

放射線對生物體作用的過程及機制

何耀坤

台南市私立光華女中

放射線科學知識是近代科學技術的泉源，最近放射線的應用在日常生活中日益廣泛，我們接觸放射線的機會日益增多。另一方面在原子爐生產的人工放射性物質，現在不但在研究機關及大學實驗室使用，而且在工廠，農業上及醫療上用途增加。人類無法完全避免被放射線的照射，因為人類自古以來生活在充滿微弱放射的世界裏，所以放射線對人類及生物的影響，是今日核子時代一般人的必需知識。

放射線對生物的作用研究沿史尚新，其知識的大部分是近數十年間開發的，其基礎是物理學、物理化學、生物化學、放射線化學、細胞學、遺傳學、生理學及免疫學等。另一方面在癌治療、核能和平用途、放射性同位素的應用都需要這知識。放射線生物學在物理上有下列特點：①以粒子觀念處理生物現象，在這點和分子生物學及遺傳學有共同性。②介於物理學和生物學之間。③對生命的起源、演化、增殖及修復能力等生物基本現象有指向功能。

一、放射線對生物體作用的研究之發展

近年來人類和放射線間的微妙關係產生了若干變化，這是由於自十九世紀末開始的人工放射線源的開發研究之進展。1895年德國物理學家倫琴（Roentgen）發現X射線翌年，Bacquerel發現放射能（Radioactivity），1898年居里夫婦發現鐳，這一連串的發展是現代科技之序幕。這是大量人造放射線的成功，應用於結核等診斷及癌症的治療，克服了许多疑難疾病，在醫學界激起了新希望和興奮。但是另一方面，當時人們對放射線和人體作用缺乏認識，反覆了不少悲劇和失敗，產生許多犧牲者，其名單中也包括居里夫人（患白血病逝世）及著名核子科學家和放射線醫學家。1942年於第

二次大戰期間費米 (Fermi) 等創製原子爐，把握了核子能以來對放射線被害情形更增加深刻問題。因此放射線的實用方面，其裨益和危險性成尖銳對比，這是顧及人類的健康和安全之下的放射線利用方面的獨特問題。例如在放射線醫療時，對一個病人而言，病苦的解決和將來可能所受的放射線障害，何者較重要；這是以目前幸福為先，或以未來的安全為重的選擇。現在有許多人對放射線與人體的作用缺乏認識，有些人對放射線過分恐懼而拒絕放射線診療，結果使病狀惡化；相反地有人作沒有實效的照射醫療，這種浪費應減少。

最近各國的化石燃料 (石油和煤) 將近枯竭之時，核子能可能是將來的救星，所以今後人類接觸放射線的機會必增加。X 射線發現的翌年，有由於照射引起難治的皮膚燒傷的報告。當時許多人為 X 射線能透視人體的好奇，隨便照射。1898 年醫學界發表放射線可治療皮膚癌，相反地由 X 射線誘發的皮膚癌患者於 1922 年間達一百多人。1927 年美國遺傳學家 Muller 用果蠅實驗證明 X 射線會誘發突然變異，並警告用 X 射線避妊之危險性。

近年來由於原子能和平用途 (Atomic energy for peaceful use) 的進步，在各國發生過不少次原子爐事故，有不少被害者。從這些被害者的醫學檢查，漸漸明白了放射線對人體的障害情形。有關放射線對人體的作用研究資料，大多是根據曾經受過放射線治療的人，放射線科醫師及技術人員，及第二次大戰時 日本廣島和長崎核子彈被害者的調查。

放射線生物學的知識如此建立在過去的慘痛經驗，將資料累積發展來的，其研究以醫學為中心，主要的研究對象是放射線障害實情分析，治療及防護。放射線對生物的作用方面的基礎研究，初期在德國和法國為中心，後來自 1930 年後半由英國物理學家 D. E. Lea 等和醫學方面合作建立理論基礎，十分發揮了英國學派的實力。

第二次世界大戰以後美國推進原子能和平用途，原子能委員會在 Brookhaven, Oak Ridge, Argonne 等三所國立研究所建造大規模設備，致力於放射線對生物作用之研究。另在國立衛生研究所為癌的研究，致力於放射線的生物學研究。英國的 Harwell，法國的 Saclay，加拿大的 Chalk River 也建造大規模的核子研究設施，致力於放射線生物學研究。日本為了調查廣島和長崎的核子被害情形，美國特派 AECC (Atomic Energy Casualty Commission) 後，日本政府又設置放射線醫學綜合研究所 (在千葉市郊)，各大學內設放射線生物學，放射線基礎醫學及放射線遺傳學等講座，在廣島大學設置原爆放射能醫學研究所，在長崎大學設置原爆後遺障害醫療研究所

