

# 剂量及其时间分布 对低 LET 辐射 剂量-效应关系的影响

美国国家辐射防护与测量委员会 第64号报告

JILIANG JIQI SHIJIAN FENBU DUI  
DI LET FUSHE JILIANG-XIAOYING  
GUANXI DE YINGXIANG

原子能出版社

美国国家辐射防护与测量委员会第64号报告

# 剂量及其时间分布对低LET 辐射剂量-效应关系的影响

(美国辐射防护与测量委员会的建议书)

沈 恂 译

原子能出版社

## 内 容 简 介

本书根据现已存在的最可靠的放射生物学资料,系统地讨论和分析了低LET辐射的剂量时间分布(剂量率和分次照射)与剂量大小对受照动物和人群中出现的各种生物效应(包括遗传效应、致畸效应、寿命缩短和致癌效应)的影响。本书还着重讨论和分析了剂量和剂量率对作为生命最基本的单元——细胞的存活、转化和各种细胞遗传学改变的影响。书中既提供了大量的动物实验和流行病学人群调查的数据,又给出了系统的理论分析。

本书可供从事放射生物学、放射医学、放射卫生学和辐射防护的科技人员和医务工作者以及有关高等院校师生阅读。

### NCRP Report No. 64

• Influence of Dose and Its Distribution in Time on  
Dose-Response Relationships for Low-LET Radiations  
Recommendations of the National Council on Radiation  
Protection and Measurements

剂量及其时间分布对低LET  
辐射剂量-效应关系的影响

原子能出版社出版

(北京2108信箱)

重庆印制一厂印刷

(枇杷山后街79号)

新华书店总店科技发行所发行·新华书店经售

开本787×1092 1/32 ·印张8.125 ·字数187千字  
1988年9月重庆第一版·1988年9月重庆第一次印刷

印数: 1—900

统一书号: 15175·893 定价: 2.65元

ISBN 7-5022-0039-3/Q·2

## 前 言

立足于所能得到的最好的放射生物学资料，分析和判断剂量的量值和剂量的时间分布对动物和人类辐射遗传效应和辐射致癌效应的影响，这就是撰写本报告的目的。报告中所做的分析和提出的建议均出自于美国辐射防护与测量委员会（NCRP）第40科学委员会，该委员会担负着分析和评价与辐射防护有关的放射生物学资料的任务。它的分析和建议着眼于一般的应用，而负责基本辐射防护标准的第1科学委员会在制定基本辐射防护标准时，将对这些分析和建议给予特别的考虑。

委员会注意到电离辐射领域内使用的国际单位制（SI）中某些单位的专门名称已被第15届国际计量大会采纳，即戈瑞（符号Gy）作为吸收剂量、吸收剂量指数、比释动能和比授与能的SI单位的专门名称。贝可勒尔（符号Bq）作为（放射性核素）活度的SI单位的专门名称。1戈瑞等于1焦耳/千克，1贝可勒尔等于1秒<sup>-1</sup>。由于从目前使用的专用单位拉德和居里过渡到新的专门名称尚需一段时间，委员会决定暂时沿用拉德和居里，这两组新老单位之间按下述关系换算：

$$1\text{rad} = 0.01\text{Jkg}^{-1} = 0.01\text{Gy}$$

$$1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10}\text{s}^{-1} = 3.7 \times 10^{10}\text{Bq}$$

在起草本报告期间，负责有关辐射防护标准的生物学考虑的第40科学委员会的成员是：

Arthur C. Upton, 主席      Victor P. Bond, 主席

(1972~1977)①

国立卫生院  
国立癌研究所所长

(1977~ )

