

XIN BIAN FANG SHE XUE

新编放射学

唐育斌 等 编著

天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

新编放射学

XIN BIAN FANG SHE XUE

唐育斌 等 编著

天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

新编放射学/唐育斌等编著. —天津: 天津科学技术出版社, 2017. 5

ISBN 978-7-5576-2937-3

I. ①新… II. ①唐… III. ①放射医学 IV. ①R81

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第118049号

责任编辑: 王连弟

责任印制: 兰 毅

天津出版传媒集团 出版
 天津科学技术出版社

出版人: 蔡 颢

天津市西康路35号 邮编 300051

电话 (022) 23332399 (编辑室)

网址: www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

北京虎彩文化传播有限公司印刷

开本 889×1194 1/16 印张 23 字数 732 000

2018年6月第1版第1次印刷

定价: 128.00元

编
委
会

主 编

唐育斌 张玉双 刘瑞军

佟 颖 张洪海

副主编（按姓氏笔画排序）

刘建新 杨奉常 连曦敏

胡少平 徐全增 董 力

编 委（按姓氏笔画排序）

刘建新（湖北省安陆市普爱医院）

刘瑞军（山东省寿光市人民医院）

佟 颖（承德医学院附属医院）

杨奉常（山东省肿瘤医院）

连曦敏（郑州大学附属郑州中心医院）

张玉双（山东省肥城矿业中心医院）

张向胜（甘肃省民勤县人民医院）

张洪海（山东省聊城市传染病医院）

胡少平（湖北省武汉市第十一医院）

徐全增（山东省广饶县人民医院）

唐育斌（甘肃省嘉峪关市中医医院）

董 力（河北省保定市传染病医院）

唐育斌



男，本科学历，副主任医师，嘉峪关市中医医院放射科主任，现任甘肃省中医疼痛学会委员、甘肃省癌症康复与姑息治疗专业学会委员。1992年参加工作，长期从事X线、CT及MRI影像诊断及介入放射治疗工作，理论知识扎实，临床经验丰富，勤奋钻研，尤其在肿瘤介入和腰椎间盘突出介入治疗方面，有丰富的治疗经验。主持完成市级科研项目两项，其中科研项目《肿瘤特异性生长因子在恶性肿瘤诊断及放射介入治疗化疗前后的疗效观察》，获得2013年度甘肃医学科技奖三等奖，在国家级核心期刊发表论文两篇，省部级论文多篇。

张玉双



男，1969年12月出生，1987—1991年在山东省卫校读中专学习影像专业，2004—至2008年在泰山医学院就读专科影像专业，2013—2016年在泰山医学院就读本科影像专业。1991年至今在山东省肥城矿业中心医院影像科工作，现任主管技师。2005—2006年在山东省省立医院防研所进修学习。1992年《合理使用X光机的一点体会》发表在《中外医用放射技术》杂志上。

刘瑞军



男，1974年出生，毕业于天津医科大学，医学学士，放射主管技师，擅长常规位置和疑难位置的拍摄，撰写国家级论文三篇，获国家级实用新型专利四项。

前 言

以 X 线诊断学为基石的医学影像学,在近几十年中随着高科技的不断深入而迅猛发展。传统放射学内容博大精深,应用范围广,作为传统检查方法,与各种新技术如 CT、DSA、MR、B 超、核医学等有着密不可分的联系。虽经历了 100 多年的发展,但 X 线诊断学仍为医学影像学不可或缺的重要组成部分。近年来,在现代科学技术的推动下,传统放射诊断学也有了許多新的飞跃。由于放射诊断学涉及的疾病种类繁多和影像表现复杂多样,而且新的病种和新的认识不断涌现,影像学医师必须不断学习新知识,巩固基础知识和丰富综合知识,才能跟上时代发展的步伐。但目前国内对传统放射学的理论研究明显不足,所以,我们编写了这本《新编放射学》。

本书介绍了放射学的基础知识,包括放射影像学、介入放射学、放射性药物、放射治疗仪器与防护原则等,还涵盖了放射损伤的临床救治及康复治疗的内容。本书内容充实,通俗易懂,可供临床医生、放疗技术人员等学习查阅,也是撰写论文的好帮手。

参编编委具有丰富的放射学临床、教学与科研工作经验,因工作繁忙,编写时间有限,在编写过程中难免存在诸多不足及缺陷,恳请各医学院校的教师、同学、临床医师和读者给予斧正,在此先致谢意。

