

临床放射生物学

LINCHUANG
FANGSHE
SHENGWUXUE

上海科学技术出版社

临床放射生物学

著 邓肯 尼亚斯 (英)

刘树铮 译

Clinical Radiobiology

W Duncan AHW Nias

Churchill Livingstone

Edinburgh London and New York, 1977

临床放射生物学

〔英〕邓肯 尼亚斯 著

刘树铮 译

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 无锡县人民印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 9.125 字数 202,000

1982年6月第1版 1982年6月第1次印刷

印数 1—7,300

统一书号: 14119·1056 定价: (科五) 0.95元

译 者 序

放射治疗与手术治疗、化学治疗同为当今临床上治疗癌症的重要手段。放射生物学是临床放射治疗的理论基础。我国目前医疗专业的教学计划中没有放射生物学这门课程。现有的放射生物学参考书联系临床放射治疗的内容较少。Nias和Duncan合著的这本《临床放射生物学》扼要阐述了放射生物学的基本原理,特别把重点放在与放射治疗有关的基础内容上,引述了细胞放射生物学的较新资料,反映了这一领域的主要进展。原书文字精练紧凑,内容比较全面,包括了目前临床放射生物学的全部重点,既有理论,又有实践,并且写得深入浅出,对指导临床放射治疗和开展临床放射生物学研究都有很大帮助。

临床放射生物学的研究在我国目前还是空白。个别单位开始了一些工作,但基础还十分薄弱。放射治疗在肿瘤的治疗中所占比重较大,临床放射生物学是指导和提高放射治疗疗效的主要研究途径。国内尚无较好的指导性参考书,这本书正好填补这个空白。希望为今后我国开展这方面的工作能起一定作用。

本书译文承中国医学科学院肿瘤研究所谷铎之教授校阅,谨志谢意。由于水平所限,译文尚存在一些不妥或甚至错误之处,希读者批评指正。

刘树铮

1980

原 著 序

放射治疗工作者无疑必须具有充分的放射生物学基础知识。伦敦皇家放射学会近来已认识到这一点，要求培养中的放射治疗医师受到放射生物学的正规训练，此科目是他们取得会员资格的第一期考试中的重要部分。

本书材料是根据皇家放射学会推荐的放射生物学提纲编排的，编写时特别着重在临床方面。因而本书对许多比较基本的放射生物学原理谈得较少，而许多科学重要性虽较小的应用放射生物学方面的内容，由于与临床实践有直接联系而着重提到。

虽然本书的对象主要是那些要求了解放射治疗基本生物学原理的临床医师，编者希望对其他人员，如参加放射治疗和肿瘤治疗的物理学工作者、生物学工作者等同样有用。（下略）

W 邓肯 AHW 尼亚斯

于爱丁堡, 1977

* 本书付印时，国际制单位正引入科学界。虽然如此，作者决定仍用传统单位，因为大多数读者对它们较熟悉。在放射学单位中，吸收剂量的单位拉德(rad)在本书中最常遇到，读者只需将其除以100即可转换成国际制的单位戈瑞(Gy)。放射性强度单位的转换则不如此简便；(例如，1兆贝克勒尔=27.03毫居里)，但此单位在本书内不常出现。

目 录

第一章	绪论·····	1
第二章	生物物理变化·····	8
第三章	生物靶·····	22
第四章	生物化学的损伤·····	34
第五章	细胞周期·····	47
第六章	细胞存活曲线·····	67
第七章	放射损伤的恢复·····	88
第八章	正常组织的早期反应·····	105
第九章	急性放射综合征·····	122
第十章	肿瘤的反应·····	141
第十一章	正常组织的远期效应·····	159
第十二章	远期遗传和躯体效应·····	180
第十三章	分次照射·····	207
第十四章	临床应用·····	231
第十五章	放射治疗的进展·····	256
索引(英汉名词对照)·····		280

