

氚 β 粒子照射对发育中的中枢神经系统的影响及机理研究

Effects of tritium beta particles on the developing central nervous system and the underlying mechanisms

Wang Bing, Zhou Xiangyan, Cui Fengmei

引用本文:

王冰, 周湘艳, 崔凤梅. 氚 β 粒子照射对发育中的中枢神经系统的影响及机理研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(10): 615–625. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202309012-00367

Wang Bing, Zhou Xiangyan, Cui Fengmei. Effects of tritium beta particles on the developing central nervous system and the underlying mechanisms[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(10): 615–625. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202309012-00367

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202309012-00367>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[\$^{18}\text{F}\$ -FDG PET/CT在颅内原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断中的价值](#)

Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in intracranial primary central nervous system lymphoma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(6): 345–351 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910034-00029>

[小胶质细胞在放射性脑损伤中的作用及其机制研究进展](#)

The role and mechanism of microglia in radiation induced brain injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 124–131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005040-00018>

[N-草酰基-D-苯丙氨酸对小鼠造血系统辐射损伤的防护作用](#)

Protective effects of N-oxalyl-D-phenylalanine on hematopoietic system injury induced by ionizing radiation in mice

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(4): 205–213 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202103021-00048>

[西格列汀对小鼠造血系统辐射损伤的治疗作用](#)

Therapeutic effect of sitagliptin on the radiation injury of the hematopoietic system in mice

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(8): 515–520 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202010019-00088>

[不同年龄小鼠造血系统辐射损伤与修复的比较观察](#)

Comparison of radiation damage and recovery of hematopoietic system in mice of different ages

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 442–449 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.011>

[芳香烃受体抑制剂SR1对小鼠造血系统辐射损伤的防护作用](#)

Effect of aryl hydrocarbon receptor antagonist SR1 on radiation-induced hematopoietic system injury in mice

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 364–369 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202104026-00065>

·氚的辐射危害与防护管理·

氚 β 粒子照射对发育中的中枢神经系统的影响及机制研究

王冰¹ 周湘艳² 崔凤梅³

¹日本国立研究开发法人量子科学技术研究开发机构, 放射线医学研究所, 千叶 263-8555; ²中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所放射毒理研究室, 北京 100088; ³苏州大学苏州医学院放射医学与防护学院, 放射医学与辐射防护国家重点实验室, 苏州 215123

通信作者: 崔凤梅, Email: cui Fengmei@suda.edu.cn

【摘要】 电离辐射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制的研究是国际放射防护委员会和联合国原子辐射效应科学委员会的重要课题。对原子弹爆炸幸存者进行流行病学调查研究的结果是目前评价辐射对人类脑发育和神经行为危险度的主要依据。这些结果是基于对一次性短时间内高剂量率辐射所产生的影响的总结, 并不能准确反映氚 β 粒子在连续长时间内低剂量率辐射情况下所产生的生物效应。特别是中枢神经系统的辐射敏感性随着其发育阶段而变化, 这就造成了在不同的照射情况下所产生的辐射危险度的不同。笔者以原卫生部工业卫生实验所(现中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所)周湘艳的氚生物效应研究团队从二十世纪八十年代至今的研究成果为主线, 概述了中国研究人员在低剂量氚辐射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制领域开展的一系列综合系统的研究中所取得的重要成果。研究者对仔鼠的生长发育、神经行为学、脑组织病理学、脑组织神经生物化学、初代培养大鼠大脑组织细胞电生理学和初代培养小鼠中脑细胞形态学和生物化学的变化等方面, 使用了总计 56 项生物学终点作为评价指标, 从多层次综合地探讨了低剂量氚 β 粒子子宫内照射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制。该研究在世界上是第一次在同一系列实验系统中, 从分子、细胞、器官到整体, 从组织结构、神经生化、行为到学习记忆功能, 从动物的个体到细胞的离体培养, 综合评价了低剂量氚 β 粒子连续照射对发育中的中枢神经系统的危险度。这些重要的研究成果为全面系统地评价氚 β 粒子辐射的危险度提供了具有可信度和权威性的科学依据。

【关键词】 氚; 小鼠; 大鼠; 中枢神经系统; 致畸; 阈剂量

基金项目: 卫生部科学研究基金(88204094, 94-1-096, 96-2-050); 国家自然科学基金(39170274)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202309012-00367](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202309012-00367)

Effects of tritium beta particles on the developing central nervous system and the underlying mechanisms

Wang Bing¹, Zhou Xiangyan², Cui Fengmei³

¹Institute for Radiological Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, Chiba 263-8555, Japan; ²Department of Radiotoxicology, National Institute for Radiological Protection, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China; ³State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, School of Radiology Medicine and Protection, Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Cui Fengmei, Email: cui Fengmei@suda.edu.cn

【Abstract】 The study of the effects of ionizing radiation on the developing central nervous system and the underlying mechanisms is an important subject for the International Commission on Radiological Protection and United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.

Results from epidemiological investigations on A-bomb survivors are the main basis for evaluating radiation risk. However, given that these results reflect the biological effects of high-dose-rate single acute exposure, they cannot accurately reflect the biological effects of tritium beta particles under low-dose-rate continuous exposure. Radiation sensitivity of the central nervous system changes with its developmental stage, resulting in different radiation risks under various exposure situations. This paper reviews the achievements obtained in a series of comprehensive studies led by Dr. Zhou's research group of the former Laboratory of Industrial Hygiene, Ministry of Public Health (now National Institute for Radiological Protection, Chinese Center for Disease Control and Prevention) from the 1980s to the present. Researchers used a total of 56 biological endpoints as evaluation indicators for physiological development, neurobehavior, brain pathology, and neurobiochemistry in prenatally exposed offspring, as well as electrophysiology, morphological, and biochemical changes in brain cells in primary cultures, comprehensively explored the effects and mechanisms of low-dose tritium β particles intrauterine irradiation on the developing central nervous system from multiple levels. This work is the first time to use the same experimental systems, from molecules, cells, and organs to the whole body, from tissue structure, neurobiochemistry, and behavior to learning and memory functions, to evaluate the risk of continuous low-dose tritium beta particle exposure on the developing central nervous system. These important achievements provide the most reliable and authoritative scientific basis for comprehensively and systematically evaluating the radiation risk of tritium beta particles on the developing central nervous system.

【 Key words 】 Tritium; Mice; Rats; Central nervous system; Teratogenesis; Threshold dose

Fund programs: Science Foundation of Ministry of Public Health of China(88204094, 94-1-096, 96-2-050); National Natural Science Foundation of China(39170274)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202309012-00367](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202309012-00367)

1 引言

电离辐射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制的研究是国际放射防护委员会(International Commission on Radiological Protection, ICRP)和联合国原子辐射效应科学委员会(United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR)的重要课题^[1-4]。对原子弹爆炸幸存者进行流行病学调查研究的结果是目前评价辐射对人类脑发育和神经行为危险度的主要依据。然而,这些结果是基于对一次性短时间内高剂量率辐射所产生的影响的总结,并不能代表在连续长时间内低剂量率辐射情况下所产生的生物效应。中枢神经系统的辐射敏感性会随着其发育阶段而变化,这就造成了在不同的辐射情况下所产生的辐射危险度的不同。

伴随着对氚的研究的深入和其广泛应用,特别是随着核聚变产业的快速发展,氚的环境排放量正在逐渐增加,因此,人类受到低剂量氚 β 粒子照射的机会也随之增加。基于氚的生物影响而制定的人体摄入氚核素的限量,也一直是ICRP的重要课题^[5-6]。环境中的氚主要以氚水的形式存在,其可以通过食物链、呼吸和皮肤接触等途径进入机体。氚水可以通过胎盘屏障进入胚胎和胎儿,氚水和有机

