

## FLASH放疗技术对正常组织保护效应和肿瘤治疗效果的研究进展

### Research progress of FLASH radiotherapy on protective effect for the normal tissue and the therapeutic effect for the tumor tissue

Chen Huan, Huan Fukui, Men Kuo, Dai Jianrong, Ren Wenting

引用本文:

陈欢, 郇福奎, 门阔, 等. FLASH放疗技术对正常组织保护效应和肿瘤治疗效果的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2024, 48(1): 52-59. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202307028-00384

Chen Huan, Huan Fukui, Men Kuo, et al. Research progress of FLASH radiotherapy on protective effect for the normal tissue and the therapeutic effect for the tumor tissue[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2024, 48(1): 52-59. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202307028-00384

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202307028-00384>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 放射治疗诱发体内旁效应的研究进展

Research progress on the bystander effect of radiotherapy in vivo

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(3): 209-213 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.03.010>

#### 高分子纳米材料用于肿瘤放疗增敏的研究进展

Research progress on polymer nanomaterials for tumor radiotherapy

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(6): 381-385 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906003-00039>

#### 超高b值弥散加权联合T2加权序列诊断外周带前列腺癌的价值

Value of ultra-high b-value diffusion-weighted imaging combined with T2-weighted imaging in the diagnosis of peripheral prostate cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(5): 303-308 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910023-00036>

#### 乳腺专用 $\gamma$ 显像的肿瘤/正常组织比值与乳腺浸润性导管癌病理学的对比研究

Compared study of tumor uptake target to normal tissue ratio on breast-specific gamma imaging with clinical pathology in invasive ductal breast carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(7): 422-428 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906010-00058>

#### 无机纳米材料介导的肿瘤放疗增敏的研究进展

Research progress on inorganic nanomaterial-mediated tumor radiosensitization

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(11): 710-714 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202109009-00115>

#### 质子束放疗在肿瘤中的研究进展

Overview of proton beam therapy in cancer treatment

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(4): 253-261 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201901009-00012>

## FLASH 放疗技术对正常组织保护效应和肿瘤治疗效果的研究进展

陈欢 郝福奎 门阔 戴建荣 任雯廷

国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科, 北京 100021

通信作者: 任雯廷, Email: [rwt199@gmail.com](mailto:rwt199@gmail.com)

**【摘要】** 超高剂量率(FLASH)放疗是一种新型的放疗技术, 其已成为近 6 年放疗领域备受关注的新兴革命性技术之一。FLASH 放疗具有很好的正常组织保护效应且不影响肿瘤的放疗效果。同时, FLASH 放疗的射线曝光时间极短, 可消除器官或肿瘤运动对治疗精确度的影响, 提升治疗的精准度和患者的舒适度, 有可能彻底改变恶性肿瘤治疗的现状。目前, FLASH 放疗对正常组织保护效应的内在机制尚不清楚。笔者从正常组织保护效应和肿瘤治疗效果两个方面归纳总结 FLASH 放疗的研究进展, 概括了 FLASH 放疗对正常组织保护效应的可能的生物学机制, 为 FLASH 放疗的进一步研究提供参考。

**【关键词】** 放射疗法; 超高剂量率; 正常组织; 肿瘤治疗

**基金项目:** 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2022-I2M-C&T-B-074); 国家重点研发计划(2022YFC2402303)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202307028-00384](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202307028-00384)

### Research progress of FLASH radiotherapy on protective effect for the normal tissue and the therapeutic effect for the tumor tissue

Chen Huan, Huan Fukui, Men Kuo, Dai Jianrong, Ren Wenting

Department of Radiation Oncology, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Ren Wenting, Email: [rwt199@gmail.com](mailto:rwt199@gmail.com)

**【Abstract】** Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy is an innovation radiotherapy technique that has emerged as one of the revolutionary technologies in the field of radiotherapy over the past six years. It demonstrates excellent normal tissue protective effects without compromising the therapeutic efficacy on tumors. Moreover, the extremely short delivery time of FLASH radiotherapy helps eliminate the impact of organ or tumor motion on treatment accuracy, thereby enhancing treatment precision and patient comfort. This technology holds the potential to fundamentally transform the landscape of malignant tumor treatment. Currently, the underlying mechanism of the protective effects of FLASH radiotherapy on normal tissues are not fully understood. The authors present provide a comprehensive overview of the research progress in FLASH radiotherapy, encompassing both normal tissue protection and tumor treatment effects. Additionally, this paper provides insights into the potential biological mechanisms underlying the protection effects of FLASH radiotherapy. Consequently this paper serves as a valuable reference for further research in the field of FLASH radiotherapy.

**【Key words】** Radiotherapy; Ultra-high dose rate; Normal tissue; Cancer treatment

**Fund programs:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2022-I2M-C&T-B-

074); National Key Research and Development Program of China (2022YFC2402303)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202307028-00384

放疗、手术和化疗是治疗恶性肿瘤的主要手段。放疗主要通过各种类型的高能量射线对癌细胞的遗传物质进行破坏,从而起到杀死肿瘤的作用。然而,射线在穿越肿瘤的同时也会对肿瘤周围的正常组织造成损伤,严重影响患者的生活质量<sup>[1-3]</sup>。因此,在保证放疗疗效的同时减少不良反应是临床放疗追求的目标。为此,近年来,研究人员一直在寻找最佳的放疗方法及剂量分割模式。立体定向放疗的应用<sup>[4]</sup>,无均整器旋转调强放疗技术的普及<sup>[5]</sup>,质子、重离子等不同射线源加速器的开发和应用<sup>[6]</sup>都在一定程度上降低了放疗导致的不良反应的发生率。近几年兴起的超高剂量率(ultra-high dose rate, UHDR 或 FLASH)放疗受到了广泛关注。FLASH 放疗利用超高剂量率照射( $\geq 40$  Gy/s)进行超快速放疗,其剂量率比常规放疗的剂量率高 3~4 个数量级,照射时间通常 $\leq 500$  ms<sup>[7-9]</sup>。

