

· 综述与编译 ·

内照射核素的放射遗传毒理效应

苏州医学院 朱寿彭综述

摘要:由于研究工作的不断深化,各学科间的互相渗透,使内污染放射毒理学的内容,已从对本代健康影响的观察,发展到对下一代危害的研究,进而派生出了放射遗传毒理效应这个重要的分支。本文探讨了受放射性核素内照射可诱发体细胞和生殖细胞的放射遗传毒理效应,进而阐述了内照射核素诱发放射遗传毒理效应的分子基础 DNA 损伤与基因突变和染色体畸变的关系。

目前,由于放射性核素应用的迅速发展,同时也就受到因此而产生的放射性核素内照射危害,在这方面,人们尤为关注的是要探讨放射性核素内污染诱发生物机体中遗传物质的毒性效应。因此,开展对内照射核素的放射遗传毒理效应研究,将有助于阐明内照射核素的辐射效应对遗传物质损伤带来的后果,并为防止这类后果而制订的各项卫生标准和措施提供限值依据。

1 内照射核素诱发体细胞的放射遗传毒理效应

放射性核素摄入机体产生的内照射,其对生物细胞作用的靶是 DNA,在放射性核素诱发的 DNA 损伤中,最严重的损伤是 DNA 双链断裂^[1]。DNA 的双链断裂,可导致体细胞的突变发生,而诱发突变的程度及类型则取决于 DNA 双链断裂的修复情况。

体细胞突变可分基因突变和染色体畸变:基因突变与 DNA 结构的微小变化有关,如碱基顺序的改变,使特殊氨基酸的编码和单个基因部分发生了变化;而染色体畸变则可同时涉及几个不同的基因,并与染色体的重排或部分丢失有关。我们曾将浓缩铀 $^{235}\text{UO}_2\text{F}_2$ 摄入机体内,观察到诱发骨髓细胞染色体畸变率可随摄入剂量的增大而升高,而诱发类型则以染色单体断裂为主,而在诱

发染色体畸变的同时,对中期细胞分裂相的抑制也增强,这两种效应均由于 DNA 的损伤所致^[2]。Steinstraßer 等^[3,4]分别对在二次世界大战时期德国和日本接受过 ^{232}Th 造影剂的病例外周血淋巴细胞进行研究,观察到 ^{232}Th 可致淋巴细胞的染色体畸变,并呈现线性的剂量效应关系。我们研究了重核裂片 ^{147}Pm 诱发骨髓细胞的放射遗传毒理效应^[5],发现在摄入机体较低放射性活度时,以诱发骨髓细胞染色单体畸变为主,而随着 ^{147}Pm 摄入量的增升,染色体断裂和易位发生。且在 ^{147}Pm 摄入量与骨髓细胞染色体畸变之间呈半对数直线效应关系,拟合的对数回归方程式为: $Y = 10.69 + 1.435 \ln x$ 。同时,骨髓畸变细胞与 ^{147}Pm 摄入量之间也呈现线性关系,拟合的方程式为: $Y = 9.61 + 1.24 \ln x$ 。而且,在 ^{147}Pm 内污染机体后,诱发骨髓细胞的姐妹染色单体互换(SCE)率和微核的阳性率明显增升。有人曾对 ^{239}Pu 工作者体内 ^{239}Pu 的滞留量与外周血淋巴细胞染色体畸变的关系进行了研究^[6],观察到随着 ^{239}Pu 体内滞留量的增高,外周血淋巴细胞染色体畸变率亦相应地增加。并且见到在骨髓中干细胞染色体畸变的发生率与相应骨中 ^{239}Pu 的放射性活度有关^[7]。我们还观察到信号核素 ^{134}Cs 诱发骨髓细胞的染色体畸变率(Y)与摄入 ^{134}Cs 的放射性活度(X)间呈幂函数关系^[8],拟合

