

# 微 剂 量 学 概 况

薛良琰 张仲伦

(中国科学院生物物理研究所)

微剂量学产生于五十年代开展的大量辐射效应研究工作之后,它使人们了解到:辐射的生物效应不仅与吸收能量的多少有关,而且与吸收的方式,即能量的微观分布有关。五十年代末 Rossi 等人提出了微剂量的概念,从 1967 年至今历次微剂量。国际会议上以及各种文献越来越着重于用微剂量参数说明细胞和分子水平上辐射引起的失活动力学,并应用各种数学模型将物理测量的量与生物学效应联系起来,因而微剂量学通过研究辐射能量沉积的方式与初始效应之间的关系为探索辐射作用原理开辟了一条新途径。

为研究微观水平上的能量沉积引进了随机量:比能  $Z$  与线能  $Y$ 。随机量比能  $Z$  是电离辐射授与某体积元物质的授与能被该体积元物质的质量除得的商。它与吸收剂量  $D$  的关系见图 1。随机量线能  $Y$  是电离辐射在一次能量沉积事件中授与某一体积元物质的能量被该体积元的平均弦长除得的商。线能  $Y$  虽然与非随机量传能线密度  $L$  有相同的量纲,但却是意义不同的两种概念。

## 一、微剂量学研究的主要手段

1. 线能  $Y$  的谱的测量与计算 在辐射作用机制研究中,最重要的微剂量参数是剂量平均线能  $\bar{Y}_D$

$$\bar{Y}_D = \int_0^{\infty} Y D(Y) dY,$$

其中  $D(Y)$  是剂量按线能  $Y$  的分布函数。因为  $\zeta = \frac{\bar{Y}_D d}{m}$ ,  $d$  和  $m$  是微米量级的小组织球的直径和质量,而  $\zeta$  直接与辐射生物实验中存活曲线表达式  $S = S_0 e^{-K(\lambda D + D^2)}$  中的  $\lambda$  相关。所以得知  $Y$  的分布是很有意义的。

a. 灵敏体积的模拟与正比计数器 我们要知道的是微米量级小组织球内线能  $Y$  的分布,而在微剂量测量中是用正比计数器模拟这个灵敏体积的。所谓模拟是指通过计数器中组织当量气体体积的带电粒子将和通过同一位置上组织的小灵敏体积遭受到同样数目的碰撞。所要模拟的单位密度组织球的直径等于计数器中气体密度与计数器直径的乘积。

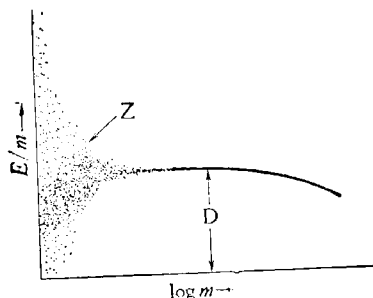


图 1 能量密度  $E/m$  与测定能量密度的质量  $m$  之间的关系

用于微剂量测量的正比计数器主要有圆柱形和球形两种。图 2 是 Rossi 1967 年设计的球形组织当量塑料正比计数器的截面图<sup>[1]</sup>。

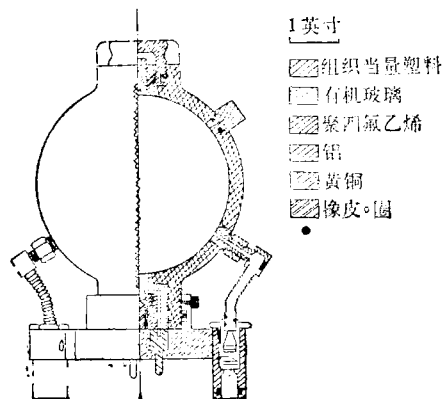


图 2 组织当量塑料作壁的球形正比计数器

中心丝收集的讯号经低噪声前置级、主放

大器输给多道分析器,得到线能 $Y$ 的频数分布 $N(Y)$ ,通过数据处理即可得到 $D(Y)$ 和 $\bar{Y}_D$ 。而通常绘制出的是 $YD(Y)$ 与 $\lg Y$ 的关系图,因为此时曲线下的面积直接表示剂量贡献。为了扩大 $Y$ 的测量量程并使数据分析简化,近年来还采用了对数放大器。