1959年, Dewey 和 Boag<sup>[10]</sup> 研究结果显示,相较于普通剂量率的照射,细菌受到短时间大脉冲电子照射时的放射敏感性会降低。1967年, Town<sup>[11]</sup> 发现,哺乳动物细胞受到大剂量单脉冲照射后的放射敏感性大大降低。1969年, Berry 等<sup>[12]</sup> 也发现,较低剂量率的照射比纳秒级的单脉冲照射对 Hela 细胞和中国仓鼠细胞增殖能力的抑制效果更明显。20世纪70年代,虽然研究人员对超高剂量率效应的研究取得了一些成果,但未能将其转化到临床应用中<sup>[13-16]</sup>,其原因可能包括:当时研究人员仅在轻度缺氧的细胞中发现体外诱导的辐射抵抗,提示肿瘤细胞也可能产生类似的抵抗效应,从而影响治疗效果;另外瞬时超高剂量率在技术上难以实现。2014年, Favaudon 等<sup>[17]</sup> 重新提出超高剂量率照射可在不影响肿瘤治疗效果的情况下减少放疗的并发症,并正式将这种超高剂量率放疗命名为 FLASH 放疗。近年来,FLASH 放疗的研究越来越多。2023年, Valdés Zayas 等<sup>[18]</sup> 为了验证不同研究中心研究结果的严谨性和可重复性,分析了美国 MD 安德森癌症中心和瑞士洛桑大学使用 FLASH Mobetron 系统对小鼠进行全腹部照射后产生的急性反应的数据,结果表明,不同研究中心使用相同参数进行照射可以得到稳定且可重复的 FLASH 放疗效应。

## 1 FLASH 放疗对正常组织的保护效应

目前,FLASH 放疗研究的热点主要集中在其可减轻对正常组织的损伤以及与此相关的生物因素方面。FLASH 放疗对正常组织保护效应的相关研究见表 1。

Favaudon 等<sup>[17]</sup> 从肺部组织形态学、肺部血管和支气管

3 个方面观察 FLASH 放疗对肺部造成的损伤,结果显示:17 Gy 常规放疗组小鼠最早在治疗后第 8 周出现肺纤维化,并逐渐恶化,在第 24 周时形成肺实质的密集纤维化;17 Gy FLASH 放疗组小鼠未出现肺纤维化的组织形态学特征和转化生长因子  $\beta$ /SMAD 4 的级联反应;而且在 FLASH 放疗剂量递增(16~30 Gy)的研究中,行 20 Gy FLASH 放疗的小鼠仍然没有出现肺纤维化;在肺部血管和支气管损伤的研究中,7.5 Gy 常规放疗即可使细胞核中的 caspase-3 大量裂解,而在 17 Gy FLASH 放疗组小鼠中未观察到细胞凋亡。由此可见,FLASH 放疗可以降低和减轻正常组织早期和晚期并发症的发生率和严重程度。

研究人员进行了一系列 FLASH 放疗对大脑认知影响的研究,结果显示,与采用常规剂量率的放疗相比,行 FLASH 放疗的小鼠未出现放疗诱导的学习和记忆功能障碍,且未出现颅内反应性胶质增生<sup>[19-23]</sup>。2019年, Simmons 等<sup>[24]</sup> 进一步研究发现,小鼠行 FLASH 全脑放疗后,海马树突棘缺失减少,且神经炎症减少。Alaghband 等<sup>[25]</sup> 对行常规放疗和 FLASH 放疗的幼年小鼠进行神经认知测试,结果表明,与常规放疗相比,FLASH 放疗对幼年小鼠的神经系统具有明显的保护效应,为 FLASH 放疗能够减轻大脑认知障碍提供了证据。他们还发现 FLASH 放疗可以保护垂体功能,减轻辐射对内分泌系统产生的损伤。除上述对 FLASH 放疗和常规放疗的电子束进行的研究,2023年, Iturri 等<sup>[26]</sup> 对 FLASH 放疗和常规放疗进行了质子束的研究,他们采用的 FLASH 放疗的剂量率为(257 $\pm$ 2) Gy/s,常规放疗的剂量率为(4 $\pm$ 0.02) Gy/s,均以单次大剂量(25 Gy)对大鼠进行颅脑照射,结果表明,大剂量 FLASH 质子束照射也可对神经系统起到保护作用。一项对胶质母细胞瘤进行放疗的研究结果表明,低分割多次 FLASH 放疗对小鼠脑组织同样具有保护效应<sup>[23]</sup>。

有研究结果显示,FLASH 放疗对胃肠道也具有保护效应<sup>[18,27-28]</sup>。Diffenderfer 等<sup>[27]</sup> 以(78 $\pm$ 9) Gy/s 的剂量率对植入胰腺肿瘤的同基因小鼠分别行常规放疗和 FLASH 质子放疗,结果表明,与剂量率为(0.9 $\pm$ 0.08) Gy/s 的常规放疗相比,FLASH 质子放疗导致的急性和晚期肠道不良反应极少。但 Venkatesulu 等<sup>[35]</sup> 分别对小鼠行腹腔单次 16 Gy FLASH 放疗(剂量率为 35 Gy/s)和常规放疗(剂量率为 0.1 Gy/s),发现 FLASH 放疗比常规放疗更容易诱发急性胃肠道综合征。Smyth 等<sup>[36]</sup> 的研究结果也显示,剂量率为 37~41 Gy/s 的同步加速器宽束放疗(SBBR)对小鼠的正常组织没有保护

