载人深空探索中空间辐射风险评估所面临的问题和挑战

赵磊¹, 宓东^{2*}, 孙野青^{1*}

1. 大连海事大学环境科学与工程学院, 环境系统生物学研究所, 大连 116026;

2. 大连海事大学理学院, 大连 116026

*联系人, E-mail: mid@dlnu.edu.cn; yqsun@dlnu.edu.cn

2018-01-16 收稿, 2018-03-28 修回, 2018-04-02 接受, 2018-05-17 网络版发表

国家自然科学基金(31700742, 31770918)、中国科学技术协会“青年人才托举工程”(2017QNRC001)、中国科学院“空间科学(二期)”战略性先导科技专项(XDA15014500)和中央高校基本科研业务费专项(3132018172)资助

摘要 在载人深空探索任务的计划与实施中, 首先需要考虑的是确保航天员的安全和健康. 空间辐射是载人深空飞行中威胁航天员健康的主要风险因素之一. 本文对载人深空探索任务中空间辐射风险评估所面临的问题和挑战进行了系统地总结和分析, 提出了当前与空间辐射风险评估有关的6个方面的主要问题: 空间辐射品质因子的预测、低剂量/剂量率辐射风险的外推、剂量和剂量率降低效应因子的预测、个体辐射敏感性差异的甄别、微重力等空间因素对辐射风险的影响、以及太阳质子事件引起急性辐射损伤的评估等. 针对这些科学问题和挑战, 本文还进一步讨论了在未来相应的研究或实践中需要建立和发展的主要关键技术. 对载人深空探索中空间辐射风险评估所面临的科学问题和关键技术的梳理和分析可为有效降低空间辐射对航天员的健康风险提供相应的对策.

关键词 载人深空探索, 空间辐射, 健康风险, 风险评估, 问题与挑战

空间辐射是载人航天长期飞行中导致生物体损伤、威胁航天员健康的主要因素之一, 也是制约载人深空探索发展的重要因素之一, 因而一直受到美俄等载人航天大国的高度关注^[1]. 美国国家航空与航天局(National Aeronautics and Space Administration, NASA)已将空间辐射列为航天生物医学发展路线图的五大数据之一^[2], 并于2012年提出(2015年修订)战略性空间技术投资计划(strategic space technology investment plan), 将空间辐射缓解(space radiation mitigation, SRM)技术列为美国载人航天工程中8大核心技术之一^[3]. 随着我国空间站和载人深空探索任务(如载人登月和载人登火星任务等)的规划与实施, 确保航天员在整个任务期间的健康和安全作为航天医学领域的首要任务也提到了议事日程^[4], 而其中的空间辐射风险评估更是被视为必须要解决的重要问题^[5]. 本文在简单介绍

了载人深空探索任务中有关辐射环境, 空间辐射量及空间辐射的健康风险等背景知识后, 综述了目前空间辐射风险评估中存在的问题与挑战, 以及亟需解决的关键技术. 这些科学和技术问题是明确该领域后续研究方向和目标的基础.

1 载人深空探索任务中的空间辐射环境

载人航天器在飞离和返回地球时需要穿过称为范爱伦带(Van Allen belts)的地磁场捕获带^[6]. 深空飞行中, 载人航天器脱离了地磁场的保护, 其辐射环境根据飞行阶段主要可分为两部分^[7]: (1) 往返地球旅途中的空间辐射环境, 主要辐射源是银河宇宙射线(galactic cosmic rays, GCR)和太阳高能粒子(solar energetic particles, SEP); (2) 航天器所降落的星体表面的辐射环境, 除了GCR和SEP外, 还有星体吸收原初辐射后所释放的次级

引用格式: 赵磊, 宓东, 孙野青. 载人深空探索中空间辐射风险评估所面临的问题和挑战. 科学通报, 2018, 63

Zhao L, Mi D, Sun Y Q. Issues and challenges of space radiation risk assessment in manned deep space exploration missions (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63, doi: [10.1360/N972018-00071](https://doi.org/10.1360/N972018-00071)

辐射 (secondary radiation). 此外, 若目标星球存在磁层, 航天器降落星体过程中航天员也将受到该星体磁场俘获带辐射(trapped belt radiation, TBR)的影响.

GCR是来自太阳系之外的带电粒子流, 粒子的能量范围从几十eV到 10^{12} MeV, 主要由质子(~85%)、氦离子(~14%)和高能重离子(约1%)组成^[8]. 重离子在GCR中虽然通量较低, 但通常具有较高的能量和传能线密度(linear energy transfer, LET), 难以屏蔽. 重离子击中人体后能造成细胞、组织、器官的严重损伤, 对航天员健康造成的危害也非常大^[9]. 此外, GCR还具有各向同性的特点, 同时也受太阳活动周期以及星球磁场调制的影响^[8].

SEP是指太阳耀斑爆发或日冕物质抛射时释放出的大量高能带电粒子, 其能量可高达1 GeV/n^[6]. 由于质子占了总粒子数的90%以上, 因此也把这种太阳大量抛射高能粒子事件称为太阳质子事件(solar proton event, SPE). SPE的发生具有一定的随机性, 但其发生频率和强度与太阳黑子活动(sunspot activity)周期有关, 在太阳活动强的年份发生的可能性较大^[10]. 具有较大辐射通量($\geq 10^9$ protons/cm²)的SEP是一种重要的急性辐射危险源. 对于深空探索任务, 舱外SEP辐射剂量率的范围一般为0~500 mGy/y, 而舱内SEP辐射剂量率的范围一般为0~100 mGy/y^[6].

当航天员在星体表面活动时, 除了GCR和SEP(考虑到星体的遮挡效应, 这时可认为二者均只有 2π 立体角的辐射)外, 星体吸收宇宙辐射后所发生的次级辐射成为影响航天员健康的另一个不可忽视的辐射来源^[11]. 对于表面无大气的星体, 其星体表面辐射主要与星体的位置、大小、形貌和表面化学组分等有关; 对于表面有大气的星体, 其星体表面辐射主要与大气的特性, 如密度、温度, 以及高度和表面地貌等有关^[7].

2 载人深空探索任务中的空间辐射量

根据NASA在阿波罗(Apollo)任务中的实际空间辐射监测结果可知, 探月旅途中的空间辐射的有效剂量率为0.7~3 mSv/d^[12]. 由于月球缺乏相应的大气层和磁场屏蔽, 所有能量范围的GCR和SEP辐射都可进入到月球表面. 与地球表面的辐射相比, 月球表面的空间辐射量会有显著的提高^[13]. Wilson等人^[14]和Cloudsley等人^[15]采用HZETRN仿真程序预测了月球表面的GCR和SEP辐射环境以及不同材料屏蔽厚度(0~100 g/cm²)下造血器官(blood forming organs, BFO)的剂量当量率. 结

果发现, 当屏蔽材料厚度较小, 太阳活动最活跃和最平静的条件下BFO的剂量当量率分别为0.3和1 mSv/d. 据此可知, 在太阳活动的高峰和低谷年份, 月面BFO所受的年均剂量当量约为110和380 mSv. 而当屏蔽材料厚度较小时, 大型SPE的发生使得BFO的剂量当量率可达900 mSv.

NASA研发的“好奇号”火星探测器(Curiosity Rover)的防护措施与载人飞船的类似, 其所携带的火星科学实验室(Mars science laboratory, MSL)测量了2011年12月6日~2012年7月14日巡航到火星, 以及之后在火星表面活动时的深空高能粒子辐射环境^[16,17]. 根据测量到的辐射流量、GCR剂量率和平均辐射品质因子(quality factor, Q)等可计算空间辐射的剂量当量率. 结果显示, 好奇号往返火星旅途的剂量当量率为1.84 mSv/d, 而火星表面的剂量当量率为0.64 mSv/d. 若按照往返火星均为180天, 在火星表面停留500天计算, 载人登火过程中航天员接受的GCR有效剂量将达到982.4 mSv^[18]. 这个数值约为地面上的公众在同样天数中接受的有效剂量5.65 mSv(按年平均有效剂量2.4 mSv^[19]计算)的175倍左右.

