

重离子的剂量特性及其在医学中的应用

卫增泉

(中国科学院近代物理研究所)

从1935年美国Berkeley回旋加速器上产生的中子对哺乳动物辐照的研究表明,由重离子产生的相当浓密的电离对正常的和恶性增生的(neoplastic)组织造成的生物效应要比X或 γ 射线造成的生物效应大。因此对采用重离子来治疗疾病开始发生了很大的兴趣,并导致了中子治癌的试验。

第二次世界大战后,有了较大的回旋加速器产生的较高能量的重离子,辐射治疗研究就进一步发展了。第一次用重离子做辐射生物研究是1952年由美国Berkeley实验室开始的,1954年后在治疗恶性增生的、代谢性的(metabolic)和神经性的(neurologic)疾病中使用质子和 α 粒子取得了明显的成功。尤其在七十年代后,被加速的重离子(C、N、O、Ne、Ar)和 π^- 介子应用在治疗中的结果更为诱人。同时对重离子照相术,重离子显微镜检术和重离子同位素诊断也开始了尝试。

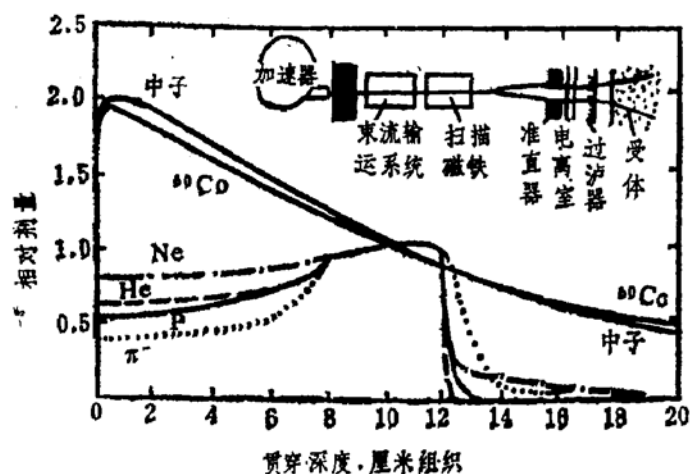


图1 重离子P、He、Ne与 π^- 介子, γ 射线,中子在组织中的深度剂量分布(分布是对峰的中心规一化的)

由于重离子辐射治疗工作的展开,对重离子剂量学及重离子生物效应方面的一些基本理论,测量技术和基础数据提出了迫切的要求,因此也带动和促进了这些学科的深入发展。

一、重离子在辐射治疗中的应用

在辐射治疗中从采用X射线、 γ 射线和中子束发展到采用重离子束,这主要是由于重离子比X射线、 γ 射线、中子有着优越的剂量特性,这可以从图1中明显地看到。在治疗中利用重离子的主要优点是:

1. 在贯穿物质时,基本呈“直线”性,能量损失涉及范围比较确定。

重离子是质量较大的带电粒子,它可以直接引起物质中原子和分子的电离或激发而造成生物效应。在重离子通过物质时由于受到原子核的库仑作用也会发生散射,不过这种散射通常是小角散射,因此在重离子束通过物质时直至能量耗尽,每个粒子偏离原运动方向是不大的,整个束流在几何学上不会有明显的展宽,这就是通常所说的重离子贯穿的“直线”性。

根据卢瑟福散射公式:

$$n(\theta) = \frac{n_0 N t Z^2 z^2 e^4}{4M^2 v^4} \cdot \frac{1}{\sin^4\left(\frac{\theta}{2}\right)} \quad (1)$$

可以知道经过散射之后粒子运动的角分布。从式(1)可以看到,假如速度与电子可比拟的重离子,那么它“直线”前进的几率要比

电子大得多,因此一束平行重离子要比一束平行电子在沿自己径迹上的能量损失有着更加确定的范围。

2.具有较大的比电离,即传能线密度LET (linear energy transfer) 较高,而且在射程末端会形成布喇格 (Bragg) 峰。

重离子通过物质时,除了受到原子核库仑力的作用外,还可能受到核力作用,因而它的速度会逐渐降低而损失其能量,对于非相对论速度的重离子可由下式精确算出其电离能量损失率:

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{电离}} = \frac{4\pi z^2 e^4}{m_0 v^2} NZ \left[\ln \frac{2m_0 v^2}{(1-\beta^2) I} - \beta^2 \right] - C \quad (2)$$