表1 超高剂量率放疗对正常组织保护效应的相关研究

Table 1 Researches on the protective effects of ultra-high dose rate radiotherapy on normal tissues

第一作者 <sup>[文献序号]</sup>	模型(照射细胞或组织)	检测项目	放疗剂量(Gy)	平均剂量率或脉冲内剂量率(Gy/s)	辐射源
Favaudon等 <sup>[17]</sup>	小鼠(胸部)	肺纤维化, TGF- $\beta$ 信号转导, 细胞凋亡	17	40~60	电子
Valdés Zayas等 <sup>[18]</sup>	小鼠(腹部)	肠隐窝再生能力	11~14	118~225	电子
Pierre等 <sup>[19]</sup>	小鼠(全脑)	记忆力测试, 脑组织损伤	10	>100	电子
Pierre等 <sup>[20]</sup>	小鼠(全脑)	神经认知测试, 海马细胞分裂, 星形胶质增生	10	37	X射线
Pierre等 <sup>[21]</sup>	斑马鱼(胚胎)	体长	8	>100	电子
	小鼠(全脑)	神经认知测试, 神经炎症, 神经元形态	10	>100	电子
Pierre等 <sup>[22]</sup>	小鼠(全脑)	星形胶质细胞增生	10	$5.6 \times 10^6$	电子
Pierre等 <sup>[23]</sup>	小鼠原位胶质母细胞瘤(全脑)	神经认知测试	10、14、4次 $\times$ 3.5、2次 $\times$ 7、3次 $\times$ 10、25	$5.6 \times 10^6$ 、 $7.8 \times 10^6$ 、 $1.9 \times 10^6$ 、 $3.9 \times 10^6$ 、 $5.6 \times 10^6$ 、 $2.5 \times 10^3$	电子
Simmons等 <sup>[24]</sup>	小鼠(全脑)	神经认知测试, 树突棘密度, 小胶质细胞活化, 炎症	30	200、300	电子
Alagband等 <sup>[25]</sup>	小鼠(全脑)	神经认知测试, 成熟和(或)未成熟神经元的数量, 生长激素水平	8	$4.4 \times 10^6$	电子
Iturri等 <sup>[26]</sup>	大鼠原位胶质瘤(全脑)	记忆力测试	25	$257 \pm 2$	质子
Diffenderfer等 <sup>[27]</sup>	小鼠(腹部)	肠纤维化	18	$78 \pm 9$	质子
Levy等 <sup>[28]</sup>	小鼠(腹部)	肠道功能, 肠隐窝再生能力	12、14、16	216	电子
Zhang等 <sup>[29]</sup>	小鼠(腹部)	胃肠道损伤	13~22	120	质子
Soto等 <sup>[30]</sup>	小鼠(胸部)	皮肤损伤	10、16、20、30、40	180	电子
Cunningham等 <sup>[31]</sup>	小鼠(腿部)	软组织损伤, 皮肤损伤	35	60	质子
Vozenin等 <sup>[32]</sup>	小型猪(皮肤)	皮肤损伤	22~34	300	电子
Velalopoulou等 <sup>[33]</sup>	小鼠纤维肉瘤(右腿)	皮肤反应, 淋巴水肿	30、45	69~124	质子
Buonanno等 <sup>[34]</sup>	人肺成纤维细胞(IMR90)	克隆细胞存活, TGF- $\beta$ 的表达	0~20	1 000	质子

注: TGF- $\beta$ 为转化生长因子 $\beta$

作用, 这提示 FLASH 放疗对正常组织保护效应的触发需要一定的剂量阈值。Zhou 等<sup>[37]</sup>通过量纲分析估计触发超短脉冲 FLASH 放疗保护效应所需的每脉冲最小剂量及最小剂量率的数量级, 结果表明, 触发 FLASH 放疗保护效应的最小剂量为每脉冲 3 Gy, 最小剂量率可能为 57 Gy/s, 其非常接近临床实验中剂量率 >40 Gy/s 的结论。Zhang 等<sup>[29]</sup>建立了双散射系统用于研究 FLASH 质子放疗对小鼠不同组织和器官的保护效应, 其初步研究结果表明, 剂量率 >120 Gy/s 时, FLASH 放疗才能对腹部组织产生保护效应。FLASH 放疗没有产生保护效应的原因可能与相关研究中放疗的剂量率偏低有关, 低剂量率不足以触发 FLASH 放疗的保护效应, 因此对于诱发 FLASH 放疗保护效应的条件还需要

进行更多的研究。Zhang 等<sup>[38]</sup>使用 >100 Gy/s 的剂量率对 C57BL/6j 和 Rag1<sup>-/-</sup>/C57 品系小鼠(基因敲除小鼠缺乏成熟的 T 细胞和 B 细胞)进行腹部部分照射, 但并未触发 FLASH 的保护效应, 反而使 2 种品系小鼠的死亡数量增加, 这提示物理、化学和生物等相关因素可能独立或共同影响 FLASH 保护效应的激发。

FLASH 放疗对小鼠皮肤和软组织也具有很强的保护作用<sup>[30-33, 39]</sup>。除此之外, Cunningham 等<sup>[31]</sup>发现, FLASH 质子照射还可减少小鼠腿部挛缩的发生。

