

临床放射生物学



谭榜宪 教授

川北医学院附属医院肿瘤科

(联系电话: 13990770815)

(电邮: tbx_nsmc@126.com)



放射肿瘤学 Radiation Oncology

放射肿瘤学是利用放射性同位素所产生的 α 、 β 、 γ —ray；X线治疗机和各类加速器所产生的不同能量的X射线；各类加速器所产生的电子束、质子束、中子束、负 π 介子束以及其他重粒子束等来治疗恶性肿瘤的一门科学。



放射
肿瘤
学

放射物理学
临床放射生物学

临床放射肿瘤学

总论

各论



Radiophysics: 研究各种射线的物理特性，各种放疗设备的应用及其测定，射线剂量的测定及防护监测，了解射线在组织内的剂量分布，帮助临床医师制定放疗计划。

Radiobiology: 研究射线的生物效应及人体各类器官，组织对射线的耐受情况。

Clinical Radiation Oncology: 研究肿瘤的临床诊断，治疗方案的制定及实施，毒性反应的处理及治疗后的随访。



放射生物学 (Radiobiology)

放射生物学是一门边缘学科，主要研究射线对生物体的作用，内容涉及到从射线对介质作用的原处反应，以及一系列的物理、化学、生物学方面的改变。

Basic Radiobiology

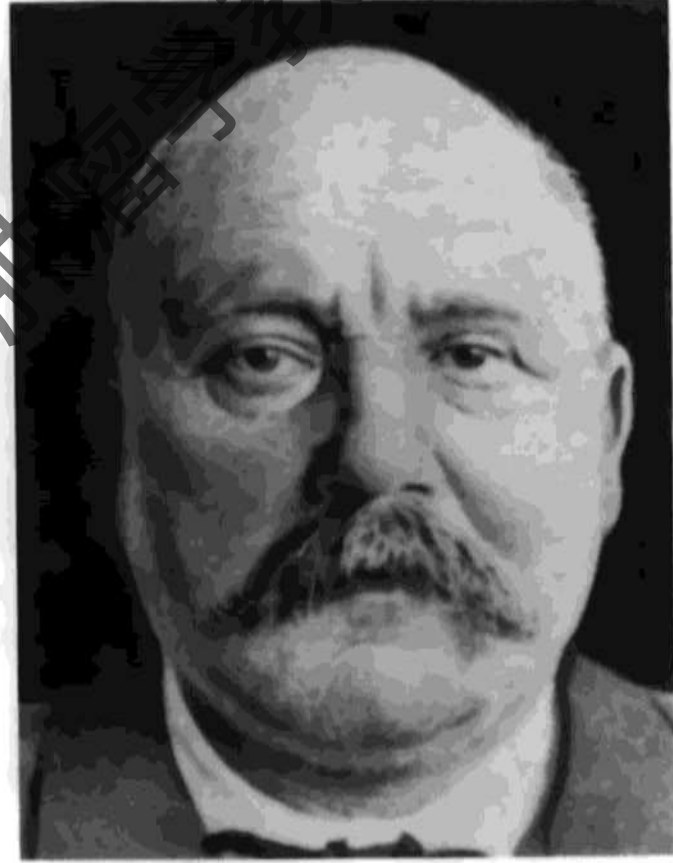
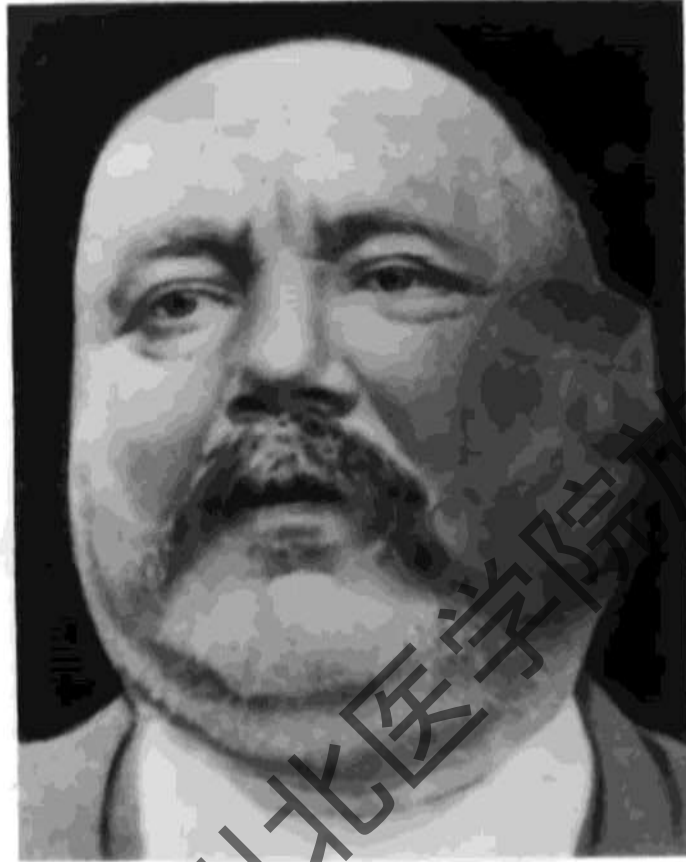
Clinical Radiobiology



临床放射生物学

Clinical Radiobiology : 放射生物学的一个分支，是在放射生物基础理论研究的的基础上，探讨人类肿瘤及正常组织在放疗中的放射生物学问题。也有人称之为应用于临床放射治疗的放射生物学。







放射治疗的原则

- 给予肿瘤最大剂量，提高局部控制率
- 降低正常组织损伤

William Tell
的故事



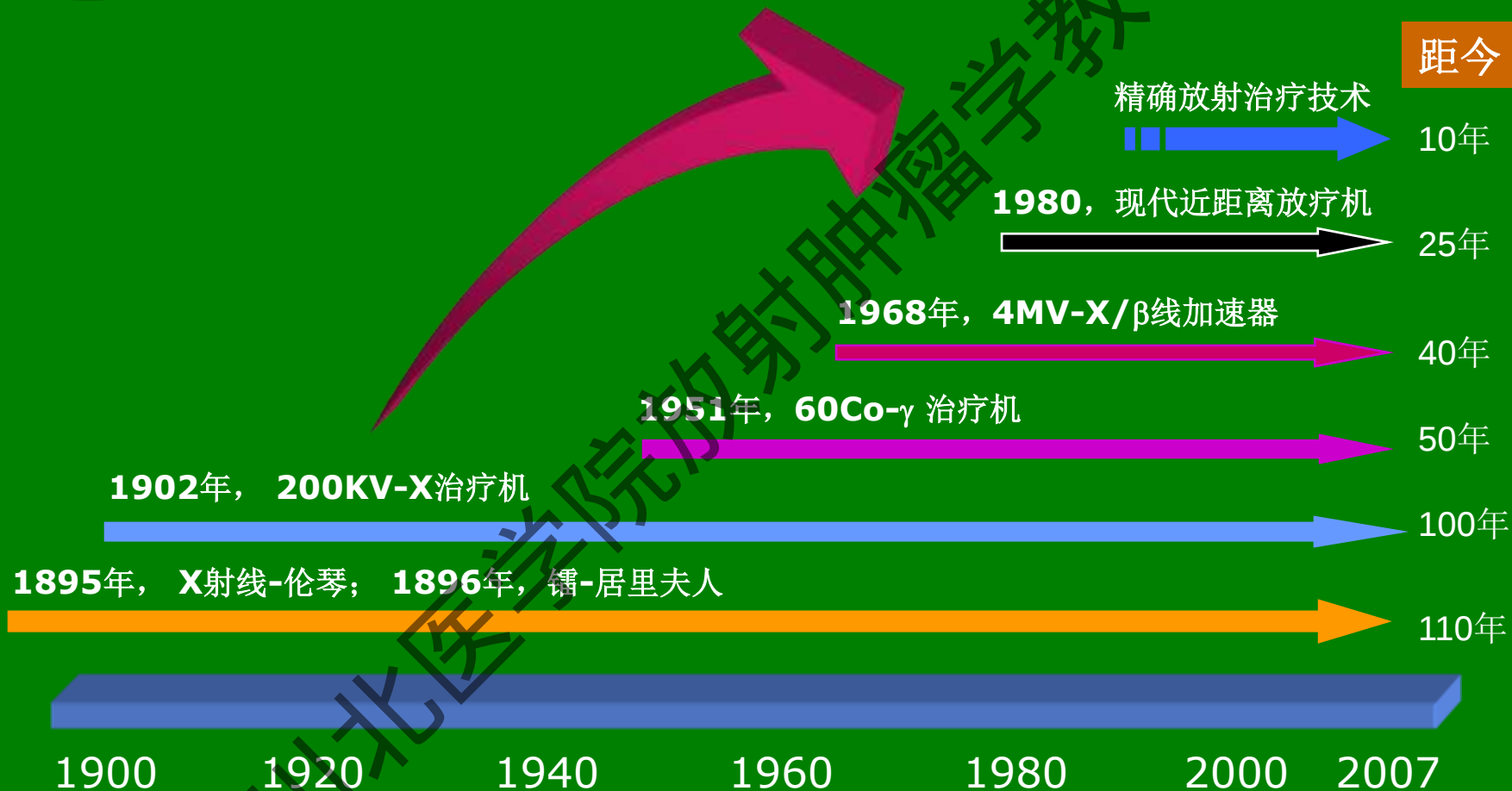


临床放射生物学的发展

- ❖ 定性研究：皮肤红斑量（skin erythema dose）（即在照射后1-2周内出现皮肤红的剂量）作为放射治疗的剂量单位
- 直接电离效应、自由基（free radicals）
- ❖ 30年代Coutard建立分次放疗的模式。
- ❖ “靶学说”（target theory）
- ❖ 离体细胞培养获得成功，引向细胞辐射效应量的探讨，离体细胞存活曲线的建立成为临床放射生物细胞水平工作的重要手段。
- Elkind及Sutton证实了在受照射后哺乳动物细胞内损伤修复的存在。
- 另一个在放射生物中极为重要的现象是“氧效应”。
- ❖ 80年代Wither等提出4R（5R）理论。
- ❖ 在不同的放射治疗单位，常各有其自己的分次照射方案。



肿瘤放射治疗的发展





放射肿瘤学什么？

- 1、放射治疗的基本原理，怎样利用放射线最大程度杀灭肿瘤，同时尽可能地保护正常组织不受损伤或少受损伤。
- 2、临床放射物理的基本概念、常用术语、工作常规。
- 3、放射治疗的总原则，常用放射治疗技术。
- 4、常见实体性肿瘤的诊断及综合治疗原则。
- 5、常见实体性肿瘤的放射治疗原则、放射治疗技术、常见放疗并发症的预防与处理。



