

质子重离子治疗肿瘤的进展

赵微鑫 翟贺争 张文艺 焦玲

300192 天津, 中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者: 焦玲, Email: jiaoling@irm-cams.ac

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.05.010

【摘要】 对于恶性肿瘤而言, 传统的治疗手段主要包括手术、化疗、常规放疗等。尽管这些治疗手段在肿瘤治疗方面发挥了重要作用, 但也存在很大的不足, 有的治疗效果不佳, 有的存在严重的并发症。为了解决上述治疗手段在肿瘤治疗方面存在的问题, 国内外研究者成功研发出新的治疗手段——质子重离子放疗。笔者对此种治疗手段的基本原理和临床应用效果进行详细的介绍, 以便为肿瘤科医师和患者在治疗过程中提供更多的信息和决策支持。

【关键词】 质子; 重离子; 放射疗法; 肿瘤

基金项目: 天津市自然科学基金重点项目 16JJCZJC36100; 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费项目 2016Z310077

Development of proton heavy ion in tumor therapy Zhao Zhixin, Zhai Hezheng, Zhang Wenyi, Jiao Ling

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Jiao Ling, Email: jiaoling@irm-cams.ac

【Abstract】 For malignant tumor, the traditional treatments mainly include surgery, chemotherapy, conventional radiotherapy, etc. Although these treatments play an important role in tumor therapy, however, there are still significant deficiencies: some clinical treatment ineffective, and some serious complications. In order to solve these problems which caused by the above treatment in tumor therapy, domestic and foreign researchers have successfully developed a new treatment—proton heavy ion radiotherapy. The author makes a detailed introduction to the basic principles and clinical application of this treatment method, and provide more information and support for cancer patients and oncologist.

【Key words】 Protons; Heavy ions; Radiotherapy; Neoplasms

Fund programs: Key Project of Natural Science Foundation of Tianjin(16JCZDJC36100); Fundamental Research Funds for China Academy of Medical Science(2016ZX310077)

近年来, 癌症的发病率越来越高^[1-3], 极大地威胁着人们的生命安全, 影响患者的生活质量。早期的癌症治疗主要是通过手术切除肿瘤完成的, 但手术切除的创伤较大, 对于那些肿瘤周围的正常组织比较重要, 稍微发生变化就会对人体造成严重影响的肿瘤(如颅内肿瘤)而言, 手术切除的可操作性较小。化学药物的选择性较差, 在治疗过程中常会抑制患者的骨髓造血系统, 导致患者出现呕吐、头昏、脱发等并发症, 极大地限制了化疗的应用。光子放疗是治疗恶性肿瘤的一种常见方式。光子穿射

人体组织后的剂量随入射深度的增加呈指数形式衰减, 所以在利用光子放射治疗肿瘤时, 肿瘤靶区组织及其周围的正常组织都会受到严重的损伤。不管采用立体定向还是三维适形等方式, 肿瘤细胞周围的正常组织细胞都会受到较高的辐射剂量, 进而导致人体出现严重的并发症和后遗症^[4]。有时, 为了使周围正常组织受到的照射剂量不超过其剂量阈值, 不得不限定治疗的安全剂量, 结果不仅导致肿瘤细胞不能被根除, 同时还为肿瘤细胞再次复发扩散创造了机会。

肿瘤治疗的根本原则和理想目标是在尽量不损伤健康组织的前提下实现最大的肿瘤局部控制率。现在肿瘤治疗进入了精确定位、精确计划和精确治疗的三精时代。质子重离子肿瘤治疗技术的出现正好为调强放疗的进一步发展提供了更加广阔的空间。根据现有临床应用结果,质子重离子放疗取得了良好的效果。作为一种新的肿瘤放疗手段,从事放射治疗的医务人员和相关科研人员可能对这种治疗手段的基本原理和临床表现还缺乏足够的了解。本文将对这两方面进行详细的解读和介绍,希望更多的人了解,最终使这种治疗手段能够造福更多的患者。

