

临床 放射生物学

唐启信 编著



人民卫生出版社

5

临床放射生物学

唐启信 编著

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床放射生物学/唐启信编著. -北京:
人民卫生出版社,2002
ISBN 7-117-05129-9

I. 临… II. 唐… III. 放射医学:放射生物学
IV. R811.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 067547 号

临床放射生物学

编 著: 唐 启 信
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)
地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E - mail: pmph@pmph.com
印 刷: 北京市增富印刷有限责任公司(四小)
经 销: 新华书店
开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 20.5
字 数: 476 千字
版 次: 2002 年 11 月第 1 版 2002 年 11 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 7-117-05129-9/R · 5130
定 价: 29.50 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

20世纪90年代以来我国放射肿瘤学专业有了飞跃的发展，队伍在壮大，设备在充实，技术在提高，疗效在改观。然而相应的为科研、教学所急需的参考书特别是临床放射生物学的专著仍寥若晨星。

本书作者是活跃于肿瘤战线的一位老兵，在责任感的推动下以及在放疗第一线的莘莘学子们的渴望之中，花了几年的辛勤劳动，写成了这部《临床放射生物学》。

20年来我跟踪过作者不少论著包括编译及综述，启发多多，受益匪浅。四十年来他一直不离临床第一线诊治病人，对鼻咽癌尤有独到之经验，并能把临床中直觉出的问题联系到基础学科即物理剂量学和放射生物学去钻研思考，尤其对我国放疗具有先天不足的生物学领域中的一些重要课题加以论述。

本书努力做到临床与基础、生物与物理、国内资料与国外文献有机地三结合来阐明、介绍专业知识，而不是空对空泛谈理论。早年，作者曾在美国加州洛杉矶加州大学（UCLA）有一年多之交流，专攻放射生物学效应，看来不虚此行，有所收获，致使日后反映在这本专著中来。相信本书的特色正是表现在这个“三结合”上，使读者借以为广大肿瘤病人得到更为优化合理的治疗方案，使病人从中受益。

本人作为作者的老读者尤为高兴，愿欣然作序向同道们推荐，望多多指正幸。



2001年1月

前 言

放射治疗学是医学领域当中最年轻的学科之一，奠基于镭和伦琴射线的发现，至今仅一百年余。放射治疗又是基础广泛的学科，其发展受其他学科特别是生物学、物理学以及新科技的影响特别大，边缘学科对放疗临床工作的重要性日益明显。

本书的编著主要是给放射治疗科的中、青年医师提供较为充分实用的放射生物学基础知识，作为他们临床工作的有用参考；既是在职继续教育的辅助材料，也是从素质教育方面进行努力的一种探索。本书试图以近年来国外有关资料信息为主，为放射治疗临床工作的知识更新提供素材，使放射治疗临床工作能够进入以丰富的国内、外新信息、新技术和新概念为动力的，理论与实践密切结合并相互促进的良性循环的轨道，走本学科科技进步的可持续发展道路。由于放射治疗学基础学科的进步比临床医学的进步迅速，带动放射治疗学的前进步伐也异乎寻常，这就要求我们积极学习并善于学习，努力同步前进。

本书所介绍的文献资料不只限于已经取得广泛共识的知识。作者希望大家在充分了解基本情况之后能够不失时机地从临床工作的角度积极参与技术和理论的创新工作，在掌握、开拓本学科前沿方面把握时机并作出贡献，为癌症病人提供更优良的服务。