怎么学？

课堂教学与自主学习相结合

建议参考书：

放射肿瘤学原理与实践（天津科技翻译出版公司出版，第五版）

现代肿瘤学，汤钊猷主编

建议杂志： Radiation Oncology； 中华放射肿瘤学杂志

建议网站：

丁香园肿瘤 <http://oncol.dxy.cn/>

放疗沙龙 <http://www.rtsalon.cn/>

NCCN <http://www.nccn.org>

RTOG <https://www.rtog.org/>

ESTRO <https://www.estro.org/>

关注肿瘤相关微信号：点津放疗；肿瘤前沿；肿瘤时间；放疗微达人



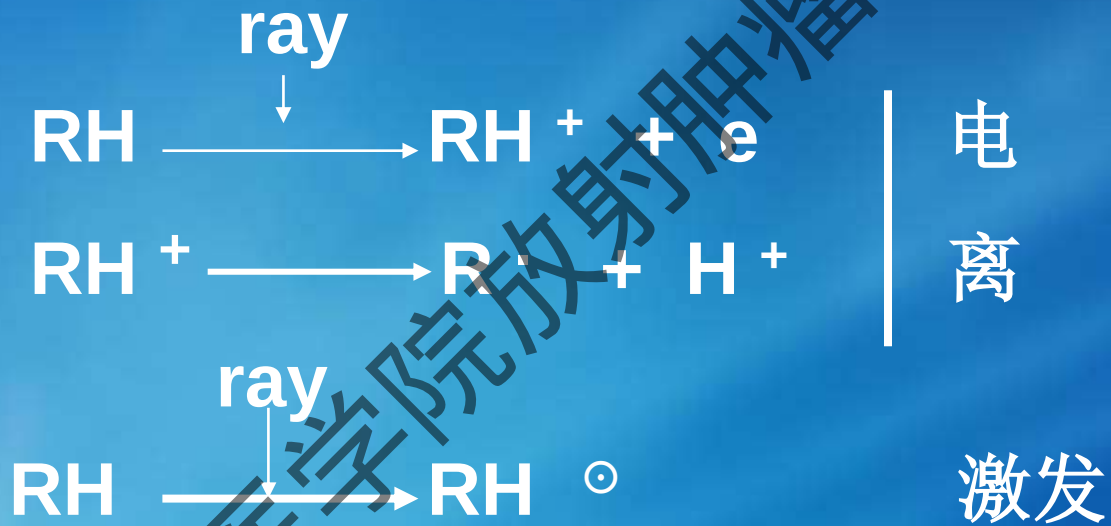
放射生物效应的物理、化学过程

川北医学院放射肿瘤学教研室



一、直接作用 (direct action)

射线的粒子或光子的能量被DNA或具有生物功能的其他分子直接吸收，使生物分子发生化学变化称为直接效应或辐射的直接作用。





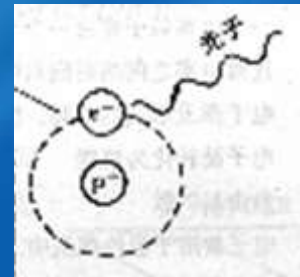
电离作用：生物组织中的分子被粒子或光子流撞击时，其轨道电子被击出，产生自由电子和带正电的离子，即形成离子对，这一过程称为电离作用。

激发：靶分子中原子的较低能级轨道上的电子吸收了足够的能量之后跃迁到较高能级的轨道上，但仍然不离开原来的原子。

自由基 (free radicals)：指一个原子、原子团或分子处于某种状态下含有未配对的电子。它具有高度活泼性，寿命只有 10^{-5} 秒。



射线的直接作用示意





二、间接作用indirect action

当能量通过扩散的离子及自由基向生物分子传递，并被生物分子所吸收而产生的生物效应称为间接效应（即间接作用）。

由于生物体内有70-90%的水，因此水的放射化学就显得尤其重要。用反应式表示如下：



$\text{H}\cdot$ $\text{OH}\cdot$ 再与RH相互作用





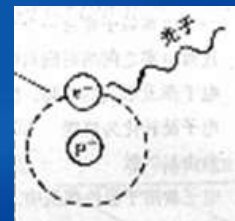
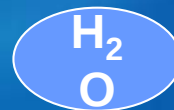
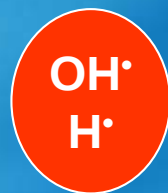
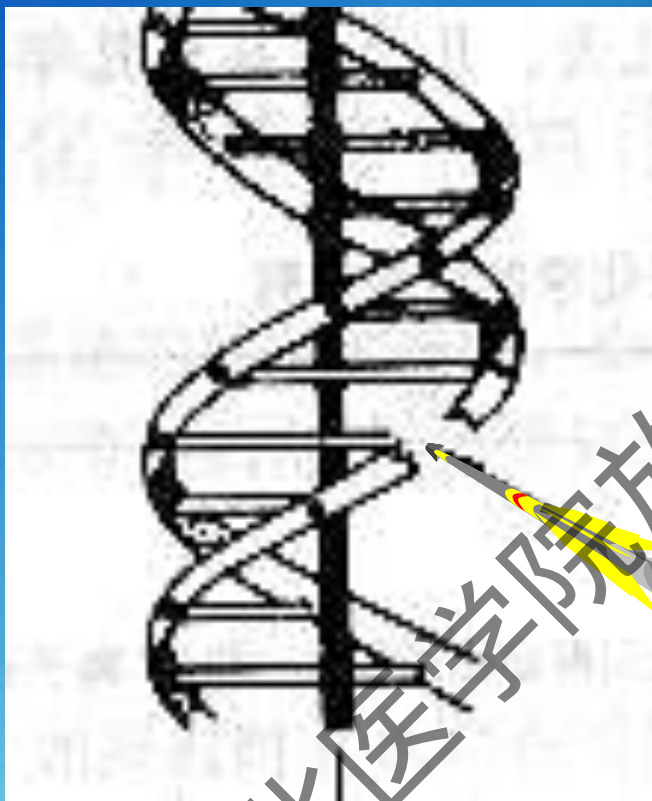
在有氧参加的情况下:



$\text{-S}\cdot$ (惰性基团)



射线的间接作用示意



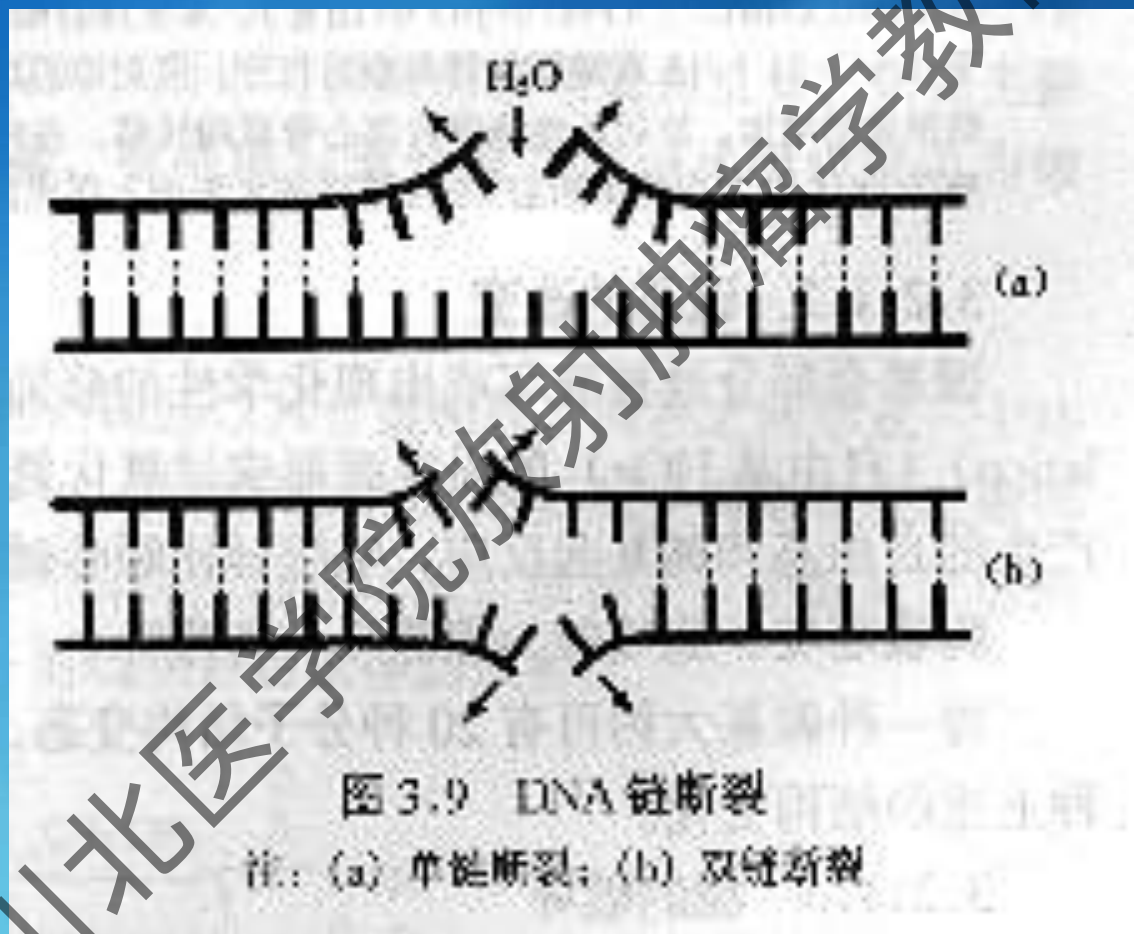


无论是直接作用或是间接作用所产生的辐射损伤的基本原理都是相同的。即由于高能光子或亚原子微粒（subatomic particles）的能量最终被生物分子破裂性吸收的结果。



三、放射线对DNA的作用

常见的DNA 辐射损伤有硷基脱落；硷基破坏；嘧啶破坏；嘧啶二聚体形成；脱氧核糖破坏；单链断裂；双链断裂；DNA链内交联或链间交联；DNA和蛋白质的交联等。





电
离
辐
射

DNA合成抑制 → 细胞分裂抑制

DNA分子损伤 → 染色体异常 → 细胞功能障碍

DNA降解 → 核裂解自溶 → 细胞死亡

↓
代谢产物

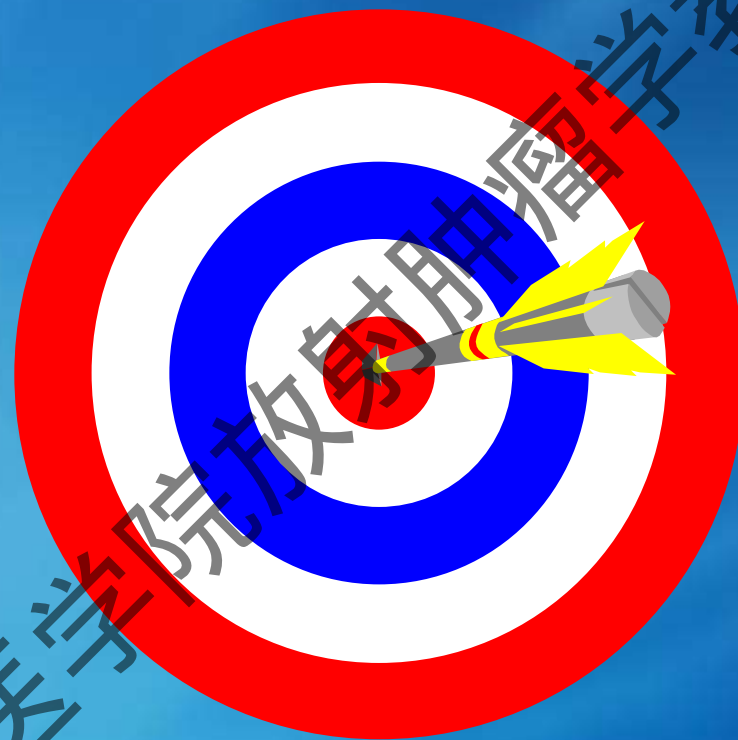


靶学说 (**target theory**)

