

## 基于蒙特卡洛的FePt纳米团簇在X射线下的放射增敏性

祁朋远, 缪洪涛, 全红

武汉大学物理科学与技术学院, 湖北 武汉 430072

**【摘要】目的:**使用蒙特卡洛程序Geant4研究FePt纳米团簇在X射线下的放射增敏性,并比较团簇大小、射线能量、纳米材料类型对放射增敏能力的影响。**方法:**根据实验拍摄得到细胞(经过FePt处理)图片,设计单个纳米团簇模型和细胞纳米团簇模型。以剂量增强比作为放射增敏能力的评判标准,计算不同模型下FePt的放射增敏能力。**结果:**从两种模型的结果均可得到Fe<sub>1</sub>Pt<sub>3</sub>纳米团簇的放射增敏能力优于Fe<sub>1</sub>Pt<sub>1</sub>纳米团簇,同时同一种纳米团簇在低能射线照射下的放射增敏性较佳;当纳米团簇的厚度增加时,可以观察到剂量增强比随着厚度增加达到饱和值。**结论:**FePt纳米颗粒在团簇的情况下具有良好的放射增敏能力,进而验证了FePt纳米药物在临床上的应用前景。

**【关键词】**FePt; 纳米颗粒; 蒙特卡洛; Geant4; 团簇; 放射增敏性; 剂量增强比

**【中图分类号】**R811.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)02-0125-06

## Radiosensitizing effect of FePt nanoparticle cluster under X-ray irradiation researched with Monte Carlo simulation

QI Pengyuan, MIU Hongtao, QUAN Hong

School of Physics and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, China

**Abstract: Objective** To investigate the radiosensitizing effect of FePt nanoparticle cluster under X-ray irradiation with the use of Monte Carlo program Geant4 and compare the effects of cluster size, source energy and nanoparticle materials on the radiosensitizing effect. **Methods** Single nanoparticle cluster model and cell with nanoparticle cluster model were designed according to the images of cells processed with FePt nanoparticles. The dose enhancement ratio (DER) was used to evaluate the radiosensitizing effect and the DER of different models was calculated. **Results** The radiosensitizing effect of Fe<sub>1</sub>Pt<sub>3</sub> nanoparticle cluster was superior to that of Fe<sub>1</sub>Pt<sub>1</sub> nanoparticle cluster. Meanwhile, for the same nanoparticle cluster, the radiosensitizing effect was better under the irradiation of X-ray with lower energy. With the increasing thickness of nanoparticle cluster, DER gradually reached a saturated value. **Conclusion** The FePt nanoparticle cluster has desirable radiosensitizing effect, which verifies the clinical application of FePt nanomedicine.

**Keywords:** FePt; nanoparticles; Monte Carlo; Geant4; cluster; radiosensitizing effect; dose enhancement ratio

### 前言

最近,由于高质子纳米颗粒在放射治疗中具有放射增敏作用,其在癌症治疗中作为放疗敏化剂的应用已被广泛研究<sup>[1-4]</sup>。一般来说,高质子原子与光子反应的光电截面较高,高反应率会使次级电子的数量大幅增加,从而提升沉积在纳米颗粒附近的能

量,而这些增强的能量会对这些纳米颗粒附近的细胞造成巨大的损伤。此外,一些纳米粒子在与特殊的化学配体结合后会针对性地聚集在癌细胞内,使得正常组织得到更好的保护<sup>[5-7]</sup>。在所有纳米材料中,金纳米粒子的放射增敏效应被研究的最多。Hainfeld等<sup>[8]</sup>发现用金纳米材料处理后的细胞经过射线照射后,相对于对照组(未经纳米材料处理培养),实验组(经过纳米材料处理培养)肿瘤细胞的存活率会显著下降。另一方面,蒙特卡洛模拟也被用来研究金纳米颗粒放射增敏的理论机制<sup>[1,9]</sup>。

