

多细胞、细胞以及亚细胞水平的吸收剂量研究近况

中国医学科学院放射医学研究所(天津,300192) 王运来综述 张良安审核
中国协和医科大学

摘要:系统地介绍了多细胞、细胞以及亚细胞水平辐射剂量的研究内容、计算方法和计算结果,定量描述了辐射能量在靶区内的沉积过程,从而求解辐射敏感靶区的剂量,确定细胞中辐射剂量和生物效应的关系,并对影响细胞吸收剂量的因素进行了讨论。

关键词:辐射剂量 吸收分数 细胞模型 $S(r_k \leftarrow r_h)$ 值

在计算注入人体内放射性核素所产生的全身或某个器官组织的吸收剂量方面,医用内照射剂量(MIRD)给出的剂量学方法发挥了非常重要的作用。从细胞水平看,MIRD的假设为:①放射性核素在细胞内及细胞间均匀分布;②器官中每个细胞的吸收剂量等于器官的平均剂量。

在进行辐射效应的分析时,并不仅仅考虑全身或器官的平均剂量,而是考虑器官中最重要的、辐射敏感性的细胞剂量(例如骨髓中的干细胞、生殖细胞等)同时,核医学中常用的放射性核素发射的 α 粒子、低能 β 粒子、俄歇电子以及内转换电子等都能产生非常高的局部能量沉积,而且射程短,在多细胞、细胞以及亚细胞水平的辐射剂量依赖于源-靶区的空间结构^[1~3],MIRD方法不适用。因此,近年来一些方法被用于定量描述辐射能量在靶区内的沉积过程,计算辐射敏感靶区的剂量,确定细胞中辐射剂量和生物效应的关系。

1 影响辐射剂量的因素和剂量计算方法

在多细胞、细胞以及亚细胞水平,影响辐射剂量的主要因素有^[4~8]:

(1)放射源的物理学特性:物理半衰期;粒子的能量和产额;母核和子核的关系;贯穿辐射与非贯穿辐射之比。

(2)化学特性:放射性核素与蛋白质结合的稳定性;每个分子上标记核素的数目;其它

金属离子的污染;样品的pH值。

(3)生物学分布和生物半衰期:放射性药物给药方法及初始活度;血供情况;放射性药物的吸收和排除;靶区的大小;细胞的增殖;毛细血管和细胞的通透性。

(4)靶区与非靶区的体积比。

(5)抗体的纯度与相对比活度。

由于影像系统固有分辨率的限制,普通的影像学技术不能确定放射源在细胞中的位置、活度及分布,吸收剂量主要借助于理论计算、解析方法、数值方法和Monte Carlo模拟常被用于计算放射源均匀分布或非均匀分布细胞或细胞核的吸收剂量。

细胞或细胞核的吸收剂量 $D(r_k \leftarrow r_h) = A_h \cdot S(r_k \leftarrow r_h)$,其中 A_h 为源的累积活度; $S(r_k \leftarrow r_h)$ 为源的单位累积活度在靶区产生的平均吸收剂量(Humm J L, 1994年):

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \frac{n_i E_i H_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k}$$

其中 m_k 为靶的质量, n_i 为第 i 种衰变的产额, E_i 为第 i 种衰变粒子的能量,吸收分数 $H_i(r_k \leftarrow r_h)$ 的计算常用两种方法:

(1)使用标度点源剂量核函数 $F(\frac{r}{r_0}, E_i)$:

$$H_i(r_k \leftarrow r_h) = \int_0^\infty g_{hk}(r) F(\frac{r}{r_0}, E_i) d(\frac{r}{r_0})$$

其中 $g_{hk}(r)$ 为几何因子。

(2)使用单位路径的能量损失 dE/dr :

$$H_i(r_k \leftarrow r_h) = \int_0^\infty g_{hk}(r) \frac{1}{E} \frac{dE}{dr} \Big|_{R-r} dr$$

其中 $R-r$ 为粒子的剩余射程。俄歇电子的单位路径的能量损失:

$$dE/dr = \begin{cases} 3.33(r+0.007)^{-0.435} + 0.0055r^{0.33}, & \text{当 } E > 400\text{eV 时;} \\ 29.5 - 666.75r, & \text{当 } 60\text{eV} < E < 400\text{eV 时;} \\ 10.5 + 1126r - 9.251 \times 10^5 r^2 + 2.593 \times 10^8 r^3 + 4.964 \times 10^{10} r^4, & \text{当 } E < 60\text{eV 时} \end{cases}$$