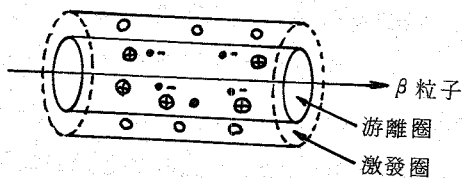
，對放射線生物學方面的研究相當活潑。

現在放射線對生物作用方面的研究，爲了社會需要以下列三個問題爲重點：①放射線對人體的障害機制的研究。②微劑量放射線和內部照射（如將放射性物質經口腔或注射輸入體內，在組織中受 α 線， β 線或 γ 線）引起的障害，這是決定安全量的科學基礎。③癌症和放射線的關係，包括誘發癌症及治療問題。

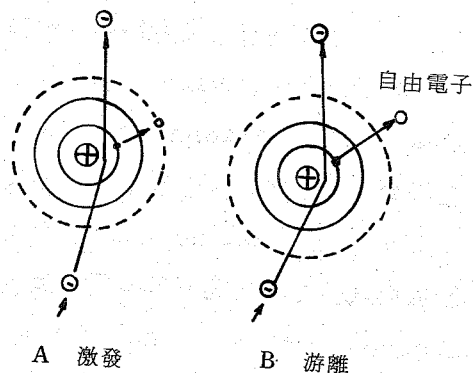
二、放射線對生物體作用的發生過程

放射線對分子、生物或物質，一律無區別而直接給予能量，使產生損傷。因此放射線和紫外線或藥劑作用不同，對作用的對象無差別。尤其生物體受放射線曝射時，其效應和影響之大出於意料之外。據物理上的定義，水或生物體組織（水分占大部分）吸收 1 雷得（組織吸收劑量國際單位 rad）放射線時，對單位體積只給 100 erg 能量而已。如果吸收 1000 rad 放射線劑量，在物理上其能量微小，若將其能量換算爲熱量時 1000 rad 的 X 射線只能提高生物體溫度 0.022°C 而已，難相信生物體只受到這麼少的能量就會有致死效應。事實上哺乳類動物只吸收 500 ~ 700 rad 的放射線就死亡半數，由此可知放射線對生物體的損傷作用，有獨特的機構（Mechanism）。

放射線對生物的作用之第一階段是原子的活動，是屬於物理的過程。高能荷電粒子通過物質時，其粒子流的到達距離稱爲射程（range），其射跡（track）沿線的分會引起電磁的攪亂，對軌道電子給予能量，將電子擊出原子外面，此現象稱爲游離（Atomic ionization）（圖一）。氣體在普通狀態不存在離子，若將氣體離子化需要用放射線。



圖一



圖二

如果電子吸收較大的能量時，從軌道會被擊出電子到靜電引力圈外，成為自由電子（圖二），電子變成空位所遺留的原子就帶正電成為正離子。被擊出的電子起初具有相當的能量，能使他原子再引起游離，特稱為 δ 線（Delta pair），這是游離放射線引起生物作用的開端。X射線每1尺（註1）對1克的生物體組織，會生成 2×10^{12} 個離子對。游離能（Ionizing potential energy）比熱能的量子單位高，比一般化學結合能量大，所以具有猛烈的化學反應力，會在生物體細胞內引起分子構造變化，使生物體發生傷害。放射線進入物質後，大部分的能量用於形成正和負的離子對，而在射跡邊緣區域的電子雖然沒有被擊出軌道外，但吸收能量而轉為高能位，這現象稱為激發（Excitation）（圖二之A）。X射線和 γ 射線能使所作用的物質游離電子，所以其生物作用可視為電子線的作用。

電離放射線作用於物質時，無論放射線的種類如何，都能生成離子，自由電子和激發分子總稱為第一次生成物，是放射線生物作用的最初階段。第二階段是放射線化學過程，物質代謝旺盛的生物體內平均含有75%的水，放射線作用於水時，水分子會生成 H_2O^+ ，電子和激發水分子（ H_2O^* ）等活性水分子。活性水分子的本體是離子，是 $\cdot OH$ 和 $\cdot H$ 等自由基（free radical），是極富有反應性的激烈原子團，能迅速打擊細胞內的各種酵素分子，使其失去活性，因此細胞內物質代謝會發生障害。重者細胞死亡，輕者可能引起細胞的突然變異，後者是經長期後引起的晚發性放射線效應。

