

内的环境致癌剂^[20,21]。虽然用室内氡与肺癌关系的病例-对照研究来揭示室内氡的危险确有困难,但是随着分子生物学研究水平的不断提高,近20个肺癌病例-对照研究的公布^[22]以及合并或荟萃分析的完成,室内氡诱发肺癌的危险有可能得到澄清

参 考 文 献

- 1 Lubin JH et al. J Natl Cancer Inst, 1995; 87: 817
- 2 Puskin JS. Radiat Res, 1994; 138: 143
- 3 Ruosteenoja E et al. Health Phys, 1996; 71: 185
- 4 Auvinen A et al. J Natl Cancer Inst, 1996; 88: 966
- 5 Schoenberg JB et al. Cancer Res, 1990; 50: 6520
- 6 Blot WJ et al. J Natl Cancer Inst, 1990; 82: 1025
- 7 Letourneau EG et al. Am J Epidemiol, 1994; 140: 310
- 8 Pershagen G et al. Health Phys, 1992; 63: 179
- 9 Pershagen G et al. N Engl J Med, 1994; 330: 159

- 10 Alavinja MC et al. J Natl Cancer Inst, 1994; 86: 1829
- 11 Lubin JH et al. Cancer Cause Control, 1994; 5: 114
- 12 Lubin JH et al. Radiat Res, 1995; 144: 329
- 13 Lubin JH et al. J Natl Cancer Inst, 1997; 89: 49
- 14 Lubin JH et al. Lung cancer and radon: a joint analysis of 11 underground miner studies. National Cancer Institute, DHS Publ No. (NIH) 94-3644
- 15 National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). Washington DC National Academy Press, 1998
- 16 Lubin JH et al. Radiat Res, 1995; 141: 79
- 17 Yao SX et al. Radiat Res, 1994; 138: 326
- 18 Boice JD. Radiat Prot Bull, 1997; 185: 10
- 19 Weinderg CR et al. Epidemiology, 1996; 7: 490
- 20 De Benedetti V MG et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996; 5: 93
- 21 Taler JA. Lancet, 1994; 343: 86
- 22 Samet JM. J Natl Cancer Inst, 1997; 89: 4

(收稿日期: 1999-05-14)

低剂量电离辐射致癌流行病学研究新进展

——线性无阈假说面临挑战

卫生部工业卫生实验所(北京, 100088) 孙全富综述 陶祖范审校

摘 要: 低剂量电离辐射致癌的线性无阈假说不断经受着流行病学研究的检验, 正面临着越来越大的挑战。尽管一个低剂量流行病学研究因为方法学等方面的原因, 研究结果尚不足以准确地定义剂量效应曲线, 但可以相信, 通过对低剂量流行病学资料进行汇总分析 (pooled analysis, meta-analysis 等), 并结合实验研究和机制探讨方面的资料, 将能对这一问题给出有实际意义的定性和定量的描述。

关键词: 癌症 辐射危害 线性无阈 流行病学研究

电离辐射致癌线性无阈假说自提出以来, 在放射防护实践中得到了广泛的响应, 并被管理机构和一般公众广泛接受。而同时, 其科学基础也不断地经受着流行病学研究与生物学理论的检验。根据流行病学调查, 特别是对日本原爆幸存者的跟踪观察, 发现在大剂量范围内, 实体癌 (除白血病外的恶性肿瘤) 与剂量的关系为线性, 白血病与剂量的关系

适用线性平方模型^[1]。在低剂量范围内, 因为流行病学资料有限, 为了防护目的, 根据大中剂量流行病学研究结果做了简单的外推, 认为剂量效应关系符合线性模型, 且不存在剂量阈值, 即任何附加的电离辐射照射都可以导致癌症的增加。近年来, 一些新的流行病学研究结果或从新的角度对已有资料进行重新分析的结果相继发表, 有的结果继续支持线

