

中子的生物学效应

王哲

清华大学，工程物理系

zwang2017@mail.tsinghua.edu.cn

目录

1 中子的生物学效应

1.1 中子与物质相互作用

1.2 生物学效应

2 硼中子俘获治疗 (BNCT)

2.1 概述与原理

2.2 发展与现状

目录

1 中子的生物学效应

1.1 中子与物质相互作用

1.2 生物学效应

2 硼中子俘获治疗 (BNCT)

2.1 概述与原理

2.2 发展历程与现状

辐射与物质相互作用

辐射的生物学效应源于辐射与物质的相互作用

辐射 (Radiation) :

x射线、 γ 射线、可见光、电子、中子、 α 射线。。。

种类繁多，哪些是我们更为关注的？

电离 (Ionization) :

指原子或分子通过得失电子获得负正电荷的过程

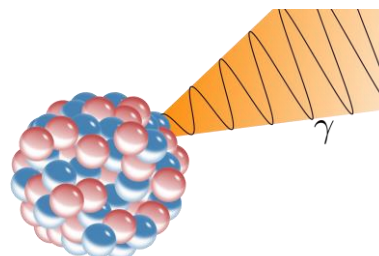
电离辐射 (Ionizing radiation) :

指辐射的**能量**足以使电子从原子或分子中分离出来，
即能产生电离的辐射

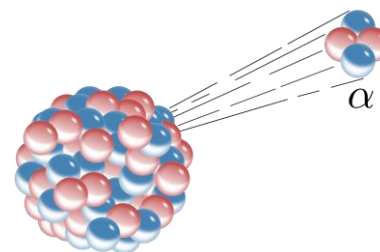
辐射与物质相互作用

四种主要电离辐射：

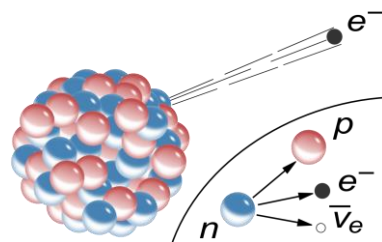
- 电磁辐射（X射线， γ 射线）



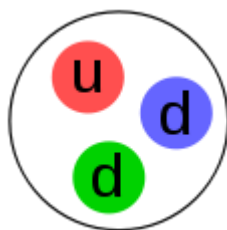
- 重带电粒子辐射（ α 粒子，质子等）



- 电子辐射（ β 射线）



- 中子辐射

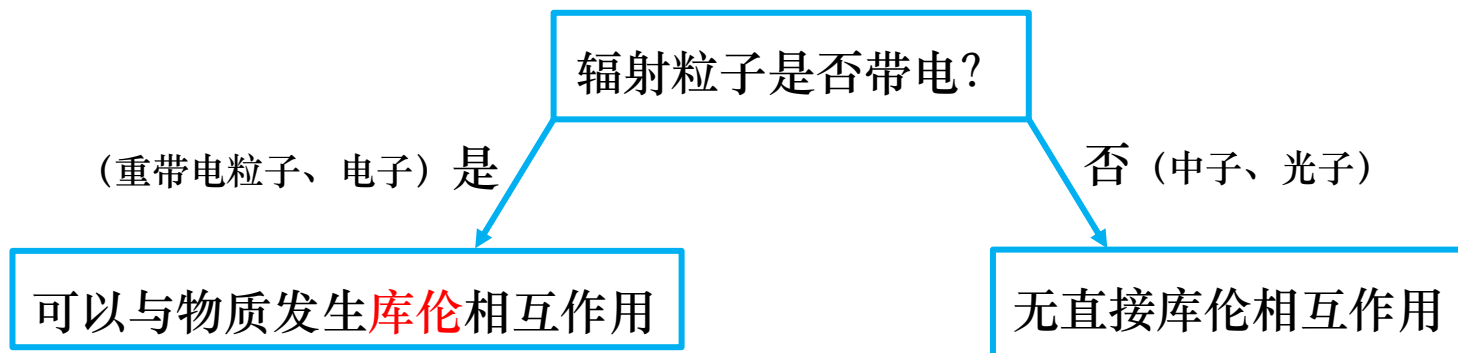


辐射与物质相互作用

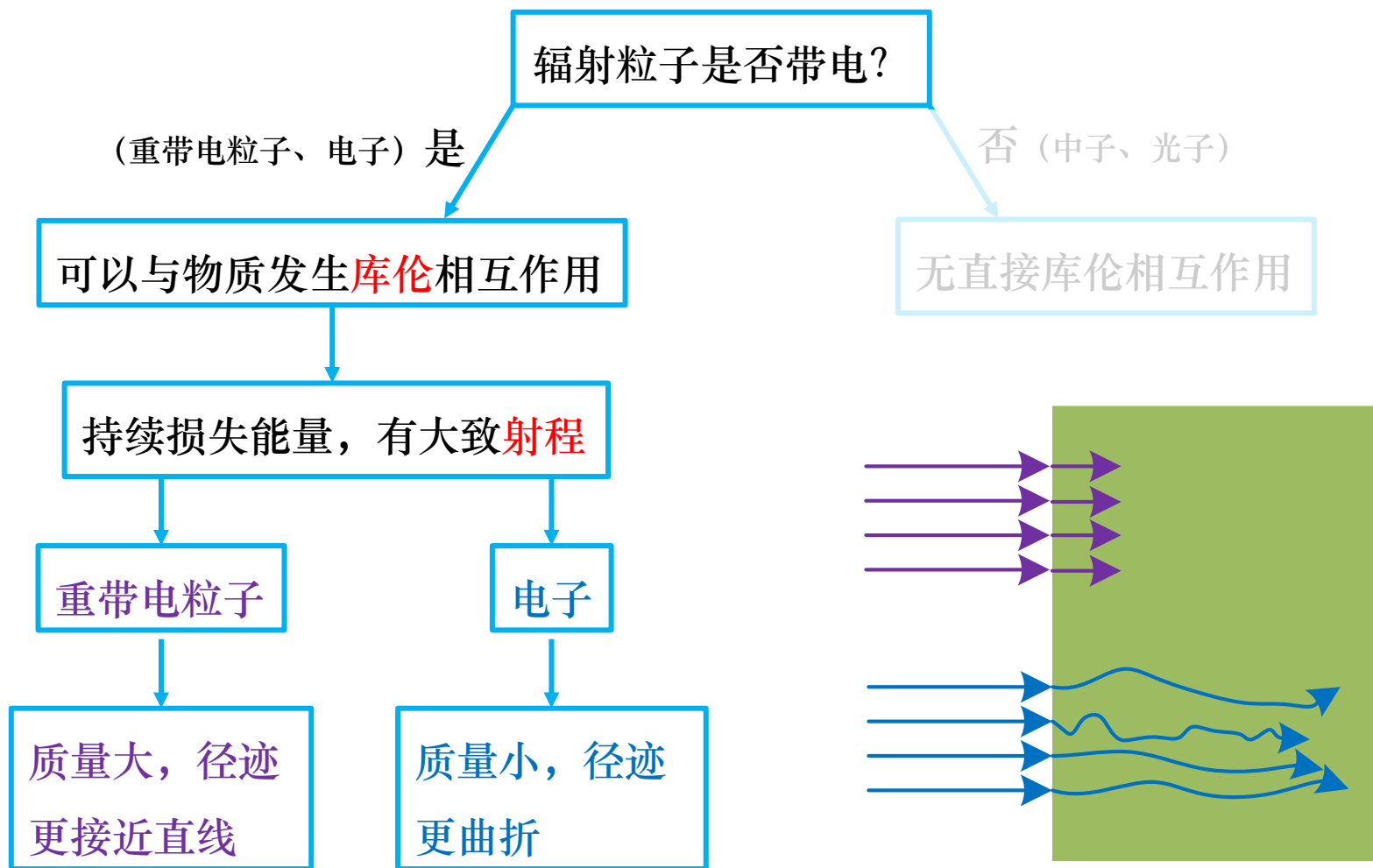
辐射与物质相互作用可能与哪些因素有关？

- 辐射种类（辐射粒子是否带电，辐射粒子质量大小）
- 辐射粒子携带能量
- 被辐射物质的元素（核素）种类及状态
- 与原子核还是核外电子相互作用
-

辐射与物质相互作用



辐射与物质相互作用



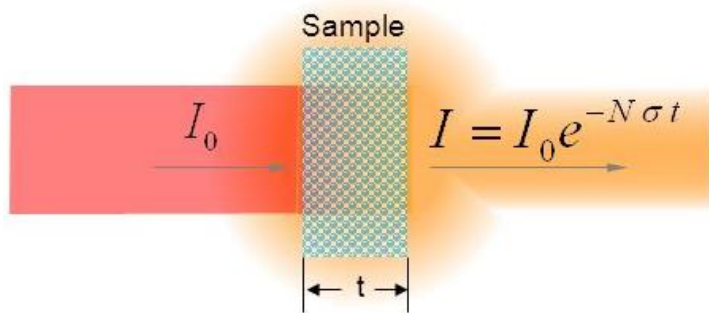
直接致电离辐射

辐射与物质相互作用

辐射粒子是否带电？

(重带电粒子、电子) 是

可以与物质发生库伦相互作用



$I(t)$

t : 样品厚度

否 (中子、光子)

无直接库伦相互作用

偶尔与物质传递能量

以一定概率损失能量或发生转化
用反应截面描述反应概率

对大量辐射粒子，强度按指数规律衰减

间接致电离辐射

直接与间接致电离辐射

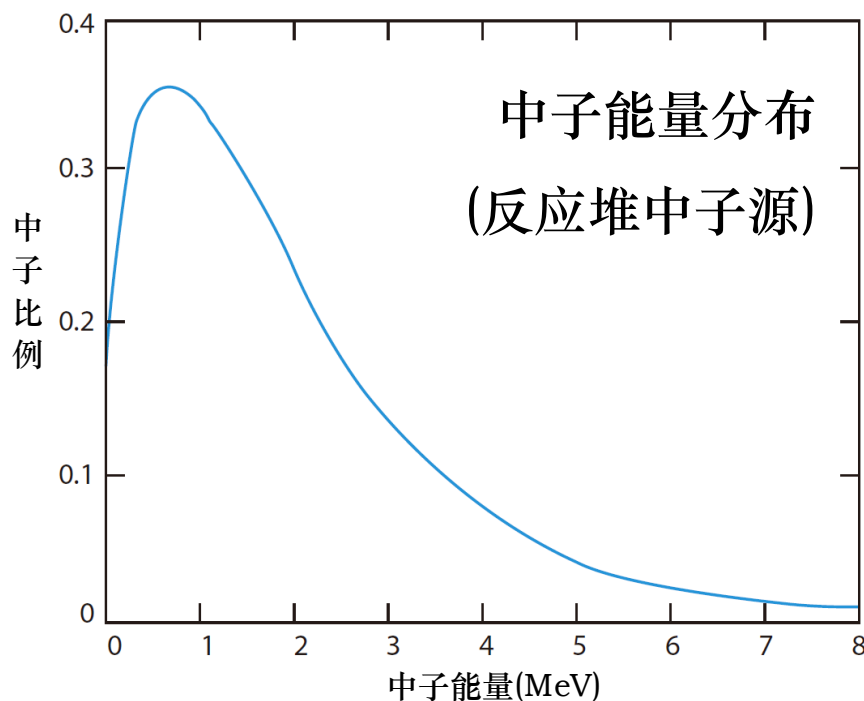
①直接致电离辐射 快速带电粒子通过物质时，沿着粒子径迹通过许多次小的库仑力相互作用，将其能量传递给物质，并将物质电离。

②间接致电离辐射 **中子**通过物质时，可能会发生少数几次相对而言较强的相互作用，把其部分或全部能量转移给它们所通过物质中的某带电粒子，然后所产生的快速带电粒子再按①的方式将能量传递给物质。

- 最终都会导致电离
- 中子属于间接致电离辐射

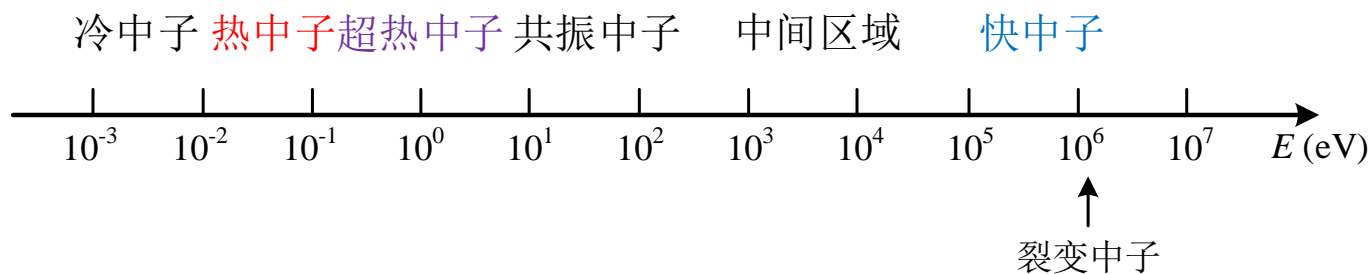
中子的能量划分

- 首先，中子与物质相互作用，与中子能量密切相关
- 一般而言，我们可利用的中子并不是单能的，而是具有一定的能量分布



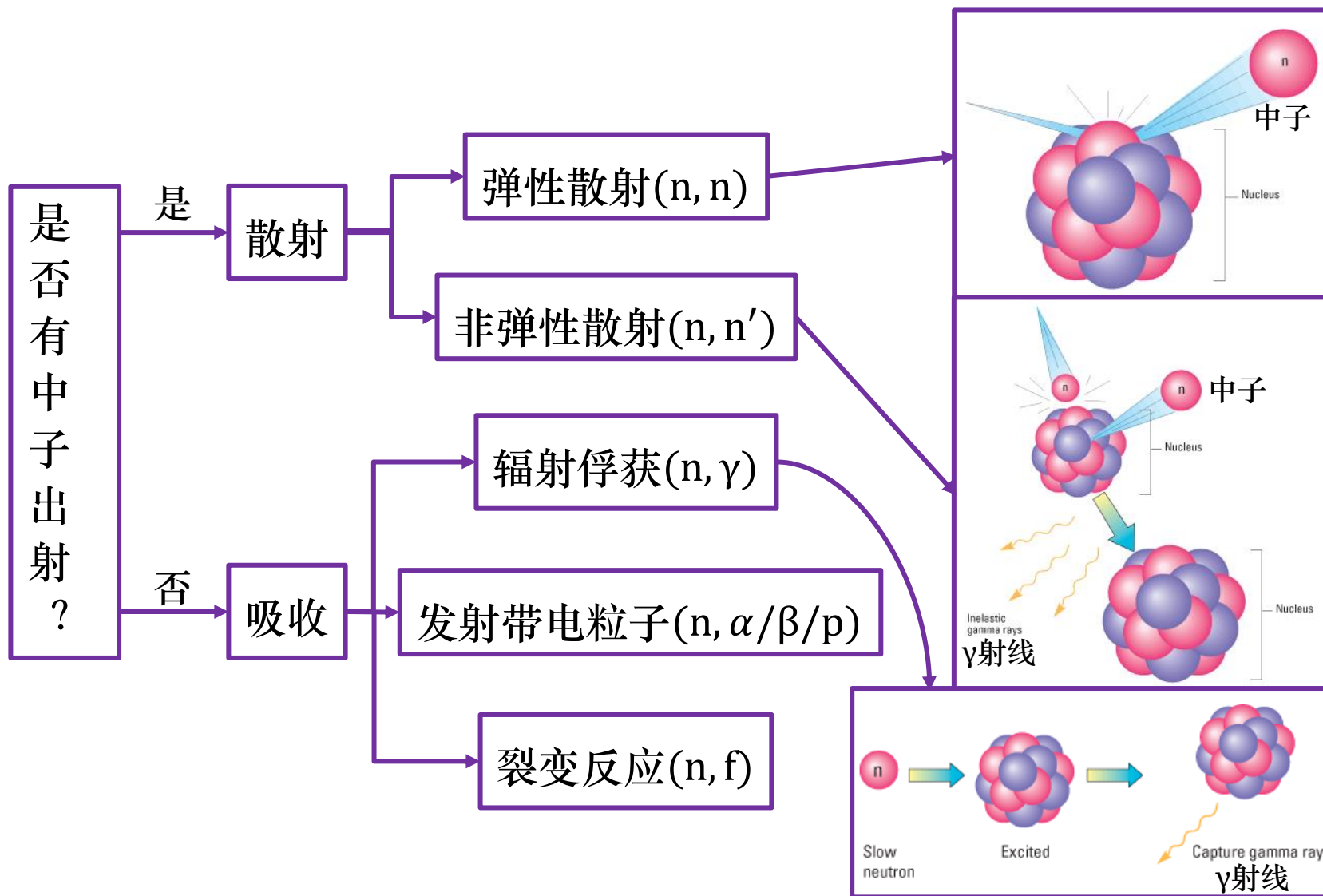
中子的能量划分

- 根据中子能量的差异，可以将中子分类为冷中子，热中子，超热中子，共振中子，快中子等



- 热中子的能量等于室温下服从Maxwell-Boltzmann分布中子的最概然能量，约为0.0253eV，能量稍高于热中子的中子称为超热中子
- 快中子的能量一般在0.1MeV以上，如裂变中子
- 最关心的两类中子是热中子和快中子。在硼中子俘获治疗中还关注超热中子