布鲁克海汶国家实验室  
副主任

### 委 员

Seymour Abrahamson  
威斯康星大学动物系

Mortimer Elkind  
阿贡国家实验室生物医学  
部

R. J. M. Fry  
橡树岭国家实验室生物学  
部

Douglas Grahn  
阿贡国家实验室生物医学  
研究部

George Hutchison  
哈佛大学公共卫生学院，  
流行病学系

Gayle Littlefield  
橡树岭联合大学医学部

Charles Mays  
犹他大学放射生物学实  
验室

Harold Smith  
布鲁克海汶国家实验室，  
生物学部

John Storer  
橡树岭国家实验室生物学  
部主任

Robert Ullrich  
橡树岭国家实验室生物学  
部

Harold Wyckoff  
国际辐射单位与测量委员  
会主席

### 顾 问

Michael Bender

Dean Parker

① Upton博士在1977年就任国立癌研究所所长之前就已经是第40 学委员会的成员和主席。

布鲁克海汶国家实验室，  
医学部

John D. Boice, Jr  
国立癌研究所，环境流行  
病学研究室

得克萨斯、奥斯汀

Keith Thompson  
布鲁克海汶国家实验室，  
生物学部

NCRP秘书——Thomas Fearon

委员会向为草拟本报告而花费了时间和精力以上成员  
和顾问致以谢意。

NCRP 主席  
Warren K. Sinclair  
1980年3月15日

# 目 录

前言.....	( iii )
1. 提要 .....	( 1 )
2. 序言 .....	( 3 )
3. “简单”生物系统中剂量和剂量率的效应.....	( 12 )
4. 遗传效应 .....	( 24 )
4.1 体细胞的染色体畸变 .....	( 25 )
4.2 生殖细胞的遗传改变 .....	( 42 )
5. 对植物的效应.....	( 77 )
5.1 玉米yg <sub>2</sub> 系统 .....	( 78 )
5.2 大麦种子系统 .....	( 80 )
5.3 非洲紫罗兰系统 .....	( 81 )
5.4 美洲烟草 (Nicotiana) 肿瘤的诱发.....	( 82 )
5.5 紫露草雄蕊毛的突变 .....	( 83 )
6. 对体外细胞存活和转化的影响 .....	( 87 )
6.1 细胞存活 .....	( 87 )
6.2 体细胞的突变 .....	( 91 )
6.3 转化 .....	( 95 )
6.4 体细胞突变、转化和对DNA合成的抑制 .....	( 98 )
6.5 线性或指数型剂量-响应关系 .....	( 100 )
7. 孕期照射对生长和发育的影响 .....	( 106 )
8. 对寿命的影响.....	( 111 )
8.1 剂量率和剂量-响应关系 .....	( 112 )
8.2 低剂量率下表现寿命的延长 .....	( 121 )
8.3 种属之间的比较 .....	( 123 )

9. 实验动物的肿瘤发生 .....	( 127 )
9.1 剂量-响应曲线的形式 .....	( 127 )
9.2 剂量率对诱发肿瘤的影响 .....	( 133 )
10. 人群中的肿瘤发生 .....	( 156 )
10.1 白血病 .....	( 156 )
10.2 乳腺癌 .....	( 166 )
10.3 甲状腺癌 .....	( 174 )
10.4 其它癌症 .....	( 178 )
10.5 癌症的总死亡率 .....	( 178 )
10.6 人类证据的小结 .....	( 179 )
11. 一般性讨论 .....	( 180 )
11.1 分节报告的内容 .....	( 180 )
11.2 修复 .....	( 184 )
11.3 曲线拟合: 数据的局限性 .....	( 185 )
11.4 模型及其应用 .....	( 188 )
11.5 RBE的考虑 .....	( 189 )
11.6 敏感亚群 .....	( 190 )
11.7 关于低剂量下效应增强的报道 .....	( 192 )
11.8 植物和动物数据对人的适用性 .....	( 199 )
12. 要点归纳, 剂量率效应因子 (DREF) 的数值 .....	( 203 )
附录A 定义和术语 .....	( 210 )
附录B 单位换算 .....	( 211 )
参考文献 .....	( 211 )



## 1. 提 要

有关剂量的量值和时间分布对单位吸收剂量低 LET<sup>①</sup> 辐射的生物学效率的影响资料, 已经有过综述和分析, 虽然有关的研究工作涉及了各种生物和实验系统的许许多多生物效应终点, 但是分析评价的注意力一直集中于低剂量或低剂量率<sup>②</sup> 照射后人类可能出现的遗传效应和致癌效应。从所有受检的效应 (从细胞死亡到肿瘤诱发) 所获得的数据清楚地表明, 剂量率的降低一般都使生物效应减小。由于对人的剂量率效应的数据不足以有把握地判断剂量率能引起对健康危险度的多大改变, 因而必须用植物、动物和细胞系统中积累的实验证据去推论对于人的判断。