1 质子重离子治疗肿瘤的原理及进展

质子是原子核的重要组成部分,是带一个单位正电荷的基本粒子,在日常环境中表现稳定。重离子主要是原子质量较大的粒子,其中碳离子在肿瘤治疗中最为常见。质子和重离子的治疗原理^[5-8]相同,两者同属于粒子线,带电粒子的一个重要特点就是在介质中具有一定的射程。质子重离子射入人体后会与人体组织细胞中的核外电子发生碰撞而损失能量,具体的电离损失率满足 Bethe-Block 公式,如公式 1) 所示:

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{ion} = \frac{4\pi e^4 z^2}{m_0 v^2} NB \quad (1)$$

其中, $B = Z \left[\ln \frac{2m_0 v^2}{I} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right]$; $\beta = v/c$; z 是粒子的核电荷数; v 是粒子速度; N 是单位体积内靶物质原子数; m_0 是电子质量; e 是电子的电荷量; Z 是靶物质的原子序数; c 是光速; I 是各电子的平均激发能; β 是粒子速度与光速的比值。

在非相对论情况下,公式中的 β 等于 0,由于 v 出现在对数项内,所以 B 随 v 的变化较为缓慢,可认为 B 与 v 无关,即电离损失率与粒子速度的平方成反比。当入射粒子的能量高并处于相对论区域内时, B 中的相对修正项开始起作用,使粒子电离损失率缓慢增加,速度也逐渐降低,当速度降低到一定程度时,电离损失率开始逐渐降低,所以质子重离子进入人体后,随着速度的变化会形成一个波峰——布拉格峰。粒子在穿射组织时大部分能量是在入射末端损失的,这也导致粒子在到达肿瘤组织时损失的能量最大,最后当粒子静止时,能量损失率急剧降为 0。

在治疗过程中,布拉格峰的出现使高能粒子线在病灶组织中释放大量的能量,切断肿瘤细胞的 DNA 双链,使 DNA 无法完成修复,最终导致细胞凋亡从而杀死肿瘤细胞^[5-8]。不同的肿瘤组织距离人体表面的距离和肿瘤组织的大小、形状不同,所以在日常的肿瘤治疗过程中,可以利用这一特性,通过拓展布拉格峰、改变入射粒子的能量和方向的方法,将布拉格峰精确地投射到病灶组织上,以达到精确治疗恶性肿瘤的目的^[9-10]。

尽管质子治疗肿瘤在 1946 年就被提出,但是首例真正用于肿瘤治疗却在 1954 年才成功实现^[11]。目前在质子治疗肿瘤方面做得最为出色的是美国的 Loma Linda 质子治疗中心,该中心每年治疗的肿瘤患者大约有 1000 例^[10]。自从研究者于 1992 年成功研制世界首台专用医用加速器以来,质子在肿瘤治疗方面的应用实现了跨越式发展,治疗技术也逐渐趋于成熟。质子治疗肿瘤的成功使得研究者开始进一步改进方法,提高放疗效果。目前,为实现这个目标主要分成两个研究方向:其一是通过改进扫描系统,使质子分布剂量尽可能与肿瘤组织在三维方向上适形;另一个是借助重离子独特的性质进一步提高其对肿瘤组织的放射生物效应和三维剂量分布。尽管质子重离子的剂量分布特点基本相同,但由于重离子具有较高的传能线密度,进而导致较高的相对生物学效应 (relative biological effectiveness, RBE) 和较低的氧增强比^[12-15],所以重离子对乏氧的和对射线不太敏感的肿瘤细胞的治疗效果更好。

目前,世界上成功运行的质子放疗系统主要在美国和日本为代表的发达国家。淄博万杰质子中心是我国第一家质子治疗中心,从该中心 2004-2009 年的治疗结果来看,总共治疗的 2000 多例肿瘤患者均取得了良好的治疗效果。上海市质子重离子医院和兰州重离子治疗装置的成功应用,标志着中国成为世界上第 4 个使用重离子治疗肿瘤的国家,也进一步证实了重离子良好的临床应用效果。

