

微剂量及微剂量辐射效应

闵锐

(第二军医大学海军医学系放射医学教研室 上海 200433)

摘要 介绍发生在分子水平的原发辐射效应,射线能量在微组织水平的沉积,次级电子微剂量效应在细胞损伤中的作用,以及基因微剂量效应对细胞存活的影响,为定量描述各种微观辐射效应,更加准确认识和理解低剂量辐射诱导的各种生物效应,科学评估低剂量辐射的健康危害,引出微剂量和微剂量事件等术语和概念。

关键词 微剂量,次级电子轨道径迹,微剂量事件,DNA损伤,活性氧成分

中图分类号 R14, R814, R818, Q691

电离辐射与物质相互作用产生大量电离或激发原子、分子以及次级电子。被电离和激发的原子或分子可能形成寿命长短和活性不一的自由基,这些自由基可在一定范围与周围介质发生进一步反应。另一方面,辐射诱导的具有一定能量的次级电子,也可进一步与物质作用诱导次级电离或激发,直到电子能量衰减到不足以诱导进一步反应为止。

对于生物物质,电离辐射在其中诱导的效应更复杂,其发生过程及严重程度不仅与射线的物理性质(如射线的LET、能量、照射量率等)有关,也与生物体的状态(如生命和生理阶段,健康状况等)和单位生物组织吸收射线的能量有关,还和射线作用生物体的方式(如一次高剂量率照射和多次低剂量率照射,局部照射和全身照射等)有关。准确定量辐射剂量与辐射效应间的各种关系,对于精确分析和研究电离辐射的生物学效应十分重要。然而实践表明,用于评估整体吸收剂量和大剂量诱导生物效应的宏观方法,不能满足对低剂量辐射效应的精确描述和理解,低剂量电离辐射生物学效应研究和低剂量辐射健康危害评价,需要在微观水平,定量观察射线能量沉积与辐射效应发生、发展及与组织细胞损伤的关系。

1 分子水平的原发和继发辐射效应

DNA是维持生命和生物活性的重要物质,也是电离辐射作用的敏感靶。辐射诱导DNA损伤常见的形式有碱基损伤、碱基二聚体形成、单/双链断裂、链间交联、链内交联或链与组蛋白之间的交联等,理论上这些损伤发生的数量和比例,在一定程度取

决于射线的性质,辐射量和组织的吸收剂量^[1]。虽然在一定吸收剂量范围内DNA的原发损伤,随射线在细胞内能量沉积增加而增加,但这种原发效应极不易于观察,而细胞中维持DNA稳定的组蛋白和其他细胞成分,受射线作用后的改变也是沉积能量的函数,这种改变与DNA损伤存在一定关联但观察相对容易。当发生DNA双链断裂时,断裂点附近的组蛋白(如H2AX)会发生磷酸化。用荧光组织化学分析方法可在细胞中观察到这种组蛋白磷酸化形成的斑点。每个荧光斑点可代表一个DNA双链断裂(少数情况下也存在多个DNA双链断裂形成一个斑点的情形)^[2-4]。自然状态下的组织细胞依类型和老化程度不同,平均每个细胞约有0.1到几个DNA双链断裂的自然发生率,细胞受到照射后在一定剂量范围,每个细胞内的DNA双链断裂数在自发双链断裂本底的基础上随辐射剂量增加成比例增加。在本底辐射水平,人体平均每天每个细胞的DNA双链断裂概率约为 1×10^{-4} ^[5]。

由于辐射诱导DNA双链断裂的无误修复概率较低,受照射存活细胞的子代细胞,很可能因为DNA双链断裂的错误修复而发生遗传不稳定性,在一定照射剂量范围内遗传不稳定性发生率也随剂量增加而线性增加,直至达到饱和平台^[6-8]。因DNA双链断裂的错误修复而发生遗传不稳定性的细胞,一方面可增加向恶性细胞转换的概率,另一方面也因为带有遗传不稳定性标记,而易被机体免疫系统识别和通过细胞凋亡机制清除。在量效关系方面,与原发DNA损伤或DNA功能活性相关蛋白(如组蛋白)辐射损伤随辐射剂量增加而线性增加不同,辐射还可通过各种继发效应(如所谓的“旁效应”)或基

第一作者:闵锐,男,1957年9月出生,1994年毕业于中国人民解放军第三军医大学,预防医学专业,获博士学位,现任第二军医大学海医系放射医学教研室教授

收稿日期:初稿 2010-11-25,修回 2011-06-07

因不稳定性造成继发 DNA 损伤, 这种继发损伤效应不一定遵循剂量线性增加规律^[9,10]。

受照组织原发 DNA 损伤与辐射剂量间的线性增加关系已被广泛用于低剂量辐射风险的流行病学调查, 是癌症发生率随照射剂量增加而增加假设的理论依据。但为确认微剂量沉积诱导的细胞变化与整体癌症发生率的关系, 低剂量辐射诱导的癌症发生率是否符合线性无阈规律, 尚需更多分子水平研究。

