

医学参考报

放射医学与防护频道

Radiological Medicine and Protection

Number 04

执行主编介绍



苟巧 研究员、室主任

医学博士，研究员，现任中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所放射毒理学研究室主任。主要从事辐射生物学、毒理学研究工作。主持或参与多项国家自然科学基金项目、国家863高科技计划项目、北京市自然科学基金项目、科技部科研院所社会公益研究项目、财政部专项、中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所所长基金项目。发表SCI或核心期刊论文40余篇。担任中国环境诱变剂学会第六和第七届理事会理事、中国毒理学会放射毒理专业委员会第六和第七届委员会委员、中华医学会放射医学与防护学分会第十和第十一届委员会青年委员会委员。

导读

- 辐射与甲状腺癌 **2**版
- 暴露于福岛村市放射性烟羽中5人甲状腺¹³¹I活度的研究 **3**版
- 贫铀暴露的毒理学机制及解毒 **4**版
- 新型聚乙二醇化合物对狗吸入贫铀粉尘后的肺灌洗术的影响 **5**版
- 慢性低剂量铀暴露对大鼠的生殖腺细胞中遗传物质改变的基础研究 **6**版
- 茶黄精对含氡水的促排和辐射防护作用 **7**版
- 不同去污剂对铀元素污染的皮肤去污功效的区别 **8**版

氡暴露对健康的影响

中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 苟巧

氡是一种天然的放射性气体，是土壤和岩石中铀和钍的衰变产物，在空气中无处不在。据估计，氡约占每年平均自然本底辐射的一半。氡的已知同位素约有40种，其中，氡-222和氡-220具有重要的现实意义。氡-222是镭的衰变产物，也是氡中含量最多的同位素，其物理半衰期为3.823天。氡-220是钍的衰变产物，其物理半衰期是55.6秒。随着 α 粒子的发射，这些同位素会变成不同的元素，即氡子体。氡及其子体可在吸入或吞食时进入人体。大多数吸入的氡是呼出的。然而，少量的氡及其子体可能留在肺中，经历放射性衰变，并释放 α 粒子，导致肺损伤。本文将着眼于氡暴露对健康影响的研究进行综述。

1 氡暴露对健康影响的历史

16世纪，一些中欧的矿工在壮年时死于肺部症状和恶病质。1530年，瑞士医生

Paracelsus在他的书中把这种肺病命名为“mala metallorum”。然而，在随后的几百年里，人们仍不清楚“mala metallorum”是什么以及导致这种疾病的原因。

1879年，Harting和Hesse对一名死于“mala metallorum”的矿工进行了尸检，确认“mala metallorum”为肺癌。德国物理学家Friedrich Ernst Dorn在1900年发现了镭释放出的一种放射性物质，后来被命名为“氡”。1924年，Ludewig等报道，在捷克斯洛伐克某些矿井检测到空气中氡浓度较高，肺癌发病率也较高，这就引发了氡暴露可导致肺癌的假设。

20世纪40年代的冷战时期，世界各地为供应核武器生产原料，开发了许多铀矿。在这些铀矿工作的矿工进行的流行病学研究显示，他们死于肺癌的可能性比一般人高。20世纪50年代，人们认识到氡及其子体可在家庭中高浓度积聚，使人们对室内氡暴露导致的潜

在肺癌风险感到担忧。由于这种认识，20世纪80年代以来，科学家们进行了许多直接涉及家庭室内氡暴露与普通人群肺癌之间关系的流行病学研究。根据对暴露于高水平氡气的地下矿工的研究，“氡”于1986年被世界卫生组织列为致癌物，1988年被国际癌症研究机构列为致癌物。

2 氡暴露对健康的影响：肺癌

2.1 地下矿工患肺癌的风险

20世纪60年代以来，有关地下矿工肺癌风险的流行病学研究大量开展。第一个关于地下矿工氡暴露与肺癌风险之间关系的全面研究是美国科学院电离辐射生物效应委员会（BEIR）IV报告书，其中包括了对科罗拉多、安大略、埃尔多拉多和马尔姆贝格矿工的队列研究。根据BEIR IV报告书，每100工作水平月（WLM）的相对危险度为1.3（95%CI 0.8~2.3）。在BEIR IV报告书发

布五年后，国际放射防护委员会（ICRP）第65号报告出版。ICRP第65号出版物中涉及的一些流行病学研究与BEIR IV报告书中涉及的研究重叠（来自科罗拉多州、安大略省、埃尔多拉多和马尔伯杰特的研究小组），还添加了一些研究（来自新墨西哥州、波希米亚和法国），报告每100 WLM的相对危险度为1.34（95%CI 0.82~2.13），与BEIR IV报告书结果相似。1999年，BEIR IV报告书扩大到包括11项队列研究和6万多名矿工，从而产生了BEIR VI报告书。报告每100 WLM的相对危险度为0.55（95%CI 0.27~1.13）。BEIR VI报告书还考虑了相对风险的修正因素，如暴露后的时间、达到的年龄和暴露率。与其他矿工相比，年纪较轻和暴露在相对较低的氡浓度下的矿工每WLM的肺癌死亡率增加的百分比更高。在BEIR VI报告书之后，联合国原子辐射效应

下转第5版▶

专家点评

放射毒理学是毒理学的一门分支，是研究放射性核素在体内的代谢所致内照射损伤作用规律与特点，及其自体内排泄规律的应用基础学科。现代放射毒理学与其他相关学科互相交叉、互相渗透日益明显。放射毒理学主要研究天然放射性核素和人工放射性核素的吸收途径、体内分布、代谢和排泄规律，对机体所致生物学效应，特别是辐射对生殖、遗传物质的损伤、近期和远期效应，即致突变性、致畸性及致癌性等。进行实验研究、人体效应观察和流行病学调查，为提出接触放射性核素的安全剂量及卫生标准，并为核医学、放射化学的应用及核动力的利用中防止放射性核素的污染提供防护、急救和治疗措施。我国放射毒理学研究起步于1958年。紧密结合核能应用过程中辐射防护的需要，对一些毒性较大的核素进行了比较系统的研究，其中包括实验研究、人体效应观察和流行病学调查。

放射性落下灰的危害与防治的研究；氡及其子体诱发肺癌及癌前阻断治疗的研究；放射性碘的比较毒理学研究；铀、钍的毒性及其作业人员健康的评价；氡致遗传效应的研究等。氡是自然界存在的一种放射性核素，其衰变后产生一系列氡子体。氡的子体则是金属粒子，吸入后沉积在呼吸道粘膜表面，不断衰变产生 α 粒子照射。因此，吸入氡对人体的危害主要来自氡本身，而是来自氡的短寿命子体发射的 α 粒子的照射，主要诱发肺癌。放射性碘核素是核爆炸后早期核裂变产物中构成内照射危害的主要核素，其中¹³¹I又是核反应堆事故时，引起内照射危害的主要核素之一。由碘核素所致的甲状腺损伤或肿瘤，已被动物实验和马绍尔群岛居民的人资料所证实。世界上3起重大的核反应堆事故，特别是切尔诺贝利核事故中造成碘核素的环境污染，可能引起内照射远期损伤，

正引起人们的关注。氡的放射毒理学效应主要是氡发射的 β 射线，其在组织中有效射程与细胞核的平均直径处于同等量级，细胞吸收了氡衰变的 β 粒子，其能量绝大部分是在核内产生电离作用，首先使细胞核受到损伤，导致DNA单链断裂、基因突变。氡可由母体通过胎盘、乳汁向胎儿体内转移，引起对胎儿生长发育障碍，氡致神经系统致畸作用的研究。氡水致癌效应，以纤维肉瘤、腺癌为多见，其次为白血病和横纹肌肉瘤。²³⁹Pu属于剧毒核素，在体内蓄积于骨组织及淋巴组织内，最终引发骨癌、淋巴瘤等。通过吸入钚致肺损伤定量的研究，包括对大鼠吸入²³⁹Pu在体内沉积、廓清规律、剂量分布、所致肺癌的量效关系及组织学特征、肺巨噬细胞（PAM）、肺天然杀伤细胞（NK）及肺II型上皮细胞（AT-II）、免疫功能与形态的改变，以及²³⁹Pu的体内促排等进行了系统的研究，取得了重要的研究成果。

点评专家介绍



吕慧敏 研究员

中国疾病预防控制中心辐射安全所研究员，研究生导师。主要从事毒理学及放射生物学等学科的科研工作。曾在国内外核心期刊发表研究论文60余篇。作为主要研究者获得过市及以上科技进步成果奖6项。现兼任北京市及国家成果奖评审专家，财政部政府采购项目评审专家等社会工作。曾在相关学会兼任副理事长，常务理事，现兼任中国环境诱变剂学会理事。

现兼任医学参考报放射医学与防护频道常务编委。

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总 编 室	年 月 日

辐射与甲状腺癌

中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 齐雪松

作者介绍



齐雪松

副研究员、室副主任

卫生毒理学博士, 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所放射毒理学研究室副主任, 主要从事毒理学、放射生物学等研究工作, 承担国家自然科学基金青年基金和多项本单位所长基金课题项目, 作为骨干参与国家863高科技计划项目、国家自然科学基金面上项目、科技部科研院所社会公益研究等多个项目。担任北京环境诱变剂学会第七届理事会常务理事、副秘书长、中华医学会放射医学与防护学会第十届委员会青年委员会委员和中国毒理学会第七届放射毒理专业委员会青年委员会常务委员。

甲状腺结节是常见病, 多发于女性、碘缺乏地区或辐射照射后。发病人群中2%~6%由触诊查出, 19%~35%由超声查出, 8%~65%由尸检查出。其发病率在许多发达国家呈上升趋势, 这可能由于超声等影像技术在医学中的应用较广泛导致的。虽然甲状腺结节常见, 但甲状腺癌罕见, 它在全部新发恶性肿瘤中占3.8%, 多见于45~54岁人群中。儿童甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤, 14岁以下出现的甲状腺结节多为恶性的, 发病人

