

# 低剂量辐射的兴奋效应研究工作的进展

苏燎原

(苏州大学放射医学与公共卫生学院医学放射生物学教研室 苏州 215007)

**摘要** 综述了低剂量辐射(LDR)对人体健康效应的研究进展,大量的整体和体外实验及流行病学调查说明LDR的刺激效应和适应性反应,并提出临床应用的现状及前景。

**关键词** 低剂量辐射,兴奋效应,适应性反应,临床应用

**中图分类号** R811.5

近年来,低剂量电离辐射(LDR)对人体健康效应引起不少研究者的兴趣,本工作就LDR的兴奋效应,动物及体外实验,及其临床应用前景,作简要介绍。

## 1 天然放射性本底与兴奋效应

伊朗 Mortazavi SMJ 报道,长期在高本底辐射地区接受照射能够减少染色体畸变率。Hagmar (1998, 2000)认为,淋巴细胞染色体畸变的增加会提高人体癌的危险性。因而推测LDR可能诱导产生抗氧化剂和修复酶从而减少染色体畸变或癌的危险。伊朗北部城市 Ramsar 地区接受的本底年辐射剂量大于辐射工作者允许的20mSv/a的5倍,该地区的居民生活了许多代,细胞遗传学检查与正常本底地区的居民没有显著差异。该区大部分医生认为没有增加癌或白血病的发病率,也没有资料表明其他高本底地区的癌发病率增加。10mGy/a高本底地区居民的淋巴细胞辐射敏感性显著降低,受1.5Gy攻击剂量照射,其染色体畸变率相当于正常本底地区居民接受1.5Gy照射的56%,反映存在着适应性反应。结果表明,LDR不仅能减少各种原因的死亡率和癌死亡率,亦可防护对抗事故性高剂量辐射。

印度 Kant K 认为,线性无阈理论(LNT)忽略了辐射损伤靶的修复效应,LDR可以诱导或激活DNA修复功能、免疫反应、抗肿瘤防御系统和解毒机制,即所谓适应性反应,其结果是低水平电离辐射减少了实验动物和人的癌死亡率。因此,与按高剂量有害效应外推的假设相反,低水平照射都是有益的,建议给出表明适应性修复的完备的文件。

美国 Pollycove M 在其所交流的论文中认为,人体每天由于代谢性氧产生大量的自由基,LDR引

起的仅有小部分,但LDR可以产生抗氧化剂,防止和移去DNA损伤,减少突变,辐射兴奋效应可以为LDR减少人类死亡率和癌死亡率提供了有统计学意义的流行病学观察的生物学基础。

## 2 动物及体外实验

印度 Sainis KB 应用 C<sub>57</sub>BL/6 小鼠接受 20cGy (4cGy/d)照射。其脾细胞受 ConA (刀豆球蛋白 A)激活后,<sup>3</sup>H-TdR(<sup>3</sup>氢-胸腺嘧啶核苷)的掺入显著高于对照鼠,TP<sub>53</sub>表达细胞部分减少,从而降低了受照射鼠脾细胞的凋亡,但其变化与种属有关。日本 Sakai K 应用 6 周龄 ICR 雌鼠,每组 35 只,距 <sup>137</sup>Cs 源 3m、5m 或 10m,剂量率分别为 3、1、0.3mGy/h,照射 35d 后腹股沟处注入 0.5mg 20-甲基胆蒽(MC)并继续照射至 MC 注射后 216d,肿瘤发生率分别为 89%、76%和 94%,对照组亦为 94%,各组均比 1mGy/h 组显著增高,表明后者为抑制 MC 诱导肿瘤的最适剂量。该研究者认为,LDR能刺激在体内和体外的生物学活性,修复DNA损伤,诱导凋亡过程和免疫学活性。整体实验表明,LDR可抑制致癌过程,增加修复能力,清除可能致癌的DNA损伤,刺激凋亡系统,清除潜在的恶性细胞,最终激活免疫系统。

波兰 Cheda A 用 X 射线照射 Balb/c 小鼠 0.1、0.2、0.5、1.0Gy,然后静脉注射 L<sub>1</sub> 肉瘤细胞,肺克隆分析肿瘤结节数,0.2Gy 组显著小于 0.5 和 1.0Gy 组。同时观察到实验鼠脾受 0.2Gy 或 1.0Gy 照射时,其 NK 细胞活性比对照组显著增高,亦反映了 NK 细胞的放射敏感性较 T、B 细胞低。随后 1.0Gy 照射组脾细胞成分减少,而 0.1Gy 及 0.2Gy 组则不受影响。结果提示,0.2Gy 对肿瘤结节的抑制效应是