《新编放射学》编委会

2017 年 1 月

目 录

第一章 放射生物学.....	(1)
第一节 细胞存活曲线.....	(1)
第二节 DNA 的放射性损伤	(4)
第三节 氧效应.....	(4)
第四节 放射治疗中的时间剂量和分次.....	(6)
第五节 热疗与放射生物学	(10)
第二章 放射影像学	(15)
第一节 X 线成像	(15)
第二节 传统及数字 X 线检查技术	(16)
第三节 计算机体层成像	(19)
第四节 影像诊断用对比剂	(22)
第五节 分子影像学	(24)
第三章 介入放射学	(25)
第一节 总 论	(25)
第二节 血管介入放射学	(26)
第三节 非血管介入放射学	(31)
第四节 综合介入治疗技术	(34)
第四章 放射治疗物理学	(36)
第一节 放射治疗物理基础	(36)
第二节 临床常用放射治疗设备	(55)
第三节 剂量分布和散射分析	(56)
第四节 三维适形放射治疗	(60)

第五节 调强放射治疗	(65)
第六节 立体定向放射外科	(71)
第七节 辐射防护	(76)
第五章 放射性药物	(79)
第六章 放射治疗的辐射防护	(83)
第一节 放射治疗仪器与防护原则	(83)
第二节 医用治疗 X 射线机的防护	(84)
第三节 医用电子加速器的防护	(85)
第四节 钴-60 治疗机的防护	(87)
第五节 γ 刀的防护	(89)
第六节 后装治疗的防护	(90)
第七章 放射损伤的临床救治	(93)
第一节 外照射急性放射病	(93)
第二节 放射复合伤	(97)
第三节 放射性皮肤疾病	(101)
第四节 内照射损伤临床救治	(104)
第八章 儿童放射性脑损伤	(110)
第一节 儿童颅内肿瘤的流行病学概论	(110)
第二节 儿童颅内肿瘤的放射治疗	(110)
第三节 儿童放射性脑损伤	(115)
第九章 放射性脑脊髓损伤的康复治疗	(120)
第一节 神经系统的可塑性与康复	(121)
第二节 放射性脑脊髓损伤康复的常用评定技术	(122)
第三节 放射性脑脊髓损伤后常见功能障碍的康复	(123)
第十章 超声诊断	(129)
第一节 超声诊断的基础	(129)
第二节 超声诊断检查方法	(134)
第三节 超声诊断的质量控制	(135)
第四节 超声诊断技术的临床应用	(138)
第十一章 计算机体层成像(CT)	(145)
第一节 CT 成像原理	(145)
第二节 CT 检查的适应证与禁忌证	(152)

第三节	CT 检查前准备与检出步骤	(153)
第四节	CT 检查的技术参数	(155)
第五节	CT 的检查方法	(158)
第六节	CT 图像的特点及影响图像质量的因素	(167)
第七节	CT 图像的后处理	(171)
第十二章	磁共振诊断	(177)
第一节	MRI 的基本原理	(177)
第二节	MRI 的基本设备	(187)
第三节	MRI 的适应证与禁忌证	(193)
第十三章	乳腺疾病的诊断	(197)
第一节	正常影像学表现	(197)
第二节	异常影像学表现	(202)
第三节	乳腺感染性疾病	(212)
第四节	乳腺增生	(216)
第五节	乳腺良性肿瘤	(219)
第六节	乳腺间叶组织肿瘤	(226)
第十四章	循环系统疾病的诊断	(228)
第一节	检查方法	(228)
第二节	正常影像学表现	(230)
第三节	异常影像学表现	(239)
第四节	心包疾病	(243)
第五节	大血管病变	(245)
第十五章	呼吸系统疾病的诊断	(249)
第一节	正常影像学表现	(249)
第二节	气管、支气管疾病	(253)
第三节	肺部炎症	(258)
第四节	肺结核	(263)
第十六章	中枢神经系统疾病的诊断	(268)
第一节	正常影像学表现	(268)
第二节	异常影像学表现	(271)
第三节	颅脑外伤	(273)
第四节	脊髓外伤	(276)

第五节 脑血管病·····	(277)
第六节 脱髓鞘疾病·····	(285)
第七节 颅内肿瘤·····	(287)
第八节 颅内感染·····	(292)
第十七章 消化系统疾病的诊断·····	(298)
第一节 检查方法·····	(298)
第二节 正常消化道及实质脏器 CT 表现·····	(299)
第三节 基本病变 CT 表现·····	(301)
第四节 常见疾病 CT 诊断·····	(302)
第十八章 泌尿系统疾病的诊断·····	(330)
第一节 基本病变的影像表现·····	(330)
第二节 正常影像学表现·····	(333)
第三节 肾脏疾病·····	(338)
参考文献·····	(353)

