

电离辐射的非随机性效应

国际放射防护委员会第41号出版物

原子能出版社

内 容 简 介

辐射的非随机性效应是近来辐射研究工作 者所密切关心和极感兴趣的课题。它是指人体的器官和组织中辐射 损伤的发生几率和严重程度均随照射剂量而变化,并可能 存在有一阈剂量的效应;其发生机理乃指受照组织中较多数量或较大比例的细胞群体的损伤。

本书为国际放射防护委员会的第41号 出版物,是由一组国际著名专家撰写的。书中阐述了非随机性效应的定义 和性质、细胞和组织产生辐射效应的原理、各器官和组织 的现行剂量限值及其评价和建议。

本书供辐射防护、放射生物学、临床放射治疗 学和放射病理学等有关方面的工作人员、科研人员和大专 院校有关专业师生参考。

目 录

一、引言、目的、范围、受权调查范围	(1)
二、非随机性效应的定义和性质	(2)
三、辐射对细胞和组织的效应：一般原理	(5)
1. 细胞活存、剂量-活存曲线	(5)
2. 组织动力学	(9)
3. 分次照射和长期照射的效应	(10)
(1) 亚致死性损伤的修复	(11)
(2) 再殖	(13)
4. 部分器官照射	(13)
5. 传能线密度 (LET)	(14)
6. 改变因素	(16)
7. 等效效应关系	(16)
四、不同器官和组织的反应	(19)
1. 皮肤	(20)
2. 消化系统	(24)
3. 造血系统	(26)
4. 心血管系统	(28)
5. 眼及其它感觉器官	(29)
6. 神经系统	(32)
7. 生殖系统	(34)
8. 泌尿系统	(37)
9. 呼吸系统	(38)
10. 肌肉骨骼系统	(39)
11. 内分泌系统	(40)
五、与不同器官和组织的辐射敏感性相关的现行 剂量限值	(41)

六、结论 和建议.....	(44)
1. 现有剂量-效应资料的性质和含意.....	(44)
2. 制定剂量当量限值的基础和现行限值的 合 适 性.....	(46)
参考文献.....	(50)

一、引言、目的、范围、授权 调查范围

本报告的目的是评价电离辐射的非随机性生物效应和健康效应，特别是关于它们对辐射防护领域里的剂量限值的意义。本报告是国际放射防护委员会（ICRP）第1专门委员会的一个工作小组编写的，其授权调查的范围如下：

“考虑非随机性效应的定义和这种效应的生物学，特别着重于非随机性效应的危害以及不同组织间的差别，以便确定这些因素与对ICRP的建议的现行理解之间的一致性。对每个特定组织应该确定同辐射防护最有关系的现象，同时也应该考虑随机性效应和非随机性效应之间可能存在的相互作用，以及这种相互作用对辐射防护的后果。”

本报告论及上述这些考虑，但因它们涉及面广，本报告不打算对此作出详尽的讨论，而是根据对有关的实验室资料和临床资料的分析，提供简略而严格的评述，并对不同问题逐一作出评价，特别是对被认为最重要的一些组织和器官。报告中没有包括出生前受照的效应问题，因为它们将在另外的报告中加以论述。

工作组的成员为：

A. C. Upton (主席)

J. M. Brown

G. W. Casarett

S. B. Field

T. A. Lincoln

H. R. Withers

1981~1985年第1专门委员会的委员名单如下:

D. J. Beninson (主席) H. Matsudaira

S. Abrahamson B. Modan

G. W. Barendsen K. Sankaranarayanan

V. P. Bond W. J. Schull

J. I. Fabrikant G. Silini

S. B. Field A. C. Upton

A. M. Kellerer D. C. Wu (吴德昌)

J. Lafuma

二、非随机性效应的 定义和性质

ICRP为了辐射防护的目的,在它的第26号出版物中,区别了“随机性”和“非随机性”效应,提出“非随机性”效应是发生的几率和严重程度都随照射剂量而改变的效应(图1),它可能存在剂量-效应的某一阈值。相反,“随机性效应”,是指发生的几率、而非其严重程度随剂量改变而改变的效应,对于这种效应不存在剂量的阈值(ICRP,1977a)(图1)。主要的随机性效应被认为是遗传效应和致癌效应。

