

细胞尺度 ^{10}B 不均匀分布对 细胞微剂量影响的计算与分析

谢 芹^{1,2}, 耿长冉², 汤晓斌², 陈 达²

(1. 兰州大学 核科学与技术学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 南京航空航天大学 材料科学与技术学院, 江苏 南京 211106)

摘要:硼中子俘获治疗已经成为当前治疗恶性黑色素瘤、头颈部肿瘤等恶性肿瘤的有效手段之一。 ^{10}B 在细胞尺度上不均匀分布将直接影响到对肿瘤细胞失活剂量的控制。为研究含硼化合物在细胞内空间上分布不同对靶区细胞微剂量的影响,本工作利用 Monte-Carlo 工具包开发了用于计算 $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ 产生的 α 与 ^7Li 对靶区剂量的模拟程序 $\alpha\text{-Li}$ Version 1.0。通过此程序,计算了2种细胞尺寸、8种 α 粒子能量、3种源分布方式的细胞S值,并与MIRD委员会解析算法的计算结果进行对比,两者差异在1%以内;对不同细胞核半径、不同细胞半径及不同源位置等条件下的3420种模型进行了模拟计算,证明了 α 粒子和 ^7Li 粒子在细胞内的S值存在差异性;最终获得的 $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ 反应的细胞S值数据库,可用于细胞尺度 ^{10}B 不均匀分布情况下的高精度微剂量学计算。

关键词:微剂量;硼中子俘获治疗;蒙特卡罗方法;细胞核

中图分类号:R144.1

文献标志码:A

文章编号:1000-6931(2012)S0-0635-06

Analysis of Effect on Microdose of ^{10}B Nonuniform Distribution in Cellular

XIE Qin^{1,2}, GENG Chang-ran², TANG Xiao-bin², CHEN Da²

(1. College of Nuclear Science and Technology, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. College of Material Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics and
Astronautics, Nanjing 211106, China)

Abstract: Boron neutron capture therapy (BNCT) is one of the effective way to treat malignant melanoma and head-neck cancer. The intercellular nonuniform distributions of ^{10}B in tumor cell impact the estimates of inactivation dose. The $\alpha\text{-Li}$ Version 1.0 code was developed based on Monte-Carlo method to calculate the S values of cell induced by α and ^7Li particle which are the products of $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$. The calculation included two types of cell size, eight kinds of energy of α particle and three kinds of source distributions. Differences between results of this code and an analytical algorithm of MIRD committee were within 1%. On this basis, a total of 3420 cases were calculated and

收稿日期:2012-05-31;修回日期:2012-08-21

基金项目:江苏省博士后科研资助计划项目资助(1002012C)

作者简介:谢 芹(1986—),男,湖南衡阳人,硕士研究生,核能与核技术工程专业

analyzed with different kinds of nucleus radius, cell radius, and source launch position combination. Finally, cellular S values of $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ calculated in this paper can be used to compute the excellent precision dose under ^{10}B compound nonuniform distribution in intercellular scale.

Key words: microdosimetry; boron neutron capture therapy; Monte-Carlo; nucleus

硼中子俘获治疗(BNCT)由 Locher^[1]1936年首次提出,它是把与肿瘤细胞有特异性亲和力的 ^{10}B 注入人体,富集于人体肿瘤细胞,然后用热中子束流照射,使 ^{10}B 发生 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应释放出2个高传能线密度(LET)粒子: α 粒子与 ^7Li 粒子,此两种粒子在靶区沉积能量使DNA产生不可修复损伤,最终杀死肿瘤细胞。BNCT是区别于一元放疗的一种二元靶向放疗技术^[2],影响BNCT治疗效果的含硼化合物通常局部富集在细胞结构上,如细胞膜、细胞质(某一区域或整个区域)、细胞核等,这使得 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应释放出的 α 粒子与 ^7Li 粒子在细胞尺度范围内的分布存在不均匀性。现在临床使用的含硼化合物主要有BSH(sodium borocaptate)及BPA(p-boronophenylalanine)^[3-5],BSH易富集于细胞核区域,BPA则更易富集于靠近细胞核的细胞质区域^[6]。不同含硼化合物在细胞尺度上的不均匀分布情况对微剂量学计算方法提出了新的要求,这使得现有的关于 α 粒子非均匀微观分布方法及MIRD细胞 S 值计算方法^[7]已经不完全适用。本工作采用Monte-Carlo工具包Geant4开发用于计算 α 粒子与 ^7Li 粒子对细胞靶区剂量的计算程序 $\alpha\text{-Li Version 1.0}$,并通过此程序计算不同细胞半径、细胞核半径及不同源抽样位置等条件下的细胞 S 值,建立 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应的细胞 S 值数据库。