第一章

放射生物学

第一节 细胞存活曲线

一、细胞存活曲线的概念

细胞存活曲线是描述放射线照射剂量和细胞存活分数之间的关系,用以研究和评估电离辐射对哺乳类动物细胞增殖能力(即再繁殖完整性, reproductive integrity)的影响,对放射生物学研究和临床放射治疗具有重要意义。

(一)细胞存活的概念

讨论细胞存活曲线的意义,首先必须明确“细胞存活”的含义。对什么叫细胞的存活与死亡,不同学科根据所研究的内容赋予了不同定义。因为临床放射治疗的目的是抑制肿瘤的继续生长、阻止肿瘤细胞的繁殖传代,因此临床放射生物学规定:鉴别细胞存活的唯一标准是,受照射后细胞是否保留无限增殖的能力,即是否具有再繁殖完整性。在离体培养细胞实验体系中,细胞群受照射后,一个存活的细胞可以分裂繁殖成一个细胞群体(≥ 50 个细胞),称为“克隆”。这种具有生成“克隆”能力的原始存活细胞,称为“克隆源性细胞”。当然,这个定义是指那些正处于增殖状态的细胞而言的,对于那些不再增殖的已分化的细胞,如神经细胞、肌肉细胞、分泌细胞,只要丧失其特殊功能便是死亡。如果细胞在受照射后,形态完整、表面毫无损伤、有能力制造蛋白质或合成 DNA,甚至还能挣扎着进行一次或少数几次有丝分裂,但由于已经失去了无限分裂和产生大量子代细胞的能力,依然被认为是死亡细胞。

(二)细胞存活的临床意义

首先,它反映和推测的是肿瘤控制的效果,是从实验角度评估疗效的良好指标;其次,在这个严格定义下,提示临床必须重视这种存活细胞,这种具有无限增殖能力的细胞是在治疗中必须根除的细胞,否则将留下导致复发和转移的隐患。而如何能更有效地消灭这种细胞则是临床放射生物和放射治疗学家所需要共同关注和加以研究的。

二、离体细胞存活曲线的实验方法

1956 年 Puck 和 Marcus 用 HeLa S3 细胞株建立了第一条哺乳动物细胞存活曲线,定量研究放射线对细胞增殖能力的影响。

(一)细胞培养

主要目的是使哺乳动物细胞在离体环境中生长、繁殖、传代。目前实验室大量使用的细胞系基本都能贴壁生长(对那些不能贴壁生长的细胞可采用软琼脂培养技术),为了维持细胞的足够营养及清除子代细

细胞的代谢产物需要定期更换培养基,使培养的细胞在离体环境中不断生长、分裂,很快便铺满整个瓶壁。这时,需用胰酶消化细胞使细胞脱离瓶壁。用含有血清的培养液终止胰酶的作用后,吹打、混匀,制成单细胞悬液。弃去大部分细胞,留少量作为“种子”,再加入适量培养基,在培养箱内恒温条件下继续培养。这些“种子”细胞很快又在培养瓶内繁殖生长。这样,不间断地“耕种”下去,使细胞系无限地传代下去。实验时,根据实验要求可采用指数生长期或相对密度生长期的细胞进行实验。

(二)测定细胞系的单细胞克隆形成率(plating efficiency, PE)

测定的方法是,先用胰酶消化细胞制成单细胞悬液,然后在细胞计数仪或血细胞计数板上计数。稀释成所需细胞浓度后,接种 100~200 个细胞到含有一定体积培养液(5mL 左右)的培养瓶或培养皿内,置于培养箱内培养 2 周左右,结晶紫染色。计数 ≥ 50 个细胞的克隆。

(三)测定照射后细胞的存活分数(surviving fraction, SF)

根据对照细胞的克隆形成率和照射剂量的大小,接种不同细胞数的细胞于不同培养瓶中,然后进行不同剂量(如 0、1、2、4、6、8、10Gy)的照射。照射后在培养箱内继续培养 10~14 天左右(克隆形成期间不能移动培养瓶,以保证结果的准确性),结晶紫染色。计数 ≥ 50 个细胞的克隆。计数时可见到下列情况。