在本报告中,非随机性效应被认为包括由受侵袭组织中大量细胞或相当份额细胞的集体损伤所致的损伤类型,这与随机性效应不同,后者可能是由单个或少数细胞的损伤引起

的。由此也可以推论，如果非随机性效应的严重程度取决于受到损伤的细胞数或比例，则引起此效应的阈剂量将依赖于检出这种损伤的方法的灵敏度。此外，可能检出某种效应的

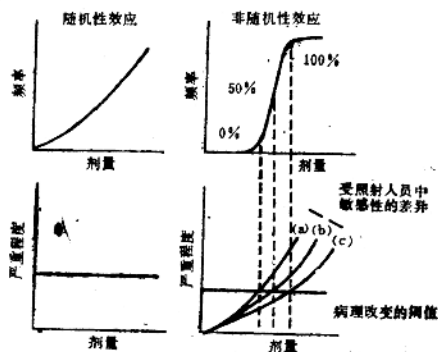


图1 随机性和非随机性效应之间

剂量-效应曲线的特征性差别

非随机性效应的严重程度和发生频率随剂量而改变。由于发生非随机性效应的机理包括细胞死亡及其它在早期可见到的随机性效应，所以对任何特定类型非随机性效应的剂量-效应关系的描述依赖于评价效应所依据的发展阶段和严重程度。上图和下图说明已确定为病理情况的非随机性效应的发生频率和严重程度，在一群敏感性不同的人群中是如何随着剂量而增加的。效应的严重程度在最敏感的人中增加最快（下图，曲线a）。在这一组人员中，达到临床上可检出为病理改变的阈值所需的剂量低于不敏感组（曲线b和c）所需的剂量。不同组人员越过相同严重度阈值的剂量范围在上面曲线中显示出来。此曲线表示出在全部人群中病理改变的发生率，而且这条曲线只有在所受的剂量足以使人群中所有人员的效应严重度超过所规定的严重度阈值时才达到100%（见正文）。

时间，将依赖于损伤的时间进程。这种进程是有变化的，依赖于损伤的修复程度或在受照后损伤随时间而发展的程度。

各种组织损伤的表现不同，依赖于它们的细胞机理，这些机理可能是具有高度特异性的。例如晶体的白内障，皮肤的非恶性损伤，引起血细胞减少的骨髓细胞缺失，以及引起生育力障碍的生殖腺细胞损伤。非随机性效应可能一部分也取决于血管或结缔组织成分的损伤，这些组织是体内大多数器官共有的。

在大多数（如果不是全部）非随机性效应的发病机理中，细胞的死亡起着决定性作用。虽然也可能涉及其他机理，然而体内组织的反应具有从细胞活存研究中推导出来的一般特征，例如降低分次照射的每次剂量或降低剂量率通常产生一种宽容作用（sparing effect）。因此，非随机性效应与剂量和照射后时间之间的关系在很大程度上依赖于受侵袭组织中细胞的活存，关键性靶细胞及其后代的照射后的动力学变化，以及组织的结构。

因此，许多较为重要的非随机性效应只在经过一段很长潜伏期后才出现。由于这一原因，对依照照射方式可能在几周内出现的早期效应和照射后数月或几年才出现的晚期效应加以区别，是有用的。

在本报告中，**阈剂量**一词是指至少在1~5%受照射人员中引起一种特定效应所需的辐射量。例如要引起皮肤红斑，阈剂量在单次照射中大约为6~8Gy，此剂量大于引起暂时性脱毛所需的剂量（3~5Gy），但低于引起皮肤的某些其它非随机性效应所需的剂量，例如引起下面将讨论的干性脱屑、湿性脱屑和坏死等。