Setlow等人^[20]的研究, 假设经历为期3年的深空飞行, 尽管采取一定的屏蔽措施, 航天员组织中每个细胞的细胞核仍会被平均约400个质子、0.6个碳离子和0.03个铁离子击中. 这意味着, 人体约60%的细胞会受到具有高损伤能力的碳离子的攻击, 3%的细胞会受到具有更高损伤能力的铁离子的攻击. 此外, Cucinotta等人^[21]根据数学模型预测, 航天员飞向火星的旅途中, 体内每个细胞在数天内将遭遇1次质子或者次级电子的攻击, 一个月内将遭遇1次氦粒子的攻击, 一年内可遭遇1次高能带电(high-energy charged, HZE)粒子的攻击. Saganti等人^[22]仿真模拟了在太阳活动最平静期的火星表面辐射环境, 并计算了皮肤接受的剂量当量. 结果显示, 在火星表面, 皮肤接受的总剂量当量与高度有关, 平均在200~300 mSv/a. 这些模拟计算的结果总体上与MSL的测量结果是一致的.

3 载人深空探索任务中空间辐射健康风险

空间辐射对航天员的健康风险在于, 空间辐射可以导致航天员组织或器官中遗传物质的损伤, 如DNA双链断裂(double strand break, DSB)、基因突变和染色体畸变等, 引起细胞失活和基因组的不稳定性, 从而破坏人体骨髓、皮肤、中枢神经系统、生殖系统等组织

器官或系统, 引发白内障甚至癌症、白血病等疾病^[23,24]。一般将航天员的组织或器官等因受空间辐射而导致损伤, 引起疾病发生的概率称为空间辐射健康风险(以下简称“空间辐射风险”)^[24]。根据NASA提出的“人类空间探索任务风险降低策略”(risk reduction strategy for human space exploration)以及“空间辐射综合研究计划”(space radiation integrated research plan), 将空间辐射风险主要分为4大类^[23], 分别为辐射致癌风险(risk of radiation carcinogenesis)、太阳粒子事件导致的急性辐射综合征风险(risk of acute radiation syndromes due to solar particle events)、中枢神经系统的急/慢性辐射风险(risk of acute or late central nervous system effects from radiation exposure)和退行性组织或其他健康效应的辐射风险(risk of degenerative tissue or other health effects from radiation exposure)。

空间辐射致癌风险主要由GCR引起, 一直是NASA最为关注的空间辐射风险之一^[25]。为此展开的研究中, 涉及空间辐射诱导癌症发生过程中的各种潜在生物标志物变化的研究较多^[26], 而对于空间辐射诱导癌症发生/致死等直接动物学实验研究则存在明显不足^[24,27]。SPE导致的急性辐射综合征风险主要是指航天员在接受致死性或潜在致死性的辐射剂量后引起的一系列急性效应^[28], 这是制约航天员舱外活动距离和时间长短的关键因素, 也对辐射防护提出了更高的要求^[29]。空间辐射引起的中枢神经系统急/慢性风险也是近期该领域中的一个重要的研究热点, 因为最近的研究表明, 低剂量的空间辐射暴露可能会引起阿尔茨海默病的发生^[30]以及海马区损伤^[31]等。退行性组织风险包括空间辐射对心脏、循环、内分泌、消化等组织或系统的危害^[25]。国际辐射防护委员会(International Commission on Radiological Protection, ICRP)在2012年的研究报告中提出, 循环系统疾病和白内障是两种具有重要意义的与辐射相关的退行性组织风险^[32], 亟需重点关注与研究。

按照照射剂量与健康效应的关系来分, 空间辐射暴露对人的健康效应可分为确定性效应和随机性效应: 前者通常存在一定的阈值, 其严重程度随辐射剂量的增加而增加; 后者通常认为满足线性无阈值(linear-no-threshold, LNT)假设, 其严重程度与辐射剂量大小无关, 发生概率随剂量增加而增加^[33,34]。为了有效地保障航天员的健康安全, 空间辐射防护既要防止确定性效应的发生也要降低随机性效应发生的概率。

确定性效应, 又称为“有害组织反应”, 一般发生在

特大SPE爆发或者长期进行舱外活动时。如果航天员所接受的空间辐射剂量超过一定的阈值, 一些特有的临床症状, 称为急性辐射综合征, 就会出现。急性辐射综合征的起始、历经时间和严重性主要取决于辐射剂量, 一般在接受辐射后数天、甚至更短的时间(4~24 h)内出现^[26]。主要症状包括头痛、眩晕、不适、嗅觉或者味觉异常、恶心、呕吐、腹泻、疲劳、血压降低、白细胞或血小板减少等^[26]。急性辐射综合征中有3个系统的症状最为明显, 即中枢神经系统、消化系统和造血系统。一般情况下, 当辐射剂量为1~10 Gy时, 会表现为明显的骨髓造血系统损伤; 当辐射剂量为10~50 Gy时, 会表现为明显的消化系统损伤; 当辐射剂量超过50 Gy时, 会表现为明显的中枢神经系统的损伤。另外, 可导致白内障、皮肤病、心脏病等疾病的辐射剂量限值也常被用于评估辐射引起的急性辐射综合征的风险。例如, NASA根据美国辐射防护与测量委员会(National Council for Radiation Protection and Measurements, NCRP)在132号出版物(NCRP-132)中规定的确定性效应剂量限值^[35], 提出了短期或职业生涯中不同器官或系统发生确定性效应时辐射剂量当量的推荐限值(单位为mGy-Eq)^[6,36]。

不足以引起确定性效应的辐射剂量却可引起随机性效应的发生。随机性效应一般在受到辐射数月或数年后才会显现, 主要表现为患癌症和遗传性疾病等的可能性(即“概率”)将会高于普通的人群。在估计空间辐射随机效应风险时, 最重要以及最受关注的是空间辐射诱导的癌症风险。该风险主要依赖于辐射剂量、剂量率、辐射品质、癌症潜伏期、以及航天员接受辐射暴露的年龄、性别和个体敏感性等因素^[37]。NASA等国际性组织建议, 受辐照人员在整个职业生涯中的辐射暴露诱导的癌症死亡风险(risk of exposure-induced death, REID)应小于3%^[36]。根据这个风险限值, NCRP在98号出版物(NCRP-98)^[35]和NCRP-132^[38]中分别提出了不同年龄和性别受辐照人员在10年职业生涯中发生随机性效应时辐射有效剂量的推荐限值(单位为mSv)。此外, 根据REID风险限值, NASA在最近的文献^[6,36]中给出了在长达1年的空间飞行任务中航天员所接受的有效剂量限值和因癌症死亡而导致的平均寿命损失预测值。

4 载人深空探索任务中空间辐射风险评估

载人深空探索任务中, 航天员长期在轨或舱外活

动使得空间辐射引起的健康风险明显增加,这可严重影响航天员的健康,甚至影响载人深空探索任务的实施.因而,事先就需要对空间辐射风险进行有效的评估.目前认为,空间辐射致癌风险是最重要的风险类型,因此评价长期载人深空探索任务中航天员的空间辐射风险主要是预测航天员的癌症发生率和死亡率.空间辐射致癌风险一般并不能直接通过实验测量而获得,而是需要结合辐射计量学和生物物理学并通过计算而确定^[23].以NASA为首的一些国际航天组织认为,空间辐射致癌风险的决定因素主要有:辐射类型(粒子谱)、辐射强度(能谱、LET谱,以及吸收剂量等)、飞行时期太阳活动情况、飞行任务总时间,以及受照对象的特点(航天员接受辐射暴露的年龄,航天员的性别、个体辐射敏感性和生活习惯等)等^[9,39].

国际上一般利用轨道参数和空间辐射场模型(包括GCR和SEP等宇宙线模型)计算舱外空间辐射环境;然后,根据飞船材料防护模型,计算舱内的粒子谱和LET谱,以及航天员不同组织或器官所接受空间辐射的吸收剂量 $D_T(\text{Gy})$ 及其相应的LET谱等;在此基础上,根据LET依赖的辐射品质因子 Q ,可计算相应的剂量当量 $H_T(L)(\text{Sv})$;继而,根据器官的组织权重因子 w_T ,计算航天员的有效剂量 $E(\text{Sv})$;最后,根据日本原子弹大爆炸幸存者的流行病学调查数据和普通人群各种癌症发生率或致死率的背景数据,使用风险传递模型(risk transfer model)计算辐射致癌的发生率或致死率.

辐射风险的不确定性指的是癌症风险预测值95%置信区间的上限与中位值的比值^[36].使用上述方法评价长期载人深空探索任务中空间辐射引起航天员的癌症发生率和死亡率的评估结果存在很大的不确定性,且该不确定性明显大于地面辐射暴露(如胸透和计算机断层扫描等)引起癌症风险的不确定性^[1,18],如图1所示.对于载人深空探索任务,目前空间辐射致癌风险评估的不确定性高达400%~600%^[1].Marco Durante^[18]的研究表明,利用目前空间辐射的监测数据,如剂量和LET谱等预测航天员的早期癌症致死风险,其不确定性甚至可达400%~1500%.过高的辐射风险不确定性已成为制约载人深空探索任务进一步发展的重要原因之一.

