

文章编号: 1007-4627(2014)02-0210-08

放疗污染电子对皮肤细胞损伤的蒙特卡罗模拟研究

熊桢宇¹, 林辉¹, 蔡金凤¹, 代玉美¹, 张拥军², 朱成成¹

(1. 合肥工业大学电子科学与应用物理学院, 合肥 230009;

2. 蚌埠医学院公共课程部, 安徽 蚌埠 233000)

摘要: 采用 Geant4-DNA 低能物理模型研究了污染电子在细胞 DNA 水平上的物理作用和能量沉积。利用密度聚类算法分析了损伤产额分布; 并结合皮肤细胞辐射敏感性参数和临床表征剂量, 探讨了低能电子对皮肤细胞的损伤特征。模拟发现, 产生的 DSB 中约 20% 是 cDSB; DSB 产额是 SSB 的约 4%; 损伤聚类包含的 SSB 一般 ≤ 3 个, 20 keV 和 100 keV 电子也可造成 ≥ 5 个 SSB 的聚类损伤; 晚反应、高 α 值的组织更应注意防护低能电子辐射; 由于 LQ 模型中剂量平方项的影响, cDSB 损伤致死系数 ϵ 随入射电子数目的增加而增大。当 10^5 个电子入射时, ϵ 的数值可较单个电子增大 3% ~ 15%。可通过调节直接电离损伤概率弥补间接损伤产额, 研究细胞辐照损伤的内在机理。本工作建立的低能电子对细胞 DNA 的损伤模型及结果, 可用于评价放疗中低能污染电子对皮肤细胞的损伤效应。

关键词: 污染电子; 皮肤细胞; 蒙特卡罗模拟; 损伤产额

中图分类号: R730.55, TL84, O625.4 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11804/NuclPhysRev.31.02.210

1 引言

医用电子直线加速器利用高能电子打靶产生韧致辐射光子以治疗人体深部肿瘤^[1]。光子在加速器中输运形成污染电子, 污染电子可造成模体表面 5.7% ~ 11% dmax 的剂量增加^[2]。污染电子能谱近似指数衰减型分布, 低能电子所占的比例较大。6 MV 束的平均污染电子能量约为 1.3 MeV^[3]。这些低能污染电子线性能量转移(Linear Energy Transfer, LET)高, 常常造成患者的皮炎或放射性皮肤溃疡等并发症。

蒙特卡罗(Monte Carlo, MC)方法依据成熟的粒子输运理论, 模拟粒子在生物模型中的输运和电离过程, 提供粒子沿径迹路径上的相互作用类型和能量沉积分布, 进而可提供宏观损伤表征下的微观 DNA 损伤位点和损伤产额信息。MC 方法以不同于具体生物试验的视角, 为辐照损伤表象提供更为详细的内在损伤信息, 是传统生物试验研究手段的辅助和补

充^[4-5]。

关于细胞 DNA 辐照损伤模拟的研究已有很多^[6-11], Nikjoo 等^[6-8]和 Friedland 等^[9]分别使用自己发展的 MC 程序, 模拟了简单细胞核和复杂 DNA 模型的损伤产额, 且文献中介绍他们已逐渐将 $\cdot\text{OH}$ 自由基的间接损伤作用包含在程序模型中。但由于其程序不公开, 只做原理简单描述, 且模型和理论也不断修改, 使得其他研究者很难掌握其具体的模拟方法。Geant4-DNA^[12]是目前唯一开源, 用于低能粒子输运模拟的径迹程序, 可提供纳米量级上的粒子输运径迹和能量沉积特征。虽然其间接电离损伤功能目前还没有包含, 但一直处于持续发展之中。

为探究细胞辐照损伤的内在机理, 我们采用 MC 程序 Geant4-DNA 的低能物理模型^[12], 模拟低能电子在细胞 DNA 靶区纳米尺度上发生的物理相互作用和微观损伤产额, 为细胞辐照损伤机理研究提供多面视角。

收稿日期: 2013-07-26; 修改日期: 2013-11-01

基金项目: 中国科学院战略性先导科技专项(XDA03040000); 合肥工业大学科学发展研究基金(2012HGXJ0057, 2013HGXXJ0193); 合肥工业大学自主创新项目(2012HGZY0007); 合肥工业大学大学生创新实验项目(2012CXCY431)

作者简介: 熊桢宇(1993-), 男, 江西南昌人, 本科, 从事放射生物模拟研究; E-mail: xiongzhenyu422@gmail.com

通信作者: 林辉, E-mail: huilin@hfut.edu.cn.

