

5.3 辐射与生物大分子相互作用



- 5.3.1、生物大分子的辐射效应
- 5.3.2、细胞的辐射效应
- 5.3.3、染色体的辐射效应
- 5.3.4、外照射对造血系统的影响
- 5.3.5、小剂量外照射的生物效应
- 5.3.6、内照射生物效应



5.3.1、生物大分子的辐射效应

1. DNA结构损伤

2. DNA功能改变

3. DNA辐射损伤的修复

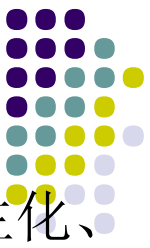
4. DNA辐射损伤修复的主要途径

5. 复制的过程和参与酶及因子



生物大分子

- 生物大分子指的是作为生物体内主要活性成分的各种分子量达到上万或更多的有机分子。高相对分子量的生物有机化合物（生物大分子）主要是指蛋白质、核酸以及高相对分子量的碳氢化合物。常见的生物大分子包括蛋白质、**核**酸****、脂质、糖类。这个定义只是概念性的，与生物大分子对立的是小分子物质（二氧化碳、甲烷等）和无机物质。

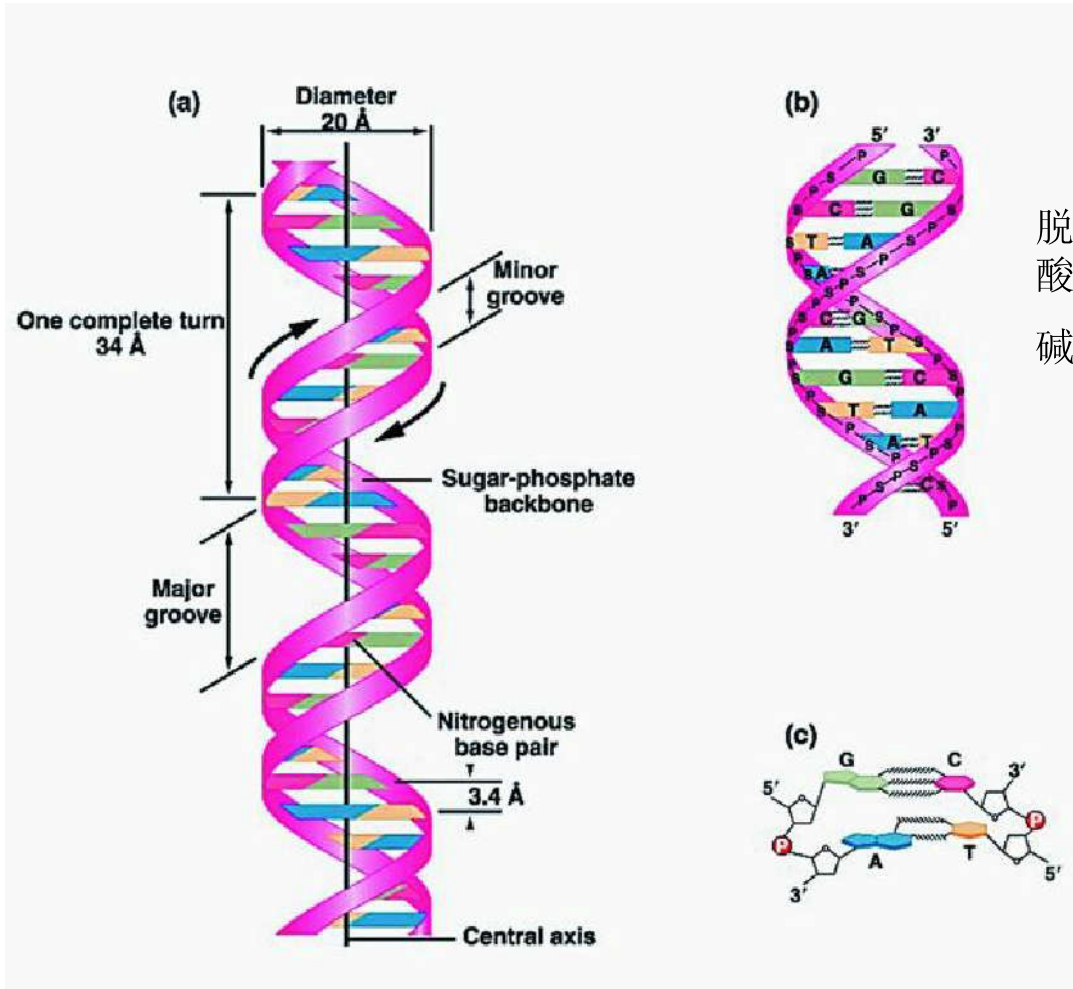


- DNA是细胞增殖、遗传的物质基础，是引起细胞生化、生理改变的关键性物质。DNA是电离辐射作用的靶分子，在细胞辐射损伤中起重要作用。生物分子损伤是一切辐射生物效应的物质基础。
- 生物分子损伤与自由基生成密切相关。自由基（free radical）是指一些独立存在的、带有一个或多个不成对电子的原子、分子、基团或离子。自由基是最大特性是化学不稳定性和高反应性，寿命很短， $\cdot\text{OH}$ （氢氧自由基）的平均寿命为 $10^{-9}\sim 10^{-8}\text{s}$ ，生物分子自由基也多在 $10^{-6}\sim 10^{-4}\text{s}$ 之间。



