

甲状腺肿瘤的几率增加。在事故前1966~1985年间,白俄罗斯14岁以下儿童中有21例甲状腺癌,50~69岁人中有896例。事故后儿童甲状腺癌例数明显增加,从1986到1990年历年分别为2,4,5,6例,1991年为57例,1992年1~9月为43例。在6年9个月中共发生甲状腺癌117例,约有66.5%的患者是生活在受核事故放射性污染较重地区,在这样短的时间内出现这样多的甲状腺癌患者是值得进一步研究的^[13]。

通过对受到放射性碘内照射的人群长期队列追踪调查后可以看出,甲状腺结节和肿瘤的发生率有增加趋势,但难以确定有统计学意义的结论。

ICRP给出的甲状腺癌死亡率的推荐值为8例/(10^4 人·Sv)^[14],甲状腺癌群体的绝对危险估计值:儿童为1.5~9.5例/(10^4 人·年·Gy),成人为1~4例/(10^4 人·年·Gy)。整个人群的平均终生危险估计值为75例/(10^4 人·Gy)^[15]。

应当指出的是儿童比成人敏感,是防护重点。另外,缺碘地区的人群也是防护重点。因缺碘地区人甲状腺合成甲状腺激素(T_4)的量减少,血清中 T_4 浓度低会刺激甲状腺垂体的反馈机制,使促甲状腺激素TSH合成与分泌增加,摄入放射性碘后,甲状腺会加重对其吸收,增加对甲状腺的危害^[16]。白俄罗斯的调查结果已证实这一现象,这在核事故医学应急中应引起重视。

参 考 文 献

- 1 UNSCEAR Report. Annex B, 1993;121
- 2 UNSCEAR Report. Annex D, 1988;55
- 3 刘国廉 谢国良. 放射性碘的生物危害及医学防护. 北京:中国环境科学出版社,1989;48
- 4 BEIR V. Health physics of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington: National Academy Press,1990;287
- 5 Conard RA et al. JAMA, 1970; 12;316-324
- 6 Hamiltor TE et al. JAMA, 1987; 258;629-636
- 7 Conard RA. Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance, (Boice JD. eds.). New York:Raven press, 1984;57
- 8 Rallison ML et al. Health Phys, 1990; 59;739-746
- 9 Kerber RA et al. JAMA, 1993; 270;2076-2082
- 10 NCRP Report. No80. 1985;50
- 11 Likhtarev IA et al. Health Phys, 1993; 64;594-599
- 12 Likhtarev IA et al. Health Phys, 1994; 66;137-146
- 13 赵瑞芹. 国外医学·放射医学核医学分册, 1994; 18(5);209-211
- 14 李德平等译. 国际放射防护委员会1990年建议书(ICRP 60号出版物). 北京:原子能出版社, 1993; 177
- 15 杜铭海译. 电离辐射的危险度. 北京:原子能出版社, 1994;31
- 16 Delange F. Iodine nutrition and risk of thyroid irradiation from nuclear accidents. In:Rubery E, Smales E. Proceedings of a joint WHO/CEC workshop July 1988. Oxford: Pergamon press, 1988;45

(收稿日期:1995-03-31)

²³⁹Pu 致癌效应的研究进展

苏州医学院放射毒理教研室(苏州,215007) 付 强 综述 朱寿彭 审校

摘 要:在²³⁹Pu诱发的生物效应中,其致癌效应引起人们的极大关注。研究表明,²³⁹Pu主要诱发骨肉瘤、肝癌和肺癌,可溶性²³⁹Pu主要诱发骨肉瘤和肝癌,而吸入难溶性²³⁹Pu时,主要诱发肺癌。

关键词:²³⁹Pu 致癌效应

^{239}Pu 属极毒类放射性核素,可诱发机体严重的辐射损伤效应,其损伤的靶器官主要是骨骼和肝脏,属亲骨性和亲网状内皮细胞系统的放射性核素。但是,当吸入 ^{239}Pu 时,肺及其淋巴结也是受到危害的器官。因此,准确估计内污染 ^{239}Pu 的致癌效应是放射毒理学和辐射防护的重要课题。

