

低剂量氚水 β 射线对 人体外周血淋巴细胞染色体的影响

邓冰, 成琼, 杜阳, 杨勇

中国工程物理研究院核物理与化学研究所, 四川绵阳 621900

摘要: 通过染色体非稳定性畸变来研究低剂量氚水 β 射线的生物效应。将人体外周血与氚水混合培养 24 h 和 48 h, 共培养 72 h 后获细胞得到与氚水作用后染色体畸变的频率并与相同剂量下 ^{60}Co γ 射线的细胞效应对比。将实验结果进行回归方程拟合, 得到 HTO β 射线的最佳回归方程 $Y = (0.001 \pm 0.004) + (0.062 \pm 0.018)D + (0.053 \pm 0.010)D^2$ ($n=3, r^2 = 0.995, P < 0.01$); 通过比较 HTO 与 γ 射线的最佳回归方程可知, 方程系数的主要区别在 b 值, 提示在低剂量的情况下 β 射线诱发畸变的能力更强。将 ^{60}Co γ 射线作为参考可得 HTO β 射线的相对生物效能(RBE)最大值出现在 0.06 Gy, 为 2.17, RBE 值随着剂量的增大而减小。

关键词: 氚水; β 射线; 染色体畸变; RBE

中图分类号: X174 文献标志码: A 文章编号: 0253-9950(2014)S0-0058-06

doi: 10.7538/hhx.2014.36.S0.0058

Induction of Chromosome Aberrations in Human Lymphocytes by Irradiation With β Particles From Low-Doses Tritiated Water

DENG Bing, CHENG Qiong, DU Yang, YANG Yong

Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, China

Abstract: The yield of unstable chromosome aberration induced in human lymphocytes by β particles from low-doses HTO has been measured. HTO was mixed with heparinised blood in various amounts so that dose of 6.24×10^{-4} Gy to 1.23 Gy were delivered in 24 h and 48 h. After culturing for 72 h, the dicentric yield was measured as a function of dose to the blood and compared with data from ^{60}Co γ radiation. Using a linear-quadratic dose-effect relation to fit the experimental data, a significant linear contribution $Y = (0.001 \pm 0.004) + (0.062 \pm 0.018)D + (0.053 \pm 0.010)D^2$ ($n=3, r^2 = 0.995, P < 0.01$) was found. The main difference between the coefficients for β and γ radiation is in the b values, indicating that HTO β rays are more efficient, particularly at low doses. In accord with the theory of dual radiation, the RBE of HTO β particles relative to γ rays is 2.17 at 0.06 Gy and decreases with increasing dose.

Key words: tritiated water; β radiation; chromosome aberrations; RBE

收稿日期: 2014-08-21; 修订日期: 2014-11-18

基金项目: 中国工程物理研究院核物理与化学研究所创新基金项目(2013CX02); 中国工程物理研究院科学技术发展基金项目(2013B0301036); 中国工程物理研究院科学技术发展基金项目(2014B0301035)

