

子 α 粒子及 ${}^7\text{Li}$ 离子在细胞中的能量沉积,并利用细胞存活曲线分析了 BNCT 中肿瘤细胞的损伤效应,从而为 BNCT 微剂量研究提供初步的理论依据。

1 计算模型与程序

1.1 细胞模型

细胞具有众多形态,不同生物体、不同种类的细胞都有很大差异,但在一定的条件下,可以通过简化而建立具有代表性的细胞模型。一般而言,人体细胞结构由 3 部分组成:细胞膜、细胞质和细胞核。这 3 部分无论是化学组成还是密度分布都有一定的差别,然而以前的多数研究,在建立细胞模型时,把细胞完全当作水处理^[9-11]。相比而言,本文建立的细胞模型更符合实际,考虑了细胞膜、细胞质、细胞核化学成分的不同。

细胞膜(Cell membrane)由膜磷脂及夹在其中的膜蛋白组成,主要成分是膜磷脂。而膜磷脂的主要成分是磷脂酰乙醇胺,其化学分子式为 $\text{C}_{41}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{P}$,密度为 $0.9\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ^[12]。细胞质(Cell plasma)由基质、细胞器和包含物等组成,基质是细胞质的主要成分,其化学组成主要是水,可用 H_2O 简化模拟细胞质,水的密度为 $1.0\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ^[12-15]。细胞核(Cell nucleus)主要由核被膜、染色质、核仁及核骨架组成,其化学成分可参考文献[16],如表 1 所示。

表 1 细胞核成分

Table 1 component of cell nucleus ($\rho=1.0\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$)

元素 Element	质量百分比 Mass percent / %
H	10.6
C	9.0
N	3.2
O	74.2
P	2.6
S	0.4

关于细胞各部分尺寸问题,针对 BNCT 中 α 粒子作用在与 ${}^{10}\text{B}$ 具有亲和力的肿瘤细胞上,故本文建模过程仅考虑肿瘤细胞的情况。一般情况下,认为细胞是球形结构,且细胞核位于细胞中间。对于人体肿瘤细胞的尺寸选择参考文献[17],其直径取 $13\text{ }\mu\text{m}$ (体积为 $1149.76\text{ }\mu\text{m}^3$),细胞核直径取 $9\text{ }\mu\text{m}$ (体积为 $381.51\text{ }\mu\text{m}^3$),细胞膜的厚度非常薄,一般在 $0.007\text{--}0.010\text{ }\mu\text{m}$,本文计算取 $0.0075\text{ }\mu\text{m}$ ^[18]。

1.2 计算模型

为研究含硼化合物在亚细胞上的分布对细胞生

物效应的影响,本文选取硼原子的 5 种位置进行模拟,分别是细胞膜外、细胞核外及细胞核中心,如图 1 所示。在 BNCT 中,可能有多个硼中子的俘获反应对一个肿瘤细胞的剂量有贡献,本文只考虑单个中子俘获反应,并且在计算中作了如下假设:(1) α 粒子与 ${}^7\text{Li}$ 离子方向始终相差 180° ;(2)每种位置的 α 粒子方向均沿对称轴水平向右, ${}^7\text{Li}$ 离子水平向左,如图 2 所示;(3)细胞核中所沉积的能量是均匀分布的;(4)忽略 γ 射线对细胞剂量的贡献。

1 2 3 4 5



图 1 硼原子位于细胞中的 5 种位置

Fig. 1 ${}^{10}\text{B}$'s five different situations in model cell

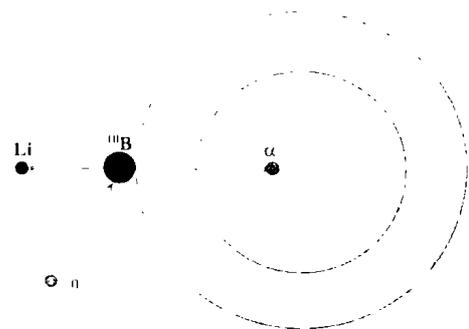


图 2 硼中子俘获反应示意图

Fig. 2 The sketch map of BNCT

1.3 计算程序

本文采用的计算工具 SRIM 是计算各种能量离子($10\text{ eV}\text{--}2\text{ GeV/amu}$)在物质中受到的阻止本领及其射程分布的经典模拟软件^[19]。该程序基于 Monte Carlo 方法,由 Ziegler 和 Biersack 在 20 世纪 80 年代中期研究开发,直至现在,该程序仍在不断完善和发展。我们采用其最新版本——SRIM2003 用于 BNCT 模拟计算。

