

利用纳米颗粒的光核反应实现原位活化治疗的可行性研究

张国梁, 胡逸民

武汉大学物理科学与技术学院, 湖北 武汉 430072

【摘要】目的:利用蒙特卡罗程序Geant4模拟13.5 MeV和6 MeV X射线照射细胞内的纳米颗粒,分析其光核反应的剂量贡献份额。**方法:**以纳米金颗粒(GNP)为例,分别模拟6 MeV和13.5 MeV照射细胞内的GNP,给出各自条件下由GNP造成的剂量贡献。创建水模体(0.426 mm×0.426 mm×0.426 mm),包含1 103个细胞,作为GNP的载体。在6 MeV和13.5 MeV下分别模拟细胞中包含和不包含GNP所造成的剂量沉积。**结果:**13.5 MeV X射线照射,其由GNP造成的剂量贡献为5.12 cGy,细胞总能量沉积为25.37 cGy,由GNP引起的剂量贡献占20.19%;6 MeV X射线照射,其由GNP造成的剂量贡献为2.87 cGy,细胞总能量沉积为23.05 cGy,由GNP造成剂量贡献约为12.46%。与6 MeV相比,13.5 MeV下由GNP光核反应造成的剂量贡献占7.7%。**结论:**对于细胞模型内纳米金的研究表明,GNP确实能引起额外的剂量贡献。由于GNP光核反应引起的剂量贡献很低,难以作为能够被原位激活的放射源使用。

【关键词】光核反应; 纳米金颗粒; Geant4; 细胞模型; 物理模型

【中图分类号】R318;O572.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)06-0696-06

Feasibility of using photo-nuclear reaction of nanoparticles to achieve *in situ* activation therapy

ZHANG Guoliang, HU Yimin

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

Abstract: Objective To simulate the nanoparticles inside the cells that are irradiated by 13.5 MeV and 6 MeV X-rays by Monte Carlo toolkit Geant4, and to explore the dose contributions coming from the nanoparticles activated by photo-nuclear reaction. **Methods** Taking gold nanoparticles (GNP) as the example, the situations that the GNP inside the cells were irradiated by 13.5 MeV and 6 MeV X-rays were simulated, and the dose depositions caused by GNP were studied. A water tank (0.426 mm×0.426 mm×0.426 mm) that contained 1 103 cells was taken as the container of GNP. Based on the irradiation by 6 MeV and 13.5 MeV X-rays, the dose depositions in two kinds of cell models (with and without GNP) were analyzed. **Results** The dose contribution of GNP irradiated by 13.5 MeV X-rays reached 5.12 cGy which was 20.19% of the total dose deposition (25.37 cGy), while the dose contribution of GNP irradiated by 6 MeV X-rays reached 2.87 cGy which was 12.46% of the total dose deposition (23.05 cGy). Compared with the dose contribution under the irradiation by 6 MeV X-rays, the dose contribution coming from GNP activated by photo-nuclear reaction under the irradiation by 13.5 MeV X-rays accounted for about 7.7%. **Conclusion** The study on the GNP in cell models shows that GNP does lead to additional dose depositions. Because of the low dose contribution caused by photo-nuclear reaction, it is impossible to take the GNP activated by photo-nuclear reaction as *in situ* activated radiation source.

Keywords: photo-nuclear reaction; gold nanoparticle; Geant4; cell model; physical model

前言

对入射X射线激发人体内的核素(如碳、氧等)和激发进入到人体内的核素(如金、硼等)的研究主要分为两种形式:第一种主要是用高能X射线入射到人体内引发碳、氧等核反应,使其变成 ^{11}C 、 ^{15}O ,可以用