氟化物还可以通过乳汁等进入哺乳中的新生儿消化道,再经吸收循环透过脑血屏障进入中枢神经系统。由于氚 β 粒子在体内的照射一般是持续性的低剂量率辐射,ICRP和UNSCEAR目前所推荐的基于对一次性短时间内高剂量率辐射所产生影响的致畸阈剂量值,并不适用于对氚辐射对发育中的中枢神经系统危险度的准确评估。因此,在受到公众极大关注的同时,氚辐射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制的研究,也成为学术界亟待和必须解决的重要科研课题。

氚 β 粒子致机体损伤的研究可以追溯到上世纪五十年代。截至上世纪九十年代初,中外研究人员在氚的体内分布、代谢、转移以及生物影响方面做了大量的研究工作。除了发表了大量的论著和综述文章,还出版了很多专著和特辑^[7-14]。尽管当时这些研究成果使人们对氚辐射的危险度有了较为广泛和深入的了解,然而关于氚 β 粒子射线在子宫内照射对子代中枢神经系统可能产生的生物效应的研究,却还处在起步阶段。虽然前苏联、美国、加拿大和日本等国家在该领域的调查研究工作开展得比较早,但是这些研究缺乏系统性,使用的照射剂量偏高,而且评估采用的生物学终点指标也非常有限。

鉴于有关人类的资料极为有限,利用实验动物来实施

的研究工作成为本领域最重要的方法和手段。原卫生部工业卫生实验所周湘滢的氡生物效应研究团队建立了当时在世界上亦是为数不多的可以实施氡辐射影响研究的动物实验设施,在对氡 β 粒子辐射对子代中枢神经系统危险度研究方面,经过努力追赶,做到了后来居上。她们自上世纪八十年代至今,从分子、细胞、器官到整体,从组织结构、神经生化、行为到学习记忆功能,全面评价了低剂量氡 β 粒子连续辐射对发育中的中枢神经系统的危险度^[7-13]。ICRP在2021年发布的148号出版物《参考动植物的辐射权重》中,引用了周湘滢团队的成果,以总结氡 β 粒子的相对生物效能^[15]。本文以周湘滢团队的研究工作为主线,概述了中国研究人员在低剂量氡辐射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制领域开展的一系列系统的研究中所取得的重要成果。

哺乳类动物孕体的发育通常可以分为3个主要时期:植入前期、主要器官发生期和胎儿发育期。人类的这3个时期分别在受精后0~8 d、9~60 d和60~270 d;小鼠的在受精后0~5 d、6~13 d和14~19.5 d。脑从发生到发育成熟,跨越了后两个时期直至出生后的一段时间。人类在排卵受精后0~7周时,产生大脑的两类主要细胞(神经元和神经胶质细胞)的前体细胞,进行活跃的有丝分裂;8~15周时神经元的数量迅速增加并迁移到功能区,最终失去迁移和增殖能力而成为多年生细胞;16~25周时分化加速,其中突触在第18周开始形成,前体细胞发育成特定的脑细胞;26周及以后,脑结构和细胞继续形成和分化,大脑突触发生,小脑生长和发育显著加速。在发生时间上,小鼠脑的形态形成始于第8~9天的胚胎;第10天时已具备5个脑泡;第11~15天时形成丘脑;第14天时形成原始大脑皮层;第17~19天时各种联合纤维开始形成。哺乳类动物在出生后,其脑部仍在继续发育,直至发育为成熟个体。由此可见,哺乳类动物脑的发生、发育和成熟经历了主要器官发生期的后期、胎儿期和出生后的一段时期^[1-2,13]。

电离辐射诱发孕体发育障碍或损伤属于特殊的躯体效应。不同于成年个体,发育着的孕体的组成细胞处于分化、增殖和迁移阶段,具有固有的生物学特征:从受精着床到胎儿出生,各个器官和组织从发生到成熟是有条不紊地进行的。在器官发生期,增殖、分化和迁移中的细胞对辐射的敏感性较高。由于中枢神经系统的重要性,有关电离辐射对发育中的中枢神经系统的效应受到人们的高度重视。在对人类受到宫内照射后胎儿的生长发育效应的研究中,倍受关注的是辐射对中枢神经系统的损伤。1969年UNSCEAR在向联合国大会提交的报告中,就已经将该方面的研究资料单独予以评述^[3]。电离辐射对发育中的中枢神经系统的影响,是通过对其从形成到成熟过程中组织结构

化和功能化过程的扰乱或破坏实现的。这种效应使得子代发育成为成年的复杂的形态学和生理学过程受到影响,从而产生不同性质和不同程度的畸形,包括整体形态学和器官组织学上的缺陷(如小头畸形和脑神经元数量减少等)、神经生物化学的改变(如脑DNA和神经递质水平的紊乱)以及神经行为和功能的改变(如脑电图改变和学习运动机能受阻等)。

在对日本因原子弹爆炸受到子宫内照射后出生的儿童所进行的调查中发现,有害效应包括出生后低体重、头围减小和智商指数降低^[1]。这些结果为人类在胚胎和胎儿期受到电离辐射照射所产生的对中枢神经系统的影响提供了直接和有利的证据。ICRP和UNSCEAR基于人类流行病学的这些资料,总结出人类中枢神经系统对辐射最敏感的时期为孕龄8~15周,对组织和行为致畸的阈剂量为0.1 Gy或以上^[1,4]。UNSCEAR在1986年的数据表明,电离辐射对人类发育中的中枢神经系统影响(发育异常)的最可能的表现形式为智力迟钝^[3]。对受到照射的时期的分析结果表明,受精后0~8周受到照射,与辐射有关的智力迟钝的概率基本为0,在8~15周受到照射,这一概率达到最大数值,在16~25周受到照射,这一概率的数值下降^[16]。这个皮层神经元的产生最活跃、向大脑皮层迁移的敏感阶段(受精后8~15周),正是辐射致严重智力迟钝的危险度最高的时期。假定智力影响的诱发与辐射剂量呈线性关系,在高峰敏感时每单位吸收剂量的诱发概率估计为0.4/1 Gy,在妊娠16~25周时为0.1/1 Gy^[16]。对处于发育阶段的儿童脑组织进行低剂量(1~2 Gy)照射可引起长期的认知和行为缺陷,婴儿在出生后18个月内受到>0.1 Gy剂量的照射后,在成年时更易患认知障碍^[17]。我国学者就辐射对着床前胚胎发育的影响、辐射致胚胎和胎儿损害的危险度估计也进行了比较全面的总结^[11,13]。

2 氡水暴露对神经系统的影响

在周湘滢团队的研究中,他们利用怀孕小鼠和大鼠成功地建立了子宫内照射的动物模型,并将其应用于对低剂量氡 β 粒子辐射对发育中的中枢神经系统影响的研究^[7-13]。在研究中他们选用了8~12周龄C57BL/6J小鼠和10周龄Wistar大鼠,交配次日早晨查到阴栓确定为妊娠第0天。每只孕鼠单笼饲养,在室温(22±1)℃下,给予充足的饲料和饮水,并在妊娠和哺乳期添加葵花籽和鸡蛋等辅食。孕鼠自然分娩并哺育仔鼠。在仔鼠出生后第3天,将各窝仔鼠随机减至最多8只,将减下的仔鼠随机分给同剂量组但仔鼠数少于4只的母鼠哺育。在仔鼠出生后第7天,将不足4只仔鼠的窝连同母鼠舍弃,处以安乐死。在仔鼠21天龄时,与母鼠分窝饲养。在完成预定实验后,将仔鼠处以

