

V-79 中国仓鼠细胞的放射生物学 THINDOWN 效应*

张纯祥

Robert Katz

(中山大学物理学系, 广州 510275) (Department of Physics, University of Nebraska-Lincoln, USA)

摘 要 细胞辐射损伤的径迹结构模型给出了 V-79 中国仓鼠细胞的重离子失活截面与实验相符合的结果, 并明显地表现出“径迹宽度区”所特有的 thindown 现象. 计算用的放射灵敏参数是由存活曲线得到的, 径向剂量分布用数值积分方法计算. 本文的结果与不考虑 δ 射线发射角的径向剂量分布公式相比, 有较大改进, 重离子失活截面与实验符合得更好.

关键词 V-79 细胞, 重离子失活截面, thindown 现象

分类号 R144.1, Q691.5

1 理论模型

Katz 把核乳胶中的粒子径迹结构模型与生物学的靶理论相结合, 提出了描述细胞对入射快速重离子的辐射响应的相对生物效应模型^[1], 认为生物样品对 γ 射线的响应可用多靶一次击中公式表示, 所用的参量为靶数 m 和特征剂量 D_0 . 然而, 要描述重离子的辐射效应, 还需要加上另两个参数 κ (或 a_0) 和 σ_0 , 它们表示细胞内靶的大小和有效细胞核的横截面积. 模型认为 γ 射线产生的二次电子和重离子径迹周围的 δ 射线的生物效应是一样的. 1967 年模型提出时, 成功地用于计算病毒和酶的失活截面, 因为它们都是一次击中探测器, 计算较为简单. 后来, 进一步推广到物理探测器, 化学探测器, 细菌和细菌孢子等的截面计算^[2]. 当模型用于真核细胞时^[3], 为了表征粒子径迹结构, 1971 年又提出了“颗粒计数区”和“径迹宽度区”, 以及描述径迹间的 δ 射线对多靶系统作用的“ γ 致死”和描述离子径迹内 δ 射线作用的“离子致死”等概念. 由于真核细胞的复杂结构, 只有作较大的简化处理才能计算截面. 为此, 需假设有靶存在, 其半径为 a_0 , 特征剂量 D_0 . (在这剂量下每个靶只击中一次), 和靶数 m , 测量得到的细胞失活截面正比于这靶的计算给出的截面, 这比值大约等于细胞几何截面和靶的几何截面的比值. 这模型可称为细胞结构的“豆子-口袋”模型. 这些豆子就是细胞内的靶, 只有细胞内 m 靶被击中, 细胞才能失活. 由于这些豆子遍布于整个细胞核内 (如染色体), 无论重离子在那里穿过细胞

收稿日期: 1994-01-10

* 美国能源部和中国国家自然科学基金资助项目

核, 都可能有 m 个靶被击中. 因此, 所观察到的细胞失活截面可能近似于细胞核的大小, 虽然实际的靶可能要小得多. 这一假定与实验观察到的, 使一扁平状的细胞的失活要比圆形的细胞需更多的 α 粒子穿过相一致. 这也和重离子的细胞失活的几率可看作是穿过细胞核的单位长度的路程的作用几率的概念相一致. 可以看出, 在径迹宽度区由于细胞内靶截面的增加, 伴随着细胞失活截面的增加, 这是因为它们之间成比例关系.

由上述概念导出的一系列方程式将在下节叙述. 模型的参数 a_0 将被 κ 所取代, 其值是由拟合重离子的实验数据所决定的. 本文是用以前在颗粒计数区所得到的灵敏参数, 来计算在径迹宽度区的中国仓鼠细胞 V-79 的失活截面. 由拟合参数 κ 和 E_0 , 我们可得到用于计算径迹宽度区假想靶截面的参数 a_0 . 有了上述参数, 我们可计算得到靶的重离子失活截面, 乘一系数后得到细胞的失活截面.

