

瘤的放射生物学

反本澄彦 著

肿瘤的放射生物学

R130.57/BBC/c.1

肿瘤的放射生物学

〔日〕坂本澄彦 著

郝凤鸣 李冬华 译

王永潮 校

科学出版社

1981

内 容 简 介

本书从细胞学、组织学角度,紧密结合放射治疗的实际介绍了肿瘤放射生物学的原理及其进展。叙述简明扼要,内容较新颖,包括放射治疗的简史;放射治疗中所使用的种种射线;近二十年来肿瘤放射生物学的进展;提高肿瘤放射治疗效果的理论探讨;加温疗法、氧气和药物增敏、化学疗法及其与放射治疗并用的效果;正常组织与肿瘤组织的放射敏感性。书末附有二十多年来有关肿瘤放射生物学的主要参考文献,以及本书涉及的专业名词的汉英对照索引,以便读者进一步研究和查阅。

本书可供放射科及其他有关医生、肿瘤及放射生物学工作者和有关大专院校师生参考。

坂本澄彦 著

癌の放射線生物学

中外医学社, 東京, 1978

肿瘤的放射生物学

〔日〕坂本澄彦 著

郝凤鸣 李冬华 译

王永潮 校

责任编辑 马素卿

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1981年9月第一版 开本: 787×1092 1/32

1981年9月第一次印刷 印张: 4 1/8

印数: 0001—4,200 字数: 89,000

统一书号: 13031·1660

本社书号: 2278·13—10

定价: 0.65 元

译 者 的 话

放射生物学是研究射线引起的生物学效应的一门学科，同放射物理学一样也是放射治疗学的一门重要的基础学科。近年来随着细胞生物学、分子生物学、放射物理学以及临床放射治疗工作的进展，肿瘤放射生物学也获得很大发展。

在X射线发现不久，人们开始研究正常组织和肿瘤组织对放射线产生的各种效应，这些早期的放射生物学工作多侧重于动物实验和组织病理学的研究。进入五十年代，由于细胞生物学的进步，精确的放射计量技术和组织培养技术的应用，创立了定量地研究细胞放射损伤的方法——细胞存活曲线，发现有关哺乳动物细胞的放射损伤和修复的许多问题及乏氧细胞的放射抗拒性等问题，这些研究进一步引起了临床放射治疗中对高 LET 高能射线(如质子、快中子、 π 介子、重离子)、氧和其它放射增敏剂及加温疗法(又称热疗)的应用和研究。六十年代以来，有不少学者从分子生物学角度来探讨放射损伤修复及与 DNA 单链和双链断裂的关系，这样放射生物学的研究进入了分子水平，近年来这方面工作有了不少的发展。总之肿瘤放射生物学在组织水平、细胞水平和分子水平各方面都有不少系统的理论和精辟的阐述。

我国的放射生物学，特别是临床放射生物学工作，近年来已受到广泛的重视。许多放射治疗的专家都认为，注重放射生物学及其它基础学科的研究，才能提高我国肿瘤放射治疗的水平。

为了普及有关临床放射生物学的知识，我们翻译了日本

坂本澄彦先生著的《癌の放射线生物学》一书，坂本先生多年从事放射治疗的基础研究工作，本书是他写的一本颇有特色的小册子，书中不是着眼于单纯阐述放射生物学效应学的原理，而是从放射治疗的实际出发，来介绍肿瘤放射生物学的基本原理和近年的主要进展，如对加温治疗、氧和药物增敏、放射治疗与化学治疗相结合、高 LET 射线的应用等均予以介绍；本书还指出了目前放射生物学存在的问题、困难以及今后的一些进展。内容深入浅出，叙述简明扼要。对放射治疗医师及其它各科医师和医学院校的学生都是一本合适的入门读物。

书末附有作者收集的近二十年来肿瘤放射生物学的一些重要文献，为读者进一步深入研究提供了方便。为了便于读者查阅，我们还编集了本书涉及的专业名词的汉英对照索引，附于书后。

在翻译过程中承蒙日坛医院谷铎之教授、沈瑜医师的热心指导，北京医学院第一附属医院李松年教授大力支持，北京师范大学王永潮副教授详为校阅译稿，北京图书馆提供各种方便，才使本书的翻译工作得以完成。在此深表谢意。