的幂函数方程式为： $Y = 0.0561X^{0.427}$ 。应该指出，内污染放射性核素诱发的体细胞中遗传物质损伤最严重的后果是体细胞发生恶变，引起癌变的发生。Bender^[9]的观察表明，基因突变是癌变发生的必要条件，并与内照射核素的体内滞留部位具有一致性：如²³⁹Pu 和⁹⁰Sr 可诱发骨肉瘤；¹⁴⁷Pm 和¹⁴⁶La 可致肝癌和骨肉瘤；¹³⁴Cs 和¹⁰⁶Ru 可使多种内脏器官癌变和白血病发生；¹³¹I 和¹²⁵I 可引起甲状腺癌；²²²Rn 子体能诱发肺癌等。

2 内照射核素诱发生殖细胞的放射遗传毒理效应

内照射核素所致生殖细胞的危害，是引起受辐照机体生殖细胞的遗传物质的突变发生，从而导致对受辐照机体后代的危害效应。机体的生殖细胞在其发育的任何一个阶段受到放射性核素内照射的损伤时，都可导致放射遗传毒理效应的发生，而且处于不同发育阶段的生殖细胞对辐射的敏感性也不同。我们^[10]曾比较研究了裂变产物¹⁴⁷Pm 摄入机体后诱发处于不同发育阶段的雄性生殖细胞的放射遗传毒理效应，并拟合了¹⁴⁷Pm 在睾丸内的滞留方程为： $R(t) = 0.1872e^{-0.0088t}$ 。观察到随着¹⁴⁷Pm 内污染时间的延长，其在睾丸内的吸收剂量亦随之增加，可诱发精原细胞和初级精母细胞的染色体结构畸变，包括裂隙、染色单体断裂、染色体断片和易位，以及染色体数目畸变如多倍体精原细胞发生，并随着睾丸内吸收剂量的增高，其诱发的畸变率和多倍体细胞也就增加。同时可见其诱发的精子畸形率亦随着¹⁴⁷Pm 吸收剂量的加大而增高。至于就不同发育阶段的雄性生殖细胞的辐射敏感性而言，则最敏感的为精原细胞，其后依次为精母细胞、子细胞和精子。这在浓缩铀²³⁵UO₂F₂ 的研究中得到了证实^[11]。

我们的研究表明^[12]，裂片¹³⁴Cs 可诱发精子畸形，且随着¹³⁴Cs 摄入量(X)的加大而精

子畸形率(Y)亦随之增升。其间的效应关系呈现幂函数关系，拟合的方程式为： $Y = 1.496X^{0.219}$ 。当活体小白鼠睾丸内的生殖细胞每天受到剂量为 4×10^{-3} Gy 的²³⁹Pu α 粒子的持续内照射 9 至 17 周后，与未受内照射的雌性小白鼠交配，可产生不育；而当受辐照剂量为其十分之一时，可产生明显的宫内死亡，且该效应还可延续到第二代，这是由于亲代的生殖细胞受损的遗传物质引起传递性损伤所致。并且，观察到引起小白鼠精子头部畸形的发生率与剂量呈线性关系^[13]。

至于对雌性生殖细胞来说，由于成年卵巢中没有干细胞，只有一定量的卵泡，而成年体内的卵子是有一定数量的，遭受损伤后无法补充，故可导致绝育。Russell^[14]的研究发现，在雌性大白鼠接受氙的辐照剂量与卵母细胞的存活率之间，呈现良好的剂量效应关系。并且观察到如果以半数受精卵不能形成囊胚的剂量为指标，则成熟卵子的辐射敏感性要高于成熟精子。

3 内照射核素诱发放射遗传毒理效应的分子基础

内照射核素诱发放射遗传毒理效应的分子基础是 DNA 损伤。因此，DNA 分子的辐射损伤及其修复，是分子遗传毒理效应的重要研究课题。当 DNA 中的碱基接受摄入放射性核素的辐射能量以后，可出现被破坏、脱落、以及被取代或转换，碱基脱落后，可形成无碱基位点。Swarts^[15]的观察表明，如果无碱基位点得不到及时修复，就可引起移码突变；而碱基的取代和转换，都可产生突变，所以，当放射性核素辐照在 DNA 上的结合位点不同时，其诱发的放射遗传毒理效应也就不同。DNA 是放射性核素内照射作用于机体的靶分子，摄入体内的放射性核素产生的辐射致 DNA 基本单位的损伤，可导致 DNA 链断裂，尤其是双链断裂，它是一种严重的损伤。如氙对机体的放射遗传毒理效应，特别引