数为每年50~100万。

切尔诺贝利核电站事故后的甲状腺癌

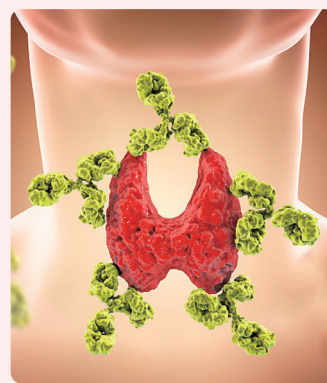
切尔诺贝利事故后, 落下灰中放射性碘诱导白俄罗斯、乌克兰和俄罗斯地区的甲状腺癌发病大幅增加。发病风险与事故发生时居住的地理位置、年龄有关, 事故发生时5岁以下的儿童发病率增加明显, 20岁以上人群发病率稍有增加或无增加。毫无疑问, 落下灰地区放射性碘活度增加, 甲状腺癌的发病率随之增加。事故后6个月出生的儿童, 甲状腺癌的发病风险并没有增多, 表明致病同位素的物理半衰期较短, 且只有甲状腺癌高发。甲状腺可以将碘从血循环中主动收集到腺体内的管腔中, ^{131}I 的物理半衰期只有约8天, 但是生物半排期约有100天, ^{131}I 特异性聚集在甲状腺中, 使甲状腺受照射剂量较其他器官多, 甲状腺癌发病率也随之升高。儿童甲状腺处于生长阶段, 被辐射诱导突变的细胞形成克隆的几率明显增加, 因此易发生儿童甲状腺癌。

切尔诺贝利核事故后甲状腺癌分子生物学

切尔诺贝利组织库(CTB)建立于1998年, 旨在为目前的和将来的切尔诺贝利事故健康效应研究提供资源, 提升对早发性甲状腺癌的生物学认知。一项对美国人群乳头状甲状腺癌的研究发现, 与非乳头状癌比较, 乳头状癌的基因组相对稳定, 但发病数量却随着年龄而增加。80.6%基因组改变为点突变, 其中13.5%为基因融合。此项研究中只有44人年龄在30岁以下, 而绝大多数基因融合都发生在年轻人中。基因融合中6.8%的人都有RET癌基因。这项研究证实, 早发乳

头状癌分子生物机制与迟发性的是有差异的。之前CTB研究报告, 切尔诺贝利事故后甲状腺癌患者中RET重排发生的频率较高, 提示RET重排可能是辐照的生物标志。而其他采用年龄匹配的研究, 提示射线诱导与RET重排无关。然而, RET基因重排的一种特殊类型(PTC3)高频度出现在切尔诺贝利核事故后, 这反映出RET/PTC3重排的形态亚型与患者年龄有关, 而与肿瘤的形态无关。CTB病理小组报道, 切尔诺贝利事故后甲状腺乳头状癌病理学形态与英国的PTCs年龄匹配研究中的病理学形态并不相似, 与日本的年龄匹配研究的病理学形态截然不同。这表明, 相较于辐射诱导, 这些肿瘤的形态与食用碘和/或种属遗传更为密切。在非切尔诺贝利事故相关的儿科甲状腺癌的研究中发现, RET重排无统计学意义, RET重排与年龄的关系并不明确。分子生物学和病理学间的联系不是必然的, 到目前为止已发表的研究中30%~50%的乳头状癌与隐藏的RET重排无关。尽管有多种方法能快速算出RET重排频率, 但是仍有大部分乳头状甲状腺癌是要用分子病理学方法进行鉴别。切尔诺贝利事故后乳头状癌组织中的RET重排并非存在于每一个细胞内, 而是呈簇状分布。簇状的程度与肿瘤的潜伏期相关, 分布得越均匀, 潜伏期越短。提示这些肿瘤既是多克隆起源, 又表明RET重排是甲状腺乳头状癌的迟发效应。成人甲状腺癌中常见BRAF基因突变, 频率约为36%~69%。切尔诺贝利事故后年龄低于18岁的患者中BRAF突变频率只有不足10%, 与儿童乳头状甲状腺癌的突变频率无明显差异。这些结果提示RET重排和BRAF

突变与辐射诱导不相关, 但与年龄密切相关。RET重排与BRAF突变不共存。尽管RAS、RET和BRAF都活化MAPK通路, 但它们与甲状腺癌的不同病理学分型相关, 并已被RNA-Seq方法验证。这可能是RET的活化可以促进儿童甲状腺生长, 而BRAF则能激活成人甲状腺生长。因此, 非MAPK通路的交互作用是甲状腺在不同年龄生长的重要因素。对CTB的样本进行研究发现, 染色体



的变化与RET重排相关, 这些变化在PTC的成人、儿童和婴儿诊断中均有出现。一项研究认为, 辐射可诱导7号染色体部分发生潜在的异常。RNA检测给出了矛盾的结果, 在年龄匹配的研究中发现, 与辐射相关癌症的RNA出现在正常组织中而非肿瘤组织中。乌克兰与美国的队列研究表明, 照射剂量与这些分子生物学特点相关。最近发表的研究发现, CLP2基因可能是辐射诱导肿瘤的标志物, 但需要有进一步研究证实。有趣的是, 乳头状甲状腺癌的临床进程并未受到发病机制的影响。早期报道的切尔诺贝利落下灰辐射诱导的乳头状甲状腺癌, 不论其最初的表现, 还是早期临床过程, 与非辐射诱导的乳头状甲状腺癌和外照射诱导的甲状腺癌的非常相似。切尔诺贝利事故后10年随访的乳头状甲状腺癌的病死率低于

1%, 非辐射相关的早发性甲状腺癌病死率将在未来的40年随访保持低水平。短期复发率范围约7%~28%。然而, 长期研究发现, 乳头状甲状腺癌的30年的复发率接近30%。这些发现表明, 不论是否受到辐射, 早发性甲状腺癌更易复发。

福岛核电站事故后的甲状腺癌

随着2011年3月福岛第一核电站事故, 人们开始进行一次大规模的核电站周边居民健康监测。超过30万、年龄18岁以下的福岛居民接受了超声检查。共有2018人有甲状腺结节, 其中113人被诊断恶性的或疑似恶性, 99人接受外科手术切除, 95人为乳头状甲状腺癌, 3人其他癌, 1人良性肿瘤。福岛儿童甲状腺癌发病率为37.3人/10万人口, 与是否在隔离区无关。2016年3月的第二轮筛查出的肿瘤数量较第一次少, 辐射诱导甲状腺癌的期望潜在因素4年来最低, 与切尔诺贝利事故后白俄罗斯的情况类似。福岛事故后甲状腺的受照射剂量被估算得很低, 95%的儿童吸收剂量<10mSv, 因此, 所谓的“增加的事件”是由于在筛查中采用了敏感的超声技术, 并非由辐射诱导所致。在福岛人群中乳头状甲状腺癌的分子生物效应进一步支持了较早检出的乳头状癌是筛查的结果。对乳头状甲状腺癌的基因改变的研究发现在早发性病例中BRAF点突变约有62%。

结论

暴露于放射性碘中, 可诱导甲状腺癌的发病风险增加。但考虑到形态学、临床结果和分子生物效应, 仍无证据证明辐射诱导了特异性的甲状腺癌。甲状腺癌在人群中的过度诊断可能会引起过度治疗。

医学参考报

理事长兼总编辑: 巴德年
副理事长: 曹雪涛等
理事会秘书长: 周赞
社长: 魏海明
副社长: 吕春雷
副社长: 周赞

社址: 北京西城区红莲南路30号4层B0403
邮编: 100055
总机: 010-63265066

名誉主编: 吴祖泽 潘自强
主编: 马力文
副主编: 陈英 刘 强 梁 莉 刘芬菊 尚 兵
常务编委:
陈红红 丁振华 郭国栋 江其生 金顺子 吕慧敏
吕玉民 李君利 李 蓉 李连波 刘玉龙 冉新泽
田 梅 问清华 万 玲 邢志伟 张照辉 朱国英
编委:
崔 勇 曹宝山 高林峰 高 玲 何 玲
鞠永健 金义光 刘福东 凌光华 李 丹 刘鉴峰
林 智 廖京辉 马庆录 马国林 宁 静 任福利
邹家龙 乌丽娅 王墨培 王嘉东 王治东 王志成
魏伟奇 肖德涛 谢 萍 肖 宇 徐 畅 姚 波
余长林 余祖胤 杨文峰 尹在哲 岳 瑶 张继勉

张玉松 张 庆 朱卫国 赵 刚 赵超英 左雅慧
专家委员会主任委员: 尉可道
专家委员会副主任委员: 贾廷珍 白 光
委 员:
傅宝华 龚守良 龚饴芬 姜恩海 李开宝 罗庆良
施仲齐 粟永萍 童 建 王洪复 王继先 王文学
王桂林 杨业鹏 周湘艳 张淑兰
编辑部主任: 张照辉
编辑部副主任: 曹宝山 廖京辉 宋娜玲
编 辑: 陈 森 岳 瑶 尹文净 张 煜
学术发展部主任: 梁 莉
学术发展部副主任: 王墨培

放射医学与防护频道

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总 编 室	年 月 日

暴露于福岛田村市放射性烟羽中 5 人甲状腺 ¹³¹I 活度的研究

【据《Health Physics》2015 年 12 月报道】题：一项关于暴露于福岛田村市放射性烟羽中 5 人甲状腺 ¹³¹I 活度的研究（作者 Koji Uchiyama 等）

在灾难急性期，对移动灾害医疗辅助组（DMATs）进行内照射剂量估算，尤其是 ¹³¹I 的甲状腺摄入引起的内照射剂量估算尤为重要。例如，最近日本福岛的核事故中，内照射剂量估算对应急响应人员的心理和社会问题有着重要的作用。通过口服稳定碘封闭甲状腺限制 ¹³¹I 的摄入，是目前认为在核事故早期对活性区中应急响应人员的最有效的防护措施。甲状腺碘代谢动力学影响预防的效果，目前采取年龄大于 40 岁的人甲状腺碘代谢动力学为用于核事故后预防的官方指导水平，但是有研究发现年龄小于 25 岁的人甲状腺碘代谢动力学更快。另外，福岛核电站事故早期对个体甲状腺 ¹³¹I 活度的直接测量是很局限的，并且未见过事故后直接测量的报道。根据 DMAT 成员的行为