单位剂量低 LET 辐射引起细胞死亡、染色体畸变、突变、畸胎效应、肿瘤形成和寿命缩短的危险度已在一些实验系统中进行了观察, 它们与剂量的大小及其时间分布关系很大。一般来说, 对于低 LET 辐射的远后效应和遗传效应, 剂量-响应曲线的斜率随剂量和剂量率的增大而增加。一次高剂量率照射后, 肿瘤发生的响应曲线可能在 250~

① LET 译作“传能线密度”(译者注), 低 LET 辐射指电离密度稀疏的 X、 $\gamma$  和  $\beta$  辐射, 它是相对于中子反冲核或  $\alpha$  粒子等致密电离辐射而言的。

② 对电离密度低的辐射来说, 剂量的“低”和“高”的定义多少有点任意性, 这里分别定义为 0~20 和大约 150~350 rad。两者之间称“中等”剂量, 超过 350 rad 则归入“超高”剂量类。“高”和“低”剂量率分别定义为大于  $5 \text{ rad min}^{-1}$  和小于  $5 \text{ rad a}^{-1}$ , 这两个极端之间叫做“中等”剂量率 (详细讨论见附录 A)。

400rad左右达到最大值，然后由于细胞的致死而下降。虽然各种生物效应的剂量-响应关系各不相同，但它们在定性上是相似的。因此，如果在天然的自发生率与中等至高剂量和剂量率照射后观察到的发生率之间作线性内插的话，往往会高估在低剂量和低剂量率下低LET辐射的危险度。这一观点已经写进了ICRP(1977)、NCRP(1975)和UNSCEAR(1977)的报告中①。

根据临床经验和实验动物遗传和躯体效应的研究，人们早就认识到剂量率效应因子的存在。BEIR<sup>®</sup>(NAS, 1972, pp. 61~68)和UNSCEAR(1972, 1977)两个委员会曾专门分析了剂量率对遗传危险度估计的影响。两个委员会认为，高剂量率下单位吸收剂量低LET辐射的致突能力是低剂量率下致突能力的3倍。这个结论来自小鼠的实验。根据本报告中总结的有关动物躯体效应的研究，单位吸收剂量的低LET辐射引起寿命缩短和诱发癌症的效率也取决于剂量率，低剂量率下的效率比高剂量率下的数值低。高剂量率照射时单位剂量的效率大约是低剂量率照射时的2~10倍。换句话说，由高剂量(150~350rad)和高剂量率( $>5\text{rad min}^{-1}$ )的数据线性内插，可能使低剂量(0~20rad)或以 $5\text{rad a}^{-1}$ 甚至更低剂量率给出的任何剂量的效应高估1~9倍。这个倍数因子叫做剂量率效率因子，简称DREF。

虽然来自人类的很多数据允许我们对中等剂量和高剂量低LET辐射的危险度做出合理的估计，但是这些数据还不

① ICRP、NCRP和UNSCEAR分别是国际放射防护委员会、美国国家辐射防护与测量委员会和联合国原子辐射效应科学委员会的缩写。——译者注

② BEIR是美国科学院设立的电离辐射生物效应委员会的缩写，NAS为美国科学院的缩写。——译者注

足以完全证明剂量效应是否确实存在。但是，从许多种属的植物和动物得到的大量不同生物效应的实验证据都是支持剂量率效应存在的，因此很难设想这种剂量率依赖关系会不适合人类的同样的生物效应，这些生物效应包括致突和致癌。

由于实验动物中的致瘤效应与辐射的关系复杂而多样，看来还没有任何一种严格和站得住脚的方法可以用来对人类某一种类型的肿瘤或者所有肿瘤的总诱发率推导出满意的DREF。因此，目前NCRP除了给出一个数值范围外，别无它法，全身照射后人体出现的各种肿瘤的总发生率的剂量率效应因子多半处于这个范围内。当实际的吸收剂量等于或小于20rad，剂量等于或小于每年5rad时，DREF的范围是2~10。