起人们的注意,这是因为氚可以掺入到携带遗传信息的 DNA 分子。在 DNA 嘧啶环第 5 位碳上的³H 衰变,诱发遗传突变的机率等于 1。但是,嘧啶环 6 位上的³H 和甲基上的³H 衰变诱发遗传突变效果仅及 5 位³H 衰变诱发的 1/6~1/3。分离提取的 DNA,嘧啶环第 6 位碳上的³H 衰变,每次引起 DNA 单链断裂的几率约为 0.3。Friedman 等^[16]观察到,辐射诱发细胞 DNA 单链断裂的发生率与辐射剂量间呈线性相关,随着辐照剂量的加大,双链断裂就增加,而双链断裂的发生率与辐照剂量的二次方呈线性关系。产生一个单链断裂需要 30 至 70eV 的电离能量,而产生一个双链断裂则需要有 500 至 3 000eV 的电离能量,且该能量值还随辐射的品质因子不同而变化,如有机结合在 DNA 上³H 的一次衰变仅产生 2.2~2.3 个单链断裂,而有机结合在 DNA 上¹²⁵I 的一次衰变也只能产生 5 个单链断裂,或接近于 1 个双链断裂。为了进一步探讨放射性核素内照射所致细胞的微剂量与染色体或 DNA 损伤之间的微剂量效应关系,曾有人将微剂量学理论结合分子生物学的知识,得出了一种计算电离辐射致 DNA 分子断裂的方法^[17],对于特定能量的电离粒子,其单位剂量所致 DNA 链断裂数为:

$$dsb(\text{双链断裂}) = 2n\mu k\Omega k$$

$$ssb(\text{单链断裂}) = 2n\mu k\Omega(1 - \Omega k)$$

式中, n 是每个细胞的核苷酸碱基对数; μ 为单位剂量电离辐射造成的电离粒子靠近核苷酸碱基处通过的几率; k 是每一核苷酸碱基当其紧邻有电离粒子通过时发生能量沉积所致 DNA 链断裂的几率; Ω 为电离粒子靠近第一条链通过时也接近第二条链通过的几率。 μ , k 和 Ω 均为与所关心位点的几何形状有关的定量表达式,并且与电离辐射的品质因子密切相关。

4 内照射核素诱发 DNA 损伤与基因突变的相关性

在生殖细胞内,基因是在染色体上呈线

性排列、储有遗传信息的遗传单位。基因突变是 DNA 碱基顺序中基因位点的改变,称为点突变。放射性核素内照射引起的基因突变,可改变遗传的特性。基因突变可分为显性突变和隐性突变,前者在子一代即可呈现,而后者则在子二代后方有可能得到表达。

随着放射性核素在细胞中微观定位研究的进展,观察到某些放射性核素如³II 和¹⁴C 可嵌入到遗传物质中,通过转换突变而有效地引起基因突变。

值得指出的是,当哺乳动物的生殖细胞发生突变后,往往不能与异性细胞结合,即失去结成合子的能力,不能使卵受精,或使受精卵在着床前死亡,或使着床后的受精卵不能成活而导致胚胎早期死亡。例如,小白鼠在连续饮用 111kBq/ml 的 HTO,其性腺剂量率为 0.3~0.4cGy/d,累积剂量约 30cGy 时,可检出其胚胎生存率显著降低^[17]。我们观察到^[18],当给 BALB/c 纯系雄性小白鼠注入 92.5~185kBq/kg ¹⁴⁷Pm 后与雌性小白鼠交配,可观察到妊娠母鼠的子宫内显性致死突变增加,表现为胚胎早期死亡。同时,对胚鼠进行骨骼检查,表明显性骨骼畸变引起的骨骼改变主要为双侧多肋、单侧多肋和点状肋的发生。骨骼畸变发生率(B)与雌鼠受孕时雄鼠睾丸中¹⁴⁷Pm 累积吸收剂量(D)之间的关系呈正相关,其关系式为: $B = 20.67 + 35.48D$ 。由此可见,基因突变除引起显性致死外,还可引起遗传性疾病,即基因突变 p 传递给后代,使之发生先天性疾病如先天性畸形。