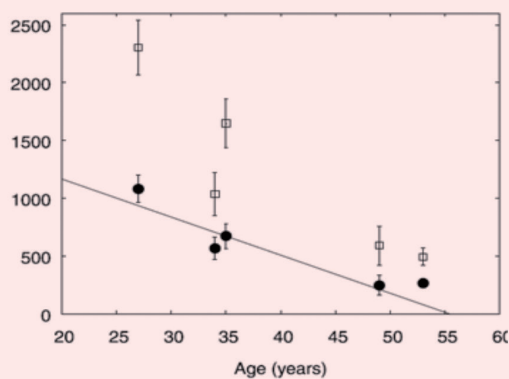


图 1 年龄与甲状腺活度关系。黑圆表示最小二乘法拟合值，空白方块表示全区域计数的实测值，实线表示加权线性回归分析。

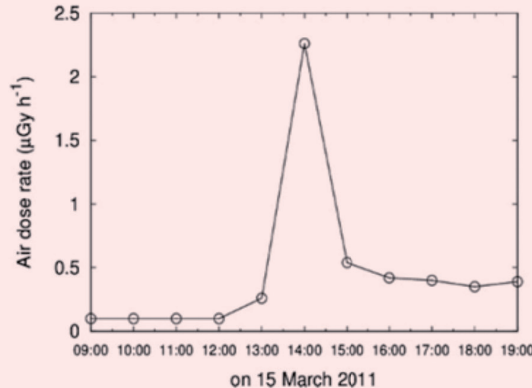


图 2 2011 年 3 月 15 日 9:00 至 19:00 间田村市运动公园体育馆入口处空气剂量率。

田村市的空气剂量率稳定在 $0.4 \mu\text{Sv h}^{-1}$ 左右。

文中 5 人均均为 DMAT 成员，在福岛核事故初期撤离期间饮用的水、吃的食物、滞留的时间均一致，因此预期他们甲状腺 ¹³¹I 的活度也较为一致。但实际上，只有年龄相近的 C 和 D 活度值相近，四位服用稳定碘片的队员的甲状腺 ¹³¹I 的活度与年龄呈负相关。虽然未服用稳定碘的 A 的甲状腺 ¹³¹I 的活度与服用稳定碘且年龄相近的 B 的相近，但稳定碘对 B 的防护效果能达到 75% 或以上（稳定碘服用不足 48h）。甲状腺活度估算公式为：甲状腺活度 = $1826 - 32.9 \times \text{年龄}$ ($R=0.943$)，R 为相关系数。因此，通过本文的研究发现，若最年长的队员服用稳定碘可以使其甲状腺 ¹³¹I 的活度下降约 70%，且甲状腺碘代谢越快的年轻人，甲状腺中的 ¹³¹I 的活度越高。

（中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 齐雪松 报道）

日志，估算这些数据不仅可回顾稳定碘对 40 岁以下年轻人的预防效果，并且可为重建不同环境测量和刺激下甲状腺允许剂量提供相关的结果，这个剂量与福岛核事故早期福岛居民甲状腺剂量相当。

因此，本研究检测了福岛地方医院 DMAT 第二梯队中 5 个成员甲状腺 ¹³¹I 残留活度，他们均在 2011 年 3 月 15 日 13:30 时暴露于放射性烟羽中。通过甲状腺计数器采集吸入后一天内的甲状腺活度数

据，并且同时观察了稳定碘对年龄相关的甲状腺 ¹³¹I 的预防效果。甲状腺计数器带有直径为 51mm，厚度为 51mm 的 NaI (TI) 探头，配有 20mm 厚的铅准直器。用带有甲状腺摄入颈部体模的模拟碘 (¹³³Ba 和 ¹³⁷Cs) 进行校准。被检测成员年龄最大的为 53 岁 (A)，从未服用过稳定碘，他的甲状腺活度为 $268 \pm 38\text{Bq}$ 。其余 4 人年龄分别为 49 岁 (B)、35 岁 (C)、34 岁 (D) 和 27 岁 (E)，均在暴露前 36 小时口服

两片稳定碘（总量为 100mg 碘化钾），他们的甲状腺活度分别为 $249 \pm 86\text{Bq}$ 、 $676 \pm 107\text{Bq}$ 、 $569 \pm 96\text{Bq}$ 和 $1082 \pm 119\text{Bq}$ 。结果如图 1 所示，全区域计数分析，年龄与甲状腺 ¹³¹I 活度呈负相关。图 2 所示，2011 年 3 月 15 日 9:00 至 19:00 间田村市运动公园体育馆入口处空气剂量率，13:00 前一直低于 $1.0 \mu\text{Sv h}^{-1}$ ，13:00 升至 $0.26 \mu\text{Sv h}^{-1}$ ，14:00 达到最高 $2.20 \mu\text{Sv h}^{-1}$ ，15:00 降至 $0.54 \mu\text{Sv h}^{-1}$ ，直到 2011 年 3 月 16 日 5:00，

分化型甲状腺癌患者在促甲状腺激素干预和停用后 ¹³¹I 的生物动力学改变研究

【据《Chonnam Medical Journal》2019 年 1 月报道】题：通过外探测器比较分化型甲状腺癌患者在重组人促甲状腺激素干预和甲状腺素戒断后 ¹³¹I 的生物动力学改变（作者 Kalevi Kairemo 等）

全甲状腺切除后，通过给予放射性 ¹³¹I 消融残余甲状腺组织，对分化型甲状腺癌（DTC）患者来说，是一种安全、有效的治疗方案。这一方案可以通过检测血清甲状腺球蛋白（Tg）水平的变化来提示 DTC 患者的预后和指导复查。甲状腺全切除或近全切除后留下正常甲状腺组织或极微小的病变组织为残余甲状腺。经诊断扫描未见 ¹³¹I 在甲状腺底部吸收，或可见放射性碘治疗后 6 ~ 8 个月吸收率 < 0.1% 和 / 或刺激血清 Tg 浓度 < 1 ng/ml，可认为残余甲状腺成功消融。重组人促甲状腺激素（rhTSH）能安全、有效地促进残余甲状腺吸收 ¹³¹I。初步结果显示，rhTSH 促进残余甲状腺消融的结果非常显著。在残余甲状腺消融中，其作用

与甲状腺激素停用一样有效，而且残余部位吸收剂量高，全身吸收剂量低，具有靶向性。

¹³¹I 的生物动力学可以通过井式计数器测量血液放射性以及连续定向 γ 成像器测量全身剂量获得可靠的分析结果。服用 ¹³¹I 后，常用手持式外部探测器即时检测 DTC 患者的放射性，直至患者安全地解除了隔离。

本研究的目的是评估是否可以将通过外部探测器测量获得 ¹³¹I 生物动力学分析结果用于衡量 DTC 患者的放射性。

该研究对 2013 年 5 月—2015 年 3 月之间，在芬兰被确诊为 DTC、乳头状癌或滤泡状癌的 32 名患者进行了回顾性分析。其中以 rhTSH 刺激的 22 例，甲状腺激素（THW）停用的 10 例。患者的具体情况如表 1 所示，两组患者之间血流动力学等无显著差异，患者随访 3 年。

在给予 ¹³¹I 前 1 ~ 2 天以 rhTSH 刺激，THW 停用至少 4 周。¹³¹I 的剂量为 $1054\text{MBq} \sim 6081\text{MBq}$ 。9 名患者消融时伴有转移。低

表 1 患者情况表

	rhTSH group	THW group	
N	22	10	
Age (mean±SD, years)	54.0±14.4	43.5±16.7	p=0.107
Sex (male:female)	7:15	3:7	
Stage I	4	1	
Stage II	7	6	
Stage III	5	1	
Stage IV	6	2	
Administered activity of I-131 (mean±SD, MBq)	3900±1630	4370±863	p=0.296
Pathology (Papillary:Follicular)	17:5	8:2	

剂量 ($1054\text{MBq} \sim 3684\text{MBq}$) 被用于没有转移的患者，更高的剂量 ($5043 \sim 6801\text{MBq}$) 被用于转移患者。每天以手持式外部探测器测量了残余甲状腺组织对 ¹³¹I 的摄取量，距离为距外咽部 20cm，距离剑突 100cm 和 200cm（图 1）。研究在不同距离比较了重组人促甲状腺激素刺激后和甲状腺素停用后的 ¹³¹I 生物动力学改变。使用配对 t 检验统计差异分析和多变量分析，所有结果均采用双尾检验， $P < 0.05$ 具有统计学意义。结果显示，给予 ¹³¹I 后 2 ~ 5 天，通过全身成像测到残余甲状腺为 $10.7\% \pm 26.0\%$ （极差 0.5% ~ 60.0%）；20cm 处测量的值与 SPECT/CT 测量的甲状腺残留摄取率最相关。20、100 和 200 cm 测量时，rhTSH 组的半衰期 ($T_{1/2}$) 分别为 10.9、12.3 和 13.1 小时，而 THW 组的 $T_{1/2}$ 分别为 12.8、14.9 和 17.7 小时，可见 rhTSH 组 ¹³¹I $T_{1/2}$ 比 THW 组短。经不同临床阶段的回顾性调差分析还发现，当患者没有转移癌时，20、100、200cm 组之间没有统计学意义；¹³¹I 的消除在 rhTSH 刺激后变得更快，而在远端转移患者体内其的消除比在那些没有转移的患者内慢。综上所述，外部探测器测量所得 ¹³¹I 生物动力学分析结果不仅可用于衡量 DTC 患者的放射性 γ ，而且该成像可以为残余甲状腺组织和癌症转移的诊断提供更多信息。

（中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 邵帅 齐雪松 报道）

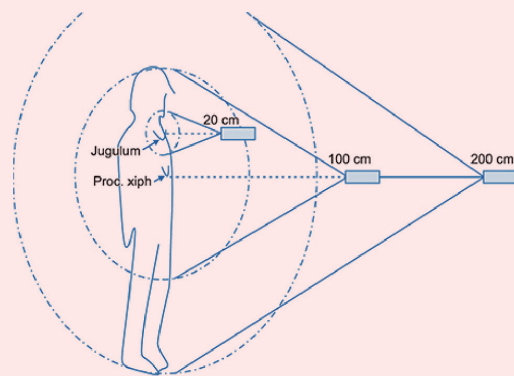


图 1 探测器测量的距离设计

贫铀暴露的毒理学机制及解毒

中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 邵帅 苟巧

贫铀是获取浓缩铀后或乏核燃料再处理的副产物,是含有裂变同位素 ^{235}U 比天然铀少的铀,其同位素组成通常为99.977%的 ^{238}U ,0.2%的 ^{235}U 和0.0008976%的 ^{234}U 。贫铀具有放射性和化学毒性,其放射性约为天然铀60%,化学性质相似。贫铀价格低廉、渗透性高、且易自燃的特点,使其在军事和民用活动中得到广泛的应用。然而,贫铀会随着开采、处理和用后释放到环境中,其半衰期大于 4.49×10^9 年,因此可以长期留在土壤和地下水中,严重影响当地的生态系统。仅1945—1989年期间,东德和斯洛伐克向土壤和地表水中释放了10亿吨铀矿及残渣;北约武装力量在1999年科索沃冲突中对塞尔维亚重步兵使用了过9吨的贫铀武器;波斯湾战争和巴尔干冲突中亦出现贫铀武器。这些事件引起了全世界对贫铀毒理学机制和解毒方法的关注。