细胞内存在有一些对同样剂量的射线敏感的部位，将这些敏感部位称为靶 (**target**)，只有这些靶均被“子弹”击中时细胞才会死亡（子弹：指射线产生的电离作用），只要还有一个靶未被击中，就不能认为细胞已经死亡。

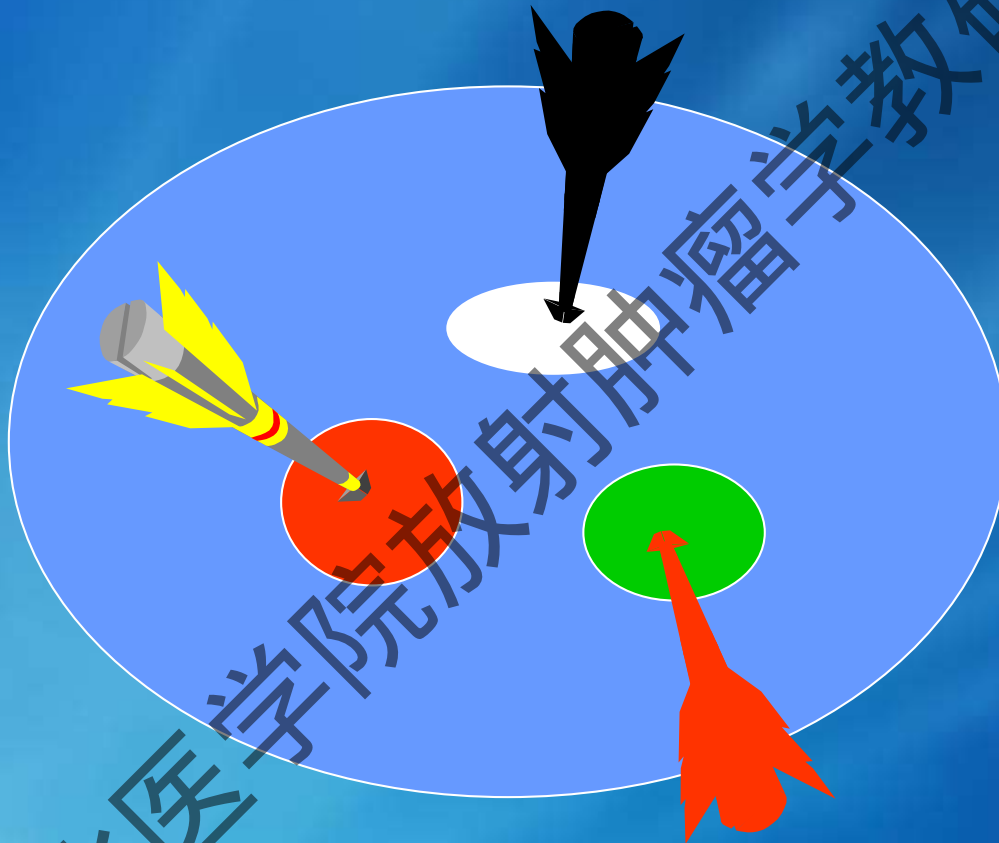


单靶单击





多靶单击





四、几个名词概念及其临床意义

1、LET: Linear Energy Transfer

(传能线性密度)

射线与介质相互作用产生离子偶需要消耗一定能量，此过程称为线性能量传递。

即：沿着离子径迹单位长度上所消耗的能量。

它是描述射线质的一种物理量。LET为平均质，它与电离粒子质量平方成正比，而与其速度成反比。



$$\text{LET} = dE / dX \text{ (kev/u)}$$

低LET ray: $\text{LET} < 10 \text{ kev/u}$

高LET ray: $\text{LET} > 100 \text{ kev/u}$

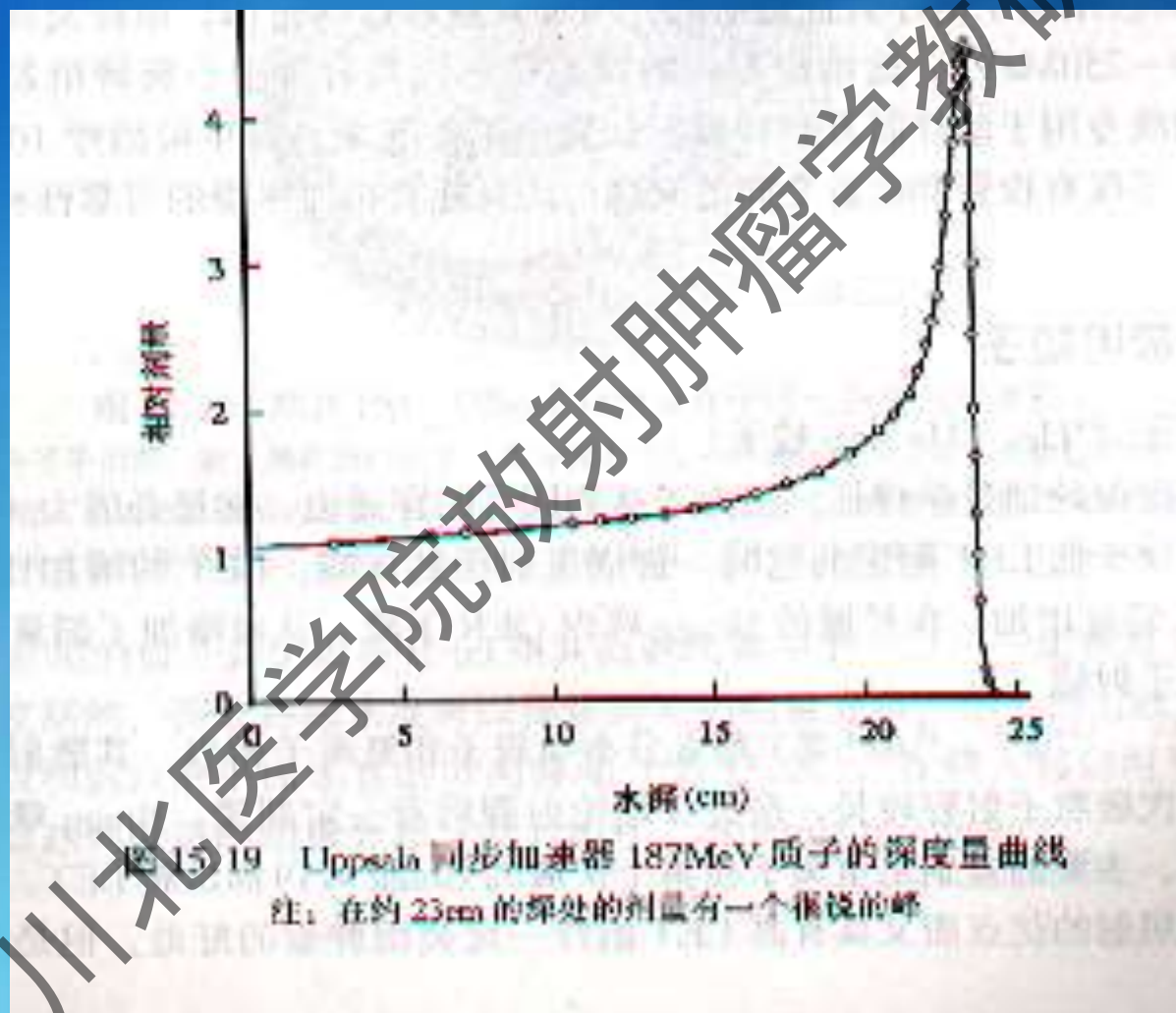
高LET 射线的特点:

1) 物理学特点:



2) 生物学特点:





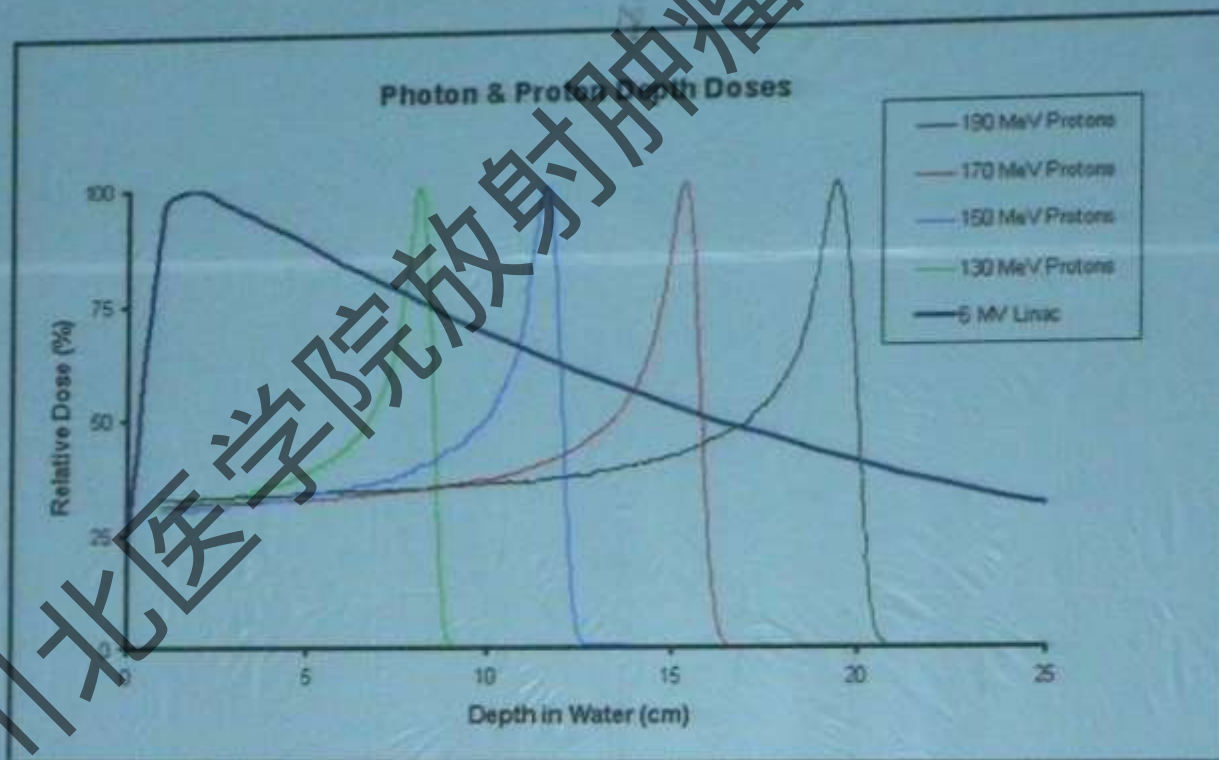


Dose as a function of Depth in Water (tissue) for Xrays VS Proton Beams





The Make-Up of A Spread-Out Bragg Peak (SOBP)



