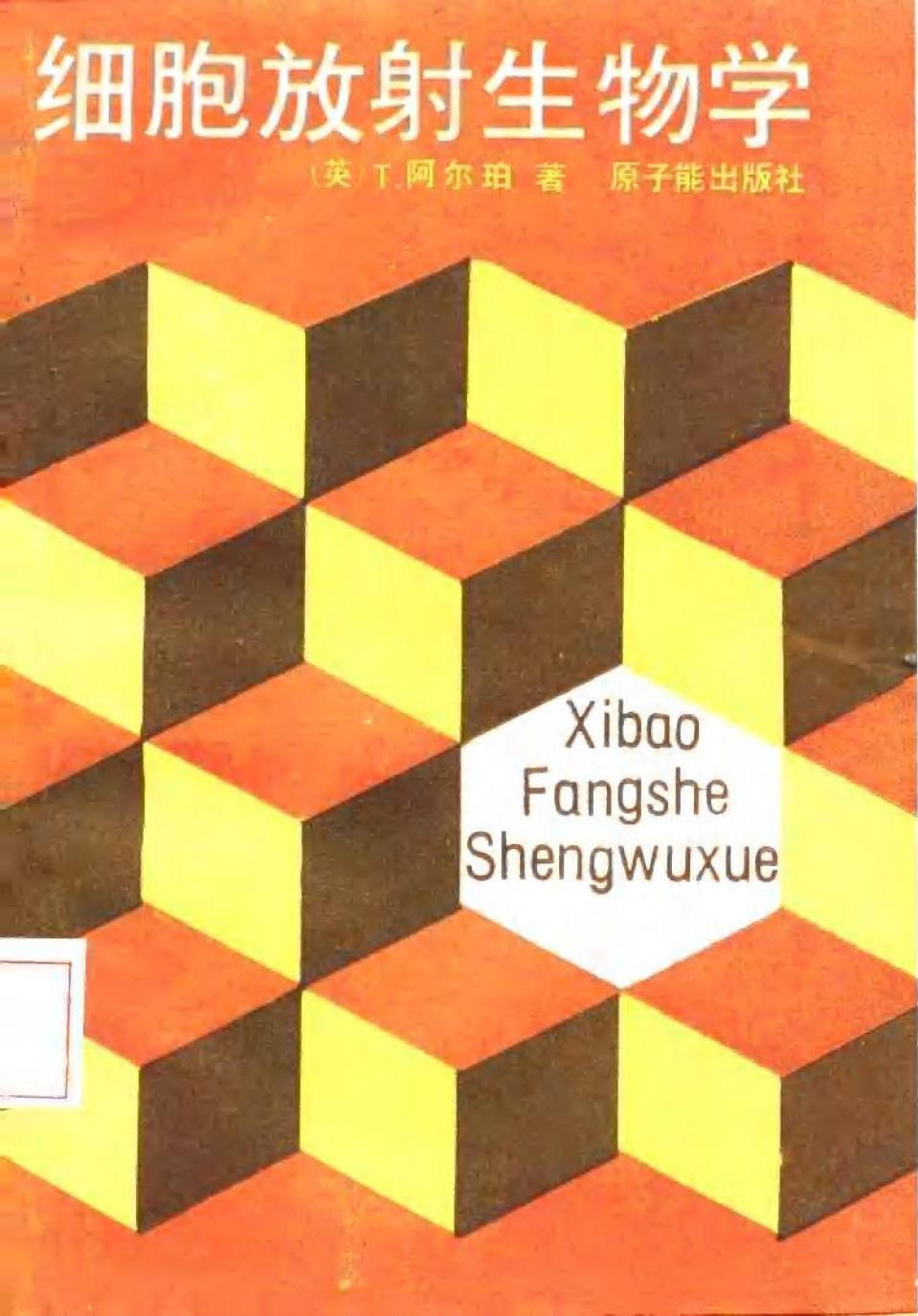


细胞放射生物学

(英) T. 阿尔珀 著 原子能出版社



Xibao
Fangshe
Shengwuxue

Cellular Radiobiology
Tikvah AlPer
Cambridge University Press, 1979

细胞放射生物学

〔英〕 T. 阿尔珀 著

林兴成 江家贵 译

李清壁 杜德林 校

原子能出版社出版

(北京 2108 信箱)