α 粒子的单位路径的能量损失 $dE/dr = 260r^{-1/3}$ 。

2 多细胞水平的辐射剂量

多细胞模型主要是指相同大小、规则排列的细胞群,例如微小的肿瘤(直径小于 0.1 cm)球形的细胞群由①细胞规则排列组成,细胞的大小及细胞间距相同;②细胞密堆积组成,其中细胞和细胞间质各占据 74% 和 26% 的空间,密堆积方式有体心立方结构(每个细胞周围有 8 个最近邻细胞)和六角密堆积结构(每个细胞周围有 12 个最近邻细胞);③细胞随机分布:细胞的大小、间距和密度用 Monte Carlo 方法模拟得到。

对于多细胞群中的某个细胞,吸收剂量的贡献剂量包括:①本细胞内的放射源;②周围细胞内的放射源;③细胞间质中的放射源;④光子的剂量。影响细胞吸收剂量的因素有:辐射种类、粒子能量、放射性核素的生物学分布、标记细胞的分数和细胞群的大小等。

如果每个细胞的平均活度为 A_c ,细胞的体积为 V_c ,核素每次衰变释放的单能电子的能量为 E ,则细胞群中第 i 个细胞的吸收剂量率为: $DR_i = A_c \times E \times H_i / V_c$ 第 i 个细胞的总吸收分数 $H_i = H_{i1} + H_{i2}$,其中 H_{i1} 为细胞自身的吸收分数; H_{i2} 为其它细胞及细胞间质中的放射源的吸收分数。根据细胞之间的距离计算细胞的体积分数,电子的射程确定对细胞剂量有贡献的范围。由于光子的穿透能力强,可近似认为源在细胞群中均匀分布,对靶细胞的剂量贡献用 MIRD 方法计算,计算时应考虑细胞群中细胞的排列方式。结果表明:细胞自身的剂量贡献在电子能量为 10~

30keV 时是主要的,随着电子能量的增大,它逐渐减小;细胞总吸收分数介于 0.5 到 0.7,在 10~30keV 范围内与细胞群大小无关,电子能量增大时与细胞群的大小密切相关;电子能量大于 100keV 时,适用于大的肿瘤靶区。当密堆积结构和细胞内外放射性活度相等时,靶细胞的辐射剂量和 MIRD 方法的估算值接近;当细胞之间的距离较大或放射性活度主要在细胞间质中时,细胞自身的剂量贡献是主要的;细胞群的大小增加时,光子的剂量贡献增加,且靶细胞的剂量和 MIRD 方法的估算值接近^[9,10]。

α 粒子、低能 β 粒子的射程一般为几十到几百微米,能产生非常高的局部能量沉积,在放射免疫治疗中常被用于治疗微小肿瘤。以上的计算方法可以应用于微肿瘤吸收剂量的计算,进行治疗计划设计和疗效分析。在 ^{131}I 标记的抗体治疗囊状淋巴瘤中,小囊的半径、间距和密度等物理量的平均值及统计偏差由淋巴结样品的显微照片确定。假设 ^{131}I 标记的抗体为点源,放射源在淋巴小囊和小囊间区都是均匀分布,肿瘤的平均吸收剂量 40Gy,吸收剂量空间分布的计算结果表明:局部累积吸收剂量在 20Gy 到 90Gy 范围内变化;70%~80% 的区域吸收剂量小于平均剂量。简单立方结构和随机分布模型的计算结果没有明显差异,说明对低能 β 射线,多细胞水平放射性活度的分布不是主要的影响因素^[11,12]。

微肿瘤病灶中央为坏死区,周围被均匀的软组织包围,而肿瘤内的血液循环影响单克隆抗体的吸收和分布,因此肿瘤外周的放射性活度比较大而中央坏死区的活度很低。

肿瘤内放射源的分布方式有 3种: 均匀分布; 从外表向里稳定扩散; 从外表向里稳定扩散, 同时以一定的速率被排除 (Hui TE, 1992 年), ^{32}P ^{131}I 和 15keV, 30keV, 100keV 的 γ 射线对肿瘤及周围软组织的辐射剂量分别进行了计算。中央坏死区的肿瘤细胞为乏氧细胞, 对射线的耐受量大, 为了给予这些乏氧细胞以致死剂量, 应选用电子能量较高的标记核素, 但要考虑周围重要组织的耐受量。

