

基于医用质子直线注入器的超高剂量率 细胞辐照实验平台的设计

刘俊雅^{1,2} 喻晓³ 吴超⁴ 孙向上⁵ 商海焦⁶

廖文涛^{1,2} 严南^{1,2} 周云^{1,2} 蒲越虎⁴

1(中国科学院上海应用物理研究所 上海 201800)

2(中国科学院大学 北京 100049)

3(北京烁科中科信电子装备有限公司 北京 101111)

4(四川大学华西医院医学装备创新研究中心 成都 610041)

5(湖南省肿瘤医院放射物理技术部 长沙 410013)

6(RaySearch中国 上海 200120)

摘要 为了系统研究FLASH效应的放射生物学机制,需要一个可以进行超高剂量率细胞辐照实验的平台,该平台应具有稳定、大小合适且大范围可调的剂量和平均剂量率。基于国产7 MeV医用质子直线注入器,使用蒙特卡罗程序FLUKA设计并优化了一个单散照射头。该照射头的材料为40 μm 厚度的钽箔,它既充当真空窗又充当散射体,源皮距为26 cm。经过模拟验证,该平台可提供直径为2 cm的照射野,剂量均匀度为4.9%。通过调整单质子脉冲的流强(0.1~1 mA)和脉宽(20~200 μs),该实验平台的平均剂量和平均剂量率可以在6~667 Gy和 $3.3\times 10^5\sim 3.3\times 10^6\text{ Gy}\cdot\text{s}^{-1}$ 之间调节。基于此,设计了使用单脉冲穿透模式辐照单层细胞的实验,剂量率为 $3.3\times 10^5\text{ Gy}\cdot\text{s}^{-1}$,剂量在7~40 Gy范围内变化。该实验平台可以探究细胞FLASH效应的总剂量依赖关系,为揭示FLASH效应的机制提供支持。

关键词 FLASH, 质子治疗, 蒙特卡罗, 实验平台设计, 医用直线注入器

中图分类号 TL501.5, TL503.4

DOI: 10.11889/j.0253-3219.2023.hjs.46.110201

Design of an ultra-high dose rate cell irradiation experimental platform using a medical proton linear injector

LIU Junya^{1,2} YU Xiao³ WU Chao⁴ SUN Xiangshang⁵ SHANG Haijiao⁶

LIAO Wentao^{1,2} YAN Nan^{1,2} ZHOU Yun^{1,2} PU Yuehu⁴

1(Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China)

2(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

3(SemicoreZKX Co. Ltd., Beijing 101111, China)

4(Medical Equipment Innovation Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

5(Department of Radiation Physics and Technology, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China)

6(RaySearch China, Shanghai 200120, China)

国家重点研发计划项目(No.2016YFC0105408)资助

第一作者: 刘俊雅, 女, 1996年出生, 2018年毕业于郑州大学, 现为硕士研究生, 研究领域为质子治疗

通信作者: 蒲越虎, E-mail: puyuehu@163.com

收稿日期: 2023-04-02, 修回日期: 2023-06-12

Supported by National Key Research and Development Program Project (No.2016YFC0105408)

First author: LIU Junya, female, born in 1996, graduated from Zhengzhou University in 2018, master student, focusing on proton therapy

Corresponding author: PU Yuehu, E-mail: puyuehu@163.com

Received date: 2023-04-02, revised date: 2023-06-12

Abstract **[Background]** Ultra-high dose rate (UHDR) radiation of electron or proton beam has been shown to spare normal tissues surrounding the tumors while killing tumor cells effectively which is called the FLASH effect (FE). However, the internal mechanisms of FE has not yet been fully revealed, and the optimal parameter range for its use remains unknown. **[Purpose]** This study aims to design an UHDR cell irradiation experimental platform that provides a stable, appropriate and wide range of adjustable dose and average dose rates for exploring the FE dependence on total dose. **[Methods]** Based on a 7 MeV medical proton linear injector, a single scattering nozzle was designed and optimized using the Monte Carlo code FLUKA. A 40- μm -thick tantalum foil, acting as both a vacuum window and a scatterer, was comprised in the nozzle with a source-to-surface distance of 26 cm. Finally, a single pulsed shoot-through UHDR cell penetration irradiation experiment was conducted by simulation using optimized parameters for this platform. **[Results]** The simulation results demonstrate that the experimental platform can provide a 2 cm diameter irradiation field with a dose homogeneity of 4.9%. By adjusting the beam intensities (0.1~1 mA) and pulse widths (20~200 μs) of proton beam pulses, the dose and corresponding average dose rate of this platform can be adjusted within the range of 6~667 Gy and $3.3 \times 10^5 \sim 3.3 \times 10^6 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$, respectively. Results of simulated UHDR cell irradiation experiment show that the monolayer cells can be irradiated using a single pulsed shoot-through mode with a dose rate of $3.3 \times 10^5 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ and doses ranging from 7~40 Gy. **[Conclusion]** This platform enables UHDR experiments to explore the FE dependence on total dose, providing further experimental data for clarifying the FE mechanisms.

Key words FLASH, Proton therapy, Monte Carlo, Design of experimental platform, Medical linear injector

超高剂量率(Ultra-High Dose Rate, UHDR)电子线在杀伤小鼠肺部肿瘤的同时,对肿瘤周围的正常组织具有保护效应,这种现象被称为FLASH效应(FLASH Effect, FE)^[1]。FLASH效应扩大了放射治疗窗口,这意味着FLASH放疗可以在更少地伤害周围健康组织的情况下,增加肿瘤的受照剂量。同时,由于FLASH放疗极短的治疗时间和较低的剂量分割次数,可以减轻放射治疗中器官运动带来的不确定性,并且降低患者往返医院的次数。越来越多的学者正致力于揭示FLASH效应的放射生物学机制而不断奋斗^[2-4]。

目前,已经在使用UHDR电子线^[1,5-10]、光子线^[11-12]和质子线^[13-15]实施的体内实验中观察到FE。此外,也使用UHDR电子线^[16]、质子线^[17]开展了临床治疗和试验,验证了临床FLASH放疗的可行性与安全性。然而,由于FLASH效应的内部机理尚未被揭示,学者们只是根据目前的实验数据总结出了束流参数的大致范围^[2],最佳参数范围仍然是未知

的^[18-19]。因此,需要进行更全面的体外细胞实验,更加系统地研究FLASH效应背后的放射生物学机制,为确定FLASH放疗的最佳参数范围提供实验数据,进而更好地指导FLASH治疗在临床中的应用。