以往对于不同射线在分子水平诱导的次级作用重视不够, 现在发现这种作用在整个生物效应中所起的作用非常重要。如 100 kV (Peak accelerating voltage) 的 X 射线诱导的次级电子, 平均每个电子传递给击中细胞的微剂量为 1 mGy, 在数毫秒时间内该剂量平均可在细胞原位产生约 150 个 ROS (Reactive oxygen species, 活性氧成分) (正常细胞每天每个细胞从线粒体溢出到胞浆的 ROS 约有 10^9 个, 相当于每秒每个细胞仅来自线粒体的 ROS 便达 11,600 个, 这些 ROS 主要来自于各种代谢反应, 少量来自细胞对各种信号反应的呼吸爆发)^[11,12]。若每纳克组织吸收 1 mGy 剂量相当于在原位产生 150 个 ROS, 这些 ROS 可引起 2 个 DNA 发生改变 (任何方式的改变), 或造成 10^{-2} 个 DNA 双链断裂和 10^{-4} 个染色体畸变, 如果此受照细胞是人类造血干细胞, 那么该细胞发生致死性或恶性转换的可能性约为 10^{-14} ^[13,14]。

当然, 机体也存在 DNA 损伤修复系统, 能在一定程度修复各类 DNA 损伤。正常细胞 DNA 和其他细胞成分损伤修复的能力与遗传因素有关, 不同个体修复能力可能不同。目前已了解约 150 多种基因与高或低剂量辐射诱导的 DNA 损伤修复有关, 这些基因中有些只对低剂量辐射反应, 有些只对高剂量辐射反应^[15,16]。

2 不同射线的能量沉积及微剂量效应

不同粒子 (如光子与原子壳层电子相互作用产生的电子, 中子与氢核相互作用产生的质子, 来自核衰变的 α 粒子, 以及各种加速器产生的重离子等) 与不同物质相互作用可产生不同类型的径迹, 但无论哪种类型的径迹, 沿径迹原子、分子激发或电离的分布是不均匀的, 能量沉积的方式也不同^[1,17]。通常 α 粒子在组织中的径迹基本是直线, 其能量沉积的密度相对较高。而电子径迹末端曲线部分的电离和激发密度高于径迹前端的直线部分。在水中, 平均吸收 1 keV 的能量约产生 30 个 ROS 分子^[18], 根据水中局部产生的 ROS 浓度不同, 推测粒子径迹

电离密度越大, 位于径迹上和径迹附近的单分子, 尤其是 DNA, 产生的损伤也越大。

图 1 是 X 射线与组织作用诱导的电子轨道径迹模式图^[13]。

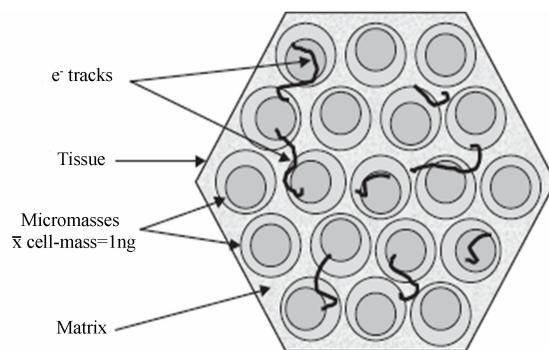


Fig.1 Schematic presentation of random distribution of electron tracks in tissue exposure to 100 kV X-rays

图 1 显示, 由许多平均质量为 1 ng 的微组织 (Micromasses) 和基质 (Matrix) 组成的组织 (Tissue) 内, 射线与其作用产生的电子径迹 (e^- Tracks)。