于PET的探测以及肿瘤放射治疗照射中剂量分布的监测;第二种则是用kV级或MV级的X射线与输入人体内的纳米级粒子,如纳米金颗粒(GNP),发生光核反应,并使其活化,最终达到剂量增敏的作用^[1-4]。X射线(kV或MV级)照射下的增敏作用已有相关的报道^[5-12],kV级和MV级照射下不同的增敏效果也已经被证实。但GNP活化后产生的剂量是否足够用于类似植入体内的放射性核素的内照射同位素治疗的研究鲜见报道。本文利用GNP在人体内(包括肿瘤组织内)的沉积,利用高能X射线照射GNP发生光核

【收稿日期】2019-12-11

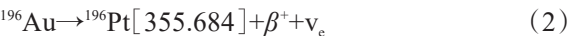
【作者简介】张国梁,硕士,研究方向:医学物理,E-mail:guoliang.zhang@whu.edu.cn

反应,采用蒙特卡罗的方法模拟其光核反应截面,探讨和评价将GNP光核反应放射性产物作为其替代近距离照射植入的放射源的可能性。

1 材料与方法

1.1 GNP光核反应

GNP光核反应主要形式是利用金属¹⁹⁷Au与伽玛射线光核反应后产生的中子和释放出的伽玛射线以及产生具有放射性的¹⁹⁶Au,利用蒙特卡罗程序Geant4来模拟GNP光核反应截面最大时能量的X射线与GNP反应的粒子输运过程以及其反应产物和对细胞的剂量贡献,来分析评价光核反应的作用和替代放射源的可能性。GNP在光核反应过程中产生了具有放射性的¹⁹⁶Au和中子,反应式如下所示:



¹⁹⁷Au光核反应的阈值能量为8.07 MeV,在释放出中子过程中伴随有伽玛光子的产生,生成了放射性粒子¹⁹⁶Au,半衰期为6.18 d,其衰变产物¹⁹⁶Au通过释放出一个特征能量为355.684 keV的伽玛射线而转化为稳定状态的¹⁹⁶Pt。

1.2 ENDF/B-VII.1

ENDF/B-VII.1数据库为我们提供了伽玛射线与Au发生光核反应的伽玛射线能量与反应截面关系的数据。可以通过¹⁹⁷Au的MF3和MT201查找出相应的数据图,综合数据以及关系图可以得出¹⁹⁷Au与伽玛射线发生光核反应最大反应截面时所需要的能量约为13.5 MeV。金(Au)发生光核反应的阈值能量为8 MeV,低于8 MeV不发生光核反应,如图1所示(数据只截取了13.5 MeV附近的一部分)。

1.3 细胞模型和GNP分布

1.3.1 细胞模型 建立细胞模型是模拟GNP在体内

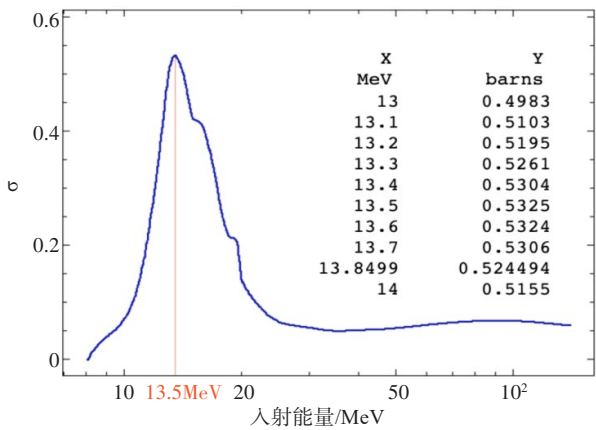


图1 ENDF/B-VII.1 ¹⁹⁷Au(G, XN)反应截面与射线能量
Fig.1 ENDF/B-VII.1 ¹⁹⁷Au(G, XN) reaction cross section and incident energy