为了得到细胞对快速重离子的辐射效应, 首先必需知道它们对 γ 射线的辐射效应. 其次, 要知道与离子径迹中心距离为 t 处半径为 a_0 的假想靶的 δ 射线的平均剂量及其分布. 用这些参数可算出靶受重离子作用的几率. 这些几率的径向积分得到截面, 即单位面积只有一个离子的离子束穿过这单位面积只有一假想靶的作用几率. 这种作用的方式就叫“离子失活”. 它充分地描述了低离子注量的效应, 那时, 同一离子束的不同离子产生的 δ 射线, 不大可能作用于同一个细胞, 这种作用的特点是径迹内的作用. 这充分地描述离子宽度区的失活效应.

在高离子注量的情况下, 不同离子产生的 δ 射线会击中同一个靶, 因此, 我们必需考虑径迹间的效应. 不同离子产生的 δ 射线对同一细胞的损伤叫“ γ 失活”, 因为它可用 γ 辐照后的存活方程来表示的. 由于 δ 射线产生的统计涨落, 我们考虑到在“颗粒计数区”仅有一部分细胞 P 被离子穿过而失活, 则 $(1-p)$ 为 γ 失活所致. 那么阻止本领 L 注量为 F 的离子束的 γ 失活剂量为 $D_\gamma = (1-P)FL$. 这些剂量用于杀死离子失活所存活下来的细胞.

快速重离子能产生足够数量的 δ 射线, 由于其能量较高, 所以有较大的射程可使靶被击中, 径迹显像有点象松散着的麻绳, 这叫径迹宽度区, 这术语来自核乳胶的径迹. 由于 γ 失活的剂量部分较小, 在一级近似的情况下, 可以忽略. 在核乳胶中的径迹显像可看出, 在径迹的末端, 象削尖了的铅笔蕊, 越来越细, 这现象叫“thindown” (即径迹宽度由大变小). 这是由运动学对于 δ 射线能量转移的限制所致. 在径迹的末端, 由于重离子能量损失而速度减少, 产生 δ 射线的数目却增加. 但因一个静止的电子最多能得到与它碰撞重离子速度的两倍, 因而 δ 射线所获得的能量却减小, 因此, δ 射线的射程也减小, 从而使作用截面减小. 实验已观察到多种探测器, 在离子宽度区出现的 thindown 现象. 细胞的离子失活截面与 LET 的图中, 截面开始随 LET 增加而增加, 然后出现一个坪区 σ_0 (在约为核的面积), 然后突然减小, 出现一个钩形, 这就是 thindown 效应^[4].

2 模型的数学描述

上述的假设可用一组适用于描述重离子束的径迹段颗粒计数区产的生物学终点效应的方程表示. 只要有相应的存活曲线的数据, 我们便可拟合得出 4 个辐射灵敏参数, 利

用这些参数便可预言很宽范围的辐射响应, 这包括在径迹宽度区出现的 thindown 现象.

如果 D 为与离子中心距离为 t 的靶 (半径 a_0) 的 δ 射线能量沉积, D_0 为平均每个靶被击中一次的 γ 射线剂量, 我们可用失活几率的径向积分得到离子失活的截面

$$\sigma = \int_0^{\infty} 2\pi t dt [1 - \exp(-D/D_0)]^m \quad (1)$$

对于多靶的探测器, 截面随 LET 增加在颗粒计数区末端出现了一个坪区 σ_0 , 然后, 在径迹宽度区再度增加, 最后在 thindown 区随 LET 而减小. 一旦质子的径向剂量分布被计算出来, 其它重离子的径向剂量可用乘上有效电荷的平方的办法来得到,

$$Z^* = Z [1 - \exp(-125\beta/Z^{2/3})] \quad (2)$$

Z^* 为有效电荷, βc 为粒子的速度 (c 为真空中的光速). 在颗粒计数区截面随入射离子的电荷和速度变化的规律可表示为

$$\sigma = \sigma_0 [1 - \exp(-Z^{*2}/\kappa\beta^2)]^2 \quad (3)$$

在离子失活方式的剂量份额为

$$P = \sigma/\sigma_0 \quad (4)$$

而 γ 失活方式的剂量为

$$D_\gamma = (1-P) D \quad (5)$$

注量为 F 的离子失活方式的存活几率表示为

$$\Pi_i = e^{-\sigma F} \quad (6)$$

我们把离子失活方式下存活的细胞作为 γ 失活的初始细胞数, 在 γ 失活剂量为 D_γ 时的存活几率为

$$\Pi_\gamma = 1 - [1 - \exp(-D_\gamma/D_0)]^m \quad (7)$$

因此, 辐照后的存活率为

$$N/N_0 = \Pi_i \Pi_\gamma \quad (8)$$

一注量为 F , 阻止本领为 L , 原子序数为 Z , 相对速度为 β 的离子束的径迹段作用后的存活率可由 D_0 , m , κ , σ_0 等 4 个参数决定.