(1)一些细胞仍然以单个细胞存在,不分裂。

(2)一些细胞可以完成一次或两次分裂,形成很小的、发育不全的克隆(它们代表最终会死亡的细胞)。

(3)一些细胞能长成大克隆, ≥ 50 个细胞。这些细胞是照射后的存活细胞,它们保留了无限增殖的能力。

计数时,应计数那些仍保持增殖能力的克隆数(即 ≥ 50 个细胞的克隆)。然后求出不同照射剂量的细胞存活分数。

(四)根据各照射剂量点的存活分数作图

以照射剂量为横坐标(算术坐标),存活分数为纵坐标(对数坐标)。然后根据实验要求用适宜的数学模型进行曲线拟合,即可得到该细胞系在半对数坐标系上的细胞存活曲线。

三、细胞存活曲线的形状

细胞存活曲线的形状随研究对象(细菌、酵母、哺乳动物细胞)的不同而改变,曲线还会受多种因素的影响;为更好地拟合哺乳动物细胞的存活曲线,已有不少生物数学研究者提出了数种数学模型,在此仅介绍在临床放射生物学研究中最常用的数学模型。

(一)指数存活曲线

对于致密电离辐射(如中子、 α 粒子),照射后它们的细胞存活曲线用单靶单击数学模型(是靶学说最基本的数学表达式)拟合后,在半对数坐标上是一条直线,呈指数型。其特点是只有一个参数,即 D_0 值(为斜率的倒数),通常称为平均致死剂量。它的定义是,平均每靶击中一次所给予的剂量。

存活分数(SF)与照射剂量(D)之间的关系以下列公式表示:

$$SF = e^{-\alpha D} \text{ (单靶单击模型)}$$

或

$$SF = e^{-D/D_0} \text{ 或 } 1/\alpha$$

e 为自然对数的底。 α 是与射线的性质和细胞放射敏感性有关的常数。它表明细胞存活率随照射剂量的增加呈指数性下降(亦称指数性失活)。在 D_0 剂量下,平均每靶被击中一次,即 $\alpha D_0 = 1$ 时, $SF = e^{-1} = 0.37$ 。也就是说,细胞群受 D_0 剂量照射后,并不是所有细胞都受到打击,实际上只有 63% 的细胞受到致死性击中,而有 37% 的细胞幸免。

(二)非指数存活曲线

对稀疏电离辐射(X、 γ 射线等),照射后的细胞存活曲线的起始部(低剂量段)在半对数坐标上有一个有限的初斜率(即存活分数是照射剂量的指数函数)。在稍高剂量(肩段),存活曲线出现弯曲,弯曲部分的跨度是几戈瑞(几百拉德)。在高剂量存活曲线又趋于直线(存活分数又变成照射剂量的指数函数)。通常这种情况只在剂量超过了日常放疗剂量时才发生。

解释这个现象有许多数学模型和理论,其中最简单和常用的是多靶单击模型和线性二次模型。

1.多靶单击模型

由 Elkind 和 Whit more 提出,其数学表达式为:

$$SF=1-(1-e^{-kD})^N$$

在该模式下,存活曲线由下列参数描述:①初始斜率 D_1 ,由单一事件的细胞杀灭所致。 D_1 是初始斜率的倒数,指在存活曲线初始部分把细胞存活分数从 1.0 降到 0.37 所需的剂量,反映细胞在低剂量区的放射敏感性。②终斜率 D_0 ,由多次事件的细胞杀灭所致。 D_0 是终斜率的倒数,指在存活曲线的直线部分把细胞存活分数从 0.1 降到 0.037 或从 0.01 降到 0.0037 所需的剂量。由于存活分数是以对数坐标来表示的,且较高剂量时存活曲线是一直线,因此把细胞群降至一个设定刻度(如 0.37),在所有存活水平所需的剂量都是一样的,它是在每个细胞引起一次致死事件所需的平均致死剂量。③准阈剂量 D_q ,它的定义是,将存活曲线的直线部分反向延长,通过存活分数 1.0 与剂量轴相交处的剂量。准阈剂量的意思是小于这个剂量将没有效应,但在射线作用中不存在无效应的剂量,因此将其称之为准阈剂量,用来代表存活曲线的肩宽。早期的文献用 D_q 来表示细胞对亚致死损伤修复能力的大小, D_q 值小,表明细胞的亚致死损伤修复能力弱,很小剂量便可使其进入指数性杀灭。④外推数 N (extrapolation number, N 值),代表存活曲线肩区宽度大小的另一参数。如 N 值大(10 或 12)该存活曲线的肩区就宽,如 N 值小(1.5~2.0)存活曲线的肩区就窄。早期的文献用 N 值反映细胞内所含的放射敏感区域(即靶数),因实验所得的 N 值通常都不是整数,难以说明细胞的靶数。现在只称其为外推数。