总的来说,载人深空探索任务中航天员的空间辐射风险评估中的不确定性主要与以下6个方面的因素有关^[1]:(1)辐射品质因子的预测;(2)低剂量辐射风险模型的建立;(3)剂量和剂量率降低效应因子的预测;

图1 (网络版彩色)地面和空间辐射风险评估的不确定性. 其中, Chest X-ray表示胸透, computed tomography(CT)表示计算机断层扫描,两者均为常见的地面辐射暴露.图中显示不同地面和空间任务条件下,40岁(空间任务中航天员的典型年龄)成年人患癌症风险的预测值和95%置信区间的范围.空间任务包括国际空间站任务、登月任务和火星任务等.图片来自于文献[1]

Figure 1 (Color online) Uncertainties in space and terrestrial radiation exposures. Both of chest X-ray and computed tomography (CT) are the typically terrestrial radiation exposures. The figure shows the current estimates of cancer risks and 95% confidence bands for adults of age 40, the typical age of astronauts on space missions for several terrestrial exposures and space missions on the international space station (ISS), the lunar and Mars colony. Figure modified from ref. [1]

(4) 个体辐射敏感性差异的甄别; (5) 微重力等空间因素对辐射风险的影响; (6) SPE引起的急性辐射损伤的评估.而引起这些问题存在不确定性的主要原因分别是:缺乏重离子辐射生物学效应数据、经典的低剂量辐射风险外推模型存在较大的争议、缺乏高LET辐射或空间辐射流行病学数据、没有考虑个体敏感性差异对辐射风险的影响、没有考虑微重力等其他空间因素对辐射风险的影响、缺乏准确的SPE预测模型以及急性辐射损伤评估技术等.下面将就这些因素展开讨论.

4.1 空间辐射品质因子的预测

空间辐射品质因子被认为是一种定标变量,可将不同LET辐射的剂量转化为引起相同生物学效应的低LET辐射(如X射线或 γ -射线等)的剂量^[40],即所谓的剂量当量.由于重离子辐射生物学效应数据(尤其是重离子诱导动物肿瘤发生或致死率数据)的缺乏,估计的辐射品质因子具有很大的不确定性,其不确定性约为300%^[40,41].

事实上,辐射品质因子的计算方法一直在不断地修订中. ICRP在1990年定义的辐射品质因子 Q 主要由

LET决定^[42]

$$Q(L) = \begin{cases} 1, & L < 10 \text{ keV}/\mu\text{m}, \\ 0.32L - 2.2, & 10 \leq L \leq 100 \text{ keV}/\mu\text{m}, \\ 300/\sqrt{L}, & L > 100 \text{ keV}/\mu\text{m}. \end{cases} \quad (1)$$

进一步研究表明, 辐射品质因子不仅与LET有关, 还与粒子类型、能量和辐射生物学效应终点有关^[24,43,44]. 对于相同的LET, 不同类型的辐射粒子, 它们引起的辐射生物学效应可能不同, 所以仅仅使用LET依赖的辐射品质因子并不能准确地反映空间辐射风险. 而正是基于这一点, ICRP在1991和2007年对此进行了两次相应的修订, 所推荐的辐射权重因子(radiation weighting factor, w_R)如表1所示.

NASA^[24,44]和ICRP^[46]分别于2012和2013年提出了空间辐射品质因子新的计算方法. 该品质因子不再仅是LET的函数, 而是与电离辐射的径迹结构有关, 其计算表达式为

$$Q_{\text{NASA}} = Q_{\text{low}}(E, Z) + Q_{\text{high}}(E, Z). \quad (2)$$

式中, Q_{high} 和 Q_{low} 分别代表电离辐射径迹结构中核心区(track core)和半影区(track penumbra)的贡献, 其计算表达式为

$$Q_{\text{low}}(E, Z) = 1 - P(Z, E), \quad (3)$$

$$Q_{\text{high}}(E, Z) = \frac{(\Sigma_0/\alpha_\gamma)P(Z, E)}{L}, \quad (4)$$

其中, $P(Z, E)$ 可通过下式进行计算:

$$P(Z, E) = \left[1 - e^{-Z^{*2}/\kappa\beta^2} \right]^m (1 - e^{-E/0.1}). \quad (5)$$

(3)~(5)式中, β 为辐射粒子速度与光速之比, L 为传能线密度, Σ_0 (辐射作用截面的最大值), m (辐射作用截面随着电离密度的斜率)和 κ (辐射作用截面的饱和值)为与辐射生物学效应有关的参数, α_γ 为低LET辐射(γ 射线)诱导的人类流行病学数据中辐射剂量与癌症发生率或致死率回归曲线线性部分的斜率. 此外, Z^* 为有效电荷, 其计算表达式为

$$Z^* = Z \left(1 - e^{-\frac{1.25\beta}{Z^{2/3}}} \right). \quad (6)$$

为了计算方便, 对于实体癌, NASA建议 $\Sigma_0/\alpha_\gamma=2700/6.24$, $m=3$, $\kappa=550(1000, Z \leq 4)$; 而对于白血病, NASA建议 $\Sigma_0/\alpha_\gamma=1750/6.24$, $m=3$, $\kappa=550(1000, Z \leq 4)$ ^[47]. 这些研究表明, 目前对空间辐射品质因子并未形成统一的认识, 亟需系统深入地进行辐射生物学效应的相关研究^[48].

以往对于辐射生物学效应的研究主要集中在“直接效应”(又称为“靶效应”)上^[49-51], 这种效应是由射线直接将能量沉积在细胞内的某个结构而引起. 近些年研究发现, 辐射还可引起基因组不稳定性及旁效应等“间接效应”(又称为“非靶效应”), 尤其是在低剂量范围内^[52,53]. 基因组的不稳定性会导致细胞的后代产生辐射生物学效应, 包括染色体异常、微核形成、甚至表型性状的改变等^[53]; 旁效应则是指未受到粒子辐射的细胞由于接收到周围受辐照细胞产生的损伤信号而产生辐射损伤^[1]. 由于地基加速器的限制以及辐射生物学效

表1 ICRP推荐的辐射权重因子^{a)}

Table 1 ICRP recommended radiation weighting factor (w_R)

粒子种类	$w_R(1991)$	$w_R(2007)$
所有能量的光子	1	1
所有能量的电子和 μ 介子	1	1
中子, 能量<10 keV	5	
10~100 keV	10	
>100 keV~2 MeV	20	
>2~20 MeV	10	
>20 MeV	5	
质子, 反作用质子, 能量>2 MeV	5	
α 粒子, 分裂碎片, 重核	20	

$$w_R = \begin{cases} 2.5 + 18.2e^{-[\ln(E_n)]^2/6}, & E_n < 1 \text{ MeV}, \\ 5.0 + 17.0e^{-[\ln(2E_n)]^2/6}, & 1 \text{ MeV} \leq E_n \leq 50 \text{ MeV}, \\ 2.5 + 3.25e^{-[\ln(0.04E_n)]^2/6}, & E_n > 50 \text{ MeV} \end{cases}$$

a) 数据来自于ICRP的60和103号出版物^[42,45]

应的机制极为复杂,一般难于通过单纯的实验获得连续LET谱和不同辐射类型的生物学效应.如何准确计算不同LET辐射的相对生物学效应(relative biological effectiveness, RBE)是预测辐射品质因子的关键问题^[54].而要想实现这一科学目标,就需要建立更加合适的辐射生物物理模型^[55-57].