三、放射線對生物體作用的機制

放射線直接被生物體分子吸收時稱為直接作用，如果經由其他分子吸收能量後引起反應而發生傷害時稱為間接作用。

(1) 直接作用

放射線引起的生物作用效應有三型（圖三），A為S字型曲線，B也可謂S字型曲線（如將果蠅卵照射放射線後的孵化率）。C是指數型曲線，如細菌的致死及病毒受照

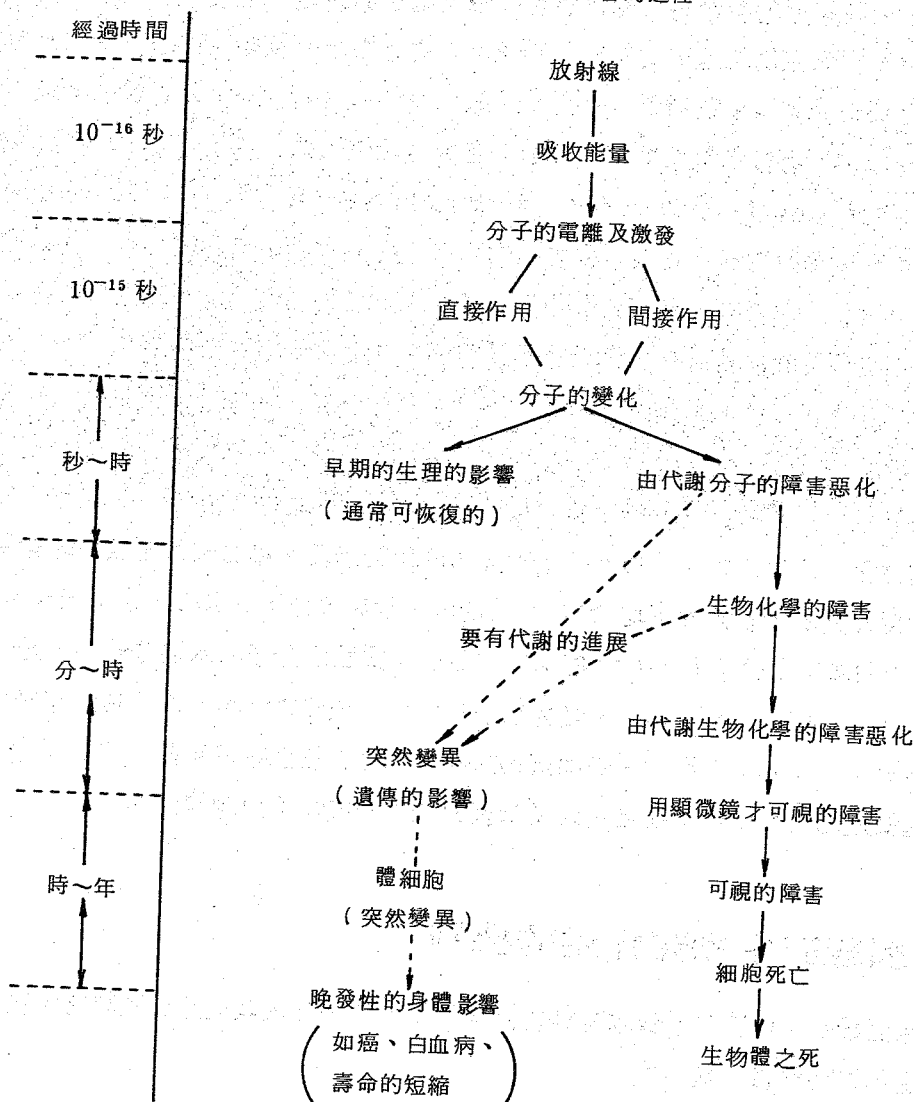
註1 R（曝射劑量單位）

R為國際命琴單位，是照射（exposure）劑量單位，也是游離量之單位。

1 R = 照射劑量使空氣1 cc離子化，其電量（放出粒子線）為1 esu之照射量。

$$= \frac{1 \text{ esu 之電量}}{0.001293 \text{ 公克之空氣（標準狀態 1 cc 之空氣）}}$$

表 由於放射線發生障害的過程



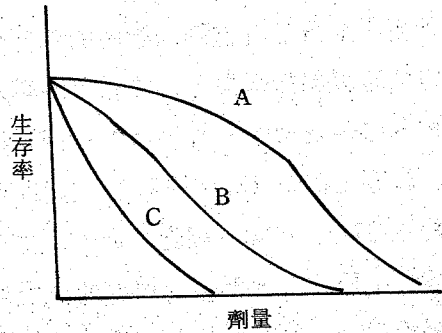
射後引起不活性 (Inactivation)，隨照射線量之增加，以指數而減少。

假設生物體的放射線感受性 (Radiosensitivity) 分布平均時，容易以 A 型和 B 型曲線說明，但是無法說明 C 型曲線。假設生物細胞組織對放射線感受性部分的分布不均時，這三型可以統一的理論說明。