2 质子重离子放疗在肿瘤临床治疗中的效果分析

2.1 肝癌

肝癌是世界上发病率较高的恶性肿瘤之一,发病率排在第 3 位^[16]。肝脏的血运特点使其成为结肠癌、肺癌等实体肿瘤的常见转移部位^[17]。肝癌患者

常伴随着肝硬化的出现,所以多数不适合手术治疗。目前仅有10%~20%肝癌患者的癌组织可以被完整切除,但预后效果却很差,5年生存率仅为15%左右^[18]。由于肝癌细胞为放疗敏感细胞^[19],所以在使用放射治疗时很容易导致患者出现放射性肝病。患者一旦出现放射性肝病,病死率则会达到84%以上^[20]。

根据以往的研究和临床结果,肝脏在连续3周内所能承受的最大剂量不能超过30 Gy^[21],而光子放疗很难不突破这个阈值,但质子重离子肿瘤治疗时能量主要集中在病灶组织上^[8],因此质子和重离子在肝脏放疗过程中可以不突破这个阈值。日本国立放射医学研究所使用重离子对197例原发性肝癌进行治疗时发现,重离子放疗可明显缩短治疗时间,治疗后1年、3年、5年的局部控制率分别为92%、92%、81%^[21]。Chiba等^[22]利用质子重离子治疗肝癌时发现5年生存率达到86.7%。中国兰州近代物理研究所和甘肃肿瘤医院的研究者自2009年开始对深部肿瘤进行研究,使用重离子治疗7例肝脏恶性肿瘤的临床效果显示,重离子治疗肝脏恶性肿瘤效果明显,疾病控制率可达100%,无明显不良反应,填补了我国在重离子治疗肝癌上的空白^[23]。

2.2 前列腺癌

前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤之一,发病率为8.14/10万,居男性常见肿瘤发病率的第7位^[16]。我国男性前列腺癌的发病率虽然低于西方国家,但发病率和病死率却呈逐年递增的趋势^[24]。目前,前列腺癌的治疗方法较多,主要包括手术、化疗、光子放疗等方法。患者接受化疗的初期可以收到非常明显的效果,但肿瘤耐药性的出现成为根治肿瘤的严重障碍。前列腺是男性最大的附属性腺,周围分布着与生殖相关的重要器官。由于周围的正常组织对射线比较敏感且存在一定的耐受剂量,所以光子放疗在前列腺癌的治疗方面存在一定的局限性。

质子重离子放疗是近年逐渐兴起的前列腺癌的治疗方法。Tsuji等^[25]对日本国立放射线医学综合研究所使用碳离子治疗96例前列腺癌的临床结果进行总结时发现,与常规放疗手段相比,碳离子治疗可增加每次治疗的剂量,明显缩短放疗时间,治疗后肿瘤患者7年总生存率为82%、7年肿瘤专项生存率为95%、7年临床无复发生存率为90%。Okada等^[26]在对740例前列腺癌患者采用碳离子治

疗后的临床结果进行回顾性分析时发现,治疗后5年的总生存率最低为88.5%,肿瘤控制率最低为89.7%。

2.3 颅内肿瘤

颅内肿瘤可分为原发性肿瘤和继发性肿瘤,其起源比较多,可来自于脑膜和脑部神经的病变,也可来自身体其他部位病变器官和病变组织的转移^[27]。颅内肿瘤患者大多会出现头痛以及颅内高压等病症,进而影响患者的记忆力,最终导致患者中枢神经损伤,危及患者生命。尽管目前颅内肿瘤在癌症中所占的比例不高,但大脑是人体最重要的组织,一旦发生病变将对人体造成不可估计的影响。

在传统的颅内肿瘤治疗手段中,手术和光子化疗对病灶组织周围的正常脑组织创伤较大,而化疗药物作用效率低、选择性差且治愈率低,所以精准、高效、高治愈率并且对周围正常组织影响较小的治疗手段成为研究者关注的焦点。多项临床研究表明,质子重离子放疗在颅内肿瘤治疗中达到了研究者的期望^[28-29]。尽管质子重离子放疗并不能使5年生存率和5年肿瘤局部控制率达到100%,但此种治疗方法仍然可以明显减少放疗不良反应对患者的影响^[30]。