1、DNA结构损伤

- 1) **DNA**链断裂
- 2) 氢键断裂和碱基损伤
- 3) 分子交联



脱氧核糖核
酸链
碱基

DNA分子是由两条多核苷酸链, 按碱基互补配对原则, 由氢键连结而成的双股螺旋结构

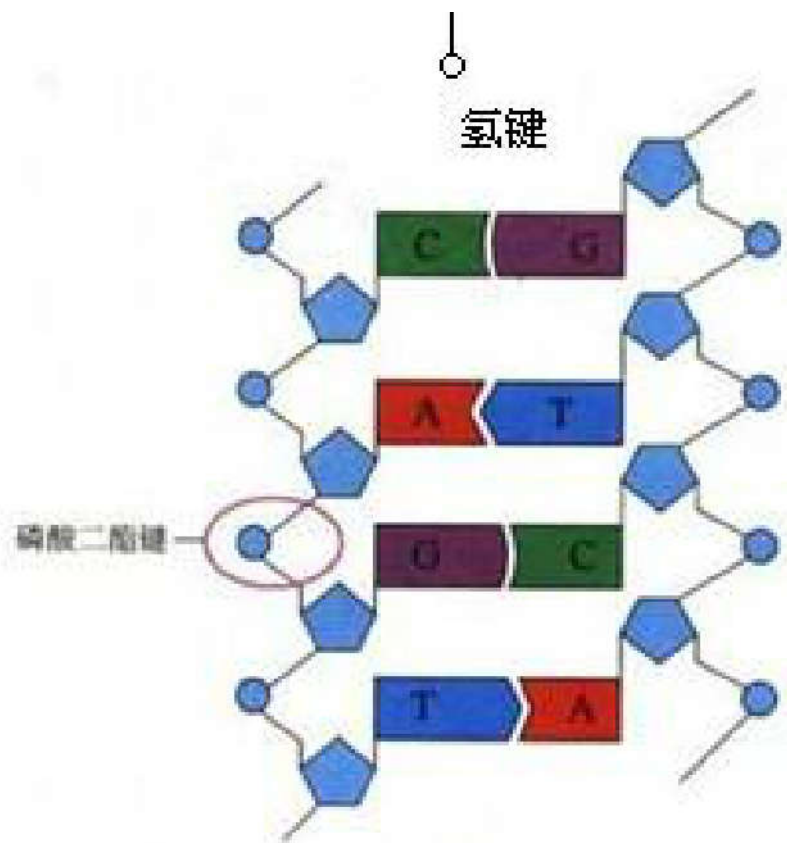


图 1-2 双链 DNA 结构和磷酸二酯键位置



1) .DNA链断裂

- 链断裂是电离辐射所致DNA损伤的主要形式。

原因： a 磷酸二酯键的断裂或脱氧戊糖的破坏，
b 碱基破坏或脱落和形成链上的不稳定位点

特点：

a: DNA双链中一条链断裂者称为单链断裂(Single Strand Break,SSB)。

b: 两条链在同一处或相邻处断裂者称为双链断裂(Double Strand Break DSB)。

c: 在许多细胞中单链断裂比双链断裂高10-20倍，

d: 射线种类不同发生DNA链断裂的比例也不同。

e: 氧效应增加DNA链的断裂。



a. 0Gy

b. 3Gy 照射

c. 5Gy 照射

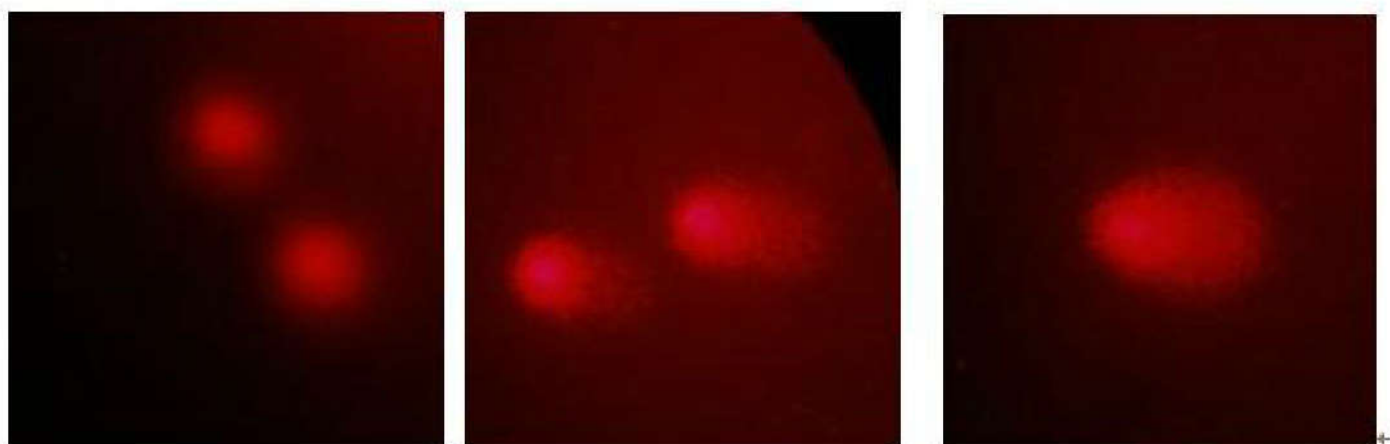


图 4.13 肿瘤细胞 (SHG-44) 受 ^{60}Co γ 线照射后单细胞凝胶电泳图

彗星实验显示双链断裂



2)氢键断裂和碱基损伤

射线作用生成的 OH^* 使DNA结构上的氢原子脱下，从而使原来紧密结合的碱基呈现自由“裸露”状态，DNA结构从比较坚实变得比较“疏松”。

3)分子交联



- 分子交联（**Cross-linking**）是生物大分子与生物大分子发生互相连接，电离辐射作用后，可通过自由基的作用，产生**DNA-DNA**交联、**DNA-蛋白质**交联。导致**DNA**正常分子结构的破坏。



2、DNA功能改变

- 1) **DNA合成抑制**
- 2) **DNA分解代谢增强**



1) . DNA合成抑制

(1)剂量-效应关系：照射后³H-TdR掺入辐射敏感细胞DNA明显受抑制，其程度与所受剂量有依赖关系，随照射后时间延长，受大剂量和小剂量照射产生两种趋势，大剂量照射者掺入进一步减少，而受小量照射者可逐渐恢复。

(2) DNA合成抑制的机制：

- ①各种三磷酸腺苷在DNA合成的过程中，有些环节对射线是很敏感的，造成核苷酸合成障碍
- ②射线对DNA合成的酶抑制, DNA模板损伤,引起错误的修复,影响正常复制；
- ③DNA聚合酶的损伤影响DNA的修复；
- ④射线对DNA复制过程的影响破坏了DNA复制的调控机制。

DNA合成抑制是一个非常敏感的辐射生物效应指标，



2) . DNA分解代谢增强

- 在DNA合成抑制的同时，其分解代谢增强，表现为脱氧核糖核酸酶（DNase）活性增高。
- 机制：射线破坏了溶酶体和细胞核等膜的结构，使脱氧核糖核酸酶释放并与DNA接触，导致DNA分解。 ，
- DNA降解程度取决于照射剂量，照射剂量越大，降解程度越大，在较低剂量范围内，DNA降解的程度随照射剂量的增加而直线上升，在较高照射剂量范围内DNA趋于稳定，达细胞DNA总量的40-70%。
- 在DNA降解和细胞死亡之间可能存在着一定的联系，辐射增敏剂或辐射防护剂，可使死亡作用增加或损伤效应减弱。所以说，电离辐射对核酸的功能和代谢的影响是非常广泛的。



3. DNA辐射损伤的修复

1. **DNA**单链断裂的修复。
2. **DNA**双链断裂的修复。
3. 碱基损伤的修复。



- **1.DNA单链断裂的修复。**绝大多数正常细胞都能修复单链断裂,而且修复的速度和效率很高.在照射后即刻开始修复,以后逐渐减慢,修复速率和时间呈负指数关系。一般在1h内修复可达90%,半修复时间约为10~40分钟。
- **2.DNA双链断裂的修复。**哺乳动物细胞双链断裂的修复可分为快修复和慢修复两个阶段,快修复的半修复时间为10~数分钟;而慢修复的半修复以小时计算。不同细胞间修复水平差异很大。在体外细胞培养过程中发现,照射后保温较长时间后仍有双链不能完全修复,这是造成细胞畸变或死亡的重要原因。
- **3.碱基损伤的修复。**碱基的修复主要是紫外线引起的二聚体改变,受照射后经过保温5~6h后,可以使二聚体略有减少,到24~30h明显减少,降到照后即刻测量的60%水平。但损伤碱基只是部分修复。



4、DNA辐射损伤修复的主要途径

- 1) 回复修复
 - 2) 切除修复
 - 3) 重组修复
 - 4) **SOS**修复
- (自学内容)



1).回复修复。

回复修复是细胞对**DNA**某些损伤修复的一种简单方式。

包括酶光复活修复、单链断裂的重接和嘌呤的直接插入。



2). 切除修复

切除修复需要多种酶参加。

主要有两种切除修复方式：碱基切除修复和核苷酸切除修复。

其基本步骤是通过识别→切除（碱基切除和核苷酸切除）→修补→再连接

三个特点:准确、无误、正确修复。



3).重组修复。

当DNA双链发生严重损伤时，即两条链同时受到损伤，或单链损伤尚未修复就发生了复制，因修复机制是通过重组，故称为重组修复。

这种修复机制只修复复制后的新链，而母链上原有的损伤依然存在。



4).SOS修复

- 细胞处于危急状态下发生的一种修复，故用国际遇难信号**SOS**命名。。
- **SOS**修复过程是在损伤信号诱导下发生的，因此又称可诱导的**DNA**修复（**inducible DNA repair**）。修复过程中容易发生错误，故称易错修复（**error prone repair**）。

5.复制的过程和参与酶及因子



- 1) 拓扑异构酶
- 2) 解链酶。
- 3) 单链结合蛋白(**SSB**)。



- 复制的过程分四个阶段。

- ①亲代DNA分子超螺旋的构象变化及双螺旋的解链，将复制的模板展现出来。
- ②复制的引发阶段，有引物RNA进行5' ~3' 方向的合成
- ③DNA链的延长，在引物RNA合成基础上，进行DNA链的5' ~3' 方向合成，前导链连续地合成出一条长链，随从链合成出冈崎片段。去除RNA引物后，片段间形成了空隙，DNA聚合酶作用使各个片段靠近。在连接酶作用下，各片段连接成为一条长链。
- ④终止阶段，复制叉行进到一定部位就停止前进，最后前导链与随从链分别与各自的模板形成两个子代DNA分子，到此复制过程就完成了。



1)拓扑异构酶。

- 拓扑异构酶可改变DNA拓扑性质。在DNA复制时，复制叉行进的前方DNA分子总是产生超螺旋，拓扑酶可松弛超螺旋，还可以引入负超螺旋，有利于复制叉的行进及DNA的合成。在复制完成后，拓扑酶又可将DNA分子引入超螺旋，有利于DNA缠绕、折叠、压缩以形成染色质。



2)解链酶

- DNA复制进行时，首先要在复制起点处解开双链，反应是在一类解链酶的催化下进行的。解链酶要通过**ATP**的分解获得能量，以解开双链。大部分的解链酶在复制叉的进行中连续地解开**DNA**双链，它们与随从链的模板相结合，沿着模板的**5' → 3'** 方向沿复制叉的进行而移动，。