三个参数之间的关系可用下式表示:

$$\log_e N = D_q / D_0$$

D_0 、 D_q 和 N 值三个参数中,任意两个参数便可在一定程度上反映细胞的放射敏感性。

2.线性二次模型

用线性二次模型来描述细胞存活曲线,是由描述交换型染色体畸变(由两个独立断裂的相互作用所致)直接发展而来。线性二次模型假设,辐射杀灭细胞有两个部分,一部分与照射剂量成比例,另一部分与照射剂量的平方成比例。据此,细胞存活曲线的表达式为:

$$S=e^{-\alpha D-\beta D^2}$$

S 是照射剂量为 D 时的细胞存活, α 和 β 是常数。当 $\alpha D = \beta D^2$ 或 $D = \alpha / \beta$ 时,照射剂量与细胞杀灭成比例的部分与照射剂量平方成比例的部分相等。此点很重要,在这个剂量点(等于 α 和 β 的比值),线性和平方项对细胞杀灭的贡献是相等的。线性二次公式的特点是,所推导的细胞存活曲线是连续弯曲的,即没有终末的直线部分。这与实验所观察到的不甚吻合,如当细胞杀灭低至 7 个以上的数量级时,在这种情况下,细胞杀灭是照射剂量的指数函数,其剂量一效应关系在对数坐标上非常接近于直线。然而,在第一个数量级或临床放疗所用的日常剂量范围线性二次公式可以很好地与实验数据拟合。因它的优点是具有 α 和 β 两个参数。

(唐育斌)

第二节 DNA 的放射性损伤

有许多研究证据显示, DNA 是引起一系列放射生物学效应(包括细胞死亡、突变和致癌作用)的关键靶。因此,在考虑放射线的细胞效应时,逻辑上必须从由带电粒子的作用以及化学基团产物所引起 DNA 断裂开始。

脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)是双螺旋结构的大分子,由两条链组成。细胞受 X 射线照射以后会发生许多单链断裂。如果把 DNA 变性使之失去支持结构,便可以观察到这些断裂并计数与照射剂量的函数关系。然而,在完整的 DNA,单链断裂对细胞杀灭几乎没有什么作用,因为它们很容易以对侧的互补链为模板使损伤得到修复,但如果是错误修复则可能产生突变。如果 DNA 的两条链都发生断裂,但彼此是分开的(间隔一段距离),也很容易发生修复,因两处断裂的修复是分别进行的。相反,如果两条链的断裂发生在对侧互补碱基位置上,或仅间隔几个碱基对,这时可能会发生双链断裂,即染色体折成两段。双链断裂被认为是电离辐射在染色体上所致的最关键损伤,两个双链断裂的相互作用可以导致细胞的死亡、突变致癌作用。

在 DNA 的两条链上,可以有多种形式的双链断裂和不同种类的末端基团形成。在受照射细胞中,双链断裂大约是单链断裂的 0.04 倍,与照射剂量呈线性关系,表明是由电离辐射的单击所致。双链断裂可以通过两个基本过程被修复,同源重组和非同源重组。

实际的情况要复杂得多。因为自由基和直接电离也会参与这个过程。如前所述,电离辐射的能量在吸收基质中的沉积是不均匀的,而是沿着穿透运动中带电粒子(在 X 射线或 γ 射线为电子,在中子束为质子和 α 粒子)的轨道沉积。辐射化学家称之为“马刺”,“斑点”或“短轨”。一个“马刺”含有高至 100eV 的能量,平均包含 3 个离子对。在 X 射线或 γ 射线 95% 的能量沉积事件是“马刺”,马刺的直径约 4nm,大约是 DNA 双螺旋直径的 2 倍。在 X 射线或 γ 射线,“斑点”的发生频率很少,“斑点”的直径大约 7nm,平均包含 12 个离子对。“马刺”和“斑点”的尺寸与 DNA 双螺旋的尺寸接近,因此当它们与 DNA 双螺旋重叠时就会发生多基团攻击,可能会发生像碱基损伤和双链断裂的多重复合损伤。在致密电离辐射(如中子或 α 粒子)会产生大量的“斑点”,因此它所产生的损伤与 X 射线或 γ 射线有质的不同,细胞要修复这些损伤会困难得多。

(唐育斌)