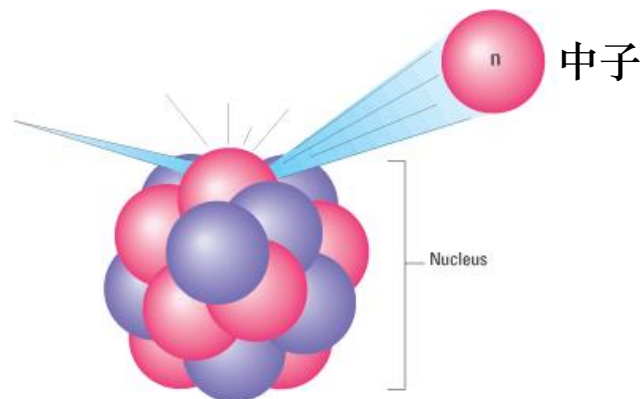
中子与物质的相互作用



中子与物质的相互作用

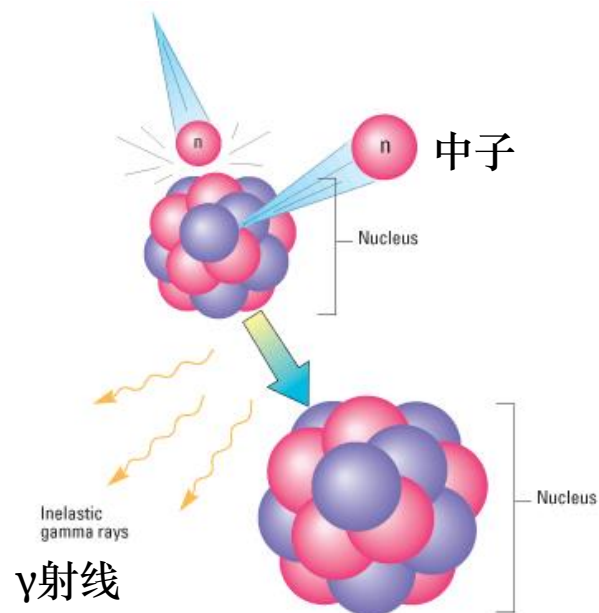
弹性散射(n, n)

中子与原子核发生弹性碰撞，碰撞前后总动能守恒



非弹性散射(n, n')

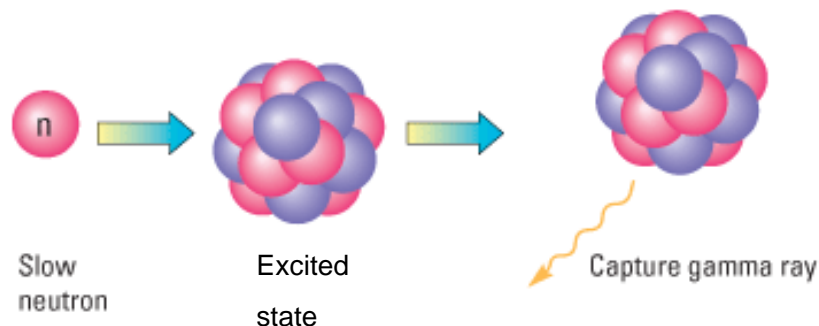
碰撞前后总动能发生变化，通常情况下下一部分动能转化为原子核的激发能（是原子核能级而非原子能级），之后通常以 γ 射线的形式释放这部分能量



中子与物质的相互作用

中子的吸收

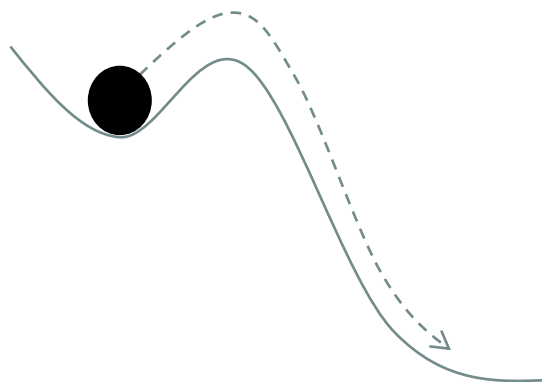
中子与靶原子核形成复合核，通常情况下复合核不会恰好处于基态，会发生多种过程而退激



如果发射的是 γ 光子，则该过程为辐射俘获(n, γ)；如果发射的是电子或其他带电粒子，则为 $(n, \alpha/\beta/p)$ ；若复合核分裂成几个较小的碎片，则为裂变反应(n, f)

中子与物质的相互作用

- 根据不同的反应类型，反应截面与中子能量的依赖关系可能不同：
 - 有的反应在较低的能量范围内，中子能量越低，截面（反应概率）越大；
 - 有的反应则具有一定的阈能（中子达到一定能量才可能发生反应）

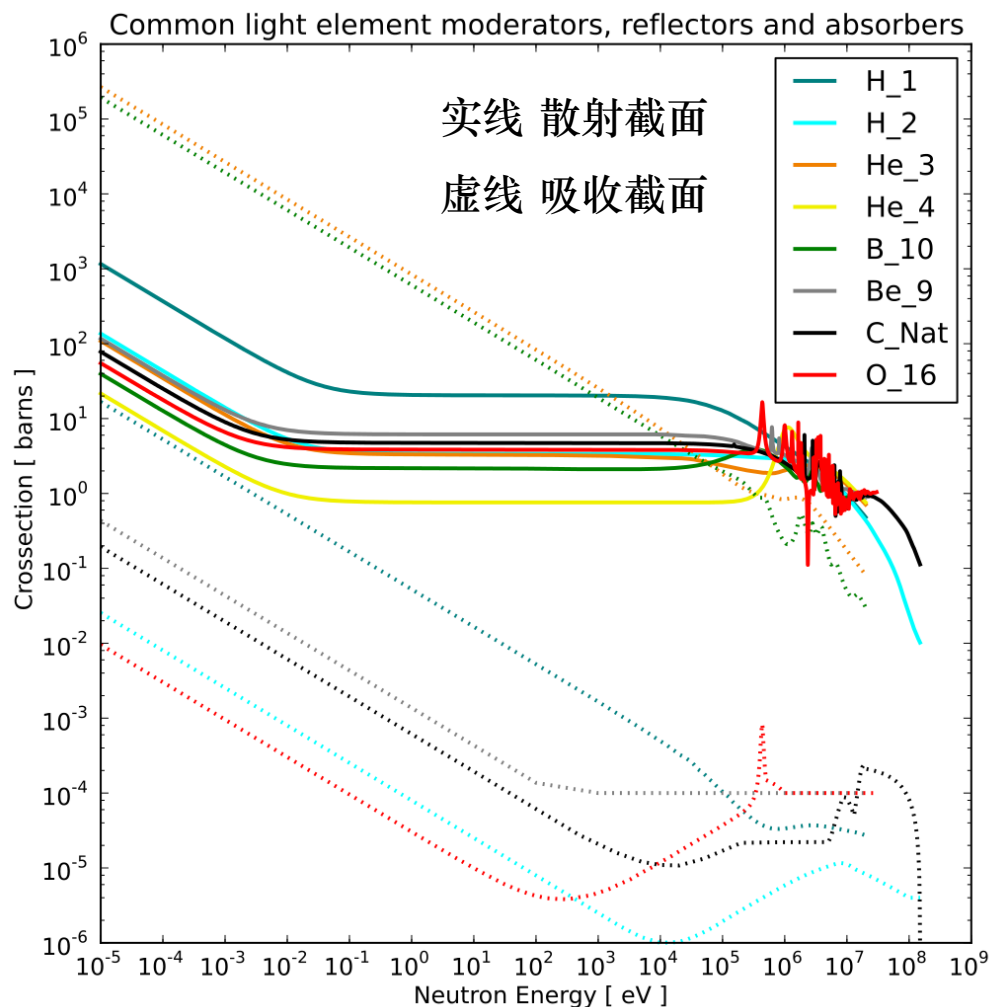


中子与物质的相互作用

		热中子截面 (barn)			快中子截面 (barn)		
		散射	吸收	裂变	散射	吸收	裂变
慢化	H-1	20	0.2	-	4	0.00004	-
	H-2	4	0.0003	-	3	0.000007	-
	C (natural)	5	0.002	-	2	0.00001	-
结构材料、其他	Au-197	8.2	98.7	-	4	0.08	-
	Zr-90	5	0.006	-	5	0.006	-
	Fe-56	10	2	-	20	0.003	-
	Cr-52	3	0.5	-	3	0.002	-
	Co-59	6	37.2	-	4	0.006	-
	Ni-58	20	3	-	3	0.008	-
	O-16	4	0.0001	-	3	0.00000003	-
吸收剂	B-10	2	200	-	2	0.4	-
	Cd-113	100	30,000	-	4	0.05	-
	Xe-135	400,000	2,000,000	-	5	0.0008	-
	In-115	2	100	-	4	0.02	-
核燃料	U-235	10	99	583	4	0.09	1
	U-238	9	2	0.00002	5	0.07	0.3
	Pu-239	8	269	748	5	0.05	2

典型中子截面表

中子与物质的相互作用



部分元素散射与吸收截面与中子能量的关系图

目录

1 中子的生物学效应

1.1 中子与物质相互作用

1.2 生物学效应

2 硼中子俘获治疗 (BNCT)

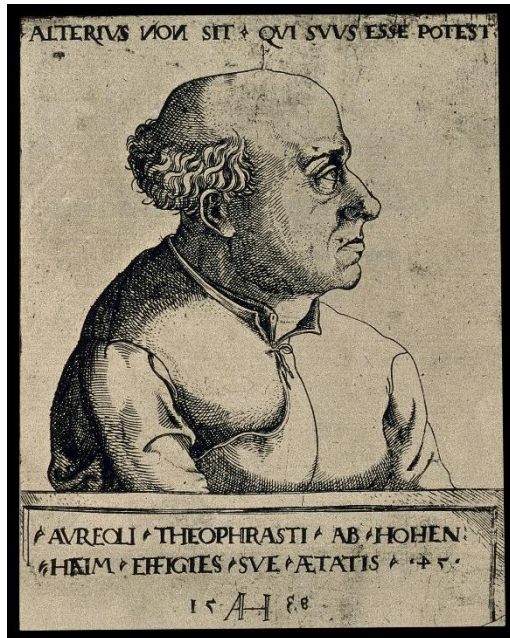
2.1 概述与原理

2.2 发展历程与现状

辐射剂量

帕拉塞尔苏斯 Paracelsus

(1493-1541) 中世纪瑞士医生、炼金术士、占星师



*the size of the **dose** determines the poison*

剂量决定毒性

辐射剂量

吸收剂量 Absorbed dose (D)

- 单位质量组织吸收的辐射能量
- 单位戈瑞(gray)

$$1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$$

- 由于吸收剂量并未包含辐射种类以及能量，实际应用中需要具体指出辐射的种类与能量，这对于定量分析辐射的生物学效应是必要的

辐射剂量：当量剂量

加权剂量——当量剂量(Equivalent dose) H_T

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

- 某器官T的当量剂量是各种辐射类型吸收剂量的加权求和
- 令250keV X射线的加权系数 $w_R = 1$ ，其余辐射类型与之比较
- 当量剂量的单位为Sievert(Sv, 希弗)，其量纲与吸收剂量相同，为J/kg

国际辐射防护委员会 (ICRP) 使用 w_R 作为权重因子，美国核管理委员会 (U.S. NRC) 使用品质因子 Q 作为权重因子

辐射剂量：当量剂量

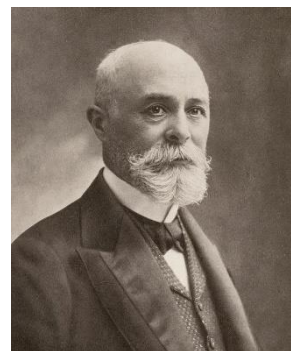
RADIATION	Q	w_R	$*w_R$
X, gamma, beta—all energies	1	1	1
Neutrons			
Thermal	2	5	4.4
0.01 MeV	2.5	10	3
0.1 MeV	7.5	10	10
0.5 MeV	10	20	19
>0.1–2 MeV		20	
>2–20 MeV		10	
>20 MeV		5	
Unknown energy	10		
High-energy protons	10	5	2
Alpha particles, fission fragments, heavy nuclei	20	20	20

Sources: Q : Adapted from NRC Regulations (10 CFR Part 20); w_R : Adapted with permission from ICRP Publication 92. *Ann ICRP*. 2003;33(4): 1–121. Copyright © 2003 International Commission on Radiological Protection; $*w_R$. Note that neutron radiation weighting factors are calculated for all values. Data from ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*, 37 (2–4).