2 模拟计算与结果

本节首先以能量为 $E_\alpha = 1470\text{ keV}$ 的 α 粒子垂直射入细胞后的效应为例介绍载能离子在细胞中的径

迹及其级联原子的分布, 然后进一步分析 α 粒子垂直射入细胞后能量沉积效应和硼原子在细胞内不同典型位置时两种主要载能粒子(α 粒子和 ^7Li 离子)的能量沉积情况和对应的细胞存活情况。

2.1 α 粒子径迹

图 3 给出了 1470 keV 的 α 粒子在人体细胞中的径迹, 其中深色的是 α 粒子的轨迹, 浅色的是 α 粒子与细胞中的原子核发生弹性碰撞引起次级运动的原子径迹。 α 粒子刚入射时的能量为 1470 keV, 能量高、速度快, 电离效应小。随着 α 粒子入射路径的增加, 其能量不断减少, 速度也在变慢, 导致电离效应增强, 使比电离数目增大, 到路径末端附近出现一个极大值区。峰值过后, α 粒子速度明显变慢, 电离本领迅速下降, 比电离急剧减小, 最后 α 粒子捕获物质中两个电子变成中性的氦原子停留在细胞中, 被组织吸收。故 α 粒子在细胞中的径迹一开始由于能量大, 以电离为主要能损方式, 走直线路径; 到径迹末端, 由于能量降低, 核核弹性碰撞占优势, 行进路径才变得有点曲折, 如图 3 所示。

2.2 离子及级联原子的分布

图 4 给出了离子沿注入方向在靶中的沉积分布。由图 4 可知, 离子沉积在它的射程 7.84 μm 处, 存在一个峰值, 分布近似高斯型。入射离子几乎都能落在 7.0—8.4 μm 之间, 而这个位置正好处在细胞核中。可以这样认为, 在 BNCT 中, 1470 keV α 粒子每次入射都能到达细胞核内。

图 5 是 1470 keV α 粒子入射时, 细胞中级联原子 C、H、O、P、N、S 的分布情况。从图中可以看出, 级联原子在深度方向的分布与 α 粒子相比, 在