时间匆忙，能力有限，不论文字上及内容上恐仍有不当之处，敬希各位老师及广大读者指正。

译 者

1979 年国庆于北京

序

肿瘤放射治疗的进步是非常引人注目的。近年来作为放射治疗后的损伤来说,由射线产生的远期损伤已成为很大的问题。这一事实本身就是放射治疗肿瘤治愈率提高的证据。所以这样说是因为如果放射治疗失败,那么在远期损伤严重化之前,病人就会因癌症而死亡。

放射治疗的进步与发展,主要是由于物理学方面剂量分布的改进,而放射生物学的贡献不很大。这是因为生物学的研究成果不那么容易与放射治疗的临床工作相结合,并且在分子水平与细胞水平之间,细胞水平和组织以及个体水平之间的研究中彼此完全没有衔接点。

然而,随着放射生物学的进步,近年来这种衔接点逐渐被发现,尽管还是初步的一些发现。近二十年来对肿瘤组织的放射生物学研究有很大发展。这方面成果对于大大促进放射治疗疗效的提高当是指日可待的。

本书是从放射生物学的角度论述与肿瘤放射治疗有关的基本问题,可以说是一本肿瘤放射生物学的入门读物。可供放射治疗医师、其他各科医师和医学院校学生阅读。在讨论细胞水平的一些问题时,仅就理解肿瘤水平所必需的一些内容进行讨论,尽力回避数学公式。此外对新进展方面介绍了 π 介子、重离子等的放射治疗以及加温疗法、乏氧增敏剂等方面的有关问题。

本书若能对读者理解放射治疗有所帮助的话,作者自当引以为幸!

作者

1978年3月

• vii •

目 录

译者的话	i
序	vii
第一章 放射治疗简史	1
第二章 放射治疗中使用的射线	4
一 射线的种类	4
1 电磁辐射	4
2 粒子辐射	6
3 放射性同位素	7
二 射线的剂量单位	10
1 照射剂量	10
2 吸收剂量	11
3 居里 (Ci)	11
三 射线的能量如何传递给物质	11
1 X 射线和 γ 射线的能量传递	11
2 电子的能量传递	13
3 α 射线的能量传递	14
4 中子的能量传递	15
5 线能量传递 (LET)	16
第三章 放射治疗的生物学基础	18
一 细胞水平	19
1 射线与细胞死亡	19
2 存活曲线	20
3 影响放射效应的生物学因素	25
4 放射损伤的修复	33

二 组织水平·····	38
1 正常组织及肿瘤组织的细胞动力学·····	39
2 乏氧细胞与肿瘤结构·····	48
3 肿瘤细胞体内照射的存活曲线·····	50
4 肿瘤的剂量-效应关系·····	53
5 放射治疗中应考虑的生物因素·····	56
第四章 如何提高肿瘤的放射治疗效果·····	69
一 氧效应的应用·····	69
1 高压氧的应用·····	69
2 混合气体的应用·····	71
二 与化学抗癌药物的并用·····	72
1 与放线菌素 D 并用·····	73
2 与氮芥并用·····	75
3 相乘效果的机理·····	78
4 化学治疗药物与射线并用产生相乘效果的问题·····	81
5 乏氧细胞增敏剂·····	81
三 利用生物学各种现象的分次照射的发展·····	84
四 高 LET 高能射线在医学中的应用·····	86
1 在放射治疗中的优点·····	86
2 在诊断方面的应用·····	94
3 高 LET 高能射线在放射治疗中的问题·····	95
4 高 LET 高能射线的治疗装置·····	95
五 加温疗法与射线·····	98
1 加温疗法·····	98
2 加温疗法的生物学效应·····	99
3 加温疗法与射线的并用·····	101
第五章 正常组织和肿瘤组织的放射敏感性·····	102
一 正常组织的放射敏感性·····	102
1 卵巢·····	103
2 睾丸·····	103

3	皮肤	103
4	血液和造血组织	104
5	小肠	106
6	其它组织	106
二	肿瘤组织的放射敏感性	106
	参考文献	108
	索引	117

第一章 放射治疗简史

把发现 X 射线及在此三年之后发现镭的时间作为放射治疗的开端,这种提法可能较为妥当。X 射线是 1895 年在德国维尔茨堡大学任教的 Röntgen 教授发现的。X 射线发现后最初主要用于诊断,数年后才普遍地用于治疗。由于利用 X 射线能在活体上看到原来看不到的身体某些内部结构,因此作为诊断疾病的手段来说,它确是一个划时代的发现。

在发现 X 射线之后不久,人们就打算用它来治疗疾病。其间,Voigt 报告对鼻咽癌患者进行照射可以缓解疼痛,也有人报告放射治疗对乳腺癌术后复发病例和胃癌病例有效。X 射线除用于治疗这类恶性肿瘤外,在发现之初,也用于治疗结核及皮肤疾患。