根据辐射引起的生物学效应的不同,辐射生物物理模型主要包括“靶效应模型”和“非靶效应模型”,如图2所示.目前的实际应用主要集中在靶效应模型,包括靶理论(target theory)^[58]、基于分子理论^[59]和二元辐射理论^[60]的线性平方(linear-quadratic, LQ)模型、修复动力学模型(修复-错误修复(repair-misrepair, RMR)模型^[61]、潜在致死修复(lethal-potential lethal, LPL)模型^[62,63]、饱和修复(saturable repair)模型^[64]以及巨大环状二元损伤(giant loop binary lesion, GLOBLE)模型^[65]等),径迹结构模型(track structure model)^[66,67]等.近些年出现的非靶效应模型主要包括:描述旁效应的状态向量模型(state-vector model)^[68]、B&D模型(bystander and direct model)^[69]、旁效应扩散模型(bystander diffusion

model)^[70]、三维点阵模型(3D lattice model)^[70]等,以及描述基因组不稳定性的两阶段、三阶段及多阶段肿瘤模型(multistage clonal expansion model)^[71]等.尽管“靶效应模型”和“非靶效应模型”大多能解释某些辐射生物学效应现象,但也存在各自的局限性,由于篇幅限制,本文不作详细讨论,具体可参考相关文章^[72-74].模型的局限给空间辐射品质因子的准确预测带来了很大的困难,因此亟需建立更加合理的辐射生物物理模型以准确地预测辐射品质因子.

4.2 低剂量辐射风险外推模型

目前,相关的主要国际组织(如ICRP, NCRP和NASA等)在进行辐射防护实践中一般使用LNT模型进行低剂量辐射风险外推.其中,LNT模型一般指的是,辐射剂量低于50~100 mSv的任何剂量都会引起癌症、生育缺陷和遗传突变等随机性效应风险,其发生风险的大小与剂量遵循线性无阈值的响应规律,辐射风险具有可加性^[45].Preston等人^[75]利用近似调整泊松回归模型的方法,比较了多种剂量效应模型对辐射暴露诱

图2 (网络版彩色)辐射生物物理模型及其扩展的发展图示

Figure 2 (Color online) Historical synopsis related to the radiation biophysical models and their extensions

导致的致癌风险(risk of exposure-induced cancer, REIC)的数据的拟合效果. 结果表明, 超额相对风险(excess relative risk, ERR)和超额累加风险(excess additive risk, EAR)等LNT风险传递模型具有最好的拟合效果. 不同的研究报告采用不同的方法计算REIC或REID, 其关键假设在于如何联合ERR和EAR模型的预测结果. 一般地, 将ERR模型的预测权重定义为 v_T , EAR模型的预测权重定义为 $1-v_T$. NCRP-132推荐使用ERR和EAR模型的算术平均计算实体癌(solid cancers)风险, 使用EAR模型计算白血病(leukemia)风险^[35]. 美国辐射生物效应委员会(Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation, BEIR)在VII报告(BEIR VII)中推荐使用ERR和EAR模型的几何平均计算大多数癌症风险^[76]. 对于组织特异性的癌症类型(如肺癌、乳腺癌和甲状腺癌等), 其权重 v_T 的大小并不一致^[76].

总的来说, LNT模型对于组织特异性的癌症发生率数据具有很好的拟合效果. 然而, 在低剂量条件下, 辐射诱导的非靶效应, 包括旁效应、基因组不稳定性 and 适应性反应等的发现也给LNT模型带来新的挑战^[77,78]. 这些生物学效应也可影响辐射诱导的癌症风险^[53]. 而所有这些效应的发生机制及其对癌症发生或致死的影响至今尚未得到阐明, 这就导致了低剂量辐射风险评估存在较大的不确定性. 除了常用的LNT模型, 还存在其他低剂量辐射风险外推模型, 如线性有阈值、高辐射风险模型(向下弯曲的低剂量辐射风险外推)、低辐射风险模型(向上弯曲的低剂量辐射风险外推)和兴奋效应模型等^[34,79,80](图3). 但由于缺乏一致性的实验证据, 这些模型尚未获得业内的普遍认可^[80,81]. 因此, 有必要进一步研究辐射诱导的非靶效应发生机制及相关的风险外推模型, 以期建立更加准确的进行癌症风险预测的低剂量辐射风险外推模型.

4.3 剂量和剂量率降低效应因子的预测

由于缺乏高LET的流行病学数据, NASA对航天员的空间辐射风险评估主要是基于二战后期原子弹大爆炸幸存者的寿命调查(life-span study, LSS)数据获得年龄和性别依赖的单位剂量低LET辐射诱导的癌症发生率或致死率^[24]. 这些风险系数的获取是源于高剂量/高剂量率的地面辐射. 而剂量率是影响DNA修复, 持续性氧化应激、细胞周期敏感性以及细胞增殖等关键因素, 因此利用该风险系数评估低剂量/低剂量率的空间辐射风险必然存在着较大的不确定性, 其不确定性约

图3 (网络版彩色)低剂量辐射诱导癌症风险的不同可能的 extrapolation. 其中, 灰色表示线性外推, 曲线a表示向下弯曲的外推, 曲线b表示向上弯曲的外推, 曲线c表示线性有阈值外推, 曲线d表示兴奋曲线外推. 图片来源于文献^[80]

Figure 3 (Color online) Schematic representation of different possible extrapolations of radiation induced cancer risk to low dose. Gray curve, linear-no-threshold extrapolation; curve a, downwardly curving extrapolation; curve b, upwardly curving extrapolation; curve c, linear threshold extrapolation; curve d, hormetic extrapolation. Figure modified from ref. ^[80]

为150%^[40,41]. 目前, 剂量和剂量率降低效应因子(dose and dose-rate reduction effectiveness factors, DDREF)常用于低剂量/低剂量率下空间辐射诱导的实体瘤风险预测. 其中, ICRP推荐DDREF应在空间辐射的吸收剂量小于0.2 Gy的条件下使用^[45]. 而NASA则考虑到空间任务中航天员所接受的辐射量具有低剂量和低剂量率的特点, 认为当地面辐射(如 γ -射线)的剂量为0.05~2 Gy时使用DDREF为宜^[82].

表2汇总了最近在不同的研究中提出的DDREF推荐值和预测值. 其中, NCRP发布的98号报告(NCRP-98)建议的空间辐射风险评估方法中认为实体癌DDREF为2.5^[38], 而NCRP-132则推荐DDREF为2.0^[35]. 基于对LSS和小鼠肿瘤数据的贝叶斯分析, BEIR VII报告中推荐DDREF为1.5^[76]. 当DDREF的推荐值从2.0降到1.5时, 辐射诱导的实体瘤风险的预测值将提高33%. 联合国原子辐射效应科学委员会(United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation, UNSCEAR)使用LQ模型对LSS数据中的总实体癌致死率数据进行分析, 推荐DDREF为1.22^[83]. 然而, Jacob等人^[84]通过对12名辐射从业者的流行病学数据与LSS数据进行对比分析, 建议DDREF应为0.83 [0.53, 1.96]. 美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)使用

表 2 人类或细胞和动物的实验研究中DDREF的值和预测值汇总

Table 2 Summary of recommendations estimates of the DDREF from human or experimental studies with cells and animals

年份	研究报告	数据来源或分析方法	DDREF预测值	参考文献
1980	NCRP-64	小鼠实体瘤数据	2.48	[86]
1989	NCRP-98	—	2.5	[38]
2000	NCRP-132	—	2	[35]
2003	NCI	—	1.75	[85]
2006	BEIR VII	部分小鼠肿瘤数据	1.5 [1.0, 4.4]	[76]
2006	BEIR VII	LSS数据	1.3 [0.8, 2.6]	[76]
2006	BEIR VII	联合贝叶斯分析	1.5 [1.1, 2.3]	[76]
2007	ICRP-103	—	2	[45]
2008	UNSCEAR	—	1.22	[83]
2009	Jacob等人	放射从业人员和LSS数据	0.83 [0.53, 1.96]	[84]
2009	Jacob等人	细胞致癌性转化数据	[~1, >10]	[84]
2010	NASA-2010	—	1.75	[82]

的流行病学评估模型中将DDRFE认为是服从加权离散分布(weighted discrete distribution), 其平均值为1.75^[85]. 而在NASA的方法中, 实体癌DDREF被认为服从对数正态分布(log-normal distribution)或 t 分布(student's t -distribution), 但在不同的组织或器官的癌症数据中其分布中的参数(如均值或方差等)并不一致^[23]. 这些研究结果表明, 目前对DDREF的推荐值并未形成统一的认识, 亟需深入地对接量率依赖的辐射生物学数据以及流行病学数据进行深入系统的研究.

