

版社出版(1998年)。

4 参考人研究的发展趋势

(1)参考人参数是应辐射防护标准的制定和辐射防护实践中内、外照射剂量估算的需要而提出,起初只是用于放射性职业工作人员,随着核能和辐射源在国民经济各部门广泛应用和放射性不断污染环境,辐射防护对象扩展到广大公众,这就需要建立辐射防护重要年龄组的男、女系列参考人。

(2)参考人参数内容和重点随着辐射防护和关于辐射人体影响认识的深化而发展。例如:ICRP第60号出版物对组织权重因子的数值和“其余”器官、组织的界定等均有变动。ICRP第72号出版物总结了近年进展,推荐了公众成员年龄依赖剂量系数^[4],作为剂量系数依据的不同年龄组参考人相应参数的研究就更显得迫切了。

(3)参考人参数随着科学技术的发展而不断更新、拓宽和渐趋完善。计算机应用、统

计学发展和先进的微量元素核分析技术的应用,大大提高了参考人相应参数的代表性、准确性和先进性。当前广泛应用的放射性同位素种类不断增多,参考人对相应元素的有关参数也应随之拓展。

(4)为使辐射防护标准和实践规范更符合国情和合理可靠,开展各国和地区性参考人编辑是必要的。这些工作反过来对ICRP参考人的发展又会提供国家或地区的可比资料。

参考人参数应是一个逐步更新的数据库,它不仅随社会进步而演变,也随着科学的不断发展而完善。

参 考 文 献

- 1 Jain SC et al. Health Phys, 1995; 68: 509
- 2 IAEA. IAEA-TECDOC-1005, 1998; 1
- 3 IAEA. IAEA-TECDOC-1005, 1998; 2
- 4 ICRP. ICRP Publication 72, Annals of the ICRP, 1996; 26(3-4)

(收稿日期:1999-04-19)

染色体畸变分析作为辐射生物剂量计的最新进展

中国医学科学院放射医学研究所(天津,300192) 王知权综述 金瑾珍*审校
中国协和医科大学

摘 要:介绍了用染色体畸变分析作为辐射生物剂量计的简史和在急性事故性照射以及早先受照中的应用。重点介绍了新近发展起来的荧光原位杂交方法对原爆幸存者、早先事故受照者和慢性职业受照者中的相互易位等快速检测以及累积剂量的估算。

关键词:染色体畸变 辐射生物剂量计 荧光原位杂交

染色体畸变分析作为一种辐射生物剂量的检测手段,至今已有30多年的历史。早在1962年, Bender M A等首次报道了用人离体外周血淋巴细胞经250kVp X射线照射后,观察到双着丝粒(dic)和环状染色体(rc)畸变率与照射剂量之间的关系,随后又有大量的实验结果表明,离体照射哺乳动物血细

胞诱发的畸变量与活体受照的结果非常一致,由此提出利用染色体畸变分析来推算事故受照者的辐射剂量。

1 双着丝粒和环状染色体畸变在急性事故照射中的应用

国内外学者曾用X射线 γ 射线(⁶⁰Co

* 北京放射医学研究所(北京,100850)

和³⁷Cs), 质子、电子、中子和 α 粒子以及混合照射等, 先后建立了剂量和畸变量之间的离体剂量效应关系。一般认为, 对于两次击中产物 dic 或 dic+rc 来说, 宜拟合二次多项式, 即 $Y = a + bTD + cUD^2$; 对于一次击中产物无着丝粒畸变 (ace), 宜用直线方程, 即 $Y = T + UD$ 。至于离体照射和活体照射效应之间的关系, 可从中国仓鼠、兔、猴和医疗上受全身照射病人的个体取血和活体同时照射的对比研究中发现, 两种方式的畸变量是相一致的。这就表明, 检查受照个体的染色体畸变, 再从离体刻度曲线来估算吸收剂量是完全可行的。