作者简介: 邓冰(1985—), 女, 四川绵阳人, 硕士, 助理研究员, 主要从事辐射生物学研究

氘是一种广泛存在于自然界的天然放射性核素,也是一种重要的聚变核素。由于核工业的快速发展,产生大量的氘并释放到环境中。此外,氘在工业、生物学、医学^[1]、环境科学^[2]等领域中均有重要的研究价值和广泛的用途。由于氘与氢的化学性质在很多方面都很相似,而且在很多情况下,氘可以跟氢通过同位素交换反应而进入相应的物质分子当中,所以氘在地球上的各种生物圈之中无处不在。体内氘的生物半排期虽不长(约 8~10 d),但其中的生物氘很难排出,其半排期可达 300~600 d^[3]。氘的 β 粒子平均能量为 5.72 keV,最大能量为 18.6 keV,在空气中平均射程为 0.036 cm,射程很短,不会对人造成外照射危害,但在摄入体内后会造内照射危害。依据 ICRP30 号出版物,对于空气中相同的浓度,HTO 相对 HT 的放射学危害是 25 000 : 1。氘极易经呼吸、饮水、饮食及皮肤途径进入人体并与细胞中的 DNA 和 RNA 结合,直接产生辐照作用,并可诱发染色体畸变。氘与氢不同,它本身还具有一定的化学毒性。氘中毒可造成中枢神经和造血系统的改变,甚至可诱发恶性肿瘤^[4]。对于氘的生物效应研究表明,氘化水对机体构成的辐射危害有急性放射损伤效应、细胞损伤效应、生殖细胞的影响、致染色体畸变及对后代的生长发育影响等非随机性效应。此外,致癌效应、致遗传效应等随机性效应也同样不容忽视。据对氘致癌效应、致遗传效应及杀死生殖细胞的效应等研究证明,氘 β 粒子的辐射权重变化范围在 1.7~2.4^[5],所以氘是一个与公众健康密切相关的核素。

DNA 对电离辐射非常敏感,氘水中的氘易于与 DNA 结合,从而导致生物体分子遗传毒性。分析外周血淋巴细胞染色体异常(染色体畸变分析,简称 CA)在电离辐射领域已得到广泛应用,可作为“生物剂量计”估算事故情况下受照人员的辐射剂量,同时也是评价辐射远后效应的重要指标,在辐射致癌和遗传效应与染色体损伤关系方面取得很大进展^[6]。本工作拟通过低活度氘水 β 射线和 ^{60}Co γ 射线照射 G0 期人体淋巴细胞研究其诱发染色体畸变的剂量效应关系,讨论氘 β 射线对于 ^{60}Co γ 射线对人体的相对生物效应。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

实验所用氘水活度浓度为 4.65×10^{11} Bq/L、

^{60}Co γ 射线源,中国工程物理研究院核物理与化学研究所提供。其它常用试剂均为化学纯, Sigma 公司。正置显微镜,美国 Zeiss 公司。

1.2 标本培养和处理

采集 3 名健康人静脉血 10 mL(2 男 1 女,无吸烟史,25~28 岁),用肝素(500 kU/L)抗凝,在采血后 24 h 内培养。每瓶接种 0.4 mL 全血,严格无菌操作。每瓶培养液内含有 Roswell Park Memorial Institute(RPMI)1640 培养液 4 mL、小牛血清 1 mL、植物血凝素(PHA)25 mg、肝素(500 kU/L) 0.1 mL,加适量青霉素、链霉素、5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU),其最终质量浓度为 5 mg/L,用 3.5% (质量分数,下同) NaHCO_3 溶液调 pH 至 7.4。加血摇匀后置 (37.0 ± 0.5) °C 恒温箱内避光培养 72 h,淋巴细胞分别在培养的第 24、48 h 加入 HTO ($0.1 \sim 100 \mu\text{L}$),对照组加入相同体积的 0.9% 的 NaCl 溶液。终止培养前 3 h 加秋水仙素,其最终质量浓度为 0.12 mg/L。终止培养后用吸管吸去上层清液,加入 0.075 mol/L 的 KCl 中低渗,然后用新鲜配制的固定液(甲醇:冰醋酸体积比为 3:1)进行固定。制成玻璃片后自然风干用 5% (质量分数) Giemsa 染色后,每份标本选择细胞完整、图像清晰、分散度好的中期相,在油镜下计数 100~500 个中期细胞。

在 ^{60}Co γ 射线照射对照实验中,所用 ^{60}Co 源剂量率为 2.5×10^{-4} Gy/s,对用肝素抗凝的静脉血照射不同时间(与氘水照射样品剂量一致),得到不同剂量照射样品后进行标本培养和处理,方法与氘水组一致。

