

文章编号: 1007-4627(2010)03-0309-08

# 重离子治癌相关研究\*

叶飞<sup>1, 2, 3</sup>, 李强<sup>1, 2, #</sup>

(1 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2 中国科学院重离子束辐射生物医学重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

3 中国科学院研究生院, 北京 100049)

**摘要:** 癌症是现代医学的难题, 一直危害着人类的健康。放射治疗是癌症治疗的有效手段之一。由于重离子束在物理学和生物学性质上所具有的优势, 它已成为放疗用的最佳射线。简述了重离子治癌的发展历程、现状以及特点, 详细讨论了在医学物理和放射生物学研究领域值得关注的若干热点问题。

**关键词:** 重离子治癌; 加速器; 放射性束; 远后效应; 肿瘤干细胞

**中图分类号:** Q691.5; R815.6 **文献标识码:** A

## 1 引言

恶性肿瘤已经取代心血管疾病成为人类健康的第一杀手。放射治疗作为癌症治疗的 3 大方法之一, 近年来得到了长足的发展。由于重离子束相对于其他射线来说, 具有倒转的深度剂量分布和高的相对生物学效应等优势, 已被誉为 21 世纪放疗最理想射线。

## 2 重离子治癌的发展历程和现状

美国的 Wilson<sup>[1]</sup> 于 1946 年提出利用离子束治疗肿瘤的设计。1975 年, 美国劳伦斯伯克利实验室 (LBL) 利用高能重离子同步回旋加速器 BEVALAC 开始重离子治癌临床试验研究, 发现重离子治疗的肿瘤局部控制率比 X 射线、 $\gamma$  射线和电子束等常规射线提高了 2—3 倍(见表 1<sup>[2]</sup>)。

1993 年, 位于日本千叶县 (Chiba) 的国立放射线医学综合研究所 (NIRS) 建成了一台专门用于治癌及放射医学研究的重离子医用加速器 (HIMAC)。由于重离子治癌的疗效显著, 日本政府已计划在全日本范围内建造 50—60 台小型化的重离子治癌专用装置, 目前第一台小型化的重离子治癌装置正在

群马大学医学院建造之中, 2010 年开始接受患者治疗。

表 1 LBL 的  $^{20}\text{Ne}$  离子束治疗效果

肿瘤名称	$^{20}\text{Ne}$ 离子束治愈率 (治愈/总数)	X 射线治愈率 (%)
鼻咽癌和副鼻窦癌	87%(14/16)	21
乳腺癌	79%(11/14)	28
前列腺癌	92%(12/13)	60
恶性肉瘤	58%(21/36)	28

在欧洲, 德国重离子研究中心 (GSI) 于 1996 年基于从事重离子物理研究的同步加速器建成了重离子治癌装置, 开发了栅扫描束流配送系统、面向生物学效应的治疗计划系统和在线正电子发射计算机断层显像 (PET) 束流监测系统三项先进技术, 实现了重离子束的适形调强治疗和束流的在线监控。

根据离子治疗合作组 (Particle Therapy Co-Operative Group, 简称 PTCOG) 统计<sup>[3]</sup>, 除中国外的其他国家计划或在建的重离子治疗中心有 6 个(见表 2)。

2005 年, 中国科学院近代物理研究所基于兰州

\* 收稿日期: 2009-12-11; 修改日期: 2009-12-29

\* 基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目 (2010CB834203); 国家自然科学基金资助项目 (10905080); 兰州市科技发展计划项目 (2008-sr-10)

作者简介: 叶飞 (1981—), 男 (汉族), 青海西宁人, 在读硕士研究生, 从事生物物理研究; E-mail: yefei@impcas.ac.cn

# 通讯联系人: 李强, E-mail: liqiang@impcas.ac.cn

表 2 世界范围内(除中国)在建和筹建的重离子治疗中心\*

中心名(地点)	国家	粒子种类	最高能量(MeV/u) 及加速器类型	治疗室数(间)	计划治疗时间
Med-AUSTRON(维也纳新城)	奥地利	p, C-ion	400, 同步加速器	3	2013
CNAO(帕维亚▲)	意大利	p, C-ion	430, 同步加速器	3—4	2010?
HIT(海德堡▲)	德国	p, C-ion	430, 同步加速器	3	2010
PTC(马德堡▲)	德国	p, C-ion	430, 同步加速器	4	2010
NRoCK(基尔)	德国	p, C-ion	430, 同步加速器	3	2012
群马大学(前桥▲)	日本	p, C-ion	400, 同步加速器	3	2010

