

临床放射生物学

上海第一医学院肿瘤医院

临床放射生物学

刘泰福 编著

1982

上海第一医学院肿瘤医院放射治疗进修班

目 录

前 言	(1)
第一章 生物效应的物理和化学过程	(2)
1.01 放射线对哺乳动物的作用阶段	(2)
1.02 原子的激活和电离	(2)
1.03 线性能量传递—LET	(3)
1.04 LET与相对生物效应 (RBE) 的关系	(3)
1.05 放射线对水的放射化学效应	(4)
1.06 氧增敏率OER	(5)
第二章 细胞的放射损伤和修复	(6)
2.01 细胞	(6)
2.02 核酸	(6)
2.03 放射线对细胞的作用	(6)
2.04 细胞的死亡	(7)
2.05 DNA的损伤	(8)
2.06 DNA的修复	(8)
第三章 存活曲线与修复	(9)
3.01 细胞的存活曲线	(9)
3.02 放射杀灭的数学模式	(9)
3.03 亚致死性损伤SLD与修复	(10)
3.04 存活曲线肩段的意义	(11)
3.05 潜在致死性损伤PLD的修复	(11)
3.06 持久性修复 (Slow Repair)	(12)
3.07 残留损伤	(12)
第四章 细胞群的动力学	(13)
4.01 细胞群的种类	(13)
4.02 细胞群的分布	(13)
4.03 细胞群的变化机制	(14)
4.04 细胞群的生长和衰亡	(14)
第五章 放射敏感性	(16)
5.01 细胞群的放射敏感性	(16)

5.02	组织放射反应的原理	(16)
5.03	机体的放射反应	(17)
5.04	各种正常组织放射敏感性的比较	(17)
5.05	正常组织的耐受	(18)
5.06	肿瘤的放射敏感性	(20)
5.07	放射敏感性与放射治愈性	(21)
第六章	各种正常组织放射反应的临床表现	(23)
6.01	皮肤及粘膜	(23)
6.02	生殖系统	(24)
6.03	循环系统	(25)
6.04	消化系统	(26)
6.05	其他脏器	(27)
6.06	胚胎	(27)
第七章	放射治疗与氧效应	(29)
7.01	氧效应	(29)
7.02	乏氧细胞	(29)
7.03	肿瘤内的乏氧细胞	(30)
7.04	氧效应的机理	(30)
7.05	分割放射与再充氧	(31)
第八章	分割式放射治疗中的生物学因素	(33)
8.01	引言	(33)
8.02	亚致死性损伤的修复	(34)
8.03	细胞增殖周期的分布	(34)
8.04	再充氧	(34)
8.05	补充增殖	(34)
8.06	NSD名义标准剂量	(36)
8.07	低剂量率的效应	(37)
第九章	放射与药物的合并治疗	(38)
9.01	放射与药物合并治疗的理论基础	(38)
9.02	相加作用	(38)
9.03	协同作用	(40)
9.04	增敏作用	(40)
9.05	乏氧细胞的增敏	(41)
9.06	放射保护药物	(42)
第十章	加温放射治疗	(43)

10.01	加温治疗的历史.....	(43)
10.02	高温对细胞的效应.....	(43)
10.03	肿瘤易受高温效应的原因.....	(43)
10.04	加温效应的机理.....	(44)
10.05	加温放疗的动物和临床实验.....	(45)
第十一章	高LET放射	(46)
11.01	高LET射线的存活曲线.....	(46)
11.02	中子线的RBE问题.....	(46)
11.03	中子线与细胞修复.....	(47)

临床放射生物学

前 言

放射生物学与放射物理学一起组成了放射治疗学的基础科学。放射治疗的理想要求是能够彻底消灭肿瘤，而不损害病人的正常组织和全身情况。目前认为，放射治疗效果的进一步提高的主要障碍，并不是机械设备问题，而是对放射线的生物学机理认识还太少。不过近十年来，放射生物学有很大的发展，国际上做了大量的研究工作，不论在分子、细胞、动物实验以至人体水平，都积累了大量的资料，其中相当一部分与肿瘤的放射治疗有直接的关系，称为临床放射生物学。

放射物理学中，重点是放射能量在几个立方厘米的肿瘤组织内分布和吸收。但是在放射生物学中，要考虑的是在极微小体积内的能量吸收，以及由此产生的一系列变化。这微小体积就是指细胞，或甚至细胞的更小部分。在这些研究中，先要了解高能光子或高速粒子（电子、质子、 α 粒子、中子等）穿过细胞时能量是如何转化的。这就是以后要讨论的关于沿着电离粒子运动径迹的能量转换问题。这种能量转换产生活活性很强的化学物质，并且主要是在水内产生的。这些化学物质接着就作用于重要的生物分子，如脱氧核糖核酸分子。这类分子的损伤将导致细胞的死亡。

放射线对细胞的作用是多方面的。其中最敏感的，也是最重要的是细胞的增殖功能。由于肿瘤在放射治疗中，破坏肿瘤细胞的增殖功能是基本目的，因此讲义中将详细讨论存活曲线的问题。

