

苷作为自杀性替代物捕获了相应的酶及双氢胞嘧啶的中间产物,凝胶阻滞实验证明形成了含 5-氟脱氧胞苷的双螺旋 DNA 和相应酶的共价化合物。由于人 DNA 中 CG 位常见 C 变为 T 的突变,用 HPLC 寻找在甲基转移反应中可能水解产生的胸腺嘧啶。资料表明:人转甲基酶在复制甲基化模式时,保留基因信息的能力与哺乳类 DNA 聚合酶复制 DNA 序列时保留基因信息的能力相当,故人 DNA 中 CG 位 C 变为 T 的高出现频率并不一定依赖于酶的甲基化模式保持正常<sup>[14]</sup>。

细胞 DNA 损伤来自电离辐射的直接或间接作用。间接作用为羟自由基(OH·)、水化电子(e<sup>-</sup>aq)和 H 原子等自由基的作用,它们与 DNA 碱基反应,与分子双键发生加成作用,而 OH 还可以从胸腺嘧啶的甲基上吸引一个氢原子,或者从糖基的 C-H 键上吸引一个氢原子。修饰后的碱基可保留在 DNA 链上,但某些糖产物及完整碱基则可能脱落。研究 DNA 损伤的其他技术包括免疫化学后标记等,但由于 GC/MS 技术的杰出性能,它已成为研究电离辐射和其它能产生自由基系统所引起 DNA 损伤的最佳选择<sup>[15]</sup>。

#### 参 考 文 献

1 Brasselmann H et al. *Mutat Res*, 1992; 283: 221-

- 225
- 2 Maillie DH et al. *Health Phys*, 1992; 63(3): 349-351
- 3 Straume J et al. *Health Phys*, 1992; 62(2): 122-130
- 4 Cortes F and Ortiz T. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(3): 323-328
- 5 Smith PJ. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(4): 553-560
- 6 Story MD et al. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(2): 243-251
- 7 Forster TH et al. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(3): 365-367
- 8 Lin Zang et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 5847-5851
- 9 Iliakis G et al. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(3): 315-321
- 10 Whitaker SJ et al. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(1): 29-41
- 11 Smith-Sorensen B et al. *Mutat Res*, 1992; 269: 41-53
- 12 Boerrigter METI et al. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(1): 95-101
- 13 Wartens RL et al. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(1): 43-48
- 14 Smith SS et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 4744-4748
- 15 Dizdaroglu M. *Int J Radiat Biol*, 1992; 61(2): 175-183

## 染色体畸变分析用于非均匀与局部照射剂量估计的研究进展

北京放射医学研究所 韩保光综述 陈 迪 金瑾珍审校

**摘 要:**针对 IAEA TRS-260 报告推荐的不纯泊松分布方法与 Qdr 方法的适用性,用染色体畸变分析方法进行了离体模拟实验研究,但在活体情况下的适用性尚需进一步验证。

自 1962 年 Bender 和 Gooch<sup>[1]</sup>首次提出将染色体畸变分析方法用于事故生物剂量估计以来,迄今已有 30 年的历史。现在,该方法已成为公认的可靠的生物剂量估计方法,并在许多辐射事故受照人员的医学处理中得到了应用<sup>[2-6]</sup>。但该方法目前主要用于剂量分布较均匀的急性照射,在这种条件下,用染色

体畸变分析方法可以给出全身等效剂量<sup>[7]</sup>。在很不均匀或局部照射的条件下,这种剂量表达方式就有很大的局限性。为此,IAEA TRS-260 报告<sup>[8]</sup>介绍了两种方法来估计受局部照射事故病人的受照份额及剂量,即由 Dolphin<sup>[7]</sup>首先提出根据畸变分布对泊松分布的偏离程度进行估计的方法,该方法后来