3)单链结合蛋白(SSB)。

- a.单链结合蛋白与解开的DNA单链相结合，可稳定此单链以利于其发挥模板作用
- b.SSB也与复制新生的DNA单链相结合，以保护其免于被核酸酶水解。



5.3.2、细胞的辐射效应

1细胞存活曲线

2细胞的辐射敏感性

3辐射诱导细胞死亡

4细胞的辐射损伤

1) 细胞周期各时期细胞的辐射效应

2) 细胞辐射损伤的修复



1.细胞存活曲线

- 细胞的剂量存活曲线（**dose survival curve**）反映了照射剂量与细胞死亡率之间的关系，是分析受照射细胞群体辐射效应的一种模式。
- 在培养皿上培养有增殖能力的细胞，观察细胞集落形成率，以每一集落代表1个存活细胞。以集落形成率代表细胞存活率与照射剂量在半对数坐标纸上作图即构成细胞的剂量存活曲线。细胞存活率（集落形成率）随照射剂量增加而减少。

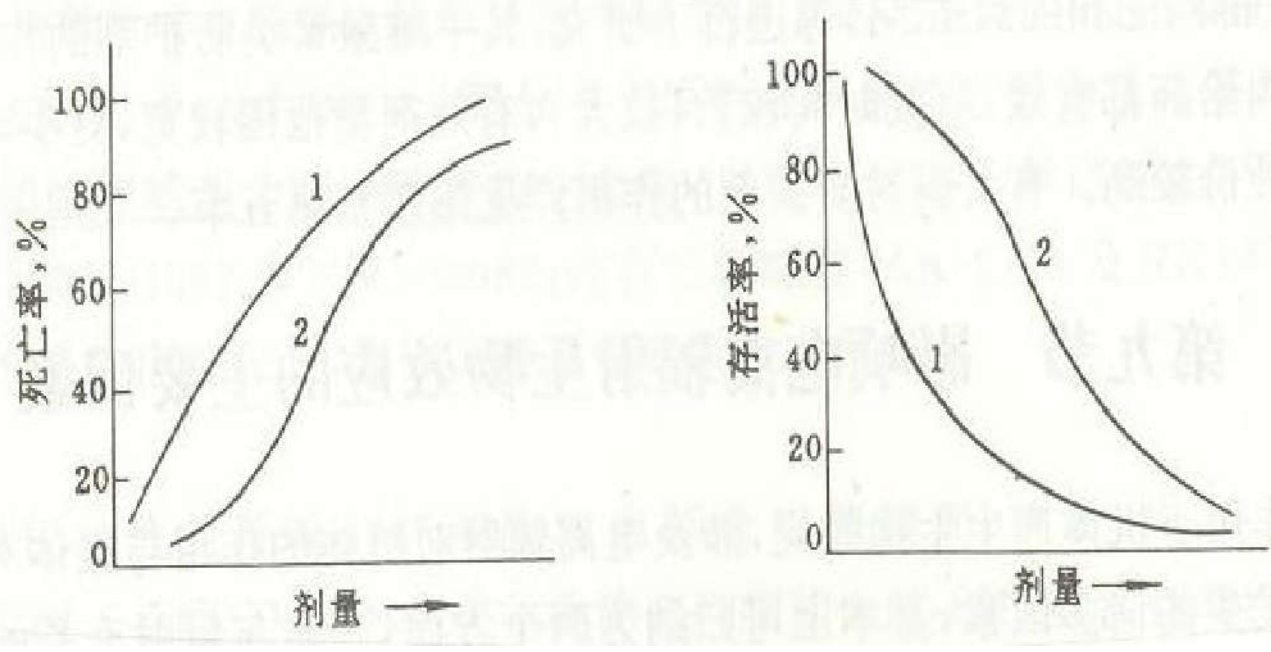


图4-14, 4-15。



剂量存活曲线的形状有两种：**A线是简单的指数曲线，B线是带“肩”的指数曲线**

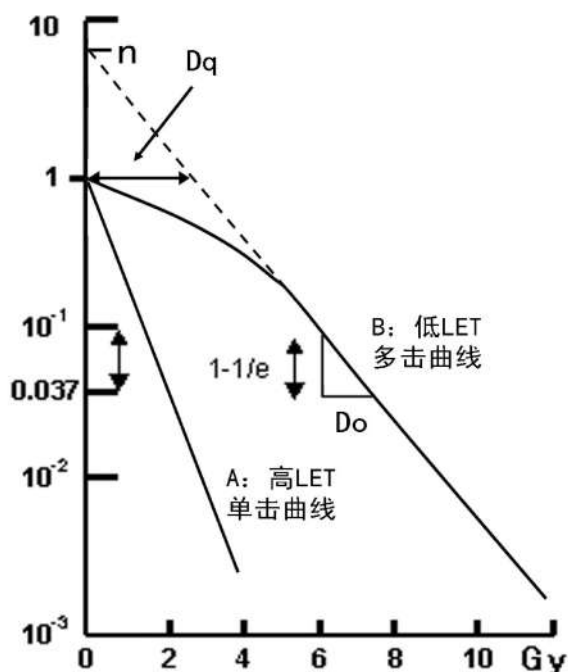
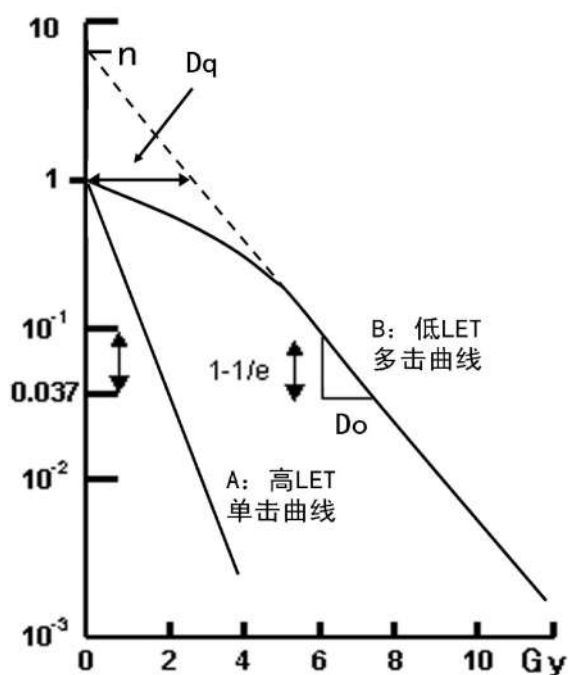


图2.1 哺乳类细胞剂量存活曲线

常用 D_0 、 Dq 、 n 等参数表示存活曲线的特征。

根据 D_0 ， n 和 Dq 等参数，可以比较不同细胞株的辐射敏感性和修复能力。剂量存活曲线反映了不同细胞的辐射敏感性和剂量依赖关系，对临床放疗和放射医学基础研究都有重要指导意义。

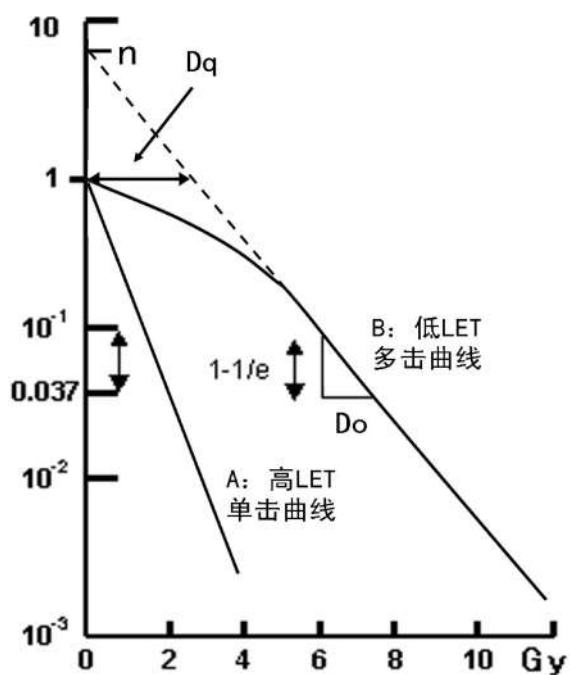


D0为平均致死剂量（mean lethal dose），从存活分数（survival fraction）对数坐标的0.1和0.037两点分别作平行线与直线相交，然后从这两个相交点分别作垂直线与剂量轴相交。剂量轴上两个相交点剂量之差即为D0。D0是该直线斜率的倒数，D0值的大小反映了细胞的辐射敏感性。

