

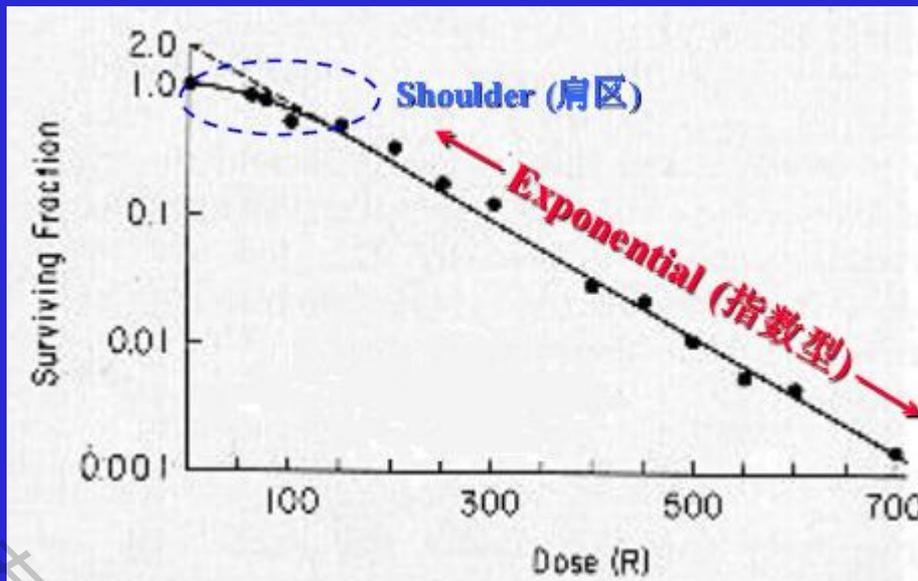
放射生物学数学模型的进展

解放军307医院放疗科

杨海燕

2014.1.18

细胞存活曲线
(体外细胞实验)



Puck & Marcus: H. Exp. Med. 163:653, 1956



放射生物学数学模型

放射生物学数学模型

1. 单击-多靶模型(SH-MT模型)
2. 线性-二次模型(L-Q模型)
3. gL-Q模型
4. ML-Q模型
5. USC模型

1. 单击-多靶模型 (SH-MT模型)

- 单靶单击模型:

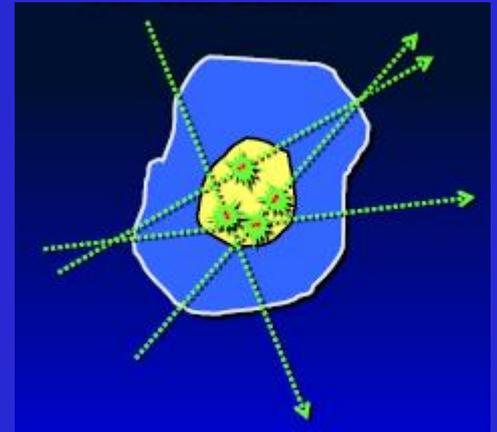
$$S_{SH} = \exp(-D/D_0)$$

- 多靶单击模型:

