

# 放射生物学基础

南方医院放疗科

# 提 纲

---

## 1. 电离辐射对细胞的作用

(1)直接作用 (2)间接作用

## 2. 细胞存活曲线

(1)定义、绘制 (2)L-Q公式及应用★★★★

## 3. 电离辐射的细胞周期时相效应作用

(1)细胞周期 (2)放射敏感性 (3)放射敏感性的周期时相性

## 4. 细胞放射损伤与修复★

(1)致死性损伤 (2)亚致死性损伤 (3)潜在致死性损伤

## 5. 分次治疗的4“R”原则★★★★

## 6. 人体组织及器官的放射反应★

# 一、电离辐射对 细胞的作用

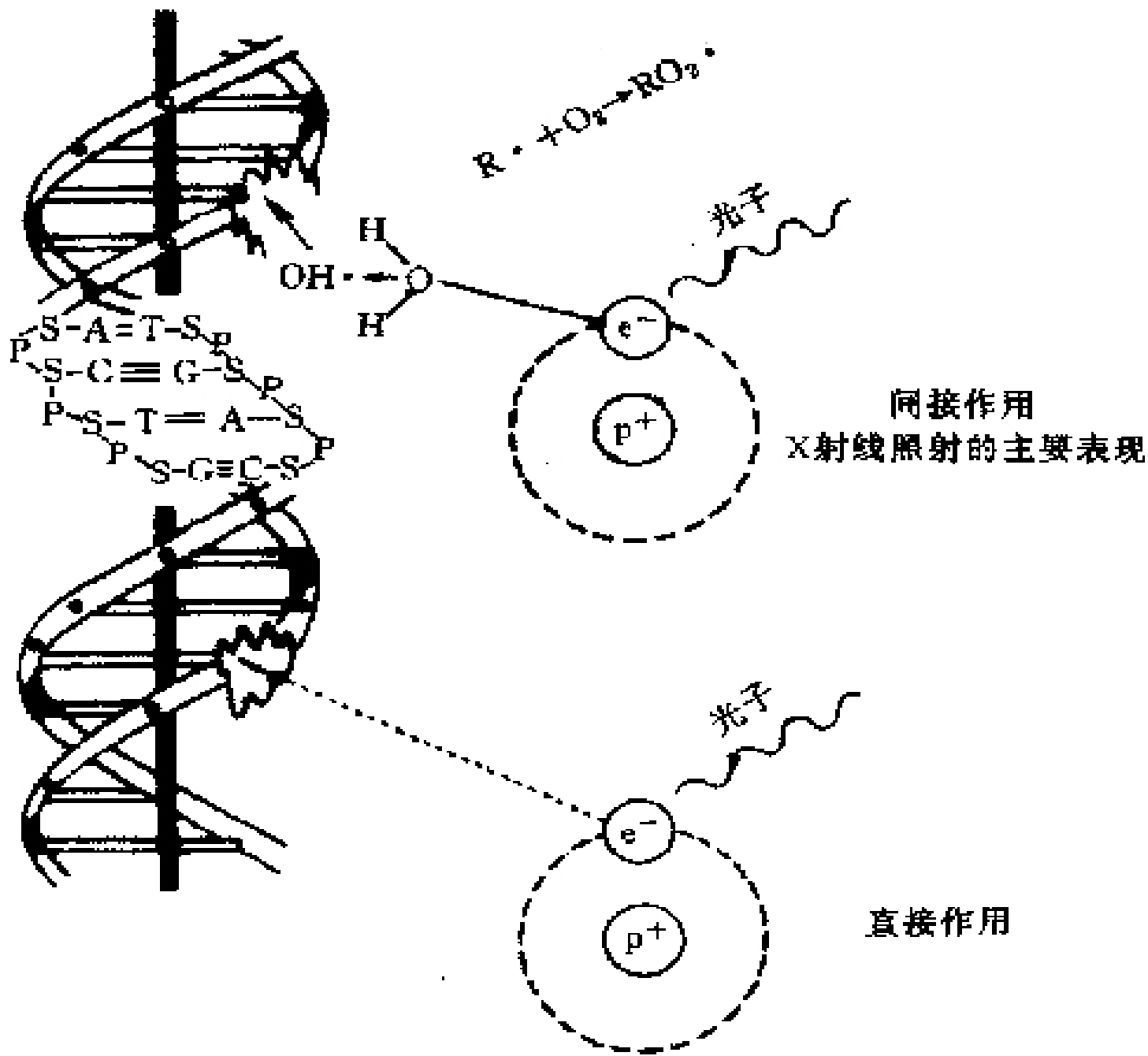
# 一、电离辐射对细胞的作用

## 1. 直接作用 ( $P_{52}$ )

当X射线、 $\gamma$ 射线、带电粒子或不带电粒子在生物介质中被吸收时，射线有可能直接与细胞中的靶分子作用，使靶分子的原子电离或激发，导致一系列的后果，引起生物学变化。

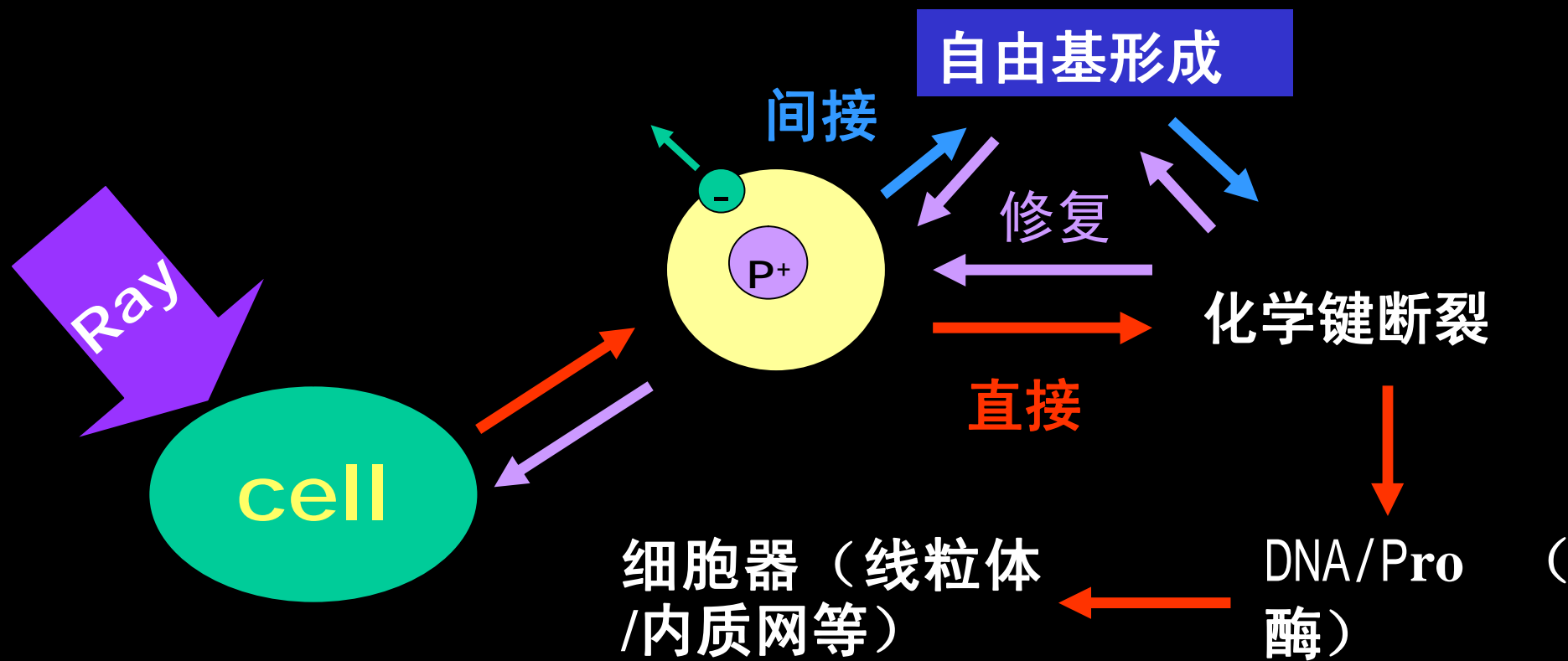
## 2. 间接作用 ( $P_{52}$ )

射线通过与细胞中的非靶原子或分子（特别是水分子）作用，产生自由基，后者可以扩散一定距离达到一个关键的靶并造成靶分子损伤。



电离辐射对细胞的直接和间接作用

# 一、电离辐射对细胞的作用



# 三、细胞存活曲线

## 二、细胞存活曲线

### (一) 概念 (P<sub>54</sub>)

#### 1. 细胞存活

细胞具有无限增殖的能力。

#### 2. “死亡”细胞

细胞失去增殖能力，即使照射后细胞的形态仍然保持完整，有能力制造蛋白质，有能力合成DNA，甚至还能再经过一次或两次有丝分裂，产生一些子细胞，但最后不能继续传代者称为“死亡”细胞。