1.3 β 射线照射淋巴细胞所产生的平均吸收剂量的计算

淋巴细胞在含有氘的悬液中照射 t s,其平均吸收剂量由下式估算:

$$D_{\beta}(t) = KEC_0\eta t \quad (1)$$

式中: $D_{\beta}(t)$, t 时接受的 β 剂量, Gy; K 是转换系数 1.6×10^{-13} kg · Gy · MeV⁻¹; E , β 射线的平均能量,为 5.7 keV; C_0 , 培养基中的氘水比活度, Bq/kg; t , 暴露的时间, s; η , 氘在淋巴细胞中的浓度和正常浓度的比值,其值为 0.92(淋巴细胞中氘浓度的修正系数)。

2 结果与讨论

2.1 β 射线照射 G0 期淋巴细胞诱发染色体畸变的剂量效应关系

首先分析各剂量点部分样片,根据初算的畸

变率,然后根据公式(2)计算 20% 允许误差所需分析细胞数目。

$$n = (1 - p) \times 96.04 / p \quad (2)$$

式中: p 为畸变细胞率,双着丝粒体(dicentrics, dic)+无着丝粒环(centric ring, r)/细胞; n 为应分析细胞数。

表 1 给出几种染色体型畸变的非稳定性畸变,包括:无着丝粒断片、无着丝粒环、双着丝粒体等。其中双着丝粒体的计数包括了产生 3、4、5 个着丝粒的染色体,而无着丝粒的断片由于其不稳定性,一般不作为染色体辐射损伤的指示物,因此,在本文不做分析。

表 2 给出了氚水 β 射线照射离体人血诱发的无着丝粒、双着丝粒和环畸变。当氚水剂量率一

定的情况下,各剂量点的 dic+r/细胞随吸收剂量增加而增加。将表 2 中着丝粒的个数在细胞中的分布进行分析,可通过泊松分布 u 检验来判断低活度氚水和 γ 射线均匀照射是否符合泊松分布。当均匀照射时, $|u| < 1.96$, 方差与均值之比接近 1.00, dic 在细胞间的分布符合泊松分布;本实验中低活度氚水和 γ 射线在不同照射剂量下计算泊松分布 u 检验的结果可知,本实验质子均匀照射诱发的 dic 在细胞间的分布符合泊松分布。

根据表 1、表 2 的统计结果拟合回归方程,计算方程拟合度(r^2),检验回归系数显著性。HTO 的 β 射线诱发人外周血淋巴细胞染色体畸变的拟合结果列于表 3。由表 3 可知:3 号方程自发率 c 项为负值,不符合实际情况;4 号方程 c 项高于自

表 1 氚水诱发人体外周血淋巴细胞染色体畸变的几种非稳定畸变体型的统计结果

Table 1 Unstable chromosome aberration yields and percentage of lymphocytes with chromosome damage induced by HTO β particles

吸收剂量 (Average dose)/Gy	分析细胞总数 (Total cells scored)	细胞损伤总数 (Total cells damaged)	无着丝粒环 (Centric rings)	双着丝粒体 (Dicentrics)	无着丝粒断片 (Acentrics)	dic+r/细胞 (Cell)
0	4 380	0	-	0	-	0.000 0
0.006	4 421	2	-	2	2	0.000 5
0.01	3 070	9	-	3	11	0.001 0
0.06	1 476	23	-	6	28	0.004 1
0.12	1 203	98	2	10	68	0.009 9
0.6	1 426	257	12	87	125	0.069 6
1.3	1 199	417	19	175	116	0.161 8
1.8	979	508	20	268	179	0.294 2

表 2 氚水诱发人体外周血淋巴细胞产生双着丝粒染色体在细胞内的分布

Table 2 Observed distribution and yields for dicentrics production when lymphocytes are irradiated with HTO β particles