第三节 氧效应

一、氧效应

(一)氧的重要性

早期的研究发现(20 世纪初),细胞对电离辐射的效应强烈地依赖于氧的存在。人们把氧在放射线和生物体相互作用中所起的影响称为氧效应。把在乏氧及空气情况下达到相等生物效应所需的照射剂量之比叫做氧增强比(oxygen enhancement ratio, OER),通常用 OER 来衡量不同射线氧效应的大小。

实验表明,氧效应只发生在照射期间或照射后数毫秒内。随着氧水平的增高放射敏感性有一个梯度性增高,最大变化发生在 0~20mmHg。氧浓度进一步增高增至空气水平(155mmHg),甚至 100% 氧气时(760mmHg)放射敏感性也只有很小的增加。氧效应的机制尚不完全清楚,比较公认的理论是“氧固定假说”,即当带电粒子穿过生物物质时产生许多电子对,这些电子对寿命极短,约为 10^{-10} 秒,生物物质吸收了

放射线以后形成自由基。这些自由基是高活度分子,能击断化学键造成靶分子的损伤(通常是 DNA),从而启动一系列事件并最终损伤的形式表达出来。在有氧存在的情况下,氧与自由基 $R\cdot$ 作用形成有机过氧基($RO_2\cdot$),并最终在靶分子上形成 $ROOH$,它是靶物质的不可逆形式,于是损伤被化学固定下来,因此认为氧对放射的损伤起了“固定”作用称之为“氧固定假说”。

在 20 世纪 50 年代和 60 年代,关于细胞杀灭中氧作用的观点在放射生物及放射治疗学家中很流行,提出了许多办法改进临床治疗,如用高压氧舱提高氧含量及采用新的射线如中子、重离子等。

(二) 肿瘤乏氧

实体瘤的生长需要不断地诱导血供,这个过程称之为血管生成。新形成的血供是原始性的,不能满足生长中肿瘤的需要,因此造成营养不良和供氧不足区域,乏氧细胞便存在于这些区域,但这些乏氧细胞仍是有活力的,至少在一段时间内如此。

首先指出实体瘤内有乏氧细胞存在是在 1955 年,由 Thomlinson 和 Gray 根据他们对人支气管癌组织切片的观察提出的。他们观察了有血管间质围绕的有活力的肿瘤部位,从间质中这些肿瘤细胞获得所需的营养和氧。随着肿瘤的生长这个区域膨大,在中心部出现坏死区域,有活力组织的厚度为 $100\sim 180\mu\text{m}$ 与计算所得的氧扩散距离相似。提示,氧在基质的扩散被细胞所消耗。当肿瘤细胞层的厚度超过氧的有效扩散距离时,细胞将不能存活。那些处于即将坏死边缘部位的细胞即仍有一定活力的乏氧细胞,时常被称为慢性乏氧细胞。除此之外,最近的研究提示,肿瘤的血管可以周期性的开放和关闭,导致短暂的一过性或急性乏氧。这种现象的机制还不太清楚,可能是由于血管被血细胞或循环中的肿瘤细胞堵塞,肿瘤内压高部位的血管崩溃,宿主整体血管的自发性舒缩影响下游毛细血管的血流所致。

已进行了许多测定动物肿瘤乏氧水平的尝试,但那些用于测定动物肿瘤乏氧水平的直接方法(如对存活曲线的分析或夹持肿瘤血管等)均不能用于人的情况。对人肿瘤乏氧的临床调查主要采用间接的方法,如测量血管间距、血管密度以及肿瘤细胞到最近的血管的距离;或用生化的方法测定肿瘤代谢活性;采用“Comet”法研究 DNA 损伤程度对肿瘤内乏氧细胞的含量进行间接评估;或采用特异的放射活性物质或荧光标记的化合物结合到乏氧细胞等。直接测定人肿瘤乏氧细胞的方法是采用氧电极以决定氧分压。用这些方法进行的几个临床试验已间接地证明了人实体肿瘤内有乏氧细胞存在,并能影响放射效应。

二、乏氧细胞的再氧合

研究表明,直径 $<1\text{mm}$ 的肿瘤是充分氧合的。超过这个大小便会出现乏氧。如果用大剂量单次照射肿瘤,肿瘤内大多数放射敏感的氧合好的细胞将被杀死,剩下的那些活细胞是乏氧的。因此,照射后即刻的乏氧分数将会接近 100%,然后逐渐下降并接近初始值,这种现象称为再氧合。研究表明,再氧合现象发生于许多不同类型的肿瘤且再氧合的速度变化范围很大,有些肿瘤发生在几小时以内,而另一些却需几天时间。与照射前的值相比,再氧合后的最终乏氧水平可以高于或低于照射前值。乏氧细胞再氧合的发生机制还不甚清楚。如果再氧合发生得快,可能是由于曾短暂关闭的血管的再通或细胞呼吸的下降(这会增加氧弥散距离)。