\* 数据更新至 2010 年 6 月 4 日, ▲ 表示在建, ? 表示估计治疗时间。

重离子研究装置(HIRFL)建成了浅层肿瘤重离子治疗终端, 2008 年底基于兰州重离子加速器冷却存储环(HIRFL-CSR)建成深层肿瘤重离子治疗终端。截止目前, 共治疗 8 批 103 例浅表肿瘤患者和两批 8 例深层肿瘤患者。中国科学院近代物理研究所下一步的目标是设计和优化医院用的小型专用重离子加速器治癌示范装置, 争取国家批准立项和许可, 逐步实现重离子治癌装置的产业化<sup>[4]</sup>。

### 3 重离子的物理学和生物学特性

从医学临床治疗角度看, 相对于其他常规射线, 重离子治癌疗程短, 对正常组织几乎没有毒副作用, 而且能够保留癌症部位所在器官的形貌和功能, 局部肿瘤控制率高。这些都是由重离子的物理学和生物学特性所决定的。

重离子束在物质中的剂量分布与其在物质中的能量损失分布成正比。在癌症治疗所需要的重离子能量范围内(80—430 MeV/u), 射程末端前形成一个尖锐的能量损失峰(即 Bragg 峰), 如图 1<sup>[5]</sup>所示。调节入射离子束的能量, 便可改变 Bragg 峰在靶物质中出现的深度。由于重离子是带电粒子, 在磁场作用下会发生偏转, 可实现束流对肿瘤靶区的三维扫描适形和调强照射治疗, 对正常组织的不利影响可降到最小。另外, 应用 PET 监测重离子贯穿组织期间核反应产生的正电子湮灭辐射光子, 可在线监测照射束流的动态, 包括重离子在体内的射程和照射剂量分布。

高的相对生物学效应(RBE)是重离子在生物学上的最显著特点, 达到对肿瘤细胞同样的杀伤, 所需要的剂量比常规射线小得多。再者, 重离子对常规射线不敏感的乏氧癌细胞也有很强的杀伤作用。

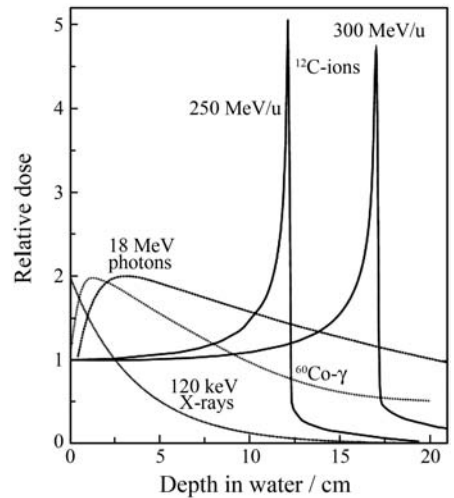


图 1 X 射线、<sup>60</sup>Co- $\gamma$  射线、高能光子以及 250 和 300 MeV/u <sup>12</sup>C<sup>6+</sup> 离子束在水中的深度剂量分布的比较

受到低传能线密度(LET)射线照射时, 乏氧细胞的辐射敏感性显著下降。但当重离子的 LET 超过 200 keV/ $\mu$ m 后几乎没有氧效应<sup>[6]</sup>。重离子对细胞的致死效应几乎不受细胞周期的影响。在不同的细胞周期, 低 LET 的射线辐射敏感性不同, 但对于重离子束这种高 LET 射线, 各时相细胞辐射敏感性的变化波动很小。

### 4 医学物理方面的热点问题

经过一个世纪的发展, X 射线放疗技术已经比较成熟, 积累了大量经验, 重离子治疗可以直接借鉴的很多。事实上, 现在重离子治疗中心所用的处方剂量就来源于 X 射线临床应用的经验。就重离子束的特点而言, 重离子治疗已经开发出了主动型和被动型的束流配送方式、重离子束射程的调节与调制方法、PET 束流位置在线监控系统、面向生物

学效应的治疗计划系统、实时剂量监测系统以及针对运动肿瘤靶区的呼吸门控等技术。但制约重离子治疗技术临床推广的则是加速器系统的小型化和医用化问题。治疗装置成本的降低一定会使重离子治疗这项新兴技术得到广泛的推广,同时放射性束应用于重离子治疗当中也是一个正在努力的方向,选用不同的离子种类将会给不同类型肿瘤的治疗带来更多的选择。