吸收剂量 (Average dose)/Gy	分析细胞总数 (Total cells scored)	$n_{\text{tot}}(\text{dic})$	双着丝粒染色体的分布 (Distribution of dicentrics)				dic/细胞 (Mean dicentrics per cell)	总体均数 (General equilibrium)	总体标准差 (Coefficient of variance)
			0	1	2	3			
0	4 380	0	4 380	-	-	-	0.00	-	-
0.006	4 421	2	4 419	2	-	-	0.000 5	-0.346	0.995 \pm 0.025
0.01	3 070	3	3 067	3	-	-	0.001	-1.120	0.977 \pm 0.041
0.06	1 476	6	1 470	6	-	-	0.004	0.386	1.013 \pm 0.042
0.12	1 203	10	1 193	10	-	-	0.008	0.827	1.032 \pm 0.063
0.6	1 426	87	1 339	84	3	-	0.061	1.164	1.043 \pm 0.024
1.3	1 199	175	1 024	164	10	1	0.146	1.758	1.072 \pm 0.091
1.8	979	268	711	244	20	4	0.274	1.532	1.069 \pm 0.073

表 3 HTO 诱发人体外周血淋巴细胞染色体畸变的拟合结果
Table 3 Regression equations test of dic+r induced by HTO β rays irradiation

No.	回归方程(Equations)	r^2	回归系数显著性 (Significance of the regression coefficient)
1	$Y=(0.001\pm 0.004)+(0.062\pm 0.018)D+(0.053\pm 0.010)D^2$	0.995	$P<0.01$
2	$Y=(0.120\pm 0.008)D^{(1.481\pm 0.131)}$	0.992	$P<0.01$
3	$Y=(-0.006\pm 0.008)+(0.152\pm 0.010)D$	0.972	$P<0.01$
4	$Y=(0.004\pm 0.005)+(0.115\pm 0.011)D^{(1.542\pm 0.166)}$	0.991	$P<0.01$

注(Notes): $n=3$

发生率(每细胞 dic+r 自发率为 0.05%) ; 1 号、2 号方程, 不仅 c 项为 0, r^2 又接近于 1, 但综合考虑方程拟合度以及运算的方便, 确定 HTO β 射线的最佳回归方程为 1 号方程 $Y=(0.001\pm 0.004)+(0.062\pm 0.018)D+(0.053\pm 0.010)D^2$ ($n=3, r^2=0.995, P<0.01$), Y 表示与剂量 D 相关的细胞染色体畸变率。

电离辐射可诱发染色体产生多种类型的畸变, 其中 dic+r 是目前最常用的生物剂量评估指标。dic+r 畸变分析的优势在于这种指标在未照射对照组的自然发生频率较低(0.5%/细胞~5%/细胞)^[7], 而照射能诱导较高的发生频率, 并且形态结构容易辨认。电离辐射诱发淋巴细胞染色体畸变的类型取决于受照射细胞所处的细胞周期。照射 G0 期细胞诱发染色体型畸变, 照射 S、G2 期细胞诱发染色单体型畸变。本实验中采用 β 射线照射 G0 期细胞后的第一次有丝分裂中期以 DNA 双链断裂形成的染色体型畸变为主, 并随着剂量的增加而增加。本实验 HTO 的剂量率为 0.024~1.230 mGy/min, 剂量范围是 0~1.8 Gy, 分别用四种不同的回归方程进行拟合, 最终实验结果符合线性平方模型 $Y=a+bD+cD^2$, 为 $Y=(0.001\pm 0.004)+(0.062\pm 0.018)D+(0.053\pm 0.010)D^2$ ($n=3, r^2=0.995, P<0.01$)。该模型的含义是一个双着丝粒体畸变需要二次断裂, 二次断裂分别位于两个染色体上, bD 项为这部分二次击中畸变由一个电离径迹通过, 使两个染色体各产生一个断裂, 随后重排形成一个双着丝粒体, 它与剂量成直线关系, 与剂量率无关; 而 cD^2 项表示两个电离径迹使两个染色体各产生一个断裂, 然后重排形成双着丝粒, 其值取决于剂量率。因此, 根据所得公式和 Bender 的染色体畸变形成机制的假说^[8]以及双重辐射作用理论^[9], 认为低活度 HTO 照射所致的效应发生率与剂量、剂量率都相关。

