

的带有病例对照研究中常见的偏倚,主要的偏倚已经讨论了,在其中选择性偏倚、信息偏倚、错误分类偏倚和混杂偏倚最为常见。如果借用队列内的病例对照研究方法来探讨各个因素的均衡性及不均衡因素对结果可能产生的影响时,对克服这些常见的偏倚是非常有利的。

可比性研究是群体间的因素比较,并非是个例的研究,它的最终目的通过探讨实验组和对照组中各种因素(除分组因素外)的均衡性,用以推断总体中各个因素是否符合“齐同对比”的基本原则。在进行研究中借用了病例对照的研究方法和模型,用以说明因素的均衡性和不均衡因素可能产生的影响。虽然可比性研究从研究方法、模型上和病例对照一致,但其对结果的解释和病例对照不同,可比性研究终究不是由果寻因的研究方法。如果要寻找病因只有通过病例对照研究才可解

决。

随着可比性研究的广泛应用,将会有更多的新概念、新方法、新模型产生,使此项研究更深入彻底。

参 考 文 献

- 1 Gilbert ES et al. Health Phys, 1993; 64: 577
 - 2 Wing S et al. J Am Med Assoc, 1991; 265 (11): 1397
 - 3 Gilbert ES. Health Phys, 1992; 62: 260
 - 4 Li H et al. Chinese J Epidemiol, 1997; 17(3): 175-179
 - 5 Last Jm. A Dictionary of epidemiology. 1st ed. New York Oxford University Press, 1983: 105
 - 6 Greenland S. Stat Med, 1988; 7: 745-757
 - 7 Armstrong BG. Am J Epid, 1990; 132: 1176-1184
 - 8 Lee AH. Biometrics, 1988; 44: 71-77
 - 9 Chew CH et al. Biometrics, 1991; 47: 841-850
- (收稿日期: 1997-06-24)

切尔诺贝利核事故受照人群的甲状腺效应

北京医科大学第三医院(北京, 100083) 刘长安综述 贾廷珍审核

摘 要: 综述了切尔诺贝利核事故中受到高辐射地区儿童甲状腺癌发生的现状。分析了发病的时间和地理分布, 确认了甲状腺癌增多与核事故辐射照射之间的联系。预测了事故中受到高水平辐射照射儿童可能的甲状腺未来效应。

关键词: 辐射照射 甲状腺癌 切尔诺贝利核事故

1986年 4月 26日切尔诺贝利核事故发生 4年后, 人们注意到白俄罗斯及乌克兰儿童甲状腺癌发病率上升, 报道病例数已超过 500, 发病率的上升还在继续。外照射可引起甲状腺癌, 但放射性碘广泛用于治疗甲状腺毒症多年未见甲状腺癌增加^[1], 因颈部其他疾病接受 X线治疗者中, 甲状腺癌发病率很低, 常发生在受照后 10年或更长的时间。可见, 作为切尔诺贝利核事故后果, 所报告的受照地区儿童甲状腺癌数量之多是惊人的^[2,3], 接受照射至发病率开始上升的时间也是相当

短的(4年)。国外已进行了大量的研究, 以探讨甲状腺癌的增加与切尔诺贝利核事故辐射照射之间的因果关系以及可能的未来效应。本文对以上问题作一概述。

1 对居民甲状腺的辐射照射

切尔诺贝利核事故是仅有的一次大量人群受到高剂量辐射照射的核事故。受损核反应堆释放出大量放射性物质,¹³¹I为其主要成份, 估计其活度为 1.8×10^{18} Bq。此外, 还释放出大量放射性碲(¹³²Te), 其活度为 $1.2 \times$

10^8 Bq,是最初估计值的数倍 ^{132}T 在数日内衰变为短半衰期的 ^{132}I 碘经不同途径进入体内浓集于甲状腺,为合成 T_3 T_4 的必要成份。同样,放射性碘可经不同途径进入体内,浓集于甲状腺组织,构成甲状腺的照射源,导致甲状腺机能减退或发生甲状腺癌