实验中可以看到,在重离子通过的径迹周围留下了浓密的离子对,它是正比于式

(2)中的 $\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{电离}}$ 。因此,为得到较

大的比电离,可采用多电荷低能量的重离子,但从医学治疗角度来看,能量低了就深入不到应去的部位,达不到应用的目的。因此在能量有一定要求时,尽量采用电荷态较高的重离子,比如 C^{+6} 要比 C^{+4} 好,或者采用电荷数较多的重离子,比如 Ne^{+10} 要比 C^{+6} 好。但实验发现比Ne更重的重离子不一定好,这是因为它们在同物质作用时会发射出大量向前运动的中子,造成剂量边界添隧,而且添隧部分的剂量不可忽视,否则在一定程度上抵消了重离子优越的剂量特性。

式(2)对于一定的被照物质还可以写成一个简单的函数形式:

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{电离}} = K \frac{z^2}{v^2} f(v, \bar{I}) \quad (3)$$

式(3)中, $f(v, \bar{I}) = \ln \frac{2m_0 v^2}{(1-\beta^2) \bar{I}} - \beta^2$,

是速度 v 的慢变化函数。所以式(3)又可表示为:

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{电离}} \approx K \frac{z^2}{v^2} = k \frac{z^2}{E} \quad (4)$$

式(3)和(4)中的 K 和 k 均为某一常数。当重离子射入物质后,由于它的能量不断损失而 v 逐渐减小。在此同时,重离子也往往因获得电子而使其电荷数 z 变小(这时常采用有效电荷数的概念),因此在开始一段路

程上 $\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{电离}}$ 可以几乎保持不变而略

有减小(如图2中的a、b段),随着重离子的不断深入,速度越来越小,而有效电荷数不再

变化,所以 $\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\text{电离}}$ 会骤然增大直至重

离子能量迅速耗尽,整个射程尖锐地截止,在截止前产生一个明显的能量损失高峰(图2中的c段),即著名的Bragg峰。这个峰的存在就使重离子在剂量特性上显示了X射线、 γ 射线和中子所没有的优越性,治疗中就利用

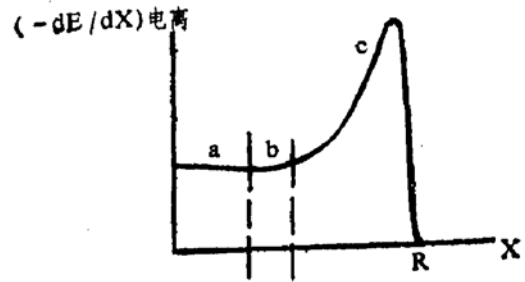


图2 重离子电离能量损失率随深度的变化

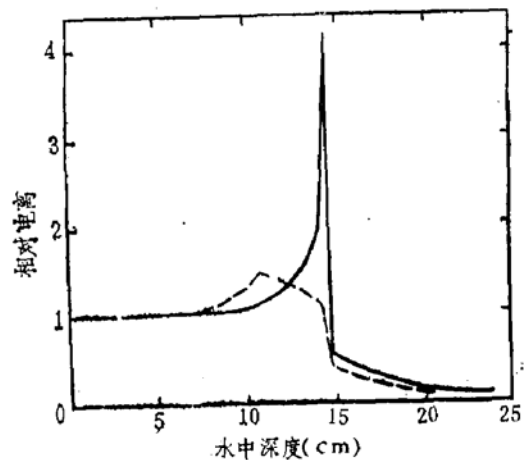


图3 400MeV/u 氖束的布喇格曲线(——)及在水中拓宽的深度剂量分布(.....)

这部分骤然增大的电离能密度来达到杀死病菌的目的，而在此区域外只吸收到较小密度的电离能，不致造成健康组织的伤害。Bragg峰的深度和宽度可以根据病灶的部位和大小通过粒子能量的控制和使用楔形过滤器 (ridge filter) 来调正。图3是调正前后的一个例子。

3. 具有较小的氧增强率OER (Oxygen Enhancement Ratio);

氧增强率通常反应了辐射对受照组织或细胞的氧效应。它定义为：在缺氧 (hypoxic) 和有氧 (oxygenated) 条件下产生相同生物效应 (通常取在10%的存活水平上) 所需要的剂量比，即：

$$OER_{0.1} = \frac{\text{剂量 (缺氧条件)}}{\text{剂量 (有氧条件)}} \quad (5)$$

实验知道，象重离子这样的高LET辐射，其生物效应与细胞周围介质中的氧浓度基本无关。而X射线和γ射线那样的低LET辐射，它们对有氧环境的细胞具有较大的效应，而对缺氧环境的细胞，效应就不显著。图4给出了这样的典型例子。

