

· 综述与编译 ·

低水平辐射及有关因子生物效应 国际研讨会

卫生部放射生物实验室 刘树铮

摘要: 低水平辐射及有关因子生物效应国际研讨会于1993年10月12~16日在长春召开。会议收录15个国家121篇论文,有11个国家112名学者与会,12位知名专家作特邀讲演,55名代表大会报告。会议内容反映了当前低水平辐射生物效应研究的最新成果,包括流行病学调查和临床观察,细胞和亚细胞水平研究以及生化和分子机理探讨。与会学者对本领域发展现状、存在问题和未来展望进行了充分交流和热烈讨论。

1 会议概况

由中华医学会放射医学与防护专科委员会委托白求恩医科大学筹办的“低水平辐射及有关因子生物效应国际研讨会”(简称ISBELLES'93)于1993年10月12~16日在长春顺利召开。由刘树铮担任会议主席,魏履新、吴德昌担任会议副主席,鞠桂芝为秘书长。会议收录了中国、美国、英国、加拿大、日本、法国、瑞士、奥地利、意大利、俄罗斯、乌克兰、印度、伊朗、香港和台湾等15个国家和地区学者提交的论文摘要121篇。有12位知名专家应邀在会上作了专题讲演,其中美国6人,中国3人,日本2人,英国1人。国际辐射防护委员会科学秘书H.Smith和国际原子能机构生命科学部专家J.Mircheva出席了会议,并在会议上报告和参加讨论。中华医学会常务副会长曹泽毅以书面致词对会议的召开表示祝贺和支持。刘树铮在开幕词中简述了当前低水平辐射生物效应国际研究的概况和在某些问题上存在的不同观点,希望与会代表依据新的研究资料展开充分的讨论,求同存异,促进未来的研究和合作交流。大会报告55篇论文,其余论文进行书面交流。研讨会的论文摘要汇编已由ISBELLES'93学术组编印出版。会上交流了近年来低水平辐射生物效应研究的最新进展,特别是低水平辐射所致兴奋效应及其机制的新资料。交流的论文分布

于10个方面(表1)。会上讨论十分热烈,在报告和讨论的基础上由陶祖范、T.Ikushima和H.E.Kleczkowska三位代表分别就流行病学调查和临床观察、细胞水平研究和生化与分子水平研究三方面的内容进行小结。最后由吴德昌在闭幕词中对研讨会所取得的成果作了总结,概括了会议的主要内容,对会议的组织工作和学术成果给予了高度评价,特别强调指出参加会议的代表以中、青年居多,表明这一学科领域后继有人,预期着未来更快的发展。整个会议过程中讨论热烈,气氛和谐,畅所欲言,各抒己见。代表们认为是一次非常成功的国际学术交流会。

表1 会议交流的主要学术内容

学术内容	论文篇数
生化及分子机制	21
免疫反应	18
染色体畸变	16
适应性反应	14
致癌效应	13
临床观察	13
放射毒理	6
脑效应	6
一般性评论	3
其它	11
共计	121

12个专题报告的题目列于表2，其全文将由中华医学杂志英文版分期刊登(1994年第107卷,第6,7期),并连同专题小结作为会议录由美国普林斯顿科学出版社出版。由表2所列特邀专题报告的题目可见,此次国际研讨会的重点内容是低水平辐射兴奋效应与致癌的关系及兴奋效应发生的细胞和分子机制。

表2 专题报告题目(按报告人姓氏英文字母排序)

报告人	报告题目
Elkind MM	小剂量密集电离辐射慢性作用增强致瘤效应
Goldman M	低水平辐射对人群的危险分析
Hattori S (服部贞男)	日本辐射兴奋效应研究的现状和展望
Liu SZ (刘树铮)	低剂量照射后淋巴细胞内信息传递的变化
Lucas JN	白血病人血中非癌症相关染色体易位率检测
Luckey TD	癌症死亡率的辐射兴奋效应
Sagan LA	低剂量照射与危险:美国学者的看法
Smith H	辐射兴奋效应与辐射防护
Sugahara T (菅原努)	低剂量辐射致癌效应的基因外机制
Wei LX (魏履新)	中国阳江高本底辐射持续受照人群癌症危险估计
Wolff S	很低剂量预先照射诱导对电离辐射的适应
Wu DC (吴德昌)	低水平内照射生物效应研究的现状

2 会议讨论的主要问题

关于 ISBELLES' 93交流的学术内容,另有三篇报道分别介绍流行病学调查和临床观察,细胞水平的研究和生化与分子水平的研究,在本刊同一期刊登。本文仅就会上交流和讨论的焦点作简要介绍。分三个方面:一是低剂量辐射致癌效应是否存在辐射兴奋作用;二是低剂量辐射引起的防