质子重离子放疗除了在上述癌症治疗中取得了良好的临床应用效果,在眼部黑色素瘤^[31]、头颈部肿瘤^[32]以及胰腺癌^[33]等的治疗中也取得了比较理想的治疗效果。

3 质子重离子治疗肿瘤的优缺点

对于肿瘤而言,放疗剂量越高杀死肿瘤细胞越快越彻底,但对于健康器官而言效果则恰恰相反,放疗剂量越高产生的不良反应越大。由于除了皮肤癌之外的肿瘤基本都不靠近皮肤,所以放疗过程射线束基本都需要穿过健康的器官,这样就会导致健康器官受到一定的放射危害。尽管目前光子放疗可以采用剂量分次、降低剂量率、三维适形、调强等方式对肿瘤部位进行照射,但仍然无法避免对周围器官的损伤。质子重离子射线一旦到达肿瘤病灶,就会瞬间释放大能量杀灭肿瘤细胞,随后能量迅速衰减。所以,质子重离子放疗在精确杀灭肿瘤的同时又不产生明显的放射不良反应。

质子重离子由于具有独特的物理特性和较高的RBE,使其在治疗恶性肿瘤方面可以避免光子放疗

等传统治疗手段所带来的各种弊端。不管是对浅部肿瘤组织、深部肿瘤组织还是对放射抗拒和乏氧肿瘤细胞而言,质子重离子放疗均能取得良好的治疗效果^[29]。目前,质子重离子放疗已成为肿瘤治疗的一个非常理想的手段。由于其治疗更加精准、杀伤力更强、不良反应更小,最重要的是能够明显减少二次原发肿瘤的发生概率,所以儿童肿瘤经质子重离子治疗后更有利于他们长期的生长发育。

尽管质子重离子已成为肿瘤治疗的利器,但不是神器,其在图像引导治疗计划和加速器设计以及在实际使用时加速器的质管和质控等方面仍然有很多不成熟的地方。

以往主要通过电离室、剂量计、径迹探测器等仪器对质子临床吸收剂量进行测量,但测量仪器和测量方法的不同,导致同一吸收剂量的测算结果也会出现较大差异。由于现在国际上还没有建立质子重离子束刻度标准,所以目前所使用的参考束仍然是⁶⁰Co产生的光子束。质子的RBE与光子射线(X或 γ 射线)的RBE非常接近,在实际应用中常常直接使用光子射线放疗中所积累的经验数值。但由于光子和质子是不同性质的粒子,所以直接使用光子经验数值得出的质子重离子吸收剂量数值的可信度也会大打折扣。目前质子重离子吸收剂量测量的新趋势是在水模体中直接进行测量,采用这种方法尽管仍然无法达到理想的 $\pm 2\%$ 的精确度,但可以有效地减少在不同模体中进行剂量转换时所产生的误差。

与质子轰击靶核不同,重离子在轰击靶核时还会产生核碎片,而核碎片也会有相应的能量分布,进而影响重离子放射量的测定和生物反应。因此,为了使得测量出来的质子重离子吸收剂量结果更加准确,需要建立一个基于质子重离子吸收剂量的统一标准。在以后的研究中,我们可以采用注量测量法来测定粒子束的吸收剂量,但这个测量方法只能基于电离室进行测定,且如果精确测定重离子的吸收剂量,就必须知道粒子束的能谱及产生的核碎片。可惜的是,现在还没有任何关于重离子能谱分布的相关数据,因此即使采用这种测定方法也必须将相应的物理参数进行简化。