细胞受放射后的生存情况与照射时以及照射后的条件有密切的关系。例如，照射时的细胞增殖周期时相，照射是单次还是分次的，胞细的氧供应情况等都很重要的。近10年来，这些方面做了很多工作，对了解和改进放射治疗的方法起了一定作用，并且估计以后10年中，放射生物学的指导作用将会更进一步发展。

最后，将介绍关于放射增敏的理论和实验，包括化学药物和加温治疗的现状。

第 一 章

生物效应的物理和化学过程

1.01 放射线对哺乳动物的作用阶段

从表一可看出，放射线对哺乳动物产生明显的生物反应之前是要经过一系列的物理和化学过程的。最初的作用过程，从时间上来讲，是非常短的。但是越到后来，作用的表现所需的时间越来越长。例如后期反应可能要几个月，遗传的效应甚至要几年。

表一 放射生物效应的时间分布

时间 (秒)	效 应 性 质	专 业
10^{-18}	原子的激活及电离	放射物理
10^{-12}	水基的间接效应 $\text{OH} \cdot \text{e}^- \text{aq} \text{H} \cdot$	脉冲放射分解
10^{-6}	靶基的氧化及还原	放射化学
10	靶损伤的酶修复	生物化学
10^6	胞细存活 后期组织反应	Puck贴壁法 动物模型

1.02 原子的激活和电离

放射线的直接作用指其在分子内产生的电离效应。在放射物理学中，已经看到，当一光子与机体内的一个电子相碰时，除产生散射线外，还使这个电子获得很高的速度。这高速电簇

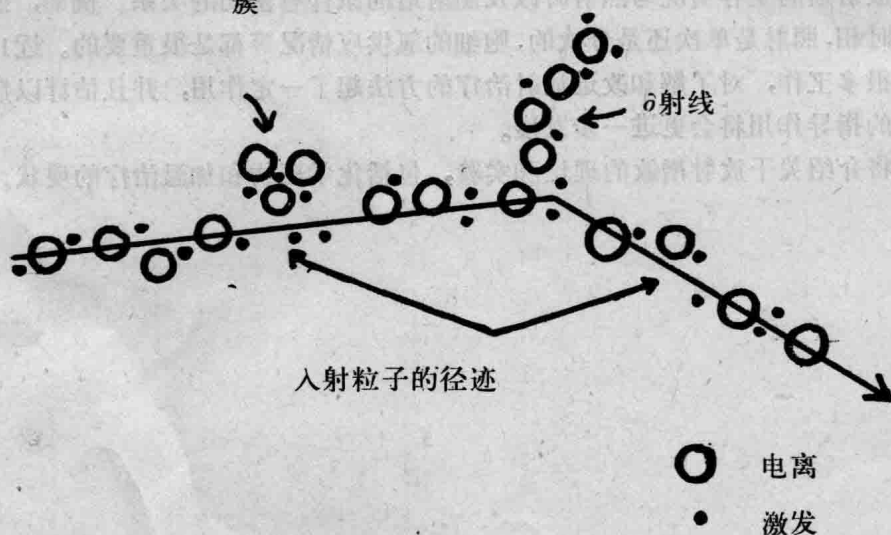


图 1 粒子径迹的示意图

子（二级电子）接着就沿着它的径迹释放能量。

带电粒子在径迹上以一个分子的电离或激发形式释放的能量都集中在一个以径迹为轴心的圆柱体内。图 1 是这种过程的一个剖面图。有时被电离的原子内所产生的三级电子有足够的残余能量再产生几个电离或激发，形成一个簇。如果三级电子的能量更高，却能自己形成径迹，即图 1 中的 δ 射线。这种 δ 射线的能量有时可达入射粒子的 1/2。

1.03 线性能量传递——LET

放射线与生物体的分子相互作用而产生离子偶，是要消耗掉一定能量的，此过程称为“线性能量传递”（LET）。这就是沿着径迹上每一微米所消耗的能量，以电子伏计算，并用 KeV/μ 表示。LET 与电离性粒子质量的平方成正比，而与其速度成反比。因此， α 粒子的 LET 比中子大得多，而中子的 LET 又比同样速度的电子大得多。由于一般可以认为粒子的速度与其质量成反比（ $E=mc^2$ ），一个 α 粒子将其能量消耗在较短的射程上，而同样能量的电子，其能量的消耗则发生在长 1000 μ 以上的射程上。由于粒子射速在径迹上逐渐慢下来，能量传递增加，并且于径迹末段达最高峰。因此最大和最小值之间差别可以很大，所以 LET 值只能是一个平均值，但作为表示放射线的质尚有一定价值。

表二 电离粒子的 LET 值

粒 子	电 荷	能量 (MeV)	LET (KeV/ μ)
电子	- 1	0.01	2.30
		0.10	0.42
		1.00	0.25
		200KV X线	0.4—36
		钴 ⁶⁰	0.2—2
质子	+ 1	2	16
		10	4
α	+ 2	小	260
中子	0	2.5	15—80
		14.1	3—30
		5	