安乐死。

在ICRP和UNSCEAR的报告中阐述的阈剂量,主要是基于对原子弹爆炸后急性照射的流行病学研究,辐射的种类以 γ 射线和中子为主,剂量是经过当量剂量换算后的 γ 射线剂量^[14]。与 γ 射线一次急性照射相比,氡水体内污染所造成的 β 粒子射线照射的剂量,取决于氡水在体内的生物半衰期和组织的含水量,呈现为指数下降式的连续照射的累积剂量。周湘滢团队的研究采用了向孕鼠腹腔内单次注射氡水的方法来模拟事故时所导致的母体体内氡水污染的状况^[7-13]。子代动物在母体子宫内受到吸收剂量为指数下降式的低剂量氡 β 粒子照射。人类中枢神经系统对辐射的敏感期为妊娠第8~15周,即中枢神经系统器官发生后继续分化时期,辐射造成的主要损伤为智力障碍。研究使用了C57BL/6J小鼠和Wistar大鼠,在相当于人类中枢神经系统对辐射最敏感的妊娠第8~15周期间开始阶段的时点,即在小鼠孕龄12.5 d和大鼠孕龄13.0 d时,采用单次腹腔内注射的方法来模拟事故时所导致的母体全身体内氡水污染的状况。这个时期C57BL/6J小鼠和Wistar大鼠的脑细胞正处在高度分化、增殖和迁移最活跃的状态,适于进行从脑发生、发育到成熟阶段的中枢神经受辐射的损伤程度及相关机制的研究。在所开展的一系列实验中,研究人员向对照组动物腹腔一次性注入蒸馏水,向照射组动物分别投入放射性活度为 24.09×10^4 、 48.18×10^4 、 144.54×10^4 Bq/g动物体重的氡水。子代动物在母体子宫内受到吸收剂量为指数下降式的低剂量氡 β 粒子照射。小鼠仔鼠在出生时受到的累积照射剂量分别是0.036、0.071、0.213 Gy,对照组是0 Gy;大鼠仔鼠在出生时受到的累积照射剂量分别是0.044、0.088、0.264 Gy(对于各个剂量的照射组,依剂量高低,以下分别简称为低、中和高剂量组),对照组是0 Gy。

在母鼠自然分娩后,对仔鼠的生长发育、神经行为学、脑组织病理学、脑组织神经生物化学、初代培养大鼠大脑组织细胞电生理学和初代培养小鼠中脑细胞形态学和生物化学的变化,使用了总计56项生物学终点作为评价指标,从多层次综合地评估和探讨了低剂量氡 β 粒子子宫内照射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制。

2.1 低剂量氡水 β 粒子子宫内照射对出生后仔鼠体重增长和生理标志完善的影响^[18-21]

首先以体重增长和生理标志完善情况的生物学终点为衡量指标,对仔鼠生长发育的影响进行了评价。主要的指标包括仔鼠从出生后到发育成熟期的体重的动态增长以及仔鼠张耳、开眼、出牙、睾丸下降和阴道张开5个生理标志出现的平均天龄。结果显示,氡水 β 粒子子宫内照射对仔鼠可以产生不同程度的影响。对于小鼠仔鼠,低、中、高剂量3个照射组仔鼠的张耳和出牙时间均比对照组仔鼠

显著延迟。中剂量照射可以导致开眼的平均达标天龄显著延迟。另一方面,与对照组比较,对于睾丸下降和阴道张开,各实验组间差异均无统计学意义。即高剂量照射组仔鼠也未显示产生差异有统计学意义的影响。对于大鼠仔鼠,与对照组相比,中、高剂量组仔鼠出牙标志出现的平均天龄显著延迟;而张耳和开眼两个生理标志出现的平均天龄只在高剂量组仔鼠中显著延迟。

受到低剂量照射即可使张耳和出牙的平均达标天龄显著延迟的结果,提示了在子宫内受到低于0.10 Gy的氡水 β 粒子照射剂量,即可导致评价生长发育的生理学指标的异常。

2.2 低剂量氡水 β 粒子子宫内照射对出生后仔鼠新生反射的影响^[18-21]

以抓握反射、断崖回避、空中翻正、平面翻正和负趋地性等生物学终点为检测指标,就氡水 β 粒子辐射对仔鼠新生反射的影响进行了评价。结果显示,对于小鼠仔鼠,与对照组相比,受到低剂量照射的仔鼠抓握反射的出现时间显著延缓;受到中、高剂量照射的仔鼠,其断崖回避、空中翻正和平面翻正反射的出现时间也显著延缓。另一方面,即便是受到高剂量照射的仔鼠,其负趋地性出现时间却没有出现差异有统计学意义的变化。对于大鼠仔鼠,与对照组相比,受到中、高剂量照射的仔鼠的平面翻正和负趋地性反射的出现时间显著延迟。

2.3 低剂量氡水 β 粒子子宫内照射对出生后仔鼠感觉功能的影响^[18-21]

以听觉惊愕、痛觉反应、趋母性试验和视觉定位等生物学终点为检测指标,就氡水 β 粒子辐射对仔鼠感觉功能的影响进行了评价。结果显示,对于小鼠仔鼠,与对照组相比,即便是受到低剂量照射,仔鼠也发生了听觉惊愕出现的天龄延缓、痛觉反应潜伏期延长和趋母性试验出现发育受阻;受到中、高剂量照射后,仔鼠的视觉定位出现的天龄延缓。对于大鼠仔鼠,与对照组相比,受到中、高剂量照射后,仔鼠的听觉惊愕出现的天龄显著延缓。

2.4 低剂量氡水 β 粒子子宫内照射对出生后仔鼠运动协调功能和活动度的影响^[22]

以转体、足展开、连续通道活动转弯和前肢悬挂等生物学终点为指标,就氡水 β 粒子辐射对仔鼠运动协调功能和活动度的影响进行了评价。结果显示,对于小鼠仔鼠,与对照组相比,即便是受到低剂量照射,仔鼠的转体和15 d足展开均明显推迟;受到中、高剂量照射后,仔鼠的30 d足展开仍然显著延缓,28天龄时的连续通道活动转弯数也显著减少。受到高剂量照射的仔鼠,63天龄时的连续通道活动转弯数依然显著减少。对于大鼠仔鼠,与对照组相比,受到高剂量照射的仔鼠在14天龄及16天龄时,前肢悬挂时间显著缩短;28天龄仔鼠的连续通道活动转弯数

在低剂量照射组已经显著减少。

2.5 低剂量氙水 β 粒子子宫内照射对出生后仔鼠神经行为的影响^[18]

在对仔鼠神经行为影响的评价中,以旷场实验中离开旷场中央的潜伏期和仔鼠走格数这两项指标,以及以孔板探究实验中首次探孔时间和平均探孔数为生物学终点指标,首先对神经行为学中情绪和对新奇环境探索能力方面的影响进行了检测。结果显示,对于小鼠仔鼠,与对照组相比,中、高剂量受照组仔鼠在测试早期时的离开旷场中央潜伏期和仔鼠走格数两项指标间的差异有统计学意义。具体表现为潜伏期的缩短和走格数的增加,而且上述改变呈现良好的剂量-效应关系,这提示中枢神经系统处于兴奋状态。另一方面,中、高剂量受照组仔鼠在测试晚期时的孔板探究实验中,表现为首次探孔时间显著延长,平均探孔次数明显减少。这提示中枢神经系统处于抑制状态。由早期的兴奋状态转为后期的抑制状态,这都是神经行为发生了异常的表现。

2.6 低剂量氙水 β 粒子子宫内照射对出生后仔鼠学习能力及记忆功能的影响^[18,23-24]

对仔鼠学习能力及记忆功能的评价可揭示氙水 β 粒子子宫内照射对中枢神经系统高级功能的影响。

研究结果显示,对于小鼠仔鼠的电击回避学习情况,与对照组相比,中、高剂量照射可以导致仔鼠在学习能力上的明显差异,具体表现为初次和再次学习时出现高比例的失败。在对已产生记忆的仔鼠记忆保持情况的检测中,与对照组相比,中、高剂量照射组动物记忆丧失比例增加的差异有统计学意义。子代小鼠食物迷宫实验测试结果显示,与对照组相比,低剂量照射组仔鼠首次获食时间显著缩短;中、高剂量照射组仔鼠的首次进食时间和平均获食时间也显著缩短;平均错误次数在照射组中呈现随剂量增大逐渐增加的趋势,与对照组相比,高剂量照射组仔鼠的平均错误次数显著增加,且差异有统计学意义。食物迷宫实验结果提示受照仔鼠的中枢神经系统处于兴奋状态。