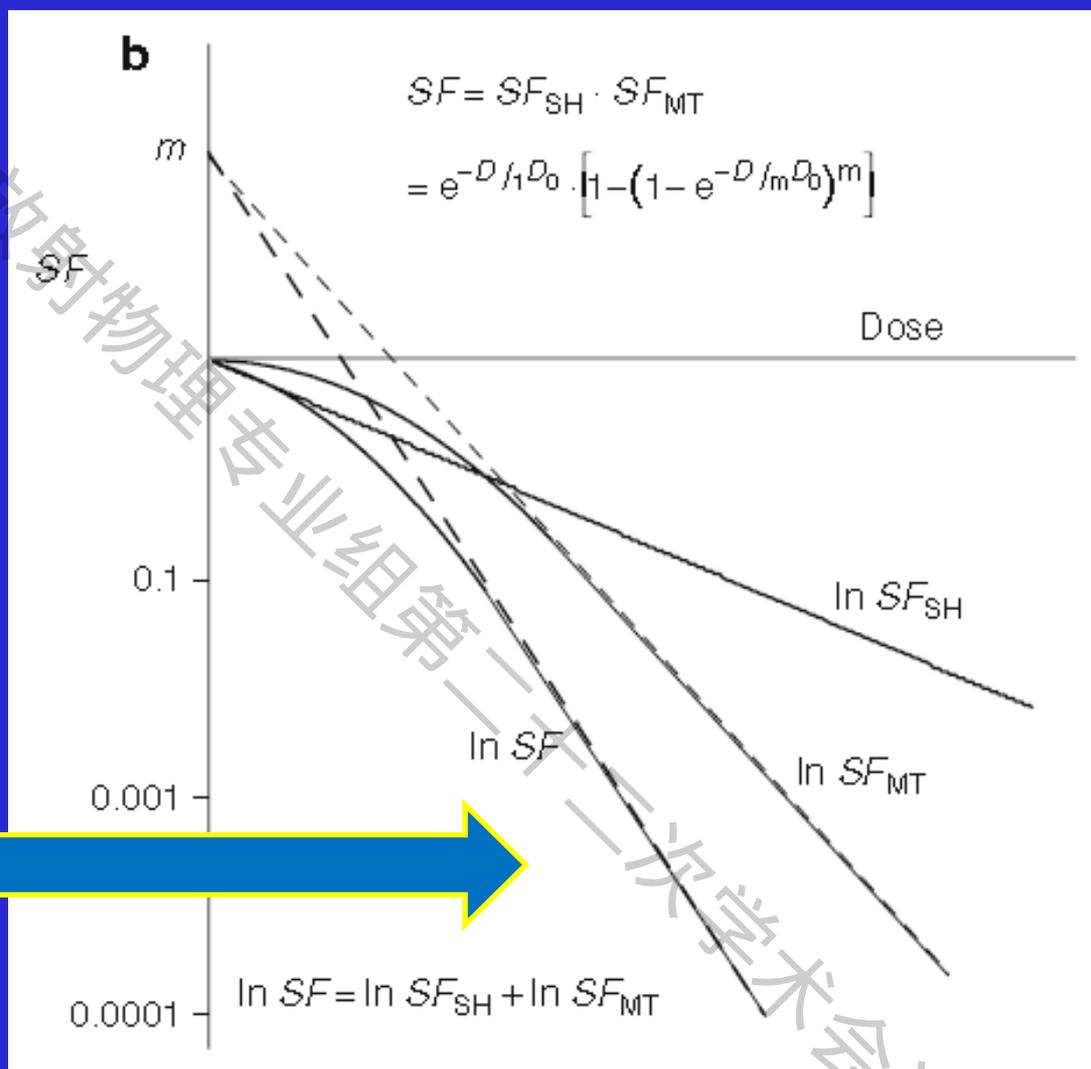
$$S_{MT} = 1 - [1 - \exp(-D/D_0)]^n$$

- 单击多靶模型 (SH-MT模型):

$$S = \exp(-D/1 D_0) \cdot [1 - (1 - \exp(-D/n D_0))]^n$$



SH-MT模型



后段（高剂量区）
为直线



2. 线性-二次模型 (L-Q模型)

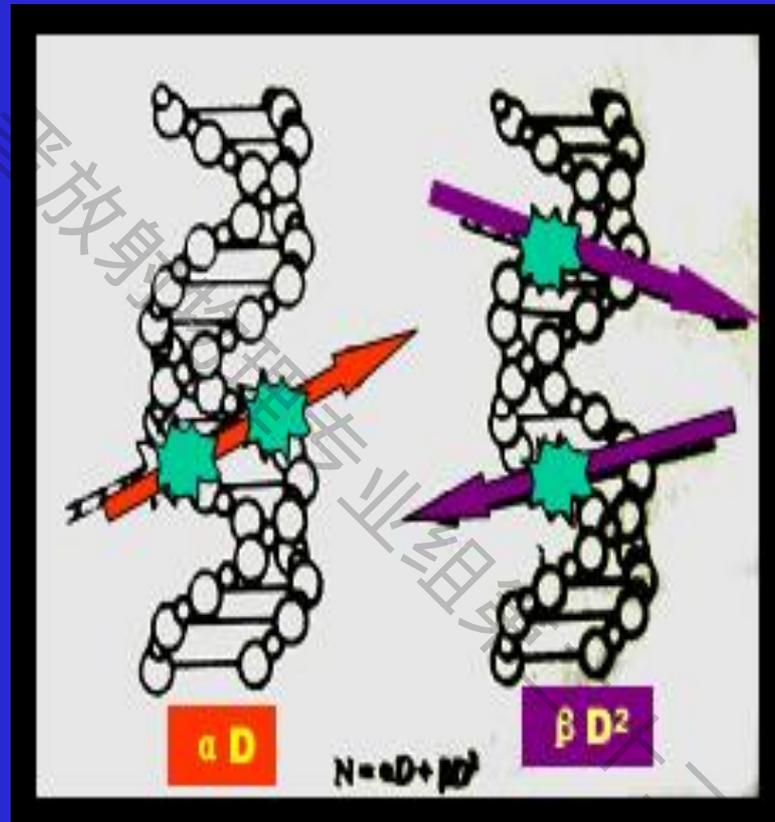
线性-二次模式 (L-Q模型) :