3 细胞水平的辐射剂量

放射源可以分别在细胞、细胞膜、细胞

质、细胞核或 DNA 内均匀分布。细胞自身的剂量主要依赖于放射性核素在亚细胞水平的分布、辐射的类型和能量。

假设放射源在细胞膜、细胞质或细胞核的任意一个中均匀分布, 对于①几种典型的源-靶组合: 细胞←细胞, 细胞←细胞膜, 细胞核←细胞核, 细胞核←细胞质, 细胞核←细胞膜, ② 0. 1keV~ 1MeV 的单能电子, 3~ 10MeV 的 α 粒子以及俄歇电子核素, ③不同大小的细胞和细胞核, 细胞水平的吸收分数和 $S(r \leftarrow r_h)$ 值的计算结果如表 1 所示。

表 1 俄歇电子核素在细胞中几种典型的源-靶组合的 $S(r \leftarrow r_h)$ 值*

核素	细胞←细胞 Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹	细胞←细胞膜 Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹	细胞核←细胞核 Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹	细胞核←细胞质 Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹	细胞核←细胞膜 Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹
⁵¹ Cr	1. 06× 10 ⁻³	5. 39× 10 ⁻⁴	2. 04× 10 ⁻³	1. 44× 10 ⁻⁴	2. 49× 10 ⁻⁸
⁶⁷ Ga	1. 86× 10 ⁻³	9. 94× 10 ⁻⁴	3. 45× 10 ⁻³	6. 32× 10 ⁻⁴	2. 64× 10 ⁻⁴
^{99m} Tc	0. 82× 10 ⁻³	4. 23× 10 ⁻⁴	1. 55× 10 ⁻³	0. 87× 10 ⁻⁴	4. 76× 10 ⁻⁵
¹¹¹ In	1. 47× 10 ⁻³	8. 03× 10 ⁻⁴	2. 70× 10 ⁻³	3. 03× 10 ⁻⁴	1. 94× 10 ⁻⁴
¹²³ I	1. 56× 10 ⁻³	8. 36× 10 ⁻⁴	2. 93× 10 ⁻³	2. 72× 10 ⁻⁴	1. 40× 10 ⁻⁴
¹²⁵ I	3. 51× 10 ⁻³	1. 86× 10 ⁻⁴	6. 60× 10 ⁻³	5. 94× 10 ⁻⁴	2. 62× 10 ⁻⁴
²⁰¹ Tl	4. 24× 10 ⁻³	2. 29× 10 ⁻³	7. 83× 10 ⁻³	1. 29× 10 ⁻³	6. 91× 10 ⁻⁴
Pb	2. 67× 10 ⁻³	1. 40× 10 ⁻³	5. 03× 10 ⁻³	7. 14× 10 ⁻⁴	3. 21× 10 ⁻⁴

* 细胞和细胞核的直径分别为 10^μm 和 8^μm, 放射源均匀分布。

利用这些数据, 结合放射性药物的生物动力学过程和亚细胞水平的分布, 可以很方便地计算细胞水平的吸收剂量。

细胞核是细胞的辐射敏感靶区, 细胞的辐射效应(存活、突变和转化)与细胞核的吸收剂量密切相关。细胞核的吸收剂量和放射源的亚细胞水平分布、细胞核的半径及细胞的半径密切相关, 细胞核的剂量贡献分为细胞核自身源的剂量、细胞质中源的剂量和细胞外源的剂量, 细胞核的平均剂量 $D_N = A_N S(N \leftarrow N) + A_{Cy} S(N \leftarrow Cy) + A_{Ext} S(N \leftarrow Ext)$ 。对于单纯的细胞核源分布, 5种常用核素 ^{99m}Tc, ¹²³I, ¹¹¹In, ⁶⁷Ga 和 ²⁰¹Tl 的吸收分数介于

0. 1~ 0. 35 $S(N \leftarrow N)$, S 值介于 0. 049~ 5. 503 $\text{eGy Bq}^{-1} \text{s}^{-1}$; 放射源在细胞表面均匀分布时, ¹²³I 的吸收分数最大 $H = 0. 016$; 放射源在细胞质中均匀分布时, ²⁰¹Tl 的吸收分数最大 $H = 0. 036$ ^[13, 14]。

