

- 17 Brach AM et al. J Clin Invest, 1991;88:691
18 Brach AM et al. Radiat Res, 1994;138:367
19 Ghosh S et al. Nature, 1990;344:678
20 Kumar A et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1994;
14:6288
21 Schreck R et al. Trends Cell Biol, 1991;1:39
22 Schreck R et al. EMBO J, 1991;10:2247
23 Staal JF et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1990;
87:9943
24 Schreck R et al. J Exp Med, 1992;175:1181
25 Hall EJ. Radiobiology for the radiologist, 3rd ed.
Lippincott, Philadelphia, PA, 1988;17

(收稿日期:1994-11-26)

用于细胞放射生物学研究的 α 照射模型

北京放射医学研究所(北京,100850) 张欣 综述 郑文忠 王功鹏 苏协铭 审校

摘要:论述了用于细胞放射生物学研究的 α 照射模型的发展和近况,并简单介绍了细胞受照的测量方法及细胞放射生物效应。

关键词:照射装置 剂量测量 放射生物效应

体外细胞培养 α 照射模型的研究,多年来一直在放射生物学领域中占有重要地位, α 照射模型主要用于高LET(传能线密度)辐射诱发细胞转化、DNA重组、染色体畸变等研究,以阐明暴露在高LET辐射下的生物系统早期改变规律,并为 α 放射性核素内照射危险的评价提供科学依据。随着对照射模型的进一步研究,目前已发展多种比较复杂的照射模型,本文从不同方面介绍有关问题。

1 照射装置及其所使用的放射源

1.1 加速器粒子源的照射装置

这类装置所使用的照射源是加速器产生的 α 粒子流^[1],其强度、能量、注量率是可变的。 α 粒子经过几米长的飞行管和管中的准直器,达到相当均匀的程度。此类装置比较简单,且可获得所要求范围内较高能量的 α 粒子。但这种加速粒子与 α 衰变核发射的 α 粒子相比,被加速的 α 粒子同介质相互作用时能产生大得多的 δ 电子分布,从而大大掩盖了 α 粒子的重要特征。另外,加速器的造价比较昂贵,占地面积也较大,只适用于有条件的研究单位。

1.2 氦及其子体源的照射装置

这种照射装置采用氦及其子体源。它适用于用线源或面源照射有困难的细胞,如淋巴细胞等。常用的氦源是由镭源经过 α 衰变产生的。这种装置目前使用较少,因为细胞在悬浮状态下受到氦子体辐照是比较复杂的。通常细胞照射一般只考虑辐射能量和细胞形状,而氦及其子体照射的剂量估算需要考虑氦子体对细胞的附着程度及其动力学过程^[2]。另外,在设计氦源的照射装置时,还要考虑使氦及其子体在短时间内达到一个较高的浓度及照射装置的安全性。目前已出现了全金属的氦发生器系统,较以往采用医用玻璃的系统更安全、可靠且用途广泛^[3]。研制氦发生器的关键是产生氦气扩散器的气密性要好,以保障镭衰变产生的氦气不泄漏出来。另外,要求输送氦气进入装有细胞容器的一系列传送装置的气密性好,必要时在系统中设置 α 监测器系统以确保安全。

1.3 面源照射装置

此类装置所用的照射源为面源,如 ^{210}Po , ^{238}Pu , ^{241}Am 等电沉积面源。面源照射装置因制作简单、成本低而得到广泛应用。但用面源照射装置也存在诸如大面积电沉积面

源造成均匀性下降, α 粒子斜射使入射细胞的 α 粒子能谱展宽或能量均一性变差以及放射源与受照细胞表面间空气层距离使 α 粒子能量下降等特点。对此, 从以下几个方面解决上述问题。