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

α 为单位剂量的单个粒子使细胞直接杀灭的平均概率

β 为单位剂量平方的两个粒子使细胞杀灭的平均概率

L-Q模型

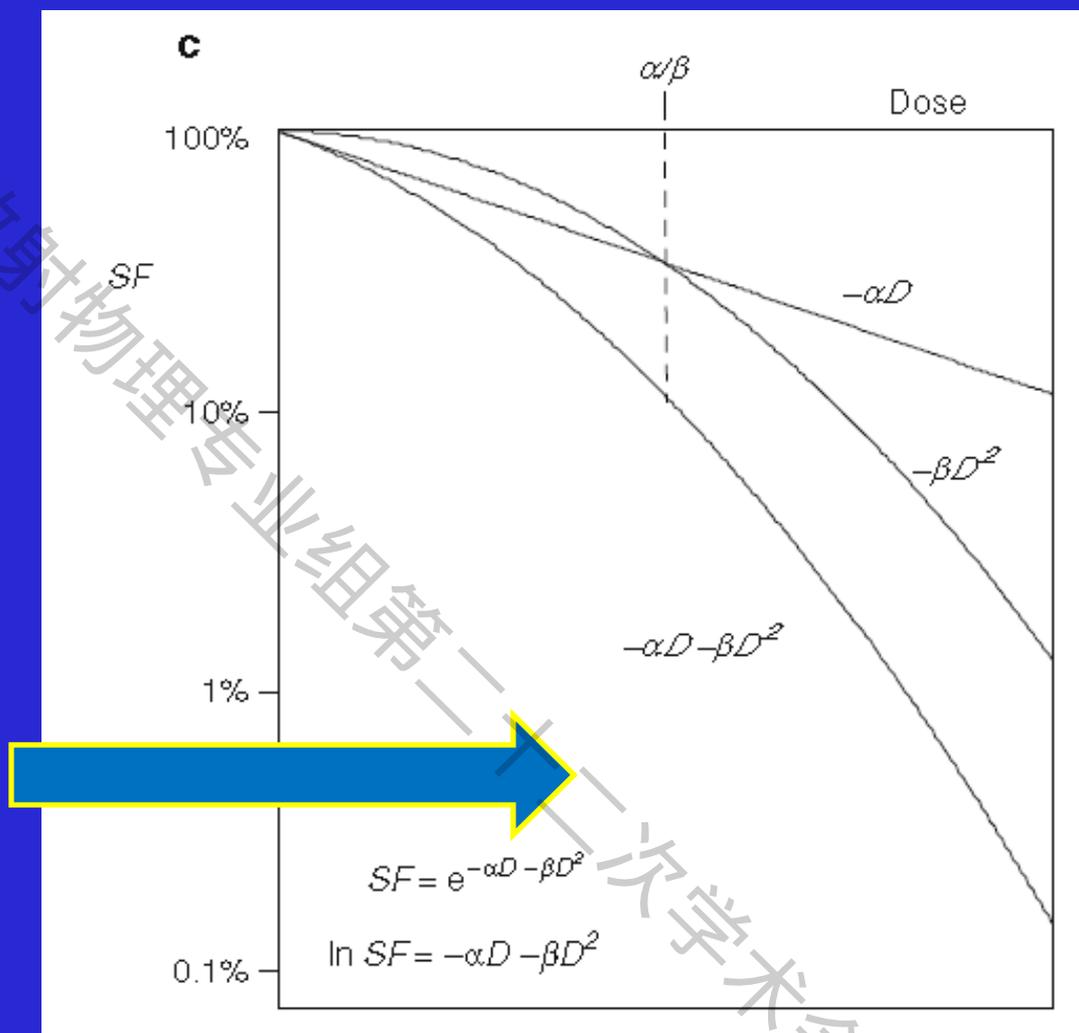


致死性损伤(Lethal Damage, LD)

亚致死性损伤(Sublethal Damage, SLD)