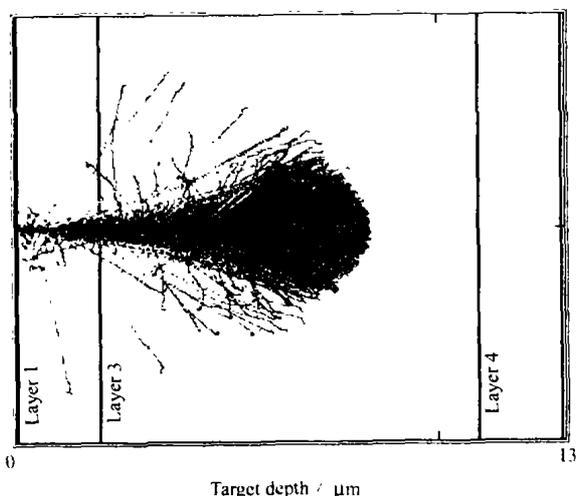


图 3 1470 keV α 粒子在模拟细胞中的径迹

Fig. 3 The track of 1470 keV α particle in the cell model

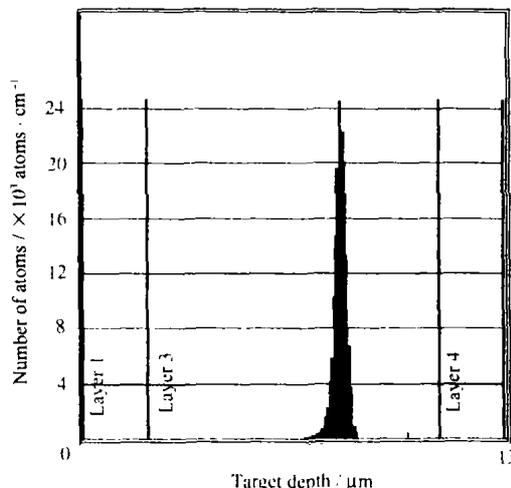


图 4 1470 keV α 粒子射程分布

Fig. 4 Distribution of 1470 keV α particle in the cell model

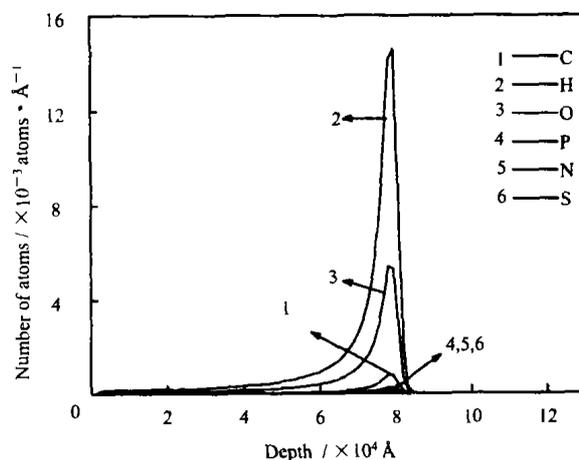


图 5 1470 keV α 粒子在模拟细胞中级联 C、H、O、P、N、S 的分布

Fig. 5 Distribution of cascade C,H,O,P,N and S produced by 1470 keV α particle in the cell model

向深浅两个方向都要超出一点但不多。故级联原子虽然有点前冲, 但射程还不足以冲出细胞核的范围。

2.3 靶损伤情况

对于每一个入射 α 粒子来说, 在靶中产生总的空位数为 258 个。其中靶分子中 C 原子的空位为 18.59 个, H 为 125.58 个, O 为 106.34 个, P 为 1.73 个, N 为 5.46 个, S 为 0.25 个。其空位沿深度方向的分布与图 5 基本相同。

2.4 能量沉积与生物效应

2.4.1 能量沉积分析 关于细胞中的靶学说, 早在 20 世纪 70 年代就有人做了大量实验, 结果表明, 细胞核中只需 150 cGy 能量就能完全导致细胞克隆死亡, 而细胞质中剂量达到 5 万 cGy 时, 对细胞存活影响甚微, 因此认为细胞核是细胞中的辐射敏感

区域^[20],故本文只考虑 α 粒子及 ${}^7\text{Li}$ 离子在细胞核内的能量沉积。

入射离子和级联原子与模拟细胞中原子的核外电子发生非弹性碰撞引起核外电子激发和电离,其中,被激发的电子在退激时会发出光子,光子就地转化为热,而电离的电子也可以认为在原处热化^[14]。入射离子和级联原子与靶原子核之间发生弹性碰撞,其间并没有能量转化为热能。故模拟细胞中总的沉积能量等同于细胞中激发、电离电子的能量(电离能损失)。

图 6 给出了 α 粒子在细胞中的电离能损失情况。由图 6 可知,电离能损失主要是入射离子传给靶电子的能量,而级联原子传给靶电子的能量非常小,这主要是由于入射 α 粒子能量非常高的缘故。由于级联原子传给靶电子的能量(图 6 中靠近横轴区域)非常小,故细胞中总的沉积能量可近似为由入射离子传给靶电子的能量(如图 6 阴影所示)。另外,细胞中总能量沉积分布是峰分布,在峰值两边特别是峰值右边下降很快,在约 $4\ \mu\text{m}$ 处有一最大峰值 $23.2\ \text{eV}$,在 $8.58\ \mu\text{m}$ 处一直向深处能量沉积为零。在 $2\text{--}8.58\ \mu\text{m}$ 即细胞核范围内所沉积的能量为 $1071.8\ \text{keV}$,约 $392.5\ \text{keV}$ 的能量沉积在细胞质内。这样细胞从入射离子中总的吸收能量为 $1464.3\ \text{keV}$ 。

下面我们对硼中子俘获反应中概率分支为 93.7% 和 6.3% 的两种情况分别进行了模拟。对于图 1 的 5 种情况中细胞核内沉积的能量,位置 1、2 仅有 α 粒子对其有贡献,位置 3 处 α 粒子和 ${}^7\text{Li}$ 离子都有贡献,而位置 4、5 仅有 ${}^7\text{Li}$ 离子有贡献。5 种情况下的 α 粒子及 ${}^7\text{Li}$ 离子在细胞核中的能量沉积采用加权方法进行数学处理后,得出细胞核中沉积能量的平均值,如图 7 所示。