本报告中有关辐射危险度的很多估计都是着眼于并且主要限于剂量率和剂量量值的效应。这些估计没有详细论及其它一些特殊的不确定因素（例如“坪”长，用相对危险度还是绝对危险度？），在由高剂量和高剂量率下得到的数据推导危险度系数（即每单位吸收剂量的效应值，或剂量-响应曲线的斜率）时，我们必然会碰到这些不确定因素。还要强调一点，报告中谈到的有关剂量量值和剂量率效应的结论只适用于低LET辐射。

## 2. 序 言

自20世纪40年代末和50年代初以来，人们一直有这样一种猜测：对电离辐射而言，可能根本没有一个低于它就完全没有损伤危险的阈照射水平(NCRP, 1954, ICRP, 1955)。

同时，人们又认识到：在接近天然本底水平上受照射的危险度目前还只能在高剂量和高剂量率下观察到的效应和该效应的天然发生率水平之间进行内插值估计。一般认为，线性无阈的剂量-响应关系的假定对低剂量和低剂量率下照射的危险的估计是偏保守的，因为我们经常在生物学和医学上看到，每单位剂量低 LET 辐射的效应是随剂量和剂量率的减小而降低的。

本报告的目的 在于对人在低剂量低 LET 辐射照射后和在低剂量率下或长时间多次小剂量方式给出的高剂量照射后的遗传和致癌效应做出估计。在此引起急性效应的剂量和剂量率低很多的情况下，可以从理论上并在统计学的基础上预计这样的效应。然后用这样估计出来的效应去判断：根据高剂量和高剂量率下观察到的效应水平和剂量-响应关系线性无阈的假定内插得到的对人的危险度估计值是否恰当？LET 和另外一些与剂量的空间分布有关的因素的影响未做详细分析，因为那是另一篇报告的任务。

为了判断对人的遗传效应和致癌效应是否存在剂量率效应，我们回顾了目前我们所了解的 低 LET 辐射在生物组织各级水平上的效应。为了得到某些可适用于剂量量值、剂量率和拖延照射 (protraction) 如何影响效应程度的一般规律，我们分析了体外培养细胞、植物、实验动物和人类的大量放射生物学资料，这些分析评价还需要受到除遗传和致癌效应以外的其它一些效应的数据的检验。我们认为这条途径是可取的，特别是由于人类受照的资料相当有限，因此不得不尽可能广泛地调查现有的有关剂量量值和剂量率效应的各种资料。我们发现，这两种效应几乎到处存在，因此我们越来越相信，它们必然也适合人类的那些最直接关切的效应。

给定剂量的低 LET 辐射产生的生物效应往往与能量沉积的时间速率或照射所用的总时间有很大关系，例如，生物的修复相对于照射时间的时间坐标是决定生物效应程度的一个主要因素。由于代谢或其它因素的影响，生物的靶子可能随着时间有所变化。因此，诱发肿瘤的难易程度（或者说表达出某一“诱发的”肿瘤的难易性）将随动物的年龄而变。剂量分次（总剂量分多次重复照射，而不是在基本上不变的平均剂量率下给出同样的总剂量）的效应可能强烈地依赖于所分的次数和每次的剂量率。

于是，虽然精确说明与时间有关的因素可能很复杂，但是从实用角度又必须使用一些简化的术语。为此，术语“剂量率”（通常以平均值表示）一般用来反映全部剂量递交的时间分配方式，但是不进一步详细地涉及时间分配方式的精细情况。术语“拖延照射”（protraction）指的是照射时间构成寿命中一段不可忽视的时期，并且这段时间足够长，以至于这一期间内靶的辐射敏感性随着年龄而起变化（例如肿瘤诱发或表达的难易性随年龄的变化）。术语“真正的剂量率效应”将用于那样一些场合，当我们希望有选择地说明某些已知的剂量率现象或者不受拖延照射效应中一些重要的附加因素（例如，可能包括对亚致死或其它亚效应损伤的修复，但是不包括生物靶子的年龄效应）明显影响的剂量率现象。术语“分次照射”将用于前面已经指出的情况，虽然它与平均意义上的剂量率效应的关系远远不如它与重复性的每一次低剂量照射（每次几拉德或更小）的剂量率效应的关系密切。