## 2 FLASH 放疗对肿瘤治疗的效果

在肿瘤细胞的体外实验方面, Pierre 等<sup>[21]</sup>使用 FLASH

( $\geq 100$  Gy/s)和常规剂量率(0.07~0.1 Gy/s)分别对小鼠胶质母细胞瘤 H454 细胞系进行 10 Gy 照射,结果表明,使用两种剂量率照射的细胞的存活率的差异无统计学意义。当照射剂量提高至 20 Gy 时,FLASH 照射可以显著降低 DNA 损伤的程度,提高细胞的存活率<sup>[34]</sup>。而免疫标记的转化生长因子  $\beta 1$  和衰老标志物的测定结果也表明,照射剂量 $>20$  Gy 时,FLASH 照射组较常规剂量率照射组诱导的炎症反应显著减轻。FLASH 放疗可减少辐射引起的长期效应的发生,如衰老等<sup>[21,34]</sup>。Adrian 等<sup>[40]</sup>发现,与常规放疗相比,7 种细胞系(人乳腺癌细胞系 MCF7 和 MDA-MB-231、人胚肺细胞系 MRC-5、人宫颈癌细胞系 HeLa 早期传代细胞和 HeLa 高传代亚克隆细胞、人结肠癌细胞系 WiDr、鳞状细胞癌细胞系 LU-HNSCC4)中有 4 种细胞系(人乳腺癌细胞系 MCF7 和 MDA-MB-231、人宫颈癌细胞系 HeLa 早期传代细胞和 HeLa 高传代亚克隆细胞、鳞状细胞癌细胞系 LU-HNSCC4)在体外常氧条件下存在 FLASH 效应,并且细胞系之间的 FLASH 效应不同。

在动物体内实验方面,Favaudon 等<sup>[17]</sup>建立了人乳腺癌 HBCx-12A 和头颈癌 Hep-2 的小鼠模型,结果证实 FLASH 放疗和常规放疗均可有效控制肿瘤。随后,他们对同基因 C57BL/6J 小鼠原位移植肺肿瘤的肿瘤生长曲线进行分析,结果表明,15 Gy FLASH 放疗组和 15 Gy 常规放疗组的治疗效果相当,且剂量增加到 23~28 Gy 后 FLASH 放疗组的治疗效果更好,不良反应更少。Vozenin 等<sup>[32]</sup>对 6 只患有鳞状上皮细胞癌的猫行 FLASH 放疗和常规放疗,结果表明,行 FLASH 放疗的猫没有出现急性不良反应,其中 5 只猫的无进展生存期达到 16 个月,证实了 FLASH 放疗具有潜在的优势。一项 FLASH 放疗治疗人急性 T 型淋巴细胞白血病(T-ALL)的研究结果也证实了 FLASH 放疗具有潜在优势<sup>[41]</sup>。在胰腺癌和卵巢癌模型小鼠中,FLASH 放疗与常规放疗对肿瘤的抑制作用的差异无统计学意义<sup>[27-28]</sup>。Pierre 等<sup>[23]</sup>进一步采用更为接近临床治疗模式的分次 FLASH 放疗和常规放疗治疗小鼠原位胶质母细胞瘤,结果同样证实 FLASH 放疗与常规放疗对肿瘤的控制率的差异无统计学意义。值得一提的是,Shi 等<sup>[42]</sup>发现,当 FLASH 放疗与免疫检查点抑制剂联合使用时,其抗肿瘤免疫反应的效果与常规放疗一致,为 FLASH 放疗联合免疫治疗的开展提供了理论依据。

在人体临床试验方面,2019 年,瑞士洛桑大学医院的 Bourhis 等<sup>[43]</sup>为 1 例经过多次治疗的 75 岁皮肤淋巴瘤患者实施了 FLASH 放疗,这也是全球首例接受人体 FLASH 放疗的病例。患者接受放疗的部位为 1 个长径为 3.5 cm 的肿瘤溃疡病灶,放疗总剂量为 15 Gy,共 10 个脉冲,每个脉冲带宽 1  $\mu$ s,治疗剂量率 $>106$  Gy/s。研究结果表明,行 FLASH 放疗 10 d 后患者的肿瘤开始缩小,36 d 后有溃疡的

肿瘤消失。FLASH 放疗过程中仅有照射部位的皮肤毛囊减少、上皮层增厚和皮肤皱褶增多等轻微不良反应,提示 FLASH 放疗具有理想的疗效。

2023 年,辛辛那提儿童医院/辛辛那提大学医学中心质子治疗中心宣布,FLASH 质子放疗首个人体临床试验项目——FAST-01 取得临床试验成果。FAST-01 临床试验对 10 例肿瘤患者(年龄 27~81 岁)的 12 个四肢骨转移病灶行姑息性 FLASH 放疗,结果表明,其中 8 个病灶(67%)的疼痛症状得到了缓解,6 个病灶(50%)的疼痛症状实现了完全缓解(无疼痛),其疗效和不良事件的发生情况与常规放疗一致<sup>[44]</sup>。目前,FAST-02 临床试验也已开展,该临床试验主要评估 FLASH 放疗对正常组织的损伤,以及 FLASH 放疗在治疗胸骨转移中的应用。FLASH 放疗在抑制肿瘤生长方面与常规放疗同样有效。FLASH 放疗对肿瘤治疗效果的相关研究见表 2。