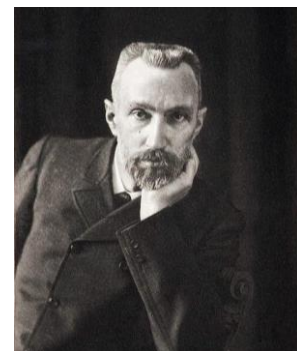
辐射的生物学效应

- 最早记录辐射生物效应的是**贝克勒尔**


他无意中将装镭的容器遗留在自己的马甲口袋里。2 周后他的皮肤出现红斑，然后产生溃疡，并且用了几周才治愈。



A.H. Becquerel



P. Curie

 Nobel Prize in Physics 1903

据贝克勒尔的早期观察，**皮埃尔·居里**在1901 年重复了这个实验，他故意用镭在自己的前臂上引起辐射溃疡。他记录了溃疡的出现和随后的治愈过程。



辐射的生物学效应

- 生物效应很快被应用于临床诊断或癌症及某些疾患的治疗
 - 发现和利用电离辐射的初期，由于缺乏辐射生物效应和辐射防护的知识，导致从事放射工作和接受辐射治疗的病人，因受到较大剂量照射，而发生不同程度的放射反应或损伤，严重的甚至死亡。
 - 比较全面系统的研究，是在核能工业出现和美国在日本广岛、长崎投掷原子弹之后。

辐射的生物学效应

人们对辐射损伤的认识

时间	特点	损伤对象
1895 1930	对辐射可能造成的损伤认识不足 ①外照射引起的急性体表损伤； ②氡及其子体内照射引起的肺癌； ③镭内照射引起的骨肿瘤。	①X射线仪的制造者和应用X射线的技术人员； ②从事放射性物质研究的科学家； ③铀矿工人及用含镭夜光涂料的操作工
1930 1960	医学界把辐射看作是时髦的诊断和治疗手段，却缺乏对辐射远期效应的认识，病人由于接受高累积剂量而诱发过多的白血病、骨肿瘤、肝癌等恶性肿瘤。	接受超剂量辐射照射的病人及相关工作人员
1960 现在	早期的职业性急性辐射损伤，除事故外，已极为罕见了。	除事故外，只能用大群体的或高年人的流行病学的调查方法，才能发现辐射损伤或危害的增加。

辐射的生物学效应

• 相关事例

- ① X射线被发现一个月，X射线的制造者 *Grubbe* 的手发生了“特异性皮炎”；
- ② 1896年，Edison和助手Morton自身试验，眼部受照数小时后，眼痛、结膜炎；
- ③ 1896年，Danil报告了X射线可导致秃头；
- ④ 1901年，Becquerel和Curie分别讲述了自己的经历；
- ⑤ 1911年，54名医学放射性工作者死于恶性疾病；
- ⑥ 1922年，约100名医学放射性工作者死于恶性疾病；
- ⑦ 1875 ~ 1917年，Schneeberg矿死亡的622名工人中有322人死于癌症，其中肺癌占87%；
- ⑧ 1921 ~ 1926年，Schneeberg矿死亡的工人中死于肺癌的占50%；
- ⑨ 1925年，Martland报告在美国从事用镭发光材料描绘表盘的女工遭受了严重的内照射，发现50例镭致骨肉瘤。
- ⑩ 1935 ~ 1954年，在英国应用X射线局部照射治疗强直性脊椎炎的病人；
- ⑪ 1944 ~ 1951年，在德国应用镭-224注射治疗强直性脊椎炎、关节炎及结核病的病人；
- ⑫ 1928 ~ 1954年，在一些国家中应用钍造影剂进行X射线造影的病人。

辐射的生物学效应

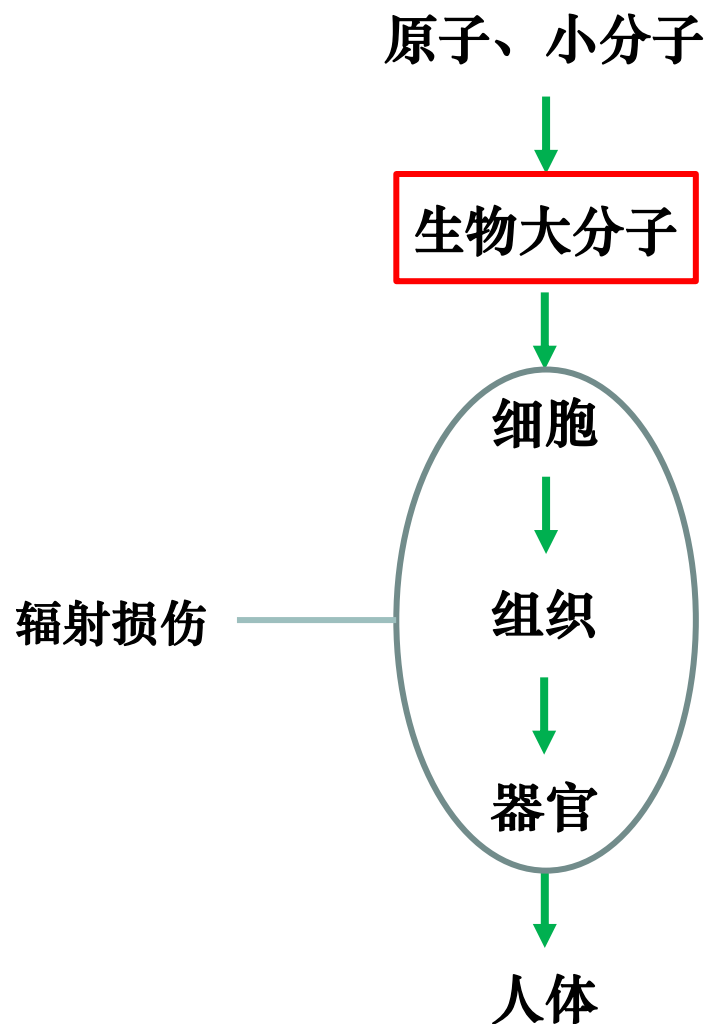
几个术语

- 变化：有辐射引起的某种生物学改变。有害或无害
- **损伤**：不同程度的有害变化。有害指对细胞有害，不一定对人体有害
- 损害：临床可观察的有害效应。表现在受照个体或后代
- 危害：损害的概率、严重程度、显现时间的综合考虑。复杂的概念

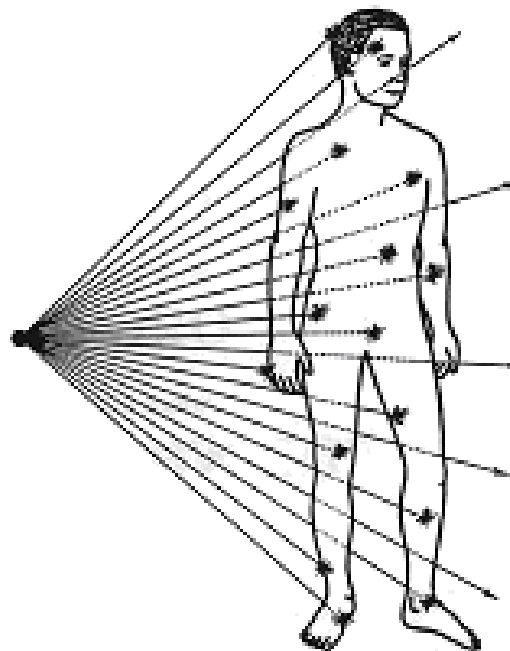
特点

- 机体吸收的能量不大，但生物效应很大
- 短暂作用引起长期效应

辐射的生物学效应



生物大分子损伤是一切辐射生物效应的物质基础

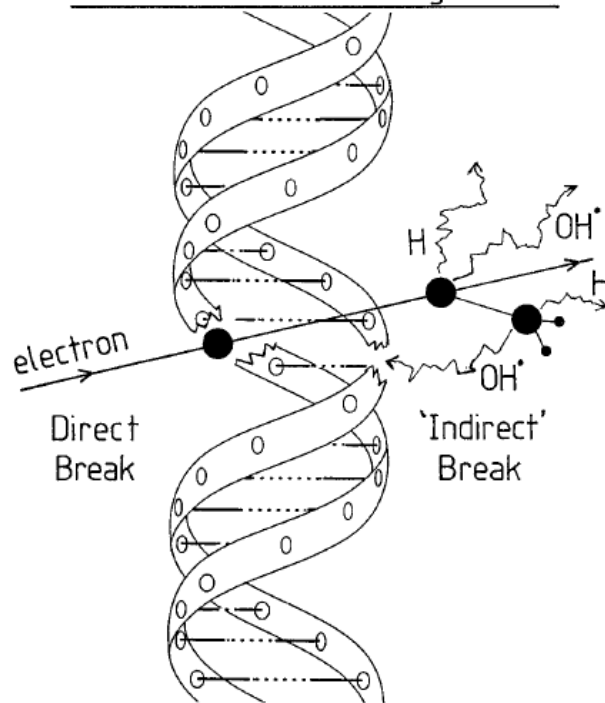


辐射的生物学效应：微观机制

生物大分子损伤是一切辐射生物效应的物质基础

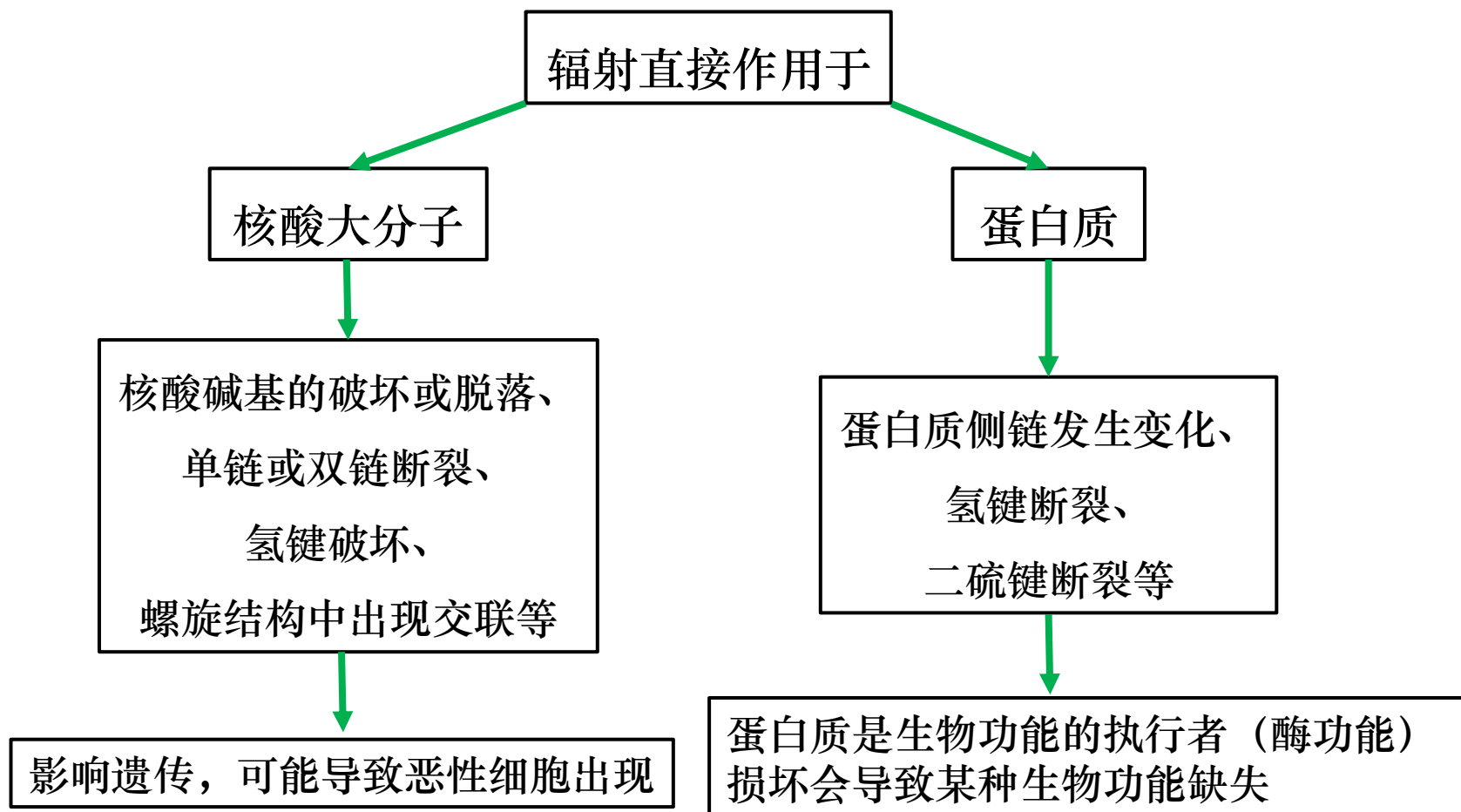
- **直接作用：**辐射直接破坏生物大分子
- **间接作用：**辐射作用于生物体内广泛分布的水，生成具有化学不稳定性、高反应性的自由基（free radical），再与生物大分子作用

A small 'clustered damage' (simple dsb) resulting from a local cluster of ionizations within a single track:



Radical diffusion distances in cells are very small (<4 nanometres).

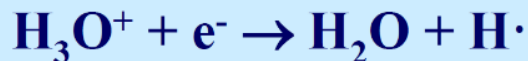
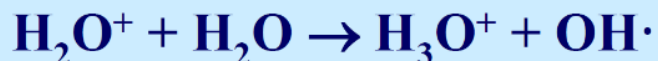
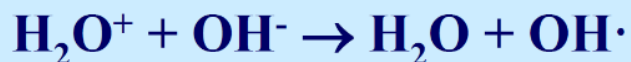
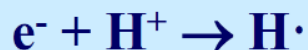
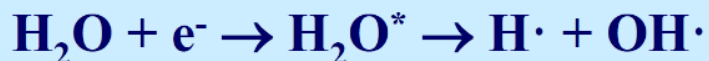
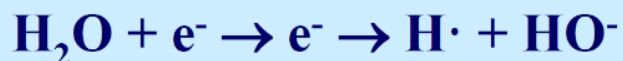
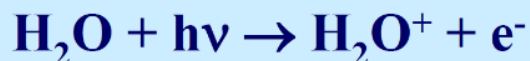
辐射的生物学效应：直接作用



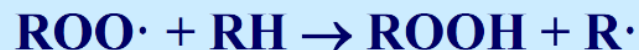
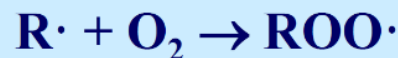
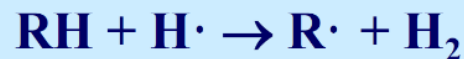
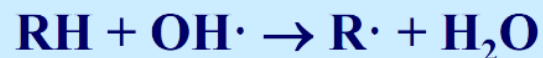
辐射的生物学效应：间接作用

