

文章编号: 1001-098X(2004)02-0086-04

切尔诺贝利核事故导致的人类甲状腺癌

李雨 赵芳 蔡建明

摘要 切尔诺贝利核电站事故是人类核工业历史上空前的灾难性事故, 其释放出大量的放射性核素导致北半球许多国家受到污染。近 20 年的研究证实, 白俄罗斯是受影响最严重的国家, 尤其是事故后甲状腺癌的急剧增加, 是目前惟一得到确认的辐射远后效应。转染重排基因在辐射导致甲状腺癌中的作用受到了密切关注。

关键词 切尔诺贝利核事故; 甲状腺癌; 转染重排基因

中图分类号 Q345+.2, R730.231 文献标识码 A

Thyroid carcinomas induced by Chernobyl nuclear accident

LI Yu, ZHAO Fang, CAI Jian-ming

(Department of Navy Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract The Chernobyl nuclear station accident is the unprecedented catastrophic accident in human nuclear industry with a large of quantity of radioactive nucleons resulting in contamination in many countries of the Northern Hemisphere. After almost 20 years studying, it is approved that Belarus is the most serious affected country by the accident. Especially thyroid carcinomas in the people exposed to radioactive fall-out is considered to be the only one late radiation effect. RET gene in the happening of thyroid carcinomas is being paid close attention at present.

Key words Chernobyl nuclear accident; thyroid carcinoma; rearranged during transfection gene

1986年4月26日发生于前苏联的切尔诺贝利核电站事故, 是人类核工业历史上空前的灾难性事故, 事故毁损的反应堆释放出大量的放射性物质, 其中多为短半衰期放射性核素, 估计约 50% 的放射性碘同位素以气态形式进入环境, 导致北半球许多国家受到放射性污染。但是, 受影响最大的是白俄罗斯, 其境内 ^{131}I 的沉积量约为 3.3×10^7 Bq, 占事故反应堆释放出的全部 ^{131}I 的 18.5%; 其放射性污染不仅对所在地, 而且对邻近国家和地区乃至北半球人类健康造成严重影响。1991年5月1日 WHO (世界卫生组织) 通过决议, 正式启动一个命名为“切尔诺贝利核事故的健康影响 (Result of the International Program on the Health Effects of the Chernobyl Accidents, IPHECA)”的国际研究计划, 展开了多项具体研究(甲状腺、造血、胎儿、流行病学调查登记、社会-心理以及受照剂量等), 10

多年的研究表明, 该事故后甲状腺癌的急剧增加, 是目前惟一得到确认的辐射远后效应。

1 白俄罗斯

在切尔诺贝利核事故后 7 年, 白俄罗斯国家卫生部的 Kazakov VS 首次报告了该国儿童甲状腺癌的高发证据, 然而却存在一些疑点: 首先, 这些病例呈现出较短的潜伏期 (2~3a); 其次, 在白俄罗斯和乌克兰的研究结果不尽一致。现在看来第二个问题的主要原因是对实际污染区域判断不准确造成的, 事故后早期, 所有专家都认为乌克兰受到的影响比白俄罗斯要严重。1996年3月18日~22日, 在白俄罗斯明斯克召开了“首届切尔诺贝利核事故放射学后果国际研讨会”, 与会者仔细讨论并比较了各自关于辐射导致甲状腺癌的研究结果, 结合对甲状腺受照剂量的专门研究和环境放射性核素的分布研究报告, 确定放射性污染导致甲状腺癌最严重地区在白俄罗斯, 其次是乌克兰和俄罗斯^[1]。

白俄罗斯整个国土均受到了放射性碘同位素的

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30270421)

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学海军医学系放射医学教研室

污染, 导致该国人群甲状腺普遍受到超剂量的照射, 其中又以南部 Gomel 地区和西南部 Brest 地区尤为严重。在 Khoiniki 30 公里范围内生活的 6 岁以下儿童, 甲状腺平均受照剂量达 4.7Gy, 最大甚至达 50Gy。Brest 和 Mogilev 居民的甲状腺也受到非常高的照射, 这是这些地方居民(尤其是儿童)甲状腺癌高发的根本原因。一般人群中儿童甲状腺癌发病率仅为 0.5/106, 受切尔诺贝利核事故影响人群 5 年内该癌症的发生增加了 62 倍。在 1995 年 7 个月内登记的 1986~1994 年间发生的 390 例甲状腺癌中, 380 例出生在该核事故发生后, 6 例出生在事故当时, 只有 4 例与辐射无关。

