

- | | |
|---|--|
| 15 Sinel shchikova TA et al. Genetika, 1989; 25:2044-2049 | 20 Zasukhina GD et al. Proceed 7 ICRR Ses B-31, 1983 |
| 16 王肖鹏 等. 第二军医大学学报, 1985; 6: 335-338 | 21 Lozutka JSx et al. Tsitologiiia, 1989; 31: 544-548 |
| 17 Sinel shchikova TA et al. Genetika, 1989; 25:1658-1663 | 22 Berton G et al. Biochim Biophys Acta, 1991; 109(1):101-109 |
| 18 Iakubovskaia EL et al. Genetika, 1988; 24: 2050-2055 | 23 Ben-Hur E. Int J Radiat Biol, 1984; 46: 659-671 |
| 19 Shoniia NN et al. Radiobiologiia, 1989; 29: 558-560 | 24 Matsubara N et al. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1991; 71(2): 239-242 |

低剂量电离辐射与肿瘤

白求恩医科大学 尹洪淑综述 王献理 萧佩新*审校

摘要:从实验研究和流行病学调查资料综述了低剂量辐射可使肿瘤发生减少或肿瘤生长速度减慢。从而为低剂量辐射的兴奋效应和适应性反应的临床应用、提高局部放疗效果提供了理论依据。

自从发现大剂量电离辐射对人有损伤作用以来,人们一直认为任何剂量的电离辐射作用于机体都是有害的。自 Luckey(1982)和 Olivieri(1983)提出低剂量辐射可诱导生物体的“兴奋效应”和“适应性反应”以来,国内外学者广泛开展了有关研究,发现低剂量辐射可刺激动物的生长和发育、延长寿命、提高生育力,并使免疫系统功能增强,而且证明这种兴奋作用不仅仅作用于免疫系统,还与整体内分泌调节有密切关系^[1]。某些条件下细胞经低剂量辐射作用后对相继较大剂量辐射诱发染色体损伤可产生明显的抗性,即低剂量辐射诱导的细胞遗传学适应性反应。对离体人淋巴细胞、兔淋巴细胞以及整体照射下的各种条件所诱导的细胞遗传学适应性反应进行的详细研究证明,适应性反应广泛地存在于生物体内,无论是离体还是整体照射、无论是体细胞还是生殖细胞、无论是急性照射

还是慢性照射都可诱导这种适应性反应^[2]。

随着人们对低剂量辐射兴奋效应和适应性反应的逐渐认识和接受,低剂量辐射与肿瘤的研究也被人们所重视,本文试图对这方面研究予以综述。

1 实验研究

Anderson 等给小鼠种植一定量的肿瘤细胞后,肿瘤大小与种植后的时间呈依赖关系,即生长速度随着种植后时间的延长逐渐增高,如果在种植肿瘤前给小鼠全身 0.05Gy X 射线照射,其肿瘤生长速度明显低于未经 X 射线照射直接种植肿瘤的小鼠^[3,4]。宫本^[5]等对低剂量全身辐射抗肿瘤的初步研究结果证明,低剂量全身照射可增强荷瘤机体的免疫功能。正常 WHT/Ht 小鼠经 0.1~10Gy (0.95Gy/min)的 X 射线全身照射,30 分钟后种植肿瘤,发现 0.1Gy 低剂量 X 射线全身