### 3 FLASH 效应的生物学机制

#### 3.1 氧耗竭学说

研究人员从放射生物学角度出发,基于 FLASH 放疗和常规放疗对正常组织影响的差异提出了氧耗竭学说。氧耗竭学说认为 FLASH 放疗的超高剂量率可能会导致受照射组织发生放射性氧耗竭,出现急性的缺氧期,并因此产生短暂的辐射抗性<sup>[8,36,46]</sup>。具体来说,就是射线粒子与 DNA 分子周围其他的化学物质(主要是水分子)发生作用,产生大量高反应活性的羟基自由基,羟基自由基结合 DNA 引起的损伤很容易被修复。但在富氧环境中,羟基自由基会与氧分子反应生成氢过氧自由基,氢过氧自由基可能会对 DNA 造成永久性的损伤<sup>[47]</sup>。在 FLASH 放疗中,局部组织在极短的时间内接受大剂量辐射,人体内的水分解产生羟基,导致氧分子耗尽,而新的氧还来不及补充,因此产生了缺氧窗口期,并因此产生瞬态辐射电阻。这种现象在常规放疗中不会出现,因为常规放疗采用的是比 FLASH 放疗小得多的脉冲和更长的照射时间。因此,常规放疗消耗的氧气有限,而且有足够长的时间让氧气扩散到被照射区域,以补充已消耗的氧气。

氧耗竭学说解释了 FLASH 放疗对正常组织具有保护效应的原因,但其很难解释为何 FLASH 放疗与常规放疗有相同的肿瘤治疗效果。虽然与正常组织相比肿瘤组织相对缺氧,但大多数肿瘤组织并不完全缺氧<sup>[48]</sup>。行 FLASH 放疗后,由于肿瘤组织也会发生放射性氧耗竭反应,因此推测肿瘤组织也会产生辐射抗性。但目前的研究结果似乎并没有显示肿瘤产生了辐射抗性。

#### 3.2 免疫学说

与常规放疗相比,FLASH 放疗激活的免疫应答方式也

表 2 超高剂量率放疗对肿瘤治疗效果的相关研究

Table 2 Researches on the therapeutic effects of ultra-high dose rate radiotherapy on tumor tissues

第一作者 <sup>[文献序号]</sup>	模型(照射细胞或组织)	肿瘤类型	检测项目	放疗剂量(Gy)	平均剂量率或脉冲内剂量率(Gy/s)	辐射源
Favaudon等 <sup>[17]</sup>	小鼠(腿部)	人乳腺癌 HBCx-12A 细胞和头颈癌 Hep-2 细胞的异种移植瘤	肿瘤生长	17~25	60	电子
Pierre 等 <sup>[23]</sup>	小鼠(胸部)	原位移植肺癌TC-1细胞	肿瘤生长	15~28	60	电子
	小鼠(全脑)	原位胶质母细胞瘤	肿瘤生长	10、14、4次×3.5、2次×7、3次×10、25	5.6×10 <sup>6</sup> 、7.8×10 <sup>6</sup> 、1.9×10 <sup>6</sup> 、3.9×10 <sup>6</sup> 、5.6×10 <sup>6</sup> 、2.5×10 <sup>3</sup>	电子
Diffenderfer等 <sup>[27]</sup>	小鼠(腹部)	胰腺肿瘤	肿瘤生长	12、15	78±9	质子
Levy等 <sup>[28]</sup>	小鼠(腹部)	卵巢癌细胞	肿瘤生长	12、14、16	216	电子
Cunningham等 <sup>[31]</sup>	小鼠(腿部)	小鼠口腔鳞状细胞癌细胞(MOC1 和 MOC2 细胞)	肿瘤生长	15	60	质子
Vozenin等 <sup>[32]</sup>	猫(鼻部)	鼻扁鳞状细胞癌	肿瘤生长	25~41	130~390	电子
Velalopoulou等 <sup>[33]</sup>	小鼠(皮肤)	小鼠肉瘤细胞	肿瘤生长	30、45	69~124	质子
Adrian等 <sup>[40]</sup>	细胞系	人乳腺癌细胞系 MCF7 和 MDA-MB-231, 人宫颈癌细胞系 HeLa, 人结肠癌细胞系 WiDr, 鳞状细胞癌细胞系 LU-HNSCC4, 人胚肺细胞系 MRC-5	肿瘤细胞存活率	0~12	>800	电子
Shi等 <sup>[42]</sup>	人类(胸部)	CD30 <sup>+</sup> 皮肤T细胞淋巴瘤	肿瘤消退	15	167	电子
Mascia等 <sup>[44]</sup>	人类(四肢)	骨转移瘤	癌痛的缓解	8	>40	质子
Rama等 <sup>[45]</sup>	小鼠(胸部)	Lewis肺癌	肿瘤生长	18	40	质子

被认为是其具有正常组织保护效应的潜在机制<sup>[7,48]</sup>。常规放疗常采用分次照射,与一次完成所有剂量的照射模式相比,其会导致更大比例的外周血淋巴细胞被照射<sup>[49]</sup>。如典型的 60 Gy 脑部放疗计划(2 Gy ×30 次)会导致 98.8% 的循环血液受到剂量 > 0.5 Gy 的照射。有文献报道,被射线照射的血池总体积可以决定循环血池中染色体畸变的情况,即辐射损伤情况<sup>[50]</sup>。由于 FLASH 放疗的照射时间极短,因此它只能导致很少的淋巴细胞被照射,并减少随后的染色体畸变的发生<sup>[8,49]</sup>。尽管被照射的淋巴细胞的数量较少,但 FLASH 放疗会使淋巴细胞受照的剂量增加。假如上述这种独特的免疫应答机制有助于 FLASH 放疗保护效应作用的发挥,那么分次模式的 FLASH 放疗可能在一定程度上影响这种保护效应。