1987~2000 年在白俄罗斯共发生 4 400 例辐射导致的甲状腺癌(其中 692 例儿童, 其余为青年和成人), 这个期间死亡数是 350 例。根据对这个期间受照人群甲状腺的累计剂量和死亡率的数据分析, 甲状腺癌的超额绝对危险(excessive absolute risk, EAR)是 $2.5/(10^4 \text{a} \cdot \text{Gy}) \sim 5.0/(10^4 \text{a} \cdot \text{Gy})$, 而通常甲状腺癌的 EAR 值仅为 $0.20/(10^4 \text{a} \cdot \text{Gy}) \sim 0.40/(10^4 \text{a} \cdot \text{Gy})$, 所以其相对超额危险(excessive relative risk, ERR)为 $11.2/\text{Gy} \sim 22.4/\text{Gy}$ 。这个受照人群甲状腺癌的发生率高于日本原爆的受照人群, 而后者甲状腺受照剂量率则高于前者数千倍。还有一个值得注意的现象, 白俄罗斯这个受照人群甲状腺癌的发生缺乏明显的潜伏期^[2]。

一个需要重视的现象是切尔诺贝利核事故导致甲状腺癌的组织学特点^[1]。在白俄罗斯和乌克兰发现的这种癌症的组织学类型 90% 以上是乳头状突起型(papillary), 其中超过 70% 属于实质滤泡型(solid follicular), 而早先英国研究报告的这个数据分别是 68% 和 40%。儿童的乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinomas, PTC)是区别于成人甲状腺癌的特点之一, 该核事故导致的儿童甲状腺癌也具有这种特点。但是, 其他年龄组(10~20 岁)的病例也存在过去没有注意的这种特征。很久以前, 人们已经用光学显微镜看到受照射的甲状腺的细胞核和染色体会发生异常变化, 核事故外照射导致的甲状腺癌可以见到持续性的染色体畸变, 而对于放射性核素内照射导致的甲状腺癌来说, 染色体变化更常见且严重, 还出现一些自发性甲状腺癌所没有的特殊染色体变化。鉴于原癌基因与辐射致甲状腺癌的特殊关系, 进一步关注研究染色体变化和这些基因的

关系可能具有重要意义^[3]。

2 俄罗斯

俄罗斯境内的 ¹³¹I 污染、甲状腺的受照剂量和甲状腺癌的发生有以下几个结论^[4]:

(1) 切尔诺贝利核事故释放出的 ¹³¹I 在俄罗斯境内的主要污染区域是 Bryansk、Tul、Orel 和 Kakuga 地区。约 80% 以上的 ¹³¹I 沉积发生于事故一周内, 因为该核素半衰期约 8d, 直接测量其沉积量是很有限的。这些地方的放射性污染情况也有所不同, 这是由于不同核素在大气中的转运途径和过程不同所致。例如, ¹³¹I 和 ¹³⁷Cs 的比例在俄罗斯境内均在 15 以下, 而俄罗斯境外有些地方则远远高于 15。

(2) ¹³⁷Cs 的半衰期相对较长, 通过了解 ¹³¹I 和 ¹³⁷Cs 的比例关系, 可以了解甲状腺内 ¹³¹I 的沉积, 即甲状腺的受照剂量。而在 1986 年事故发生的当时, 则是通过直接测量甲状腺的剂量和土壤内 ¹³¹I 和 ¹³⁷Cs 的比例而建立甲状腺吸收剂量的半对数研究模型。为建立研究甲状腺内放射性碘沉积的半对数模型, 在 Bryansk 和 Kakuga 地区共对 30 000 个居民的甲状腺进行了直接测量, 并应用了所有可以使用的关于土壤内 ¹³¹I 和 ¹³⁷Cs 比例的测量数据。

(3) 对受事故影响最严重的 Bryansk 地区 1986~2000 年出现的 50 岁以下甲状腺癌患者情况进行了分析。事故后开始 5 年(1986~1990 年), 不同年龄组的发病情况基本持平; 1991 年以后, 所有年龄组的甲状腺癌的发生均增加, 而且其发生率与剂量有关联。

(4) 对 Bryansk 和 Kakuga 地区资料分析, 前者区域内个体甲状腺吸收剂量均值为 30mGy(儿童)和 8mGy(成人), 后者区域内的该值分别是 140mGy(儿童)和 30mGy(成人)。在 Bryansk、Orel、Tula 和 Kakuga 地区, 土壤污染水平超过 3.7Bq/m²(0.1Ci/km²), 其甲状腺集合剂量分别是 72 600、16 900、13 400 和 3 400 人·Gy。

3 相关的分子生物学研究

对切尔诺贝利核事故导致的甲状腺癌的发生进行了分子生物学研究, 应用的分子生物学检测手段有: 反转录聚合酶链反应(reverse transcriptional polymerase chain reaction, RT-PCR), 多重 PCR