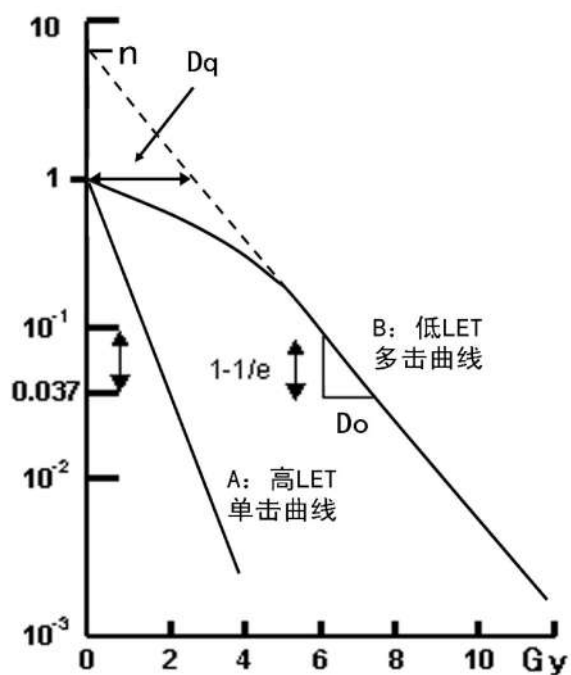


表2.1 一些哺乳动物细胞的D₀值 (X射线, γ 射线)

来源	细胞株或组织	D ₀ (Gy)
人	皮肤成纤维细胞	1.26
小鼠	白血病细胞15178Y/S(敏感型)	0.40
人	神经胶质瘤细胞 V—118M0	1.5~2.0
人	Burkitt淋巴瘤	0.62
中国仓鼠	肺细胞 V79	1.76
大鼠—小鼠杂交细胞	肝癌—成纤维细胞	1.25
小鼠	成纤维细胞 WHFIB	1.10
小鼠	淋巴肉瘤	0.62
小鼠	正常造血细胞	1.04



n为外推值
(**extrapolation number**)：是剂量存活曲线B的直线部分的延长线与纵座标的交点。对于大多数哺乳动物细胞，**n**一般在1-5，也有少数细胞**n**值大到10或20。



Dq称准阈剂量（quasithreshold

dose），是在剂量存活曲线上存活率为1处划一横坐标的平行线，与B线直线部分延长相交，其所对应的剂量即为Dq，在A线上

Dq=0，故D37=D0。对于有氧条件下急性照射的细胞，Dq=0.5~2.5Gy。

Dq是衡量“肩”大小的量值，n和Dq值的大小代表细胞耐受亚致死损伤的能力，与损伤的修复有关。

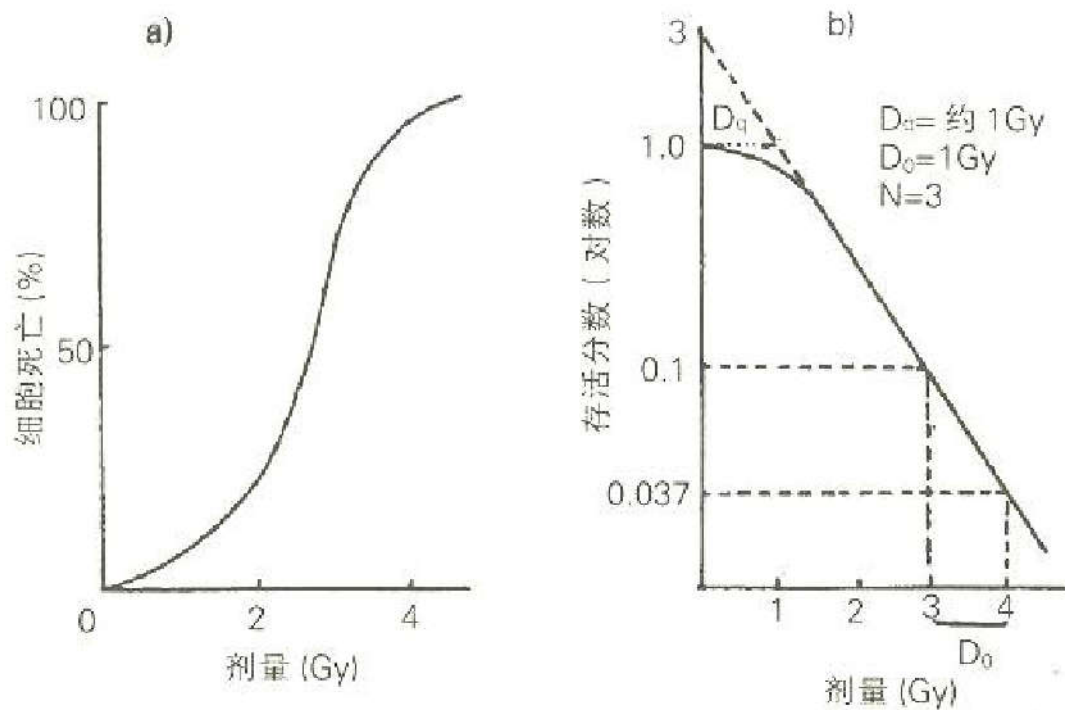
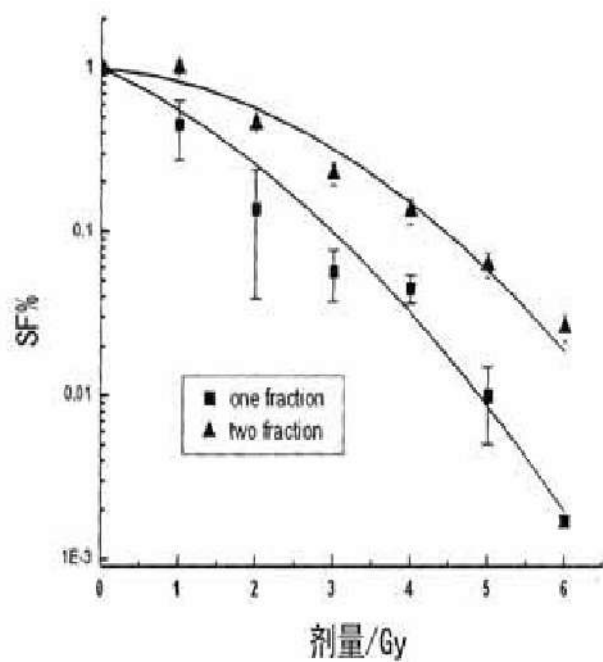
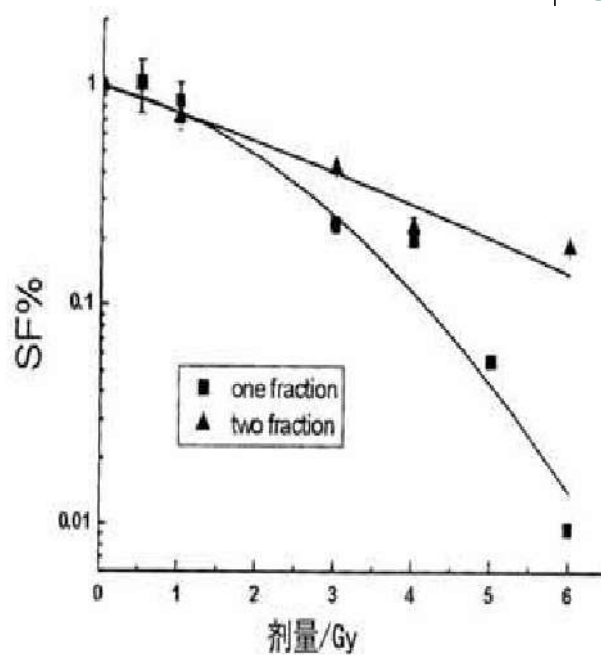


图4-15辐射引起哺乳动物细胞增殖死亡的细胞存活曲线



A375细胞



HeLa细胞

图 γ 射线单次及分次照射**A375**细胞和的**HeLa**细胞剂量-存活曲线



2 细胞的辐射敏感性

细胞的辐射效应是放射生物学的核心内容之一。电离辐射导致的损伤都是以细胞的损伤作用为基础的。

自然界的各种生物对象在受到电离辐射作用后都表现出一定的损伤。但在同一剂量下引起损伤的程度有很大的不同，或者说，引起同一水平的效应所需要的剂量的高低存在很大差异，即为辐射敏感性差异。

1.细胞的种类

2.细胞周期

M期具有很高的敏感性,而Go期细胞具有明显的辐射抗性。



1. 不同类型细胞的辐射敏感性。高度敏感细胞：淋巴细胞、造血细胞、生殖细胞、肠上皮细胞等。敏感细胞：膀胱、食道等上皮。中度敏感细胞：神经节细胞、肌细胞。不敏感细胞：软骨及骨。

2. 肿瘤细胞的辐射敏感性。肿瘤对辐射的敏感性有明显差异。对射线高度敏感的各种肿瘤：恶性淋巴瘤、精原细胞瘤、肾母细胞瘤等；中度敏感：鳞状上皮癌、分化差的腺癌，脑胶质瘤等；辐射抗性肿瘤：恶性黑色素瘤、软骨肉瘤等。