限于编著者个人的学识水平，本书内容错漏之处在所难免，敬请专家学者和广大读者们多多批评指正。

本人从医43年，其中在放射治疗专业工作23年，所取得的一点进步有赖国内、外老师前辈们的热情教导栽培和同事们的关心帮助，在此谨向他们致以深深的感谢！

编者 唐启信
海南省肿瘤医院
2000年12月

目 录

第1章	放射线的随机击中与指数性杀灭	1
第2章	自由基与放射线对生物体的作用和氧效应	7
第3章	光子与物质作用的三种过程和组织化学结构	14
第4章	放射效应的靶学说	17
第5章	名义标准剂量	23
第6章	哺乳类动物细胞存活曲线——剂量存活公式	27
第7章	放射治疗对一靶区每次各野均予照射的合理性	34
第8章	非常规分次放射治疗	38
第9章	放射治疗肿瘤体积对局部控制率的影响	44
第10章	对亚临床癌灶的预防性放射	48
第11章	常规剂量分次方案每次剂量大小对疗效的影响	53
第12章	恶性肿瘤细胞的转移及全器官预防照射	57
第13章	颅脑肿瘤的分割外照射与立体定向放射联合治疗	63
第14章	恶性肿瘤诊治的时间因素及利用	70
第15章	放射、药物与造血功能	75
[附]	放射性免疫系统损害和免疫机制参与的损伤	79
第16章	放射性血管损害	83
第17章	放射性心脏损害	89
第18章	肺部的放射与化疗药物损害	94
第19章	妇科肿瘤放疗、化疗所致的妇产科并发症及处理	100
第20章	放射线对皮肤的损害	104
[附]	以汗腺功能衡量皮肤放射改变	109
第21章	放射性脊髓损害	110
第22章	放射性脑损害	116
第23章	放射性周围神经损害	124
第24章	放射对血脑屏障的损害	130
第25章	放射对牙齿和唾液腺的损害	134
第26章	放射性骨损害	141
第27章	放射性肝脏损害	148
第28章	放射性肾脏损害	154
第29章	放射性食管损害	159
第30章	放射性小肠损害	164
第31章	放射的遗传学效应	171

第32章 放射的早反应组织与晚反应组织	176
[附] 正常组织放射性急性反应与晚期效应,急性反应与肿瘤放射疗效的关系	180
第33章 近距离放射治疗的临床放射生物学	184
第34章 放射治疗的剂量率效应及其临床应用	190
[附] 放射引起的白内障	199
第35章 肿瘤细胞DNA倍数性的预后意义	200
[附] 其他细胞增殖动力学参数对放疗效应的预测价值	207
第36章 肿瘤的潜在倍增时间与放射治疗	212
第37章 放射诱发的和与放射有关的肿瘤	219
第38章 类固醇激素与恶性肿瘤	226
第39章 肿瘤类固醇类激素受体与肿瘤的生物行为	231
第40章 肿瘤体积与放疗局控:对鼻咽癌T分期的思考	236
第41章 组织细胞放射敏感性的有关因素、检测与应用	240
第42章 谷胱甘肽与癌肿放疗和化疗的敏感性	245
第43章 立体定向外照射的放射生物学理论与实践	250
[附] 立体定向放射治疗的晚期效应模式	257
第44章 复发鼻咽癌再程外照放射治疗的剂量学	261
第45章 程序性细胞死亡(凋亡)与放射治疗	266
第46章 数理医药学——医学科学的数学化与模式	274
第47章 肿瘤放射治疗的医疗保健经济学分析及方法	280
第48章 三维治疗设计与剂量-体积直方图	287
第49章 快中子放射治疗	293
[附] 硼中子俘获治疗(BNCT)	300
第50章 放射预防血管成形术后的再狭窄	306
附录:放射肿瘤学国内外杂志统计学分析的比较	313
索引	316

Contents

1. Random nature of irradiation hits to targets and exponential cell killing	1
2. The mechanisms of free radicals for radiation biological effect, and oxygen effect	7
3. Interaction of photons with matter, and chemical components of tissues	14
4. The target theory of radiation effect	17
5. Nominal Standard Dose (NSD)	23
6. Mammalian cell survival curve-Dose survival formulas	27
7. Rationale of treating all fields to a target in one session	34
8. Unconventional fractionated radiotherapy	38
9. Impact of tumor volume to tumor local control rate for radiotherapy	44
10. Prophylactic irradiation for subclinical disease	48
11. Impact of different fraction sizes of conventional radiotherapy to treatment results	53
12. Metastasis of malignant tumor cells and whole organ prophylactic irradiation	57
13. Combined treatment for craniocerebral tumors with fractionated external beam irradiation and stereotactic radiotherapy	63
14. Time factor of the whole course for diagnosis and therapy to the treatment results for malignancies and its utilization	70
15. Toxicities of radiation and chemotherapy medicines to hemopoietic function	75
16. Radiation injury to blood vessels	83
17. Radiation injury to the heart	89
18. Injury to the lung from radiotherapy and chemotherapy	94
19. Gynecological and obstetric complications resulted form the treatment of gynecologic malignancies and their management	100
20. Radiation injury to the skin	104
21. Radiation injury to the spinal cord	110
22. Radiation injury to the brain	116
23. Radiation injury to peripheral nerves	124
24. Radiation injury to the blood-brain barrier	130
25. Radiation injury to the teeth and salivary glands	134
26. Radiation injury to bones	141
27. Radiation injury to the liver	148