(multiplex PCR), DNA 测序(DNA sequencing), 等位基因特异的寡核苷酸杂交(allele-specific oligonucleotide hybridization), 单链构型多态性(single-strand conformation polymorphism, SSCP), cDNA 5'端的快速扩增(rapid amplification of cDNA ends, RACE)等等。例如,对1996年以来24例核事故导致的甲状腺癌的p53基因变化的研究:所有受试对象都生活在白俄罗斯的放射性污染地区,且受照射时的年龄小于20岁,应用PCR技术扩增肿瘤基因组p53基因的5~9外显子,自动测序技术检测PCR产物的DNA序列,结果第5个外显子在5个病例表现出二种变化,其一是编码167(CAG→CAT),导致相应功能基因变化,其二是编码183(TCA→TGA),导致编码提前中止;对这些病例淋巴细胞的检测发现,P53蛋白均呈野生型,提示辐射导致的部分甲状腺癌(21%)的发生,可能与p53编码位点的变化有关;而另外一组对ras基因、p53基因和甲状腺激素受体基因的检查却没有异常发现。红细胞表面糖原α基因突变检测是一个大家比较熟知的反映机体受照水平的生物学指标,而对切尔诺贝利核事故导致的儿童甲状腺癌检测表明,这个结果没有明显的变化。但是,也有报告发现一些基因的变化(RAS—编码12、13、61,p53的外显子5~8,红细胞表面糖原α基因—编码201、227)^[5]。

目前,比较一致的关注焦点是甲状腺素受体酪氨酸激酶RET(转染重排)基因对切尔诺贝利核事故导致的儿童甲状腺癌的作用。几乎相关的所有研究都显示,辐射导致的儿童甲状腺癌RET基因变化非常明显^[6],最常见的辐射导致RET基因融合所涉及的基因有:ELE1(ARA70)、PTC3(雄激素受体转录协同因子),还有目前功能尚不明确的PTC1。这些基因重排是由于辐射导致的DNA双链断裂在染色体内部异常修复的结果,其原因可能是在断链连接处存在的一些核苷酸链重复结构中,其插入子(introns)缺乏明显的“断裂点簇”。迄今为止已经发现有5种RET基因重排(PTC2、5、6、7、8),分别涉及的异常基因是Rialpha、GOLGA5、HTIF、RFG7和RFG8。一般来说,它们在RET基因重排过程中其跨膜和细胞间部分丢失,为其他基因的5'端连接。这些基因总是含有所谓“盘绕-线圈”结构(coiled-coil)和潜在的二聚体结构,其基

因融合产物的3'端与RET酪氨酸激酶的活动有关。它们可以导致的共同结果是:酪氨酸激酶基因5'端的异常激活→不能正常表达RET酪氨酸激酶→与之有关的生理功能异常。对于受影响的机体来说,异常的RET基因表达,克隆扩增和对细胞的侵袭是RET基因支配着肿瘤发展的一个特殊的过程。ELE1/RET重排导致大多数迅速发展的甲状腺癌,而且与实质型的组织类型有关,而H4/RET(即PTC1,目前尚不明确的一种RET突变形式)重排则与乳头状突起型和滤泡型的变化有关。已经有人预测,这种典型的基因异常变化可以作为青少年甲状腺受电离辐射作用后甲状腺癌生物学和临床过程研究的一种确定性指标。但是也要看到,所有的辐射致甲状腺癌的RET基因并非完全异常,例如对39例辐射导致甲状腺癌的实验数据显示,乳头状突起型的RET基因重排率高达84%(16/19),相应滤泡型RET基因重排率为45%(9/20)。辐射导致的甲状腺癌,其RET基因重排表现为RET/PTC1,而不是对照组的RET/PTC3,所有检测病例RET/PTC2均为阴性,而对照组仅有3例RET基因重排发生(15%,3/20,其中1例RET/PTC1,1例RET/PTC3,1例不明),说明辐射激活原癌基因RET是导致甲状腺癌的重要分子机制^[7]。

电离辐射可诱发人体基因突变,突变基因可能是个体已有种系突变的易感基因,也可能是家族性癌基因,一般认为p53基因、雄激素受体基因和新发现的BRCA1ad、NBS、BRCA1、BRCA2、DNA-PK等基因可能是癌易感基因,也是一些人异常辐射反应存在的原因。以往对生殖细胞突变及体细胞突变的研究都证实了在辐射致癌照射剂量范围内,辐射诱导的突变率极低,很难确定究竟是哪一个突变直接由辐射引起,推断在辐射致癌的发生过程中更重要的是另外许多基因调节过程异常所致。已知辐射反应基因大部分是非特异的“共同通路反应基因”,诸如细胞生长因子基因、原癌基因、细胞周期调节蛋白基因等,辐射致癌涉及复杂庞大的分子调节系统^[8]。

关于甲状腺癌的RET基因异常似乎是一个“终点基因变化指标”,它究竟是癌症的病因还是结果?究竟是何种基因调节过程异常导致这样的基因变化和癌症的结果?目前经典的研究单个生物分子行为的方法对其显然是难以胜任的。