#### 4.1 加速器装置

重离子治疗加速器装置庞大且昂贵是制约重离子治疗临床应用的重大问题之一。要得到足够高能量的重离子束来治疗处于体内深处的肿瘤(对于 $^{12}\text{C}$ 来说,能量为 400 MeV/u 时在水中的最大射程大约为 27 cm)就需要一台庞大的重离子加速器装置。加速器体积大,周长动辄就几十米,偏转磁铁的重量经常会上百吨,因而造价也很高,不适应医院中的临床应用。为克服重离子加速器装置庞大昂贵的缺点,目前有两种设计方案。第一种方案是用强激光束和电磁冲击波结合的办法产生高能离子。一束很强的激光打在薄金属靶上产生电离,用电磁冲击波使电子在靶中加速,继而使金属靶背面的分子电离。电子云从靶的后表面射出,形成强大的静电场( $10^{13}$  V/m),加速了靶材料后层厚度约为 10 nm 范围的质子和离子。由此产生束流的特点是流强大( $10^{12}$  protons/impulse),准直性高,但是能量离散很大,其中只有很少一部分是高能的。这一特点为混合束流生物学效应的研究提供了可能<sup>[7]</sup>。另一种方案是绝缘壁加速器(dielectric wall accelerator,简称 DWA),加速器感应束流管壁是由新型的高梯度绝缘材料制成,这种材料有很强的电压维持力,因而在整个加速器管壁上的加速电场可以产生高达 100 MV/m 的加速电场梯度,而传统的加速器只有在占整体长度很小一部分的加速腔中加速。这就是 DWA 加速器系统小型化的基础。DWA 利用快转换高压传导线在加速管内产生脉冲化电场,利用绝缘体和导体之间的替换和短的脉冲时间产生高电场梯度。整个系统可以赋予每一个束流脉冲不同的强度、能量和束斑宽度,从而达到更优化的放疗适形效果<sup>[8]</sup>。

这两种设计方案都大大减小了加速器的体积和降低了造价。由于治疗所需重离子的能量较高,要

达到治疗所需能量范围,需要比较长的 DWA 加速器的长度,同时也需要很高的激光束的强度,而质子治癌的要求要相对低一些。所以,在短时间内这两种设计方案应用在质子治癌的可能性比用于重离子治癌的会更大。在经济方面,虽然一台 DWA 的造价远比一台同步加速器低,但是一台 DWA 只能服务于一间治疗室,而一台同步加速器可以轻松服务于 3—5 间治疗室,除非 DWA 的造价比同步加速器(如德国海德堡重离子治疗专用装置 HIT 中的同步加速器造价 2000 万欧元)低得多,才能解决这个问题<sup>[9]</sup>。

#### 4.2 放射性束

研究人员自从 20 世纪 70—80 年代得到了放射性束的那一刻起就希望利用它为人类的健康有所贡献,但证实放射性束应用于肿瘤治疗的可行性以及可能带来的治疗增益却经历了曲折的过程。

放射性束产生之初,美国的 Chatterjee 等<sup>[10, 11]</sup>和 Lizenberg 等<sup>[12]</sup>就以重离子治癌为目的,利用 PET 技术对 $^{19}\text{Ne}$ 和 $^{11}\text{C}$ 等放射性束进行了束流能量与射程、射程与 Bragg 峰位等束流物理特性的研究;日本的 Tomitani 等<sup>[13]</sup>以日本理化研究所(RIKEN)的放射性束装置 RIPS 提供的正电子发射体 $^{11}\text{C}$ 束流,利用 PET 技术完成生物组织等效材料中的束流能量与射程关系的测定;Chatterjee 等<sup>[14]</sup>、Henderson 等<sup>[15]</sup>和 Collier 等<sup>[16]</sup>还测定了放射性 $^{19}\text{Ne}$ 束流在水模和肿瘤患者体内靶区后沿及加补偿体避免靶区后脊髓照射时的离子阻止区;Enghardt 等<sup>[17]</sup>也利用德国 GSI 的放射性束流装置 FRS 测定了单能放射性 $^{19}\text{Ne}$ 束流在塑料体模和有机玻璃中的阻止区分布。这些早期的研究工作为未来制定重离子治疗计划时重离子束射程的估计打下了基础。

由此可见,早期的研究仅是将放射性束应用于精确监测束流经过非均匀组织后的射程。通过 X 射线 CT 成像技术诊断得到的肿瘤靶区位置与由像素 CT 值确定的重离子射程总会有一定的差异,当重离子射程在 10 cm 左右时,与靶区位置约有 5 mm 的较大误差。原因主要来自于 3 个方面<sup>[18]</sup>: (1)基于 X 射线诊断 CT 值和电子密度之间关系经验公式可能的误差;(2)X 射线经过人体时的硬化过程;(3)由于人体组织复杂性带来的 X 射线读数

