文章编号:1007 - 4252(2023)05 - 0005 - 320　　DOI: 10.20027/j.gncq.2023.0040

基于 DNA 损伤的碳离子束相对生物学效应的蒙特卡罗模拟

欧海峰[1],王梦婷[2],常浩恩[3],杨立旺[4]
(河南工业大学理学院, 河南 郑州 450001)

摘要:通过对水模体和微观细胞的模拟,计算碳离子束对人类唾液腺(HSG)细胞的 DNA 损伤,进一步计算了碳离子束的相对生物学效应(RBE)。借助蒙特卡罗工具 GATE/Geant4,设定单能 400MeV/u 的碳离子束入射水模体,模拟^{12}C 及其碎片在不同深度的剂量分布和能谱,并在能谱的基础上,利用蒙特卡罗损伤模拟(MCDS)软件计算对 HSG 细胞造成的 DNA 损伤,得到碳离子束、^{12}C 及其碎片的 DNA 双链断裂(DSB)产率,从而计算出 RBE 值。结果证实碳离子束具有较高的 RBE,表明使用碳离子束治疗肿瘤具有优势。此外,通过改变参数,该模拟方法可以进行扩展研究,为深入理解碳离子束放射治疗提供重要的参考价值。

关键词:碳离子束;蒙特卡罗模拟;相对生物学效应;DNA 双链断裂
中图分类号:O571.6;R730.55　　**文献标志码**:A

Monte CarloSimulation of the Relative Biological Effectiveness Carbon Ion Beam Based on DNA Damage

OUHaifeng[1], WANG Mengting[2], CHANG Haoen[3], YANG Liwang[4]
(School of Sciences, Henan University of Technology, Zhengzhou, Henan 450001, China)

Abstract: The relative biological effectiveness (RBE) of carbon ion beams was further obtained by calculating the DNA damage of carbon ion beams on human salivary gland (HSG) cells through the simulation of a water phantomand microscopic cells. Using the Monte Carlo software GATE/Geant4, the incidence of a carbon ion beam with a single energy of 400 MeV/u in a water phantom was simulated to obtain the dose and energy spectrum of ^{12}C as well as fragment elements at different depths, and based on the energy spectrum, the Monte Carlo damage simulation (MCDS) software was used to calculate the DNA damage caused to human salivary gland (HSG) cells on the basis of the energy spectrum, so as to obtain the DNA double-strand break (DSB) yield of carbon ion beam, ^{12}C and its fragments, and thus the RBE values.The results confirmed that the carbon ion beam had a high RBE, suggesting an advantage of using the carbon ion beams to treat tumors. In addition, by changing the parameters, the simulation method can be extended for studies, providing an important reference value for a deeper understanding of carbon ion beam radiation therapy.

收稿日期:2023-09-25;　　**修订日期**:2023-11-27
基金项目:河南省科技攻关项目(202102310207);河南工业大学博士基金项目(2018BS059)
作者简介:欧海峰(1976—), 男, 博士, 副教授, 河南工业大学理学院(E-mail:ouhaifeng@ haut.edu.cn).

Key words: carbon ion beam; Monte Carlo simulation; relative biological effectiveness ; DNA double-strand break

0　引言

研究表明,在肿瘤放疗领域重离子治疗比传统光子治疗更具优势[1],吸引了众多医生、患者以及研究人员的目光。碳离子束因其本身所展现出来的优势而被认为是一种比较理想的放疗离子束。一是碳离子束的剂量分布具有明显的布拉格峰特征,且峰值位置靠近离子轨迹末端[2],这一优势使得碳离子束对肿瘤部位重拳出击,同时大大保护了靶区(肿瘤)附近的健康组织。二是碳离子束在入射靶区时,具备更高的电离密度,故而对细胞造成严重的 DNA 损伤,产生较高的相对生物学效应(RBE)。因此,碳离子束由于具备更高的精度、更低的副作用以及较高的相对生物学效应,是离子束放射治疗领域研究的焦点之一[3]。此外,碳离子束具备较高的传能线密度(LET),相较于光子治疗,它在乏氧条件下也能有效地杀伤癌细胞[4],并且大量临床实践表明,碳离子束在治疗恶性肿瘤方面是一项具有发展前景的技术[5],在治疗头颈部和颅底恶性肿瘤方面存在显著优势[6]。新的一项研究对复发性癌症进行了重复的碳离子束辐射治疗,结果表明治疗仍然是安全且有效的[7]。