#### 3. 克隆（集落）

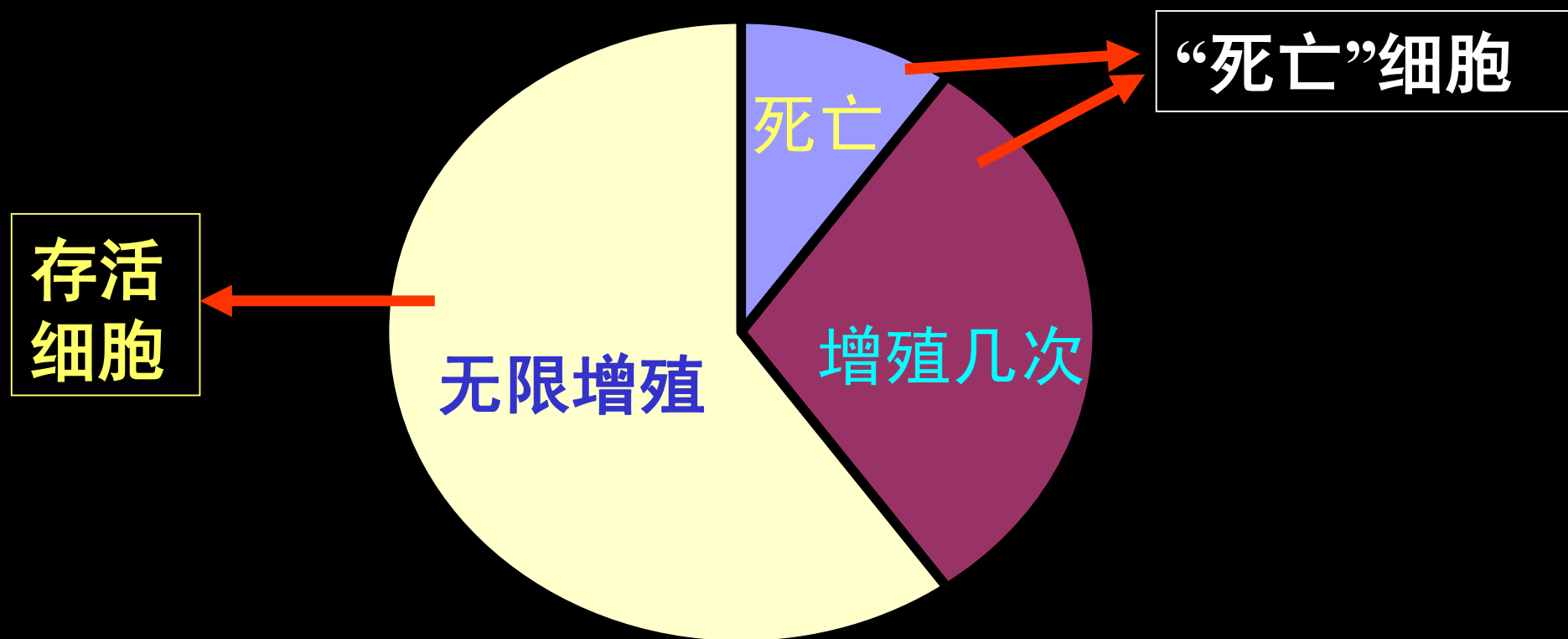
在离体培养的细胞中，一个存活的细胞可分裂增殖成一个细胞群体。



## 二、细胞存活曲线

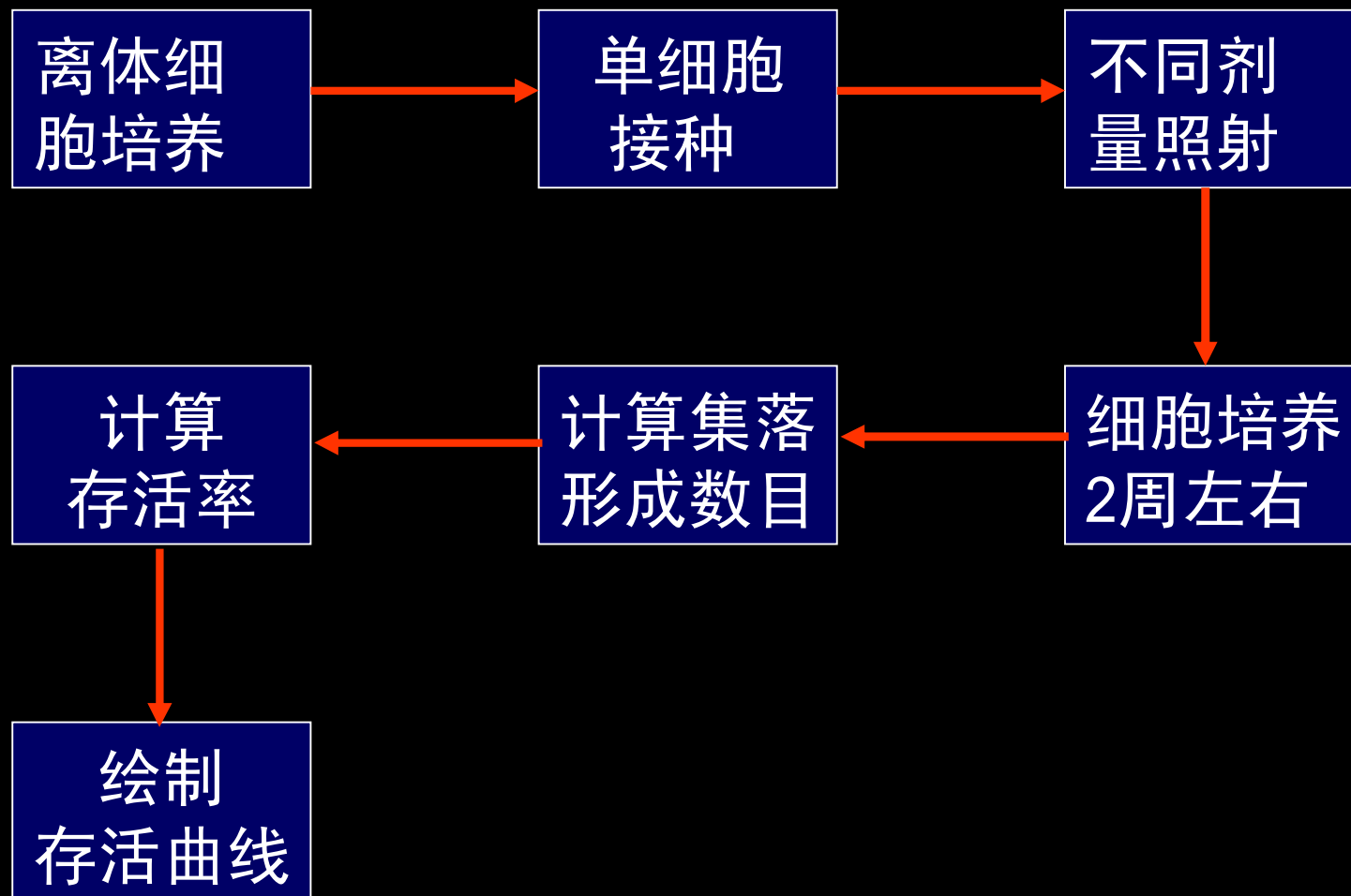
死亡 + 增殖几次 = “死亡”细胞

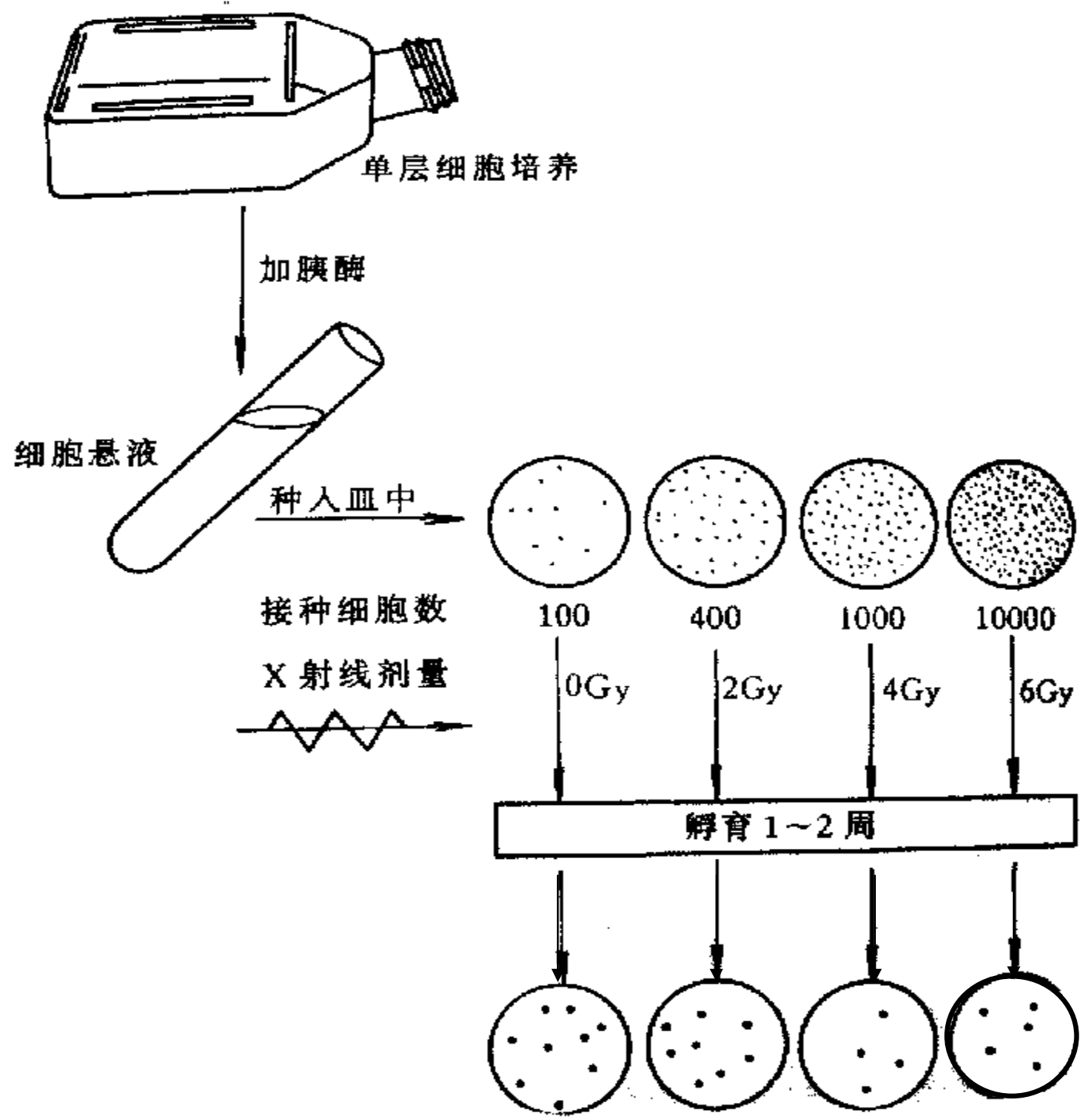
无限增殖 = 存活细胞



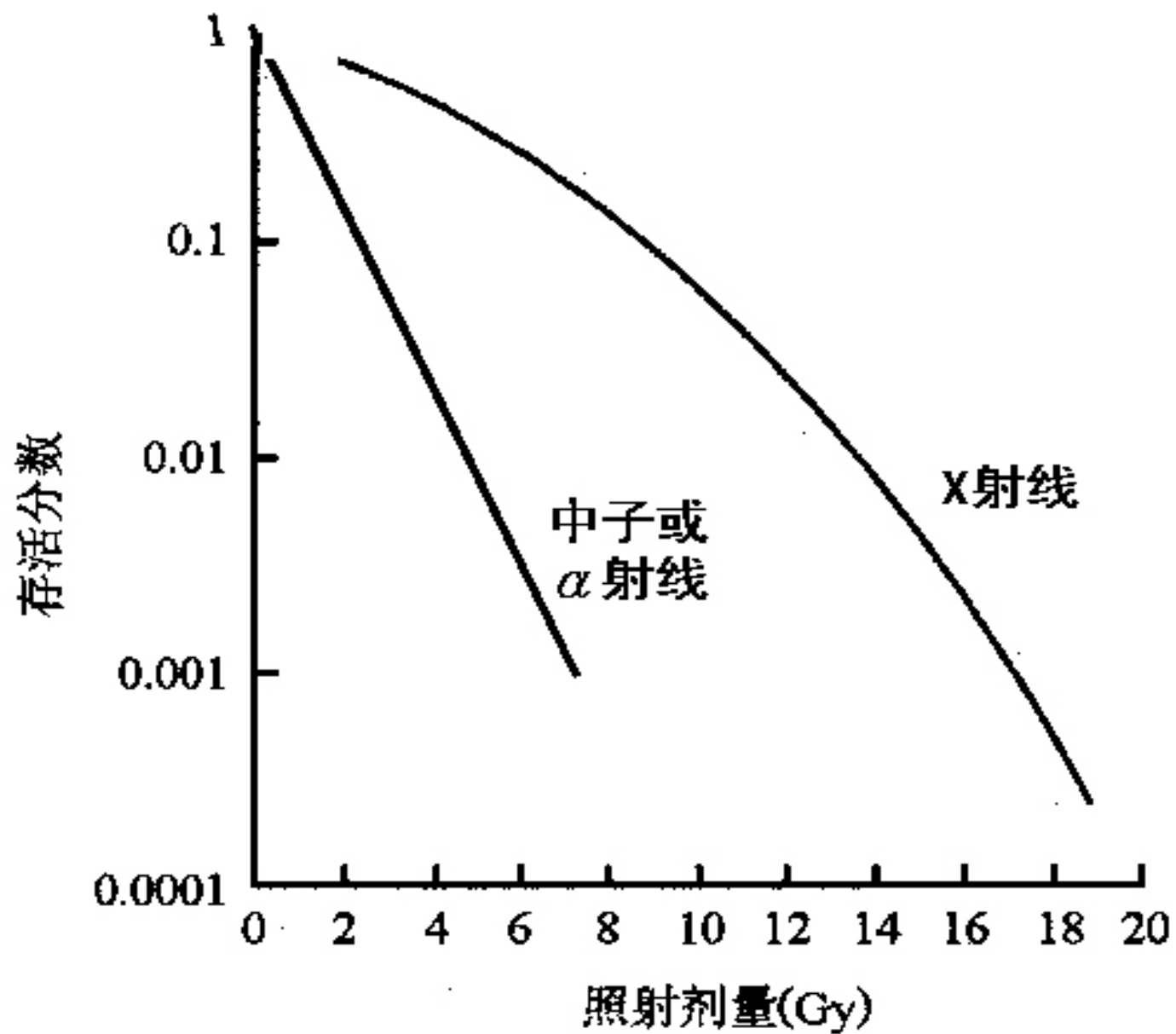
## 二、细胞存活曲线

### (二) 细胞存活曲线的绘制





离体细胞  
培养示意  
图



生长曲线的绘制

## 二、细胞存活曲线

### (三). 线性二次方程 (L-Q) 公式 (P<sub>56</sub>)

#### 1. L-Q公式的定义:

$$S=e^{-(\alpha D+\beta D^2)}$$

S: 存活比例

e: 自然对数

D: 分次照射的剂量

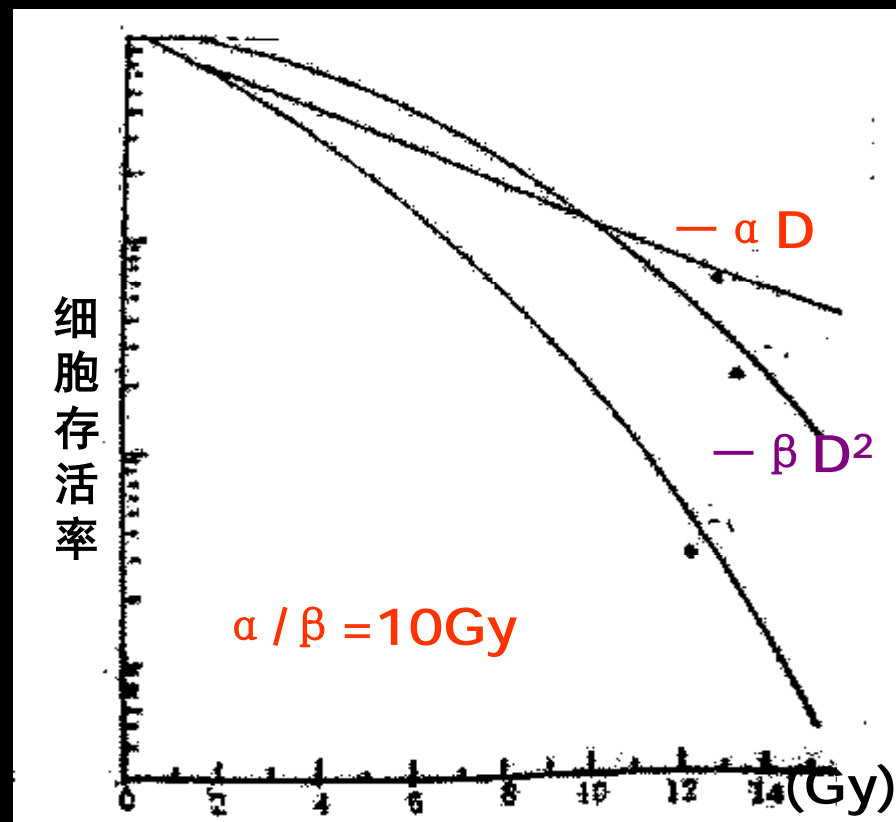
$\alpha$ 、 $\beta$ : 系数

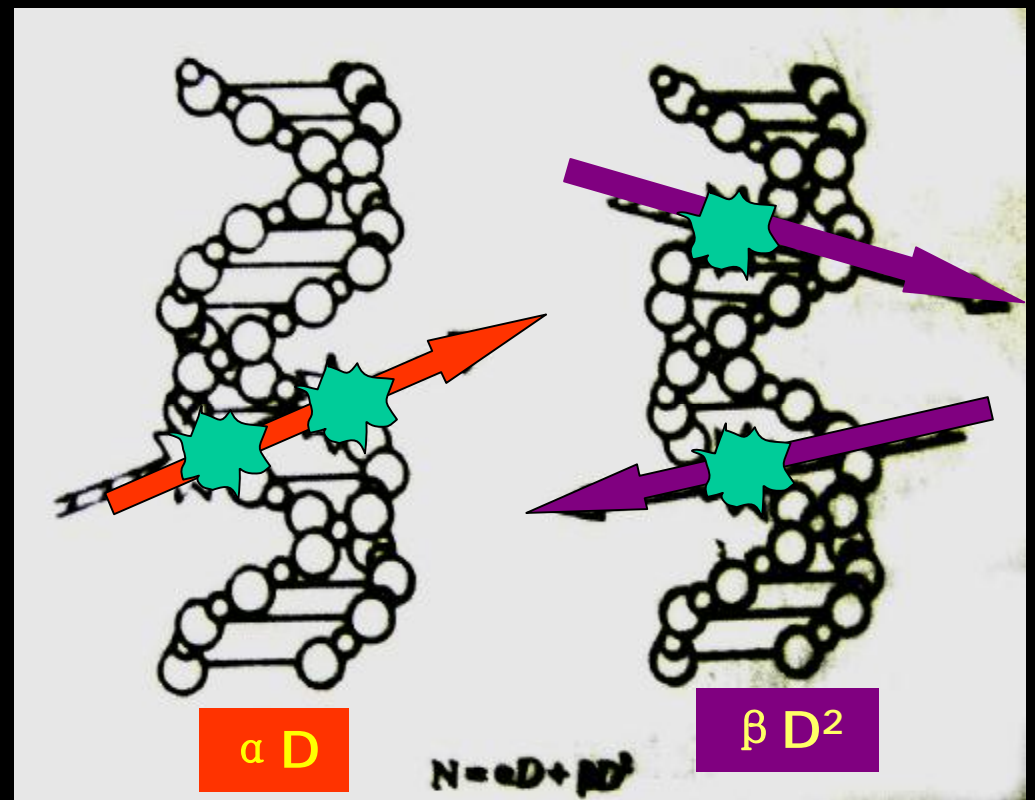
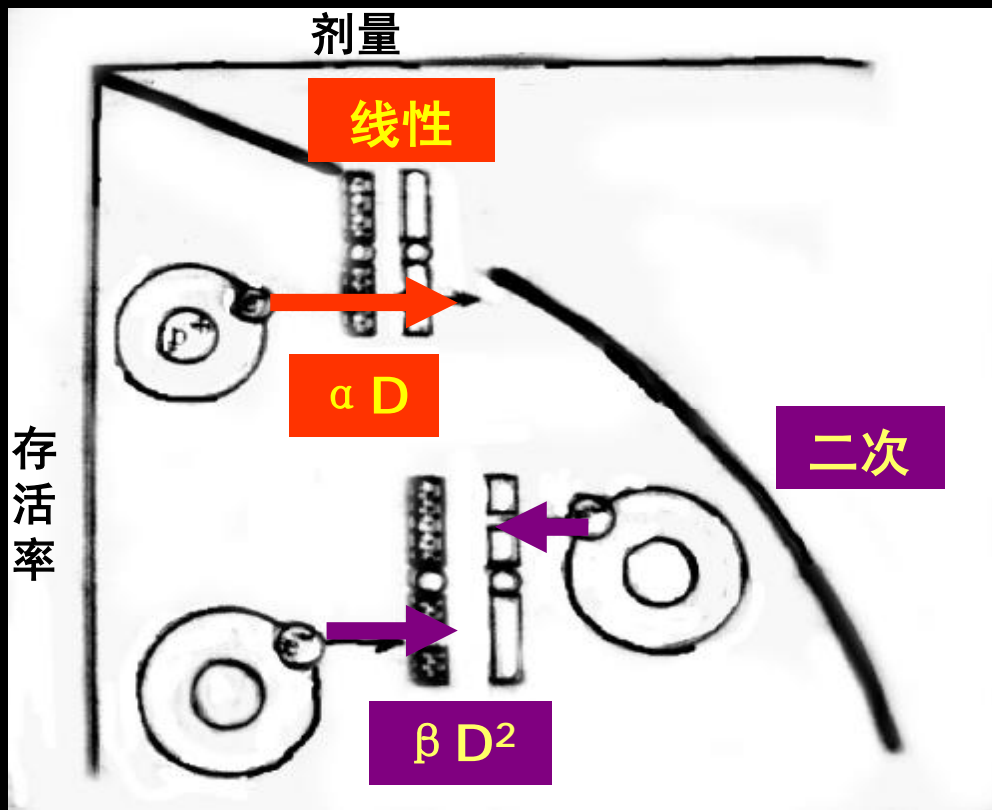
## 二、细胞存活曲线

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

$$\longrightarrow S = e^{-\alpha D} \cdot e^{-\beta D^2} = S_{\alpha} \cdot S_{\beta}$$

上述公式表明，某一剂量造成的细胞杀伤可由直接致死效应和间接致死效应组成，即  $\alpha$  型和  $\beta$  型细胞杀伤。





① 公式中 $e^{-\alpha D}$ 产生的生物效应与剂量成正比，表示DNA单击双键断裂，在细胞存活曲线上与剂量表现为线性关系。 $\alpha$ 表示单击生物效应系数。