一项关于 FLASH 放疗和常规放疗后小鼠全基因组微阵列分析的对比研究进一步证实了免疫学说<sup>[51]</sup>。上述研究结果表明,相较于常规放疗,行 FLASH 放疗的小鼠的免疫系统的广泛激活和免疫细胞的成熟受到抑制。另有研究结果表明,FLASH 放疗后肿瘤微环境中 T 淋巴细胞的聚集情况有所改善<sup>[45]</sup>。在 FLASH 放疗与常规放疗对被植入肿瘤细胞

的免疫功能低下的动物治疗效果的对比研究中,2 种放疗方法治疗肿瘤的效果的差异无统计学意义<sup>[23]</sup>。然而,虽然免疫作用与 FLASH 放疗保护效应相互关联,但并不存在因果关系;目前尚不清楚在 FLASH 照射后的差异性免疫反应是否有利于 FLASH 放疗产生保护效应。此外,在缺乏免疫功能的细菌和细胞培养模型中可以观察到 FLASH 放疗保护效应,这说明任何免疫机制都可能是 FLASH 放疗保护效应底层机制的一部分。今后还需要进行更多的研究以明确 FLASH 放疗和常规放疗保护效应的差别是否是因为免疫反应或其他生物反应(如 DNA 损伤反应或炎症反应)的不同造成的,且它们是否只是 FLASH 放疗保护效应潜在机制的一部分。

### 3.3 其他机制

有研究人员提出,FLASH 放疗的保护效应还可以通过限制活性氧的产生来实现<sup>[21]</sup>。目前已有的初步证据表明,常规放疗引起的部分正常组织损伤是由活性氧增加导致的,而 FLASH 放疗后活性氧含量减少<sup>[52]</sup>。但该类研究受限于无法直接测量活性氧含量,因此无法进行活体试验。Vozenin 等<sup>[53]</sup>认为,正常组织与肿瘤组织对 FLASH 放疗的

不同反应是由于正常组织较低的促氧化剂负荷造成的。他们还发现, FLASH 放疗对皮肤干细胞的影响最小, 这与文献报道中 FLASH 放疗对神经<sup>[19]</sup>和肠道干细胞的<sup>[27]</sup>影响较小的结果一致。因此 FLASH 放疗对干细胞的保护可能也是正常组织损伤减少的潜在机制之一。Yang 等<sup>[54]</sup>首次揭示了 FLASH 放疗中肿瘤干细胞和癌细胞的杀伤作用和凋亡途径, 这有助于未来临床上对 FLASH 放疗方案的优化。FLASH 放疗的其他生物学效应还包括可显著减少促炎症基因的诱导、表达, 减少 DNA 的持续性损伤, 抑制照射导致的细胞衰老以及促进辐射损伤的修复等<sup>[33,55-56]</sup>。

#### 4 小结与展望

综上所述, 尽管 FLASH 放疗具有巨大的临床应用潜力, 并且有希望成为一种新型的放疗手段, 但目前其生物学机制尚不清楚, 技术条件也不成熟, 因此如何使 FLASH 放疗的正常组织保护效应可靠、稳定地发挥作用还需要进行更多的研究。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 陈欢负责综述的撰写、文献的收集与分析; 郇福奎、门阔、戴建荣负责综述的修改; 任雯廷负责撰写思路的指导、综述的审阅和最终版本的修订

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence[J/OL]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 9[2023-07-24]. <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-020-01376-4>. DOI: 10.1186/s12890-020-01376-4.
- [ 2 ] Wang HR, Wei JL, Zheng QS, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2128–2138 [2023-07-24]. <https://www.ijbs.com/v15p2128.htm>. DOI: 10.7150/ijbs.35460.
- [ 3 ] Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management[J]. *Chest*, 2019, 156(1): 150–162. DOI: 10.1016/j.chest.2019.03.033.
- [ 4 ] Shinde A, Li R, Kim J, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly[J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(4): 210–219. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.06.002.
- [ 5 ] Georg D, Knöös T, McClean B. Current status and future perspective of flattening filter free photon beams[J]. *Med Phys*, 2011, 38(3): 1280–1293. DOI: 10.1118/1.3554643.
- [ 6 ] Greco C, Wolden S. Current status of radiotherapy with proton and light ion beams[J]. *Cancer*, 2007, 109(7): 1227–1238. DOI: 10.1002/cncr.22542.
- [ 7 ] De Kruijff RM. FLASH radiotherapy: ultra-high dose rates to spare healthy tissue[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(4): 419–423. DOI: 10.1080/09553002.2020.1704912.
- [ 8 ] Durante M, Bräuer-Krisch E, Hill M. Faster and safer? FLASH ultra-high dose rate in radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1082): 20170628. DOI: 10.1259/bjr.20170628.
- [ 9 ] Vozenin MC, Bourhis J, Durante M. Towards clinical translation of FLASH radiotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(12): 791–803. DOI: 10.1038/s41571-022-00697-z.
- [ 10 ] Dewey DL, Boag JW. Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation[J]. *Nature*, 1959, 183(4673): 1450–1451. DOI: 10.1038/1831450a0.
- [ 11 ] Town CD. Effect of high dose rates on survival of mammalian cells[J]. *Nature*, 1967, 215(5103): 847–848. DOI: 10.1038/215847a0.
- [ 12 ] Berry RJ, Hall EJ, Forster DW, et al. Survival of mammalian cells exposed to X rays at ultra-high dose-rates[J]. *Br J Radiol*, 1969, 42(494): 102–107. DOI: 10.1259/0007-1285-42-494-102.
- [ 13 ] Hornsey S, Bewley DK. Hypoxia in mouse intestine induced by electron irradiation at high dose-rates[J/OL]. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*, 1971, 19(5): 479–483 [2023-07-24]. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09553007114550611>. DOI: 10.1080/09553007114550611.
- [ 14 ] Epp ER, Weiss H, Djordjevic B, et al. The radiosensitivity of cultured mammalian cells exposed to single high intensity pulses of electrons in various concentrations of oxygen[J]. *Radiat Res*, 1972, 52(2): 324–332. DOI: 10.2307/3573572.
- [ 15 ] Weiss H, Epp ER, Heslin JM, et al. Oxygen depletion in cells irradiated at ultra-high dose-rates and at conventional dose-rates[J/OL]. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*, 1974, 26(1): 17–29 [2023-07-24]. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09553007414550901>. DOI: 10.1080/09553007414550901.
- [ 16 ] Ling CC, Michaels HB, Epp ER, et al. Oxygen diffusion into mammalian cells following ultrahigh dose rate irradiation and lifetime estimates of oxygen-sensitive species[J]. *Radiat Res*, 1978, 76(3): 522–532. DOI: 10.2307/3574801.
- [ 17 ] Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(245): 245ra93. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008973.
- [ 18 ] Valdés Zayas A, Kumari N, Liu K, et al. Independent reproduction of the FLASH effect on the gastrointestinal tract: a multi-institutional comparative study[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(7): 2121 [2023-07-24]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/7/2121>. DOI: 10.3390/cancers15072121.
- [ 19 ] Pierre MG, Petersson K, Jaccard M, et al. Irradiation in a flash: unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(3): 365–369. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.05.003.