性无阈假说,但此假说也面临着一些新的研究结果的挑战。本文试对这方面的情况作一概要介绍

1 近年来低剂量电离辐射流行病学研究的主要资料

低剂量,根据 UNSCEAR 1988年报告,是指低于 0.2 Gy 的剂量。在实际应用中,一般将低于 0.5 Gy 的剂量称为低剂量^[2]。近年来,能从正反两方面对线性无阈假说提供论据的低剂量电离辐射流行病学研究的资料来源主要有:①对日本原爆幸存者的研究 众所周知,这是一个著名的大剂量一次照射的定群研究,其研究结果是当前人们对电离辐射致癌认识的重要基础。但实际上,日本原爆幸存者接受的照射剂量范围很大,在寿命研究样本(LSS)群组中,只有约 3%的人接受了大于 1 Gy 的照射,94%的人接受的剂量小于 0.5 Gy,80%的人接受的剂量小于 0.1 Gy^[3]。所以,原爆幸存者群体也是低剂量电离辐射致癌危险估计的重要资料来源。②相近人群研究资料的合并分析,如美国、英国和加拿大三国核工业工人死亡率资料国内和国际间的合并分析^[4]。③随访时间不断延长,人年数不断增大的一些大群体研究的新结果,如中国医用诊断 X 线工作者癌症 1950~1990年发病率调查结果,中国阳江高本底研究 1979~1995年的研究结果。④对医疗照射病人的研究,因为是局部照射,它只能提供对个别部位癌症的危险估计。

低剂量电离辐射流行病学研究所关心的主要是辐射敏感部位发生的癌症,如白血病、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌等。但在许多情况下,由于其它部位癌症例数少,对全部恶性肿瘤或实体癌也做了分析。

1.1 白血病

Preston 等人^[5]于 1994年报告了日本原爆幸存者 1950~1987年白血病发病率的分析结果,报告中包括 93 696名幸存者,累积

观察了 2 778 000人年,观察到 290例白血病。分析表明,急性髓性白血病的剂量效应关系为非线性,其它亚型的白血病没有观察到反对线性关系的证据,全部白血病的剂量效应关系仍为非线性。虽然线性平方模型和样条模型(spline model)也提供了可比的拟合效果,但不支持 0.5Sv 的阈值假设。Pierce 等人^[3]于 1996年发表了癌症死亡率(1950~1990)的分析结果,在 86 572名观察对象中,共观察到 249例白血病死亡,剂量效应关系为明显的非线性,1 Sv 时的单位剂量的超额绝对危险是 0.1Sv 时的 3倍。在 0.05~0.10 Sv 剂量组,白血病的超额绝对危险为负值,但无显著性($P=0.23$)。作者认为,不能将其视为支持有阈的证据。Hoel 和 Li^[6]对原爆幸存者白血病发病率和死亡率资料采用有阈模型做了重新分析,认为白血病发病率和死亡率资料更符合有阈模型,阈值为 50~100mSv。

其它几个长期慢性受照射人群的研究结果互相矛盾。Cardis 等人^[4]进行了美国、英国和加拿大三国核企业工人健康调查死亡率的合并分析,包括 95 673人,人员平均累积剂量为 40.2 mSv,累积观察了 2 124 526人年,共有 15 825例死亡,其中 119例白血病(除外慢性淋巴细胞性白血病),白血病与累积剂量(分为 11个剂量组)明显相关,趋势检验 $P=0.046$ 。当按累积剂量的大小分为 7个剂量组(0~, 10~, 20~, 50~, 100~, 200~, 400~ mSv)时,各剂量组的标化死亡比,即观察死亡数 O 与期望死亡数 E 之比(O/E)分别为: 60/62.0, 19/17.2, 14/17.4, 8/9.0, 8/6.4, 4/4.7, 6/2.3,仅在最高剂量组观察到明显的超额,被认为是支持有阈值存在的证据之一。

在宫内胎儿受 X 射线照射导致白血病的研究中,DoII 等人^[7]认为,胎儿接受 10mGy 的照射会导致儿童期癌症(主要是白血病)的增加,幅度约为 40%。Boice 等人^[8]