4.4 个体辐射敏感性的差异

目前所采用的空间辐射风险评估方法, 大都将不同的航天员(包括不同组织或器官)视为空间辐射响应相同的个体. 实际上, 不同个体间存在的辐射敏感性差异, 将显著地影响空间辐射诱导癌症风险评估的准确性. 流行病学研究表明, 人群中个体对癌的易感性有很大的差异, 即人群中存在对癌高度易感的遗传学亚群, 如Li-Fraumeni综合症患者、共济失调毛细血管扩张症(ataxia telangiectasia, AT)患者、视网膜母细胞瘤患者等^[87]. 癌症易感性高的个体具有高的辐射致癌敏感性, 如Swift等人^[88]研究发现, 电离辐射诱发AT患者的乳腺癌发生率高出正常人群的5~6倍. 这主要是因为, ATM基因突变会引起DNA修复功能缺陷, 从而导致基因组的不稳定, 并进一步引起个体辐射响应的超敏感性. 除此之外, 研究还发现很多癌基因、核苷酸切除修复基

因、碱基切除修复基因, DNA双链断裂修复基因等在辐射敏感性中起关键的作用^[87]. 总的来说, 个体辐射敏感性受多种因素的共同影响, 除受遗传因素影响外, 还受性别、年龄和健康状况等生理因素, 以及精神、心理、情绪、行为和生活方式等其他因素的影响.

大多数研究者一般通过检测生物标志物来预测细胞、组织或器官, 甚至个体的辐射敏感性. 辐射生物标志物是指在辐射暴露的条件下, 任何可检测的变化的分子、细胞和生理学等指标^[89], 主要包括细胞毒性标志物(双着丝粒、染色体易位、复杂染色体交换、染色体凝集、端粒长度、微核等), DNA损伤标志物(DSB或者SSB、 γ H₂AX、8-羟基脱氧鸟苷、53BP1等), 遗传突变标志物(单核苷酸多态性、可遗传基因突变、拷贝数变化), 转录组和转座子(ATM、CRP、细胞因子), 以及其他标志物(如存活率、细胞周期阻滞、代谢产物)等(图4)^[89]. 这些生物标志物的发现和确认对于准确预测个体辐射敏感性, 乃至个性化空间辐射风险评估具有重要意义.

在空间飞行过程中, 很多生物标志物, 如染色体畸变^[90]和微核率^[91]等, 已经被用于表征航天员所接受的空间辐射剂量, 继而预测空间辐射风险^[92]. 但由于遗传和生理学背景不同的个体辐射敏感性存在差异, 使得这些生物标志物一般难以与辐射剂量直接关联^[93]. 随着高通量技术的发展, 很多其他的辐射生物标志物, 包括基因、蛋白质、转录后修饰的分子以及代谢小分

图4 (网络版彩色)电离辐射生物标志物概况。其中, A表示乙酰基团; M表示甲基基团; P表示磷酸基团; U表示泛素; 6-TG表示6-硫代鸟嘌呤; 8-oxo-DG表示8-羟基脱氧鸟嘌呤核苷; CCR表示复杂染色体重排; CNV表示拷贝数变异; CRP表示C-反应蛋白; DSB表示双链断裂; GYPA表示血型糖蛋白A; HPRT表示次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶; miRNA表示microRNA; PCC表示染色体超凝集; ROS表示活性氧; SNP表示单核苷酸多态性; SSB表示单链断裂。图片来源于文献[89]

Figure 4 (Color online) Overview of the biomarkers of ionizing radiation. A: acetyl group; M: methyl group; P: phosphate group; U: ubiquitin; 6-TG: 6-Thioguanine; 8-oxo-DG: 8-Oxo-deoxyguanosine; CCR: complex chromosomal rearrangement; CNV: copy number variant; CRP: C-reactive protein; DSB: double strand break; GYPA: glycoprotein A; HPRT: hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase; miRNA: microRNA; PCC: premature chromosome condensation; ROS: reactive oxygen species; SNP: single nucleotide polymorphism; SSB: single strand break. Figure modified from ref. [89]

子^[94-96]等,也可用于预测空间辐射风险^[89,93]。那么,如何筛选并鉴定出特异性的空间辐射敏感性生物标志物,对于准确地预测航天员的空间辐射风险具有重要意义,同时对于筛选辐射敏感的航天员具有重要应用前景。

高通量技术产生的组学数据,一般具有数据量大,涉及的生物学机制复杂、层次丰富和空间多维等特点^[25]。而系统生物学被认为是研究各种组学之间的关

系,全面认识辐射致癌生物学机制,尤其是生物分子网络调控的关键。一些国外的研究组已经开始运用系统生物学的方法研究在不同的物种和不同的时间尺度上的辐射致癌机制,以期揭示机体参与的关键生物学过程及其关系^[97]。具体地说,基因和分子网络研究可用于绘制辐射致癌过程中机体系统响应的机制性和结构性图谱^[98]。利用这种技术,Del Prete等人^[99]揭示了癌症相

关的多种炎症分子通路. 此外, 研究者在研究低剂量辐射生物学时, 利用全面的组学技术, 包括蛋白质组学(proteomic)、磷酸化蛋白质组学(phosphoproteomic)和代谢组学(metabolomic), 分析了10 cGy的X射线对人类组织的影响机制. 该项研究发现了低剂量电离辐射响应的共同的分子和通路, 以及信号转导机制等^[100]. Zhao等人^[101]建立了一套基于特征选择技术的多任务组合算法, 并对神舟八号飞船搭载秀丽隐杆线虫的基因表达谱数据进行分析, 获得了对空间辐射敏感的潜在生物标志物. 因此, 利用组学分析的方法全面分析电离辐射暴露下癌症的发生机制, 将有助于建立系统生物学风险评估模型, 准确地评估人类空间辐射致癌风险; 此外, 该方法有利于发现疾病诊断相关的生物标志物, 为进一步用于生物学监测和生物对抗提供支撑等. 所以, 建立多尺度的系统生物学风险评估模型对于研究辐射致癌机制, 以及实现空间辐射风险早期预警十分重要.

4.5 微重力等空间因素对辐射风险的影响

载人航天飞行中, 航天员除了受到空间辐射的影响外, 还遭受一系列的环境压力, 包括微重力、弱磁、噪声、振动、昼夜节律的变化等. 其中, 微重力作为另一个重要的空间环境, 其对航天员的影响不可忽视. 长期微重力的作用可能使人体的某些系统或组织功能产生损伤, 如心血管系统障碍、个体免疫系统抑制、骨流失和肌萎缩等^[18]. 目前尚不明确空间辐射和微重力间是否存在协同生物学效应关系, 因此, 研究两者间是否存在协同作用及其机制是准确地进行空间辐射风险评估研究中不可回避的问题.

迄今为止, 空间辐射与微重力之间的相互作用关系的研究多数利用微生物、细胞、动物和植物等模式生物进行. Bucker等人^[102]利用竹节虫(*Carausius morosus*)研究空间辐射与微重力的关系, 发现微重力能够加强由于重离子辐射引起的突变率; 而与此相反, 经空间飞行后的耐辐射奇球菌(*Deinococcus radiodurans*)在微重力条件下的存活率及DNA修复相关蛋白表达均高于地面对照组, 说明微重力条件可能降低了辐射造成的损伤, 促进了DNA损伤的修复^[103]. 但是, 有些学者指出, 微重力对辐射造成的损伤并不产生干扰作用. 例如, Kiefer和Pross^[104]综述了在微重力条件下辐射诱导DNA损伤的修复过程, 认为其并不受微重力条件的影响. 在已有的研究结果中, 微重力对空间辐射诱导的

DNA损伤响应分别产生了增加、减弱以及无影响等3种不同的结果^[105,106]. 在长期深空探测任务条件下, 微重力等空间因素如何影响空间辐射风险目前尚不清楚. 因此, 在航天员的空间辐射风险评估中必须考虑空间辐射与微重力等空间因素的相互作用和联合影响, 这对于准确评估航天员空间辐射风险具有重要的意义.

4.6 SPE引起的急性辐射损伤评估

由于SPE是威胁航天员出舱安全的重要风险因素, 因此就有必要尽量准确地对其作出预报. SPE的发生时间和强度具有随机性, 而因对太阳活动产生的物理机制还不清楚, 这使得对于SPE的预报一直存在很大的困难. 目前, 主要基于空间和地面观测得到的数据, 利用经验模型和统计模型, 如King模型^[107]、JPL模型^[108]、ESP模型^[109]等, 进行SPE的预报, 但实际的预报中误报率(false alarm rate, FAR)一直偏高. 在考虑SPE通量时, 这些模型通常借鉴历史上曾经发生的某次最恶劣的SPE进行分析, 这种做法显然缺乏统计学依据^[110]. 此外, 人们尝试采用不同的机器学习方法, 如神经网络^[111]和支持向量机^[112]算法等, 来进行SPE的预报. 预报结果与实验的偏差表明, 这些预报模型仍需不断地改进. 因此, 建立准确的SPE通量预测的应用模型也是空间辐射风险评估和预警的一个关键技术. 除此之外, 在大型SPE发生的条件下, 航天员不同的组织或器官的吸收剂量存在很大的差异^[113], 然而传统的急性辐射风险评估中一般未考虑不同的组织或器官的吸收剂量的差异对空间辐射品质的影响, 因此, 在急性辐射损伤评估研究中需要进一步考虑吸收剂量和个体辐射敏感性对空间辐射品质的影响.