尽管金纳米材料在放射增敏治疗中显示出良好的效果,但是其对于正常细胞和癌症细胞的放射增敏效果基本上是一致的,而FePt纳米材料对于癌细

**【收稿日期】**2017-11-08

**【基金项目】**国家自然科学基金(10875092,31271511);医科达-武汉大学医学物理教学科研基金(250000200)

**【作者简介】**祁朋远,硕士在读,研究方向:蒙特卡洛模拟、纳米材料放射增敏,E-mail:2015202020051@whu.edu.cn

**【通信作者】**全红,副教授,博士生导师,研究方向:放射治疗、医学影像,E-mail:00007962@whu.edu.cn

胞则具有更强的杀伤作用<sup>[10-11]</sup>;同时,由于Fe原子的存在,FePt NPs也被视为磁性材料,并有可能作为磁共振成像剂<sup>[12]</sup>,因此研究FePt纳米材料的放射增敏能力是很有意义的。前人对纳米颗粒放射增敏的研究主要集中在放射增敏作用单粒子的研究上<sup>[9,13]</sup>,然而纳米粒子在细胞中却经常以团簇物的形式出现<sup>[2,12]</sup>。本文也进行了细胞实验来观测并确认了FePt纳米在细胞中的团簇现象,并以此为依据设计了研究模型。

本实验通过Geant4蒙特卡洛程序研究了FePt纳米团簇的放射增敏能力。以剂量增强比(Dose Enhancement Ratio, DER)作为放射增敏能力的评判标准,构建不同的模型从不同角度分析了FePt纳米团簇的放射增敏能力。

## 1 材料和方法

### 1.1 FePt纳米团簇在细胞中的分布

从武汉大学细胞保藏中心购入HeLa细胞,使用RPMI-1640完全培养液(含10%胎牛血清和1%的双抗)培养细胞。在6孔板上接种对数期细胞(30万/孔),待细胞贴壁后,再使用完全培养液继续培养细胞,并加入FePt纳米样品溶液(浓度为20  $\mu\text{g/mL}$ )。继续孵育24 h后,用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞两次。取此时的细胞液作为观测目标,首先在光学显微镜观察纳米团簇在细胞群落中的分布,然后进行同步辐射软X成像实验观察纳米团簇在单个细胞中的分布。

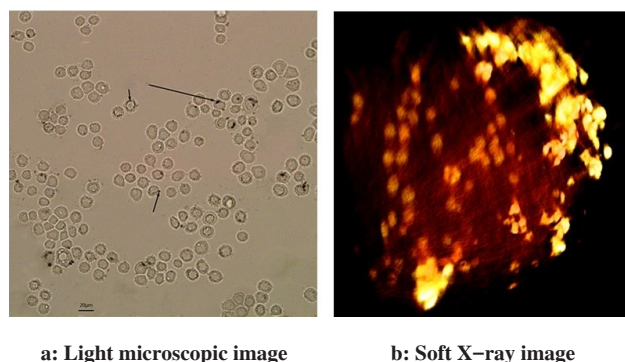
**1.1.1 细胞光镜实验** 选取培养好的细胞溶液,在400倍光镜下观测FePt纳米团簇在细胞群落中的分布。

**1.1.2 同步辐射软X成像实验** X射线纳米CT实验是在合肥国家同步辐射实验室的BL07W光束线站进行的。使用TEM网格(100格)作为细胞成像载体。利用线站自主研发的快速冷冻装置对细胞进行快速冷冻。这就确保冷冻过程中细胞表面周围及内部的水形成无定形冰,从而有利于成像。同时无定形冰的形成还可以减少X射线对细胞的辐射损伤。最后将携带有样品的网格移到软X射线成像真空低温室内进行下一步的成像。

通过椭圆毛细管将选定的准单色X射线聚焦,照射到样品上,然后经成像波带片对样品进行放大成像到CCD上。整个成像系统可以实现从280到700 eV的X射线能量调节和30 nm空间分辨率的吸收成像。在实验中,520 eV的X射线能量用于细胞成像。每个投影图像的曝光时间为1 s。

图1a,b分别为细胞光镜图片和同步辐射软X射

线成像图片,从图中可以观察到细胞周围以及细胞内有不同尺寸FePt纳米团簇物,这为本文接下来的模型设计提供了较好的实验依据。



a: Light microscopic image

b: Soft X-ray image

图1 经FePt纳米材料处理后的细胞图

Fig.1 Images of cells processed with FePt nanoparticles

FePt nanoparticle cluster was indicated by the arrows. FePt nanoparticle cluster was represented by the yellowing spotting