100 kV X 射线诱导的电子, 每个电子径迹平均传递给每纳克 (ng) 组织约 6.24 keV 能量, 相当于每纳克受照组织平均吸收 1 mGy 剂量, 也即每纳克组织平均 1 个电子轨道径迹, 或发生 1 个微剂量事件^[17]。这种微剂量事件可随机发生在细胞内和细胞外基质。由于吸收剂量是单位组织吸收的能量, 而电子轨道径迹又被赋予能量沉积的含义, 因此组织的吸收剂量正比于单位质量受照组织中产生的电子径迹数^[19]。不同能量的射线在单位组织中的能量沉积量不同, 由此产生的原发 ROS 数量也不同。如, ^{60}Co γ 射线作用生物组织传递给每纳克组织的能量约为 0.3 mGy, 该能量能在不足毫秒时间内沿次级电子径迹产生约 45 个 ROS; ^{137}Cs γ 射线作用生物组织传递给每纳克组织的能量约为 0.4 mGy, 沿电子径迹产生约 60 个原发 ROS; 250 kV X 射线作用组织, 平均传递给每纳克组织的能量约为 0.9 mGy, 可产生约 130 个原发 ROS; 100 kV X 射线作用组织, 平均传递给每纳克组织的剂量约为 1 mGy, 可产生约 150 个原发 ROS^[20]。从这个角度我们似乎可清楚看出不同能量 X 射线成像检查可能带来副作用效应的大小。

哺乳类细胞是生命的基本单位, 平均质量约为 1 ng。经历 1 个电子径迹能量沉积事件的细胞, 除自身会对能量沉积发生反应外, 还可通过信号分子将受照的后果传递给邻近未受照细胞, 这些未受照细胞也会对这种受照信号作出响应, 响应的程度取

决于受照细胞中的能量沉积量。受照细胞中能量沉积低于 5 mGy 时,其通过所谓“旁效应”诱导的非照射细胞损伤可以忽略,而当受照细胞能量沉积上升到 0.3 Gy 时,“旁效应”诱导的损伤效应上致饱和值,此饱和状态可一直持续到细胞累积受照剂量达 2Gy^[21-24]。

在评价低剂量辐射效应时,首先应对辐射类型、每次事件在每纳克组织中的能量沉积的最小剂量或微剂量、平均剂量和总吸收剂量、以及这类事件在受照系统中发生的频率进行定量描述,将通常由“组织吸收剂量”这个描述宏观整体能量沉积的大剂量转换为在微观尺度精确描述单位受照组织能量沉积的“微剂量”。所谓微剂量即每纳克受照组织中吸收的辐射剂量。每纳克受照组织平均吸收 1mGy 剂量,相当于每纳克组织平均包含 1 个电子径迹,或发生 1 个微剂量事件。

受照微组织中发生微剂量事件的数量和受照微组织的数量与单位组织能量沉积的关系见图 2^[13]。

图 2 中, E/M =单位组织质量吸收的能量; N_E =受照射的微质量数; N_H =在受照射微质量中的微剂量事件数; Z_1 =每个微剂量事件中单位微质量吸收的能量; D =吸收剂量。

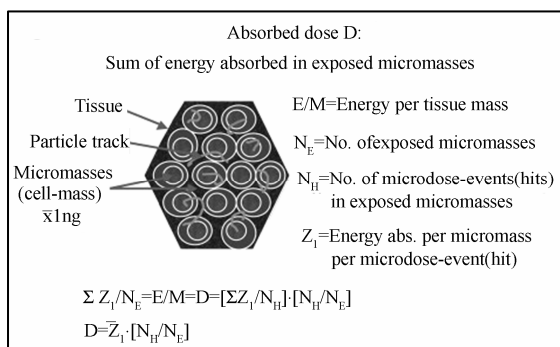


Fig.2 Absorbed dose D is the sum of energy absorbed in exposed micro-masses

根据图2,人们可根据发生在单位组织的微剂量事件数,辐射诱导的细胞凋亡率,癌症自然发生率,以及所谓低剂量辐射的防护效应来评估辐射诱导的癌症发生率。见图3^[25]。

图3表示在大小为 Z_1 的组织中,所有细胞对每个微剂量辐射事件的总反应概率。

图 3 中, R : 远期效应(癌症)发生率; P_{SPO} : 所有受照微质量组织中癌症的自然发生率; P_{IND} : 辐射诱导的癌症发生概率,在低剂量范围内每个微剂量事件此值可看作一常数; P_{PORT} : 低剂量辐照的癌症防护率,此值随受照微组织中微剂量事件数量 N_H 和防护持续时间 T_p 改变而改变; P_{APO} : 辐射诱导的细胞凋亡发生率,在低剂量范围内每个微剂量

事件此值可看作一常数。图 3 中 N_H 和 N_E 含义见图 2。

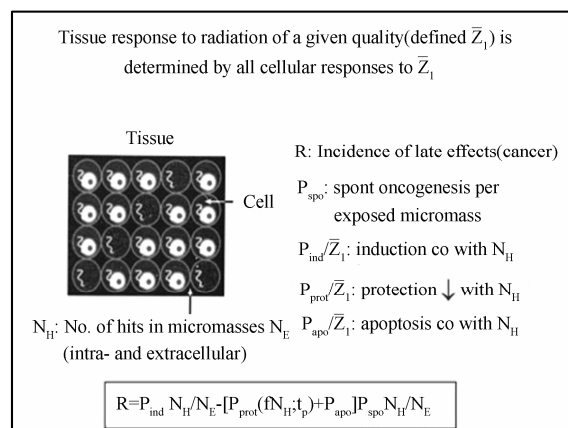


Fig.3 Tissue response to radiation of a given quality derives from all cellular response probabilities per microdose event of size Z_1