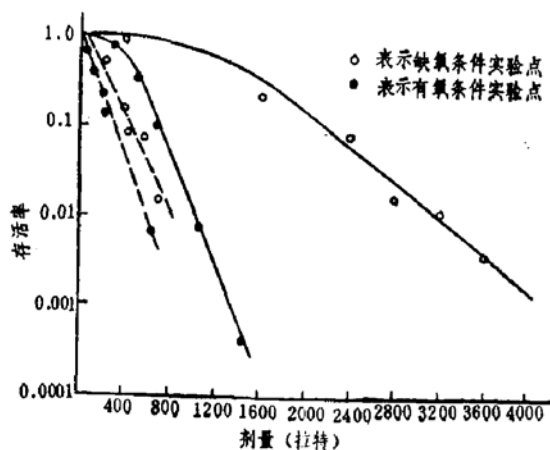


图4 EMT6肿瘤在试管中受Cs¹³⁷γ射线(实线)和Ne离子(虚线)照射后的反应

4. 容易准直，容易屏蔽，剂量计算容易做得比较准确。

在辐射治疗中，相对γ射线和中子而言，重离子由于贯穿本领弱，散射小，射程比较

确定，所以它的准直、屏蔽都比较容易解决，它的剂量计算也容易做到准确。

目前，世界上用于辐射研究或临床治疗的重离子装置已有十多台 (其中也包括氢离子--质子和氦离子--α粒子)，它们分布在美国、苏联、瑞典、法国、英国、西德、日本等国，重离子能量可从70MeV/u至1GeV/u，辐射治疗感兴趣的能量为200~500MeV/u，因为在这一能区中的各种重离子在组织中的射程正在治疗深度范围内(见图5)。一些研究还表明，治疗效果比较好的辐射，其LET应高于50KeV/μm，理想的是100~150KeV/μm，更高的LET会出现过杀死(Overkill)现象，并非所有灵敏部位都会受到伤害。

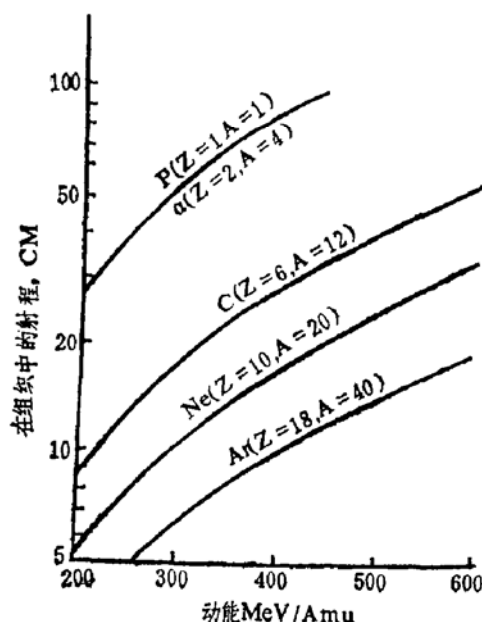


图5 重离子P、α、C⁶⁺、Ne¹⁰⁺、Ar¹⁸⁺的能量在组织中与射程的关系

二、重离子的微剂量学研究

重离子在辐射治疗中的应用是基于它的生物效应。各种射线对生物机体产生效应的第一步，就是细胞接收了粒子给予的能量使其遭受损伤。由于粒子是单个的和 不连续的，细胞的线度又很小，只有几个微米到几十个毫微米，因此它们的相互作用必定是随机的，具有统计性的，这就不宜使用吸收剂

量描述辐射治疗中的生物效应，必须要考虑粒子的局部能量沉积密度。即使机体接收了不同辐射的相等的吸收剂量，但其生物效应却有差别，其原因就在于不同类型的粒子与受照细胞作用的频率不同，造成了局部能量沉积密度的差别。要研究在微米到毫微米量级体积中能量沉积的微观分布，这就是微剂量学的任务。

微剂量学概念最早是在五十年代末由美国Columbia大学Rossi H. H.教授提出的。随后，一些实验工作和理论工作发展得都很快。从1967年至今，已开过九次国际会议，学术活动非常活跃，涉及有测量装置研制，物理量测定，测量技术的研究、生物效应实验及辐射作用机制研究等，把许多物理学概念与众所关心的生物效应建立起了联系，为辐射作用机制的研究开辟了一条新途径。