生物剂量估算是从 1964 年由 Norman A 等人首先开始的, 他们认为, 用受 X 射线全身照射病人的细胞遗传学结果推算的剂量与物理方法测定的剂量是非常接近的, 随后作了大量实验印证。在国内外较大的数起事故中, 如 1958 年南斯拉夫 Y-12 事故、1962 年美国汉福特核临界事故、1968 年西德的¹⁹²Ir 事故、1986 年切尔诺贝利核电站事故、1987 年巴西¹³⁷Cs 事故、1989 年圣萨尔瓦多⁶⁰Co 事故、1990 年上海 6° 25' ⁶⁰Co 事故等, 都作了染色体畸变分析生物剂量测量方法的报道, 并与物理模拟测定剂量和临床损伤诊断比较, 结果表明是一致的。

用 dic 或 dic+rc 作为事故剂量估算, 主要用于剂量分布较均匀的一次急性照射, 给出全身等效剂量, 而对不均匀和局部受照射则有很大的局限性。后来用不纯泊松分布法和记录第一次分裂细胞中 dic 和 rc 的品质值的 Qdr 法, 能近似地估计模拟受照份额及其吸收剂量。

2 相互易位在早先受照中的应用

dic、rc 和 ace 等非稳定性畸变仅反映前一时段曾受到过照射, 而难反映与累积剂量之间的定量关系, 因为这些畸变随着时间的推延和分裂次数的增加而逐渐减少。稳定性畸变 (如易位、倒位和缺失等) 则不受时间推

延的影响, 畸变率在较长时间内保持恒定。早在 1962 年, Buckton KE 等研究表明, 关节强直性脊椎炎病人局部受照后稳定性畸变在 10 年研究期间保持十分恒定。另据 Awa AA 等 (1986 年) 对原爆幸存者染色体畸变的分析看出, 幸存者 30 余年后体内淋巴细胞中的染色体结构畸变仍可看到随着剂量的增加而增加, 呈现出明显的直线回归关系。在小于 1Gy 的低剂量范围内, 剂量效应关系是明确的。在所有结构性畸变中, 以稳定性畸变中的相互易位和倒位明显占有优势 (54% ~ 95%)。Wang 等^[1]用 G-显带法对 84 例医用诊断 X 射线工作者和 17 例对照血样检测染色体结构性重排, 看出稳定性畸变是总畸变的 67%, 而相互易位占稳定性畸变的 58%, 可以说明残存的畸变以稳定性畸变为主, 其中相互易位占有明显优势; 若按参加放射性工作起始工龄不同分组, 可见随着放射工龄的增加, 相互易位率、稳定性畸变率和总畸变率也随之增加, 与用物理方法估算的剂量非常一致。Awa AA 等 (1986 年) 对同一中期相连续用常规方法和 G-显带方法进行比较, 结果: 用常规法记录畸变细胞的效率仅为 G-显带法的 0.7 倍, 表明用 G-显带法能更多地显示出真正的畸变率。但是, G-显带法操作上麻烦, 在阅片上技术熟练程度要求更高。

3 荧光原位杂交技术是对早先受照者和慢性职业受照者剂量重建的好方法

新近发展起来的荧光原位杂交 (FISH) 方法, 在建立离体剂量效应关系的基础上, 已在原爆幸存者、早先事故受照者和职业受照者等生物剂量检测方面应用。

3.1 原爆幸存者

1992 年, Lucas JN 等用 1、2、4 号全染色体探针组和泛着丝粒探针的 FISH 法和 G-显带法对 20 例原爆幸存者检查, 结果表明, 两种方法间的线形回归斜率为 0.75, 相关系数为 0.98; 另外, 将离体易位率剂量效应曲