认为,在业已进行的许多流行病学研究中,大体上是病例-对照研究报告宫内照射与儿童期白血病的增加有因果关系,而群组研究则未能发现两者间存在因果关系。

1998年,Ivanov等人^[9]报告了切尔诺贝利核事故后白俄罗斯婴儿白血病的调查结果,发现白血病虽然有增加,但证据不充分,难于与切尔诺贝利核事故相联系。

1.2 实体癌或全部恶性肿瘤

1994年,Thompson等人^[10]报告了原爆幸存者实体癌发病率(1958~1987年)的分析结果,在79 972名LSS-E85群组成员中,诊断了8 613例原发性实体癌,癌症病例的平均器官剂量在0.2~0.3Sv之间,ERR/Sv为0.63,95% CI=0.52~0.74,符合线性剂量效应关系,即使在0.2~0.5 Sv剂量范围内,也观察到了实体癌的显著增加。该结果支持线性无阈假说。1996年,Pierce等人^[3]报告了死亡率(1950~1999年)的分析结果,实体癌的超额危险直到3Sv仍符合线性剂量效应关系,在4Gy(kerma剂量)以下,没有观察到明显的非线性关系。虽然从不同剂量组的ERR来看,低剂量组的斜率较大,但作者认为这不是支持非线性剂量效应关系的证据,因为可能存在与剂量分组有关的诊断偏倚。在0.005~0.02Sv剂量组观察到了实体癌的超额(ERR/Sv=2.6±2.1),但是作者认为这一分析结果并不支持有阈假说。Hoel等人^[6]对实体癌死亡率资料的重新分析也不支持有阈模型,但对实体癌发病率资料的重新分析表明,发病率与剂量之间的关系符合有阈或非线性模型,阈值为50mSv,然而有阈模型并不明显优于通用的线性模型,两者在统计学上是等效的。作者分析了死亡率资料不支持有阈模型的原因,认为死亡率资料存在死亡诊断方面的偏倚,对中子剂量的处理也有问题,社会经济和吸烟等混杂因子也可能有作用。

美国、英国和加拿大三国核企业工人健

康调查死亡率合并分析^[5]观察到3 830例实体癌死亡,期望值为3 830。2,没有观察到实体癌的增加,趋势检验 $P=0.609$,ERR/Sv = -0.07,90% CI = -0.39~0.30。100mSv剂量组与0mSv剂量组(对照组)比较,RR=0.99。

1.3 甲状腺癌

Thompson等人^[10]对原爆幸存者甲状腺癌发病率资料(1958~1987年)进行了分析,共观察到225例甲状腺癌病例,在甲状腺剂量大于10 mSv的幸存者中,有132例甲状腺癌。甲状腺癌危险与剂量为线性关系,加上平方项不能明显改善拟合效果。剂量为1Sv时的ERR=1.15,95% CI=0.48~2.14,在各实体癌的ERR中是较高的。受照时年龄对剂量效应关系有很强的影响。

在白俄罗斯,对暴露于切尔诺贝利核事故^[31]落下灰的儿童和青少年进行了调查,发现大部分人的受照剂量小于1Gy,甲状腺癌明显增加。1986~1989年,每年的甲状腺癌例数为3~8例,1990年突增为31例,1991年为66例,1992年为72例,1993年为93例,1994年为96例,1995年90例^[11],剂量效应关系为线性^[12]。如此大的增加,是调查设计缺陷(调查是生态学研究)或癌症监测方面的偏倚所不能解释的。看来以上结果至少不违背线性无阈假说。

1.4 肺癌

日本原爆幸存者肺癌死亡率和发病率资料均表明肺癌危险与剂量之间为线性关系^[3,10]。加拿大结核病人群体研究(1950~1987年)^[13],包括64 172人,其中39%的人早年接受了多次胸部X射线透视,肺的平均剂量为1.02Sv。共观察到1 178例肺癌死亡,没有发现肺癌危险与剂量间存在正相关的证据,剂量为1Sv时的相对危险为1.00,95% CI=0.94~1.07。以上结果说明低LET辐射慢性长期照射不导致肺癌增加,是认可有阈假说的资料。