在计算中靶半径 a_0 包含在无量纲的量 κ 之中,

$$\kappa = D_0 a_0^2 \times 10^{11} / K \quad (9)$$

D_0 的单位是 Gy, a_0 是 cm, K 是一离子穿过一扩展靶的平均剂量导出的一常数. 在 Butts and Katz^[1]模型中采用了与离子径迹平等的圆柱体靶, K 为 2. 用 Zhang 等人^[5]的剂量分布模型时 K 为 1. 当用球型靶代替圆柱体靶时 K 为 0.7. 这里我们采用 Zhang 等人的径迹向剂量分布公式, 因此, 该值取 1.

本文的计算没有采用幂函数能量关系的剂量分布分式^[6], 而采用了 Zhang 等人^[5]提出的数值积分方法计算径向剂量分布的公式. 计算结果总的来说与 Zhang 等人以前的计算有所不同, 现在只要用一个射程-能量公式便可对各种能量的离子的径向剂量进行计算. 更主要的差别在于, 考虑了 δ 射线的角分布后, 能量沉积的最大距离随入射离子能量的变化比以前的计算结果减小至 1/3~1/5, 这对 thindown 区的截面计算有重要的意义.

在颗粒计数区内的辐射损伤, 存在低 LET 的 γ 失活和高 LET 情况下的离子失活这

两种贡献. 假若用双对数坐标作外推截面(来自存活曲线末端的斜率)与 LET 关系图, 在低 LET 时斜率为 1, 高 LET 时为 m , 直至出现的坪区 σ_0 处. 在低 LET 时以 γ 失活为主, 不同原子序数 Z 的离子失活截面与 LET 曲线重叠在一起. 而在高 LET 时, 离子失活成为主要的辐射损伤方式, 曲线不再重叠, 直至一共同的坪区. 最后, 在 LET 很高时, 曲线开始线性增加, 然后, 以原子序数的不同, 出现一系列的钩型曲线, 即在 LET 最高的地方出现 thindown-现象. 由存活曲线末端斜率而得到的外推 RBE 对 LET 作图时, 在 $P=0.5$ 处出现最大值, 那时有一半被穿过的细胞失活. 定理的计算可用如下方程表示

$$\sigma(\text{外推}) = \sigma_0 P + (1-P) L/D_0 \tag{10}$$

和
$$\text{RBE}(\text{外推}) = (\sigma_0 D_0) P + (1-p) \tag{11}$$

3 V-79 中国仓鼠细胞 thindown 计算

在 Roth 等人^[7]的工作中, 给出了拟合快速重离子辐照的 V-79 细胞存活曲线所得到的颗粒计数区的一组灵敏参数. 它们是 $E_0=1.82\text{Gy}$, $m=3$, $\kappa=1100$ 和 $\sigma_0=4.28 \times 10^{-7}\text{cm}^2$. 从这些参数和方程 (9), 我们可得到假想靶的半径 $a_0=0.7\mu\text{m}$. 再用上述参数和方程 (1) 计算不同原子序数离子轰击时在径迹宽度区的截面, 并与 Wulf 等人^[4]的实验数据相比较. 为了使假想的靶截面能与细胞测量的截面相比较, 我们将计算得出截面乘 20 倍, 并由图 1 给出. 其结果表明, 计算的曲线几乎与 C 和 O 测量截面的坪区相重叠. σ_0 与假想靶截面的比值为 20. 计算中采用了离子失活截面的计算公式. 由于 He 离子的失活截面是属于 γ 失活截面, 因此, 不是我们讨论的重点, 暂不在这里讨论. 在图 1 中