### 1.2 蒙特卡洛方法

现阶段蒙特卡洛粒子输运方法在纳米材料增敏研究领域有广泛的应用。本文采用蒙特卡洛软件Geant4(version Geant4.10.2.P02)<sup>[14]</sup>进行整个FePt纳米团簇的放射增敏模拟研究。

表1列举了本实验中使用的光电子过程和物理模型。为了更精准地计算纳米尺寸下水中的能量沉积,使用Geant4-DNA低能拓展包来模拟水体中光子和电子的反应<sup>[15-16]</sup>。由于目前Geant4-DNA只适用于液体模型的构建,本实验同时利用Penelope低能拓展包用以计算FePt纳米团簇内部光子和电子与金属原子的作用。然后,使用G4Urban物理模型来模拟电子和离子在FePt纳米团簇中的多级散射反应。整个模拟中原子退激过程(包括荧光反应和俄歇电子反应)都处于激活状态。

本实验主要研究 $\text{Fe}_{26}\text{Pt}_{74}$ 和 $\text{Fe}_{53}\text{Pt}_{47}$ 两种材料<sup>[10]</sup>,Fe:Pt的比例大约为1:3和1:1,以 $\text{Fe}_1\text{Pt}_3$ 和 $\text{Fe}_1\text{Pt}_1$ 表示,其密度分别为18.43和15.12  $\text{g/cm}^3$ 。主要使用DER来作为评估放射增敏能力的标准。DER等于纳米团簇存在时沉积在计数体积中的能量( $E_{\text{cluster}}$ )与没有纳米团簇材料时沉积在计数体积中的能量( $E_{\text{water}}$ )的比值。认为DER越大,其对应的放射增敏能力越强。

$$\text{DER} = \frac{E_{\text{cluster}}}{E_{\text{water}}}$$

本次模拟中使用的X射线能谱为60、150和200 kVp(图2),这3种能谱均由Geant4软件模拟得出,得到能谱所利用的几何结构参照Müllner等<sup>[17]</sup>的工作。

表1 蒙特卡洛模拟中所使用的光电子物理过程(纳米团簇和水)

Tab.1 Physical processes for photons and electrons used in Monte Carlo simulation (nanoparticle cluster and water)

Particles	Nanoparticle cluster	Water
Photons	Rayleigh scattering (Penelope)	Rayleigh scattering (Penelope)
	Photoelectric effect (Penelope)	Photoelectric effect (Penelope)
	Compton scattering (Penelope)	Compton scattering (Penelope)
	Gamma conversion (Penelope)	Gamma conversion (Penelope)
Electrons	Multiple scattering	Elastic scattering (DNA)
	Ionisation (Penelope)	Excitation (DNA)
	Bremsstrahlung (Penelope)	Ionization (DNA)
	-	Vibrational excitation (DNA)
	-	Attachment (DNA)

### 1.3 蒙特卡洛模拟模型

**1.3.1 单个纳米团簇** 首先研究单个的纳米团簇在不同射线照射下的放射增敏效应。该部分的几何设计见图3。FePt纳米团簇为一个放置在水环境下的长方体,其侧面边长( $x, y$ )为200,200 nm。正方形平面光子源从纳米材料的左侧垂直照射FePt纳米团簇,面源的侧面边长均为200 nm,面源离纳米团簇的距离为1  $\mu\text{m}$ 。纳米团簇右侧放置一系列由水构成的长方体,用以计算沉积能量,并用来计算相应的DER值。每个水长方体的侧面边长均为200 nm,厚度为20 nm。水长方体的中心到纳米团簇表面的距离为 $r(\text{nm})$ 。