阈剂量一词是用以指引起一种特异效应所需的辐射量。

与此不同，**耐受剂量**一词是用以指组织能经受得住而不产生一种临床上有害的非随机性效应的最大辐射量。同样，**组织耐受力**是指组织经受住照射而不产生这种效应的能力。

在人的非随机性效应方面，有关剂量-效应关系的现有知识大多来自放疗经验，这些经验记述了引起或不引起有害副作用的辐射剂量和照射条件。但对这种效应的评价一般依靠对严重程度的较为粗略的衡量，即依靠肉眼能见的临床表现。因此，本报告中所用的耐受力一词，一般指组织经受住照射而没有明显表现出所论及的效应的能力。它并不意味着完全没有较轻的（即亚临床的）效应。“临床上显著”一词用以指不仅可检出，而且伴有显著的体征、症状或功能障碍这样的严重水平。

三、辐射对细胞和组织 的效应：一般原理

1. 细胞活存、剂量-活存曲线

在本讨论中，**细胞活存**一词的定义是指细胞无限增殖、并形成子细胞集落的能力。破坏一种细胞的生殖完整性所需的平均剂量一般比破坏其代谢或功能活动所需的剂量小得多（Rubin和Casarett, 1968; Hall, 1978）。因此，这里所说的**细胞死亡**乃指细胞丧失生殖完整性，而不一定丧失活力或其它功能。

辐射对细胞增殖的第一种可见效应的特征是细胞延迟进入有丝分裂，这是由它们阻留在分裂周期的 G_2 期造成的。

延迟时间的长短依赖于剂量。由10~15Gy造成的延迟在各种哺乳动物细胞和组织中约相当于一个完整的分裂周期 (Denekamp, 1975)。

当受照射的细胞重新开始分裂时, 这时它们最易于死亡。然而在第一次分裂时可能不发生死亡, 而可能延迟到第二次或以后分裂时才死亡, 特别是在较低剂量时。少数几种细胞, 如小淋巴细胞和卵母细胞一般在分裂间期、试图分裂以前发生死亡。细胞死亡和组织功能丧失之间的关系很复杂, 其时机和程度取决于此特定组织的组织结构和增殖的动力学。

保存形成集落能力的细胞的份额随照射剂量增加而降低; 剂量-活存的函数关系如图2所示的形式。急性低LET照射时, 剂量-活存曲线有一个初始的不等于零的斜率, 然后是一段每单位剂量的细胞杀死效率逐渐增加的区域。初始肩区以外的那部分细胞活存曲线一般呈指数型。将曲线的最后部分外推到零剂量时可确定 n 和 D_0 两个参数, 如图2所示。低LET辐射的 n 值较高; 高LET辐射时较低。对某些类型的细胞来说, 在低LET辐射时的活存曲线也可能与图2所示的曲线不同, 例如单项指数曲线和连续向下弯曲的曲线。

已提出各种模式用以描述观察到的剂量-活存曲线的形状 (ICRU, 1979; UNSCEAR, 1982)。最简单的是由下式表示的单项指数模式:

$$S(D) = e^{-kD} \quad (1)$$

式中 $S(D)$ 是受 D 剂量照射后活存细胞份额, k 是一个常数为 $1/D_0$ 。但此公式不能给出上述肩区。

图2中的曲线b可能用多靶单击模式的下列公式来描述

更为好些,

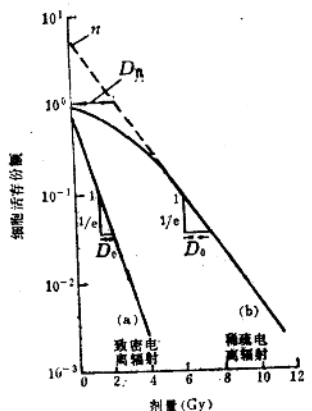


图2 受低LET和高LET电离辐射照射的哺乳动物细胞的活存曲线

在作图时,活存细胞份额以对数标尺表示,而剂量用线性标尺表示。对于致密电离辐射,剂量-效应曲线可能是一条直线,它可以用一个参数来表征,即使活存率减至37%所需的剂量,亦即 D_0 。对稀疏电离辐射,如X射线,剂量-效应曲线有一初始的肩区,随后是直的、或几乎是直的部分。这条曲线可以用三个参数中的两个来表征:在曲线的指数部分上的 D_0 ,就是使活存率减到37%所需的剂量;曲线上直线部分,37%剂量(D_0)的斜率;以及外推数 n 或 D_q ,如图所示。活存曲线的参数可用下式联系起来: $\log_e n = D_q/D_0$ (引自Hall, 1978)。

$$S(D) = e^{-k_1 D} [1 - (1 - e^{-k_1 D})^n] \quad (2)$$

式中 k_1 在靶学说里的原来解释中是表示 n 个靶的各个靶的敏感性,每一个靶至少必须被击中一次才能杀死细胞。用此公式时,有一初始斜率,用 $-k_1$ 表示,还有一个最后的斜率,用 $-k_0$ 表示,而 $k_0 = k_1 + k_n$ 。此公式与以上描述很符合。

下面一个模式常用于描述剂量-活存曲线的连续弯曲的肩区：

$$S(D) = \exp - (\alpha D + \beta D^2) \quad (3)$$

式中 α 和 β 是常数。根据此模式，辐射对细胞的致死效应被解释为或者是通过“击中一次”（以 αD 项表示）或者是通过“击中两次”（以 βD^2 项表示）的机理促成的。击中一次的机理被设想为细胞活存的“全或无”的效应，而击中两次的机理被设想为两个分开而相隔很近的细胞内亚损伤之间的相互作用造成的效应，这两个细胞内亚损伤本身都不引起细胞死亡。

所有上述模式都有不等于零的初始斜率，这一事实对辐射防护有重要的意义。有人也提出过其它模式，其中有些没

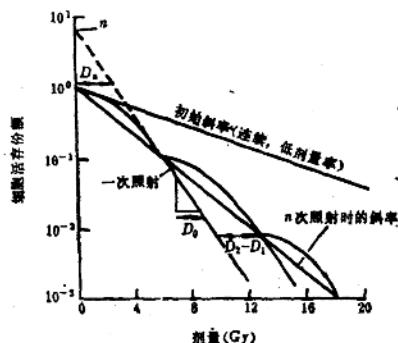


图3 低LET辐射单次照射和分次照射后细胞活存曲线的图示

在两次照射之间的间隔期内亚致死性损伤修复程度，是以分成两次照射时杀死一定百分率的细胞所需的总剂量 (D_2) 和单次照射时杀死相同百分率的细胞所需的剂量 (D_1) 之差来量度的。

有不等于零的初始斜率，但一般认为这些模式不如上述模式符合现有的实验证据。

从实验所得的上述形式的活存曲线在活体及离体效应中都见到过。但 n ， D_0 和 $D_2 - D_1$ 等值（图3）在细胞于原有位置上照射时比在分散状态下照射时要大一些，表明细胞更能修复原位亚致死性损伤（UNSCEAR, 1982）。

2. 组织动力学

各组织在其组成细胞正常更替的速度方面，以及在细胞的产生、分化、衰老和丧失等的细胞群体动力学方面，都有很大不同。这些差别对不同组织表现出辐射效应的快慢有影响，因为大多数细胞的辐射损伤要延迟到有丝分裂时才表现。快速增殖的组织基本上都有一个确定的干细胞库，由它产生出一个增殖细胞库，后者又依次产生出进行分化和具有功能的有丝分裂后的细胞库。辐射引起的损伤的出现时间取决于成熟细胞的寿命，这种细胞抗辐射性较高，因此较少依赖于剂量。分次照射或长期照射时，干细胞的增殖可能补偿细胞死亡，从而降低辐射效果。快速增殖组织的例子为肠粘膜上皮、骨髓和表皮。

