

辐照对胚胎和胎儿脑发育的影响

国际放射防护委员会第49号出版物

原子能出版社

0106/570

国际放射防护委员会第49号出版物

辐照对胚胎和胎 儿脑发育的影响

国际放射防护委员会

第1专门委员会工作小组报告
(委员会1986年7月通过)

李元敏 译

刘干中



原子能出版社

ICRP Publication 49
Developmental Effects of Irradiation
on the Brain of the Embryo
and Fetus

ICRP, Pergamon Press, 1986

国际放射防护委员会第49号出版物

辐照对胚胎和胎儿脑发育的影响

李元敏 译

刘千中 校

原子能出版社出版

(北京2108信箱)

原子能出版社印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行·新华书店经售

☆

开本 $787 \times 1092 \frac{1}{32}$ ·印张2.875·字数64千字

1990年5月北京第一版·1990年5月北京第一次印刷

印数1—910

ISBN7-5022-0212-9

R·14 定价: 1.80元

内 容 简 介

本书根据日本广岛与长崎在1945年原子弹爆炸时受到电离辐射照射的胎儿所受剂量的估计，出生后其头颅与智力发育记录和死后脑病理所见，以及其他国家有关在子宫内受到照射病例的资料，并参照灵长类和非灵长类动物实验的观察和借助关于灵长类动物脑与脑附器在出生前发育的最新知识，细致地评价了辐射对胚胎和胎儿脑发育的影响，并特别详尽地分析了造成儿童智力缺陷的妊娠敏感时期和低剂量照射的危险。

本书可供临床儿科、妇科、神经精神科、放射治疗科和病理科医生，以及放射生物学、辐射防护学、神经生物学、胚胎学、心理学等领域科研工作者参考。

序

1982年11月在日内瓦召开会议时，国际放射防护委员会批准了辐射效应第1专门委员会所提出的成立一个工作小组的建议。这个工作组的任务是：对于有关辐射在中枢神经系统所诱发的效应，特别是辐射所致的智力缺陷的资料，通过分析发生这种危险时的妊娠时期和低剂量的定量危险，做出严格的评价；根据现在有关胎儿脑发育过程中，细胞生存、增生、再殖 (repopulation) 和分化的知识来分析上述效应；以及确定今后所需要的适当的研究课题。

该工作小组的成员为：

W.J.Schull (主席)	R.O'Rahilly
J.Dobbing	P.Pakic
Y. 毘 山	G.Silini

在工作小组完成本报告时第1专门委员会的委员为：

W.K.Sinclair (主席)	J.Lafuma
S.Abrahamson	C.E.Land
G.W.Barendsen	B.Modan
J.I.Fabrikant	K.Sankaranarayanan
S.B.Field	W.J.Schull
R.J.M.Fry	I. 重 松
L.-E.Holm	A.C.Upton
A.M.Kellerer	吴德昌

Edward E.Pochin 爵士为国际放射防护委员会对本报告的审阅人。

目 录

序

一、前言	1
(一) 背景	1
(二) 工作小组自委员会所接受的任务	2
二、灵长类动物脑和脑附器在出生前的发育	3
(一) 大脑与小脑	3
(二) 大脑附器	15
(1) 视觉	15
(2) 听觉	16
(3) 嗅觉	16
(三) 总结	17
三、中枢神经系统的发育障碍	18
(一) 总论	18
(二) 大脑的畸形	20
(三) 小脑的畸形	21
(四) 脑附器	22
四、电离辐射为中枢神经系统的一种致畸原	23
(一) 辐射照射的效应	24
(1) 实验动物的证据	24
1) 灵长类动物	26
2) 非灵长类动物	29
(2) 由人获得的证据	30
1) 广岛和长崎：出生前受照	30
(i) 样本的一般描述	30
(ii) 剂量估算	33
(iii) 病理学所见	33
(iv) 与脑的生长和发育有关的所见	34
(v) 与严重智力缺陷有关的所见	35

(vi) 与头小有关的所见.....	38
(vii) 与智力测验有关的所见.....	40
(viii) 引起所观察到的智力缺陷效应的其它可能原因.....	43
(ix) 从日本的经验中还可能引出的其它资料.....	46
2) 子宫内照射: 人类的其它资料.....	47
3) 婴儿和年青人脑的照射.....	48
(二) 剂量分次照射的效应.....	50
五、最高敏感性的时期.....	53
六、关于人危险的估计.....	54
(一) 总的评论.....	54
(二) 大 脑.....	55
(三) 小 脑.....	58
(四) 中脑和脑干.....	59
(五) 不确定因素.....	59
七、进一步研究的需要.....	61