**1.3.2 细胞团簇模型** 根据细胞电镜图片和同步辐射软X射线成像细胞图片(图1),我们观测到不同尺寸

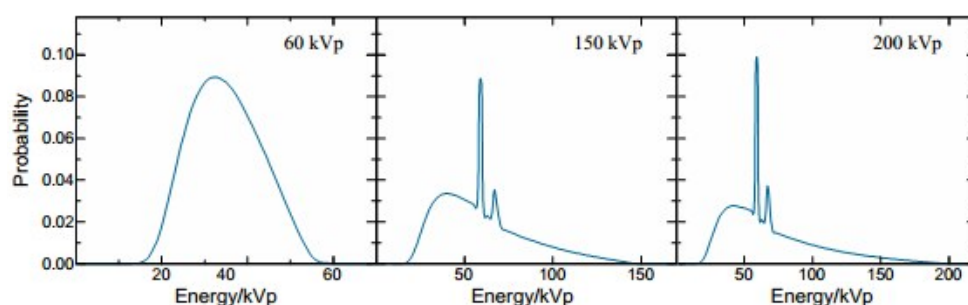


图2 本模拟实验中使用的能谱

Fig.2 Spectra utilized in the simulation

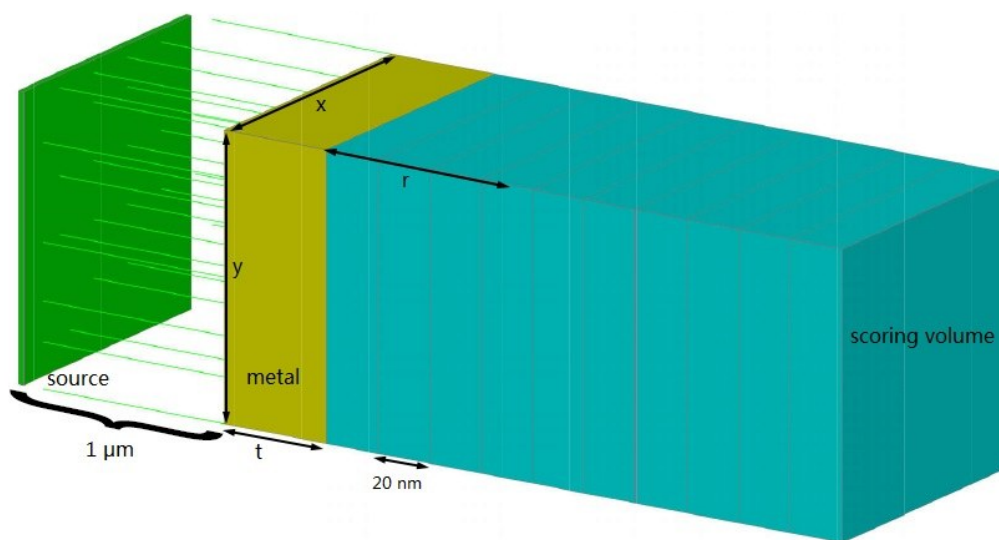


图3 单个纳米团簇模型示意图

Fig.3 Schematic of construction of single FePt nanoparticle cluster model

的FePt纳米团簇在单个细胞体内是随机分布的。为了得到实际条件下FePt纳米团簇对细胞的纳米增敏作用,构造了细胞团簇模型,其几何构建见图4。细

胞球的半径为6  $\mu\text{m}$ ,核的半径为2  $\mu\text{m}$ ,20个不同尺寸的纳米球随机放置在细胞球内。由于细胞凋亡主要与细胞核的受损程度有关,该部分将细胞核作为



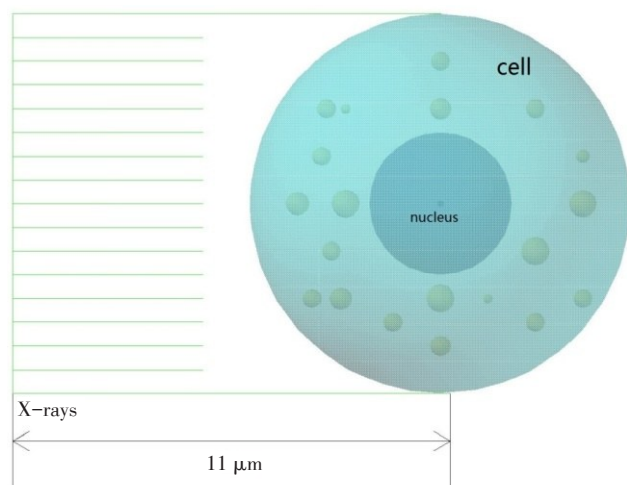


图4 细胞团簇模型示意图

Fig.4 Schematic of construction of cell with FePt nanoparticle cluster model

计数体积来计算沉积能量以及相应的DER。圆形面光源从细胞的左侧垂直照射细胞球,面源离细胞中心轴的距离为11  $\mu\text{m}$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 材料类型、光源能量、团簇厚度以及离团簇表面距离对DER的影响