校准本身的不确定性。利用稳定的  $^{12}\text{C}$  束流进行治疗时,  $^{12}\text{C}$  在贯穿正常组织时会产生如  $^{11}\text{C}$  等正电子发射核, 而这些  $^{11}\text{C}$  核的空间分布及产额与入射  $^{12}\text{C}$  离子的射程和强度是相关联的。德国 GSI 采用 PET 技术对由入射  $^{12}\text{C}$  离子产生  $^{11}\text{C}$  碎片发射出的正电子进行监测, 进而反推出入射离子的停止位置和剂量分布。但是在实际临床治疗时, 每一分次治疗时  $^{12}\text{C}$  离子的剂量相对较小, 它产生  $^{11}\text{C}$  的强度更小, 从而导致 PET 重建图像时本底很高。可见, 这种每分次治疗剂量的限制为束流在线监测带来了难题。若利用放射性  $^{11}\text{C}$  束流治疗癌症就可以克服这种限制, 提高诊断、定位的精度和治疗的效率。这是国际上在重离子治癌领域利用放射性束的基本思

路。例如, 日本 NIRS 就基于此目的于 1995 年在 HIMAC 上增建了一条次级束流线, 并在该束流线上建立了一个包括两种模式的照射系统, 见图 2<sup>[19]</sup>。一种是利用  $\gamma$  相机测量笔形放射性束流在患者体内的停止位置。 $\gamma$  相机由一对直径为 60 cm 和厚度为 3 cm 的 NaI(Tl) 块组成, 每一块连接了 109 个光电子管用于灵敏地记录  $\gamma$  光子的位置信号。这种方法在 LBL 已经应用于  $^{19}\text{Ne}$  束流, 以足够低的入射剂量测量正电子的活性分布中心即是束流的射程, 精确度好于 1 mm。虽然精确度很高, 但是测量点只是分布于肿瘤靶区的几个点, 不能得到整个照射区域的信息。另一种是利用 PET 技术用较前一方法高的照射剂量得到整个肿瘤靶区的信息。

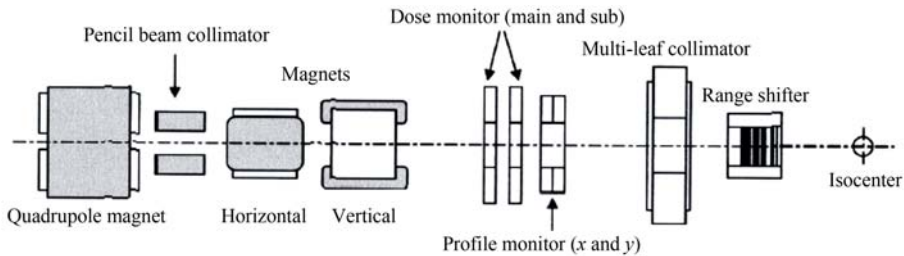


图 2 HIMAC 中放射性束流线的照射系统

因为  $^9\text{C}$  (衰变发射  $\alpha$  粒子和低能质子) 衰变的半衰期是 126.5 ms, 相对于  $^9\text{C}$  贯穿组织而被阻止的时间 (约  $10^{-8}$  s) 要长得多。加之,  $^9\text{C}$  衰变发射的低能  $\alpha$  粒子和质子在水中射程仅为几百微米, 所以衰变时发射出粒子的能量仅损失在入射  $^9\text{C}$  束流停止区域的附近。2002 年李强等<sup>[20]</sup> 提出利用  $^9\text{C}$  束治癌, 不但可以利用其发射的正电子在线监测束流射程和剂量分布, 还可利用其缓发粒子在靶区造成除束流本身造成照射外的附加内照射, 形成照射束流和缓发粒子对靶区双重辐照治疗的新思想。之后不久, 又提出计算缓发粒子所致生物学效应的理论模型<sup>[21]</sup>。随后的实验研究表明,  $^9\text{C}$  束流在 Bragg 峰区及 Bragg 峰后沿对肿瘤细胞的致死效应要比相应  $^{12}\text{C}$  束流的高, 展示增强的细胞致死效应<sup>[22]</sup>。李强等考虑了入射离子的能量损失歧离、通量衰减和初始能量分布等提出了束流沉积分布计算模型<sup>[23]</sup>。由此模型计算得到的离子沉积深度分布与实验研究得到的 RBE 深度分布相比较,  $^9\text{C}$  离子的沉积区与 RBE 的增强区相一致。从生物物理学的角度出发, 说明  $^9\text{C}$  与  $^{12}\text{C}$  相比出现增强致死效应的本质是  $^9\text{C}$