1 诱发肺癌效应

钚有16种同位素^[1],难溶性 ^{239}Pu 是辐射防护中意义最大的钚化合物,ICRP将其归为Y类化合物。核燃料生产过程中产生的微米大小的 $^{239}\text{PuO}_2$ 以气溶胶形式经呼吸道吸入和沉积于肺内,使肺受到持久的 α 粒子照射,引起放射性肺损伤(肺炎、水肿、纤维化)和肺癌。经气管进入肺内的 ^{239}Pu 早期主要沉积于大气管内,其后由于肺巨噬细胞的吞噬和载带,遂向肺内淋巴结组织聚集,晚期被肺巨噬细胞吞噬的部分 ^{239}Pu 经血流转移。大鼠实验显示, ^{239}Pu 在肺中的廓清有快、慢二个时相,半廓清期分别为 19 ± 4.5 天和 180 ± 110 天,其相应廓清份额为78%和22%^[2]。

沉积在肺部的 ^{239}Pu 主要诱发恶性肿瘤,肺癌的发病率随沉积肺部 ^{239}Pu 的剂量增加而增高。当肺平均吸收剂量为1.4Gy时,肺癌发病率为6%;剂量为8Gy时,肺癌发病率高达83%^[2]。进一步增加肺吸收剂量直至20Gy,肺癌发病率变化不大。吸收剂量大于20Gy后,肺癌发病率下降,这可能是由于大剂量辐射导致放射性肺炎和纤维化发病率增加的缘故。

^{239}Pu 诱发的肿瘤有不同的组织类型,主要是腺癌、鳞癌及乳癌,而且绝大部分为恶性肿瘤。实验显示, ^{239}Pu 对肺癌的诱导存在着大于1Gy的实际阈值^[3]。观察1877只大鼠发现,小于1Gy的吸收剂量时,肿瘤发病率仅为0.21%;大于1Gy的吸收剂量,肺癌发病率为41%。此外, ^{239}Pu 对不同组织类型的肺癌诱导也存在着最低剂量阈值,如诱发鳞癌时为1.5Gy、腺癌为1.31Gy、血管肉瘤为4.1Gy、腺鳞癌

和纤维肉瘤为9Gy^[3]。

^{239}Pu 诱发多种组织类型的肺癌多发生在肺的周边区,这与 ^{239}Pu 在肺内的定位是一致的。吸入的 ^{239}Pu 粒子主要沉积在下呼吸道,直接作用于各级细支气管粘膜上皮细胞及气管终端的肺泡细胞。Tokarskaia对131名因从事放射性工作而诱发肺癌的人群调查表明, ^{239}Pu 内污染增加肺下叶肿瘤的发病率^[4]。

肺泡Ⅰ型细胞是一种散在于肺泡壁Ⅰ型细胞之间的肺泡壁上皮细胞,其部分暴露于肺泡腔内,它的主要生物功能是合成与分泌肺泡表面活性物质以维持肺正常功能。肺泡Ⅰ型细胞分化程度低,经 α 粒子照射后发生恶性转化的概率较其它肺细胞大^[5]。Herbert利用免疫组织化学及透射电镜技术对 ^{239}Pu 诱发的大鼠肺增生性上皮病变和癌变区的观察显示,它们均起源于肺泡Ⅰ型细胞^[6],提示肺泡Ⅰ型细胞可能是 ^{239}Pu 诱发肺癌的靶细胞之一。

博莱霉素是一种抗肿瘤药物,临床上应用时常引起多病灶、散在的实质性肺纤维化和上皮增生,因而一般认为博莱霉素与放射治疗同时应用将对肺造成较大的伤害。然而博莱霉素诱发纤维化大鼠吸入 ^{239}Pu 后,虽然廓清率明显降低、肺部病变发病率增加、寿命缩短,但就肺每一单位吸收剂量而论,纤维化大鼠的肺癌发生率并不增高^[7]。

^{239}Pu 诱发肺癌是一个复杂过程, ^{239}Pu 粒子在肺中的聚集是诱发肺癌的原因之一。Sanders注意到 ^{239}Pu 内污染肺后很少诱发胸膜间皮瘤,2105只实验大鼠仅有5只出现胸膜间皮瘤,其发病率不因胸膜腔内注射30kBq的 $^{239}\text{PuO}_2$ 而增大。相反,腹腔注射 ^{239}Pu ,由于 ^{239}Pu 粒子易在间皮表面聚集,腹膜间皮瘤发生率较高^[8]。

对吸入 ^{239}Pu 后机体免疫功能的研究表明,外周血淋巴细胞对PHA(植物血凝素)和ConA(伴刀豆球蛋白)的增殖反应明显降低,但NK细胞的杀伤活性不因 ^{239}Pu 的污染及肿瘤的形成而发生变化^[9]。Davila认为,NK细胞对辐射