General Layout: North-eastern Proton Treatment Center (NPTC)





2. 相对生物效应 RBE: Relative Biological Effectiveness

描述不同性质的射线对同一种细胞作用产生相同的生物效应所需要的剂量比值。

(低LET射线的RBE值低(≤ 1.0)；高LET射线的RBE值高(≥ 2.0)。如：X射线：1.0；钴 γ 线0.8； β 线0.7；10Mev快中子2—3)

产生某一生物效应所需标准射线剂量 (X ray)

RBE = $\frac{\text{产生某一生物效应所需标准射线剂量 (X ray)}}{\text{产生相同生物效应所需使用射线剂量}}$

产生相同生物效应所需使用射线剂量



3. 氧增强比 OER Oxygen Enhancement Ratio

描写某种射线的放射敏感性对细胞含氧状态的依耐关系的物理量。

即：用射线照射无氧细胞和有氧细胞产生同样生物效应所需的剂量比值。

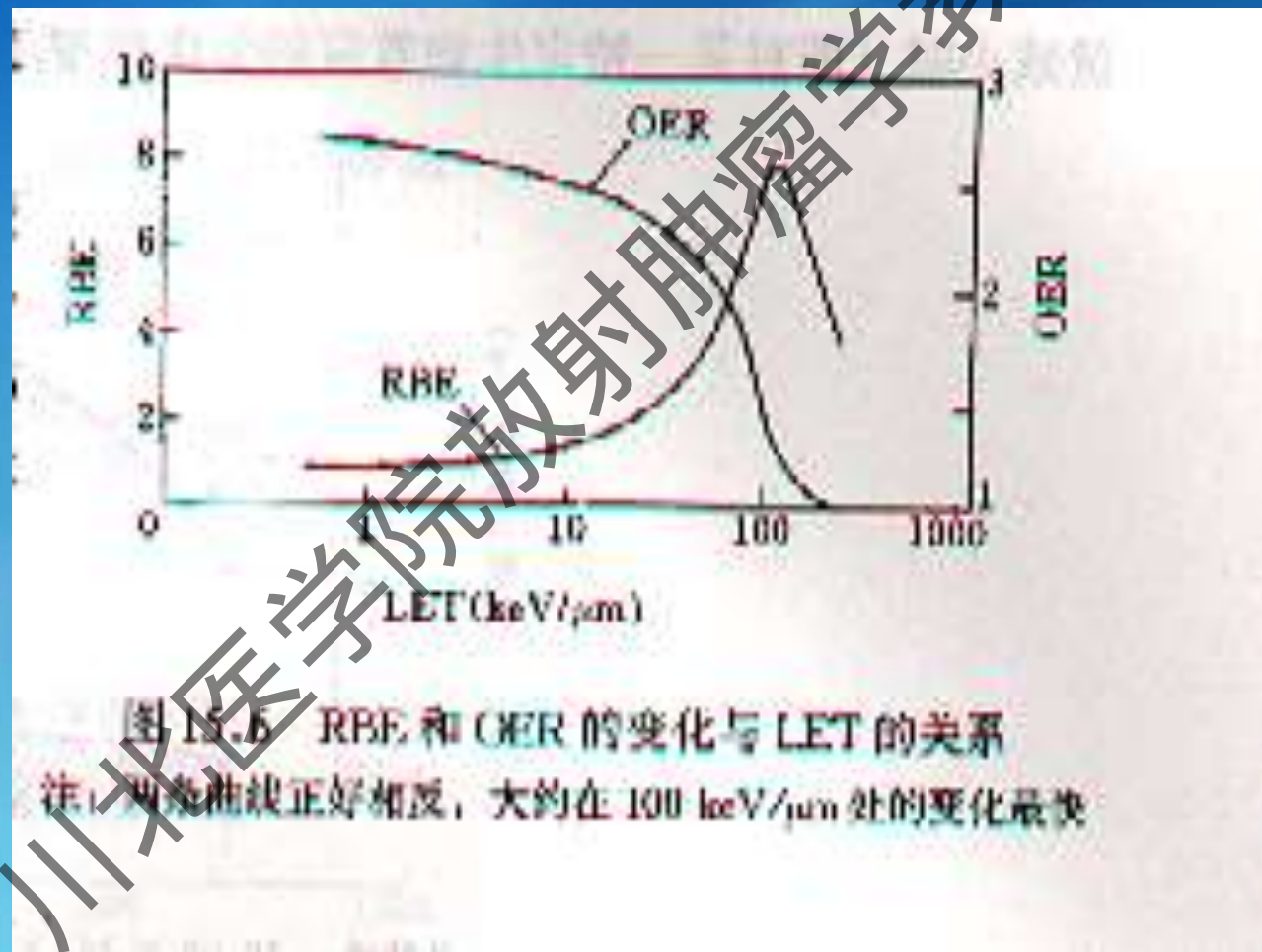


D 无氧细胞（某一生物效应）

OER = $\frac{\text{D 无氧细胞（某一生物效应）}}{\text{D 有氧细胞（同一生物效应）}}$

D 有氧细胞（同一生物效应）

低LET射线的OER较大（2.5—3），对氧的依赖性大，随着LET增加OER则随之下降，对氧的依赖性降低。





思考题

- 1、什么是射线的直接作用、间接作用？
- 2、靶学说的概念？
- 3、LET、RBE、OER的概念和相互关系

川北医学院放射肿瘤学教研室

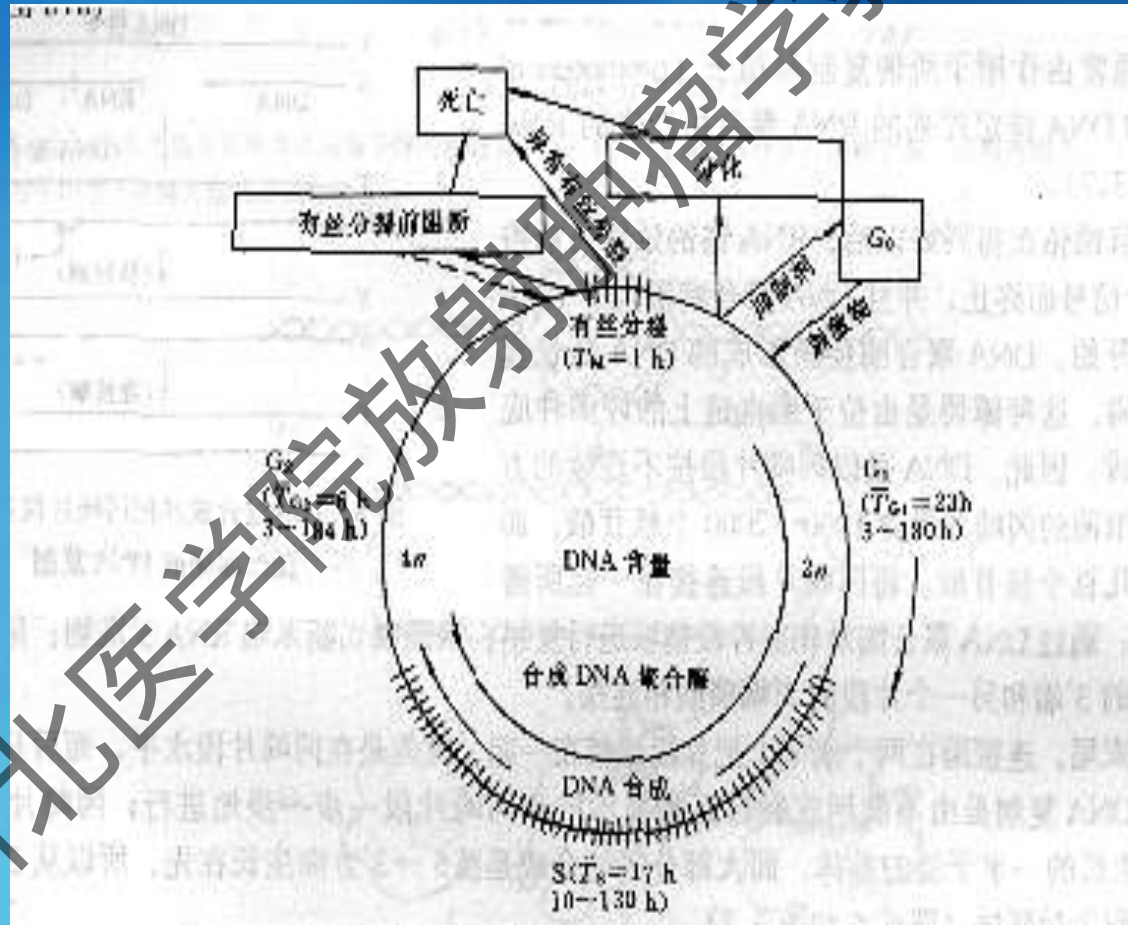


细胞生物学基本概念

川北医学院放射肿瘤学教研室



一、细胞时相





增殖细胞：具有增殖能力、分化低，补充组织内因发育、损耗所需的细胞。

非增殖细胞群：无增殖能力细胞，包括分化成熟的无功能细胞、功能细胞→死亡。

功能细胞：具有特定功能，无增殖能力。



- ❖ 细胞周期时间:
- ❖ 细胞倍增时间:
- ❖ 体积倍增时间:
- ❖ 各个细胞时相的放射敏感性:

$$M, G_2 > G_1 > S$$



G₂ block

射线破坏细胞代谢，扰乱了细胞的正常增殖周期，导致各个时相的细胞都存在时相延迟，尤以G₂期延迟明显。

- 1) 由于G₁期中发生放射损伤，不能DNA合成。
- 2) 射线直接干扰正在进行的DNA合成过程。
- 3) 射线对G₂期细胞的作用使细胞无法分裂，发生增殖周期受阻。



细胞死亡 (Cell death)

- ❖ 放射生物学规定：鉴别细胞经放射后是否存活的唯一标准是照射后的细胞是否保留无限增殖的能力。

- ❖ 细胞死亡：凡是失去无限增殖能力，不能产生大量子代细胞者称为不存活细胞。



- ❖ **分裂期死亡：**细胞受照射后分裂一次或几次后死亡，失去了无限增殖的能力。 这种死亡同细胞内DNA损伤有关。“增殖性死亡”
- ❖ **间期死亡：**细胞受照射后立即死亡，不通过M期。这主要同细胞膜损伤有关。它可发生在任何类型细胞受到较高剂量照射时。



按照细胞存活的定义，放射治疗效果主要是根据是否残留有无限增殖能力的细胞，而不是要求瘤体内的细胞达到全部破坏。因此，在放疗后的病理切片中，发现有形态完整的肿瘤细胞不一定证明是有临床意义的肿瘤残留。

川北医学院放射医学教研室



细胞凋亡（编程性细胞死亡） (Apoptosis; Programmed cell death PCD)

器官或组织在发育过程中或经照射后，细胞核发生固缩.分裂.巨噬细胞吞噬而产生的死亡。它可发生在正常器官发育过程中，故又称为自杀性死亡。肿瘤细胞经照射后经一定时间潜伏也会产生PCD。

