

基于三维生物学有效剂量的肺纤维化分层与预测模型

耿继武¹, 刘浩², 李子尧³, 路顺⁴, 文磊⁵, 任骅⁶, 周兆明⁷, 陈明⁸, 陈龙华⁹, 周成^{8,9}

1. 广东省职业病防治院, 广东 广州 510300; 2. 南方医科大学南方医院普外科, 广东 广州 510515; 3. 大连医科大学附属第一医院泌尿外科, 辽宁 大连 116011; 4. 电子科技大学医学院附属四川省肿瘤医院(研究所)放疗科, 四川 成都 610041; 5. 第四军医大学西京医院肿瘤科, 陕西 西安 710032; 6. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放射治疗科, 北京 100021; 7. 德国海德堡大学医院, 海德堡 69120; 8. 浙江省肿瘤医院放射肿瘤学重点实验室, 浙江 杭州 310022; 9. 南方医科大学南方医院放疗科, 广东 广州 510515.

【摘要】目的:拟建立基于小鼠放射性肺损伤影像学改变的三维生物学有效剂量(BED)预测模型。**方法:**对研究纳入单次与分次照射的实验结果进行BED与数学建模。采用8~10周龄C57BL6雌性小鼠随机分组进行X线全肺野照射,分别给予单次照射组0.0、10.5、12.5、14.5、17.5、20.0 Gy梯度剂量照射;分割照射组单次0.0、2.0、4.0、6.0、7.0、8.5 Gy,共5次分割照射。照射后24周行CT扫描成像、经三维分割算法获得肺部平均密度与肺体积值。**结果:**根据BED分别建立基于CT肺密度、肺体积的剂量-效应关系,其中位剂量(半数有效剂量)分别为(68.17±10.53) Gy (adjusted R²=0.89)、(84.12±19.70) Gy (adjusted R²=0.94)。进一步对CT肺密度与肺体积进行线性回归分析后发现两者存在显著线性相关性(R²=0.96, P<0.000 1)。根据这一重要动态关联,最终建立了BED剂量与肺纤维化基于双影像学参数的三维剂量-效应评估模型。**结论:**首次提出了辐射诱导小鼠肺纤维化的三维BED模型。该模型可以对不同分割剂量组的纤维化程度进行准确地分层与预测,为开展部分肺野照射、抗肺纤维化新药测试等研究奠定放射生物学基础。

【关键词】雌性小鼠;生物学有效剂量;放射性肺纤维化;剂量-效应曲线;放射生物学

【中图分类号】R811.5

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)07-0749-04

Three-dimensional biologically effective dose model for stratification and prediction of lung fibrosis

GENG Jiwu¹, LIU Hao², LI Ziyao³, LU Shun⁴, WEN Lei⁵, REN Hua⁶, ZHOU Zhaoming⁷, CHEN Ming⁸, CHEN Longhua⁹, ZHOU Cheng^{8,9}

1. Guangdong Province Hospital for Occupational Disease Prevention and Treatment, Guangzhou 510300, China; 2. Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China; 4. Department of Radiation Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China; 5. Department of Clinical Oncology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 6. Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College/ National Cancer Center, Beijing 100021, China; 7. Heidelberg University Hospital, Heidelberg 69120, Germany; 8. Zhejiang Key Lab of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 9. Department of Radiation Oncology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To establish a three-dimensional (3D) biologically effective dose (BED) prediction model based on lung fibrosis-related radiological parameters. **Methods** BED and mathematical modeling were performed on the results of 1-fraction and multi-fraction irradiation. C57BL6 female mice aged from 8 to 10 weeks which were randomly divided into 1-fraction group and 5-fraction group received X-ray whole lung irradiation. The dose gradients for 1-fraction group were 0.0, 10.5, 12.5, 14.5, 17.5 and 20.0 Gy, respectively; the 5-fraction group was delivered with 0.0, 2.0, 4.0, 6.0, 7.0 and 8.5 Gy per fraction, with a total of 5 fractions. Computed tomography (CT) imaging was performed at 24 weeks after irradiation. The average lung density and volume changes were obtained by 3D segmentation algorithm. **Results** BED dose-response relationships based on CT lung density as well as CT lung volume were investigated. The median dose (half effective dose, ED₅₀) for radiation-induced lung density

【收稿日期】2018-04-21

【基金项目】国家自然科学基金青年科学基金(81703166)