28. Radiation injury to the kidney	154
29. Radiation injury to the esophagus	159
30. Radiation injury to the small intestine	164
31. Radiation effects on genetics	171
32. Early-and late-responding tissues to radiation injury	176
33. The clinical radiobiology of brachytherapy	184
34. Radiation dose rate effect and its clinical application	190
35. Prognostic significance of tumor cell DNA ploidy	200
36. Potential doubling time in tumors and its relation to radiotherapy	212
37. Radiation-induced and radiation-related tumors	219
38. The relation between steroid hormones and malignancies	226
39. Steroid receptors and tumor biological behavior	231
40. Tumor volume and its local control with radiotherapy—A consideration of nasopharyngeal carcinoma T staging	236
41. Radiosensitivity of tissues and cells—Its relating factors, measurement and application	240
42. Glutathione and the sensitivity of tumor to radiotherapy and chemotherapy	245
43. Radiobiological basis and practice of stereotactic radiotherapy	250
44. Dosimetry of external beam reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma	261
45. Apoptosis: Relevance to radiotherapy	266
46. Mathematical Medicine—The mathematization of medical sciences and models	274
47. Economic analyses and methods in health care for radiation oncology	280
48. Three dimensional treatment planning and dose-volume histogram	287
49. Fast neutron external beam radiotherapy	293
50. The role of radiotherapy in preventing restenosis after coronary angioplasty	306
Appendix: Comparison on statistical analyses for radiation oncology papers between domestic and international journals	313
Index	316

第 1 章

放射线的随机击中与指数性杀灭

一、放射线的随机击中与泊松分布

(一) 放射线的能量

放射线属于电磁波的范畴,其能量按机械力学和电力学分别为: $E(\text{J}, \text{焦耳})$ 。过去用 erg , 尔格) $= h\nu$ 和 $E(\text{ev})$ 。 h 是普朗克(Planck)常数, $h = 6.626 \times 10^{-34} \text{J} \cdot \text{s}$ 。 ν 为放射线的频率, $V = \text{光速}/\text{波长}$ 。因此, $h\nu$ 有时就成了表示放射线的标志。光速 = 29.98 万 $\text{km}/\text{s} \approx 3 \times 10^{17} \text{nm}/\text{s}$ 。电磁波波长 λ 的单位过去是用 \AA (Angstrom, 埃), $1 \text{\AA} = 10^{-10} \text{m} = 0.1 \text{nm}$ 。对于 $\lambda = 1 \text{\AA}$ (0.1nm) 的放射线, $V = 3 \times 10^{18}/\text{s}$, 其机械力学能量为: $E = 6.626 \times 10^{-34} \text{J} \cdot \text{s} \times 3 \times 10^{18}/\text{s} = 1.983 \times 10^{-15} \text{J}$, 而 $E(\text{ev}) = 12400 \text{ev}/\lambda$, λ 愈长、 nm 值愈大, 则 $E(\text{ev})$ 愈低。 ev 为电子伏特。对于 $\lambda = 1 \text{\AA}$ (0.1nm) 的放射线, $E(\text{ev}) = 12400 \text{ev}$ 。

对于 $\lambda = 1 \text{\AA}$ (0.1nm) 的放射线, 其 $E(\text{J})$ 应等于 $E(\text{ev})$, 即 $1.983 \times 10^{-15} \text{J} = 12400 \text{ev}$ 。

因为 $1 \text{ev} = 1.602 \times 10^{-19} \text{J}$, 故 $1.983 \times 10^{-15} \text{J} / 1.602 \times 10^{-19} \text{J} = 12394 \text{ev} \approx 12400 \text{ev}$ 与上列等式相符。

根据质能互变及守恒定律, $E = MC^2$ 。两种主要基本粒子的能量与质量是: 1amu (原子质量单位) $= {}_{12}^{12} \text{C}$ 原子核 $\div 12 = 1.67 \times 10^{-24} \text{g}$ 。 1e^- (电子) $= 9.31 \text{MeV} \times 0.000548 = 0.511 \text{MeV} = 9.109 \times 10^{-28} \text{克}$

$$1 \text{amu} = 1836 \text{e}^-$$

由于电子的质量相当于 0.511MeV 的能量, 因此可以理解在放射线与物质的相互作用第三种方式的电子对效应, 入射光子能量必需大于 1.02MeV, $1.02 \text{MeV} = 2 \times 0.511 \text{MeV}$, 即两个电子(正、负电子各一)的质量, 剩余能量则作为电子的动能。

放射线吸收的剂量单位是 Gy, $1 \text{Gy} = 100 \text{cGy}$ (rad)。 $1 \text{Gy} = 1 \text{J}/\text{kg} = 10^7 \text{erg}/\text{kg} = 10^4 \text{erg}/\text{g}$ 。因 $1 \text{cGy} = 100 \text{erg}/\text{g}$, 故 $1 \text{Gy} = 100 \text{cGy}$ 。

