

# 小鼠胚胎器官形成期辐射致畸 与致癌效应的研究

周继文 王继先 邓碧芳 王素兰

(中国医学科学院放射医学研究所)

**摘要** 本文目的在于观察器官形成期小鼠胚胎的单次和分次小剂量照射后的近期和远期效应。

实验分为近期效应组,远后效应组及各自的对照组。近期效应作了单次不同剂量照射(从30~300 rad)和分次照射(计5次,每次50 rad 累积剂量250 rad)

实验结果表明:胚胎器官形成期照射的近期效应:一是引起广泛的先天畸形,二是出生前存活率明显降低,死亡和吸收率明显增加。

远后效应主要是体重增长抑制与肿瘤发生率明显增高。

**关键词** 辐射;致癌作用;畸形;胚胎效应。

## 引 言

随着和平利用原子能事业的不断发展,射线已广泛地被应用于工业,农业及医疗卫生等各个领域,辐射致畸及致癌的问题已引起人们高度的重视。因为胚胎是由不断分化和有丝分裂着的细胞组成,因此与成人不同,对于辐射更为敏感,胚胎受照射引起胎儿的畸形,生长发育的障碍及发生肿瘤等效应,其效应与照射时胚胎发育的阶段有明显的关系。本文目的在于观察器官形成期小鼠胚胎的单次和分次小剂量照射后的近期和远后效应。

## 材 料 和 方 法

将ICR/jCL性成熟雌性小鼠(208只)和同系雄性小鼠2:1合笼,以出现“阴栓”为受孕标志,将受孕小鼠随机分成近期效应组(142只),远后效应组(30只)和各自的对照组(36只)共四组。

近期效应组以 $^{60}\text{Co}$ 放射源,距离1.5m作单次照射(即在受孕后9.5天分别照射30、50、100、200、250及300rad)和分次照射(即在受孕后6至10天、每天50rad、累积剂量250rad、剂量率均为73.5rad/min)。

观察指标:在受孕第19天以颈椎脱位法处死小鼠,切开子宫,记录活胎、死胎、吸收胚胎数,然后称活胎重及胎盘重。逐一检查成熟胎仔有无外观畸形,如脑疝、露脑、唇裂、腭裂、短肢、多趾、并趾、短尾及小头等。经上述各项检查后将胎鼠用95%乙醇固定、经茜素红染色和甘油透明后在实体显微镜下检查骨骼畸形如:卤门、枕骨、胸骨、肋骨、腰椎、四肢骨、趾骨、胫骨、尾骨等的畸形发生率。

远后效应组只作了分次照射。主要观察指标:动物出生后的①一般状况,②体重增长,

③ 肿瘤发生率和死亡率, 观察时间为二年。

## 结 果

### 1. 近期效应

(1) 对胎鼠存活、死亡及吸收率的影响

从图1可见胎鼠存活随辐射剂量的增大而减少。200 rad 以上各组统计学处理均有显著差异, 而胎鼠死亡及吸收数则随剂量的增大而增加, 大于200 rad 时对照组与照射组相差亦显著。

(2) 对胎鼠发育的影响 孕后9.5天小鼠受不同剂量照射, 对胎鼠体重的影响(见表1)。

30rad 以上各组胚鼠的体重均较对照组低, 其中200 rad、250 rad 及300 rad 组与对照差别非常显著( $P < 0.001$ ), 而50rad 组与对照组差别显著( $P < 0.05$ )。

(3) 对胎鼠畸形率的影响 ①对胎鼠外观畸形的影响: 孕鼠9.5天受不同剂量照射后, 其胎鼠外观畸形程度不同的出现了露脑、脑膨出、唇裂、多趾、并趾、短尾、卷尾、小头等。而其尾巴畸形(即卷尾和短尾)发生率随剂量递增而增加, 照射50rad 时发生率为1%, 100rad 为1.2%, 200rad 为7%, 250rad 为52%, 300rad 时其发生率为64%(对照组为0.5%), 经统计学处理100rad 以上各照射组与对照组相比均有显著差异(见图2), 实验中发现, 各照射组鼠头径均