诱发肿瘤细胞无杀伤作用,这可能是因为NK细胞的存在,选择性地导致了NK不敏感的肿瘤生长。实验还显示新分离的辐射诱发的肿瘤细胞对自体、同种异体的NK细胞不敏感。

Gillett对 ^{239}Pu 诱发肺癌细胞表面分子变化的观察显示,诱发的肿瘤细胞表面表皮生长因子受体(EGFR)及转移生长因子 α (TGF- α)的表达增加,二者的表达呈平行关系。这种表达主要见于鳞癌、腺鳞癌及40%的乳头状腺癌。EGFR和TGF- α 的过量表达可能与 ^{239}Pu 在诱发肺组织癌变过程中肿瘤组织自分泌生长机制有关^[10,11]。Stegelmeier利用PCR(多聚酶链反应)、寡核苷酸杂交技术及核苷酸定向测序技术观察了肺癌前病变灶肿瘤部位细胞的癌基因Ki-ras的分子及基因变化,显示癌基因Ki-ras的活化是辐射诱导增生性肺损伤的初期损害,Ki-ras分子的改变是辐射诱导癌变及自发性癌变的一个重要因素^[12]。

2 诱发骨癌效应

钚为亲骨性核素,经肺吸入后晚期由血流转移的 ^{239}Pu ,以及由胃肠道、皮肤、伤口吸收的可溶性 ^{239}Pu ,大部分沉积在骨中,因此 ^{239}Pu 诱发骨癌的效应一直为人们所重视。Sontag最近观察了静脉注射单体 ^{239}Pu 在大鼠骨骼中的宏观分布及在腰椎和股骨中的微观分布^[13]。宏观上, ^{239}Pu 在骨中的分布与性别无关;微观上,在骨的硬组织、骨髓及骨表面三者之间存在着三个标准的剂量水平。股骨干处,这三者的剂量水平最低,而股骨骺端三者的剂量水平最高。就每一骨段而论,骨髓、硬组织及骨膜骨表面的剂量率依次增加。注射37kBq/kg单体 ^{239}Pu ,骨内膜骨表面的剂量率在股骨干处为130mGy/d,而在股骨骺处则达300mGy/d,相对应的月累积量为2.2Gy和7Gy。注射111kBq/kg单体 ^{239}Pu 将导致骨骺的形态发生改变。

^{239}Pu 诱发的骨癌多为骨肉瘤,此外也见软骨瘤、脂肪瘤、浆细胞骨髓瘤及成釉细胞瘤。肿瘤的发生率与骨吸收剂量有关:小于1Gy

时,二者呈线性关系;等于或大于2Gy时,骨癌发生率为100%^[14]。

Dagle报道了 $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$ 经呼吸道吸入后诱发骨癌的效应。吸入后转移到骨的 ^{239}Pu 与静脉注射的 ^{239}Pu 在骨中的分布相似,十年后骨中 ^{239}Pu 的含量占全身含量的55%,放射性骨化生是 ^{239}Pu 的主要生物效应。

^{239}Pu 内污染诱发骨癌的相对生物效应多以 ^{226}Ra 的效应相比较而推导出。就猎犬而言,以 ^{226}Ra 为1,单次单体 ^{239}Pu 污染对骨的毒性为 16 ± 5 ,因沉积在骨外组织内的 ^{239}Pu 转移造成骨多次或持续性污染的相对生物效应为 32 ± 10 。假定低剂量、低剂量率 ^{226}Ra 诱发的骨癌危险系数相当于 $17.1/10^4$ 人·Gy,由此估算单体 ^{239}Pu 诱发人骨癌的危险系数为 $274\pm 85/10^4$ 人·Gy,聚合体 ^{239}Pu 为 $550\pm 200/10^4$ 人·Gy^[15]。

3 诱发肝癌效应

肝脏也是进入血流 ^{239}Pu 的主要蓄积部位。最初经血转移至人肝脏和骨中沉积的 ^{239}Pu 各为45%,但5000g总重量的骨(不包括骨髓及结缔组织)与1800g总重量的肝相比,肝中 ^{239}Pu 的平均含量是骨的3倍^[16]。因而,进入机体造成内污染的放射性核素钚诱发肝癌也是其一个重要的生物效应。