离子衰变发射低能粒子导致的细胞团簇损伤。这些研究证实了利用放射性束流形成双重辐照思想是正确的。放射性束治癌不仅对癌细胞的杀伤作用大于相应的稳定重离子束, 而且在靶区所需剂量一定的情况下减少入射剂量, 因而减轻了对正常组织的照射, 从而减少了辐射所致的正常组织并发症, 提高了重离子的疗效。这一发现的意义不仅在于放射性束治癌的开始, 也为辐照生物学效应机理研究提供了一种极具潜力的工具。由于放射性离子束缓发低能粒子在细胞中所造成的损伤存在时间和空间上的多位点关联, 从而形成团簇损伤, 而团簇损伤则在放射生物学研究中是倍受关注的研究方向。

将放射性束引入肿瘤治疗领域, 大大扩展了辐射种类 (稳定核大约近 300 种, 放射性核大约 3000 多种), 带来很多新的思想。期待放射性束的进一步研究可以为解决一些生命科学中的基本问题提供新的思路。

## 5 放射生物学方面的热点问题

重离子与生物体相互作用涵盖的范围很广泛。



近年来随着重离子治癌广受关注,这方面的研究也渐受重视。高 LET 重离子束的基本生物和物理特性,LET 与 DNA 损伤和细胞周期之间的关系,旁观者效应,二次肿瘤,空间重离子辐射生物学效应以及对宇航员的辐射防护等等已经有较多的文献报道。但是关于重离子辐射对生物体远后效应的研究还比较少见,尤其是在重离子治疗幼年和青少年肿瘤患者后,在患者还有较长的生命预期的情况下,重离子辐射是否会在患者体内造成一定的基因组不稳定,从而导致诸如医源性肿瘤等严重后果。另外,肿瘤干细胞(cancer stem cells, 简称 CSCs)是目前恶性肿瘤研究的热点问题,重离子对 CSCs 辐射作用的研究却鲜有报道。重离子治疗也应在这—领域发挥其优势并在肿瘤干细胞研究中取得—席之地。

### 5.1 远后效应

电离辐射的远后效应是一种电离辐射的非靶向效应,发生于受到辐照细胞的后代中,主要表现为基因组的不稳定性。—般认为,远后效应是由于 DNA 受到的损伤没有被修复系统修复而遗传给受照细胞的子代细胞,从而使子代细胞自然突变率增高,表现出对辐射等外界刺激的敏感性增强的现象<sup>[24, 25]</sup>。基因组不稳定性广泛存在于受到损伤的细胞或机体中,可能是多级致癌理论中至关重要的一步,损伤在细胞后代的基因组中传递和表达,最终结果将使细胞内基因组突变不断积累而致细胞癌变。也可以说在 CSCs 理论中,突变的干细胞基因组未被修复从而被积累并最终分化成为肿瘤细胞的旁证。因此,对基因组不稳定性—的进一步研究将为揭示细胞凋亡和癌变的起始过程起到重要的作用。多年来在 X 射线引起的远后效应的很多研究中,就辐射损伤到底以什么形式得以在细胞传代中保留<sup>[26—28]</sup>和子代细胞的自发突变<sup>[29—31]</sup>—直存在着广泛的争论,至今仍无定论。

2006 年,Hamada 等<sup>[32]</sup>报道了辐照后正常人纤维细胞后代存活与 LET 的关系。他们研究了  $\gamma$  射线(0.2 keV/ $\mu\text{m}$ )和 6 种不同 LET(范围从 16.2 keV/ $\mu\text{m}$  到 1610 keV/ $\mu\text{m}$ )重离子束对人正常纤维原细胞的致死效应,发现:在初次克隆形成实验中,克隆形成率与 LET 存在明显的相关性,以低 LET 的  $\gamma$  射线辐射时细胞存活率为 10% 的剂量为基准,

重离子的 LET 为 108 keV/ $\mu\text{m}$  时,其 RBE 最高;当用初次克隆存活实验得到的细胞再次进行克隆存活实验时却发现,延迟的增殖死亡—主要与辐射剂量相关而与 LET 则无明显的相关性。由此认为,二次克隆形成时出现的延迟增值死亡与 LET 无关而只与初级克隆形成时固定于其中的初级损伤有关。陶家军等<sup>[33]</sup>研究发现,HL-7702 细胞受到 X 射线辐照后存活下来的子代细胞继续传代,当传到 15 到 20 代时对其分别给与相同剂量的 X 射线或重离子束照射,受到 X 射线二次辐照的细胞的微核率明显地表现出与初次辐照剂量之间的相关性,而受到重离子束再次辐照的细胞则没有发生类似的现象。

