

。 综述与编译。 。

受高本底辐照人群流行病学研究的现状

卫生部工业卫生实验所(北京,100088) 陶祖范综述

摘要: 综述了受高本底辐照人群致癌和致遗传效应流行病学研究的现状。未取得与高本底辐射相关的癌症增加的证据,但观察到与高本底辐射相关的外周血淋巴细胞染色体畸变的增加及免疫功能的增强。提出辐射致癌效应似乎存在实际阈值,也不能排除真正阈值存在的可能性。流行病学研究与放射生物学研究,特别是在分子和细胞水平上的研究相结合,将更有助于了解和解释低剂量辐射生物效应的真实情况。

关键词: 高本底辐射 致癌效应 染色体畸变 免疫功能 阈值

随着核能事业的发展和辐射源的广泛应用,低剂量低剂量率电离辐射(简称辐射)的远后健康效应问题越来越引起各国政府和公众的关注。此问题在科学界也引起了长期争论,至今未能解决。争论的焦点是:根据对原爆幸存者及其它受高、中剂量照射人群观察资料按一定模型外推所得的结果能否或能在多大程度上反映低剂量照射的真实情况。争论的实质是辐射效应有无剂量阈值问题。显然,回答此问题最具说服力的是获得对受低剂量照射人群的直接观察资料。对受高天然放射性本底(简称高本底)辐射照射人群的流行病学研究是其中之一。

1 受高本底辐照人群及其特点

根据 UNSCEAR(联合国原子辐射效应科学委员会)报告书(1993),由天然放射性本底辐射所致成人的年有效剂量的典型值为 2.4mSv,这包括宇宙射线和地球环境中⁴⁰K、²³⁸U和²³²Tl系列核素的照射。有些生活在高海拔地区和地表铀、钍含量较高地区的人,受到较强的照射,使其年有效剂量可高于此典型值几倍或十几倍或更多。我们所说的受高本底辐照人群就是指长期生活在这些地区的人群。世界上著名的且有流行病学研究报告的这类地区主要有:印度克拉拉邦,巴西 Guarapari 和 Meaibe,中国阳江,伊朗 Ram-

sar 以及一些国家的高氡地区等。

与其它正在研究中的受低剂量辐照人群(如核工业受照人群等)相比较,受高本底辐照人群有以下特点:①世代受照,这为研究辐射远后健康效应,特别是遗传效应提供了更为有利的条件;②含所有年龄及性别,这使其研究的结果对公众的辐射危害评价特别有用。此外,其累积受照剂量水平与核工业工人受照水平或某些核事故受照人员的剂量水平相当,其研究结果也可有效地用于对此类受照人群的辐射危害评价。因此,对受高本底辐照人群的流行病学研究,尽管也遇到像对其它受低剂量辐照人群研究同样甚至更大的困难,但仍有不少科学家长期坚持这类研究,曾专门就此类研究召开过多次国际会议,其研究结果也引起了有关国际学术机构的特别关注^[1]。

2 致癌效应的研究

根据对中国阳江、印度克拉拉邦高本底地区和一些高氡地区人群癌症流行病学研究,未取得与高本底辐射相关的癌症增加的可靠证据,反而有高本底地区居民癌症死亡(或发生)率降低的趋势。

2.1 阳江高本底地区人群癌症死亡率研究

中国高本底辐射研究组先前发表的对阳江高本底地区和邻近对照地区各约 8万人的

动态队列累积观察各约百万人年(1970~1986年)的癌症死亡研究资料分析结果,未发现剂量约三倍于对照的该高本底辐射(年有效剂量 6.4mSv)引起居民癌症死亡率增加,反而有降低的趋势^[2]。

最近,他们又发表了对该高本底和对照地区 106 517人的定群队列(1987年 1月 1日为定群起点)1987~1990年的观察资料。期间共累积观察了 421 640人年,癌症死亡 231例。他们按以村为单位的年平均外照射剂量水平将高本底地区观察人群分为高、中、低三个剂量组(年平均剂量分别为 246.07、210.19、183.3K 10^{-5} Gy \cdot a $^{-1}$),分析各组癌症死亡与对照组(67.92K 10^{-5} Gy \cdot a $^{-1}$)比较的相对危险(RR)。结果高本底地区各剂量组经性别、年龄组调整的 RR,对全部恶性肿瘤和全部实体癌,除低剂量组外,RR均 < 1;就部位别肿瘤而论,所分析的肺癌、肝癌、胃癌、鼻咽癌和白血病中,除鼻咽癌各组和白血病高剂量组外,其它各组 RR均 < 1。但各 RR的 90%置信区间较宽,绝大多数无统计显著性。对这一新的观察资料的分析,重复了先前截至 1986年的研究结果,即未发现与高本底辐射相关的癌症死亡率增加,反而有降低的趋势。将现阶段研究资料与 1979~1986年资料合并(1979~1990,共 949 018人年)分析,也得到了类似的结果^[3]。