从图 7 中可以看出,当硼原子位于细胞核中时沉积能量最多,而且位置 1、2 处的 α 粒子能量沉积明显高于位置 4、5 处的 ${}^7\text{Li}$ 离子能量沉积。

2.3.2 生物效应分析 一般来说,只有当能量沉积在细胞核中时,才会引起细胞受伤或死亡,而且细胞死亡概率随着能量沉积的增加而增加^[21-24]。尽管细胞死亡概率与能量沉积量值之间的对应关系非常复杂,但仍可以采用简化的数学模型来得到细胞存活经验曲线^[25],如图 8 所示。

在评估能量粒子与细胞作用的生物效应时,采用两种数学模型对结果进行分析。曲线 a 表示阶梯函数,假设细胞死亡是一个阈值过程,当细胞核中所沉积的能量低于阈值时,认为细胞存活;当能量高于阈值时,认为细胞死亡。图中 $4.8\ \text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-3}$

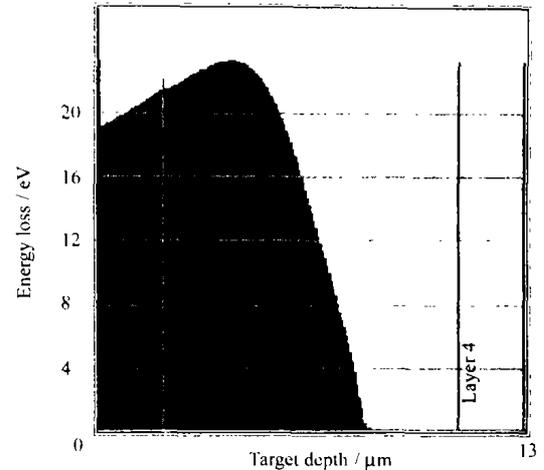


图 6 1470 keV α 粒子在模拟细胞中的电子能损

Fig. 6 Electron energy-loss in the cells attacked by 1470 keV α particle

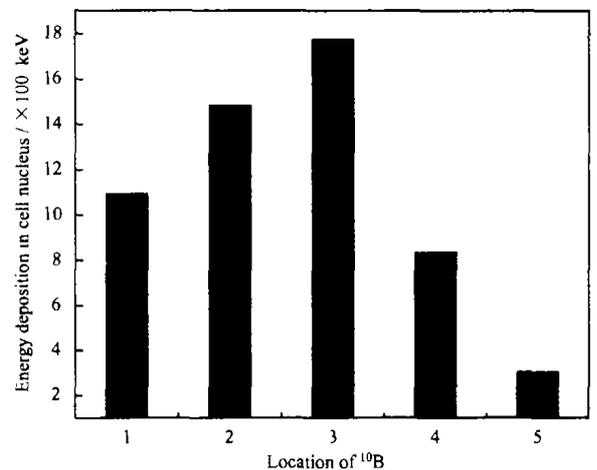


图 7 硼原子在不同位置时细胞核中沉积能量

Fig. 7 The deposited energy in cell nucleus of ${}^{10}\text{B}$ at different locations

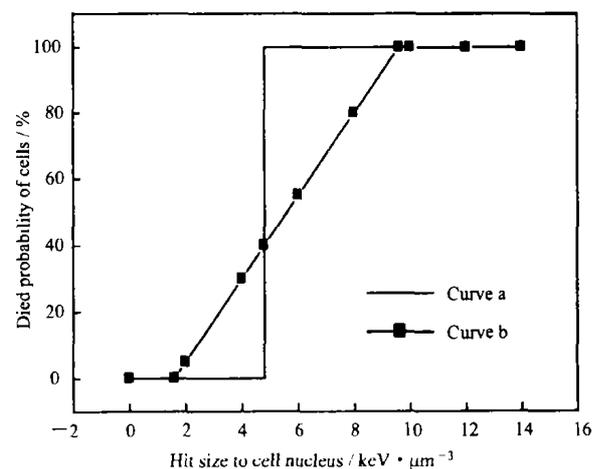


图 8 细胞存活曲线

Fig. 8 Cell killing by high-LET particles

是一个经验阈值。曲线 b 表示折线函数,当细胞核内的剂量低于 $1.6\ \text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-3}$ 时,对细胞基本没有影响,死亡概率为 0;当剂量高于 $9.6\ \text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-3}$