第一章 绪 论

过去 50 年中,放射治疗的应用几乎完全是依据技术熟练而专心致志的放射学工作者的经验和细致的临床观察。其基础科学——放射生物学只在最近才开始对临床应用放射治疗于癌症的认识和发展发生影响。放射生物学这么晚才影响到放射治疗的原因颇有意义,简单地回顾一下研究放射的历史就可以得到明确的解释。

放射的起源当然是发生在维尔次堡(Würzburg)大学伦琴(Wilhelm Conrad Roentgen)教授发现X射线的时候。1895年12月28日宣布的这种新型射线立即吸引了全世界的注意。第二年,法国物理学家贝克勒尔(Henri Becquerel)向巴黎科学院报告了来自铀的“放射线”,其后不久,居里夫妇(Marie 及 Pierre Curie)成功地分离出了镭,并向科学界提出了“放射性”这一概念。

1934年约里奥居里夫妇(Frederic Joliot 和他的妻子即居里夫人的女儿 Irene)首先发现人工放射性。此后原子物理学发展迅速,到1939年由于德国的 Hahn 和 Strassman 证实了核的裂变,从而诞生了“原子时代”。

放射治疗发展的早期,主要依靠放射物理学、工程学和技术方面的进展。显然必须要有安全可靠的X线机,其能量足以穿透组织达到治疗深部肿瘤的目的。还必须具有测量放射剂量的准确方法以保证治疗区域得到预定的剂量。

1913年美国制造的 Coolidge 热阴极管是一大进展。这

种发生器首次能够得到可控制的和可靠的X线输出，并成为二十年代初期的深度X线发生器的原型。随后于1932年生产了第一台回旋加速器，以后为静电高压发生器，1940年发展了直线加速器，能产生兆伏级的X线和电子束。

多年来，剂量的测定是依靠化学剂量法，如 Sabouraud 和 Noire 方法，从颜色的改变来估计放射剂量。由于此法难于标准化，因而采用了许多生物学方法来补充放射的化学测定。常用的方法之一是测定“皮肤红斑量”，即在照射后一或二周内引起皮肤发红的剂量。这种方法也完全不能令人满意。直到1928年伦琴(R)单位才被国际上接受作为测量空气电离的单位。随着1954年采用拉德作为“放射吸收剂量”单位，临床剂量学的进一步改进才得以实现。

早期的X线发生器虽有许多技术上的困难和限制，但很早就试用过多种方式的实验治疗。在伦琴的发现四个月后，美国的 Daniels 医生就于1896年4月报道了他的一位同事在照射后发生了脱发。通常都认为由于这一报道，维也纳的 Leopold Freund 医生才首次合理地应用了X线疗法，于1897年治愈了一例良性发痣。也许首次应用放射治疗癌症早在1896年1月，当时芝加哥 Hahneman 医学院的物理学家 E. H. Grubbe 声称他治疗了一例由 Ludram 医生介绍给他的乳腺癌病人(Hodges, 1964)。不久又发表了另一些其他方面应用的报告，但直到1922年放射治疗才被确认为一门控制肿瘤有显著成效的临床学科。此时 Regaud、Coutard 和 Hautant (1922)在巴黎的国际耳科大会报告了一组喉癌病人的治疗结果。

在应用X线的实验研究和临床实践的早期，观察到了一些过量照射后的不幸后果，特别是放射科医生和X线工作者

的皮肤改变。这些以及其他报道的病理改变，促进了对所有器官和组织的放射损伤的病理学研究。这些工作基本上是描述病变性质。这一时期发表了一些重要的放射病理学研究报告和综合性专著(Warren, 1928; Desjardins, 1931)。

二十世纪二十年代有了可靠的X线设备以后不久，放射研究工作者开始研究了X线在组织中产生的生物物理变化。起初主要注意射线径迹上的直接电离效应。很快就弄清楚通过自由基的形成，主要是水的放射分解，而间接产生的电离作用也有很大的重要性。这一时期英国的 F. G. Spear 和 D. E. Lea 以及德国的 Timofeaff-Rissofsky 和 K. G. Zimmer 进行了许多重要的基础研究。他们的研究促成了放射作用“靶学说”的发展，这一学说导致了以后的有关放射对细胞作用的定量评价以及放射生物学研究的重要进展。