目前,只有在少数使用UHDR电子线^[20]、碳离子线^[21]和质子线^[22-24]实施的体外实验中观察到FE,这些实验的具体束流信息总结见表1。其中有一项研究发现,当总剂量等于10 Gy时,接受UHDR质子线照射的细胞与接受常规剂量率照射的细胞无明显DNA损伤的差别,只有在总剂量达到20 Gy时,UHDR质子线才显示出对正常细胞的保护作用^[22]。国内也顺利开展了UHDR质子体外细胞辐照实验,并观察到了FLASH效应。其中一个实验使用北京大学研制的紧凑型激光等离子加速器进行,由于该系统的不稳定性,导致每次照射的剂量在10~40 Gy范围内波动^[23]。另一个实验使用伯克利实验室拍瓦激光加速器进行,由于该加速器的脉冲重复频率只有1 Hz,导致其平均剂量率只有 $0.15 \sim 0.25 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ 。

表1 一些在体外观察到FLASH效应的实验
Table 1 Some experiments that have observed the FE in vitro

辐射类型 Radiation type	加速器类型 Accelerator	能量 Energy / MeV	剂量 Dose / Gy	平均剂量率 Average dose rate / $\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}$
电子 Electron ^[20]	直线 LINAC	10	0~25	600
碳离子 Carbon ion ^[21]	同步 Synchrotron	280	7.5	70
质子 Proton ^[22]	高压 Singletron accelerator	4.5	0~20	1 000
质子 Proton ^[23]	激光等离子体 Laser plasma accelerator	2.7~5.8	10~40	10^9
质子 Proton ^[24]	拍瓦激光 PW laser facility	2	7~37	0.15~0.25

因此,有必要设计剂量更稳定,平均剂量率更高的UHDR质子实验平台,为更系统地探究细胞FLASH效应的总剂量依赖关系提供新的可能性。在科技部“十三五”数字诊疗研发计划资助下研制的国产7 MeV医用质子直线注入器^[25-27]的束流参数设计值分别是:流强范围为0.1~12 mA、束斑尺寸(σ)为2.5 mm,脉冲重复频率为0.1~10 Hz,脉冲宽度为20~200 μ s,如此高的流强在进行UHDR细胞辐照实验方面具有巨大潜力。

本文旨在基于该注入器,设计并优化一个可以进行UHDR体外细胞照射的实验平台,该实验平台需要具有大范围可调的稳定的剂量和平均剂量率,以期系统地探究总剂量对FLASH效应的影响提供实验数据。为了达到该研究目的,本文将对目前临床常用的4种横向展宽技术进行详细分析,确定本实验平台的束流配送方式并进行优化。随后,基于该优化结果,模拟使用本实验平台进行单脉冲UHDR细胞射穿辐照实验的过程,设计可以探究总剂量对FLASH效应影响的细胞实验。

1 UHDR细胞辐照实验方案的设计

1.1 设计目标

为了确定该实验平台的设计目标,首先使用蒙特卡罗程序FLUKA^[28-31]模拟该质子直线注入器引出的初始束流(7 MeV, 6.5 mA, 50 μ s)在水模中的传输情况。模拟次数设置为 2×10^7 ,输入FLUKA的初始束流参数见表2。该质子脉冲通过直径为3 cm,厚度为10 μ m的钛真空窗引出到空气中并入射直径为2 cm,长度为700 μ m的圆柱形水模体,模拟结果如图1所示。值得注意的是,该钛真空窗已进行了抽真空实验,以验证其可靠的机械强度。根据图1所示,该质子脉冲穿过厚度10 μ m的钛真空窗后在水模中的射程(R_{80})为612 μ m,在水模中的最大吸收剂量(布拉格峰处)为 2.8×10^5 Gy,远远大于临床中放射治疗常用的治疗剂量(~ 70 Gy)^[32]。过高的剂量引起的电离与激发事件会将受照细胞全部杀死,不能满足细胞辐照实验的剂量要求。同时,该质子脉冲入射到水模中的束斑尺寸只有2.5 mm,显然不能满足细胞辐照实验对于照射野剂量分布足够均匀的要求。但是该质子脉冲在水模中的最大脉冲剂量率为 5.6×10^9 Gy \cdot s⁻¹,由于只有单个质子脉冲入射水模,所以对于本实验,水模中的脉冲剂量率即为平均剂量率,远大于目前学界公认的可以观察到FLASH效应的剂量率(40 Gy \cdot s⁻¹),满足进行超高剂量率细胞辐照实验的剂量率条件。

表2 FLUKA中设置的初始束流参数
Table 2 Initial beam parameters set in FLUKA

束流参数 Beam parameters	FLUKA中的设置值 Set in FLUKA
粒子类型 Particle	Proton
能量 Energy	7 MeV
束斑尺寸 Beam size (σ)	2.5 mm
动量分散 Momentum spread (FWHM)	0.35 MeV/c
角分散 Divergence (FWHM)	5 mrad

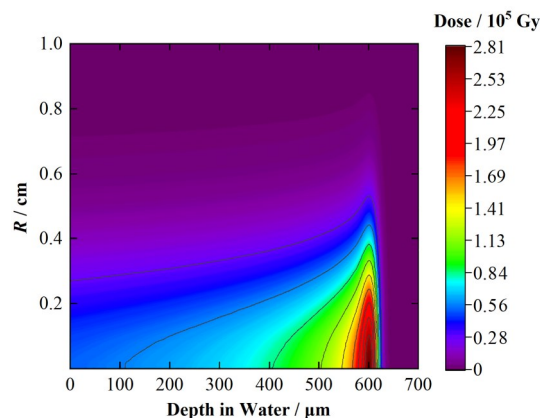


图1 单个质子脉冲(7 MeV, 6.5 mA, 50 μ s)穿过厚度10 μ m的钛真空窗,在直径为2 cm,厚度为700 μ m水模中的剂量分布

Fig.1 Dose distribution in a 2-cm-diameter \times 700- μ m-long water phantom irradiated by a single proton beam pulse (7 MeV, 6.5 mA, 50 μ s) passing through a 10- μ m-thick titanium vacuum window

根据以上对于仿真结果的分析,结合目前学者们总结出的可以在实验中观察到FLASH效应的束流时间结构^[18],确定了本实验平台的设计目标:为了达到细胞辐照实验的要求,需要为该质子注入器设计并优化一个照射头,将受照细胞的总剂量降低到70 Gy以下,并且使质子束横向展宽,从而在直径2 cm照射野内实现剂量均匀度优于5%的照射。

1.2 基于该细胞辐照实验平台的束流配送技术分析

基于本实验平台的设计目标,通过分析质子束横向展宽的不同技术的特点,确定最适合作为本实验平台的束流配送技术。目前,质子束横向展宽技术主要可以分为两类:主动式束流配送技术和被动散射束流配送技术。

主动式束流配送技术主要包括点扫描/光栅扫描和磁铁摆动法。如果使用光栅扫描技术,由于该注入器引出的质子脉冲的束斑尺寸为2.5 mm,在一个脉冲宽度(20~200 μ s)时间内获得一个2 cm \times 2 cm的均匀照射野,需要的扫描速度约为79~788 cm \cdot ms⁻¹。该扫描速度约是粒子治疗在快扫描模式下可以实现的扫描速度^[33]的8~79倍,巨大的磁