镭是 1898 年由居里夫妇发现的。镭被发现后立即在诊断及放射治疗中试用。由于种种原因镭在诊断方面的应用未获太大的进展,但镭在进行治疗方面的应用却取得了很大的成绩。最初镭用于治疗皮肤疾患;而后由于可以成功地屏蔽镭发射的 α 射线和 β 射线,就能把镭放入器官腔内去治疗子宫癌、直肠癌、喉癌及食道癌等;后来又可将镭针直接刺入病灶,进行“组织内照射”。在近几十年的时间内,这些方法不断得到各种改进,成为放射治疗的主要手段。

因此可以说 X 射线和镭的发现揭开了放射治疗的序幕,以后由于从事放射治疗的医务工作者有创见的设计,借助于物理学及生物学的研究,放射治疗才逐渐发展到目前的状况。也就是说,对 X 射线发生器上的改进,1913 年 Coolidge 发明

的真空 X 射线球管，是在 X 射线发生器的发展史上的重大贡献。后来超高压 X 射线发生器的制作，导入利用直线加速器及电子回旋加速器进行治疗，以及目前正在发展中的利用回旋加速器产生的快中子(从 1936 年开始研究)、质子、 π 介子、重离子在治疗中的应用和发展。

此外，对空间的剂量分布问题和时间的剂量分布问题也作了研究。前者是指如何既能保护正常组织，又尽可能地把射线集中于肿瘤病灶的研究；后者则是研究为了达到有效地破坏肿瘤组织而又尽可能地减少正常组织损伤的目的，如何从时间分配上安排效果最好。考虑空间剂量分布的照射方式有多野照射法(从不同方向照射肿瘤组织，使皮肤不损伤而把射线集中于肿瘤的照射方法)、旋转照射法(为了使 X 射线能集中于肿瘤组织，而以肿瘤组织作中心，使射线源或球管绕其旋转)以及筛板照射法(用带有若干孔洞的铅板覆盖皮肤来进行照射，这样可以防止损伤皮肤，有利于皮肤修复，并有可能对病灶进行大剂量照射)，等等。

时间的剂量分布研究，如前所述主要是研究为了提高肿瘤放射治疗的效果，究竟是单次大剂量照射的方式好，还是分次小剂量照射的方式好；以及研究单次照射和整个疗程应采用的合适剂量。1910 年前后放射治疗医师一直相信存在着可以称为“刺激剂量”的照射剂量；也就是说，用不足以使肿瘤细胞死亡的剂量进行照射，即给以不足量照射时，这种照射会反过来成为促进癌细胞发育的刺激剂。针对这一问题德国 Erlangen 大学的研究组提出 Erlangen 照射法，在注意到皮肤损伤的条件下，认为有必要对肿瘤给予一次充分的照射剂量。1920 年 Kingery 提出饱和照射法，这个方法认为放射的生物效应是由射线在组织内产生的分解产物所引起的作用，分解产物的浓度降低时放射效应就减弱，所以应当采取的照射方

法是在第一次照射产生分解后，按照保持这种分解产物的浓度所必需的剂量来进行照射，然而这种方法在应用中未能提高治疗效果。在 1915 年前后 Regaud 提出弱射线长时间照射法，进而他又用生物学实验说明这种方法的合理性。这种方法是用低剂量率行长时间连续照射的一种方法，也是在法国进行镭治疗的主要方法。Coutard 根据用 Regaud 照射方法取得的良好成绩，提出迁延分次照射法。此法与 Regaud 方法相比，延长了整个治疗时间，采取每日分次给予小剂量的照射，得到非常好的疗效。但是后来的研究发现，在他所用的剂量率范围内，降低剂量率其生物学效应不变，所以就不再用这种方法了，但是这种方法中已经考虑到的照射总量和治疗期间这两方面的因素，作为以后设计放射治疗方案的基本想法的影响现在还存在。

在放射性同位素的治疗应用方面，1906 年 Dominici 开始用 0.1mm 厚的铅板来屏蔽镭发射的 α 射线和 β 射线，只利用 γ 射线来治疗。Regaud 用镭针刺入组织内的方法开始把人工的放射性同位素引用于医学实践中。

后来根据放射物理学和放射生物学研究，能正确测定放射线的剂量及剂量的空间分布，也能定量地测定放射剂量对细胞和组织的损伤程度，这样对最适当地进行放射治疗起了很大的推动作用。