自由基：带有未成对电子的分子、原子碎片

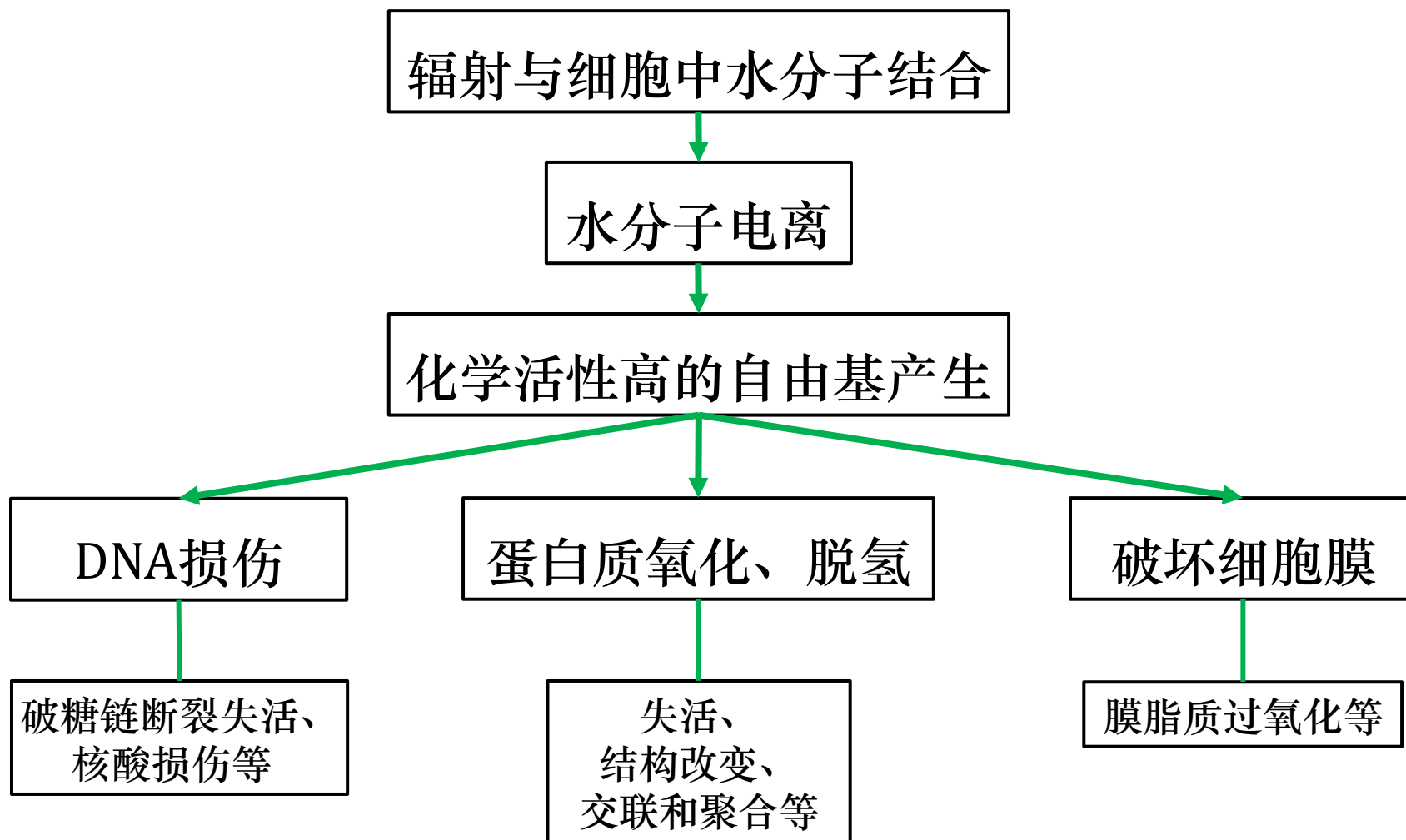
水的分解反应



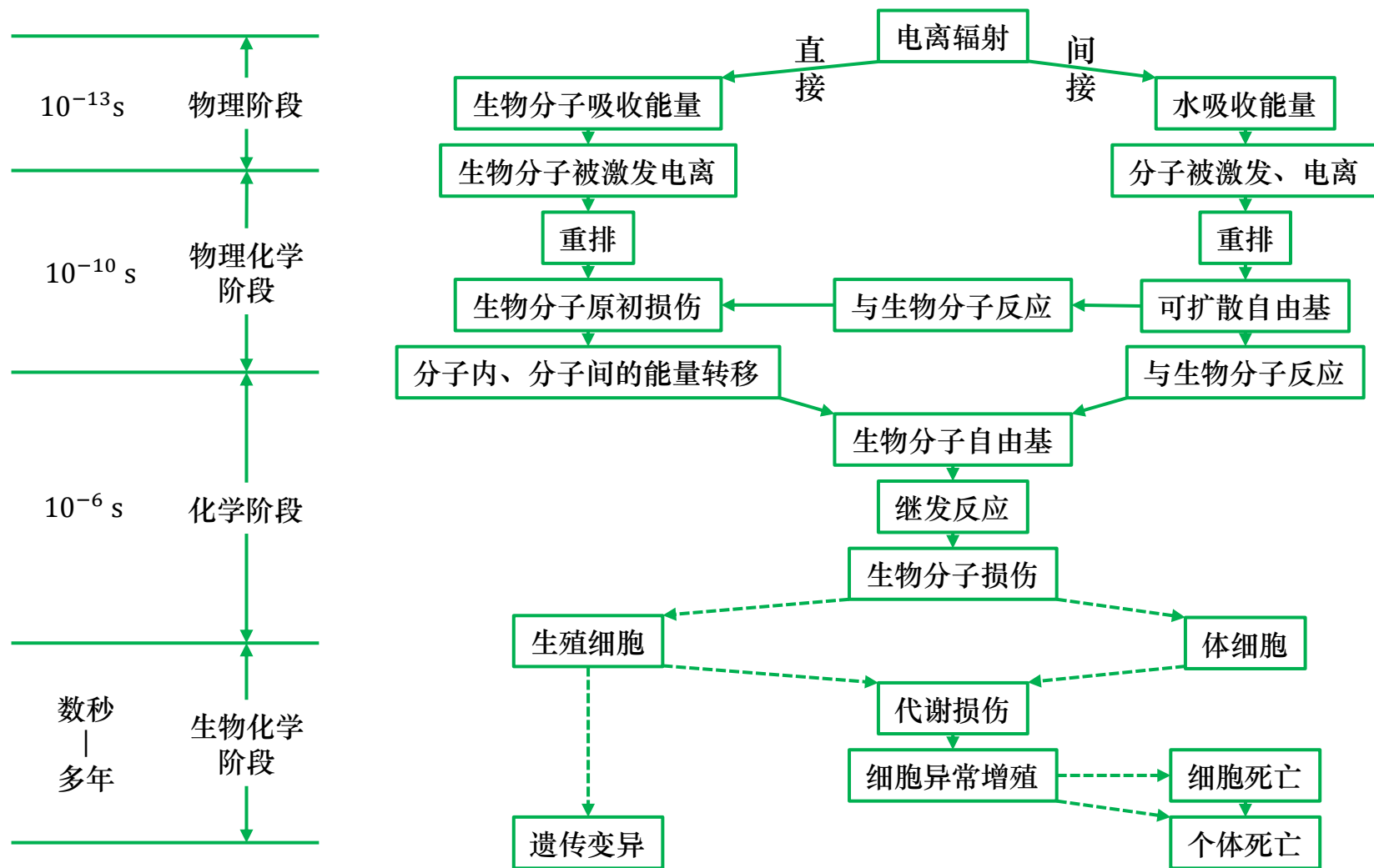
与自由基相关的反应



辐射的生物学效应：间接作用



辐射的生物学效应：作用过程

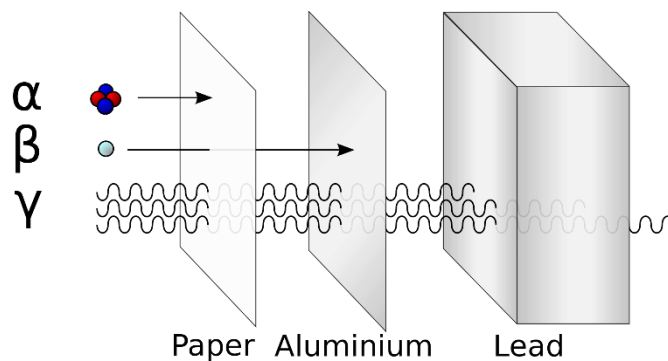


辐射生物学效应的作用过程

辐射的生物学效应：物理因素

物理因素

- 辐射种类、能量



- 辐射剂量
- 辐射剂量率：分次低剂量与单次高剂量
- 照射条件：内外照射、照射面积

辐射的生物学效应：物理因素

辐射种类不同，生物学效应存在差异！

快中子导致白内障的剂量阈值据估计在0.15-0.45Gy之间；
对于X射线，这一值为2Gy。中子相比X射线以及电子，对眼睛有更大的损伤！

所以，我们引入了对辐射类型加权的当量剂量 H_T ：

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

辐射的生物学效应：生物因素

生物因素

早在1906年，两位法国科研人员指出，细胞对于辐射的敏感程度与细胞的**增殖能力**正相关，与**分化程度**负相关

“the sensitivity of cells to irradiation is in direct proportion to their reproductive activity and inversely proportional to their degree of differentiation”

Bergonie, J., and Tribondeau, L. De quelques resultats de la radiotherapie et assai de fixation d' une technique rationnelle. Compt Rend Acad Sci, 143:983, 1906. English translation in Radiat Res, 11:32, 1960.

辐射的生物学效应：生物因素

生物因素

- 被辐射的器官类型：是否有增殖能力强的细胞、分化水平
- 被辐射生物体特征：物种、健康程度（自我修复能力）、年龄、性别（器官差异）……
 - 不同年龄：
 - 成人：细胞分裂需要几小时甚至几天。
 - 小孩或孕育中的胎儿：细胞分裂就快得多，甚至约20分钟即可完成。辐射的危险程度更大。
 - 不同组织：
 - 癌/肿瘤（快速分裂的细胞）比常规组织容易被辐射破坏。（放疗）

辐射的生物学效应：生物因素

器官差异 { 增殖能力越强，受辐射影响越大
分化程度越高，受辐射影响越小

- 骨髓等造血器官：造血干细胞
- 生殖系统：生殖细胞
- 皮肤与消化道：频繁更新的表皮细胞

具有旺盛的增殖能力
极易被辐射损伤

- 甲状腺：碘富集
 - 骨：重金属离子富集
 - 神经系统：被认为是辐射效应最不明显的系统
- 碘131或其他具备放射性的重金属富集，会导致损伤
- 低增殖、高分化

辐射的生物学效应：分类

确定性效应 和 随机性效应

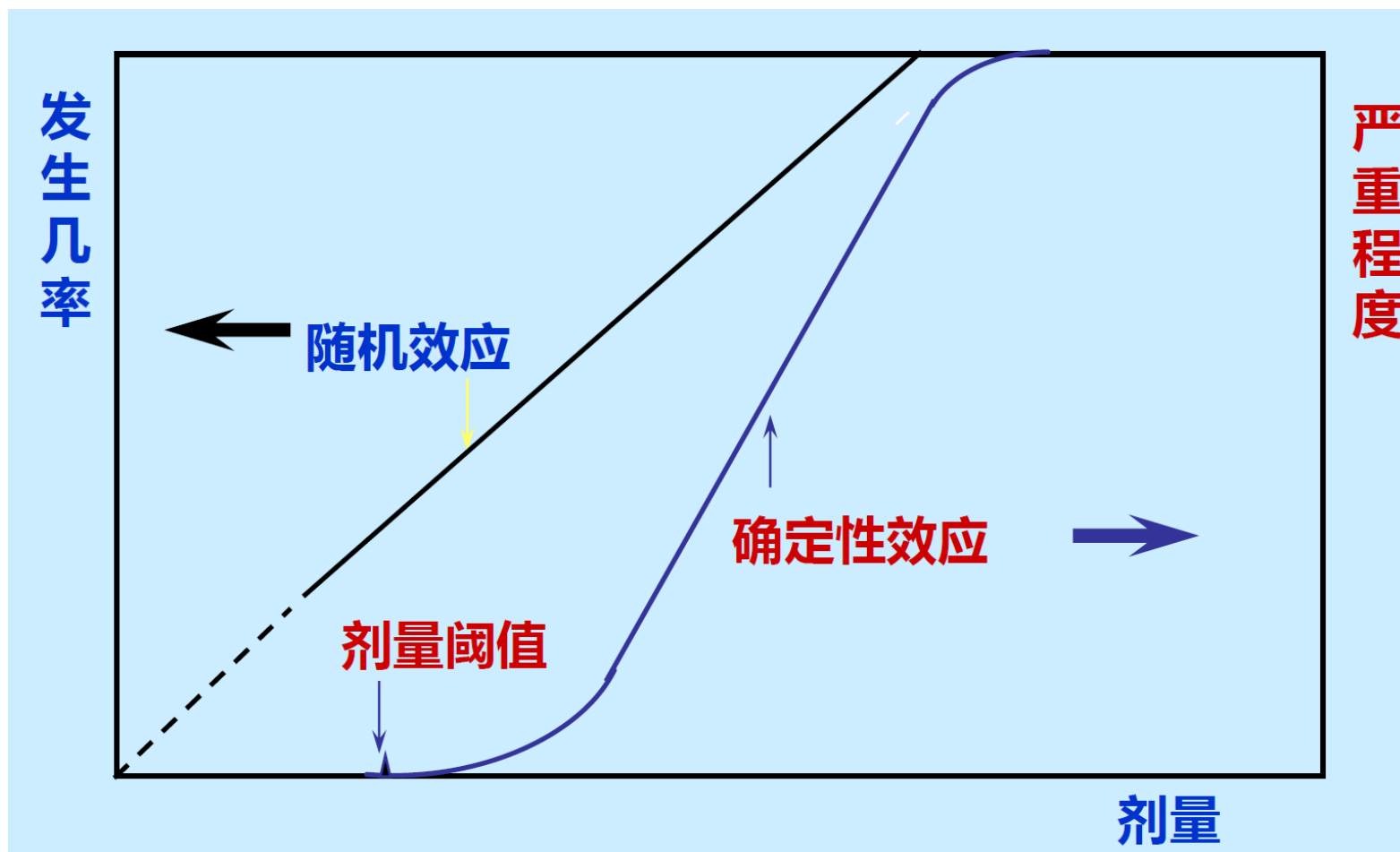
- 确定性效应

- 对某些器官或人体整体的辐射达到一定量时，**确定**会发生的生物学效应。如放射性皮肤损伤、生育障碍等
- 通常剂量较高，有剂量阈值，剂量越高越严重

- 随机性效应

- 辐射剂量只影响发生概率，而非严重程度生物学效应。主要包括癌症和遗传效应
- 通常剂量较低，无明确阈值，严重程度和剂量无明确关联

辐射的生物学效应：分类



辐射的生物学效应：确定性效应

确定性效应

①造血综合征($\sim < 8\text{Gy}$)

②消化道综合征($\sim 8 - 30\text{Gy}$)

③中枢神经系统综合征($\sim > 30\text{Gy}$)

组 织 器 官	效 应	单 次 照 射 剂 量 阈 值, Gy
皮 肤	红斑 (x、 γ)	5—8
	暂时性脱发	3—5
	永久性脱毛	7
造 血 系 统	受照者 50% 死亡	2—3
眼 睛	晶体混浊 (X 射线)	2
	白内障 (100%)	7.5
	白内障 (随访 35 年)	5
睾 丸	暂时性不育	0.15
	永久性不育	3.5
卵 巢	不育	2.5—6

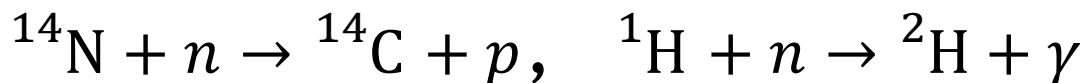
辐射的生物学效应：随机性效应

随机性效应

- 癌症
 - 对受辐射人群的流行病学研究表明，辐射会增加人们罹患癌症的风险，但在较低的辐射剂量下统计性上存在困难。甚至有研究指出部分高辐射本底地区的患癌率反而更低（可能是什么原因？）
- 遗传效应
 - 概念：辐射作用于人体后，该个体将这种潜在的随机性效应遗传给子代个体的情形。
 - 虽然在动物试验中观测到了遗传效应，但是目前尚无辐射在人类个体上表现出遗传效应的可靠证据。

辐射的生物学效应：中子

- 中子与物质相互作用有多种反应类型，与中子能量密切相关，且伴随着次级辐射的产生
- 对于快中子，主要考虑其经过弹性散射逐渐慢化的过程
- 对于热中子与人体组织的作用，主要考虑：