综上所述, 载人深空探索任务中空间辐射风险评估研究中涉及以下亟需解决的关键技术: (1) 基于辐射生物物理模型的空间辐射品质因子评估技术; (2) 低剂量空间辐射风险评估与预测技术; (3) 剂量和剂量率降低效应因子评估与预测技术; (4) 空间辐射敏感性分子标志物筛选技术; (5) 基于系统生物学模型的早期空间辐射损伤评估与预警技术; (6) 微重力等空间环境因素对空间辐射风险的影响分析技术; (7) 太阳粒子事件的预报模型与急性损伤评估技术.

5 结论

空间辐射风险评估是确保执行载人深空探索任务

航天员健康和安全的重大问题,但目前空间辐射风险评估存在很大的不确定性,是一个尚未完全解决的重大课题。本文对载人深空探索任务中的辐射风险评估所面临的问题和挑战进行了系统分析,总结了在以后

的研究或实践中必须要解决的主要关键技术。只有这些科学问题得到有效的解决,相关的技术获得根本性的突破,才能确保航天员的健康和安全,让载人深空探索任务的实施有可靠的基础。

参考文献

- 1 Durante M, Cucinotta F A. Heavy ion carcinogenesis and human space exploration. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 465–472
- 2 NASA. Managing Space Radiation Risk In The New Era of Space Exploration. Technical Report, National Research Council, 2008
- 3 NASA. Nasa Strategic Space Technology Investment Plan. Technical Report, Life Sciences Division, National Aeronautics and Space Administration, 2012
- 4 Ye P J, Guo L L, Zhang Z X, et al. Risks and challenges of manned deep space exploration mission (in Chinese). *Manned Spacefl*, 2016, 22: 143–149 [叶培建, 果琳丽, 张志贤, 等. 有人参与深空探测任务面临的风险和技术挑战. *载人航天*, 2016, 22: 143–149]
- 5 Qi P, Guo L L, Zhang Z X, et al. Issues of space medical-engineering in manned deep space exploration mission (in Chinese). *Spacecr Envir Eng*, 2016, 1: 21–27 [齐玢, 果琳丽, 张志贤, 等. 载人深空探测任务航天医学工程问题研究. *航天器环境工程*, 2016, 1: 21–27]
- 6 Chancellor J C, Scott G B I, Sutton J P. Space radiation: The number one risk to astronaut health beyond low earth orbit. *Life*, 2014, 4: 491–510
- 7 Shen Z. Hazards of deep space radiation environment on spaceflight (in Chinese). *Spacecr Envir Eng*, 2008, 25: 138–142 [沈自才. 深空辐射环境对航天活动的危害及对策. *航天器环境工程*, 2008, 25: 138–142]
- 8 Durante M, Cucinotta F A. Physical basis of radiation protection in space travel. *Rev Mod Phys*, 2011, 83: 1245–1281
- 9 Cucinotta F A, Durante M. Cancer risk from exposure to galactic cosmic rays: Implications for space exploration by human beings. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 431–435
- 10 Goswami J N, McGuire R E, Reedy R C, et al. Solar flare protons and alpha particles during the last three solar cycles. *J Geophys Res*, 1988, 93: 7195–7205
- 11 Shen Z. Comparison and analysis of the deep space radiation environment and its effects (in Chinese). *Spacecr Envir Eng*, 2010, 27: 313–320 [沈自才. 深空辐射环境及其效应的分析与比较. *航天器环境工程*, 2010, 27: 313–320]
- 12 Cucinotta F A, Schimmerling W, Wilson J W, et al. Space Radiation Cancer Risk Projections For Exploration Missions: Uncertainty Reduction and Mitigation. Technical Report, Langley Research Center, National Aeronautics and Space Administration, 2001
- 13 Reitz G, Berger T, Matthiae D. Radiation exposure in the moon environment. *Planet Space Sci*, 2012, 74: 78–83
- 14 Wilson J W, Cucinotta F A, Tai H, et al. Galactic and Solar Cosmic Ray Shielding in Deep Space. Technical Report, Johnson Space Center, National Aeronautics and Space Administration, 1997
- 15 Cloudsley M, De Angelis G, Badavi F, et al. Surface environments for exploration. In: El-Genk M, ed. *AIP Conference Proceedings*. New York, 2003. 1034–1045
- 16 Zeitlin C, Hassler D M, Cucinotta F A, et al. Measurements of energetic particle radiation in transit to Mars on the Mars Science Laboratory. *Science*, 2013, 340: 1080–1084
- 17 Hassler D M, Zeitlin C, Wimmer-Schweingruber R F, et al. Mars' surface radiation environment measured with the Mars Science Laboratory's Curiosity Rover. *Science*, 2014, 343: 1244797
- 18 Durante M. Space radiation protection: Destination Mars. *Life Sci Space Res*, 2014, 1: 2–9
- 19 Reitz G. Biological effects of space radiation. *ESA Space Weather workshop*, 1998
- 20 Setlow R B. The U.S. National Research Council's views of the radiation hazards in space. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 1999, 430: 169–175
- 21 Cucinotta F A, Nikjoo H, Goodhead D T. The effects of delta rays on the number of particle-track traversals per cell in laboratory and space exposures. *Radiat Res*, 1998, 150: 115–119
- 22 Saganti P B, Cucinotta F A, Wilson J W, et al. Radiation Climate Map for Analyzing Risks to Astronauts on the Mars Surface From Galactic Cosmic Rays. Dordrecht: Springer Netherlands, 2004. 143–156
- 23 Mcphee J C, Charles J B. Human Health and Performance Risks of Space Exploration Missions. Technical Report, Johnson Space Center, National Aeronautics and Space Administration, 2009
- 24 Cucinotta F A, Kim M Y, Chappell L J. Space Radiation Cancer Risk Projections and Uncertainties-2012. Technical Report, Johnson Space Center, National Aeronautics and Space Administration, 2013
- 25 Huff J, Carnell L, Blattng S, et al. Evidence Report: Risk of Radiation Carcinogenesis. Technical Report, Johnson Space Center, National Aeronautics and Space Administration, 2009