在“简单的”细胞系统中取得的数据应用很广，原因有二，一是它们的剂量范围宽，二是误差相对来说较小，因此使我们能深入洞察和说明剂量量值、剂量率和剂量的拖延照

射之间可能的相关性，特别是用它们建立了“ $\alpha D + \beta D^2$ ”关系，这一关系频繁地用于本报告的各个部分。这个模型适用于“简单”系统中得到的很多数据，它可以作为对较复杂生物系统中比较复杂的效应讨论剂量和剂量率相互关系的骨架，即使在已经知道该模型肯定不适用的情况下，它也可以作为讨论的框架。因此，务必不要把这个模型的频繁使用误认为它普遍正确和到处适用。

对人来说，主要关心的是遗传效应和致癌效应，可以把这两种效应看作“无阈”的，也把它们叫做“随机”效应。一般认为，随机效应的发生几率（而不是它的严重程度）是剂量的函数，它没有阈值（ICRP, 1977）。因此，在低于能观察到急性效应的剂量和剂量率时，可以认为这两种效应很少出现，并服从统计学规律。对这两种效应发生率的估计表明，由高剂量和高剂量率下人群中得到数据线性内插来预计这两种随机效应的危险度可能在相当程度上不反映低剂量和低剂量率下受照的危险度。显然，“阈值”和“无阈效应”这两个词指的是这样一种含义，在一个通常很大的受照人群中，出现所关注效应的只是一个或几个人，或者指的是这个受照人群中某一个人发生这种效应的几率或“风险”，在致突和致癌的问题上，它们的含义更是如此。

在这篇报告里，我们在分析评价有关剂量量值和剂量率影响的放射生物学数据时尽量避免作出过低或过高的估计。因此，我们力图使估计的结果能反映真实的情况。如果认为保守一点好，那么我们在危险度估计的一些可能应用上可以偏保守一点。

这篇报告中谈到的问题可以简单地从图2.1上一目了然，图上示意性地给出一些数据点和可能的剂量-响应曲线，例

如人类致癌的剂量-响应曲线。该图描述了一种典型情况：只有几个（并且不总是精确的）在高剂量和高剂量率下得到的数据点，由于统计学上和其它的一些限制，低剂量区的数据常常不足以确定低剂量区内剂量-响应曲线的形状。现在的问题是要求出这一整条曲线的形状和它在很低剂量下的斜率，以便推断在这个剂量区内可能会出现多大的效应（危险度）。常用的一种直接了当的方法是用直线拟合这些数据，如图中所示的由高剂量数据点与剂量为零时的额外发生率之间所连的直线（曲线B）进行线性内插，用这种方法并非一定意味着我们对剂量-响应曲线的真正性质就是如此认识的，

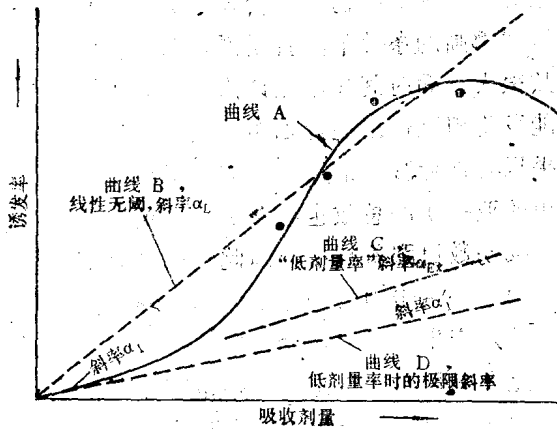


图 2.1 发生率对吸收剂量的示意曲线

对高吸收剂量和高剂量率来说，实曲线（曲线A）是“真实”的曲线，无阈值的虚线（曲线B）拟合了4个标注的“实验点”和原点，斜率  $\alpha_1$  表示曲线A在低剂量区的那段基本上是直线的部分，标明“低剂量率”和斜率  $\alpha_{E_x}$  的虚线C代表在低剂量率下得到的高剂量的实验数据。原则上，这条低剂量率实验曲线在很低的剂量率下可以逼近斜率  $\alpha_1$  实线的延长线，或者就变成它的延长线，后者就是注明“低剂量率的极限斜率”的虚线D。