一次全身曝射高能光子 5Gy 即足以致死, 但是假如将这些高能光子的电离辐射能量全部转化为热能, 则全身每克物质均基本上吸收到 $500 \text{cGy} = 500 \times 100 \text{erg} = 5 \times 10^4 \text{erg} = 5 \times 10^{-3} \text{J}$ 。根据热功当量 $1 \text{cal} = 4.18 \text{J}$, $1 \text{J} = 0.24 \text{cal}$, 则对每克物质所吸收 $5 \times 10^{-3} \text{J}$ 的功仅足以转化为 0.0012cal 热能, 使 1g 水上升 0.0012°C, 即仅能使体温上升稍高于 0.0012°C。

(二) 放射线对靶的随机击中与泊松分布

放射线对于大小相等的各个“靶”击中的机会是随机的，几率是相等的，其分布有如 100 颗雨点从天而降散落在地上面积相等的 100 个方格子里，是随机和不均匀的。

为了用实验来说明这一现象，可以试用以下方法：①制纸签或阄 100 个，分别写上一个编号从 1 到 100，抽出登记后重新放回再用，随机抽取 100 次，抽出的号码对号記入一个 10 行 10 列共有 100 个方格的记录表内。②用电子计算器产生随机数字为 1000 个，即从 0.000 到 0.999 者，实验较麻烦但结果更精确。以下是编著者本人抽取随机数字 10 组各 100 个的记录结果，击中次数表示在某一号码的方格内所记录到的随机出现次数；击中 0 次表示在抽 100 次当中尚未随机出现过（表 1-1）。

表 1-1 随机击中的实验结果

击中次数	实验组号										总值 (范围)	(%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
0	34	38	45	34	39	35	37	32	37	41	372 (32~45)	37.2
1	43	32	32	37	38	37	36	46	36	33	370 (32~46)	37.0
2	15	22	12	24	11	21	18	13	18	16	170 (11~24)	17.0
3	5	8	5	4	9	7	7	8	8	6	67 (4~9)	6.7
4	3	0	2	1	2	0	2	1	1	3	15 (0~4)	1.5
5	0	0	3	0	1	0	0	0	0	1	5 (0~3)	0.5
6	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0~1)	0.1

以上的实验未免过于繁琐，每次的结果也不尽一致。如果用泊松 (Poisson) 分布来计算则非常方便，而且结果准确，与多次实验重复的结果平均值愈来愈接近。泊松概率密度函数用于求出在被击中次数 $X=0, 1, 2, 3, \dots$ 时的各项个体的数目，式为： $P_x = P^x e^{-P} / X!$

P_x 为一个靶被击中 X 次的几率； X 为被击中次数； P 表示用 P 个平均致死剂量 (对于 100 个编号方格，抽取 100 个随机数字即为 1 个平均致死剂量， $P=1$ ；而抽取 200 个随机数字则为 2 个平均致死剂量， $P=2$)。! n 为数字的阶乘，如 $4! = 4 \times 3 \times 2 \times 1$ ； $0! = 1$ 。下面是上述实验的计算结果：击中 0 次-36.8%，击中 1 次-36.8%，击中 2 次-18.4%，击中 3 次-6.1%，击中 4 次-1.5%，击中 5 次-0.3%，击中 6 次-0.05%，击中 7 次-0.007%。 $P_x = 1_0 = 36.8\%$ ，表明了在接受 1 个平均致死剂量时的存活率为 $36.8\% \approx 37\%$ 。

以下用 1 个平均致死剂量，以被击中 0 次和 5 次为例，进行实际计算：

1. 当 $X=0$ 时， $P_0 = 1^0 \times e^{-1} / 0! = 1 \times 0.368 / 1 = 0.368 = 36.8\%$ 。由于 $1^0 = 1!$ ， $0! = 1!$ ，因此，当 $X=1$ 时， P_1 也是等于 36.8%，二者结果相同。

2. 当 $X=5$ 时， $P_5 = 1^5 \times e^{-1} / 5! = 1 \times 0.368 / (5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1) = 0.368 / 120 = 0.0031 = 0.31\%$ 。

算式中 $e = 2.71828 \dots$ ，是自然对数的底。 $e = \lim_{X \rightarrow \infty} (1 + 1/X)^X$ ，以有限数值 $X = 100,000$ 为例， $e = (1 + 1/100,000)^{100,000} = 2.71827 \dots \approx 2.71828$ 。同时， $e = 1 + 1/1! + 1/2! + 1/3! + 1/4! + \dots + 1/x!$ ， $X \rightarrow \infty$ ；当 $X=10$ 时，已经达到 $e = 2.718 \dots$ 。