词汇表

参考文献

一、前 言

(一) 背 景

1. 发育中的哺乳动物脑比胚胎和胎儿的大多数结构，实质上更易发生致畸损伤。这一现象可能是反映了下列诸特点：它的构型的复杂性；它的生长发育期长（因而敏感）；未分化的神经细胞比已发育好的神经元要脆弱；神经元的功能依赖于其所处位置，和神经元细胞并不在脑皮质中增殖而必须移动相当长的距离才能达到该位置；以及脑不能使已丢失的神经元得到替代。临床上对受精后母体骨盆都受到照射的效应的研究，显示了这种照射对于发育中的胚胎脑和胎儿脑具有损伤作用（例如：参考文献[5, 36, 68]，最近的综述见文献[8与73]）。而且，也观察到在胎内受到广岛和长崎原子弹爆炸照射的儿童中，严重的智力缺陷的发生率增高[69, 70, 98, 127, 131, 132]。

2. 最近对上述资料所做的重新评价提示，前脑遭受损伤的最大危险发生于受精后的第8至第15周之间^[86, 87]（在该报告中，胎龄是以受精后的周数来表示的）。这一段时期相当于神经元成分最快速增殖和神经元大量从靠近脑室的增生层迁移到新皮质的时候^[101, 117]。在第8周之前，显然很少有发生严重的智力发育缺陷的危险。在敏感性最高的时期，损伤（用以后发生严重智力障碍的频度来表示）是大致与胎儿时所受到的吸收剂量成比例，而且就各种照射剂量来说，在第8至第15周间的危险，都要比第15周以后高4倍或

更多。然而，在第15周之后发生的与辐射有关的智力缺陷就不是同样的一个直线模型。已观察到的数值提示，在15周以后可能存在有一个阈值^[86, 87]。请注意，本文所提到的具有严重智力缺陷的人是指，那些不能进行简单的造句、完成简单的数字计算、生活上不能照料自己、或者曾住过或正住在医院、或者难于管理的人。

3. 对在胎内受到过原子弹爆炸照射，而在临床上看不出有智力缺陷的活存者进行过智力测验。分析他们的得分揭示，随着受照射剂量的增加，计分的分布便逐渐下移^[120]。这一变动也存在于发生严重智力缺陷的相同的各受精后胎龄组中，这提示电离辐射对于发育中的脑的效应，可能具有迄今为止的、根据严重智力缺陷发生的资料所推断的更为难以捉摸的本质。这些所见，特别是关于敏感性最高阶段出现的时间和持续的时间，在此阶段内可能存在的线性剂量-效应关系，在表面上见到的这种效应，以及这些所见对辐射在诊断和治疗上的应用和对职业性照射的含意，都促使人们对于辐射作为中枢神经系统的一种致畸原所起的作用进行重新的评价。

(二) 工作小组自委

员会所接受的任务

4. 在国际放射防护委员会的会议记录中，对工作小组所下达的任务规定为：“对于有关辐射在中枢神经系统所诱发的效应，特别是辐射所致的智力缺陷的资料，通过分析发生这种危险时的妊娠时期和低剂量的定量危险，做出严格的评价；按照有关胎儿脑发育过程中的细胞活存、增生、再殖

和分化方面的现有知识分析这些效应；提出今后需要进行哪些适当的研究；并为委员会对上述诸问题制定一个文件。”

二、灵长类动物脑和 脑附器在出生前的发育

5. 人体最复杂的器官，脑，是分子、细胞和组织的各种事件的一个长而且互相联系的序列的最终点。其中有些事件发生在出生之前，有些则发生于出生以后。本文所关注者乃发生于出生之前的事件。根据其发生于受精后的时间（截止到出生时为止），可区分为胚胎期的和胎儿期的事件。一般来说，胚胎发生是指出生前建立胚体所具有的特征性构型的发育阶段，即从胚盘的出现到受精后第8周末的那一段时期。第8周末以后的胚胎即称为胎儿。脑的结构复杂性大多在胎儿期通过一系列互相关联的事件而形成。为了了解电离辐射可能影响这些事件的方式，我们必须知道这些事件的性质及其发生的时间。下列诸段落叙述人脑的正常胚胎期与胎儿期的发育。