1 材料与方法

1.1 Monte-Carlo 模拟工具及 $\alpha\text{-Li Version 1.0}$

Geant4能模拟电子、光子、中子等粒子的耦合输运问题,可根据需要添加删除物理机制。近些年Geant4在低能物理应用中得到了拓展,添加了大量的低能物理过程,增加了电子、光子、正电子从250 eV到100 GeV能量范围的模拟能力,拓宽了其使用范围^[8-9]。

本工作基于Geant4软件包,开发出了针对

细胞体积 ^{10}B 不均匀分布情况的微剂量学计算程序($\alpha\text{-Li Version 1.0}$ 程序)。此程序主要包含2个主要部分,蒙特卡罗模拟程序与辅助运行程序。蒙特卡罗模拟程序专用于计算双粒子源在靶区(细胞核区域)内能量沉积;辅助运行程序主要功能为:1)批量产生特卡罗模拟程序所需的宏文件;2)生成Shell批处理文件,并实现蒙特卡罗模拟程序的并行化处理。 $\alpha\text{-Li Version 1.0}$ 流程图如图1所示。

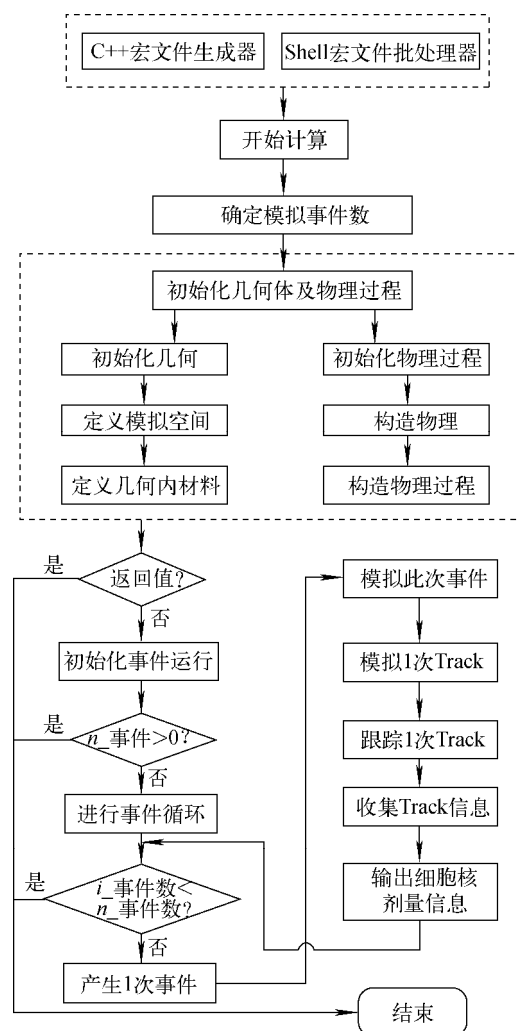


图1 $\alpha\text{-Li Version 1.0}$ 程序流程图

Fig. 1 Flow chart of $\alpha\text{-Li Version 1.0}$

1.2 MIRD 计算方法与 $S(N<-L)$

计算人体体内剂量一般采用美国核医学学会(SNM)提出的医学内照射剂量(MIRD)公式。其假设放射性药物均匀分布在器官或组织内,且射线由源器官向靶器官各向同性发射^[10]。MIRD 计算方法对放射源及靶区域几何、尺寸大小、组织成分均未作任何限制,所以可使用在任何人体器官模型中,也因此被用于计算细胞靶区微剂量。MIRD 计算公式中,平均吸收剂量 \bar{D} 的计算公式为:

$$\bar{D} = \tilde{A} \times S \quad (1)$$

其中, \tilde{A} 为累积活度。

源器官区域内 r_h 放射性核素在靶区域内 r_k 产生的平均吸收剂量为:

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A}_h \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \quad (2)$$