例如在組織培養的照射實驗，若增加劑量時，被殺死的細胞數目就以相等比率增加，其效應曲線會呈直線。如果更增加劑量，會將殘存的細胞以同等比率繼續殺死，結果其生存細胞數目以等比級數減少而呈指數函數曲線。

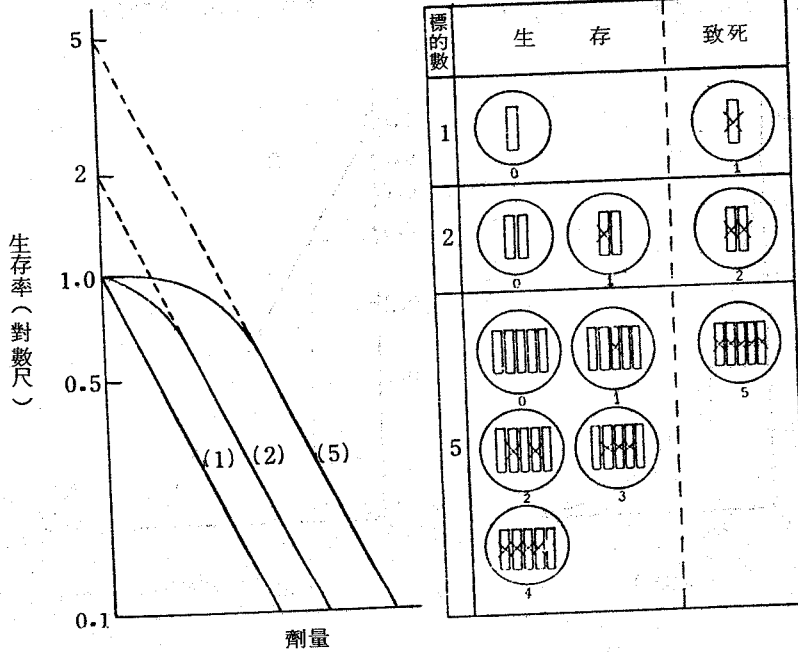
A. 標的學說 (target theory)

放射線的直接作用方面，於1921年 Dessauer 提出所謂「點熱說」(point heat theory)，說明放射能量對被照射組織非均等分布，而集中於特定部位。如蛋白質分子受高熱而凝固，引起細胞生理障害。1946年 Growther, Lea 和 Zirkle等認為物質吸收放射線能量，是一種統計上的量子化不連續現象，據此來說明放射線的生物作用，是所謂「標的學說」(target theory)

或稱「命中理論」(hit theory)。標的學說是假定生物體細胞內有營生活機能上不可缺的部分，稱為標的 (target)。標的在細胞內有一個或有多個，若接受放射線而產生了游離作用時稱為命中，細胞就死亡。如果在標的內產生了一個地方游離而細胞死亡，稱為一個標的的細胞，如病毒 (virus) 被放射線照射而失去活性，或引起基因突變。如果在細胞內產生多處產生游離後，細胞才死亡時稱為多標的。