H. J. Muller 测量了果蝇照射后的突变率，到 1927 年他第一次报道了定量的放射生物学研究。1950 年当体外细胞培养技术趋于完善时，放射生物学发生了惊人的突破，促进了最富有成果的研究，开始进入定量细胞放射生物学的时代。同时对原子辐射危害的关心和注意的增加给放射生物学研究的扩展以进一步的动力。此时已经有了可靠的放射源、统一的剂量和一整套的细胞生物学的定量技术。1953 年 Howard 和 Pelc 描述了细胞周期的各期进程，开辟了细胞生物学的一个新领域。1956 年 Puck 和 Marcus 第一次报道了哺乳动物细胞受放射作用后生长群落计数的实验结果，显示了剂量与细胞存活率的相互关系。

继这些实验之后出现了一系列重要发现，使放射生物学工作者和临床医师有了描述细胞和组织对放射反应的新术语以及关于放射治疗的生物学基础的新概念。应当认识到放射

生物学在此期间对临床放射治疗的贡献主要是概念性的。以实验室发现为根据的实践应用，很少被认为适于作临床试验时评价之用。

癌症的严重后果主要是由于病人体内异常细胞的进行性累积所致。放射治疗的目的在于消除肿瘤或使癌细胞丧失其繁殖力。此术语的意思是，细胞丧失了无限制增殖的能力，虽然受损伤的细胞可能仍保有在最终死亡之前进行若干次分裂的能力。在此期间细胞在形态上显然保持完整，分化的细胞仍能执行其功能，例如甲状腺细胞仍象受到致死性放射作用以前一样继续形成其复杂的激素。哺乳动物细胞在正常情况下受到致死剂量的放射作用后只在有丝分裂时死亡。因此迅速分裂的细胞与细胞周期长的细胞相比，较快地表现出放射损伤的征象。所以细胞对放射损伤反应的速率与它们的更新率有关。应当弄清，不是细胞本身，而是细胞分裂的过程对放射的作用敏感。

1959年 Elkind 和 Sutton 曾明确地证实，哺乳动物细胞具有从亚致死性放射损伤恢复的能力，而且当恢复完全时，细胞对随后的放射剂量发生的反应好象未曾受到放射作用一样。这无疑是细胞对放射反应的最重要的基本过程之一，对于放射治疗具有直接的重要性。用于产生可修复的损伤的“无效”的照射是分多次给予放射剂量时需要增高剂量的主要原因。同样，有些肿瘤细胞与有些正常组织细胞的“恢复”的差异可能是解释在成功的放射治疗中选择性地消灭癌细胞群而保存正常组织的唯一最重要的因素。

另一个在放射生物学中具有重要意义的现象，就是 1953 年 L. H. Gray 及其同事首先描述的“氧效应”。氧是迄今已描述过的最强有力的放射致敏剂。许多肿瘤包含有一部分缺

氧细胞这一现象引出了下述结论，即这些细胞由于其缺氧而对放射比较有抗拒力，同时这可能是放射治疗后不能控制癌症的原因。已知原来有缺氧区的多种类型的癌肿在分次放射治疗期间由于这样的治疗而改进了供氧状况。

曾经提倡过许多实验性临床方法以降低肿瘤中缺氧细胞的放射抗拒性。Churchill-Davidson、Sanger 和 Thomlinson 首先在 1955 年介绍了 X 线照射前使用高压氧吸入以改善肿瘤供氧的方法，此法仍有待继续评价。L. H. Gray 及其同事于 1940 年建议使用高 LET 射线，例如快中子，其生物效应受氧的影响较 X 线为小。现有少数治疗中心正在进行快中子束的临床试验，其他经过加速的核粒子，如负 π 介子和轻原子核亦将用于临床。