3 次级电子的微剂量效应

在一定剂量电离辐射作用下,有些细胞容易发生死亡,有些发生可修复性损伤,有些则发生条件可修复性损伤或衰老等,所有这些都与细胞的克隆增值能力有关^[26]。低 LET 辐射主要通过间接作用,以及自由基介导的核 DNA 损伤等方式诱导各种细胞损伤。1Gy 低 LET 辐射平均在每个细胞中约可诱导 35 个双链断裂,诱导的单链断裂数大约是双链断裂的 20 多倍,由于双链断裂致细胞死亡率只占百分之几,因此核内大部分 DNA 损伤是易修复的单链损伤。诱导产生 δ 电子是低 LET 辐射的典型特性。所谓 δ 电子是指电离产生的次级电子中动能超过 100eV,其运动方向不同于初级电子的那部分次级电子。一个能量在 100—1 000 eV 之间的 δ 电子,在细胞核内传递能量造成的细胞灭活率,大约相当于 2 Gy 低 LET 辐射的细胞灭活率(大约可使 50% 灭活,存活分数 SF2 值 ≈ 0.5)。从这个意义上来说,用低 LET 射线进行放射治疗,射线诱导的 δ 电子在正常组织细胞中的能量传递,导致细胞死亡和损伤的作用不容忽视。正常二倍体细胞的基因组含有 3×10^9 碱基对(BP),其中仅有百分之几的基因位于功能编码基因的范围。因此约 22,300 功能基因分布在约 10^8 bp 的范围内,平均基因大小为 5 kbp 量级。假设每个核小体含大约 180 个碱基,相当于 25 个核小体包含一个基因,长度相当于一个 40 nm 的染色质。而染色质纤维的直径约为 30 nm,其压缩成球状的基因平均直径约为 40 nm。低能 δ 电子的特点是能量沉积密度高,能在直径约 10 nm 的区域内引起大约 5 个 DNA 单链和双链断裂,相应的局部微

剂量沉积可达 mGy 量级,在数纳米径迹范围内平均 LET 可达 50–70 eV/nm 量级,足见大量亚 keV 能量的 δ 电子诱导的 DNA 簇性损伤非常密集。这种亚 keV 能量的电子如果击中核小体边缘,通常会造成两个双链断裂,形成 4 个游离 DNA 末端。核小体边缘纳米空间 DNA 游离末端越多, NHEJ (非同源末端连接) 修复过程中必需的 Ku70 和 KU86 蛋白就越没有足够的空间和时间与所有游离 DNA 末端结合,这无疑妨碍了损伤 DNA 通过 NHEJ 途径的修复。另一方面,在经 NHEJ 途径修复过程中,为使 Ku 蛋白完全进入断裂位点,核小体中 8 个组蛋白不得不解聚,而在核小体解聚时,游离 DNA 或相当于绕核小体一周长度约 78–80 bp 的 DNA 两端的准确配对关系有可能丢失^[27],这会进一步造成错误修复增多。当然,通常在无误修复即同源重组修复 (HR) 过程中,细胞 S 期若不能进行高保真姐妹染色质交换,或 G2-M 转换期间存在的错误修复风险,亦存在导致细胞致命损伤的可能。

高 LET 辐射产生 δ 电子的份额更高,其生成密度沿 Bragg (布拉格) 峰增加,使高 LET 辐射的生物效应进一步增加,从而也增加了诸如细胞膜或其他重要亚细胞细胞器 (如有丝分裂纺锤体) 损伤等导致其他致命损伤效应的风险。在高 LET 辐射时, δ 电子和离子碎片等运动速度较慢的成分比例增加,低速离子碎片主要诱导能量在 keV 和次 keV 范围的次级电子产生。次级电子通过其在离子径迹上的径向衔接,在沿 Bragg 峰密集分布区域形成局部高密度能量沉积。另一方面,当离子速度达到轨道电子速度时,离子能量转移到轨道电子的效率非常高,这又可进一步加重损伤效应。