国防科工委基金(Y6920062-17)资助

第一作者:苏燎原,男,1930年2月出生,1955年毕业于山东医学院,1958年第二军医大学研究生毕业,放射医学专业,教授

收稿日期:初稿 2002-04-03,修回 2002-05-28

由于对 NK 细胞活性的刺激作用。

俄罗斯 Zaichkina SI 用两月龄 SHK 雄鼠受 0.1Gy 或 0.2Gy (0.125Gy/min) 照射均可对抗 1.5Gy (1.0Gy/min) 攻击剂量引起骨髓的多色性红细胞的微核率, 这种适应性反应能持续至 LDR 后 12 个月。

日本 Nomura T 用 0.5Gy  $\gamma$  射线照射小鼠, 照射后即发现内源性抗氧化物质, 包括谷胱甘肽及其有关的酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶在肝、脑中增高, 业已证明 LDR 对某些化学物诱导的反应性氧化产物(Reactive oxygen species, ROS)有关的疾病模型如脂肪肝、急性肝炎和帕金森病有抑制效应, 是由于抗氧化剂的升高之故。最近研究了用 X 射线 (0、0.25、0.5、1.0Gy) 照射对非肥胖型(NOD) I 型糖尿病(胰岛素依赖糖尿病)的作用。据认为 NOD 小鼠的特征是由于自体免疫机制, 在胰腺中产生胰岛素的 b 细胞发生进行性丧失。b 细胞障碍被认为是由于 ROS 引起氧化反应诱导的凋亡。在未受照射的 NOD 小鼠, 其尿糖升高首先发现于 15 周龄, 当小鼠在 13 周时受 X 射线 0.5Gy (300kV), 其糖尿病发作推迟至 22 周, 而在 12 或 14 周时照射则效果甚微。0.5Gy 照射后 1 周胰腺中超氧化物歧化酶(SOD) 活性比对照组增加 1 倍。在以上的照射剂量范围中 0.5Gy 对糖尿病最有效, 该剂量也促进 SOD 的水平增加最明显, 而且减少胰腺凋亡的发生率, 提示 LDR 延迟 NOD 小鼠 I 型糖尿病的发作是由于抑制胰腺细胞凋亡以及增强抗氧化防御机制。

Mitryaeva N 用 Wistar 大鼠受 X 射线 0.25 Gy 和 0.75Gy (150 kV, 0.0105Gy/min) 分次照射。发现照射后下丘脑、大脑皮质脑干的神经介质如去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺有稳定性变化, 反映了受照射后适应性过程的神经调节。

美国马里兰州 William F 报道, 各种低剂量、低剂量率辐射可诱导生理性辐射防护过程, 包括各种细胞的宿主和细胞株的整体和体外的适应性反应, 显著地减少受随后高剂量照射引起的染色体畸变、微核形成、突变、新生物转化、凋亡和细胞死亡。这一反应随个体而异, 可受剂量率调节, 其分子机制尚未完全被阐明, 但已证明基因转录和蛋白质合成是需要的, 包括某些修复过程的蛋白。

西班牙 Sainz C 报道,  $CD_{34}^{+}$  造血干细胞在溶有  $^{222}Rn$  及其子体  $^{218}Po$  和  $^{214}Po$  的培养液中接受  $\alpha$  粒子照射 0.3—0.6Gy, 与对照组比较可以增加细胞存活, 减少细胞凋亡和死亡, 其最显著效应发生于最初 48h。

渥太华大学 LDR 研究国际中心 Dupont P 报道, 应用 85000 只哺乳动物和 45000 只对照, 接受各种

类型电离辐射, 剂量范围从 10mGy—3.3Gy  $\gamma$  射线, 40mGy—4Gy X 射线, 2mGy—几百 Gy  $\beta$  射线, 2mGy—9Gy  $\alpha$  射线, 5mGy—3.3Gy 中子, 通过一系列试验, 资料输入数据库, 表现明显的 LDR 的有益效应, 如当小鼠受 100 和 250mGy  $\gamma$  射线照射, 其寿命比对照延长 40%, 显著减少癌发病率, 对非恶性病也有良好的效应。

乌克兰 Lavrenchuk GI 用  $L_{929}$  细胞株体外培养, 10cGy 照射后再受 5Gy 照射或 0.2Gy+9Gy, 在前四代培养的细胞存活明显高于单纯高剂量照射组, 表现存在适应性反应。俄罗斯 Alesina MY 认为, 长期低剂量照射所产生的适应性反应中, 脑  $\gamma$  氨基丁酸是重要的调节物。