分布的基础。因单个GNP和单个细胞分别是纳米级和微米级,射线打上面的概率极低,因此需要设计多细胞模型,来增加反应的概率。首先将单个细胞设计成椭球^[13],其3个轴方向的半轴长为9~13 μm随机选取^[13-14]。细胞核、核仁、内质网随机分布在细胞质内,其半径分别为3、2和6 μm^[13-14],如图2所示。将多个细胞互相不重叠聚集在一块范围内,并让每一个细胞相互之间尽量靠近,它们的大小不一(椭球半轴长9~13 μm随机变化),位置随机,细胞的旋转角度随机。为了实现此多细胞模型,必须判断两个椭球是否重叠。通过计算两个椭球中心相距的距离是否大于这两个椭球最大径之和初步判断其是否重叠,如果结果是小于则进一步判断,为此专门引入了一个判断是否重叠的算法^[15-16]。

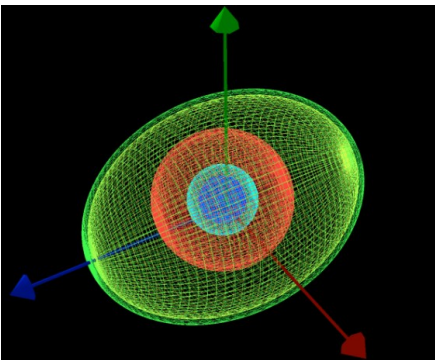


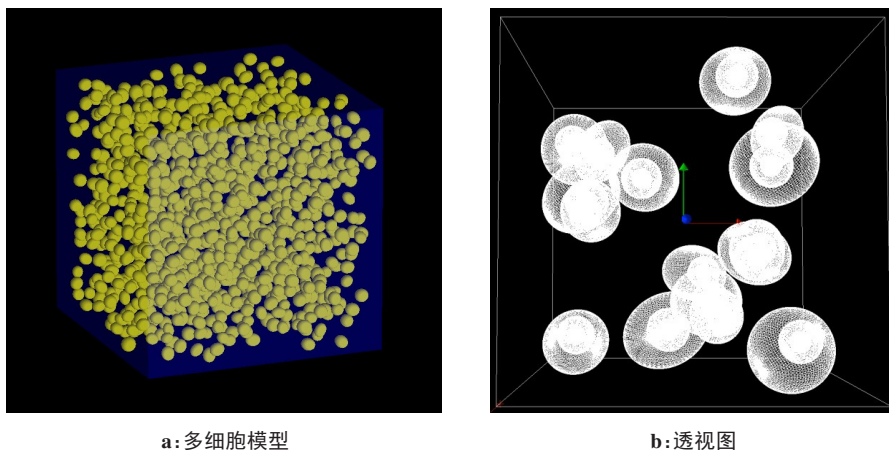
图2 Geant4模拟单细胞模型
Fig.2 Single cell model simulated in Geant4

Geant4模拟细胞膜、细胞核、细胞质等所需要的材料信息^[15-16]如表1所示。Geant4读取信息后在0.426 mm×0.426 mm×0.426 mm的范围内模拟了1 103个细胞,如图3所示。

表1 细胞的材料信息(%)

Tab.1 Material information of cells (%)

细胞器	氢	氧	碳	氮	磷
细胞膜					
(110%水的密度)	44.40	22.20	11.20	22.20	~0
内质网					
(110%水的密度)	44.40	22.20	11.20	22.20	~0
核仁					
(110%水的密度)	32.39	12.67	32.39	21.12	1.40
细胞核					
(水的密度)	35.44	15.18	29.11	18.98	1.26
细胞质					
(水的密度)	59.00	24.20	11.10	4.00	1.00



a: 多细胞模型

b: 透视图

图3 多细胞模型(左)以及透视图(右)(部分展示)

Fig.3 Multicellular model (a) and its perspective (b) (partial display)

1.3.2 GNP在细胞内分布 根据文献[11],将GNP设计成一个包裹在细胞核外的壳层结构,其壳层尺寸为300 nm。这是模拟了单个GNP团簇进入细胞质并最终完成附着在细胞核后的极限几何形态,并在此条件下同时保持了细胞的活性。使用的GNP的几何形态在以往的研究中都被证实,具体的GNP在细胞内的结构如图4所示。GNP在细胞内尺寸已知,这样可以计算出在1 103个细胞中总的GNP质量为 1.5777×10^{-6} g。