b. 壁效应、无壁正比计数器 用固体壁计数器测量时,由于壁材料和气体的密度差别大,致使谱形发生畸变。Rossi 和 Emery 认为,这主要是因为某些成对的能量传递事件在两种密度体系中会同时产生,而在同一密度体系中将作为两个独立的事件发生。因此,“壁效应”导致事件数目减少,增大了所测事件的平均尺寸,即微剂量谱向较大值方向移动,见图3。Kellerer<sup>[2]</sup>指出,低于10 Mev的中子的壁效应一般很小,10 Mev—30 Mev中子微剂量谱的畸变率约为3—8%。

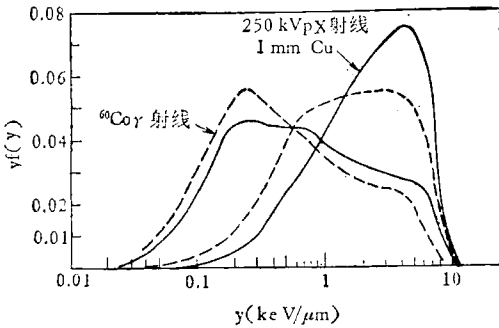


图3 有壁计数器(实线)和无壁计数器测量 $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线和250 kVp的X射线的事件谱比较

为消除“壁效应”,已发展了多种无壁正比计数器<sup>[3]</sup>,即收集体积内外都由气体构成的计数器。收集体积确定的方法,或是通过两个电极间的电场线,或是以少量材料制成栅网状的电极。R. C. Rodgers 和 W. Gross<sup>[4]</sup>1973年报道了一种由栅极确定收集体积的无壁正比计数器,体积直径为2.5厘米。为了保证模拟的体系是单相的,收集体积以外的气体空间应足够厚,然而根据Kellerer<sup>[5]</sup>的计算,10厘米直径的容器已足以消除大多数壁效应。

c. 微剂量谱的计算 用正比计数器模拟微观组织的最小直径为150毫微米左右,要模

拟更小的体积在技术上困难很多,因此为获得毫微米数量级的能量沉积谱常常借助于计算。一般采用 Monte-Carlo 方法,直接模拟粒子和物质的相互作用。所有的粒子通常由六个参数表示,即粒子的质量和电荷、能量、统计权重以及方向矢量的三个分量。

计算中需要许多输入数据:中子反应截面和角分布,次级带电粒子的阻止本领和射程,沿粒子径迹路径上能量沉积的波动,被 $\delta$ 射线传到离子路径外去的能量,多次电子散射以及 $W$ 值对能量的依赖关系等<sup>[6]</sup>。

2. 不同辐射质生物效应的实验测定 放射生物学通常研究的效应—剂量关系不能精确反映细胞中能量吸收与效应之间的关系,也就无法阐明辐射作用的初始机制。为此,在微剂量学中常研究 RBE 与剂量之间的关系。因为 RBE 是产生相同效应时两种辐射的剂量之比,所以可以把除了能量沉积以外的其它影响效应的因素都约掉。

除 RBE 外,在微剂量学生物效应实验中还广泛测定 OER,即在缺氧和有氧状态下产生相同效应所需的剂量比。

生物材料一般选择较高等的有机体。在细胞水平上观察的效应有小鼠的晶状体浑浊,紫露草属粉红色突变、人淋巴细胞染色体畸变,植物根生长的抑制等。为了阐明 DNA 双链断裂和辐射损伤的关系,现在已开展了大量分子水平上的研究<sup>[7,8]</sup>。