2 材料和方法

2.1 细胞核模型

本文所采用的细胞核模型中,细胞核被视为圆柱体^[13],柱高和半径均为6 μm,其中DNA占细胞核的比例约为5%。假设电子束沿圆柱底面照射。基于Geant4-DNA模型截面数据的限制,目前它仅能模拟质子(1 keV~100 MeV)、电子(0.025 keV~1 MeV)和α粒子(10 keV~40 MeV)在水介质中的输运过程。考虑到人体细胞85%是由水分子组成,以水代替人体细胞真实介质用于模拟研究是可接受的^[12]。通过编写Geant4几何和照射源代码,植入圆柱形细胞核模型和电子任意角度出射源,模拟污染电子束入射情形。

采用Geant4-DNA模拟<1 MeV低能电子入射在细胞核模型中的径迹过程和损伤产额,并就低能电

子的模拟损伤产额与文献做了比对。每种能量的电子分别模拟 2×10^3 个。

2.2 损伤产额模拟

关于沉积能量和辐射生物效应之间的关系,目前的理论模型假设:每种电离是按固定的概率转化为链断裂的^[14];在一段DNA中产生一个电离团簇(cluster)大小为1的概率,是正比于产生一个SSB(Single-Strand Break)的概率的;而在一段DNA中产生一个电离团簇大小 ≥ 2 的概率,是正比于产生一个DSB(Double-Strand Break)的概率的^[15]。例如假设电离“径迹单步”损失的能量 E_s 小于某个阈值 E_1 (如<5 eV),则此“径迹单步”不会产生SSB;而若“径迹单步”损失的能量大于某个阈值 E_2 (如>37.5 eV),则此“径迹单步”一定会产生一个SSB;而介于两能量之间的“径迹单步”,以线性关系决定SSB产额 Y_{SSB} :^[9-10]

$$Y_{SSB} = \begin{cases} 0 & E_s < 5 \text{ eV} \\ \frac{-E_1}{(E_2 - E_1)} + \frac{E_s}{(E_2 - E_1)} & 5 \text{ eV} \leq E_s \leq 37.5 \text{ eV} \\ 1 & E_s > 37.5 \text{ eV} \end{cases} \quad (1)$$

然后使用一些基于密度分布的聚类算法,例如DBSCAN(Density-Based Scan Algorithm with Noise),过滤低密度区域,发现任意形状的聚类簇^[10]。对SSB位点进行DBSCAN数据挖掘,获得电离辐射损伤的团簇位点。如假设形成团簇的两个SSB的最大距离为3.2 nm(即10个碱基对长度),一个损伤团簇的形成至少需要含有2个以上的相关SSB。如果满足这两个条件,则一个损伤团簇产生。而如果一个损伤团簇含有的SSB中至少有一个位于相对的DNA链上,则一个DSB产生。在任意一DSB邻域内(半径为3.2 nm)包含2个以上的DSB,则一个复杂的cDSB(complex DSB)产生;若邻域内没有其它DSB,则一个孤立的iDSB(isolated DSB)产生。

虽然DSB被认为是引起染色体畸变和细胞死亡的主因,然而实际上电离辐射在细胞体内产生的DSB是很多的,但是细胞并没有因此而死亡,这说明大部分DSB都被重新连接或正确修复了,只有少部分DSB属于致死事件(lethal event)。其中iDSB

被认为比较容易修复,所以一般不作为致死事件;而cDSB对细胞致死的概率比较高,是细胞辐照损伤微观机理模型中需要重点考察的致死事件^[11]。

此外,“靶理论”认为产生细胞反应的关键部位是DNA,而DNA是弥散在细胞核区域内的,假设只有能量沉积步发生在DNA或其附近区域,才有可能产生SSB,因此本算法采用了一个概率值 P 控制能量沉积步产生SSB的概率^[10],并通过与实验结果和其它发表文献中的DSB/SSB比率(或DSB、SSB产额)比对,确定最佳的 P 值。在计算DSB和SSB产额时,由于理论表明DNA占细胞核的比例一般为5%,因此采用整个沉积在细胞核内的能量的5%参与了DSB、SSB损伤产额计算,并考虑到DNA的双链结构,除以2得到以 $\text{Gy}^{-1}\text{Da}^{-1}$ 为单位的DSB、SSB产额。

2.3 细胞生存概率

线性方模型(Linear Quadratic formalism, LQ)

(式(2)) 是目前公认的可预测辐照细胞存活率 (Surviving Fraction, SF) 的模型, 需要的可调参数最少, 且其 α 和 β 参数分别对应于不可修复和可修复成分:

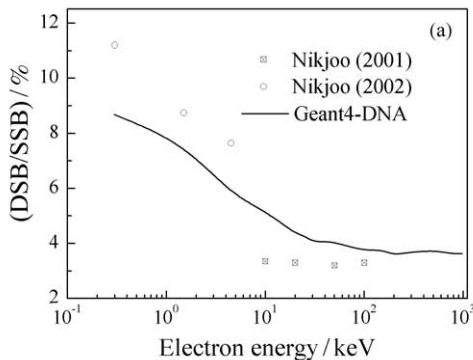
$$-\ln SF(D) = \alpha D + \beta D^2. \quad (2)$$