- [20] Pierre MG, Audrey B, Maud J, et al. X-rays can trigger the FLASH effect: ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(3): 582–588. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.08.016.
- [21] Pierre MG, Acharya MM, Petersson K, et al. Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(22): 10943–10951. DOI: 10.1073/pnas.1901777116.
- [22] Pierre MG, Markarian M, Allen BD, et al. Ultra-high-dose-rate FLASH irradiation limits reactive gliosis in the brain[J]. *Radiat Res*, 2020, 194(6): 634–645. DOI: 10.1667/RADE-20-00067.1.
- [23] Pierre MG, Acharya MM, Jorge PG, et al. Hypofractionated FLASH-RT as an effective treatment against glioblastoma that reduces neurocognitive side effects in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(3): 775–784. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0894.
- [24] Simmons DA, Lartey FM, Schüler E, et al. Reduced cognitive deficits after FLASH irradiation of whole mouse brain are associated with less hippocampal dendritic spine loss and neuroinflammation[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 4–10. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.006.
- [25] Alaghband Y, Cheeks SN, Allen BD, et al. Neuroprotection of radiosensitive juvenile mice by ultra-high dose rate FLASH irradiation[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1671[2023-07-24]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/6/1671>. DOI: 10.3390/cancers12061671.
- [26] Iturri L, Bertho A, Lamirault C, et al. Proton FLASH radiation therapy and immune infiltration: evaluation in an orthotopic glioma rat model[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 116(3): 655–665. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.12.018.
- [27] Diffenderfer ES, Verginadis II, Kim MM, et al. Design, implementation, and *in vivo* validation of a novel proton FLASH radiation therapy system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(2): 440–448. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.049.
- [28] Levy K, Natarajan S, Wang JH, et al. Abdominal FLASH irradiation reduces radiation-induced gastrointestinal toxicity for the treatment of ovarian cancer in mice[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21600[2023-07-24]. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78017-7>. DOI: 10.1038/s41598-020-78017-7.
- [29] Zhang QX, Cascio E, Li CM, et al. FLASH investigations using protons: design of delivery system, preclinical setup and confirmation of FLASH effect with protons in animal systems[J]. *Radiat Res*, 2020, 194(6): 656–664. DOI: 10.1667/RADE-20-00068.1.
- [30] Soto LA, Casey KM, Wang JH, et al. FLASH irradiation results in reduced severe skin toxicity compared to conventional-dose-rate irradiation[J]. *Radiat Res*, 2020, 194(6): 618–624. DOI: 10.1667/RADE-20-00090.
- [31] Cunningham S, Mccauley S, Vairamani K, et al. FLASH proton pencil beam scanning irradiation minimizes radiation-induced leg contracture and skin toxicity in mice[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1012[2023-07-24]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/5/1012>. DOI: 10.3390/cancers13051012.
- [32] Vozenin MC, De Fornel P, Petersson K, et al. The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 35–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3375.
- [33] Velalopoulou A, Karagounis IV, Cramer GM, et al. FLASH proton radiotherapy spares normal epithelial and mesenchymal tissues while preserving sarcoma response[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18): 4808–4821. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1500.
- [34] Buonanno M, Grilj V, Brenner DJ. Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 51–55. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.02.009.
- [35] Venkatesulu BP, Sharma A, Pollard-Larkin JM, et al. Author correction: ultra high dose rate (35 Gy/sec) radiation does not spare the normal tissue in cardiac and splenic models of lymphopenia and gastrointestinal syndrome[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11018[2023-07-24]. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-67913-7>. DOI: 10.1038/s41598-020-67913-7.
- [36] Smyth LML, Donoghue JF, Ventura JA, et al. Comparative toxicity of synchrotron and conventional radiation therapy based on total and partial body irradiation in a murine model[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12044[2023-07-24]. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-30543-1>. DOI: 10.1038/s41598-018-30543-1.
- [37] Zhou SM, Zheng DD, Fan QY, et al. Minimum dose rate estimation for pulsed FLASH radiotherapy: a dimensional analysis[J]. *Med Phys*, 2020, 47(7): 3243–3249. DOI: 10.1002/mp.14181.
- [38] Zhang QX, Gerweck LE, Cascio E, et al. Absence of tissue-sparing effects in partial proton FLASH irradiation in murine intestine[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(8): 2269[2023-07-24]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/8/2269>. DOI: 10.3390/cancers15082269.
- [39] Zhang QX, Gerweck LE, Cascio E, et al. Proton FLASH effects on mouse skin at different oxygen tensions[J]. *Phys Med Biol*, 2023, 68(5): 055010. DOI: 10.1088/1361-6560/acb888.
- [40] Adrian G, Konradsson E, Beyer S, et al. Cancer cells can exhibit a sparing FLASH effect at low doses under normoxic *in vitro*-conditions[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 686142[2023-07-24]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.686142/full>. DOI: 10.3389/fonc.2021.686142.
- [41] Chabi S, To THV, Leavitt R, et al. Ultra-high-dose-rate FLASH and conventional-dose-rate irradiation differentially affect human acute lymphoblastic leukemia and normal hematopoiesis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(3): 819–829. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.10.012.
- [42] Shi XL, Yang YW, Zhang W, et al. FLASH X-ray spares intestinal crypts from pyroptosis initiated by cGAS-STING