(三) 放射线的指数性杀灭

由于放射线的杀灭是随机发生的,也就是指数性,即在一定剂量照射下杀灭一定百分率的细胞,重复相同剂量照射时又将存活细胞杀灭相同的百分率(而一部分射线则照射到已经死亡、一般为处于增殖性死亡阶段的细胞)。SF₂表示经2Gy照射后的细胞存活部分,这是一个相当可靠和常用的组织细胞放射敏感性指标。设有三个恶性肿瘤组织的 SF₂ 分别为0.2、0.5和0.8,从下列举例以其各别的2Gy × 35次放射杀灭后的肿瘤细胞存活率,预测放疗局部控制的可能性,见表1-2。

表1-2 不同 SF₂ 值的肿瘤细胞存活率

SF ₂	10Gy (SF ₂) ⁵	30Gy (SF ₂) ¹⁵	50Gy (SF ₂) ²⁵	70Gy (SF ₂) ³⁵
0.2	3.2 × 10 ⁻⁴	3.28 × 10 ⁻¹¹	3.36 × 10 ⁻¹⁸	3.44 × 10 ⁻²⁵
0.5	3.13 × 10 ⁻²	3.05 × 10 ⁻⁵	2.9 × 10 ⁻⁸	2.91 × 10 ⁻¹¹
0.8	0.33	0.035	3.78 × 10 ⁻³	4.06 × 10 ⁻⁴

从上述计算结果可见,对于体积1cm³约含10⁹个肿瘤细胞的瘤体,以70Gy/35次方案放疗,照射后的存活肿瘤细胞数为SF × N, SF为存活部分, N为放疗前肿瘤细胞数。对于SF₂ = 0.2,本方案剂量过高,约36Gy/18次即足够;对于SF₂ = 0.5,本方案有可能取得局控疗效,而且剂量可酌减至66Gy;而对于SF₂ = 0.8,即使充分考虑到肿瘤内的干细胞数有可能只占千分之一,但是存活干细胞数目仍然会远远超过1,因而用本方案不可能期望达到放疗局控的目的。

二、不同分割剂量放射治疗的杀灭效应

(一) 不同分割剂量照射击中次数的实验和计算结果

以下实验结果是对相同靶区分别给予1、2和3个平均致死剂量打击的结果,即P=1, 2和3的击中次数分布如下(见表1-3)^[1]:

表1-3 P=1、2和3的击中次数分布

击中次数	P=1		P=2		P=3	
	实验	计算	实验	计算	实验	计算
0	37	36.8	13	13.5	5	5.0
1	37	36.8	27	27.1	14	14.9
2	18	18.4	27	27.1	22	22.4
3	6	6.1	19	18.0	23	22.4
4	2	1.5	9	9.0	17	16.8
5	0	0.3	4	3.6	11	10.1
6	0	0.05	1	1.2	6	5.0
7	0	0	0	0.3	2	2.2

实验结果P=1,一项再次证明了泊松分布式计算结果的正确性。同时显示出被击中0次、即尚未被击中过的部分(SF)在P=2时等于0.368 × 0.368 = 13.5%;在P=3

时 $SF = 0.368 \times 0.368 \times 0.368 = 5\%$ ，这说明射线的击中杀灭是指数性的，即第二个剂量后的 $SF = (0.368)^2$ ，第三个剂量后的 $SF = (0.368)^3$ 。

了解随机击中几率是为了临床放疗的实际应用，首先阐明了放射杀灭的指数性，下面要说明的是不同剂量分次的细胞杀灭效应差别。

不同的肿瘤组织细胞对放射杀灭具有不同的敏感性，如果按其放射损伤修复能力的强弱，也就是对非致死性打击承受能力的高低，可以假设肿瘤组织细胞按其放射敏感性的高低分为在一次照射中 1 击致死、2 击致死、3 击致死……N 击致死。当然，例如对于 2 击致死的细胞，在一次照射中就接受超过 2 击也必然致死，因此实际上是 ≥ 2 击死亡的细胞。

以 $P=1$ 为例， $X=0$ 占 36.8% 为存活部分， $X \geq 1$ 者占 63.2%。 $X \geq 2$ 者占 $1 - 0.368 - 0.368 = 26.4\%$ ； $X \geq 3$ 者占 $0.264 - 0.184 = 8\%$ ，0.184 为单纯 $X=2$ 的部分。 $X \geq 4$ 者 1.9%， $X \geq 5$ 者 0.4%， $X \geq 6$ 者 0.1%。