对于早反应组织(即更新快的组织, 如粘膜、骨髓、精原细胞等)和肿瘤靶区, $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$; 而晚反应组织(即更新慢的组织, 如中枢神经系统、肾、肺、心脏等), $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ 。有些组织同时存在早期和晚期效应机制, 如皮肤除了早期的上皮 (Skin Epithelium) 反应 ($\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$), 还会发生严重的皮肤晚期损伤(如纤维化、萎缩、毛细血管扩张) ($\alpha/\beta = 2.5 \sim 4.5 \text{ Gy}$)。 α 可取 $0.1 \sim 1$ 之间的数值^[16], 这里取 0.1 Gy^{-1} , 0.3 Gy^{-1} , 0.5 Gy^{-1} 进行了 α 变化影响的模拟研究。皮肤早期反应的 α/β 取为 10 Gy , 晚期反应的 α/β 取为 3 Gy 。

2.4 cDSB的致死概率

关于微观损伤产额与宏观 SF 之间关联的模型有很多^[13], 其中德国重离子研究中心 (GSI) 为 C 离子治疗计划建立的“局部有效模型” (Local Effect Model, LEM) 较为直观而易于使用。LEM 假设局部生物学效应是由沉积在细胞核亚单元里的能量所决定, 与辐射类型无关。因此其它带电粒子(如 C 离子、质子、电子等)的生物学效应可以和光子类比^[17]。若设 cDSB 的致死概率为 ε , iDSB 的致死概率为 0(即可修复的), 则按照 SF 泊松分布定义, 整个细胞核内每细胞平均致死事件数目 $\langle N_{\text{lethal}}(D) \rangle$ 可表示为

$$\langle N_{\text{lethal}}(D) \rangle = \int \frac{-\ln SF(d(x, y, z))}{V_n} dV_n, \quad (3)$$



式中: V_n 为细胞核体积; dV_n 为细胞核内的体积微元; $d(x, y, z)$ 为此微元中沉积的剂量; $SF(d(x, y, z))$ 为此微元中细胞存活率。上式实际上假设细胞核内各个亚单元中的剂量和 SF 都是非均匀分布的。但为了方便计算, LEM 模型在实际使用时常将整个细胞核内剂量看作均匀分布的^[17], 则公式可修正为

$$-\ln SF(D) = \langle N_{\text{lethal}}(D) \rangle. \quad (4)$$

由式 (2) 和 (4) 可得:

$$\langle N_{\text{lethal}}(D) \rangle = \alpha D + \beta D^2, \quad (5)$$

$$\langle N_{\text{lethal}}(D) \rangle = \varepsilon \langle N_{\text{CDSB}}(D) \rangle, \quad (6)$$

$$\varepsilon = \frac{\alpha(D + \frac{\beta}{\alpha} D^2)}{\langle N_{\text{CDSB}}(D) \rangle}.$$

设有 N 个电子入射, 则 $D = N \times \text{dose}$, 其中 dose 为单个电子入射的平均剂量, 则式 (6) 可表示为

$$\varepsilon = \frac{\alpha(N \cdot \text{dose} + \frac{\beta}{\alpha} N^2 \cdot \text{dose}^2)}{\langle N_{\text{CDSB}}(\text{dose}) \rangle \cdot N}. \quad (7)$$

3 结果

3.1 损伤产额

图 1 给出了 Geant4-DNA 的低能物理模型模拟结果与文献模拟数据^[6-7]及实验测量数据^[18]的对比, 其中, 图 1(a) 给出了 DSB 与 SSB 产额比, 图 1(b) 给出了 DSB 与 SSB 产额。通过变换概率 P 值, 按照模拟值与发表值^[6-7,18]的最小二乘法原则, 确认 $P = 0.15$ 与文献值符合较好。图 1(b) 中同时也给出

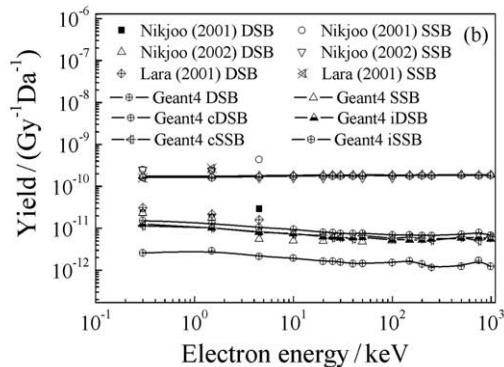


图 1 Geant4-DNA 的物理模型模拟结果与文献发表数据的对比

(a) DSB 与 SSB 产额比; (b) DSB 与 SSB 产额。

了 cDSB, iDSB, cSSB (complex SSB), iSSB (isolated SSB) 产额, 可见在 DSB 中仅约 20% 是 cDSB, 其它都是 iDSB; 而在 SSB 中约 96% 多是 iSSB, cSSB 所占的比例不足 4%; 而 DSB 产额仅有 SSB 产额的约 4%。