3. 不同细胞周期的辐射敏感性。不同辐射敏感性的细胞在受到同一剂量照射后，其细胞周期进程也往往不同。如：**AT**细胞没有明显的DNA双链断裂修复缺陷，但照后细胞周期延迟情况异于正常细胞。**AT**细胞的G1期阻滞轻微,但G2明显阻滞。在间期细胞中，G2时相相对最敏感，其次为G1时相，而S时相相对较不敏感，若S时相较长，则早S相（**ES**）比晚S（**LS**）相较敏感。**CHO**细胞的剂量存活曲线表明，G2/M时相放射敏感性最高，S时相晚期放射敏感性最低。



3. 辐射诱导细胞死亡

1). 死亡类型

电离辐射引起细胞死亡是辐射整体效应发生的重要基础。

传统的在放射医学领域中将细胞死亡分为间期死亡和增殖死亡两种类型。近年来一种新的细胞死亡类型细胞凋亡受到高度重视，下面分别简述细胞死亡及凋亡的类型及其发生机制。

间期死亡（interphase death）是指受照射（剂量 $>100\text{Gy}$ 以上）细胞未经细胞分裂即在间期发生死亡。增殖死亡（reproductive death）是指受照射的细胞丧失了继续增殖的能力，在经过一个或几个有丝分裂周期后丧失代谢活动和细胞功能而死亡。

细胞凋亡（cell apoptosis）的概念系Kerr于1972根据细胞形态特征提出的，并有别于坏死。细胞凋亡是一种主动的由基因导向的细胞消亡过程，是一系列生化级联反应的结果。属于普遍存在的生物学现象，



2).发生机制

细胞增殖死亡的机制可能与染色体损伤有关。辐射诱发的染色体畸变可使分裂后的子细胞不能获得一套完整的染色体，因而不能进入以后的分裂而死亡。

间期死亡的发生机制尚未完全阐明。依据文献资料可能由于照射后能量供应（ATP合成）受抑制、膜结构损伤和染色质裂解等原因。

细胞凋亡的精确分子机理目前还不很清楚。



4)细胞的辐射损伤

A:细胞周期各时期细胞的辐射效应

细胞周期是由一次分裂到下一次分裂称为有丝分裂周期或细胞周期所经历的时间称为细胞周期时间。 $G_0-G_1-S-G_2-M$ 。为了研究细胞周期不同时期细胞的放射敏感性需将细胞同步化,获得同期的细胞。结果发现敏感性最高的是M和G2期剂量存活曲线的斜率较大,放射后期的抗性最大各时期的放射敏感性次序为: $M、G_2 > G_1 > S$ 早期>S后期。

1. 杀伤细胞。处于M期的细胞对射线很敏感,小剂量照射可使细胞即刻死亡或染色体畸变,导致下一次分裂时子代细胞死亡。辐射对细胞的损伤表现为:(1)细胞核的改变:表现有细胞核肿胀、固缩、溶解、碎裂等。(2)染色体畸变:G1和S期DNA尚未合成,此时损伤表现为染色体畸变。(3)膜的改变:有核膜肿胀、核膜破裂、细胞膜、酶、蛋白质、脂蛋白的改变,可能影响细胞膜的生物学功能。

2. 阻断细胞周期活动。受照射后G2期细胞推迟进入M期,S期细胞推迟进入G2期,同样G1期细胞推迟进入S期,虽然各个时期均推迟,但G2期细胞更敏感,小剂量照射可明显推迟G2期细胞进入M期。



B:细胞辐射损伤的修复

细胞辐射损伤可分为:

1) 致死性损伤(Lethal Damage, LD), 最终导致细胞死亡。

2) 亚致死性损伤(Sublethal Damage, SLD), 如在几小时内不能修复, 可形成致死性损伤。

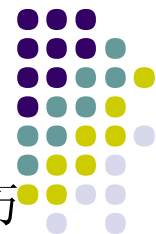
3) 潜在致死性损伤(Potentially Lethal Damage, PLD)可修复。



组织损伤修复分为：

①亚致死性损伤的修复。哺乳动物细胞受照射后剂量存活曲线的特点是在低剂量部分有肩区。亚致死性损伤的修复，只有在分割剂量实验中才能表现出来，将一个剂量分割成两个较小的剂量，中间隔几个小时照射，表现细胞的存活率增高。分隔剂量照射与单次照射相比，引起同等存活率所需的剂量明显增大。

②潜在致死性损伤的修复。照射后改变细胞的环境条件，可以影响细胞在照射后的存活分数，这种作用被称为潜在致死性损伤。照射后细胞处于次优条件时潜在致死性损伤即被修复，表现为存活分数增高，细胞存活曲线的斜率变小， D_0 值增大。



细胞水平放射损伤修复的影响因素主要有：

(1) **辐射种类**：高LET照射后基本上没有潜在致死性损伤的修复，中子照射肿瘤的优点之一。x线照射后肩区最宽，在分割剂量照射后修复明显增强。

(2) **剂量率**：剂量率是影响细胞放射损伤修复的主要因素，对低LET照射的细胞效应影响很大，而对高LET效应影响很小。

(3) **氧效应与分次照射**：完全氧合的细胞比低氧细胞对射线更敏感。哺乳动物细胞在氧张力为2.7-5.4 kPa(20-40mmHg)被认为是完全氧合，在细胞极度低氧时，才有放射敏感性的改变，常用氧增强比来表示。



5.3.3、染色体的辐射效应

1染色体结构畸变

1.1畸变与细胞周期之间的关系

1.2染色体型畸变

1.3染色单体型畸变

2染色体数量畸变

3染色体畸变形成的分子机理

4染色体畸变的生物学意义



- 1)在某些条件下，细胞中的染色体组可以发生数量或结构上的改变，这一类改变称为**染色体畸变(chromosome aberration, CA)**。
- 2)染色体畸变可以自发地产生，指细胞正常生活过程中产生的或受环境因素随机发生的畸变，称为**自发畸变(spontaneous aberration)**。自发畸变率一般很低，无着丝粒断片约占0.5%，着丝粒体约占0.05%，有时甚至低于0.01%。
- 3)染色体畸变也可以通过物理的、化学的和生物的诱变剂作用人为地产生畸变，称为**诱发畸变(induced aberration)**。
- 4)染色体畸变分为**染色体数量畸变和结构畸变两大类**。



1.染色体结构畸变

许多物理的、化学的和生物因子可以引起染色体断裂，这些因子称为致断因子。染色体还可能自发地断裂。断裂的末端被认为具有“粘性”，即易与其它断端重新粘合或重接，因此一次断裂产生的两个粘性末端常重接而修复如初。但有时会出现反常的重接，结果导致多种染色体结构异常。



1).畸变与细胞周期之间的关系

- A.几乎所有的畸变都是在间期受损伤的结果。
- B.染色体畸变主要分两大类，即染色体型畸变(chromosome-type aberration)和染色单体型畸变(chromatid-type aberration)。
- C. 在正常情况下，哺乳动物包括人外周血淋巴细胞不再进行分裂，几乎都处于细胞周期的G1或G0期，但Nowell(1960)意外地发现，离体条件下的淋巴细胞在植物血凝素(PHA)作用下，被刺激转化成幼细胞，随之进入细胞分裂。



2)染色体型畸变

在诱变剂的作用下，染色体的损伤依其结构变化的形式可分为二种：一是简单的缺失，即断裂下来的片段丢失；二是结构重建，也称为互换畸变。

辐射诱发的染色体型畸变具体类型有七种：



1. **末端缺失(terminal delation, del)** 一条染色体的长臂或短臂的远端发生一次断裂后，断片离开原位，导致一个正常染色体丢失了末端区段，故称为末端缺失。但在常规染色体标本中如果丢失的区段较小，就无从查知这种异常染色体。所以，实际上人们观察的是断下来的片段部分，它们为一对彼此平行的染色单体，但没有着丝粒，故称为无着丝粒断片(**acentric fragment, ace**)。这是唯一的一次击中畸变(图6.5)。
2. **微小体(minute, min)** 典型的为一对圆形的染色质球。有时比无着丝粒断片小。染色体臂内发生两次断裂，形成三个片段，两个断裂之间的片段离开原位，余留的两个断端在断面直接相接，形成一条中间缺失的染色体(图6.5)。



3. 无着丝粒环(**acentric ring, r0**) 为一对环行的染色单体, 没有着丝粒。它与微小体实际上是一种畸变类型, 二者之间的区别仅在于断裂点之间的距离不同。无着丝粒环断裂点之间的距离较大, 故形成一对空心圆, 或中央略凹陷。