不同的放射治疗工作者有其各自的分次照射方案，对于不同类型的癌症尚无普遍同意的最适方案。但是现在采取的方式是 Coutard 于 1934 年提出的，当时他发展了一种“长时间分次”法，自从那时以来尚很少证据表明每日分次照射的不利之处。Paterson (1952) 是试图确立最佳分次方案的一位杰出的先驱工作者，但对于临床应用中的分次照射方案仍非常需要进一步的详细研究。不能确定最佳分次照射剂量方案使得对新技术的评价极为困难，至于不必要的长期分次照射的经济后果是显而易见的。

现在可以了解，只有到二十年代中期有了第一批深度 X 线治疗机以后，临床放射治疗才成为一门明确的医学专科。放射生物学被认识为一门独特的学科则为时更短。1940 年以来，在物理学、化学和生物学的有关领域内的显著技术进展为放射生物学的研究提供了较以往更为广泛而精细的手段。在此期间我们在放射对细胞和组织的作用方面的理解有了显著

的提高(Lea, 1955; Zimmer, 1961; Elkind 和 Whitmore, 1967)。本书试图扼要叙述这些发展,并联系到应用于临床放射治疗的可能性。

参 考 资 料

- Becquerel H (1896): On various properties of the uranium rays. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences* 123, 855~861.
- Bergonie J & Tribondeau L (1906): Action des rayons X sur le testicule. *Archives d'électricité médicale* 14, 779~791 et sig. 911~927.
- Contard H (1934): Principles of X-ray therapy of malignant disease. *Lancet* II, 1~8.
- Desjardins AU (1931): Action of roentgen rays and radium on normal tissues. *American Journal of Roentgenology* 26, 1~90.
- Elkind MM & Sutton H (1959): Radiation response of mammalian cells grown in culture I. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiation Research* 13, 556~593.
- Elkind M M & Whitmore G F (1967): *The Radiobiology of Cultured Mammalian Cells*. New York: Gordon & Breach.
- Gray L H et al (1940): Some experiments upon biological effects of fast neutrons. *British Journal of Radiology* 13, 371~375.
- Gray L H et al (1953): The concentrations of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *British Journal of Radiology* 26, 638~648.
- Hodges P C (1964): *The Life and Times of Ernie Grubbe*. Chicago: University of Chicago Press.
- Howard A & Pelc S R (1953): Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relationship to chromosome breakage. *Heredity Supp No 6*, 261~273.
- Lea D E (1955): *Actions of Radiation on Living Cells*. Cambridge: University Press, 2nd ed.
- Muller H J (1927): Artificial transmutation of the gene. *Science* 66, 84~87.

- Paterson R (1952): Studies of optimum dosage British Journal of Radiology 25, 505~516.
- Puck T T & Marcus P I (1956): Action of X-rays on mammalian cells. Journal of Experimental Medicine 103, 653~666
- Regaud C et al. (1922): Contribution en traitement des cancers endolarynges par les rayons. Xth International Congress. d/Otology, 19~22.
- Roentgen W C (1895) Uber eine neue Art von Strahlen. Erste Mitteilung. Sitzung-sberichte der Physikalische-Medizinischen Gesellschaft in Wurzburg, 132~141.
- Warren W S (1928) The physiological effects of radiation upon normal body tissue. Physiological Review 8, 92~129.
- Zimmer K G (1961): Studies on Quantitative Radiation Biology. (Translation H D Griffith) Edinburgh, Oliver & Boyd.