线和原爆幸存者照后 45 年时检查的易位率剂量效应资料作比较,发现二者在形状和大小上很类似

随后,日本作者 Nakano M 等也用 1 2 4 号全染色体探针组和泛着丝粒探针以及 G-显带法对 40 例原爆幸存者进行检测,在他们已完成检测的 36 例中,DS86 骨髓剂量为 0~4 Gy。结果表明, FISH 和 G-显带法之间,除少数几例外,存在明显的一致性。因此,这两种检测方法的易位率剂量效应模式是很相似的,其线形回归斜率为 0.84,回归系数为 0.951,且发现用 G-显带法对易位的检出率似乎高于 FISH 法

3.2 早先事故受照者

1991 年, Straume T 等报道了巴西 Goiânia¹³⁷ Cs 源事故,在照后 1~4 年,分别用 1 2 4 和 1 3 4 号全染色体的两组混合探针检测对受照的 3 人易位率进行检测,发现易位率与照后不同时间的生物终点结果基本一致。

1995 年, Salassidis 等^[2]报道, 12 例受高剂量照射的切尔诺贝利核事故受害者,从 1991 年起每半年检测一次,连续检测了 6 次,发现易位率非常恒定,其剂量估算也完全一致

Snigiryova 等^[3]报道了切尔诺贝利核事故的 52 例去除污染工作人员的回顾性剂量资料,用 1 4 12 号全染色体探针组和泛着丝粒探针测定的易位率均值为 $1.2 \pm 0.16/100$ 个细胞,明显高于对照组的 $0.30 \pm 0.085/100$ 个细胞。其中, 35 例具有剂量记录(除一例剂量最大外)者的平均记载剂量为 0.26 ± 0.03 Sv,与用 FISH 法推算的平均生物估算剂量 0.25 Sv 非常吻合,然而剂量记录和每例基因组易位率(F_c 值)之间没有发现有剂量依赖关系;其余 17 例没有剂量记录者的 F_c 值为 $1.2 \pm 0.32/100$ 个细胞,与有剂量记录的 35 例的 F_c 值没有明显差别。也就是说,用生物剂量法推算出他们的剂量,两组间也是一致的

Bauchinger 等^[4]用 1 4 12 号全染色体探针和泛着丝粒探针对受放射性废液污染的 Techa 河沿岸 73 名居民易位率进行检测发现,整个研究组和按废液排放距离分组的 F_c 值都比对照组明显增高,进而推算了累计剂量,各个组的群体生物剂量为 0.24~0.54 Gy,其中易位在 5 个以上的 7 名居民其个体剂量估算为 0.77~1.80 Gy,这和用⁹⁰ Sr 全身计数和电子顺磁共振测量所重建剂量非常吻合。40 名居民具有全身计数测量数据,计算出红骨髓累积剂量低于 0.6 Gy,其个体易位频率在刻度曲线的 95% 可信限内。

Lloyd 等^[5]报道,一例事故性吸入氙水的受害女工,事故后 39 和 59 天时用常规法分析了 dic 频率,且推算出了剂量,事故后 6 和 11 年又用 FISH 法分别在两个实验室用不同的组合探针检测其易位率,结果表明,事故早期分析的 dic 率与事故后 6 或 11 年检测的易位率(包括两个不同实验室,两种不同组合探针)非常吻合,这表明事故受害者的易位率在整个 11 年中非常稳定

3.3 职业受照者

1992 年, Straume T 等报道,一例在某核工厂工作有 36 年工龄的长期受到职业性照射的工人,个人累积剂量记录为 0.56 Sv,作者一次仅用 4 号全染色体探针,另一次用 1 3 和 4 号全染色体探针组和部分细胞用 G-显带分析,测定结果表明,易位率为 $(17 \pm 6) \times 10^{-3}$,明显高于对照的 $(2.6 \pm 1) \times 10^{-3}$,推算出的个人累积剂量当量为 0.6 Sv,与实际记载的剂量非常一致。