4. 着丝粒环(**centric ring, rc**) 为一对环行染色单体, 由于有着丝粒, 两个环在着丝粒处仍相连。在染色体长、短臂各发生一次断裂, 含有着丝粒的片段两端断面相互重新连接成环状结构; 两个无着丝粒片段连接成一断片(图6.5)。计数染色体畸变时, 着丝粒环加上断片计为一个染色体畸变。着丝粒环和无着丝粒环很易区别, 前者有着丝粒, 并伴有1个(偶尔2个)断片。



5. **倒位(inversion, inv)** 一条染色体发生两次断裂，形成上、中、下三个片段，中段上下颠倒，然后和上下两段相接，形成倒位。根据两断裂点的发生部位可分臂内和臂间倒位两类，如果两处断裂发生在着丝粒两侧，称为臂间倒位(**pericentric inversion**)；两个断裂如果发生在着丝粒一侧(长臂或短臂)，形成的倒位称臂内倒位(**paracentric inversion**)。

6. **相互易位(reciprocal translocation, t)** 这是一种对称性互换。两条染色体各发生一处断裂，并相互交换其无着丝粒片段，形成两个重排染色体。因交换是对称性的，所以也称对称性互换。在相互易位中，如果互换的片段大小相差悬殊，则结构重排的两个染色体的形态会发生很大变化，其中一个明显变长(图6.5)，而另一个变短。



7. 双着丝粒体和多着丝粒体(dicentric, dic and polycentric) 具有两个(或两个以上)着丝粒的染色体称双着丝粒染色体(多着丝粒染色体)(图6.5)。为不对称互换。两条或两条以上染色体各发生一处断裂后，两个或两个以上具有着丝粒部分连接，形成双着丝粒体或多着丝粒体，而无着丝粒片段相接形成断片。在计数畸变时，双着丝粒体也要伴有一个断片，合起来称作一个畸变；如果为多着丝粒体(有 n 个着丝粒)，则应换算成 $(n-1)$ 个双着丝粒体，同时伴有 $n-1$ 个断片。

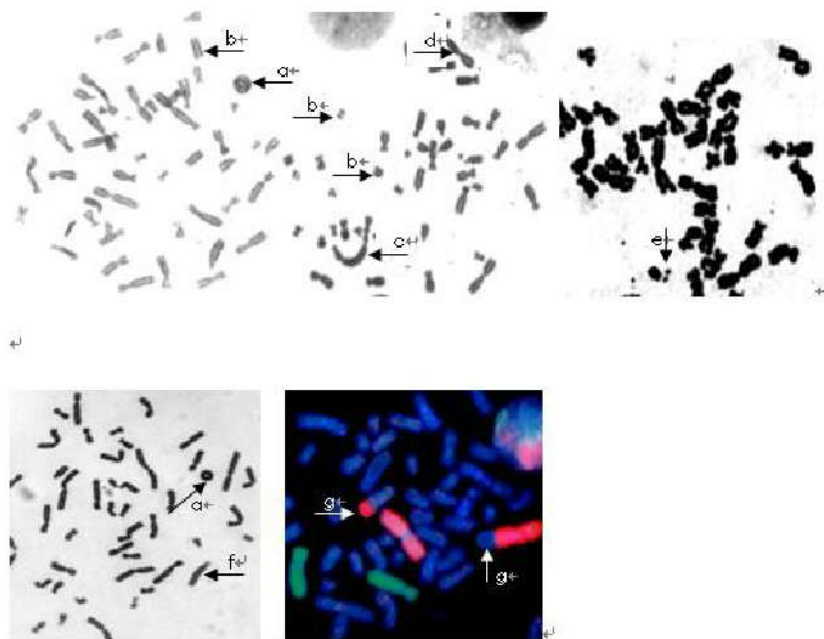


图 6.5 电离辐射诱发的染色体畸变

a- 着丝粒环 (r); b- 无着丝粒断片 (ace); c- 多着丝粒体; d- 双着丝粒体 (dic); e- 微小体 (min);
f- 倒位 (inv); g- 相互易位 (t)



上述的七种染色体畸变，除末端缺失外，其余的六种畸变均为二次击中畸变。放射损伤检测中，这七种畸变都是辐射损伤的指标。



3 染色单体型畸变

在G2期或S期大部受照，由于染色体已复制为两条单体，故辐射诱发的畸变呈单体型畸变。它可分为两类：

1. 染色单体断裂(**chromatid break, ctb**) 指一个染色单体被打断，且远端部分离开了原来的位置，导致染色单体缺失和染色单体断片。

2. 染色单体互换(**chromatid exchange, cte**) 是两个或两个以上染色单体断裂和断裂后染色单体重排的结果。互换可以发生在不同染色体的染色单体之间，称间互换；也可以发生在一条染色体的染色单体之间或染色体内，称内互换。



4. 染色体数量畸变

正常二倍体染色体组或整条染色体数量上的增减，称为染色体数量畸变。其主要类型如下：

1. **多倍体(polyplloid)** 具有两个以上染色体组的细胞称多倍体。如三倍体(triploid, $3n$)和四倍体(tetraploid, $4n$)等。

2. **非整倍体(uneuploid)** 在正常二倍体染色体中，某对同源染色体减少或增加一条或多条，其它染色体对仍保留二倍体不变，这样的细胞称非整倍体细胞。

关于电离辐射诱发染色体数目畸变的确切机制尚不清楚，但**染色体不分离(non-disjunction)**可能是主要机制。辐射诱发不分离可能是通过诱发单体互换，损伤或干扰纺锤体的功能及诱发早分离等途径的结果。

染色体畸变形成的分子机理



正常细胞中具有一整套十分有效的DNA修复系统，藉此能修复DNA分子的许多异常，使受损伤的DNA分子迅速恢复正常，以保持细胞正常功能和遗传的稳定

辐射所致DNA损伤中，DNA链断裂与染色体畸变形成密切相关。

Sakai等将辐射诱导的DNA损伤分为

快修复DNA 单链断裂(single-strand breaks, ssb)

慢修复DNA双链断裂(double-strand breaks, dsb)

不可修复DNA双链断裂



5.染色体畸变的生物学意义

电离辐射可诱发生殖细胞的染色体畸变，也可诱发体细胞染色体的畸变。

- (1) 生殖细胞的染色体畸变
- (2) 体细胞中的染色体畸变



5.3.4、外照射对造血系统的影响

- 1、造血组织的辐射损伤
 - 1) 急性辐射损伤
 - 2) 慢性辐射损伤
- 2、造血祖细胞辐射损伤
- 3、血细胞的辐射损伤
- 4、造血微环境的辐射损伤
- 5、造血系统辐射损伤效应



1.造血组织的辐射损伤

(1) .急性辐射损伤

一次或短时间（数天）内受到大剂量外照射引起的损伤，即为急性辐射损伤。当剂量在1-10Gy时，出现以造血系统损伤为主的骨髓型急性放射病。血细胞生成抑制，全细胞减少等关键性造血系统损伤。

病程发展具有明显的阶段性，可分为初期、假愈期、极期和恢复期。

根据受照剂量大小和伤情轻重，急性放射病可分为轻度、中度、重度、极重度。



a.骨髓的辐射损伤。

电离辐射对骨髓损伤的细胞学基础是细胞周期改变、增殖抑制和细胞死亡，且与剂量呈正相关。

电离辐射对造血细胞损伤的分子基础：辐射引起DNA损伤以双链断裂（DSB）为多见。

b.脾脏的辐射损伤

c.淋巴组织的辐射损伤

d.胸腺的辐射损伤



2. 慢性辐射损伤

轻度辐射损伤时，骨髓细胞增生程度基本正常，未见明显损伤，中度损伤时，骨髓增生受抑制，粒细胞受抑更明显。重度损伤时，骨髓造血功能障碍，造血细胞明显减少，淋巴细胞、浆细胞和网状细胞相对较多。严重时可见骨髓变干枯，苍白，能见到脂肪细胞和间质水肿，还可见到造血细胞团。久之，可发展为骨髓的纤维性硬化。

淋巴细胞和脾脏对射线最敏感，但在小剂量慢性照射时，病变发展缓慢。淋巴结中淋巴细胞的生成过程逐渐降低，淋巴结萎缩，可见吞噬红细胞和含铁血黄素沉积。终前期，甚至可见脾萎缩和纤维化。