1.3.1 提高入射粒子能量单一性

在放射源和细胞培养盘之间加一具有一定入射角的准直器, 以去除倾斜而离开源的 α 粒子, 使到达受照细胞表面的 α 粒子在入射方向上达到基本均一性, 但由于准直器的孔与孔之间存在一定间距使细胞照射面上形成一定的死区, 为此要求准直器做非同心动方式进行照射^[4]。

1.3.2 提高入射粒子注量率的均匀性

采取放射源平面做同轴圆周运动, 以消除电沉积源平面分布的不均匀性, 使细胞受到均匀照射。

1.3.3 尽可能减小 α 粒子在周围介质中的能量损失

由于 α 粒子射程比较短, 照射过程中受到很大限制, 对此采用如下几种照射方法: ①在空气中将装有细胞的培养皿紧挨在准直器上, 使细胞在 α 粒子射程内受到照射; ②将源室通入氮气取代空气^[5], 以增大 α 粒子的射程。在常压下充入氮气与充入空气相比, α 粒子能量损失减少至少 5 倍; ③细胞培养盘底面采用特制有机薄膜, 保证在正常培养状态下贴于底膜细胞受照时, α 能量损失减少到最小。

1.3.4 提高细胞照射剂量精度

采用高灵敏度和快速反应的快门装置, 以控制细胞受照时间精度。比较复杂的用光束摄像快门系统, 并用电子时钟进行控制; 简单的用一块铝板或其它能挡住 α 射线的挡板, 由机械装置进行控制等。

1.3.5 保持长时间照射下细胞生长环境

在低剂量率照射条件下, 为了使细胞照射条件满足实验要求, 往往需要较长时间照射, 为此, 必须考虑设计一个适合细胞生长的

培养室如二氧化碳培养箱等^[6]。

2 细胞受照剂量的测量和计算

细胞受到 α 粒子的照射是剂量与效应定量关系研究的重要方面。因为测量氦及其子体照射剂量与其它 α 核素的剂量不尽相同, 故着重介绍测量其它 α 粒子的剂量测量方法。

2.1 电离室法

空气中的吸收剂量率可以用一个小体积的平板电离室, 直接在空气中进行测量。但测量时必须注意电离室的入口窗要特别薄且敏感体积要很小, 否则将无法测出低能 α 粒子。用电离室测量空气中的吸收剂量率为:

$$\dot{D}_{air} = \frac{i \times W_{air}}{k_1 \times k_2 \times V \times \rho_{air}} \quad (\text{cGy} \cdot \text{s}^{-1}) \quad (1)$$

其中, i : 测量的电离室电流(A); W_{air} : 35.1eV, 为 α 粒子在空气中的平均电离能; V : 电离室的敏感体积(cm^3); ρ_{air} : 空气密度(g/cm^3); K_1 : 1.6022×10^{-19} (C/ion pair); K_2 : 6.24×10^{13} ($\text{eV} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cGy}^{-1}$)。用电离室测量吸收剂量时, 技术性要求较高, 目前行之有效的的方法是用一个可外推的电离室测 α 粒子的吸收剂量^[7]。

2.2 金硅面垒探测器测量法

用金硅面垒探测器测量 α 粒子的能量及注量率, 并依据 α 粒子能量所对应的阻止本领估计细胞受照吸收剂量率^[8]。公式如下:

$$\dot{D} = K \int_0^{E_{max}} \Phi(E) S(E) dE \quad (\text{cGy} \cdot \text{s}^{-1}) \quad (2)$$

其中, E 和 E_{max} 为 α 粒子的能量和最大能量(MeV); $S(E)$ 是能量为 E 的 α 粒子在组织中质量阻止本领($\text{MeV} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^2$); $\Phi(E) \times dE$ 为 α 能量在 E 到 $E+dE$ 之间的粒子注量率($\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$); $K=1.6022 \times 10^{-8}$ ($\text{cGy} \cdot \text{MeV}^{-1} \cdot \text{g}$), 为吸收剂量的转换因子。