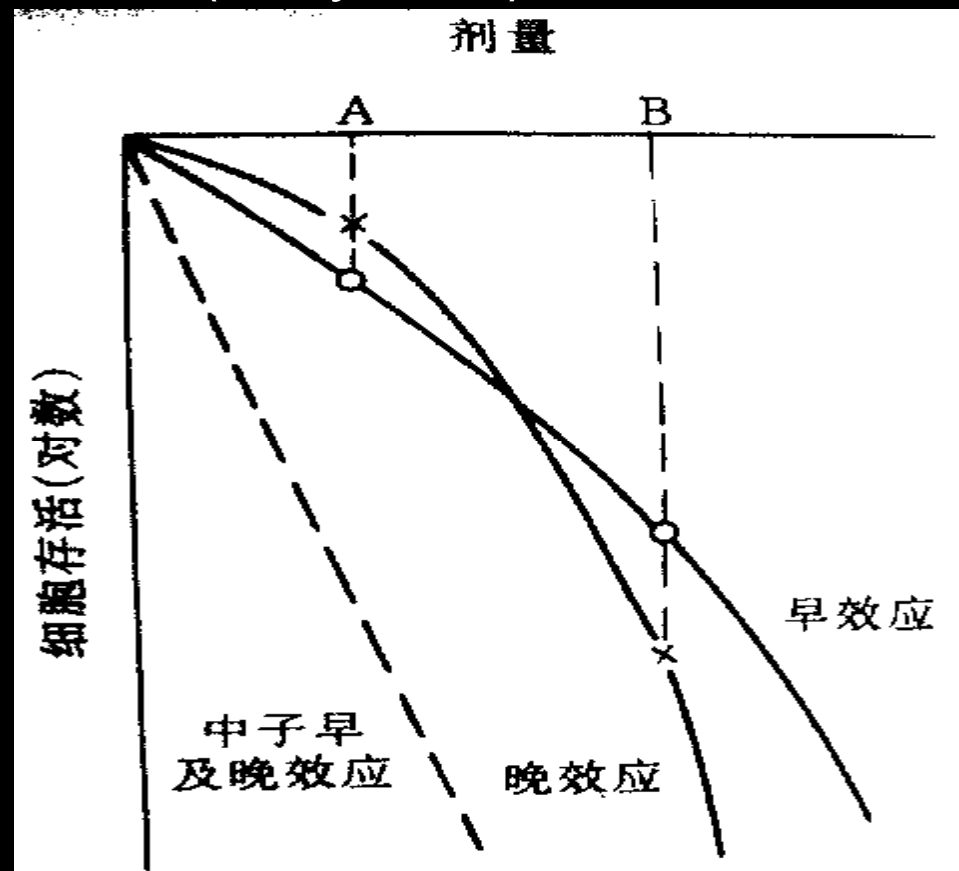
② 公式中 $e^{-\beta D^2}$ 产生的生物效应与剂量平方成正比，表示DNA多击单键断裂，与可修复的损伤累积有关，存活曲线表现为连续弯曲， $\beta$ 表示多击生物效应系数。

## 二、细胞存活曲线

当单次照射引起上述两种效应相等时， $\alpha / \beta$  值即为两种效应相等时的剂量。

$$e^{-\alpha D} = e^{-\beta D^2} \quad \longrightarrow \quad \alpha / \beta = D$$

正常早期反应组织具有较高的  $\alpha / \beta$  值(10Gy左右)，说明直接坐标效应相对明显，存活曲线表现的弯曲程度较小。正常晚期反应组织的  $\alpha / \beta$  值较低(约3Gy)，表明直接杀伤要比早反应组织少，可修复损伤累积引起的杀伤相对较多。





## 二、细胞存活曲线

---

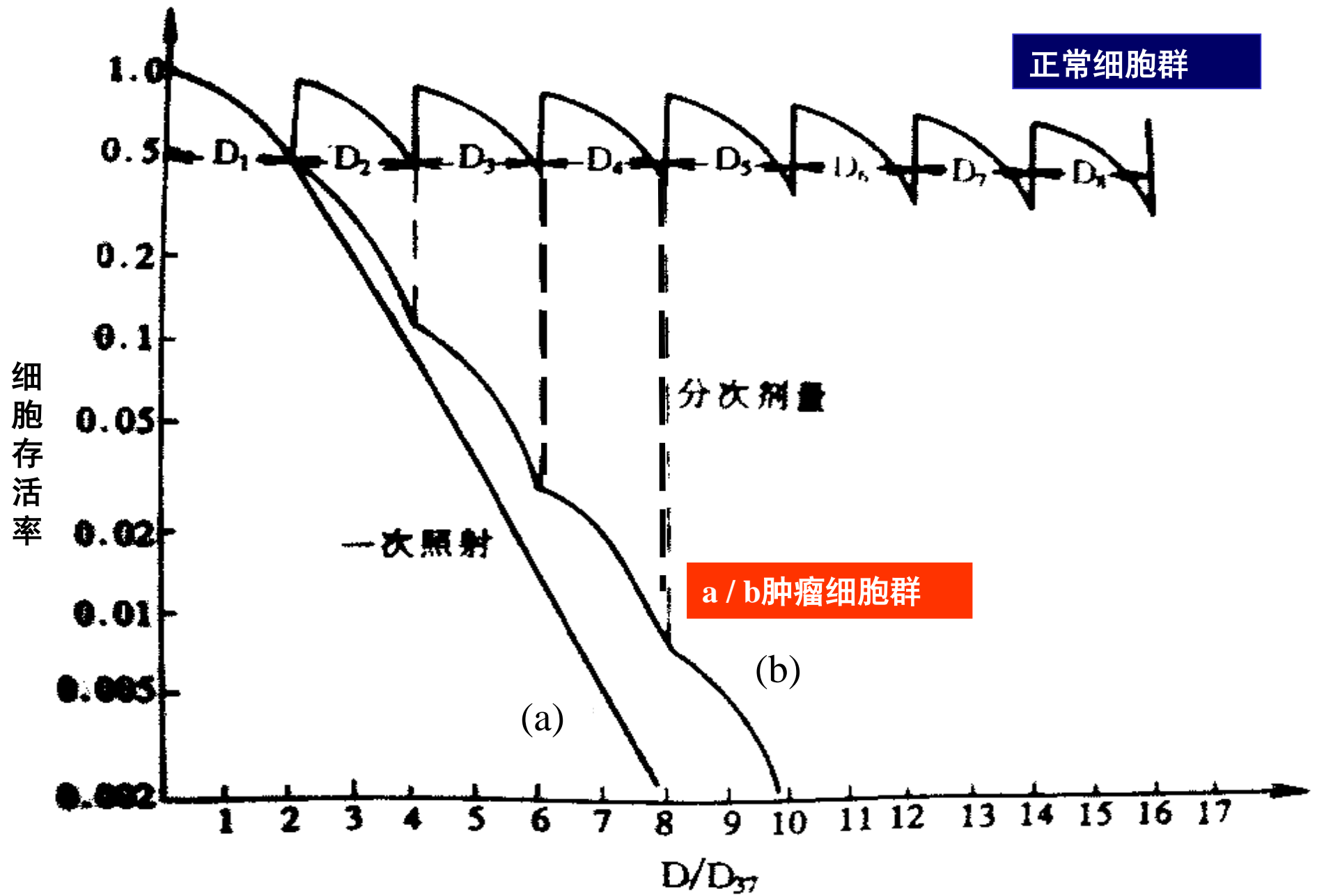
早期反应组织是机体内分裂、增殖活跃并对放射线早期反应强烈的组织，如上皮、粘膜、骨髓、精原细胞等。

相对而言，机体内那些无再增殖能力，损伤后仅以修复代偿其正常功能的细胞组织，称为晚反应组织，如脊髓、肾、肺、肝、骨和脉管系统等。

## 二、细胞存活曲线

### 2.L-Q公式设计最佳分次照射方案的一般原则★★★★

- (1) 为使正常组织的晚期损伤相对低于对肿瘤的杀灭，每次量应低于 $1.8\sim 2.0\text{Gy}$ ；
- (2) 每天照射的分次总剂量应小于 $4.8\sim 5.0\text{Gy}$ ；
- (3) 每分次的间隔时间应大于6小时；
- (4) 在不致引起严重急性反应的前提下，尽量缩短总治疗时间；
- (5) 最高总剂量应确定不会引起照射野内正常组织的晚期反应。两周内给予的总剂量不能超过 $55\text{Gy}$ 。