⁵⁵Fe(俄歇电子)和⁵⁹Fe(β 粒子)在大鼠睾丸中的分布相同, 但⁵⁵Fe产生的生物学效应(精子数减少)远大于⁵⁹Fe, 这一实验事实可以由细胞核剂量的计算得到合理解释。

由于照射的几何因子的不同, 细胞的形状对吸收剂量也有影响。球形和椭球形精子细胞对^{99m}Tc $S(C \leftarrow C)$ 值的计算结果如表 2 所示。

表 2 等体积球形和椭球形精子细胞的 $^{90m}\text{Tc S}(\text{G-C})$ 值^[15]

椭球形			球形		相对偏差 (%)
短轴 (μm)	长轴 (μm)	s值 ($\text{Gy Bq}^{-1}\text{s}^{-1}$)	半径 (μm)	s值 ($\text{Gy Bq}^{-1}\text{s}^{-1}$)	
1.25	2.5	2.35×10^{-2}	1.575	2.36×10^{-2}	0.4
1.0	5.0	1.82×10^{-2}	1.710	1.86×10^{-2}	2.0
1.0	10.0	0.92×10^{-2}	2.154	0.95×10^{-2}	4.4

等体积的椭球形和球形的形状差别越大,引起的 S 值的误差越大。

4 亚细胞水平的辐射剂量

DNA 是细胞核内的辐射敏感靶区,即使细胞核的平均能量沉积相同, DNA 的能量沉积却大不相同。亚细胞水平主要研究 DNA 的辐射剂量。

双螺旋 DNA 分子的模型用直径 2.3nm 的圆柱体表示,圆柱体由厚度为 0.34nm 的圆盘叠加而成,直径为 1.2nm 的中央部分代表碱基区。圆柱体的组成是均匀的。

DNA 中的平均能量沉积与衰变点距 DNA 中心轴距离的变化关系可以用 Monte Carlo 模拟计算 (Charlton DE, 1988年)。放射性核素距 DNA 中心轴的距离增加时, DNA 圆柱体内的平均能量沉积急剧下降;平均能量沉积和俄歇电子能谱密切相关,如果俄歇电子核素的单个原子位于 DNA 圆柱体的中央,不考虑电荷中和效应,采用不同俄歇电子能谱 (主要差别在于是否考虑 0 壳层 CK 电子),平均能量沉积相差可达 40%;在凝聚态,由于电荷中和效应,这种差别不大。

DNA 内的能量沉积无法用实验方法直接测定,可以将计算结果与 DNA 链断裂的相对产额随核素到碱基对距离变化的实验测量结果结合起来,当 DNA 链断裂的阈值能量为 17.5~ 22.5eV 时,理论计算和实验结果一致。

也可以用 Monte Carlo 方法模拟计算俄歇电子与 DNA 分子的直接作用以及自由基与 DNA 分子的间接作用,确定辐射产生的

化学反应类型,以及衰变后自由基的迁移和相互作用。DNA 双螺旋每圈 (长 3.4nm) 中有 20 个反应灵敏位点, ^{125}I ^{195m}Pt ^{193m}Pt ^{111}In 和 ^{55}Fe 等核素距 DNA 中心轴不同距离所产生的间接作用的数目几乎都是直接作用的两倍,当 ^{125}I 位于 DNA 圆柱体表面时,单位衰变平均产生 21 个直接作用和 44 个间接作用,而相同条件下, 5.3MeV α 粒子的单位衰变平均产生 4 个直接作用和 8 个间接作用,说明在 DNA 水平,俄歇电子和 DNA 发生的相互作用比 α 粒子大^[16,17]。

DNA 分子的原子结构模型也可以根据 DNA 的生物化学数据 (键长、键角和原子半径等) 建立^[18],原子的大小用 Van der Waals 半径确定。DNA 的磷酸二酯键构成的骨架中或没有被碱基占据的区域充满水分子,如果能量沉积发生在 DNA 分子的原子内,被认为是直接作用,在水分子中的能量沉积则为间接作用。当产生 DNA 链断裂的阈值能量为 10eV 时, ^{125}I 衰变造成 DNA 双链断裂的产额为: 直接作用 0.36 dsb/decay; 间接作用 0.43 dsb/decay。当产生 DNA 链断裂的阈值能量为 18eV 时,能产生 0.6 dsb/decay,这和他人的二倍体细胞的实验结果一致,这表明间接作用在 DNA 辐射损伤中起主要作用。根据此结果,用抗氧化剂或其他化学辐射防护剂,能使 DNA 上结合的 ^{125}I 的辐射损伤效应大大减小。