场变化带来的涡流效应不可忽略,限制了光栅扫描作为该实验平台的束流配送技术的应用。同样,如果使用摇摆磁铁法,在单个质子脉冲宽度(20~200 μs)时间内获得一个半径1 cm的圆形照射野,需要二极磁铁的电源频率为5~50 kHz,是目前粒子治疗在磁铁摆动束流配送模式下可实现的电源频率^[34]的80~800倍,限制了磁铁摆动技术作为该实验平台的束流配送技术的应用。同时,主动式束配技术粒子利用率高的特点无法降低照射野内过高的绝对剂量。综上所述,主动式束流配送技术不适合作为本实验平台的束流配送技术。

被动束流配送技术主要包括单散射法和双散射法。目前,双散射是广泛用于质子治疗的被动散射技术^[35],但是该技术较复杂,对第二散射体的放置位置非常敏感,对于实验精度要求很高。单散射技术简单、稳定性高,具有尖锐的横向半影,其质子利用率只有5%,只适合进行小照射野的治疗。由于本细胞辐照实验对于照射野大小的要求不高,同时质子利用率较低的特点可以在横向展宽质子束的同时,降低照射野的绝对剂量。因此,单散射技术是该实验平台的理想选择。

1.3 细胞辐照实验平台的结构

UHDR细胞辐照实验的初步实验构想如图2所示

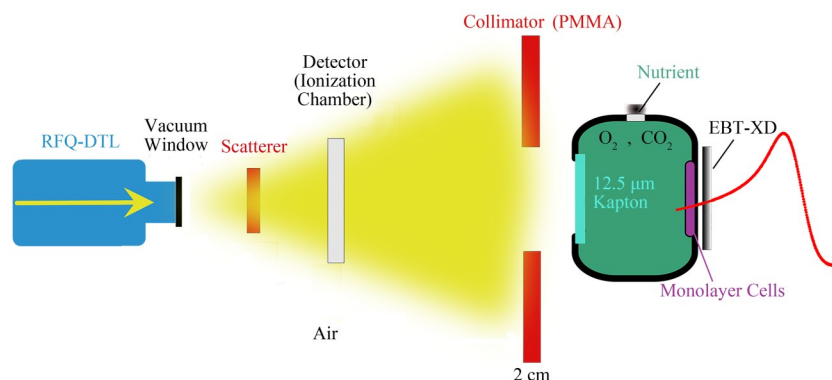


图2 UHDR细胞辐照实验的初步实验构想
Fig.2 Structural schematic of the UHDR cell irradiation experiment

2 基于蒙特卡罗的单散射照射头优化

2.1 散射材料的初步选择

为了初步选择单散射照射头的材料,使用FLUKA程序模拟7 MeV质子束流穿过不同材料后的多重库仑散射角随能量损失的变化,模拟结果如图3所示。根据图3可知,随着质子在金属介质中损失能量的增加,多重库仑散射角也增加;同时,当质子在金属介质中损失相同能量时,金属材料的原子

序数越大,散射角越大,这与Highland公式的理论分析结果一致^[37]。考虑到本实验采用的质子束能量较低,为了使质子在损失相同能量时将束斑扩散得更大,需要使用原子序数高的材料作为散射体。铅和钨的散射效果很好,但是铅箔的耐热性较差、强度较低并且有毒;钨箔的加工难度较大,将其厚度加工到小于50 μm 较难,7 MeV质子脉冲在其中会损失很多能量。因此,铅和钨均不适合作为本实验平台的散射体。所以,本研究考虑钽、铜以及钛作为该单散射照射头的备选材料。

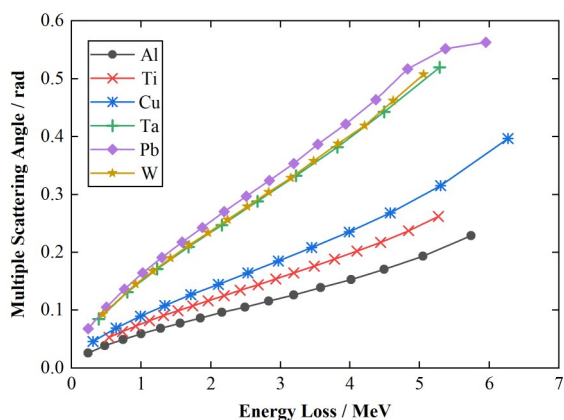


图3 7 MeV质子在不同材料中的多重库仑散射角与能量损失的关系

Fig.3 Variation of multiple scattering angles with energy loss for 7 MeV protons in various materials

2.2 照射头参数的优化研究

由于使用蒙特卡罗算法计算的标准差与模拟次数的算数平方根成反比,为了平衡模拟次数与计算精度,使用蒙特卡罗程序FLUKA按照图4所示的流程图对单散射照射头的三个参数(散射箔的材料、散射箔的厚度、源皮距)进行优化。1)构建几何模型并输入注入器的初始束流参数;2)改变单散射照射头的三个参数,设置模拟次数为 1×10^8 进行蒙特卡罗模拟;3)计算代表水模剂量均匀度的两个指标(拟合束斑尺寸、水中剩余射程)筛选出一部分符合细胞辐照实验照射野要求的单散射照射头参数,确定散射体的材料、厚度;4)将模拟次数提高至 1.6×10^9 进行模拟,定义三维剂量均匀度,并据此最终确定单散射照射头的源皮距(Source-to-Surface Distance, SSD)。

按照图2构造的UHDR细胞辐照实验平台的几何模型如图5所示。最左侧是直径3 cm、长度5 cm的真空管,用来模拟质子注入器,单个质子脉冲从真空管向右射出;真空管右端是尺寸 $d \mu\text{m} \times 10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ 的金属箔既充当真空窗又充当散射体;距离金属箔(SSD-5 cm)处为尺寸 $2 \text{ cm} \times 20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$ 的准直器,中心挖掉直径4 cm、长度2 cm的区域为空气,该准直器由聚甲基丙烯酸甲酯材料(PMMA)制成;距离准直器2.46 cm处为直径2 cm、长度 $12.5 \mu\text{m}$ 的聚酰亚胺(Kapton)薄膜作为入射窗口;距离Kapton薄膜2.54 cm处为直径2 cm、厚度 $10 \mu\text{m}$ 的水模代替单层细胞进行模拟。其中: d 为金属箔的厚度;SSD为真空窗到入射水模表面的距离。

通过在输入文件中对单散射照射头的三个参数进行修改,模拟该注入器配置不同参数的照射头入射水模的过程,并使用柱坐标探测器计算质子在水模中的剂量分布。其中,金属箔材料在钽、铜、钛中