其中: \tilde{A}_h 为源区域的放射性核素的累积活度; Δ_i 为每次衰变的平均辐射能量; ϕ_i 为靶区吸收分数; i 为衰变源物质衰变过程中释放的第 i 种粒子; m_k 为源器官的质量。

S 值定义为每次衰变粒子对靶区域的剂量贡献,则:

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \quad (3)$$

在细胞尺寸范围内,细胞靶区 S 值与平均比能 \bar{z} 相等,即:

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \bar{z} = \frac{\bar{\epsilon}}{m} \quad (4)$$

由单次事件比能 z_1 的定义, z_1 为单次事件电离辐射授予能和考察对象的质量比^[11],即:

$$z_1 = \epsilon_1 / m \quad (5)$$

其中: ϵ_1 为源粒子单次事件传递给考察对象的能量; m 为考察对象的质量。

则比能的平均值^[9]为:

$$\bar{z} = \int_0^\infty f_1(z) z_1 dz \quad (6)$$

其中, $f_1(z)$ 为比能 z_1 的概率。

由于单次传递能量 ϵ_1 为离散量,则比能的平均值可改写为:

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \bar{z} = \sum_{i=1}^n \frac{\epsilon_i}{m} = \frac{\bar{\epsilon}}{\frac{4}{3} \pi R^3 \rho} \quad (7)$$

其中: $\bar{\epsilon}$ 为 n 次事件中的平均授予能; R 为考察对象的半径; ρ 为考察对象的密度。

MIRD 委员会于 1997 年发表了基于解析算法的 MIRD 细胞 S 值,计算了从细胞到细胞(C<-C)、从细胞膜到细胞(C<-CS)、从细胞质到细胞(N<-Cy)、从细胞核到细胞核(N<-N)及从细胞膜到细胞核(N<-CS)5 种源靶组合,8 种 α 粒子能量的细胞 S 值^[7]。对于(C<-CS)与(N<-CS)情况,源位置采用的是球面抽样,并未对某厚度内放射性核素进行均匀化处理,其计算结果较为精确;而(C<-C)、(N<-Cy)、(N<-N)3 种情况则未考虑含硼化合物在细胞尺度内存在的不均匀分布,采用假设均匀分布的处理方式,因此计算结果存在一定误差。

根据靶-击中理论^[12],细胞内的 DNA 是辐射敏感的结构,细胞核为总灵敏体积(GSV),因此当总灵敏体积发生击中事件细胞就会失活。基于此理论,本工作将研究对象设定为研究距离细胞中心位置为 L 处出射的粒子单次事件对细胞核产生的精确剂量值(以下用 $S(N<-L)$ 表示)。

1.3 细胞计算模型

本工作使用的细胞模型是 MIRD 建议使用的双球均质模型^[7]。模型由两均质同心球构成,其密度均为 1 g/cm^3 ,细胞半径与细胞核半径以 R_c 与 R_n 表示,源发射面与细胞中心距离为 L ,细胞计算模型如图 2 所示。

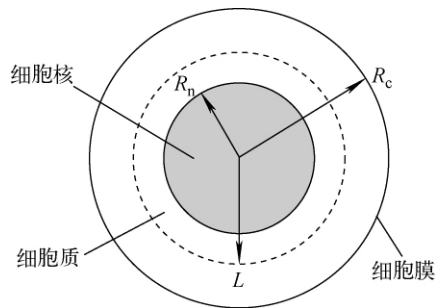


图 2 细胞计算模型

Fig. 2 Cell computing model

计算中使用的 α 粒子和 ${}^7\text{Li}$ 粒子能量均根据 ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ 反应的真实物理过程设定。 ${}^{10}\text{B}$ 俘获 1 个中子后形成不稳定核 ${}^{11}\text{B}$; ${}^{11}\text{B}$ 衰变将产生 1 个 1.78 MeV 的 α 粒子和 1 个运动方向相反的 1.013 MeV 的 ${}^7\text{Li}$ 粒子(分支比为 6.3%),或产生 1 个 1.47 MeV 的 α 粒子和 1 个