凋亡是由细胞内基因编程调控的。



细胞凋亡的生物学意义

清除多余的细胞；

清除无用的细胞；

清除发育不正常的细胞；

清除有害细胞；

清除完成正常使命的衰老细胞；

维持器官、组织、细胞数目相对平衡。

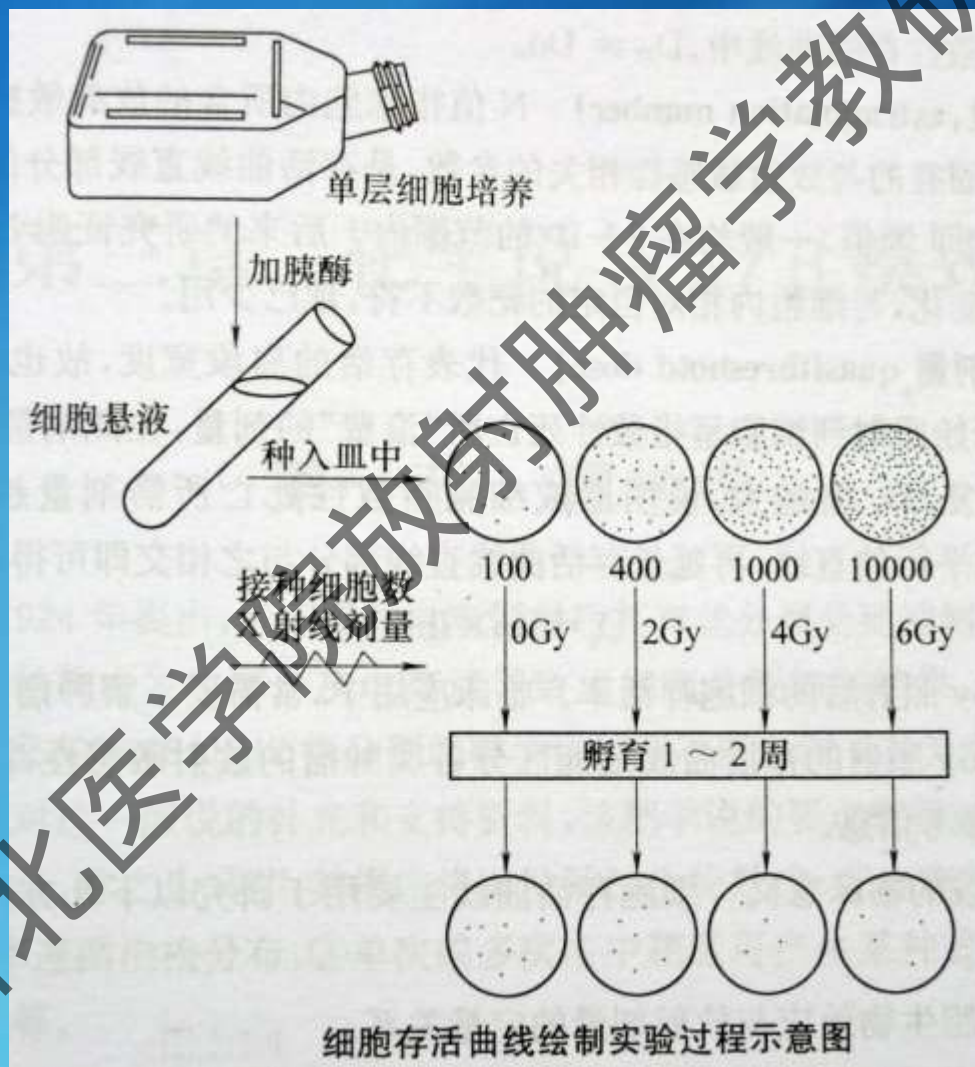
肿瘤细胞经照射后经一定时间潜伏也会产生PCD



细胞生存曲线

以经过各种剂量照射后的细胞存活率作纵坐标，照射剂量为横坐标，将各个剂量点的存活率连接成的一条曲线。包括指数性和非指数性存活曲线。

川北医学院放射医学教研室



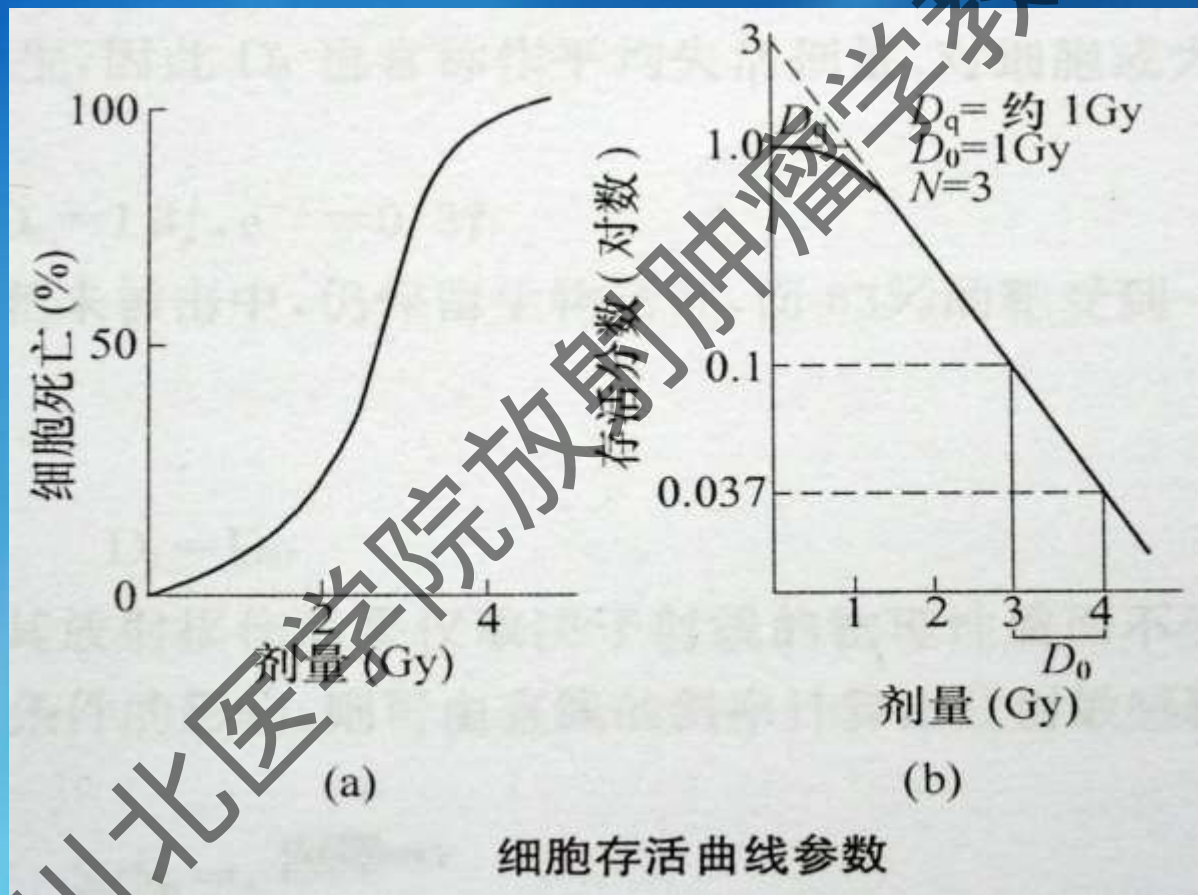


细胞接种率 (Plating efficiency PE)
集落形成数

$$PE = \frac{\text{集落形成数}}{\text{接种细胞总数}} \times 100\%$$

存活率 (survival fraction SF)

$$SF = \frac{\text{各种剂量照射后形成的克隆数}}{\text{接种细胞总数} \times PE (\text{对照组集落形成率})} \times 100\%$$





$$D_0 \quad n \quad D_q$$

$$D_q = D_0 \ln N$$

对于临床放射治疗来讲，主要对肩区部分感兴趣，肩区表示亚致死性损伤的累积，到一定程度后才产生致死性损伤。相当于“靶学说”中的所谓n-1状态。



准阈剂量(D_q) (quasi-threshold dose)

代表存活曲线的肩宽。表示从开始照射到细胞呈指数性死亡所“浪费”的剂量。

D_q 的大小表示细胞SLDR能力的大小:

D_q 值小, 细胞的SLDR能力弱

D_q 值大, 细胞SLDR的能力强

它同临床放疗过程中选择分次剂量的大小有关。



L-Q model:

Kellerer和Rossi (1972) 根据所谓双重辐射作用理论提出了线性二次模型 (LQ model)

$$S=e^{-\left(\alpha D+\beta D^2\right)}$$

该模型假定电离辐射作用于靶细胞并造成该细胞损伤包括:

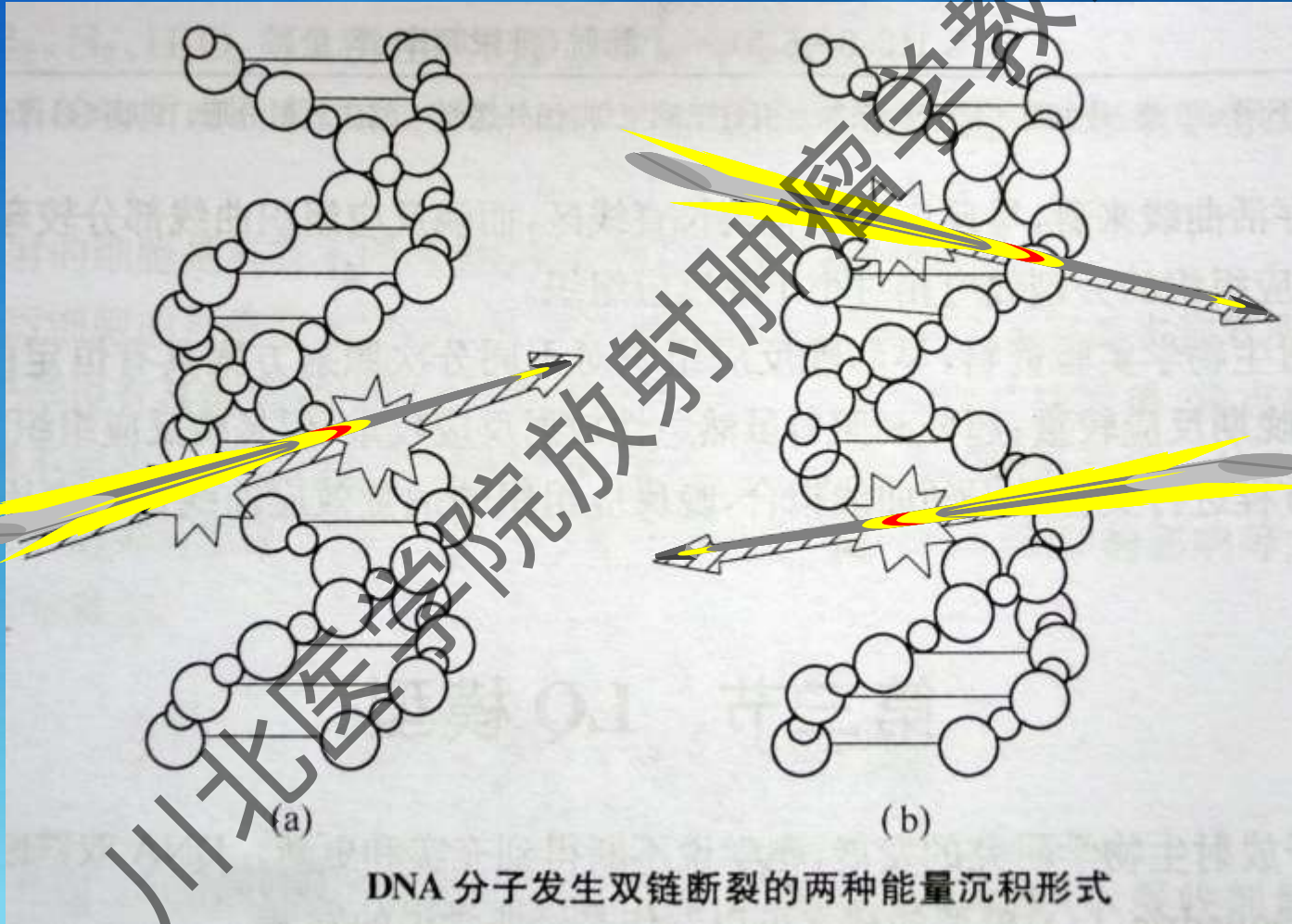
α 型损伤

β 型损伤



α 型损伤： 单次击中致死，其损伤与吸收剂量成正比，
 $S1=e^{-\alpha d}$ ， αd 为剂量的生物效应的线性函数。射线的
电离作用同时击中DNA的双链致双链断裂。