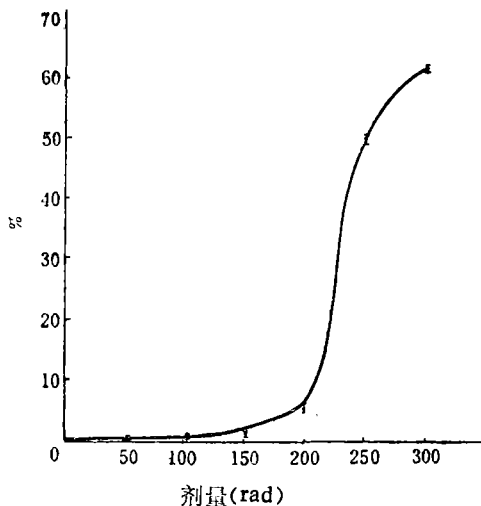


图2 胎鼠尾巴畸形发生率与剂量的关系

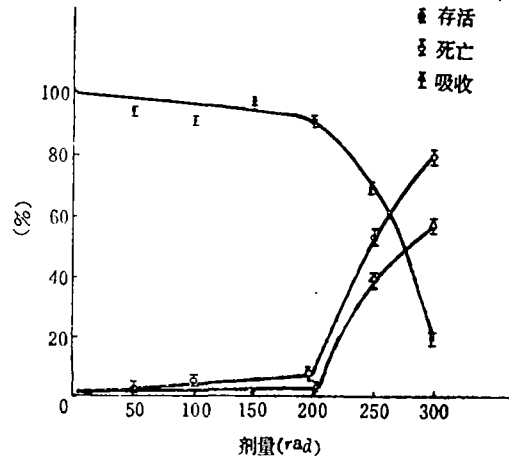


图1 胎鼠存活死亡及吸收率与剂量的关系

表1 不同剂量照射对胎鼠体重的影响

剂 量 (Rad)	胎鼠数 (只)	胎鼠体重(g) $\bar{x} \pm S \cdot D$
对照组	196	1.20 ± 0.14
30	118	1.14 ± 0.13
50	136	0.94 ± 0.10
100	242	0.89 ± 0.18
200	127	0.90 ± 0.08
250	164	0.83 ± 0.07
300	127	0.67 ± 0.04

小于对照组(表2), 而且随剂量增大而逐渐减小。经统计学处理差异均显著。

此外, 实验中还发现照射组身长与尾长均小于对照组(图3), 经统计学处理200 rad 以上各组与对照组相比均有显著差异。

在分次250rad 照射组, 各类畸形发生率均低于单次250 rad 照射组, 只观察到露脑畸形发生率显著增高, 为11%(对照组为1%, 而单次250rad 为4.4%)。

② 对胎鼠骨骼畸形的影响 实验中, 观察

表 2 不同剂量照射对胎鼠头径的影响

剂量(rad)	胎鼠数(只)	胎鼠头径(cm)
对照组	196	0.82±0.02
30	118	0.72±0.04
50	136	0.67±0.06
100	242	0.65±0.07
250	164	0.67±0.03
300	127	0.62±0.02