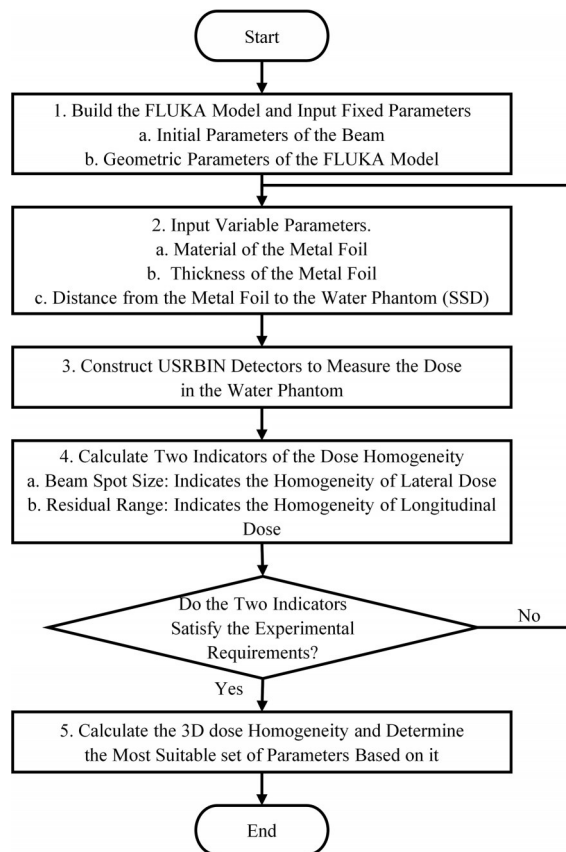


图4 基于FLUKA进行照射头参数优化的流程图
Fig.4 Flowchart for determining the optimal set of nozzle parameters based on FLUKA

遍历;金属箔厚度(d)在 $30 \sim 80 \mu\text{m}$ 范围中遍历;源皮距(SSD)在 $17 \sim 50 \text{ cm}$ 范围中遍历。本研究不仅考虑了厚度 $10 \mu\text{m}$ 、厚度 $20 \mu\text{m}$ 钛真空窗搭配钽散射体的照射头结构,也考虑了使用钽箔、铜箔、钛箔既充当真空窗又充当散射体的照射头结构。模拟次数设置为 1×10^8 。

使用拟合束斑尺寸表示质子在水模中沿半径方向的剂量分布均匀性。拟合束斑尺寸越大,横向剂量分布越均匀。拟合束斑尺寸是利用Origin 2022将FLUKA模拟得到的质子在直径2 cm、厚度 $10 \mu\text{m}$ 水模中沿半径方向的剂量分布进行拟合得到的高斯曲线的标准差(σ)。剂量均匀度(Homogeneity, H)是放射治疗中表示剂量分布均匀性的物理量,通常表示为:

$$H = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\max} + D_{\min}} \times 100\% \quad (1)$$

式中: D_{\max} 、 D_{\min} 分别为照射野内剂量的最大值和最小值。当束斑尺寸为 2.24 cm 时,横向剂量分布的高斯曲线在 $\pm 1 \text{ cm}$ 范围内的均匀度 H_r 为 5.0% 。因此,若要使单层细胞满足受照横向剂量均匀度小于 5% 的要求,需要使用拟合束斑尺寸大于 2.24 cm 的照射头。

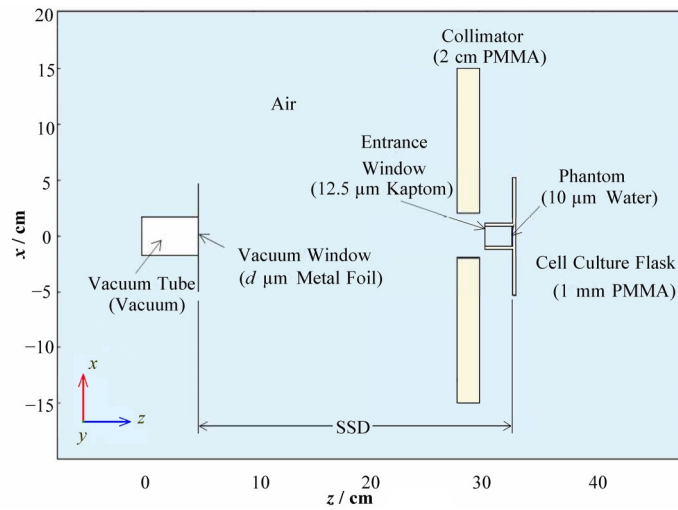


图5 UHDR细胞辐照实验平台的蒙特卡罗模型
Fig.5 Monte Carlo model of the UHDR cell irradiation experimental platform

使用水中剩余射程 (Residual Range in water, RR_{water}) 表示质子在水模中沿深度方向的剂量分布均匀性。为了确定合适的 RR_{water} , 将配置不同照射头模拟得到的水模纵向剂量均匀度 (H_z) 与 RR_{water} 总结成图6。 RR_{water} 为质子通过不同参数的单散射照射头后在直径 2 cm、厚度 200 μm 的水模中的射程 (R_{80})；水模纵向剂量均匀度 (H_z) 为质子在直径 2 cm、厚度 10 μm 水模中沿深度方向的剂量均匀度。根据图6所示, 随着 RR_{water} 的增加, H_z 先减小后增大再减小。这可能是由于厚度 10 μm 的水模逐渐从质子深度剂量分布的布拉格峰下降沿经过布拉格峰前移到平台区, 当厚度 10 μm 的水模处于布拉格峰处时, 水模纵向剂量均匀度最小。但是, 由于质子射程的不确定性, 布拉格峰及其下降沿的剂量误差较大, 因此不适合作为本细胞辐照实验平台的照射野。当 RR_{water} 为 51 μm 时, H_z 是 5.0%。因此, 为了达到水模纵向剂量均匀度小于 5% 的目标, 需要选取质子束在水中的剩余射程大于 51 μm 对应的照射头参数。

为了达到水模中横向剂量和纵向剂量均匀度均满足 5% 的要求, 需要选取拟合束斑尺寸大于 2.24 cm、水中剩余射程大于 51 μm 对应的照射头参数。为此, 将使用不同参数照射头模拟得到的束斑尺寸与水中剩余射程总结成图7。根据图7(a)所示, 钛箔和铜箔作为散射箔不能满足该实验的照射野要求。这是因为质子在低原子序数材料中的多重库仑散射角较小, 因此, 需要更大的源皮距 (SSD) 才能将束斑扩大到与高原子序数材料相同的束斑大小。更大的 SSD 会使质子损失更多能量, 导致质子脉冲在水中的剩余射程减少。图7(a)的右上区域是符合 UHDR 细胞辐照实验照射野要求的照射头参数。当质子束在水模中具有相同的水中剩余射程