卫适应反应;三是低水平辐射兴奋效应的分子机制。

2.1 低水平辐射致癌效应

低水平辐射致癌效应是否存在剂量阈值,是大家关心的问题。辐射流行病学调查资料,包括核工业工人、核电设施周围居民、核试验受照人群、天然放射性高本底地区居民等,均未发现低水平辐射增加癌症危险概率。例如,汇集美、英、加三国核工业工人长期受照(累积2~25cSv)共计7229576人·年的资料,癌症死亡率低于同厂非放射工种工人,由于进厂前经过同样的体检,进厂后除辐射因素外环境条件和医疗保健相同,因此认为不是由于“健康工人效应”所致。又如,根据中国核工业总公司25年调查资料,个人累积剂量当量5~57mSv,共计575411人·年,全死因和癌症因SMR(标准死亡率)均小于1,在31786名后代中未发现有害遗传效应。再如,日本根据1973~1987年3245个城镇(村)白血病发生的地理分布登记资料,未发现核电设施周围居民中白血病簇发现象或白血病死亡率增加。特别是中国阳江天然放射性高本底地区(外照射剂量为对照地区的3倍)累积1008769人·年(对照地区累积995070人·年)的资料未发现癌症总发生率增高,而在40~70岁人群(癌症高发年龄段)中癌症发生率低于对照(有统计学意义)。有些学者认为这些资料不支持低水平辐射致癌效应的无阈假说。动物实验中也有证实吸入低剂量²³⁹PuO₂所致肺癌的发生存在“实际”阈值。日本原爆幸存者的调查资料,不同分析者持不同看法。有人认为受0.1Sv以下剂量照射者相对危险均小于1,白血病发生率低于对照人群(原资料整理者认为无统计学意义),其它癌症死亡率增高,只有在剂量达0.20~0.49Sv以上时才有统计学意义。虽然无法证明存在辐射兴奋效应,但也不能否认可能存在

阈值。但另一些学者认为,人群流行病学调查还存在一些问题,如观察的群体样本不够大,难于满足统计学要求,对照组的严格匹配往往存在一定困难,达不到准确的剂量监测,估计数据常有相当的不确定度等。经过讨论,认为高质量的流行病学调查,配合细胞和分子水平的深入研究,在未来若干年内可能对此问题提供较有价值的资料。

2.2 低水平辐射引起的防卫和适应反应

低水平辐射引起染色体损伤,表现为畸变率和微核率等增高,进一步得到高本底辐射、职业照射、医疗照射和事故照射等方面资料的支持,但在低水平辐射条件下染色体畸变不出现明显的剂量效应关系。此次会议讨论较多的是低水平辐射诱导的细胞遗传学适应性反应,除了回顾已有的文献资料外,补充了一些有意义的新资料。例如,低剂量辐射的预作用可降低 HL-60 细胞 hprt 突变率;低剂量辐射与化学因子交叉诱导生殖细胞染色体畸变的适应性反应中, X 射线与丝裂霉素 C 和 H_2O_2 有交叉诱导作用,而与环磷酰胺则否,进一步说明不同化学因子作用机制的差别; X 射线诊断工作者,其月剂量当量估计值为 $17 \sim 220 \mu Sv$,外周血淋巴细胞在体外受 $1.5 Gy$ 照射后也表现出适应性反应等。共同认识是低剂量辐射全身及离体作用均可诱导不同表现形式的细胞遗传学适应性反应。同时也指出了个体差异的存在。

低剂量辐射影响防卫反应的报告包括人体和动物资料。广东天然放射性高本底地区人群外周血淋巴细胞分泌白细胞介素 2 水平增高,进一步证实该地区人群 T 细胞反应性上升。人外周血淋巴细胞体外受 $0.05 \sim 2.5 Gy$ 照射后,白细胞介素 2 形成增多,扁桃体淋巴细胞体外受 $0.1 Gy$ 照射后其 DNA 合成增强。小鼠 $75 mGy$ 全身照射后 $3 \sim 7$ 天胸腺细胞分裂相增多,而固缩(死亡)细胞百分率未见上升。 $25 \sim 100 mGy$ 全身照射可在昆明系小鼠中诱导免疫适应性反应,使继后 $1.5 Gy$ 照

射所致免疫损伤减轻。 $75 mGy$ 全身照射可引起小鼠下丘脑·垂体·肾上腺皮质轴功能下调,有利于免疫反应的增强。会上交流的许多资料向人们提出一个问题,低剂量辐射引起的防卫适应反应增强是否全是细胞对损伤的继发效应?这是值得在今后研究中深入探讨的问题。