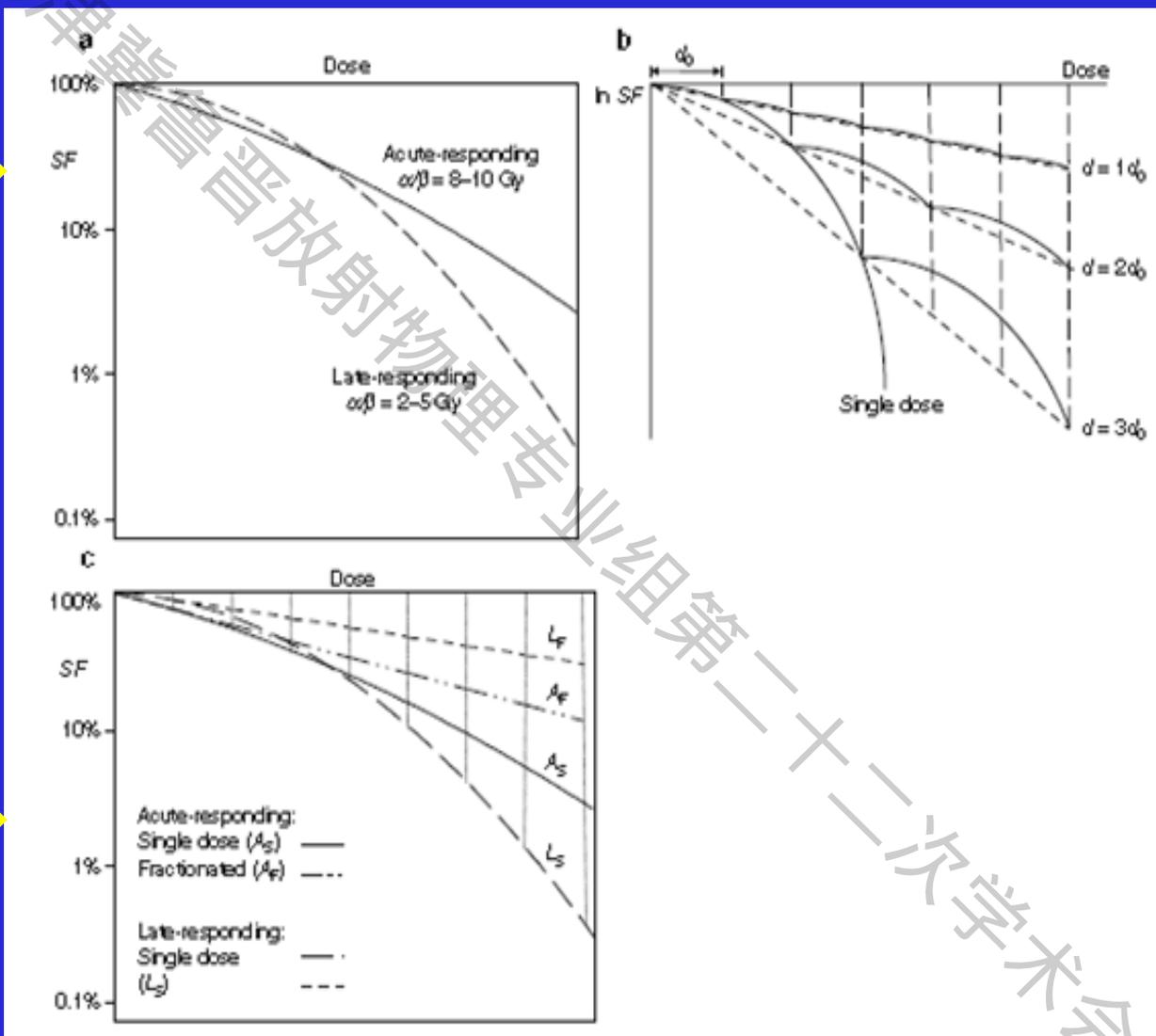
L-Q模型

后段（高剂量区）
为曲线



L-Q模型

早反应,
晚反应



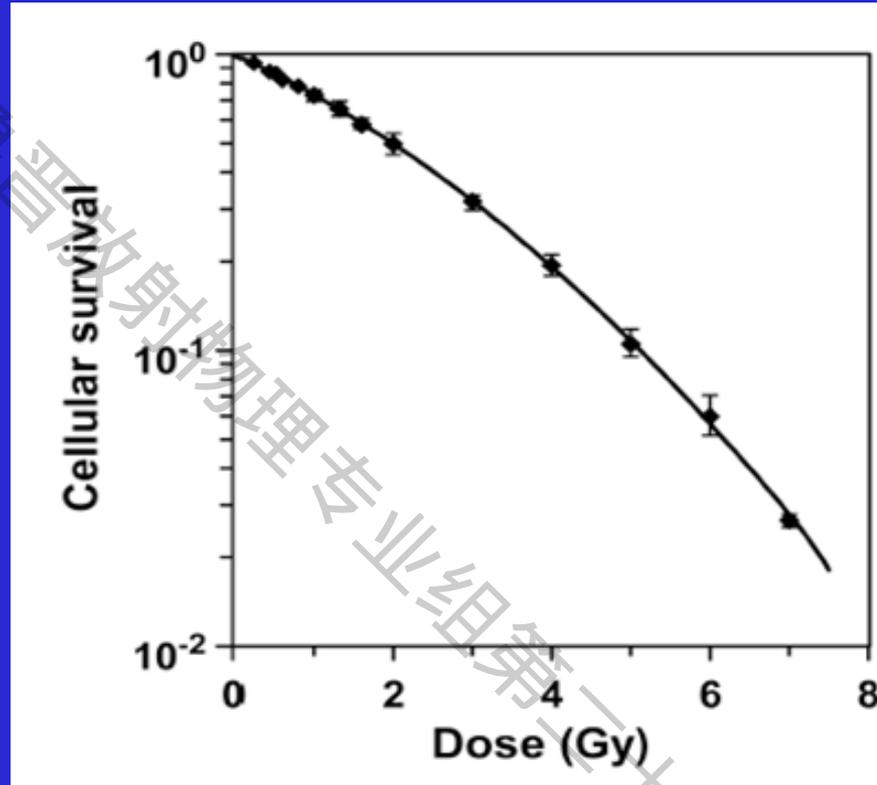
$2\text{Gy} \times 6$
 $\neq 4\text{Gy} \times 3$