【作者简介】耿继武,副主任医师,从事辐射卫生防护工作,E-mail: 1044161@qq.com

【通信作者】周成,博士,从事放射治疗工作,E-mail: czhou.rob@gmail.com

changes was (68.17 ± 10.53) Gy (adjusted $R^2=0.89$); whereas the median dose (ED_{50}) for radiation-induced lung volume reduction was (84.12 ± 19.70) Gy (adjusted $R^2=0.94$). A good linear correlation between CT lung density and CT lung volume was demonstrated with the use of linear regression analysis ($R^2 = 0.96$, $P < 0.0001$). According to this important finding, a dual CT parameters based 3D-BED model was established for stratification and prediction of pulmonary fibrosis. **Conclusion** A 3D-BED model is firstly proposed to achieve a precise stratification and prediction of lung fibrosis after exposing with different radiation doses, establishing a radiobiological basis for future radiobiological studies on partial lung field irradiation and the development of novel anti-fibrotic agents.

Keywords: female mice; biologically effective dose; radiation-induced lung fibrosis; dose-response curve; radiobiology

前言

自上世纪60年代开始,国际上开展了基于动物模型的放射生物学研究,逐步建立了早期power-law模型、名义标准剂量模型、累积辐射效应模型、时间-剂量-分割参数模型和线性二次方(Linear-Quadratic, LQ)模型,这些模型极大丰富了人们对射线杀伤不同组织细胞及不同组织细胞损伤修复规律的认识,奠定了现代放疗在肿瘤治疗中的基础。生物学有效剂量(Biologically Effective Dose, BED)模型的概念最早在上个世纪80年代由英国放射生物学家Barendsen提出^[1-2],一直被广泛用于放疗不同剂量分割方案的等效剂量计算。BED的临床使用不仅可以解决放疗过程中患者治疗中断后带来的后续剂量补偿问题,也可以用来比较不同治疗分割方案对正常组织和肿瘤组织的生物学有效性^[3]。

辐射诱导肺损伤生物学模型也是放射生物学的重要研究对象之一^[4]。如Wara等^[5]基于放射性肺炎的time-dose factor推导;Van Dyk等^[6-8]提出的基于放射性肺损伤的时间-剂量-分割参数模型,于1989年针对LQ模型参数进行计算;Travis等^[9-11]在1979~2007年间基于放射性肺损伤进行的大量生物修复效应模型的研究。我们的前期研究主要针对不同剂量、不同放疗分割次数的剂量-效应关系进行探讨^[12],发现不同的剂量分割方案导致不同程度的肺纤维化,而BED是量化、均一这些分割剂量的“度量衡”,在前临床试验中具有重要实用价值。本研究旨在前期发现的基础上,进一步对BED与放射性肺纤维化发展的关系进行探索,并以计算机断层扫描(CT)影像学改变为定量评价指标从而建立基于CT肺纤维改变的BED剂量三维模型。

1 材料与方法

本研究纳入小鼠单次与多次分割照射结果根据BED模型换算不同剂量、分次照射方案后进行分析与数学建模。动物照射实验大致情况简述如下。采用8~10周龄C57BL/6雌性小鼠,使用常规医用直线加

速器给予全肺野照射。单次梯度剂量照射组,剂量分别为10.5、12.5、14.5、17.5、20.0 Gy;多次分割照射组分别给予单次2.0、4.0、6.0、7.0、8.5 Gy,共连续5次分割照射。空白对照组不接受X线照射(0.0 Gy)。对照组与各剂量实验组每组均随机分配12只小鼠。照射后24周行CT成像,将图像重建为 (138×138) mm²的横向视场作为 512×512 矩阵。CT图像三维重建后经自动区域生长三维分割计算出肺部平均密度值,即CT值(Hounsfield Unit, HU)与肺部体积值(cm³)^[13]。

BED模型源于LQ模型。辐射细胞杀伤(E)可以通过经典LQ公式的转化获得:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (1)$$