被称为不纯泊松分布方法<sup>[9]</sup>,以及 Sasaki 与 Miyata<sup>[10]</sup>提出的 Qdr 方法。在苏联切尔诺贝利核反应堆事故以来,辐射事故的应急处理越来越受到重视,在事故条件下的照射大多是非均匀的,这种条件下的生物剂量估计也相应地受到了重视。近年来,针对这两种方法用于非均匀或局部照射的剂量估计的可行性,一些文献从离体模拟实验的角度对其作了肯定,但非均匀或局部照射的剂量估计的问题还没有解决。本文就有关方面的研究现状作一综述。

### 1 剂量非均匀性与畸变分布

在六十年代,人们就发现在低 LET 射线均匀照射条件下,外周血淋巴细胞的双着丝粒畸变在细胞间呈泊松分布。后来,Edwards<sup>[11]</sup>对此问题作了专题研究,并得到了相同的结论。在局部照射或不均匀照射情况下,畸变分布则偏离泊松统计,呈过分散的分布,偏离的程度反应了不均匀照射的程度。因此,Dolphin 在 1969 年首先提出,研究染色体畸变在细胞间的分布与泊松分布的偏离情况可以获得剂量均匀性的信息。此后于 1973 年,Dolphin 率先用这种方法分析了用胶体金治疗风湿性关节炎造成的局部照射病例。

### 2 IAEA 介绍的两种用于局部照射剂量估计的方法

#### 2.1 不纯泊松分布方法

在局部照射条件下,外周血淋巴细胞由受照射及未受照射细胞两部分组成。双着丝粒畸变在细胞间的分布是受照部分的泊松分布与未受照部分分布的叠加。利用该分布的性质,采用极大似然估计的数学方法可以得出式(1),(2)。

$$\frac{Y}{1-e^{-Y}} = \frac{X}{n-n_0} \tag{1}$$

$$yp = x/n \tag{2}$$

其中 p 为受照份额观察值,n 为观察细胞数,n<sub>0</sub> 为不具有双着丝粒畸变的细胞数,X 为双

着丝粒畸变总数。利用式(1),(2)求出畸变率 y,将其代入剂量效应曲线可以求出受照剂量 D。但是,受照份额观察值并不等于实际受照份额,这是因为在相同条件培养时,受照细胞与正常细胞进入中期分裂相的几率不相等,前者在培养时存在间期死亡或分裂延迟,进入中期分裂相的细胞数目小于未受照的细胞<sup>[11-16]</sup>。Lloyd<sup>[13]</sup>等对此作了细致研究,发现受照淋巴细胞进入中期分裂的几率随照射剂量的增加而呈负指数性下降,可用 D<sub>37</sub> 作为描述这一关系的特征参数,Lloyd 利用该实验的数据求得在 250kVp X 射线照射下的 D<sub>37</sub> 值为 2.7Gy。Matsubara<sup>[15]</sup>对放疗病人的研究表明,在<sup>60</sup>Co γ 射线照射下的 D<sub>37</sub> 值为 3.50Gy。

由于受照细胞在培养时的选择性丢失,在局部或非均匀照射条件下,其畸变率较预期值为小,因而对于用该值除以均匀照射的畸变率所求得的局部照射的份额 p 值需加以修正,才能求出照射的实际份额,根据 D<sub>37</sub>,可按式(3)计算不同剂量 D 时的受照份额。

$$F = \frac{e^{D/D_{37}}}{e^{D/D_{37}} - 1 + 1/p} \tag{3}$$

#### 2.2 Qdr 方法

该方法考虑在含非稳定性畸变(断片、双着丝粒与环)的一期分裂细胞(X<sub>1</sub>Cu)中双着丝粒与环出现的频率,以此作为“品质值”,用符号 Qdr 表示。若假设在受照细胞间总的非稳定性畸变呈泊松分布,受照血的总变率为 Y<sub>2</sub>,双着丝粒与环的畸变率为 Y<sub>1</sub>,总畸变细胞数为 Nu,总的双着丝粒与环畸变数为 X,则