在一个污染地区的不同居民点估测 ^{131}I 所致甲状腺吸收剂量,儿童为 790~2 400mGy; 成人为 190~3 70mGy 最近 OECD 原子能机构报告白俄罗斯 GomeI 地区 0~7 岁儿童甲状腺平均剂量为 1Gy,其中 9% 以上儿童达 10~40Gy 在乌克兰一个接近核工厂的居民点,儿童平均剂量为 3 300mGy,成人为 500mGy 距切尔诺贝利较远的 Kiev 市,甲状腺平均剂量儿童为 104mGy,成人为 41mGy^[4]。俄罗斯 Bragin 地区疏散与未疏散村落中 0~7 岁儿童的甲状腺剂量分别为 2 100mGy 1 500mGy,剂量范围自 0~4 000mGy 上述数据为人群平均值,个体差异很大。

2 甲状腺癌发病率

白俄罗斯(人口 1 千万,儿童 230 万)甲状腺癌治疗集中在明斯克甲状腺疾病治疗中心。接受手术的 15 岁以下儿童病例报告,在事故后头 4 年每年约 10 人,1990 年增至 29 人,1993 年达 79 人,1994 年 82 人,1995 年 91 人,男女性别比 1: 1.7,平均年龄 10 岁,56% 诊断时年龄小于 6 岁。手术时约半数患者有周围组织直接浸润,2/3 发生淋巴结转移,其中仅 4 例为 1986 年以后出生者。

在拥有 6 千万人口(15 岁以下儿童 1 千 8 百万)的乌克兰,北部甲状腺癌患者集中在基辅内分泌研究所治疗,该所拥有全国甲状腺癌病例登记。15 岁以下儿童接受手术治疗在事故后头 4 年每年 8~11 例,1990 年增至 26 人,1993 年 43 人,1994 年 39 人,男女性别比为 1: 1.5,平均年龄 10.3 岁,其中 60% 病例手术时有软组织浸润,60% 有淋巴结转

移,确诊的 114 例中只有 1 例为 1986 年以后出生

在俄罗斯的 Kaluga. Tula Bryansk 儿童受辐射照射水平很高,后者受影响最大。儿童甲状腺癌治疗不如上述两个国家集中,在 1986~1989 年期间,只报道了 3 例甲状腺癌,而 1990~1994 年间报道了 23 例。

儿童甲状腺癌主要有乳头状型、滤泡型及髓质癌,乳头状癌通常最为普遍。1990~1994 年白俄罗斯病理研究所诊断的 298 例中,乳头癌占 98%,滤泡癌 1.3%,髓质癌 0.3%。英格兰、威尔士对儿童甲状腺癌的研究发现乳头状癌可再分为三个亚型:实性滤泡型,经典型和弥漫硬化型,亚型之间有某些重叠,前两者在年龄较小儿童中相对普遍,年龄较大儿童中多见经典型。在白俄罗斯,实性滤泡型占 72%,经典型 14%,弥漫硬化型 8%,其它 6%。乌克兰基辅内分泌研究所诊断的 122 例(1990~1994 年)15 岁以下的儿童甲状腺癌中 114 例与剑桥协作研究,诊断一致率为 94%,其中乳头状癌 94%,髓质癌 2%,滤泡癌 4%。乳头状癌可再分为实性滤泡型(76%),经典型(7%),弥漫硬化型(9%)及其他(7%)。

以上结果证明,同类型的儿童甲状腺癌可见于受照射及非受照地区人群,除乳头状癌以外的其他类型在受照地区病例中比例很小,乳头状癌中,实性滤泡型在受照地区远比未受照地区普遍

3 甲状腺癌的免疫细胞化学和分子生物学研究

对上述三个国家绝大多数儿童甲状腺癌病例进行了免疫细胞化学研究,包括各种标志物的研究以确定所有肿瘤的细胞类型,用原位杂交法确定特异性 mRNA,并与英格兰、威尔士相比较,未发现在不同国家肿瘤的特异性变化。

ras 癌基因中有 1 个发生突变在人类肿

瘤中普遍存在,并已在成人甲状腺癌中被描述。采用 PCR(聚合链酶反应)及以福尔马林固定的组织直接测序的方法研究了三种 ras 基因。经重组而激活的 ret 癌基因可见于部分乳头状甲状腺癌,其它类型中则未发现。