前者发射质子，后者发射γ射线。计算热中子剂量至少需要考虑上述两种辐射的影响

- 一些科学咨询委员会给出生物组织的参考元素占比，以分析辐射的生物学影响

辐射的生物学效应：中子

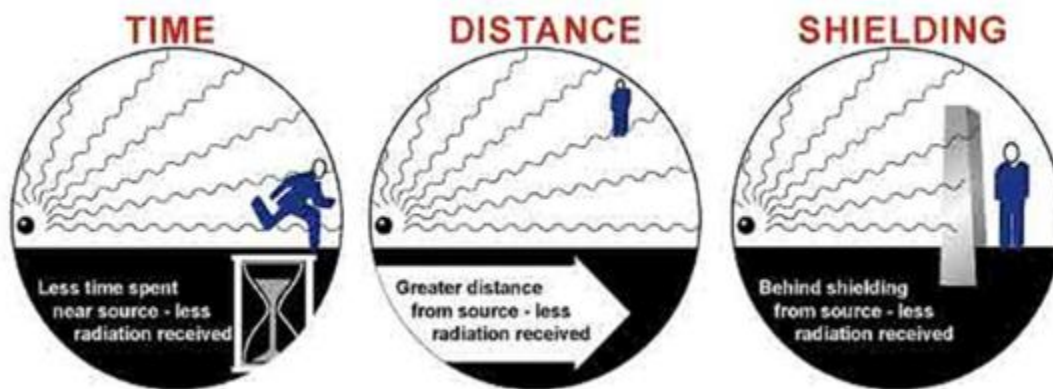
合成组织成分（质量分数）

ELEMENT	ATOMIC NUMBER	ICRP SOFT TISSUE	ADIPOSE TISSUE (ICRP)	MUSCLE, SKELETAL (ICRP)	MUSCLE STRIATED, (ICRU)	ICRP 23	MIRD	ICRU 44 FOUR COMPONENT
H	1	0.104472	0.119477	0.100637	0.101997	0.10454	0.1	0.101172
C	6	0.23219	0.63724	0.10783	0.123	0.22663	0.1489	0.111
N	7	0.02488	0.00797	0.02768	0.035	0.0249	0.0347	0.026
O	8	0.630238	0.232333	0.754773	0.729003	0.63525	0.7139	0.761828
Na	11	0.00113	0.0005	0.00075	0.0008	0.00112	0.0015	—
Mg	12	0.00013	0.00002	0.00019	0.0002	0.00013	—	—
P	15	0.00133	0.00016	0.0018	0.002	0.00134	—	—
S	16	0.00199	0.00073	0.00241	0.005	0.00204	—	—
Cl	17	0.00134	0.00119	0.00079	—	0.00133	0.001	—
K	19	0.00199	0.00032	0.00302	0.003	0.00208	—	—
Ca	20	0.00023	0.00002	0.00003	—	0.00024	—	—
Fe	26	0.00005	0.00002	0.00004	—	0.00005	—	—
Zn	30	0.00003	0.00002	0.00005	—	0.00003	—	—
Density		1	0.92	1.04	1.04	1.04	1	1

Sources: ICRU 44: Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurements, ICRU 1989 Report 44; ICRP 23: Report on the Task Group on Reference Man ICRP 1975 Publication 23; ICRU: Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues (Report 46).

辐射防护

- 外照射防护三要素
时间、距离、屏蔽

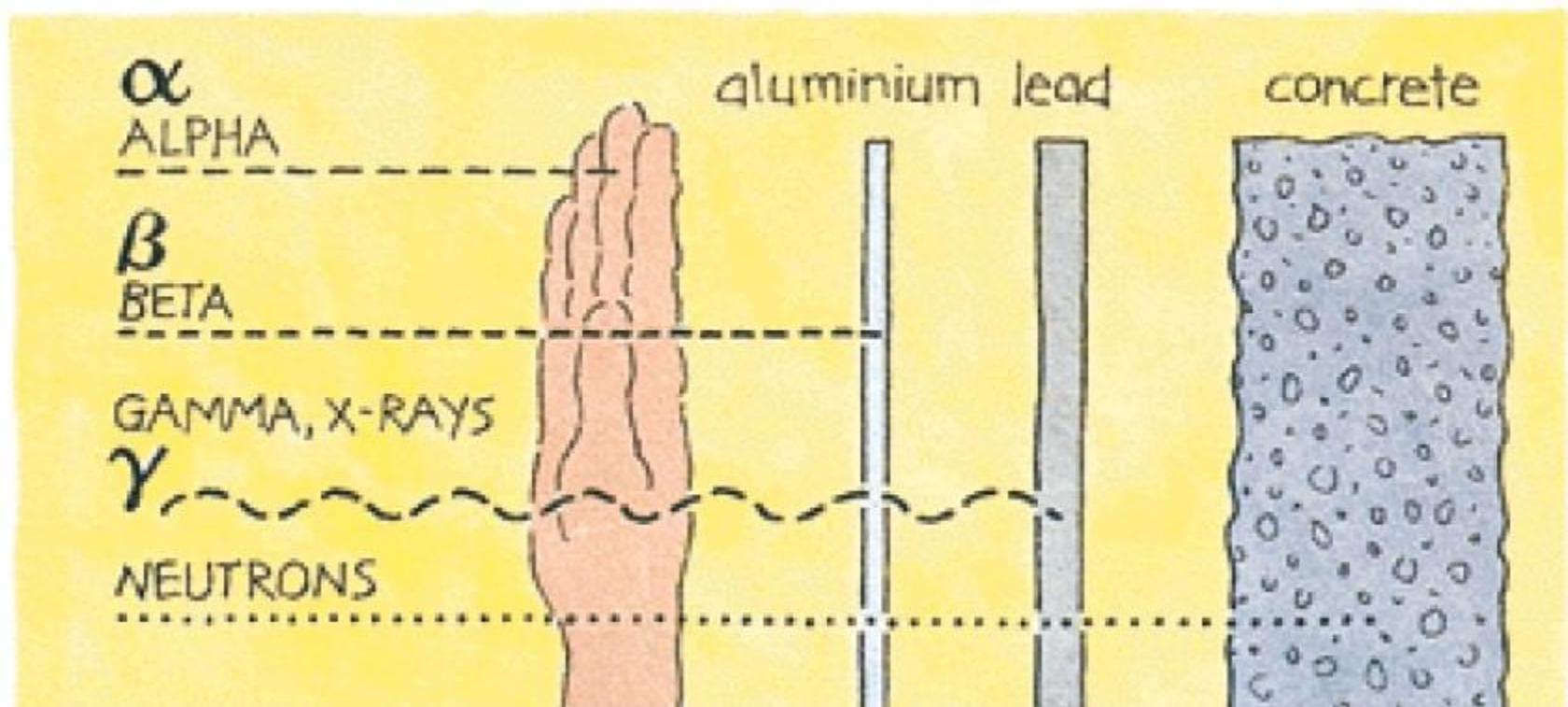


- 基本原则

ALARA (As Low As Reasonably Achievable)

对于中子和 γ 射线，无法做到100%的屏蔽，以保证安全为大前提，在屏蔽成本允许的范围内追求尽可能低的辐射剂量

辐射防护



对于中子，通常用含氢、含硼材料经慢化、吸收屏蔽，之后可以用高Z材料屏蔽次级 γ 射线。使用的材料应当避免中子活化的可能性

辐射防护

射线类型	作用的主要形式	材料选择原则	常用屏蔽材料
α	电离、激发	一般低Z材料	纸、铝箔、有机玻璃等
β 、 e	电离、激发、韧致辐射	低Z+高Z材料	铝、有机玻璃、混凝土
p、d	核反应产生中子	高Z材料	钽、钷、混凝土
X、 γ	光电、康普顿、电子对	高Z材料	铅、铁、钨、铀； 混凝土、砖、去离子水等
n	弹性、非弹性、吸收	含氢、含硼材料	水、石蜡、混凝土、聚乙烯； 碳化硼铝、含硼聚乙烯等

生物学效应：总结

- 辐射的生物学效应，与辐射的种类、能量、强度、被辐射的器官等因素，都有直接的关系。
- 我们对微观的辐射与物质作用原理、在生物体中最初的作用机制，以及宏观生物学效应都有一定了解，但是从微观到宏观之间仍有巨大的知识空白
- 虽然我们对于辐射的生物学效应了解有限，但是人类对于辐射的了解可能仍然远胜于对其他大多数有毒有害物质的了解，因为——原子弹受害者与幸存者；核事故核实验受影响者；核工业从业者；辐射医疗的患者与医生；矿工；高辐射本地地区民众……提供了广泛的流行病学数据以统计分析
- 这些数据使人类可以制定可靠的标准来指导对辐射的防护和利用。实际上，核行业是安全系数非常高的行业！

目录

1 中子的生物学效应

1.1 中子与物质相互作用

1.2 生物学效应

2 硼中子俘获治疗 (BNCT)

2.1 概述与原理

2.2 发展与现状

BNCT 概述

硼中子俘获治疗

Boron-Neutron Capture Therapy (BNCT)

目标：治疗（部分）癌症

目前癌症治疗三种主要方法：

化疗、放疗、手术

BNCT 概述

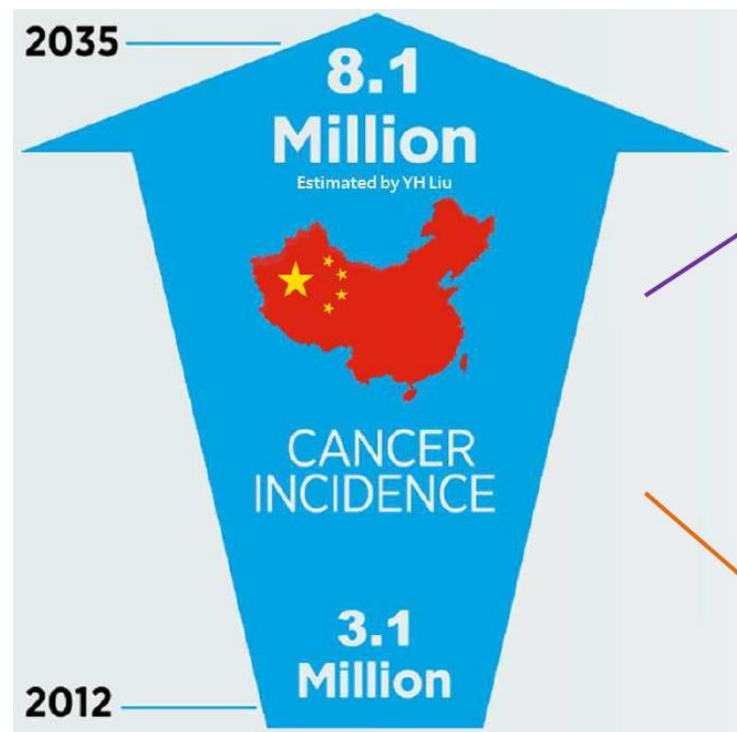
适应症：

神经胶质瘤，头颈部肿瘤，皮肤黑色素瘤，复发性肿瘤 等

日本从1968年开始利用BNCT治疗了部分神经胶质瘤患者，患者5年存活率达到58%，10年为29%

定位：

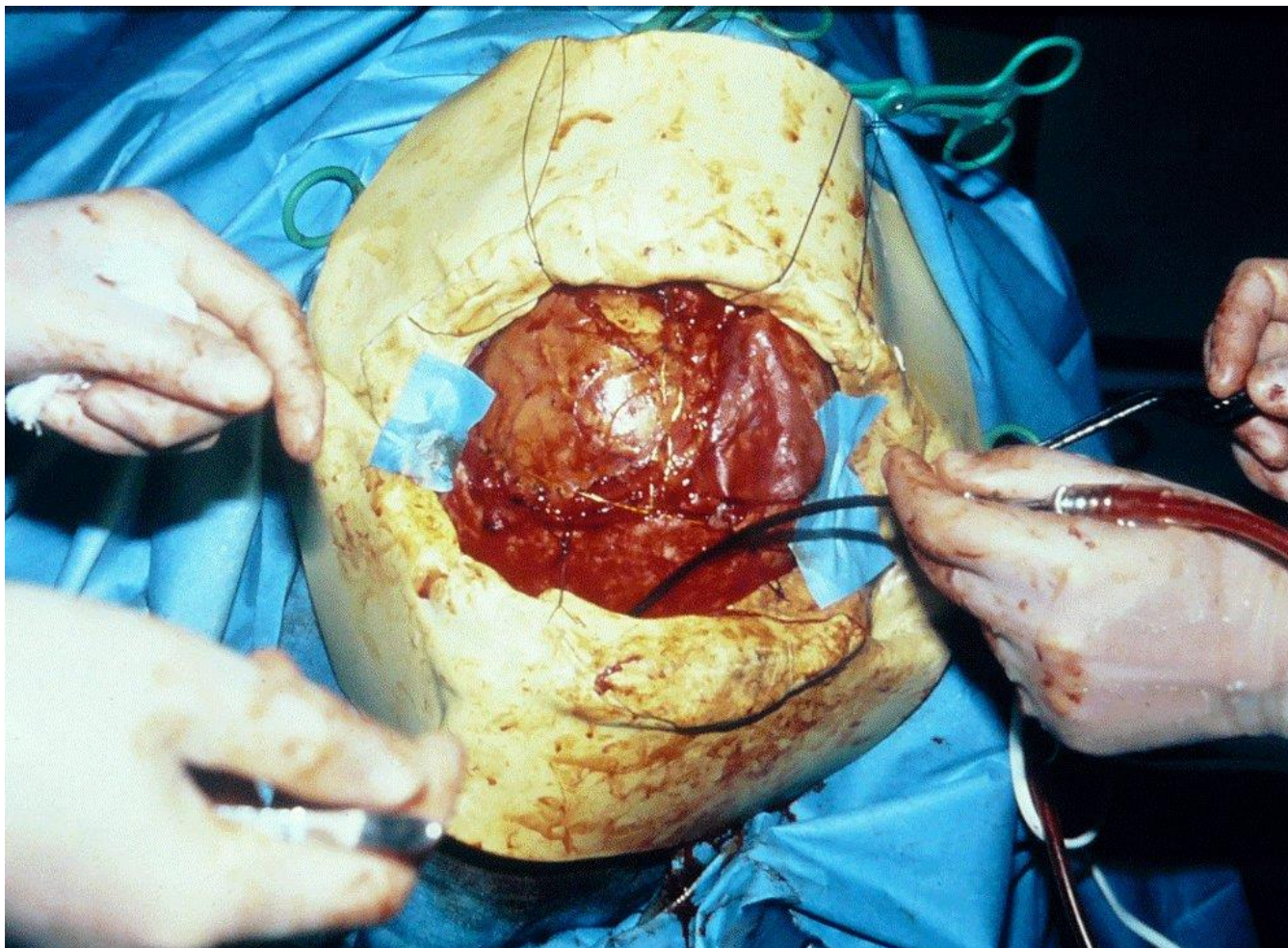
常规治疗无法处理的最终手段（手术难度高、传统化疗或放疗对正常组织破坏严重的癌症）；