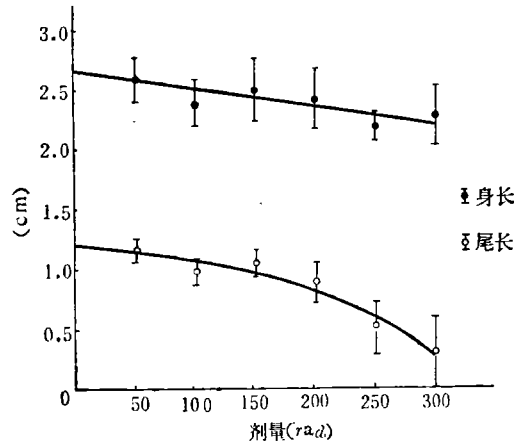


图 3 胎鼠身长和尾长与照射剂量的关系

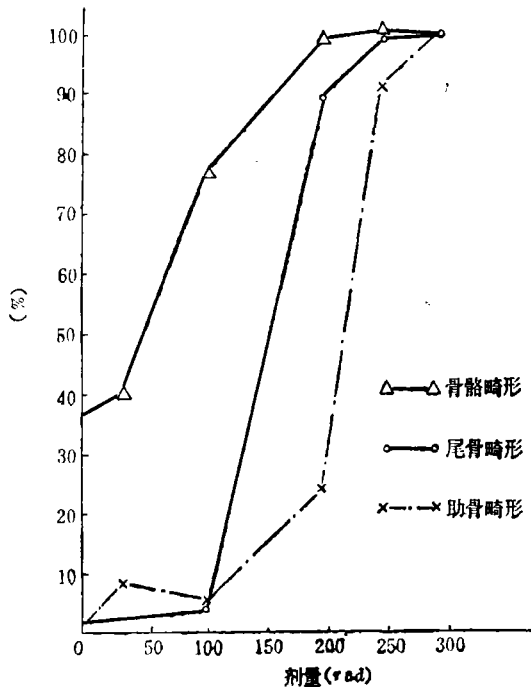
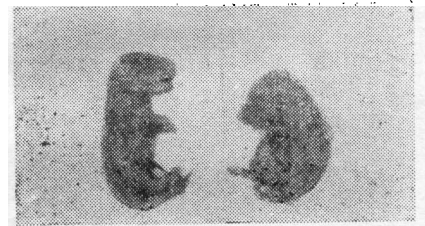


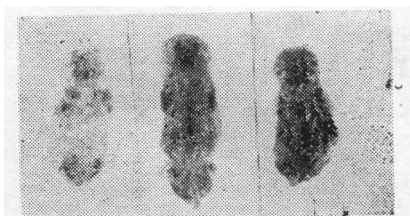
图 4 胎鼠骨骼畸形、尾管畸形、肋骨畸形与照射剂量的关系



图版 1 <sup>60</sup>Co 200 rad 照射露脑畸形, 右侧为正常对照



图版 2 <sup>60</sup>Co 100 rad 照射内脏外溢, 右侧为正常对照



图版 4 中间为正常对照, 左、右图为 <sup>60</sup>Co 200 rad、250 rad 照射胸骨畸形



图版 3 中间为正常对照左侧为 <sup>60</sup>Co 250 rad 照射肋骨及尾骨畸形。右侧为 <sup>60</sup>Co 200rad 照射肋骨和四肢骨畸形

到 100rad 照射骨骼畸形发生率为 77%, 200rad 为 99%, 250rad 及 300rad 畸形发生率达到 100% (见图 4)。骨骼畸形多种多样, 主要类型为枕骨

骨化迟缓、颈椎、胸骨缺失、错位及骨化不全、肋骨多为分叉、融合、多肋或少肋、无尾骨、趾骨多为并趾及多趾等。见图版(1、2、3、4), 各类骨骼畸形均随剂量递增而增加, 经统计学

表3 实验小鼠肿瘤类型与发病率

肿瘤类型	对照组(44)		器官形成组(52)	
	№	%	№	%
造血组织肿瘤	2	4.5	5	9.6
肠平滑肌肉瘤			1	1.9
合计	2	4.5	6	11.5

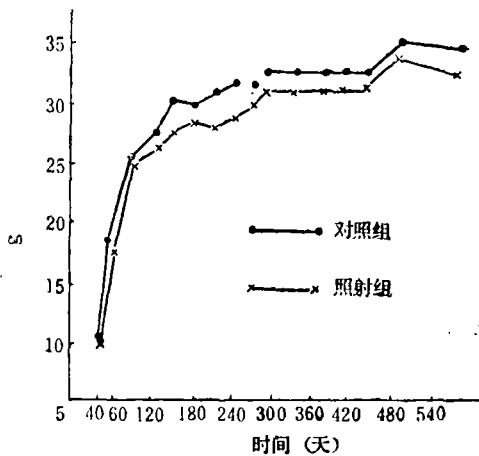


图5 雌性小鼠体重增长曲线

处理在 100 rad 以上各照射组与对照组相比均有显著差异。以尾骨和肋骨为例, 见图 4。

## 2. 远后效应

(1) 体重 在整个观察时间内照射组体重增长速度一直低于对照组, 见图 5、6。

(2) 肿瘤类型与发病率 照射组肿瘤发病率高于对照组, 是对照组发病率的 2.5 倍。它们的肿瘤类型多为造血系统肿瘤并以淋巴网状系统肿瘤为主, 见表 3。

(3) 两年的死亡率和死亡原因 照射组 52 只小鼠死亡 20 只, 死亡率为 38.5%, 对照组 44 只小鼠死亡 14 只, 死亡率 31.8%。在前 10 个月死于感染, 10 个月后主要死于肿瘤。