金硅面垒探测器测量法目前已被大部分实验室所采用, 但在测量时要注意: ①尽量选

择小体积的探测器,以减少噪声,提高能量分辨本领;②应注意探头的有效面积与源室之间空气层的距离,如增加该空气层的距离,有可能无法测出低能α粒子;③在计算吸收剂量时,要注意正确选择阻止本领值,因为阻止本领将明显影响剂量率的估计。目前报道的有关阻止本领的数据较多,其中ICRU(国际辐射单位与测量委员会)和Ziegler两者给出的数据在所有能量范围上是一致的^[9,10]。

2.3 CR-39 固体径迹核探测器测量法

CR-39 是最敏感的塑料探测器,能记录数十 MeV 以内的 α 粒子。测量 α 粒子的径迹,可以确定 α 粒子的能量和注量率^[11]。具体方法如下:①通过测量 α 粒子的径迹数,可确定 α 粒子的注量密度;②通过测量 α 粒子径迹直径,可确定 α 粒子的能量。

一般,在 α 粒子能量低于 5.5MeV 以下,α 粒子能量 E 与其径迹直径 D 成线性关系。在测定 α 粒子能量时应注意两个问题:①α 粒子能量是由径迹直径确定的,要求 α 粒子尽可能垂直入射探测器表面,否则无法准确测量径迹直径的大小;②要严格掌握蚀刻时间,虽长时间蚀刻会得到较大的径迹,便于测

量,但时间过长,探测器表面变成颗粒状,径迹受到一定程度的损坏,使固体径迹探测器的分辨率下降。根据所测 α 粒子能量和注量率,可以得出细胞吸收剂量率:

$$D=1.6\times10^{-9}\times LET\times\Phi(E) \tag{3}$$

(Gy·s⁻¹)

其中, LET 为线阻止本领 (keV/μm); $\Phi(E)$ 为粒子的注量率 [Particles/(cm²·s)]; 1.6×10^{-9} 为单位转换因子 (Gy·MeV⁻¹·g)。

3 细胞放射生物效应

不同照射剂量所对应的细胞生物效应是不同的,这里着重讨论细胞存活及细胞受照的有关微剂量参数。在放射生物学中所选用的靶细胞绝大多数为哺乳动物细胞,其中有动物和人来源的原代细胞、永生细胞和肿瘤细胞。小鼠 C3H10T1/2 细胞是离体细胞系统中最感兴趣的一种靶细胞,因为它具有重复性好和定量性等优点。由于这一特性,使它成为细胞潜在致死损伤修复的离体细胞模型,尤其多用于定量评价恶性转化频率。因此本文以小鼠 C3H10T1/2 细胞为例来讨论上述问题。

表 1 用不同 α 照射模型照射细胞后有关参数比较

作 者	LET keV/μm	细胞核面积 μm ²	穿过细胞核 α 粒子数(个)	灭活截面 μm ²	穿过细胞核 总径迹长度 μm	平均致死剂量 Gy
Lloyd ^[14]	85	313	14	22.7	30.3	0.60
Bettega ^[15]	101	250	9	26.5	18.9	0.61
Raju ^[16]	121	203±49	6.1	31.0±7.1	12.8±0.3	0.60
Roberts ^[17]	128	201	6	33.6	13.5	0.61
Hiber ^[18]	147	250	6	43.5	12.6	0.60
Napolitano ^[19]	177	250	6.8	37	16.6	0.77

有关 α 粒子照射小鼠 C3H10T1/2 细胞后平均致死剂量见表 1。结果表明,利用较低 LET 与较高 LET 的 α 粒子照射细胞,其平

均致死剂量差别很大^[12,13];应用不同的辐射剂量率(hiber,高剂量率为 0.2Gy/min,低剂量率为 2.5,1.7,0.83mGy/min;Robert,高