贫铀可以通过气溶胶的呼吸道吸入、贫铀污染的食物和水的消化道吸收、以及完整或破损皮肤的经皮渗透等途径进入体内。图1显示了贫铀污染的生物动力学过程。贫铀一旦进入系统循环,它可以通过尿液、粪便、汗水和呼吸排泄,但是有些沉积在敏感器官和组织,最终与细胞结构相互作用,影响其功能。呼吸是最主要的暴露途径。贫铀气溶胶可通过工业活动或者贫铀弹爆炸产生,并扩散到大气中。吸入贫铀颗粒的浓度、形状、粒径大小会影响其吸收。粒径小于100nm的贫铀纳米颗粒能够被迅速吸收并沉积在大鼠的呼吸道。贫铀颗粒可以深入肺部,并迅速溶解在血液中;同时,黏膜纤毛可以将颗粒输送到口腔,使其并由此进入胃肠道。而贫铀污染的食物和水的摄入在工业环境中是不太可能的暴露途径,因为这可以通过安全法则来控制。然而,贫铀污染的消化道吸收在战区的军民中却很常见。不过,贫铀在胃肠道的吸收率低,仓鼠中可测得0.11%的二氧化铀和0.8%的硝酸铀;而人体中,这一值大约是2%的可溶性铀和0.2%的微溶和难溶性四价化合物(如 UF_4 、 UO_2 和 U_3O_8)。通过接触贫铀气溶胶和污染表面的透皮渗透是最常见的暴露方式,尤其是通过破损皮肤。沉积于皮肤的贫铀可以通过系统循环扩散至全身。以 UO_2 (NO_3) $_2$ 作用于皮肤6小时后,大鼠肌肉和肾脏可检出贫铀。24小时后,通过完整

和破损皮肤的铀吸收率分别约为0.4%和38%。不过,贫铀的皮肤吸附可能受溶解度、暴露持续时间或面积、以及其他生理和物理参数等多种因素影响。

不论如何进入体内,贫铀都将进入常规循环并与靶器官结合。静脉注射后,约50%的贫铀通过尿液排泄,25%沉积在骨骼中,其余25%在软组织中。尿排泄占吸收剂量的60%~86%,而1%~2%的贫铀通过粪便排泄。

贫铀的毒性包含放射性毒性和化学毒性两方面,二者之间的没有明确的界定。由于贫铀的放射性仅为天然铀的60%,不认为其具有显著地放射性。在化学毒性的研究中发现,贫铀可以诱导肾脏、肝脏、肺、神经系统和免疫系统发生病变。其主要毒性机制可能是与减少细胞自由基清除剂和抗氧化剂产生而氧化激活活性氧(ROS)(即ROS产量增加和抗氧化酶活性受到抑制)密切相关。肾脏是最敏感的可溶性贫铀化合物的毒性靶器官。吸收的铀通过肾小球滤过,然后作为 UO_2^{2+} 结合到近端肾小管上皮刷状缘的阴离子部位。贫铀可能通过IIa型钠离子依赖磷酸盐共传输和/或内分泌物穿透近端肾小管,进而在细胞内破坏离子信号传递,导致ROS形成、脂质过氧化、谷胱甘肽氧化,并诱发近端肾小管的线粒体损伤。骨骼,尤其是生长中的骨骼表面,是铀沉积的主要靶组织,这种沉积呈现时间和剂量依赖性。贫铀通过改变骨质结构、促进骨吸收和抑制骨骼形成来缩短骨骼。这是由于铀和骨骼中的磷酸根离子之间具有高亲和力,使得 UO_2^{2+} 取代骨表面的钙离子。该文还指出骨铀积累可能与fetuin-A蛋白和维生素D的代谢水平有关。在肝脏中,虽然滞留的贫铀很少,但仍可能诱发肝脏细胞线粒体功能障碍和氧化磷酸化的解耦联,导致肝细胞死亡及相关并发症。贫铀的肺毒性是由吸入的不溶性贫铀气溶胶在气管、支气管和肺泡内沉积所引起的,这些贫铀颗粒可引起肺部细胞的氧化应激,导致氧化抗氧化系统失衡,影响细胞增殖,最终诱发肺部的染色体突变和肿瘤。贫铀对大脑功能也有损害作用,虽然其入脑途径尚不清楚,但已研究表明铀可以影响大鼠昼夜节律、行为、运动和认知功能,影响斑马鱼视觉感知的遗传毒性。多项研究证实慢性贫铀暴露还可引起免疫系统改变,导致自身免疫性疾病、传染病和癌症,这是由贫铀调节基因表达以及信号传导,以及剂量依赖性诱导 CD4^+ T细胞和巨噬细胞损伤所导致的。

鉴于贫铀进入机体的动力学过程和毒性机制,增加贫铀消除、减少其吸收与分布是最佳解决方案。使用螯合剂是贫铀进入体内后最好的解决办法。现有的螯合剂可分为聚氨基苯乙酸类、铁载体类、多磷酸酯类、杯芳烃类、甲基-卡博比化聚酯(乙烯胺)。DTPA最早认为是在体内结合铀的黄金标准,但已有报告指出它具有肾毒性、致畸性、胚胎毒性和抑制性造血等副作用。目前,经结构改造和体内筛选,已确定了8种毒性较低、组织特异性较高的螯合剂,其化学结构如图2所示。后续研究发现,5-LIO(Me-3,2-HOPO)是目前最有前途的螯合剂,它在肝代谢中表现稳定,在小鼠体内表现出低急性毒性,在大鼠高剂量下耐受性良好,并表现出良好的口服生物利用度,该药在2014年已被FDA批准进入I期临床试验。其他7种结构在贫铀解毒中各具特色,但尚处于临床前研究阶段。CBMIDA在贫铀促排中的效果优于DTPA;最具代表性的聚磷酸盐包合剂乙氧乙基-1-1-双磷酸盐(EHBP)可特异性清除骨骼中沉积的铀;杯芳烃纳米乳(其结构见图3)对水溶液中的铀的清除率可达80%以上,有可能成为一种低毒高效的贫铀皮肤暴露的解毒剂。此外,碳酸氢钠、锌金属硫蛋白、硫化氢也是临床上推荐的促排药物。

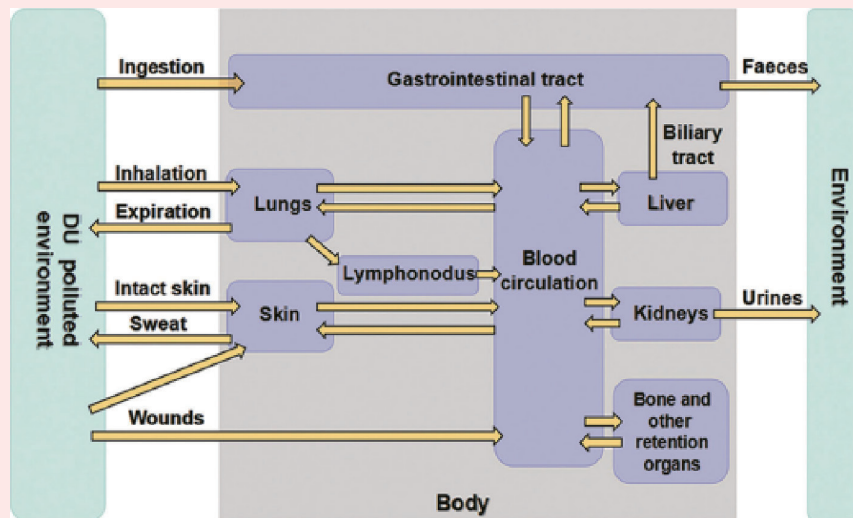


图1 贫铀污染的体内生物动力学过程

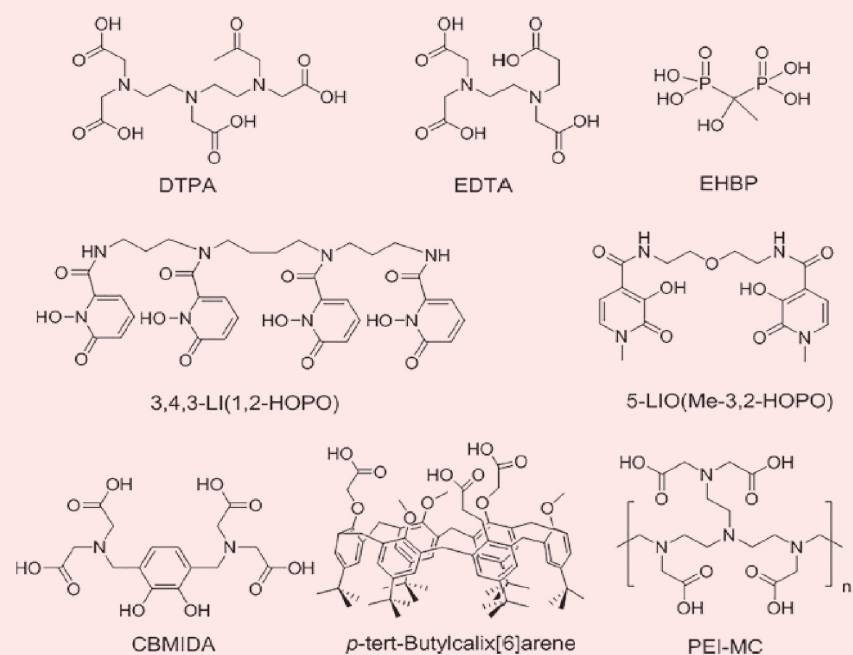


图2 贫铀螯合剂的化学结构

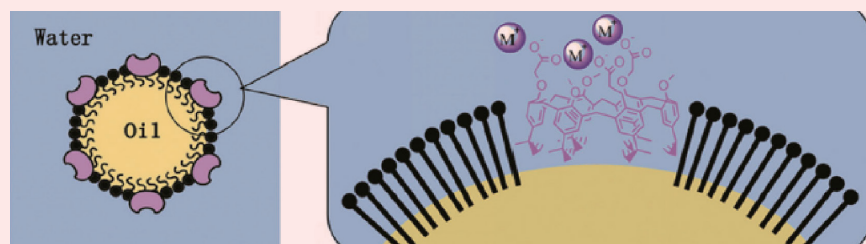


图3 杯芳烃纳米乳的结构

作者介绍



邵帅 副研究员

放射医学博士,中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所副研究员。主要从事抗辐射药物的相关研究工作。担任中华中医药学会中药毒理学与安全性研究分会青年委员。作为项目负责人,主持国家自然科学基金青年科学基金项目1项,中国疾控辐射安全所青年科学研究所所长基金2项。近三年,以第一作者发表文章5篇,其中辐射研究领域专业期刊Radiation Research发表研究论文1篇,受邀发表英文综述1篇;以第一发明人申请国家发明专利2项。2017年7月获《环境、健康与风险防护》第十九届全国学术交流大会中青年优秀论文比赛一等奖。