在水迷宫实验中,与对照组相比,低、中、高各剂量照射组仔鼠的平均错误次数都明显增加;而各剂量组首次登岸时间和平均登岸时间两项指标间的差异并无统计学意义;在 Y 迷宫刺激回避反射实验中,低剂量照射组仔鼠的刺激单向回避反射的逃避时间显著延长,中、高剂量照射组仔鼠的回避反射的无误率及阳性率均比对照组显著降低。低剂量照射组仔鼠条件反射的每日达标率从实验开始到结束均与对照组的差异无统计学意义,而中、高剂量照射组仔鼠的初期达标率显著降低。经学习后虽然有所改善,但达标率达到最高值(中、高剂量照射组分别仅为 50% 和约 42%)后反而在测定后期呈现降低趋势。

大鼠仔鼠 Y 迷宫刺激回避反射实验的检测结果表明,与对照组相比,即使是低剂量照射组的仔鼠,其逃避时间也已明显延长;中、高剂量照射组的仔鼠,其逃避无误率显著降低;但所有受照仔鼠在最终测定时,其逃避无误率的差异已无统计学意义。子代大鼠条件反射的实验结果与子代小鼠的结果基本一致。与对照组相比,低剂量照射组大鼠仔鼠的每日达标率均无显著变化;而中、高剂量照射组大鼠仔鼠的每日达标率显著降低,且差异有统计学意义。虽然其条件反射每日达标率随训练时间的延长而增加,但最高值也不超过 50%。

2.7 低剂量氙水 β 粒子子宫内照射对仔鼠脑发育及脑细胞学的影响^[25-29]

以脑体重量比、大脑和小脑皮质厚度、大脑皮质第五层锥体细胞和小脑浦氏细胞计数、大脑锥体细胞发育(初级、次级树突数及树突分枝比)和脑海马各区锥体细胞计数等脑组织病理学终点为指标,就氙 β 粒子辐射对仔鼠脑发育及脑细胞学的影响进行了评价。

结果显示,出生前照射对仔鼠脑重有着显著的影响。中、高剂量照射组 45 天龄仔鼠的脑重与对照组相比显著降低。脑体重量比的结果也表明,出生前氙水 β 粒子照射会明显降低仔鼠的脑体重量比,与对照组相比,中、高剂量照射组 21 天龄仔鼠,以及高剂量照射组 49 和 66 天龄仔鼠的脑体重量比均明显降低。对于大脑皮质和小脑皮质厚度,其减少程度与受到的照射剂量的增加呈正相关趋势,但仅在高剂量照射组差异有统计学意义。与对照组相比,低剂量照射组 150 天龄雄性仔鼠的大脑锥体细胞数、小脑浦氏细胞数以及大脑锥体细胞初级树突数、次级树突数和树突比值已显著减少,且差异均有统计学意义。在小鼠仔鼠 21 和 66 天龄时,研究人员就氙水 β 粒子照射对仔鼠海马 CA1、CA2、CA3 和 CA4 区锥体细胞数的影响进行了解析,结果表明,即使受到低剂量的照射,各天龄仔鼠的 CA1 区锥体细胞数就已经显著减少;CA2 和 CA4 区锥体细胞数的显著减少只发生在高剂量组仔鼠低天龄时;而对 CA3 区锥体细胞数的影响介于前述两者之间。

大鼠实验得到了与上述小鼠实验相似的结果。以 52 天龄仔鼠脑体重量比为例,与对照组相比,高剂量氙水 β 粒子照射组仔鼠的脑体重量比显著降低。氙水 β 粒子照射对子代大鼠海马锥体细胞的影响亦表现为海马各个脑区对辐射敏感性的不同。其中以 CA1 区最为敏感,与对照组相比,低剂量照射组仔鼠锥体细胞数已经发生明显的减少,细胞减少的程度随受到照射的剂量的增加而加重。CA3 区锥体细胞数的显著减少发生在中剂量照射组,CA4 区锥体细胞数的显著减少只发生在高剂量照射组,而 CA2 区锥体细胞数在各个照射组仔鼠中并没有发生明显的改变。在大

脑妊娠第10天,经腹腔单次注入放射性活度为 370×10^4 Bq/g 动物体重的氘水,结果显示,仔鼠脑内与神经细胞迁移相关的神经细胞黏附分子的表达受到抑制,神经细胞的迁移和分布发生异常。而与子宫内氘水 β 粒子照射的影响相比,子宫内 γ 射线照射的实验结果显示,需要较高的剂量才能诱发差异有统计学意义的显著变化。比如:用 γ 射线照射妊娠11 d的大鼠孕鼠,在剂量高于0.15 Gy时,仔鼠海马锥体细胞计数才出现显著减少;1.0 Gy时才可使20天龄的大鼠仔鼠海马下托等脑皮质发生形态学的改变。

2.8 低剂量氘水 β 粒子子宫内照射对仔鼠脑神经肽含量的影响^[30]

在脑组织神经生物化学方面,就辐射对雄性小鼠仔鼠脑垂体生长抑素和下丘脑精氨酸加压素两种脑神经肽的含量变化进行了探讨。结果显示,氘水 β 粒子子宫内照射可以对脑垂体中生长抑素的含量产生影响:随着照射剂量的增加,生长抑素的含量也在增加;与对照组相比,中、高剂量照射组则出现了显著升高。而下丘脑中精氨酸加压素含量的变化趋势却与此相反,即随着照射剂量的增加,精氨酸加压素的含量却在减少;与对照组相比,高剂量照射组仔鼠下丘脑中精氨酸加压素含量显著降低。与此相比, γ 射线连续照射对小鼠仔鼠脑垂体生长抑素含量的影响的阈剂量为0.1~0.2 Gy。

2.9 氘 β 粒子照射对初代培养脑组织细胞形态学、电生理学和生物化学的影响^[28-29, 31-32]

这些研究在细胞和分子水平观测了脑组织结构;在神经生化和行为功能方面,通过体外初代培养大鼠脑组织细胞和ICR品系胎鼠中脑组织细胞的方法,探求病变发生的基础。并以海马神经元计数和 Ca^{2+} 电流幅度变化评价了氘辐射对脑海马神经元及其电生理学的影响;以中脑细胞p53蛋白质表达、细胞周期变化和细胞凋亡为指标,观察了氘辐射特别是有机氘化核苷酸对脑细胞形态学和生物化学指标的影响,探讨了低剂量氘 β 粒子子宫内照射对发育中的中枢神经系统影响的机制。

2.9.1 子宫内低剂量氘水 β 粒子照射对大鼠仔鼠海马神经元的影响^[28-29]

海马是脑边缘系统中最重要的结构之一,经过脑干网状结构接受来自外周的视觉、听觉、触觉、痛觉、本体感受性和内感受性刺激所产生的感受性冲动,是脑中情感行为和学习记忆等高级神经活动的重要部位。这两项研究利用体外初代细胞培养的方法,培养经过酶解分散后的海马神经元,并对在子宫内受到低剂量氘水 β 粒子照射后出生的大鼠仔鼠的海马神经元的形态学和电生理学指标进行了观测^[28-29]。神经元形态学指标包括细胞体的大小、表面光洁度、边缘清晰度、胞体晕光程度和折光性强度、神经突触