单次,
分次



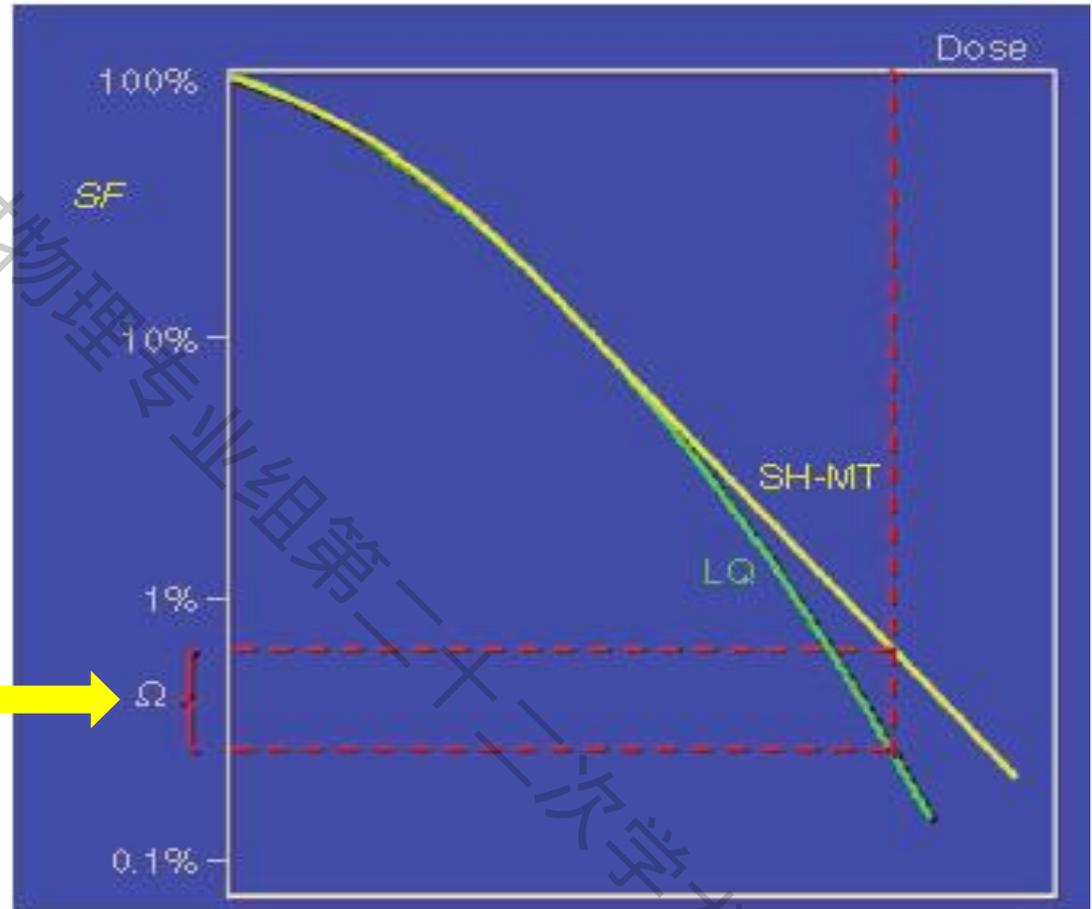
L-Q模型



(Bartkowiak D, et al. Radiat Oncol Biol Phys 50:221-227, 2001)

CHO细胞系的存活数据，从这个图上可以看出在2-7Gy剂量范围，L-Q模型与实验数据符合的较好

L-Q模型 vs SH-MT模型



Ω 为L-Q模型
所低估的存活率差异

L-Q模型 vs SH-MT模型

LQ	SH-MT
(肩区) 主要由双靶所定	(肩区) 由多重靶所定
数学较简单	数学较难
BED的线性可加性是一种有用的工具	BED的线性可加性不一定找到
存活曲线的末端斜率是继续弯曲	存活曲线的末端斜率是直的
在高剂量上可能高估细胞死亡率	在高剂量上可能低估细胞死亡率

细胞修复

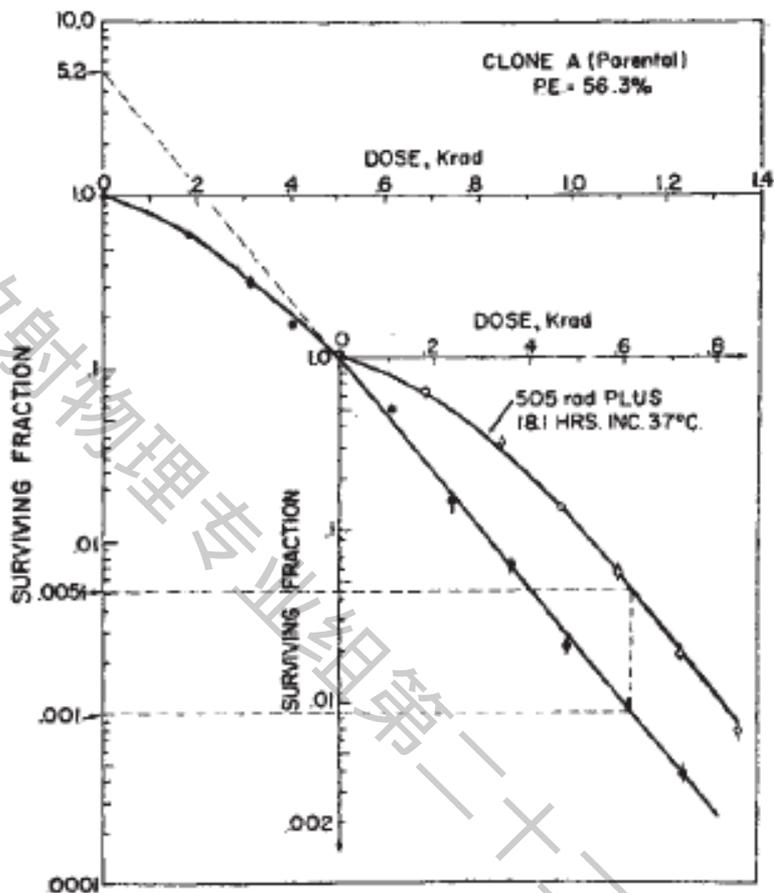


Fig. 2. Full recovery after a dose of 505 rads followed by 18.1 hr. at 37° C, as evidenced by the repetition of the non-fractionated survival curve

分次治疗间亚致死性损伤的修补

L-Q模型的发展

1991年，Brenner等人推导了适用的修复函数，
引进一个G因子， L-Q模型变为：

$$S = \exp(-\alpha D - G\beta D^2)$$

$$G = \int_0^T h(t)\tau(t)dt$$

式中T为总的治疗时间， $h(t)$ 为描述单位时间内吸收剂量率随时间的分布， $\tau(t)$ 为细胞修复能力函数。

3. gL-Q模型

2010年，Wang J-Z等人提出了一个gL-Q模型，gL-Q模型对之前L-Q模型中加入的G因子进行了改进。

$$\begin{cases} S = \exp(-\alpha D - \beta G D^2) \\ G = \frac{2}{D^2} \int_0^t I(t) dt \int_0^w I(w) dw \exp[-\mu(t-w) - \int_w^t \beta_2 I(s) ds] \end{cases}$$