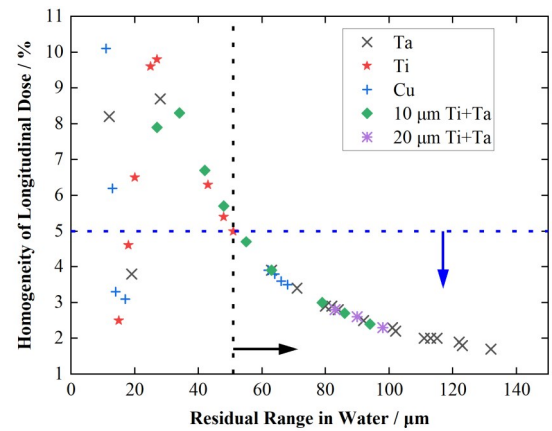


图6 使用不同参数的照射头模拟得到的水模纵向剂量均匀度与水中剩余射程的关系
Fig.6 Homogeneity of longitudinal dose in water versus residual range in water with different nozzles

时, 相比使用钛真空窗加金属箔做散射体的传统照射头结构, 使用钽箔既充当真空窗又充当散射体的设计具有更大的束斑尺寸, 意味着质子束在水模中的横向剂量分布更均匀。因此, 使用钽箔既充当真空窗又充当散射体的设计更加满足本实验的要求。

为了选择出更加合适的钽箔厚度, 将使用不同厚度钽箔既充当真空窗又充当散射体的照射头对应的束斑大小和水中剩余射程总结成图7(b)。根据图7(b)所示, 当质子束在水模中拥有相同的剩余射程时, 相比 50 μm 厚度的钽箔, 30 μm 和 40 μm 厚度的钽箔作为散射体可以将质子束扩散到更大的束斑尺寸。当水中剩余射程大于 86 μm 时, 30 μm 厚度的钽箔具有更好的散射效果。然而, 考虑到 40 μm 厚度的钽箔更厚, 具有更好的机械性能, 因此采用厚度 40 μm 的钽箔既充当真空窗又充当散射体更加安全。

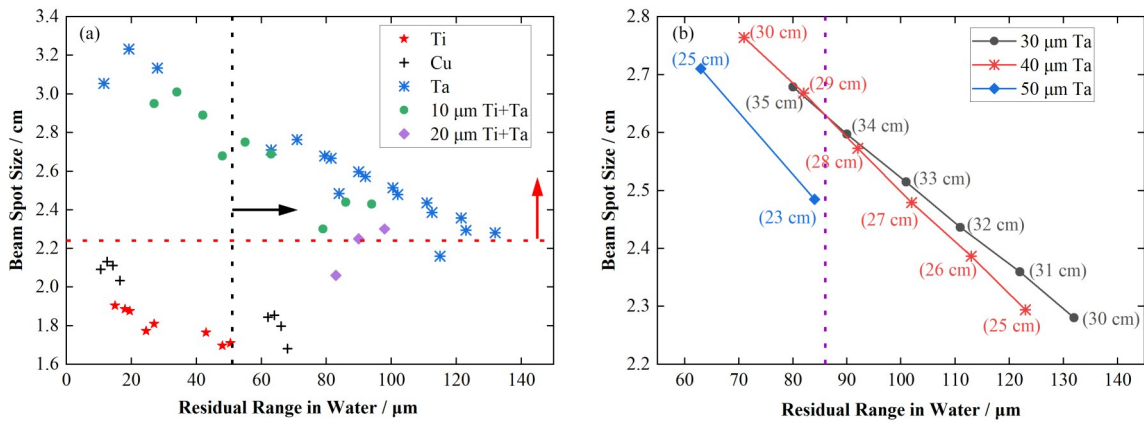


图7 使用不同参数照射头模拟得到的质子束斑尺寸与水中剩余射程

(a) 使用不同材料、厚度、源皮距的照射头, (b) 使用不同厚度钽箔、源皮距的照射头

Fig.7 Beam spot sizes and residual ranges in water corresponding to different nozzles

(a) Nozzles with varying materials and thicknesses of metal foils and SSDs, (b) Nozzles with different thicknesses of tantalum foil and SSDs

上文使用两个指标(束斑尺寸、水中剩余射程)评估水模中横向、纵向剂量的均匀性,确定了单散射照射头的材料和厚度,但是难以确定照射头的第三个参数。因此,本研究将模拟次数提高至 1.6×10^9 进行模拟并定义模拟三维剂量均匀度(H_{3D})用来评估水模中的全局剂量分布均匀性,以对照射头参数进行进一步优化。使用注入器引出一个脉冲(7 MeV, 0.1 mA, 50 μ s)穿过40 μ m厚度钽箔后在空气中飘移不同距离(SSD)所得模拟结果如表3所示。平均剂量是通过将水模中每个位置的剂量相加并取平均值获得的。模拟三维剂量均匀度 H_{3D} 表示为:

$$H_{3D} = \frac{D_{3D,max} - D_{3D,min}}{D_{3D,max} + D_{3D,min}} \times 100\% \quad (2)$$

表3 当模拟次数为 1.6×10^9 时,单个质子脉冲(7 MeV, 0.1 mA, 50 μ s)穿过40 μ m厚度的钽箔后在空气中飘移不同距离所得的模拟结果

Table 3 Simulation results for a single proton beam pulse (7 MeV, 0.1 mA, 50 μ s) passing through a 40- μ m-thick tantalum vacuum window and drifting different distances in air (SSD), with a simulation number of 1.6×10^9

源皮距 Source-to-surface distance SSD / cm	横向剂量均匀度 Homogeneity of lateral dose H_R / %	纵向剂量均匀度 Homogeneity of longitudinal dose H_z / %	三维剂量均匀度 Homogeneity of 3D dose H_{3D} / %	平均剂量 Average dose / Gy
25	3.4	1.7	5.3	17.3
26	3.2	1.9	5.1	16.7
27	3.0	2.1	5.1	16.2
28	3.5	2.3	5.8	15.8
29	4.7	2.7	7.2	15.5

3 UHDR 细胞辐照实验的仿真与设计

3.1 基于该实验平台的蒙特卡罗模拟

本实验平台使用单个质子脉冲(7 MeV, 0.1 mA, 50 μ s)进行UHDR细胞辐照实验的模拟结果如图8所示,模拟次数设置为 4×10^9 。平台整体的

式中: $D_{3D,max}$ 、 $D_{3D,min}$ 分别为FLUKA模拟出的质子在直径2 cm、厚度10 μ m水模中沉积的剂量在RZ平面的最大值和最小值。由于质子在水中的剂量分布在径向可以认为是各向同性的,因此,FLUKA模拟出的RZ平面的二维剂量均匀性可以代表质子在水模中的三维剂量均匀性。水模中三维剂量均匀度最小时对应的照射头参数即为经过优化后的最优选择。根据表3所示,使用40 μ m厚度的钽箔,SSD为26 cm或27 cm的照射头均为适配该质子直线注入器进行UHDR细胞辐照实验的最优设置。本文采用源皮距为26 cm的照射头进行后续模拟。

质子通量分布如图8(a)所示;该质子脉冲入射水模时的能量为 (2.57 ± 0.07) MeV,在水模中的水中剩余射程为112 μ m,如图8(b、c)所示;根据图8(d),该实验平台可以提供直径为2 cm的照射野,该照射野内的三维剂量均匀度 H_{3D} 为4.9%,平均剂量为16.7 Gy。该照射野位于图8(c)所示深度剂量分布

