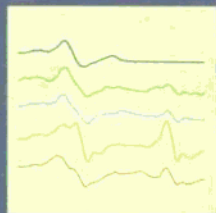
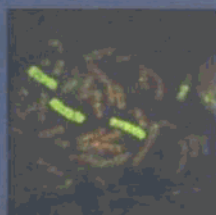


放射生物剂量学

王继先 等 编著



原子能出版社

RADIO-BIODOSIMETRY

Wang Jixian

Jin Cuizhen Bai Yushu

Wang Zhiquan Shao Songsheng

Atomic Energy Press

Beijing

BRIEF INTRODUCTION

"RADIO-BIODOSIMETRY" is a monograph written by a group of Chinese famous specialists in the field of biodosimetry for ionizing radiation exposure. The book contents 11 chapters including introduction; cytogenetic indicators such as chromosome aberrations, micronuclei, premature condensation chromosome, fluorescence in situ hybridization; somatic mutation assays, for example, GPA, HPRT, TCR, HLA-A and so on; electron spin resonance dosimetry; hair and skin radiation effects and their potential applications as biodosimeters; clinical emergency bio-indicators for radiation exposure; and also uncertainties and statistical methods in biodosimetry.

In each chapter the fundamental theory was described firstly; then put the emphasis on the methodologies and applications for each biodosimeter; and lastly, discussed the strengths, weaknesses and their future prospects; the main references also listed.

This book could be used as guidance and reference in putting radiobiodosimetry to practice and understanding of the relevant theory for the scientists, physicians, technicians and students working in the field of radiological medicine and protection.

作者名录

(按姓氏笔划为序)

作者	单 位
于文儒	中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所
王知权	中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所
王桂林	北京北太平路医院
王继先	中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所
叶根耀	北京北太平路医院
白玉书	卫生部工业卫生实验所
冯嘉林	上海市放射医学研究所
刘旭平	中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所
刘炳辰	中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所
孙元明	中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所
孙存普	北京放射医学研究所国家生物医学分析中心自由基与 顺磁专业实验室
吴 可	北京放射医学研究所国家生物医学分析中心自由基与 顺磁专业实验室
陈振军	中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所
陈德清	卫生部工业卫生实验所
邵松生	上海市放射医学研究所
金瑾珍	北京放射医学研究所
夏寿萱	北京放射医学研究所

序

核能与电离辐射的开发与利用,要求对辐射的危害作出定量的评估。这是放射医学、辐射剂量学与辐射防护面临的重大课题,也是广大公众所深为关心的切身利益问题。几十年来已形成的物理剂量、临床症状、体征的判断及生物剂量计相结合的评估体系已为辐射所致的危害提供了可供参考的剂量基础,但还存在着相当大的不确定度。特别是在事故受照、早先受照、回顾性的辐射流行病学调查等情况时,都需要“剂量重建”。这就给“剂量学”带来了很大的难题。以广岛、长崎原爆受照者的剂量为例,前后经过数十年(T65D,DS86)到目前仍在继续修正中。

在上述评估体系中,生物剂量计有其能准确反映受照个体相关剂量的特殊地位。放射生物学、细胞及分子遗传学等相关学科与技术的发展,一些与剂量相关的生物标志物的发现,使得生物剂量的研究从少数生物剂量计逐渐发展为放射生物剂量学。它是放射生物学与辐射剂量学的交叉,是以研究电离辐射引起具有计量特征的生物效应的变化来量度机体的受照剂量和评估危害的一门新兴分支学

科。事实证明,无论从广度上与深度上这一学科正在取得重要进展。

王继先教授及有关的专家,适应核能与电离辐射开发与利用的需要,及时地编写了《放射生物剂量学》这本专著。它既包括相关的理论基础,又给出了规范化的实用技术,并展望了今后的发展。可贵的是本书还分析了剂量估算中的不确定性,提出了正确的数据统计方法,是一本既有理论深度,又有实际应用价值的专著。我相信这本书的出版,定将满足广大科技工作者的需要,同时还必将推动这一学科的发展。

吴德昌

中国工程院院士

1996.12

前 言

放射生物剂量学是研究利用电离辐射所引起机体的生物学变化来量度受照剂量和评估危害的科学,是放射医学的分支学科。它是近半个世纪以来随着核能与电离辐射的开发和利用,为了适应事故应急、早先受照剂量估算、临床诊治、辐射远后效应评估和放射流行病学剂量重建的客观需要,在放射生物学、细胞和分子生物学、生物物理学的基础上发展起来的一门科学。它和辐射剂量学相辅相成,为解决放射医学与辐射防护中的剂量问题作出了重大贡献。