分次照射杀灭肿瘤细胞，保护正常组织

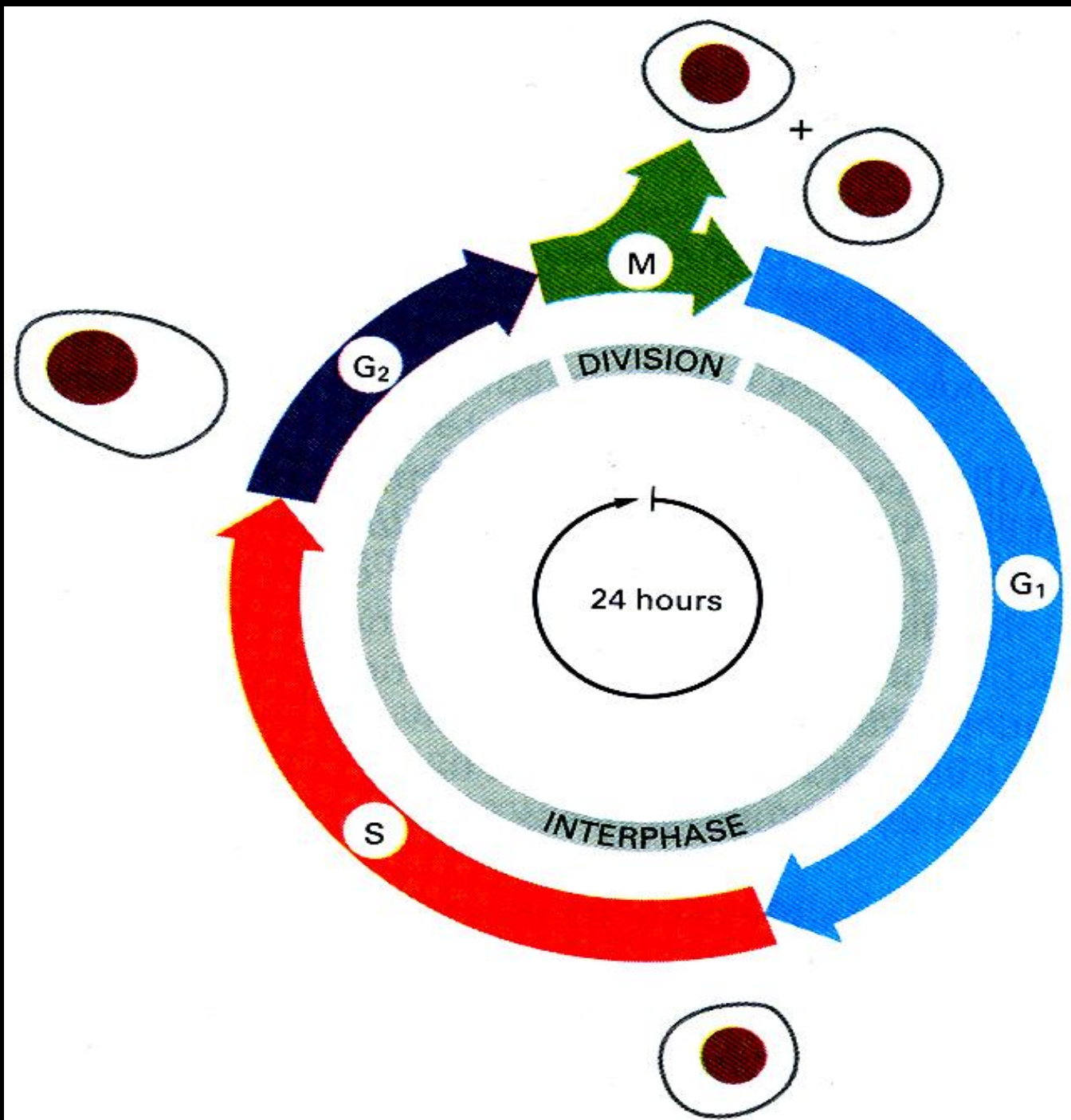
# 三、电离辐射的 周期性

# 三、电离辐射的周期性

---

## (一) 细胞周期

增殖细胞在两次有丝分裂之间所发生的一系列事件的总称，包括4个时相。



## 细胞周期时相示意图

①M期（有丝分裂或细胞分裂）

②G<sub>1</sub>期：表示有丝分裂结束和S期开始之间的时间。

③S期：是DNA复制的时间。

④G<sub>2</sub>期：表示S期结束到下一次有丝分裂之间的时间。DNA含量是G<sub>1</sub>期细胞的2倍。

# 三、电离辐射的周期性

## (二) 放射敏感性

放射效应，根据放射治疗肿瘤的效应可把肿瘤分成放射敏感、中等敏感和放射抗拒的肿瘤。

- 放射敏感的肿瘤常常是分化程度差，恶性度高的肿瘤，它们易转移，放射治疗局部疗效虽好，但由于远处转移而病人最终未能治愈，如小细胞肺癌、恶性淋巴瘤等。

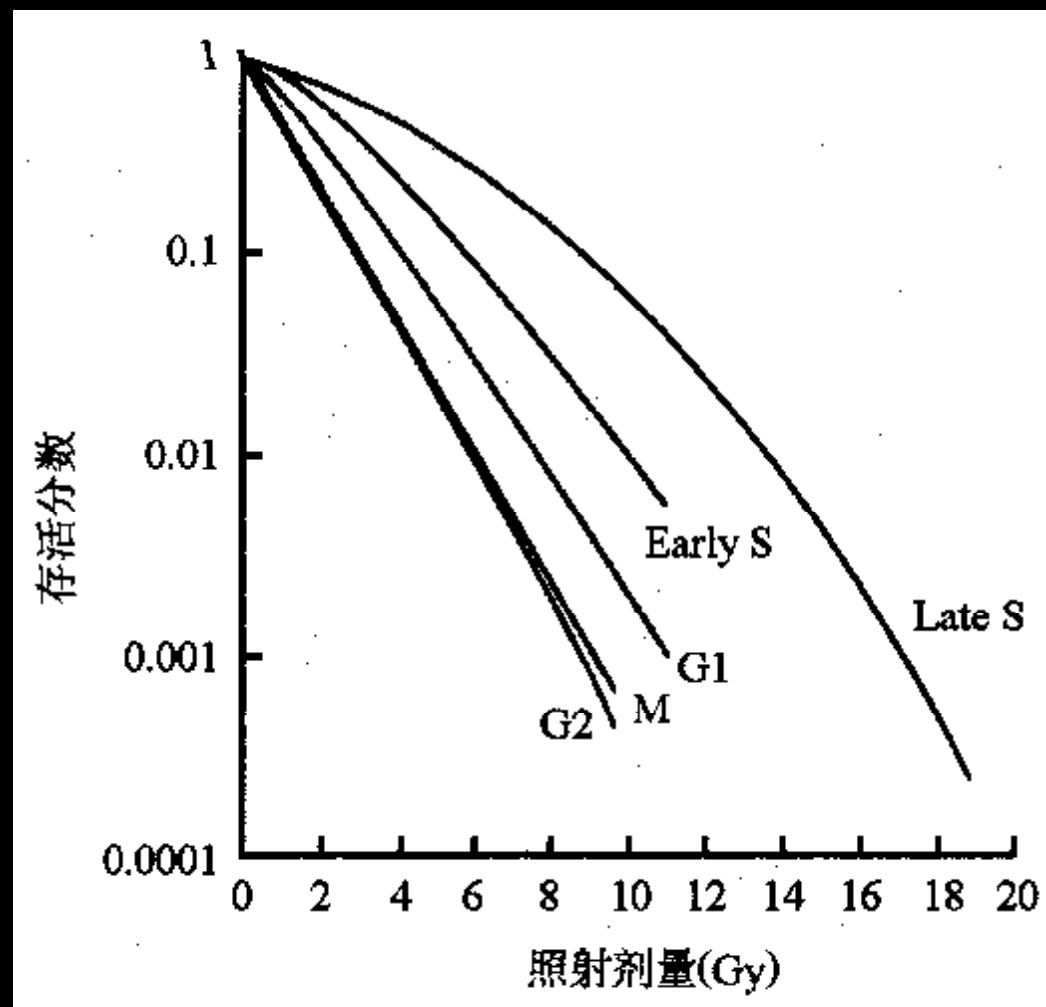
- 放射抗拒的肿瘤当然以放射治疗难以治愈。如高分化腺癌等。

- 中等敏感的肿瘤由于它有一定敏感性且远处转移相对少，放射治疗疗效好，如宫颈癌、头颈部鳞癌等。

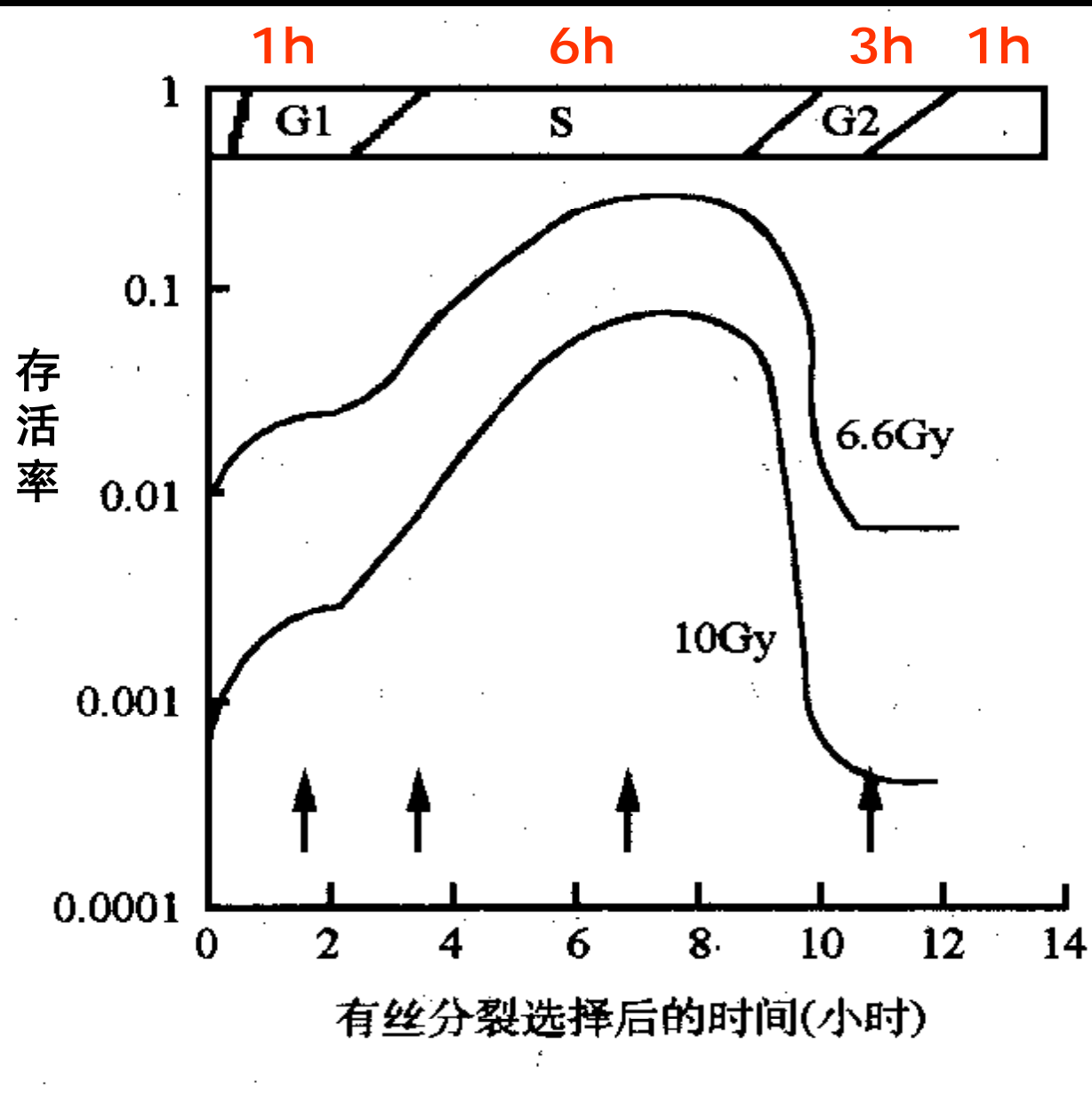
# 三、电离辐射的周期性

## (三) 不同细胞周期的放射敏感性差异

1. 细胞在接近和处于有丝分裂期时最敏感；
2. 常是在S后期放射最抗拒；
3.  $G_2$ 期常是敏感的。可能和M期一样敏感；
4. 如 $G_1$ 期有一定长度，则可见在 $G_1$ 期的早期是放射抗拒的，然而 $G_1$ 期的末尾又有一个敏感时期；