照射时 TD_{50} 值 (50% 动物发生肿瘤所需肿瘤细胞数) 比未经预先接受低剂量 X 射线全身照射直接种植肿瘤组明显增高。但是, 作为低剂量预先照射 0.2Gy 以上的 X 射线全身照射组却未见到 TD_{50} 值的增高, 而预先全身照射 1.0Gy 以上时 TD_{50} 值反而下降。在 0.1Gy 低剂量 X 射线全身照射后 6~12 小时种植肿瘤, 其抑瘤效果最好。种植肿瘤前 12 小时经 0.1Gy 低剂量 X 射线全身照射, 对种植肿瘤细胞的 TD_{50} 值增高 2.5 倍。荷瘤鼠经 0.1Gy X 射线全身照射, 12 小时后给予 1 次 35Gy 局部大剂量照射时肿瘤生长天数比未经 0.1Gy X 射线全身照射直接给予 1 次 35Gy 局部大剂量照射的荷瘤鼠延迟 3 日。若每隔 8 小时给予 0.1Gy X 射线全身照射 5 次, 肿瘤开始生长的日数趋于更加延长。1991 年, 日本在辐射兴奋效应专题讨论中报告, 低剂量全身照射可抑制癌转移, 小鼠经低剂量 X 射线全身照射后, 高转移活性癌细胞难以转移到肺^[6]。这种现象在人工转移和自然转移中都被证实了。我们的实验也证明低剂量辐射可以明显地抑制肿瘤的发生和生长速度。小鼠经 0.05Gy 低剂量 X 射线全身照射, 6 小时后种植 S_{180} 肉瘤细胞 1×10^5 个, 种植肿瘤后第 12 天统计小鼠肿瘤发生率, 发现预先经 0.05Gy X 射线全身照射的小鼠肿瘤发生率 (78.31%) 明显低于未经 0.05Gy X 射线全身照射而直接种植肿瘤细胞的小鼠肿瘤发生率 (91.70%)。肿瘤生长曲线也明显不同, 表现为经低剂量辐射处理组的生长缓慢, 明显低于未经低剂量辐射处理组, 在肿瘤生长逐日连续测量中, 0.05Gy X 射线全身照射组比未经照射组肿瘤重量明显变小, 最小时 0.05Gy X 射线全身照射组的肿瘤重量仅是未经照射组的 61.36%。接种 S_{180} 肉瘤细胞后, 可使小鼠骨髓细胞染色体畸变率及骨髓嗜多染红细胞微核率比正常对照组明显增加, 而在接种肿瘤细胞前预先经 0.05Gy X 射线全身照射, 其骨髓细胞染色体畸变率明显低于直接荷瘤

组, 骨髓嗜多染红细胞微核也有降低的趋势^[7]。

2 流行病学调查

高本底地区辐射流行病学调查与动物实验结果同样证实, 0.10~1.00Gy 放射线照射后肿瘤发生率降低或有降低的趋势。美国 48 个相邻州的流行病学调查, 略去大气压和氧分压的影响, 将各种环境因素 (包括社会地位, 经济状况等) 进行多元回归分析, 天然放射性水平与癌标准化死亡率之间呈负相关^[8]。印度高本底地区的调查结果也与之相同^[9]。日本广岛原爆幸存者 (1950~1978 年) 0.06~0.09Gy 组白血病发生率 (0.014×10^{-5}) 比对照组 (0.064×10^{-5}) 有降低的趋势, 受照剂量超过 0.1Gy 以上时白血病发生率上升^[10]。1991 年, 日本关于低剂量放射线生物效应的国际会议中, 三根以长崎大学原爆资料中心登记的长崎市辐射受害人的资料, 报道了癌症死亡率和所受放射线剂量的依存性: 受 0.01~0.49Gy 照射人群的男、女癌症死亡的比率均比对照组低^[6]。我国广东天然放射线高本底地区的居民恶性肿瘤死亡率比对照地区趋于降低, 高本底地区和对照地区恶性肿瘤调整死亡率分别为 44.60×10^{-5} 和 51.00×10^{-5} 。就个别肿瘤类型而论, 高本底地区女性的食管癌和女性的肿瘤总计明显低于对照地区^[11]。Iwasaki 等报告了日本天然辐射剂量与癌死亡率关系的研究结果: 根据不同地区的不同辐射水平分为三个受照剂量组, 用 1969~1987 年国家生命统计资料, 分别计算 4 个年龄组和所有年龄组合并的所有癌症和 35 个不同位置癌的标化死亡比, 结果未探测到由于天然辐射水平的差异所引起癌症死亡率的变化^[12]。中国阳江高本底地区的流行病学研究表明, 1972~1986 年间与对照地区相比未见癌症死亡率增高, 反而存在癌症死亡率降低的趋势^[13]。潘颖东等^[14]采用日本广岛放射线影响研究所开发的流行病学统