新型聚乙二醇化合物对狗吸入贫铀粉尘后的肺灌洗术的影响

【据《International Journal of Radiation Biology》2018年3月报道】题：一种新型聚乙二醇化合物对狗吸入贫铀粉尘后肺灌洗术的影响（作者 Jiong Ren 等）

贫铀（DU）是指一种含铀比天然铀更低的铀，是²³⁵U在浓缩提纯后的副产物，纯天然铀中²³⁵U一般占0.2%~0.3%。由于铀的密度高（19.3g/cm³），强度高，韧性好，穿透力强，其在民用（辐射防护服）和军用（如装甲材料和弹药零件）生产过程中得到广泛应用。然而，铀在上述的生产和使用过程中，会被排放到环境中，造成环境污染。

贫铀具有化学毒性和放射毒性，将哪种毒性作为主要考虑因素应视具体情况而定。粉尘的吸入是战争和非战争环境下贫铀暴露的主要方式。当一枚贫铀弹击中目标时，贫铀在封闭环境中的瞬间浓度可达到1800 mg/m³；20%~70%的弹头被氧化为小颗粒，即贫铀粉尘，其中50%~96%可吸入；17%~48%的可吸入粉尘是具有可溶性的，而其余的52%~83%则是不可溶的。可溶性贫铀通过肺部进入血液，并进一步分散到身体组织和器官进行再分配，导致全身有效剂量显著升高，甚至会引起急性放射病。不溶性的贫铀粉尘长期沉积并滞留在肺部，直径大于1 μm的颗粒大多数吸附在鼻咽、气管和支气管中，少量的粉尘被吸收到血液中，而其他部分颗粒在肺部被巨噬细胞吞噬并包裹形成结节，这些可导致肺纤维化，而诱发放射性尘肺病。辐射效应对肺部的长期刺激会导致肺部感染，甚至肿瘤的发生。因此，当一定量的贫铀粉尘吸入肺部时，就必须将其清除。

文献研究显示，全肺灌洗术（WLL）的安全性在尘肺病、肺泡蛋白沉积症和胎儿吸入性肺炎等肺部疾病的治疗中得到了广泛的认可。WLL是氧化铀（PuO₂）吸入后的一种可行的治疗方法，此外，WLL也可作为吸入其他不溶性放射性物质的治疗手段。当肺部的剂量当量相对较低时，全肺灌洗降低随机效应的风险，应根据多个病例的经验加以仔细考虑。在英国，Dean发表了一篇评论，建议在放射性核素摄入量超过每年摄入量限制时使用全肺灌洗术（WLL）。

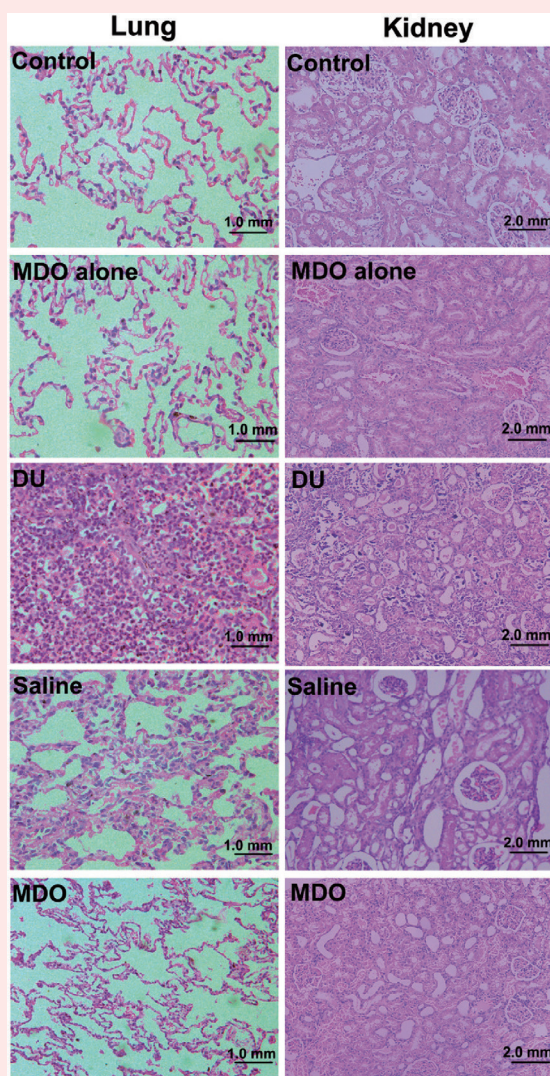


图1 比格犬肺和肾脏组织在贫铀暴露10天后的病理标本

Gervelas 等报道，二乙烯三胺五乙酸（DTPA）可通过气雾剂吸入肺部直接给药，用于肺部和全身的促排。对于吸入 PuO₂ 污染的大鼠，在肺中使用促排剂会增加3倍Pu的排尿量，而不增加PuO₂在肺中的溶解度。到目前为止，吸入贫铀粉尘后使用肺灌洗术和促排剂研究报道极少，因此，对于贫铀粉尘吸入的促排剂的研究意义重大。

该研究对实验条件下，比格犬吸入贫铀粉尘后，含有甲氧基聚乙二醇4-(3,4-二羟基苯乙胺)-4-氧丁酸（MDO）的灌洗溶液对狗的全肺灌洗的影响进行了评估。旨在为减少因贫铀武器造成的伤害和为战时核武器造成的伤员提供急救的技术储备。该研究对降低伤员死亡率和致残率具有重要意义，为在和平时期抢救核电站事故和核恐怖袭击后伤员提供了技术依据。

利用气球吹入贫铀粉尘，给予30mg/kg贫铀吸入剂量，建立了贫铀粉尘暴露的比格犬模型，MDO为化学合成且能与贫铀粒子结合，将其制备成WLL特殊的灌洗溶液。实验动物分为五组，即贫铀粉尘暴露组（DU组）、贫铀粉尘暴露后生理盐水灌洗组（生理盐水组）、贫铀粉尘暴露后MDO灌洗组（MDO组）、MDO灌洗组、空白对照组。在此基础上，对MDO在祛除肺中的贫铀粉尘方面的作用进行了评估，结果显示，在贫铀暴露后的10天内，生理盐水组和MDO组的比格犬尿液和肺中的贫铀含量低于DU组（不灌洗），而其中MDO组的贫铀含量又显著低于生理盐水组。从3天到10天的血液尿素氮和肌酐含量来看，DU组一直保持相对较高的水平，生理盐水组在第8天和第10天降低，而MDO组则显著低于DU组和生理盐水组。肺和肾脏的病理改变表明，与DU组相比，生理盐水组有改善，但不像MDO组那样明显（图1）。总之，WLL在减少

狗吸入贫铀粉尘后肺的吸收上有显著的效果，相比之下，含有MDO的灌洗溶液的灌洗效果比生理盐水更好。

（中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 王成芳 苟巧 报道）

◀ 上接第1版

科学委员会（UNSCEAR）2006年的报告描述了一项更广泛、更全面的研究。根据UNSCEAR 2006年的报告，每100 WLM的相对危险度为0.59（95%CI 0.35~1.00）。在ICRP第115号出版物中，委员会建议将危害调整后的名义风险系数（the detriment-adjusted nominal risk coefficient） 5×10^{-4} 每WLM应用于氡及其子体引起的肺癌。这个值大约是ICRP第65号出版物中计算值的两倍。由此，建议的室内氡最大参考水平从600 Bq/m³降至300 Bq/m³。相应的，工作场所的年有效剂量为4 mSv，家庭中为14 mSv。

在这些综合研究之后，又有几项新的队列研究发表。在不久的将来，有望发表一份包括这些新研究的综合报告。

2.2 普通人群患肺癌的风险与居住环境有关

由于矿工因职业性氡暴露导致患肺癌风险增加，可预计一般人群的住宅氡暴露也会增加患肺癌的风险。但是，应考虑到直接推断地下矿工的结果存在很大的不确定性，因为地下矿工队列具有特殊性，他们和一般人群队列的吸烟习惯可能不同，并且可能接触其他导致肺癌的有害物质，如砷和石英。

在关于住宅氡暴露和肺癌风险的病例对照研究中，虽然其中一些研究报告了肺癌风险与氡暴露剂量成正比例增加，但另外一些研究的结果并不具有统计学意义。与矿工的职业暴露相比，许多关于一般人群的住宅氡暴露研究不具有统计学意义，这可以用较小的队列和相对较低的氡暴露水平来解释。因此，出现了多篇收集单一队列研究并进行联合分析的报告。大多数联合研究报告了氡暴露与肺癌风险成比例的显著增加。其中，在13项欧洲病例对照研究的合作研究中，校正了测量氡浓度的随机不确定性后，肺癌风险每100 Bq/m³增加16%（95%CI 5~31）。在氡浓度通常为0、100和400 Bq/m³的情况下，到75岁时，终身不吸烟者患肺癌的绝对风险将分别为0.4%、0.5%和0.7%，而吸烟者的绝对风险要高出约25倍（10%、12%和16%）。该研究还得出结论，剂量-反应关系似乎是线性的，没有阈值剂量，

即使在低剂量时也有显著的剂量-反应关系。

目前关于氡暴露与肺癌风险之间关系的流行病学研究，大多数对地下矿工的研究和对一般人群的综合研究均显示氡暴露与肺癌的风险成比例的显著增加。因此，世界卫生组织认为氡是仅次于吸烟的第二大肺癌病因。此外，由于即使是低浓度的氡暴露也会导致肺癌风险的小幅增加，因此需要制定国家政策，以减少肺癌的风险并提高公众的认识。

3 氡暴露对健康的影响：肺癌以外的疾病

氡是否可导致肺癌以外的其他疾病尚不清楚。由于人体吸入氡具有独特的生物动力学特性，到达特定器官的有效辐射剂量远低于肺部所接受的辐射剂量。氡主要通过释放α粒子对人体产生影响，其外照射几乎不会引起健康问题。因此，在评估氡暴露与肺癌以外的疾病之间的可能联系时，这种关系的理论基础是薄弱的。