0.84 MeV 的⁷Li 粒子(分支比为 93.7%)。

2 计算结果

2.1 α-Li Version 1.0 与 MIRD 结果比较

MIRD 给出了细胞 10 μm、细胞核 5 μm 与细胞 6 μm、细胞核 3 μm 2 种细胞尺寸组合及细胞到细胞(C<-C)、细胞表面到细胞(C<-CS)、细胞质到细胞(N<-Cy)、细胞核到细胞核(N<-N)、细胞膜到细胞核(N<-CS) 5 种源靶组合的 α 粒子细胞 S 值。通过 α-Li Version 1.0 计算相同细胞尺寸、源靶组合情况下的细胞 S 值,并将计算结果与 MIRD 计算数据进行比较(图 3)。本工作的计算结果与 MIRD 数据之间误差小于 1%,说明基于 Geant4 工具包编写的 α-Li Version 1.0 程序适合于微米尺寸 α 粒子细胞 S 值的计算。考虑到⁷Li 粒子与细胞作用具有相同的物理过程,且⁷Li 粒子与 α 粒子能量相当,因此 α-Li Version 1.0 程序同样可用于⁷Li 粒子在细胞内的剂量计算工作。

2.2 α 与⁷Li 的 S(N<-L) 计算结果

α-Li Version 1.0 程序对 S(N<-L) 的计算中,选取的细胞半径为 6、8、10 和 40 μm;对每种细胞尺寸类型,分别选取 4~10 种不同的细胞核半径尺寸,如细胞半径为 6 μm 时,核半径分别取 2、3、4 和 5 μm;源抽样位置的设定,则是根据细胞半径尺寸等距离地选取 30~100 个位置。在此基础上,本工作基于¹⁰B(n,α)⁷Li 的两种反应分支,针对不同细胞半径、细胞核半径及不同源抽样位置条件下的 3 420 种组合(表 1)进行了 S(N<-L) 的模拟计算。

图 4 所示为以细胞半径 10 μm 的 α 粒子

表 1 S(N<-L) 计算组合说明

Table 1 S(N<-L) computation group explanation

粒子	不同 R _c (μm)下的组合			
	6	8	10	40
α(1.47 MeV), ⁷ Li(0.84 MeV)	4×30	6×40	7×50	10×100
α(1.78 MeV), ⁷ Li(1.013 MeV)	4×30	6×40	7×50	10×100

注:如“4×30”表示存在 4 种半径,0~R_c 范围内均匀取 30 个点作为源抽样位置

与⁷Li 粒子的 S(N<-L) 计算结果。

由图 4 可得出以下几个结论。

1) α 粒子与⁷Li 粒子细胞 S 值最大值均出现在 R_n=2 μm 时,且⁷Li 粒子比 α 粒子产生的细胞 S 值大。这是因为细胞 S 值只与粒子对靶区平均授予能 ε 以及靶区体积有关,当靶区体积相近时,靶区体积越小,则细胞 S 值越大。

2) 当 R_n=2 μm、L<1 μm 时,⁷Li 粒子比 α 粒子细胞 S 值高。造成此结果的最主要因素为授予能(体积内粒子在靶区域内产生的沉积能量),即与带电能量损失率直接相关。BNCT 过程中产生的 α 粒子与⁷Li 粒子速度低于轨道电子的平均速度。能量损失率 -(dE/dx)_e 的理论公式为:

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_e = \frac{4\pi Z_1^2 e^4 N Z_2}{m_0 v^2} \ln\left(\frac{2m_0 v^2}{I}\right)^{1/2} \quad (8)$$