尽管质子重离子在肿瘤治疗方面具有诸多优点,但是从质子重离子临床应用情况来看,采用此种方法治疗的患者只有几十万例,远远低于其他手

段治疗的患者数量。目前质子重离子的治疗费用较高,质子治疗的费用大约是16万元,重离子的则更高,主要因为质子重离子加速器的研发成本较高。进口重离子医用加速器的成本为20~30亿元,国产医用加速器的成本也要5~10亿元,再加上收回成本的周期较长,所以导致现在有能力购买相应加速器的医院比较少,即使在有条件购买相应加速器的医院,患者也会考虑治疗成本转而选择其他治疗手段,这极大地限制了质子重离子放疗技术在肿瘤治疗方面的推广应用。

4 展望

目前,申请建设质子重离子放疗系统的医院逐渐增多,采用质子重离子治疗的患者也逐年递增,因此对专业人才的需求也不断加大,但相关人才的培养却十分滞后。由于国内没有物理师专业,所以物理师的主要来源是生物医学工程和核物理等相关专业的学生,因此国内大多数物理师缺乏专业系统的训练。为了更好地促进我国质子重离子放疗事业的发展,国家应制定关于质子重离子肿瘤放疗的战略发展规划,加大人才培养力度、鼓励科研人员的创新精神,集中力量研发国产设备,提高国产加速器的性能并促进加速器产业化。

随着质子重离子加速器技术的难题不断被攻克以及加速器的量产,单台加速器的成本会逐渐降低,最终使质子重离子放疗成本降低。相信在不久的将来这种治疗方法一定会应用到更多的肿瘤治疗中,使更多癌症患者从中受益。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 赵微鑫负责论文的撰写;翟贺争、张文艺、焦玲负责论文的指导和审核。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10. 3322/caac. 21338.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10. 3322/caac. 21332.
- [3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10. 3322/caac. 21262.
- [4] Yock TI, Caruso PA. Risk of second cancers after photon and pro-