第二章 放射治疗中使用的射线

一 射线的种类

肿瘤放射治疗中所使用的放射线，一般所知有X射线和 γ 射线，但在用放射性同位素治疗时也使用 α 射线和 β 射线。此外，已在放射治疗中开始使用，今后还会更加发展的有加速的电子、中子、质子、 π 介子、离子及原子核等。放射线可以分为电磁辐射线和粒子辐射线，由于两者在通过物质时均能引起电离作用，所以也可统称为电离辐射 (Ionizing radiation)。

1 电磁辐射

电磁辐射包括X射线和 γ 射线，是电磁波，在真空中传播的速度和光速相等，约每秒30万公里 (2.998×10^{10} cm/sec)。电磁辐射已公认是具有粒子性的有能量和动量的点，因而也用光子这一术语描述。

光子具有的能量与振动的频率成正比，即：

$$E = \frac{h \cdot c}{\lambda}$$

式中： λ = 波长

h = 普朗克常数 (6.625×10^{-27} erg·sec)

c = 光速 (2.998×10^{10} cm/sec)

当能量用 eV 表示时，上述公式变为

$$E = \frac{1240}{\lambda(\text{nm})}$$

一般放射治疗所用的X射线及 ^{60}Co 产生的 γ 射线的能量相当0.5—1.2MeV。eV的含义是一个电子在电位差为1V的电场中被加速后所获得的能量。图1示光子的能量和波长的关系。电磁辐射的波长范围是 $10^{-11} \sim 10^{-7}\text{cm}$ ($10^{-3} \sim 10^1 \text{\AA}$)。可以说X射线与 γ 射线性质是一样的,但把自原子核产生的称为 γ 射线,自原子核外产生的称为X射线。

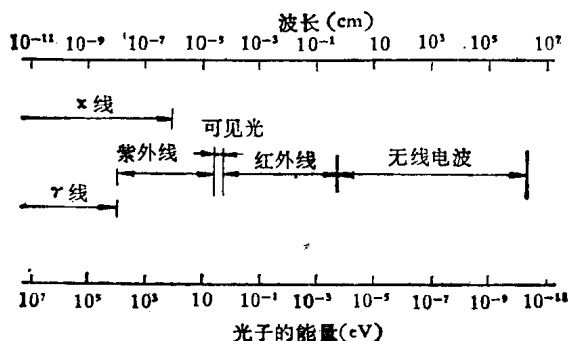


图1 主要电磁辐射和光子能量与波长的关系

即 γ 射线是原子核由不稳定状态转化为稳定状态时产生的; X射线则如图2所示是由于加速到很高速度的电子冲击

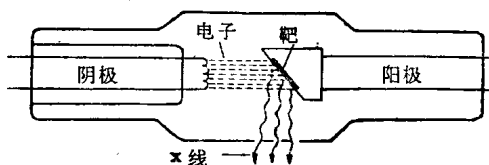


图2 X射线球管的构造

靶(或译为对阴极)所产生的。高速电子接近靶原子的原子核周围库仑场时,由于被制动而以电磁波的形式将其能量释放。这种X射线可以具有从零到最大的大小不同的能量,因而从

整体来看就形成了具有各种波长的连续光谱。X射线发生中使用不同的靶就可发生具有特定能量的特征X射线。特征X射线是在射入靶物质内的高速电子逐出靶物质原子的轨道电子时产生的。

详言之，高速电子冲击靶原子时，逐出其内层轨道的电子，空出的轨道由外层轨道的电子来补位，此时发射出特征X射线，这种X射线具有的能量等于内外层轨道电子所具有的能量之差。由于各种元素具有不同水平的能量，所以特征X射线的能量是靶元素所特有的。X射线衍射及荧光分析常利用这种特征X射线。

2 粒子辐射

电子、中子、质子、 π 介子、离子、原子核加速后可以称为粒子辐射。它们的放射生物学效应因粒子的动能及射束的强度不同而异，此时粒子的动能(E)可用下式表示：

$$E = \frac{m_0 \cdot c^2}{\sqrt{1 - (v/c)^2}} - m_0 c^2 \approx \frac{1}{2} m_0 v^2 \quad (v/c \leq 1 \text{ 时})$$