2、造血祖细胞辐射损伤

造血祖细胞是HSC分化成形态可辨认的幼稚血细胞之前的中间发育阶段的细胞。它丧失了HSC的自我更新能力，但在多种因子调控下，有分裂向几个方向分化的能力。

造血祖细胞辐射效应的检测都是采取体外祖细胞培养后集落生成数的计算。



(1). 粒系造血祖细胞的辐射损伤。人和犬、鼠CFU-GM的剂量-存活曲线按曲线斜率的大小排列，小鼠骨髓>人骨髓>犬骨髓>犬外周血。

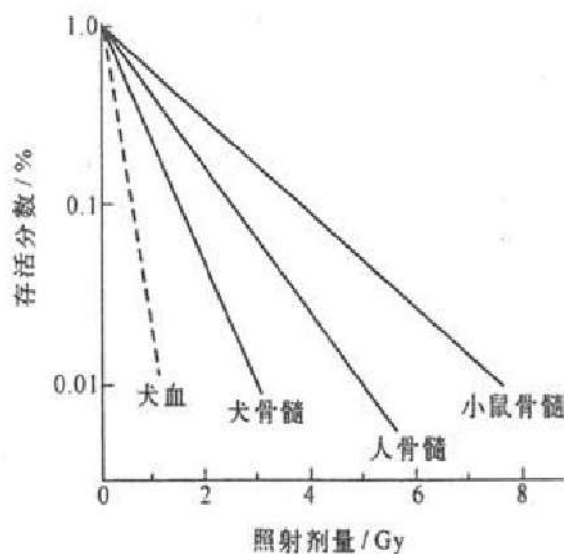


图4.13 不同射线照射时脾CFU-S的剂量-存活曲线



粒系造血祖细胞在射线作用后有明显的即刻效应和照后效应。照后1-2d数量明显减少，其程度与照射剂量成正相关。随后粒系造血祖细胞以指数速度开始回升，回升速度与剂量有关，似有剂量大、回升早的趋势。推测可能由于剂量大辐射后效应持续较短以及细胞倍增时间的变化所致。



(2). 红系造血祖细胞的辐射损伤。5Gy γ 射线全身照射后小鼠股骨中CFU-E和BFU-E（红系暴增式集落形成单位）的变化动态。BFU-E有类似CFU-S和CFU-GM的照射后效应，5Gy照射后1-2d可降到正常值的0.8%以下，而后指数式恢复，照后15天缓慢上升，照后25d BFU-E数仍略低于照前水平。CFU-E在5Gy照后下降幅度虽大于前者，但即刻效应后立即进入指数增长，照后10d已达正常水平，并维持到所观察的照后25d。



3、血细胞的辐射损伤

血液系统对辐射非常敏感，其幼稚细胞的辐射损伤必然也反映到血象的变化，一定剂量射线照射后可引起不同程度的外周血象的变化，其中最明显而又重要的是中性粒细胞和淋巴细胞以及血小板的量变和质变。

(1).白细胞。

- a.早期增高时相
- b.初期下降时相
- c.暂时回升时相
- d.最低值时相
- e.恢复时相



(2).中性粒细胞首先出现核左移，然后转为核右移。核

左移是成熟贮存池的杆状核细胞由于放射病初期加速释放，导致外周血中它的比例增高所致。其后的右移则是由于幼稚粒细胞较成熟粒细胞对辐射更敏感所致。形态变化早期可见巨型中性粒细胞。胞浆中有毒性颗粒，这是毒性物质使胞浆蛋白凝固而形成近黑色颗粒。胞浆及核内均可出现空泡。还可见核固缩、核碎裂、核棘、核溶解、胞体肿大和细胞溶解。嗜酸和嗜碱性粒细胞可出现核溶解、细胞溶解等。



(3)淋巴细胞对射线最敏感，在外周血中也会被射线直接杀伤。急性放射病时，外周血中淋巴细胞数迅速下降，并持续减少，可以淋巴细胞数作为早期诊断最灵敏的指标之一。根据淋巴细胞绝对值估算受照剂量。

淋巴细胞对辐射敏感的原因可能是：该细胞核大，胞浆少，线粒体少，非终末细胞（仍可以转化）。

淋巴细胞各亚群的敏感性不同，应用单克隆抗体的研究表明辐射敏感顺序：**T抑制细胞 = B细胞 > T辅助细胞**。



辐射对淋巴细胞损伤，形态上可见核固缩、核碎裂、核溶解、细胞溶解、双叶和双核等。

单核细胞照射后随中性粒细胞的减少而迅速减少甚至消失，在粒细胞恢复时相中率先出现并逐渐增多。

2.红细胞。红细胞LD50/30左右的辐射剂量对循环血液中的红细胞直接杀伤作用很轻，故红细胞减少不明显，又因其生存寿命为120d，故早期不出现明显贫血。红系造血干细胞和祖细胞的辐射敏感性较高，照射后数量显著减少，增殖分裂活动锐减，成熟红细胞来源不济。此时有出血发生，更促使外周血中红细胞数减少，其中网织红细胞百分率下降甚至消失，其减少程度与照射剂量有关，恢复时网状红细胞出现早，甚至超过正常水平。



3.血小板。在中度放射病时，因骨髓巨核细胞的辐射敏感性较淋巴细胞、幼红细胞和幼粒细胞低，故血小板降低较其他细胞缓慢。又由于血小板的寿命为**9-10d**，而即将成熟的巨核细胞在初期仍继续生成血小板，以至照后巨核细胞开始明显减少时，血小板数尚正常。血小板数与巨核细胞数变化相似，但较后者的减低和恢复时间晚**2d**。初期可见变性型血小板（固缩型、无结构型）增多。恢复期可出现再生型血小板（大型、不整形、有微细颗粒），此外，可见伪足消失，致密体（**5HT**细胞器）减少， β 颗粒膨胀， α 颗粒空泡化、溶解。



4、造血微环境的辐射损伤

造血微环境（hematopoietic inductive microenvironment, HIM）在血细胞生成过程中具有重要作用。在辐射对造血细胞损伤的研究中也重视造血细胞的基质，微血管及神经末梢的变化。

(1).造血器官微血管系统的辐射损伤。

由于造血组织微血管对增生旺盛的造血细胞调控的重要性，所以辐射导致造血的微血管变化对实质细胞机能的影响非常重要。

(2).造血基质细胞的辐射损伤。主要是检测照射后基质祖细胞集落CFU-F生成以及造血基质细胞支持造血功能状态的变化。

(3).辐射可造成原有造血刺激活性的下降，也可导致造血抑制活性的出现或增多。



1) 造血器官微血管系统的辐射损伤。

- 照射后微血管形态上可见毛细血管和细静脉舒张，充血、淤血，血管周有细胞浸润，微血管通透性增高，镜下可见血管边缘模糊，有液体渗出、水肿、出血。血管内皮细胞肿胀，退行性变，凋亡及坏死，血栓形成，血管壁断裂，血管壁增厚，管腔狭窄甚至闭塞。有时可见细静脉的节段性扩张，收缩或迂曲。功能上，照射后可见微循环内血流速度减缓乃至停滞，以致血管壁粘附的白细胞增多，红细胞聚集，血小板聚集成微小白色血栓。此外，还能观察到透明质酸减少，基质粘多糖解聚，组胺类物质释放增多，蛋白酶活性增高。
- 即使体内有大量正常造血干细胞可供移植，但照射区骨髓造血微环境的辐射损伤严重影响局部的造血重建。



利用不同剂量的 γ 射线照射小鼠后，经静脉输入相等数量的骨髓细胞悬液的实验说明，小鼠受照8、10、12Gy所得的脾结节数分别为 29.4 ± 1.7 、 27.2 ± 0.9 和 22.2 ± 1.3 ，表明大剂量照射小鼠脾结节数明显低于较小剂量照射者。同样说明，辐射损伤的造血微环境支持造血干细胞增殖的能力降低。造血微环境辐射损伤恢复甚慢，加重了辐射对造血的损伤和延迟造血重建。造血实质细胞和造血微环境均受辐射损伤，彼此影响相互加重。造血微环境的辐射损伤造成造血干细胞移植无效，造血功能长期低下。



2) **造血基质细胞的辐射损伤**。骨髓造血基质细胞在正常情况下更新极慢，受照射后形态学变化及细胞死亡率均明显低于造血实质细胞，但若以造血基质细胞的增殖能力及其支持血细胞生成能力来衡量，则它们也具有很高的辐射敏感性。

骨髓造血基质细胞的种类很多，Friedenstein等提出体外培养基质祖细胞集落的方法，成功获得基质细胞集落称为纤维样细胞集落形成单位（fibroblastoid colony forming unit, CFU-F），其集落数与植入的细胞呈良好的线性关系。这类集落中的细胞移植到肾被膜下，由于其来源于骨髓或脾脏不同，经30-45d后可发生骨小梁、静脉窦等骨髓所特有的网状基质，中间散在粒系造血灶；或发生类似脾脏的淋巴滤泡的结构，其中嵌有淋巴细胞。说明CFU-F是具有能转移造血组织特有造血微环境的造血基质干/祖细胞。