β 型损伤： 多次击中致死，其损伤与吸收剂量的平方成正比，
 $S2 = e^{-\beta d^2}$ ， βd^2 为剂量的生物效应的平方函数。射
线的电离作用分别或先后击中DNA的单链或双链而致双链
断裂。





单靶单击: $SF = e^{-D/D_0}$

多靶单击: $SF = 1 - (1 - e^{-D/D_0})^n$

$$S = S1 \times S2 = e^{-\alpha d} \times e^{-\beta d^2} = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$

(线性平方公式)

川北医学院放射肿瘤学教研室



$$SF = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$

$$-\ln S = nd(\alpha + \beta d)$$

$$E = nd(\alpha + \beta d)$$

[E: 生物效应 (死亡的细胞数)]

$$E/\beta = nd(\alpha/\beta + d)$$

{式中 E/β 成为总生物效应 (TE) 单位为 Gy}

$$E/\alpha = nd(1 + d/\alpha/\beta)$$

$$BED = nd(1 + d/\alpha/\beta)$$

BED (biological effective dose) 生物效应剂量。



α/β 的意义:

代表 α 型细胞死亡和 β 型细胞死亡相等时所需的剂量。

$$\alpha d = \beta d^2$$

$$d = \alpha/\beta$$

(单位: cGy)。

代表存活曲线肩区的宽度及其损伤修复能力大小。

一般 α 值相对恒定, 而 β 值随不同的组织变异大, β 值与细胞修复有关。 β 值高则 α/β 小、修复能力强, β 值小, 则 α/β 值大、细胞修复能力差。



LQ公式的临床意义:

- ❖ 预测剂量分割方式的生物效应。
- ❖ 不同剂量分割方式的等效转换。

川北医学院放射肿瘤学教研室



小结与思考题

- 1、放射生物学关于细胞死亡的概念
- 2、细胞存活曲线的定义，各个参数的临床意义
- 3、LQ模型的理论基础
 - α / β 的临床意义
 - BED公式的临床应用

川北医学院放射肿瘤学教研室



细胞放射损伤及其修复

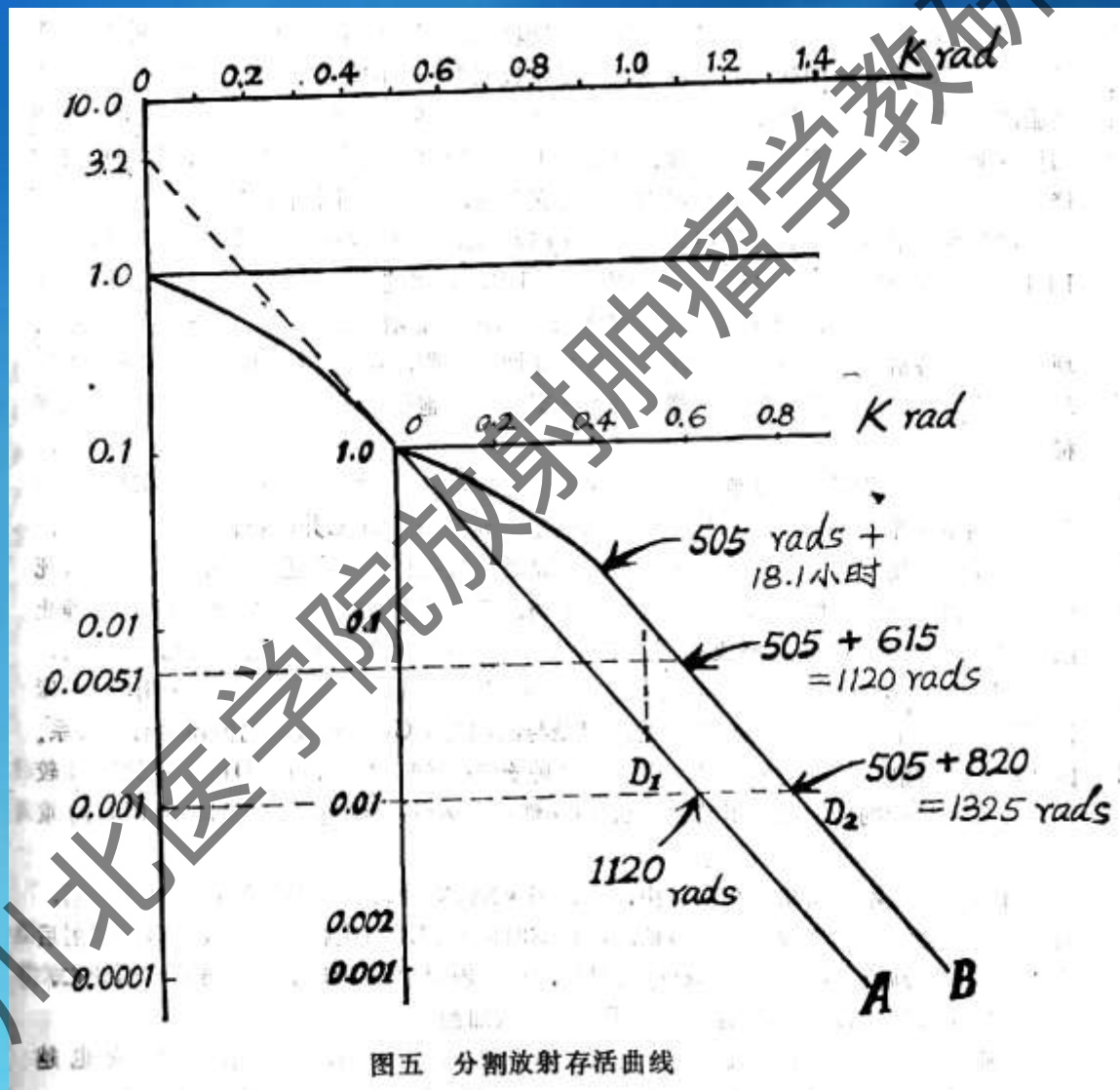
川北医学院放射肿瘤学教研室



一. 亚致死性损伤 (SLD) 修复 (Sublethal damage repair; Elkind repair)

亚致死性损伤：细胞受照射后在一定时间内能完全修复的损伤。

亚致死性损伤的修复与很多因素有关，如射线性质、细胞的氧合状态以及细胞的生长期等。





SLDR进行很快，在1小时内可以出现修复，一般在4-8小时即可完成，修复时间的长短因细胞类型而异。正常组织的修复率高于肿瘤组织。后期反应组织的半修复期（ $T_{1/2}$ ）大于早期反应组织。在乏氧的情况下SLDR可以部分或全部受阻。



细胞的修复能力大小与其 α / β 值相关。

早期反应组织： α / β 值大，修复能力小，修复速度大。

后期反应组织： α / β 值小，修复能力大，修复速度小。



潜在致死性损伤及其修复

(Potential Lethal Damage PLD)

细胞受照射后如有合适的环境或条件，这种损伤可被修复，如没有适当的环境或条件，这种损伤就将转化为不可逆性损伤，使细胞最终丧失分裂能力。

细胞完成PLDR所需的条件包括一定的温度、营养、氧浓度、时间等。



现在已知PLDR主要存在于大部分肿瘤的G0期及相对不活跃的G1期细胞内，而M、G2期细胞无PLDR能力。分裂快的细胞及高LET 射线照射后无PLDR，但对正常组织有无PLDR的问题尚有不同的看法。



潜在致死性损伤的修复的临床意义

肿瘤越大，瘤体内非增殖细胞（G0期细胞等）比例很高，乏氧细胞也多，此时，细胞受到损伤后，由于其处在相对不活跃的周期时相内，所以潜在致死性损伤修复的影响越大。

临床分次放疗过程中，临床上对放疗不敏感的肿瘤，多因其PLDR的能力很强所致。



慢性修复

放疗结束后几天一几周内出现的损伤修复，在照射后很短的时间内(小于2小时)很少有修复，而随着时间的延长，1-2天后直至几周甚至几月其修复逐渐增加，先慢后快。修复时间长，其半修复期一般为10天左右。



残留损伤

第一次照射后有一部分损伤未被修复而遗留下来，这种损伤主要因第一次照射所致染色体畸变等。在第一次照射后早期反应组织出现约0-15%的残余损伤；后期反应组织约30-40%。



氧效应

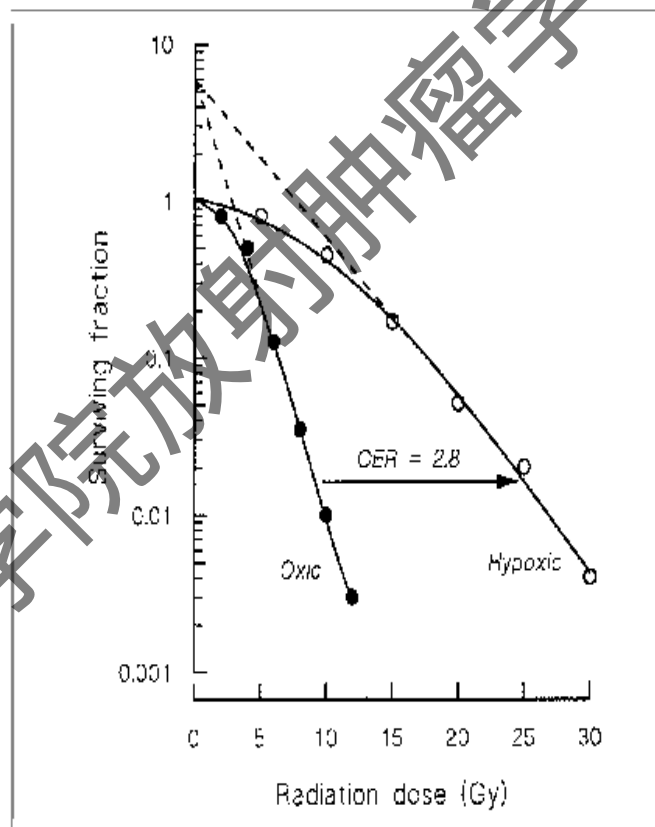
氧效应：受照射的生物系统或分子的放射效应随介质中氧浓度的增加而增加。

氧效应的存在

(Thomlinson及Gray 的临床观察结果)