3.2 损伤聚类大小和平均半径

图 2 给出了损伤聚类的特征值, 图 2(a) 给出了损伤聚类大小的分布谱。大体上低能电子造成的损伤聚类包含的 SSB 一般都在 3 个之下, 其中聚类大小为 1 和 2 的比例较高 (> 99%), ≥ 3 的比例低 (< 1%), 这是与其稀疏电离 (低传能线密度) 性质一致的。然而也有高达 7 个 SSB 的聚类损伤 (如 20 keV), 而 100 keV 的聚类损伤也可高达 5 个 SSB。从产生聚类损伤的绝对数目来看, 20 keV 电子可视为峰值点 (为 365 个/2000 电子)。对于 < 20 keV 的电子, 随着电子能量降低, 聚类损伤数目减小 (如 10 keV 时为 281 个/2000 电子); 而对于 > 20 keV 的电子, 随着电子能量增加,

聚类损伤数目也减小 (如 30 keV 为 216 个/2000 电子, 0.99 MeV 为 24 个/2000 电子)。这是因为针对本细胞核模型厚度 (6 μm), < 20 keV 的电子不能完全穿越, 因此产生的聚类损伤随电子能量或径迹的增大而增加。而 > 20 keV 的电子能够完全穿越细胞核, 电子在细胞核中运输的径迹长度差不多, 但由于低能电子更容易产生散射从而产生更多的聚类损伤。

图 2(b) 给出了损伤聚类的平均的平方根半径 (Root Mean Square Radius, RMSR), 基本上这些 RMSR 都在 4 nm 之内。其中 RMSR < 1 nm (约 3 个碱基对) 的部分约占 70% ~ 80%, 而 > 3.2 nm (约 10 个碱基对) 的部分 < 1%。一般电子的能量越低, 产生的聚类的 RMSR 越大, 例如 25 keV 和 100 keV 的最大 RMSR 达 3.6 nm, 而 0.25 MeV 和 0.99 MeV 电子的最大 RMSR 仅达 2.4 nm。与其它能量的电子的最可几 RMSR (在 0.2 nm 附近) 不同, 100 keV 电子的最可几 RMSR 出现在 1 nm 处。

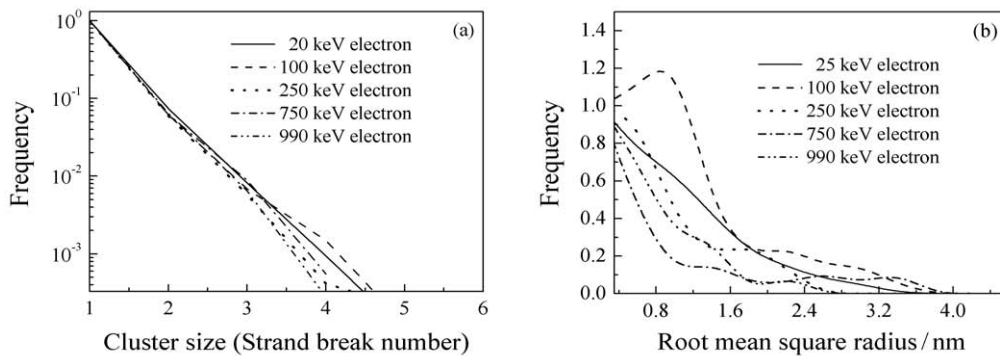


图 2 损伤聚类特征值

(a) 聚类大小的分布谱; (b) 聚类的 RMSR。

3.3 细胞生存率 SF

图 3 给出了平均单个电子在细胞核中的沉积剂量随入射电子能量的变化。在 < 20 keV 范围内, 随着电子能量的增加和射程的增大 (如 10 keV 的电子射程 3 μm ; 20 keV 的电子射程 8 μm), 更多的能量沉积在细胞核中, 故总剂量增大了; 在 > 20 keV 范围内, 随着入射电子能量的增加, 在固定尺寸的细胞核中沉积的剂量却越来越少。

表 1 给出了不同能量 10 个电子垂直入射在细胞核内发生各种物理相互作用的概率, 可见各种反应 (即弹性碰撞 (e-G4DNAElastic)、电离 (e-G4DNAIonisation)、激发 (e-G4DNAExcitation)、