和突触分枝以及神经网络的形成。与取材于对照组仔鼠的海马神经元形态学指标相比,取材于中、高剂量照射组仔鼠的海马神经元数量显著减少、生长缓慢、胞体较小;退化出现早,呈现为细胞轮廓不清、界限模糊、胞浆颗粒增多,出现空泡、肿胀、断裂、崩解和网络稀疏。关于电生理学指标的检测,研究采用膜片钳技术,通过细胞外液的河豚毒阻断钠电流,电极内液中的氯化铯阻断钾电流以获得理想的 Ca^{2+} 电流;在膜片钳放大器上,用全细胞记录方式测定海马神经元最大 Ca^{2+} 电流,比较 Ca^{2+} 电流幅度;使用步幅递增的去极化刺激的方法,诱发幅度不同的 Ca^{2+} 电流而测绘出相应的电流电压曲线。结果显示, Ca^{2+} 电流的衰减取决于神经元的状态,而与受照剂量和培养时间无关。与取材于对照组仔鼠的海马神经元相比,取材于高剂量照射组仔鼠的海马神经元 Ca^{2+} 电流显著下降。

2.9.2 氘 β 粒子照射对体外初代培养的小鼠胎鼠中脑细胞在细胞及分子水平的影响^[31-32]

利用体外初代细胞培养的方法,对经过酶解分散后的小鼠胎鼠中脑细胞进行培养,并在培养基中加入氘水,或氘化胸腺嘧啶、氘化尿嘧啶、氘化谷氨酸和氘化精氨酸等有机氘化物,并以X射线为参考辐射,来检测氘 β 粒子照射对小鼠胎鼠中脑细胞的细胞形态学、细胞周期、细胞分化和增殖、p53蛋白质表达以及细胞凋亡的影响。结果显示,氘 β 粒子照射可以导致中脑细胞p53蛋白质高表达、细胞核凝集、DNA梯状断裂、周期阻滞、细胞分化和增殖受阻,以及细胞凋亡。特别需要指出的是,以上述绝大多数生物学终点为评价指标而获得的氘 β 粒子的相对生物效能值为4.6~8.7,以来自氘化胸腺嘧啶的为最高。两种氘化物或者一种氘化物与X射线的同时照射可以对细胞分化产生更大的抑制效应。小鼠胎鼠中脑初代培养细胞对氘 β 粒子比X射线更为敏感,0.05 Gy低剂量即可引起可检测到的抑制效应。

2.10 氘 β 粒子照射对小鼠和大鼠发育中的中枢神经系统致畸的阈剂量^[12, 20-21]

在氘 β 粒子照射对发育中的中枢神经系统影响的研究中,作为评价指标所使用的56项生物学终点的绝大多数(>80%)所显示的致畸的阈剂量值在0.092 Gy以下。关于氘 β 粒子生物影响阈剂量方面的研究,本专刊有文章另作详尽的总结,在此不多赘述。

3 总结

3.1 氘 β 粒子的子宫内照射与原子弹爆炸的 γ 射线等的子宫外照射的异同点

电离辐射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制的研究是ICRP和UNSCEAR重要的课题。辐射对胚胎和胎

儿的致畸效应属于特殊躯体效应。胎儿在主要器官发生期受到照射,会导致包括中枢神经系统在内的各主要器官在结构和功能方面的损伤。不同器官组织对辐射的敏感性存在着差异,而且不同器官组织对辐射最敏感的时期也存在着差异。因此辐射所致损伤的严重程度不仅与照射剂量相关,还与组织器官的发生阶段相关。对原子弹爆炸幸存者开展的流行病学研究的结果是该领域目前评价辐射危险度的主要依据。但这些结果局限于对一次性短时间内高剂量率辐射所产生的影响的调查,并不能准确地反映出连续性长时间内低剂量率辐射所致的生物效应。特别是对于中枢神经系统这样的辐射敏感性随着发育阶段而变化的机体系统,不同的照射情况会直接导致辐射危险度的不同。

虽然胎儿体内各个组织器官中的含水量存在着一定的差异,但氘水在脑组织中基本呈均匀分布。胎儿在主要器官发生期受到氘水 β 粒子连续性长时间照射的情况,与原子弹爆炸时胎儿受到 γ 射线和中子粒子单次短时间照射的情况完全不同。对于氘水 β 粒子照射,从主要器官发生期开始一直到仔鼠出生(不包括通过哺乳的氘摄入以及离乳后仔鼠体内残留氘的衰变所产生的照射,也忽略氘衰变过程中生成的中微子可能产生的任何影响),一直受到氘水 β 粒子照射,因此包括脑组织在内的多种组织器官,都在对辐射最敏感的时候受到了照射;而在主要器官发生期时胎儿所受到的原子弹爆炸照射是一瞬间的,并且只有一部分组织器官在它们对辐射最敏感的时候受到了照射。另外,氘衰变所放出的 β 粒子是低能量带负电荷的电子,虽然氘水在细胞中均匀分布,但由于氘 β 粒子的射程短,与低线性能量传递 γ 射线的光子相比,其具有相对较高的线性能量传递值,在细胞内的微剂量分布是不均一的。特别是以氘化胸腺嘧啶等形式存在的氘化核苷酸,其参与DNA合成,可以导致细胞核局部剂量较高,进而对处于增殖状态的细胞产生更严重的损伤,可以产生比较高的相对生物效能。原子弹爆炸产生的中子粒子虽然是高线性能量传递辐射,但其对总剂量的贡献度不高,而氘水照射所产生的剂量全部来自 β 粒子。

3.2 氘 β 粒子辐射与影响发育中的中枢神经系统的指标间的相关性

由于机体是由中枢神经系统调控的由分子、细胞、器官和组织所构成的一个相互关联、相互制约、高度复杂的综合有机体,脑的学习和记忆功能在相当程度上受制于如运动、心血管和内分泌等诸多系统。在评价氘 β 粒子辐射对发育中的中枢神经系统的影响机制时,需要同时考虑来自氘辐射导致的其他系统影响所产生的相关作用。

中枢神经系统结构的复杂性和能力的代偿性,决定了单一或少数几个行为试验不足以揭示辐射对机体整个行为的影响,而必须采用一组行为实验进行纵向追踪观察。周

湘艳团队的实验利用辐射的行为致畸学试验方法,通过生长发育、早期反射和感觉功能、运动协调功能和活动度及学习记忆功能等多项指标对出生前氘水照射产生的行为致畸进行了较全面的研究。体重增长的变化是较行为改变更灵敏的指标,检测在子宫内受到氘 β 粒子照射后出生的仔鼠体重和生长发育指标的变化,是从生理学角度综合全面地评价包括发育中的中枢神经系统在内的全身各个系统的方法。研究结果显示,与对照组相比,低剂量照射组仔鼠出生时的体重更低,体重增长更慢;低剂量照射组张耳和出牙时间已经显著延迟;中、高剂量照射可以导致仔鼠开眼、平面翻正和听觉惊愕的平均达标天龄显著延迟;高剂量照射造成前肢悬挂时间的缩短;而睾丸下降和阴道张开在各实验组间的差异无统计学意义。有趣的是,低剂量 γ 射线宫内一次照射对仔鼠出生后生长发育及行为产生显著影响的最低剂量为0.106~0.518 Gy,即便是低剂量 γ 射线宫内持续照射(妊娠13~18 d),对小鼠生长发育及反射行为影响的剂量也高达0.21~0.42 Gy。这些研究结果说明,在出生前受到氘水照射,即便在低于诱发同样效应的 γ 射线的最低剂量时,已经可以观察到氘水对机体不同的组织系统产生不同程度的抑制作用。事实上,条件反射的建立、运动行为的学习和记忆的巩固与身体的诸多系统(如心血管系统、内分泌系统和运动系统)都是密切相关的。体重和生长发育指标,不仅可以间接甚至直接用于评价辐射致畸作用,而且还是被公认的最灵敏的指标。需要特别指出的是,尽管用于评价氘 β 粒子影响的生物学终点指标的敏感性存在着一定的差异,但由于研究在多层次多水平都采用了多项综合指标,而且所获得的实验结果中绝大多数指标的变动程度都呈现了良好的剂量-效应的相关性,这为剂量-效应关系的解析提供了有效的样本数和统计学效力,保证了对致畸阈剂量值估算结果的高度信赖性。