δ 电子和离子碎片的作用,让人们想起近几年研究甚热的所谓辐射“旁效应”,其实如果辐射生物学家对不同 LET 射线在物质中的作用过程充分了解,可能就不会出现所谓“旁效应”这个看上去好像是新的发现,他其实就是辐射的一种继发作用,称其为“非靶效应”似乎更合适些。

4 基因水平微剂量效应与细胞存活

经典低 LET 辐射 (如光子和电子) 在细胞核线度范围内的能量沉积相当均匀,总剂量为 65 Gy 的低 LET 射线放射治疗,细胞核 (直径约 8 μm) 吸收剂量的不均匀度系数通常低于 1%。而由于高 LET 辐射的相对辐射生物效应 (RBE) 通常是低 LET 射线的 3 倍,如果用高 LET 中子和氦离子进行治疗,达到同样治疗效果所需的治疗剂量仅为低 LET 射

线的 1/3 (约 22 Gy),但此时在细胞水平的微剂量沉积不均匀度系数却高达 10%–15%,可见细胞核中微剂量差异随射线的 LET 增加而增加,但这种微剂量分布的不均匀性并不影响高 LET 射线的疗效。细胞核尺度的微剂量效应对临床治疗的影响,可以用平均剂量和微观标准剂量差来量化表达^[28,29],为使量化更准确,一般须作以下简化假设: 1. 对细胞功能起重要作用的关键亚细胞靶 DNA 在整个细胞核内都是准均匀分布的。2. 每个基因的两个等位基因间的特定距离 d (微米级) 大致相当于细胞核的半径。3. 假定所有等位基因大小一致,敏感性相同,如果两个对细胞功能起重要作用的等位基因功能损伤,就意味着关键靶被灭活,如果一个或多个关键基因,或成对的关键靶被灭活,细胞则失去增殖能力。4. 由于印记 (Imprinting),杂合子患者的非功能等位基因通常会增加杂合性丢失率,而基因扩增时可能导致肿瘤反应性显著降低,简单起见可忽略这些影响。5. 除那些具有显性原癌基因和隐性肿瘤抑制基因的肿瘤外,隐性和显性基因间的辐射敏感性差别可忽略。

如前所述,人类基因组能激活编码的基因平均大小约 5×10^3 个碱基对,但编码基因的大小变化很大。虽然目前还不知道多少个完整基因才能维持一个细胞克隆的存活,但细胞存活必需的基因,绝大部分都应该在激活编码基因范围之内。其实究竟需要或有多少对基因对细胞存活和克隆生长是必须的并不重要,但形成细胞克隆增殖能力,所有基因都必须完整的,这些功能基因可能以串连的方式连在一起,且父本和母本等位基因在功能上都是类似和并行的。基于这个原因,可以创建一个类似于正常组织和肿瘤的基因组结构图来计算微观和亚细胞的辐射反应。见图 4^[30]。

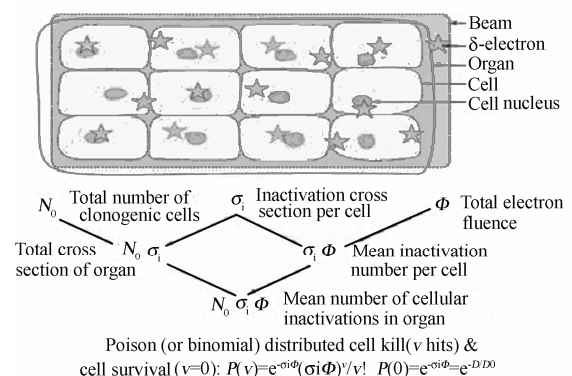


Fig.4 The damage to a tissue is composed of the probability to damage each of its constituent cells, or in a more complex organ by damage to its functional subunits. For practically all radiation modalities, the fluency of low-energy delta rays is causing most of the lethal damage

图4中: Bean, 线束; δ -Electron, δ 电子; Organ, 器官; Cell, 细胞; Cell nucleus, 细胞核; Total number of clonogenic cells, 克隆细胞总数; Inactivation cross section per cell, 每个细胞的灭活截面; Total electron fluence, 总电子通量; Total cross section of organ, 器官总截面; Mean inactivation number per cell, 每个细胞的平均灭活数; Posion (or binomial) distributed cell kill (v hits) and cell survival ($v=0$) 细胞被击中细胞存活的泊松分布。

图4表示, 组织的损伤由每个细胞损伤的概率组成。复杂器官的损伤由所有功能亚单位的损伤组成。几乎所有类型的辐射, 绝大多数致命损伤都由低能 δ 射线流引起。当组织器官中受击功能亚单位数量不多时, 通常用泊松或常见的二项式统计方法分析估计其损伤。

