基因已被确定了在染色体上的位置,正在克隆之中,如NEN1, NB, NBCCS, BWS, RCC1, TSC1, TSC2等。研究证明,这些基因在控制细胞增殖、程序化死亡和DNA修复中起关键作用。这些基因的突变,把细胞从由它们所形成的正常约束系统中解放出来,导致其无限增殖。从以上癌易感基因的功能和它们突变所产生的后果足以说明:癌易感基因型可增加辐射致癌的敏感性。流行病学的研究也已证明癌易感性高的个体具有高的辐射致癌敏感性。如Swift等研究发现,共济失调毛细血管扩张症病人的血缘亲属电离辐射诱发乳腺癌的危险为对照的5~6倍^[10]。Draper等和Eng等对视网膜母细胞瘤患者放疗后的随访观察发现,放疗者二次癌的发病率明显高于非放疗者,说明这些癌易感性高的患者同样具有高的辐射致癌的敏感性^[11,12]。

由癌易感基因种系突变所致的先天的遗传易感性仅能解释一小部分癌的发生,就群体癌发病率而言,更有意义的是个体获得的癌的易感性和辐射致癌敏感性^[13]。环境因素和由于年龄、性别、营养、健康状况、生活习惯、先前的照射、疾病和药物等所决定的遗传学的特性间相互作用能增加基因组的不稳定性,导致癌的易感性和辐射致癌敏感性的增

高,虽其增高的程度不大,但因其普遍性,对人群癌的发病率有较大的影响。可见,电离辐射的质与量、个体由遗传和获得的癌的易感性与辐射致癌敏感性决定了癌的发生过程和概率。

人群中癌的易感性和辐射致癌敏感性的差异性不仅使辐射致癌量-效关系复杂化,增加了辐射致癌危险度的不确定性,也导致了人们对当前的辐射卫生防护标准的安全可靠性的怀疑。因为,当前标准是以假设人群中癌易感性和辐射致癌敏感性是均质的为前提而制定的,这样的标准能否对人群中高癌易感性和高辐射致癌敏感性的亚群实施可靠的保护便成了问题。同时,也产生了如何评价人群中癌易感性和辐射致癌敏感性对辐射致癌危险估计的影响和如何对癌的易感性和辐射致癌敏感性进行检测和量度的问题。

如何估价人群中癌的易感性和辐射致癌敏感性对辐射致癌危险度的影响, Chakraborty 和 Sankaranarayanan 进行了研究,建立了一个针对一个位点、两个等位基因常染色体显性遗传的癌易感性和辐射致癌敏感性对辐射致癌危险影响的估算模型^[14,15]。

至于人群中癌易感性和辐射致癌敏感性的检测及其强度的确定和在人群中的分布,虽然有许多分子和细胞生物学的指标可以应用,特别是放射生物剂量学中的那些有关体细胞基因突变检测和放射敏感性检测的指标,但是鉴于癌易感性和辐射致癌敏感性涉及许多生命基本过程,问题十分复杂,目前的研究还很有限。由于其意义重大,是一个急需大力开拓的领域。

4 结束语

放射生物剂量学的研究方向与内容和放射流行病学发展的需要,注定了两者相互结合的必然性和必要性。生物剂量学为放射流行病学的剂量重建、研究癌易感性和辐射致癌敏感性对辐射致癌危险的影响、筛选有特

异性的肿瘤分子标志以确定肿瘤发生与先前照射因果关系,用生物学模型改善放射流行病学辐射致癌危险度的估算和阐明辐射致癌机理,提供了理论和技术方法,两者的结合把放射流行病学引入分子放射流行病学的新阶段。放射生物剂量学也会在放射流行病学的应用中得以更快的发展。

参 考 文 献

- 1 Smithp G et al. Br J Radiol, 1981; 54 187
- 2 Matanoski GM et al. In Boice JD. Jr, Fran-
meni JF Jr (eds): Radiation carcinogenesis: Epi-
demiology and biological significance, New
York: Raven press, 1994: 83
- 3 Laurer GR et al. Health Phys, 1993; 64 252
- 4 Upton AC. Annals of the ICRP, Oxford Pro-
gram Press, 1991: 3
- 5 Little MD et al. Radiat Res, 1992; 132 207-221
- 6 Moolgaukar SH et al. J Natl Cancer Inst,

- 1992; 84 610-618
- 7 Thomas DC. Environ Health Perspect, 1990;
87 163-171
- 8 Schull W J. Radiation dose reconstruction for
epidemiologic uses, National Research Council,
Washington DC, National Academy Press,
1995: 57
- 9 Sankaranarayanan K et al. Radiat Res, 1995;
143 121-144
- 10 Swift M et al. N Engl J Med, 1991; 326 1831-
1836
- 11 Draper GJ et al. Br J Cancer, 1986; 53 661-671
- 12 Eng C et al. J Natl Cancer Inst, 1993; 85 1121-
1128
- 13 Perera FP. J Natl Cancer Inst, 1996; 88 496-
509
- 14 Chakraborty R et al. Radiat Res, 1995; 143
293-301
- 15 Chakraborty R et al. Radiat Res, 1997; 147
309-320

(收稿日期: 1997-07-17)

染色体畸变分析作为生物剂量估计的研究进展

北京放射医学研究所 (北京, 100850) 金瑾珍 张泽云 刘秀林

摘 要: 介绍染色体畸变分析作为放射生物剂量测定方法在事故中的应用概况。重点介绍
对当前分子细胞遗传学方法主要是 FISH技术在生物剂量学中的研究。

关键词: 生物剂量学 染色体畸变 FISH技术

染色体畸变分析作为一种生物剂量测定方法已有三十余年历史,通过全面系统的研究已公认是比较成熟的技术,IAEA已将其收入技术报告丛书之中。作为事故剂量的估计,通过对国内外多次辐射事故的实际应用,和其它生物剂量估计方法相比较它具有更独特的优点,即通过对受照者的随访观察,可以作为远期健康影响的评估指标。近年来发展起来的荧光原位杂交(FISH)技术能有选择地对特定的染色体进行着色,从而可迅速有效地检测出与这些染色体相联系的任何结构畸变。目前这种技术已成功地应用于易位畸变的检测,对早先照射和慢性照射的剂量重建将有广阔的研究前景。

1 事故剂量的估计

国内金瑾珍等报道 1986年至 1996年间先后发生几起辐射事故中有 22人受到高中、低剂量的意外照射,无一例佩带个人剂量计,对他们的剂量估计,除用物理方法外,同时在照后 2天内取血,用淋巴细胞染色体畸变估计生物剂量,证实用染色体畸变估计的剂量与物理方法测定的剂量很近似,与放射损伤临床诊断也是一致的。对其中部分受照人员在照后第 4年开始进行逐年的随访观察,考虑到距照射已有若干年,残存的畸变主要是稳定性畸变(Cs),所以用常规染色体型分析方法以及 G显带方法,并在照后第 6 7