时,认为细胞死亡,死亡概率为 100%;当剂量介于这两者之间时,细胞死亡概率随着细胞核内沉积能量的增加而线性增加。

本文所建立的细胞模型中,细胞核体积为 $381.51 \mu\text{m}^3$,5 种情况下细胞核内单位体积上剂量分布如表 2 所示。

表 2 细胞核内沉积能量

Table 2 The deposited energy in cell nucleus

位置 Position	1	2	3	4	5
能量沉积加权平均值 Weighted deposited energy/ keV	1093	1484	1776	835	304
单位体积能量 Energy per μm^3 / keV · μm^{-3}	2.87	3.89	4.65	2.19	0.80

采用细胞存活曲线中的阶梯函数来分析。由于细胞致死剂量是 $4.8 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-3}$,由表 2 可知,5 种情况下的单次中子俘获反应都不能使肿瘤细胞死亡;若是使肿瘤细胞致死,则 1、2、3、4、5 五种情况平均至少需要的反应次数分别为:1.67、1.23、1.03、2.19 和 6 次。

采用较为精确的折线函数来分析。当硼原子位于细胞膜外,如果是 α 粒子垂直射入细胞中,单次反应使肿瘤细胞死亡的概率为 16%,如果是 ^7Li 离子垂直射入细胞中,因细胞核中沉积能量太小,对细胞基本无影响,死亡概率为 0;当硼原子位于细胞核外,如果是 α 粒子垂直射入,单次反应使肿瘤细胞死亡的概率为 29%,如果是 ^7Li 离子垂直射入,使肿瘤细胞死亡的概率为 7%;如果硼原子位于细胞核中间,单次反应使肿瘤细胞死亡的概率为 38%。硼原子位于细胞核中所造成的死亡概率分别是第 1、2、4 三种情况的 2.38 倍、1.31 倍和 5.43 倍。

以上分析表明,虽然单次 BNCT 的剂量不足以造成肿瘤细胞死亡,但从细胞死亡概率来看,硼原子离细胞核越近对细胞所造成的损伤效应越大,细胞所表现的生物效应越明显,这同文献[26]中所提到的观点基本一致,不过本文以量化形式更加直观地表达了这一观点,从而说明硼原子在亚细胞水平上的分布,对于 BNCT 的疗效具有非常重要的影响。

3 总结

硼中子俘获治疗是一种前景广阔的放疗手段。但由于能量粒子与肿瘤细胞的原初作用过程非常复杂,目前还不能在细胞和亚细胞水平上进行精确的实验观测。本研究通过建立肿瘤细胞的精细计算模型,利用先进的计算机技术,对载能粒子与肿瘤细胞的作用过程进行蒙特卡罗模拟。在模拟粒子与肿瘤细胞碰撞及能量损失过程的基础上,借助经典的细胞存活曲线,分析了硼原子在亚细胞水平上的分

布对肿瘤细胞损伤的影响,从而为 BNCT 技术的微剂量研究提供基本理论依据,同时,本文对于硼化合物的研究开发也有一定的参考价值。当然,本文建立的细胞模型和计算模型作了多处假设与简化,如细胞的球形结构,硼原子在特定位置的分布,载能粒子的出射角度等,与实际情况存在一定的差别。使模拟结果尽可能符合实际情况,这是本课题将继续深入研究的主要内容。实际上,由于细胞是有生命的有机体,粒子注入细胞是一个相当复杂的过程,其间不仅有物理作用,还有化学作用及生物作用,本文仅对粒子注入细胞的原初物理过程作了探讨,若要深入研究粒子与细胞的作用机制,还需从理论、实验等角度进行相关的化学及生物效应分析。

参考文献

- Poller F, Wittig A, Sauerwein W. *Radiat Environ Biophys*, 1998, **37**: 117—123
- Verrijk R, Huiskamp R, Begg A C, *et al.* *Int J Radiat Biol*, 1994, **65**(2): 241—253
- Poller F, Sauerwein W. *Radiat Res*, 1995, **142**: 98—106
- 余增亮, 邓建国. *安徽农业科学*, 1989, 3: 41—44
YU Zengliang, DENG Jianguo. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 1989, 3: 41—44
- 卫增泉, 顾红梅, 韩光武, 等. *安徽农业大学学报*, 1994, **21**(3): 250—254
WEI Zengquan, XIE Hongmei, HAN Guangwu, *et al.* *Journal of Anhui Agricultural University*, 1994, **21**(3): 250—254
- 韩光武, 卫增泉, 马受武, 等. *核技术*, 1995, **18**(10): 615—620
HAN Guangwu, WEI Zengquan, MA Shouwu, *et al.* *Nucl Tech*, 1995, **18**(10): 615—620
- 张晓峰, 袁树斌, 雷进, 等. *中华神经外科杂志*, 1999, **15**(4): 257—259
ZHANG Xiaofeng, YUAN Shubin, LEI Jin, *et al.* *Chin J*