基于以上实验结果,可能的解释是射线种类不同对细胞产生的损伤类型也不同。高 LET 重离子对 DNA 的辐射损伤以团簇损伤为主,团簇损伤不易修复,更不易通过传代遗传给子代细胞,容易将受损细胞引向凋亡,所以重离子对细胞的损伤很少表现出远后效应。但到目前为止,这方面的实验数据相对很少,因而要得到明确的结论也为时尚早。另外,还需要大量的实验研究来说明不同生物学终点在时间尺度上和外界因素影响下的重离子远后效应。

### 5.2 CSCs

对 CSCs 的研究近年来逐渐成为了肿瘤研究的—个热点,CSCs 陆续从各种实体瘤中被分离鉴定出来。虽然 CSCs 理论存在很多争议,例如 Quintana 等<sup>[34]</sup>的实验证明,一个肿瘤细胞形成实体肿瘤的效率,有赖于它所存在的微环境,但并不像以前认为的那么小。但是多数研究结果还是提供了 CSCs 存在的证据。

CSCs 是肿瘤细胞中—类具有自我更新能力(self-renew ability)和分化潜能(differentiation potency)的细胞群体,往往只占肿瘤细胞的很少—部分(根据肿瘤种类不同,比例为 0.1%—0.0001%)。CSCs 与肿瘤的起始、维持和生长有着很密切的关系,更具有临床意义的是 CSCs 与肿瘤的药物抗性、转移和复发有很大联系。CSCs 不表达组织分化相关的功能蛋白,所以针对分化完全肿瘤细胞的传统靶向治疗的相关抗体都不会对 CSCs 产生效果。同时 CSCs 大多处于相对静止的分裂状态(由 P21<sup>cip1</sup>和 P18<sup>INK4C</sup>调节<sup>[35, 36]</sup>),表达很高的 ABC 药物转出体

(ATP-binding cassette drug efflux transporter)、生长因子和抗凋亡因子等,所以对现有各种治疗手段都有一定的抗性<sup>[37]</sup>。根据肿瘤干细胞理论,CSCs 中只有一部分具有转移能力,在肿瘤的早期发展中已经获得了相关的基因突变,称为 mCSCs (metastasis CSCs)。mCSCs 的转移与 niche(滋养干细胞的特殊细胞)有关系,niche 在 CSCs 转移过程中提供一个锚定平台,由许多表面的蛋白质或多糖等连接<sup>[38]</sup>。

预期的针对 CSCs 作为治疗靶点的方法很多,比如阻断 CSCs 的自我更新和并且刺激分化、阻断 niche 的形成、针对 CSCs 的表面标志蛋白进行靶向治疗或加强免疫监视<sup>[35]</sup>等。对于放疗来说,首先面临 CSCs 是不是辐射敏感细胞的问题。在乳腺癌和脑癌的研究中发现,CSCs 对 X 射线是低敏感性的,照射后 CSCs 的数量会反弹<sup>[39-41]</sup>。在恶性胶质瘤中,CD133 阳性细胞(含 CSCs)的辐射敏感性低于 CD133 阴性细胞,而且 CD133 阳性细胞的数量如同脑癌和乳腺癌中一样会有反弹<sup>[42]</sup>。对 X 射线低敏感性的解释有两种,Bao 等<sup>[41]</sup>认为 CSCs 的 DNA 损伤修复很高效,DNA 损伤激活 DNA 损伤检查点比肿瘤细胞更容易。如恶性胶质瘤中 DNA 损伤会激活 CD133 表达阳性的细胞中调节损伤检查点的蛋白(如 Chk1/2)。也许阻滞了这些蛋白的表达就可以提高 CSCs 的辐射敏感性。另一种解释是氧自由基水平的降低,包括一些自由基清除剂和激活的 jagged1-notch1 通路对 CSCs 辐射敏感性的降低也有贡献<sup>[43]</sup>。Clarke 等<sup>[44]</sup>的研究也支持这种解释,因为在乳腺癌干细胞中氧自由基的水平与辐射敏感性有很强的联系。

而高 LET 重离子对 CSCs 辐射作用的研究还处于开始阶段,很多基本的实验数据有待积累。例如,重离子对各种肿瘤类型的 CSCs 的辐射敏感性,重离子照射后 CSCs 的响应与一般肿瘤细胞的异同,CSCs 所在 niche 对重离子的辐射敏感性等。许多新的做法也值得尝试,例如阻断某条通路或增加某种成分表达来增加 CSCs 的辐射敏感性,通过杀灭 niche 来抑制 CSCs 的反弹,尤其是如果知道 CSCs 在实体瘤当中的空间分布(如低氧肿瘤组织<sup>[45]</sup>含 CSCs 的数量就高于一般肿瘤组织)可以利用重离子精确照射和氧效应小的特点对 CSCs 进行有针对性的放疗,这样可以大大减少患者所需要接