圖三 放射線的生物效應曲線的三種類型。

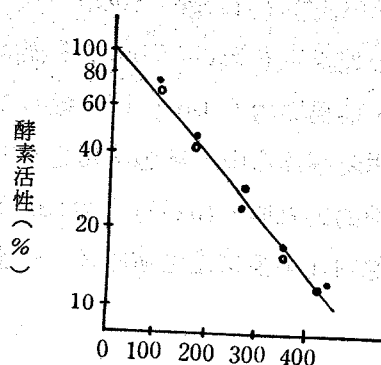


圖四 標的學說的生存曲線之說明

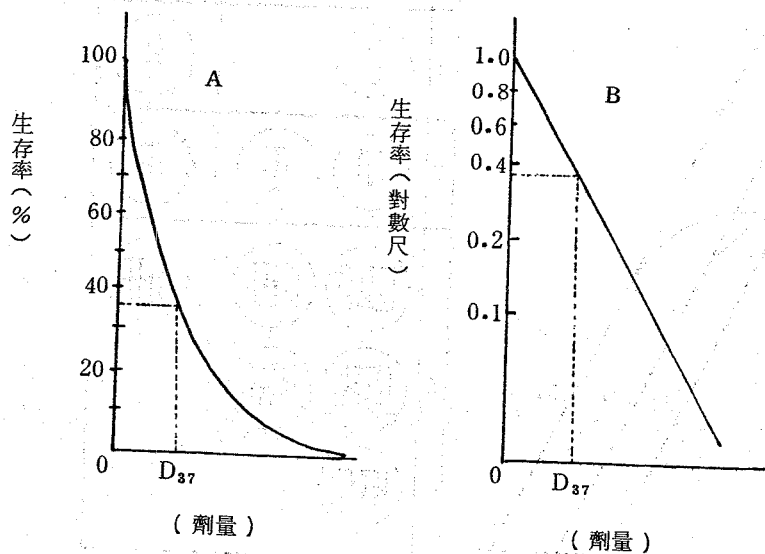
圖四的(1)曲線是屬於一個標的的細胞，(2)曲線是屬於兩個標的的細胞，要兩個都被命中，細胞才死亡。所以照射劑量少時兩個標的都受命中的或然率就少，其生存率減少不大。若更增加劑量時有兩個標的都受命中機會就增加，其生存率會急速減少。圖中生存曲線的直線部分延長，和縱軸交點稱為外插值。曲線中呈直線部分表示該細胞內的大部分標的已經受命中，若再命中一個，細胞就死亡。若用可殺死全部細胞的平均劑量照射時，實際上尚有37%細胞有生還機會，稱平均致死劑量，因為當中也有細胞未被命中，約占37%。雖有細胞被命中了三個以上，均死亡一次而已。

根據命中理論，放射線對細胞的作用是由於細胞內的放射線感受性域（所謂標的部位）之命中，對其他部分的命中是無效的，所謂命中是指標的內的游離。

放射線的生物效應和照射劑量之關係，有指數函數型曲線或S字型曲線，如酵素受照射後失去活性（圖五）；病毒和細菌的死亡率也隨照射劑量而增加，其生存率如圖六，是指數函數型曲線。於圖六的縱軸為生存率（ N/N_0 ），用對數尺表示，橫軸的劑量（ D ）用普通尺表示時，劑量和生存率之關係呈一定傾斜的直線（如圖六之B）。這種圖



圖五 劑量 (krad)



圖六 照射劑量與生存率之關係

表稱為半對數坐標，能表示劑量和生物效應關係更清楚。

那麼其生存率可表示如下式：

$$\frac{N}{N_0} = e^{-KD} = e^{-D/D_0}$$

$$\text{或} \quad \log \frac{N}{N_0} = -KD = -\frac{D}{D_0}$$

上式中 N_0 是開始照射時的生物數目， N 是照射 D 劑量後生存的生物數目， K 是比例常數，是表示放射線感受性的常數。 K 的逆數 $1/K$ 以 D_0 表示，在酵素照射實驗時稱為不活性化劑量。上式中 $D = D_0$ 時， $N/N_0 = e^{-1} \approx 0.37$ ，所以 D_0 稱為平均致死劑量，或稱 37 % 生存率劑量，特寫為 D_{37} 。

設細胞中只有一個標的，其大為 V ，對單位體積的命中數為 I ，那麼標的中的平均命中數目等於 VI 。假設命中互相獨立發生，那麼在標的發生 x 個命中的或然率 $P(x)$ 會隨 Poisson 分布，即為：