(Wang J-Z , et al. Sci Transl Med 2010;2:p39ra48)

gL-Q模型

$$\begin{cases} S = \exp(-\alpha D - \beta G D^2) \\ G = \frac{2}{D^2} \int_0^t I(t) dt \int_0^w I(w) dw \exp[-\mu(t-w) - \int_w^t \beta_2 I(s) ds] \end{cases}$$

- 式中 μ 是修复率， $\beta = \beta_1 \beta_2 / 2$ ， D 为时间 t 内的总剂量， $D(t) = \int_0^t I(w) dw$ ， $I(t)$ 为剂量率。
- β_1 为亚致死损伤的比率， β_2 为亚致死损伤向致死性损伤转化的比率。

gL-Q模型

- 1、剂量率常数, $I(t)=I_0$
- 2、低剂量或低剂量率照射 ($I(t)=I_0$)
- 3、急性大剂量照射 ($I(t)=I_0$)

gL-Q模型

- 1、剂量率常数
- 假设剂量率是常数， $I(t)=I_0$ ，分析存活分数公式为

$$\begin{cases} s = \exp(-\alpha D - \beta G D^2) \\ G = \frac{2}{\varepsilon^2 T^2} [\varepsilon T - 1 + \exp(-\varepsilon T)] \end{cases}$$

其中 $\varepsilon = \mu + \beta_2 I_0$ 。

gL-Q模型

- 2、低剂量或低剂量率照射

对低剂量和低剂量率两种情况，上述公式可被简化。当剂量率低时， $\beta_2 I_0 \leq \mu$ ， $\varepsilon = \mu + \beta_2 I_0 \approx \mu$ ，剂量率因子G与 μ 形式相同， $\exp(-\varepsilon T) \approx 1 - \varepsilon T + 1/2(\varepsilon T)^2$ ， $G \approx 1$ 。方程可被简化为：

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

这是LQ模型的经典形式

gL-Q模型

3、急性大剂量照射

急性大剂量照射，剂量率很高。

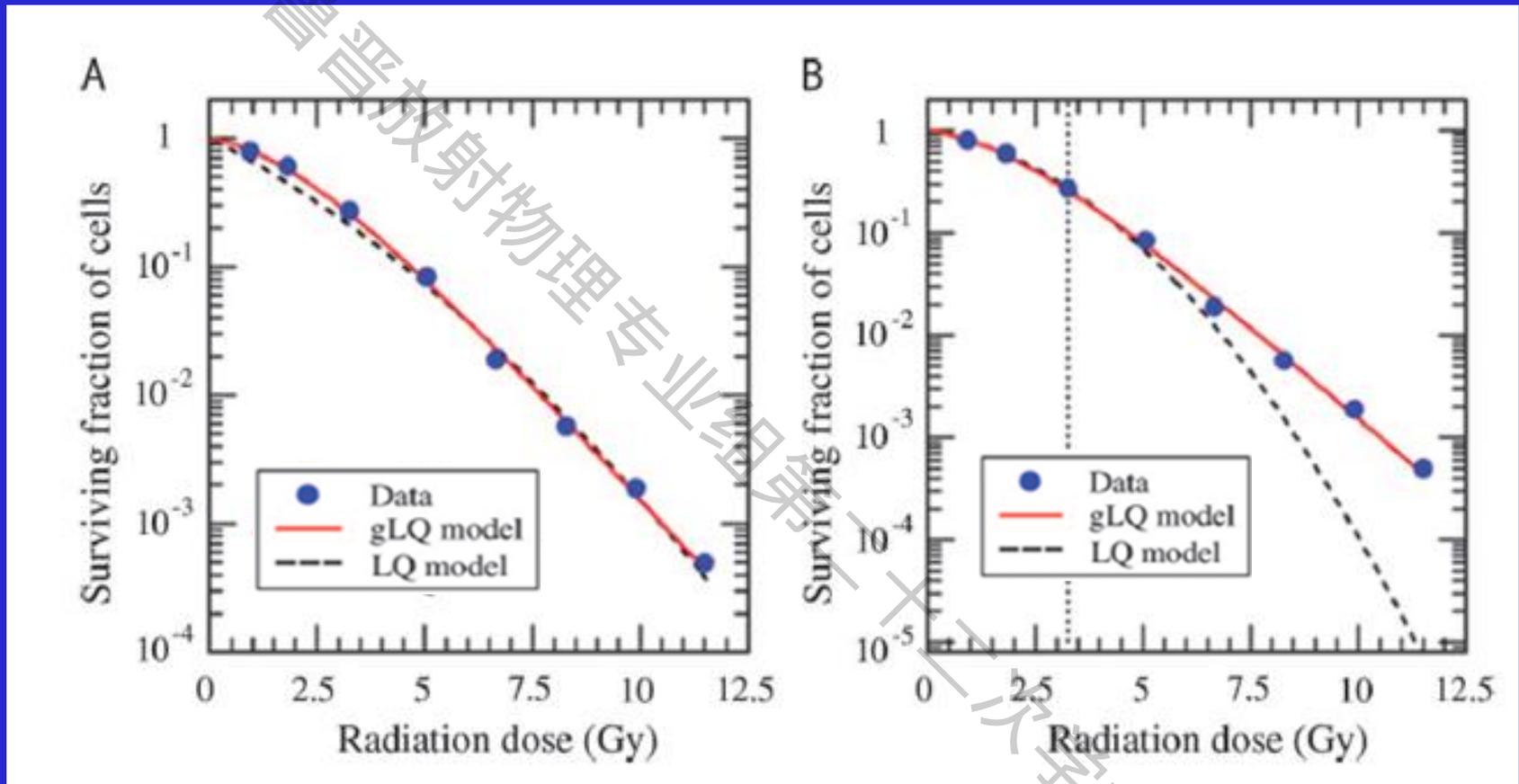
$$\beta_2 I_0 \geq \mu, \quad \varepsilon T = \mu T + \beta_2 I_0 T \approx \beta_2 I_0 T \geq 1,$$