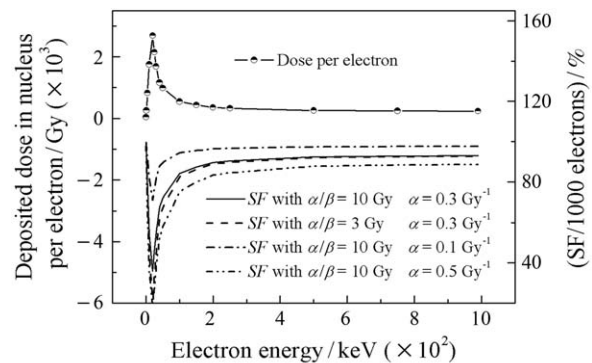


图 3 平均单个电子沉积剂量和 10^3 个电子产生的 SF 随电子能量的变化

激振 (e-G4DNAVibExcitation)、捕获 (eCapture) 和

附着(e-G4DNAAttachment))的概率基本上是相同的,这说明在这个能量范围内的电子发生各种物理作用的机会和入射电子能量无关。其中弹性碰撞发生的概率高达90%,但是其对电子的能量损伤没有贡献;发生激振的概率次之(约7.6%),其对电子能量的损伤一般 < 1 eV;发生电离和电子捕获的概率差不多(约0.6%~0.7%),电离反应的能量损伤一般在10~33 eV,电子捕获的能量损伤一般 < 10 eV;发生激发和附着的概率 < 0.1 ,其能量损伤一般在8~13 eV和5~10 eV范围内。因此产生SSB的事件只能是电离、电子捕获、激发和附着作用,其概率 $< 2\%$ 。从电子在细胞核内的输运步来看,则25 keV的电子步数是990 keV电子步数的14.5倍,这说明在同种介质中输运,低能电子更容易散射。这是因为电子每相邻相互作用之间的径迹“步长”随电子能量的降低而减小,因此在固定的范围内发生更多的相互作用事件,从而沉积更多的能量。

图3也给出了按式(2)计算的 $SF(D)$ 随入射电子能量的变化,在20 keV处 $SF(D)$ 最小,此后随电子能量增加而逐渐增大,到200 keV后趋于稳定;而对于 < 20 keV电子, $SF(D)$ 随入射电子能量增加迅速降低,这应源自于在这个范围内,电子沉积能量和相互作用事件随入射电子能量的增大而迅速增加。在 α 值一定的情况下(如 $\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$), $SF(D)$ 随 α/β 比值的降低(如由10~3 Gy)而略有下降,但是其影响相对于 α 变化(0.1~0.5 Gy^{-1})影响并不显著。其中 α 值越大,同样的剂量下, $SF(D)$ 随 α 值的降低而降低得较大。例如30 keV电子入射,在相同沉积剂量情况下,相较于($\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$),($\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$)的 $SF(D)$ 下降了10%;($\alpha = 0.5 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$)的 $SF(D)$ 下降了18%;而($\alpha = 0.1 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$)的 $SF(D)$ 增加了27%。因此,对于晚反应、高 α 值的组织更应该注意防护低能电子辐射。

表 1 若干能量电子在细胞核中各种反应的比例

(单位: %)

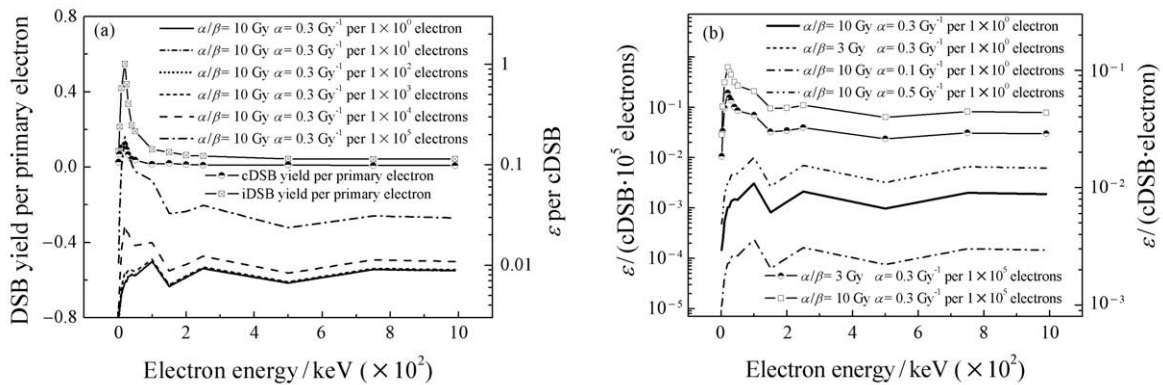
电子能量/keV	弹性碰撞 (0 eV*)	电离 (10~33 eV*)	激发 (8~13 eV*)	激振 (< 1 eV*)	捕获 (< 10 eV*)	附着 (5~10 eV*)	步数比
20	90.8	0.732	0.0878	7.66	0.670	0.0616	1830
25	90.8	0.725	0.0873	7.69	0.658	0.0672	1450
30	90.7	0.742	0.0887	7.70	0.672	0.0701	897
40	90.7	0.715	0.0823	7.80	0.659	0.0554	646
100	90.8	0.730	0.0903	7.62	0.662	0.0677	284
990	90.7	0.746	0.0938	7.70	0.674	0.0719	100