2.2 克拉拉邦高本底地区人群癌症发生率调查

对克拉拉邦高本底地区人群癌症流行病学研究始于 1990年(NBRR计划,天然本底辐射登记计划)。这一年的 1月 1日起,Trivandrum地区癌症中心在印度政府原子能部的支持下,在克拉拉邦的 Karunagappally建立了肿瘤登记体系,收集癌症发病资料。该地区约 200km²,有大约 40万人,其中约 10万人居住在高本底地区。其外照射所致年有效剂量为 0.70~110.9mSv。根据已发表的 1990~1993年资料的分析结果,未发现

居住在高本底地区与居住在正常本底地区间居民癌症发生率有显著性差异^[4]。就整个 Karunagappally而言,其全部恶性肿瘤发生率(每 10万人年)为:男 117.8,女 86.7,约比孟买的发生率低 10%^[5]。

2.3 室内氡与肺癌关系的研究

高浓度氡及其子体可引起肺癌已被对铀矿等职业性受照人群的研究证实,UNSCEAR估算其绝对危险(EAR)终生值为(200~450) $\times 10^{-6}$ WLM $^{-1}$ ^[6]。

UNSCEAR报告书(1994)曾汇总了 70年代以来美国、瑞典、加拿大、中国等国的关于室内氡与肺癌关系的 34个研究报告,氡照射与肺癌死亡或发生率关系分析结果,34个报告中,两者呈正相关的 17个,其中 14个有统计显著性,两者无相关者 11个,反相关者 6个。但由于照射水平测量方面的问题,或/和样本含量小,或/和混杂因素的影响,使结果难以解释。UNSCEAR认为,地理相关性研究未能提供关于室内氡与肺癌关系的有用资料,病例对照研究和队列研究也不能得出肯定的结论^[6]。

最近,Michael等^[7]和 Auvinen等^[8]又分别发表了他们在美国密苏里州和芬兰进行的队列内病例对照研究的结果。前一研究对象为非吸烟妇女,病例和对照分别为 538和 1 183例。后一研究病例和对照分别为 1 973和 2 885例。氡照射均用 α 径迹法测量,也同时收集了相关因素的资料。而这两个研究的分析结果也都未显示氡照射与肺癌的相关关系。

3 致遗传效应研究

根据对阳江和克拉拉邦高本底地区居民先天性畸形和遗传性疾病的检查,未发现辐射相关的此类疾病患病率的增加^[2,9]。

3.1 巴西、印度和伊朗高本底地区居民染色体畸变研究

早在 60年代就开始对巴西和印度高本

底地区居民外周血淋巴细胞染色体畸变的研究。曾有巴西 Guarapary 高本底地区居民染色体畸变率显著高于对照的报道 (Barcinki, 1975)。对印度克拉邦高本底地区成人染色体畸变的研究,早期报道有显著性增加,但主要是缺失和无着丝点断片,双着丝点和环的频率反而降低 (Verma 等, 1975)。而根据孟买原子研究中心 (BARC) 新近的资料,似看到双着丝点和环的增加,但尚不能得出肯定结论^[9]。同时, BARC 对该高本底地区 6 283 和对照地区 3 444 名新生儿外周血淋巴细胞染色体畸变分析结果,未发现两地有显著性差异^[9]。这与早期的报道 (George 等, 1976) 相一致。

新近, Fazeli 等^[10]和 Rai 等^[11]先后报道了对年平均有效剂量达 20.4mSv 的伊朗 Ramsar 高本底地区居民细胞遗传学研究结果。两个报告均表明,高本底地区居民外周血淋巴细胞染色体畸变率显著高于对照,但姐妹染色体畸变率两地无显著性差异。前一报告染色体总畸变率(每 100 细胞)为 2.8 ± 0.16 ($n=54$), 对照为 1.30 ± 0.27 ($n=13$), $P < 0.05$ 。后一报告相应数字为 5.75 ($n=33$), 对照为 1.53 ($n=30$), $P < 0.05$ 。