昊海印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行·新华书店经售

☆

开本 787 × 1092 1/32·印张 13·字数 216 千字
1987年6月北京第一版·1987年6月北京第一次印刷
印数1—2000·统一书号: 15175·758

定价: 2.40元

内 容 简 介

本书系统地论述了细胞在电离辐射作用下生物学效应的各种基本理论。全书共分十七章,内容包括:研究细胞放射生物学的意义和研究技术;各种物理、化学因素对细胞辐射致敏作用和辐射防护作用的影响;辐射效应随辐射品质所发生的改变等。书中还对细胞辐射致死的模式和机理作了详细的评述。

书中还就离体和整体条件下的细胞辐射效应以及存活曲线模式作了比较。

本书可供放射生物学、放射医学、放射治疗学、生物物理学和细胞学研究人员以及医学院校师生参考。

前 言

为简便起见，本书采用了细胞放射生物学这个书名。这个书名可能给人们一种错觉，即本书包括了细胞放射生物学的所有内容。其实不然，有些内容书中根本没有涉及，而所谈到的某些内容也相当粗略。在撰写过程中，我发现自己才疏学浅，不能胜任，曾一度产生放弃的想法，只是由于癌症研究中心格瑞实验室主任 Jack Fowler 博士和我丈夫 Max Sterne 博士的鼓励，才坚持完成了这项工作。他们不仅给了我很大的精神上的鼓励，而且也给了我许多实际帮助，例如 Jack Fowler 审阅了本书某些章节，Max Sterne 为本书的付印承担了准备文献资料的繁重任务。

还要感谢许多朋友和同事，他们审阅了各章，为我提供了未公开发表的资料，并给了其他多种形式的帮助。在这些朋友和同事中特别要感谢 David Bewley, Donchapman, Bill Cramp, Jim Fischer, Neil Gillies, Shirley Hornsey, Barry Michael 和 Hugh Thomlinson 等博士。

最后要感谢 Jean Shorthose 女士，她耐心而细致地打印了本书手稿。

T. 阿尔珀

目 录

前 言

第一章	细胞死亡的意义·····	(1)
第二章	剂量-效应 关系·····	(8)
第三章	观察哺乳动物细胞存活的技术·····	(15)
第四章	靶概念和靶理论·····	(23)
第五章	细胞存活曲线的形状: 代数表示 式·····	(44)
第六章	氧的辐射致敏作用·····	(66)
第七章	其他化合物所致乏氧细胞的辐射 致敏作用·····	(94)
第八章	化学防护作用·····	(117)
第九章	辐射的品质·····	(135)
第十章	辐射的致敏作用和防护作用随辐 射品质的变化·····	(165)
第十一章	效应系数随辐射品质的不同而改 变的模式·····	(177)
第十二章	辐射效应随细胞生长期或细胞周 期阶段的改变·····	(194)
第十三章	剂量分次和剂量率·····	(218)
第十四章	存活曲线的肩和存活曲线模式·····	(251)
第十五章	关于细胞杀死的靶和细胞杀死的 机理·····	(274)
第十六章	间离子固定损伤的修复或旁路·····	(304)

第十七章 整体状态下细胞放射生物学的一些问题.....	(337)
参考文献.....	(369)