受的照射剂量。因为大部分 mCSCs 和它的 niche 是通过淋巴管和血管转移的,所以在肿瘤干细胞理论中淋巴管和血管周围的 CSCs 和 niche 的转移就是造成肿瘤转移的最大原因。而重离子对实体瘤内部小血管的摧毁效应是很严重的<sup>[46]</sup>,而且血管恢复也很困难,所以,利用重离子来减少 mCSCs 转移的几率是可行的。

## 6 结束语

重离子治癌大大提高了恶性肿瘤放射治疗的增益,必将成为肿瘤治疗当中的有力工具。但为推广这一新兴的放疗技术,许多基础研究工作还有待加强和深入,重离子治疗加速器装置的小型化、治疗装置成本的降低以及新的治疗技术的运用都会对重离子治癌产生重大影响。为了达到更安全的治疗,重离子辐射远后效应的深入研究也必须提上议事日程,而且重离子治疗在 CSCs 理论中是否可以继续前进,还需要更多的基础实验。

射线与生物组织相互作用的基础研究不仅在放疗方面可以挽救生命,改善肿瘤患者的生活质量,而且大大有助于人们对生命本身的了解,同时还拓展了人们对自然界与人类关系的理解。

## 参考文献 (References):

- [1] Wilson R R. Radiology, 1946, **47**: 487.
- [2] Ma Lin, Zhou Guixia, Feng Linchun. High LET (heavy ion and fast neutron) Malignant Tumors Therapeutic Radiology. Beijing: Military Medicine Science Press, 2006, 1—5 (in Chinese).  
(马林,周桂霞,冯林春.恶性肿瘤高 LET(重离子、快中子)放射治疗学.北京:军事医学科学出版社,2006,1—5.)
- [3] Available from: <http://ptcog.web.psi.cn/>.
- [4] Xiao Guoqing, Zhang Hong, Li Qiang, *et al.* Nuclear Physics Review, 2007, **24**(2): 85 (in Chinese).  
(肖国青,张红,李强,等.原子核物理评论,2007,**24**(2): 85.)
- [5] Kraft G. Nucl Instr and Meth, 2000, **A454**: 1.
- [6] Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, *et al.* Radiat Res, 2000, **154**: 485.
- [7] Ledingham K W D, Galster W, Sauerbrey R. The British Journal of Radiology, 2007, **80**: 855.
- [8] Caporaso G J, Mackie T R, Sampayan S, *et al.* Physica Medica, 2008, **24**(2): 98.
- [9] Oliver J, Karger C P, Debus J. Med Phys, 2008, **35**(12):