* ()内表示能量损伤值。

3.4 cDSB的致死系数 ϵ

图4给出了由式(6)计算的各种参数变化对致死系数 ϵ 的影响。其中,图4(a)给出了入射电子数目与能量对 ϵ 的影响。为对比,图4(a)中也给出了每入射电子cDSB和iDSB的平均产额。基本上iDSB产额是cDSB的3~6倍。总体的趋势是:在 < 20 keV范围内,随着电子能量的增加,cDSB和iDSB的产额迅速增大;在 > 20 keV范围内,随电子能量的增加,cDSB和iDSB的产额先迅速减小,然后在200 keV左右后趋于稳定。从图4(a)中给出的 ϵ 随入射电子数目的变化规律来看,在 α 和 α/β 一定的情况下(如 $\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$),对于入射 $1 \sim 10^3$ 电子范围内, ϵ 的变化都很小(均 $< 1\%$);但是当入射电子数达到 10^4 后, ϵ 的变化就比较明显

了(1%~2%);而当入射电子数达到 10^5 后, ϵ 的数值可增大到3%~15%(例如30 keV可达13.8%;200 keV可达3.4%)。图4(b)给出了敏感性参数变化对 ϵ 的影响,对于单个电子剂量, α/β 从10~3 Gy变化影响很小,这是因为单个电子的沉积剂量仅有 10^{-4} Gy量级,剂量平方项的数量级降低抵消了 α/β 变化的影响。随着入射电子数目的增加,这个影响才会相对显著,例如 10^5 个电子入射, α/β 从10~3 Gy时, ϵ 会增大2.6~3.2倍(例如30 keV可达3.2倍;200 keV可达2.8倍)。而在 α/β 一定的情况下,随 α 值的增大, ϵ 也会增大,如 α 从 0.1 Gy^{-1} 变化到 0.5 Gy^{-1} ,30 keV和200 keV电子的 ϵ 均增大5倍。因此,对于晚反应、高 α 值的组织更应该注意防护低能电子辐射,这点是和SF分析结论一致的。

图4 各种参数变化对 ε 的影响

(a) 入射电子数目与能量的影响; (b) 敏感性参数的影响。

4 讨论

MC程序模拟粒子径迹能量沉积,实际上仅模拟了电子辐照的直接损伤,而没有模拟电子与水分子相互作用产生的 $\cdot\text{OH}$ 自由基的间接损伤。有研究表明,电子间接损伤的产额可高达直接损伤产额的2~3倍^[8],然而本工作通过一个可调节的概率参数 P ,参照部分测量数据结果,基于进入细胞核的沉积能量在最小阈值(5 eV)之上的能量“步”,选择性地确定了产生SSB的概率为15%,而DNA占细胞核的比例一般仅有5%,因此 P 参数实际上可视为部分补偿了 $\cdot\text{OH}$ 的间接损伤效果。以后的工作还将发展 $\cdot\text{OH}$ 基的间接损伤模拟程序。

肿瘤放疗中直线加速器产生的污染电子可造成皮肤面剂量的增加,根据RTOG急性放射分级:20 Gy剂量可引起皮肤急性干性皮炎(I度损伤);40 Gy剂量可引起湿性皮炎(II度损伤);75 Gy剂量可引起放射性溃疡(III度损伤)。按照本模拟结果,这些剂量都对应着 $10^4 \sim 10^5$ 个入射电子沉积的累积剂量。因此本模拟表明,随着宏观剂量的增加,电子致死系数 ε 会增大,这可能是造成皮肤损伤加剧的原因之一。

细胞致死系数随宏观剂量的增加而增大的现象,是基于LQ模型的剂量平方项获得的,此剂量平方项对于稀疏电离(如电子、X射线等)不能省略,但对于致密电离(如质子、C离子、 α 粒子等)可以省略,其 SF 曲线“肩区”不明显,此时 ε 才可视为固定值,此结论可在以后的模拟和试验工作中加以求证。