式中： v = 粒子速度

c = 光速

① 电子辐射的来源有：(1) 自不稳定的原子核释放的电子(β^- 粒子，后面详述)；(2) 电子回旋加速器和直线加速器产生的高能粒子射线；(3) γ 射线一类的射线穿过物质时产生的次级的电子射线等。上述任一情况下产生的高能电子对物质的作用都是相同的。目前治疗所用的电子射线主要是由电子回旋加速器和直线加速器产生的。日本各地都有这种设备。

② 中子分为慢中子(热中子)与快中子。慢中子可自反应堆或快中子减速而得到。慢中子由于被原子核俘获而起作

用,这种作用称为中子俘获 (neutron capture)。俘获慢中子的原子核立即发射各种射线而变为另一种原子核。利用这种作用进行中子俘获疗法,这种疗法主要用于某些脑肿瘤的治疗。

快中子由人工放射性同位素 ^{255}Cf 得到,也可自原子反应堆内铀核裂变所产生的大量中子中得到,它是不带电荷的粒子。快中子也可由迴旋加速器产生,各国都是用后一种方法来取得快中子进行中子治疗。

π 介子、重离子还存在一些问题。 π 介子的治疗设施只在美国、加拿大和瑞士各有一座,美国的设施已开始试验治疗,加拿大和瑞士的设施也于 1978 年建成。深部治疗用的重离子加速装置仅在美国加利福尼亚大学(柏克利)有一座,也是目前世界上仅有的一座,业已用于治疗。

3 放射性同位素

放射性同位素(RI)在医学领域内广泛地应用于各种疾患的诊断,也应用于肿瘤的治疗。放射性同位素可以是天然存在的,也可以是由人工制造的。原子由原子核及沿原子核周围的轨道旋转的电子组成,原子核由质子和中子组成。

一般把质子和中子的数目称为质量数(A),把质子的数目称为原子序数(Z)。所以同位素是原子序数相同而质量数不同的元素,或意味着质子数目相同而中子数目不同的元素。由于质子和中子比例不同,原子核可分为稳定的原子核与不稳定的原子核。此种不稳定的原子核衰变为另一种原子核的特性称为放射能,衰变前的原子核称为母核 (parent nucleus),衰变后的原子核称为子核 (daughter nucleus)。

原子核衰变时放出 γ 射线和 β 射线。放射性原子核衰变时,某一种核的半数原子失去放射能(发生衰变)的时间是固

定不变的,这一时间称为半衰期*。原子核衰变时释放 α 粒子的衰变称为 α 衰变,电子进出原子核的现象称为 β 衰变。

(1) α 衰变

α 衰变时释放 α 粒子。因为 α 粒子是由两个质子和两个中子紧密结合而组成的氦核,所以某原子的原子核释放 α 粒子后,它的质量数要减4,原子序数仅减2。例如 ${}^{210}_{84}\text{Po}$ 要衰变为 ${}^{206}_{82}\text{Pb}$ (元素左上角的数字表示质量数 A ,左下角的数字表示

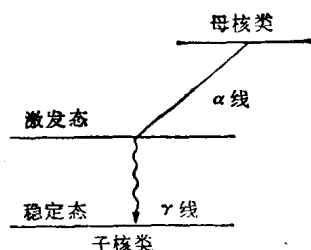


图3 伴随 α 粒子释放的能量转换

原子序数 Z),也就是说原子由于衰变放出粒子射线而变为另一种元素.上述 ${}^{210}_{84}\text{Po}$ 衰变为 ${}^{206}_{82}\text{Pb}$ 时,放出 α 粒子的能量是5.3 MeV。

图3表示由于释放 α 粒子,原子核变为激发态;当由激发态再变为子核种的稳定状态时放出 γ 射线。

(2) β 衰变

β 粒子带负电荷,是质量为 $9.108 \times 10^{-28} \text{ g}$ ($5.5 \times 10^{-4} \text{ amu}$)的非常小的粒子。简言之,原子核在放出一个 β 粒子的过程中,要有一个中子转化为一个质子和一个电子,所放出的电子就是 β 粒子。这个原子核也要因此变为质量数相同而原子序数加1的另一种原子核。例如: ${}^{234}_{90}\text{Th}$ 变为 ${}^{234}_{91}\text{Pa}$ 时,要释放

* 这里是按原文译的。目前一般对半衰期的说法是指放射性同位素的放射强度在衰变过程中减少一半所用的时间。此外,还常用生物半衰期和有效半效期的概念。前者是指生物体内的放射性同位素由于生物代谢过程自体内排出时排出至原来的一半所用的时间;后者是指放射性同位素由于衰变及体内排出作用两者共同作用而减少至原来的一半所需要的时间。——译者