计软件 PYTAE^[15] 计算死亡率及其调整结果并加以统计学检验,也显示高本低地区癌症死亡率略低于对照地区。

3 低剂量电离辐射与肿瘤治疗

临床上除了手术治疗肿瘤外,广泛应用放射治疗,甚至手术后也常常再行放疗以防肿瘤复发,但是放疗杀死肿瘤细胞的同时,也有一定的正常组织遭受损伤,导致机体正常机能的抑制或破坏,使抗病能力降低,尤其是免疫功能的抑制往往又给肿瘤的治疗带来不良的影响。70年代后半期,Chaffey^[16]和Choi^[17]先后报道了0.1~0.2Gy低剂量全身照射对恶性淋巴瘤等部分恶性肿瘤有疗效的临床报告。Aydin-F等对一名放疗过程中意外死亡的颅内松果状胚组织癌病人进行病理学研究结果表明,低剂量照射对消灭胚组织癌细胞有效,在连续切片完全损伤的组织学研究表明,无具有活性的癌细胞^[18]。近年来,国外学者进行了低剂量照射后用大剂量照射的实验研究。宫本^[5]等首先给两组小鼠两侧腋窝种植 1×10^4 个肿瘤细胞,种植后第12天,一组先经0.1Gy全身低剂量X射线照射,12小时后局部给予6Gy的大剂量X射线照射,其结果经0.1Gy全身低剂量X射线照射后用大剂量X射线照射组的小鼠肿瘤细胞生存率比直接照射大剂量X射线组明显降低,表明预先给予全身低剂量X射线照射处理可增强肿瘤的放射敏感性,从而提高放疗效果。坂本的研究小组^[9]在探讨低剂量辐射对免疫影响的实验证明,小鼠经0.1Gy左右X射线全身照射,具有提高免疫力,使肿瘤缩小,并有预防转移的效果。1986年应用于临床,包括病情进展相当快的恶性淋巴瘤患者约60人,全身照射剂量为0.1~0.15 Gy,每周3次,经5周的放射线全身照射,淋巴瘤局部或大块状的情况下还并用大剂量局部直接照射,结果80%患者癌灶消失,20%局部消失,并认为采用全身低剂量照射几乎

没有副作用,因为0.1GyX射线照射只相当于X射线胃肠透视或CT检查时所受剂量的2~3倍。治疗后追踪观察3年,恶性淋巴瘤无复发。淋巴瘤属于恶性全身性疾患,能使80%患者的癌症消失而无复发,证实了低剂量辐射可以提高免疫力,增强肿瘤治疗效果。

综上所述,低剂量辐射抑瘤效应及使荷瘤机体免疫功能增强与其所诱导的免疫学适应性反应密切相关,但对其规律及内在联系目前尚不清楚。虽然低剂量辐射刺激效应对肿瘤的影响已引起了学者们的极大兴趣,但迄今,这方面的研究多处于实验研究阶段,临床应用的报道尚少。若能对低剂量辐射提高免疫功能及其所诱导的适应性反应进一步深入研究,探讨低剂量辐射对增强肿瘤局部放疗效果的原理及其规律,对于低剂量辐射与局部大剂量照射联合应用于临床,将在减轻放疗、化疗的毒副作用方面具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 刘树铮. 白求恩医科大学建校50周年纪念学术论文集,1990:164
- 2 蔡露. 国外医学·放射医学核医学分册,1991;15(6):241-245
- 3 Anderson RE et al. Br J Cancer, 1986; 54(3):505-509
- 4 Anderson RE et al. Int J Radiat Biol, 1988, 53(1):103-118
- 5 宫本美弥子 他. 癌の臨床;1987, 33(8):1211-1220
- 6 栗原靖之. 放射線科学, 1991; 34(6):171-173
- 7 Hongshu Yin et al. International symposium on biological effects of low level exposures to radiation and related agents, 1993. 长春
- 8 Luckey TD. Health Phys, 1982; 43(6):771-789
- 9 Nambi KSV et al. Health Phys, 1987; 52(5):653-657
- 10 Kato H et al. Health Phys, 1987; 52(5):645-652