另一些类型的组织没有确定的干细胞，基本上以细胞增殖活动较低为其特征。在这种组织中，辐射反应出现的时间虽然依赖于剂量，可能在小剂量照射之后要隔很长一段时间才出现。预计在这种组织中由再生性或代偿性增殖起的保护作用要小得多。例如肝脏，其实质细胞的更新很少；又如血管，其内皮细胞的更新也很少（Michalowski, 1981; Wheldon, Michalowski和Kirk, 1982）。

由于组织和器官都是由增殖速度不同的多种细胞所组

成，因此，在一特定组织内，所有各细胞群的辐射损伤并不在同一时间显现出来。此外，在分次或长期照射时，由于有代偿性增殖和其它改变细胞动力学的内环境稳定过程，使辐射损伤的表现更趋复杂化 (Fabrikant, 1971)。

在同一组织水平上，即使没有达到杀死靶细胞的阈值，也可能由种种机理引导到组织功能障碍的某一种阈值。这在不同组织中可能在不同程度上发生。在这些机理中有：活存细胞的再殖；正在分化、成熟和具有功能的细胞对干细胞库显示损伤的缓冲能力；组织经受代偿性改变以保持供应分化细胞的能力；以及功能贮备能力。这些机理可以解释为什么在正常情况下需要较大剂量才产生可见的组织功能丧失，以及为什么这一阈值取决于每种组织和功能。

3. 分次照射和长期照射的效应

当某一辐射剂量分割成两次或两次以上的剂量份额时，其生物效应可能减低。引起这种作用的两个主要因素是亚致死性损伤的修复和受到致死性损伤的细胞被再殖的细胞所取代 (Withers, 1969; UNSCEAR, 1982)。下面对这些因素有更详细的讨论。另一些类型的细胞内修复[如“潜在致死性损伤的修复”(PLD)和“慢修复”]也可能同样地起着增加活存的作用 (UNSCEAR, 1982)。细胞的取代也可能通过来自未受影响部位的未照射细胞的转移。

与细胞内修复和细胞取代的作用相反，活存细胞群中的细胞再次进入细胞周期中的辐射敏感期时，如将某一特定剂量分成几次，可能在某些情况下反而提高杀死细胞的效果 (Withers, 1969; UNSCEAR, 1982)。

虽然在肿瘤组织的分次受照所引起反应中，也可能发生

低氧灶的再氧合作用，因而提高给定的总剂量的杀肿瘤效果，然而在正常组织中低氧细胞的重要性要小得多（UNSCLEAR, 1982）。

（1）亚致死性损伤的修复

低LET辐射一般在低剂量时每单位剂量的效率比高剂量时要低，正如活存曲线中的初始肩区所示。对这一事实的解释是，这意味着细胞必须积累一定量的亚致死性损伤后才失去它们生殖方面的完整性。这种亚致死性损伤在相当大的程度上具有修复的趋向，其证据是，如果连续几次照射之间相隔几分钟或几小时，它们的致死效应就不完全相加；即当一剂量的低LET辐射分两次照射时，与一次照射时不同，杀死一定百分率的细胞所需的剂量随两次照射之间相隔时间的延长（直至数小时）而增加（Elkind和Sutton, 1960）。在此间隔期间亚致死性损伤的积累和修复程度是以外推数 n 的大小来量度的（图2）；然而对组织的复杂功能效应， n 这个数字是不可能测量的。一种评价某一组织的修复潜力的方法，是利用两次照射时杀死一定百分率的细胞或引起一定水平损伤所需的剂量（ D_2 ）和一次照射时杀死相同百分率的细胞或引起同样水平损伤所需的剂量（ D_1 ）之间的差额（ $D_2 - D_1$ ）（图3）。