3.2 阳江高本底地区居民染色体畸变研究

对中国阳江高本底地区居民细胞遗传学研究始于 70 年代,其前后报告都显示高本底地区居民外周血淋巴细胞染色体畸变率高于对照。据早先对青年学生 (15~16 岁,高本底地区 122 人,对照 99 人) 和老年妇女 (50~65 岁,高本底地区 85 人,对照 76 人) 的分析结果表明,不管是稳定性畸变(易位+倒位)还是非稳定性畸变(双着丝点+环)都是高本底地区高于对照^[2]。新近的一个对该高本底地区不同年龄组共 38 人 41 810 细胞和对照地区 37 人 39 320 细胞的研究,重复了以前的结果,高本底地区居民外周血淋巴细胞染色体畸变率(每 1 000 细胞)显著高于对照,总畸变率为 4.69,对照为 3.15, $P < 0.001$,带

断片的双着丝点和环为 0.77,对照为 0.28, $P < 0.01$ ^[12]。新近的另一个对该高本底地区 6 户三代 15 人(祖父母辈 6 人,父母辈 3 人,儿女辈 6 人)和对照地区 4 户 13 人(相应辈份人数为 5, 4, 4)外周血淋巴细胞染色体非稳定性畸变的研究表明,高本底地区居民的该畸变率(每 1 000 细胞)随年龄增长而增加 ($Y = 0.65 + 0.046X$, $r = 0.88$), 但对照地区未见到此年龄依赖关系。因此认为,高本底地区居民中所看到的畸变率随年龄增长而增加,主要是由于高本底辐射的贡献。进一步分析本底辐射所致个人累积外照射剂量 (24~240mGy) 与畸变率的关系,发现两者呈正相关。线性回归分析结果,对全部双着丝点+环为 $Y = 0.74 + 0.015D$, $r = 0.86$ ^[13]。

4 免疫功能的研究

70 年代末开始的对阳江高本底地区居民免疫功能的研究结果,发现外周血淋巴细胞形态转化率显著高于对照,特别是青年组,这提示其 T 淋巴细胞反应性增高;同时发现其外周血 B 淋巴细胞计数增加,这提示可能存在对免疫系统的刺激作用。另外还发现外周血淋巴细胞程序外 DNA 合成 (UDS) 的增高。这些都表明高本底地区居民免疫功能的增强^[14]。

新近的一项研究表明,该高本底地区居民外周血淋巴细胞在 PHA (植物凝集素) 和 TPA (佛波酯) 刺激下,白细胞介素 2 分泌细胞频数 (%) 显著高于对照,为 20.20 ± 1.61 ($n=25$), 对照为 16.63 ± 2.76 ($n=28$), $P < 0.01$ 。这提示高本底地区居民 Th 细胞功能增强。而 Th 细胞功能增强是机体细胞和体液免疫功能增强的细胞学基础^[15]。

5 对辐射效应阈值问题的讨论

已经肯定辐射的确定性效应存在剂量阈值,但辐射的随机性效应有无阈值一直存在争议。从安全观点考虑,辐射防护界采用了无

阈的假说 就致癌而言,按照这个假说,任何附加微小剂量的照射都会引起癌症的增加。而根据前述阳江、克拉拉邦高本底地区和许多高氡地区的调查,未取得高本底辐射引起癌症增加的证据,反而有高本底地区癌症死亡(或发生)率降低的趋势。遗传效应的研究也未发现辐射相关的先天性畸形和遗传性疾病的增加。实际观察的结果,并不支持无阈的假说,看来至少是辐射致癌可能存在实际的阈值。中国高本底辐射研究组早在 1982年就根据当时的调查资料提出这种看法,并用微剂量学理论解释其调查结果。根据微剂量学双重辐射作用理论认为,在像高本底辐射这样的低剂量低剂量率照射条件下,本来对细胞核所能形成的一次事件就较少,又由于可能存在事件大小(一次事件比能)有效作用阈值和亚损伤的修复作用,使辐射生物效应大大减少。因此,就实际上可以做到的流行病学调查规模而言,即使有低剂量增量引起的随机性效应增加,似乎也是不可能觉察到^[16]。

同时,还不能排除真正阈值存在的可能性。虽然对受高本底辐照人群细胞遗传学研究发现,其外周血淋巴细胞染色体畸变率有辐射相关的显著性增加,按照现行辐射致癌模型,这似乎应使该人群癌症有相应增加^[17]。但另一方面的的事实是,观察到同样人群中免疫功能增强。广义地说这也是机体适应性反应增强,这种机体的免疫适应防御功能增强可能增加对癌症发展的抑制作用。中国高本底辐射研究组早在 1985年就根据在同一群体内观察到的这两种生物学效应,提出了“利害竞争”的假说。他们认为,染色体畸变的增加和免疫适应防御功能的增强是同时存在于机体的性质相反的两种生物学效应,如果说前者是有害的,则后者是有利的。这两种效应可能存在着竞争,未发现高本底地区癌症死亡率的增加,可能就是在这一竞争中后者胜过前者的结果。因此,不能排除在某些低剂量照射条件下,使机体免疫适应防御