- Neurosurg, 1999, **15**(4): 257—259
- 8 卫增泉. 原子核物理评论, 1997, **14**(2): 102—105
WEI Zengquan. Nuclear Physics Review, 1997, **14**(2): 102—105
- 9 Poller F, Sauerwein W. Radiat Res, 1995, **142**: 98—106
- 10 Crister P C, Anders P, Arne B. *et al.* Med Biol, 1995, **40**: 1819—1830
- 11 Nguyen T, Brownell G L. Radiat Res, 1993, **133**: 33—40
- 12 韩光武, 马受武, 卫增泉, 等. 核技术, 1995, **18**(12): 759—764
HAN Guangwu, MA Shouwu, WEI Zengquan, *et al.* Nucl Tech, 1995, **18**(12): 759—764
- 13 刘长军, 王保义. 四川大学学报, 1998, **35**(1): 55—60
LIU Changjun, WANG Baoyi. Journal of Sichuan University (Natural Science Edition), 1998, **35**(1): 55—60
- 14 韩光武, 卫增泉, 马受武. 等. 核技术, 1996, **19**(3): 147—151
HAN Guangwu, WEI Zengquan, MA Shouwu, *et al.* Nucl Tech, 1996, **19**(3): 147—151
- 15 韩光武, 马受武, 卫增泉. 核技术, 1996, **19**(3): 152—154
HAN Guangwu, MA Shouwu, WEI Zengquan. Nucl Tech, 1996, **19**(3): 152—154
- 16 Schneider U, Pedroni E, Lomax A. Phys Med Biol, 1996, **41**: 111—124
- 17 Peter D, Bradley. The development of a novel silicon microdosimeter for high LET radiation therapy. [Thesis of Doctor degree]. University of Wollongong, 2000. 86—87
- 18 杨抚华, 胡以平. 医学细胞生物学, 北京: 科学出版社, 2002. 54—55
YANG Fuhua, HU Yiping. Medical Cell Biology. Beijing: Science Press, 2002. 54—55
- 19 Ziegler J F. The stopping and range of ions in solids. New York: Pergamon Press, 1996
- 20 Zamenhof R G. Journal of Neuro-Oncology, 1997, **33**: 81—92
- 21 Feinendegen L E. Phys Med Bid, 1990, **35**: 597—612
- 22 Rossi H H, Zaider M. Med Phys, 1991, **18**: 1085—1092
- 23 Kellerer A M, Rossi H H. Radial Res, 1978, **75**: 471—488
- 24 Bond V P, Varma M N, Sondhaus C A, *et al.* Radial Res, 1985, **104**: 52—57
- 25 Gabel D, Foster S and Fairchild R G. Radiat Res, 1987, **111**: 14—25
- 26 Vroegindewij C, Wheeler F J. Radiat Res, 2001, **155**: 490—497

Monte Carlo simulation and analysis of energetic particles' implantation damage to the tumor cells in BNCT

JIANG Haiyan^{1,2} WU Yican¹ ARTS Team¹

1(Institute of Plasma Physics, the Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031)

2(School of Science in Hefei University of Technology, Hefei 230009)

Abstract In this paper, the interaction between energetic particles and tumor cell in BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) has been simulated by SRIM code based on Monte-Carlo simulation. The distribution and track of particles as well as the damage of the target have been presented when α -particle implantation to tumor cell perpendicularly from the cell membrane. The deposited energy of the energetic particles produced from the $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ neutron capture reaction in different situations of the cell model is also calculated and the computed results are analyzed using cell survival curves. The conclusion may be important to understand the biological effect of single particle and the distribution of microdosimetry at cellular and subcellular level. In addition, it would provide elementary theory for microdosimetry of BNCT.

Key words Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), Monte Carlo simulation, Energy deposition, Cell survival
CLC R730.55, R318.03