以 $P=1$ 照射 2 次，则 $X=0$ 占 $(0.368)^2 = 13.5\%$ ， $X \geq 1$ 占 86.5%。由于在分次照射的两次间隔期中，如果时间充分，前一次的非致死性打击已被细胞修复而消失，要从一片空白中重新积累击中数，因此， $X \geq 2$ 者的发生率应为第一次的 26.4%、加上在 $(1 - 0.264)$ 范围之内按击中几率为 26.4% 的受击部分，即 $0.264 + 0.194 = 45.8\%$ ；而 $X \geq 5$ 者则为 $0.004 + [(1 - 0.004) \times 0.004] = 0.8\%$ 。

再以 $P=1$ 照射 3 次计算， $X=0$ 占 5%， $X \geq 1$ 占 95%。 $X \geq 2$ 占 $0.458 + (1 - 0.458) \times 0.264 = 0.458 + 0.143 = 60.1\%$ ；而 $X \geq 5$ 者则为 $0.008 + (1 - 0.008) \times 0.004 = 0.008 \times 0.004 = 1.2\%$ 。

表 1-4 以 $P=3$ 和 $(P=1) \times 3$ 次的击中几率 (%) 为例，说明放射总剂量相同但分割剂量不同的放射效应差别。

表 1-4 总剂量相同但分割剂量不同的放射效应差别

击中次数	$(P=1) \times 3$ 次	$P=3$	$(P=1) \times 3$ 次/ $P=3$
0	5	5	100%
≥ 1	95	95	100%
≥ 2	60.1	80	75.1%
≥ 3	22.1	57.5	38.4%
≥ 4	5.6	35	16.0%
≥ 5	1.2	18	6.7%
≥ 6	0.3	8	3.8%

(二) 不同分割剂量照射的临床应用举例

假设表 1-4 中的一次打击 ($P=1$) 就是常规剂量分次照射的 2Gy，那么我们来比较一下对于放射高度抗拒的肿瘤细胞 (被击中 6 次才能杀死，即 P_6)，2Gy 照射 3 次和 1 次照射 6Gy、总剂量都是 6Gy 的杀灭效应差别，那就是表 1-4 中的最后一行，前者只能杀死 0.3% 而后者达 8%；前者为后者的 3.8%，或者反过来说，放射杀灭效能后者是前者的 26.67 倍。这就好比为了战胜很顽固的敌人，若将打击力量分散成为多个打击力度不够的进攻，就会形成击溃与纠集、攻克与丢失的多次反复，造成拉锯战的局面而战

果甚微；如果将打击力量集中成为优势兵力，就有可能打出一场歼灭战，消灭顽敌中的一股而取得较辉煌的战果。

由表1-4可见，对放射损伤修复能力大、承受能力强的肿瘤细胞，以每次用超过常规的大剂量（低分割）照射的收效较大；而且肿瘤细胞的修复能力愈强，愈不敏感，就更有必要用每次大剂量照射。当然，这要同时考虑到对瘤床正常组织器官特别是晚期反应正常组织器官的损伤（并发症）问题，在此只不过是指出疗效的一个方面，即对肿瘤细胞杀灭效应方面，在实际工作中还要进行复杂的设计与协调，以做到既提高对肿瘤细胞的杀灭又不致使并发症率上升到临床不能接受的地步，在局部控制疗效与并发症两者之间达到合理的平衡。