再氧合对临床放射治疗具有重要意义,目前,尚不能直接检测到人肿瘤的再氧合, 2×30 次分次放射治疗所达到的局部控制率的事实间接地支持有再氧合现象的存在。分次照射有利于乏氧细胞的再氧合,因此可采用分次放射治疗的方法使其不断氧合并逐步杀灭之。

(唐育斌)

第四节 放射治疗中的时间剂量和分次

一、分次放射治疗的生物学因素

现代放射生物学的知识使人们有可能解释时间—剂量因子对生物效应的影响并了解其作用机制。著名放射生物学家 Withers 曾在“改变分次放疗方案的生物学基础”一文中指出：临床放射治疗医师在设计分次治疗方案时，应注意把握两个要点，即生物学的合理性和处方设定的科学性。因此临床放射治疗医师除医学专业知识外，还应掌握肿瘤放射治疗的生物学原理和照射剂量—生物效应的量效关系，了解分次放射治疗的生物学因素，其中临床放射生物学的“4Rs”概念是重要环节。

“4Rs”是指细胞放射损伤的修复、周期内细胞的再分布、氧效应及乏氧细胞的再氧合以及再群体化。

(一) 细胞放射损伤的修复

正如第二节所言，DNA 是放射线对细胞作用最关键的靶。DNA 链的断裂主要有两种形式，即单链断裂(single strand breaks, SSB)和双链断裂(double strand breaks, DSB)。

照射在 DNA 水平所致损伤的数量远比最终导致的细胞死亡数量大。对哺乳动物的有氧细胞而言，用 D_0 剂量(通常在 $1\sim 2\text{Gy}$)照射后即刻，每个细胞 DNA 损伤的大致数目是：单链断裂 ~ 1000 ；双链断裂 ~ 40 。另外还有 DNA 链间及 DNA—核蛋白之间的交联。因此，临床上所用的照射剂量会造成大量的 DNA 损伤，但其中的大部分被细胞成功地修复了。

为了便于叙述和理解，一般将细胞的放射损伤概括为三种类型，即亚致死损伤、潜在致死损伤和致死损伤。

(1)亚致死损伤是指受照射以后，细胞的部分靶而不是所有靶内所累积的电离事件，通常指 DNA 的单链断裂。亚致死损伤是一种可修复的放射损伤，对细胞死亡影响不大，但亚致死损伤的修复会增加细胞存活率。亚致死损伤的修复受许多因素影响，主要有：①放射线的性质：低 LET 射线照射后细胞有亚致死损伤和亚致死损伤的修复，高 LET 射线照射后细胞没有亚致死损伤因此也没有亚致死损伤的修复；②细胞的氧合状态：处于慢性乏氧环境的细胞比氧合状态好的细胞对亚致死损伤的修复能力差；③细胞群的增殖状态：未增殖的细胞几乎没有亚致死损伤的修复等。细胞亚致死损伤的修复速率一般为 30 分钟到数小时。常用亚致死损伤半修复时间($T_{1/2}$)来表示不同组织亚致死损伤的修复特性，目前尚不完全清楚所有组织亚致死损伤的修复速率。在临床非常规分割照射过程中，两次照射之间间隔时间应大于 6 小时，以利于亚致死损伤完全修复。

(2)潜在致死损伤是指正常状态下应当在照射后死亡的细胞，若在照射后置于适当条件下由于损伤的修复又可存活的现象。但若得不到适宜的环境和条件则将转化为不可逆的损伤使细胞最终丧失分裂能力。和亚致死损伤修复一样，潜在致死损伤修复也和许多因素有关，如高 LET 射线照射时没有潜在致死损伤的修复，乏氧以及细胞密度接触都是影响潜在致死损伤修复的重要因素。而且潜在致死损伤的修复也与细胞所处的周期时相有关，如果照射后 6 小时或更长时间细胞没有分裂则会发生潜在致死损伤的修复，这表现为细胞存活增高。这种修复现象在离体实验可用照射后 6 小时的平台期来证实，在体内试验，可用动物肿瘤或正常组织细胞的分析以及移动延缓来证实。