目前正值分子生物学技术蓬勃发展的时期,不断涌现的分子生物学新技术推动了放射生物剂量学的迅速发展。为此,中华预防医学会放射卫生专业委员会于1996年5月在天津召开了第一次“全国放射生物剂量学学术研讨会”。会议报告展示了我国放射生物剂量学领域所取得的成绩,也综览了国内外放射生物剂量学的最新研究成果与发展趋势。与会专家强烈感到:为适应放射生物剂量学迅速发展的形势,提高我国放射生物剂量工作者的理论和技术水平,促进该学科的发展,出版一本放射生物剂量学专著实为必要。会议决定在会议报告的基础上根据专家所长分工主笔撰写我国第一本《放射生物剂量学》。

由于放射生物剂量学本身就是放射生物学理论与现代生物学技术结合的产物,所以本书的写作指导思想是理论与技术并重,实用性与先进性并举,在结合国情重点介绍实用技术的原理与方法的同时,也介绍国内外研究的最新进展和动向。全书共分十一章。第一章为概论,重点介绍定

义、理论基础、指标分类及应用与评价。第二、三、四、五章是全书重点,介绍细胞遗传学技术在放射生物剂量学中的应用,包括染色体畸变、微核、早熟凝集染色体和荧光原位杂交技术的原理和应用。第六章介绍新近发展起来的分子生物学技术——体细胞基因突变的检测及其在估算剂量中的应用研究。第七章主要是写电子自旋共振技术在事故剂量估算中的应用和发展前景。第八章是写毛发与皮肤的辐射效应在局部或非均匀照射剂量估算中的应用潜力。第九章介绍事故受照者的临床症状体征和有关检验在粗估剂量方面的经验。第十章分析估算剂量的不确定性及其来源。第十一章介绍数据统计分析的方法。每章后附有主要参考文献供读者查阅。

由于作者水平有限,加之时间仓促,书中错误不当之处在所难免,我们恳切希望专家和同行们批评指正。

本书写作中得到夏寿萱教授的鼓励和支持,他不仅撰写了部分章节还审阅了第六章;杨志祥教授审阅了第八章、吴德昌院士在百忙中审阅了第一章,还为本书作了序,在此一并致谢。

王继先

1996.10

目 录

序.....	吴德昌
前言	王继先
第一章 概论	(1)
一、放射生物剂量学的基本概念	(1)
二、放射生物剂量学的理论基础	(3)
三、放射生物剂量学指标的分类	(6)
四、放射生物剂量学的应用	(8)
五、现行的放射生物剂量学指标及评价	(10)
六、剂量估算中的不确定性	(14)
七、放射生物剂量学展望	(16)
参考文献	(17)
第二章 染色体畸变	(19)
一、有关染色体的一些基本概念	(19)
二、辐射诱发染色体畸变的类型	(23)
三、染色体自发畸变率	(26)
四、照射剂量与畸变率的剂量-效应关系	(27)
五、用于剂量估算的染色体畸变分析方法学	(31)
六、染色体畸变分析在剂量估算中的应用	(37)
七、染色体畸变分析在剂量估算中的应用评价	(56)
八、结语	(61)
参考文献	(62)
第三章 淋巴细胞微核	(65)
一、微核测定法概述	(65)
二、微核测定的方法学	(67)
三、CB 微核率的影响因素	(71)
四、人淋巴细胞微核的剂量-效应关系	(75)
五、微核测定在剂量估算中的应用	(78)
六、微核在远后效应观察及慢性放射损伤诊断中的意义	(80)

七、有待进一步研究的问题	(81)
参考文献	(82)
第四章 早熟凝集染色体	(84)
一、早熟凝集染色体技术的方法学	(85)
二、早熟凝集染色体技术的剂量-效应关系	(87)
三、早熟凝集染色体在剂量估算中的应用	(91)
四、早熟凝集染色体的优缺点及其前景	(94)
参考文献	(95)
第五章 荧光原位杂交	(97)
一、荧光原位杂交的方法学	(98)
二、荧光原位杂交作为生物剂量计的应用	(101)
三、展望	(106)
参考文献	(107)
第六章 体细胞基因突变检测	(109)
一、血型糖蛋白 A 基因	(110)
二、次黄嘌呤磷酸核糖转移酶基因	(122)
三、T 细胞受体基因	(130)
四、人类白细胞抗原-A 基因	(135)
五、其它	(140)
参考文献	(143)
第七章 电子自旋共振	(149)
一、概论	(149)
二、在辐射事故中的应用	(155)
三、存在问题与发展趋势	(161)
参考文献	(163)
第八章 毛发与皮肤的辐射效应及其在剂量估算中的应用潜力	(166)
一、毛发	(166)
二、皮肤	(172)
参考文献	(177)
第九章 临床应急生物剂量指标	(179)
一、临床症状与体征	(179)