蒙特卡罗模拟计算可以准确地得到碳离子束放射治疗时所产生的相对生物学效应和 DNA 损伤分布,在不具备临床实验的条件下,它提供了行之有效的研究方法。人体中含水量占体重半数以上,因此可以选用水来模拟,因为水是较为接近人体成分的靶材料[8],而且比较方便。

GATE、Geant4、MCNPX、FLUKA 等蒙特卡罗工具可以模拟宏观模型中粒子的踪迹,用于剂量和能谱的研究。Geant4-DNA[9]、MCDS、MPEXS-DNA[10]等工具可以模拟细胞的亚细胞损伤,可在微观角度对细胞中的 DNA 双链断裂展开研究。离子束放射治疗的研究是复杂且多样的,如 Ou 等人使用 GATE/Geant4 蒙特卡罗模拟碳离子束入射水模体,探究碳离子束和其输运过程中产生的碎片元素的剂量分布[11],Francis 等人使用 Geant4 和 Geant4-DNA 模拟碳离子束碎片的纳米尺度效应[12]。本研究使用 GATE/Geant4 模拟单能 400 MeV/u 的碳离子束入射水模体,得到相对剂量分布和能谱数据,在此基础上用蒙特卡罗损伤模拟(MCDS)方法模拟碳离子束对人类唾液腺(HSG)细胞的 DNA 损伤,计算出不同的碎片元素以及总的碳离子束导致的 DNA 双链断裂(DSB)产率,然后通过剂量分布和 DSB 产率计算相对生物学效应。

1　模拟方案

1.1　模拟工具

模拟工具一为 GATE/Geant4。Geant4 常应用于高能物理、加速器物理、医学物理等领域,可以模拟粒子通过靶材料的踪迹和相互作用。GATE 是一款基于 Geant4 代码的软件,主要应用于放射治疗、计算机断层扫描、医学成像等。本研究使用 GATE 9.0 和 Geant4.10.6.3,通过模拟 400 MeV/u 的碳离子束入射到水模体中的电离辐射过程,获取^{12}C 以及碎片的剂量和能谱分布[13]。

模拟工具二为 MCDS。MCDS[14]可以模拟在不同氧浓度下细胞被各种粒子均匀照射后 DNA 损伤的类型和量值,兼顾了 DNA 的直接损伤和间接损伤。MCDS 的参数是从踪迹结构模拟(track structure simulations)中估算出来的[15],只需要调节四个参数就可以模拟 DNA 损伤,其中三个固定参数对所有类型的辐射效果相同,可变换的唯一参数取决于粒子的类型和动能[16]。

1.2　模型设置

图 1 展示的是使用 GATE/Geant4 构建的立方形水模体,尺寸为 40 cm × 20 cm × 20 cm,水模体内靶材料的设置为 G4_WATER,物理过程设置为 QGSP_BIC_HP。^{12}C 离子束的参数设定保持与 Haettner 的一项实验相符[17]。设置单能 400 MeV/u 的^{12}C 离子束,从左侧面中心位置垂直入射,并且在垂直和水平方向上呈现高斯分布 $\delta_x = \delta_y = 2.12$mm(半峰全宽为 5 mm),角度散射参数 $\delta_{ang} = 1$mrad。入射的碳离子数目为 100,000。探测器 M 与水模体的入射端面平行,选定的材质配置同样是 G4_WATER,尺寸为 0.02mm×200mm×200mm,用来收集^{12}C 及其碎片的能谱数据。s 代表的是探测器 M 的位置,即入射点