- activation upon radioimmunotherapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(43): e2208506119. DOI: 10.1073/pnas.2208506119.
- [43] Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 18–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.
- [44] Mascia AE, Daugherty EC, Zhang YB, et al. Proton FLASH radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases: the FAST-01 nonrandomized trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(1): 62–69. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5843.
- [45] Rama N, Saha T, Shukla S, et al. Improved tumor control through T-cell infiltration modulated by ultra-high dose rate proton FLASH using a clinical pencil beam scanning proton system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(S1): S164–165. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.187.
- [46] Wilson P, Jones B, Yokoi T, et al. Revisiting the ultra-high dose rate effect: implications for charged particle radiotherapy using protons and light ions[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1018): e933–e939. DOI: 10.1259/bjr/17827549.
- [47] Spitz DR, Buettner GR, Petronek MS, et al. An integrated physico-chemical approach for explaining the differential impact of FLASH versus conventional dose rate irradiation on cancer and normal tissue responses[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 139: 23–27. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.03.028.
- [48] Mckeown SR. Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours-implications for treatment response[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1035): 20130676. DOI: 10.1259/BJR.20130676.
- [49] Yovino S, Kleinberg L, Grossman SA, et al. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: modeling radiation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells[J]. *Cancer Invest*, 2013, 31(2): 140–144. DOI: 10.3109/07357907.2012.762780.
- [50] Durante M, Yamada S, Ando K, et al. Measurements of the equivalent whole-body dose during radiation therapy by cytogenetic methods[J]. *Phys Med Biol*, 1999, 44(5): 1289–1298. DOI: 10.1088/0031-9155/44/5/314.
- [51] Girdhani S, Abel E, Katsis A, et al. Abstract LB-280: FLASH: a novel paradigm changing tumor irradiation platform that enhances therapeutic ratio by reducing normal tissue toxicity and activating immune pathways[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13\_Supplement): SLB-280–LB-280. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-LB-280.
- [52] Abolfath R, Grosshans D, Mohan R. Oxygen depletion in FLASH ultra-high-dose-rate radiotherapy: a molecular dynamics simulation[J]. *Med Phys*, 2020, 47(12): 6551–6561. DOI: 10.1002/mp.14548.
- [53] Vozenin MC, Hendry JH, Limoli CL. Biological benefits of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy: sleeping beauty awoken[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(7): 407–415. DOI: 10.1016/j.clon.2019.04.001.
- [54] Yang G, Lu CY, Mei ZS, et al. Association of cancer stem cell radio-resistance under ultra-high dose rate FLASH irradiation with lysosome-mediated autophagy[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 672693 [2023-07-24]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.672693/full>. DOI: 10.3389/fcell.2021.672693.
- [55] Fouillade C, Curras-Alonso S, Giuranno L, et al. FLASH irradiation spares lung progenitor cells and limits the incidence of radio-induced senescence[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1497–1506. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1440.
- [56] Friedl AA, Prise KM, Butterworth KT, et al. Radiobiology of the FLASH effect[J]. *Med Phys*, 2022, 49(3): 1993–2013. DOI: 10.1002/mp.15184.

(收稿日期: 2023-07-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于投稿中化学元素与核素符号的书写要求

1. 化学元素符号应当用罗马(正)体书写, 首字母大写, 在符号后不加圆点。
2. 核素的核子数(质量数)标注在元素符号的左上角。例如:  $^{14}\text{C}$ ,  $^{60}\text{Co}$ , 不写成 $^{14}$ 氮或 $\text{N}^{14}$ ,  $^{60}$ 钴或 $\text{Co}^{60}$ 。
3. 分子中核素的原子数标注在核素符号的右下角。例如:  $^{14}\text{N}_2$ 。
4. 质子数(原子序数)标注在元素符号的左下角。例如:  $_{82}\text{Pb}$ ,  $_{26}\text{Fe}$ 。
5. 离子价和表明阴、阳离子的符号“+”或“-”标注于元素符号的右上角, 离子价数写在符号前。例如: 正2价的镁离子, 应写成 $\text{Mg}^{2+}$ , 不宜写成 $\text{Mg}^{++}$ 。
6. 激发态标注在元素符号的右上角。例如:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , 不写成 $^{99\text{m}}$ 锝、 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

本刊编辑部