二、临床检验	(187)
三、问题与展望	(195)
参考文献	(195)
第十章 剂量估算中的不确定性	(197)
一、剂量估算中的不确定性	(197)
二、不确定性的来源	(197)
三、遗传的个体辐射敏感性	(198)
四、获得的个体辐射敏感性改变	(202)
参考文献	(212)
第十一章 生物剂量估算的统计分析方法	(216)
一、染色体畸变和微核的频数分布及误差计算	(216)
二、关于计数细胞数目	(218)
三、剂量-效应曲线拟合	(220)
四、生物剂量估算	(229)
参考文献	(235)
附录 统计用表	(236)
附表 1 t 界值表	(236)
附表 2 χ^2 值表	(237)
附表 3-1 F 界值表($P = 0.05$)	(238)
附表 3-2 F 界值表($P = 0.01$)	(239)
附表 4 相关系数(r) 界值表	(240)

CONTENTS

CHAPTER I INTRODUCTION

1. Fundamental conception of radio-biodosimetry
2. Theoretical basis of radio-biodosimetry
3. Classification of the bio-indicators
4. Application of biological dosimetry
5. Current bio-indicators and evaluations of their applications
6. Uncertainty of dose estimation in biodosimetry
7. Prospect of radio-biodosimetry

References

CHAPTER II CHROMOSOME ABERRATIONS

1. Fundamental conception about chromosome
2. Classification of chromosome aberrations induced by ionizing radiation
3. Spontaneous chromosome aberrations
4. Dose-effect relationship between radiation exposure and frequency of chromosome aberration
5. Methodology of chromosome aberration analysis in radiation dose estimation
6. Application of chromosome aberration analysis in radiation dose estimation
7. Evaluation of application of chromosome aberration in dose estimation
8. Summary

References

CHAPTER III MICRONUCLEI OF LYMPHOCYTES

1. Outline of micronucleus determination

2. Methodology of micronucleus determination
3. Influential factors of CB micronucleus frequency
4. Dose-effect relationship of micronuclei
5. Application of micronucleus determination in dose estimation
6. Significance of micronucleus in investigation of later effects and chronic radiation lesions
7. Problems should be solved for the future

References

CHAPTER IV PREMATURE CONDENSATION CHROMOSOME (PCC)

1. Methodology of PCC
2. Dose-effect relationship of PCC
3. Application of PCC in dose estimation
4. Strengths, weaknesses and prospects

References

CHAPTER V FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION (FISH)

1. Methodology of FISH
2. Application of FISH in dose estimation
3. Prospect

References

CHAPTER VI SOMATIC MUTATION ASSAYS

1. Glycophorin A (GPA) locus
2. Hypoxanthine phospho-ribosyl transferase (HPRT) locus
3. T-cell receptor (TCR) genes
4. Human leukocyte antigen A (HLA-A) assay
5. Other gene assays

References

CHAPTER VI ELECTRON SPIN RESONANCE (ESR) DOSIMETRY

1. Conception of ESR dosimetry
2. Application of ESR dosimetry in radiation accident
3. Problem and trend in ESR dosimetry

References

CHAPTER VII RADIATION EFFECTS OF HAIR AND SKIN AND THEIR POTENTIAL APPLICATIONS IN DOSE ESTI- MATION

1. Hair
2. Skin

References

CHAPTER IX CLINIC EMERGENCY BIO-INDICATORS FOR RADIATION EXPOSURE

1. Clinical symptoms and physical evidences
2. Clinical laboratory tests
3. Problems and prospects

References

CHAPTER X UNCERTAINTY OF DOSE ESTIMATION IN BIODOSIMETRY

1. Uncertainty of dose estimation
2. Sources of uncertainty
3. Genetic individual susceptibility
4. Acquired variability in individual susceptibility