- 5653.
- [10] Chatterjee A, Alpen E L, Llacer J, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981, **7**: 503.
- [11] Chatterjee A, Tobias C A, Lyman T J. Nuclear Fragmentation in Therapeutic and Diagnostic Studies with Heavy Ions. In: Shen B S P, Merker M ed. Spallation Nuclear Reactions with Their Applications. Dordrecht, Holland: D. Reidel, 1978, 169.
- [12] Lilzenberg D, Becehetti F, Brown D, *et al.* Positron Emission Tomography of Implanted Radioactive Analog Radiotherapy Beams. In: Th Delbar ed. Proceedings of 2nd International Conference on Radioactive Nuclear Beams. Belgium; Adam Hilger Bristol, 1992, 423.
- [13] Tomitani T, Kanazawa M, Sudo M, *et al.* Beam and Point Measurement with Positron Emitting Secondary Beams. In: Ando K, Kanai T ed. Proceedings of the Third Workshop on Physical and Biological Research with Heavy Ions. China, Japan; National Institute of Radiological Sciences, 1993, 22.
- [14] Chatterjee A, Llacer J, Collier M, *et al.* Diagnosis Application of Radioactive Beams. In: Chu W T ed. Proceedings of the Fifth PTCOC Meeting and International Workshop on Biomedical Accelerators. Berkeley, California, USA; University of California, 1986, 213.
- [15] Henderson S D, Collier M, Renner T, *et al.* Med Phys, 1987, **14**: 468.
- [16] Collier J M, Henderson S D, Pitluck S, *et al.* Radiotherapy Physics. Annual Report 1986 of Biology and Medicine Division LBL. University of California. LBL-22300, 1987, 157.
- [17] Enghardt W, Fromm W D, Geissel H, *et al.* GSI Scientific Report 1992. 1993, 334.
- [18] Kanazawa M, Kitagawa A, Kouda S, *et al.* Nuclear Physics, 2002, **A701**: 244c.
- [19] Li Q, Kitagawa A, Kanai T, *et al.* Nucl Instrs and Meth, 2004, **B222**: 270.
- [20] Li Qiang, Wei Zengquan. Nuclear Technology, 2002, **25**(1): 71(in Chinese).  
(李强, 卫增泉. 核技术, 2002, **25**(1): 71.)
- [21] Li Q, Kanai T, Kitagawa A. Physics in Medicine and Biology, 2003, **48**: 2971.
- [22] Li Q, Furusawa Y, Kanazawa M, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, **63**: 1237.
- [23] Li Q, Furusawa Y, Kanazawa M, *et al.* Chin Sci Bull, 2005, **50**: 2546.
- [24] Little J B. Oncogene, 2003, **22**: 6978.
- [25] Little J B. J Radiol Prot, 2003, **23**: 173.
- [26] Little J B. Int J Radiat Biol, 1971, **20**: 87.
- [27] Iyer R, Lehnert B E. Radiat Res, 2002, **157**: 3.
- [28] Sawant S G, Zheng W, Hopkins K M, *et al.* Radiation Research, 2002, **157**: 361.
- [29] Lyng F M, Seymour C B, Mothersill C. Radiation Research, 2002, **157**: 365.
- [30] Mothersill C, Seymour C. Int J Radiat Biol, 1997, **71**: 421.
- [31] Nagar A, Smith L E, Morgan W F. Cancer Res, 2003, **63**: 324.
- [32] Hamada N, Funayama T, Wada S, *et al.* Radiation Research, 2006, **166**: 24.
- [33] Tao Jiazun, Li Qiang, Wu Qingfeng. Nuclear Physics Review, 2009, **26**(3): 248(in Chinese).  
(陶家军, 李强, 吴庆丰. 原子核物理评论, 2009, **26**(3): 248.)
- [34] Quintana E, Shackleton M, Sabel M S, *et al.* Nature, 2008, **456**(4): 593.
- [35] Cheng T, Rodrigues N, Shen H, *et al.* Science, 2000, **287**: 1804.
- [36] Yuan Y, Shen H, Franklin DS, *et al.* Nat Cell Biol, 2004, **6**: 436.
- [37] Kim C F, Dirks P B. Cell, 2008, **3**(2): 147.
- [38] Li F, Tiede B, Massagu J. Cell Research, 2007, **17**(1): 3.
- [39] Eyler C E, Rich J N, Clin J. Oncol, 2008, **26**: 2839.
- [40] Croker A K, Allan A L. J Cell Mol Med, 2008, **12**(2): 374.
- [41] Baumann M, Krause M, Hill R. Nat Rev Cancer, 2008, **8**: 545.
- [42] Bao S, Wu Q, McLendon R E, *et al.* Nature, 2006, **444**: 756.
- [43] Phillips T M, McBride W H, Pajonk F. J Natl Cancer Inst, 2006, **98**: 1777.
- [44] Diehn M, Cho R W, Lobo N A, *et al.* Nature, 2009, **458**: 780.
- [45] Moserle L, Ghisi M, Amadori A, *et al.* Cancer Lett, doi: 10.1016/j.canlet.2009.05.020.
- [46] Sai S, Matsumoto Y, Furusawa Y, *et al.* Effect of Heavy Ion Radiation on Cancer Stem Cells of Xenograft Tumor in Nude Mice. Proceedings of NIRS-IMP Joint Symposium on Carbon Ion Therapy. Lanzhou: Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, 2009, 100.

# Researches Related to Heavy Ion Cancer Therapy<sup>\*</sup>

YE Fei<sup>1, 2, 3</sup>, LI Qiang<sup>1, 2, #</sup>

(1 *Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

2 *Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine  
of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

3 *Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*)

**Abstract:** Being a challenge to modern medicine, cancer endangers people's health. Radiotherapy is one of the most successful means to treat cancer. Owing to their advantages in physics and biology, heavy ions have become the optimal particles used in radiotherapy. The features of heavy ion therapy are described, and several hot topics in medical physics and radiobiology are discussed in detail.

**Key words:** heavy ion therapy; accelerator; radioactive ion beam; late effect; cancer stem cell

---

\* **Received date:** 11 Dec. 2009; **Revised date:** 9 Dec. 2009

\* **Foundation item:** Major State Basic Research Development Program of China (973 Program, 2010CB834203); National Natural Science Foundation of China (10905080); Science and Technology Development Project of Lanzhou City (2008-sr-10)

# **Corresponding author:** Li Qiang, E-mail: liqiang@impcas.ac.cn