第二章 生物物理变化

在本书中我们假设读者已具有基础放射物理学知识，并已学习过有关电离辐射发生的原理(例如，Meredith 和 Massey 1972年著的《放射学的基础物理》之类的教科书的这方面内容)。放射能可以通过激发作用即电子跃迁至较高能级的过程而消耗能量，如波长较长的紫外线引起的就是这些变化(图2.1)。当射线波长更短时，其能量通过激发和电离两种途径传递，所谓电离就是电子脱离原子和分子。本章主要涉及由电离辐射与物质相互作用时引起的生物物理变化。

射线及其与物质的相互作用

X线和 γ 线

X线和 γ 线仍然是临床放射治疗中最常用的电磁辐射，它们由能够引起电离的极强的光子流(能量小束)组成。高速电子束被金属块(通常是钨)阻挡时即产生X线。所产生的电磁辐射的能量取决于电子的能量以及金属的原子序数。电子与金属靶相互作用后，产生一定能量范围的光子束。这些X线束具有一定的波长范围，并含有特性波长的射线。

图2.1比较了各种波长的放射源(左侧)与各种生物体的直径(右侧)。X线和 γ 线位于图的下端，其波长很短。“特性波长”决定着特定X线管产生的X线束的峰值能量，用峰值千伏(kVp)作单位来表示。因为 γ 衰变是由不连续核衰变所产生，故具有单一能量。在其他方面，X线和 γ 线在与物质相互

作用时具有相似的性质。从生物学观点来看，身体的组织包含着不同原子序数的“靶”，射线与这些“靶”之间相互作用的机理适用于所有类型的电离辐射，包括中子和加速的带电粒子，它们通过核相互作用而转移其能量，这些相互作用也取决于靶原子的结构。

能量由电磁辐射向物质的传递受三种衰减过程中的一种或多种的影响，这些过程取决于射线的能量。当能量小于0.5 兆伏(MeV) 时，相互作用的主要方式是光电效应，光子完全被靶原子吸收，释放一个电子，并产生“特性”射线。由于在当前的临床实践中，兆伏X线和 γ 放射源(其峰值能量大于1兆伏)已大部代替了深度X线机。光电效应对于放射治疗工

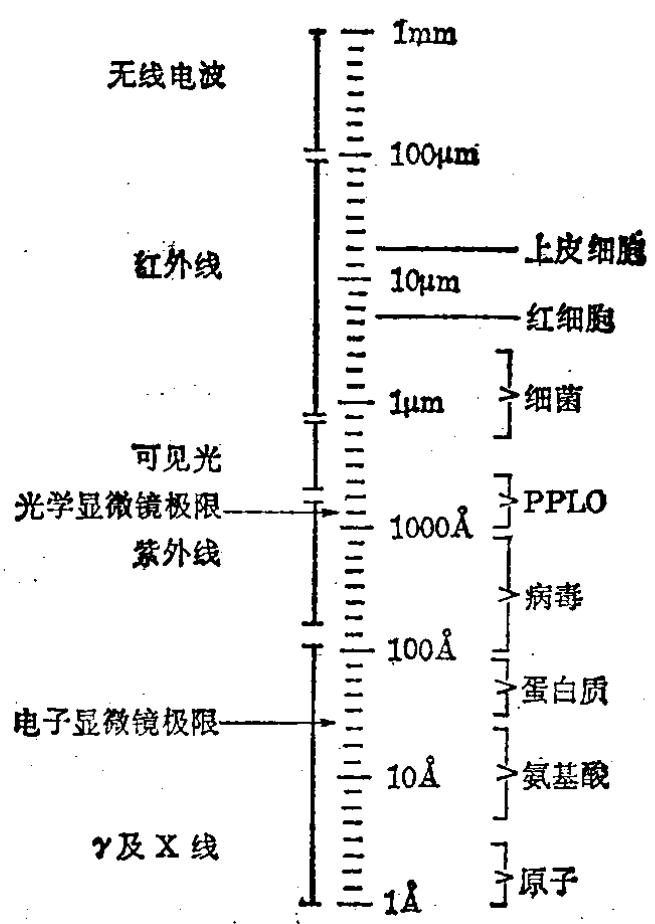


图2.1 波长——放射源和靶

作者的意义和重要性已经减少，而康普敦散射和成对效应就成为主要的相互作用形式。当能量范围为 0.5 到 5 兆伏时，康普敦效应占优势（如图 2.2 所示，该图显示了组成原子核的中子和质子及其轨道电子）。在康普敦效应中，入射光子与一个轨道电子碰撞，产生一个反冲电子，入射光子能量降低，形成“散射”光子而离去。“散射”光子依据其能量的大小，继续与靶物质原子发生康普敦散射或光电效应的相互作用。