References

CHAPTER XI STATISTIC METHOD IN BIODOSIMETRY

1. Frequency distribution and error calculation of chromosome aberration

and micronucleus as a biological dosimeter

2. Estimation of cell number for scoring
3. Fitting of dose-effect curve
4. Calculation of radiation dose

References

APPENDIX 1. TABLES USED IN STATISTICS

Attached Table 1. Table of t boundary value

Attached Table 2. Table of χ^2 value

Attached Table 3-1. F boundary value table ($P=0.05$)

Attached Table 3-2. F boundary value table ($P=0.01$)

Attached Table 4. Tables of boundary value of correlation coefficient r

第一章 概 论

一、放射生物剂量学的基本概念

1. 定义和发展过程

放射生物剂量学(Radio-biodosimetry)是研究利用电离辐射所引起机体的生物学变化来量度受照剂量和评估危害的科学。自伦琴1895年发现X射线后X线即在医学领域中得到应用,同时X射线对人体的损害也暴露出来,如放射性皮炎、皮肤癌和白血病等^[1]。为防止危害,1928年国际X线及镭防护委员会(IXRPC)即现在的国际放射防护委员会(ICRP)公布了第一份建议书,规定了用“红斑量”的一个份额作为耐受剂量。直至1934年ICRP才将表示耐受量的“红斑量”转换为照射量^[2]。可见生物剂量早于物理剂量被用于医学和防护的实践。

但真正意义上的生物剂量学则是近半个世纪以来,随着核能与电离辐射的开发和利用适应事故应急、早先受照剂量估算、临床诊治、辐射远后效应评价和放射流行病学剂量重建的客观需要,在放射生物学、细胞和分子生物学及生物物理学的基础上迅速发展起来的。追其发展过程可大致分为三个阶段。

(1) 探索阶段 人们利用当时掌握的技术从不同水平(整体、细胞和染色体)广泛的研究电离辐射诱发的各种生物效应(血液、免疫、生化、生殖等)的剂量与效应关系,寻找与照射剂量成正比的生物效应,并研究这些效应的照后出现时间和持续时间以确定作为生物剂量计的可行性。

(2) 事故剂量估算阶段 50年代人们就发现细胞染色体畸变率与照射剂量良好的剂量-效应关系,但作为个人受照剂量的估算则是在人外周血淋巴细胞体外培养和刺激分裂技术建立之后才成为可能。1962年,Bender首先用染色体畸变分析方法估算了事故受照

者的剂量,其结果与物理学方法估算的剂量相符。此后该方法成功地用于1984年墨西哥钴源事故,1986年切尔诺贝利核电站事故,1987年巴西铯源事故,以及我国的多次钴源事故^[3],特别是1992年山西忻州事故,当还不知患者受照的情况下,由染色体畸变分析结果确诊为急性放射损伤,并估算了受照剂量^[4]。在此期间,Johnson(1970)建立了早熟染色体凝集技术,Countryman(1976)引进淋巴细胞微核技术,Fenech(1985)建立胞质阻断微核技术,提高了微核技术估算剂量的可靠性。同时,一些生物物理学技术如电子自旋共振技术(Electron spin resonance, ESR)也引入生物剂量学中,在事故剂量估算中发挥了重要作用。

(3) 早先受照和慢性受照剂量估算及流行病学剂量重建阶段生物剂量学方法在事故剂量估算中的成功应用,诱导人们探索生物剂量方法在早先受照、职业受照剂量估算和流行病学剂量重建中的价值。1985年美国国会发布了总统签署的公众法98-542。在该法第七节a(2)中指示卫生和人类服务部责成国家卫生研究院(NIH)组织考察如何估算第二次世界大战后早期在长崎、广岛的美国军人和大气层核试验参试人员(24~42年前)的受照剂量,这充分反映了对早先受照剂量估算的重要性和迫切性^[5]。此后,相继稳定性染色体畸变分析特别是分带技术和荧光原位杂交技术(FISH)的引进和体细胞基因突变检测技术的建立,及其在日本原爆幸存者和职业受照人员中的应用,证明稳定性染色体畸变(C₊),红细胞膜血型糖蛋白A(GPA),电子自旋共振(ESR)等指标有较好的剂量-效应关系,表明其在早先受照、职业受照剂量估算应用中的价值和在流行病学剂量重建中的潜力。

随着生物剂量学技术应用的拓宽,人们越来越认识到生物剂量学指标在辐射远后效应判断和预测中的意义及个体辐射敏感性对剂量估算不确定性的影响,对它们的研究已成为放射生物剂量学不可缺少的组成部分。

2. 与物理剂量学方法的比较

对于个人剂量的测量,物理剂量学是应用个人剂量计(感光胶