LET 是一个粒子在单位长度所传递的能量，但是在放射生物学中，更有意义的是靶体积内的能量消耗，其数值相当于 LET 乘靶体积内的射程。

1.04 LET 与相对生物效应 (RBE) 的关系

如果我们把放射线看成是一种药剂，那末就能设想类似药物的同样剂量，其效果不同，或者不同剂量的效果相同。两种放射线的生物效应的比较，称之为相对生物效应 RBE。

$$RBE = \frac{\text{产生某一生物效应所需的 X 线剂量}}{\text{产生同样生物效应所需的有关射线剂量}}$$

目前，一般把 200KV X 射线的 RBE 定为 1，钴⁶⁰ 为 0.8、高能电子约 0.7 (低 LET 射线)，而 10MeV 中子的 RBE 在 2—3。RBE 随 LET 而增大，直到一个最高值 (100KeV/ μ 、Barendsen)，而后又下降 (图 2)，所谓“过度杀灭” (Overkill effect)。图 2 中，假设每个细胞的每一个致命点要发生一次电离才死亡 (即多靶单次击中学说)，由于低 LET 射线在径迹上

的离子/ μ 不多，所以在一个细胞内发生两次电离效应的机会较少，（图2A）大多数细胞内发生一次电离后尚能修复。而适当LET时，径迹上的电离较密，在很多细胞内连续发生2次电离的可能性较大，与低LET相比，其RBE显著要大（图2B）。然而，当LET太高时，一个胞细内可发生3—4次电离，（图2C）作为杀灭细胞来讲是浪费掉的，即“过度杀灭”，（rad量增加了，但细胞杀灭数不变）同时径迹不长（如粒子），总的结果是RBE下降。

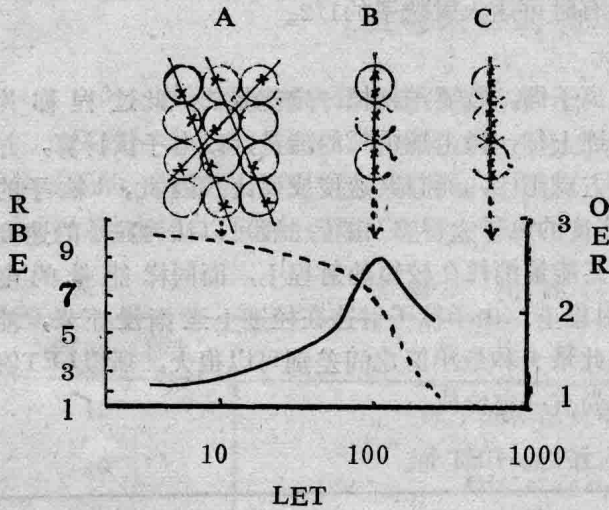


图2 LET与RBE和OER的关系

1.05 放射线对水的放射化学效应

放射性电离除对细胞溶质分子的直接作用外，还有对生物体水分子的电离效应。由于生物体中80%是水，所以这个效应是很重要的。水的放射分解产生很多对有机溶质有作用的物质，这就称为“放射线的间接作用”。

电离及自由基的产生：

电理性辐射对水的作用可能被误解为被照射分子内只产生电离的现象。实际上，溶液内的部分分子已经处在离子状态，即稳定的正负离子。例如NaCl可分解为 Na^+ 和 Cl^- 离子。水本身分解为 H^+ 和 OH^- 离子。放射性电离则产生不正常的离子，称之为自由基离子，而且是在不稳定不平衡状态。这种自由基离子很不稳定，很快就产生中和的自由基。自由基就是无电荷的原子或分子，外轨道内有一个没有结合的电子（图3）。

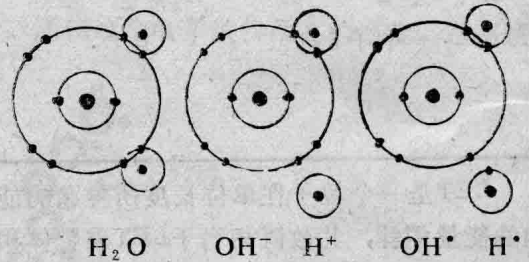
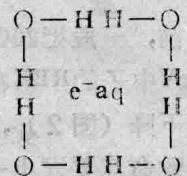
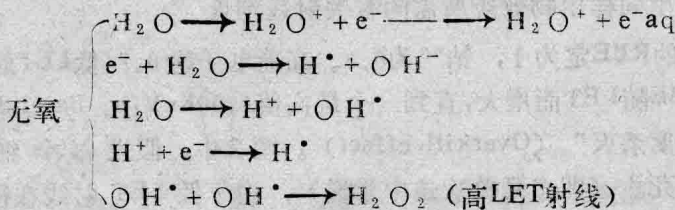
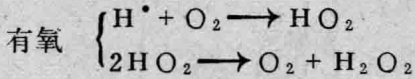


图3 电离效应与自由基

水分解中的主要过程：

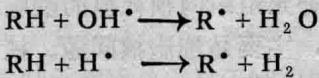




水电子 (e^-_{aq}) 和自由基 (OH^\bullet 及 H^\bullet) 破坏正常的分子结构, 使生物体受损伤。所以放射损伤并非一般电离效应, 而主要是自由基的产生, 而对水的这种分解在放射生物效应中要占一半。另一半是关键性分子内的直接电离。若 RH 代表人体组织的有机分子, 则直接电离效应如下:

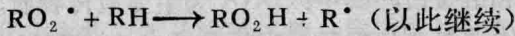


有机分子 RH 也可与水的自由基 OH^\bullet 和 H^\bullet 发生相互作用:



在氧环境下发生 $\text{R}^\bullet + \text{O}_2 \longrightarrow \text{RO}_2^\bullet$

这是一种有机过氧基, 不容易修复, 所以损伤就固定下来, 细胞中某些部份甚至可发生一种链锁反应, 如:



因此, 在足氧条件下, 除放射线对细胞致命点的直接作用外, 还有对水分解后的间接作用 (图 4)。

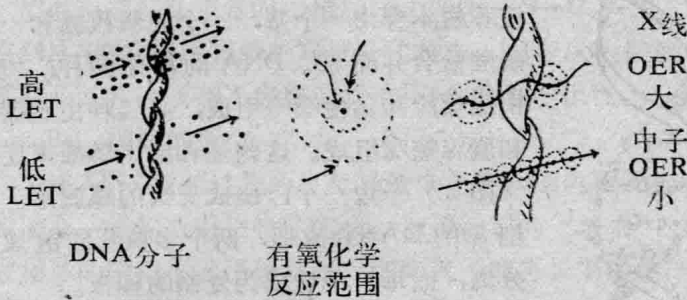


图 4 LET与OER的关系

应当指出, 虽然从图中看来低LET射线似乎很少有机会对细胞的DNA分子起直接的损害作用, 但是低LET射线的二级电子在其径迹的末端尚有5~15%的低LET射线剂量具有高LET射线的作用。因此即使是低LET射线, 仍然有一定数量的细胞被其直接作用杀灭。

1.06 氧增敏率OER (Oxygen Enhancement Ratio)

从图中可以看出, 若是低LET而又无氧, 那么一方面由于电离点稀疏, 自由基的间距大, 互相结合的机会少, 化学反应范围小, 所以放射线的间接作用不大。这样就可以认为这种射线的生物效应在很大程度上要依赖于氧的作用, 称之为氧增敏率(OER)大(图2A)。反之, 高LET时, 在无氧情况下, 虽然化学反应范围仍不大, 但是因电离点较密, 不但一次杀灭的机会大, 而且自由基很可能结合, 如 $\text{OH}^\bullet + \text{OH}^\bullet \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2$, 发生间接作用。这样, 对高LET射线来说, 有没有氧关系不大, 称之为OER小。(图2B)

$$\text{OER} = \frac{\text{乏氧状态下照射的D}_0}{\text{有氧状态下照射的D}_0}$$

目前用一般X线或钴⁶⁰治疗肿瘤时, 低氧和无氧细胞很不敏感(OER 2.5—3)。采用高LET射线, 可以显著地降低OER, 如中子的OER为1.6。

第二章

细胞的放射损伤和修复

2.01 细胞

细胞是所有生物体的结构和功能单元。高级生物体的细胞不单独存在，而是与整个机体共存的，并且受整体控制，哺乳动物细胞基本上分为两大类：第一类为功能细胞，有特定的功能，没有增殖能力，第二类为增殖细胞，分化差，专为补充组织内损耗掉的细胞。

细胞由细胞膜，细胞浆和细胞核组成。放射生物学中，主要是细胞核问题。核外有核膜，内含有染色质和一个到几个核仁。细胞核是由脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)、组蛋白或精蛋白、非组酸蛋白及其他物质组成。

2.02 核 酸

染色体的主要化学成分是DNA、RNA和组蛋白，其中以DNA为主要遗传物质。RNA是核内DNA与核内和细胞浆内合成机构之间传递资料的物质。在哺乳动物中，DNA极大部分集中在染色体内，而RNA之90%在细胞浆内，核内只有10%。

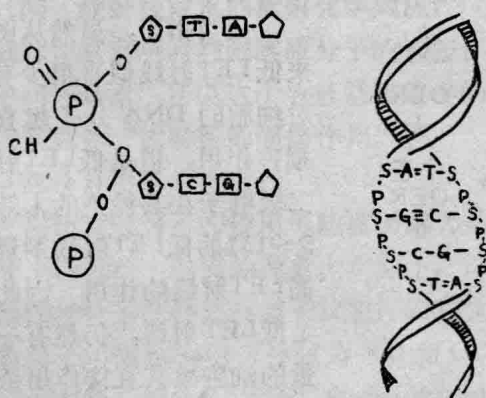


图5 DNA大分子

2.03 放射线对细胞的作用

放射线对细胞生长和分裂过程的破坏作用中，主要是破坏了氧磷酸化作用和DNA合成这些代谢活动。细胞的DNA合成和分裂，即增殖，需通过如下周期：(1)合成前期 G_1 ，为有丝分裂后至DNA合成开始前的间隙，此时积极合成酶，蛋白质和RNA以备DNA合成时需要；(2)DNA合成期S，此时标记物质进入复制的DNA，同时仍然积极合成蛋白质及RNA；(3)合成后期 G_2 ，为DNA合成完毕后与分裂开始前的间隙；(4)有丝分裂期M(图6)。大多数哺乳动物细胞，S为6—10小时， G_2 2—3小时，M约1小时。 G_1 长度不同，可以从几小时至几个月。由于各种细胞的其他期基本上相同，所以增殖周期的长短取决于 G_1 的长度。有些细胞的 G_1 无限长，称为 G_0 细胞。只有在某种因素的激发下，如肝脏部分切除后，这些细胞才进入增殖周期。细胞分化后就不再增殖。