许多关于氡暴露与恶性血液肿瘤关系的研究已有报道。虽然一些研究表明氡可能导致白血病，但许多其他研究并没有显示统计学意义，而另一些研究甚至报告了负相关。因此，氡暴露可能导致白血病的观点通常不被认为是科学事实。

氡暴露与中枢神经系统肿瘤之间的关系也没有定论。根据Ruano Ravina等的系统综述，在18项研究中，一些研究显示氡与中枢神经系统的癌症有关，而大多数研究没有显示出任何影响。

氡暴露与甲状腺癌、皮肤癌、头颈癌、胃癌、心脏病以及生殖、胎儿和遗传效应之间的关系也未得到科学证明。

4 讨论与结论

氡暴露可导致肺癌，但其与肺癌以外疾病的关系仍存在争议。大众传媒和相关专家应在科学证据的基础上不断向公众传递准确的信息。

慢性低剂量铀暴露对大鼠的生殖腺细胞中遗传物质改变的基础研究

【据《Toxicology Letters》2018年10月报道】题：雄性和雌性大鼠的生殖腺中DNA甲基化和潜在多代表观遗传效应与慢性低剂量铀暴露的相关性研究（作者G. Elmhiri等）

工业化国家日益严重的健康问题是现代公众以及科学界共同关注的问题，其主要原因在于长期接触的环境污染物，特别是放射性物质和世界各地核电站的使用，该类环境风险极大地影响着人类的身体健康。虽然环境因素对健康和疾病分布的具体贡献无法事先判定，但是暴露于包括辐射在内的环境有毒物质会造成DNA损伤是大家所共识的。近年来的研究表明，分子对环境的影响可延伸到与DNA之间的相互作用，通过研究生物效应世代传播的可能性，尤其是通过表观遗传途径，人们对放射毒理风险的认识发生了范式转变（paradigm shift），这些过程以其与几种疾病的发展相关的关键作用而闻名。

表观遗传学是研究DNA序列不发生变化的情况下，基因表达变化的学科。表观遗传变化是可逆的，并且可以多代遗传。表观遗传的现象很多，最常见的是DNA甲基化，是指在胞嘧啶5'碳位共价键结合一个甲基基团。DNA甲基化是一种表观遗传调控机制，对正常发育至关重要，它在基因组稳定性、X染色体失活和基因组印迹中起着核心作用。这种表观遗传过程在细胞中被控制在几个不同的水平上，由建立和维护DNA甲基化模式所需的DNA甲基转移酶（DNMTs）执行完成。

放射性核素，比如常见的铀，会干扰生长发育，一些放射性核素也会干扰表观遗传的程序，表观遗传变化的遗传性质也增加了表型的跨代遗传风险。近年来，几项体内研究显示，铀可以对不同的生理过程产生影响，如肠道炎症、生殖系统、大脑、抗氧化系统和异种生物代谢等；也有体内研究阐述了铀的表观遗传效应，特别是在DNA甲基化过程中的表观遗传效应。然而，低剂量天然铀污染对跨代

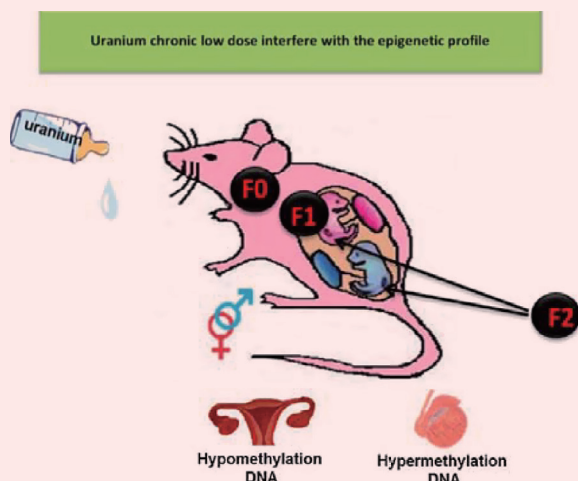


图1 多代表观遗传效应与慢性低剂量铀暴露的相关性

表观遗传效应的长期健康影响尚不十分清楚，因此，该篇文章报道的是研究长期接触低剂量铀的表观遗传效应和其跨代遗传。

该文章的研究目的是：（一）确定长期的低剂量天然铀（NU）是否能诱导大鼠生殖腺的表观遗传效应（即DNA甲基化）；（二）甲基化和脱甲基化酶的基因表达是否呈现出一定程度的性别二型性；（三）这些表观遗传效应是否可以跨代保存下来。

为了模拟环境污染，特别是模拟在敏感群体儿童中的环境污染，该项研究建立了多代模型并进行长期污染物的接触，雄性和雌性大鼠从出生到成年，连续9个月的时间里接触放射性核素铀。

具体方法如下（图1）：F0代雄性和雌性大鼠自出生后至9个月龄，暴露于含40 mg/L铀的饮用水（每只大鼠的暴露剂量大约1 mg/天），F1代雄性和雌性大

鼠的后代在子宫和产后21天通过母乳暴露于铀，直到断奶。断奶后，F1代大鼠直到9个月龄大再接触铀。F2代雄性和雌性大鼠的后代没有进行铀暴露。对照组的雄性和雌性大鼠饮用无铀污染的水。通过分析DNA甲基化图谱和DNMT基因在大鼠的卵巢和睾丸组织中的表达，评估了核素铀对三代（F0，F1和F2）大鼠遗传效应的影响。结果显示，雄性大鼠的睾丸有明显的DNA高甲基化（ $P < 0.005$ ），而雌性大鼠卵巢则表现为DNA的低甲基化（ $P < 0.005$ ）。有意思的是，这种DNA甲基化图谱显著地保存在F0，F1和F2代中。此外，两个组织的qPCR结果暗示着DNA甲基转移酶基因（DNMT1和DNMT3a/b）表达方式的显著变化。总的来说，该研究首次证明了表观遗传的性别依赖和表观遗传标记的继承，DNA甲基化可作为低剂量铀暴露后的生物效应检测依据。然而，哪种类型的生殖细胞在这种情况下更具敏感性尚不十分清楚。

（中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 王成芳 苟巧 报道）

射线对人间充质干细胞内DNA双链断裂影响的机制研究

【据《Cell Technologies in Biology and Medicine》2018年11月报道】题：暴露于 ^3H -胸腺嘧啶核苷，氧化氚和X射线的人间充质干细胞（MSC）内 γH2AX 焦点形成的比较分析（作者N.Yu.Vorob'eva等）

核能生产的不断增长以及热核技术的发展，引起了人们对氚所致人类健康危害风险的广泛关注。氚及其有机化合物的生物学效应方面的研究还不充分。

氚释放出的 β 粒子的平均射程是 $0.4 \sim 0.6 \mu\text{m}$ ，

远小于体细胞中细胞核的直径。因此，氚只有被人体摄入后，才能对人的健康造成危害。氚可以是水分子（氧化氚，HTO）以及无机或有机分子（有机结合氚，OBT）的一部分。在活细胞和机体中，HTO表现为与普通的水一样。HTO的一部分与氢原子交换并可与各种有机分子作用（含氮碱基、氨基酸、脂类、糖等）。与HTO相比，OBT在细胞和组织中分布不均，可导致局部高剂量的照射并对蛋白质、脂类和核酸造成严重损害。

在各种DNA损伤中，DNA双链断裂（DNA DSBs）对细胞命运的发展最为关键，这一损伤修复过程十分缓慢。误修复以及未修复的DSBs可导致细胞遗传学紊乱、细胞死亡、肿瘤抑制基因失活或癌基因的激活。

迄今为止，还没有对哺乳动物细胞在低比活度氚化合物作用下诱导DSB和DNA修复进行系统研究。这是因为传统的基于DNA碎片变化的DSBs分析方法（如电泳迁移率、粘度、沉降等）不能估计低于1或十几Gy的照射剂量。近年来，基于免疫细胞化学手段间接定量分析DSBs的方法得到大力发展。DSBs修复过程中产生的DNA修复病灶（DNA repair foci）可以采用免疫细胞化学染色监测，一个焦点对应一个DSBs修复位点，采用磷酸化组蛋白H2Ax（ γH2Ax ）的免疫学分析是目前最流行的方法。DSBs的形成时导致H2Ax的磷酸化（由ATM、

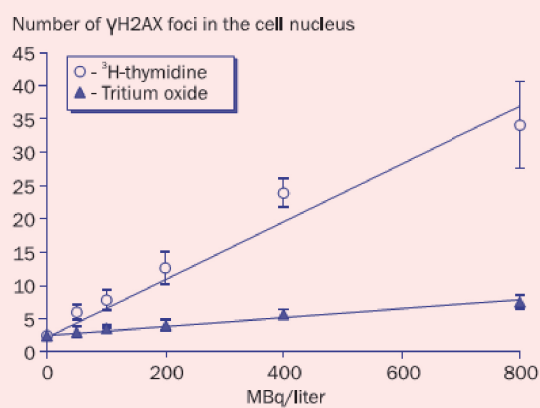


图1 暴露于 ^3H -胸腺嘧啶核苷和氧化氚的MSC细胞内 γH2AX 焦点数的变化

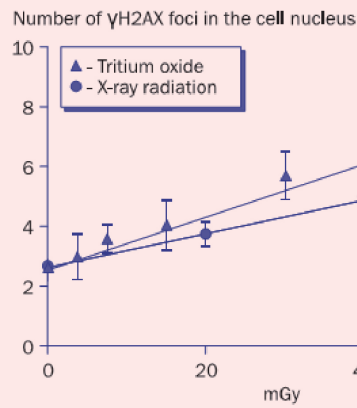


图2 暴露于氧化氚和X射线的MSC细胞内 γH2AX 焦点数的变化

ATR和DNA-PK激酶介导），在低线性能量转移辐射照射后，一个 γH2Ax 焦点对应一个DSB。

本研究目的是探究 γH2Ax 焦点形成数在MSC细胞受到低剂量 ^3H -胸腺嘧啶核苷、氧化氚和X射线照射下的变化规律。

结果

采用人MSC细胞比较DSB在受到不同剂量 ^3H -胸腺嘧啶核苷和氧化氚照射24小时后的焦点形成量，研究表明 γH2Ax 焦点数与受照 ^3H -胸腺嘧啶核苷剂量之间，可用线性方程 $y=2.21+43.45x$ （ $R^2=0.96$ ）表示，式中 y 为每个细胞核的 γH2Ax 焦点数， x 为1000 mBq/L的活性。对于氧化氚和X射线，其依赖性可以用线性方程 $y=2.52+6.70x$ （ $R^2=0.97$ ）来描述（图1）。