3. 辐射作用规律的模型描述 在分析大量放射生物效应实验的基础上,已提出说明辐射作用机制的模型有多种,有的仅基于很特殊的生物结构或特殊的修复机制得出的,有的可适用于较普遍的情况。目前比较成熟的有 Rossi 和 Kellerer 的双元辐射作用理论<sup>[9]</sup>、Katz 的 $\delta$ 射线理论<sup>[10]</sup>以及 Chadwick 和 Leenhouts 提出的分子理论<sup>[11]</sup>。双元辐射作用理论是至今能把微剂量参数直接应用于生物效应的唯一模型,也是较为成功的一种模型。 $\delta$ 射线理论考虑了径迹结构,因此近来受到更多的重视。而分子理论将分子生物学的成果与辐射作用机制联系起来,

也有独特意义。

**4. 剂量测量技术** 在微剂量学研究中, 分析放射生物效应实验, 很多是研究 RBE 与剂量的关系。研究 OBE, 也是两种状态下的剂量比。因此建立精细的剂量测量技术也是微剂量学的一个重要手段。

二、双元辐射作用理论

六十年代末, Kellerer 和 Rossi 分析大量的 RBE 实验结果发现: 对于较高等的生物体系, 中子相对于 X 射线的 RBE 与中子剂量之间呈现出一个很一致的关系, 即如图 4 所示, RBE 的对数值与中子剂量对数值之间关系曲线的斜率近于  $-1/2$ 。对此, 他们进行了理论分析, 于 1972 年正式提出了双元辐射作用理论<sup>[9]</sup>。

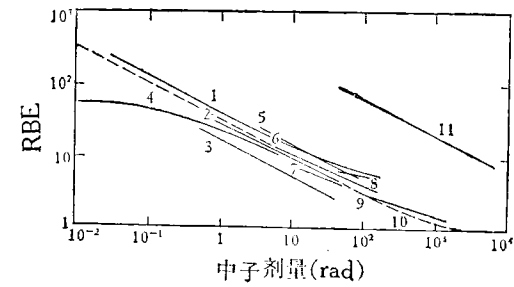


图 4 RBE 与中子剂量的关系

**1. 基本论点** 生物系统内基元损伤的产率  $\epsilon$  正比于作用部位内比能  $Z$  的平方, 即

$$\epsilon = KZ^2$$

所谓基元损伤是指产生效应的共同的基本原因, 比如染色体畸变、DNA 分子的双链断裂等。作用部位指的是在细胞中由几何特性决定的一些范围, 在细胞水平上一般为 1—2 微米量级。Kellerer 和 Rossi<sup>[9]</sup>证明,

$$\bar{Z}^2 = \zeta D + D^2$$

因而,

$$\epsilon(D) = K(\zeta D + D^2)$$

其中  $\zeta$  即为前面提到的  $\bar{Y}_D d/m$ 。这样, 双元辐射作用理论把微剂量参数  $\bar{Y}_D$  与生物效应联系起来。即基元损伤产率与剂量关系分为两项, 这一点解释了为何中子与 X 射线存活曲线形状上有差别。存活曲线表达式为  $S = S_0 e^{-K(\zeta D + D^2)}$ 。

对于中子,  $\zeta_n$  较  $D$  大许多, 因而前一项为主, 在半对数坐标上呈直线; 而对于 X 射线  $\zeta_x$  很小, 因而后一项为主, 在半对数坐标上呈肩形曲线, 如图 5 所示。

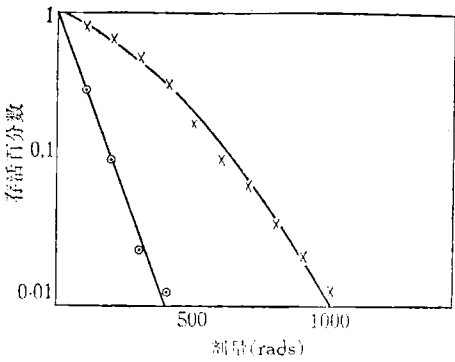


图 5 用 X 射线和中子照射后的细胞存活曲线  
 $S = e^{-r(\alpha + \beta D^2)}$

| 辐 射            | $a(\text{rad}^{-1})$ | $b(\text{rad}^{-2})$ | RBE <sub>0</sub> |
|----------------|----------------------|----------------------|------------------|
| + 250 Kvp X 射线 | $1.9 \times 10^{-3}$ | $2.9 \times 10^{-6}$ | 1                |
| ⊙ Be(d,n) 中子   | $1.2 \times 10^{-1}$ | $5.1 \times 10^{-7}$ | 6.3              |