不同周期时相仓鼠细胞的放射敏感性变化

# 四、细胞存活与修复

## 四、细胞存活与修复

### (一) 放射损伤的分类★

#### 1. 致死损伤 (lethal damage, LD)

不可逆的和不可修复损伤，最终无可挽回地走向死亡；

#### 2. 亚致死损伤 (sublethal damage, SLD)

在正常情况下（没有进一步地追加损伤），可在1小时以内修复。可以通过把一次照射剂量分为两次于间隔一定时间后给予，可观察到细胞存活率有提高。

#### 3. 潜在致死损伤 (potential damage, PLD)

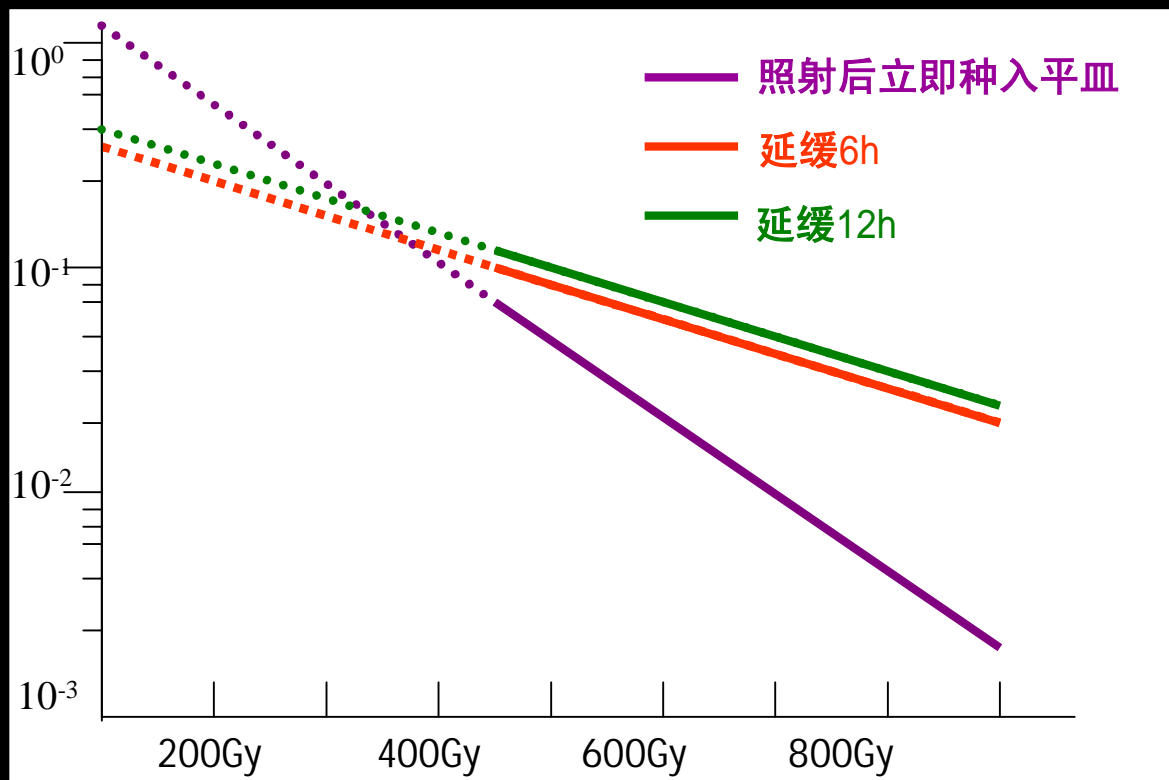
这部分损伤受照射后受环境的影响，或能修复，或走向死亡。

# 四、细胞存活与修复

## (二) 潜在致死损伤与修复

按正常情况细胞将死亡，但一旦照射后环境有所变化，而且存活率又有提高，则考虑是由于潜在致死损伤的修复。

如下图照射后不分入平皿内培养，让其继续处于密度抑制状态6—12小时后，再分入平皿内培养。



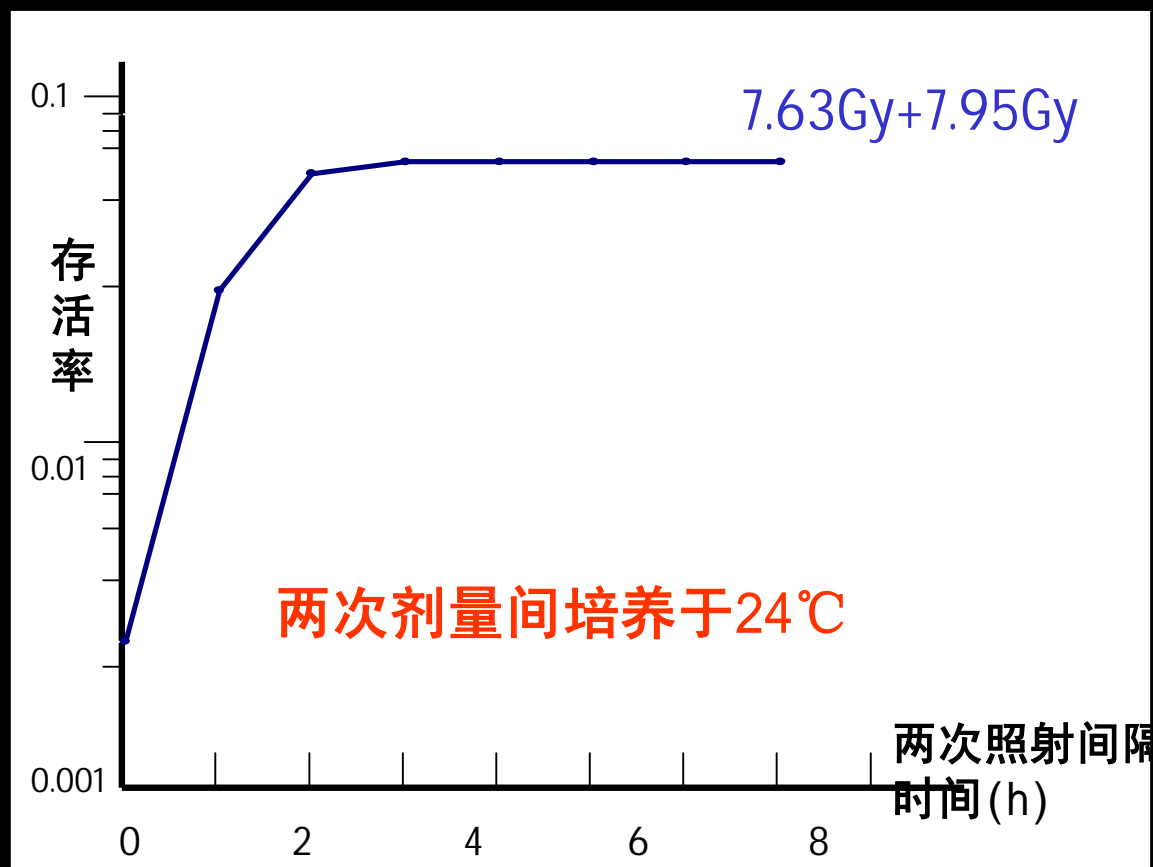
# 四、细胞存活与修复

## (三) 亚致死损伤与修复

当一个特定的照射分为间隔一定时间段的两次给予后，能观察到细胞存活率的增加。两次照射之间分别在室温、正常温度：

### 1. 室温下培养

室温培养，可防止细胞在照射间隙的细胞周期内改变时相，证实未受细胞周期时相变化影响的亚致死损伤修复现象。



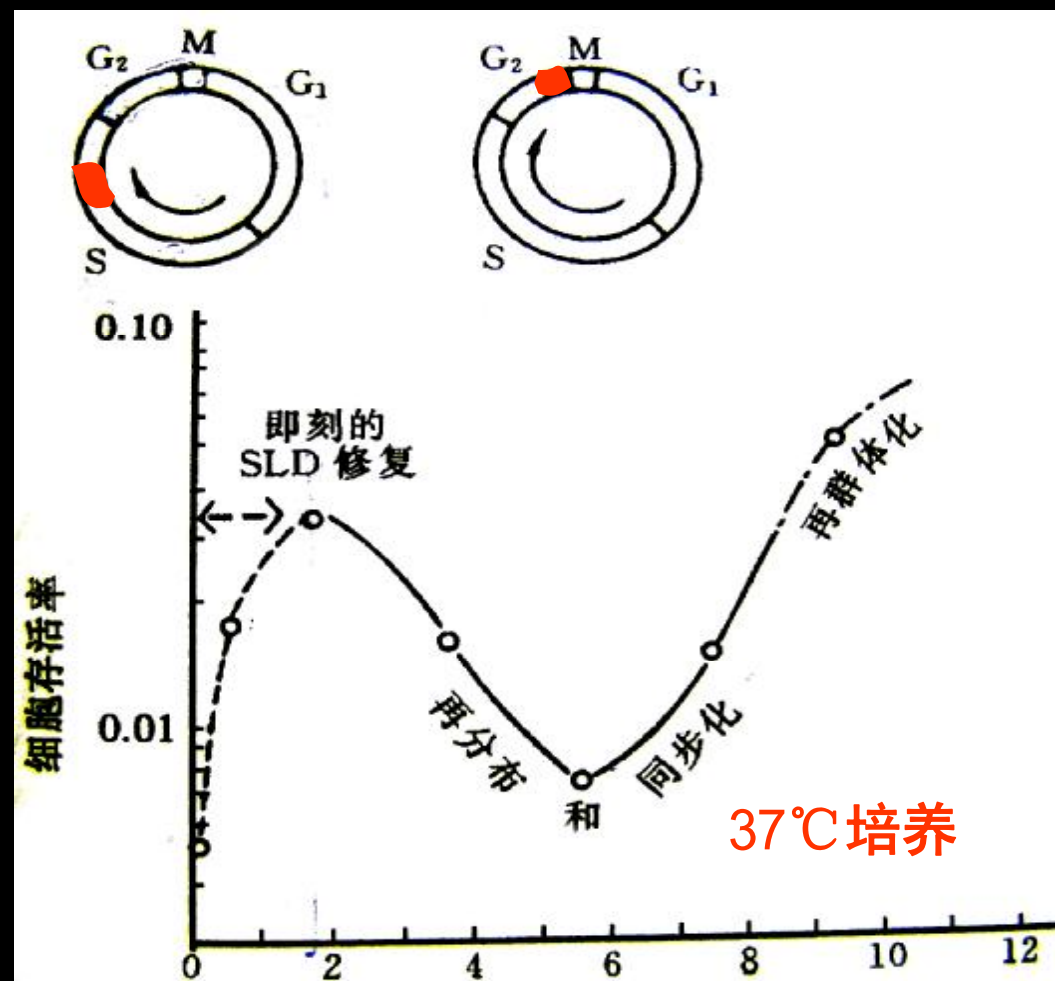
# 四、细胞存活与修复

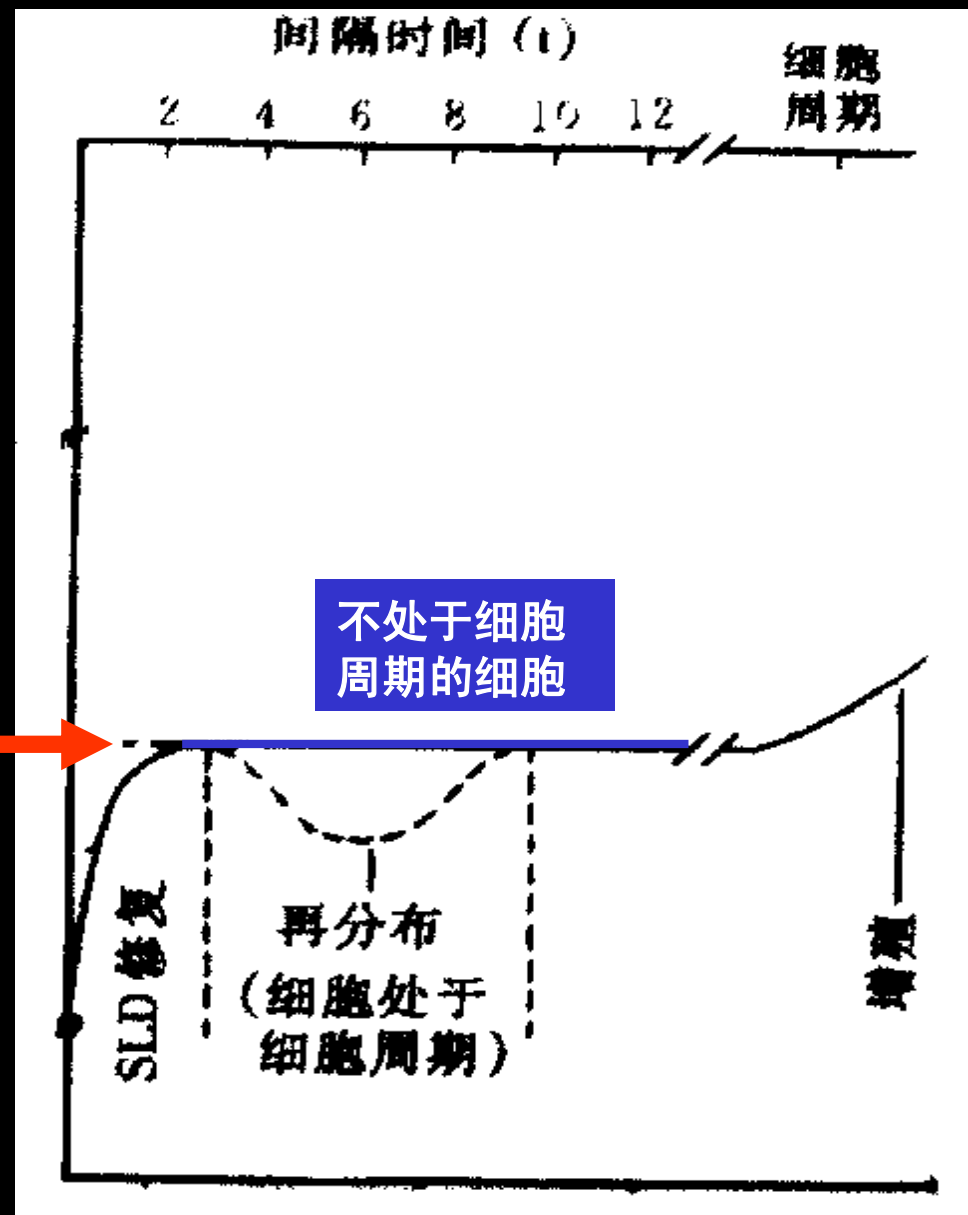
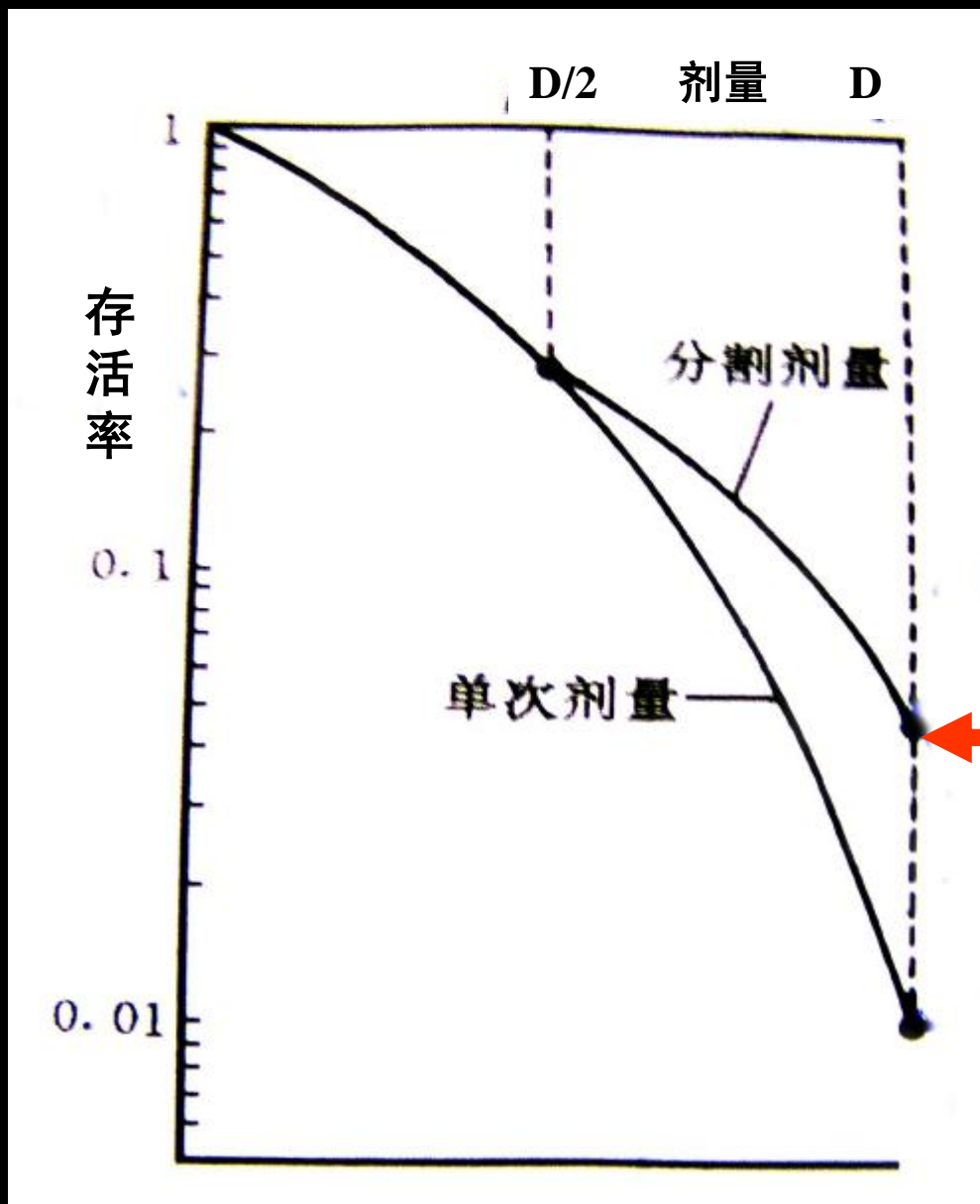
## 2. 正常的温度下培养