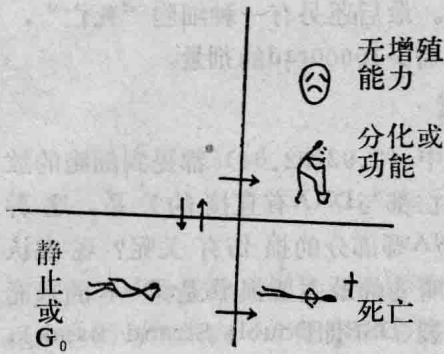


图6 细胞增殖周期

放射线通过对细胞代谢的破坏作用，扰乱了细胞的正常增殖周期。1) 由于G₁时发生放射损伤，不能进行DNA合成；2) 放射线直接干扰正在进行的DNA合成过程；3) 放射线对G₂的作用使细胞无法分裂，发生增殖周期受阻现象。

这种阻挡延迟分裂长短与受放射时的分裂期有关。若是在G₁放射，阻挡时间较短，而越向S期进展，阻挡时间越长。这是因为DNA合成比RNA和蛋白质合成较敏感。如果在G₂早放射，延迟最长，因为此时分裂所需要的蛋白质合成被抑制。由于G₂较短，细胞来不及修复损伤，而周期前段，则有时间修补。然而，若G₂后期照射，蛋白合成已完成，放射不能阻挡向M进展的过程。在M期的放射损伤修复较困难一些，但是修复成功后，在第二周期中，G₂期延长。

以上各期的放射敏感性不同，一般认为M最敏感，没有非致死性损伤，剂量<600rads时，比S敏感2.5倍。目前认为S不很敏感，而且如果出现一些放射后变化，例如DNA复制被抑制或延迟，这些主要是增殖周期中其他生化过程的破坏，而并非DNA合成过程本身的破坏。G₂也是较敏感的。根据增殖周期的长短tc，敏感性也有所不同。例如，tc长的细胞，G₁前段不敏感，而G₁后段则是敏感的；tc短的手机，G₂和M最敏感。

放射也能打乱正常的增殖顺序，即G₁→S→G₂→M，发生异常的跳越。例如，实验中曾观察到从S期直接跳到细胞高度分化状态，或者从G₂跳到G₁。还可发生过早成熟现象，结果是具有不正常，复制不完整的双倍DNA的细胞出现。

放射也能打乱正常的增殖顺序，即G₁→S→G₂→M，发生异常的跳越。例如，实验中曾观察到从S期直接跳到细胞高度分化状态，或者从G₂跳到G₁。还可发生过早成熟现象，结果是具有不正常，复制不完整的双倍DNA的细胞出现。

2.04 细胞的死亡

上述DNA复制过程的打乱导致染色体和染色质发生畸变，这种畸变对细胞的生存有直接的关系。根据放射生物学定义，增殖细胞的“杀灭”一般是指细胞已经失去增殖能力，而当被损坏的染色体无法修复时，细胞就不能再长期增殖，最后死亡（“增殖死亡”）。所以大多数动物细胞受放射后，不立即死亡，而是要等到企图分裂时才出现放射线的致死性后果。此时可出现异常的分裂象，如染色体的畸变，或者细胞就是不分裂。然而，代谢活动仍继续不停，因此从功能的完整性讲，仍“活”着。但是，从不断增殖的能力的角度来讲，已经是“死”的。可认为是被“绝育”了。这些细胞可变成巨细胞，同时变为多倍体，即染色体数量增加。但是相反，有些变化则看不出来，DNA的损伤发生在基因水平。这样损伤即为放射制癌的基础，使细胞发生一种恶性变化，就是能够继续增殖，但是失去了正常细胞的控制机制。

如果放射发生在DNA合成之前，染色体尚未复制，因此是完整的染色体被损伤。这在下次分裂时表现出来，而周期后段放射损伤，以染色质畸变。对临床放射治疗来讲，染色体畸变的重要性在于：1) 是否导致细胞死亡，这主要对肿瘤细胞群而言；2) 是否导致一种能活下去的细胞群，但是遗传基因已经变得对机体有害。这可能是转化为恶性肿瘤的突变和其他的放射后期改变。不过，细胞的死亡并不全是由于染色体的破坏。有些细胞，如淋巴细胞和精原细胞，不等到分裂时就死亡，这称为“周期间死亡”(Interphase death)。这种死

它可能是由于放射线抑制了细胞核和线粒体ATP合成过程。最后还另有一种细胞“死亡”，即非增殖细胞如神经、肌肉、分泌细胞的功能消失，一般需 $>10000\text{rad}$ 的剂量。