假定  $K$  是常数, 可导出 RBE 与中子剂量  $D_n$  之间的关系, 即

$$\text{RBE} = \left(1 + \frac{\zeta_n}{D_n}\right)^{1/2}$$

若令  $\zeta_n = 1000$  拉德, 就得到图 4 中的理论曲线 (虚线), 可见实验曲线与理论曲线拟合得很好。

2. 效应正比于比能平方的生物学含意

Rossi 和 Kellerer 的理论基于下面三个基本假设: ①为形成一个基元损伤需要两个亚损伤交互作用。②形成亚损伤的数目正比于  $Z$ 。③在作用部位内能量沉积的涨落可忽略。双元辐射作用理论在细胞水平上能非常成功地解释染色体畸变效应。亚损伤相当于染色体断裂, 而断裂的染色体的交换形成基元损伤。若把此理论应用于分子水平, 那么亚损伤和基元损伤就对应于 DNA 分子的单链断裂和双链断裂。

3. 亚损伤交互作用的方式

Rossi 和 Kellerer 提出, 亚损伤交互作用可以分为径迹内和径迹间作用两种。因为  $\epsilon(D) = K(\zeta D + D^2)$  可以写为  $\epsilon(D) = K(\zeta + D)D$ , 由于假定在作用部位内能量沉积涨落可忽略, 则亚损伤数目正比于吸收剂量  $D$ 。另外由于单个亚损伤附近

的平均能量密度正比于  $(\zeta + D)$ ，因此基元损伤产率正比于亚损伤数目和亚损伤附近平均能量密度的乘积。 $\zeta$  代表由同一粒子径迹产生的能量密度(径迹内作用)，而  $D$  代表别的粒子径迹的贡献(径迹间作用)。对于 X 射线， $\zeta_r$  很小，因此产生交互作用的亚损伤由两个不同粒子的径迹产生，交互作用属于径迹间作用；而对浓密电离粒子，如中子的  $\zeta_n$  很大，因此交互作用是由同一粒子产生的两个亚损伤引起，即交互作用属于径迹内作用。

**4. 剂量率效应与氧效应** 两个亚损伤产生的时间间隔会对基元损伤产率有影响，即考虑了亚损伤的修复作用。剂量率低时，两个亚损伤的时间间隔长，形成基元损伤的几率就要低，即

$$\varepsilon(D) = K(\zeta D + q(T)D^2)$$

其中  $q(T)$  表示剂量率低时修复作用加强而使径迹间交互作用减小的因子。

当我们考虑氧效应时认为氧的作用相当于比能  $Z$  的修正因子，所以在缺氧时

$$\varepsilon(Z) = K\rho^2 Z^2$$

则

$$\varepsilon(D) = K(\zeta\rho^2 D + \rho^2 D^2)$$

这就是说，氧的存在与否将对存活曲线的一次项和二次项都产生影响。

虽然双元辐射作用理论能够解释许多生物实验事实，但新的实验结果也显现出与此理论有某些矛盾之处。例如 S. R. Bull 等人<sup>[12]</sup>用质子照射小球藻得到的作用部位大小为 0.06—0.07 微米。Goodhead 和 Cox 等人<sup>[13]</sup>用铝 K 特征的 X 射线照射样品也推断出作用部位大小必须小于 0.07 微米。这与双元辐射作用理论预言的 1—2 微米量级不符。这种不一致的原因可能是由于双元理论的基本假设，如作用部位内能量沉积涨落可忽略，不考虑径迹的空间结构，以及  $\varepsilon = K\bar{Z}^2$  公式中的  $K$  为常数等在某些情况下不能满足的缘故。