从微剂量学观点，反映辐射治疗中心的参数应该采用随机量线能 (lineal energy) y 和比能 (specific energy) z ，而不是传能线密度LET和吸收剂量D。可是由于历史的原因，至今在治疗中采用的物理量仍然是后者，其不合理性就在于LET和D没有考虑辐射粒子与细胞相互作用的统计性。随机量 y 是电离辐射在一次能量沉积事件中授予某体积元物质的能量被该体积元的平均弦长 d 除得的商，由于它只涉及单次的能量沉积事件，所以线能分布与吸收剂量、吸收剂量率无关。微剂量学中另一个随机量 Z 是电离辐射授予某体积元物质的能量被该体积元的质量 m 除得的商。 Z 和 y 之间的关系有：

$$Z = y \frac{\bar{d}}{m} \quad (6)$$

通常用测量或计算方法来求线能 y 的分布，并从它得到 Z 的分布。由 y 的频率分布 $f(y)$ 可计算出吸收剂量的密度分布 $d(y)$ ：

$$d(y) = y \frac{\bar{d}}{m} f(y) \quad (7)$$

从而可以求得线能 y 的吸收剂量平均值 \bar{y}_D ：

$$\bar{y}_D = \int_0^{\infty} y d(y) dy \quad (8)$$

它在辐射作用机制研究中是一个极为重要的微剂量学参数，而线能 y 的分布是一个最基础的参数，因此在实验微剂量学中首先就要研制一种没有壁效应的正比计数器来测定 y 的分布。

根据Rossi和Kellerer的双元辐射作用理论，生物内基元损伤的产率 e 正比于作用部位内比能 z 的平方，即 $e = KZ^2$ 。所谓基元损伤，是指产生效应的共同基本原因，比如细胞中染色体畸变，DNA分子的双链断裂等。他们还证明： $Z^2 = \xi D + D^2$ ，因而 $e = K(\xi D + D^2)$ ，其中 D 为吸收剂量， K 为常数，

$\xi = \bar{y}_D \cdot \frac{\bar{d}}{m}$ ， ξ 就是辐射生物实验中细胞存活曲线 $S = S_0 e^{-K(\lambda D + D^2)}$ 中的 λ ， s 为受照后的存活， S_0 为照射的剂量为零时的存活。这样，通过 ξ 把微剂量学的测量结果与生物效应联系起来。

重离子微剂量学是指质量大于电子质量的带电粒子的微剂量学，目前开展这方面研究工作的国家还不多（美国、西德、日本等），时间也不长。根据他们的初步实验已经发现关于重离子研究结果与过去用 x 、 γ 、 e^- 建立的学说所预言的不一致，这就表明重离子的生物作用机制需要去探索，特别是重离子用于辐射治疗的各种微剂量学参数必须加以测定和研究，使重离子微剂量学在放射生物和辐射治疗中起促进作用。

在放射生物学中，采用重离子可以做出细胞存活曲线，用实验曲线来拟合数学公式，进而提出重离子辐射原发作用机制的模型和学说。并同中子和 γ 射线的情况进行对比。

在辐射治疗中，根据微剂量学理论，可以证明相对生物效应 $RBE = \left(\frac{\xi}{D}\right)^{1/2}$ ，所以通过微观能量沉积谱的测定，可以选择合适的重离子种类，若要在同样照射情况下得到较大的效应，则应选 ξ 值大，即 \bar{y}_D 高的辐射。为

了准确了解辐射作用过程，还可深入研究不同深度处的微剂量谱，进行治疗前的预实验。

三、重离子的生物效应研究

重离子在辐射治疗中的作用是非常令人注目的，然而它的一切有效结果都应该而且必须建立在重离子生物效应研究的基础上。从历史发展知道，C、N、O、Ne、Ar等重离子在辐射治疗中的应用还是在美国Bevalac建成之后，即重离子能量达到200~500MeV/u，或者更高之后才开始的。但是在此之前，已有很多放射生物学家，辐射物理学家和保健物理学家利用Beratron或HILAC加速的低能重离子做了不少治疗前的预备工作。六十年代，P. Todd用能量为6.58MeV/u的Li⁷、B¹¹、C¹²、N¹⁴、O¹⁸、Ne²⁰和Ar⁴⁰等重离子照射培育出了人类细胞。同期，L. D. Skarsgard等人用重离子Li⁶ (58, 30MeV)、B¹¹ (102MeV)、C¹² (106MeV)、O¹⁸ (131MeV)、Ne²⁰ (153MeV)、Ar⁴⁰ (230MeV)等照射哺乳动物细胞，测定其存活率、染色体异常及其恢复情况。到了八十年代，A. M. Kellerer等人用6MeV/u左右的重离子照射DNA后，确定其单链和双链断裂情况，并进行有关的剂量学研究。同期，G. Kraft等人用UNILAC加速的重离子Ar⁴⁰、Kr⁸⁴、Xe¹²⁹、Pb²⁰⁸等（能量在3.2~4.4MeV/u）照射酵母菌，测定它们的失活截面和诱发突变等。