第一章 细胞死亡的意义

十九世纪末期，几乎在发现电离辐射的同时，人们就认识了它们的某些生物学效应。当然，现在和以前一样，放射生物学的研究方向是由实践证明了的。通过对辐射是怎样对生物体产生损伤作用的了解，人们就可以知道怎样利用辐射来更有效地治疗疾病(主要是癌症)，怎样采取有效的防护措施来防止辐射对机体的损伤。因此，本世纪上半叶，放射生物学的研究工作一方面主要受到具有远见的放射治疗工作者的重视，另一方面也得到物理学家们的鼓励，他们发觉新的辐射研究工作能产生生物学损伤，而哺乳类的感觉器官对这种新的辐射却不能发出保护性的警告信号。但是，早期的放射生物学家的研究手段和现在的情况相比是相当简单的，因此，早期的研究材料是容易得到的，例如，蛔虫卵或海胆卵、大豆根、细菌和真菌等，为移植肿瘤细胞偶尔也采用小群体的动物。只是在核能的释放不仅在战争时期而且在和平利用中也成为一个重要因素的时期，人们才迫切需要知道整个机体受照射后将产生什么后果。因此，四十年代后期，一些国家筹建了研究机构，对很多种动物受照后所产生的效应进行了大量研究；不仅研究辐射的致死剂量的大小，而且还研究辐射的每一种可检测到的生物化学效应和生理学效应。

从事放射生物学的科学工作者往往认为：应该把辐射使动物致死的研究从一开始就把靶组织中靶细胞的死亡或存活作为所研究的综合征的根源，因为这是目前放射生物学

理论的基础部分。但是,到了本世纪中叶,这一概念产生了一个显著的变化。鉴于很早就认识到消灭癌瘤依赖于辐射杀死细胞的作用,人们认为动物的死亡是各种复杂的生物化学变化产生的结果。不论是对整个动物的效应,还是对单个动物组织的效应,阐明清楚这一系列的复杂效应似乎是不可能的。

然而,于 1945 年 Quastler 仅用 100 只小鼠做了一个相当简单的实验,他就发现了受照动物的存活时间和照射量之间的关系可能有一相关模式(图 1.1)。现在已公认,这模式是正确的。尽管在这篇论文和其他论文中,Quastler 本人叙述了许多病理学的变化,但是他不能解释这些复杂的变化。存活时间和剂量之间的关系使他得出如下结论:“我们的观察尚未提供关于 X 射线致死机理的任何有价值的资料。但是这些观察充分地提示,X 射线的致死机理不止一种,而不同的反应在不同的剂量范围内占有支配的地位。不过,看来这些反应的数目是有限的,可能不超过三种。因此可以认为,这个问题虽然肯定是不简单的,但也不是复杂到不能解决的程度。”

细胞死亡作为动物致死效应的基础:

“造血型死亡”

Quastler 关于辐射使动物致死的预言已为以后的工作所证实。关于死亡的不同方式与“细胞动力学紊乱”的关系,在 Bond, Flidner 和 Archambeau (1965) 的著作中已有详细报道。可是,在辐射致死的细胞基础确立以前,发现 Quastler 阐述的存活时间是剂量的函数这种比较简单的模式