2.2 HTO β 射线诱发人体染色体畸变的相对生物效能(RBE)

不同种类射线的 RBE 值的大小由多种因素共同决定, 其中射线的剂量、剂量率、线性能量损失是物理方面的主要因素; 而对辐射的敏感程度以及受照后的再生补偿能力是生物方面的因素。通常情况下, 作为一种近似值, 也可以用传能线密度(LET)值之比来表示不同类型电离辐射的 RBE 值。这是因为, LET 值越大, 表示该辐射在受照组织中的能量越集中, 其诱发的生物效应也越高。但综合考虑到辐射与物质复杂的相互作用与极端复杂的生命过程交织在一起, 使得电离辐射的生物效应除了取决于照射的物理条件外, 还依赖于受照射的生物种系、观察的生物效应终点和剂量效应曲线的形状等, 因此研究 RBE 更有利于揭示能量沉积与生物效能之间的关系。

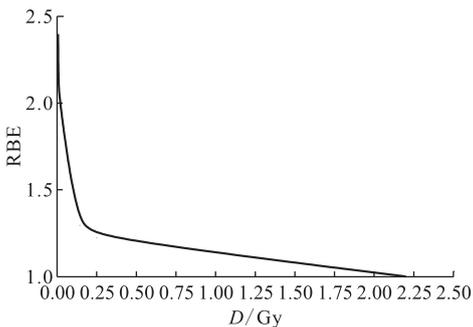
估算低剂量氘水作用下 β 射线的生物效能, 用 ^{60}Co γ 射线诱发产生相同染色体 dic+r 畸变频率的剂量作为基准。通常为避免电离辐射剂量率不同而产生生物效应的差异对 RBE 值的影响, 一般采用相同剂量率的两种射线。本实验中 HTO 的剂量率为 0.024~1.230 mGy/min, 剂量范围是 0~1.8 Gy; 作为基准的 ^{60}Co γ 射线的剂量率为 14.4 mGy/min, 剂量范围是 0~2.2 Gy, γ 射线照射离体人血诱发的无着丝粒、双着丝粒和环畸变的情况列入表 4。通过表 4 得到 γ 射线的最佳回归方程为 $Y=(0.001\pm 0.004)+(0.013\pm 0.012)D+(0.045\pm 0.006)D^2$ ($n=3, r^2=0.994, P<0.01$)。HTO 的 β 射线诱发双着丝点体和环的效应与其它低 LET 辐射一样, 适用于 $Y=a+bD+cD^2$ 的模式。对比 β 和 γ 射线最佳回归方程的系数可知, 两者的主要区别在于 b 项, 而 b 项的结果与剂量率无关, 与不同辐照类型射线的 LET 值相关。通过对比 β 和 γ 射线的系数比值 $\lambda(b/c)$

表 4 ^{60}Co γ 射线诱发人体外周血淋巴细胞染色体畸变的几种非稳定畸变体型的统计结果Table 4 Unstable chromosome aberration yields and percentage of lymphocytes with chromosome damage induced by ^{60}Co γ rays

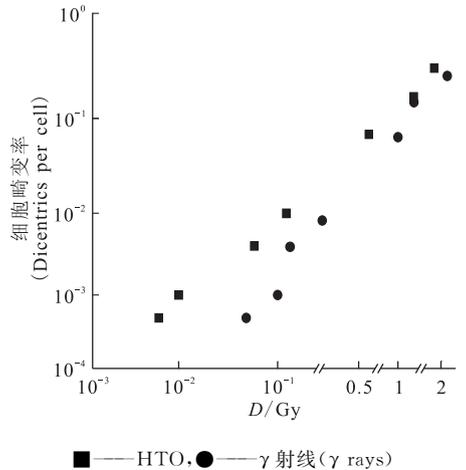
吸收剂量 (Average dose)/Gy	分析细胞总数 (Total cells scored)	细胞损伤总数 (Total dicentric observed)	无着丝粒环 (Centric rings)	双着丝粒体 (Dicentric)	无着丝粒断片 (Acentrics)	dic+r/ 细胞 (Cell)
0.05	3 892	7	-	2	5	0.000 5
0.1	2 098	43	-	2	41	0.001 0
0.13	1 246	59	-	5	54	0.004 0
0.25	1 346	104	1	10	93	0.008 2
1.0	1 133	177	15	59	103	0.065 3
1.7	1 008	242	13	131	98	0.142 9
2.2	855	234	21	193	200	0.250 3