- 26 Kennedy A R. Biological effects of space radiation and development of effective countermeasures. *Life Sci Space Res*, 2014, 1: 10–43
- 27 Cacao E, Hada M, Saganti P B, et al. Relative biological effectiveness of HZE particles for chromosomal exchanges and other surrogate cancer risk endpoints. *PLoS One*, 2016, 11: e0153998
- 28 Hu S, Kim M H Y, McClellan G E, et al. Modeling the acute health effects of astronauts from exposure to large solar particle events. *Health Phys*, 2009, 96: 465–476
- 29 Zhao L, Guo Y Y, Mi D, et al. Space radiation risk assessment for astronauts in simulated manned lunar exploration (in Chinese). *Spacecr Environ Eng*, 2016, 33: 571–580 [赵磊, 郭伟伟, 宓东, 等. 模拟载人探月中航天员空间辐射风险评估. *航天器环境工程*, 2016, 33: 571–580]
- 30 Cherry J D, Liu B, Frost J L, et al. Galactic cosmic radiation leads to cognitive impairment and increased A β plaque accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2012, 7: e53275
- 31 Rivera P D, Shih H Y, Leblanc J A, et al. Acute and fractionated exposure to high-LET ^{56}Fe HZE-particle radiation both result in similar long-term deficits in adult hippocampal neurogenesis. *Radiat Res*, 2013, 180: 658–667
- 32 ICRP. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs-threshold Doses for Tissue Reactions in A Radiation Protection Context. ICRP Publication 118, Pergamon, Oxford, UK: Ann ICRP, 2012
- 33 Martin C J. The LNT model provides the best approach for practical implementation of radiation protection. *Br J Radiol*, 2005, 78: 14–16
- 34 Calabrese E J, Baldwin L A. Toxicology rethinks its central belief. *Nature*, 2003, 421: 691–692
- 35 NCRP. Radiation Protection Guidance for Activities in Low-earth Orbit. NCRP Report No. 132, Bethesda MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2000
- 36 Cucinotta F A, Hu S, Schwadron N A, et al. Space radiation risk limits and Earth-Moon-Mars environmental models. *Space Weather*, 2010, 8: S00E09–12
- 37 Huff J, Carnell L, Blattnig S, et al. Evidence Report: Risk of Radiation Carcinogenesis. Technical Report, Johnson Space Center, National Aeronautics and Space Administration, 2009
- 38 NCRP. Guidance on Radiation Received in Space Activities. NCRP Report No. 98, Bethesda MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 1989
- 39 Kim M H Y, George K A, Cucinotta F A. Evaluation of skin cancer risk for lunar and Mars missions. *Adv Space Res*, 2006, 37: 1798–1803
- 40 Durante M. New challenges in high-energy particle radiobiology. *Br J Radiol*, 2014, 87: 20130626
- 41 Durante M, Kronenberg A. Ground-based research with heavy ions for space radiation protection. *Adv Space Res*, 2005, 35: 180–184
- 42 ICRP. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 92, Pergamon, Oxford, UK: Ann ICRP, 1991
- 43 Cucinotta F A, Nikjoo H, Goodhead D T. Model for radial dependence of frequency distributions for energy imparted in nanometer volumes from HZE particles. *Radiat Res*, 2000, 153: 459–468
- 44 Borak T B, Heilbronn L H, Townsend L W, et al. Quality factors for space radiation: A new approach. *Life Sci Space Res*, 2014, 1: 96–102
- 45 ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103, Pergamon, Oxford, UK: Ann ICRP, 2007
- 46 ICRP. Assessment of Radiation Exposure of Astronauts in Space. ICRP Publication 123, Pergamon, Oxford, UK: Ann ICRP, 2013
- 47 Cucinotta F A, Alp M, Rowedder B, et al. Safe days in space with acceptable uncertainty from space radiation exposure. *Life Sci Space Res*, 2015, 5: 31–38
- 48 Zhou D Z, Wang S J, Zhang B Q, et al. Space radiation in near earth orbit and radiation risk for astronauts (in Chinese). *Manned Spacefl*, 2013, 19: 81–89 [周大庄, 王世金, 张斌全, 等. 近地空间辐射和航天员辐射风险. *载人航天*, 2013, 19: 81–89]
- 49 Ballarini F, Alloni D, Facoetti A, et al. Radiation risk estimation: Modelling approaches for “targeted” and “non-targeted” effects. *Adv Space Res*, 2007, 40: 1392–1400
- 50 Cucinotta F A, Chappell L J. Non-targeted effects and the dose response for heavy ion tumor induction. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 2010, 687: 49–53
- 51 Lee R, Nasonova E, Ritter S. Chromosome aberration yields and apoptosis in human lymphocytes irradiated with Fe-ions of differing LET. *Adv Space Res*, 2005, 35: 268–275
- 52 Morgan W F, Sowa M B. Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 2007, 616: 159–164
- 53 Preston R J. Bystander effects, genomic instability, adaptive response, and cancer risk assessment for radiation and chemical exposures. *Toxicol Appl Pharm*, 2005, 207: 550–556
- 54 Zhao L, Chen Y F, Wang C Q, et al. A generalized target effects model and fit to dose-survival curves (in Chinese). *Manned Spacefl*, 2014, 20: 528–533 [赵磊, 陈轶夫, 王超群, 等. 一种推广的靶效应模型及其对剂量-存活率的拟合探讨. *载人航天*, 2014, 20: 528–533]
- 55 Zhao L, Mi D, Hu B, et al. A generalized target theory and its applications. *Sci Rep*, 2015, 5: 14568
- 56 Zhao L, Mi D, Sun Y. A novel multitarget model of radiation-induced cell killing based on the Gaussian distribution. *J Theor Biol*, 2017, 420:

135–143

- 57 Zhao L, Wu D, Mi D, et al. Radiosensitivity and relative biological effectiveness based on a generalized target model. *J Radiat Res*, 2017, 58: 8–16
- 58 Mothersill C, Seymour C B. Radiation-induced bystander effects and the DNA paradigm: An “out of field” perspective. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 2006, 597: 5–10
- 59 Chadwick K H, Leenhouts H P. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol*, 1973, 18: 78–87
- 60 Kellerer A M, Rossi H H. A generalized formulation of dual radiation action. *Radiat Res*, 1978, 75: 471–488
- 61 Tobias C A. The repair-misrepair model in radiobiology: Comparison to other models. *Radiat Res*, 1985, 104: S77–S95
- 62 Curtis S B. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation—A unified repair model. *Radiat Res*, 1986, 106: 252–270
- 63 Stewart R D. Two-lesion kinetic model of double-strand break rejoining and cell killing. *Radiat Res*, 2001, 156: 365–378
- 64 Sontag W. Comparison of six different models describing survival of mammalian cells after irradiation. *Radiat Environ Biophys*, 1990, 29: 185–201
- 65 Friedrich T, Durante M, Scholz M. Modeling cell survival after photon irradiation based on double-strand break clustering in megabase pair chromatin loops. *Radiat Res*, 2012, 178: 385–394
- 66 Butts J J, Katz R. Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses. *Radiat Res*, 1967, 30: 855–871
- 67 Katz R, Ackerson B, Homayoonfar M, et al. Inactivation of cells by heavy ion bombardment. *Radiat Res*, 1971, 47: 402–425
- 68 Schöllnberger H, Eckl P M. Protective bystander effects simulated with the State-Vector Model. *Dose-Response*, 2007, 5: 187–203
- 69 Brenner D J, Little J B, Sachs R K. The bystander effect in radiation oncogenesis: II. A quantitative model. *Radiat Res*, 2001, 155: 402–408
- 70 Little M P, Filipe J A N, Prise K M, et al. A model for radiation-induced bystander effects, with allowance for spatial position and the effects of cell turnover. *J Theor Biol*, 2005, 232: 329–338
- 71 Little M P, Vineis P, Li G. A stochastic carcinogenesis model incorporating multiple types of genomic instability fitted to colon cancer data. *J Theor Biol*, 2008, 254: 229–238
- 72 Zhao L. Theory of space radiation risk assessment and its applications (in Chinese). Doctor Dissertation. Dalian: Dalian Maritime University, 2016 [赵磊. 空间辐射风险评估理论与应用研究. 博士学位论文. 大连: 大连海事大学, 2016]
- 73 Bodgi L, Canet A, Pujo-Menjouet L, et al. Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review. *J Theor Biol*, 2016, 394: 93–101
- 74 Friedland W, Kundrát P. Modeling of radiation effects in cells and tissues. In: Brahme A, ed. *Comprehensive Biomedical Physics*. Oxford: Elsevier, 2014. 105–142
- 75 Preston D L, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res*, 2007, 168: 1–64
- 76 BEIR. Health Risks From Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII. Washington DC: National Academy of Sciences Press, 2006
- 77 Kadhim M, Salomaa S, Wright E, et al. Non-targeted effects of ionising radiation—Implications for low dose risk. *Mutat Res/Rev Mutat Res*, 2013, 752: 84–98
- 78 Little M P. Do non-targeted effects increase or decrease low dose risk in relation to the linear-non-threshold (LNT) model? *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 2010, 687: 17–27
- 79 Brenner D J, Doll R, Goodhead D T, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 13761–13766
- 80 Boice Jr J D. The linear nonthreshold (LNT) model as used in radiation protection: An NCRP update. *Int J Radiat Biol*, 2017, 93: 1079–1092
- 81 Julian Preston R, Boice Jr J D, Bertrand Brill A, et al. Uncertainties in estimating health risks associated with exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot*, 2013, 33: 573–588
- 82 Cucinotta F A, Kim M, Chappell L J. Space Radiation Cancer Risk Projections and Uncertainties-2010. Technical Report, Johnson Space Center, National Aeronautics and Space Administration, 2011
- 83 UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. UNSCEAR, New York: United Nations Publication, 2006
- 84 Jacob P, Ruhm W, Walsh L, et al. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med*, 2009, 66: 789–796
- 85 NIH. Report of the NCI-CDC Working Group to Revise the 1985 NIH Radioepidemiological Tables. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health Publication, 2003
- 86 NCRP. Influence of Dose And Its Distribution in Time on Dose-response Relationships for Low LET radiation. NCRP Report No. 64, Bethesda MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 1980
- 87 Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res/Rev Mutat Res*, 2016, 770: 369–386
- 88 Swift M. Ionizing radiation, breast cancer, and ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Institute*, 1994, 86: 1571–1572
- 89 Pernot E, Hall J, Baatout S, et al. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat Res/Rev Mutat Res*, 2012, 751: 258–286