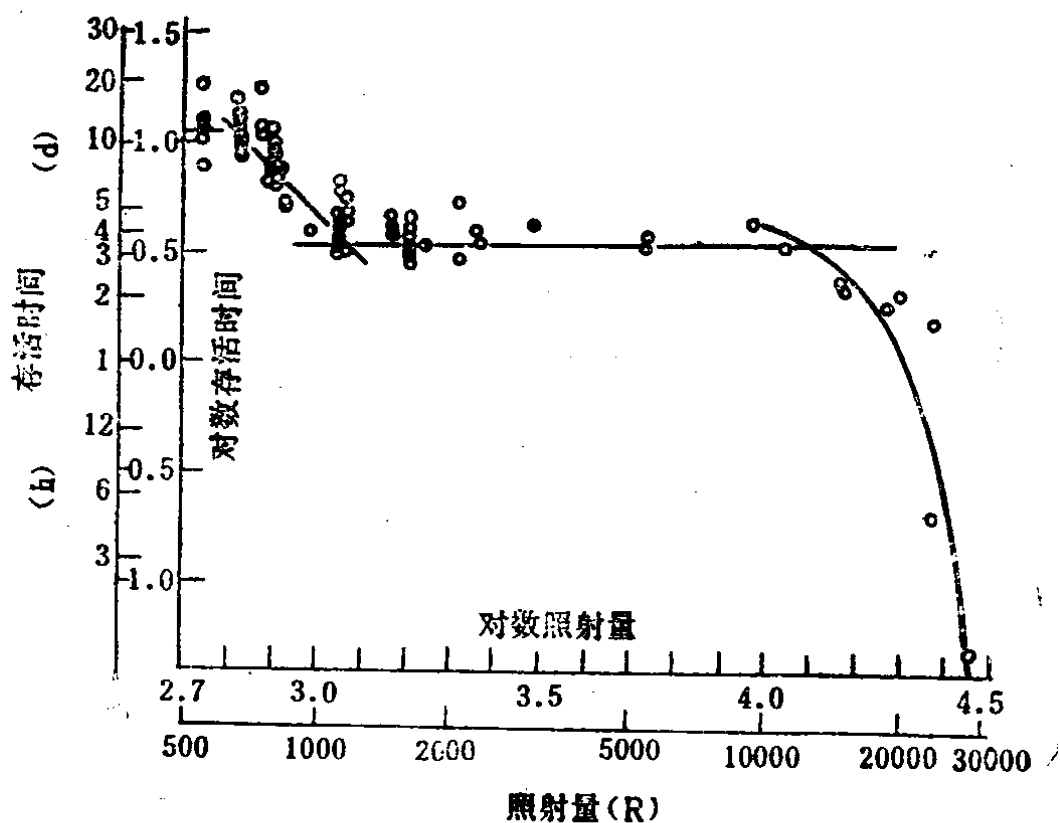


图 1.1 小鼠经全身照射后的存活时间

●○——单个的观察 (引自Quastler, 1945)

注: 100R大约相当于0.93Gy.

是可以通过适当的方法改变的。例如，受 30 天半数致死剂量照射的动物，如果照射时屏蔽动物的头部或肢体的一部分，则动物存活时间就长得多。从理论上说，动物的死亡是由于射线对它们的复杂的生物化学效应引起的。然而，直到发现将同源的非受照动物的造血组织移植到受致死量照射的动物体内能使受体动物延长存活时间以后，才揭开了上述观察的秘密。所以屏蔽骨髓的一小部分，使之避免直接照射，就相当于动物骨髓的自身移植。然而，是非受照射的组织具有某种重要的体液因子，还是仍具有分裂能力的细胞使整个造

血系统再生，这还是个热烈讨论的问题。

有一些研究证明，上述的后一种解释是正确的。但是直到 1956 年 Ford 等发表了自己的研究结果后，才使这一问题最终得到肯定的结论。他们证实，将含有标记染色体的细胞移植到照射动物体内，这些标记细胞本身能增殖。于是人们开始承认，用数百戈瑞剂量照射以后，动物在 2—4 周内死亡，这是因为造血组织中的增殖细胞过多地丧失了其产生生命需要的功能细胞的能力，而移植有活力的造血组织，将提供能使动物安全渡过危险期的干细胞。

肠 型 死 亡

当造血型死亡的细胞基础确立时，对于死亡的第二种方式也开展了工作，即用 10—100Gy 的剂量照射后，小鼠在 4—5d 内死亡。这同样有它的细胞基础。Quastler(1956)又提出了所谓“肠型综合征”。他认为，肠型综合征的发生是由于产生肠内壁上皮细胞的干细胞增殖能力的破坏。由于辐射损伤时对肠道生理学的影响比较复杂，使得人们对肠道综合征的认识在一段时间内不能接受细胞死亡和动物死亡之间的密切的因果关系的说法，而且在这方面也没有像 Ford 及其同事在关于挽救造血型死亡方面所提供的直接的实验证据。但是如果假定两种不同的生物学指标之间有一种因果关系，那么检验这种假设的一个方面是观察在照射条件发生相同变化的情况下，剂量-效应关系是否有相同程度的改变。Hornsey (1973a) 用几种不同的照射条件观察了小鼠的肠型死亡和 Lieberkühn 氏隐窝中干细胞死亡之间的关