（一）大脑与小脑

6. 发育出未来中枢神经系统的外胚层组织，早在受精后16天的人胚胎中即可见到^[80]。该组织中随后所发生的各种事件，在所有各种脊椎动物中都极为类似（人胚发育的时间顺序见图1。两条曲线之间的数字代表胚胎发育的各常规阶段）。最先形成神经板，然后出现神经沟，它在18天时见于约四分之一的人胚中。此后不久，神经沟在脑原基的水平

(第4体节)开始闭合,继而闭合范围向头侧及尾侧扩展。
到20天时已可区分出脑的三个主要节段(前脑、中脑及菱

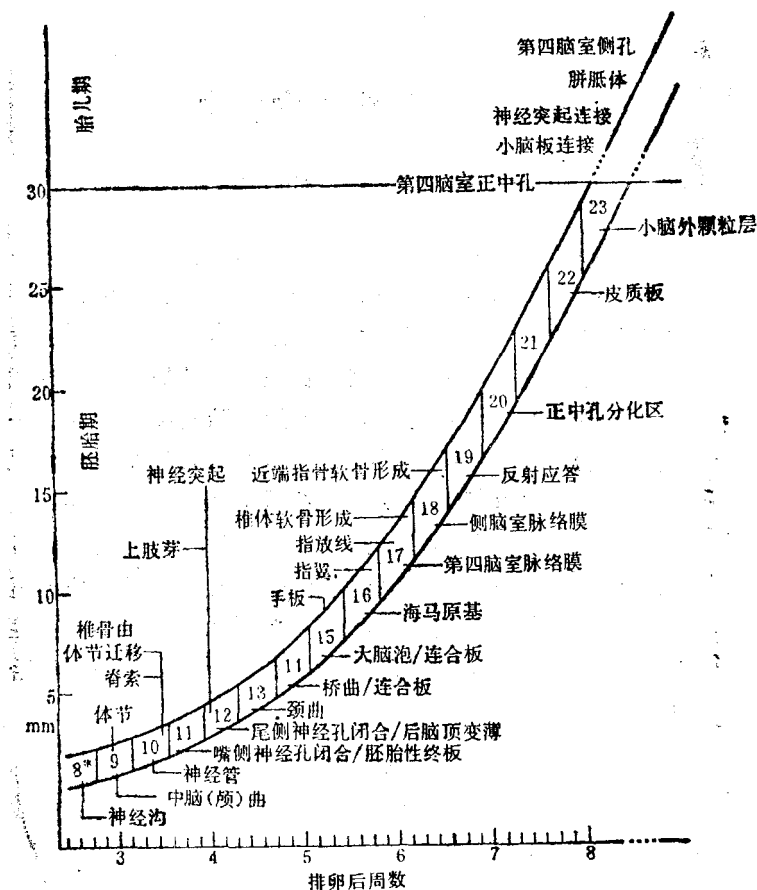


图1 在人的神经和骨骼系统中与胚胎发育阶段、

胚龄和平均顶臀长相联系的各主要发育事件

在第8阶段处的星号表示脊索板的存在。图中14处“连合板”应为“小脑板”。

(引自O'Rahilly与Gardner[90])