当单次分割剂量(d)逐渐减少并趋向于无限小($d \rightarrow 0$),为保持相同的辐射效应,分割次数需要 n 随之增加。在此过程中,独立于 α 与 β 值(α 为LQ模型中的线性系数, β 为二次曲线系数), βd^2 数值相比 αd 显著减少($d^2 \downarrow \gg d \downarrow$)。因此,当 d 接近非常小时, βd^2 数值可以看作忽略不计^[3,14],此时式(1)可以表示为:

$$E = n\alpha d = \alpha D \quad (2)$$

这表明当总剂量(D)以极低的单次分割剂量予以照射时,该总剂量即表示产生相同辐射效应所需的最大剂量。在不考虑细胞再增殖的情况下,这一总剂量即定义为BED:

$$BED = D = E/\alpha \quad (3)$$

不同的剂量分割方案的BED可以通过式(2)两边除以 α 得到:

$$BED = \frac{E}{\alpha} = \frac{n(\alpha d + \beta d^2)}{\alpha} = D \left[1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right] \quad (4)$$

根据BED逻辑模型建模,通过Mathematica v11.0软件,采用CT平均肺密度与肺体积这两个关键CT参数分别建立剂量-效应关系曲线:

$$y = \frac{A_1 - A_2}{1 + (x/x_0)^p} + A_2 \quad (5)$$

式中, x 变量为不同BED剂量; y 变量为肺部CT影像学改变(即平均肺密度或体积改变); x_0 定义为

中位剂量或半数有效剂量(ED_{50}); p 为 (x_1/x_0) 的幂, 即 $(x_1/x_0)^p = (p-1)/(p+1)$; A_1 、 A_2 分别为函数的两个极值, 即初始值与最终值。

2 结果

根据前期研究所得的正常肺组织单次及多次分割照射 α/β 数值^[12], 进一步计算获得相应的BED。不同放疗分割模式下, BED与CT影像学肺密度增加剂量-效应关系如图1所示。诱导肺密度升高的中位BED剂量(或 ED_{50})为 (68.17 ± 10.53) Gy(回归拟合度 adjusted $R^2=0.89$)。BED区间约为50~90 Gy时, CT肺密度将随BED显著上升。当小鼠肺部接受BED<50 Gy时并不会造成肺密度的明显改变, 即为相对安全剂量范围。

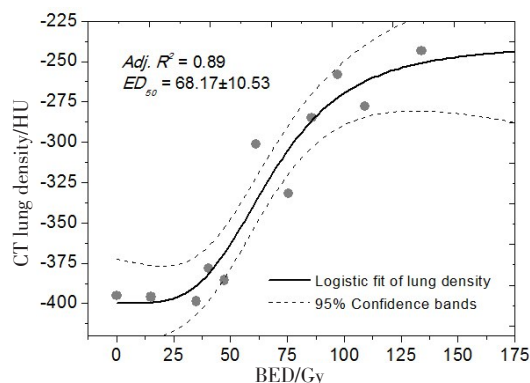


图1 不同放疗分割模式下, BED与CT肺密度增加的剂量-效应关系
Fig.1 BED dose-dependent increase of CT lung density under different schemes of radiotherapy

BED: Biologically effective dose; CT: Computed tomography; ED_{50} : Half effective dose

CT平均肺密度是评价肺纤维化影像学改变的另一重要指标。BED与肺体积减少的剂量-效应关系如图2所示。因放射性肺损伤后, 大量肺部纤维瘢痕产生并牵拉所致的肺体积缩小的中位BED剂量(或 ED_{50})为 (84.12 ± 19.70) Gy(回归拟合度 adjusted $R^2=0.94$)。当BED区间约为50~110 Gy时, CT肺体积将随BED升高而出现迅速下降趋势。当小鼠肺部接受BED<50 Gy时并不会造成肺体积的显著改变, 可视为相对安全剂量区间。

经前期研究证实, CT肺密度与肺体积参数是评价放射性肺纤维化影像学改变最重要的两个定量指标。但这两个影像学敏感参数之间是否存在一些动态关联, 而这种潜在的关联是否能为建立BED三维模型提供可能。本研究根据单次与5次分割放疗的实验结果, 进行线性回归分析后发现CT平均肺密度

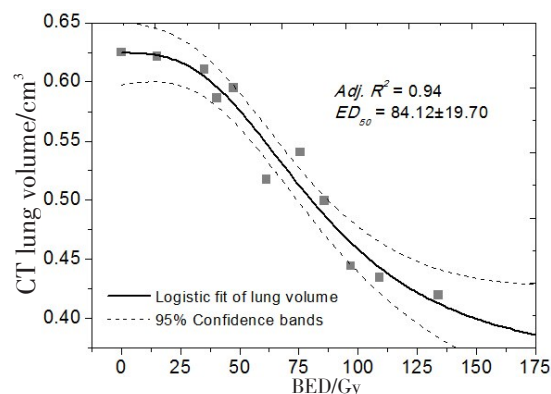


图2 不同放疗分割模式下, BED与CT肺体积减少的剂量-效应关系
Fig.2 BED dose-dependent decrease of CT lung volume under different schemes of radiotherapy