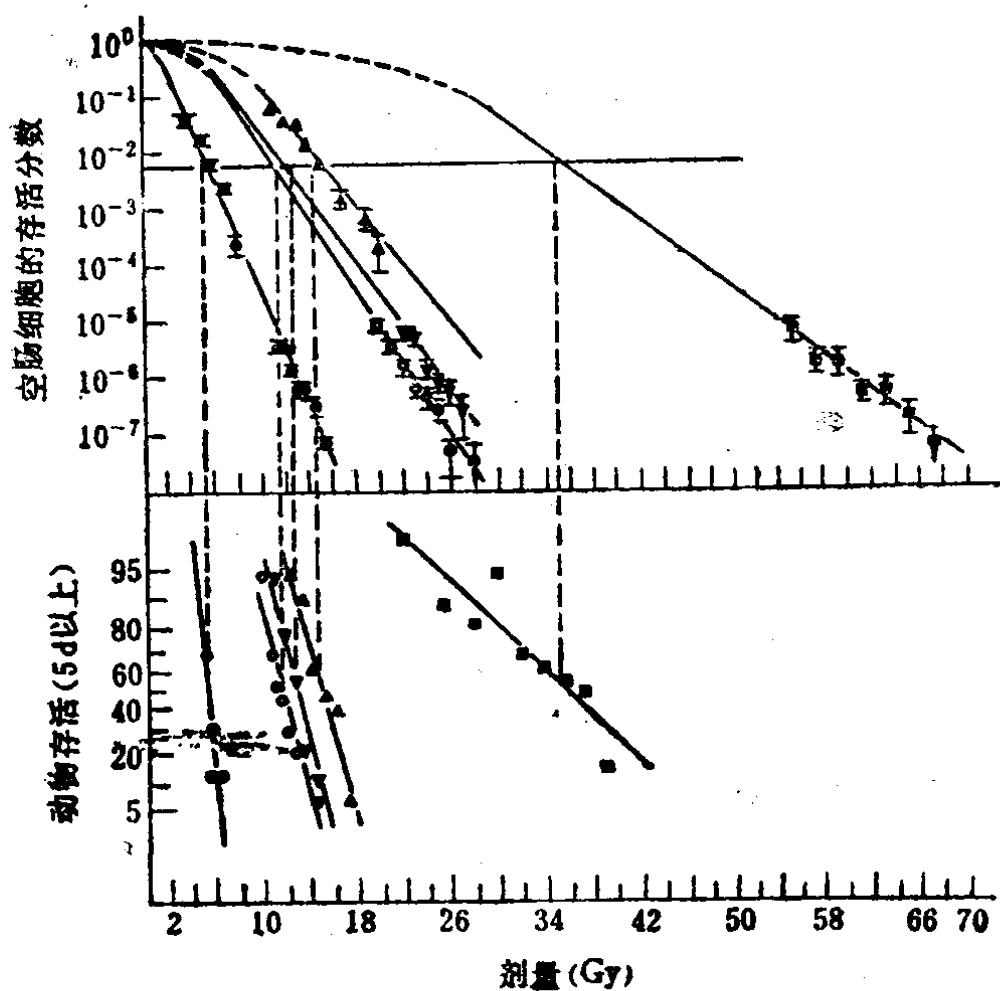


图1.2 上图：小鼠 Lieberkühn 氏隐窝中干
细胞存活分数

下图：动物全身照射以后存活 5 天以
上的分数

两组曲线中的符号指的是同一照射条件。垂直虚线表示不论在何种剂量下，细胞的相同分数的存活（约为正常细胞数的 6×10^{-3} ）可使约 50% 的动物存活。最左边的曲线表示用快中子照射；最右边的曲线表示用高能电子照射。小鼠均在缺氧条件下照射（引自 Hornsey 1973a; Hornsey 博士供稿）。