- ton radiotherapy; a review of the data[J]. *Health Phys*, 2012, 103(5): 577–585. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182609ba4.
- [5] Hamada N, Imaoka T, Masunaga S, et al. Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy[J]. *J Radiat Res*, 2010, 51(4): 365–383. DOI: 10.1269/jrr.09137.
- [6] Schipler A, Iliakis G. DNA double-strand-break complexity levels and their possible contributions to the probability for error-prone processing and repair pathway choice[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(16): 7589–7605. DOI: 10.1093/nar/gkt556.
- [7] 郭传玲, 王菊芳, 魏巍, 等. 高 LET 重离子照射人肿瘤细胞的 DNA 双链断裂及修复研究[J]. *核技术*, 2007, 30(9): 750–753. DOI: 10.3321/j.issn:0253-3219.2007.09.007.
- Guo CL, Wang JF, Wei W, et al. DNA double Strand break and repair of human tumor cells irradiated by high LET heavy ions[J]. *Nucl Tech*, 2007, 30(9): 750–753.
- [8] Averbeck NB, Topsisch J, Scholz MA, et al. Efficient rejoining of DNA double-strand breaks despite increased cell-killing effectiveness following spread-out bragg peak carbon-ion irradiation [J]. *Front Oncol*, 2016, 6(28): 1–8. DOI: 10.3389/fonc.2016.00028.
- [9] Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, et al. Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy[J]. *Radiat Res*, 1997, 147(1): 78–85. DOI: 10.2307/3579446.
- [10] Tsujii H, Kamada T. A review of update clinical results of Carbon ion radiotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(8): 670–685. DOI: 10.1093/jcco/hys104.
- [11] Sisterson JM. Clinical use of protons and ion beams from a worldwide perspective[J]. *Nucl Instrum Meth Biol*, 1989, 40(41): 1350–1352. DOI: 10.1016/0168-583X(89)90654-X.
- [12] Ando K, Kase Y. Biological characteristics of carbon-ion therapy[J]. *Int J Radiat Biol*, 2009, 85(9): 715–728. DOI: 10.1080/09553000903072470.
- [13] Ogata T, Teshima T, Kagawa K, et al. Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(1): 113–120.
- [14] Cui X, Oonishi K, Tsujii H, et al. Effects of Carbon ion beam on putative colon cancer stem cells and its comparison with x-rays[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3676–3687. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2926.
- [15] Weyrather WK, Ritter S, Scholz M, et al. RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(11): 1357–1364.
- [16] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(1): 1–8. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001.
- Chen WQ, Zhen RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in China[J]. *China Cancer*, 2016, 25(1): 1–8.
- [17] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893–2917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
- [18] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12): 1118–1127. DOI: 10.1056/NEJMra1001683.
- [19] Zeng ZC, Jiang GL, Wang GM, et al. DNA-PKcs subunits in radiosensitization by hyperthermia on hepatocellular carcinoma hepG2 cell line[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(5): 797–803. DOI: 10.3748/wjg.v8.i5.797.
- [20] Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: The risk factors and hepatic radiation tolerance[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(2): 426–434. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.031.
- [21] Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al. Results of the first prospective study of Carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(5): 1468–1476. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.01.032.
- [22] Chiba T, Tokuuye K, Matsuzaki Y, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma; a retrospective review of 162 patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(10): 3799–3805. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1350.
- [23] 刘锐锋, 张秋宁, 高力英, 等. 重离子($^{12}\text{C}^{6+}$)束治疗肝脏恶性肿瘤的初步临床结果[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2014, 32(1): 14–21.
- Liu RF, Zhang QN, Gao LY. A preliminary clinical efficacy of heavy ion($^{12}\text{C}^{6+}$) beam for hepatic malignance[J]. *Radiat Res Radiat Process*, 2014, 32(1): 14–21.
- [24] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(4): 330–334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.04.009.
- Han SJ, Zhang SW, Chen WQ, et al. Analysis of the status and trends of prostate cancer incidence in China[J]. *Chin Clin Oncol*, 2013, 18(4): 330–334.
- [25] Tsujii H, Mizoe JE, Kamada T, et al. Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS[J]. *Radiat Oncol*, 2004, 73 Suppl 2: S41–49.
- [26] Okada T, Tsuji H, Kamada T, et al. Carbon ion radiotherapy in advanced hypofractionated regimens for prostate cancer; from 20 to 16 fractions[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(4): 968–972. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.072.
- [27] 王佳宁, 耿左军. 颅内肿瘤发病规律分析[J]. *河北医药*, 2016, 38(4): 505–508. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.04.007.
- Wang JN, Geng ZJ. Analysis for pathogenesis characteristics of intracranial tumor[J]. *Hebei Med J*, 2016, 38(4): 505–508.
- [28] Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice; current clinical evidence[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(8): 965–970. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.0131.
- [29] Combs SE, Kessel K, Habermehl DA, et al. Proton and Carbon ion radiotherapy for primary brain tumors and tumors of the skull base [J]. *Acta Oncol (Madr)*, 2013, 52(7): 1504–1509. DOI: 10.3109/0284186X.2013.818255.
- [30] Rieken S, Habermehl D, Haberer T, et al. Proton and carbon ion ra-