TSH(促甲状腺素)受体是一种广泛介入人类肿瘤的抑癌基因,虽然未参与甲状腺癌发生的早期,有学者试图揭示 p53 变异可能在放射性诱发肿瘤中的作用。

结果表明,相关的癌基因类型和发现的肿瘤类型之间联系密切,因此在切尔诺贝利周围地区儿童甲状腺癌发病率的增加实际上是特定类型甲状腺癌的增加。在许多病例中乳头状癌与一种特殊癌基因 ret 的重排有关。对白俄罗斯一小范围儿童甲状腺癌患者中进行的三项研究,发现 ret 基因重排有不同类型^[5,7]。一项大规模的研究未发现任何特殊类型的重排。其它已知与甲状腺癌发生相关的癌基因(包括 3 个 ras 基因、TSH 和 p53)活化则未见增加。

4 甲状腺癌发病率与辐射照射的相关性

事故后对儿童的直接剂量测量不多,个体的相关性很大程度上依赖于剂量重建。人们用离切尔诺贝利的远近作为乌克兰居民辐射照射的粗略估计^[8]。

白俄罗斯 Gomel 地区靠近切尔诺贝利,辐射水平最高。1990~1994 年该地区儿童 (3.7×10^5) 共有 172 名患甲状腺癌,其余地区儿童 (1.96×10^6) 143 例发病。1990~1994 年 Gomel 儿童甲状腺癌发病率为 $92 \cdot 10^{-6} \cdot a^{-1}$, 该国其它地区为 $146 \cdot 10^{-6} \cdot a^{-1}$ 。

乌克兰北部辐射水平明显超过该国其他地区。6 个受“污染”地区(儿童 2×10^6) 1990~1994 年共发生儿童甲状腺癌 112 人,年组发病率为 $10.6 \cdot 10^{-6}$, 其它地区儿童人口 8.8×10^6 共发病 65 人,年组发病率为 $1.5 \cdot 10^{-6}$ 。

白俄罗斯、乌克兰在事故前及英格兰、威

尔士 30 年间发病率^[9]均为 $0.5 \cdot 10^{-6} \cdot a^{-1}$ 。由此可见:切尔诺贝利周围地区儿童甲状腺癌发病率上升很高,很可能与核事故后辐射照射有关。

5 甲状腺癌发生与年龄的关系

英格兰、威尔士 154 名接受手术的儿童甲状腺癌年龄分布在 6~14 岁之间平缓增加^[9]。而 1990~1994 年白俄罗斯、乌克兰接受手术的儿童甲状腺癌年龄分布高峰在 8~9 岁,随后发病率下降。1993~1994 年白俄罗斯接受手术儿童的高峰年龄比 1990~1991 年大。

按受照年龄将白俄罗斯的病例分成数个队列。在每一队列中,病例数随手术年龄的增大而增加;就病例的总体而言,随年龄的增长先增加后减少。按手术时年龄将每一队列划分的病例数与在英格兰、威尔士 30 年间所发现的 154 例儿童甲状腺癌研究基础上得出的期望值作比较,观察值与期望值之比在事故发生时年龄最小的儿童中最大,并随受照年龄的增大而迅速下降。

年龄很小儿童的甲状腺对辐射有较高的敏感性与其对 X 线诱发甲状腺癌的敏感性是一致的。随年龄增加对辐射敏感性下降与^[11]治疗成人甲状腺毒症却未发现致癌作用的观察是一致的。

切尔诺贝利事故以来,成人甲状腺癌发病率有所上升,但上升幅度远低于儿童。

6 肿瘤以外的甲状腺效应

高水平的内外照射后均可发生甲状腺功能低下。辐射还与放射性碘治疗 Graves 病时一过性自身抗体增加有关^[10]。可能的机制包括组织损伤后抗原释放增加,甲状腺内抑制 T 细胞选择性的放射敏感性。Sasakawa 基金会的研究在进行超声检查的同时检测了甲状腺球蛋白、微粒体抗体、TSH 和甲状腺激素 T₄ 水平,该研究报告显示:甲状腺肿的发病