脑)，它们比神经管的任何其它部分都出现得早^[76]。神经管约在受精后22天开始形成，最初两端是开放的，但不久

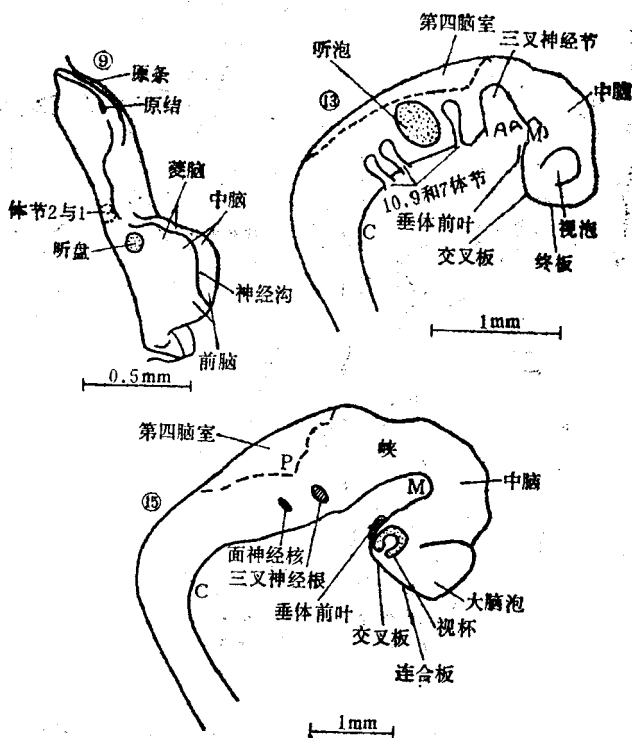


图2 在排卵后3, 4和5周(依次相当于第9、13及15阶段)的发育中人脑的右外侧观

字母C, M及P依次代表胚胎的颈曲、中脑(或颅)曲及桥曲。各图中均附有比例尺。可以看到, 每个图均较其前面一个图的比例尺有所缩小。这些图解是根据 Born 重建的卡内基 (Carnegie) 胚胎 (第1878, 836和3925号) 标本而绘制的。这些胚胎的长度依次为1.38, 4和6.7mm。(引自O'Rahilly与 Gardner^[90])

即闭合。神经管闭合后，其长度迅速增加（每8小时左右其细胞总数即增加一倍），并在嘴（头）端于脑原基部位呈现极为明显的屈曲。所有这些事件均在受精后第5周左右完成（见图2）。随后，神经管的侧壁迅速增厚并分化为四个鲜

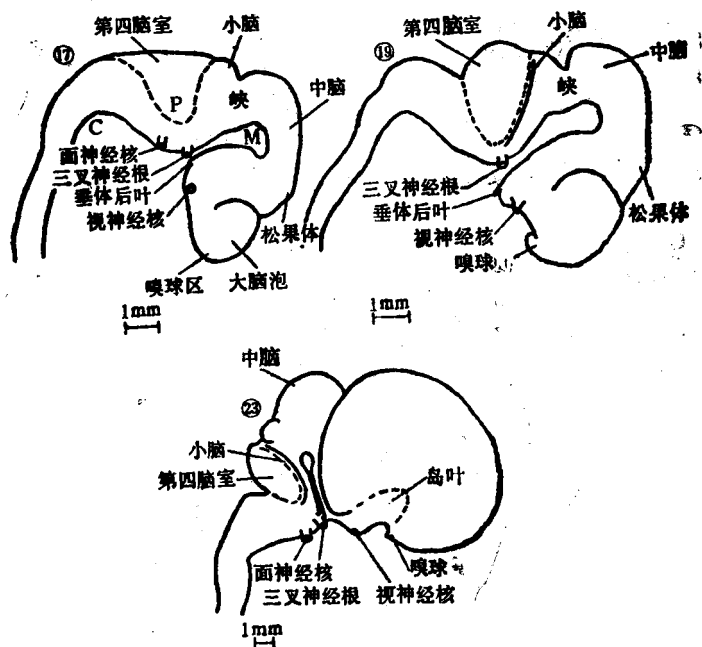


图3 在排卵后6, 7和8周(依次为17, 19和23阶段)

的发育中人脑的右外侧观。

字母C, M和P依次代表胚胎的颈曲、中脑（或颅）曲及桥曲。各图均附有比例尺。可以看到，第3个图的比例尺仅为前面两个图中比例尺的一半左右。这些图解是根据 Born 重建的卡内基（Carnegie）胚胎（第6520, 5609及417号）标本而绘制的。这些胚胎的顶臀长依次为14.2, 18及32mm（引自 O'Rahilly 与 Gardner[90]）

明的层或区：室层、室下层、中间层（外套层或迁移层）、以及边缘层。原始的前脑在此时与神经管的其余部分并无多大差别，但不久即发生了变化——两个半球泡开始发育。以后两个半球泡便演化为两侧大脑半球（图3）。在发生这些变化的同时，两种功能各异的细胞群——神经元的和神经胶质的前体细胞，开始出现。这种分化是在何时及何处发生的，目前仍无所知。然而，利用特异性胶质细胞标记物，胶质原纤维酸性蛋白，所进行的免疫细胞化学方法，已能确定在胚胎增殖区内存在有至少两类具有不同的细胞化学反应但形态上无法区分的、有丝分裂活动极为活跃的细胞^[112]。