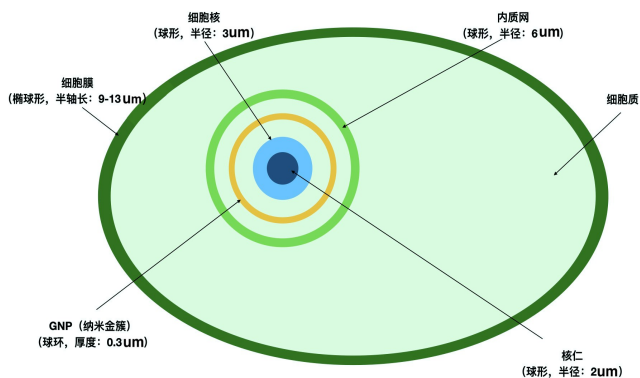


图4 GNP在细胞内的分布

Fig.4 Distribution of gold nanoparticle (GNP) inside the cells

1.4 GNP光核反应物理模拟模型

在研究GNP与X射线的相互作用过程中,通常采用蒙特卡罗模拟的方法,而在选择蒙特卡罗程序时大部分研究都采用的是Geant4^[17]程序算法^[1-5, 18]。其程序的开源性,使得在研究粒子在物质中的相互作用中发挥重要的作用,尤其是在高能物理、核物理以及加速器物理,并在医学和空间科学中的应用也十分突出。

Geant4提供了丰富的物理模型供使用,而且可以根据自己的要求选择合适的物理过程以及合适的

截面数据来编写自己想要的物理模型。因对于不同的物理模型其产生的模拟精度不相同,谨慎选择物理模型对于模拟结果会产生重要的影响。

本文在选择物理模型时,利用Geant4提供可用的physics lists非常方便。在模拟射线与细胞以及其中的GNP相互作用时,由于细胞尺寸很小,低能的X射线不能被忽略,因此本文选择了更适用的G4EmLivermorePhysics模型,并同时注册了放射性衰变G4RadioactiveDecayPhysics()的模型。Geant4在模拟光核反应时大部分的物理模型采用的是默认的Bertini模型G4CascadeInterface,但是在0~20 MeV低能部分的模拟时,提供的精度相对来说不够准确。本文在G4VPhysicsConstructor下派生了一个GammaNuclearPhysics的类,并通过它的ConstructProcess()注册所需要的运输过程。其中光核反应的物理模型在0~20 MeV时采用G4LENDorBERTmodel,大于20 MeV依然采用G4CascadeInterface,并添加G4LENDCombined Cross Section的截面数据。低能中子数据库(LEND)是专门为低能量射线设计的模型,能够提供较高的模拟精度。由Geant4模拟光核反应的运行如图5所示。

2 结果与讨论

2.1 由GNP颗粒光核反应引起的剂量贡献过程

利用单能13.5 MeV照射含GNP的细胞模型,Geant4将初始光子与细胞以及细胞内的GNP光核反应的详细过程以.txt格式输出(图6),并分析了其中一次光核反应对细胞剂量的贡献方式以及生成的产物。从图中可以看出初始光子(TrackID=1)在细胞中经过几次碰撞后改变方向经过细胞内的几个位置后(Pre-step, Post-step),在GNP团簇中发生光核反应依