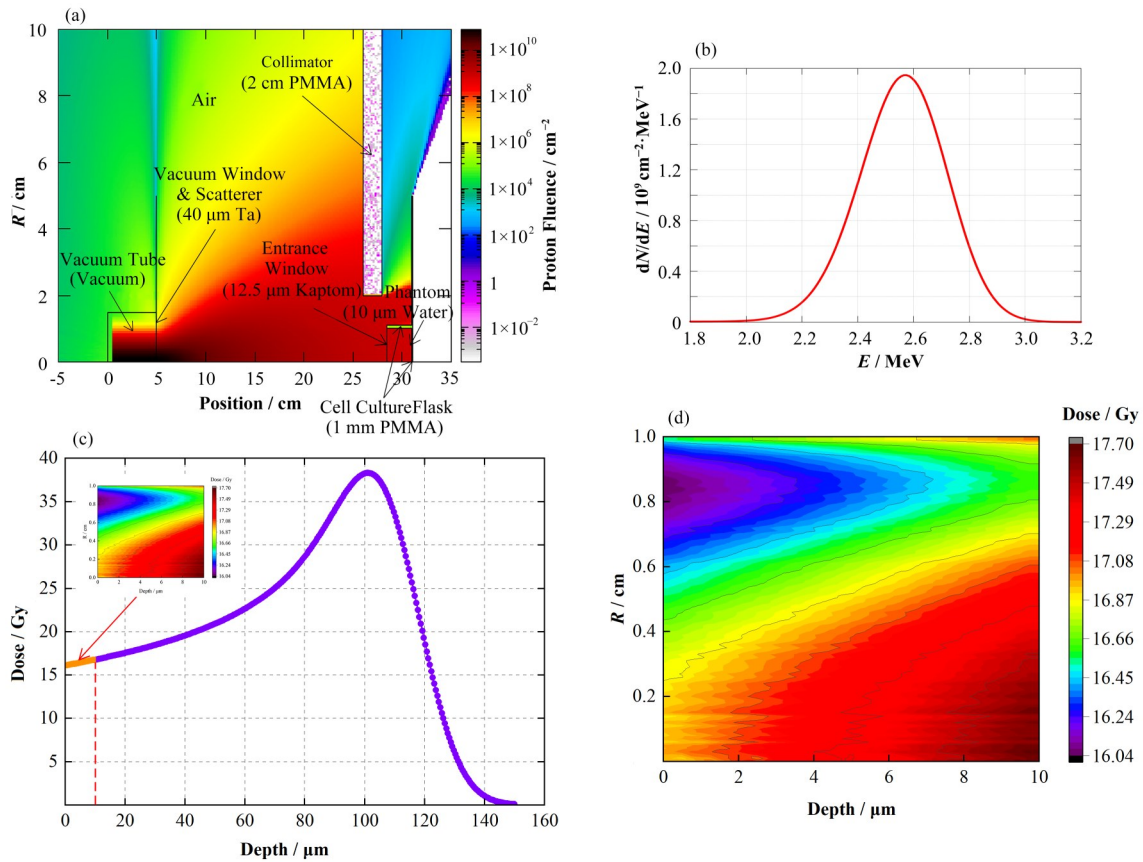


图8 实验平台使用单个质子脉冲(7 MeV, 0.1 mA, 50 μ s)进行UHDR细胞辐照实验的模拟结果
(a) 该实验平台整体的质子通量分布,(b) 质子脉冲入射水模表面时的能谱,(c) 质子脉冲在直径2 cm,厚度150 μ m水模中的深度剂量分布曲线,(d) 该实验平台照射野中的剂量分布

Fig.8 Simulation results for UHDR cell irradiation experiments using a single proton beam pulse (7 MeV, 0.1 mA, 50 μ s) on this experimental platform
(a) Overall distribution of proton fluence in the experimental platform, (b) Energy spectrum distribution of the proton pulse directed into the water surface, (c) Depth-dose curve in the 150- μ m-long \times 2-cm-diameter water phantom of the proton pulse, (d) Dose distribution in the irradiation field of the experimental platform

曲线的前10 μ m的平台区。由于该实验平台采用单脉冲照射,因此,该照射野内的脉冲剂量率和平均剂量率均为 $3.1 \times 10^5 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ 。

3.2 UHDR 细胞辐照实验的设计

在保持束斑尺寸不变的前提下,通过调节质子脉冲的流强(0.1~1 mA),该实验平台的脉冲剂量率可以在 $3.3 \times 10^5 \sim 3.3 \times 10^6 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ 范围内变化,具体对应关系如图9(a)所示。此外,通过调整束流强度(0.1~1 mA)和脉冲宽度(20~200 μ s),照射野内的平均剂量可以在6~667 Gy范围内变化。当流强相同时,通过改变脉冲宽度的方法实现照射野中平均剂量的变化,如图9(b)所示。根据图9(b),当剂量率为 $3.3 \times 10^5 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ 时,可以对直径为2 cm的单层细胞进行总剂量在7~40 Gy范围内的辐照实验。该实验平台可以在不同的脉冲剂量率下进行,以系统地探究当细胞受到UHDR质子脉冲照射时,总剂量对照

射细胞的生存率或者DNA损伤的影响。常规剂量率的对照辐照实验可以使用 ^{60}Co 产生的 γ 射线进行。

4 结语与展望

本文提出了一种使用国产医用质子直线注入器进行UHDR细胞辐照实验的设想,以期系统地探究FLASH效应的放射生物学机制,进而为确定FLASH放疗的最佳参数范围提供支持。基于该注入器和蒙特卡罗软件FLUKA,本文设计并优化了一个可以进行UHDR细胞辐照实验的实验平台。该实验平台可以提供直径为2 cm的照射野,剂量均匀度为4.9%。通过调整质子束脉冲的束流强度(0.1~1 mA)和脉冲宽度(20~200 μ s),该照射野的平均剂量和相应的平均剂量率可以在6~667 Gy和 $3.3 \times 10^5 \sim 3.3 \times 10^6 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ 之间调节。该实验平台具有稳定性高、剂量分布均匀、可调范围大的特点,实现了预