7. 约在受精后第8周，原始脑中开始出现一个细胞增生的时期，并一直持续到第16周左右。正在分裂的室层及室下层细胞皆为神经元的和胶质的前体细胞的混合群体（在此处以及在下文中所用的术语皆系博尔德委员会^[10]所提议的）。神经元前体细胞在这几周内进行其最后的有丝分裂，它们分化成神经元使其增殖活动终止。在达到妊娠中期之前不久，大脑皮质中所有神经元均已产生出来。然而，一类特殊的细胞，即颗粒性或微小神经元（micro-neurons），要到晚得多的时期才能达到其最大的数目。在小脑和海马中，这些细胞于出生后头数月内仍在持续不断地产生着。

8. 在其最后一次分裂之后，神经元便迁移至其应有的位置^[9, 101, 117]。当前一般公认，细胞的这种移动是主动性的运动，而不是被动性的向周围移位^[109, 116, 118]。在人类的这一现象中所涉及到的各种因子，并非都已得到阐明^[101, 117]。然而，有实验的证据表明，在胶质细胞突起之上或在其附近有细胞表面或空间的变化，它引导有丝分裂后的神经元移向其最后目的地^[109, 112]。可能这些细胞向前

移动, 是借助其前峰缘 (leading edges) 或生长锥 (growth

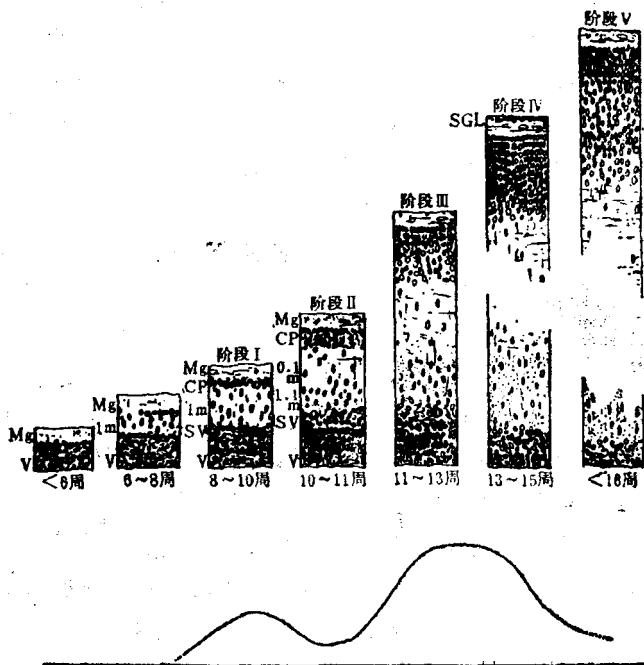


图4 人大脑壁在受精后不同胎龄时的半图解性示意图

每个柱形图之下均列有周数。各发育阶段表示沿大脑半球外侧面的中段所人为选择的一个部位。由于存在有成熟梯度, 在同一胚胎脑的新皮质不同区域中可看到皮质发育的五个阶段的三个阶段。在最右侧的两个柱形图中, 中间层并未完全绘出, 因为此时大脑壁的厚度已较前几个阶段有明显的增加。因此, 没有绘出在最后两个阶段的位于皮质板之下的细胞堆积, 即所谓的板下层。柱形图下面的曲线表示细胞向新皮质移动的波形。字母缩写各代表: CP为皮质板; IM为中间层; L.Im及O.Im为内及外中间层; Mg为边缘层; SGL为软脑膜下颗粒层; SV为室下层; V为室层。(引自Sidman与Rakic^[118])

cone) 形成粘附性接触, 然后再把细胞体拉向前方的。例如, Edelman^[86]曾显示了细胞的粘附分子, 通过对细胞表面局部的调制而在这些形态发生过程的运动中起着中心的作用。这种分子乃是复合糖蛋白, 其结构与功能显然受着遗传的控制(见参考文献[50, 44]及词汇表)。神经细胞粘附分子存在于所有的神经元上, 但不存在于胶质细胞上。神经元与神经元借此分子得以互相识别。这种分子普遍存在于脊椎动物的中枢神经系统, 包括人胎儿的脑之内; 而另一种分子, 神经元-胶质细胞粘附分子, 则显然是使神经元粘附到胶质细胞上去的。因此, 这种特异的粘附作用(differential adhesiveness)不但在神经元细胞的迁移运动中, 而且也在它们建立相互联系中起着重要的作用。