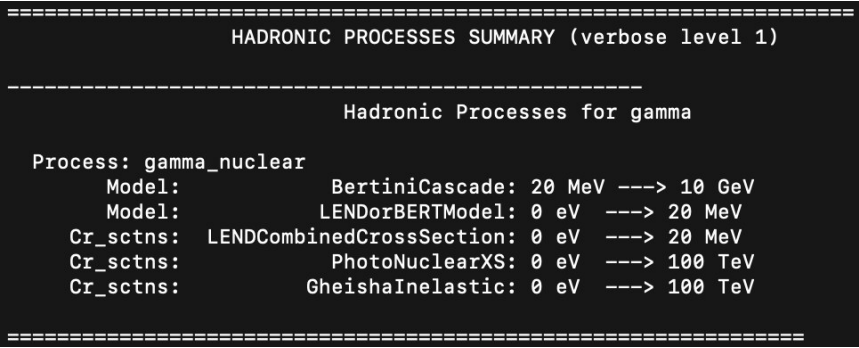


图5 Geant4模拟光核反应物理模型

Fig.5 Physical model of photo-nuclear reaction simulated in Geant4

次生成了3个光子(TrackID=6, 5, 4)、一个¹⁹⁶Au(TrackID=3)和一个中子(TrackID=2)。其中生成的一个光子(TrackID=4)通过光电效应生成了两个电子(TrackID=7, 8)并在GNP中发生了能量沉积。生成的¹⁹⁶Au释放电子(TrackID=11)和中微子电子(TrackID=10)并衰变成¹⁹⁶Pt, 释放出的电子会与细胞质发生电离再发出电子(TrackID=12, 13), 在此全部过程中同样会有能量在细胞中沉积。而生成的¹⁹⁶Pt[355.684]会释放出特征峰值能量355.684 keV的光子(TrackID=17)并转变

为更稳定的¹⁹⁶Pt(TrackID=16)。上述过程只是光子与GNP发生光核反应的一个典型过程。综合所有光核反应的过程,我们发现GNP簇与光子发生反应后其主要对细胞的剂量贡献方式(能量沉积方式)来自放射性衰变,而光核反应释放的次级光子和中子再与细胞相互作用沉积的能量是很少的,我们考虑这主要是因为与生成的次级光子数和中子数相比,细胞的数量太少,整个受照体积大小(0.426 mm×0.426 mm×0.426 mm)不足以使其发生反应而沉积能量。