剂量率为 $0.4 \sim 1.7 \text{ Gy/min}$, 低剂量率为 $4.8 \sim 10^{-3} \text{ Gy/min}$ 照射细胞, 其平均致死剂量基本相同。由表 1 还可以看出, 对应相同的平均致死剂量, α 粒子穿过单个细胞核的数目、灭活截面、总径迹长度是不同的。这主要是由于 α 粒子 LET 值及细胞核面积不同所致。

小鼠 C3H10T $\frac{1}{2}$ 细胞受 α 粒子照射的细胞存活的相对生物效应 (RBE) (相对于 ^{60}Co γ 射线) 10% 存活时为 3.8 (Raju), 80% 存活时为 7.9, 5% 存活时为 4.6 (Roberts)。因此, 对细胞受照后的存活和转化, α 粒子比 γ 射线更具有潜在的放射生物效应。

4 结束语

近年来, 对 α 照射模型的研究发展很快, 积累了不少资料和经验。但从目前看, 在以下几个方面还需做进一步研究:

(1) 关于照射装置及剂量估算, 目前较多地集中于面源和加速器粒子源。对于氢源研究尚感欠缺, 而自然界中氦及其子体存在的普遍性及其对人类健康的危害已引起广泛的关注, 因此, 需加强对氢源照射模型的研究。

(2) 关于低能 α 粒子所引起的生物效应越来越受到人们的重视, 而大部分照射模型对于测低能 α 粒子尤其是 2 MeV 以下的 α 粒子还比较困难, 因此, 低能 α 粒子测量方法还有待深入研究。

(3) 目前测量细胞的吸收剂量比较准确的只局限于细胞表面或细胞所受平均吸收剂量, 而上述细胞照射模型的微剂量学研究则刚刚起步。因此, 必须开展联系剂量效应关系和阐明辐射作用原发机理的微剂量学研究。

参考文献

- 1 Munson RJ et al. Int J Radiat Biol, 1979;36(2): 127-136
- 2 Jostes RF et al. Radiat Res, 1991;127:211-219
- 3 Bakale G et al. Radiat Res, 1993;133:277-281
- 4 Ross H et al. Phys Med Biol, 1989;34(12):1823-1832
- 5 Goodhead DT et al. Int J Radiat Biol, 1991;59(1):195-210
- 6 Ishigure N et al. J Radiat Res, 1991;32:404-416
- 7 Eisen Y et al. Radiat Res, 1991;128:197-203
- 8 Inkret WC et al. Radiat Res, 1990;123:304-310
- 9 Ziegler JF. Version 5. 4 IBM Research, NY, 1989
- 10 ICRU. ICRU Report 49, 1994;183-257
- 11 Tretyakova SP et al. Nucl Instrum Methods Phys Res, 1984;221:371-377
- 12 Goodhead DT et al. Int J Radiat Biol, 1992;61(5):611-624
- 13 Thacker J et al. Radiat Res, 1982;92:343-352
- 14 Lloyd EL. et al. Int J Radiat Biol, 1979;35:23-31
- 15 Bettega D et al. Radiat Res, 1992;131:66-71
- 16 Raju MR et al. Radiat Res, 1975;63:422-433
- 17 Roberts CJ et al. Int J Radiat Biol, 1987;52(6):871-882
- 18 Hieber L et al. Int J Radiat Biol, 1987;52(6):859-869
- 20 Napolitano M et al. Int J Radiat Biol, 1992;61(6):813-820

(收稿日期: 1995-01-26)

读者·作者·编者

本刊 1996 年度报道内容预告

第一期 核医学: 核心脏病学
放射医学: 10th ICRR 会议报道

第二期 核医学: 放射性药物及标记技术
放射医学: 分子放射生物学

第三期 分子核医学

第四期 核医学: RII 和 RIT
放射医学: 辐射剂量重建及其方法

第五期 核医学: 核素治疗
放射医学: 低剂量辐射兴奋效应

第六期 核医学: 国际会议综合报道
放射医学: 辐射与细胞因子