的增加与平均肺体积的缩小之间存在显著线性相关性($R^2=0.96$, $P<0.0001$) (图3)。由此可知, CT肺密度、肺体积与BED这3个变量两两之间存在良好相关性(逻辑模型或线性相关性)。根据以上发现, 本研究建立了BED与肺纤维化基于双影像学参数的三维剂量-效应评估模型(图4)。

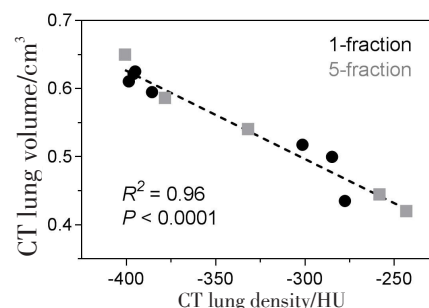


图3 基于分割放疗与单次照射的肺密度与肺体积参数的线性回归
Fig.3 Linear regression analysis between CT lung density and CT lung volume based on 1-fraction and 5-fraction radiotherapy

A well correlation between CT lung density and CT lung volume was illustrated

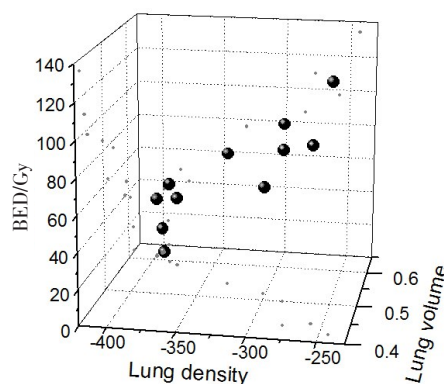


图4 基于影像学参数肺密度与肺体积的小鼠肺纤维BED三维模型
Fig.4 3D-BED model of radiation-induced pulmonary fibrosis based on lung density and volume

3 讨论

辐射诱导肺纤维化小鼠模型在放射生物学与剂量毒副作用研究中被广泛使用^[15-17],但针对BED的研究相对较缺乏。通过BED的统一“度量衡”作用,不仅可以横向比较不同分割剂量照射条件下的实验结果,也可为肺毒性及抗纤维化药物前临床实验提供个性化的放疗剂量选择基础^[18-20]。本研究着眼于这一出发点,建立BED与CT影像学改变的剂量-效应关系。

从病理生理学角度,肺间质过量纤维化沉积与肺体积改变在一定程度上存在相辅相成的关系,这两个指标显著升高均提示进入晚期肺纤维化阶段。本研究首次揭示了辐射诱导肺纤维化病变中,CT肺组织密度与肺体积改变之间存在直接的线性相关性。并根据肺密度、体积与受照射BED之间存在的这种动态关联,率先提出了基于双影像学参数的肺纤维化BED三维模型。通过该模型可以对不同分割剂量组进行准确的分层与预测:严重纤维化组($BED > 80 \text{ Gy}$ 、 $CT \text{ 肺密度} > -300 \text{ HU}$ 、 $CT \text{ 肺体积} < 0.5 \text{ cm}^3$)、轻度肺纤维化组($40 \text{ Gy} \leq BED < 80 \text{ Gy}$ 、 $-350 \text{ HU} \leq CT \text{ 肺密度} < -300 \text{ HU}$ 、 $0.5 \text{ cm}^3 \leq CT \text{ 肺体积} < 0.6 \text{ cm}^3$)、无纤维化组($BED < 40 \text{ Gy}$ 、 $CT \text{ 肺密度} < -350 \text{ HU}$ 、 $CT \text{ 肺体积} > 0.6 \text{ cm}^3$)。

前期的单次及多次分割照射实验均显示,CT肺体积变化的敏感性[单次照射、多次分割中位剂量分别为(16.17 ± 4.36)、(31.31 ± 7.07) Gy]均略低于CT肺密度改变[单次、多次分割中位剂量分别为(15.56 ± 2.71)、(30.80 ± 0.80) Gy]。本研究基于BED的建模结果与前期观察相一致,CT肺体积的放射敏感性同样低于肺密度改变,中位剂量分别为(84.12 ± 19.70)、(68.17 ± 10.53) Gy。因此,在不同实验中选择更为合适的影像学参数作为参考指标值得额外关注。同时,该差异也亟待深入的组织病理学、分子生物学以及免疫研究,更好地揭示其病理生理学机制,从而找到更为精准的无创纤维化指标。