其中:Z₁ 为入射粒子的质子数;Z₂ 为靶材料的质子数;e 为电荷量;m₀ 轨道电子的质量;N 为靶区域单位体积内靶物质原子个数;I 为平均激发能。

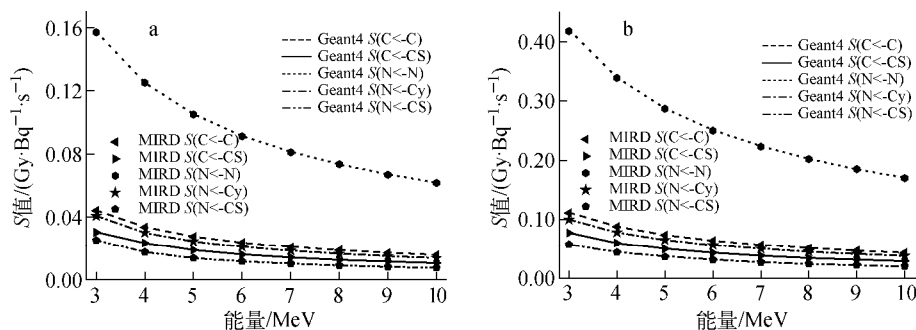


图 3 α 粒子细胞 S 值

Fig. 3 Cellular S value for α particle

a—R_c=10 μm, R_n=5 μm; b—R_c=6 μm, R_n=3 μm

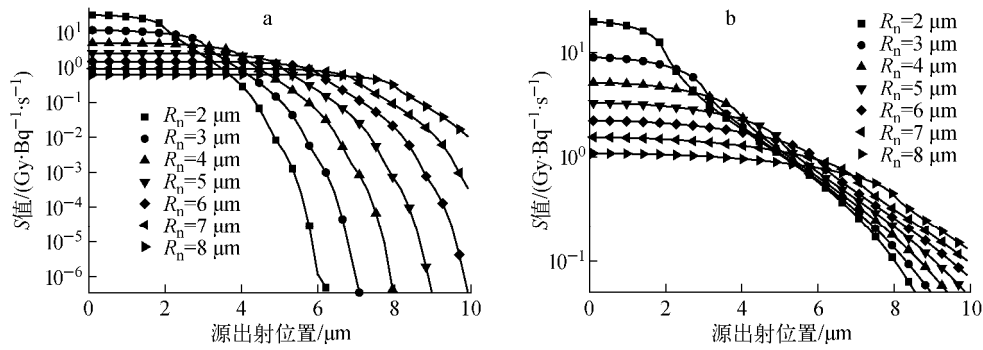


图 4 α 粒子(a)与 ⁷Li 粒子(b)细胞 S 值

Fig. 4 Cellular S value for α particle (a) and ⁷Li particle (b)

a—— $R_c=10 \mu\text{m}$, ⁷Li 粒子能量为 0.84 MeV; b—— $R_c=10 \mu\text{m}$, α 粒子能量为 1.47 MeV

由式(9)可知,在靶核材料相同时能量损失率与入射粒子的速度有关,即与入射粒子的能量 E 与入射粒子的质量 M 的比值 (E/M) 有关。¹⁰B(n,α)⁷Li 产生的 α 粒子能量大于⁷Li 粒子的能量且 α 粒子质量小于⁷Li 粒子质量,代入式(8)知,⁷Li 粒子的电离损失率高于 α 粒子的,这导致⁷Li 粒子比 α 粒子的细胞 S 值高。

3) 当 R_n 大于 $6 \mu\text{m}$ 时,存在 1 个细胞 S 值变化缓慢的坪区,坪区的产生与⁷Li 粒子与 α 粒子的射程有关。本工作通过 SRIM-2012 程序计算了两种能量组合下的 α 粒子与⁷Li 粒子在水中的射程(表 2)。由粒子射程的定义可知,当靶区厚度大于入射粒子的射程(以下用 Range 表示)时,入射粒子将无法穿透靶区厚度而飞出。由表 2 可知,0.84 MeV 的⁷Li 粒子在水中射程为 $4.86 \mu\text{m}$,对于⁷Li 粒子的 R_n 为 $7 \mu\text{m}$ 与 $8 \mu\text{m}$ 时, $L + \text{Range} < R_n$,源粒子无法跃出 R_n 区域沉积能量,所以 $S(N < -L)$ 为一定值,在图中体现为一较长的坪区。

表 2 α、Li 粒子在水中的射程

Table 2 α and Li ranges in water

粒子类型	能量/MeV	射程/ μm
α 粒子	1.47	8.29
α 粒子	1.78	10.04
⁷ Li 粒子	0.84	4.86
⁷ Li 粒子	1.013	5.40

4) 当源出射位置大于源粒子的射程 Range 加细胞核的半径 R_n 时,即 $L > \text{Range} +$

R_n 时,根据上述推断可知,⁷Li 粒子与 α 粒子无法在靶区沉积能量。

2.3 ¹⁰B(n,α)⁷Li 反应的 $S(N < -L)$ 计算结果

硼中子俘获反应,有 6.3% 的概率产生 1 个 1.78 MeV 的 α 粒子和 1 个 1.013 MeV 的⁷Li 粒子,93.7% 的概率产生 1 个 1.47 MeV 的 α 粒子和 1 个 0.84 MeV 的⁷Li 粒子。考虑¹⁰B(n,α)⁷Li 的 2 个反应分支,根据已得到的细胞半径为 $10 \mu\text{m}$ 的 2 种能量的 α 粒子的细胞 $S(N < -L)$ 与 2 种能量的⁷Li 的 $S(N < -L)$,对其在反应道中的分支比进行加和,结果如图 5 所示。该 $S(N < -L)$ 可直接用于细胞尺度¹⁰B 不均匀分布情况下的高精度微剂量学计算。