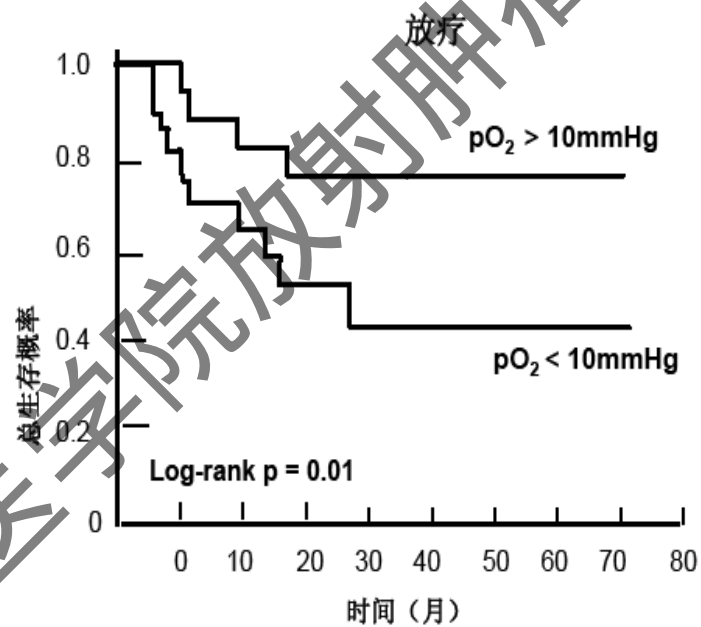
肿瘤乏氧：一个不利因素！



Steel, 1993



治疗抗拒 - 放疗



Höckel M. et al. Cancer Res 56, 4509-4515 (1996)



- ⊙ 有氧增殖细胞 1/4 ~ 1/3
- 有氧静止细胞
- ⊗ 缺氧活细胞
- 缺氧坏死细胞

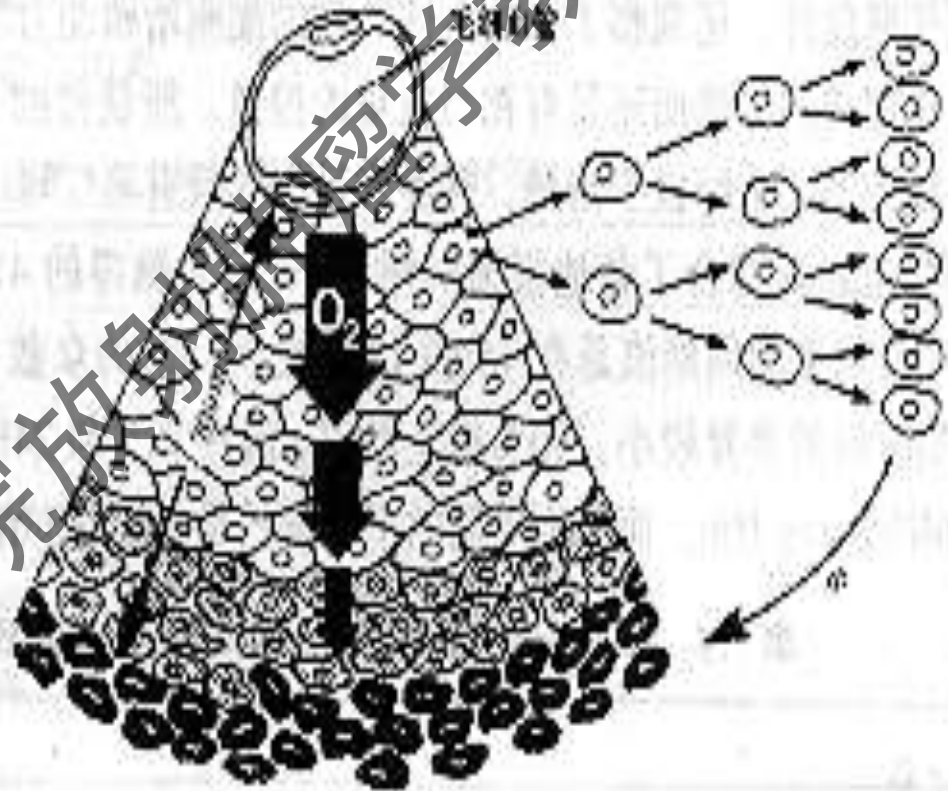
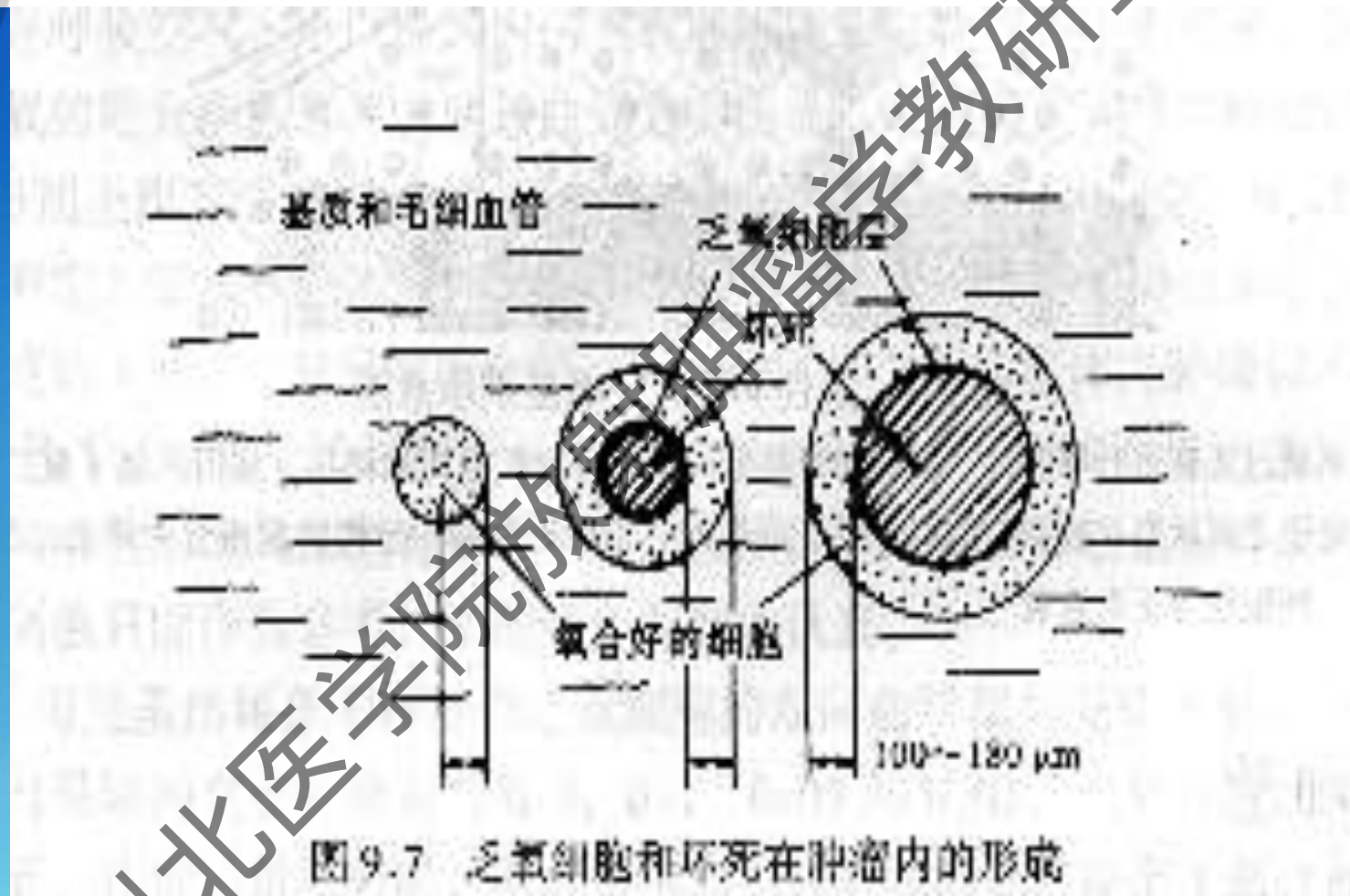
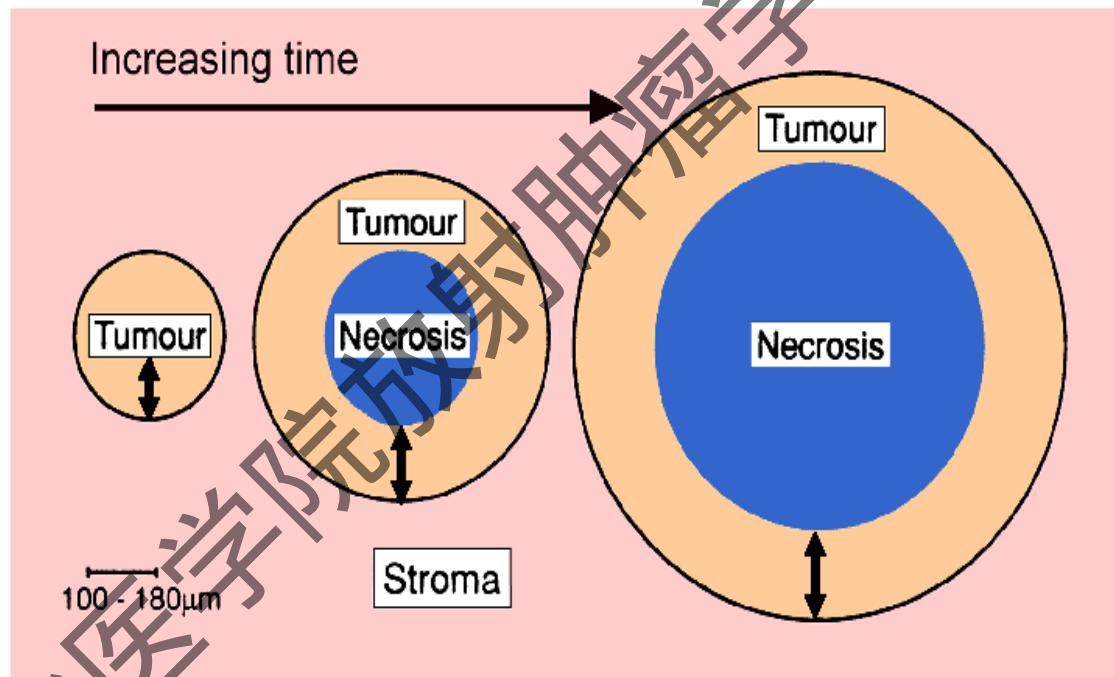