2.05 DNA的损伤

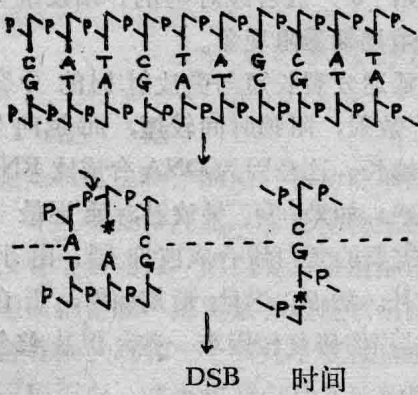


图7 双链断裂的形成

在前两段中(2.03和2.04)都提到细胞的放射后变以至死亡都与DNA有直接的关系。这种结果究竟与DNA哪部分的损伤有关呢?现在认为导致染色体畸变的最主要损伤是DNA的未能修复的双链断裂(DSB即Double Strand Break)。例如图7中所示那样,射线在一个链上切断了一个胸腺嘧啶基(图7甲),同时在另一个链上(图7乙)又切断了3'-4'糖键。胸腺嘧啶的丢失又使附近的3'OH-5'磷酸基断裂(图7丙)。这种情况是无法自行修复的,因为已经没有健康的键能作为修复的样板。

2.06 DNA的修复

现在认为细胞的修复,与其损伤一样,主要也是DNA的修复。低LET射线的小剂量放射后,发生大量的DNA修补现象,其中主要是与DNA合成有关的蛋白质,核酸和酶分子内发生变化。

根据目前的实验资料,认为对细胞的增殖能力影响最大的是链的断裂,其中在四个地方较多见:两个在糖分子链,两个在磷分子链(见图5)。详细研究链断裂问题超出本文的范围,以下仅作很简单的介绍:

单断裂是放射线切断了DNA分子两个多核苷酸链之一。在细胞的增殖周期中,发生断裂的数量随着不同期也不同,例如S-G₂早最少,而S早比G₁多。单断裂比较容易修补,而双链断裂,修补较困难一些。一般认为每7-10个断裂中,有一个是双链的(Fabrikant1973)。高LET放射中,观察到存活曲线没有肩段,这与双链断裂较多可能有关系。

对细胞的修复过程现在还知道得较少。目前认为DNA分子破坏后,先将破坏了的多核苷酸分子排出,然后有一种称为多核苷酸磷单脂酶使链的断裂处能够接受新合成的多核苷酸。此后,DNA聚合酶利用DNA分子中未被破坏的链作为样板产生一个新的多核苷酸段,并且由DNA多核苷酸将新合成的链段接上去,恢复一个完整的DNA大分子。这两种过程称为“修补复制”和“接链”。

第三章

存活曲线与修复

放射生物学中，修复指细胞受放射线的非致死性损伤后，在细胞内发生的修补和恢复过程。这需与组织内一个细胞群受放射破坏后，自动补足被杀灭的细胞数量过程，即细胞群的补充，加以区别。

3.01 细胞存活曲线

Puck和Marcus (1956) 第一次观察了哺乳动物细胞（来自人体子宫颈癌的 Hela 细胞）在培养盘内经放射后的改变过程。他们发现放射后，部分细胞“死亡”，其比例与放射剂量成正比。此外，存活的细胞增殖较慢。所谓“存活”指细胞有继续增殖的能力。被杀灭的细胞就从培养盘上消失，或者勉强进行几次分裂后消失，或者变成单一的，无增殖能力的巨细胞。

如果以上实验中，把细胞的存活数与低LET放射剂量的关系用曲线的方法表示，就得如图8的“存活曲线”。图中可看出，曲线分成两个部分：开始为较平坦的，有弯度的曲线，称为“肩段”，接着就是坡度很明显的直线部分（ β ）。肩段的存在说明细胞内的损伤要达到一定程度，（亚致死性损伤的累积）细胞才死亡。如果是高LET射线，就不发生亚致死性损伤，被击中的细胞就当即死亡，所以曲线中没有肩段（A）。图中 $1/e = 0.37$ ， $D_0 = 37\%$ 存活的剂量。 D_0 可说明存活曲线的坡度。如果把曲线B的直线部分延伸到纵轴，就会在“2”处交叉。这数值代表低LET射线要杀灭细胞时所需击中的靶数 n 。关于 n 值的意义，现在倾向于“多靶学说”，即放射线要击中细胞内 n 数的“靶”后才能杀灭。这就说明了为什么低LET

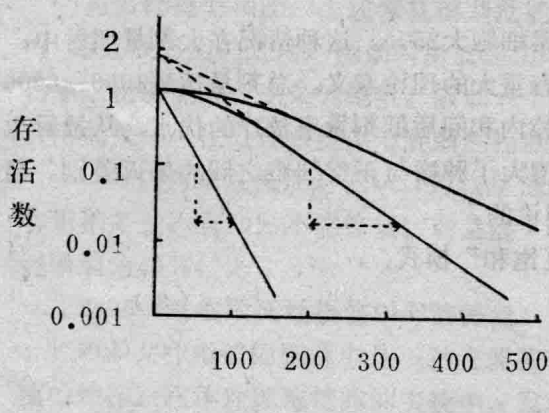


图8 细胞的存活曲线

射线的存活曲线有肩段：电离点不密，多次击中同一细胞的机会少，即产生了亚致死性损伤。极大多数体外培养细胞的 n 在2—10的范围，而 D_0 为100—200rad。低LET存活曲线的特点：1) 剂量增大时，每一个细胞内损伤也增加（多次击中）；2) 剂量越大，曲线的斜率也增大；3) 曲线呈直线时，非致死性损伤已达最高值。因此，从曲线的肩段转入直线部分起，随着剂量的增加发生指数性杀灭。当然，肩段起始部分不一定平坦，指数部分也不一定是直线而有弧度。