研究结果表明，在50~800 mBq/L胸腺嘧啶核苷的活性范围内暴露3 h后的DSBs比暴露于氧化氚高6.5倍，这表明对生物体最大的危险不是氚本身，但是氚被纳入有机化合物形成的氧化氚，它也是引起基因毒性效应的主要物质。

研究结果显示，在3.78~60.26 mGy的剂量范围内， γH2Ax 焦点数随氧化氚和X射线照射剂量变化如图2， γH2Ax 焦点数对氚 β 辐射的剂量可以用线性方程 $y=2.52+0.09x$ （ $R^2=0.96$ ）。对于X射线，线性方程为 $y=2.64+0.06x$ （ $R^2=0.99$ ），其中 y 是每个细胞核的 γH2Ax 焦点数， x 为辐射活性（mGy）。结果表明，氧化氚的RBE值是X射线照射的1.6倍。

所得结果将用于进一步的研究，以加强氚化合物的辐射防护法规的制定。DSBs焦点的分析手段作为一种高灵敏度的生物剂量测定技术，在氚化合物的辐射剂量监测中具有重要前景。

（中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 李辰 苟巧 报道）

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日



茶黄精对含氘水的促排和辐射防护作用

【据《Dose-Response》2018年10月报道】题:茶黄精对含氘水的促排和辐射防护作用(作者Zuo Xueyong等)

氘是氢的放射性同位素,其通过吸入、皮肤渗透和日常饮食等途径进入人体,通过内照射对机体产生多种不良生物学效应,例如诱发白血病和其他恶性肿瘤,降低体重,损害视觉功能等。该研究旨在探讨新型中药复方茶黄精对于含氘水(tritiated water, HTO)的促排和辐射防护作用。

该研究以C57BL/6J小鼠为观察对象,腹腔注射HTO和茶黄精灌胃(0.2ml,每日一次),1、7、14、21天后,分别处死小鼠并采集样本。采用液体闪烁计数法测量氘的水平,使用全自动血细胞分析仪测试血液样本,使用试剂盒检测超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量。茶黄精由茶多酚提取物和黄芪提取物(1:2)组成,从中国龙井绿茶的芽中提取茶多酚,采用水提醇沉法制备黄芪提取物。

该研究首先观察小鼠肝组织中氘的含量。试验结果表明,小鼠经灌胃HTO后,肝组织中氘的含量显著增加,7天后,茶黄精能显著降低氘的含量(表1),提示茶黄精可明显提高氘的清除效率。

随后,该研究观察茶黄精是否能促进氘的排出。在假设HTO在体液和肝脏等脏器中均匀分布的基础上,收集肝氘数据,而HTO代谢采用一室模型测定并计算氘的有效半衰期。为了测定肝中氘的比活性,在对照组数据的基础

上,利用背景减法计算氘的A0、λ和T1/2,测量值、拟合值与测量值的偏差见表2,A0、λ和T1/2参数,见表3。计算结果表明,样本容量对线性参数的估计稍显不足,单个数据点的相对标准偏差较大,不过总的来说,茶黄精明显加快了氘的排放速度,缩短了它的有效半衰期。该研究还观察了茶黄精对HTO辐射后外周血象的影响,见表4至表8。试验结果表明,接触HTO7及14天后,白细胞计数明显下降。而茶黄精增加了白细胞数,对淋巴细胞数、中性粒细胞没有显著变化,红细胞数仅在第14天下降,血小板无变化。这些结果提示,茶黄精在一定程度上减轻了HTO诱导的小鼠白细胞数和红细胞数的降低。

该研究随后对小鼠肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量进行了测定。试验结果表明,接触HTO后7天,肝组织SOD活性开始下降,尽管第21天有所增加,但仍明显低于对照组(表9),而在第7天和第21天,与HTO组比较,SOD活性明显增加。这些结果提示茶黄精能减轻HTO诱导的肝组织SOD活性降低。MDA含量的检测见表10,试验结果表明,接触HTO后21天,肝组织中MDA含量显著增加。在第14天和第21天,茶黄精组肝组织MDA含量明显降低,提示茶黄精组在肝组织接触HTO后可对自由基进行清除。

对于人体内的含氘水,目前主要采取促排的方法减轻其危害,由于传统利

尿剂存在升高血压,易导致肾脏损伤等不良反应和副作用,因此寻找高效、无毒的促排药具有重要意义。该研究的评价对象茶黄精,是由茶多酚和黄芪提取物组成的中药复方,既有研究表明,茶多酚具有抗癌、清除自由基、抗衰老、降压、抗病毒等多种生物活性;黄芪具有补气、增强身体抵抗力、利尿排毒、治愈伤口、促进肌肉生长等功能。该研

究发现,茶黄精具有利尿、去氘和清除自由基的作用,可以减轻体内的HTO辐射损伤。另外,茶黄精主要含有的茶多酚、黄芪多糖等植物提取物,具有无毒、无副作用等特点,因此可考虑将茶黄精作为候选药物进行深入研究,用于氘的促排和辐射防护。

(中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 曲功霖 苟巧 报道)

表4 外周血白细胞计数(10⁹/L)

时间点(天)	对照组	HTO组	茶黄精组
1	3.72 ± 2.12	4.09 ± 1.43	2.77 ± 2.10
7	4.38 ± 1.60	3.23 ± 1.03 ^a	6.18 ± 1.56 ^b
14	3.55 ± 0.68	2.40 ± 0.37 ^a	4.74 ± 1.47 ^b
21	6.73 ± 0.70	6.83 ± 0.88	8.76 ± 3.17

表5 外周血淋巴细胞计数(10⁹/L)

时间点(天)	对照组	HTO组	茶黄精组
1	2.94 ± 2.18	3.29 ± 1.29	1.88 ± 2.08
7	1.85 ± 1.53	5.31 ± 1.03 ^a	5.17 ± 1.61 ^a
14	2.74 ± 0.40	1.70 ± 0.49	1.61 ± 1.43
21	5.75 ± 0.64	5.88 ± 0.68	7.18 ± 2.53

表6 外周血中性粒细胞计数(10⁹/L)

时间点(天)	对照组	HTO组	茶黄精组
1	0.52 ± 0.15	0.62 ± 0.21	0.74 ± 0.36
7	1.45 ± 0.45	0.89 ± 1.72	0.90 ± 0.15
14	0.63 ± 0.05	0.64 ± 0.03	0.78 ± 0.08
21	0.82 ± 0.11	0.79 ± 0.17	1.36 ± 0.69

表7 外周血红细胞计数(10¹²/L)

时间点(天)	对照组	HTO组	茶黄精组
1	9.57 ± 0.44	9.30 ± 0.41	10.32 ± 0.25
7	9.64 ± 0.25	9.48 ± 0.35	10.20 ± 0.10
14	9.98 ± 0.19 ^b	9.03 ± 0.05 ^a	10.31 ± 0.12 ^b
21	9.66 ± 0.56	10.06 ± 0.46	10.60 ± 0.42

表8 外周血小板计数(10⁹/L)

时间点(天)	对照组	HTO组	茶黄精组
1	959.60 ± 154.78	1035.60 ± 293.13	1113.60 ± 217.91
7	850.00 ± 48.01	814.33 ± 23.18	744.33 ± 118.81
14	969.17 ± 99.55	856.17 ± 62.71	883.17 ± 78.94
21	765.50 ± 95.47	621.20 ± 156.09	754.00 ± 149.90

表9 肝组织中SOD活性(U/mg蛋白)

时间点(天)	对照组	HTO组	茶黄精组
1	225.27 ± 30.38	189.36 ± 43.84	253.95 ± 95.53
7	129.54 ± 63.34	56.72 ± 9.36 ^a	121.16 ± 54.97 ^b
14	167.17 ± 91.49	107.82 ± 31.26 ^a	132.61 ± 83.75
21	159.08 ± 48.73	104.99 ± 27.59 ^a	163.47 ± 52.89 ^b

表10 肝组织中MDA含量(nmol/mg蛋白)

时间点(天)	对照组	HTO组	茶黄精组
1	4.71 ± 1.75	7.19 ± 2.51	5.95 ± 1.30
7	2.56 ± 1.77	2.14 ± 1.17	2.45 ± 1.24
14	3.46 ± 2.09	4.65 ± 1.06	2.37 ± 0.39 ^b
21	4.62 ± 1.46	9.61 ± 6.89 ^a	7.69 ± 3.55 ^b

注:^a与对照组同时时间点比较,P < 0.05;^b与HTO组同时时间点比较,P < 0.05。

表1 小鼠肝组织中氘的含量

时间点(天)	只数	对照组	HTO组	茶黄精组
1	5	3711.72 ± 304.26 ^b	10 400 991.7 ± 4 650 760.88 ^a	9 727 025.91 ± 2 116 559.25 ^a
7	5	4421.27 ± 1243.38 ^b	3 477 780.16 ± 2 081 339.71 ^a	2 367 244.94 ± 1 446 494.70 ^a
14	5	4395.85 ± 1083.18 ^b	913 025.74 ± 494 369.11 ^a	386 329.03 ± 93539.04 ^{ab}
21	5	3960.68 ± 354.73	117 721.27 ± 59858.83	51351.03 ± 12 699.68 ^{ab}

表2 测量值、拟合值与测量值的偏差

时间点(天)	HTO组	标准差	拟合值偏差		茶黄精组	标准差	拟合值偏差	
			(21天)	(14天)			(21天)	(14天)
1	1.04E+07	4.65E+06	12.77%	0.60%	9.73E+06	2.12E+06	5.09%	0.50%
7	3.48E+06	2.08E+06	-10.45%	-2.27%	2.37E+06	1.45E+06	-11.42%	-7.30%
14	9.13E+05	4.94E+05	-27.38%	0.27%	3.86E+05	9.35E+04	-14.48%	-0.60%
21	1.18E+05	5.99E+04	19.90%		5.14E+04	1.27E+04	1.37%	

表3 评价参数值

拟合参数	14天			21天		
	λ	T1/2	A0	λ	T1/2	A0
HTO组	0.1874 ± 0.0	3.699 (2.87, 5.19)	1.262E+07	0.2214 ± 0.032	3.130 (2.73, 3.67)	1.463E+07
茶黄精组	0.2490 ± 0.025	2.783 (2.53, 3.09)	1.254E+07	0.2637 ± 0.016	2.6285 (2.48, 2.80)	1.331E+07

不同去污剂对锕系元素污染的皮肤去污功效的区别

【据《Health Physics》2018年7月报道】题: 锕系元素污染的皮肤: 比较去污水, 清洁凝胶和 DTPA 凝胶的功效 (作者 A.Tazart 等)