图5给出了单个纳米团簇在射线照射下的DER值。从表中可以观察到材料类型,光源能量,以及 $r$ 对DER值均有较显著的影响:当光源能量和材料类型不变时,离团簇表面的距离越近,DER值越高;当光源能量和 $r$ 不变时,Fe<sub>1</sub>Pt<sub>3</sub>表现出比Fe<sub>1</sub>Pt<sub>1</sub>更强的放射增敏能力;同时FePt纳米团簇在200、150和60 kVp 3种光源下的放射增敏能力依次增强。

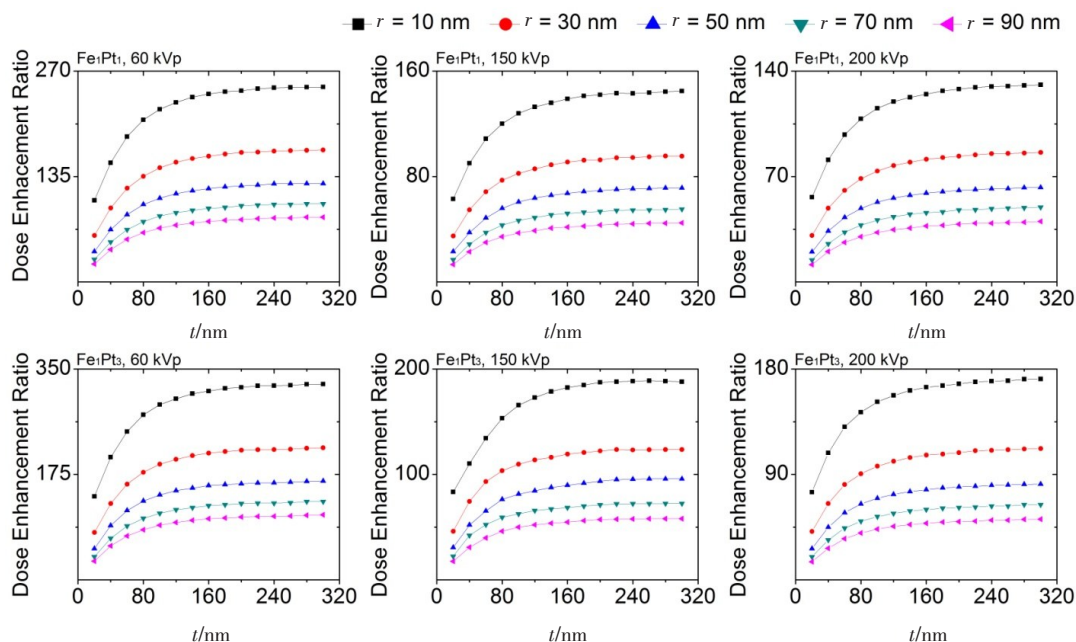


图5 单个纳米团簇下的剂量增敏比

Fig.5 Dose enhancement ratio (DER) of single nanoparticles cluster

一般来说当光子能量较低时(千伏级),光子和物质的主要反应为光电效应和康普顿散射,而这两种反应的反应截面均随原子序数的增大而显著增大,随光子能量的增大而显著减小<sup>[18]</sup>。Pt的原子序数为78,远大于Fe的原子序数(26),同时Fe<sub>1</sub>Pt<sub>3</sub>中的Pt含量更大,因此Fe<sub>1</sub>Pt<sub>3</sub>与光子的反应截面更大,Fe<sub>1</sub>Pt<sub>3</sub>也便拥有更强的放射增敏能力。60、150和200 kVp 3种X射线对应的光子平均能量分别为34.83、59.92和69.07 keV,低能光子同样会导致光电反应截面变大,所以FePt纳米团簇在200、150和60 kVp 3种光源下的放射增敏能力依次增强。

值得注意的是,从图5中所有的模拟结果中,均可以观察到随着团簇厚度( $t$ )增大,DER在开始的时候会急速增大,最后达到一个饱和值。最开始DER的增加是由于随着厚度的增加,与光子反应的原子数的也会随之增加,进而导致次级电子数目的增加。然而随着厚度的增加,次级电子更容易被纳米团簇自身吸收,无法进入到水体中。