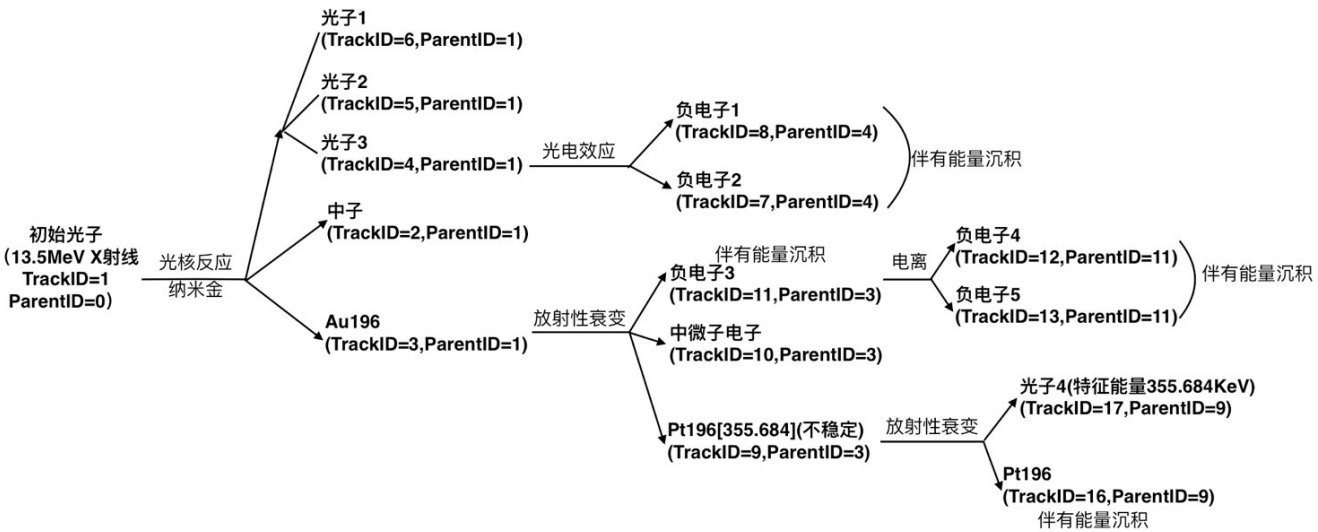


图6 Geant4模拟的光核反应过程

Fig.6 Photo-nuclear reaction simulated in Geant4

2.2 GNP造成的能量沉积以及其被光核反应激活后作为放射源的可行性

通过模拟两组X射线能量来分析细胞模型的能量沉积,第一部分采用13.5 MeV X射线,第二部分采用6 MeV X射线,模拟了在这两组能量下添加GNP和没有GNP分别造成的能量沉积,在模拟了1.4×10⁹次事件后,其在细胞内的能量沉积如图7所示。其中,13.5 MeV(图7a)X射线照射加GNP的细胞模型

沉积能量为9 586.70 MeV,不加GNP为7 650.81 MeV,两者相减得到1 935.89 MeV,换算成剂量为5.12 cGy,细胞总能量沉积为25.37 cGy,因GNP引起的剂量贡献占20.19%;6 MeV(图7b)X射线照射加GNP的细胞模型沉积能量约为8 709.57 MeV,不加GNP的沉积能量约为7 624.16 MeV,两者相减得到1 085.41 MeV,换算成剂量为2.87 cGy,细胞总能量沉积为23.05 cGy,因GNP造成剂量贡献约为12.46%。

Running Events	TheFirstSet(MeV) (Containing GNPs)	TheSecondSet(MeV) (Without GNPs)	Running Events	TheFirstSet(MeV) (Containing GNPs)	TheSecondSet(MeV) (Without GNPs)
1*10^8	663.211	548.439	1*10^8	619.316	554.277
2*10^8	1342.66	1098.12	2*10^8	1240.95	1088.55
3*10^8	2035.47	1642.27	3*10^8	1859.05	1625.63
4*10^8	2719.91	2175.38	4*10^8	2478.14	2155.86
5*10^8	3427.04	2728.69	5*10^8	3097.79	2706.28
6*10^8	4143.01	3274.82	6*10^8	3716.88	3236.96
7*10^8	4804.76	3807.71	7*10^8	4339.15	3786.09
8*10^8	5468.61	4400.51	8*10^8	4961.47	4341.11
9*10^8	6177.61	4945.33	9*10^8	5587.01	4919.78
10*10^8	6874.58	5467.01	10*10^8	6211.17	5458.4
11*10^8	7562.88	6052.93	11*10^8	6842.91	6006.16
12*10^8	8238.96	6591.82	12*10^8	7469.83	6563.36
13*10^8	8895.66	7129.64	13*10^8	8090.91	7092.73
14*10^8	9586.70	7650.81	14*10^8	8709.57	7624.16

a: 13.5 MeV

b: 6 MeV

图7 在两组X射线能量下其各自的能量沉积

Fig.7 Energy depositions under the irradiation by two groups of X-rays

由于GNP发生光核反应的阈值能量约为8 MeV，6 MeV X射线照射细胞内的GNP不发生光核反应，而13.5 MeV X射线则是GNP光核反应截面最大时的能量。因此，6和13.5 MeV X射线照射细胞内的GNP，其造成的剂量贡献差异(20.19%和12.46%)大部分是由GNP的光核反应造成的，约占7.7%。利用Matlab将Geant4输出的GNP内所有光核反应，分析其产生的放射性粒子¹⁹⁶Au约为2 279，光子数为12 457，中子数为2 279，产生一个放射性粒子¹⁹⁶Au就会产生一个中子，但放射性产物¹⁹⁶Au只占GNP总量很少的一部分，产额低，很难作为新的放射源使用。