我所在的HIRFL建成后可把碳离子加速到近100MeV/u，氙离子6MeV/u左右，因此用这样的重离子从微剂量学的观点来研究它们的生物效应，为发展放射生物学，为辐射治疗作前期工作，为辐射防护提供基础数据是完全可能的。初步打算研究的范围是：

1. 重离子对有氧和缺氧环境中细胞的存活率研究。
2. 重离子诱发细胞变异、死亡及其修复与微剂量学参数线能y的关系。

3. 在模拟组织的不同深度上，重离子微剂量谱的测定。

四、重离子显微镜检术(microscopy)、重离子照相术(radiography)、重离子同位素诊断(diagnosics)

在历史上生物科学的进展总是与显微镜检术的发展有关的，在显微镜的发展史上，有光学显微镜，它的空间分辨率受到使用光的波长限制，大约5000Å。后来发现了材料具有偏转波的特性，于是扫描电子显微镜(SEM)和传导电子显微镜(TEM)诞生了。它们的分辨率大约都可达100Å左右，但前者只能观察材料表面，对深层信息毫无办法，而后者虽然可以观测到薄层材料的结果，但对厚层物质仍受到电子多次散射干扰的限制。现在的重离子显微镜只要把样品放在某基层材料（一般是塑料或云母）上——统称靶子，用大于10KeV/u的单能重离子平行束照射，然后将基层材料进行刻蚀处理再在SEM上观察，它的分辨率可达600Å。

重离子和靶物质的相互作用主要是和靶内电子的碰撞，因为电子质量比重离子小得多，所以重离子的角偏离和能量转移是很小的，它的能量损失是靶物质中电子密度的缓

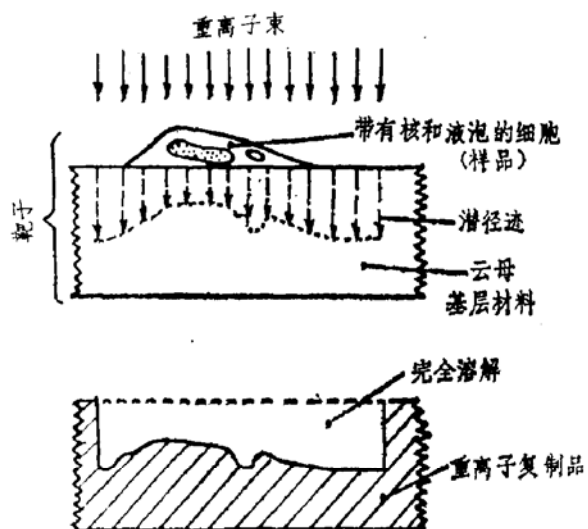


图6 重离子复制品的形成原理

慢函数，因此重离子穿入靶子后的能量分布（即射程分布）反映了靶物质的电子密度分布，即反映了被照样品的化学成份，密度和厚度（见图6）。

如果用一系列闪烁计数器，或者一块大厚度的闪烁晶体，或者一串薄膜塑料核径迹探测器代替基层材料，那么当重离子束通过样品时就会在这些探测元件上记录到所需要的结果，这就是重离子照相术。它的主要优点是单能平行重离子束在通过吸收体时，样品厚度或密度的微小变化将会引起吸收体内不同深度上重离子数的很大变化，而且重离子的角度离散和能量离散都很小，这就使重离子照相非常清晰，能得到鲜明的反差，而X线照相没有这种优点。

重离子同位素诊断是利用高能 Ne^{20} 、

O^{18} 、 N^{14} 或 C^{12} 束轰击靶子时形成的同位素 Ne^{19} 、 O^{15} 、 N^{13} 和 C^{11} 都是短寿命正电子发射体。这种反应产物形成后立即再聚集成单能束注入到组织的某一部位中去，这种同位素在体内的分布，可用正电子“照相机”“摄影”下来，以达到诊断病情的目的。这种技术已有人用于心脏和血液循环的诊断上，用于心瓣功能检查，大脑血液流动情况的测定，动脉通道局部阻塞的诊断，以及研究细胞内的 C^{11}O 反应，组织中 N^{13}O 毒性示踪等。

通过以上的概括了解，得出的初步结论是：重离子具有明显地剂量性优势，因而使其在医学中的应用前景广阔，在HIRFL建成后，这个领域内的许多工作急待我们去开发。