系。她证实，在实验误差范围内，在每种条件下，只要干细胞群减少到正常量的 1% 左右，就会相关地有 20—80% 的动物在照射后 4—5d 死亡（图 1.2）。

晚 期 效 应

通过上面所介绍的材料，可见目前已有充分的证据证明，辐射引起死亡的两种方式的复杂的生理效应都具有细胞基础。但是现在很多人认为，在照射动物的单个组织中许多所谓的“晚期效应”也可能和正常功能是增殖的细胞的死亡有关。例如，认为血管系统的晚期损伤是因为血管内壁的内皮细胞丧失了功能。在放射治疗中，与杀伤肿瘤细胞的同时，正常组织不可避免地也受到辐照。因此，在放射治疗时，在许多情况下要求容许治疗剂量应保证有关组织中的细胞增殖能力不受到太严重的损伤。

对电离辐射危害的防护工作一部分是关于估计发生意外事故的可能性。在发生意外事故时，人们可能受到的照射剂量可达到相当于放射治疗时的剂量，所以关于辐射杀伤细胞的知识同样是重要的。某些辐射工作人员在工作中接受的往往是较低剂量的辐射，此时主要的危险是可能诱发癌或体细胞的基因突变。目前，关于癌是否是由体细胞突变而引起还没有一致的看法。然而，突变的显现（或癌的发展）需要受损细胞保持其增殖能力。因此，诱发突变的几率可能高度地取决于辐射剂量与丧失细胞生存力有关的精确模式。而且，不管最后的生物学结局如何，在细胞中继吸收辐射能之后的原初事件很可能是相同的。所以对造成细胞死亡的机理有了更

多的了解，就必将有助于对较少出现的突变的了解。因此，无论从实际重要性或科学意义来说，细胞丧失增殖能力将是本书所涉及的电离辐射的主要效应。

第二章 剂量-效应关系

对试验对象干扰因素的生物效应除了其剂量效应外，其他因素几乎无所了解，因此，就产生了许多问题。例如，就化学物质来说，关于活性分子在达到它们作用点之前的扩散、穿透和物质性质可能发生的改变等方面就常常是不明确的。一些药物可以尚不清楚的方式选择性地结合到细胞中的大分子上去，或者结合到细胞的特殊结构上去；而另一些药物则可能需要通过某种代谢途径进行转化。当应用外照射源产生的电离辐射时，由于已经确切知道作用的持续时间，同时，电离辐射能量在各种大分子中又没有特殊的吸收，它们在不同的大分子中的沉积是随机的，因此不会出现这些问题。然而，精确测定辐射剂量却往往比想象的更为困难。

详细了解辐射剂量学原理需要有电离辐射的物理学知识以及电离辐射与被照射物质相互作用的知识。在这方面，Hutchinson 和 Pollard (1961a) 以及 Johns 和 Cunningham (1974) 关于放射生物学方面的阐述是很有价值的。F.H. Attix 和 W.C. Roesch (1968—1972) 编写的《辐射剂量学》是一部权威著作。

在放射生物学中把“剂量”这一术语严格规定为“吸收剂量”，即单位质量物质的授与能量（或吸收的能量）。国际（SI）单位是 1J/kg ，这称为 1 戈瑞（简称为 Gy）。以前，剂量的单位称为拉德（rad），把 1g 受照物质吸收 100erg 辐射能定义为 1rad。因为 $1\text{J}=10^7\text{erg}$ ，所以 1Gy 相当于 100rad。