### 三、微剂量学在辐射防护及放射治疗中的意义

微剂量学在辐射防护中的主要意义是通过将微剂量参数与品质因子联系起来，从而使得

剂量当量的计算与测量具有更明确的物理学意义。

在 ICRU19 号报告中将  $Q$  值单纯地依赖于 LET，并规定最大  $Q$  值为 20。然而人们发现，中子相对于  $\gamma$  或 X 射线的 RBE 对于小鼠白内障形成、鼠体内某些肿瘤的诱发、某些植物的突变以及人白血病的诱发等  $Q$  值能达到或超过 100<sup>[14]</sup>。另外，低 LET 辐射的 RBE 本身可能变化二十多倍，而在 ICRU 报告 19 中却将低 LET 辐射的  $Q$  值笼统地规定都为 1。为此，Rossi 提出用一个新的量  $\bar{q}$  来代替原来的  $Q$ <sup>[14]</sup>，

$$\bar{q} = \int_0^\infty y^{*1.5} d(y) dy$$

其中  $y^*$  是  $Y$  的饱和修正。这样，只要知道某种辐射的微剂量谱就可计算出这种辐射的  $\bar{q}$ 。根据这个公式计算出 <sup>60</sup>Co $\gamma$  辐射的  $\bar{q}$  接近 2.6，X 射线的  $\bar{q}$  为 7。能量为 0.3、3.5、5 和 15 Mev 的中子的  $\bar{q}$  为 400、350、250 和 175。 $\bar{q}$  可能要比原来定义的  $Q$  更反映实际的情况。

在放射治疗中，可根据微剂量理论选择合适的辐射线种类和治疗深度。因为  $\zeta = \frac{\bar{Y}_D d}{m}$ ，且

$RBE \sim (\zeta/D)^{1/2}$ ，所以选择  $\zeta$  值大的辐射，即  $\bar{Y}_D$  高的辐射会得到较大的效应。而  $\bar{Y}_D$  是可直接应用微剂量测量方法得到的量。不仅如此，近年来人们还深入研究了不同深度处的微剂量谱。例如对  $\pi^-$  介子治疗束，在水模内不同深度的  $Y$  谱测量表明，表面十几厘米内  $\bar{Y}_D$  与低 LET 辐射差不多，而在 18—20 厘米深度则  $Y$  大于 100 Kev/微米的部分增加很多。用人肾 T<sub>1</sub> 细胞在  $\pi^-$  束深度剂量曲线峰区前后的生物学测定表明，深部的 RBE 值大大地高于较浅部位的 RBE，这对于肿瘤治疗是很有利的。

### 四、微剂量学最近发展动向

1978 年召开了第六次国际微剂量学讨论会。目前微剂量学研究比较活跃的有以下几个方面：

**1. 毫微米范围的微剂量学** 近年开展了 DNA 双链断裂，酶失活等分子水平上的研

究<sup>[7,8]</sup>。由于 DNA 双螺旋直径大约是 0.002 微米,因此需要研究毫微米范围内的能量沉积分布图形。过去只有少数这方面测量方法的报道。最近 A. Kosiara 和 H. H. Rossi<sup>[15]</sup> 提出一种设计:从放射源出来的带电粒子通过压力近似为 0.1 Torr 的组织当量 (TE) 气体 (1 毫微米组织等效于 0.043 Torr × cm 的 TE 气体),产生的径迹用固体探测器记录;而用与径迹垂直方向上安放的闪烁计数器来观察通过一小孔选择后等于 1 毫微米径迹所产生的电子-离子对数目。最后两个探测器的输出在多道分析器中分析,现已测量了从 Mn<sup>55</sup> 发出的 5.8 Kev 的 X 射线谱。

**2. 辐射机制的进一步探讨** Booz 在第六次国际微剂量讨论会上谈到,已有人提出对低能离子,重要的能量传递不是  $\delta$  射线,而是由于库仑散射发射的质子和较重离子产生的。另外, Holt<sup>[16]</sup> 关于中国仓鼠细胞、玉米种子和紫鸭趾草中辐射诱发突变的实验证明,对于中国仓鼠细胞可能存在不同于二元辐射作用的第二种机制,即单靶损伤的点突变,且亚损伤产生需要一串初始电离而不是一个初始电离。因此他解释了不同机体在低剂量时中子的 RBE 有差别的原因。此外,Goodhead<sup>[13]</sup> 等人也提出了一种饱和和修复的假设。