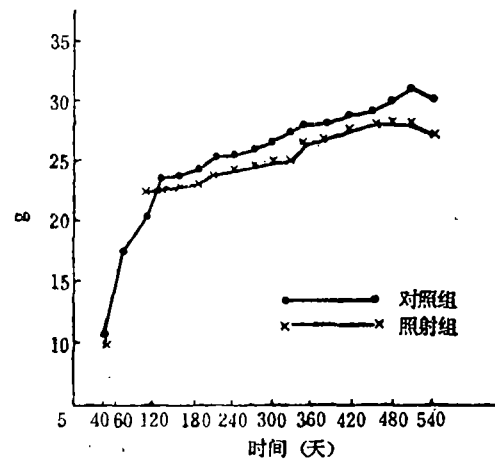


图6 雄性小鼠体重增长曲线

## 讨 论

胚胎是由进行性变化的细胞所组成。这些细胞群不断地增生和分化, 可能由于胚胎发育至不同阶段时细胞辐射敏感性的差异与所受不同剂量照射影响的结果, 致使射线对胚胎产生多样性的效应。本试验主要是在妊娠小鼠器官形成期进行单次和分次照射, 作了近期和远后效应观察, 其结果表明: 近期效应不但引起广泛的先天畸形, 而且引起胎鼠发育障碍和胎儿出生前死亡。而远后效应则引起生长迟缓和肿瘤发生率的增加。

关于器官形成期辐射对胚胎发育的影响已有不少文献报道<sup>[1-3]</sup>, 一般认为, 射线对不同品系小鼠的效应差异较大, 但低于 150rad 变化不大, 而大于 200 rad 之上, 其效应则随照射剂量加大而增加, 我们的试验结果表明照射组同对照组相比, 在 200 rad~300 rad 之间, 活胎数和体重随剂量递增而减少, 死胎及其吸收数则随剂量递增而升高。

关于器官形成期辐射致畸问题, 我们的两个照射组在外观畸形和骨骼畸形的发生上与对照组相比也是很明显的, 在 100rad 以上各类畸形的发生率均随剂量增加而明显升高, 尾骨和短尾畸形更明显。因我们选择的照射时间是受孕后 9.5 天, 该时间被认为是小鼠胚胎辐射致畸最敏感的时间。从图 2 图 4 可以看到每一畸形的发生规律是不同的, 表现的类型是多种多样的, 目前对辐射致畸中的骨骼畸形尤为重视, 一是由于胚胎骨骼对辐射敏感, 二是其畸形发生相对地容易检查,

并且通过茜素红染色可以比较容易的定性<sup>[4]</sup>。Russell 已指出, 骨骼畸形的资料可以作为其它重要系统畸形的指标<sup>[1]</sup>。Russell 的早期工作已证明, 在小鼠受孕后的 6.5 天至 13.5 天辐射可产生骨骼畸形, 但每一种骨骼畸形有它自己最大的敏感期。例如受孕后 9 天至 13 天尾骨畸形发生率最高, 四肢畸形敏感峰多发生在受孕后 12 天<sup>[5]</sup>。而颈椎、胸椎的敏感峰在受孕后的 7~9 天, 这可能是与骨骼发育顺序有关。

关于辐射致畸的机制问题, 一般认为是辐射引起细胞的损伤和死亡, 导致胚胎的发育异常。故致畸效应的发生数决定于损伤和死亡的细胞数。如果辐射作用后杀死的细胞数还没有达到使胚胎死亡的水平, 也会引起细胞增殖速度受抑制造成某种程度的生长迟缓。有时辐射杀死的细胞数量导致组织坏死, 可使这些组织所构成的器官发生畸形, 另外辐射导致胚胎组织分化在时间与空间关系上的紊乱, 对发育基因表达顺序的干扰, 这些也可以导致胚胎发育异常。总之, 辐射致畸的机理还有待于继续研究。