Thompson^[19]观察到,基因是由一特定序列的 DNA 组成,担负着将来亲代的性状传递给子代的任务。当一个基因有时在化学结构上发生变化或基因与基因间的排列上有所改变时,可导致基因突变。目前的研究侧重于对辐射引起的基因损伤及基因突变机理等方面^[20]。

放射性核素内照射诱发基因突变可引起肿瘤发生,基因突变可以在不同部位诱发不

同种类的肿瘤。如研究辐射诱发的中国仓鼠细胞 aprt 的突变性质,观察到有 84% 为点突变^[21]。这些研究有助于对基因损伤的了解及如何控制基因突变提供进一步的认识。所以,对一些恶性病变和遗传病的治疗,最理想的当然是在基因水平上进行修复。随着分子遗传学基因定位和生物工程技术的进展,最近已开展了人和哺乳动物 DNA 修复基因、基因产物以及利用克隆技术提取纯修复酶的工作。这类研究的深入,将对遗传病和肿瘤的防治,以及可能的基因治疗提供有力的新依据。

5 内照射核素诱发 DNA 损伤与染色体畸变的相关性

生殖细胞染色体是遗传信息的主要载体,它的畸变发生在遗传与变异中起着重要的作用。

生殖细胞染色体对放射性核素内照射具有高度的敏感性。在放射性核素对遗传危害的研究中,观察睾丸精原细胞染色体的损伤效应是一项重要指标。实验研究表明^[22],正常大白鼠睾丸生殖细胞染色体畸变数平均每个细胞中为 0.012,给大白鼠注入²³⁹Pu-柠檬酸盐 22Bq/g 体重后,则上升为 0.017,当²³⁹Pu 注入量增至 74Bq/g 体重后,就使畸变数增升到 0.027。应该着重指出的是,放射性核素内照射诱发生殖细胞染色体畸变,可在体内保留相当长的时间。我们的研究表明^[23],最有遗传意义的是生殖细胞的稳定性染色体畸变,它主要表现为初级精母细胞染色体相互易位,这种易位是以链状多价体和环状多价体的形式出现的:将 BALB/c 纯系小白鼠摄入浓缩铀²³⁵UO₂F₂,观察到其诱发初级精母细胞的易位频率与剂量呈正相关,其易位类型则以链状四价体和环状四价体为主^[11]。当给雄性小白鼠注入²³⁹Pu-柠檬酸盐 379kBq/kg 体重,然后与雌性小鼠交配,从注入²³⁹Pu 到交配期中点时间间隔分为 23.5, 29, 52.5 和 56.5 周,估计精原细胞的剂量分

别为 0.54~1.07, 0.70~1.41, 1.42~2.85 和 1.55~3.09Gy,它们各自诱发的染色体相互易位发生率依次为 0.20%, 0.23%, 0.39% 和 0.56%,发生率随时间而增加。至于给雌性大白鼠注射⁹⁰Sr 14.8kBq/g 体重后,后代的骨肉瘤发生率就增高。

据有关放射性核素诱发人体遗传效应的资料,发现在接受²²⁴Ra 治疗的 92 名男性及 34 名女性的后代中,出现 2 名缺指畸形^[24]。

就染色体损伤有关的 DNA 损伤类型而言,有碱基损伤、单链断裂和双链断裂,而目前用 DNA 单链和双链断裂及其间的重组模式来解释染色体畸变,是有一定依据的^[25]。该模式认为,放射性核素内照射诱发染色体畸变的靶是 DNA,如辐射在复制前诱发双链断裂,则在随后的分裂中期即表现为染色体型畸变;如在复制前诱发单链断裂,则在随后的分裂中期表现为染色单体型畸变;而如果在部分复制后内照射诱发双链断裂,在随后的分裂中期也表现为染色单体型畸变的发生。可见 DNA 的损伤与修复,在细胞辐射损伤研究中占有极为重要的地位。