$\exp(-\varepsilon T) \approx 0, G = 2/\beta_2^2 D^2 (\beta_2 D - 1)$ 。方程可被简化为：

$$S = \exp[-(\alpha + \beta_1)D + (\beta_1/\beta_2)]$$

L-Q模型 vs gL-Q模型

体外细胞实验



(Wang J-Z, et al. Sci Transl Med 2010;2:p39ra48)

4. ML-Q模型

- 2004年，Guerrero等人提出了一个ML-Q模型

$$S = \exp(-\alpha D - \beta G(\lambda T + \delta D) D^2)$$

$$G(\lambda T + \delta D) = 2(\lambda T + \delta D + e^{-(\lambda T + \delta D)} - 1) / (\lambda T + \delta D)$$

其中， λ 是修复率， T 为照射时间， D 是照射剂量。

gL-Q模型中：

$$G = \frac{2}{\varepsilon^2 T^2} [\varepsilon T - 1 + \exp(-\varepsilon T)] \quad \text{其中 } \varepsilon = \mu + \beta_2 I_0$$

ML-Q模型

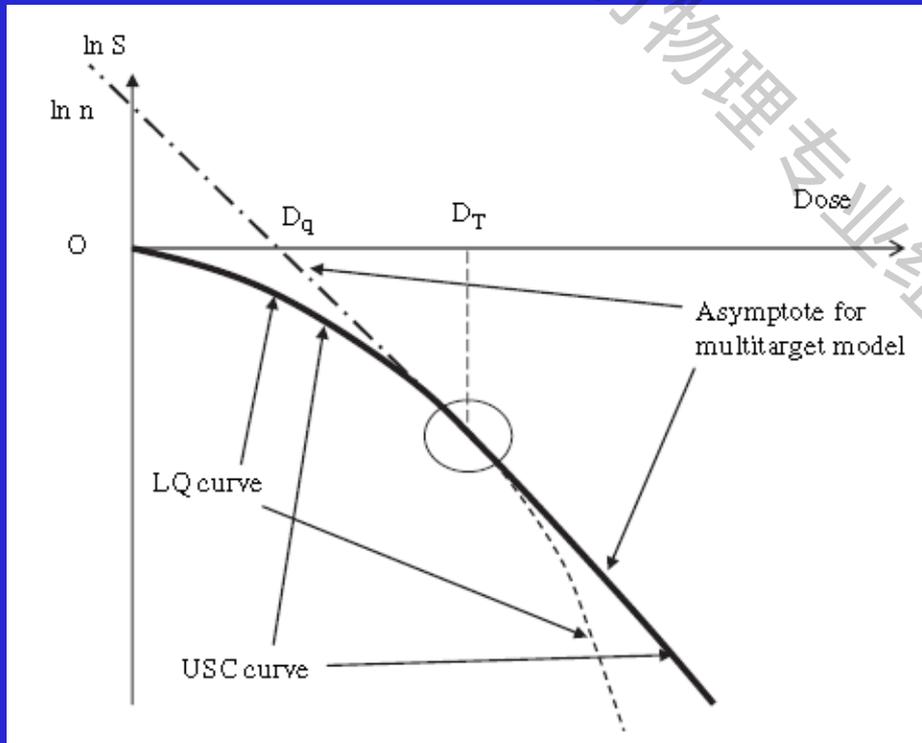
Cell line	MLQ			
	α (Gy^{-1})	β (Gy^{-2})	δ (Gy^{-1})	D^* (Gy)
HX34	0.27	0.061	0.11	9.91
HX118	0.32	0.070	0.22	4.6
HX58	0.45	0.055	0.050	18.8
HX156	0.30	0.026	0.027	37.7
RT112	0.10	0.034	0.062	16.16
GCT127	0.45	0.045	0.067	15.03
HX142	0.11	0.98	1.69	0.6

从7个细胞系实验数据中得到 δ 的取值范围，除了HX142细胞系得到的 δ 值异常大外， δ 的取值范围从 0.027Gy^{-1} - 0.22Gy^{-1} .