率在 Kiev 最高,而在 Gomel 和 Mogilev 最低。甲状腺结节可发生在营养性碘缺乏地区,但辐射照射后也可发生。甲状腺结节的发生率在各地差异很大, Gomel 地区为 188×10^{-4} ,比 Bryansk 地区高 3 倍。自身免疫严重碘缺乏及高剂量辐射照射均可引起甲状腺机能低下,在 Gomel 地区普遍高发 (34.6×10^{-4}),其他地区从 $4.7 \times 10^{-4} \sim 16.8 \times 10^{-4}$ 不等。而甲状腺亢进的发病率则比较一致,不同地区波动在 $4.5 \times 10^{-4} \sim 9.4 \times 10^{-4}$ 。研究中发现 Gomel 地区居民甲状腺体积较其他地区为小,不支持碘缺乏是导致该地区结节性甲状腺肿增加的主要病因。Gomel 地区甲状腺结节形成和甲状腺机能低下均高发,与该地区高辐射照射水平有关,提示辐射与 Gomel 地区甲状腺结节形成和甲状腺机能低下的高发相关。

7 可能的未来效应

由外照射诱发甲状腺癌的研究结果显示:危险度呈倍增性而不是相加性。白俄罗斯的观察值与基于英格兰、威尔士发病率的期望值比较,受照年龄为 0~1 岁儿童敏感性最高,敏感性随受照年龄增长而迅速下降。敏感性增高可用突变后生成对甲状腺发生影响的病理学角度予以解释,从实践的角度来说,通过 4 岁以下儿童对外照射致癌作用的敏感性较 4 岁以上儿童高出 5 倍^[11],而且 ^{131}I 对甲状腺造成的照射剂量也高于较大儿童 5 倍的事实加以解释。多项研究观察到年龄越小,儿童对放射性致癌作用的敏感性越高。例如对日本原子弹爆炸造成辐射照射引起的甲状腺癌的研究发现:5 岁以下受照儿童与 10~19 岁相比,相对危险度高出 3 倍^[12]。观察结果解释了在乌克兰和白俄罗斯儿童甲状腺癌患者令人惊讶的年龄分布,由较大儿童有较低危险度和较小年龄有相对较高危险度的研究成果,给出一个钟形曲线,峰值年龄向后移动,预计 2001 年到达 15 岁。

尚不能预测相对危险度是否将保持在目前水平。儿童携带基因缺陷对肿瘤形成的易感性在早期表现更为突出,在晚期则下降,因而相对危险度会被高估。滤泡癌潜伏期可能更长,其相对危险度易被低估。外照射的相对危险度一直增长到照射 20 年后,随之增长率下降,但增长的危险度仍可出现在 40 年以后。有效的放射性碘照射扩展到核电站周围 100 公里。在 Gomel Brest Mogilev Bryansk 及受影响的乌克兰地区,有 3.5×10^6 儿童受照射。甲状腺剂量地区性差异较大,从 100mGy 到超过 10Gy 不等。但照射不仅仅限于以上地区。在距核电站 400 公里的明斯克儿童受照平均剂量为 60mGy,已注意到在儿童期受 90mGy 外照射的人群中甲状腺癌发病率上升^[13]。约 1×10^6 儿童甲状腺受照剂量为 500mGy 整个生命过程中患甲状腺癌的危险度按 0.8% /Sv 计算,推测这些儿童在生命过程中还会发生甲状腺癌 4 000 例。分别用切尔诺贝利事故前及美国的发病率为期望值,事故后 10 年在 Gomel 地区 0~14 岁儿童预期增加的甲状腺癌数分别为 5 例、17 例。实际上该地区截止 1994 年底这段时间小于 14 岁儿童发病已近 200 例。相当多的病例发生在 1995~1996 年,而且受照儿童群组中又有很多到 14 岁以上发生甲状腺癌。观察到的发病率的增加达预计值的 10~50 倍。如果以相对危险度模型估计未来危险性,受照儿童甲状腺癌的发病率将是英国的 200 倍。在英国一个 3.33×10^6 的人群中成人的甲状腺癌预期值为 5 例,如果目前的比率持续下去,儿童受照群组到成年时每年会有 1 000 人发生甲状腺癌。如果用相加危险度模型, Gomel 目前每年增加的病例数为 50,这一状况还会持续。事实上会有较多的不确定性,对未来甲状腺癌发生预期值的精确估计是困难的,但考虑到甲状腺发病率会有很大增长的可能性,进一步的筛查和相应的卫生保健计划是十分必要的。