在氡与肺癌关系研究方面, BEIR VI 报告^[14]认为, 即使相当低的剂量(如室内氡), 也会导致肺癌的增加。同时, BEIR VI 报告也强调, 现有资料并不能排除氡致肺癌存在阈剂量的可能性。

1.5 乳腺癌

对日本原爆幸存者乳腺癌发病率(1958~1987年)的研究表明, 乳腺癌发病危险与剂量呈线性关系^[10], 剂量为 1 Sv 时的 ERR 为 1.59, 95% CI=1.09~2.19, 在各实体癌中 ERR 最高。开始暴露时年龄对剂量效应有明显的影响, 10岁前接受照射的 ERR 是 40岁以后接受照射的 5倍, 原爆幸存者乳腺癌死亡率资料分析也说明存在线性剂量效应关系^[3]。

加拿大结核病人群体研究中, 对 31 917 人进行了乳腺癌死亡率研究^[15], 这些人在 1930~1952年间因接受多次 X 射线胸透检查, 致乳腺总剂量为 0~18.40 Sv, 平均值为 0.89 Sv。随访期间为 1950~1987年, 累积了 959 704 人年, 其中剂量低于 0.5 Sv 者占 76%。共观察到 681 例乳腺癌死亡, 发现照射可以明显地增加乳腺癌, $ERR/Sv = 0.90$, 95% CI=0.55~1.39, 剂量效应关系为线性。

2 有关学术组织的观点

ICRP 第 60 号报告书的基础虽然是线性无阈假说, 但在其背景资料^[16]中写道: “因为小剂量范围内的剂量效应关系具有很大的不确定性, 不足以排除存在剂量阈值的可能性”。1994年, UNSCEAR^[1]在其报告中对放射流行病学研究进行了回顾, 认为“根据 DNA 损伤和修复理论, 可以期望在极低剂量下也会发生癌症, 不存在致癌的阈值, 但是这一癌症效应在统计上可能无法表现出来”。

最近, NCRP^[17]对线性无阈模型进行了评价, 认为大量实验和理论研究表明, 作为癌前病变的许多生物学损伤(如突变和染色体畸变), 在低剂量下剂量与效应的关系符合线

性无阈模型。现有的低剂量放射流行病学资料不能给出肯定的结论, 有时甚至是互相矛盾的, 但比较一致的结果是, 对于许多部位的癌症而言, 在低到中等剂量范围内, 并不明显地背离线性无阈关系。根据目前的科学知识, 还没有比线性无阈模型更适合的剂量效应关系。对于辐射防护, 在能够进一步澄清剂量效应关系之前, 在高于本底辐射水平的低剂量范围内, 辐射导致的癌危险与剂量呈线性(单调增, monotonically increase)关系。

3 方法学方面的局限性与展望

低剂量放射流行病学研究在鉴别剂量效应关系方面的作用是有限的, 其原因在于: 剂量估算存在较大的不确定性, 可能影响甚至扭曲所要观察的剂量效应关系; 研究人群的异质性(性别, 受照时年龄, 发病年龄, 以及辐射敏感性等方面的不同); 混杂因素的作用, 在低剂量危险评价方面也变得突出起来, 它不仅影响癌症发生的概率, 还影响剂量效应曲线的形状; 随访时间不够长; 肿瘤诊断的准确性问题; 统计把握度不高等。因为有以上限制, 虽然进行了大量的低剂量放射流行病学研究, 但迄今尚未得到具有充分说服力的证据。

因为对辐射致癌机制的研究尚不够深入, 目前低剂量危险评价实际上是利用剂量和癌症发病或死亡率资料进行纯数学回归分析或曲线拟合, 远离了致癌的生物学理论及其模型^[18]。从统计方法上讲, 虽然低剂量流行病学调查样本往往不够大或很小, 或者资料呈稀疏分布(sparingly distributed data), 但分析所用的方法依然是大样本统计分析方法, 已得到广泛关注并取得长足发展的小样本统计方法或称精确统计方法(small-sample methods, exact methods)在本领域内还没有得到相应的应用。

