

双重辐射源 ^9C 束流在其 Bragg 峰区对细胞致死效应增强的生物物理机制

李 强 Furusawa Yoshiya Kanazawa Mitsutaka Kitagawa Atsushi

(中国科学院近代物理研究所, 兰州 730000; 日本国立放射线科学研究所, 千叶 263-8555, 日本. E-mail: liqiang@impcas.ac.cn)

摘要 相对 ^{12}C 束流而言, β 缓发粒子衰变放射性 ^9C 束流在其 Bragg 峰区附近深度对细胞的致死效应明显增强, 这已经在我们先前的研究中证实. ^9C 束流的相对生物学效应(RBE)较 ^{12}C 束流要大 1 倍以上. 本研究旨在探讨造成这一重要实验现象的生物物理机理. 首先, 建立模型计算了用于实验时产生的 ^9C 束流的阻止沉积几率密度分布, 模型考虑了初始束流的动量分布, 束流随贯穿深度增加由核反应导致的离子通量衰减和能量损失歧离等效应. 发现 ^9C 束流对细胞致死效应增强的区域出现在入射 ^9C 离子的阻止沉积区域. 其次, 以 ^9C 束流入射处剂量为 1 Gy 为例, 根据计算得到的入射 ^9C 离子阻止分布几率密度推导出了 ^9C 束流在不同贯穿深度上的沉积离子密度, 进而得到了不同深度上每细胞内平均沉积 ^9C 离子数; 同时, 由相近剂量平均传能线密度(LET)深度上 ^9C 和 ^{12}C 束流实验上测得的细胞存活率推导出了 ^9C 及 ^{12}C 束流在这些深度上导致的每细胞平均致死事件数. 研究结果表明, 在照射剂量相同时每细胞平均沉积 ^9C 离子数与 ^9C 及 ^{12}C 束流每细胞平均致死事件数之差竟相吻合. 由此推测, 一个沉积 ^9C 离子将造成该细胞死亡. 考虑到由 ^9C 衰变而发射低能粒子的性质, ^9C 离子细胞中沉积可能会在该细胞中造成团簇损伤, 因而本研究结果可作为辐射团簇损伤高效细胞致死的间接证据.

关键词 双重辐射源 ^9C 束流 增强的细胞致死效应 离子阻止沉积分布 平均致死事件 团簇损伤

重离子束治癌, 特别是碳离子束治癌, 针对耐常規射线肿瘤、各种难治肿瘤等迄今已取得了非常显著的临床结果^[1~3]. 归根结底, 重离子束治癌的显著疗效归功于其倒转的深度剂量分布及 Bragg 峰区高的相对生物学效应(RBE)^[4]. 放射性核束的出现为进一步提高重离子束治癌的疗效提供了可能. 当将 β 缓发粒子衰变 ^9C 核束应用于治癌时, ^9C 束流即作为一种双重辐射源, 即入射离子束本身的重离子束外辐射及 ^9C 离子衰变时发射出低能 α 粒子和质子的内辐射^[5~8]. 这样在不增加入射束流通道上对正常组织损伤的情况下, 利用 ^9C 离子衰变时放出的低能粒子的内辐射加大对靶区癌细胞的致死作用. 可以设想, ^9C 束流将会在重离子束治癌中具有重要的应用价值.

为探索 ^9C 束流潜在的医用治疗价值, 我们在日本国立放射线医学综合研究所(NIRS)专用治癌重离子束加速器 HIMAC^[9] 的次级束流线^[10] 上, 利用 ^9C 束流进行了细胞放射生物学实验研究. 同时, 在剂量率、深度剂量分布和射程等都相同的条件下与目前用于治癌的 ^{12}C 束流进行了对比实验, 发现相同入射剂量时在束流的 Bragg 峰区附近, ^9C 束流对细胞的致死效应高于 ^{12}C 束流, ^9C 束流的 RBE 值较 ^{12}C 束流的大

1 倍以上, ^9C 束流呈现明显增强的细胞致死效应^[11]. 这一结果印证了我们先前的预测, 一旦在次级束流线上产生的放射性 ^9C 束流强度达到治癌要求, ^9C 束流治癌具有非常大的优势, 可望发展成为新一代的重离子束治癌技术. 然而有关 ^9C 束流增强的细胞致死效应的机制, 除了用缓发的低能粒子来定性解释外, 目前尚不能定量解释. 本文以 ^9C 及 ^{12}C 束流细胞放射生物学实验结果和入射 ^9C 离子在实验材料中的沉积分布为基础, 从生物物理学的观点由实验数据逐步揭示了双重辐射源 ^9C 束流在 Bragg 峰区附近对细胞致死效应增强这一重要实验现象的本质, 并由此引伸出若干重要结论.