骨髓造血基质细胞在通常情况下更新较慢，辐射后形态变化和细胞死亡率均明显低于造血实质细胞。CFU-F的辐射敏感性较造血干/祖细胞低。有报道指出LD50/30的 γ 射线（9Gy左右）或X射线（6.5Gy）可使CFU-S、CFU-GM和ERC（erythropoietin –responsive cell, ERC）分别降低4个数量级、3个数量级和4个数量级，而CFU-F只减少2个数量级。CFU-F的剂量-存活曲线与CFU-S、CFU-GM等相似，但其肩区较宽，斜率较小，提示其辐射敏感性低于造血干细胞和粒系造血祖细胞。



造血基质细胞辐射损伤主要是检测照射后基质祖细胞集落**CFU-F**生成以及造血基质细胞支持造血功能状态的变化。



3.辐射可造成原有造血刺激活性的下降，也可导致造血抑制活性的出现或增多。



5、造血系统辐射损伤效应

1).早期效应

2).远后效应



1.早期效应

(1)致死剂量照射后数小时至数周发生的症状和体征，主要是骨髓综合征。最早效应是淋巴细胞的变化。

(2)外周血粒细胞的变化呈明显的时相性。

(3)致死剂量照后初期，造血组织微循环表现出血扩张、淤血、水肿、血流缓慢以及血窦破裂，是导致造血实质细胞二次损伤的主要原因



2. 远后效应

辐射引起造血损伤的远后效应是指机体受到一定剂量照射后数月至数年所发生的造血系统的损伤性变化。远后效应的发生与受照剂量、造血组织与间质的辐射敏感性、损伤修复速率及基因突变概率等密切相关。

- (1) 贫血
- (2) 癌
- (3) 骨髓增生异常综合征
- (4) 免疫功能低下



5.3.5、小剂量外照射的生物效应

1、小剂量外照射的概念

- (1) 近期效应
- (2) 小剂量慢性照射的医学随访结果

2、微小剂量辐射的兴奋效应和适应性反应



小剂量外照射的概念

小剂量外照射包括两个方面的含义：

- ①一次受到较小剂量的照射。它可以是一次或在数天内多次受到小剂量的照射。例如事故性照射或应急照射；
- ②长期受到低剂量率的慢性照射。这是指受到当量的剂量限值范围内的照射。



(1) . 近期效应。近期效应是指机体在照后60天以内所发生的变化。

a.早期临床症状：

b.血液学变化：

c.淋巴细胞染色体畸变：

d.其它指标的变化：



(2) 小剂量慢性照射的医学随访结果:

a;造血系统以中性粒细胞为主的白细胞降低和淋巴细胞绝对值减少。单核、嗜酸、嗜碱粒细胞则表现增高。

b;外周血淋巴细胞染色体畸变率和微核率明显增高。

c;恶性肿瘤发病率增高，其中白血病的发病率增高较为明显。

d;子女遗传性疾病和先天性畸形的总发病率均有增高。从上述可见，小剂量慢性长期照射导致的机体损伤效应比小剂量一次照射的损伤效应更为明显。

2.微小剂量辐射的兴奋效应和适应性反应



- (1) **兴奋效应 (hormesis)** :刺激动物的生长发育、延长动物寿命、提高生育能力，还可以增强动物和人体的免疫功能，降低肿瘤发生率等。
- (2) **适应性反应 (adaptive response)** :经微小剂量（如50~75mGy）辐射预处理的细胞、脏器或整体动物，当它相继接受较大剂量辐射时，能够对损伤产生抗性，尤其在增强DNA的修复能力和减轻染色体损伤等方面表现更为明显。
- (3) **生物学意义**:进一步探讨上述效应的发生机理及其将对辐射防护的理论和实践具有重要的价值。



5.3.6、内照射生物效应

- 1.内照射生物效应的概念和来源
- 2.放射性核素的吸收、分布和排除
- 3.体内放射性核素减少的速度
- 4.内照射放射损伤
- 5.不同的放射性核素可引起相应靶器官的放射损伤
- 6.防止放射性核素内照射的损伤作用措施

1.内照射生物效应



(1) 概念:放射性物质若长期超量进入体内，即可引起慢性内照射放射损伤。

(2) 来源:

A:在生产和使用开放型放射性核素的过程中，缺乏有效的防护措施，使进入人体内的放射性核素超过一定的量,还可通过不同途径进入体内造成内照射。

B:在核爆炸后的落下灰沉降区停留过久，均可招致内照射放射损伤。

C:基础核医学和临床核医学主要是应用放射性制剂（或放射性药物）进行实验研究和对病人进行诊断和治疗。



2.放射性核素的吸收、分布和排除

(1) 吸收：放射性核素进入体内的主要途径是呼吸道、消化道和创口，某些放射性核素也可透过正常的皮肤、黏膜进入体内。还可经静脉、肌肉、皮下或空腔等注射途径进入体内。



(2) 分布:

不同的放射性核素由血液进入体内，根据其各自分布特点的不同，可分为选择性分布和均匀性分布两种。

a.选择性分布

b.均匀性分布

c.放射性核素在体内的分布不是固定不变的，而是变化着的动态过程。

d.放射性核素在体内的分布，除受该核素的化合物形式、溶解度、水解性等物理、化学因素影响外，还受机体状态的影响。



(3). 排出

体内的放射性核素，可经肺、肾、肠道、汗腺、唾液、乳腺等各种途径排出。

a.气体和挥发性的放射性核素主要由呼吸道排出，速度快、排出率高。

b.非气态和不挥发的放射性核素，主要经肠道和肾脏排出。

c.放射性核素由体内排出有快、慢两个时相。



3.体内放射性核素减少的速度

- (1) **有效半减期**：即体内放射性核素含量减少一半所需的时间。有效半减期=生物半排期×物理半衰期 / 生物半排期+物理半衰期
- (2) **生物半排期**：是指机体排出放射性核素进入量的一半时所需的时间。例如： ^{131}I 物理半衰期8.04天，生物半排期138天，故有效半减期为7.6天。



4.内照射放射损伤

(1) 慢性内照射放射损伤主要取决于放射性物质的电离密度
首要危害因素是 α 、 β 粒子。

(2) 慢性内照射放射性损伤具有持续性和选择性的特点。
核素进入体内成为持续性的照射源，对机体的作用是持续不断地进行，直到该放射性核素已经排完或衰变完为止。原发放射损伤与继发损伤同时存在，交错发展。且内照射持续时间长，远期损伤效应比外照射明显。

(3) 内照射急性放射病和慢性内照射放射病。

由于职业性、事故性或其他原因造成放射性核素过量摄入体内，即称内污染。于是体内有一定核素沉积。数量较少时机体并不出现放射损伤征象，如果一次或数日内摄入较大剂量，使短时间内全身有效累积剂量大于1.0Sv（希沃特）就可能发生内照射急性放射病，经治疗可逐渐恢复，并可延长成慢性内照射放射病；也可能造成进入部位或靶器官的放射损伤，如放射性皮炎等。



5.不同的放射性核素可引起相应靶器官的放射损伤

目前报道的放射性核素对人体的远期效应，主要是对部分医疗或职业性内污染量较多的人员的观察资料

(1) 如 ^{131}I 引起甲状腺功能低下，甲状腺结节形成，经较长时间可致甲状腺癌等。

(2) ^{226}Ra (镭) 及 ^{239}Pu (钚) 等亲骨性核素引起骨质疏松，病理性骨折，骨肉瘤等。

稀土元素和以胶体形式进入体内的放射性核素引起网状内皮系统损害。经较长时间(数年以上,甚至数十年)可能引起肿瘤,如 ^{226}Ra 致骨肉瘤等。

(3) 肝癌及白血病也可能是放射性核素内污染的远期效应。

美国对26例 ^{239}Pu 工作者进行的42年医学随访,发现1例骨肉瘤,该患者死亡时体内钚沉积量为 560Bq ,死亡前4年估算其骨表面剂量为 0.44Gy ,从开始受照射到发生骨肉瘤间隔43年。

(4) 铀的毒性主要是化学毒性,慢性铀中毒到晚期才可能出现辐射的损伤作用。



6.防止放射性核素内照射的损伤作用措施

- (1) 阻止、减少放射性核素在体内的吸收
- (2) 加速放射性核素自体内的排除
- (3) 对放射性核素内污染患者进行长期医学观察及随访