- 90 Bender M A, Awa A A, Brooks A L, et al. Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. *Mutat Res/Rev Genet Toxicol*, 1988, 196: 103–159
- 91 Brooks A L, Lei X C, Rithidech K. Changes in biomarkers from space radiation may reflect dose not risk. *Adv Space Res*, 2003, 31: 1505–1512
- 92 George K, Durante M, Willingham V, et al. Biological effectiveness of accelerated particles for the induction of chromosome damage measured in metaphase and interphase human lymphocytes. *Radiat Res*, 2003, 160: 425–435
- 93 Durante M. Biomarkers of space radiation risk. *Radiat Res*, 2005, 164: 467–473
- 94 Amundson S A, Do K T, Shahab S, et al. Identification of potential mRNA biomarkers in peripheral blood lymphocytes for human exposure to ionizing radiation. *Radiat Res*, 2000, 154: 342–346
- 95 Yang F, Waters K M, Webb-Robertson B J, et al. Quantitative phosphoproteomics identifies filaggrin and other targets of ionizing radiation in a human skin model. *Exp Dermatol*, 2012, 21: 352–357
- 96 Hu Z P, Kim Y M, Sowa M B, et al. Metabolomic response of human skin tissue to low dose ionizing radiation. *Mol Biosyst*, 2012, 8: 1979–1986
- 97 Barcellos-Hoff M H, Blakely E A, Burma S, et al. Concepts and challenges in cancer risk prediction for the space radiation environment. *Life Sci Space Res*, 2015, 6: 92–103
- 98 Conesa A, Mortazavi A. The common ground of genomics and systems biology. *BMC Syst Biol*, 2014, 8: S1–S10
- 99 Del Prete A, Allavena P, Santoro G, et al. Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochem Med*, 2011, 21: 264–275
- 100 Tilton S C, Matzke M M, Sowa M B, et al. Data integration reveals key homeostatic mechanisms following low dose radiation exposure. *Toxicol Appl Pharm*, 2015, 285: 1–11
- 101 Zhao L, Gao Y, Mi D, et al. Mining potential biomarkers associated with space flight in *Caenorhabditis elegans* experienced Shenzhou-8 mission with multiple feature selection techniques. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 2016, 791–792: 27–34
- 102 Bückner H, Facius R, Horneck G, et al. Embryogenesis and organogenesis of *Carausius morosus* under spaceflight conditions. *Adv Space Res*, 1986, 6: 115–124
- 103 Kobayashi Y, Kikuchi M, Nagaoka S, et al. Recovery of *Deinococcus radiodurans* from radiation damage was enhanced under microgravity. *Biol Sci Space*, 1996, 10: 97–101
- 104 Kiefer J, Pross H D. Space radiation effects and microgravity. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 1999, 430: 299–305
- 105 Gao Y, Xu D, Zhao L, et al. Effects of microgravity on DNA damage response in *Caenorhabditis elegans* during Shenzhou-8 spaceflight. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91: 531–539
- 106 Gao Y, Xu D, Zhao L, et al. The DNA damage response of *C. elegans* affected by gravity sensing and radiosensitivity during the Shenzhou-8 spaceflight. *Mutat Res/Fundam Mol Mech Mutagen*, 2017, 795: 15–26
- 107 King J H. Solar proton fluences for 1977–1983 space missions. *J Spacecraft Rockets*, 1974, 11: 401–408
- 108 Feynman J, Spitale G, Wang J, et al. Interplanetary proton fluence model: JPL 1991. *J Geophys Res*, 1991, 98: 13281–13294
- 109 Xapsos M A, Summers G P, Burke E A. Extreme value analysis of solar energetic proton peak fluxes. *Sol Phys*, 1998, 183: 157–164
- 110 Cui Y M, Shi L Q, Liu S Q. Study on forecast of solar proton event fluence during short and medium term missions (in Chinese). *Manned Spacefl*, 2015, 21: 597–602 [崔延美, 师立勤, 刘四清. 中短期任务的太阳质子事件通量预报研究. *载人航天*, 2015, 21: 597–602]
- 111 Cui Y M, Li R, Liu S Q. SPE short-term forecast with the photospheric magnetic field properties and traditional forecast factors (in Chinese). *Chin J Space Sci*, 2011, 34: 597–602 [崔延美, 李蓉, 刘四清. 结合光球磁场特征物理量的质子事件短期预报. *空间科学学报*, 2011, 34: 597–602]
- 112 Li R, Cui Y M. SPE short-term prediction model with machine learning method (in Chinese). *Sci Chin-Phys Mech Astron*, 2010, 40: 938–944 [李蓉, 崔延美. 应用机器学习方法的太阳质子事件短期预报模型. *中国科学: 物理学 力学 天文学*, 2010, 40: 938–944]
- 113 Wilson J W, Cucinotta F A, Tai H, et al. Galactic and Solar Cosmic Ray Shielding in Deep Space. Technical report, Langley Research Center, National Aeronautics and Space Administration, 1997

Summary for “载人深空探索中空间辐射风险评估所面临的问题和挑战”

Issues and challenges of space radiation risk assessment in manned deep space exploration missions

Lei Zhao¹, Dong Mi^{2*} & Yeqing Sun^{1*}

¹ Institute of Environmental Systems Biology, College of Environmental Science and Engineering, Dalian Maritime University, Dalian 116026, China;

² College of Science, Dalian Maritime University, Dalian 116026, China

*Corresponding authors, E-mail: mid@dlnu.edu.cn; yqsun@dlnu.edu.cn

The plan and implementation of manned deep space exploration missions should first ensure the health and safety of astronauts. Space radiation, mainly coming from galactic cosmic rays (GCR), solar particle events (SPE) and trapped belt radiation (TBR), has been generally considered to be one of the most important risk factors threatening the health of astronauts in deep spaceflight missions. Health risks from these exposures mainly include four aspects: carcinogenesis, acute radiation syndrome, central nervous system damage and degenerative tissue effects, and the risk of carcinogenesis remains a primary concern for manned deep space explorations. The difference in the radiation environment between the deep space and the ground leads to a high uncertainty on the estimated health risk, which is currently the main hindrance to manned interplanetary exploration. The issues and challenges related to health risk assessment of space radiation for astronauts during manned deep space exploration missions are systematically summarized and analyzed in this paper. Six main issues were raised in space radiation risk assessment, including estimation of space radiation quality, extrapolation of low-dose/dose-rate radiation risk, prediction of dose- and dose-rate reduction effectiveness factor (DDREF), screening of differences in individual radiosensitivity, effects of microgravity and other stressors on space radiation risk, and assessment of acute radiation syndromes caused by SPE. In addition, six corresponding key technologies were also discussed to address these scientific issues and challenges for future studies and practice: (1) The more dose-response data in experimental animals is needed for estimating the relative biological effectiveness (RBE) for different high-energy charged (HZE) particle types in different tissues. (2) The improved radiobiological models including targeted and non-targeted effects models, are required for accurately estimating space radiation quality factors. (3) It is necessary to accurately estimate the DDREF for low dose and dose-rate radiations, and it should be further confirmed whether the linear-no-threshold (LNT) model is the most appropriate way to extrapolate risk estimates in low dose and dose-rate through more relevant theoretical and experimental researches. (4) The biomarker selection techniques are important to identify the potential biomarkers associated with space radiation, and the integrated risk assessment models based on the space radiation sensitive biomarkers using systems biology approaches can improve the accuracy of predicting individual radiosensitivities and disease risks induced by space radiation. (5) The influence of microgravity and other stressors on space radiation risk need to be further investigated. (6) More accurate SPE prediction models and the corresponding acute radiation risk assessment models are also necessary in further studies. The goal of reducing the uncertainties in space radiation risk assessment can be fulfilled by an international co-operative effort in these critical technologies. The arrangement and analysis of the critical issues and key technologies of space radiation risk assessment in manned deep space exploration missions can provide the strategies of reducing the health risk of astronauts induced by space radiation.

manned deep space exploration, space radiation, health risk, risk assessment, issue and challenge

doi: [10.1360/N972018-00071](https://doi.org/10.1360/N972018-00071)