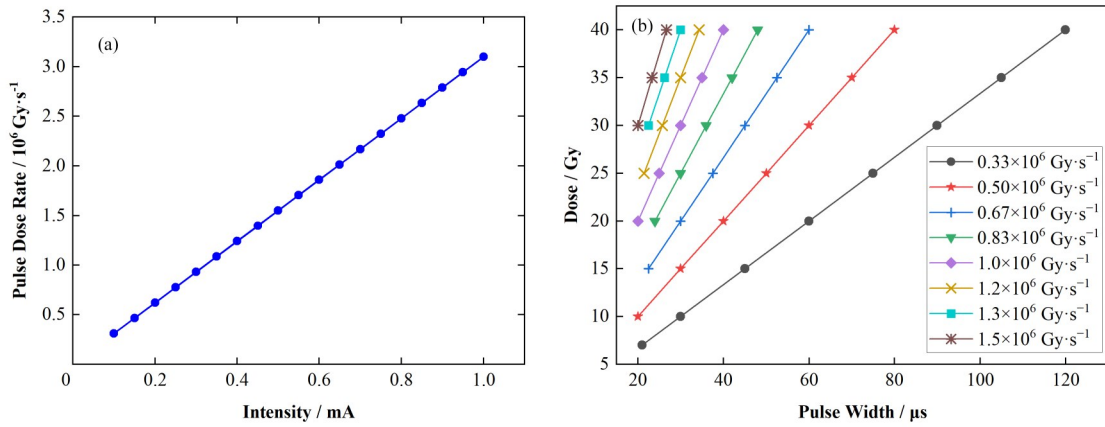


图9 超高剂量率细胞辐照实验平台的脉冲剂量率与脉冲流强的关系(a)以及当脉冲剂量率相同时以不同剂量辐照细胞的实验计划(b)

Fig.9 The pulse dose rate as a function of beam intensity for this experimental platform (a), and the experimental plan for irradiating monolayer cells at various average doses with constant dose rates (b)

期的目标。在此基础上,本文设计了一个可以探究细胞FLASH效应的总剂量依赖关系的实验,即以脉冲剂量率为 $3.3 \times 10^5 \text{ Gy}\cdot\text{s}^{-1}$ 的单个质子脉冲辐照直径为2 cm的单层细胞,总剂量(7~40 Gy)对细胞生存率或DNA损伤的影响。

研究基于蒙特卡罗模拟,未来计划通过调节螺旋线管透镜保持不同流强下束斑尺寸不变,并使用EBT-XD薄膜和PTW-34045电离室对照射野中的剂量和相应剂量率进行实验测量,进一步的UHDR细胞辐照实验将与生物领域的研究人员合作设计和实施。另一方面,本研究设计的细胞辐照实验采用 ^{60}Co 作为常规剂量率的对照放射源。我们未来也考虑使用氦气代替空气或者降低质子源流强的方法,将本实验平台的超高剂量率进一步降低到常规剂量率,在本实验平台内进行UHDR与常规剂量率细胞辐照实验的对比。需要注意的是,由于使用常规剂量率照射相同剂量需要较长时间,单层细胞的状态在没有培养基的情况下会发生一定变化。此外,本研究只考虑了单脉冲照射,鉴于国产医用质子直线注入器的脉冲重复频率在0.1~10 Hz范围内变化,本实验平台也可以进行双脉冲照射,通过调整脉冲重复频率,探究UHDR束流时间结构对受照细胞生存率或DNA损伤的影响。

作者贡献说明 刘俊雅完成主要研究工作及论文撰写;喻晓提供技术支持与指导以及模型的协助;吴超、孙向上、商海焦、廖文涛、严南、周云参与研究工作;蒲越虎提出研究思路,统筹论文总体规划及修改。

参考文献

1 Favaudon V, Caplier L, Monceau V, *et al.* Ultrahigh dose-

rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, **6**(245): 245ra93. DOI: [10.1126/scitranslmed.3008973](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008973).

2 Wilson J D, Hammond E M, Higgins G S, *et al.* Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: silver bullet or fool's gold? [J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, **9**: 1563. DOI: [10.3389/fonc.2019.01563](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01563).

3 Fang W C, Huang X X, Tan J H, *et al.* Proton linac-based therapy facility for ultra-high dose rate (FLASH) treatment[J]. *Nuclear Science and Techniques*, 2021, **32**(4): 34. DOI: [10.1007/s41365-021-00872-4](https://doi.org/10.1007/s41365-021-00872-4).

4 吴迅,刘锐锋,张秋宁,等. FLASH放射生物学机制及治疗计划研究进展[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2023, **41**(2): 020101. DOI: [10.11889/j.1000-3436.2022-0074](https://doi.org/10.11889/j.1000-3436.2022-0074).

WU Xun, LIU Rui Feng, ZHANG Qiuning, *et al.* Radiobiology and treatment plan progress of FLASH radiotherapy[J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2023, **41**(2): 020101. DOI: [10.11889/j.1000-3436.2022-0074](https://doi.org/10.11889/j.1000-3436.2022-0074).

5 Vozenin M C, Hendry J H, Limoli C L. Biological benefits of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy: sleeping beauty awoken[J]. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 2019, **31**(7): 407 - 415. DOI: [10.1016/j.clon.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.04.001).

6 Vozenin M C, De Fornel P, Petersson K, *et al.* The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients[J]. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2019, **25**(1): 35 - 42. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3375](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3375).