Kansis 等 (1987年) 研究了 ^{125}I 碘代脱氧尿苷酸 ($^{125}\text{I-UdR}$) 在 V79 细胞内的吸收动力学、滞留和毒性: $^{125}\text{I-UdR}$ 中的 ^{125}I 位于胸腺嘧啶上的甲基位置,在双螺旋内侧碱基平

面上距 DNA 中心轴 0.5nm 结合在 DNA 上的 $^{125}\text{I-UdR}$ 浓度与保温时间和细胞外的浓度成正比,当 ^{125}I 在细胞质、细胞膜或细胞外分布时,其毒性很小。V79 细胞的平均累积致死剂量 $D = N_{37}X/V_N$ (其中 V_N 为细胞核的体积, X 为单次衰变在细胞核中的能量沉积, N_{37} 为细胞存活率为 37% 时所需的 DNA 中放射性核素的累积衰变总数), ^{125}I 在 V79 细胞的平均累积致死剂量为 0.8Gy, 而相同条件下 250kVp X 射线为 5.8Gy, 因此结合在 DNA 上的 ^{125}I 生物学效应远大于 X 射线。

5 结束语

多细胞、细胞以及亚细胞水平辐射剂量学研究取得了卓有成效的成果,这些研究内容包括计算方法和计算结果在辐射损伤与防护、放射药物毒理分析、肿瘤的放射免疫治疗和细胞生物工程等方面,具有重要的应用价值。由于细胞辐射损伤的机理目前尚不清楚,同时辐射过程及其生物学效应具有多样性、复杂性和随机性的特点,不同细胞水平辐射剂量的研究有待于进一步深入,今后主要的研究方向是:建立优化的细胞剂量学模型和精确的计算方法,提高剂量计算的准确性和精确度;进行重离子、质子、中子、介子等在细胞水平的辐射剂量研究;定量描述放射性核素在细胞和亚细胞水平的生物学分布;确定细胞内的辐射敏感位点和能准确描述辐射剂量-生物效应的量化生物学指标;寻找在细胞和亚细胞水平直接测量辐射剂量的实验方

法。

参 考 文 献

- 1 Odonoghue JA et al. *Phys Med Biol*, 1996; 41: 1973~ 1992
- 2 Ganesan V and Michael Z. *Phys Med Biol*, 1996; 41: 1915~ 1931
- 3 Michael R et al. *Eur J Nucl Med*, 1998; 25: 1314~ 1351
- 4 Baverstock K et al. *Int J Radiat Biol*, 1998; 74 (6): 799~ 804
- 5 Olsson P et al. *Int J Radiat Biol*, 1998; 73(1): 103~ 112
- 6 Hawkins RB. *Int J Radiat Biol*, 1996; 69(6): 739~ 755
- 7 Belli M et al. *Int J Radiat Biol*, 1998; 74(4): 501~ 509
- 8 Tilly N et al. *Int J Radiat Biol*, 1999; 75(2): 233~ 243
- 9 Charlton DE. *Radiat Res*, 1999; 151: 750~ 753
- 10 Santini M T et al. *Int J Radiat Biol*, 1999; 75(7): 787~ 799
- 11 Sui S et al. *J Nucl Med*, 1998; 39: 1223~ 1229
- 12 Michael M et al. *J Nucl Med*, 1998; 39: 1805~ 1810
- 13 Gardin I et al. *Phys Med Biol*, 1995; 40: 1001~ 1014
- 14 Folkard M et al. *Int J Radiat Biol*, 1996; 69(6): 729~ 738
- 15 Nettleton JS et al. *Phys Med Biol*, 1996; 41: 1845~ 1854
- 16 Moiseenko VV et al. *Int J Radiat Biol*, 1998; 74(5): 533~ 550
- 17 Michael BD et al. *Int J Radiat Biol*, 1996; 69: 351~ 358
- 18 Begusova M. *Int J Radiat Biol*, 1999; 75(7): 913~ 917

(收稿日期: 1999-06-28)