对脑病理学改变的检测是研究辐射对脑发育影响最经典的方法,包括脑重,此外脑组织构造(如皮质厚度、细胞分布)、神经细胞数量和突触等生物学终点都是常用的指标。高卫民和周湘艳^[33]研究并总结发现, γ 和X射线照射改变体外海马组织的电生理特性的剂量至少需要几个戈瑞。与仔鼠的体重改变情况一样,外照射的研究结果提示,在小于0.5 Gy剂量下的子宫内照射未见脑重有明显改变,而致脑皮层厚度改变的外照射剂量为1 Gy。对于成熟仔鼠,体重的差异已经不再具有显著性,中、高剂量组仔鼠全脑重均分别低于对照组,脑发育受阻的程度大于体重发育所受的阻碍。而大脑和小脑皮质厚度变薄、锥体细胞数减少、初级和次级树突数和比值明显减少、海马锥体细胞数减少以及脑神经元细胞缺失的结果,从解剖学和生理学的病因学方面也强有力地支持神经行为异常改变的剂量-

效应关系。子宫内照射使脑神经元细胞缺失和残存神经细胞发育不良,直接影响锥体系和锥体外系传导、神经元的化学信息传递和大、小脑之间的联系,造成躯体运动调节功能障碍,导致脑神经系统功能减退:新生鼠反射发育迟缓,成年鼠智力活动失调和迟钝。

动物神经行为学常用电击回避和迷宫实验观测动物本能倾向、条件反射的建立、记忆巩固过程和保持能力。通过检测动物初级和高级学习记忆功能的变化,评估辐射对学习和记忆功能以及智力影响的危险度。比如电击回避学习训练结果表明:低剂量照射的仔鼠对短期学习发生障碍,但经过连续训练学习后可以恢复;而在对电击回避记忆保持上,中、高剂量照射组的仔鼠存在长期记忆障碍。这些结果提示了氚辐射损害了仔鼠记忆巩固过程。周湘艳团队的研究以脑组织内神经活性物质变化为指标,从神经生化角度进行评价,可以直接用神经行为的变化推论损伤的因果关系。比如可以通过生长抑素和精氨酸加压素神经肽的改变解释生长发育和学习记忆的变化。生长抑素的主要生理功能是抑制垂体前叶生长激素的释放,具有广谱的抑制对象,包括消化系统和内分泌系统。精氨酸加压素的主要生理功能是通过调节体液的渗透压,调控运动和心血管系统。精氨酸加压素还有巩固记忆、间接改善注意力、学习和短期记忆的作用。高剂量照射组的仔鼠脑垂体生长抑素含量的增高和下丘脑精氨酸加压素含量的减少,也与生理学标志完善的迟缓和神经行为障碍存在剂量相关性。同时,作为与光子辐射比较的重要研究,低剂量 γ 射线宫内持续照射(妊娠13~18 d)导致仔鼠脑组织生长抑素降低的有效剂量为0.1~0.2 Gy,这一剂量与体重和生理指标的影响结果也呈现出良好的相关性。

初代培养脑组织神经元的方法为在基因表达、分子和细胞水平揭示氚辐射影响机制的研究提供了非常接近体内情况的体外实验系统。王冰和周湘艳^[26]首次把检测神经形态学和神经电生理学的变化应用于对低剂量辐射影响的研究。取自中、高剂量照射组动物的海马神经元表现出生长缓慢、胞体较小和早期退化的情况。神经元生长发育与增殖能力的抑制作用呈现出良好的剂量相关效应。离子通道是神经、肌肉和其他组织细胞膜兴奋性的基础,也是生物电活动的基础。 Ca^{2+} 具有递质释放、肌肉收缩和第二信使作用等极重要的生理功能。用膜片钳技术记录海马神经元 Ca^{2+} 通道,结果发现,随氚水照射剂量的增加, Ca^{2+} 电流有下降趋势,在高剂量照射组出现显著性下降。 Ca^{2+} 电流降低,与辐射导致的海马神经元功能受损密切相关,也可能对海马神经元突触活动产生影响,发生如突触电位的改变、神经递质释放减少和神经信息传导的不良,从而导致神经行为尤其是学习记忆功能的严重受损。另一方面,受

到氚照射的脑细胞中 p53 蛋白表达增高、细胞周期阻滞、DNA 断片增多和细胞凋亡增加,也提示了中枢神经细胞受到氚水 β 粒子照射后,会发生 p53 依赖性细胞凋亡。

3.3 氚 β 粒子辐射对发育中的中枢神经系统影响的机制概括

氚 β 粒子辐射致发育中的中枢神经系统损伤的机制,可以用辐射致神经元等细胞,特别是干细胞的 DNA 损伤、 Ca^{2+} 电流幅度下降、p53 蛋白质高表达、细胞周期阻滞和细胞凋亡的增加,阻碍了对细胞分化、迁移、增殖和细胞突出形成,导致了中枢神经系统在组织发生学和神经生物化学的变化,进而产生神经行为学的异常来合理地推理和解释。

3.4 氚 β 粒子辐射对发育中的中枢神经系统的致畸阈剂量值

本专刊有文章另作详尽的总结,在此不多赘述。

4 展望

周湘艳团队的研究在世界上是第一次在同一系列实验系统中,从分子、细胞、器官到整体,从组织结构、神经生化、行为到学习记忆功能,从动物的个体到细胞的离体培养,综合评价了低剂量氚 β 粒子连续照射对发育中的中枢神经系统的危险度。这些基于多水平、多层次的研究所取得的科研成果,为中国研究人员在氚 β 粒子辐射对发育中的中枢神经系统影响的研究领域奠定了一座光辉的里程碑。特别是所得出的氚 β 粒子的致畸阈剂量值,低于 ICRP 和 UNSCEAR 所推荐的基于 γ 射线剂量当量所估算的数值。这些重要的研究成果为全面系统地评价氚 β 粒子的危险度,提供了最具可信度和权威性的科学依据。这些基于多生物学终点指标和多水平、多层次的研究成果,还为今后在辐射对中枢神经系统影响研究中方法学的恰当选择,如实验体系的建立、生物学终点的选择、照射剂量组的设定、结果分析数学模型的采用以及多因素因果关系解析的统计学方法的应用等,提供了重要信息。

关于氚生物学效应的研究迄今已有将近 70 年的历史。氚辐射潜在的健康危害已经得到国内外学者和国际权威机构的高度重视。虽然我国学者在氚 β 粒子辐射对发育中的中枢神经系统影响及其机制研究方面取得了累累硕果,但他们没有满足于现状,仍在继往开来、不断创新。关于氚的相关研究的最新进展,最近张蒙等^[34]和李圣日等^[35]综述了氚的环境排放、吸收剂量估算和氚生物学效应,特别是致癌效应、致畸效应和致突变效应,为更深入地研究氚辐射危险度提供了新的思路。另外,在有关氚水照射对空间学习记忆能力影响机制方面,又取得了喜人的新进展^[36]。例如,就氚水 β 粒子照射对初代培养的大鼠新生仔鼠海马细胞迁移相关因子表达的变化,特别是骨架蛋白、脑源性神经细胞营养因子及络丝蛋白的 mRNA 的表达情况做了详尽的调查研究。氚水 β 粒子辐射通过引起神经元细胞发生

DNA 双链断裂, 促进其 p53 基因表达, 引发细胞凋亡及超氧阴离子释放减少, 最终导致神经元增殖的抑制。

虽然氚被视为低毒核素, 最大容许负荷为 3.7×10^7 Bq, 然而越来越多的动物实验结果显示, 氚 β 粒子子宫内照射致中枢神经系统畸形的阈剂量低于 γ 射线。尽管这些结果不能直接外推到人类, 但是这些结果提示我们需要重新考虑有关氚的最大容许负荷问题。随着生命科学以及与其相关学科的技术进步和方法创新, 在辐射对发育中的中枢神经系统的影响及其机制的研究领域, 学者们必将利用更精准可靠的实验体系和客观合理的解析方法, 在多水平、多层次深入地探讨和不断完善, 并将基于动物实验所取得的成果客观地外推于人类, 逐步制定合理的防护标准, 使核技术在保护人类健康的同时造福人类。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王冰、周湘艳负责文章中实验的开展、初稿的撰写; 崔凤梅负责文章的校对和修改

