

- 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

分布的基础,许多学者详细地研究了人肺尺寸和分支结构。1966年ICRP(国际放射防护委员会)关于肺动力学工作小组的报告提出了吸入物质在人呼吸道沉积和滞留的内照射剂量学模型。ICRP第30号出版物在此旧模型基础上提出了现行的新肺模型。最近,ICRP和NCRP(美国国家辐射防护委员会)都提出了各自拟议中的人肺呼吸道模型^[1,2]。1984年,Fisher等人给出了吸入长寿命 α 放射性核素在肺深部微剂量学计算的模型,之后又为估算氦子体致癌危险建立了更为详细的人呼吸道上皮细胞微剂量学模型^[3]。James^[4,5]在Weibel“*A*”模型,Yeh和Schum模型及Phalen等人建立的模型基础上,提出了呼吸道16级平均对称模型,最近又给出了新的参数,此两种模型均可用于吸入氦子体人呼吸道微剂量学计算。

2 人呼吸道微剂量学计算

2.1 线能密度 $f(y)$ 的计算

计算线能密度 $f(y)$ 主要有两种方法:解析法和 Monte-Carlo 方法。Al-affan 等^[6]在假设(1)氦子体活度均匀地分布在粘液层表面;(2) α 粒子在组织中沿直线运行并忽略了离散作用;(3)源和靶部位最短距离取 $10\mu\text{m}$ 的条件下,利用解析法求出了氦子体 RaA 和 RaC' 在直径为 18mm , 3.5mm , 0.6mm 的气道中照射直径为 $1\mu\text{m}$ 的靶部位的 $f(y)$,计算中考虑了在气道近壁和远壁沉积的氦子体作用。Caswell 等^[7]给出了用解析法计算 $f(y)$ 的四种模型,其中第4种模型是圆柱形气道内表面附着厚层源,最接近人呼吸道内吸入微粒的分布,按照此模型正在建立计算方法和相应的计算机程序。Brenner^[8]用 Monte-Carlo 方法计算了氦子体 RaA 和 RaC' 在人呼吸道内照射直径为 $6\mu\text{m}$ 和 $1\mu\text{m}$ 靶部位的 $f(y)$ 。

2.2 单次事件比能密度 $f_1(z)$ 的计算

单次事件比能密度 $f_1(z)$ 是计算 $f(z)$ 的

关键。计算 $f_1(z)$ 有两种方法,即解析法和 Monte-Carlo 方法。通过解析法求得 $f(y)$,经换算公式: $f_1(z) = (1/k) \cdot f(y)$ (式中: $k = 0.204d^{-2}$, d 是密度为 $1\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 的组织靶部位的直径, μm , z 和 y 的单位分别为 Gy 和 $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$) 计算 $f_1(z)$ 。

由于辐射与物质相互作用能量沉积的统计涨落性,用统计试验方法即 Monte-Carlo 方法计算 $f_1(z)$ 是理想的。 $f_1(z)$ 是在电离辐射穿越物质时的径迹结构计算基础上,通过对放射源空间分布进行积分计算而求得的,其中的积分参数用 Monte-Carlo 方法求得。许多学者已进行了重带电离子的径迹结构计算^[9,10]。Wilson^[11]在 Paretzke 的径迹结构计算基础上计算了 $f_1(z)$ 。Wilson 等^[12]也给出了质子在小部位中能量沉积的频率计算结果。Paretzke 的径迹结构计算依照重带电离子与物质相互作用的主要过程,重带电离子相有:(1)弹性碰撞;(2)激发;(3)电离碰撞,包括俄歇电子效应。次级电子相有(1)电子的弹性碰撞(电子散射);(2)电子电离碰撞,即 $(e, 2e)$ 过程,而在他的电子输运计算机程序(MOCA3)中主要考虑并模拟了重带电粒子的电离碰撞和次级电子的散射、激发和电离碰撞。