虽然如此,二元辐射作用理论仍为多数人所承认,但不少作者对它提出了修正意见。如 Goodhead<sup>[13]</sup> 提出,基元损伤与比能  $Z$  之间的比例常数  $K$  是比能  $Z$  和事件空间特性的函数,即  $\epsilon(Z, \gamma) = K(Z, \gamma)Z^2$ 。另外, Rossi 和 Kellerer 也对该理论公式作了修正。他们考虑了具有相同比能  $Z$  的事件,当粒子射程不同时效应可能不同这种事实,将基元损伤与剂量关系式中的  $\zeta$  用与径迹结构有关的距离分布函数和一些与细胞灵敏结构分布有关的函数来表示。这样,二元辐射作用理论也适用于极短射程的粒子,成功地解释了分子离子束实验<sup>[17]</sup>。

**3. 径迹结构的研究** 许多实验表明:了解生物效应与能量沉积特点之间的关系,除了需要得到能量沉积谱之外,还必须得知能量沉积事件的空间分布。目前有越来越多的实验室致

力于径迹结构的研究。Marshall 等人<sup>[18]</sup> 用低压云雾室研究了低能电子产生的电离空间距离分布。Combecher 等人的研究给出了在水蒸汽和碳箔中慢化后的 1 Kev 电子的能量与角度微分谱,根据这些谱可计算出大多数重要的微剂量参数。可以预期,把径迹结构的研究与改进了的双元辐射作用理论结合考虑将是阐明辐射作用机制的更理想的模型。

**4. 内照微剂量学** 内照微剂量学主要是研究进入体内的放射性核素的能量沉积谱及其与生物效应的关系。<sup>3</sup>H 和 <sup>125</sup>I 在体内的能量沉积也是当前内照射微剂量研究很活跃的一个方面。C. Herskind 和 K. A. Jessen 已用偶极型的无壁正比计数器测量了由点源 <sup>210</sup>Po、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I 和 <sup>60</sup>Co 产生的微剂量分布。对由非均匀分布的放射性同位素,产生的带电粒子非均匀发射, Roesch 研究出一种内照射微剂量分布的计算方法。

## 参 考 文 献

- [1] Rossi, H. H.: *Radiation Dosimetry*, **1**, 43—90, 1968.
- [2] Kellerer, A. M.: *Radiat. Res.*, **47**, 377, 1971.
- [3] Glass, W. A. et al.: *Topic in Radiation Dosimetry Supplement*, **1**, 221, 1972.
- [4] Rodgers, R. C. et al.: *Radiat. Res.*, **54**, 12—23, 1973.
- [5] Kellerer, A. M.: *Proc. Int. Atomic Energy Symp.*, 1971.
- [6] Booz, J.: *Proc. Biological Effect of Neutron Irradiation*, 119, 1973.
- [7] Fielden, E. M. et al.: *Proc. 6th Symp. on Microdosimetry*, 905, 1978.
- [8] Chadwick, K. H. et al.: *ibid.*, 1123, 1978.
- [9] Kellerer, A. M. and Rossi, H. H.: *Curr. Top. Radiat. Res. Quart.*, **8**, 85, 1972.
- [10] Katz, R. et al.: *Radiat. Res.*, **47**, 402, 1971.
- [11] Chadwick, K. H. et al.: *Phys. Med. Biol.*, **18**, 78—87, 1973.
- [12] Bull, S. R. et al.: *Proc. 5th Symp. on Microdosimetry*, 249, 1975.
- [13] Goodhead, D. T. et al.: *Proc. 6th Symp. on Microdosimetry*, 829, 1978.
- [14] Rossi, H. H.: *ibid.*, 1087, 1978.
- [15] Kosiara, A. and Rossi, H. H.: *CO—3243—6*, 1977.
- [16] Holt, P. D.: *Proc. 6th Symp. on Microdosimetry*, 845, 1978.
- [17] Rossi, H. H. et al.: *ibid.*, 937, 1978.
- [18] Budd, T.: *ibid.*, 187, 1978.

[本文于 1979 年 9 月 15 日收到]