苏州大学医学放射生物学教研室的研究表明, 2—20cGy  $\gamma$  射线体外照射全血, 可增强成人、儿童及脐血淋巴细胞转化, 而  $CD_4^{+}$  细胞的效应强于  $CD_8^{+}$  细胞。这些照射还能显著加强 NK 活性及肿瘤浸润淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤活性, 诱导对大剂量辐射引起的 DNA 断裂, 膜抗原损伤及染色体畸变的适应性反应, 以及能诱导淋巴细胞产生新的蛋白质。

### 3 临床应用前景

Muckerheide J (Worcester 综合技术研究所) 报道, “弱”辐射的有益效应能成功地用于感染、炎症、癌等。Berk 和 Hodes (1991)、Sakamoto (1997)、Richaud (2000)、Safwat (2000) 等先后报道过, LDR 有益效应的医学应用和临床使用可以刺激免疫、酶、内分泌和其他阳性生物学反应。

日本电力工业中心研究所 Hattori S 综合报道了 14 所大学 12 年来研究得到的辐射兴奋效应的成果。其中包括有关兔的兴奋效应, 大鼠、小鼠的酶反应,  $p_{53}$  基因反应, 以及对病人的辅助性 T 细胞反应的测定, 均提供了十分有价值的信息, 从而进行了辐射兴奋效应的治疗应用:

(1) LDR 可以减轻疼痛, 阻止疾病的进一步恶化, 还可应用于风湿性关节炎、神经痛、脊髓炎、腰痛、滑囊炎、肌萎缩、腱鞘炎、骨质疏松症、哮喘、肝炎、糖尿病、帕金森病症、阿尔茨海默病症和过敏性或特异反应性湿疹等许多疑难病症的治疗。

(2) 增加辅助性 T 细胞和明显的  $p_{53}$  基因反应。表明 LDR 可用于癌的治疗。若干周期性地全身照射 10 或 15cGy, 根据 IL-2 反映的情况, LDR 全身照射成功地治疗非霍奇金氏淋巴瘤。以上治疗可结合热浴, 日本应用温泉就很有效。

(3) 对感染 HIV 的病人, LDR 能明显增加

其超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的反应, 能够有效地抑制该病的发展。同时, 增加辅助性 T 细胞对抑制活性氧 (ROS) 的危害是十分重要的, 可以破坏病毒活性; 抑制性 T 细胞减少, 对 HIV 患者有益。

4. LDR 增强甲硫氨酸-脑啡肽、 $\beta$  内啡肽和肾上腺素的分泌等, 从而增强免疫系统包括辅助性 T 细胞的活性。

爱尔兰 Moriarty M 报道, 放射治疗用于良性病已有百年历史, 期间虽然欧洲一直在应用, 美国虽曾停用过大部分良性病, 但近来又显著地恢复对放疗的兴趣, 特别是用于治疗血管系统的疾病。由于技术的发展, 可以用精确的靶放疗, 例如眼科的突眼性甲状腺肿(需避开晶体的照射)。高剂量率的精制放射源可以插入任何部位进行治疗, 通过现代的

内窥镜可以快速治疗多种部位的疾病。对血管性疾病特别精确的治疗, 可以阻止心瓣膜再狭窄等, 已引起广泛的兴趣。随着放疗技术的发展, 常规的放疗可以在某些特定部位有抗炎症的作用。有些情况显示低剂量比高剂量更有效。可以预料将来放疗可稳妥地作为对许多非恶性疾病的重要的生物学治疗。巴西 Oliveira JD 报道, 含放射性( $^{40}\text{K}$ 、 $^{232}\text{Th}$ 、 $^{226}\text{Ra}$ 、 $^{228}\text{Ra}$ 、 $^{222}\text{Rn}$ )的矿泉水可治疗运动性器官和皮肤病, 有利于康复和休养。

#### 参考文献

- 1 WORLD COUNCIL OF NUCLEAR WORKERS. 2<sup>nd</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE <<THE EFFECTS OF LOW AND VERY LOW DOSES OF IONIZING RADIATION ON HUMAN HEALTH>>. Abstract Book, DUBLIN (Ireland), 2001.6

## ADVANCE OF STUDY ON HORMESIS OF LOW DOSE RADIATION

SU Liaoyuan

(Department of Medical Radiobiology, School of Radiation Medicine and Public Health, Soochow University, Suzhou 215007)

**ABSTRACT** There have been growing interests in recent years over the effects of low doses of ionizing radiation on human. The paper gives a brief review on the LDR studies, which include LDR-induced induced hormesis and adaptive response, LDR experiments in vivo or in vitro and epidemiologic investigation, and clinical applications of LDR as well.

**KEYWORDS** Low dose radiation, Hormesis, Adaptive response, Clinical application

**CLC** R811.5