小鼠胚胎器官形成期辐射的远后效应, 本实验主要观察到两个效应: 一是生后体重增长的明显差异; 二是照射组肿瘤发生率明显增加。

照射组体重增长低于对照组, 这同文献的报道是一致的<sup>[6-7]</sup>表明胚胎期照射对生长有明显的抑制效应。

关于胚胎照射的致癌效应问题, 有关实验资料报道尚少。一些流行病学的调查资料也尚有很多争议<sup>[8-11]</sup>但我们的实验结果照射组肿瘤发病率是对照组的 2.5 倍, 我们认为胚胎细胞对辐射诱变是很敏感的, 作为母体宫内的完整胚胎情况就复杂多了, 它要受母体、胚胎本身的一些遗传、免疫和激素等决定机体的清除和修复能力的一些体内因素的制约, 体内的这些因素在胚胎发育的不同阶段是不同的。另外这些因素也受射线本身的物理特性和照射剂量、照射方式及环境的其它因素复合作用所左右。有人认为辐射引起的某些细胞的异常增殖及染色体畸变, 是子宫内不同发育阶段胚胎的一种特异损害反应。鉴于癌的发生是一个多因素的复合过程, 因此有关这方面的研究结果是多样性的。我们的实验还是初步的, 我们认为研究这些条件及其之间的关系对阐明辐射致癌的机制是有所助益的。

综上所述, 可见射线对器官形成期的近期效应和远后效应是很明显的, 这对育龄妇女接触射线时间的选择方面具有一定的参考意义, 也为修订卫生标准提供一些生物学实验依据。

### 参 考 文 献

- [1] L. B. Russell, *J. Exp. Zool*, 131, 329~395(1956).
- [2] Rugh, R. L. Duhamel, A. Chandler, *Radiat. Res.* 22, 519~534(1964).
- [3] D. J. Nash, *Biol Bull*, 140, 230~241(1971).
- [4] L. Jacobsen, *Munksgaard Copenhagen.*, 7~11(1968).
- [5] Murakmi, U. Y. Kameyama and H. Nogami, *J. Embryol. Exptl mor Morphol*, 11, 549~569(1966).
- [6] R. L. Rugh, *Proc. Soc. Biol. Med.* 121, (1966).
- [7] D. J. Nash, *Biol bull*, 122, 15(1962).
- [8] A. Stewart. *Lancet*, 1, 1185(1970).
- [9] B. Maemahan, *J. Nat. Cancer. Im Inst*, 28, 1173(1962).
- [10] B. Oppenheim, *Radiat. Res.*, 57, 508(1974).
- [11] K. Morgan, 低能量辐射有多大危险? 世界科学译刊, 7, 43(1979).

(1983 年 12 月 15 日收到)

# A STUDY OF RADIATION INDUCED MALFORMATION AND CANCER IN MICE IRRADIATED IN THE PERIOD OF ORGANOGENESIS

Zhou Jiwen    Wang Jixian    Deng Bifang    Wang Sulan  
(*Institute of Radiomedicine, Chinese Academy of Medical Sciences*)

**ABSTRACT** The early and late effects of a single radiation dose or fractional doses on the mice during the period of organogenesis were studied.

In the early effect group, a variety of congenital defects and a great number of death in fetus were produced by  $\gamma$ -irradiation.

All the animals in the late effect group have been observed for two years. It was shown that the incidence of leukemia in the treated group was 2.5 times higher than that in the control group, and the average weight of the irradiated fetus decreased significantly.

**KEY WORDS** Radiation; Carcinogenesis; Malformation; Embryo effect.

## 《本刊编辑部启事》

自本刊创办以来,编辑部收到的来稿中,大部份采用 Gy 和 rad 作为辐射剂量单位,但也有一部份稿件(主要是关于生物医学方面的研究论文),采用 R(伦琴)为辐射剂量单位。

本刊编辑部与多方面磋商、征求意见的结果,认为辐射剂量单位应同国际上所采用的 Gy(或 rad)保持一致,以利国内外学术交流。同时,建议来稿尽可能采用吸收剂量。至于生物医学方面的,吸收剂量测定暂时存在困难,为了不影响论文的刊登,目前暂时兼容 R(伦琴)为照射剂量单位。