9. 在大脑皮质的形成时期, 有两次神经元移动(图4)。第一个波开始于皮质板出现前后, 即约在第7周时, 并包括来自室层的细胞。第一次约终止于第10周, 此时许多神经纤维已在中间层出现, 从而使该层明显增厚。第二次约开始于第11周而终止于第15或16周左右, 持续的时间更长一些。此次移动包括产生于室层和室下层的细胞。在此期间, 迁移的细胞在奔向皮质板的运动途中要通过现已致密得多的中间层, 此时它们得到了呈辐射状排列的胶质细胞长突起的协助^[108](图5)。这些胶质细胞常位于脑室表面的附近, 其长突起穿过整个大脑壁而终止于软脑膜表面。在稍晚时, 当神经元以及可能还有其它的细胞停止迁移之后, 一类过渡性的细胞, 即非有丝分裂性的呈辐射状排列的胶质细胞, 将重新进入有丝分裂周期, 随后其中有些细胞会失去突起而分化为星形细胞^[112]。然而, 在此时, 它们似乎至少行使着两种职能, 即1) 引导正在迁移的神经元通过致密的中间层, 和

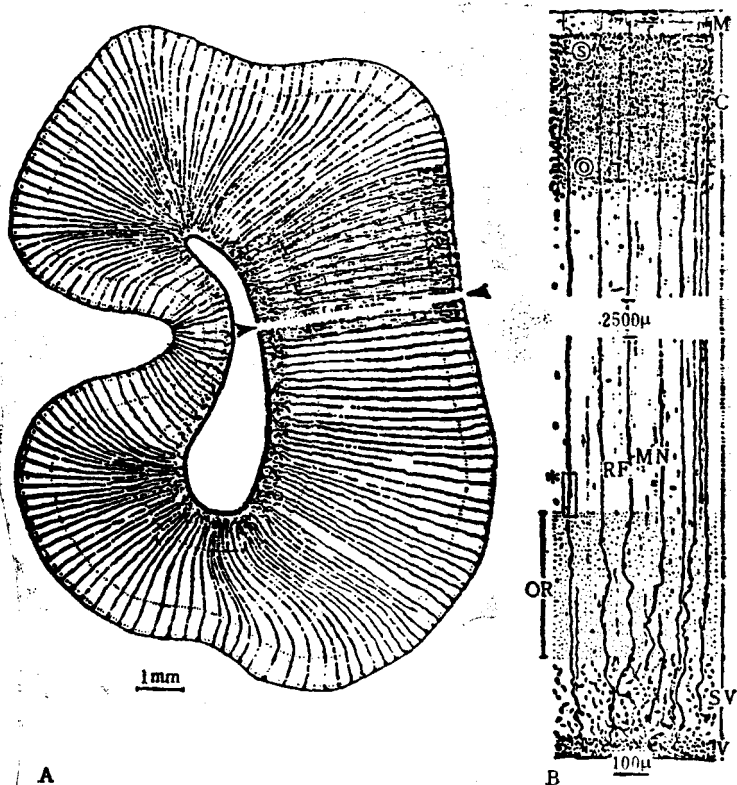


图5 (A)一个97天猴胎儿脑在额-枕水平所做的冠状切面的高尔基氏浸银法染色并用显象描绘器所绘的图。放射状的纤维用比实际标本略粗的线条绘出,用以说明在这种低度放大时(比例尺等于1mm)纤维的排列形状。在两个箭头之间的空白区域,在B图中做了较高倍数的放大。(B)A图中那个空白区域中的大脑壁用复合显象描绘器所绘的图。此图是将高尔基氏浸银染色的切片(深色)和用甲苯胺蓝染色的附近一个切片(轮廓图)综合绘制而成。类似于图中所绘扇形区的中间层中厚2500μm的中间部分已被略去。比例尺100μm代表放大倍数。各字母代表:C为皮质板;D为深层皮质细胞;I为中间带;M为边缘层;MN为迁移细胞;OR为视放射;RF为放射纤维;S为浅表皮质细胞;SV为室下层;V为室层。(据Rakic^[101])