可知,在低剂量范围内,HTO β 射线 bD 项对染色体畸变产额增加的影响比 ^{60}Co γ 射线大, β 射线的 RBE 值也较大;随着剂量的增加, cD^2 对染色体畸变产额增加的影响逐渐升高,而 bD 项的影响逐渐降低;当剂量增至一定程度时 bD 项可忽略不计。因此,可通过公式(3)得到低活度氡水的 RBE 值,氡水剂量与生物效能的关系示于图 1。由图 1 可知:在低剂量范围内,HTO 相对于 γ 射线所得的生物效能的最大值为 2.17,出现在 0.06 Gy;而随着 HTO 剂量增大,RBE 值缓慢下降,最终在 1~2 Gy 趋于稳定,其值为 1.29。

$$\text{RBE} = D_{\gamma}/D_{\beta} \quad (3)$$

图 1 HTO β 射线的 RBE 值与剂量的关系Fig. 1 Dose dependence of RBE for HTO β radiation

淋巴细胞受 HTO 和 γ 射线作用后平均每个细胞畸变率与剂量的关系示于图 2。由图 2 可知,与 γ 射线相比,在低剂量范围内,HTO β 射线对生物体的作用更加明显。

图 2 淋巴细胞受 HTO 和 γ 射线作用后平均每个细胞畸变率与剂量的关系Fig. 2 Yield of dicentric per cell plotted against dose for lymphocytes irradiated with HTO and γ rays

由于生物种类、生物终点和不同射线的物理特性不同,很难将各种结果统一为 HTO 的生物效应。通过 β 射线和 γ 射线之间 LET 的差别(分别为 $0.752 \times 10^{-9} \text{ J/m}$ 和 $0.038 2 \times 10^{-9} \text{ J/m}$),可以得到两种射线诱发淋巴细胞染色体畸变率的差异,因此用 γ 射线作为参照得到 HTO β 射线的生物效能。已知比较淋巴细胞照射相等剂量的 γ 射线时,高 LET 辐射剂量-效应关系的形状主要是线性,而低 LET 辐射呈曲线,所以高 LET 辐射的相对效应将随剂量的增加而降低^[10]。本实验 HTO 的 β 射线剂量-效应关系形状是曲线,RBE 随剂量的增加而减少,说明,低剂量 HTO 的 β 辐射具有高 LET 和低 LET 的双重特性。此外,在

氚的生物效应研究中,由于选择生物终点和剂量率不同,剂量效应曲线也不同,以初级卵母细胞存活率为生物终点,剂量曲线适合于最小二乘法,在低剂量的情况下 RBE 值达到 3 左右;以卵母细胞显性致死突变为生物终点的剂量效应曲线得到的 RBE 值为 2.8;已有文献^[11-13]用⁶⁰Co γ 射线作为参照,将人体外周血淋巴细胞畸变作为终点得到低剂量时 HTO β 射线的 RBE 实验值范围在 2.3~2.7,波动范围在 1~2。本实验的结果与文献相符。