近年来, 随着核能和核电站的不断发展, 放射性核素对皮肤造成的污染越来越受到人们的关注。放射性事故的发生可能来自于核燃料生产期间和反应堆退役后, 在医疗机构也存在皮肤污染的潜在风险。本研究的目的是评估镅、钚和钚-TBP 污染皮肤后经去污剂处理后的效果以及残余含量。采用离体猪耳皮肤, 应用 Franz 扩散池进行体外实验, 比较了几种不同去污剂, 如水、洁面凝胶等, 观察他们清除皮肤的放射性核素污染的效果, 并与黄金标准 DTPA 溶液进行比较。

猪耳收集后当天用于实验, 用手术刀去除软骨和皮下组织。然后将皮肤切成样品以匹配 Franz 扩散池。皮肤样本置于 Franz 扩散池中 (见图 1)。污染物溶液为 ^{241}Am , $^{238/239}\text{Pu}$ 的水溶液和复合钚 $^{238/239}\text{Pu}$ 有的有机溶液 Pu-TBP (30%)。皮肤样本与污染物接触 2 小时后, 除去溶液, 并对各种去污产品进行了测试。

本研究根据先前的实验, 把 DTPA 配制凝胶形式, 观察去污效果。作为修改的配方, 一种常用的专利凝胶制剂 Osmogel 也被纳入本研究中。Osmogel 和 DTPA 凝胶都具有显著的皮肤去污作用 (图 2)。为了进行比较, 表 1 显示了几种去污产品的功效。实验结果表明, 对于钚-TBP, 所有产品都能去除 80% 到

表 1 皮肤污染 Am、Pu 和 Pu-TBP^a 后不同产品的去污效果比较

Product	Am	Pu	Pu-TBP
Water	80 ± 4	70 ± 15	82 ± 10
Trait Rouge	90 ± 3 ^b	92 ± 4 ^b	84 ± 12
DTPA solution	90 ± 6 ^b	91 ± 5 ^b	90 ± 3
Osmogel	63 ± 10	54 ± 14	86 ± 3
DTPA gel-1	85 ± 7 ^c	74 ± 3 ^c	90 ± 1
DTPA gel-2	83 ± 6 ^c	72 ± 5 ^c	88 ± 5

^a 将猪皮外植体与 Am, Pu 或 Pu-TBP 一起温育 2 小时

^b 与对照相比 ($P < 0.01$)

^c 与 Osmogel 相比 ($P < 0.05$)。

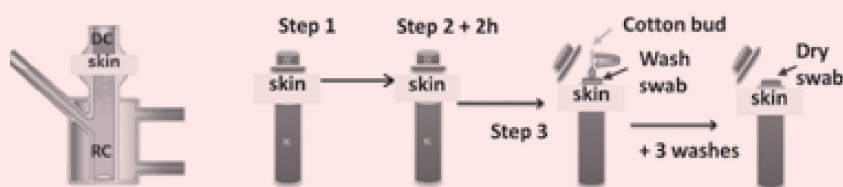


图 1 Franz 扩散池中猪皮的去污程序

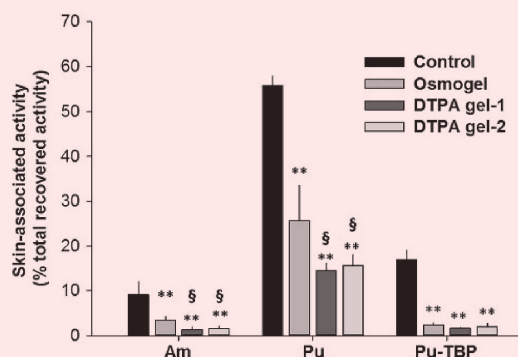


图 2 比较 DTPA 与 Osmogel 凝胶对锕系元素污染后皮肤的去污效果

90% 的污染物。这可能与这种复合物对皮肤的损害有关, 并表明是机械 / 冲洗作用而不是整合作用。对于镅和钚的去污, 洁面凝胶 Trait Rouge 和 DTPA 溶液比水的效果好, 且 DTPA 水凝胶比 Osmogel 凝胶的效果好。

本研究对猪耳皮肤使用不同的去污产品, 提供了去污疗效的数据。猪耳皮肤与人体皮肤有相似之处, 如整个皮肤和角质层厚度和毛发密度等。皮肤保留的镅、钚或复杂的钚-TBP 似乎主要局限于外层角质层。角质层是抵御外部侵略的主要屏障, 能调节污染物对表皮和真皮的污染。本研究结果显示, 无论使用何种产品, 对锕系元素来说, 首次洗涤都是最有效的。

DTPA 凝胶配方被证明可以有效去除所有锕系元素。对于镅, DTPA 凝胶比 DTPA 溶液更有效。凝胶形式能捕获并隔离污染物, 从而避免可能的吸入 (挥发性化合物) 和分散到其他皮肤区域。

DTPA 凝胶无论作为原药或母体化合物, 可适用于各种情况, 如: (1) 大规模去污; (2) 核工业事故; (3) 受害者自我管理; (4) 后续或长期治疗。

本研究介绍了能显著去除皮肤上镅和钚的去污产品, DTPA、Trait Rouge、Osmogel 等。不同去污方式对更深的皮肤层似乎没有显著的效果, 这表明需要进一步改善去污程序。DTPA 水凝胶制剂能有效去除皮肤中的镅、钚和磷酸钚, 具有一定的优越性, 值得进一步研究。

(中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 王春燕 苟巧 报道)

作者介绍



王春燕 主任技师

中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所放射毒理学研究室主任技师, 主要从事细胞遗传学及毒理学工作。参与国家自然科学基金、国家 863 计划等课题 5 项, 国际合作课题、国家反恐科技专项及北京市自然科学基金等 3 项。在英文正式出版物 (ELSEVIER), 以第一作者发表英文论文 1 篇, 共同作者发表 SCI 论文 / 统计源期刊论文 6 篇, 在国家级期刊上以第一作者、通讯作者发表文章 20 余篇。

检测体内钚沉积导致的淋巴细胞染色体畸变的新方法

【据《International Journal of Radiation Biology》2016年4月报道】题: 用 sFISH 和 G 带分析法检测工人体内钚沉积导致的淋巴细胞染色体畸变 (作者 E. Janet Tawn 等)

研究体内沉积钚产生的粒子辐射对英国塞拉菲尔德核设施工人外周血淋巴细胞染色体畸变频率的影响。目前外周血淋巴细胞中的染色体畸变分析已经成为照射后估算生物剂量的金标准。本文报告了最近对塞拉菲尔德核设施中一组钚工人的染色体畸变的分析, 并汇总了 30 年内的取样结果。采用了单色荧光原位杂交 (sFISH) 和 G 带 (G-banding) 分析的染色体畸变数据以及最近的 sFISH 结果。本报告中包括的男性钚工人在 30 年的时间跨度内进行了五次抽样调查。出于分析的目的, 重新评估了取样时的所有人的个人剂量。对于外照射估算红骨髓累积的职业照射剂量来自胶片读数, 使用摄入、代谢和排泄的数学模型从尿液分析结果评估钚暴露的累积体内吸收剂量。所使用的内照射剂量评估方法参考 ICRP 出版物 67 (ICRP 1993) 的钚系统模型。这有可能形成下一个 ICRP 模式, 它被认为是实际钚代谢的最准确的预测因子。

淋巴细胞培养: 将全血淋巴细胞培养物培养 47-48 小时, 并遵循 IAEA 2011 推荐的标准程序。为了检查细胞周期的时间, 将溴脱氧尿苷 (BrdU) 加入培养基中, 并进行荧光加 Giemsa 染色。对于所有的研究组培养物做常规培养。

单色荧光原位杂交 (sFISH): 使用针对染色体 1、3 和 4 或染色体 1、3 和 5 的生物素化探针的混合物以及用链霉抗生物素蛋白-花青 3 (Cy3) 直接标记的探针, 对染色体的中期分裂相进行 sFISH。使用荧光显微镜进行分析, 并使用计算机化图像分析系统捕获并确认所有分裂相, 只分析具有 46 个染色体和所有涂漆材料的完整细胞, 并记录所有畸变。具有双着丝粒、中心环和不对称片段的细胞被归类为不稳定性畸变, 而仅具有单中心染色体的细胞被归类为稳定性畸变。FISH

分析仅检测细胞中存在的总畸变的一部分, 并且使用 Lucas 公式将易位和双着丝粒频率转换为全基因组等效物。

G 显带: 将载玻片用胰蛋白酶 G- 结合至每个细胞约 400 个条带的分辨率。染色体使用标准光学显微镜进行分析, 每个个体 100 个细胞进行核型分析。

sFISH 组包括 29 名男性, 平均内部红骨髓剂量为 21.0 mGy, 平均 γ 射线剂量为 541 mGy。G 带组包括 23 名男性, 平均内部红骨髓剂量为 23.0mGy, 平均 γ 射线剂量为 315mGy。外周血淋巴细胞中易位的频率随着年龄的增长而增加, 并且在利用 FISH 技术的两项大型国际研究中已经量化了这种效应。提供了计算绝对预期易位率的方法, 考虑了年龄、性别、种族、吸烟状况和实验室来源。最近对辐射人群的研究采用了这种方法, 以产生年龄调整率。实验观察到的染色体易位频率考虑到年龄和外部 γ -射线的剂量符合预期, 而不需要假定内部沉积的钚对红色骨髓的 α 粒子照射的贡献。他们同时进行研究中发现, 具有染色体稳定性畸变 (包括插入) 等复杂畸变的频率与一组对照组和仅限于外照射的一组工作者的畸变频率相似。因此, 在对 G 带结果的再分析中, 仅呈现了具有易位和双着丝粒的细胞的数据。

通过 α 粒子照射诱导染色体稳定性畸变的体外实验的剂量-效应数据表明, 塞拉菲尔德工作人员接受的低剂量 α 粒子辐射不会导致易位的明显增加。因此, 与来自钚的 α 粒子照射相比, 导致染色体畸变的职业照射的更大风险是来自外部的更大剂量的 γ 射线照射。

分子流行病学研究表明, 健康个体外周血淋巴细胞染色体畸变增加与癌症风险增加之间存在关联。迄今为止, 染色体畸变仍被认为是唯一经过验证的癌症风险生物标志物。值得注意的是, 尽管塞拉菲尔德工作人员的流行病学研究表明, 与外部 γ 辐射有关的白血病发病率增加, 但内部沉积的钚照射没有发现这种增加。

(中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 王春燕 苟巧 报道)