BNCT 概述

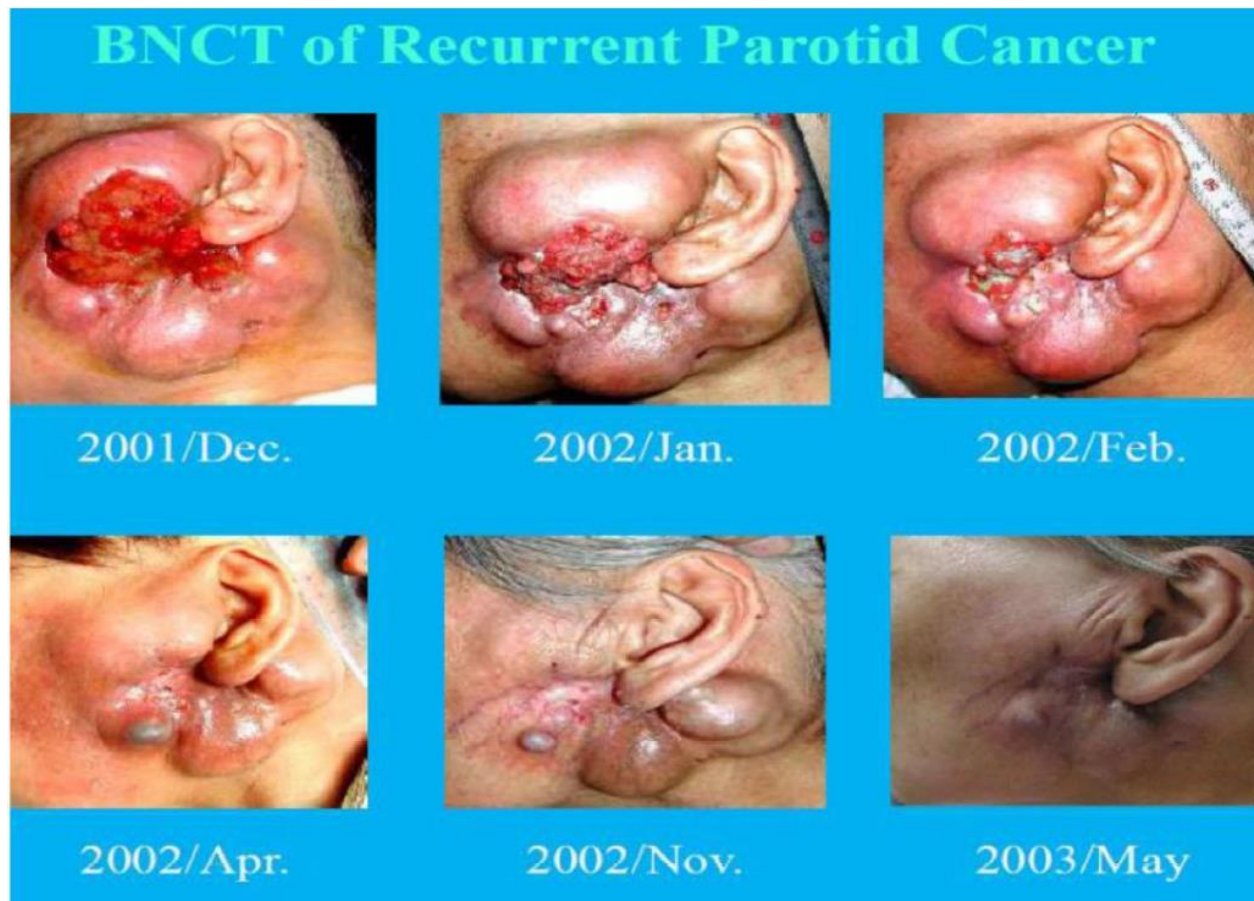
图片可能引起不适!

BNCT 概述



早期BNCT开颅治疗脑部肿瘤

BNCT 概述



By Kyoto U Research Reactor Institute

腮腺肿瘤

BNCT 概述



皮肤黑色素瘤

BNCT 概述



鼻咽癌

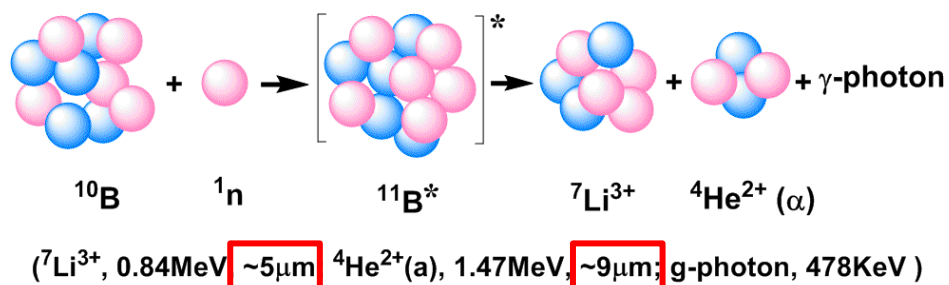
BNCT 基本原理

		热中子截面 (barn)			快中子截面 (barn)		
		散射	吸收	裂变	散射	吸收	裂变
慢化	H-1	20	0.2	-	4	0.00004	-
	H-2	4	0.0003	-	3	0.000007	-
	C (natural)	5	0.002	-	2	0.00001	-
结构材料、其他	Au-197	8.2	98.7	-	4	0.08	-
	Zr-90	5	0.006	-	5	0.006	-
	Fe-56	10	2	-	20	0.003	-
	Cr-52	3	0.5	-	3	0.002	-
	Co-59	6	37.2	-	4	0.006	-
	Ni-58	20	3	-	3	0.008	-
	O-16	4	0.0001	-	3	0.00000003	-
吸收剂	B-10	2	200	-	2	0.4	-
	Cd-113	100	30,000	-	4	0.05	-
	Xe-135	400,000	2,000,000	-	5	0.0008	-
	In-115	2	100	-	4	0.02	-
核燃料	U-235	10	99	583 ^[5]	4	0.09	1
	U-238	9	2	0.00002	5	0.07	0.3
	Pu-239	8	269	748	5	0.05	2

注：表中热中子截面是一定能量范围内的平均，¹⁰B对0.0253eV热中子的截面约为3838b

BNCT 基本原理

B有两种天然同位素，其中 ^{10}B 占约20%， ^{11}B 占约80%。只有前者有较大的热中子俘获截面（3838b相比于 $5.5 \times 10^{-3}\text{b}$ ），可以用于硼中子俘获治疗



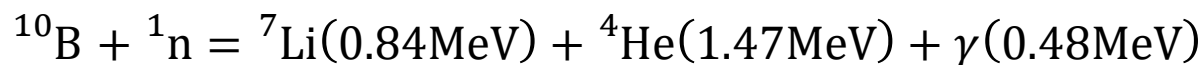
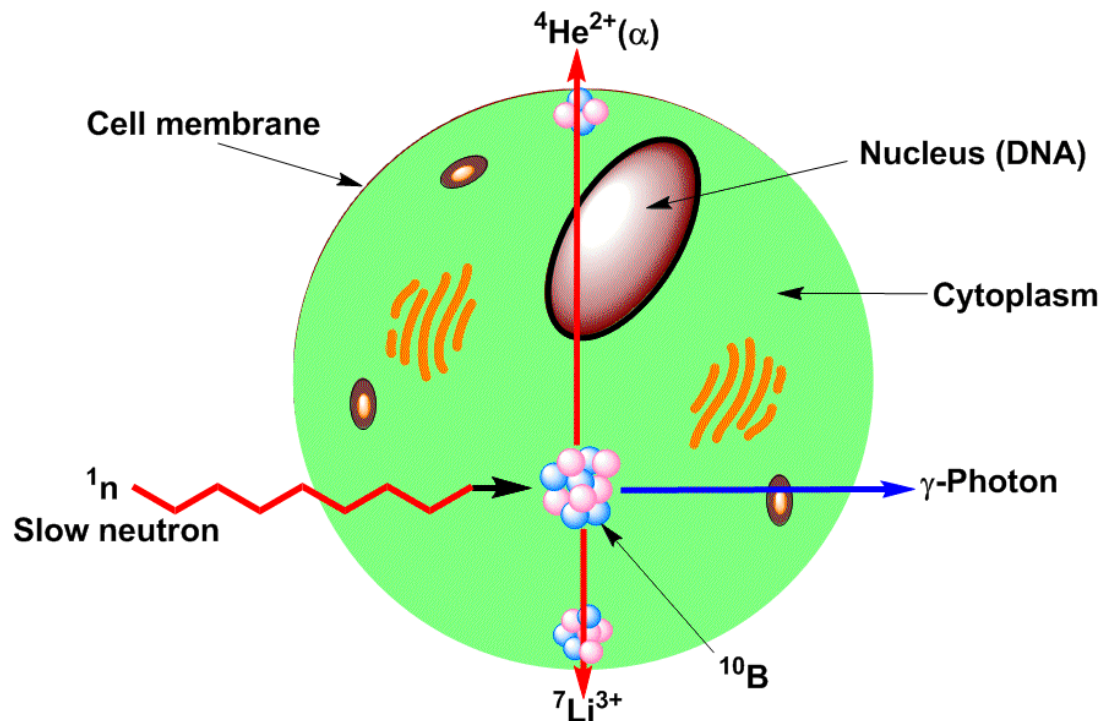
人体细胞平均直径：

$\sim 10 - 20\mu\text{m}$

$$^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} = \begin{cases} (94\%) ^7\text{Li}(0.84\text{MeV}) + ^4\text{He}(1.47\text{MeV}) + \gamma(0.48\text{MeV}) \\ (6\%) ^7\text{Li} + ^4\text{He}(\alpha) + 2.79\text{MeV} \end{cases}$$

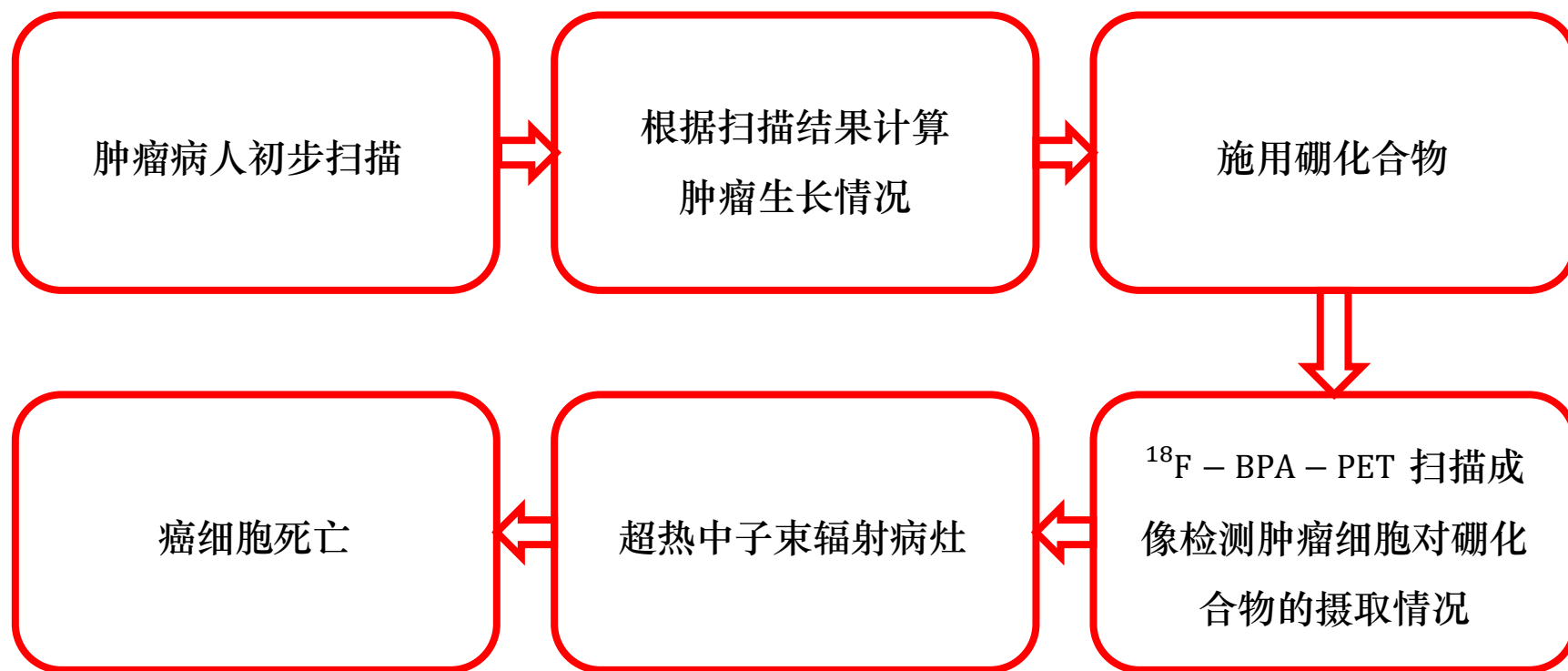
BNCT 基本原理

想办法令 ^{10}B 只在肿瘤细胞中富集，再用适当剂量的热中子照射病灶，使辐射能量释放在肿瘤细胞中，达到定向杀灭的效果



BNCT 基本原理

BNCT的典型治疗流程



目录

1 中子的生物学效应

1.1 中子与物质相互作用

1.2 生物学效应

2 硼中子俘获治疗 (BNCT)

2.1 概述与原理

2.2 发展与现状

BNCT 概念提出与早期尝试

- 1932年, Chadwick发现中子
- 1935年, Taylor发现 ^{10}B 与中子的反应
- 1936年, Locher提出硼中子俘获可用于癌症治疗
- 1938年, BNCT动物实验 (加速器中子源)
- 1951年, Farr与Sweet等人在美国Brookhaven国家实验室的石墨研究堆上, 尝试对恶性脑肿瘤进行治疗
- 同期, 在麻省理工学院的反应堆上也开展了BNCT治疗
- 均出现了复发或较严重的副作用
- 1961年, 美国叫停了BNCT

BNCT 早期失败原因

- 硼化合物：一些无机硼化合物——第一代硼化合物如硼酸等，对肿瘤的选择性不强！

理想硼化合物：在一个肿瘤细胞中有 $\sim 10^9$ 个 ^{10}B 原子，约合 $20 - 35\mu\text{g/g}$ 肿瘤，而正常组织及血液中的浓度应当较低，如 $5\mu\text{g/g}$ （或4:1以上）；在照射期间，肿瘤细胞中的 ^{10}B 浓度可以维持一定时间