4 一些设想

切尔诺贝利核事故导致的大量甲状腺癌的发生提供了一个难得的研究机遇。可以设想,辐射致癌涉及大量基因的开关及其调节,其发生发展应该是经历一个错综复杂的、此消彼长的基因调节过程,一些异常的基因调节因素可能在其中起重要作用。尽管这个过程每一个体的基因背景不完全一致,其变化也可能不是完全一样,但是当存在一致的、稳定的远期效应(癌症)时,就提示在基因水平也存在某种特征变化。核事故造成了如此大量的人群在同一时间、同一环境里受到照射,经历同一时空变化,发生了同一种癌症,强烈提示存在着共同的规律性异常基因变化。所以,应用目前日益成熟的基因芯片技术,借助基因芯片高集成、高通量特点的巨大优势,很可能从中找寻到异常基因的蛛丝马迹。对于目前热点研究的RET基因来说,完全可以应用上述的芯片测序原理,制作含有数万对寡核苷酸探针的特种基因芯片来检测辐射导致甲状腺癌RET基因某个热点片段内的所有可能的杂合性突变,包括碱基替换及小的插入、缺失等,并借此确定发病风险。

WHO在1996年的一份报告中称,关于切尔诺贝利核事故的医学健康计划研究“可能是研究电离辐射对人类影响最重要的课题,无论是受照地域之广,受照人数之多,受照剂量范围之大以及所应用研究手段之先进,都是独一无二的。计划开始是为期5年以上的第一阶段,然后进入后续10年的第二阶段研究,以最大限度利用这一珍贵资源”。在这个报告中还提出一些具体的研究方向和内容:“从分子、细胞和组织器官水平,用体内和体外实验方法研究辐射致癌和其他远后效应及其预防和治疗措施(基因组变化,原癌基因,免疫抑制,干细胞损伤等);研究不同水平照射致人类基因组不稳定变化的机制(短期急性照射、远后和长期慢性小剂量照射致DNA结构损伤及其修复,以及这种情况下细胞遗传学变化机制)。”基因芯片技术可能是完成这一任务的有力工具,借助它可以更直接、更准确地从基因水平发现辐射致癌发生机制,甚至有可能进一步成为筛选辐射敏感人群,预防诊断辐

射致癌的有力工具。

根据这个思路,我们已经设法与俄罗斯一些重要研究单位建立合作关系,共同应用基因芯片技术进行切尔诺贝利核电站事故导致人类甲状腺癌的发病机制研究和其他辐射远后效应研究,这项工作已经受到国内外有关机构的关注和支持。由于众所周知的原因,切尔诺贝利核事故生物学效应的研究主要依靠国际合作资助,而我国过去没有参与切尔诺贝利核事故相关的各种国际医学合作计划。鉴于该核事故受照人群的重要研究价值和我国已经具有的研究实力,我们建议国内有关研究单位和主管部门及时充分利用这一有利时机,合作申请国内外有关基金,争取加入国际研究项目,顺应科学研究国际化趋势,最大限度利用国际科学资源,推动我国在辐射远后研究领域进入国际先进行列。

参 考 文 献

- [1] Imanaka T. Recent research activities about the Chernobyl NPP accident in Belarus, Uklarus and Russia [C]. Japan: Research Reactor Institute, Kyoto University, 2002. 240.
- [2] Tuttle RM, Becker DV. The Chernobyl accident and its consequences: update at the millennium [J]. Semin Nucl Med, 2000, 30(2): 133-140.
- [3] Zimmerman D. Thyroid neoclassic in children [J]. Curr Opin Pediatr, 1997, 9(4): 413-418.
- [4] Igor A, Imanaka T. Legislation and research activity in Russia about the radiological consequences of the Chernobyl accident [J]. Health Phys, 1997, 32(2): 211-225.
- [5] Pisarchik AV, Ernak G, Kartel NA. Molecular alterations involving p53 codons 167 and 183 in papillary thyroid carcinomas from chernobyl-contaminated regions of belarus [J]. Thyroid, 2000, 10(1): 25-30.
- [6] Klugbauer S, Pfeiffer P, Cassenhuber H. RET rearrangement in radiation induced papillary thyroid carcinoma: High prevalence of topoisomerase I sites at breakpoints and micro homology mediated end joining in ELE1 and RET chimeric genes [J]. Genomics, 2001, 73(2): 149-160.
- [7] Rabes HM. Gene rearrangements in radiation-induced thyroid carcinogenesis [J]. Med Pediatr Oncol, 2001, 36(5): 574-582.
- [8] 李雨. 基因芯片技术在放射生物学研究领域的应用 [J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2002, 26(4): 177-179.

(收稿日期: 2003-06-26)