到探测器 M 体心之间的距离。

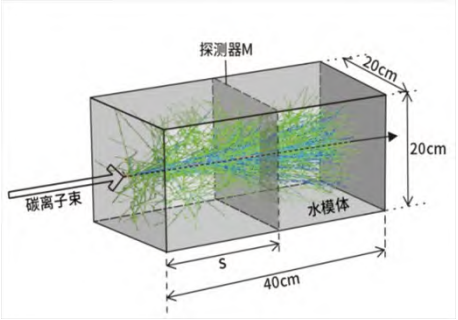

图 1 碳离子束入射水模体的示意图

Fig.1 Schematic diagram ofa carbon ion beam incident a water phantom

图 2 是 MCDS 建立的 HSG 细胞模型示意图,细胞核的直径为 10.00 μm,细胞的直径为 20.00 μm,细胞内部的含氧浓度值被设定为 100%。设置 HSG 细胞内部的 DNA 含量为 1 Gbp。(若 MCDS 设定为人类体细胞,即包含 23 对染色体,基因组 DNA 长度为 6 Gbp,则计算 DNA 损伤时应扩大 6 倍)。MCDS 模拟的细胞数目为 10,000。

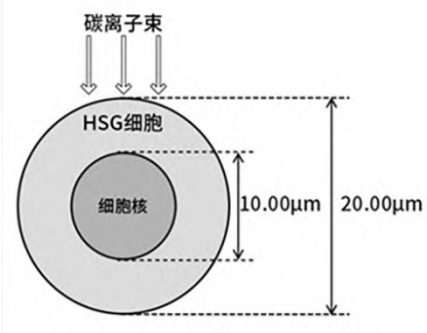

图 2 碳离子束入射 HSG 细胞模型的示意图

Fig.2 Schematic diagram of a carbon ion beam incident HSG cell model

1.3 计算方法

MCDS 在模拟不同程度的 DNA 损伤方面有很好的表现,尤其是处理情况复杂的 DSB 产率,MCDS 彰显了卓越的性能,包括简单的 DSB 损伤(DSB0)、10 个碱基对内有额外的 DSB 损伤(DSB+)、10 个碱基对内有不止一个的 DSB 损伤(DSB++)。MCDS 根据第 i 型粒子的能谱计算出每 Gy 每 Gbp 的 DSB 产率。计算 i 型粒子的总的 DSB 产率 $Y_{DSB,i}$,需要将所有损伤类型的 DSB 产率包含在内,计算公式如下:

$$Y_{DSB,i} = Y_{DSB0,i} + Y_{DSB+,i} + Y_{DSB++,i} \tag{1}$$

计算碳离子束及碎片的 DSB 产率 Y_{DSB},可以由公式(2)得到:

$$Y_{DSB} = \frac{\sum_i (Y_{DSB,i} \times D_i)}{\sum_i D_i} \tag{2}$$

其中,D_i 是用蒙特卡罗工具 GATE 模拟的 i 型粒子的剂量。

然后,从第 i 型粒子 DSB 引起的 RBE 公式如下:

$$RBE_{DSB,i} = \frac{Y_{DSB,i}}{Y_{DSB,^{60}Co}} \tag{3}$$

其中,^{60}Co 辐射产生的 DSB 产率在常氧细胞中被设定为 $8.32 Gy^{-1}Gbp^{-1}$。

由 DSB 引起的碳离子束的 RBE,可以通过以下公式(4)计算:

$$RBE_{DSB} = \frac{\sum_i (RBE_{DSB,i} \times D_i)}{\sum_i D_i} \tag{4}$$

2 结果

2.1 碳离子束的纵向剂量分布

碳离子束入射到水模体中,与水发生碰撞,形成一系列碎片,^{12}C 以及所有碎片在水中的剂量沉积构成了碳离子束的总剂量分布。如图 3 所示,碳离子束总剂量分布呈现明显的布拉格峰,峰值位置在 275 mm 处,而后迅速下降,展现出极好的物理学优势。继而我们以布拉格峰位置的总剂量值作为归一化系数,计算了^{12}C、全部碎片以及碎片元素 H、He、Li、Be、B、C(^{12}C 除外)的相对剂量分布。以布拉格峰为界,峰前^{12}C 对总剂量贡献最大,尤其在峰值位置,^{12}C 的峰值与总剂量的峰值都在 275 mm 处达到最大,^{12}C 在峰后几乎呈直线下降,峰后的剂量主要来自于除^{12}C 以外的碎片的贡献。He、B、C(^{12}C 除外)在前程的表现高度一致,但是 C(^{12}C 除外)在 253 mm 位置达到了峰值,然后迅速下降,He 和 B 的峰值位置相差 1 mm,但是峰后 He 的剂量保持较高水平,B 的剂量则快速下降。原子序数小的 H、He、Li 在峰后也保持了相对较高水平,Be 和 B 在峰后下降。整体上,碎片元素 H、He、Li、Be、B、C(^{12}C 除外)的相对剂量不高,但是对碳离子束的总剂量,尤其是

峰后的位置,它们的贡献不可忽视。

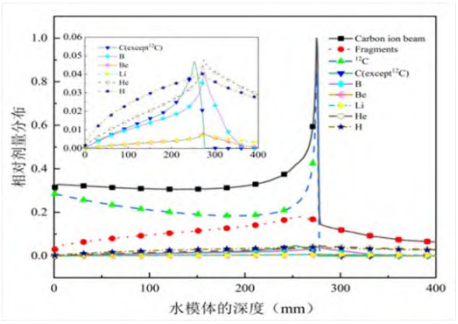

图 3　碳离子束、全部碎片、^{12}C 及碎片元素在水模体中的相对剂量分布

Fig.3 Relative dose distribution of carbon ion beam, all fragments, ^{12}C and fragment elements in the water phantom

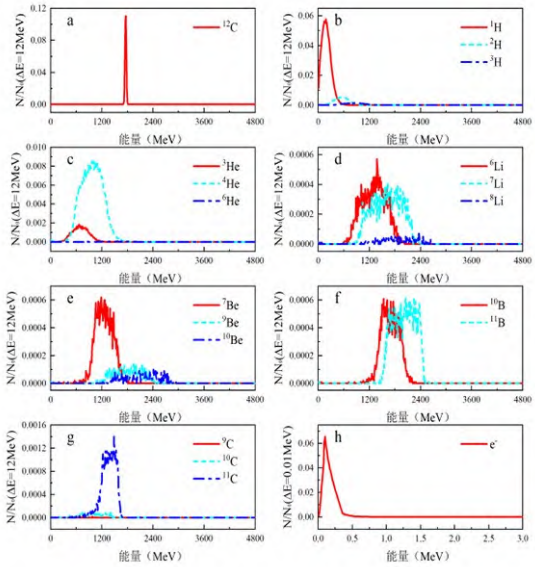

图 4　^{12}C 、H、He、Li、Be、B、C(^{12}C 除外)及 e^-在 225 mm 深度的水模体中的能谱

Fig.4 Energy spectra of ^{12}C , H, He, Li, Be, B, C (except ^{12}C) ande^- in the water phantom at 225mm depth

2.2　^{12}C 及其碎片的能谱分布

图 4 显示的是放置在 225 mm 深度的探测器获得的^{12}C 以及碎片 H、He、Li、Be、B、C(^{12}C 除外)、电子(e^-)的能谱分布,横坐标代表能量,纵坐标中 N 为特定能量范围内探测器中不同碎片的粒子数量,N_0为入射的碳离子数目。