参 考 文 献

- [1] Group of Committee 1. Developmental effects of irradiation on the brain of the embryo and fetus[J]. *Ann ICRP*, 1986, 16(4): 1-43. DOI: [10.1016/0146-6453\(86\)90011-4](https://doi.org/10.1016/0146-6453(86)90011-4).
- [2] Streffer C, Shore R, Konermann G, et al. Biological effects after prenatal irradiation (Embryo and Fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection[J]. *Ann ICRP*, 2003, 33(1/2): 5-206.
- [3] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Genetic and somatic effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1986 report to the general assembly, with annexes. Annex C: biological effects of pre-natal irradiation[R]. New York: United Nations Publication, 1986.
- [4] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 1993 report to the general assembly, with scientific annexes. Annex H: radiation effects on the developing human brain[R]. New York: United Nations Publication, 1993.
- [5] Paquet F, Etherington G, Bailey MR, et al. ICRP Publication 130: occupational intakes of radionuclides: part I[J]. *Ann ICRP*, 2015, 44(2): 5-188. DOI: [10.1177/0146645315577539](https://doi.org/10.1177/0146645315577539).
- [6] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, and effects risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2016 report: report to the general assembly scientific annexes A, B, C and D. Annex C: biological effects of selected internal emitters—tritium[R]. New York: United Nations Publication, 2017.
- [7] 周湘艳. 氚生物效应研究近期概况[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1986, 6(1): 58-63.
Zhou XY. Recent studies on biological effect of tritium[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1986, 6(1): 58-63.
- [8] 周湘艳, 董金婵, 周舜元, 等. 氚相对生物效应的实验研究及遗传危害的估计[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1988, 8(6): 369-374. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1988.06.101](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1988.06.101).
Zhou XY, Dong JC, Zhou SY, et al. Experimental study on genetic effect and RBE values of tritium[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1988, 8(6): 369-374. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1988.06.101](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1988.06.101).
- [9] Zhou XY, Dong JC, Zhou SY, et al. Experimental study on relative biological effectiveness of tritium and risk estimates of genetic damage[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1989, 102(11): 872-878.
- [10] 王冰, 周湘艳. 辐射对脑发育和神经行为的影响[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1993, 13(3): 204-207.
Wang B, Zhou XY. Radiation effects on brain development and neurobehavior[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1993, 13(3): 204-207.
- [11] 王冰, 周湘艳. 辐射对着床前胚发育的影响[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1997, 17(6): 445-447.
Wang B, Zhou XY. Radiation effects on the development of preimplantation embryos[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1997, 17(6): 445-447.
- [12] 高卫民, 周湘艳. 近年来氚生物效应研究概况[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1997, 17(2): 130-133.
Gao WM, Zhou XY. Overview of current study on the tritium biological effects[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 1997, 17(2): 130-133.
- [13] Wang B, Yasuda H. Relative biological effectiveness of high LET particles on the reproductive system and fetal development [J/OL]. *Life (Basel)*, 2020, 10(11): 298[2023-09-04]. <https://www.mdpi.com/2075-1729/10/11/298>. DOI: [10.3390/life10110298](https://doi.org/10.3390/life10110298).
- [14] Straume T, Carsten AL. Tritium radiobiology and relative biological effectiveness[J]. *Health Phys*, 1993, 65(6): 657-672. DOI: [10.1097/00004032-199312000-00005](https://doi.org/10.1097/00004032-199312000-00005).
- [15] Higley K, Real A, Chambers D. ICRP Publication 148: radiation weighting for reference animals and plants[J]. *Ann ICRP*, 2021, 50(2): 9-133. DOI: [10.1177/0146645319896548](https://doi.org/10.1177/0146645319896548).
- [16] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1988 report to the general assembly, with annexes[R]. New York: United Nations Publication, 1988.
- [17] Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, et al. ICRP Publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs - threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context[J]. *Ann ICRP*, 2012, 41(1/2): 1-322. DOI: [10.1016/j.icrp.2012.02.001](https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.02.001).
- [18] 王冰, 周湘艳. 低剂量氚子宫内照射对出生后仔鼠生长发育及