图6呈现了进入到计数水体中的电子数目(每光子)随团簇厚度的变化,如图6所示,随着团簇厚度的增加,进入到水体中的电子数目同样也会达到一个饱和值。

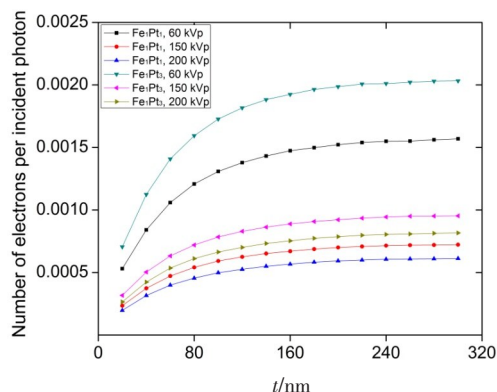


图6 进入到水体中的电子的平均数目(每光子)  
Fig.6 Average numbers of electrons entering into water volume per incident photon

## 2.2 纳米团簇在细胞尺度下的增敏效应

表2列出了当团簇随机分散在细胞中时,细胞核内的DER值。从表2中的结果仍然可以观察到 $\text{Fe}_3\text{Pt}_3$ 纳米团簇对细胞的有更强的放射增敏作用,并且这种放射增敏能力在低能光源下表现得更加明显。然而,表2中显示的DER值远小于图5中呈现出的结果,这主要是因为部分团簇离细胞核的距离较大。

表2 细胞团簇模型的放射增强比

Tab.2 Dose enhancement ratio (DER) of construction of cell

Materials	Source energy/ kVp	DER
$\text{Fe}_3\text{Pt}_3$	60	10.49±0.34
	150	7.39±0.28
	200	6.49±0.19
$\text{Fe}_3\text{Pt}_1$	60	8.98±0.26
	150	6.18±0.15
	200	5.37±0.11

图7显示了单个纳米团簇模型下DER随离团簇表面距离 $r$ 的关系( $t=300\text{ nm}$ ),从图中可以看到,当 $r$ 增大时,DER会显著减小。当 $r$ 大于 $1\text{ }\mu\text{m}$ 时,DER基本上趋于1。这说明单个纳米团簇在放射源径向方向上的放射增敏作用范围不超过为 $1\text{ }\mu\text{m}$ 。由此可见,只有当纳米团簇离细胞核较近时,其对细胞的增敏能力才更明显。尽管如此,表2的结果表明纳米团簇对细胞仍有明显的放射增敏效果。

## 3 结论

本文根据实验上观测到的FePt纳米团簇现象,利用Geant4程序模拟计算并比较了两种FePt纳米团

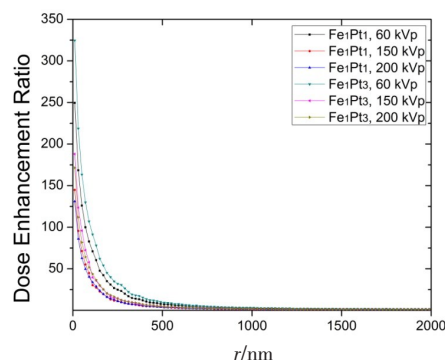


图7 剂量增强比随离团簇表面距离的变化  
Fig.7 Dose enhancement ratio(DER) varying with the distance from the cluster surface

簇( $\text{Fe}_3\text{Pt}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{Pt}_1$ )在不同射线源(60、150、200 kVp)下的放射增敏能力。结果表明 $\text{Fe}_3\text{Pt}_3$ 的放射增敏能力相对较强,而且这种能力在低能光源照射下表现得更加显著。随着FePt纳米团簇尺寸的增加,在纳米团簇内所产生的次级电子有一部分会被纳米团簇所吸收,导致纳米团簇对周围水体的增敏能力达到饱和。

在实际的应用中,高浓度的药物会导致大尺寸纳米团簇的生成,但大的纳米团簇并不一定会导致更好的增敏效果;而在低药物浓度下,正常细胞对FePt药物的耐受性较强,因此临床上纳米药物浓度不宜过大。在细胞实验上, $\text{FePt}$ 纳米材料对癌细胞表现出了显著的杀伤作用<sup>[10-11]</sup>,本文的模拟结果进一步表明了FePt纳米材料具有良好的放射增敏能力。同时,要想更好地体现FePt纳米药物的增敏效果,临床上应该多考虑低能量X射线与其结合进行治疗。