$$P(x) = e^{-VI} \frac{(VI)^x}{x!} \quad (x = 0, 1, 2, \dots)$$

設命中一個時細胞必死亡，這時細胞生存率 N/N_0 是不受命中的或然率 $P(0)$ 而定，而如下式。

$$\frac{N}{N_0} = P(0) = e^{-VI} \frac{1}{1} = e^{-VI}$$

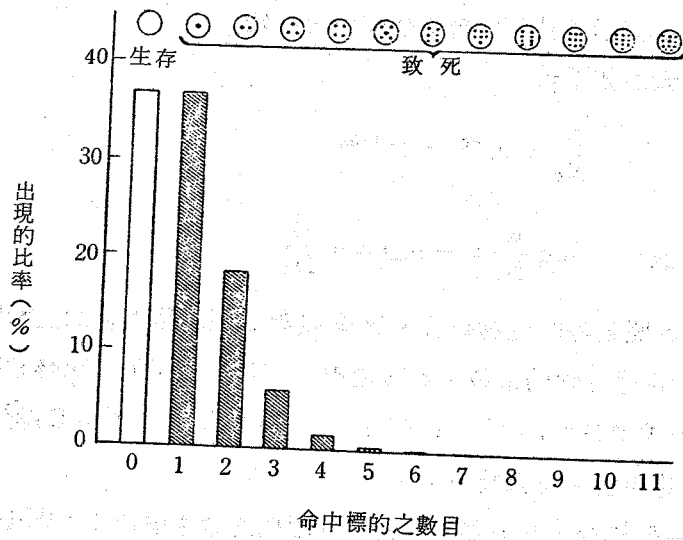
因為 I 和劑量 D 成正比，

$$\therefore \frac{N}{N_0} = e^{-KD} = e^{-D/D_0}$$

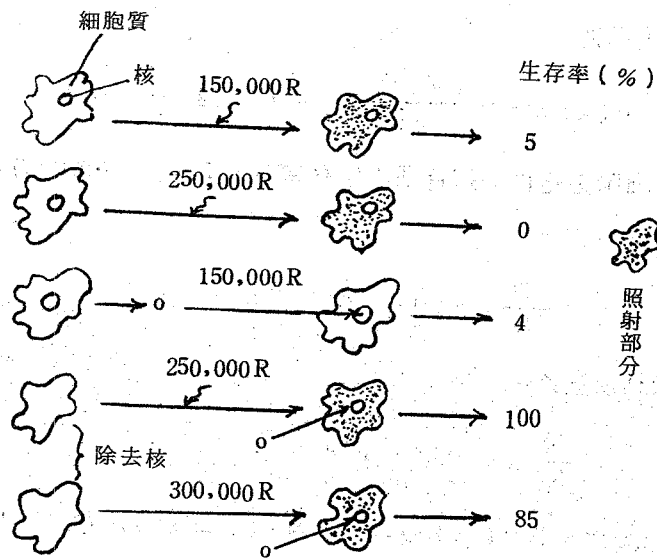
用曲線表示如圖六，若 $VI = KD = 1$ ， $N/N_0 = e^{-1} \approx 0.37$ ，所以以生存率為 37 % 時，在標的中平均命中一個而致死。以 37 % 生存率劑量，在標的中平均發生一個命中，為何還有 37 % 生存呢？因為命中標的是偶然現象（或然率事象），如圖七也有細胞命中 2 個，3 個，4 個，也有無命中的，平均 37 %。

B. 生物學上的標的 (biological target)

所謂「標的」是指生物受放射線時，感受性特別銳敏部分，Ord 和 Danielli 用變形蟲實驗證明，細胞核是相當於該部分。如圖八，將變形蟲照射 150,000 R 後尚有 5 % 生存，若照射 250,000 R 就全部死亡。照射 150,000 R 後的變形蟲，將細胞核摘出移



圖七 受平均致死劑量時的生存率



圖八 變形蟲細胞核移植實驗

植於未照射的變形蟲內，其生存率為4%。若將照射250,000 R變形蟲細胞質內，移植未照射細胞核時全部都可生存。若照射300,000 R的細胞質內移植健全的細胞核時，其生存率會減為85%。這些事實證明，未照射的細胞核防護了受照射的細胞質，曝射放射線的細胞質對未照射的細胞核沒有傷害。總而言之，細胞核比細胞質容易受放射線之傷害。

從劑量效應曲線也可計算標的的大小，例如酵素是由一個分子所構成，所以酵素分

子內有一處命中時必會引起不活性，其標的大小可從下式求算。

$$1 \text{ rad} = 100 \text{ erg/g} = 6.24 \times 10^{13} \text{ eV/g}$$

設一個命中所需消費能量為 60 eV，

$$\text{那麼 } 1 \text{ rad} = \frac{6.24 \times 10^{13}}{60} = 1.04 \times 10^{12} \text{ 命中/g}$$