2.3 比能密度 $f(z)$ 的计算

计算比能密度 $f(z)$ 的方法有两种:(1)通过 $f(y)$ 计算 $f(z)$ 。1964年,Biavati 等人给出了从 $f(y)$ 直接计算 $f(z)$ 的方法。由于当时没有 $f(y)$ 的理论计算结果,只能利用单个事件的脉冲高度分布作为 $f(y)$,并将分布 $f(y)$ 的 y 值等分 20 份,由 $z_1 = 0.204y \cdot d^{-2}$ 计算出对应于 y 值的单次比能 z_1 值,而比能 Z 值的概率通过概率论方法由 y 值的概率求得;(2)通过 $f_1(z)$ 计算 $f(z)$ 。1965年,Biavati 等又给出了由 $f_1(z)$ 计算 $f(z)$ 的方法。首先由 $f_1(z) = (1/k) \cdot f(y)$ 计算 $f_1(z)$,再计算 n 次事件比

能密度 $f_n(z)$ 。 $f_n(z) = \int_0^z f_{n-1}(z-s) f_1(s) ds$, 最后

通过 $f(z) = \sum_{n=1}^{200} p(n, m) f_n(z)$ 计算 $f(z)$. 其中, $p(n, m)$ 是事件平均数为 m 时, 整 n 个事件发生的概率. 1968年, Kellerer 也给出了由 $f_1(z)$ 计算 $f(z)$ 的方法, 并于 1970年和 1985年作了综述性报道. Kellerer 首先指出经典离散理论 (Vavilov 理论等) 在微剂量学应用中的局限性, 即不适用于电子结合能和 σ 射线情况的考虑, 并提出通过 $f_1(z)$ 计算 $f(z)$ 的复合泊松过程方法:

$$f_n(z) = \int_0^z f_1(s) f_{n-1}(z-s) ds \quad (n=2, 3, \dots)$$

$$f(z) = \sum_{n=0}^{\infty} (e^{-m} m^n / n!) f_n(z)$$

式中: $m = D/\bar{z}_F, \bar{z}_F = \int_0^z f_1(z) dz$
 利用连续卷积的方法可以由 $f_1(z)$ 计算得到 $f_n(z)$; 可以用相同的原理计算 $f(z, D)$. 1977年, Roesch 把外照射微剂量学理论引入内照射剂量学, 建立了内照射的微剂量学方法, 可以求出已知分布源的 $f(z)$.

3 呼吸道特定部位比能密度计算

3.1 气管支气管树比能密度计算

利用 Al-affan 等, Hague, Caswell 等和 Brenner 的 $f(y)$ 计算结果按上述方法计算 $f(z)$. Hui 等^[13] 在 James 肺模型基础上计算了氦子体在人呼吸道的沉积、空间分布、细胞核靶部位的位置, 用 Monte-Carlo 方法确定源靶几何相互关系, 利用 Wilson 的 $f_1(z)$ 的计算结果和 Roesch 建立的内照射微剂量学方法计算了人呼吸道各级 (0~15 级) 氦及其子体照射基底细胞核和分泌细胞核的 $f(z)$, 并给出了整个气管支气管树上述靶部位 30 年 [8.45WLM (工作水平月)] 照射的剂量转换因子为 $0.014 \sim 0.015 \text{ Gy} \cdot \text{WLM}^{-1}$. Mercer 等^[14] 利用图像分析方法计算了人和大鼠呼吸道支气管上皮组织不同深度靶细胞的吸收剂量.

3.2 气管支气管分岔处微剂量计算

最近, Hofmann 等^[15,16] 建立了气管支气管分岔处氦子体局部累积的剂量学模型, 并模拟 α 粒子照射大鼠肺泡得出结论: 如果肺癌危险与转化细胞数线性相关, 热粒子的致癌危险比相同活度均匀分布源的小. Montonen 等^[17] 的计算结果指出, 累积在气道分岔位置的氦子体对分岔处特别是隆凸脊的上皮细胞剂量贡献明显高于气道部分. Hofmann 等^[18] 通过解三维 Navier-Stokers 方程给出了气道分岔处粒子的沉积方式. Kinsara 等^[19] 在 Weibel 肺模型的基础上通过流体动力学方法, 理论计算了肺气道分岔处的流量和气溶胶浓度的分布. 肺癌是发生在上支气管气道还是发生在分岔处仍有争论, 但利用微剂量学方法可以求出分岔处的 $f(z)$, 从而确定肺癌发生的可能来源.