在前几个小时可见快速的亚致死损伤修复，但当两次分割的间隔更长时，细胞存活率再次下降。解释如下：

① 放射敏感时相细胞被杀灭，存活细胞群趋于集中于放射抗拒周期内。

② 6小时后第二次照射。细胞群在周期内行进，达到G2或M时相。放射敏感程度超过亚致死损伤效应修复的效应，细胞存活率下降。





分割剂量实验显示亚致死损伤修复的概括

## 四、细胞存活与修复

在示意图中，是三种过程同步存在的综合。

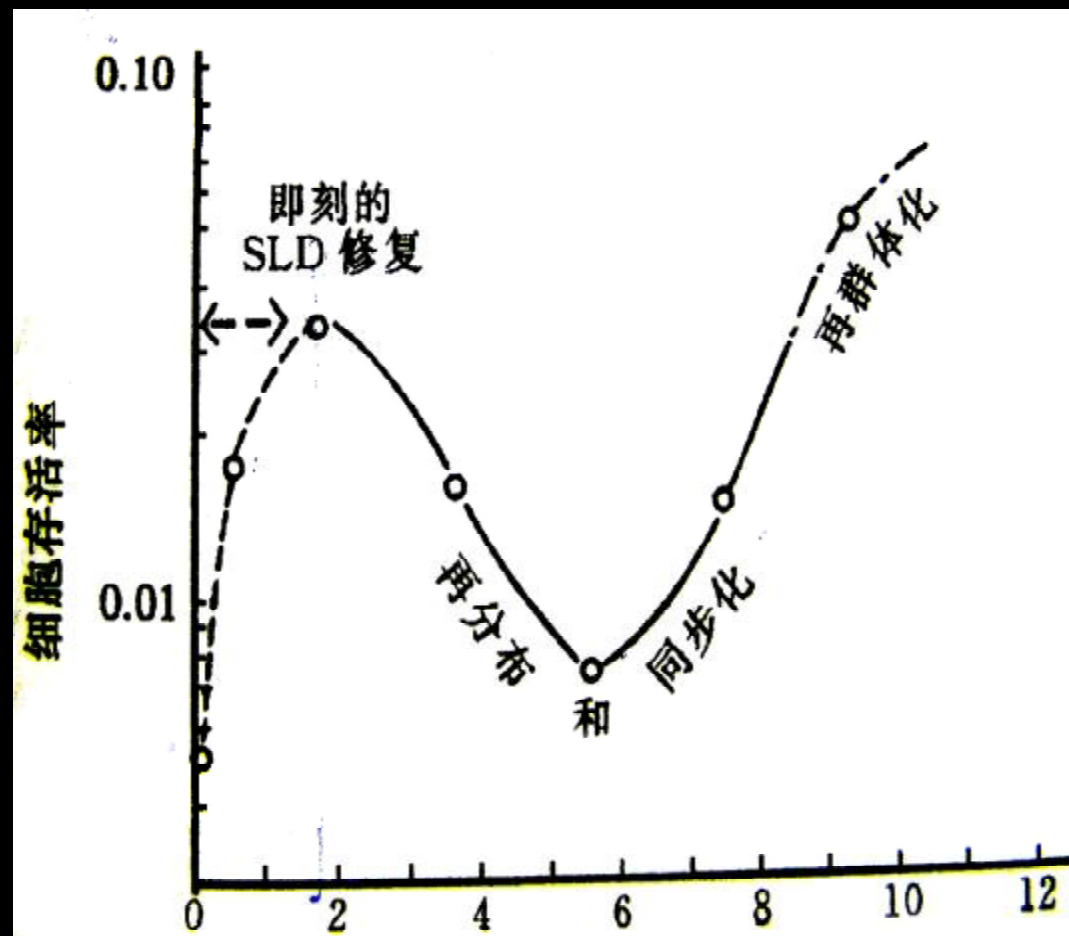
① 亚致死放射损伤的快速修复；(Repair)

② 在分次照射期间细胞在周期内的行进，称之为细胞的再分布；(Redistribution)

③ 如两个分次照射的间隔是10~12 h，超过了这些快速生长细胞的细胞周期时间，由于细胞分裂或再群体化，又出现细胞存活率。

(Regeneration)

再氧合 (Reoxygenation)