$$Qdr = \frac{X}{Nu} = \frac{Y_1}{1-e^{-Y_2}} \tag{4}$$

将 Y<sub>1</sub>-D, Y<sub>2</sub>-D 关系曲线代入式(4),即可求出剂量 D。然后利用式(2),(3)求出实际份额 F。

关于这两种方法作如下说明:(a)这两种方法都是以关于分布特征的假设为前提,得

出的结论在形式上也是一致的。将式(4)与式(3)相比,式(4)中,如果总的非稳定畸变不把断片考虑在内,则与式(3)完全相同;(b)一般地说,需要有含两个或两个以上畸变的细胞出现才能应用这两种方法;(c)这两种方法都只适用于低 LET 射线急性照射条件下的局部照射剂量估计;(d)用式(2),(3)求解受照身体份额是以两假设为前提的:首先体内淋巴细胞均匀分布,其次体内新生淋巴细胞以及受照细胞的清除可以忽略,受照淋巴细胞的相对份额尚未发生改变。

### 3 离体模拟局部照射剂量估计实验研究

近几年来,针对用不纯泊松分布方法与 Qdr 方法解决局部照射剂量估计的适用性,主要有三篇文献从离体模拟实验研究的角度作了肯定<sup>[9,17,18]</sup>。所谓离体模拟是指用受照人血与正常人血以一定比例混合,以模拟不同份额的局部照射。1987年, Llyod 等<sup>[17]</sup>发表的由世界十二家细胞遗传实验室联合进行的离体模拟实验研究中,将人血离体照射 X 与  $\gamma$  射线 3.5Gy,与正常血等量混匀后,运送到各细胞遗传学实验室进行分析;1991年由 Llyod 所在的 NRPB 细胞遗传学实验室与 Natarajan 所在的莱顿大学辐射遗传学及化学致突实验室联合进行的实验中<sup>[9]</sup>,将人血用 250kV X 射线离体照射 5Gy 与 8Gy,再与正常血以七种体积比混合(从 99:1 到 3:7),血样由两家实验室分别进行分析。他们的结论是,用不纯泊松分布方法与 Qdr 方法都能较好地给出混合血中受照射血的份额与剂量。另外,在后一项研究中,作者还将不纯泊松分布的方法加以发展,利用总的非稳定性畸变与微核在细胞间的分布服从负二项分布作为前提假设,采用最大似然估计方法,仿照式(1),(2)的推导,同样可以估计出受照份额与剂量。实验结果说明,应用非稳定性畸变的分布也可得到较好的估计值,而微核方法得到的各份额下的剂量估计值较分散,结果最

不理想。作者还采用早熟染色体凝缩(PCC)分析法,利用每个受损伤细胞所含多余 PCC 数来估计出受照剂量,结果也较满意。

### 4 关于对 IAEA 推荐的两种方法的活体

#### 验证

局部照射造成受照与未受照两个淋巴细胞群,由于体内淋巴细胞的循环,两者在体内最终混合均匀。与局部照射的离体模拟实验相比,有以下几个因素影响剂量与受照份额估计:第一,体内淋巴细胞的更新。由于淋巴细胞的不断清除以及新生淋巴细胞的产生,两细胞群的比例发生变化,求得的份额估计值不能反映实际值,当然这种更新的过程是比较缓慢的,并且与物种有关,实验动物的更新过程一般比人要快得多。因而在进行局部照射剂量估计时,应注意选择合适的采血时间;第二,体内淋巴细胞的分布不均匀。四肢较躯干的含量小得多。对局部放疗病人及局部照射动物的染色体畸变分析表明,头颈部及腹部淋巴细胞的相对含量高于其它部位<sup>[15,16]</sup>。这使得受照淋巴细胞的份额估计值不能准确反应身体受照的份额。尽管如此,由于体内淋巴细胞除在骨髓及淋巴器官分布比较集中外,大部分分散在全身各处组织中,因而该份额估计值在一定的误差范围内反映了身体受照的相对份额;第三,照射条件。在局部分次照射或延时照射条件下的剂量估计更加复杂。这是由于体内淋巴细胞的转运,使得在一个较长时间内的分次照射或延时照射,造成多组剂量不等的受照细胞群。