参 考 文 献

- 1 Holm LE et al. N Engl J Med, 1980; 303: 188-191
- 2 Kazakov V S et al. Nature, 1992; 359: 21
- 3 Barverstock K et al. Nature, 1992; 359: 21-22
- 4 Likhtarev IA et al. Environ Biophys, 1994; 33: 149-66
- 5 Ito T et al. Lancet, 1994; 344: 259
- 6 Fugazzola L et al. Cancer Res, 1995; 55: 5617-5620
- 7 Klugbauer S et al. Oncogene, 1995; 11: 2459-2467
- 8 Likhtarev et al. Nature, 1995; 375: 365
- 9 Harach HR et al. B J Cancer, 1995; 72: 777-783
- 10 De Groot L J. Endocrinol Metab Clin North Am, 1993; 22(3): 607-615
- 11 Ron E et al. Radiation Res, 1995; 141: 259-277
- 12 Nagataki S et al. J Amer Med Assoc, 1994; 272(5): 364-370
- 13 Ron E et al. Radiat Res, 1989; 120: 516-531

(收稿日期: 1997-06-30)

电离辐射对肝脏的损伤

第三军医大学新桥医院全军肿瘤中心(重庆, 630037) 傅尚志综述 张楚毅 张景源审校

摘 要: 电离辐射可引起肝功能及肝酶学的一系列变化, 从而引起肝脏物质代谢的改变, 并产生放射性肝炎甚至肝纤维化, 损伤程度存在着量效关系, 其发生机制有许多观点, 目前尚未完全阐明, 缺乏有效的途径阻断纤维化发生, 亦无有效的药物进行治疗。

关键词: 电离辐射 肝损伤

尽管很早就有人指出可能存在有肝脏的辐射损伤, 但在本世纪六十年代中期以前人们却一直认为肝脏是抗辐射的器官。肝脏的辐射损伤可见于恶性肿瘤的放疗, 平时核事故及战时核辐射和骨髓移植射线预处理。六十年代以来由于临床放射肿瘤学的进展, 许多学者关注肝脏的辐射损伤。自从 1965 年 Ingold 等首次报道 40 例肝脏照射的临床病例, 研究结果彻底改变了人们认为肝脏是抗辐射器官的看法, 现人们普遍认为, 肝脏是放射较敏感的器官之一, 其放射敏感性仅次于骨髓、淋巴组织、小肠、性腺、胚胎和肾, 作者就电离辐射引起肝脏损伤造成的病理形态改变、发生机制、肝功及肝酶学、物质代谢的改变、肝微循环的影响、影像学表现等方面进行综述

1 电离辐射引起肝脏损伤的病理形态及机制

电离辐射对肝脏的损伤病理研究人们从

两个方面入手, 一是临床放射性肝炎尸检标本的病理观察, 二是从实验动物由短期的动态观察到长期的动态观察, 并探索放射性纤维化的发病机制。

1.1 临床剖检研究

早在 1973 年 Lewin 等指出在照射后 2 ~ 3 个月, 肝窦及中央静脉充血、扩张, 肝细胞进行性萎缩, 在许多小静脉及中央静脉腔内可见有胶原纤维附着于内膜, 逐渐变密、互相连接、管腔狭窄, 6 个月以后, 中央静脉与汇管区间隔缩短, 中央静脉缩小, 并被胶原纤维取代。而在 1980 年 Fajardo 等认为, 射线对肝脏的特征性损伤是肝静脉闭塞症 (VOD)。Janjan 等^[1]对 3 例多病灶复发性肝细胞癌病人进行超分割照射 150Gy / F, 2 次 / 日, 对 2 例病人进行全肝及肝门区放疗 30Gy, 而后再用 1.8Gy / F 给予肝门区放疗至 D_r 45Gy, 所有病人尸检时均有巨大肿瘤, 有 2 例病人在完成超分割后 1~ 2 个月有 VOD 改变, 另 1 例则无 VOD 改变。