3.02 放射杀灭的数学模式

以上存活曲线可用靶学说来解释，并且也能用数学模式来表达。多年来，放射生物学家

对哺乳细胞的存活资料大部用多靶单击方程式:

$$S/S_0 = 1 - (1 - e^{-K_1 D})^n \quad (1)$$

其中 $S/S_0 = D$ 放射剂量存活的细胞分数

$K_1 =$ 高剂量时的指数性细胞杀灭率

$n =$ 每一细胞的靶数

但是发现方程式 (1) 对低 X 线剂量的细胞杀灭是估计过低的。近年来, 许多放射生物学家认为根据“双重作用学说”提出的线性——平方式 (Linear—quadratic):

$$S/S_0 = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2)$$

其中 $S/S_0 =$ 放射剂量 D 存活的细胞分数

$\alpha =$ 单击机理的细胞杀灭率

$\beta =$ 双击机理的细胞杀灭率

以方程式 (2), 认为对细胞的杀灭效应要分成两个部分: 第一个, 效应的增加与剂量的增加有线性比例; 第二个是非线性的。因此, 可认为总放射效应 $= \alpha D + \beta D^2$ 。线性剂量效应被认为是一个粒子穿过靶区时产生两个以上的作用点而形成损伤 (图 9)。非线性剂量效应是多个粒子穿过靶区。图 9 中, A 与 B 为二次损伤, 只有这两次损伤相互作用时才能形成正式的放射损伤。重要的是, A 与 B 点的距离不能超过 10nm, 所以机率 αD 在高 LET 射线能较大, 而机率 βD^2 在低 LET 时较大。值得注意的是, DNA 基本结构的直径不超过 10nm。



图 9 双重作用学说

在放射治疗中, 大多数采用每天剂量约 200rad, 每周 5 次。根据对人体肾细胞 (空气中培养), 500rad 时, 两种机理的杀灭细胞数大致相似。随着剂量的减少, 线性机理的杀灭增加, 在 200rad 时 70% 的杀灭是由于线性机理。因此对临床放射治疗学家来讲, 放射生物学家爱用的 D_0 来描写细胞的敏感性并没有多大意义, 因为 D_0 值来自 $1/\sqrt{\beta}$ 。临床医生想知道的则是每日 200rad 照射时的细胞敏感性, 即单径迹敏感性。

当前有资料说明肿瘤细胞的单径迹机理比正常细胞大 25%。这种情况在大剂量照射中, 作用不大, 但是在每日 200rad 的分割照射中, 却有重大的理论意义。总剂量达到 4000—6000 rad 时, 两种细胞的杀灭可能有 10 至 100 倍之差。腔内和间质低剂量率放疗的优点, 从放射生物学角度讲, 主要是利用单径迹杀灭, 由此也就增大了肿瘤与正常细胞之间的杀灭差别。超分割照射, 即 70—80rad 每日 3 次, 是符合这种理论的。

1980 年 Alper 主张采用 Green 和 Burki 的“修复饱和”模式:

$$S/S_0 = (a + 1) / (a + e^{-K_1 D}) \quad (3)$$

其中 $K_1 =$ 高放射剂量时的指数性细胞杀灭

$a =$ 修复机率的函数

此模式的理论在 3.04 再讨论, 但是其生物物理意义在于, 它认为所有细胞的杀灭机理是单径迹式的。

3.03 亚致死性损伤 SLD 与修复

Elkind 等 (1959) 进一步研究了存活曲线肩部的意义。他们提出一个问题: 受亚致死性损伤的细胞能不能恢复到放射前的状态? 他们的两次分割放射的存活实验, 说明了放射所产

生的分裂延迟现象后，细胞基本上已经恢复了原来的增殖能力。结论是，受亚致死性损伤的细胞通过细胞内的机制很快就修补了损伤，而且能正常分裂。如图10所示，第一次放射505 rads后18.1小时再放射时，所产生的存活曲线形状（曲线B）与曲线A（单次放射）完全一样，只是其位置明显地比曲线A高。这说明18.1小时以后，对第一次放射时受亚致死性损伤的细胞作第二次放射后，其反应与未经放射的细胞相同。