静脉注入的 ^{239}Pu 进入肝后,最初均匀分布在肝实质区的肝细胞内,极少在肝窦的巨噬细胞和结缔组织中。一段时间后出现不均匀的重新分布,此段时间的间隔长短与 ^{239}Pu 的剂量有关。导致 ^{239}Pu 重新分布主要有三个原因:①因 α 粒子的作用造成肝细胞死亡,释放出来的 ^{239}Pu 被巨噬细胞吞噬;②带有 ^{239}Pu 的巨噬细胞向肝门区及中心区迁移;③含 ^{239}Pu 少的新生肝细胞取代含 ^{239}Pu 高的衰老细胞。中等及低剂量 ^{239}Pu 诱发肝细胞广泛的增生,形成弥漫性的增生结节,增生结节大小从几毫米至几厘米不等,增生结节的发生率与肝中 ^{239}Pu 的剂量有关。肝内 ^{239}Pu 重新分布的结果是 ^{239}Pu 大量聚集在增生病灶区^[17]。

^{239}Pu 诱发原发性肝癌是肯定的。由于肝脏代偿功能强,肝癌的潜伏期较长,静脉注射 ^{239}Pu 后实验动物大多过早地死于骨癌,从而掩盖了肝癌的发生。Taylor 用猎犬进行实验时,观察到生命时期长的低剂量组,恶性肝癌的发病率超过骨癌。 ^{239}Pu 诱发的肝癌最常见的是良性胆管腺瘤,其次是胆管癌和纤维肉瘤。虽然 ^{239}Pu 诱发肝细胞显著地增生,但肝细胞本身癌变的危险出乎意料的低,224 条实验猎犬仅观察到二例肝细胞癌^[17]。

4 其它器官效应

Sanders^[18]最近用3 390只大鼠进行实验,观察了吸入 ^{239}Pu 后脑肿瘤的发生率。结果表明,雌性对照组大鼠脑肿瘤的发生率为0.6%,实验组雌性大鼠脑肿瘤的发生率为1.1%。雄性对照组大鼠脑肿瘤发生率为3.3%,实验组大鼠脑肿瘤发生率为5.1%。雄性大鼠脑肿瘤的发生率是雌性的五倍,具有显著的统计学差异。实验组与对照组脑肿瘤的组织类型相似,多为星形细胞瘤,荷瘤大鼠的存活期实验组与对照组无明显差别。对脑组织进行的放射自显影未见有 ^{239}Pu 对脑组织的污染,但实验结果显示脑肿瘤的形成与 ^{239}Pu 的吸入有着某种尚不太清楚的联系。

参 考 文 献

1 朱寿彭等. 放射毒理学. 北京:原子能出版社,

- 1992;300
 2 Sanders CL, et al. Radiat Res, 1988; 116, 393-405
 3 Sanders CL, et al. Int J Radiat Biol, 1993; 64(4), 417-430
 4 Tokarskaia ZB et al. Med Tr Prom Ekol, 1993; (5-6); 23-25
 5 吴德昌等. 中华放射医学与防护杂志, 1989, 9(5), 305-312
 6 Herbert RA et al. Vet Pathol, 1994; 31(3); 366
 7 Lundgren DL et al. Health Phys, 1991; 60(3); 353-363
 8 Sanders CL. Health Phys, 1992; 63(6); 695-697
 9 Davila DR et al. Int J Radiat Biol, 1992; 61(1), 123-133
 10 Gillett NA et al. Vet Pathol, 1992; 29(1); 46-52
 11 Gillett NA et al. Radiat Res, 1991; 126; 289-295
 12 Stegelmeier BL et al. Mol Carcinog, 1991; 4(1); 43-51
 13 Sontag W. Int J Radiat Biol. 1991; 60(4); 677-694
 14 Lloyd RD et al. Health Phys, 1993; 64; 45-51
 15 Lloyd RD et al. Health Phys, 1994; 67; 346-353
 16 ICRP Publication 48. Annals of the ICRP, 1986; 16(2/3)
 17 Taylor GN et al. Health Phys, 1991; 61(3); 337
 18 Sanders CL et al. Int J Radiat Biol, 1992; 62(1); 97-102

(收稿日期: 1995-03-17)

读者·作者·编者

●读者来稿注意事项

来稿文字务求言简意赅,通俗易懂。(1)综述应结合我国实际情况,主要参照近5年内公开发表的国外文献撰写,有分析、有综合、深入浅出地反映所选命题的国际水平和发展趋势。一般以6千字以内为宜,所列文献不超过20条;(2)编译主要选择国外有关专业期刊的综述性文章,由于涉及版权请事先与编辑部联系。综述或编译在正文前应附200字以内的摘要和3个左右的关键词;(3)文摘要求应为近一年内国外期刊报道的本学科领域的非综述性文献,用第三人称的写法,不使用“本文”、“作者”等作为主语,摘其主要论点、方法、重要数据及结果,以600字左右为宜。