4 氦子体内照射的肺癌危险

由于氦子体照射与肺癌紧密相关, 因此氦子体长期照射所致肺癌的诱发是人们关注的研究课题, ICRP 第 60 号出版物提出, 应特别关注居室中的氦. 氦子体内照射产生的肺癌危险文献很多, 但未见从微剂量学角度来计算肺癌危险的报道. Hui 提出了个人受环境中氦子体照射致肺癌危险 p 的微剂量学计算方法:

$$p = k \int_0^z S(z) \lambda(z) f(z) dz$$

其中, k 是归一化常数; z_0 是致死比能 (使一个靶部位失活所需要的实际能量与靶部位质量的比值); $S(z)$ 是比能等于 z 时, 靶细胞活存的概率; $\lambda(z)$ 是比能等于 z 时, 非致死性损伤的靶细胞转化为恶性细胞的概率; $f(z)$ 是被击中靶部位比能的概率密度. $S(z)$, $\lambda(z)$, z_0 可以用体外细胞放射生物学实验结合微剂量学方法确定. 最近, Charlton 等^[20] 介绍了从高 LET 辐射的微剂量谱计算细胞活存概率的方法, Ruja 等^[21,22] 对 α 粒子致细胞失活进行了研究. Humm 等^[23] 建立了 γ 粒

子内照射细胞失活的生物学模型,均可用来估算 $S(z)$ 。细胞转化模型^[24,25]只给出了单个细胞转化概率与吸收剂量 D 和与大鼠暴露量 WLM 的关系,这种关系能否用来估算 $\lambda(z)$ 还需要进行理论计算和生物学实验的比较来决定。Hofmann 等^[26]建立了大鼠肺癌危险剂量率模型来估算人肺癌危险,理论计算与实验数据符合较好,此模型用于微剂量学计算还需进一步工作。

5 结束语

由于吸入粒子的局部沉积方式及其在支气管上皮组织的剂量分布无法直接测量,所以对支气管气道的剂量估算只能完全依靠数学模式^[27]。ICRP 和 NCRP 的肺模型公布以后,对肺的剂量估算及微剂量学计算将提供更新更可靠的生物学和物理学参数。用 Monte-Carlo 方法进行微剂量学计算使结果更接近实际情况。

通过上述论述,作者认为用微剂量学方法计算放射性核素在动物或人体某系统的 $f(z)$ 需完成如下几项工作:

1. 放射性核素在系统中活度的空间分布。这项工作需要用数学方法结合系统的几何模型、核素的沉积廓清模型、向血液的转移及核素进入人体的方式和人们生活的环境大气中核素浓度等参数来决定。对于吸入核素,还要考虑核素与气溶胶结合方式和份额。

2. 靶部位在系统中的空间分布。以生物学参数为基础,理论地或经验地建立数学模型,确定靶部位(细胞、细胞核、DNA 大分子)在系统中的空间分布。

3. 源-靶几何相互关系。是指放射性核素点源和靶部位之间的空间几何关系。

4. 利用 1 和 3 的结果及 Monte-Carlo 方法求出核素的径迹长度密度,即离靶部位不同距离处的放射性活度。这项工作要根据系统和靶部位之间的具体几何关系建立具体的数学公式,进行 Monte-Carlo 计算。

5. 离靶部位不同距离处的单次事件比能密度。Roesch, Wilson, Wilson 和 Paratzke 先后给出了 α 粒子和质子在组织中不同距离对靶部位的单次事件比能密度。对于其它类型射线在组织中的 $f_1(z)$ 可以用相似方法求得。

6. 利用已建立的微剂量学理论求出已知分布源的比能密度。

由于计算危险度时需要考虑年龄性别因素,所以计算年龄相关的 $f_1(z)$ 很有必要^[28,29]。ICRP 第 60 号出版物指出,至今流行病学资料未给出有关吸入氡子体与吸烟的协同作用的确定性定量结论,利用微剂量学方法可以定量地描述吸入放射性核素的辐射能量在感兴趣靶部位的空间分布,进而为确定吸烟对电离辐射呼吸道致癌的促进作用提供必要的剂量学依据^[30],微剂量学计算中细胞周期也是一个重要的影响因素,至今未见这方面的报道。ICRP 第 60 号出版物指出,氡子体对公众的照射尚需进一步研究。微剂量学愈来愈显示出是一个强有力的剂量学工具。