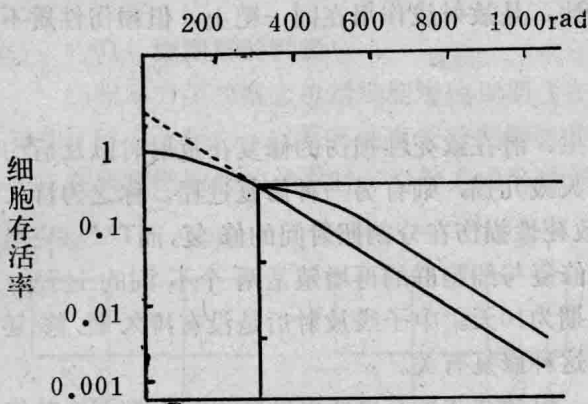


图10 分割放射的细胞存活曲线

3.04 存活曲线肩段的意义

如在3.01节所说的那样，肩段的出现，其经典解释是由于亚致死性损伤的积累。最近，许多作者（Fowers 1962、Laurie等1972、Alper 1980）提出应当考虑是由于修复过程的变化。在放射开始后，修复过程就开始起作用，但是随着放射剂量的增大，此修复机能开始衰退，直至后来只有细胞的杀灭而没有同时的修复。有些作者认为这种现象是因为一个有限数量的修复酶被耗尽。由此认为 n 与靶数无关，而只能说明修复因子 Q 的浓度。决定肩段的大小是 Q 因子。

与多靶模型相比，上述修复模型更能说明放射生物学的现象，如：同样细胞系可有不同 n ；通过放射后的处理，例如采用放菌素D或吡啶黄（Acridine）可改变 n 值，而很难设想用事后措施能改变原来的靶数。假如一个肿瘤对低剂量不敏感，可能是修复因子 Q 强，因此有可能采用生化处理来提高对肿瘤的控制。

Cole认为修复机理对低LET射线单链断裂很有效，只有0.75%不能修复，对双链断裂的作用稍差些，有10%不能修复。若是高LET射线，如 α 粒子，单链断裂不能修复为10%，双链断裂为40%。

3.05 潜在致死性损伤PLD的修复

PLD在非增殖细胞群中是一种主要损伤现象。大部分肿瘤及一小部分正常组织内有不增殖的细胞。在体外细胞培养的实验中，发现如果放射后细胞保持密集的状态，其生存数要比放射后立刻稀释者较高。

在实验中，如果细胞在37°C指数生长，放射后所产生的潜在致死性损伤就被“固定”下来，不能修复，然而，若把这细胞的温度降到20°C并保持这个温度几个小时，损伤未“固定”而被修复了。因此说这种损伤是潜在致死性的，因为在适当条件下可以变成致死性的（增殖细胞在37°C）而在另外条件下则非致死性（非增殖细胞或环境 $<37^\circ\text{C}$ ）。亚致死性损伤只

以上的存活曲线是用体外培养细胞进行的。Hewitt和Wilson（1959）用体内细胞也得出相同的存活曲线，说明活体细胞也同样能修补亚致死性放射损伤。根据实验结果，认为哺乳动物的细胞能够在24小时内全部修复。Suit等证实低氧细胞对亚致死性损伤的修复能力很差，远不如富氧细胞。但是实际上，动物组织受放射后的修补，除细胞的修复问题外，还需要考虑细胞群（组织）的补充问题。这问题在下一章内再讨论。

发生在增殖细胞，非增殖细胞所以“放射抵抗”是因为能修复PLD。坂本（日）指出，在实验中将动物肿瘤照射 2000rad后，为了进行移植而取出肿瘤的时间越迟，存活率越高。由于此剂量后有氧肿瘤细胞基本全死亡，可以认为与PLD修复有关的细胞应是乏氧细胞。

PLD修复的临床意义在于肿瘤越大，非增殖细胞多（GF小），乏氧细胞也多，所以PLD修复的影响较大。用高LET射线，如中子，几乎没有PLD修复。

对PLD的性质目前还不很清楚。与SLD相比，是放射线作用在同一靶上，但损伤性质不同，还是同样性质的损伤，但是靶不同。

3.06 持久性修复 (Slow Repair)

亚致死性损伤的修复在放射后24小时内发生，潜在致死性损伤的修复在放射时以及后约6小时内发生。如果分割放射的总时间长达几天或几周，则有另一种修复过程，称之为持久性修复。Ellis的NSD公式中， $N^{0.24}$ 是考虑亚致死性损伤在分割照射间的修复，而 $T^{0.11}$ 应当有持久性修复的因素。从实验中证实，持久性修复与细胞群的再增殖是两个不同的过程，因此是一种细胞内的生化修复过程，其半修复期为10天。中子线放射后是没有持久性修复的，因此中子分割照射的RBE与单次不同，和这种修复有关。

持久性修复在细胞更新率慢的组织较重要，但是并非所有更新率低的组织都有这种修复。例如脊髓受放射后尚有亚致死性损伤的修复，但是没有持久性修复。Hammersmith的实验中，X线照射间隔1至20天，放射性脊髓炎的 ED_{50} （有效剂量50%）没有增加，但是更长的总时间后， ED_{50} 却要提高。这是由于细胞群的再增殖。中子照射后的情况完全相同。

3.07 残留损伤

一般都同意第一次足量放射治疗后，第二次照射要特别注意该部位的放射耐受是降低的。例如，根据Brown和Probert（1975），第一次放射后6个月再放射，产生与第一次照射后的同样后期反应，剂量比原来要小35—40%，即第一次照射的作用“残留”了35—40%。然而，以动物急性皮肤反应来讲，这种残留效应只有10%~15%。越是更新快的组织，持久性修复的作用越小，因为有残留损伤的细胞全被新的细胞所替代。