在碎片元素中,同一元素的同位素能谱中,核子数增加,其同位素的能量范围向更高的范围移动。图 4b 展示了不同元素的变化趋势,在 H 的同位素能谱中,^{1}H 的变化趋势显而易见,峰值远远大于^{2}H、^{3}H。元素 He、Be、C(^{12}C 除外)与 H 的同位素能谱表现类似,整体上呈现出某一种同位素占主导地位的态势。^{6}He 和^{9}C 的产额很小,在曲线表现上并不明显。Li 的同位素能谱中,^{6}Li 和 ^{7}Li 的峰值差距不大,但^{7}Li 的能量范围覆盖较大。B 的同位素能谱中,^{10}B 和^{11}B 的峰值都很高,两者的表现势均力敌。^{12}C 的能谱独树一帜,其峰值尖锐,大小为 0.11,能量大致覆盖在 1524 MeV 至 1824 MeV 的区间内。电子 e^-的能量较小,能量几乎覆盖在 0.5 MeV 以下的区间内,峰值为 0.066。

2.3　^{12}C 及其碎片的 DSB 产率分布

在能谱数据的基础上,粒子 DSB 产率的获取主要是依赖于 MCDS 软件,进而由公式(1)和(2)计算出^{12}C 以及不同类型的碎片元素的 DSB 产率,如图 5 所示,^{12}C 的 DSB 产率在深度为 285 mm 的位置急速上升达到最大值 27.92 $Gy^{-1}Gbp^{-1}$,而后平稳几乎不变。较为特殊的是 C(^{12}C 除外)的 DSB 产率分布曲线呈现出多个起伏。B 元素在布拉格峰后上升明显,DSB 产率的贡献远大于元素 H、He、Li、Be,DSB 产率随着原子序数的增大而增大。H 和 He 的 DSB 产率在整个深度范围内变化不大。电子的 DSB 产率在 8.27 $Gy^{-1}Gbp^{-1}$至 8.32 $Gy^{-1}Gbp^{-1}$之间变化,整个深度范围内变化很小,几乎呈现一条直线。在达到布拉格峰之前,所有元素的差异性并非特别突出,而主要的差别在布拉格峰之后开始显现,元素的原子数越大,DSB 的产率越高,DSB 的产率随深度的增加而增加。

2.4　碳离子束的 DSB 产率和 RBE 值

图 6 为碳离子束辐照 HSG 细胞时 DSB 产率和 RBE 值随水模体深度变化的分布曲线。DSB 会对细胞造成严重损伤,使得细胞难以修复到正常状态,进而导致了细胞的凋亡。通过公式(2),将^{12}C 及其碎片元素的每种粒子的总 DSB 产率与该粒子对应的剂量加权求和,将加权后的 DSB 产率除以总的剂量,计算了碳离子束的 DSB 产率,并将电子的 DSB 产率纳入了考虑范围。如图 6 所示,碳离子束的 DSB 产率在整个深度范围内差异明显,分布曲线呈

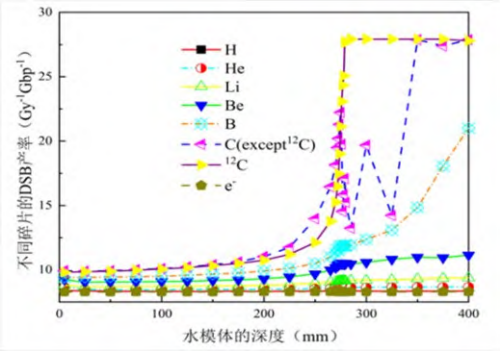

图 5 H、He、Li、Be、B、C(^{12}C 除外)及^{12}C、e^-的 DSB 产率分布

Fig.5 DSB yield distribution of H, He, Li, Be, B, C (except ^{12}C) and ^{12}C, e^-