关于低分割放射治疗的应用，由于对恶性黑色素瘤（恶黑）的有关报道较多，因此下面以对恶黑的放疗为例说明。对恶黑放疗方案的选择至今仍有争议，Sause等（1991）认为由于恶黑的放射敏感性与鳞癌相近似，各项与放射效应性测算有关的放射生物学参数如 α/β 比值、存活曲线的外推值 n 及肩宽、 SF_2 等在上述两者之间都没有显著的差别，而临床疗效在常规分次 $2\text{Gy} \times 30$ 次或 $2.5\text{Gy} \times 22$ 次与低分割方案每周一次 $8\text{Gy} \times 4$ 次相比较也无显著差异，和Lobo等及Trott等（均1981）的报道意见一致，因此认为对恶黑放疗用 $\leq 2.5\text{Gy}/\text{次}$ 的效率率已能达到约50%，放疗并发症率低，而常规分次方案安全、可靠。有一些恶性肿瘤细胞内的内源性 $3', 5'$ 环状单磷酸腺苷（cAMP）的含量很高，使细胞的放射敏感性下降，射线首先必须把这些高含量水平的cAMP破坏消耗掉，消除其对细胞的放射保护作用，才能杀灭细胞本身。恶黑放射敏感性的内在差别（异质性）极大，以恶黑的 α/β 比值为例，其范围很宽，为 $2.5 \sim 15\text{Gy}$ ，甚至有报道为 $0.57 \sim 18\text{Gy}$ 者，而 α/β 比值 $\leq 5\text{Gy}$ 表示放射杀灭的双击机制作用所占比重有所增加，每次较大剂量的低分割放射有利于提高杀灭率；细胞存活曲线外推值 n 值高的意义也相仿。Rofstad（1986）复习文献中约40例人体恶黑细胞的放射敏感性参数，发现MT模式外推值 $n \geq 10$ 者14/43例占32.6%，LQ模式 α/β 比值 $\leq 5\text{Gy}$ 者17/40例占42.5%。Habermalz（1981）的总结是：对恶黑放疗每次剂量 $< 4\text{Gy}$ ，病灶全消率31.8%（35/110），总效应率54%；每次剂量 $\geq 4\text{Gy}$ ，全消率45%（50/111）、总效应率85%（两项均 $P < 0.05$ ）。Bentzen等（1989）经过按肿瘤体积校正，发现恶黑的 TCD_{50} （肿瘤局控率为50%的放射剂量）是 $5\text{Gy} \times 7$ 次。Trott的综合分析亦认为对于放射不敏感的恶黑，用4次各 8Gy 、每周1~2次优于常规2~3Gy/次^[2]；而恶黑的术前放疗可用每天一次 $10\text{Gy} \times 5$ 次， ≤ 24 小时后手术，5年存活率达87%。Ang等（1994）报道174例头颈部恶黑局部复发术后放疗，用电子束照射每次 6Gy 、每周2次，共5次，5年局控率88%，高于以往文献报道的每次2~4Gy局控率50%；而且对病变厚度 $1.5 \sim 4\text{mm}$ 者的放疗后生存率也高于其他报道。Shibuya等（1992）对上颌黏膜恶黑，用口腔筒 β 线照射 $50 \sim 108\text{Gy}/5 \sim 10$ 次，20~50天，单独或在高能光子外照射后使用，局控率与外照射（或加手术）者相近似。因此，目前较为普遍接受的意见是：对于具有先天的不寻常低 α/β 比值的恶黑，是值得考虑采用低分割放疗的；放射疗效与总剂量无明显关系，但与分次剂量密切相关。

参 考 文 献

1. H Rodney Withers. Biologic Basis of Radiation Therapy. In: Perez CA, Brady L W (edi). Principles and Practice of Radiation Oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992, 71
2. Trott KR. The optimal radiation dose per fraction for the treatment of malignant melanomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 20(4):905-907

第 2 章

自由基与放射线对生物体的作用和 氧效应

一、自由基的产生和反应^(1,2)

自由基是指能够独立存在、核最外层轨道上带有未配对电子的原子或分子，可带有或不带电荷。自由基离子（离子基）既是一个带有电荷的离子，同时也是一个自由基。自由基的表示，是在原有原子或分子符号的上角加一个小圆点“·”标记，以显示其未配对电子特征。自由基中存在的未配对电子具有强烈的夺取或丧失电子以成为配对电子的趋向，因此，自由基的化学性质异常活跃。从本质上讲，自由基参与的化学反应都可以按氧化还原的原理来解释。自由基的化学反应性主要来自未配对电子，但也与自由基分子的其他结构部分有关。分子结构不同自由基的化学性质也不一致。自由基化学性质的异常活跃使其存在时间极其短暂。如电离辐射作用于水分子产生的羟自由基(OH·)的半衰期只有 $10^{-10} \sim 10^{-9}$ s。但也有一些自由基由于结构上的特殊性而使其反应性很低，即使在室温下也相当稳定，称为稳定性自由基。

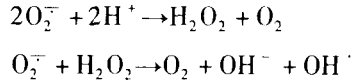
自由基的产生是由于分子的均裂—— $R:X \rightarrow R\cdot + X\cdot$ ；而分子的异裂则产生离子—— $R:X \rightarrow R^+ + X^-$ 或 $R^- + X^+$ 。均裂的因素是：①具有弱键的分子；②单 e^- 氧化还原反应；③高能辐射；④光分解（主要是紫外线）。

自由基的性质和反应特点：①绝大多数不稳定，活性极强；②存在时间极短，约 $10^{-5} \sim 10^{-10}$ s，浓度低，难以测定；③反应的最大特点是连锁反应：引发(Initiation)—增殖(Propagation)—终止(Termination)。关于引发：在生物体内变化非常复杂，最基本的变化就是 e^- 的得失。往往只要很少量的引发基形成，整个反应就可以启动；也只要加入很少量的自由基清除剂或抗氧化剂，整个反应就可以受到抑制。