如果重要基因 i 的两个等位基因的吸收剂量分别为 D_{i1} 和 D_{i2} , 其灭活概率分别为 $P_i(D_{i1})$ 和 $P_i(D_{i2})$, 那么总灭活概率为:

$$P(D) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - P_i(D_{i1})P_i(D_{i2})), \quad (1)$$

式中, D 为细胞核内所有基因平均剂量的微剂量分布。

$D = (D_1, D_2, \dots, D_n)$ 。如果细胞核受照剂量均匀, 其总的微观失活概率可简单表述为:

$$P(D) = 1 - (1 - P_i(D))^2 \quad (2)$$

即使假设所有重要基因的大小和辐射灵敏度都相同, 但由于电离辐射能量沉积的随机性, 无论何种基因吸收的辐射剂量也不会是完全均匀的。对于放疗常用的 65 Gy 治疗剂量, 变化系数为 0.7% 时, 高能电子在直径 8 μm 以上细胞核内的微剂量标准差可达最低值。因此, 使剂量在细胞核内尽可能均匀分布最好的方法是使用高能电子大剂量照射。为分析更准确, 有必要利用式(3)统计不同等位基因的灭活概率。

$$P_i(D) = (1 - (1 - P(D))^{1/m})^{1/2} \quad (3)$$

式中, $m = n$ 个等位基因中的第 m 个等位基因。将等式(3)代入等式(1)可描述特定辐射诱导的基因灭活率。

$$P(D) = 1 - \prod_{i=1}^n \{1 - [(1 - (1 - P(D_{i1}))^{1/n}) (1 - (1 - P(D_{i2}))^{1/n})]^{1/2}\} \quad (4)$$

(4) 式中, $P(D_{i1})$ 和 $P(D_{i2})$ 分别表示剂量分别为 D_{i1} 和 D_{i2} 时的细胞灭活概率。由于存活概率为 $S(D) = 1 - P(D)$, 细胞在受到任何非均匀分布剂量的辐射后总存活概率, 可由式(5)计算:

$$S(D) = \prod_{i=1}^n (1 - ((1 - S(D_{i1}))^{1/n}) (1 - S(D_{i2}))^{1/n})^{1/2} \quad (5)$$

式中, $S(D_{i1})$ 和 $S(D_{i2})$ 为整个细胞核分别接受均匀剂量 D_{i1} 和 D_{i2} 时的存活概率。若用 $S = \exp(\ln S)$, 等式(5)可改写为:

$$S(D) = \exp\left(\sum_{i=1}^n \ln(1 - ((1 - S(D_{i1}))^{1/n}) (1 - S(D_{i2}))^{1/n})^{1/2}\right) \quad (6)$$

由于能量在微观水平沉积的随机性, 基因 i 的两个等位基因剂量 D_{i1} 和 D_{i2} 可视为一个样本 i 的两个随机变量, 每个变量具有相同的期望值 $\bar{D} = ED_1 = ED_2$ 和方差 $\sigma_D^2 = VD_1 = VD_2$ 。但相关系数 $\rho(d) = C(D_1, D_2)/\sigma_D^2$ 不会为零, 且取决于两个等位基因间的特定距离和相对于粒子轨迹方向, 以及沿轨道距离 d 能量沉积间的自相关函数。因此, (6) 式中的指数可以理解为随机变量 D_1 和 D_2 的期望值。

此外, 在基因的碱基尺度, 一对碱基突变就足以将正常细胞转化为肿瘤细胞或无克隆形成能力的细胞。因此, 深入研究了解碱基水平的微剂量效应也十分必要。为简单起见, 假定每个碱基对具有相同的敏感性或损伤风险。设 P_{ijk} 为基因 i 的第 j 个等位基因第 k 个碱基对的灭活概率, 那么细胞失活的概率可用同下式表述:

$$P = 1 - \prod_{j=1}^n [1 - \prod_{i=1}^m (1 - \prod_{k=1}^l (1 - P_{ijk}))] \quad (7)$$

式中, l 是基因 i 第 j 个等位基因碱基对的总长度, m 是基因 i 的总基因多样性, n 是克隆形成关键基因总数 (图 5^[30])。

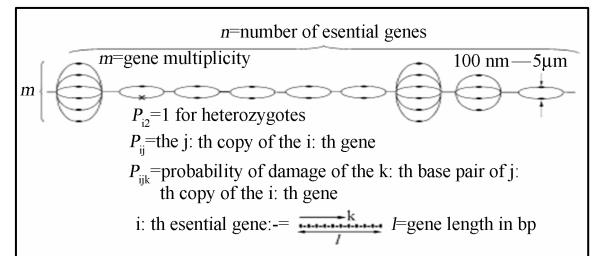


Fig.5 Schematic presentation of the essential genes needed for cell survival

(图5中: n =关键基因数量; m =基因多样性; p_{i2} = 杂合子之一; p_{ij} = 第 i 个基因的第 j 个拷贝; p_{ijk} = 第 i 个基因第 j 个拷贝的第 k 的碱基对损伤的可