总之,双着丝粒和环状染色体可用于急性均匀性事故照射的剂量估算,相互易位可用于早先受照者(原爆幸存者、早先事故受照者)最初剂量的验证和慢性职业受照者累积剂量的推算。分析相互易位的方法可用①染色体配对组型法:工作量大、精确率低;② G-显带法:可精确定位,但费时,且要求对带型非常熟悉;③ FISH 法:客观、精确、快速,但

费用大。

参考文献

- 1 Wang ZQ et al. Radiat Prot Dosim, 1998; 77(1-2): 87
- 2 Salassidis K et al. Int J Radiat Biol, 1995; 68(3): 257
- 3 Snigiryova G et al. Int J Radiat Biol, 1997 71(2): 119
- 4 Bauchinger M et al. Int J Radiat Biol, 1998; 73(6): 605
- 5 Lloyd DC et al. Int J Radiat Biol, 1998 73(5): 543

(收稿日期: 1998-07-20)

DNA损伤修复与细胞凋亡

中国医学科学院放射医学研究所(天津, 300192) 李雨民综述 杨凤桐审校
中国协和医科大学

摘要: 细胞 DNA 的损伤修复是影响细胞存活和死亡的主要原因, 细胞缺乏修复能力, 其辐射敏感性就会增加。近年来, DNA 损伤修复的机制已被逐步阐明。本文介绍 DNA 损伤修复和细胞凋亡发生的机制及其与细胞周期、细胞增殖关系的研究进展。

关键词: DNA 损伤修复 细胞周期 细胞增殖 细胞凋亡

1 引言

细胞和组织的 DNA 损伤修复是影响细胞存活和死亡的主要原因。各种细胞组织修复能力虽然不同, 但就一个物种而言, 其机制却是相同的^[1,2]。DNA 复制时会产生自发性错误, 其几率是相当高的; 同时, 有害环境对人体的伤害使 DNA 发生损伤, 其损伤形式包括: 碱基丢失或修饰、化学键断裂和 DNA 链折断。如果人的 DNA 复制出了问题, 细胞就不可能正常工作, 突变产生积累, 或者可能使我们处于诸如肿瘤等疾病高发的危险, 或者我们就不会从亲代那里得到遗传, 从而物种的延续和生存就会出现麻烦。但是, DNA 的复制又不能非常精确, 否则就不能使物种进化, 以适应环境的变化。细胞内的多重 DNA 修复系统就是这两项工作的监控系统。DNA 修复系统只允许人类基因组在复制几十亿个碱基对时产生 3 个碱基的错误, 任何一个高效的复制系统也不可能如此精确^[3]。

不同物种之间的 DNA 修复系统存在着高度的相似性, 但是也具有重要的差异, 这样才能解释为什么对一个物种是致癌的化学物

质, 对另一个物种的作用也许更大, 也许几乎没什么作用, 例如阿司匹林可引起兔的先天缺陷, 但对人却是无害的^[4]。

2 细胞 DNA 损伤修复的分子机制

辐射所致 DNA 的损伤修复至少有两个修复途径: 重组和切除^[5]。

双链断裂 (DSBs) 是辐射所致细胞死亡的最重要的 DNA 损伤形式, 它的修复是通过重组修复进行的。重组修复可分为两种形式: 同源重组和非同源末端结合重组, 前者是低等真核细胞如酵母和细菌的修复形式, 而后者则是脊椎动物应付 DNA 损伤的主要手段^[5], 这是在研究免疫球蛋白基因 V(D)J 重组中发现的^[6]。已经证实, 一些哺乳动物辐射敏感细胞系不能进行 DSBs 修复的原因是由于 DNA 依赖的蛋白激酶 (DNA-PK) 成分 Ku 的缺失, 同时也缺乏 V(D)J 重组机制。DNA-PK 是一种由双链 DNA 激活的丝/苏氨酸激酶, 能使很多蛋白底物包括一些转录因子如 Sp1 抑癌基因 p53 蛋白、RNA 聚合酶 II 磷酸化。该酶至少由两个蛋白质组成: 含有催化亚基的 p350 和与双链 DNA 作