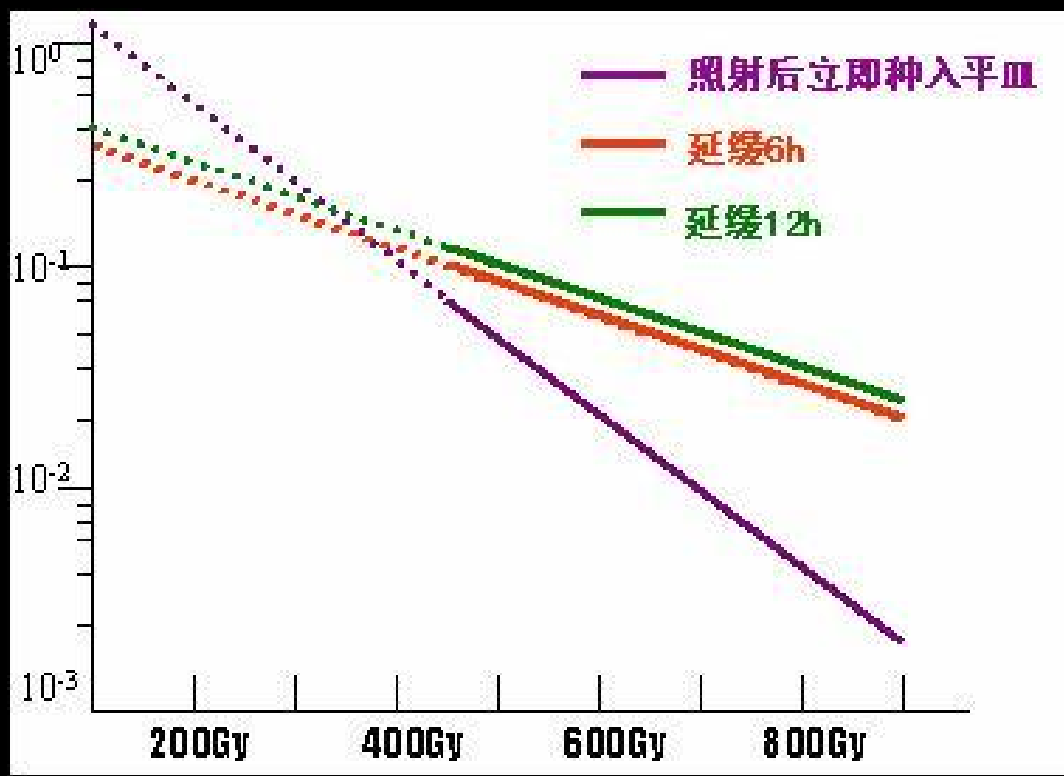


# 五、分次放疗中的 4“R”原则

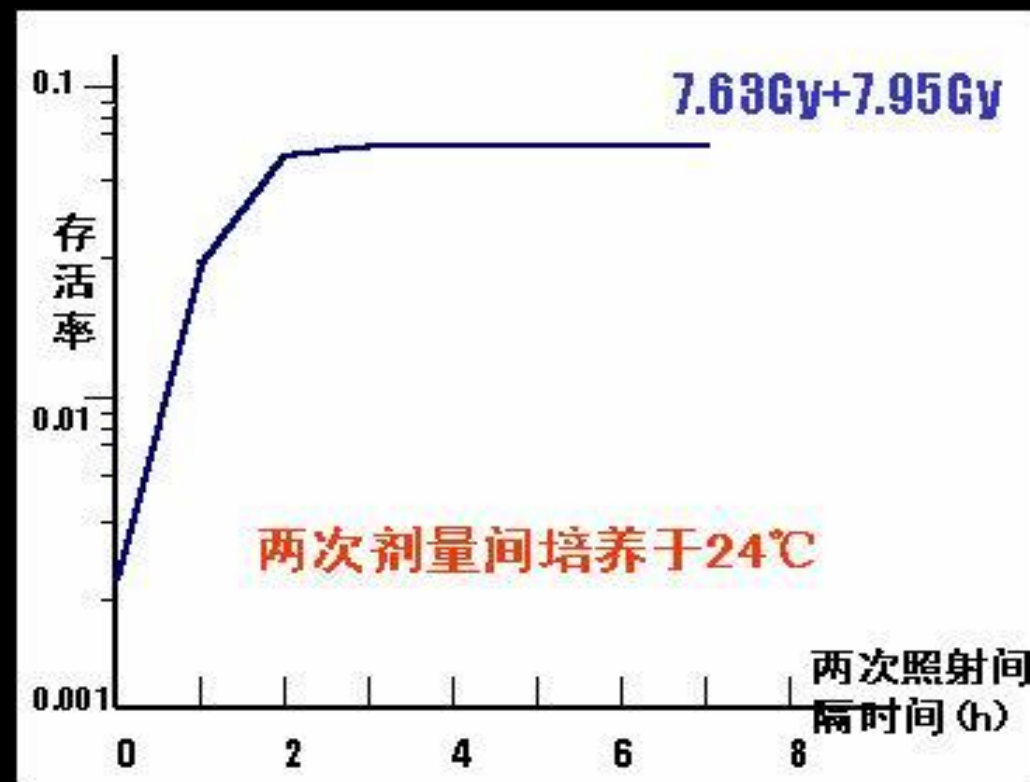
# 五、分次放疗4“R”原则★★★★

## (一) 放射损伤的修复 (Repair)

以上提到的亚致死性损伤的修复和潜在致死性损伤的修复。



潜在致死性损伤的修复

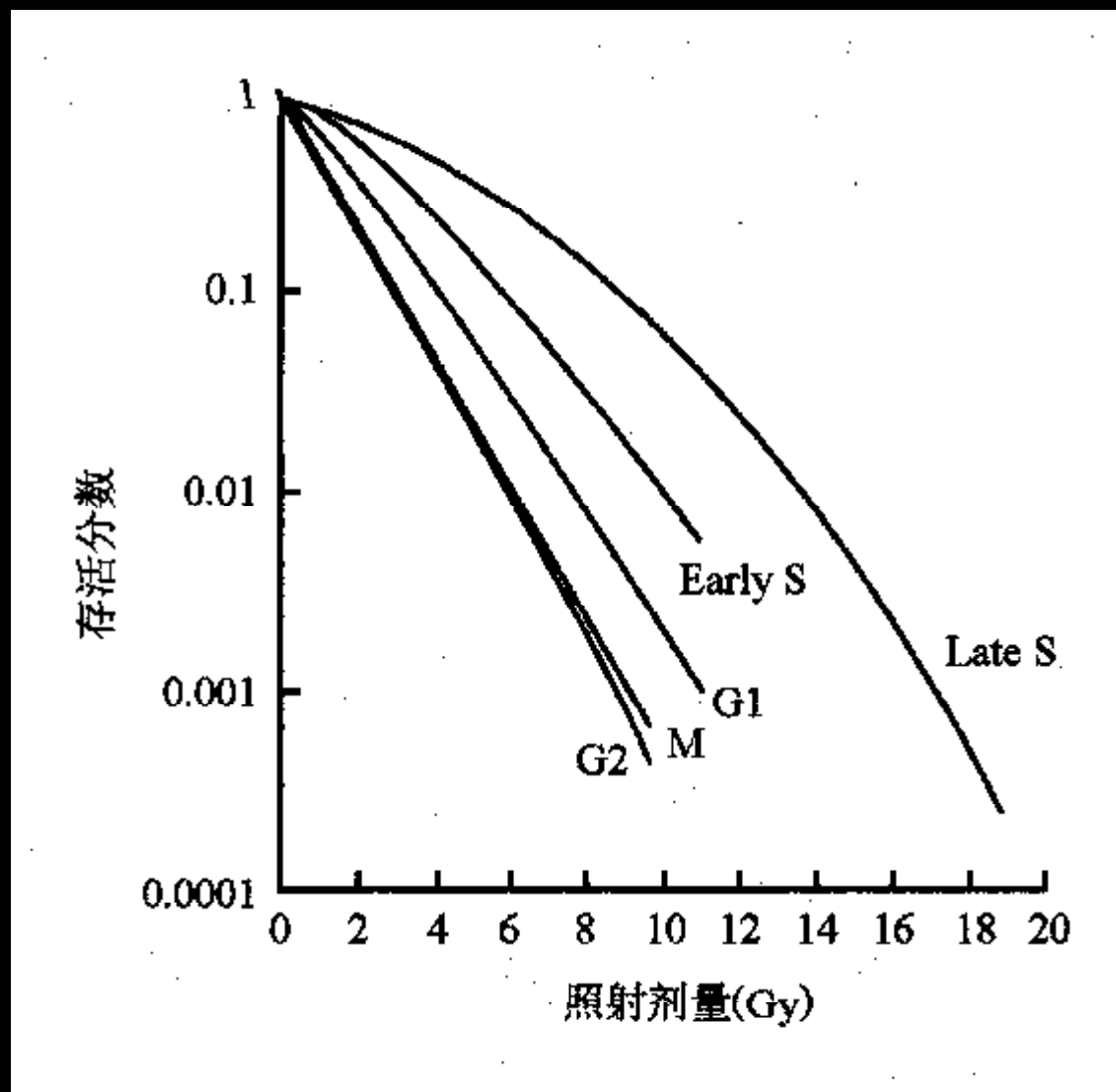


亚致死性损伤的修复

## 五、分次放疗4“R”原则

### (二) 周期内细胞的再分布 (Redistribution)

细胞的放射敏感性因所处的时相不同而不同。总的倾向是处于S期的细胞是最耐受的，处于G2期和M期的细胞是最具放射敏感性。

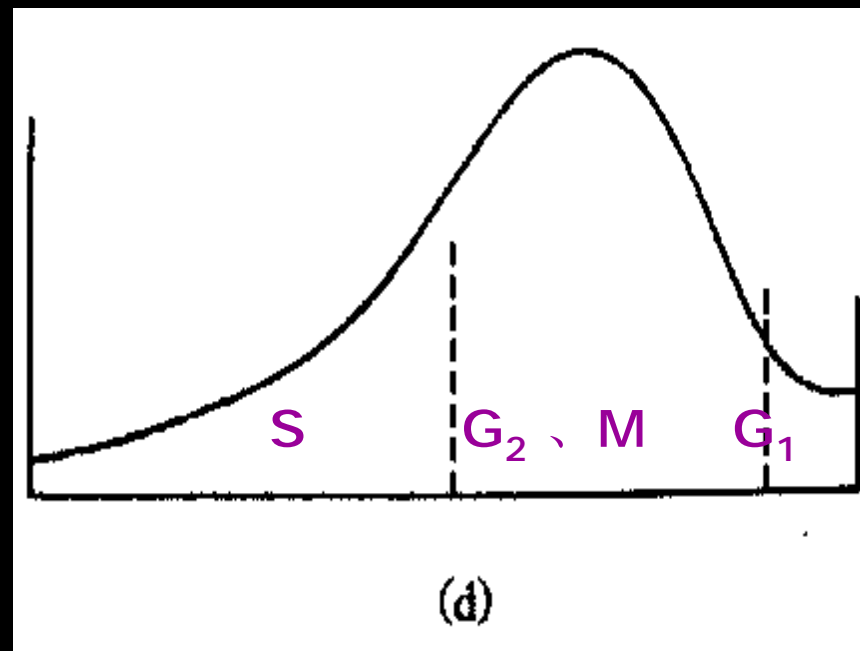
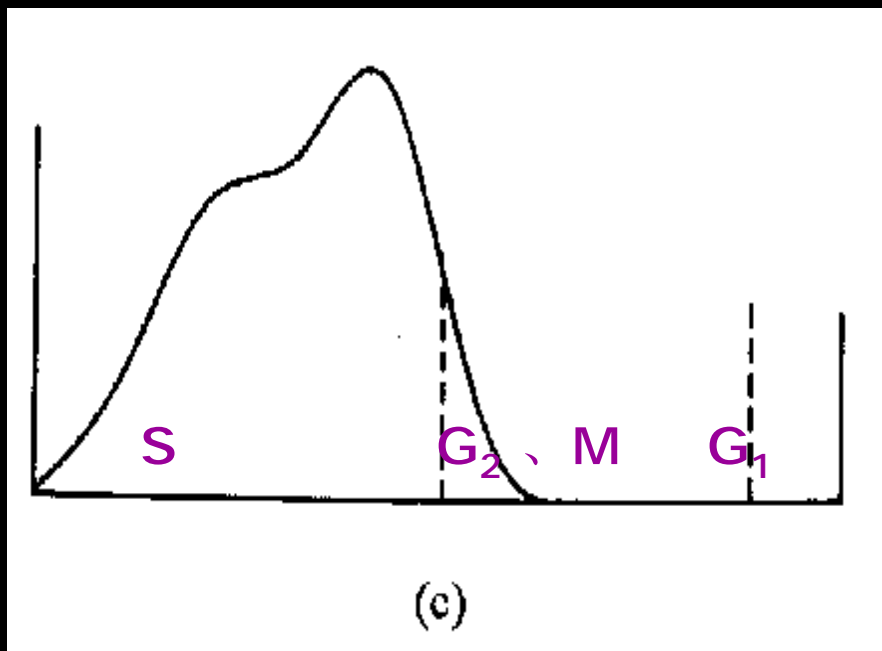
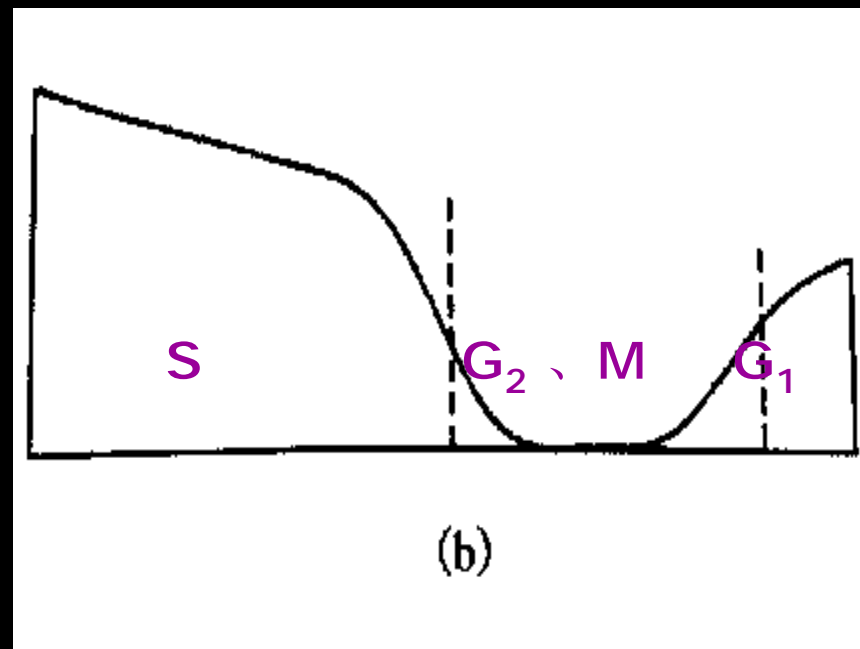
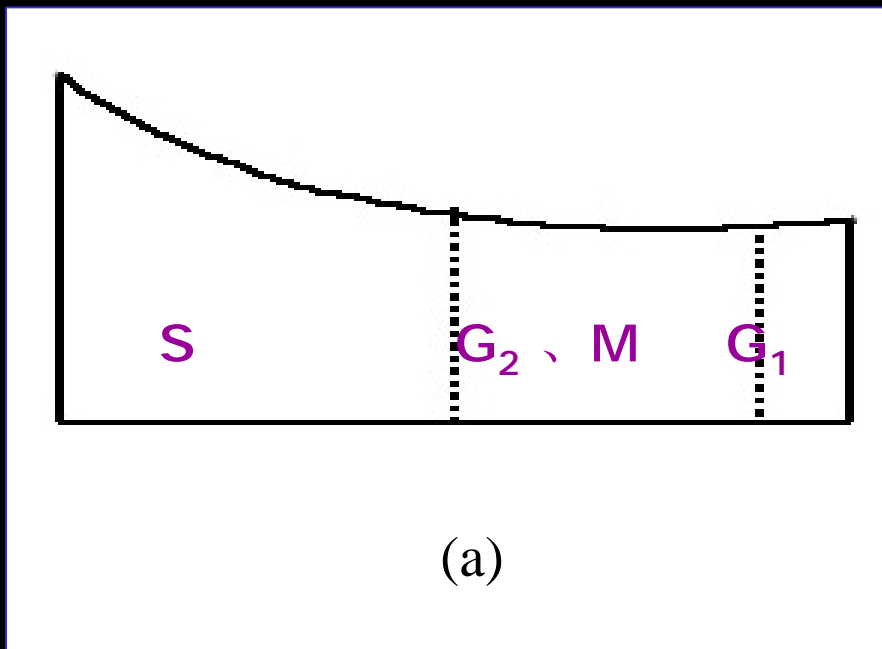


## 五、分次放疗4“R”原则

---

研究发现，分次放射治疗中存在着处于相对放射抗拒时相的细胞向放射敏感时相移动的再分布现象。这有助于提高放射线对肿瘤的杀伤效应。但如果未能进行有效的细胞周期时相再分布，则可能成为放射抗拒的机制之一。

在分次照射期间细胞在周期内的行进，称之为细胞的再分布。



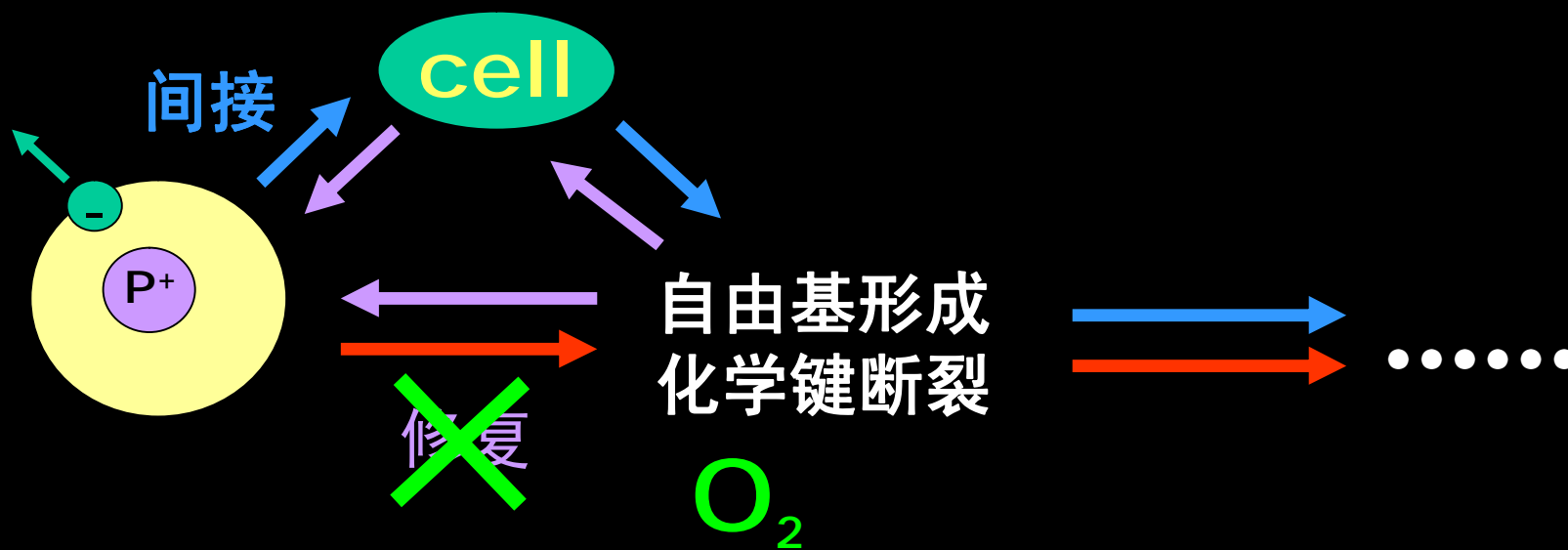
照射间期细胞周期内再分布示意图

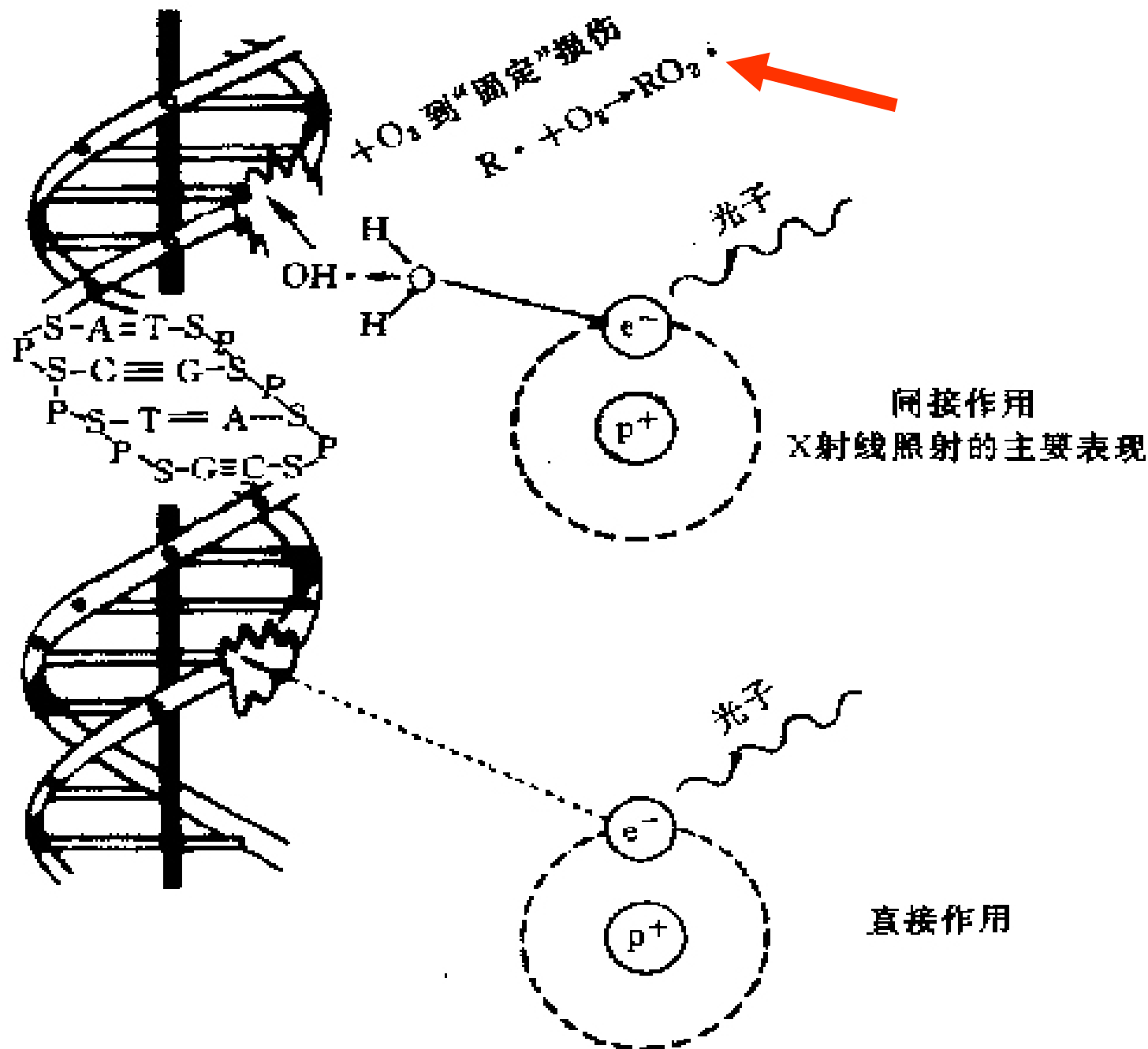
## 五、分次放疗4“R”原则

### (三) 氧效应和乏氧细胞的再氧合 (Reoxygenation)

#### 1. 氧效应

在有氧的情况下，氧能与自由基 (R) 作用形成有机过氧基 ( $RO_2$ )，它是靶物质的不可逆形式，于是损伤被化学固定下来，因此认为氧对照射的损伤起了“固定”作用，称之为“氧固定学说”。氧效应就是氧在放射线和生物体相互作用中所起的影响。