- 反射行为的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1993, 13(4): 232-235.
- Wang B, Zhou XY. Effects of low level prenatal β -irradiation from tritiated water on postnatal growth and reflex behavior in mice[J]. Chin J Radiol Med Prot, 1993, 13(4): 232-235.
- [19] 高卫民, 周湘艳. 出生前氚水照射对仔代大鼠生长发育及神经行为的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1998, 18(6): 381-385. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.06.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.06.005).
- Gao WM, Zhou XY. Effect of prenatal exposure to low dose beta radiation from tritiated water on postnatal growth and neuro behavior of rats[J]. Chin J Radiol Med Prot, 1998, 18(6): 381-385. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.06.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.1998.06.005).
- [20] 周湘艳, 王冰, 高卫民, 等. 氚水照射对发育中的中枢神经系统影响——低水平氚剂量阈值研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1999, 19(4): 254-257.
- Zhou XY, Wang B, Gao WM, et al. Threshold dose to developing central nerve system of rats and mice from prenatal exposure to tritiated water[J]. Chin J Radiol Med Prot, 1999, 19(4): 254-257.
- [21] 周湘艳, 高卫民, 王冰, 等. 低剂量氚水对发育中鼠中枢神经系统的影响及其机理研究[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(7): 493-496. DOI: [10.3760/j.issn:0376-2491.1999.07.003](https://doi.org/10.3760/j.issn:0376-2491.1999.07.003).
- Zhou XY, Gao WM, Wang B, et al. Effects of lowdose tritiated water on the developing central nerve system and their mechanisms[J]. Natl Med J China, 1999, 79(7): 493-496. DOI: [10.3760/j.issn:0376-2491.1999.07.003](https://doi.org/10.3760/j.issn:0376-2491.1999.07.003).
- [22] 高卫民, 周湘艳. 出生前氚水照射对仔代小鼠生长发育及神经行为的影响[J]. 辐射防护, 1998, 18(4): 280-289.
- Gao WM, Zhou XY. Effects of prenatal exposure to low dose beta radiation from tritiated water on postnatal growth and neurobehavior of mice[J]. Radiat Prot, 1998, 18(4): 280-289.
- [23] 王冰, 周湘艳. 小剂量氚水宫内照射对出生后仔鼠行为、学习及记忆能力的影响[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 1993, 11(3): 184-188, 192.
- Wang B, Zhou XY. Effects of low level prenatal beta-irradiation of tritiated water on postnatal behavior, learning and memory ability in mice[J]. J Radiat Res Radiat Process, 1993, 11(3): 184-188, 192.
- [24] Wang B, Zhou XY. Effects of prenatal exposure to low-dose beta radiation from tritiated water on the neurobehavior of mice[J]. J Radiat Res, 1995, 36(2): 103-111. DOI: [10.1269/jrr.36.103](https://doi.org/10.1269/jrr.36.103).
- [25] 王冰, 周湘艳. 低剂量氚水宫内照射对仔鼠脑神经元发育的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1994, 14(2): 79-82.
- Wang B, Zhou XY. Effect of low-dose β -irradiation of tritiated water on neurons of developing brain in mice[J]. Chin J Radiol Med Prot, 1994, 14(2): 79-82.
- [26] 王冰, 周湘艳. 极低剂量氚水宫内照射对出生后仔鼠生长发育, 新生反射及行为的影响[J]. 中国辐射卫生, 1994, 3(1): 7-10. DOI: [10.13491/j.cnki.issn.1004-714x.1994.01.004](https://doi.org/10.13491/j.cnki.issn.1004-714x.1994.01.004).
- Wang B, Zhou XY. Effects from prenatal exposure to very low level of tritiated water on the postnatal development and neonatal reflex and behavior in mice[J]. Chin J Radiol Health, 1994, 3(1): 7-10. DOI: [10.13491/j.cnki.issn.1004-714x.1994.01.004](https://doi.org/10.13491/j.cnki.issn.1004-714x.1994.01.004).
- [27] Wang B, Zhou X. Low doses of prenatal irradiation still revisited: physiology, morphology and behaviour[J]. J Prenatal Brain Irradiat, 1996(1).
- [28] 高卫民, 周湘艳, 何湘平, 等. 出生前氚水照射对仔鼠海马神经元电生理及神经行为的影响[J]. 辐射防护, 1997, 17(5): 363-372.
- Gao WM, Zhou XY, He XP, et al. Effects of prenatal low dose beta radiation from tritiated water on rat hippocampus neurons: electrophysiological and neurobehavioural changes[J]. Radiat Prot, 1997, 17(5): 363-372.
- [29] Gao WM, Wang B, Zhou XY. Effects of prenatal low-dose beta radiation from tritiated water on learning and memory in rats and their possible mechanisms[J]. Radiat Res, 1999, 152(3): 265-272. DOI: [10.2307/3580326](https://doi.org/10.2307/3580326).
- [30] 王冰, 周湘艳, 王玉起, 等. 小剂量氚水宫内照射对出生后仔鼠脑组织生长抑素、精氨酸加压素含量的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1993, 13(5): 311-314.
- Wang B, Zhou XY, Wang YQ, et al. Changes in contents of somatostatin in hypophysis and arginine vasopressin in hypothalamus of postnatal developing brain induced by low level prenatal β -irradiation of tritiated water in mice[J]. Chin J Radiol Med Prot, 1993, 13(5): 311-314.
- [31] Wang B, Watanabe K, Yamada T, et al. Effects of beta radiation from organically bound tritium on cultured mouse embryonic mid brain cells[J]. Health Phys, 1996, 71(6): 915-921. DOI: [10.1097/00004032-199612000-00008](https://doi.org/10.1097/00004032-199612000-00008).
- [32] Wang B, Takeda H, Gao WM, et al. Induction of apoptosis by beta radiation from tritium compounds in mouse embryonic brain cells[J]. Health Phys, 1999, 77(1): 16-23. DOI: [10.1097/00004032-199907000-00005](https://doi.org/10.1097/00004032-199907000-00005).
- [33] 高卫民, 周湘艳. 辐射对脑海马的影响[J]. 辐射防护, 1999, 19(1): 63-70. DOI: [10.1088/0952-4746/19/1/008](https://doi.org/10.1088/0952-4746/19/1/008).
- Gao WM, Zhou XY. Effects of ionizing radiation on hippocampus[J]. Radiat Prot, 1999, 19(1): 63-70. DOI: [10.1088/0952-4746/19/1/008](https://doi.org/10.1088/0952-4746/19/1/008).
- [34] 张蒙, 崔凤梅, 涂彧, 等. 氚水的环境排放及生物学效应研究进展[J]. 中国辐射卫生, 2018, 27(4): 302-305.
- Zhang M, Cui FM, Tu Y, et al. Research progress on environmental discharge and biological effects of tritium water[J]. Chin J Radiol Health, 2018, 27(4): 302-305.
- [35] 李圣日, 崔凤梅, 刘玉龙, 等. 氚水致癌、致突变和致畸效应研究进展[J]. 辐射防护通讯, 2019, 39(5): 32-35. DOI: [10.3969/j.issn.1004-6356.2019.05.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-6356.2019.05.005).
- Li SR, Cui FM, Liu YL, et al. Advances in research on carcinogenic, mutagenic and teratogenic effects of tritiated water[J]. Radiat Pro Bull, 2019, 39(5): 32-35. DOI: [10.3969/j.issn.1004-6356.2019.05.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-6356.2019.05.005).

[36] 王冰, 吕慧敏, 刘玉龙, 等. 低剂量氚照射对仔鼠中枢神经系统的影响及其机理研究[J]. 辐射防护通讯, 2019, 39(5): 2-18.

DOI: 10.3969/j.issn.1004-6356.2019.05.002.

Wang B, Lyu HM, Liu YL, et al. Effects of low-dose tritium

irradiation on the central nervous system of offspring rats and its mechanism[J]. Radiat Prot Bull, 2019, 39(5): 2-18. DOI: 10.

3969/j.issn.1004-6356.2019.05.002.

(收稿日期: 2023-09-05)

读者·作者·编者

关于论文中图的基本要求

1. 图应有简短准确的标题, 主题明确, 具有进一步说明和补充文字的功能, 或者有提供实证的作用(如照片图)。当同时用表和图来反映某事物时, 应有取舍, 如果强调的是事物的性状或是参数变化的总体趋势, 以使用统计图为宜; 如果讨论的重点是项目的隶属关系或对比的准确程度, 则使用统计表为宜。图应具有自明性。图的内容文字不应与正文文字及表格内容文字重复。

2. 曲线图大小、比例应适中, 线条均匀, 辅线分明, 高度与宽度之比一般以 5:7 左右为宜。纵、横标目的量和单位符号应齐全, 置于纵、横坐标轴的外侧居中排列。横坐标标目的排列自左至右; 纵坐标标目的排列自下而上、顶左底右。右侧纵坐标标目的排列方式与左侧相同。

3. 条图各直条宽度以及各直条之间的间隙应相等。间隙的宽度一般为直条宽度的 1/2, 或与之相等。条图指标数量的尺度必须从“0”开始, 等距, 不能折断, 否则会改变各直条长短的比例, 使人产生错觉。复式条图一组包括 2 个及以上直条, 直条所表示的类别应使用图例予以说明。同一组的直条间不留空隙, 各组内直条的排列顺序应一致。

4. 半对数图的纵坐标没有零点, 起点根据资料的情况可为……0.1, 1, 10……。若起点为 0.1, 则第一单元为 0.1~1.0, 第二单元为 1~10……; 起点为 1, 则第一单元为 1~10, 第二单元为 10~100……, 即后一单元的对数尺标指示数值为前一单元的 10 倍。各单元距离相同, 但同一单元内不等距。

5. 点图的横轴代表自变量, 纵轴代表因变量。纵轴和横轴尺度的起点不一定从“0”开始, 可根据资料情况来定。点图的点一般用大小相等的实心圆表示, 应注意核对图内画出的点数与图题中注明的总例(次)数相一致。

6. 图中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文中的使用一致。为保持图的自明性, 图中使用的缩略语应有注释。

7. 图中注释用的角码符号一律采用单个右上角码的形式, 按英文字母小写形式顺序选用: a、b、c、d……在图注中依先纵后横的顺序依次标出。图注栏要有“注:”字样, 上述符号仍为角码形式。

8. 照片图要求主要显示的部分轮廓清晰, 层次分明, 反差适中, 无杂乱的背景。人体照片只需显示必要部位, 但应能看出是人体的哪一部分。颜面或全身照片, 若不需显示眼部或阴部, 应加以遮盖。使用特定染色方法的显微照片应标明染色方法和放大倍数。显微照片中使用的符号、箭头或字母应该与背景有很好的对比度。涉及尺寸的照片应附有表示目的物尺寸大小的标度。

9. 图一般随正文, 先见文字后见图; 也可拼版制图后集中排列于正文的适当位置。拼版图应在图内排印表示图序的角码, 在图的下方依序排印图序、图标题。需要印在插页上的插图, 应在正文引用处标明图所在插页页码, 并在插页中图的上方标明文章的题名和所在页码。

10. 确保每张图都在正文中标明。

本刊编辑部