结果表明,在低剂量受照下, β 射线诱发染色体畸变的能力比同剂量的 γ 射线强,使 HTO 可能具有一定的遗传危害性,因此需要重视 HTO 的辐射防护。此外,根据 Bender 的染色体畸变形成机制假说可知,染色体畸变是 DNA 分子双链断裂及断裂端之间错误重建的结果;DNA 分子单链断裂如未修复则在随后的分裂中期表现为染色单体裂隙,而裂隙不是真正的染色体断裂。实验中所观察统计的也是以有丝分裂中期 DNA 双链断裂所形成的染色体畸变,而忽略了 DNA 单链断裂所形成的染色单体裂隙。这主要是因为,虽然 HTO 的 β 射线所致的主要损伤是 DNA 单链断裂,但其大部分可以修复,而 DNA 双链断裂虽然较单链断裂的数量少但不易或不能修复^[14]。而 DNA 链断裂后如产生错误修复会导致人体不同水平的突变,包括基因突变、细胞染色体畸变、生物体某一中间代谢发生障碍等。综上所述,仅从淋巴细胞染色体畸变效应来研究 HTO 导致人体的遗传效应是不充分的,需要更加全面深入的研究 HTO 所致遗传效应的机理。

3 结 论

氚水与人体外周血淋巴细胞作用后,在 HTO 的剂量率为 0.024~1.230 mGy/min,剂量范围是 0~1.8 Gy 时,HTO β 射线的最佳回归方程为 $Y = (0.001 \pm 0.004) + (0.062 \pm 0.018)D + (0.053 \pm 0.010)D^2$ ($n=3, r^2=0.995, P<0.01$)。以⁶⁰Co γ 射线为参考,HTO β 射线诱发染色体畸变的 RBE 值在 1.29~2.17,随着剂量的增加而减小。提示在低剂量情况下,HTO β 射线在一个电离辐射径迹上使两个染色单体各产生一个损伤的效率更高。

参考文献:

- [1] Filer Crist N. Tritium labelled photoaffinity agents[J]. Radioanal Nucl Chem, 2009, 281(3): 521-530.
- [2] Dassi L. Use of chloride mass balance and tritium data for estimation of groundwater recharge and renewal rate in an unconfined aquifer from North Africa: case study from Tunisia[J]. Environ Earth, 2010, 60(3): 861-871.
- [3] IAEA. International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources IAEA safety: Series No. 115[M]. Vienna: IAEA, 1996.
- [4] 《辐射血液学手册》翻译小组. 辐射血液学手册[M]. 北京:原子能出版社,1975:148-150.
- [5] Galeriu D, Melintescu A, Takeda H. Risk from tritium exposure[J]. IRPA, Regional Congress for Central and Eastern Europe, 2007, 9: 24-28.
- [6] Rubanovich A V, Snigireva G P, Shevchenko V A, et al. Comparative evaluation of the tumorigenic effect of chronic exposure to tritium oxide and external γ -radiation[J]. Radiats Biol Radioekol, 2006, 46(4): 447-485.
- [7] 王继先,金瑾珍. 放射生物剂量学[M]. 北京:原子能出版社,1997:259-274.
- [8] Johnson H A, Myers D K, Jackson J S, et al. Relative biological effectiveness of tritium for induction of myeloid leukemia in CBA/H mice[J]. Radiat Res, 1995, 144: 82-89.
- [9] Dobson R L. Health effects of low level radiation: carcinogenesis, teratogenesis, and mutagenesis effects of low level radiation[J]. Semin Nucl Med, 1986, 16(2): 106-117.
- [10] 白玉书,陈德清. 人类辐射细胞遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:114-120.
- [11] Tanaka K, Sawada S, Kamada N. Relative biological effectiveness and dose rate effect of tritiated water on chromosomes in human lymphocytes and bone marrow cells[J]. Mutat Res, 1994, 323: 53-61.
- [12] Prosser J S, Lloyd D C, Edwards A A, et al. Biological dosimetry in radiological protection: recent developments[J]. J Soc Radiolog Prot, 1984, 4(1): 21-24.
- [13] Fedorenko B S. Radiobiological effects of corpuscular radiations: radiation safety of space flights[M]. Moscow Nauka, 2006: 25-38.
- [14] IAEA. Hot atom chemistry status report: Panel-proceedings Series[M]. Vienna: IAEA, 1975: 258.