由于模拟局部照射只是对活体不均匀及局部照射在很大程度上的简化,后者涉及活体条件下的许多影响因素,因此,很明显,离体实验的结果尚需要活体研究加以验证。

活体照射的研究不外乎以下两个方面:其一,进行动物实验,与以上离体模拟研究平行的实验尚未见有报道;其二,利用放疗病人的外周血进行染色体畸变分析。Sasaki<sup>[20]</sup>

分析了十几例放疗病人的染色体畸变数据,将观察到的双着丝粒与环畸变除以非稳定畸变细胞,求得 Qdr 值,该值与用离体刻度曲线参数求得预期 Qdr 值一致,说明 Qdr 方法可以用来估计剂量。Leonard<sup>[19]</sup>对放疗病人在分次照射后的染色体畸变数据用不纯泊松分布法进行分析,认为在分次照射条件下,该法不能估计出受照部分接受的累积剂量,而只能给出受照淋巴细胞的相对份额估计值。

总之,尽管已有部分关于 IAEA 推荐的两种方法活体验证的报道,这方面的实验数据还过少,尚需更多的研究才能作出结论。

参 考 文 献

- 1 Bender MA et al. Proc Natl Acad Sci (U. S. ), 1962;48:522-532
- 2 Bender MA et al. Radiat Res, 1966;29:568-582
- 3 Littlefield GL et al. Radiat Prot Dosim, 1991; 35:115-123
- 4 金瑾珍等. 中华放射医学与防护杂志,1993;13 (1):8-10
- 5 金瑾珍等. 辐射防护,1992;12(4):266-270
- 6 金瑾珍. 中华放射医学与防护杂志,1987;7(6): 385-389
- 7 Dolphin GW. In: Handling of radiation accidents, Proc. Int. Symp. Vienna,1969,Vienna;IAEA,1969:215-224
- 8 IAEA. Biological dosimetry; Chromosomal aberration analysis for dose assessment, Technical Rrport No. 260, IAEA, Vienna, 1986.
- 9 Llyod DC et al. Treatment and biological dosimetry of exposed persons. Post-cher-nobyl Actions. ERU 12558, Luxembourg; ECE, 1991:49-80
- 10 Sasaki MS et al. Nature (London), 1968;220: 1189-1193
- 11 Edwards AA et al. Radiat Environm Biophys, 1979;16:89-100
- 12 Sharpe HBA. Br J Radiol,1969;42:943-944
- 13 Llyod DC et al. Phys Med Biol, 1973; 18: 421-431
- 14 McFee AF. Mutat Res, 1977, 42: 395-399
- 15 Matsbara S et al. J Radiat Res, 1974; 15: 189-196
- 16 Savage JRK et al. Br J Radiol, 1985; 58: 1105-1110
- 17 Llyod DC et al. Mutat Res, 1987; 179: 197-208
- 18 Hilali A et al. Radiat Res, 1991; 128: 108-111
- 19 Leonard A et al. Strahlenther Onkol, 1990; 166: 466-469
- 20 Sasaki MS. Radiation induced chromosome damage in man. Alan R. Liss Inc, 1983: 585-604

## 人体肿瘤放射敏感性预测的现状

苏州医学院附属一院 张军宁综述 许昌韶 汪 涛 肖佩新\* 审校

摘 要:综合国外有关最新材料,就人瘤裸鼠移植瘤模型、肿瘤干细胞培养、微核定量测定、肿瘤细胞动力学等手段对肿瘤放射敏感性预测的近况和动向作一介绍与评述,并就其发展方向提出了自己的浅见。

在实验室里,放射敏感性是用于评定放射作用后克隆形成细胞数量消失的指标。而

\* 河北省放射医学研究所