当光子能量超过 1.02 兆伏时开始产生成对效应，但从量上来讲，只有 X 线和 γ 线的能量超过 20 兆伏峰值能量时才开始具有生物物理意义。入射的高能光子被转化为一个负电子和一个正电子。后者是一个带正电的电子，最终与一个普通的带负电的电子碰撞而湮灭，产生两个能量为 0.51 兆伏的光子，称为湮灭辐射。

电子

外电子源也用于临床放射治疗，而且电子的能量减弱显然是一个重要过程，因为上述光子三种吸收的方法都涉及电子的产生。这些粒子（在放射性衰变中称为 β 粒子）带负电，质量很小。因此电子行程很易被其他电子所偏移。这就会使径迹曲折，以致电子的射程（或穿透深度）将较其实际径迹长度要短得多。但值得注意的是，最大的电离密度发生在径迹的末端。当电子能量降至几十个电子伏时，其速度减低，此时其比电离（以每厘米空气的离子对表示）相应上升。这是由于电子速度减慢时靶物质原子与电子间相互作用的机率增高。由电子感应加速器（betatron）或直线加速器产生的高能电子束，绝大部分电离将发生在受照射组织的较深部分，而由 ^{90}Sr 源产生的 0.53 兆伏的 β 粒子则将在 1~2 毫米的深度内丧失其绝大部分能量。

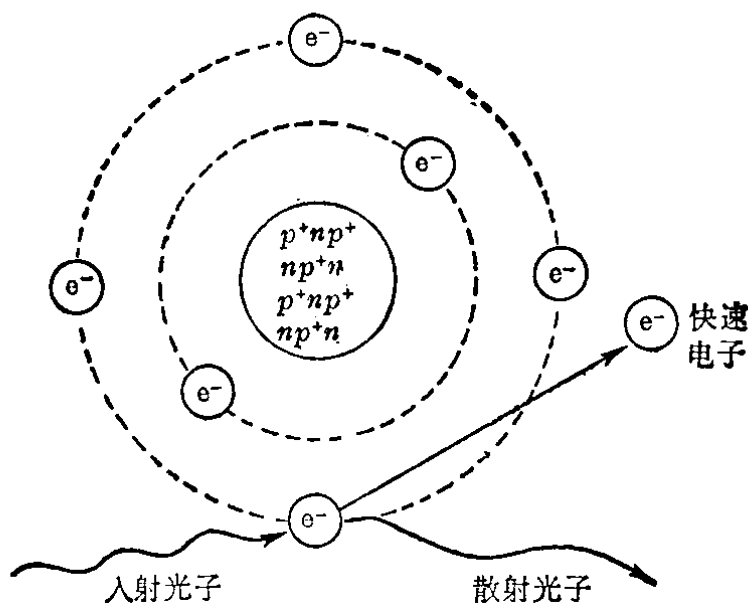


图 2.2 康普敦散射(根据 Hall, 1973)

α 粒子

α 粒子因由两个质子和两个中子组成(即去掉两个电子的氦原子核)而带正电。由于 α 粒子质量较大(为电子的 8000 倍),在组织内运动较慢,只能穿透短距离,至多几百微米。 α 线本身在放射治疗中的重要性较小,但由于许多放射性核素的混合射线中含有 α 粒子,其作用方式值得加以说明。而且,快中子和负 π 介子在组织中也产生 α 粒子。与电子一样,最大的电离密度也发生在 α 线径迹的末端,但其径迹短而直(与电子径迹相反)。由于其低速和双价电荷使其产生的电离较多, α 粒子为致密电离粒子。按每微米径迹多少千伏的线性能量传递(Linear Energy Transfer, LET)单位计,沿径迹的平均值约为 100,而深度 X 线为 3.0, ^{60}Co 的 γ 线则为 0.3。