功能总是占优势,抑制住癌的发展而存在真正的阈值的可能性。这一假说似乎与当前关于辐射致癌多阶段多突变理论相一致,也得到了新的流行病学研究结果和许多实验研究的支持^[14, 16, 17]。

就受高本底辐照人群的流行病学研究而言,尽管不可能指望取得能进行精确的危害概率估计的资料,但如果能在方法学上不断改进,逐个克服前述困难,从扩大样本含量,获得尽量符合实际的个人剂量数据,细心计及混杂因素的影响等方面,认真设计和实施,会取得更为可信的结果^[18]。这些研究的结果,包括阴性的结果,可以用来验证由高、中剂量受照人群观察资料外推的低剂量危害概率的估计值,有些还有可能用来进行粗略的危害概率估计。这种估计所提供的上限值对放射防护的实践是非常有用的。如果流行病学研究与放射生物学研究,特别是在分子水平和细胞水平上的研究相结合,将更有助于了解和解释低剂量辐射生物效应的真实情况。对受高本底辐射人群的深入研究,应为解决受低剂量辐照人群健康评价的实际问题和辐射效应阈值的理论问题继续作出贡献。

参 考 文 献

- 1 Bennett BG. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLNR, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 419
- 2 Wei LX et al. High levers of natural radiation, Proceedings of ICAHLNR, Ramsar, 1990. IAEA, Vienna, 1993: 523
- 3 Tao ZF et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of ICHLNR, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 249
- 4 Krishnan MN et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLNR, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 271
- 5 Gangadharan P et al. Abstracts of 4th ICHLNR, Beijing, Oct 21-25, 1996: 49
- 6 UNSCEAR. 1994 Report, New York; 1994: 74

- 7 Michael CR et al. J Nat Cancer Inst, 1994; 86 (24): 1829
- 8 Auvinen A et al. J Nat Cancer Inst, 1996; 88 (14): 966
- 9 Kesavan PC. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 111
- 10 Fazeli TZ et al. High levers of natural radiation, Proceedings of ICAHLN R, Ramsar, 1990. IAEA, Vienna, 1993: 459
- 11 Raie RM et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 325
- 12 Chen DQ et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 317
- 13 Jang T et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 301
- 14 Liu SZ. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 341
- 15 Zou JM et al. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 359
- 16 Wei LX. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 1
- 17 Sugahara T. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 331
- 18 Kato H. High levers of natural radiation 1996-radiation dose and health effects, Proceedings of 4th ICHLN R, Beijing, 1996. Elsevier Amsterdam, 1997: 215

(收稿日期: 1997-06-24)

癌的遗传易感性与辐射致癌

中国医学科学院
放射医学研究所(300192) 贾卫华综述 王继先审校
中国协和医科大学

摘要: 综述了家族性癌基因的种类及其作用机制,并对其与辐射致癌的关系进行了探讨,进而通过流行病学研究资料所获得的证据,认为在人群中存在对特定肿瘤易感的遗传学亚群,该亚群可能对辐射致癌(指上述特定肿瘤)高敏感。

关键词: 电离辐射 遗传易感性 癌易感基因 辐射致癌

遗传因素是影响个体辐射致癌敏感性的重要因素,个体的肿瘤遗传易感性不同,其辐射致癌危险也会有所差异。正是人群中的这种差异,使传统危险估计的不确定性较大,赖以制订的防护标准对辐射致癌敏感的高危险亚群未必得到可靠的保护。因此,认识并对此做更深入的研究无疑是一重要的课题。

1 家族性癌基因及癌的易感机制

1.1 家族性癌基因的种类^[1]

家族性癌基因也称癌易感基因,它存在于人的基因组中,由于该基因的种系突变,使个体易于患癌。家族性癌基因不仅与一些家族性肿瘤综合征有关,有些也与一般肿瘤有关。目前,至少有这样的 22 种基因被克隆:包括 10 种肿瘤抑制基因,分别为 RB1 WT1 Tp53 APG NF1 NF2 VHL BRCA1 BRCA2 CDKN2; 11 种 DNA 修复基因,分别为 XPAG XPBC/ERCC3 XPCG XPDC/ERCC2 ERCC4 XPGC/ERCC5 hMSH2