当照射分许多次进行时，在每一逐次照射后，便发生亚致死性损伤的修复，分多次照射时的活存曲线形状如图3所示。在这些情况下，用 $D_2 - D_1$ 来表示修复已不适当。当某一剂量分割成越来越小的分次剂量时，相继两次照射之间的修复便逐渐增加，在每个分次剂量所引起（但没有表现出来）的总损伤中有越来越大的部分是亚致死性损伤（图3），而逐渐增加的致死性损伤的份额则是由于不能修复的损伤所引

起的。一个总剂量在分次照射时可以使致死效应减低的那些因素，在长期连续照射时可进一步减低致死效应 (Hall, 1978; UNSCEAR, 1982)。但最后会达到一个剂量率，这时所有亚致死性损伤都得到修复，只留下致死性损伤。这一限界剂量率如图 4 中上面的实线曲线所示，它一般超过 $2 \times 10^{-2} \text{Gymin}^{-1}$ (UNSCEAR, 1982)。

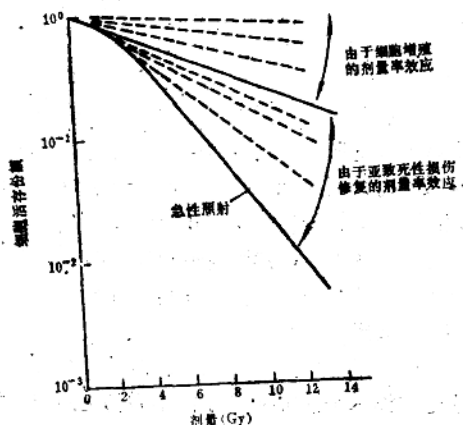


图 4 由于亚致死性辐射损伤的修复和细胞增殖造成的剂量率效应

细胞受 X 射线或 γ 射线急性照射时的剂量-反应曲线 (下面的实线) 有一段宽的初始肩区。当剂量率减低时，活存曲线的斜率变小，外推数接近于 1，反映照射对发生的亚致死性损伤的修复。上面的实践达到了一个限界斜率，相当于这种损伤的完全修复。如果剂量率再减到低于某一临界值 (这个临界值随受照射细胞群的细胞周期而改变)，则照射时可能发生细胞增殖，当照射进一步延长时，会有附加的剂量率效应 (根据 Hall 的修改, 1978)。

(2) 再殖

照射使有丝分裂延迟一段时间, 此时间依赖于剂量, 此后细胞可能重新增殖。以不同剂量率连续照射时, 细胞的补充能补偿细胞死亡的程度如图 4 中上首实曲线上面的虚曲线所示。细胞的补充完全能够补偿细胞的丧失所需的剂量率随组织的不同而有显著的差异, 取决于该组织细胞的增殖能力。就大鼠的小肠来说, 其干细胞的增殖能力异常高, 这种组织能在一段有限的时间内耐受高达 4 Gyd^{-1} 的剂量率 (Quastler等, 1959)。与此相反, 增殖慢的狗睾丸在狗终身每天照射时, 只能耐受 $1.7 \sim 5 \text{ mGyd}^{-1}$ (Casarett和Eddy, 1968; Fedorova和Markelov, 1978, 1979)。对于大多数细胞增殖率低的组织, 还不太知道它们的临界剂量率。

4. 部分器官照射

减少受照射组织的体积会引起一种大的但没有很好定量的宽容效应 (sparing effect), 如在真皮、脑和脊髓中所见。大体积组织受到给定剂量照射时, 其反应要比小体积组织受同样剂量照射时严重, 虽然这个体积大得足以保证来自附近未受照射区的细胞转移不会成为一个问题, 因而预期每单位组织体积的细胞杀死效应似乎应当相同。到目前为止, 只对较少数器官和组织测定了受照射组织的体积和引起的损伤严重程度之间的定量关系 (Cohen, 1966; Eads, 1972; Peel等, 1982)。

当一对器官 (如腮腺或卵巢) 中只有一个受照射时, 未照射的对侧器官的生理贮备对全身来说, 一般足以维持正常的功能水平。当贮备功能很大的器官 (如肝、肺) 只有一部分受照射时, 这种考虑同样适用。