上述 LET 值应当仅用于粗略比较的目的,也可称为“径迹平均” LET 值(这一术语在与快中子束作比较时特别有用),而 α 粒子,尽管径迹很短,沿其径迹的电离密度有显著的变异,见图 2.3。此图同时也显示了其他类型带电粒子的相同

现象。开始时电离数量缓慢上升,然后迅速上升到峰值,继之则同样迅速地下降至零,此时能量完全耗尽。在这一点上全部 α 粒子均捕获两个电子,成为氦原子留在组织中。因为 α 粒子穿透组织的能力很弱,这种现象对于放射治疗没有什么直接的重要性,但图 2.3 中的比电离曲线表明一个原理,这种原理对于第十五章叙述的负 π 介子和其他加速带电粒子的临床应用将有重要意义。

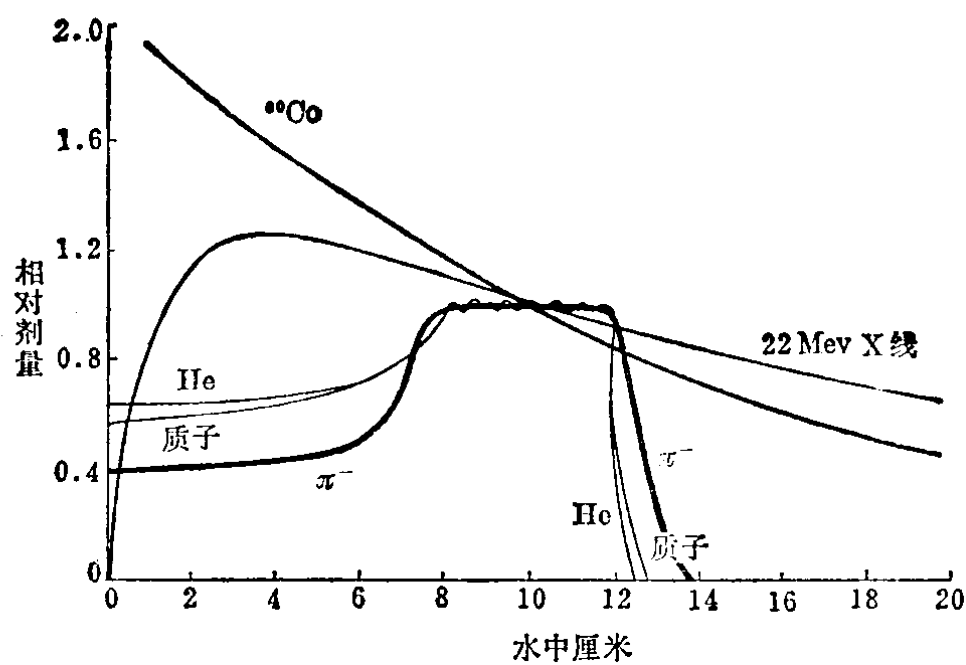


图 2.3 ^{60}Co 的 γ 线、22 兆伏 X 线、质子、氦离子及负 π 介子(校正至 10 厘米处的 50% 剂量)的中心轴深度剂量
(根据 Raju 和 Richman, 1972)

中子

中子不带电荷,当通过物质时不受正、负电荷的影响。中子不直接引起电离,只能与原子核的直接碰撞而发生相互作用。在放射治疗中涉及的是具有足够能量以达到有用的深度剂量分布的快中子流。慢中子或热中子(能量小于 100 电子伏)进入原子核而被“俘获”,而快中子(能量大于 20 千伏)主