- 7 Simmons D A, Lartey F M, Schüler E, *et al.* Reduced cognitive deficits after FLASH irradiation of whole mouse brain are associated with less hippocampal dendritic spine loss and neuroinflammation[J]. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2019, **139**: 4 - 10. DOI: [10.1016/j.radonc.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.006).
- 8 Montay-Gruel P, Acharya M M, Petersson K, *et al.* Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, **116**(22): 10943 - 10951. DOI: [10.1073/pnas.1901777116](https://doi.org/10.1073/pnas.1901777116).
- 9 Montay-Gruel P, Petersson K, Jaccard M, *et al.* Irradiation in a flash: unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100 Gy/S[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2017, **124**(3): 365 - 369. DOI: [10.1016/j.radonc.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.003).
- 10 Levy K, Natarajan S, Wang J H, *et al.* Abdominal FLASH irradiation reduces radiation-induced gastrointestinal toxicity for the treatment of ovarian cancer in mice[J]. *Scientific Reports*, 2020, **10**: 21600. DOI: [10.1038/s41598-020-78017-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-78017-7).
- 11 Montay-Gruel P, Bouchet A, Jaccard M, *et al.* X-rays can trigger the FLASH effect: ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2018, **129**(3): 582 - 588. DOI: [10.1016/j.radonc.2018.08.016](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.016).
- 12 Gao F, Yang Y W, Zhu H Y, *et al.* First demonstration of the FLASH effect with ultrahigh dose rate high-energy X-rays[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2022, **166**: 44 - 50. DOI: [10.1016/j.radonc.2021.11.004](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.11.004).
- 13 Diffenderfer E S, Verginadis I I, Kim M M, *et al.* Design, implementation, and *in vivo* validation of a novel proton FLASH radiation therapy system[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2020, **106**(2): 440 - 448. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2019.10.049](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.049).
- 14 Rama N, Saha T, Shukla S, *et al.* Improved tumor control through T-cell infiltration modulated by ultra-high dose rate proton FLASH using a clinical pencil beam scanning proton system[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2019, **105**(1): S164 - S165. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2019.06.187](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.187).
- 15 Cunningham S, McCauley S, Vairamani K, *et al.* FLASH proton pencil beam scanning irradiation minimizes radiation-induced leg contracture and skin toxicity in mice [J]. *Cancers*, 2021, **13**(5): 1012. DOI: [10.3390/cancers13051012](https://doi.org/10.3390/cancers13051012).
- 16 Bourhis J, Sozzi W J, Jorge P G, *et al.* Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2019, **139**: 18 - 22. DOI: [10.1016/j.radonc.2019.06.019](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.019).
- 17 Mascia A E, Daugherty E C, Zhang Y B, *et al.* Proton FLASH radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases: the FAST-01 nonrandomized trial[J]. *JAMA Oncology*, 2023, **9**(1): 62 - 69. DOI: [10.1001/jamaoncol.2022.5843](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5843).
- 18 Vozenin M C, Bourhis J, Durante M. Towards clinical translation of FLASH radiotherapy[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2022, **19**(12): 791 - 803. DOI: [10.1038/s41571-022-00697-z](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00697-z).
- 19 Esplen N, Mendonca M S, Bazalova-Carter M. Physics and biology of ultrahigh dose-rate (FLASH) radiotherapy: a topical review[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2020, **65**(23): 23TR03. DOI: [10.1088/1361-6560/abaa28](https://doi.org/10.1088/1361-6560/abaa28).
- 20 Adrian G, Konradsson E, Lempart M, *et al.* The FLASH effect depends on oxygen concentration[J]. *The British Journal of Radiology*, 2020, **93**(1106): 20190702. DOI: [10.1259/bjr.20190702](https://doi.org/10.1259/bjr.20190702).
- 21 Tinganelli W, Sokol O, Quartieri M, *et al.* Ultra-high dose rate (FLASH) carbon ion irradiation: dosimetry and first cell experiments[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2022, **112**(4): 1012 - 1022. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2021.11.020](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.11.020).
- 22 Buonanno M, Grilj V, Brenner D J. Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons[J]. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2019, **139**: 51 - 55. DOI: [10.1016/j.radonc.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.02.009).
- 23 Han J T, Mei Z S, Lu C Y, *et al.* Ultra-high dose rate FLASH irradiation induced radio-resistance of normal fibroblast cells can be enhanced by hypoxia and mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome C[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, **9**: 672929. DOI: [10.3389/fcell.2021.672929](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672929).
- 24 Bin J H, Obst-Huebl L, Mao J H, *et al.* A new platform for ultra-high dose rate radiobiological research using the BELLA PW laser proton beamline[J]. *Scientific Reports*, 2022, **12**: 1484. DOI: [10.1038/s41598-022-05181-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-05181-3).
- 25 Xie X C, Pu Y H, Yang F, *et al.* Design of a 7-MeV APF

- DTL with robust considerations[J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2018, **908**: 49 - 59. DOI: [10.1016/j.nima.2018.08.028](https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.08.028).
- 26 乔舰. 紧凑型质子治疗同步加速器直线注入器RFO和DTL的研究[D]. 上海: 中国科学院上海应用物理研究所, 2020. DOI: [10.27585/d.cnki.gkshs.2020.000053](https://doi.org/10.27585/d.cnki.gkshs.2020.000053).
QIAO Jian. Study on linear injector RFO and DTL of compact proton therapy synchrotron[D]. Shanghai: Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, 2020. DOI: [10.27585/d.cnki.gkshs.2020.000053](https://doi.org/10.27585/d.cnki.gkshs.2020.000053).
- 27 谢修瑾, 蒲越虎, 赵振堂. 国产首台交变相位聚焦漂移管加速器的冷测与试运行[J]. 强激光与粒子束, 2022, **34**(8): 132 - 136. DOI: [10.11884/HPLPB202234.220014](https://doi.org/10.11884/HPLPB202234.220014).
XIE Xiucui, PU Yuehu, ZHAO Zhentang. Cold test and trial operation of the first domestic alternating phase focusing drift tube accelerator[J]. High Power Laser and Particle Beams, 2022, **34**(8): 132 - 136. DOI: [10.11884/HPLPB202234.220014](https://doi.org/10.11884/HPLPB202234.220014).
- 28 Battistoni G, Boehlen T, Cerutti F, *et al.* Overview of the FLUKA code[J]. Annals of Nuclear Energy, 2015, **82**: 10 - 18. DOI: [10.1016/j.anucene.2014.11.007](https://doi.org/10.1016/j.anucene.2014.11.007).
- 29 Battistoni G, Bauer J, Boehlen T T, *et al.* The FLUKA code: an accurate simulation tool for particle therapy[J]. Frontiers in Oncology, 2016, **6**: 116. DOI: [10.3389/fonc.2016.00116](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00116).
- 30 Böhlen T T, Cerutti F, Chin M P W, *et al.* The FLUKA code: developments and challenges for high energy and medical applications[J]. Nuclear Data Sheets, 2014, **120**: 211 - 214. DOI: [10.1016/j.nds.2014.07.049](https://doi.org/10.1016/j.nds.2014.07.049).
- 31 李想, 高宇楠, 高韩, 等. 质子治疗机房中次级中子反射分布的模拟研究[J]. 核技术, 2021, **44**(2): 020203. DOI: [10.11889/j.0253-3219.2021.hjs.44.020203](https://doi.org/10.11889/j.0253-3219.2021.hjs.44.020203).
LI Xiang, GAO Yunan, GAO Han, *et al.* Simulation study of secondary neutron reflection distribution in proton therapy room[J]. Nuclear Techniques, 2021, **44**(2): 020203. DOI: [10.11889/j.0253-3219.2021.hjs.44.020203](https://doi.org/10.11889/j.0253-3219.2021.hjs.44.020203).
- 32 NCCN. Treatment by Cancer Type[EB/OL]. [2023-03-20]. https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- 33 Furukawa T, Inaniwa T, Sato S, *et al.* Performance of the NIRS fast scanning system for heavy-ion radiotherapy[J]. Medical Physics, 2010, **37**(11): 5672 - 5682. DOI: [10.1118/1.3501313](https://doi.org/10.1118/1.3501313).
- 34 Kanai T, Endo M, Minohara S, *et al.* Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1999, **44**(1): 201 - 210. DOI: [10.1016/S0360-3016\(98\)00544-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00544-6).
- 35 Koehler A M, Schneider R J, Sisterson J M. Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy[J]. Medical Physics, 1977, **4**(4): 297 - 301. DOI: [10.1118/1.594317](https://doi.org/10.1118/1.594317).
- 36 Ashland. GAFCHROMIC™ dosimetry media, type EBT-XD[EB/OL]. [2023-03-20]. http://www.gafchromic.com/documents/EBTXD_Specifications_Final.pdf.
- 37 Highland V L. Some practical remarks on multiple scattering[J]. Nuclear Instruments and Methods, 1975, **129**(2): 497 - 499. DOI: [10.1016/0029-554X\(75\)90743-0](https://doi.org/10.1016/0029-554X(75)90743-0).