(M Guerrero, et, al. Phy. Med. Biol. 49:4825-4835(2004))

5. USC模型

2008年，Park等人提出了一个USC模型



$$\ln s = \begin{cases} -(\alpha \cdot d + \beta \cdot d^2) & d \leq D_T \\ -\frac{1}{D_0} d + \frac{D_q}{D_0} & d \geq D_T \end{cases}$$

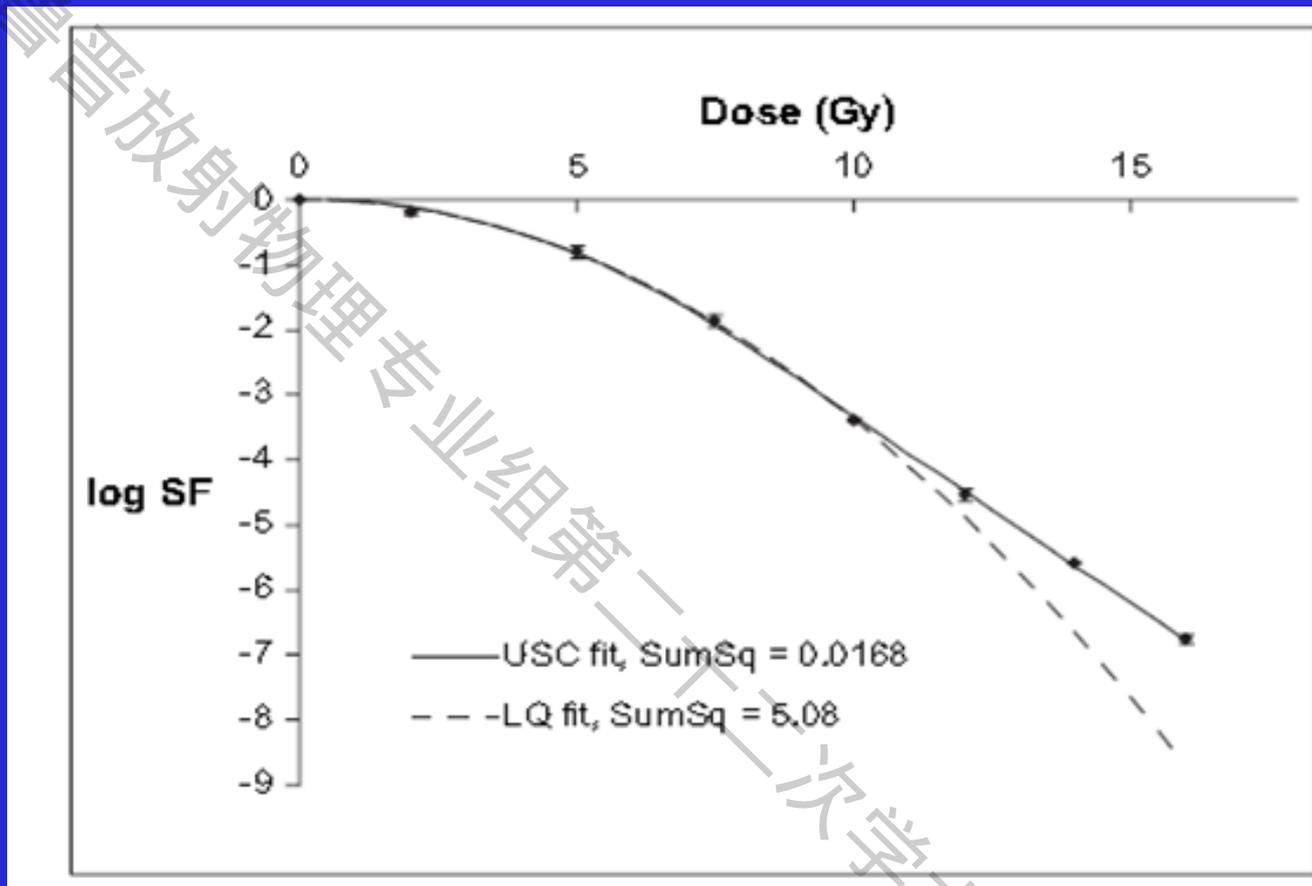
USC模型

$$\ln s = \begin{cases} -(\alpha \cdot d + \beta \cdot d^2) & d \leq D_T \\ -\frac{1}{D_0}d + \frac{D_q}{D_0} & d \geq D_T \end{cases}$$

研究者从12个NSCLC细胞系中找出了 α 、 D_0 、 D_q 的取值范围，求其平均值。 D_q 的范围是1.5Gy-3.2Gy， α 、 D_0 、 D_q 的平均值分别为 0.33Gy^{-1} ，1.25Gy，1.8Gy。计算得到的较为可靠地 D_T 值为6.2Gy。

LQ模型 vs USC模型

H460细胞系
 $D_T=8\text{Gy}$



(Park, C. et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70:847-852, 2008)

小结

- 经典的L-Q模型参数少，计算简单，却高估了高剂量区域的细胞死亡率；
- gL-Q模型对L-Q模型做了进一步的修正，但gL-Q模型中涉及到的参数较多，参数数值尚未确定；
- USC模型可以很好地再现大剂量范围内的存活曲线，但不能很好的将生物学机制结合到模型中。
- 相比较而言，对于目前SRS、SBRT大剂量照射，gL-Q模型和USC模型可能更为适用。

Mathematical Models

- Good vs. Bad ???

*“If my residents can understand it,
then at least it’s not a bad model.”*

Steve P. Lee, 2005

“The most important point about any biological models is that you should not believe in them too much.”

J. Fowler, 1989

需要更多的实验数据来验证这些模型，并找出适合的模型参数将其应用于临床。

北京學會晉放射物理專業組第二十二次学术会议

Thank you!