尽管因为欲研究的效应小和方法学等方面存在问题, 低剂量流行病学研究定义剂量

效应曲线的能力是有限的,但是,因为目前从动物实验和机制理论上外推也不能很好地定义人类受到低剂量电离辐射照射后导致癌症的剂量效应关系,流行病学资料还是十分宝贵的,它毕竟提供了人类对导致癌症发生的各种生物学过程的一个综合危险估计。虽然我们不能指望一个研究,特别是一个小规模的研究就能澄清低剂量照射是否导致癌的增加,或者鉴别其剂量效应关系,但是通过对低剂量流行病学资料进行汇总分析(pooled analysis, meta-analysis等),并结合实验研究和机制探讨方面的资料,可以期望对这一问题将能给出有实际意义的定性和定量的描述。

参考文献

- 1 UNSCEAR. UNSCEAR Report, 1994 218
- 2 Hendee WR et al. Radiat Res, 1996; 146 694
- 3 Pierce DA et al. Radiat Res, 1996; 146 1-27
- 4 Cardis E et al. Radiat Res, 1995; 142 117

- 5 Preston DL et al. Radiat Res, 1994; 137, S68
- 6 Hoel DG et al. Health Phys, 1998; 75(3): 241
- 7 Doll R et al. Br J Radiol, 1997 Feb; 70 130
- 8 Boice JD et al. Teratology, 1999; 59(4): 227
- 9 Ivanov EP et al. Radiat Environ Biophys, 1998 37(1): 53-55
- 10 Thompson DE et al. Radiat Res, 1994 137 S17- S67
- 11 Pacini F et al. J Clin Endocrinol Metab, 1997 Nov; 82(11): 3563-3569
- 12 Jacob P et al. Nature, 1998 Mar 5; 392(6671): 31-32
- 13 Howe GR. Radiat Res, 1995; 142(3): 295
- 14 BEIR. Health effects of exposure to radon (BEIR VI), 1998 2
- 15 Howe GR et al. Radiat Res, 1996; 145(6): 694
- 16 Upton AC. Risks associated with ionizing radiations. Annals of the ICRP, 1990; Section 3. 1
- 17 NCRP. Evaluation of the linear nonthreshold dose-response model, NCRP Report, 1999 1-7
- 18 Crump KS. Risk Anal, 1994 14(6): 1033

(收稿日期: 1999-06-14)

战后德国铀矿工肺癌的历史与现状

中国辐射防护研究院(太原, 030006) 孙世荃综述

摘要:总结了1998年10月应德国联邦辐射防护局(BFS)主席Kaul教授邀请考察Wismut铀矿工肺癌时收集的资料。首先介绍战后苏联如何在早年Schneeberg矿山的基础上集中数十万人在非常恶劣的条件下采铀,接受很高剂量的氡子体照射。接着介绍了矿工的氡子体累积暴露量,井下粉尘浓度和砷的暴露水平。德国有关部门对既往矿工进行过大量的临床医学检查、病理学检查和流行病学调查,迄今共登记肺癌9000例,矽肺15000例,由于工作量太大,系统的流行病学总结仍在进行之中。

关键词: 矿工肺癌 氡子体照射 流行病学调查

1998年10-11月应德国联邦辐射防护局(BFS)主席Kaul教授邀请赴德国进行矿工肺癌的学术交流与考察,今将所了解的德国铀矿工肺癌的有关情况作一介绍。

1 从Schneeberg到Wismut

Schneeberg位于萨克森州南部Erz山脉北麓。这里矿产丰富,1168年起采银,后来

开采铁、铋、镍、铀等多种金属。由此向南30公里是捷克Jachymov矿,居里夫人曾在此提取镭和钋。Agricola(1597年)最早报告这里很多矿工死于肺部疾病,后来知道是肺癌。Sheffler(1770年)最早提出病因是矿石中的砷。后来Ludwig等(1924年)发现井下氡浓度增加。然后是数十年间砷和氡的争议。60年代出现美国铀矿工肺癌后,氡病因说得到