只是往往把它作为一种相对简便的办法来得到低剂量下危险度估计值的“上限”。如果打算用它代表正确的剂量-响应关系，则意味着单位剂量的效应（直线的斜率 $\alpha_L$ ，或危险度系数）与剂量的大小无关，当然也将与剂量率无关。

但是，很多理由都表明图 2.1 中曲线 A 所代表的曲线关系往往比较合适。由曲线关系我们可以预期到：产生一个可观察效应（例如遗传缺陷和癌症）的那些细胞的损伤可能是由两个或两个以上的亚损伤相互作用形成的。我们还可以预期存在着对那些不能单独产生效应的单个亚损伤的修复。只有当给定的时间和体积内存在的亚损伤的数目最多时，亚损伤通过相互作用形成损伤的机会才最大。这种情况出现在剂量或剂量率都高的条件下，就是说，单位体积里产生的亚损伤的总数很大，而时间又不允许修复作用大大减少在给定时间内可能发生相互作用的亚损伤的数目。

如果只是逐渐减小剂量（即使剂量率仍然很高），能够相互作用的亚损伤的总数也会减少，结果使由亚损伤相互作用形成的损伤数目跟着减小，因此，低剂量下的损伤将不得不几乎全由“一次击中”动力学（即能够单独引起完全损伤的辐射事件）产生。可以预计，在这个低剂量范围，产生的效应将正比于剂量<sup>①</sup>，于是，低剂量下，单位吸收剂量的效应将等于图 2.1 中实线上相对而言是直线的那段低剂量部分的斜率。

另一方面，如果逐渐降低剂量率，即使剂量仍然很高，亚损伤的形成速率却放慢了，可用于修复的时间和被修复的

---

① 上述讨论渊源于描述剂量-响应关系的一般模型“ $I = \alpha D + \beta D^2$ ”，在第 3 节中将结合具体数据对该模型做进一步的推敲。



机会则逐渐增加。因此，单位时间内能产生的亚损伤少了，它们之间通过相互作用形成的损伤也就少了，于是，在非常低的剂量率下，损伤也几乎全是通过单个辐射事件形成的，这样产生的效应也将正比于剂量。正因为如此，随着剂量率的降低，在低剂量率和高剂量下实验得到的每单位吸收剂量的效应将逐渐变小。这种情况将反映在图2.1中的曲线A上，随着剂量率的减小，它将越来越接近于直线，即变成曲线C。当剂量率变得很低时，原则上可以预言，这条实验曲线的斜率将与斜率为 $\alpha_1$ 的曲线D重合（假定亚损伤全部被修复），这条低剂量率的极限曲线将与实曲线A的低剂量端的延长线重合（即斜率 $\alpha'_1 = \text{斜率}\alpha_1$ ）。

因此，通过把剂量减小到很低的数值（不论剂量率如何）或者把剂量率减小到很低的数值（不论剂量多大），原则上（正如将要介绍的，至少在某些情况下从实验上得知的）都可以得到斜率 $\alpha_1$ ，把高剂量分成一系列“低剂量”（小于5rad）的分次照射也可以得到同样的斜率，在这个意义上，“高分次照射”意味着与“低剂量率”等价。

无论是减小剂量还是降低剂量率，两种情况下单位吸收剂量的效应（曲线A或曲线D的斜率 $\alpha_1$ ，或者斜率 $\alpha_{Ex}$ ）都小于用高剂量和高剂量率的数据由简单的线性内插得到的斜率 $\alpha_L$ 。正是这两个斜率的比较，使我们定量求出线性内插或“线性假说”究竟在多大程度上高估了低剂量和低剂量率下的效应。在本报告里，我们把以高剂量和高剂量率数据线性无碍地直线拟合得到的斜率 $\alpha_L$ 与通常由实验测定的低剂量率数据适合的直线的斜率 $\alpha_{Ex}$ 的比值叫做剂量率效应因子，或称DREF，根据定义，DREF必然大于或等于1。

虽然它的数值可以取 $\alpha_L/\alpha_1$ ，即取“剂量量值效应因子”