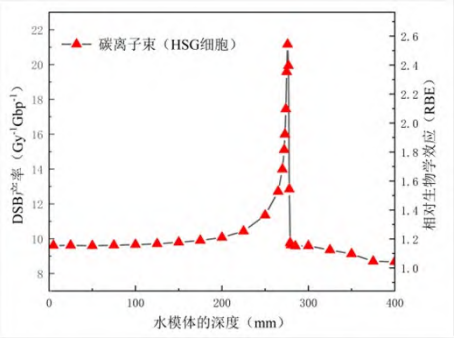

图 6 碳离子束的 DSB 产率和 RBE 值

Fig.6 DSB yield and RBE values for carbon ion beam

现出较高的峰值,DSB 产率最大值为 21.16 Gy^{-1} Gbp^{-1},位于水模体深度 276 mm 处。从整体的变化趋势来看,在峰值附近的 250 mm 至 278 mm 范围内,DSB 的产率呈现出先上升后下降的结果,尤其在 276 mm 至 278 mm 的范围内 DSB 产率迅速下降。电离辐射导致肿瘤区域细胞凋亡是离子束放射治疗的基础,此外,RBE 值是评估放疗效果的一个重要指标。常氧细胞以^{60}Co 辐射的 DSB 产率 8.32Gy^{-1} Gbp^{-1}为标准,利用公式(3),推导出^{12}C 及其碎片元素的 RBE 值,加权形式与公式(2)推导过程一致,得到碳离子束总的 RBE 值。由此可见,公式(3)是连接公式(2)和公式(4)的桥梁,碳离子束的 DSB 产率和 RBE 值之间相差了 8.32 的一个倍数关系,而曲线形式表现一致。图 6 所示的 RBE 值在 276 mm 处达到最大值 2.54。碳离子束剂量的布拉格峰峰值在 275 mm 位置,两者的峰值位置仅相差 1 mm。因此,在布拉格峰的下降沿边缘,相对生物学效应最为显著,并且结合峰前和峰后较低的 RBE 值,进一步凸显了碳离子束放射治疗在生物学上的优势。

3 结论

相对生物学效应(RBE)是评估碳离子束放射治疗效力的重要指标,利用 RBE 可以帮助医生优化放疗的剂量,提升碳离子束治疗质量。因此,对于碳离子束 RBE 的准确预测,在优化治疗效果和制定个体化的治疗方案上,具有显著的临床价值。

Taku Inaniwa 在日本国家放射科学研究所(NIRS)利用临床治疗规划系统对 HSG 肿瘤细胞进行了碳离子束治疗剂量规划实验,入射能量为 400 MeV/u 的碳离子束,其扩展布拉格峰宽度(SOBP widths)为 60 mm 时,SOBP 区域内 RBE 的临床平均值为 2.35(由平均临床剂量 D_{clin} 与平均物理剂量 D_{phys} 的比值得到)[18]。本研究模拟的单能 400 MeV/u 碳离子束在水模体的 RBE 峰值为 2.54。Taku Inaniwa 和本研究的碳离子束入射能量同为 400 MeV/u,肿瘤细胞也同为 HSG,但 RBE 预测结果存在差异,原因主要源自束流模拟条件和 RBE 预测模型的不同。Taku Inaniwa 使用的束流模拟软件是 PTSim,扩展布拉格峰宽度(SOBP widths)为 60 mm,使用的 RBE 计算模型是 MKM。本研究使用的束流模拟软件是 GATE,单能未扩展的布拉格峰,RBE 计算使用的是 MCDS。本研究的模拟计算方法操作灵活,有助于验证和辅助临床治疗计划的实施,也为个体化的治疗提供更多参考和支持。

在本研究过程中,我们综合评估了^{12}C、H、He、Li、Be、B、C(^{12}C 除外)这些粒子在 DSB 产率方面的影响,并纳入了电子的作用进行分析。本研究计算的碳离子束在水模体中的 DSB 产率和 RBE 值只是针对纵向分布而言的,而横向分布和角度分布的计算将是我们下一步要做的研究工作。蒙特卡罗模拟工具操作灵活,在模拟过程中通过调整诸如入射粒子类型、能量、几何体形状、靶物质以及物理过程等因素,可以很方便地对碳离子束放射治疗进行扩展研究。

参考文献:

[1]李京,宋英鹏,宋新宇,戴谷宇,李治斌,刘亚昕,王光宇,李光俊,柏森.碳离子治疗技术的临床应用进展[J].中国医疗设备,2022,37(02):150-153+171.