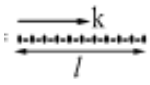
能性; 第 i 个关键基因 = ; 其中 l = 包含碱基的基因长度)

图5描述细胞生存所必需的关键基因的功能结构。这些基因可能不在同一染色体上, 由于是生存所必需的, 他们都以串联的方式进行功能组合。这些基因中有些可能是杂合子, 有些可能是单一的活性拷贝, 但大部分是具有两个功能平衡的拷贝结构, 其他基因可能会被放大到 m 倍多样性。通过这种方式, 可用单核苷酸多态性 (SNPs) 及拷贝数多态性 (CNPs) 来估计细胞杀伤概率。

通常多样性 $m=2$, 而对于合子细胞 (Zygotic cells) 和杂合子细胞, 多样性 $m=1$ 。此外, 相对于那些编码蛋白功能不重要的基因碱基对可视为 $P_{ijk}=1$ 。当然, 假设所有 (SNP) 具有相同的辐射灵敏度可能不太符合实际, 最终由于基因扩增, 拷贝数多态性 (CNPs) 和多倍体 (Multiploidal) 细胞 m 可能大于 2。为简单起见, 再假设所有基因存在两个长度为 l_n 的完整等位基因, 每个碱基对的存活 S 较小, 那么在剂量为 D 时,

$$P_{ijk}=1-S(D) \quad (8)$$

于是细胞存活 $S(D)$ 可由下式得出:

$$S(D) = \prod_{j=1}^n [1 - (1 - S^{l_n}(D_{j1}))(1 - S^{l_n}(D_{j2}))] \quad (9)$$

在剂量均匀, 等位基因多样性为 2, 恒定基因长度为 1 的条件下, 可以用 (10) 式计算碱基对的存活。

$$S^l(D) = (1 - (1 - S(D)^{1/n})^{1/2})^{1/2} \quad (10)$$

5 小结

虽然电离辐射能量在分子和细胞靶中的沉积是随机的, 损伤效应及程度与被击中的分子和细胞靶数量及在靶中的能量沉积有关, 但在研究了解不同 LET, 不同能量的电离辐射作用于不同组织时, 因吸收不同剂量后产生了不同生物学效应, 应全面考虑射线与物质的直接和间接作用, 以及生物靶及介质被击中后所产生的原发和继发效应。微剂量和微剂量事件概念的引入, 有利于从分子到细胞水平精确定量地了解生物学效应与辐射剂量间的量效关

系, 准确评估各种辐射 (包括医源性辐射) 危害, 定量预测低剂量辐射可能导致的健康效应。

参考文献

- 1 Hall E J. Radiobiology for the radiologist. 5th ed. Philadelphia, Baltimore, New York, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 8-20
- 2 Redon C E, Nakamura A J, Martin O A, *et al.* Recent developments in the use of γ -H2AX as a quantitative DNA double-strand break biomarker. Aging (Albany NY), 2011, **3**(2): 168-174
- 3 Rothkamm K, Horn S. γ -H2AX as protein biomarker for radiation exposure. Ann 1st Super Sanita, 2009, **45**(3): 265-271
- 4 Löbrich M, Shibata A, Beucher A, *et al.* γ -H2AX foci analysis for monitoring DNA double-strand break repair: strengths, limitations and optimization. Cell Cycle, 2010, **9**(4): 662-669
- 5 Rothkamm K, Löbrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low X-ray doses. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, **100**(9): 5057-5062
- 6 Kovalchuk O, Baulch J E. Epigenetic changes and non-targeted radiation effects-is there a link? Environ Mol Mutagen, 2008, **49**(1): 16-25
- 7 Aypar U, Morgan W F, Baulch J E. Radiation-induced genomic instability: are epigenetic mechanisms the missing link? Int J Radiat Biol, 2011, **87**(2): 179-191
- 8 Aypar U, Morgan W F, Baulch J E. Radiation-induced epigenetic alterations after low and high LET irradiations. Mutat Res, 2011, **707**(1-2): 24-33
- 9 Matsumoto H, Tomita M, Otsuka K, *et al.* A new paradigm in radioadaptive response developing from microbeam research. J Radiat Res (Tokyo), 2009, **50**(Suppl A): 67-79
- 10 Huang L, Kim P M, Nickoloff J A, *et al.* Targeted and nontargeted effects of low-dose ionizing radiation on delayed genomic instability in human cells. Cancer Res, 2007, **67**(3): 1099-1104
- 11 Hoffmann S, Spitkovsky D, Radicella J P, *et al.* Reactive oxygen species derived from the mitochondrial respiratory chain are not responsible for the basal levels of oxidative base modifications observed in nuclear DNA of mammalian cells. Free Radic Biol Med, 2004, **36**(6): 765-773
- 12 Feinendegen L E. Low-dose cancer risk modeling must