2.3 讨论

综合所有的光核反应过程，分析其能量沉积的方式，可以看出其主要的方式是通过放射性衰变的方式(图6展示的是一个典型的光核反应过程)，很少有通过光核反应产生的中子和光子与细胞相互作用产生的次级带电粒子然后沉积能量的方式。分析其原因，我们发现光核反应生成的中子和光子的动能分别大于1.6和15.1 keV，其<10 keV的低能部分占比很少。相对于光核反应产生的光子和中子的作用体积(0.426 mm×0.426 mm×0.426 mm)，其动能过大，不足以在如此小的体积内沉积能量。如果体积足够大，那么由光核反应产物光子和中子造成的能量沉积会增加，则光核反应造成的能量沉积增加。

目前单能的13.5 MeV的X射线是很难产生的，在实际的应用中通常以常规加速器产生的X射线激发细胞内的GNP，来观察其产生的剂量增强效果并评估其放射性产物的数量。本文基于已知的加速器模型，用Geant4设计了加速器模型，改变入射电子能量，从10 MeV每隔5 MeV选择一个能量直到140 MeV。由于入射电子能量变化，加速器产生不同X射线谱，其造成的GNP光核反应总截面也不同，利用

插值的方法求出其总截面与加速器模型入射电子能量的变化关系，如图8所示。

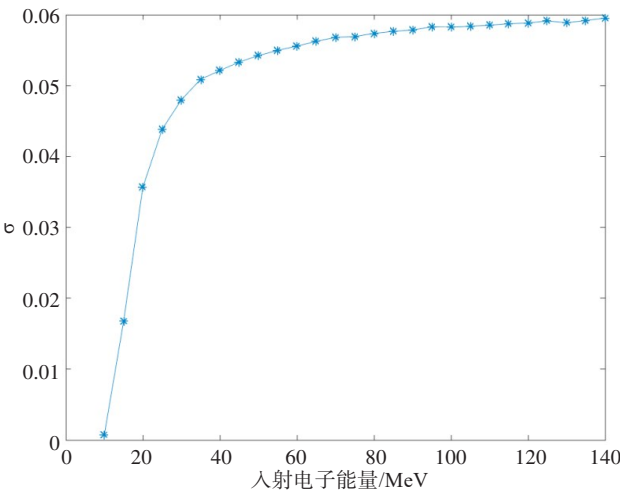


图8 加速器模型入射电子能量与GNP光核反应总截面的关系

Fig.8 Relationship between the incident electron energy of medical accelerator model and the photo-nuclear reaction cross section of GNP

当入射电子能量大于120 MeV，GNP光核反应总截面几乎没有变化，因此我们选择了入射电子能量为120 MeV，并在加速器模型中加入了一些滤过使能谱峰值能量提高且尽可能靠近13.5 MeV，其光核反应总截面从0.059提高到0.076。之所以没有创建X射线谱峰值能量为13.5 MeV的加速器模型是因为此能量的加速器模型是难以实现的。因为随着电子入射能量的增加，产生的X射线谱的低能部分(<1 MeV)增加的更快，如果通过添加大量的滤过器来吸收低能X射线，又会使X射线产率大幅度下降。因此本研究选择了以上的加速器模型，以此为照射细胞模型内GNP的射线源。

用Geant4模拟了2×10⁹事件后，结果通过Matlab分析GNP造成的总能量沉积达到9 912.81 MeV，占

总能量沉积 27 942.10 MeV 的 35.48%, 远远大于采用 13.5 MeV X 射线照射时的 20.19%, 但临床上很难实现入射电子能量达到 120 MeV 的医用加速器, 且相比于单能的 13.5 MeV, 放射性粒子 ^{196}Au 的产额更低了, 很难将其作为新的放射源使用。