图 7.7 肿瘤生长的总图像



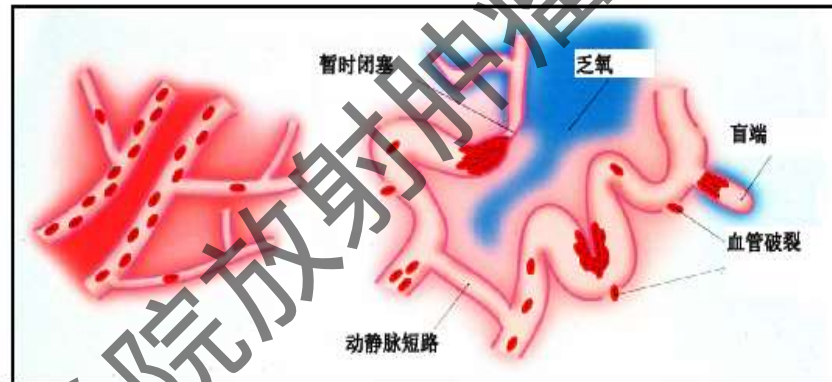


From studies by Thomlinson & Gray

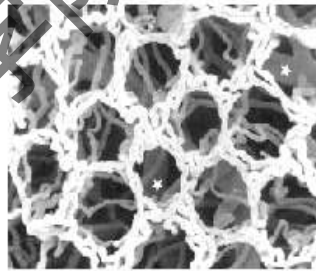


肿瘤乏氧

血管异常是导致肿瘤乏氧的主要原因



腐蚀性
脱落物



正常结肠

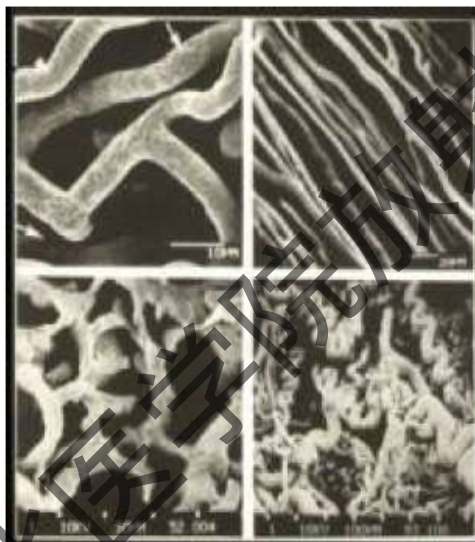


结肠移植术



肿瘤血管异常

导致多数肿瘤整体水平缺氧，很多区域极度乏氧





氧的作用原理

氧效应的作用原理至今尚未被彻底阐明，目前一致的看法是氧在自由基水平的作用。

在有氧参加的情况下：





氧浓度对氧效应的影响

氧浓度与放射敏感度的增高幅度之间并不存在剂量效应线性关系。

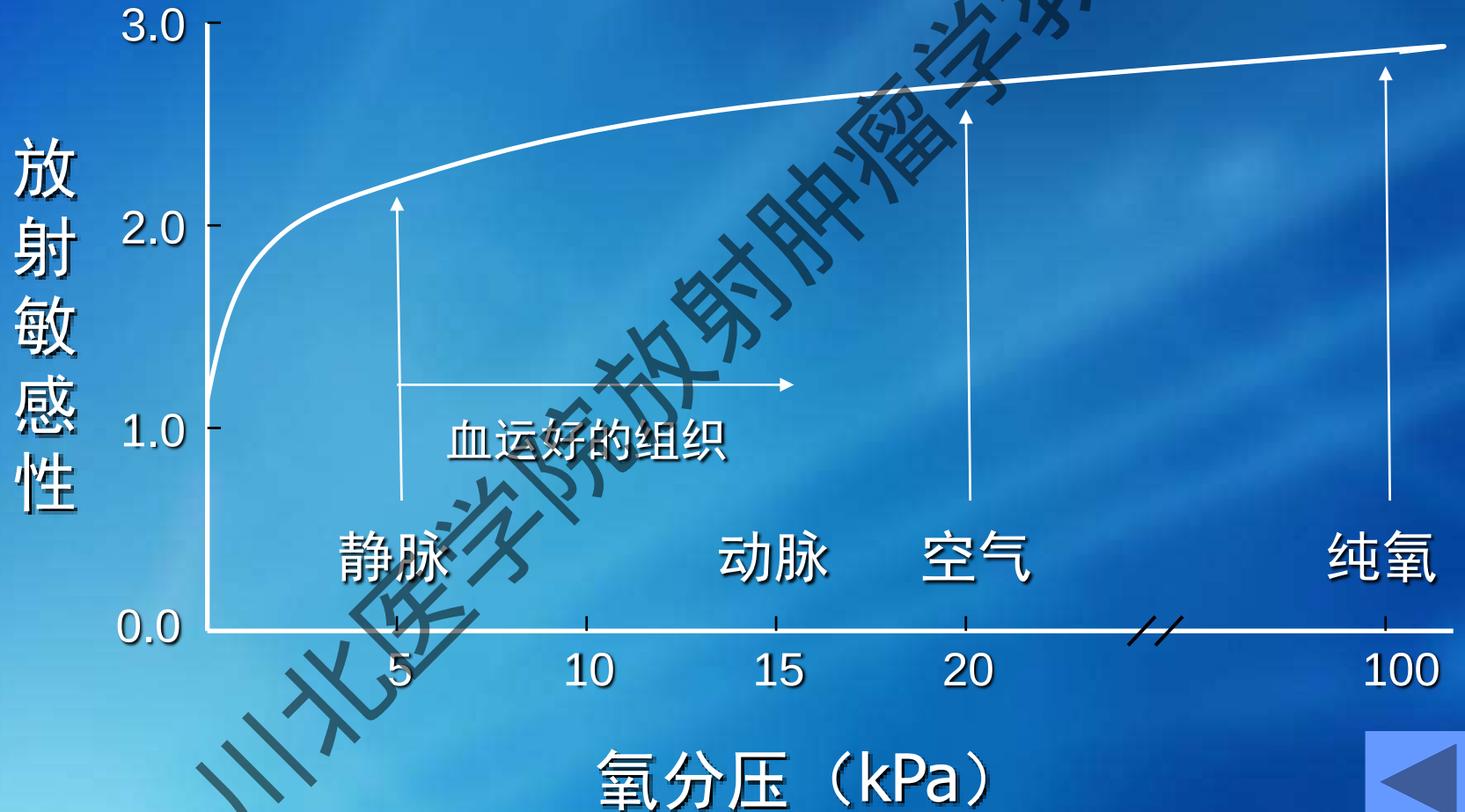


要使氧效应发挥作用，必须在进行照射时有氧的存在才行，在照射前或照射后再有氧存在是没有什么作用的。





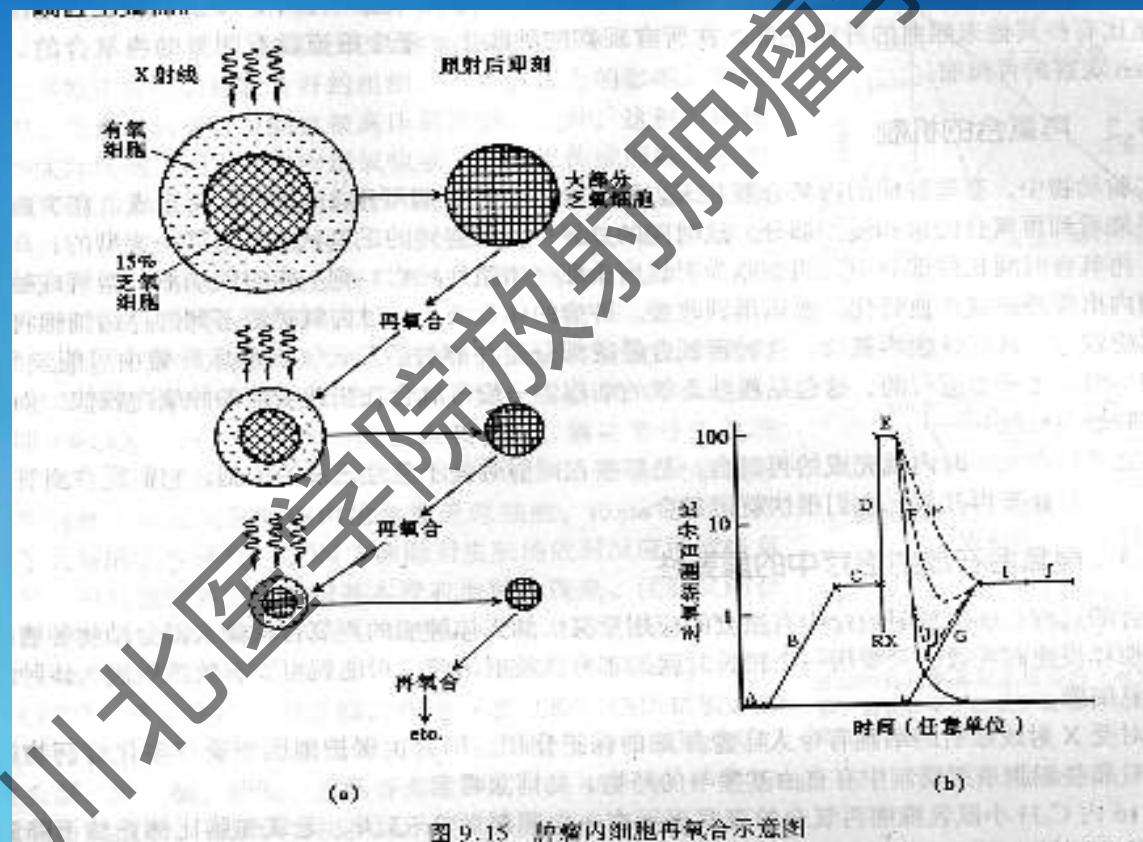
放射氧效应





再充氧的发生

分割放射期间再充氧的发生一般在数小时内即可完成





再充氧发生的机理

- 1) 肿瘤细胞群总量减少，血管没有损失，血管密度增加；
- 2) 对放射敏感的富氧细胞选择性地被杀伤使从血管到位于原先乏氧细胞最远距离处的氧梯度减小；
- 3) 细胞死亡使氧耗下降；
- 4) 血管的分流导致血流循环的变异；
- 5) 部分乏氧细胞可能转移到足氧区。



氧效应在放射治疗中的应用

增加肿瘤细胞的氧合 高压氧

降低正常细胞的氧合 止血带；全身性乏氧（吸 N_2 ）；
carbogen（含5% CO_2 的 O_2 ）

选择性乏氧细胞增敏剂

MISO；SR2508；R0-03-8799

对氧合好的正常细胞选择性保护剂 WR2721

（含-SH和-P基）（-SH 与 O_2 竞争结合自由基）

利用时间、剂量、分割因素及剂量率因素

高LET照射



克服肿瘤乏氧的方法:

高压氧仓





克服肿瘤乏氧的方法:



卡波金
(95% O₂ / 5% CO₂)

“卡波金 -light”
(98% O₂ / 2% CO₂)