## 【参考文献】

- [1] ZYGMANSKI P, LIU B, TSIAMAS P, et al. Dependence of monte carlo microdosimetric computations on the simulation geometry of gold nanoparticles[J]. Phys Med Biol, 2013, 58(22): 7961-7977.
- [2] MCKINNON S, ENGELS E, TEHEI M, et al. Study of the effect of ceramic  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  nanoparticle distribution on cellular dose enhancement in a kilovoltage photon field[J]. Phys Med, 2016, 32(10): 1216-1224.
- [3] KWON J, SUTHERLAND K, HASHIMOTO T, et al. Spatial distributions of dose enhancement around a gold nanoparticle at several depths of proton bragg peak[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res B, 2016, 384: 113-120.
- [4] TRAN H N, KARAMITROS M, IVANCHENKO V N, et al. Geant4 monte carlo simulation of absorbed dose and radiolysis yields enhancement from a gold nanoparticle under MeV proton irradiation [J]. Nucl Instrum Methods Phys Res B, 2016, 373: 126-139.
- [5] CHIANG P C, HUNG D S, WANG J W, et al. Engineering water-dispersible FePt nanoparticles for biomedical applications [J]. IEEE Trans Magn, 2007, 43(6): 2445-2447.
- [6] HONG R, FISCHER N O, EMRICK T, et al. Surface PEGylation and ligand exchange chemistry of FePt nanoparticles for biological applications[J]. Chem Mater, 2005, 17(18): 4617-4621.

- [7] CHATTOPADHYAY N, CAI Z, PIGNOL J P, et al. Design and characterization of HER-2-targeted gold nano-particles for enhanced X-radiation treatment of locally advanced breast cancer [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(6): 2194.
- [8] HAINFELD J F, SLATKIN D N, SMILOWITZ H M. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice [J]. *Phys Med Biol*, 2004, 49(18): 309-315.
- [9] LEUNG M K, CHOW J C, CHITHRANI B D, et al. Irradiation of gold nanoparticles by X-rays: monte carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electrons production [J]. *Med Phys*, 2011, 38(2): 624.
- [10] BAO Z, HE M, QUAN H, et al. FePt nanoparticles: a novel nanoprobe for enhanced HeLa cells sensitivity to chemoradiotherapy [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(41): 35124-35134.
- [11] ZHENG Y, TANG Y, BAO Z, et al. FePt nanoparticles as a potential X-ray activated chemotherapy agent for HeLa cells [J]. *Int J Nanomed*, 2015, 10: 6435-6444.
- [12] KITAMOTO Y, HE J S. Chemical synthesis of FePt nanoparticles with high alternate current magnetic susceptibility for biomedical applications [J]. *Electrochim Acta*, 2009, 54(25): 5969-5972.
- [13] LIN Y, MCMAHON S J, SCARPELLI M, et al. Comparing gold nanoparticle enhanced radiotherapy with protons, megavoltage photons and kilovoltage photons: a monte carlo simulation [J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59(24): 7675.
- [14] AGOSTINELLI S, ALLISON J, AMAKO K, et al. Geant4: a simulation toolkit [J]. *Nucl Instr Meth Phys Res Sect*, 2003, 506(3): 250-303.
- [15] INCERTI S, IVANCHENKO A, KARAMITROS M, et al. Comparison of Geant4 very low energy cross section models with experimental data in water [J]. *Med Phys*, 2010, 37(9): 4692-4708.
- [16] BERNAL M A, BORDAGE M C, BROWN J M, et al. Track structure modeling in liquid water: a review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 monte carlo simulation toolkit [J]. *Phys Med*, 2015, 31(8): 861-874.
- [17] MÜLLNER M, GREITER M B, SCHLATLL H, et al. Monte carlo simulations of dose enhancement around gold nanoparticles used as X-ray imaging contrast agents and radiosensitizers [C]. *Spie Medical Imaging*, 2014: 90331K-90331K-11.
- [18] 胡逸民. 肿瘤放射物理学 [M]. 北京: 原子能出版社, 2003: 25-29.
- HU Y M. Radiation oncology physics [M]. Beijing: Atomic Energy Press, 2003: 25-29.

(编辑:薛泽玲)