靶向性要好！

- 剂量体系：

辐射剂量评估很重要：照射不足杀不死肿瘤细胞；照射过度伤及正常细胞

BNCT 发展历程与现状

BNCT的发展主要围绕三个挑战：

- 合适硼化合物
- 合适中子源
- 精确剂量体系

BNCT 第二代硼化合物

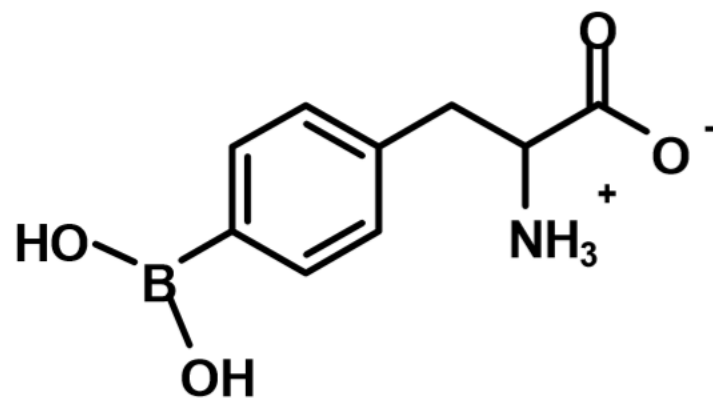
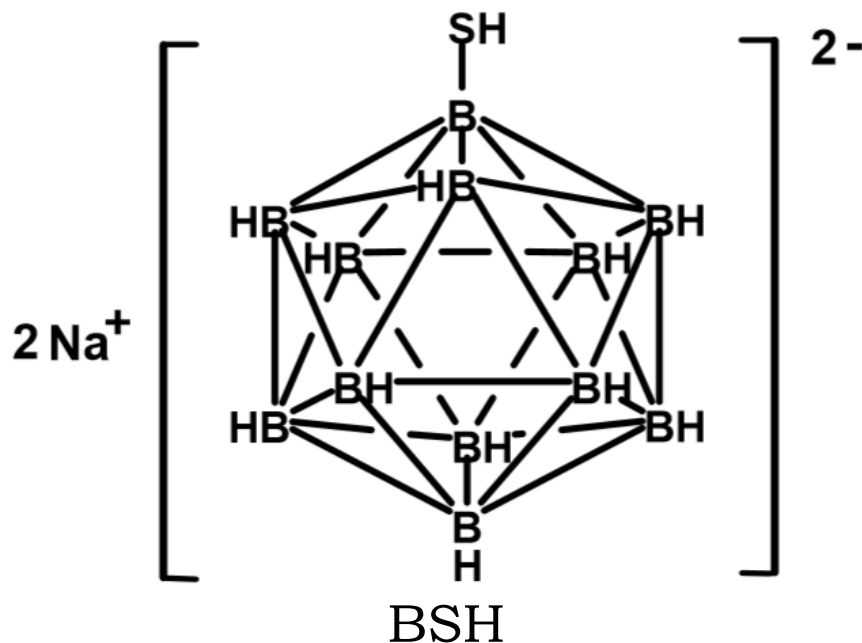
挑战：硼化合物

- 1967年，麻省总医院(MGH)的Soloway合成了BSH作为新型硼化合物
- **BSH**: 巯基十一氢十二硼烷的钠盐, $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$
- 1968年开始，日本东京大学的Hiroshi Hatanaka在日立核反应堆上用BSH作为硼化合物对部分患者进行治疗，并有部分比较好的结果，具有重大意义
- 80年代，日本神户大学的Yutaka Mishima使用BPA作为硼化合物进行治疗
- **BPA**: 4-二羟基硼酰基苯丙氨酸

BNCT 第二代硼化合物

挑战：硼化合物

- 第二代硼化合物是实际研究和临床使用最多的硼化合物，与第一代相比其对肿瘤细胞的选择性更好，留存时间更长
- 目前硼化合物主流分为单独使用BPA及联合使用BPA和BSH两种



BNCT 第三代硼化合物

挑战：硼化合物

- 期望第三代硼化合物对肿瘤细胞有更好的**靶向性**，甚至对细胞核乃至遗传物质有比较好的选择性，以更加高效地杀灭肿瘤细胞
- 克服血脑屏障
 - 脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障，能阻止某些物质（多半是有害的）由血液进入脑组织
 - BNCT重要的适应症是头颈部肿瘤以及（脑）神经胶质瘤，这些肿瘤要求硼化合物能够穿透血脑屏障

BNCT 中子源

挑战：中子源

- 受到日本BNCT临床结果的鼓舞，20世纪90年代，美国重启了BNCT的临床治疗研究
- 20世纪90年代末至21世纪初，很多国家地区也纷纷开展起BNCT的治疗研究，治疗多种不同类型的癌症。包括：芬兰、瑞典、台湾等
- 但由于BNCT基本都基于反应堆中子源，很多研究堆都逐渐进入关停期，或无法满足BNCT治疗的要求；而由于种种原因，新的研究堆又无法跟上，为BNCT带来了新的阻力
- 2012年，芬兰由于FiR1财务问题终止了基于反应堆的BNCT
- 到目前为止，基于核反应堆的BNCT已经在除中国大陆和台湾之外的地区停止使用

BNCT 中子源

挑战：中子源

- 反应堆中子源

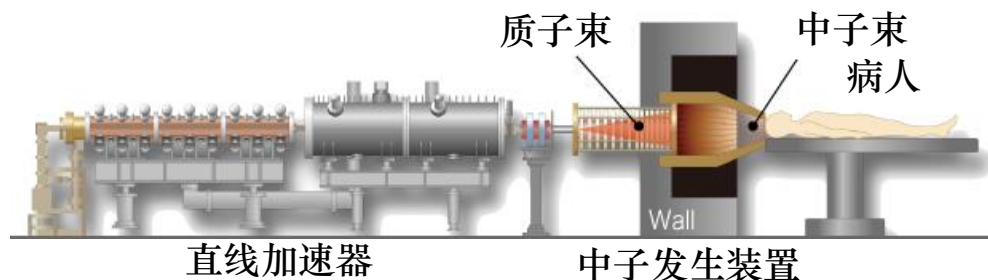
逐渐式微：核安全、审批困难、造价高……

- 散裂中子源

散裂中子源一般而言中子能量更高，和反应堆一样难以做成部署式

- 加速器中子源

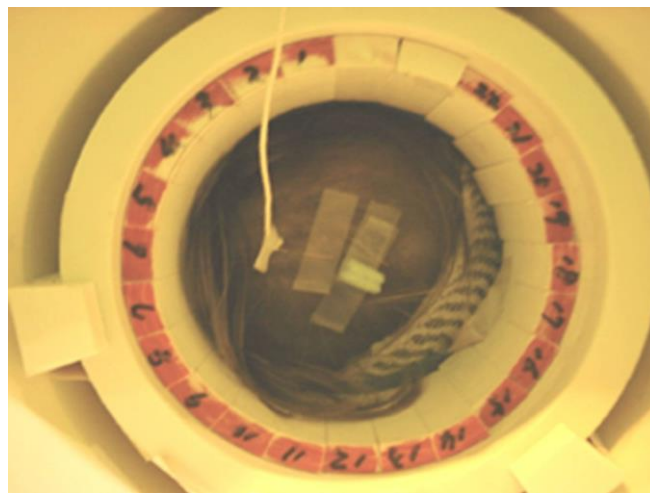
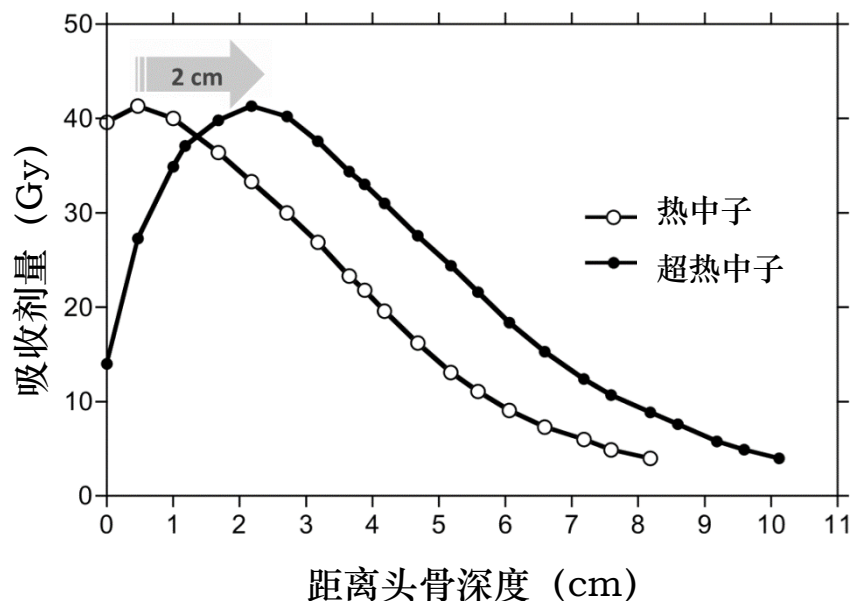
很多国家都在研究可以部署在医院的适用于BNCT的加速器中子源



BNCT 热中子和超热中子

挑战：中子源

- 早期BNCT实践中，进行手术开颅，用热中子直接照射病灶
- 如今一般用超热中子照射，利用非患病区域慢化中子，使中子在病灶部位慢化到热中子水平



不开颅治疗脑肿瘤

BNCT 剂量体系

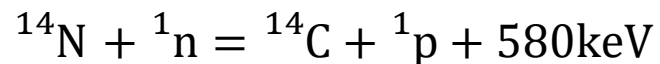
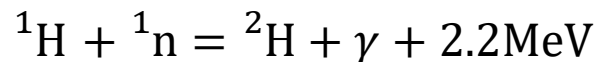
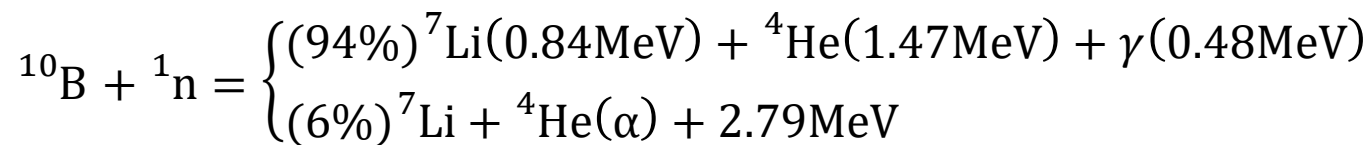
挑战：精确剂量体系的建立

- 有效杀灭肿瘤细胞，最大程度上避免复发；同时对健康组织造成最低程度的损伤，离不开精确、有效BNCT剂量体系的建立
- 是BNCT成为更加常规癌症治疗手段的必须要解决的问题
- ^{18}F – BPA PET技术（一种放射性标记技术）：可以获得硼化合物在病灶区域的分布，对部分肿瘤有效

BNCT 剂量体系

挑战：精确剂量体系的建立

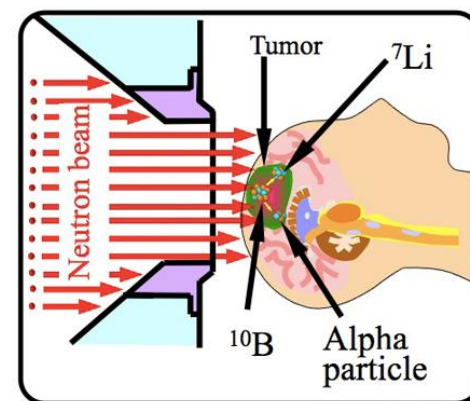
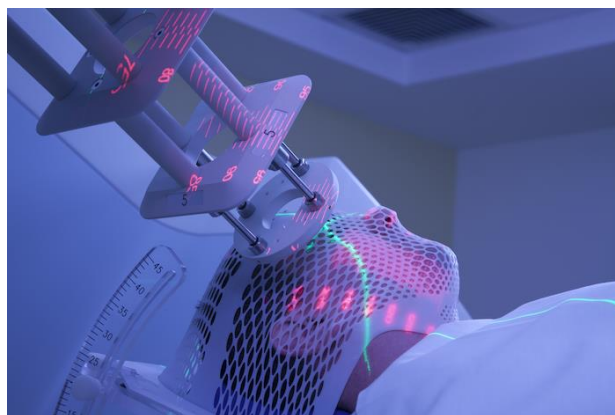
BNCT中考虑的辐射：



入射中子也伴随有 γ 射线

BNCT 与传统放疗

	传统放疗	BNCT
杀死细胞的粒子	原始射线： 伽马、质子、重离子等	中子与B-10的反应产物
靶向性	束流精准照射肿瘤： 准直性、束流大小等	含硼药物在癌细胞中的选 择性富集
辐射场	单一辐射场	混合辐射场



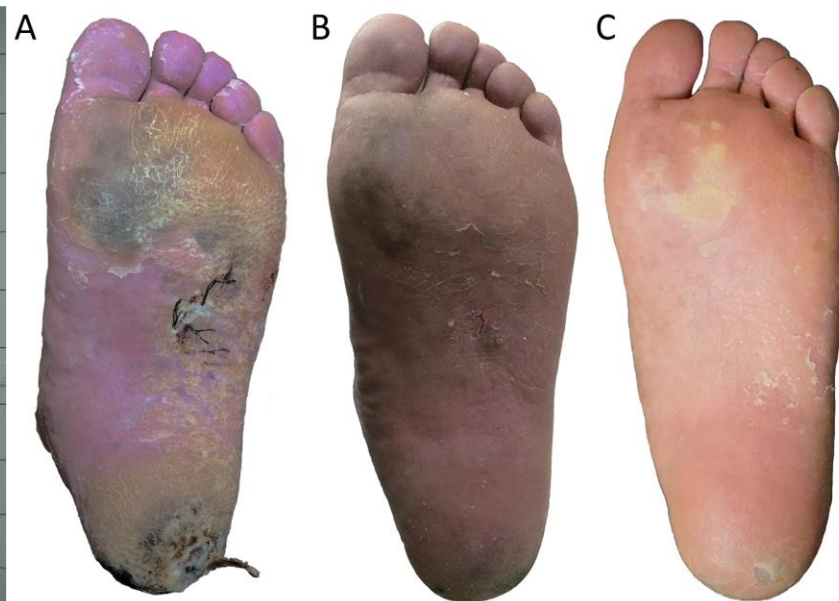
BNCT 在中国

我国BNCT起步较晚

- 1990年6月，在北京召开BNCT学术研讨会
- 2009年12月，周永茂院士领导建造中国医院中子照射器
 - In-Hospital Neutron Irradiator-1 (IHNI-1)
 - 中国原子能科学研究院
- 2014年9月，使用IHNI-1成功治愈黑色素瘤患者
- 2017年8月，中科院高能所与东阳光药业签署协议开发适合医院的BNCT装置
- D-BNCT位于东莞中国散裂中子源，基于加速器，研发阶段
- 2019年5月，厦门加速器硼中子俘获治疗中心开工建设
-

BNCT 在中国

2014年，在IHNI-1上成功使用BNCT治疗黑色素瘤



BNCT 在中国

- 根据近些年国内外一些研究报告的结果，我国目前每年新增癌症患者约430万
- 考虑我国人口年龄分布以及国民经济水平的进步，在未来10-20年内可能迎来一波癌症人数的峰值
- 这给BNCT带来了极大的机遇和挑战

Total population

1 423 107 240

Number of new cases

4 285 033

Number of deaths

2 865 174

Number of prevalent cases (5-year)

7 827 961

(IARC 2018)