综上所述,本研究建立了基于肺纤维影像学指标肺密度与肺体积的BED-效应曲线,并揭示了这两个重要纤维化指标之间的动态线性相关性。根据这一重要发现,本研究进一步提出了基于双影像学参数的肺纤维化BED三维模型。通过该三维模型可以对不同分割剂量组的纤维化程度进行准确地分层与预测,为开展部分肺野照射、抗肺纤维化药物测试等研究奠定了坚实的放射生物学基础。

【参考文献】

- [1] BARENDSEN G W. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses[J]. Int J Radiat Oncol Biol

Phys, 1982, 8(11): 1981-1997.

- [2] DALE R G. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy[J]. Br J Radiol, 1985, 58(690): 515-528.
- [3] JONES B, DALE R G, DEEHAN C, et al. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology[J]. Clin Oncol, 2001, 13(2): 71-81.
- [4] FOWLER J F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy[J]. Br J Radiol, 1989, 62(740): 679.
- [5] WARA W M, PHILLIPS T L, MARGOLIS L W, et al. Radiation pneumonitis: a new approach to the derivation of time-dose factors[J]. Cancer, 1973, 32(3): 547-552.
- [6] VAN DYK J, KEANE T J. Determination of parameters for the linear-quadratic model for radiation-induced lung damage[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989, 17(3): 695.
- [7] VAN DYK J, KEANE T J, KAN S, et al. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to lung[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981, 7(4): 461-467.
- [8] VAN DYK J, MAH K, KEANE T J. Radiation-induced lung damage: dose-time-fractionation considerations[J]. Radiother Oncol, 1990, 14(2): 184.
- [9] TRAVIS E L. Organizational response of normal tissues to irradiation[J]. Semin Radiat Oncol, 2001, 11(3): 184-196.
- [10] TRAVIS E L, DOWN J D. Repair in mouse lung after split doses of X rays[J]. Radiat Res, 1981, 87(1): 166-174.
- [11] TRAVIS E L, DOWN J D, HOLMES S J, et al. Radiation pneumonitis and fibrosis in mouse lung assayed by respiratory frequency and histology[J]. Radiat Res, 1980, 84(1): 133-143.
- [12] ZHOU C, JONES B, MOUSTAFA M, et al. Quantitative assessment of radiation dose and fractionation effects on normal tissue by utilizing a novel lung fibrosis index model[J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1): 172.
- [13] ZHOU C, BAUER J, BRONS S, et al. Development of non-invasive CT scan based monitoring in studying pulmonary toxicity induced by whole thoracic irradiation[J]. Int J CARS, 2013(8): S265-S266.
- [14] JONES B, COMINOS M, DALE R G. Application of biological effective dose (BED) to estimate the duration of symptomatic relief and repopulation dose equivalent in palliative radiotherapy and chemotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(3): 736-742.
- [15] JACKSON I L, VUJASKOVIC Z, DOWN J D. Revisiting strain-related differences in radiation sensitivity of the mouse lung: recognizing and avoiding the confounding effects of pleural effusions[J]. Radiat Res, 2010, 173(1): 10-20.
- [16] PAN J, LI D, XU Y, et al. Inhibition of Bcl-2/xl with ABT-263 selectively kills senescent type II pneumocytes and reverses persistent pulmonary fibrosis induced by ionizing radiation in mice[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(2): 353-361.
- [17] DOUGLAS B G, FOWLER J F. Letter: fractionation schedules and a quadratic dose-effect relationship[J]. Br J Radiol, 1975, 48(570): 502-504.
- [18] YAMAGUCHI Y, TAKIHARA T, CHAMBERS R A, et al. A peptide derived from endostatin ameliorates organ fibrosis[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(136): 136-171.
- [19] BICKELHAUPT S, ERBEL C, TIMKE C, et al. Effects of CTGF blockade on attenuation and reversal of radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(8): djw339.
- [20] ABDOLLAHI A, LI M, PING G, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis[J]. J Exp Med, 2005, 201(6): 925-935.

(编辑:谭斯允)