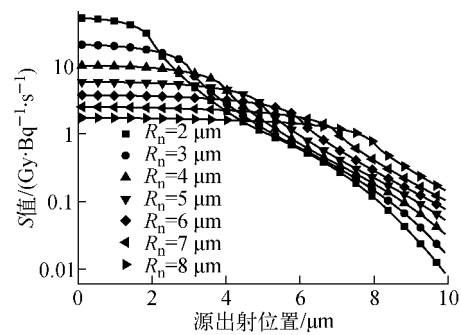


图 5 BNCT 细胞 S 值($R_c=10 \mu\text{m}$)

Fig. 5 Cellular S value for BNCT ($R_c=10 \mu\text{m}$)

3 结论

采用 Monte-Carlo 工具包 Geant4 开发了用于计算 α 粒子与⁷Li 粒子对细胞靶区剂量的计算程序 α-Li version 1.0。计算了 2 种细胞尺寸、8 种 α 粒子能量、3 种源分布方式的细胞

S值,并与MIRD委员会解析算法的计算结果进行对比,两者的误差小于1%,证明了此程序在微米尺度下细胞剂量计算的准确性。本工作还对不同细胞半径、细胞核半径及不同源抽样位置等条件下的 $S(N<-L)$ 进行了精确计算,讨论并分析了导致 $S(N<-L)$ 变化的原因。计算给出的 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反应 $S(N<-L)$ 谱图,可用于细胞尺度 ^{10}B 不均匀分布情况下的高精度微剂量学计算,并为BNCT治疗法含硼化合物的选择提供了一种新的验证途径。

参考文献:

- [1] LOCHER G L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons[J]. *Am J Roentgenol*, 1936, 36: 1-13.
- [2] YONGMAO Z. Neutron capture therapy (NCT) & in-hospital neutron irradiator (IHNI): A new technology on binary targeting radiation therapy of cancer [J]. *Engineering Sciences: English*, 2009, 7(4): 2-21.
- [3] RIJ C M, WILHELM A J, SAUERWEIN W A G, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme [J]. *Pharmacy World & Science*, 2005, 27(2): 92-95.
- [4] FREDERICK H M, LEE M W. A critical assessment of boron target compounds for boron neutron capture therapy [J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2003, 62(1): 33-45.
- [5] TRIVILLIN V A, HEBER E M, ITOIZ M E, et al. Radiobiology of BNCT mediated by GB-10 and GB-10 + BPA in experimental oral cancer [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2004, 61(5): 939-945.
- [6] MUKAWA T, MATSUMOTO T, NIITA K. *Progress in nuclear science and technology*[C]. Tokyo: Atomic Energy Society of Japan, 2011.
- [7] GODDU S M, HOWELL R, BOUCHET L, et al. MIRD cellular S values: Self-absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and monoenergetic electron and alpha particle emitters incorporated into different cell compartments [M]. Virginia: Society of Nuclear Medicine Reston, 1997.
- [8] 曾志,李君利,程建平,等. Geant4 在核技术领域的应用[J]. *同位素*, 2005, 18(1-2): 55-58.
ZENG Zhi, LI Junli, CHENG Jianping, et al. Geant4 applications in nuclear technology [J]. *Journal of Isotopes*, 2005, 18(1-2): 55-58 (in Chinese).
- [9] Geant4 Collaboration. Geant4 user's guide for application developers version: Geant4 9. 5. 0 [M/OL]. 2011 [2011-12-05]. <http://geant4.web.cern.ch/geant4/UserDocumentation/Users-Guides/ForApplicationDeveloper/fo/BookForAppliDev.pdf>.
- [10] LOEVINGER R, BUDINGER T, WATSON E. MIRD primer for absorbed dose calculation[M]. New York: The Society of Nuclear Medicine, 1991: 1-17.
- [11] Microdosimetry, ICRU report 36[R]. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1983.
- [12] 魏志勇. 辐射剂量学[M]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学出版社, 2010.