参 考 文 献

- 1 Chadwick KH. The Molecular Theory of Radiation Biology, 1st ed, New York: Springer-Verlag, 1983; 30-34
- 2 朱寿彭 等. 中华放射医学与防护杂志, 1992; 12(4): 232-237
- 3 Steinstraßer A. Radiat Environ Biophys, 1981; 19(1): 1-15
- 4 Sasaki MS, et al. Radiat Environ Biophys, 1987; 26(3): 227-238
- 5 朱寿彭 等. 辐射研究与辐射工艺学报, 1988; 6(3): 22-28
- 6 Brandom WF. Proceedings of international symposium on biological implications of radionuclides, Vienna, IAEA, 1979; : 26-30
- 7 Svoboda V et al. Int J Radiat Biol, 1987; 52: 517-521
- 8 朱寿彭 等. 中国核科技报告, CNIC-00720,

- SMC-0093,北京:原子能出版社,1993;1-14
- 9 Bender MA. Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance, 1st ed, New York: Raven Press, 1984; 281-285
- 10 朱寿彭等. 辐射研究与辐射工艺学报, 1989; 7(2): 6-11
- 11 Zhu SP et al. Nucl Sci Tech 1993; 4(1): 20-27
- 12 朱寿彭等. 中国核科技报告, CNIC-00379, SMC-0042, 北京: 原子能出版社, 1989; 1-8
- 13 Luning KG et al. Mutat Res. 1976; 34(3): 539-542
- 14 Russell JJ et al. Health Phys. 1979; 36(2): 153-157
- 15 Swarts SG. Radiation Research: A twentieth-century perspective, Toronto: Academic Press, 1991; 403
- 16 Friedman LR et al. Radiation Research: A twentieth-century perspective, Toronto: Academic Press, 1991; 313
- 17 UNSCEAR. Report to the general assembly. Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation. New York: UN, 1986; 76-78
- 18 朱寿彭等. 中华放射医学与防护杂志, 1991; 11(2): 88-92
- 19 Thompson LH et al. Radiation Research: A twentieth-century perspective, Toronto: Academic Press, 1991; 332
- 20 Weeda G. Radiation Research: A twentieth-century perspective, Toronto: Academic Press, 1991; 70
- 21 Kraemer KH. Radiation Research: A twentieth-century perspective, Toronto: Academic Press, 1991; 14
- 22 Brooks AL. Radiat Res. 1979; 77: 292-298
- 23 朱寿彭等. 放射毒理学, 第二版, 北京: 原子能出版社, 1992; 107-109
- 24 Spiess H. Health Phys, 1971; 20: 543-545
- 25 Leadon SA. Health Phys, 1990; 59(1): 15-22

吸入氡及其子体人呼吸道微剂量学研究概况

北京放射医学研究所 李玮博综述 郑文忠 叶常青审校

摘要: 论述了内照射剂量学中吸入氡及其子体人呼吸道微剂量学研究的发展和近况, 并简单介绍了人呼吸道分岔处和肺癌危险的微剂量学方法。

放射生物学和放射毒理学的发展, 要求了解放射性核素在细胞、细胞核和生物大分子中辐射能量的传递、损失和沉积的规律, 这样才能更合理地解释辐射的生物学效应。氡及其子体是矿山特别是铀矿山职业性照射的主要来源。环境氡及其子体产生的剂量当量在公众所受天然辐射照射中所占的组份最大, 它们的生物学终点主要是诱发肺癌。环境氡及其子体生物学危险研究的内容之一是辐射内剂量学, 即氡及其子体发射的高能、短程 α 粒子在呼吸道组织中沉积能量的空间分布特点。在过去的二十多年, 许多研究者计算了吸入氡及其子体在呼吸道受照组织和细胞的吸收剂量, 由于所取的这些靶部位质量的不

同, 得到的结果不尽一致, 并且多数实验研究是针对动物进行的, 而从动物得到的数据推算到人有很多不确定性因素。用 Rossi 在 1968 年提出的微剂量学方法求出肺呼吸道的比能密度 $f(z)$, 进而得到肺的吸收剂量, 可以消除这些差异。另外, 比能密度还可以用来估算与射线效应相关的其它参数, 如靶部位未击中份数; 靶部位被击中 1, 2, 3 或 n 次的概率分布; 平均击中次数等。下面介绍人呼吸道比能密度的微剂量学计算方法。

1 微剂量学计算用的肺剂量学模型

详细而精确的人肺数学化模型是确定肺内靶细胞、内吸入核素的放射性活度和空间