在实际工作中，细胞和组织的吸收剂量是通过如下方法来估算的：以某种合适的装置，放置于射线束中适宜的位置，观察该装置的物理或化学变化。“测量”剂量（或剂量率）最普通的方法是在标准电离室中进行的，并以电离辐射引起电离室中的空气或其他气体的电离数来表示。在严格控制的条件下，物质吸收的能量，在吸收仪中转变为热能，从而可以通过观察相应物质的温度上升情况来判断并以此回推出吸收能量的绝对值。用电离室或其他装置来测量剂量（或剂量率）必须转换为所需的参数，即乘以利用系数转换为被照射生物物质的单位质量所吸收的能量，而这些利用系数与受照射物质的原子组成以及“阻滞”所研究的特定种类辐射的方式有关。

对某些形式的辐射进行精密的测定是特别困难的，特别是那些通过产生不同品质的次级电离粒子而发生作用的辐射，如中子束或负 π^- 介子。在某些情况下估算所接受的剂量也特别困难：例如，当细胞以单层受照射时，细胞还要受到来自它所附着物质的反向散射。因此，估算生物物质所接受剂量的精确性往往较它所依据的物理学测量所能达到的精确性要小。幸而，许多放射生物学的重要参数与有关绝对吸收剂量的估算相比要准确得多。在观察某些改变剂的效应时，只要该改变剂本身对吸收剂量的影响可以忽略不计，那末，情况就是如此。在测量不同品质的辐射的相对效应的实验时，也就是测量相对生物效应（简称为 RBE）时，需要特别注意。这类测量需要了解估算试验系统所接受的绝对剂量的准确性，而在测量 RBE 值时计算的误差常因这个原因而被低估了。

对辐射反应是怎样受各种方法影响而改变的研究是研究效应有关原因的一种重要工具：例如，建立对某种动物组织产生一定效应的细胞基础（如果有的话）的研究或关于在细胞水平观察到的某种效应的机理的假设的试验。剂量相关效应的重要性可用图 2.1 和图 2.2 来表示。图 2.1 表示两种机体的假设反应，或者在两种不同条件下同一机体的假设反应。人们可以容易地找到这类相关性的例子。从图中可以看出，根据单一剂量是在 AB、BC 范围还是处于 B 值点，人们就能够判断用一种曲线所描述的“辐射敏感性”比用另一种曲线描述的“辐射敏感性”是大或小，还是相等，这一