主要参考文献

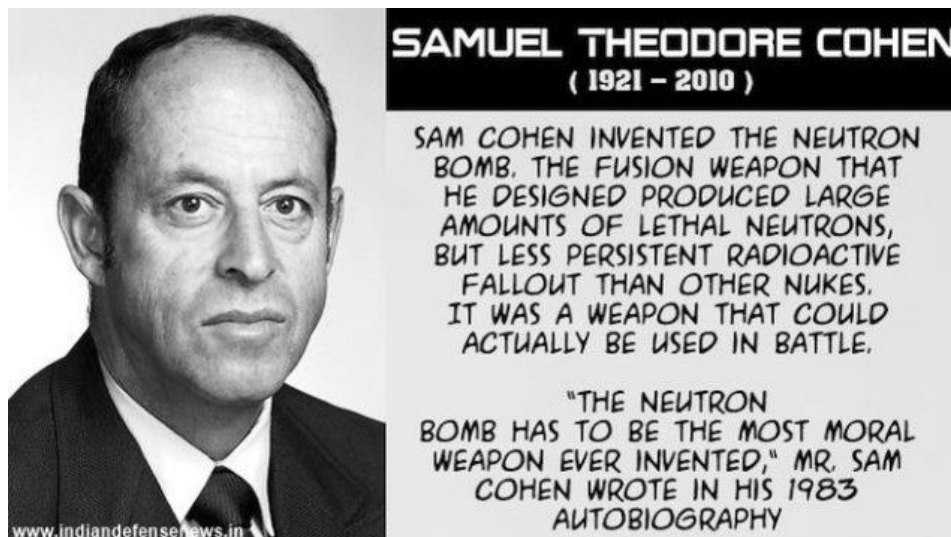
- [1] 陈伯显, 张智. 核辐射物理及探测学[M]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学出版社, 2011.
- [2] JOHNSON T E. Introduction to Health Physics[M]. 5th ed. Mc Graw Hill Education, 2017.
- [3] GOODHEAD D T. Mechanisms for the Biological Effectiveness of High-LET Radiations[J]. J. RADIAT. RES., 40: SUPPL., 1-13(1999).
- [4] 邱睿. 辐射防护与保健物理课件[R]. 2017.
- [5] HOSMANE N S, et al.. Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment[M]. World Scientific, 2012.
- [6] BARTH R F, et al.. Current Status of Boron Neutron Capture Therapy of High Grade Gliomas and Recurrent Head and Neck Cancer[J]. Radiation Oncology 2012, 7:146.
- [7] 曹勤剑 等. 硼中子俘获治疗 (BNCT) 及剂量测量方法[J]. 中国辐射卫生2016年4月第25卷第2期.
- [8] NEDUNCHEZHIAN K, et al.. Boron Neutron Capture Therapy – A Literature Review[J]. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 Dec, Vol-10(12): ZE01-ZE04.
- [9] MOSS R L. Critical Review, with an Optimistic Outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)[J]. Applied Radiation and Isotopes 88(2014)2–11.
- [10] HOPEWELL J W, et al.. The Radiobiological Principles of Boron Neutron Capture Therapy: A Critical Review[J]. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1756–1759.
- [11] BARTH R F, et al.. A Realistic Appraisal of Boron Neutron Capture Therapy as a Cancer Treatment Modality [J]. Cancer Communications (2018) 38:36 .
- [12] YONG Z, et al.. Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Melanoma: First Clinical Case Report in China[J]. Chinese Journal of Cancer Research, Vol 28, No 6 December 2016.
- [13] 王淼 等. 硼中子俘获治疗的进展及前景[J]. 同位素, 2017.
- [14] 王孝恩. 硼中子俘获法治疗癌症的分子机理[J]. 临床医药文献杂志, 2018年第5卷第36期.
- [15] 王松林. BNCT介绍以及D-BNCT现状[R]. 2019.
- [16] 刘渊豪. 厦门加速器硼中子俘获治疗中心简介[R]. 2019.
- [17] <https://en.Wikipedia.org>
- [18] <https://www.glossary.oilfield.slb.com>
- [19] <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
- [20] <https://www.d-pace.com/?e=185>

外一篇

中子弹

中子弹

- 第三代核武器
 - 第一代：原子弹；第二代：氢弹；第三代：中子弹
- 由美国最先研制
 - 由科恩（Cohen）发明



中子弹



SAMUEL THEODORE COHEN (1921 – 2010)

SAM COHEN INVENTED THE NEUTRON BOMB, THE FUSION WEAPON THAT HE DESIGNED PRODUCED LARGE AMOUNTS OF LETHAL NEUTRONS, BUT LESS PERSISTENT RADIOACTIVE FALLOUT THAN OTHER NUKES. IT WAS A WEAPON THAT COULD ACTUALLY BE USED IN BATTLE.

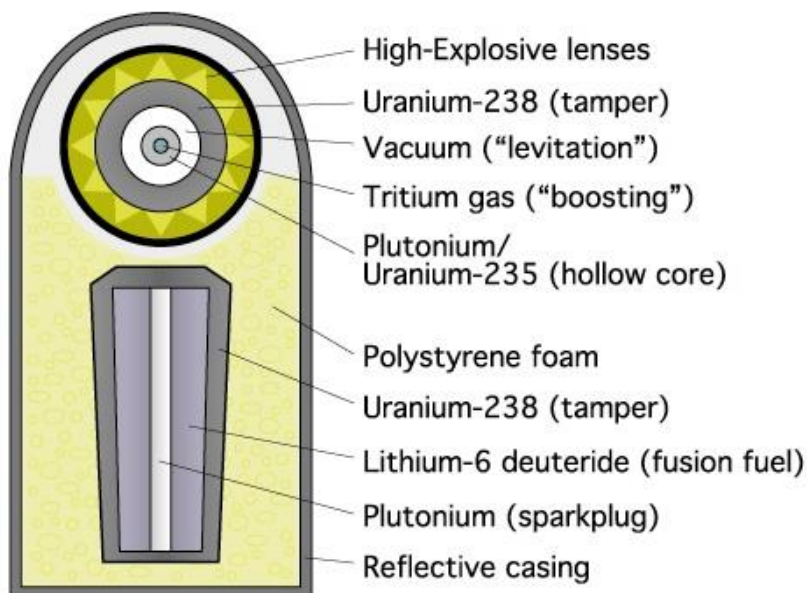
"THE NEUTRON BOMB HAS TO BE THE MOST MORAL WEAPON EVER INVENTED," MR. SAM COHEN WROTE IN HIS 1983 AUTOBIOGRAPHY

中子弹

- 事实

- 中子弹是一种超小当量的氢弹
- 氢弹是利用聚变能的战略核武器

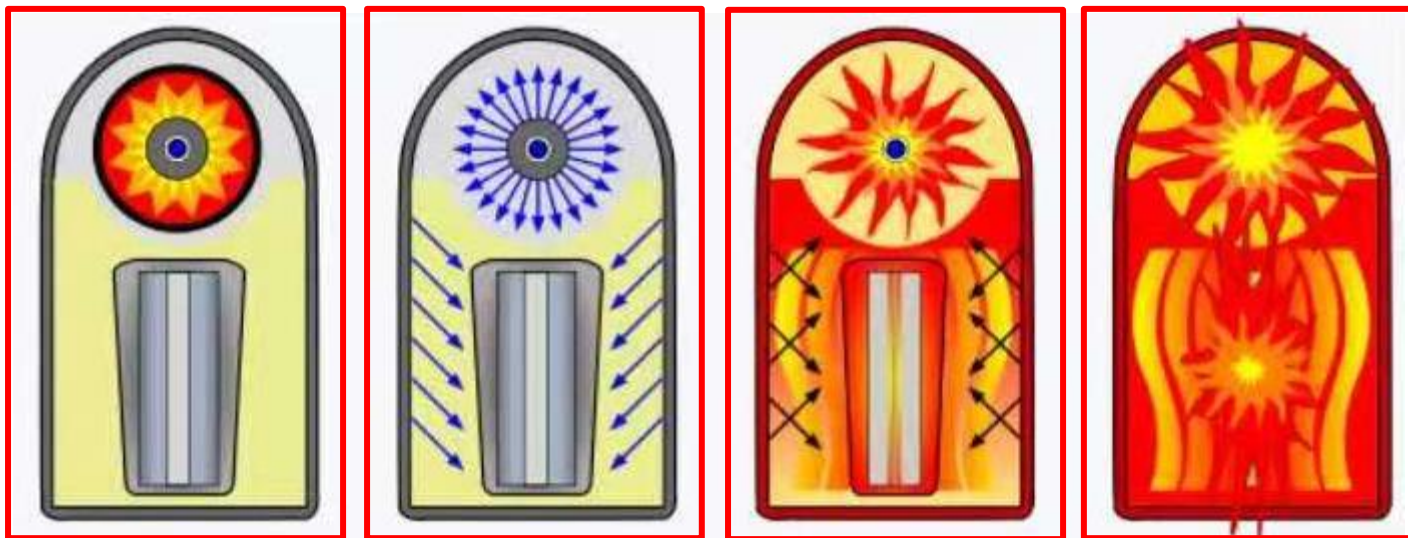
氘化锂6作为聚变燃料： ${}^3\text{H} + {}^2\text{H} \rightarrow {}^4\text{He} + \text{n} + 1.76 \times 10^7 \text{ eV}$



三相弹是典型的氢弹结构，又称“脏弹”
威力巨大，可达原子弹的几千倍



中子弹



1. 炸药将初级核弹点燃，将Pu核压缩至超临界，发生爆炸
2. 初级裂变产生X射线，沿着聚苯乙烯泡沫通道传递
3. 次级核弹被X射线引起的烧蚀压缩，同时，次级中的Pu火花塞也开始裂变，提供热量
4. 氘化锂被加热和压缩之后，开始聚变，中子流使得U238反射层也开始裂变，同时，一个火球产生了。。。

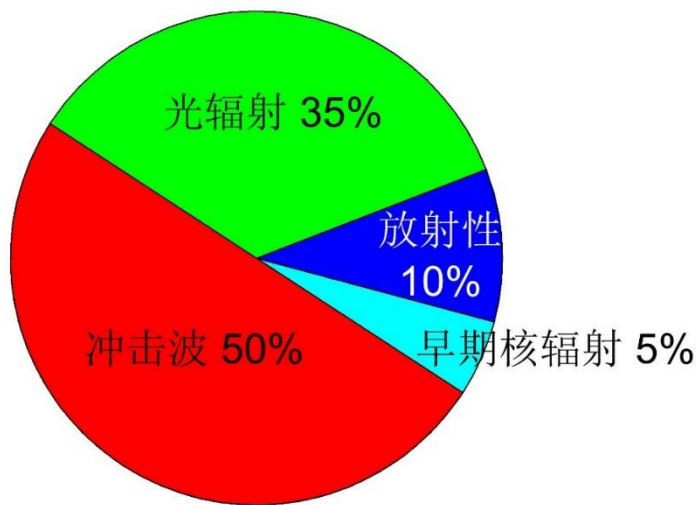
中子弹

- 回到中子弹
 - 中子弹是一种超小当量的**氢弹**
 - 中子弹是**战术**核武器，依靠**辐射**杀伤
 - 一般氢弹（三相弹）由于加一层贫铀（ ^{238}U ）外壳，氢核聚变时产生的中子被这层外壳大量吸收，可产生新的裂变，但也产生了许多放射性沾染物。
 - 中子弹去掉了 ^{238}U 外壳，核聚变产生的大量中子就可能毫无阻碍地大量辐射出去，同时，减少了光辐射、冲击波和放射性污染（牺牲一部分烈性，减少后续辐射污染，增强初期中子辐射！）

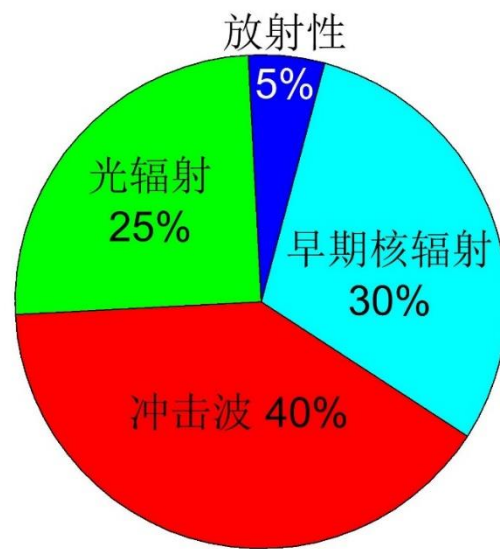
中子弹

与原子弹和氢弹相比，中子弹的**后续污染**最小，但在爆炸时产生的**中子辐射**最强（可达同当量原子弹的十倍以上）

中子弹是利用**中子生物学效应**杀人的武器！



原子弹



中子弹

中子弹

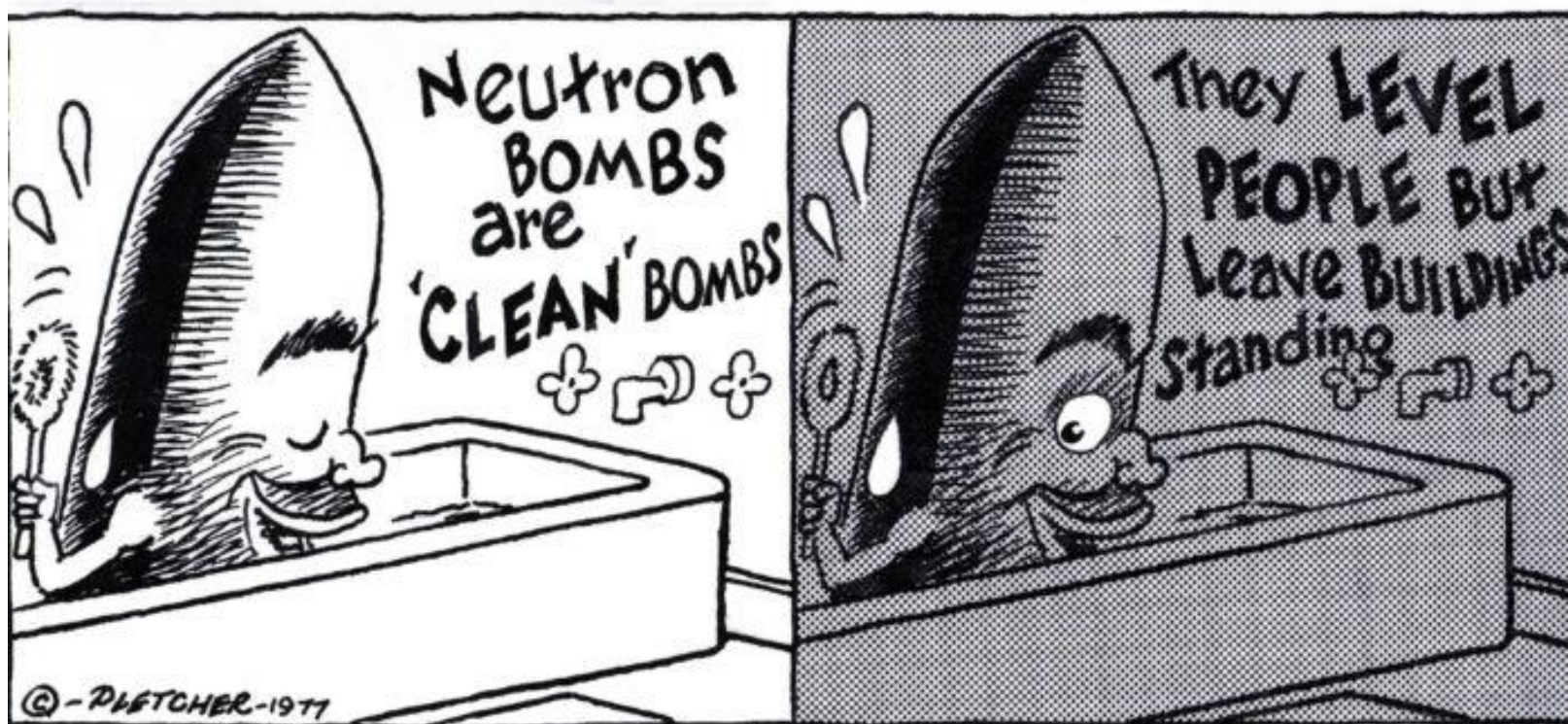
前情回顾。。。。

在一起国外事故中，受害者接受了200ms的中子与 γ 脉冲，剂量约44Gy。30s内，受害者失去运动能力以及判断力；10分钟内，受害者失去意识休克；35分钟后出现消化道症状；尽管极力抢救，受害者仍在34小时之后死亡

美国军方曾以美制和苏制先进坦克试验中子弹，结果坦克内的动物全部死亡。一枚普通中子弹，在二三百米上空爆炸，瞬间可使200辆配备强大火力的坦克丧失战斗力，人员死亡

中子弹

First the Good News...



谢谢！