细胞的辐射敏感性显著影响着不同组织的辐射损伤反应。在 α 值一定的情况下(如 $\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$), SF 随 α/β 比值的降低(如由 $10 \sim 3 \text{ Gy}$)而略有下降; α 值越大,同样的剂量下, SF 随 α 的降低而降低得更大。虽然对于 $\leq 10^3$ 个电子入射的累积剂量, α/β 从 $10 \sim 3 \text{ Gy}$ 变化对 ε 的影响很小,但当入射电子数 $> 10^5$ 个后,当 α/β 从 $10 \sim 3 \text{ Gy}$ 时,电子的 ε 会增大2.6~3.2倍(例如30 keV可达3.2倍;200 keV可达2.8倍);在 α/β 一定的情况下,随 α 值的增大, ε 也会增大,如 α 从 0.1 Gy^{-1} 变化到 0.5 Gy^{-1} ,30 keV和200 keV电子的 ε 均增大5倍。这些模拟结果都表明:对于晚反应,高 α 值的组织更应注意防护低能电子辐射。

关于电磁辐射对细胞DNA损伤模拟的研究工作已有很多。如Nikjoo等^[6]采用自己发展的MC程序模拟了低能电子(0.1~4.5 keV)在一典型B-DNA模型中的能量沉积事件,并用一概率值0.13计入了 $\cdot\text{OH}$ 自由基的间接电离损伤效果,给出了低能电子的微观损伤产额(已与本模拟结果做了对比,见图1(a, b))。Friedland^[9]使用发展的PARTRAC程序模拟了多种离子在球形染色质模型中的运输和微观产额;Francis^[10]基于Geant4-DNA低能物理模型,利用计算机聚类算法,分析了质子辐射的微观产额。但是这些工作都没有将辐照损伤的微观DSB,SSB产额与细胞的宏观生存分数联系在一起。本工作利用一个可调控的概率值 P ,通过与文献发表数据的对比确定最佳取值,并基于稀疏电离中直接电离与间接电离的作用比例,赋予其新的解释。这是与文献[10]仅将控制概

率 P 作为没有意义数字的另一个不同之处。

此外, Friedrich 等^[11]将 DNA 看作成大的染色质环组成, 给出了宏观 LQ SF 模型敏感性参数 α , β 的微观解读。但是 Friedrich 等工作假设 DSB 致死系数是独立于入射粒子的总沉积剂量的。本工作结合放疗中皮肤并发症剂量阈值, 一般皮肤细胞会经历 $10^4 \sim 10^5$ 个入射电子的累积照射“冲撞”, 这样按照 LQ 模型, DSB 致死系数会跟着入射电子数的增加而变化, 尤其在当入射电子 $> 10^5$ 个后, DSB 致死系数会显著增加。对此增加的现象可解释为, 随着入射电子数目的增加, 一些 DSB 所包含的 SSB 越来越多, 也越来越难以修复了。

5 结论

本工作采用 MC 程序 Geant4-DNA 低能物理模型, 模拟研究了低能电子在细胞 DNA 靶区纳米尺度上发生的物理相互作用和微观损伤产额。通过结合皮肤细胞的辐射敏感性参数, 探讨了低能电子对皮肤细胞的影响。本工作获得了关于 < 1 MeV 电子辐照下皮肤损伤结果, 例如: (1) 产生的 DSB 中仅约 20% 是 cDSB, 其它都是 iDSB; 产生的 SSB 中约 96% 多是 iSSB, cSSB 所占的比例不足 4%; DSB 产额仅是 SSB 产额的约 4%; (2) 对于晚反应、高 α 值的组织更应该注意防护低能电子辐射损伤; (3) cDSB 损伤 ε 随入射电子数目的增加而增大, 特别当入射电子数约为 10^5 后, ε 的数值可增大 3% ~ 15%。本模拟结果可用于评估放疗中低能污染电子对皮肤细胞的损伤效应。

参考文献:

- [1] LIN Hui, WU Dongsheng, LIN Guoli, *et al.* Nuclear Physics Review, 2008, **25**(3): 254. (in Chinese)
(林辉, 吴东升, 李国丽, 等. 原子核物理评论, 2008, **25**(3): 254.)
- [2] SHEIKH-BAGHERI D, ROGERS DWO. Med Phys, 2002, **29**(3): 391.
- [3] SIKORA M, ALBER M. Phys Med Biol, 2009, **54**(24): 7329.
- [4] LIN Hui, XU Yuanying, WU Dongsheng, *et al.* Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2009, **27**(4): 218. (in Chinese)
(林辉, 徐元英, 吴东升, 等. 辐射研究与辐射工艺学报. 2009, **27**(4): 218.)
- [5] LIN Hui, WU Dongsheng, XU Yuanying, *et al.* Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2010, **28**(6): 339. (in Chinese)
(林辉, 吴东升, 徐元英, 等. 辐射研究与辐射工艺学报. 2010, **28**(6): 339.)
- [6] NIKJOO H, O'NEILL P, WILSON W E, *et al.* RADIATION RESEARCH, 2001, **156**: 577.
- [7] NIKJOO H, BOLTON C E, WATANABE R, *et al.* Radiat Prot Dosim, 2002, **99**(1/4): 77.
- [8] NIKJOO H, O'NEILL P, TERRISSOL M, *et al.* Radiat Environ Biophys., 1999, **38**: 31.
- [9] FRIEDLAND W, PARETZKE H G, BALLARINI F, *et al.* Radiat Environ Biophys., 2008, **47**: 49.
- [10] FRANCIS Z, VILLAGRASA C, CLAIRAND I. Comput Meth Prog Bio, 2011, **101**: 265.
- [11] FRIEDRICH T, DURANTE M, SCHOLZ M. Radiat Res, 2012, **178**(5): 385.
- [12] INCERTI S, BALDACCHINO G, BERNAL M, *et al.* Int J Model Simul Sci Comput, 2010, **1**: 157.
- [13] BALLARINI F. Journal of Nucleic Acids, 2010, **2010**: 350608.
- [14] GARTY G, SCHULTE R, SHCHEMELININ S, *et al.* Phys Med Biol, 2010, **55**: 761.
- [15] GROSSWENDT B. Radiat Prot Dosimetry, 2005, **115**: 1.
- [16] LIN H, JING J, XU L, *et al.* Australas Phys Eng Sci Med, 2012, **35**: 165.
- [17] SCHOLZ M, ELSÄSSER T. Advances in Space Research, 2007, **40**(9): 1381.
- [18] LARA C M, HILL M A, JENNER T J, *et al.* Radiat Res, 2001, **155**: 440.

Monte Carlo Simulation on the Irradiation Damage of Contaminative Electrons to the Skin Cell in External Radiotherapy

XIONG Zhenyu¹, LIN Hui¹, CAI Jinpeng¹, DAI Yumei¹, Zhang Yongjun², Zhu Chengcheng¹

(1. School of Electronic Science and Application Physics, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China;

2. Department of Basic Courses, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China)

Abstract: The cell damage yield was simulated to investigate the micro-damage mechanism of the contaminative electron to the skin cell in external radiotherapy. The physical interaction and the energy deposited events of contaminative electrons in the cell DNA were modeled based on Geant4-DNA low energy physical model. The density-based cluster mining algorithm was used to analyze the micro-damage yield and obtain its detailed compositive information. By taking the irradiation sensitive parameter and the clinical feature dose threshold of the skin cell into consideration, the damage features of the low energy contaminative electron to the skin cell were studied. The DSB and SSB yield and ratio, the cluster size and the root mean square radius, the cell SF and the lethal coefficient ε of the complex cDSB were researched. The results show that there is about 20% cDSB in the DSB yield, the other is iDSB. And the yield of DSB is about 4% of that of the SSB. Generally the cluster size includes less than 3 SSBs, in which 1 or 2 SSBs cluster size is more than 99% and ≥ 3 SSBs cluster size is less than 1%. However, for some very low energy electrons such as 20 keV and 100 keV, the cluster size can be more than 5 SSBs. The irradiation protection will be more crucial for the later response and the high α tissue. The lethal coefficient ε of the complex cDSB will increase with the incident electron number and the accumulative dose increasing for the dose square term in LQ model. If assuming $\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$ and $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$, the ε increment is less than 1% when the incident electron increases up to 10^3 . However, the ε increment will increase 3% ~ 15% (e.g. 13.8% for 30 keV and 3.4% for 200 keV electrons) when the incident electron increases up to 10^5 . The simulation of the direct physical damage of the cell can be adjusted by a probability parameter to offset the simulation of the indirect biochemical damage. Thus the micro-damage mechanism of the contaminative electron to the skin cell can be detected at a certain extent by Monte Carlo physical simulation. This damage model of the low energy electron to DNA and these simulated results could be used to evaluate the damage effect of the low energy contaminative electron to the skin cells in the external radiotherapy.

Key words: contaminative electron; skin cell; Monte Carlo simulation; damage yield

Received date: 26 Jul. 2013; **Revised date:** 1 Nov. 2013

Foundation item: Strategic Priority Research Program of Chinese Academy of Sciences(XDA03040000); Fundamental Research Funds for Central Universities (2012HGXJ0057, 2013HGXJ0193); Seed Foundation of Hefei University of Technology(2012HGZY0007); Hefei University of Technology Undergraduate Innovative Experiment Project(2012CXCX431)

Corresponding author: LIN Hui, E-mail: huilin@hfut.edu.cn.

<http://www.npr.ac.cn>