- recognize up-regulation of protection. *Dose Response*, 2010, **8**(2): 227-252
- 13 Feinendegen L E, Pollycove M, Neumann R D. Whole-body responses to low-level radiation exposure: new concepts in mammalian radiobiology. *Exp Hematol*, 2007, **35**(4 Suppl 1): 37-46
 - 14 Feinendegen L E, Pollycove M, Sondhaus C A. Responses to low doses of ionizing radiation in biological systems. *Nonlinearity Biol Toxicol Med*, 2004, **2**(3): 143-171
 - 15 Mullenders L, Atkinson M, Paretzke H, *et al.* Assessing cancer risk of low-dose radiation. *Nature Reviews / Cancer*, 2009, **9**(8): 596-604
 - 16 Tubiana M, Feinendegen L E, Yang C J M, *et al.* The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology*, 2009, **251**(1): 13-22
 - 17 ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). *Microdosimetry*, ICRU-Report 36, Bethesda, MD, USA, 1983
 - 18 von Sonntag C. Peroxyl radicals in aqueous media. *Basic Life Sci*, 1988, **49**: 47-54
 - 19 Grosswendt B. Ionisation cluster-size formation by electrons: from macroscopic to nanometric target sizes. *Radiat Prot Dosimetry*, 2006, **122**(1-4): 437-445
 - 20 Feinendegen L E, Brooks A L, Morgan W F. Quantification of low-level exposure and primary effects of particle tracks. *Health Phys*, 2011, **100**(3): 260-268
 - 21 Wright E G. Manifestations and mechanisms of non-targeted effects of ionizing radiation. *Mutat Res*, 2010, **687**(1-2): 28-33
 - 22 Sjostedt S, Bezak E. Non-targeted effects of ionising radiation and radiotherapy. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2010, **33**(3): 219-231
 - 23 Schettino G, Folkard M, Michael B D, *et al.* Low-dose binary behavior of bystander cell killing after microbeam irradiation of a single cell with focused CK X-rays. *Radiat Res*, 2005, **163**(3): 332-336
 - 24 Liu Z, Mothersill C E, McNeill F E, *et al.* A dose threshold for a medium transfer bystander effect for a human skin cell line. *Radiat Res*, 2006, **166**(1 pt 1): 19-23
 - 25 Feinendegen L E. Significance of basic and clinical research in radiation medicine: challenges for the future. *BJR Suppl*, 2005, **27**: 185-195
 - 26 Lind B, Persson L, Edgren M, *et al.* Repairable conditionally repairable damage model based on dual poisson processes. *Radiat Res*, 2003, **160**(3): 366-375
 - 27 Brahme A, Rydberg B, Blomquist P. Dual spatially correlated nucleosomal double strand breaks in cell inactivation. In: *Microdosimetry: an interdisciplinary approach*. Philadelphia, the Royal Society of Chemistry, 1997: 125-128
 - 28 Chadwick K H, Leenhouts H P. The RBE of low-LET radiations. *J Radiol Prot*, 2009, **29**(3): 445-447
 - 29 Leonard B E. A review: development of a microdose model for analysis of adaptive response and bystander dose response behavior. *Dose Response*, 2008, **6**(2): 113-123
 - 30 Brahme A, Lind B K. A systems biology approach to radiation therapy optimization. *Radiat Environ Biophys*, 2010, **49**(2): 111-124

Microdose and microdose effects induced by radiation

MIN Rui

(Division of Radiation Medicine, Department of Naval Medicine, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Primary radiation effect on molecular level, energy deposition of radiation on micro-tissues, the cellular damage induced by micro-dose effect of secondary electrons and the cell survival contributed by gene micro-dose effect were introduced in this paper. In order to quantitatively describe various micro radiation effects, to understand more accurately evaluated events induced by low dose radiation, as well as to especially estimate the healthy risk exposed to low dose radiation, the items of micro-dose and micro-dose events were introduced.

KEYWORDS Micro-dose, Secondary electron track, Micro-dose events, DNA damage, Reactive oxygen species

CLC R14, R814, R818, Q691