所以其標的質量如下：

$$M = \frac{1}{D_0} \cdot \frac{1}{1.04 \times 10^{12}} = 0.96 \times 10^{-12} / D_0$$

M 為 g 單位， D_0 以 rad 單位表示，標的之體積可以密度 ρ 除而求出。

$$\text{所以 } v = \frac{M}{\rho} = \frac{0.96 \times 10^{-12}}{\rho \cdot D_0} \text{ [cm}^3 \text{]}$$

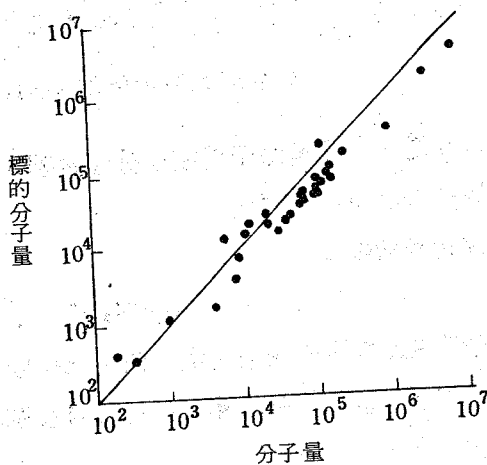
Avogadro 數是在 1 Mole 中所含的粒子數，是 6.022×10^{23} ，所以將之所乘，可求出標的的分子量，

$$\text{即是 } MW_r = 5.8 \times 10^{11} / D_0$$

用此式可計算各種酵素的標的分子量，從其 D_0 可算出。用這方法算出的酵素的分子量，和用別方法算出的分子量值很接近（如圖九），圖中表示分子的放射線感受性隨其分子的大小而增加的事實，證明標的理論的正確性。

(2) 間接作用

一般乾燥純粹物質的放射線作用是屬於直接作用，前述直接作用裏無複雜化學反應和生理反應。在直接作用中，反應分子數和濃度成正比，但在間接作用裏反應的分子數和濃度無關。生物體內含有 75% 水，於 1901 年居里夫人發現在鐳鹽溶液會產生氧氣和氫氣。1942 年 Dale 對酵素稀釋液照射 X 射線後，發現酵素失活性，而認為非直接作用，是水分子變活性水分子並打擊酵素分子。1944 年 Weiss 實驗證明，活性水分子的本體是自由基 $\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{H}$ ，這具有

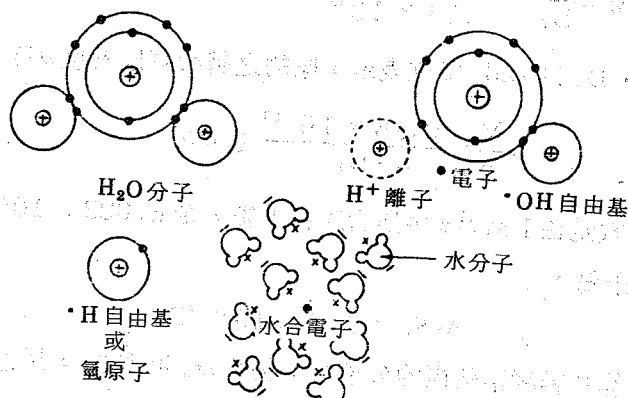
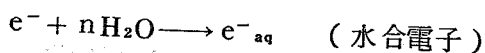
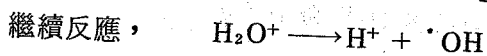
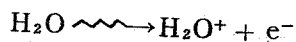


圖九 比較各種酵素的分子量和用放射線感受性算出的標的分子量

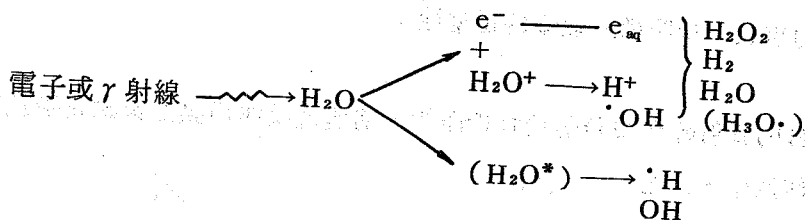
強烈反應性。水分子的放射分解可分下列三階段。

① 物理的階段

水分子游離時，發生如下反應。



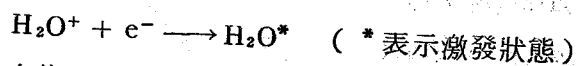
圖十 水的放射分解



(水的放射分解的初期過程)

e_{aq}^- 稱水和電子，這是電子受極性分子包圍，呈暫時的安定狀態。 e_{aq}^- 具有和 $\cdot\text{H}$ 有同樣的化學性質而引起反應。

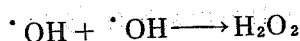
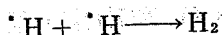
② 物理化學的階段