- | | |
|--|---|
| 11 何伟辉 等. 中华放射医学与防护杂志, 1985;5(2):109-113 | for Person year computations, command summary. Hiroshima, Japan; RERF, 1989 |
| 12 陶祖范. 国外医学·放射医学核医学分册, 1992;16(1):11-13 | 16 Chaffey JT et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1976;1:399-405 |
| 13 Modam B. 国外医学·放射医学核医学分册, 1992;16(5):208-211 | 17 Choi NC et al. Cancer 1979;43:1636-1642 |
| 14 潘颖东 等. 中华放射医学与防护杂志, 1993;13(1):17-19 | 18 Aydin-F et al. Cancer 1992;69(9):2322-2326 |
| 15 Preston DL Pierce DA. PYTAB:a Program | 19 坂本澄彦 他. 原子力工業, 1990;36(5):3-4 |

微核的自动化检测

北京市肿瘤防治研究所放疗科 蔡勇综述 卫生部工业卫生实验所 白玉书审校

摘要:微核分析已成为继染色体畸变分析之后又一使用最广泛的辐射细胞遗传学方法。微核自动化检测已成为人们关注的焦点和发展趋势,目前主要试图用流式细胞术和图像分析仪来对微核进行自动化检测。

1 前言

微核实验作为一种检测遗传毒物的短期测试法,已在细胞遗传学中得到广泛应用。长期以来,微核检测一直是靠人工完成,这就给检测者增加了很大的劳动强度,而且在微核判断上受主观因素影响很大,因此人们迫切希望微核能自动化检测。如果微核自动化检测获得成功,那么比目前人工检测有如下明显优点:第一,由于大量细胞能被没有疲劳地检测,改善了计数统计;第二,提供了比人为观察更客观和更一致的微核识别标准;第三,能得到核大小、形态、结构、DNA含量等信息,对了解微核生命周期更有帮助;第四,对弱致变剂,因能检测大量细胞,增加了对其评价的准确性;第五,对大样本人群检测,既省时又省力。

2 方法

目前主要试图用流式细胞术和图像分析仪来对微核进行自动化检测,国外不少学者

都在探索把这两种技术用于哺乳动物骨髓PCE微核检测,经过这些年的不断努力,已在这两种方法上取得了初步成果。

2.1 流式细胞术

流式细胞术是根据染色体DNA含量来确定微核大小,微核含有的DNA含量应超过最小染色体,但要小于最大染色体DNA含量的两倍^[1]。由于每个样本分析5000个细胞,使这种方法极大地增加了微核实验的可信性^[2]。Hutter和Stoehr最先实验自动化检测小鼠全部骨髓的微核分析,使用DAPI(染DNA)和SR101(染蛋白质)两种荧光染料相结合来检测微核,但它不能区分PCE和NCE^[3]。Leary和Tomestsko也曾采用过类似的方法^[4]。Hayashi等用小鼠骨髓实验,用流式细胞术得到的结果表明最大的MNEs(有微核红细胞)DNA含量是G₁期核细胞DNA含量的10%,绝大部分骨髓红细胞中微核的DNA含量以前的实验结果也是在这一区域^[2]。比较流式细胞术和人工方法,两者有好的线性关系。Ludwikow等报道流式细