参 考 文 献

- 1 Bair WJ et al. Radiat Prot Dosim, 1991; 38(1-3): 147-152
- 2 Phalen RF et al. Radiat Prot Dosim, 1991; 38(1-3): 179-184
- 3 Fisher DR et al. Radiat Prot Dosim, 1991; 38(1-3): 73-80
- 4 James AC. Lung Dosimetry, In: Nero AV ed. Radon and Its Decay Products in Indoor Air. New York, John Wiley, 1988, 259-309
- 5 James AC et al. Radiat Prot Dosim, 1991; 37(4): 221-230
- 6 Al-affan IAM et al. Phys Med Biol, 1991; 34(1): 97-105
- 7 Caswell RS et al. Radiat Prot Dosim, 1990; 31(1-4): 395-398
- 8 Brenner DJ. Radiat Prot Dosim, 1990; 31(1-4): 399-403

- 9 ICRU, ICRU Report 36, 1983, 21-22 (2), 447-457
- 10 Paretzke HG. Proc 4th Symp on Microdosim, 1974; 141-165
- 11 Wilson WE. BNWL-2254 UC-34a. 1977
- 12 Wilson WE et al. Radiat Res, 1980; 81(3); 326-335
- 13 Hui TE et al. Radiat Prot Dosim, 1990; 31(1-4); 405-411
- 14 Mercer RR et al. Health Phys, 1991; 61(1); 117-130
- 15 Hofmann W et al. Radiat Prot Dosim, 1990; 30(4); 245-259
- 16 Hofmann W et al. Radiat Prot Dosim, 1990; 31(1-4); 413-420
- 17 Martonen T et al. Radiat Prot Dosim, 1991; 38(1-3); 81-89
- 18 Hofmann W et al. Int J Radiat Prot Dosim, 1991; 38(1-3); 57-63
- 19 Kinsara AA et al. Health phys, 1993; 64(1); 13-22
- 20 Charlton DE et al. Int J Radiat Biol, 1991; 59(2); 447-457
- 21 Raju MR et al. Radiat Res, 1991; 128(2); 204-209
- 22 Raju MR et al. Radiat Res, 1993; 133(3); 289-296
- 23 Humm JL et al. Radiat Res, 1993; 134(2); 143-150
- 24 Crawford-Brown DJ et al. Int J Radiat Biol, 1990; 57(2); 407-423
- 25 Moolgavkar SH et al. Radiat Res, 1990; 121(1); 28-37
- 26 Hofmann W et al. Radiat Prot Dosim, 1992; 45(1-4)(Suppl); 635-638
- 27 Hofmann W. 中华放射医学与防护杂志, 1987; 7(2); 73-77
- 28 Roy M. Radiat Prot Dosim, 1992; 41(2-4); 93-98
- 29 Bailey MR et al. Radiat Prot Dosim, 1992; 41(2-4); 99-100
- 30 Brenner DJ. Int J Radiat Biol, 1992; 61(1); 3-13

低剂量辐射诱导的基因表达与调控

北京放射医学研究所 杨素红 周平坤综述 郑秀龙*审校

摘要:低剂量辐射对生物机体能产生有益的效应,如引起机体的适应性反应。一系列的蛋白与核酸的研究结果表明,低剂量辐射的这种生理功能是通过调控基因的表达来实现的,即提高某些基因的表达量甚至诱发新的基因表达,或降低另一些基因的表达量甚至抑制其表达,从而延迟细胞的增殖,有利于损伤DNA的修复。

1 前言

长期以来,人们总是认为辐射对生物机体有害,因此一直未意识到需要发展新的理论、建立新的实验方法去阐明低剂量辐射的生物学意义,也未认识到低剂量辐射可能在对特殊人群(如从事辐射研究工作的人员以

及在高本底辐射地区生活的人群)进行危险性评估时起一定作用。自80年代以来,人们渐渐发现低剂量辐射能够对机体产生有益的效应,例如,使机体发生适应性反应,即机体受低剂量照射后,如果在一定时间内再受到

* 上海第二军医大学