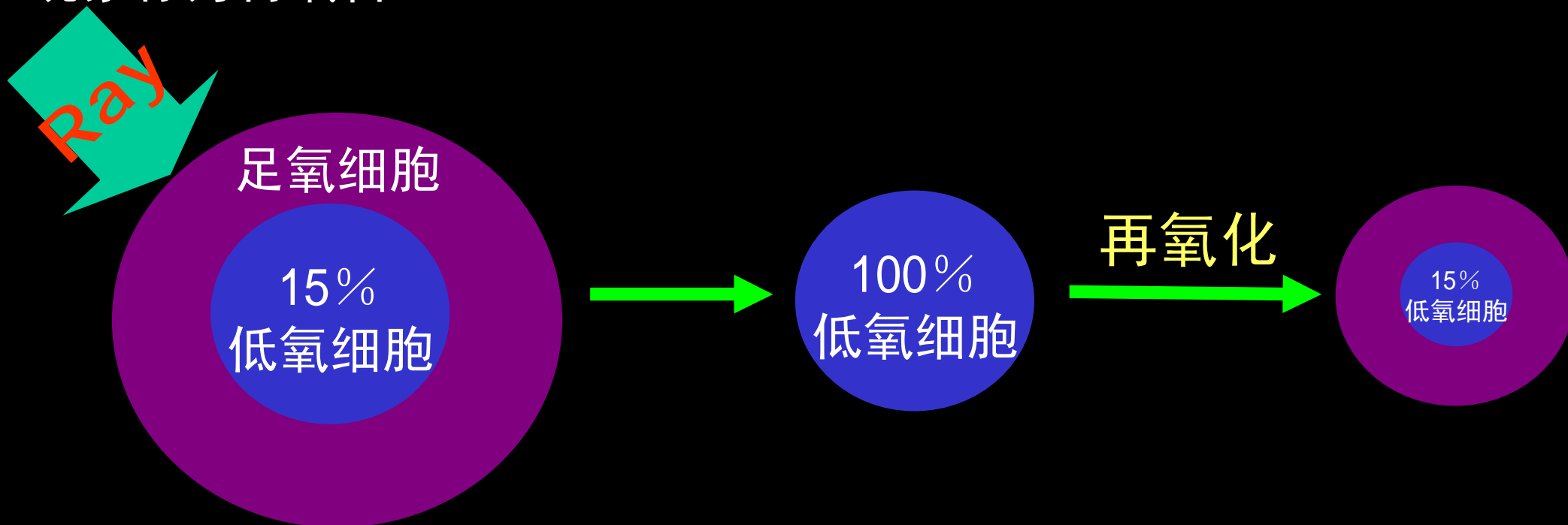


氧固定假说

# 五、分次放疗4“R”原则

## 2. 乏氧细胞的再氧合

实验表明，直径 $<1\text{cm}$ 的肿瘤是充分氧合的，超过这个大小便会出现乏氧。如果用大剂量单次照射，肿瘤内大多数放射敏感的氧合好的细胞将被杀死，剩下的那些活细胞是乏氧的。因此，照射后即刻的乏氧分数将会接近100%，然后逐渐下降并接近初始值，这种现象称为再氧合。

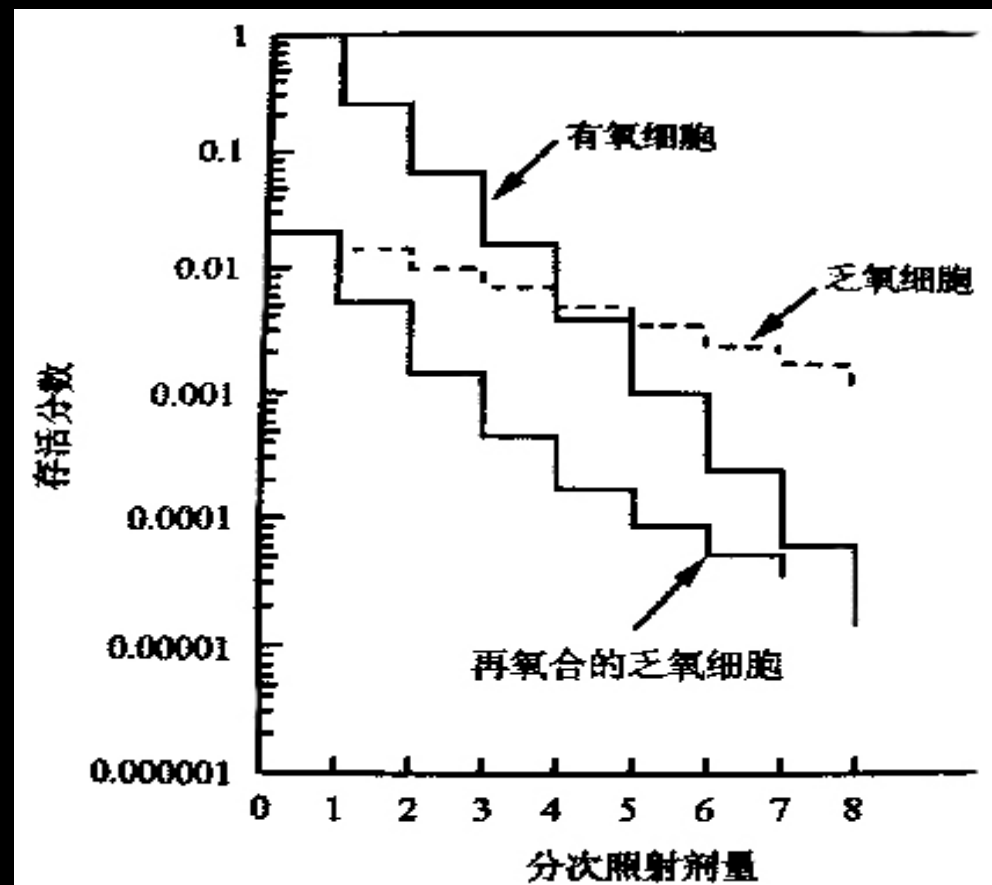


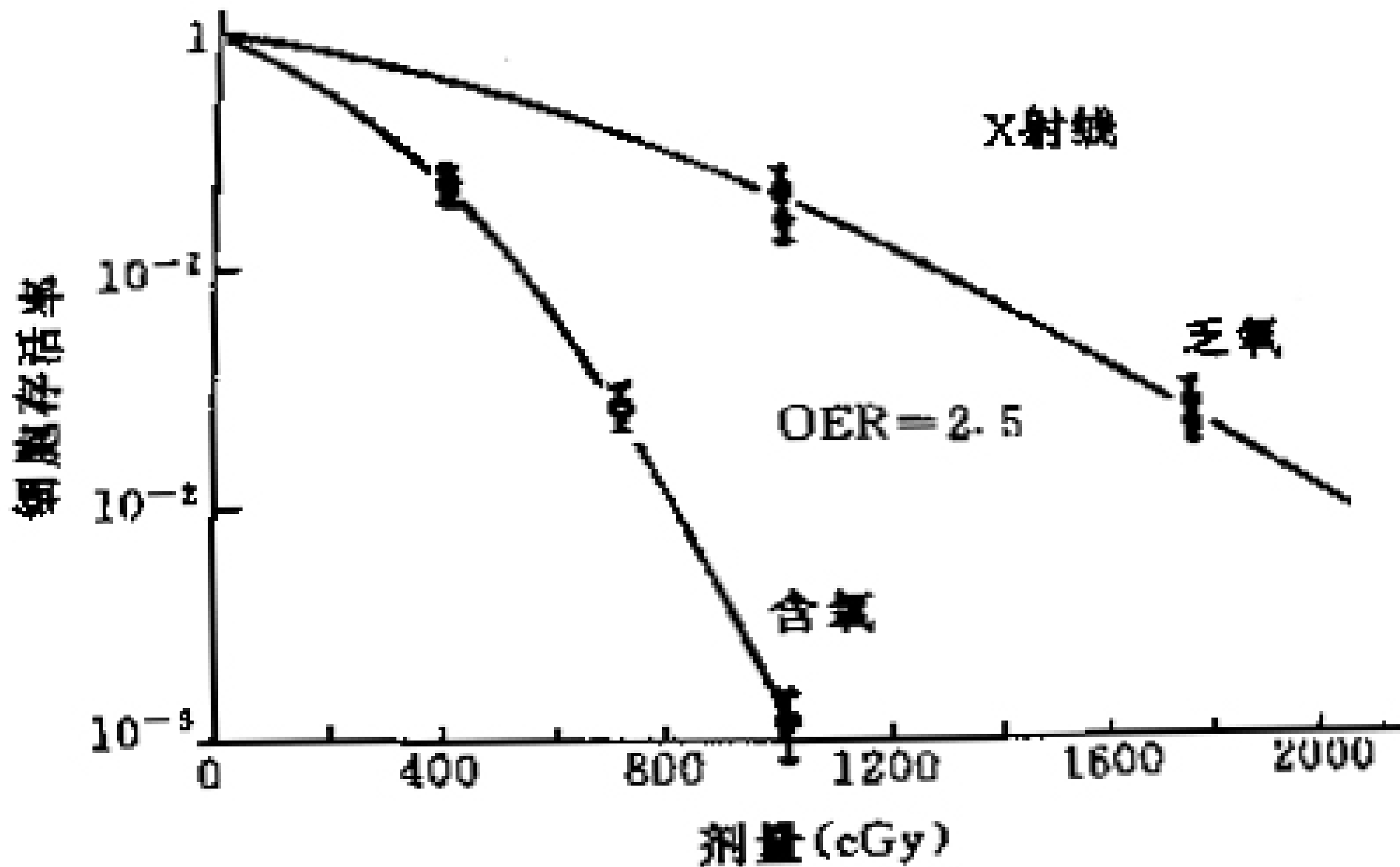


## 五、分次放疗4“R”原则

### 3. 氧效应对细胞存活曲线的影响

大剂量分次照射氧合好的细胞和乏氧细胞的效应。如果没有再氧合的发生，则每分次剂量照射后只能期望杀死极小数量的乏氧细胞。存活曲线区域平坦。在疗程后期，乏氧细胞群体的效应将占主要地位。如果分次间有氧合发生，则放射对初始乏氧细胞的杀灭作用会增大，从而使乏氧细胞的负面效应减少。





细胞照射的氧效应

# 五、分次放疗4“R”原则

## (四) 再增殖或再群体化(Regeneration)

### 1. 正常组织

损伤之后，组织的干细胞及子代细胞在机体调节机制作用下，增殖、分化、恢复组织原来形态的过程称做再群体化。

### 2. 肿瘤组织

照射后可启动肿瘤内存活的克隆源细胞，使之比照射或用药以前分裂更快，称为加速再群体化。换言之，临床进行分次照射时，每次照射剂量不可能达到破坏全部肿瘤细胞的目的，在此期间，肿瘤细胞的再生或再群体化是不可避免的。

## 五、分次放疗4“R”原则

---

### (五) 内在敏感性 (intrinsic Radio-sensitivity)

不同细胞照射后细胞存活比例不同，尤其在低剂量率时更加明显。这些反映出其内在的敏感性有差异。

# 六、人体组织及器官的放射反应

# 六、正常组织放疗反应

## (一) 影响正常组织反应和损伤的因素

### 1. 照射体积

照射体积  $\uparrow$ ，修复能力  $\uparrow$ ，放射反应  $\uparrow$

### 2. 照射部位

肾、脊髓、晶体、小肠耐受量低，头颈部组织相对较高

### 3. 照射剂量

放射反应  $\propto$  每次照射剂量与照射总剂量

### 4. 个体差异

放射耐受量：男  $>$  女，青年  $>$  老年儿童，体力劳动者  $>$  脑力劳动者。合并慢性病的患者耐受性低。

# 六、正常组织放疗反应

## (二) 正常组织的放射耐受量

### 1. TD5/5★

最小耐受剂量。治疗后5年内，小于或等于5%的病例发生严重合并症的剂量；

### 2. TD50/5★

最大耐受剂量。资料后5年时，50%的病例发生严重合并症的剂量。

### 3. 记住几种重要组织的TD5/5值★★★★

肝脏、脊髓、垂体、脑、睾丸、卵巢、晶体等。

# 七、问题与复习





# 七、问题与复习

## (一) 问题

1. L-Q公式设计最佳分次照射方案的一般原则第三点提到“**每分次的间隔时间应大于6小时**”，请问这条原则的建立是基于分次放疗4“R”原则中的哪一条？为什么？（3分）

2. 某鼻咽癌患者在某院行放射治疗，肿瘤区域治疗总剂量为70Gy，颈部淋巴结引流区总剂量为60Gy，脊髓受照剂量为肿瘤区域剂量的70%，治疗后3月患者出现进行性双侧肢体麻木、无力，1月后出现双侧肢体瘫痪，经临床诊断确诊为“**放射性脊髓炎**”，请用放射生物学理论解释上述临床现象。（3分）

# 七、问题与复习

---

## (二) 复习题

1. L-Q公式设计最佳分次照射方案的一般原则是什么？
2. 分次放射治疗的4“R”原则有那些？
3. 列举以下四种正常组织的TD5/5值（单位为Gy）：

肝脏、脊髓、脑、晶体