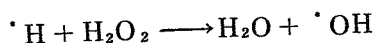
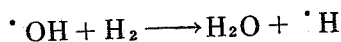
活性水分子 H_2O^* 在能量上安定，但是化學性不安定。若水分子附着電子時， $\text{H}_2\text{O} + \text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}^-$ 自由基對細胞的障害程度，自由基數目、種類、濃度和存留時間而定。

③ 化學的階段

自由基密集時會擴散，而和周圍物質起反應。



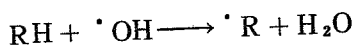
剩餘的 $\cdot\text{H}$ 和 $\cdot\text{OH}$ 擴散再反應：



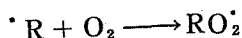
水分子的放射分解生成共有 $\cdot\text{H}$, $\cdot\text{OH}$, e^-_{aq} , H_2 , H_2O_2 。由於放射線照射，吸收 100 eV 的能量所產生的分子數（或受障害的分子數）稱 G 值。

由水的放射分解反應生成 $\cdot\text{H}$, $\cdot\text{OH}$ 基 (radical)，水合電子 e^-_{aq} 等，會迅速和生物體內的有機化合物，如胺基酸、有機酸、Pyrimidine 鹽基，核苷酸等反應。水合電子 e^-_{aq} 對各種化合物有高的反應性，但其放射線生物作用未盡明瞭。可能是附着於蛋白質或核酸分子，使形成負離子，攪亂分子內的電荷分布，對其高次構造給予變化使喪失其生物活性。

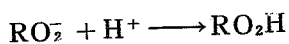
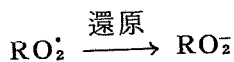
$\cdot\text{OH}$ 基能和有機化合物反應，拔除其中的氫而成為 H_2O ，產生有機化合物基。



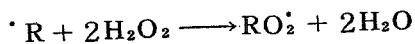
有機 radical $\cdot\text{R}$ 在 O_2 存在下能再起反應，生成有機過氧化 radical $\text{RO}_2\cdot$ 。



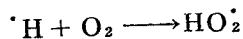
$\text{R}\cdot$ 由於還原劑而被還原為 RH ，或 $\text{R}\cdot$ 互相結合成 $\text{R}-\text{R}$ 。但是成為 $\text{RO}_2\cdot$ 後會再進反應，最後分解還原為 RO_2H 。



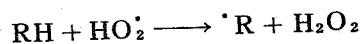
RO_2H 的分解傾向後， $\text{R}\cdot$ 在無 O_2 存在時也會和放射線分解生成物 H_2O_2 反應，作 $\text{RO}_2\cdot$



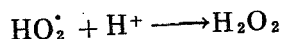
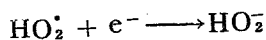
$\text{H}\cdot$ 基和 O_2 反應生成 $\text{HO}_2\cdot$ ，這比 $\cdot\text{H}$ 和 $\cdot\text{OH}$ 安定。



$\text{HO}_2\cdot$ 基和有機物起拔氫反應，生成 H_2O_2 ，又繼續氧化。



H_2O_2 在下列反應時也會產生。



如此 $\cdot\text{H}$ 和 $\cdot\text{OH}$ 自由基和 O_2 反應，生成有害的 H_2O_2 和 $\text{RO}_2\cdot$ ，但是 H_2O_2 在無 O_2 時也會生 $\text{RO}_2\cdot$ ，這是證明對 H_2O_2 生成率高的 α 線的生物作用時 O_2 效果較少。

(主要參考書)

1. Bacq Alexander : Fundamentals of Radiobiology(1961)
2. 基礎放射線生物學 本城市次郎、崔英哲著 (1972)
3. 放射線生物學 北富隆著
4. 放射線と生物 山口彦之著
5. 放射線生物研究 (放射線生物研究會：京都大學)
6. 放射線生物學 江上信雄