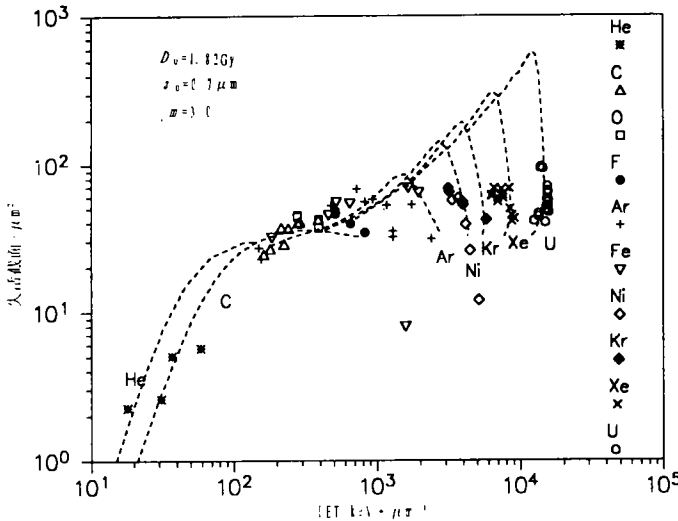


图 1 V-79 中国仓鼠细胞失活截面实验值 (以点表示) 和计算值的比较 ($a_0=0.7\mu\text{m}$ 所乘倍数为 20)

Fig. 1 Calculated cross sections vs. LET for a hypothetical target of radius $0.7\mu\text{m}$, having the parameters D_0 and m found for V-79 hamster cells, and multiplied by 20 are plotted as dashed lines

虚线表示计算的截面, 点表示实验值. 由图中可以看出, 计算截面“钩”与 LET 的关系和实验值相符合, 而不需要用更多的可调参数. 不同于以前的计算^[8], 为了计算和实验结果相符合, 而人为地把 δ 射线的射程减为 1/5.

参 考 文 献

- 1 Butts J J, Katz R. Theory of RBE for heavy ion Bombardment of dry enzymes and viruses. *Radiat Res*, 1967, 30: 855
- 2 Katz R, Zachariah R. Experimental and theoretical cross sections for Escherichia Coli Mutants B, B/r and B.₋₁ after heavy ion irradiation. *Radiat Res*, 1993, 134: 261
- 3 Katz R, Ackerson B, Homayoonfar M, et al. *Radiat Res*, 1971, 47: 402
- 4 Wulf H, Kraft-Weyrather W, Miltenburger H G, et al. Heavy-ion effects on mammalian cells; inactivation measurements with different cell lines. *Radiat Res Suppl*, 1985, 104: s-122 -s-134
- 5 Zhang Chunxiang, Liu Xiaowei, Li Mianfeng, et al. Numerical calculation of the radial distribution of dose around the path of a heavy ion. *Radiat Prot Dosim*, 1994, 52: 93
- 6 Zhang Chunxiang, Dunn D E, Katz R. *Radiat Prot Dosim*, 1985, 13: 213
- 7 Roth R A, Sharma S C, Katz R. Systematic evaluation of cellular radiosensitivity parameters. *Phys Med Biol*, 1976, 21: 491
- 8 Katz R, Dunn D E, Sinclair G L. Thindown in Radiobiology. *Radiat Prot Dosim*, 1985, 13: 281

Thindown in Radiobiology: V-79 Chinese Hamster Cells

Zhang Chunxiang* Robert Katz

Abstract Calculations based on the track theory of biological cells agree with measured inactivation cross sections for V-79 Chinese hamster cells bombarded with very heavy ions in the track width regime where thindown, a reduction in cross section with an increase in the LET of the bombarding particles, is displayed. The calculation uses cellular radiosensitivity parameters evaluated earlier from the data of survival curves and a new numerical calculation of the radial distribution of dose from δ -rays. These results represent a significant improvement over an earlier calculation of the same endpoint, where a formulation of the radial dose distribution which neglected the angular distribution of ejected δ rays was used.

Keywords V-79 cells, inactivation cross section, thindown in radiobiology

* Department of Physics, Zhongshan University, Guangzhou 510275