3 结 论

本文通过利用 Geant4 模拟照射含有 GNP 的细胞模型, 从结果分析, 无论是采用单能的 13.5 MeV 的 X 射线还是采用 6 MeV 的 X 射线, GNP 都带来了明显的剂量增强效应, 与以往的研究相比其 GNP 的剂量贡献占比也更大, 这应该是由于采用照射 GNP 的 X 射线能量较高发生了光核反应造成的。本文采用的是 13.5 MeV 单能 X 射线和入射电子能量 120 MeV 的加速器模型产生的 X 射线谱, 比以往大多数研究的能量略高。其中 13.5 MeV X 射线照射时, GNP 的光核反应造成的剂量贡献占总剂量沉积约为 8%, GNP 光核反应确实能够带来剂量贡献, 但是不管是利用单能 13.5 MeV X 射线还是利用创建的加速器模型来照射细胞内的 GNP, 其产生的放射性粒子 ^{196}Au 造成的剂量相对较少, 很难作为新的放射源使用。在以后的研究中希望能找到一种在其光核反应最大截面处所需的 X 射线能量更低并且其放射性粒子产额更高的替代材料。

【参考文献】

- [1] MCKINNON S, ENGELS E, TEHEI M, et al. Study of the effect of ceramic Ta_2O_5 nanoparticle distribution on cellular dose enhancement in a kilovoltage photon field[J]. *Phys Med*, 2016, 32(10): 1216-1224.
- [2] 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 Meth B*, 2016, 384(1): 113-120.
- [3] 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 Meth B*, 2016, 373(15): 126-139.
- [4] 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.
- [5] ZHENG Y, HUNTING D J, AYOTTE P, et al. Radiosensitization of DNA by gold nanoparticles irradiated with high-energy electrons[J]. *Radiat Res*, 2008, 169(1): 19-27.
 - [6] BUTTERWORTH K T, MCMAHON S J, CURRELL F J, et al. Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization[J]. *Nanoscale*, 2012, 4(16): 4830.
 - [7] SMITH L, KUNCIC Z, OSTRIKOV K, et al. Nanoparticles in cancer imaging and therapy[J]. *J Nanomater*, 2012(9): 1-7.
 - [8] LECHTMAN E, CHATTOPADHYAY N, CAI Z, et al. Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location[J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56(15): 4631-4647.
 - [9] BRUN E, HYLAND W B, MCMAHON S J. Energy dependence of gold nanoparticle radiosensitization in plasmid DNA[J]. *J Phys Chem C Nanomater Interfaces*, 2011, 115(41): 20160-20167.
 - [10] JAIN S, COULTER J A, HOUNSELL A R, et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2): 531-539.
 - [11] LIU C J, WANG C H, CHIEN C C, et al. Enhanced X-ray irradiation-induced cancer cell damage by gold nanoparticles treated by a new synthesis method of polyethylene glycol modification [J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(29): 295104.
 - [12] MCMAHON S J, PRISE K M, CURRE F J. Comment on implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(1): 287-290.
 - [13] DOUGLASS M, BEZAK E, PENFOLD S. Development of a randomized 3D cell model for Monte Carlo microdosimetry simulations[J]. *Med Phys*, 2012, 39(6): 3509-3519.
 - [14] INCERTI S, SEZNEC H, SIMON M, et al. Monte Carlo dosimetry for targeted irradiation of individual cells using a microbeam facility[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2009, 133(1): 2-11.
 - [15] CHAN K, ZASLAVSKI A. A simple mathematical approach for determining intersection of quadratic surfaces [M]//*Multiscale Optimization Methods and Applications*. 2006.
 - [16] ALFANO S, GREER M L. Determining if two solid ellipsoids intersect [J]. *J Guid Control Dynam*, 2003, 26(1): 106-110.
 - [17] AGOSTINELLI J, ALLISON K, AMAKO J, et al. Geant4: a simulation toolkit[J]. *Nucl Instrum Meth A*, 2003, 506: 250-303.
 - [18] FADDEGON B A, KAWRAKOW I, KUBYSHIN Y, et al. The accuracy of EGSnrc, Geant4 and PENELOPE Monte Carlo systems for the simulation of electron scatter in external beam radiotherapy[J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54(20): 6151-6163.

(编辑:陈丽霞)