(3)致死损伤指受照射后细胞完全丧失了分裂繁殖能力，是一种不可修复的，不可逆和不能弥补的损伤。

(二) 周期内细胞的再分布

离体培养细胞实验表明，处于不同周期时相的细胞放射敏感性是不同的，细胞的放射敏感性随它们在

周期内所处的时相不同而不同。在实验室已用大量的细胞系研究了这种现象,总的倾向是处于 S 期的细胞(特别是晚 S 期)是最耐受的,处于 G_2 和 M 期的细胞是放射最敏感的。可能的原因是, G_2 期细胞在分裂前没有充足的时间修复放射损伤。

照射以后,在下一个周期过程中重要的效应关系变得明显了,有丝分裂延缓(指从 G_2 进入 M 期的延缓)是经常被观察到的现象,另外还有从 G_1 到 S 期的延缓。这些过程所涉及的遗传学机制正在受到广泛关注。

一般认为,分次放射治疗中存在着处于相对放射抗拒时相的细胞向放射敏感时相移动的再分布现象,这有助于提高放射线对肿瘤细胞的杀伤效果;但如果未能进行有效的细胞周期内时相的再分布,则也可能成为放射耐受的机制之一。

(三)再群体化

损伤之后,组织的干细胞在机体调节机制的作用下,增殖、分化、恢复组织原来形态的过程称作再群体化。这一概念早先用于描述正常组织损伤之后的恢复过程。例如,皮肤割伤以后出现了一连串的细胞丢失,数天以后,这个缝隙便被填满了。伤口边缘部位的细胞快速倍增使皮肤原来的形态得到正确恢复。再群体化效应可以被增殖层次细胞的缺失或非增殖性功能细胞层的缺失所启动。

再群体化的概念也用于肿瘤,但含义有所不同。照射或使用细胞毒性药物以后,可启动肿瘤内存活的克隆源细胞,使之比照射或用药以前分裂得更快,这称之为加速再群体化。

在临床上,人的肿瘤也存在着相似现象。Withers 及其同事总结了头颈部肿瘤的文献,分析了达到 50% 控制剂量(TCD_{50})与分次治疗总时间的关系,提示在头颈部肿瘤干细胞的再群体化在开始治疗后的 28 天左右开始加速,因此每天增加 0.6Gy 是需要的,以补偿加速再群体化所损失的效益。

受照射组织的再群体化反应的启动时间在不同组织之间有所不同。放射治疗期间存活的克隆源性细胞的再群体化是造成早反应组织、晚反应组织及肿瘤之间效应差别的重要因素之一。在常规分割放疗期间,大部分早反应组织有一定程度的快速再群体化。而晚反应组织由于它的生物学特性一般认为疗程中不发生再群体化。如果疗程太长,疗程后期的分次剂量效应将由于肿瘤内存活干细胞已被启动进入快速再群体化而受到损害。正如 Withers 在资料中所显示的,头颈部肿瘤在疗程后期(4 周左右)出现加速再群体化。因此从生物学角度来看,根据情况对治疗方案进行时间-剂量的必要调整是可行的。

除上述因素外,近年来的研究表明,肿瘤内的干细胞数和细胞内在放射敏感性也会从不同角度影响肿瘤放疗疗效。

二、临床放射治疗中非常规分割治疗研究

分次放射治疗的生物学基本原理是,把一次剂量分成数次时可由于分次剂量之间亚致死损伤的修复以及在总治疗时间足够长的情况下由于干细胞的再群体化而保护正常组织(但如果总治疗时间太长也会同时损失肿瘤治疗效益)。与此同时,把一次剂量分成数次还可由于分次照射之间肿瘤细胞的再氧合和再分布而对肿瘤有敏化作用。

(一)超分割放射治疗

超分割的基本目的是进一步分开早反应组织和晚反应组织的效应差别。纯粹的超分割可以被定义为:在与常规分割方案相同的总治疗时间内,在保持相同总剂量的情况下每天照射 2 次,但这个定义是不能令人满意的,因如果降低每分次的剂量则可能会增加总剂量。因此,在实践中的超分割往往是不纯粹的,包括总剂量的提高,有时也因一天照射 2 次而改变了总治疗时间,主要目的是在早反应相同或轻度增加的情况下,进一步减轻晚期反应而肿瘤的控制与常规相同或更好。欧洲协作组(The European Cooperation Group, EORTC)实施了头颈部肿瘤的超分割临床实验 EORTC22791 方案是:超 80.5Gy/70 次/7 周($1.15\text{Gy} \times 2/\text{天}$)与常规 70Gy/35 次/7 周相比,结果如下。