应当指出,低剂量辐射兴奋效应的发生存在着一定的剂量窗口,其大小按观察的生物效应指标而不同。总的来看,超过一定剂量将引起抑制。例如,由于注入 ThO_2 经 $30 \sim 40$ 年后(平均年剂量 $13.6 cGy$),未成熟分化的 T 细胞增多, NK 细胞总数虽然增多,但只是 $Leu11^- Leu7^+$ 的亚组比例增高,而 $Leu11^+ Leu7^-$ 的亚组却减少,同时 $CD4^+$ 细胞减少, $CD4/CD8$ 比例下降。这些变化使作者认为长期接受照射超过一定剂量者,免疫功能趋于低下。

2.3 低水平辐射兴奋效应的生化和分子基础

低水平辐射兴奋效应在防卫和适应两方面变化的生化和分子基础十分复杂。此次研讨会上交流的资料涉及细胞内信息传递、某些基因的转录和蛋白分子的表达。 $75 mGy$ 全身照射后淋巴细胞内游离钙的动员和蛋白激酶 C 的激活增强,与细胞周期进程相关的 c-jun 和 c-fos 转录水平上调,细胞分泌白细胞介素 2 和表达白细胞介素 2 受体增多。在人胚细胞适应性反应的诱导中,培养基内 Ca^{++} 和 Mg^{++} 必须存在。低剂量辐射可促进胸腺细胞的成熟、分化,其分子基础是 TCR/CD3 表达增强,从而使胸腺向外周输送成熟 T 细胞的能力上升。与细胞信息传递过程有关的是低剂量照射促进某些功能蛋白的表达,包括 Mn-SOD(超氧化物歧化酶)和 Cu, Zn-SOD 的 mRNA 水平升高和酶蛋白合成增加,从而增强细胞的抗氧化功能。而且发现体内、外照射淋巴细胞可诱导某些蛋白分子的合成,其中有的可与受损 DNA 结

合,有的可能影响防卫、适应功能。但这些初步的实验研究均有待深入。

除辐射以外,低剂量烷化剂[MNNG(N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍),2.5nmol/L]可刺激ADP核糖聚合酶的活性,促进分支性ADP核糖聚合物合成,从而增强“组蛋白穿梭”效应,有利于DNA损伤的切除修复,因而在随后受到1000倍浓度(2.5 μ mol/L)烷化剂攻击时DNA损伤减轻。此类反应在解释交叉诱导适应性反应时应受到重视。

3 几点看法

这次低水平辐射及有关因子生物效应国际研讨会的召开是适时的,成功的。从会议期间国内外学者的交流和会后一些著名专家的来信充分反映了这一点。因公事未能参加此次研讨会的美国BELLE委员会(低剂量暴露生物效应委员会)主席、麻省大学教授E. Calabrese看到会议论文摘要汇编和12篇特邀讲演的全文后来信说,“从会议获得的信息极为重要,深信应将这些内容在更广泛范围内传播”,主动与美国普林斯敦科学出版社联系,促使其在全世界范围内出版发行。通过研

会的交流和讨论,可以得到以下几点印象:

(1)在细胞系统、整体动物实验以至人体检测中已证实低水平辐射可诱导适应性反应和增强免疫功能,并对其发生的机理进行了探讨,包括细胞事件,分子基础和整体调节三个层次都已开始积累十分有意义的资料。

(2)低水平辐射致癌是否存在剂量阈值或兴奋效应是一个有争议的问题,这个问题的研究不仅有理论意义,而且有实际价值。已有一些辐射流行病学资料向辐射致癌的无阈假说提出了疑问,但由于人群中复杂因素的影响以及在低水平辐射范围内统计学强度的不足,还需进一步的工作。

(3)辐射流行病学调查和放射生物学研究相结合是深入揭示低水平辐射兴奋效应的重要途径。在讨论中有人乐观地估计,经过周密设计的人群调查和深入细致的实验研究,有可能在未来3~5年内获得令人振奋的资料。放射生物学研究今后将着重从分子水平探讨辐射兴奋效应的发生机理,并与细胞事件和整体调节的研究相结合,以期获得对兴奋效应本质的较全面的认识。

低水平辐射及有关因子生物效应的生化与分子机制研究

白求恩医科大学

鞠桂芝

摘要:低水平辐射兴奋作用及诱导细胞遗传学适应性反应的分子机制研究,发现细胞内信息传递系统及基因表达和细胞内SOD在转录水平上的变化,是辐射兴奋作用发生的分子基础。细胞内修复蛋白及特异型ADP-核糖多聚体的诱导,促进DNA损伤修复,是细胞遗传学适应性反应发生的分子机制。

本次会议关于低剂量辐射及有关因子生物效应的生物化学及分子生物学研究报道共25篇。其中有关辐射刺激效应的分子机制及细胞遗传学适应性反应的分子机制研究占相当大的篇幅,从转录、翻译到基因水平的变

化均有报道,分述如下。

1 低剂量辐射刺激作用的分子机制

1.1 淋巴细胞内信息传递系统及基因表达的变化