(一) 活性氧与氧自由基

氧是需氧生物赖以生存的最重要元素之一，但是在一些代谢过程中也可以产生一些次级产物如 O_2^- 、OH·、 H_2O_2 等；这些次级产物又可进一步衍生出一些活性物质如脂质过氧化物。这些氧的次级产物或进一步衍生物具有比氧更为活跃的的化学性质，并可能对机体产生损伤效应。从强调氧对机体不利一面的角度出发，将那些较氧的化学性质更为活跃的氧的代谢产物或由其衍生的含氧物质统称为活性氧。所有的含氧自由基都是活性氧，但是活性氧不一定是自由基，如过氧化氢(H_2O_2)。活性氧的化学性质异常活跃，但不同类型活性氧的化学性质活跃程度不尽相同。 O_2^- 、 H_2O_2 、OH·是生物体内活

性氧最主要的三种类型，其中 OH· 的化学性质最活跃，H₂O₂ 次之，O₂⁻ 更弱。O₂⁻ 和 H₂O₂ 的化学活性虽然相对较弱，但都可以产生出损伤能力最强的 OH·：



(二) 辐射过程中自由基的产生与作用

水的含量约占生物体重的 80%。辐射可使水分子分解为 OH· 和 H· 两种自由基。

$H_2O \xrightarrow{h\nu} H_2O^+ + e^-$ ， $H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^\cdot$ 。OH· 是具有极强氧化性质的氧化剂。游离电子 e⁻ 被水分子俘获形成水合电子 e_{aq}⁻。与 e_{aq}⁻ 接近的水分子受其影响可分解为 OH· 和 H·： $e_{aq}^- + H_2O \rightarrow H^\cdot + OH^-$ 。e_{aq}⁻ 的还原性质极强，故也被认为是一种自由基。综合以上，水在辐射反应过程中可生成氧化性极强的 OH·、还原性极强的 e_{aq}⁻ 和 H·。作为水的辐射产物，自由基在辐射的间接作用中起着十分重要的作用。由于自由基的存在时间极短，平均为 10⁻⁵s，自由基引发的绝大多数反应在照射后的几秒钟之内即可完成。在放射线损伤效应中间接机制约占 2/3，而直接机制约占 1/3。

(三) 自由基对生物大分子的损伤

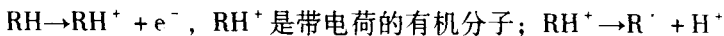
自由基对生物大分子的损伤包括：①自由基对 DNA 的损伤是通过碱基损伤、核糖损伤或磷酸基损伤等不同层次机制。②脂类过氧化作用与生物膜的损伤。细胞的多种膜结构统称为生物膜，是多种基本生命活动的结构基础。生物膜主要由脂质和蛋白质组成，脂质中含量最多的成分是磷脂。在有氧条件下电离辐射对水反应产生各种氧自由基和活性氧。这些氧自由基与脂质的过氧化过程密切相关，从而可造成生物膜中饱和与不饱和脂肪酸的比例失衡，改变膜结构的刚柔特性，增加膜的通透性，使膜的正常生理功能下降，甚至发生膜结构崩解。③自由基对蛋白质的损伤。脂质的过氧化产物醛类物质，包括丙二醛及其多聚体产物，可造成蛋白质中巯基和氨基的氧化性损伤。醛类物质对蛋白质的损伤应看作是自由基作用的结果；自由基也可直接造成蛋白质的损伤。

一般认为放射杀伤细胞的基本机制是破坏 DNA。细胞膜和微管等其他结构的损伤是放射杀伤作用的辅助机制，例如成熟淋巴细胞间期死亡的重要机制就是膜损伤。

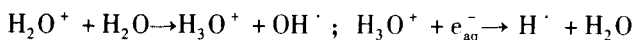
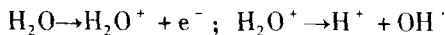
(四) 在各种不同情况下的自由基反应式

以下是各种不同情况下的自由基反应式：

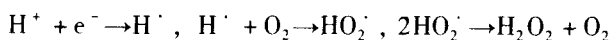
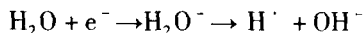
1. 射线对人体有机分子 RH 的直接作用



2. 射线先作用于水分子的间接作用



OH· 是一个高度活跃的自由基，能弥散一个短距离(半径≈10nm 的圆柱体)而达到细胞内关键的靶。实验结果估算哺乳动物细胞内射线所致 DNA 损伤的 2/3 是由 OH· 基造成的。



出现于细胞核内的 H₂O₂ 对生物结构的毒性很大，而且是一个相对较稳定的分子。

3. 在有氧参加情况下的反应 O₂ + e⁻ → O₂⁻ (超氧阴离子自由基)