[2]Matsumoto Y, Fukumitsu N, Ishikawa H, et al. ACritical

Review of Radiation Therapy: From Particle Beam Therapy (Proton, Carbon, and BNCT) to Beyond[J]. Journal of Personalized Medicine, 2021, 11(8): 825.

[3]刘锐锋,张秋宁,田金徽,罗宏涛,王小虎.重离子治疗在肿瘤治疗中的临床应用及前景展望[J].中国肿瘤,2021,30(08):619-626.

[4]Ishikawa H, Hiroshima Y, Kanematsu N, et al. Carbon-ion radiotherapy for urological cancers.[J].International Journal of Urology, 2022, 29(10): 1109-1119.

[5]Malouff T D, Mahajan A, Krishnan S, et al. CarbonIon Therapy: AModern Review of an Emerging Technology[J]. Frontiers in oncology, 2020, 10: 82.

[6]Rutenberg M S, Beltran C. Future Perspective: Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck and Skull Base Malignancies[J]. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 2023, 35(3): 485-492.

[7]Tomizawa K, Shibuya K, Shiba S, et al. Repeated Carbon-Ion Radiation Therapy for Intrahepatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2023.

[8]廖峰,贺三军,张双,罗万,刘丽艳,赵修良.基于 Geant4 的碳离子治疗三维电离室阵列仿真设计[J].原子能科学技术,2023,57(02):372-378.

[9]Incerti S, Kyriakou I, Bernal M A, et al. Geant4-DNA example applications for track structuresimulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project[J]. Medical physics, 2018, 45(8): e722-e739.

[10]Okada S, Murakami K, Incerti S, et al. MPEXS-DNA, a new GPU-based Monte Carlo simulator for track structures and radiation chemistry at subcellular scale[J]. Medical Physics, 2019, 46(3): 1483-1500.

[11]Ou H F, Zhang B, Zhao S J. Gate/Geant4-based Monte Carlo simulation for calculation of dose distribution of 400 MeV/u carbon ion beam and fragments in water[J]. Nuclear Science and Techniques, 2016, 27(4): 83.

[12]Francis Z, Seif E, Incerti S, et al. Carbon ion fragmentation effects on the nanometric level behind the Bragg peak depth[J]. Physics in Medicine & Biology, 2014, 59(24): 7691.

[13]Ou H F, Zhang B, Zhao S J. Monte Carlo simulation for calculation of fragments produced by 400 MeV/u carbon ion beam in water[J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2017, 396: 18-25.

[14]Stewart R D, Yu V K, Georgakilas A G, et al. Effects of radiation quality and oxygen on clustered DNA lesions and cell death[J]. RadiationResearch, 2011, 176(5): 587-602.

[15]Semenenko V A, Stewart R D. Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions[J]. Physics in Medicine & Biology, 2006, 51(7): 1693-1706.

[16]Stewart R D, Streitmatter S W, Argento D C, et al. Rapid MCNP simulation of DNA double strand break (DSB) relative biological effectiveness (RBE) for photons, neutrons, and light ions[J]. Physics in Medicine & Biology, 2015, 60(21): 8249-8274.

[17]Haettner E, Iwase H, Krämer M, et al. Experimental study of nuclear fragmentation of 200 and 400 MeV/u ^{12}C ions in water for applications in particle therapy.[J]. Physics in Medicine & Biology,2013,58(23):8265-8279.

[18]Inaniwa T, Kanematsu N, Matsufuji N, et al. Reformulation of a clinical-dose system for carbon-ion radiotherapy treatment planning at the National Institute of Radiological Sciences, Japan[J]. Physics in Medicine & Biology, 2015, 60(8):3271-3286.