- artery Calcium scanning with high-pitch spiral acquisition mode: comparison between 120-kV and 100-kV tube voltage protocols[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2013, 7(1): 32–38. DOI:10.1016/j.jct.2012.11.004.
- [18] Zhang LJ, Qi L, De Cecco CN, et al. High-Pitch coronary CT angiography at 70 kVp with low contrast medium volume comparison of 80 and 100 kVp High-Pitch protocols[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(22): 18. DOI:10.1097/MD.0000000000000092.
- [19] Fuchs TA, Stehli J, Bull S, et al. Coronary computed tomography angiography with model-based iterative reconstruction using a radiation exposure similar to chest X-ray examination[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17): 1131–1136. DOI:10.1093/eurheartj/ehu053.
- [20] Schuhbaeck A, Achenbach S, Layritz C, et al. Image quality of ultra-low radiation exposure coronary CT angiography with an effective dose<0.1 mSv using high-pitch spiral acquisition and raw data-based iterative reconstruction[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(3): 597–606.
- [21] Koplay M, Kizilca O, Cimen D, et al. Prospective ECG-gated high-pitch dual-source cardiac CT angiography in the diagnosis of congenital cardiovascular abnormalities: Radiation dose and diagnostic efficacy in a pediatric population [J/OL]. *Diagn Interv Imaging*, 2016, pii: S2211–5684(16)30078–X[2016–04–10]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221156841630078X>. DOI: 10.1016/j.diii.2016.03.014.
- [22] Koplay M, Celik M, Avcı A, et al. Comparison between prospectively electrocardiogram-Gated high-pitch mode and retrospectively electrocardiogram-gated mode for dual-source CT coronary angiography[J/OL]. *Pol J Radiol*, 2015, 80: 561–568[2016–04–10]. <http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC4699622>. DOI:10.12659/PJR.895232. eCollection 2015.
- [23] Matsubara K, Sakuda K, Nunome H, et al. 128-slice dual-source CT coronary angiography with prospectively electrocardiography-triggered high-pitch spiral mode: radiation dose, image quality, and diagnostic acceptability[J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(1): 25–32. DOI: 10.1177/0284185114562467.
- [24] Apfaltrer P, Hanna EL, Schoepf U, et al. Radiation dose and image quality at High-Pitch CT angiography of the aorta: intraindividual and interindividual comparisons with conventional CT angiography [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(6): 1402–1409. DOI: 10.2214/AJR.12.8652.
- [25] Bolen MA, Popovic ZB, Tandon N, et al. Image quality, contrast enhancement, and radiation dose of ECG-triggered high-pitch CT versus non-ECG-triggered standard-pitch CT of the thoracoabdominal aorta[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(4): 931–938.
- [26] 戴颖钰, 马新星, 陈钢钢, 等. 四种 CT 扫描模式对肺动脉成像图像质量和辐射剂量的影响[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(1): 4–7, 9. DOI:10.3969/j.issn.1005–5185.2015.01.002. Dai YY, Ma XX, Chen YY, et al. Effect of four CT scan modes on image quality and radiation dose of pulmonary angiography[J]. *Chin J Med Imaging*, 2015, 23(1): 4–7, 9.
- [27] Lu GM, Luo S, Meinel FG, et al. High-pitch computed tomography pulmonary angiography with iterative Reconstruction at 80 kVp and 20 mL contrast agent volume[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(12): 3260–3268. DOI:10.1007/s00330–014–3365–9.
- [28] Bauer RW, Schell B, Beerers M, et al. High-pitch dual-source computed tomography pulmonary angiography in freely breathing patients[J]. *J Thorac Imaging*, 2012, 27(6): 376–381. DOI:10.1097/RTI.0b013e318250067e.
- [29] Wang ZW, Chen Y, Wang Y, et al. Feasibility of low-dose contrast medium high pitch CT angiography for the combined evaluation of coronary, head and neck arteries[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90268[2016–04–10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090268>. DOI:10.1371/journal.pone.0090268.
- [30] Sun K, Li K, Han R, et al. Evaluation of high-pitch dual-source CT angiography for evaluation of coronary and carotid-cerebrovascular arteries[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(3): 398–406. DOI:10.1016/j.ejrad.2014.11.009.

(收稿日期: 2016–04–11)

(上接第 388 页)

- diotherapy for primary brain tumors delivered with active raster scanning at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): early treatment results and study concepts[J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7(41): 1–7. DOI:10.1186/1748–717X–7–41.
- [31] Hirasawa N, Tsuji H, Ishikawa H, et al. Risk factors for neovascular glaucoma after carbon ion radiotherapy of choroidal melanoma using dose-volume histogram analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 67(2): 538–543. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.08.080.
- [32] Mizoe JE, Hasegawa A, Jingu K, et al. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 103(1): 32–37. DOI:10.1016/j.radonc.2011.12.013.
- [33] Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, et al. Phase I trial of preoperative, short-course carbon-ion radiotherapy for patients with resectable pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(1): 45–51. DOI:10.1002/cncr.27723.

(收稿日期: 2016–06–29)