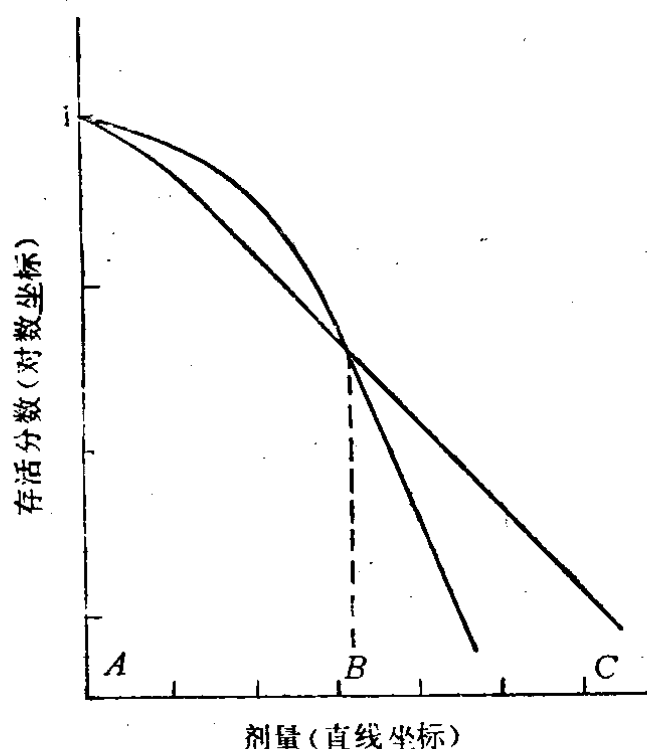


图2.1 如果没有详细的说明就把一个细胞群看作比另一个细胞群“对辐射更敏感”，可能是不恰当的

对曲线也说明，除非明确地限定条件，否则就很难说明“辐射敏感性”这个词的任何含意。

图 2.2 中所画的假设剂量-效应曲线同样是实际实验观察的代表曲线。这些对曲线说明在有和没有改变剂存在时的

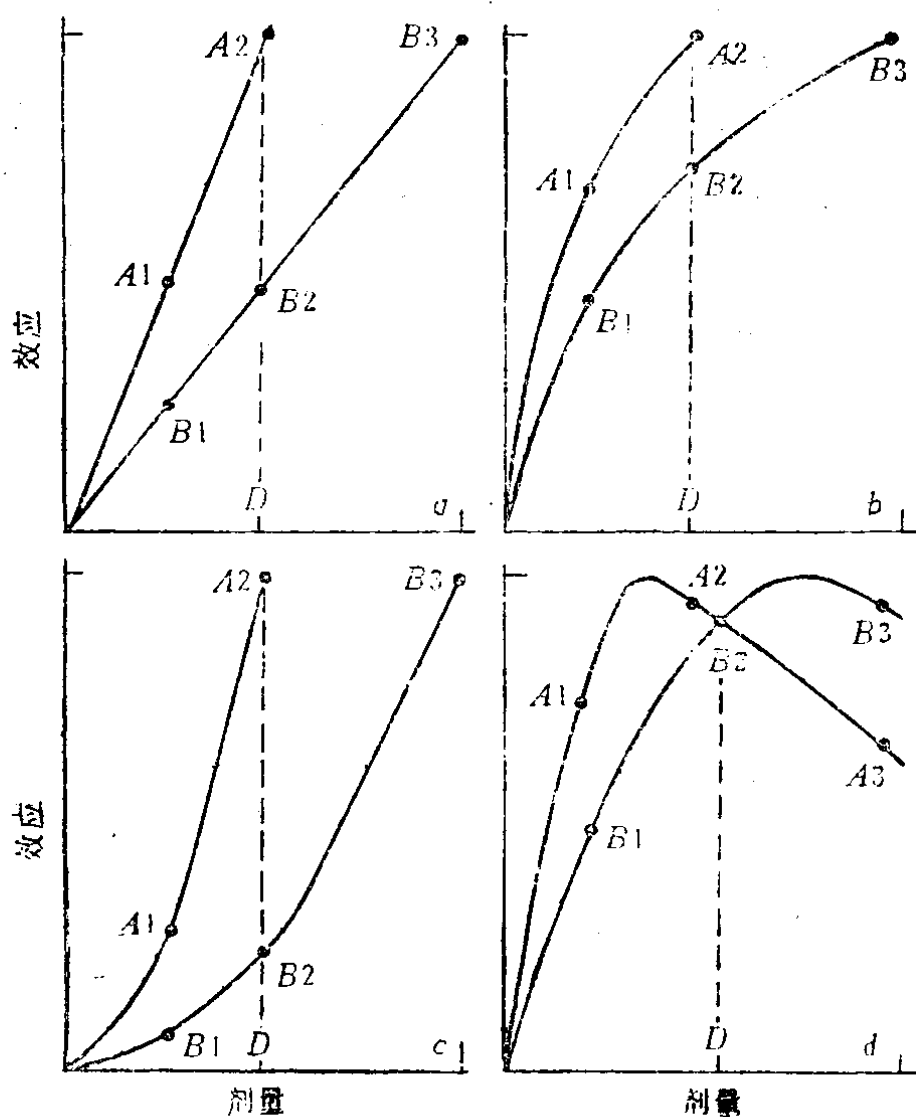


图2.2 在所示各种情况下，需要达到同一效应所需的剂量曲线 B_1, B_2, B_3 比曲线 A_1, A_2, A_3 大一倍；但同一剂量 D 时，在 a, b, c 和 d 图中 A_2 与 B_1 的比值分别为 2.1.3、4 和 1