1 材料与方法

() 束流阻止沉积分布计算模型. ^9C 核素的半衰期为 126.5 ms^[12], 而 ^9C 离子从在炮弹碎裂分离器上产生, 到输运到受照射材料进而被阻止停在受照射材料中的时间在 10^{-8} s 数量级, 因而由 ^9C 离子衰变形成的内照射绝大多数是在离子停止运动之后发生的. 同时, ^9C 离子衰变发射的均为低能 α 粒子和低能质子^[12], 它们在水中的射程均在几个到几百个微米之间^[5], 所以内照射仅局限在 ^9C 离子被阻止区域附

近有限的空间,与入射 ^{9}C 离子束在受照射材料中的阻止沉积分布密切相关.入射离子束的阻止沉积分布与离子的能量损失歧离效应和入射离子穿越靶物质期间与靶核发生非弹性碰撞而致的通量衰减有关,当然与入射离子束的初始能量分布也相关.在以下建立的入射离子束阻止分布计算模型中将这此效应均包括在内.同时,本文沿用通常的做法,用水作介质来取代实验时所用的组织等效材料,因为水为生命物质中的最重要成份.这种策略在迄今的实验或模型计算中都被证实是有效的^[13,14].

本文以被广泛应用的Payne发展的厚靶贯穿能量歧离理论^[15]来计算入射离子束在贯穿物质某深度 s 处的能量分布 $F(E, s)$,该能量分布可用一个剩余射程分布函数 $H(R, s)$ 来表示:

$$F(E, s)dE = H(R, s)dR. \quad (1)$$

这里 E 和 R 分别为离子在深度 s 处的能量及剩余射程.实验证实,剩余射程分布 $H(R, s)$ 近似为高斯函数,即

$$H(R, s)dR = \frac{1}{\sqrt{2\pi P_2(s)}} e^{-\frac{(R-s)^2}{2P_2(s)}} dR; \quad (2)$$

$$\begin{aligned} P_2(s) &= P_2(0) + 2 \int_{E(s)}^{E(0)} \frac{M_2(E)}{(dE/dx)^3} dE \\ &= P_2(0) + 2 \int_0^s \frac{M_2(E)}{(dE/dx)^2} dx; \end{aligned} \quad (3)$$

$$M_2(E) = \frac{2mK}{M}; \quad (4)$$

$$K = \pi N Z z^2 e^4 M/m. \quad (5)$$

其中 N 为单位体积内吸收材料靶原子数, Z 为每靶原子中的电子数, z 为入射离子的电荷态, m 及 e 分别为电子的质量和电荷量, M 为入射离子的质量, dE/dx 为离子在计算区间的能损.由于本文采用对每一能量成分独立计算的策略,故 $P_2(0)$ 为零.这样,入射离子在每一计算区间的能量歧离就可得到计算.该方法在Sihver等人^[13]建立治癌重离子束深度剂量分布模型时得以应用,由该模型计算得到的重离子束深度剂量分布与实验测量符合很好^[13,16],并应用于NIRS的重离子束治疗计划系统当中^[17].

另一方面,入射离子束在贯穿靶物质期间与靶核发生非弹性碰撞即核反应,从而经历随贯穿深度增加的通量衰减,即

$$\Phi(s) = \Phi(0)e^{-\frac{s}{\lambda}}. \quad (6)$$

这里 $\Phi(s)$ 及 $\Phi(0)$ 分别为离子束在深度 s 及入射处的通

量, λ 为离子的平均自由程,可用下式来表示:

$$\lambda = \frac{1}{N\sigma_t}. \quad (7)$$

其中 N 为靶物质单位体积内的原子数, σ_t 为炮弹离子与靶核反应总截面.由于以水来取代组织等效材料,故入射离子与靶核的反应实际上就是与水分子中氧核及氢核的反应.对于与化合物或混合物的核反应,反应总截面可用下式来计算:

$$\sigma_t = \frac{\sum_i n_i \sigma_i}{\sum_i n_i}. \quad (8)$$

这里 σ_i 为弹核与靶物质中第 i 种靶核发生反应的截面, n_i 为每靶物质分子中第 i 种原子的原子数.利用适用于治癌能量范围内弹靶核反应截面的Kox经验公式^[18]计算入射 ^{9}C 离子与水分子中氧核的反应截面,同时用Sihver经验公式^[19]计算入射 ^{9}C 离子与水分子中氢核的反应截面,由这些经验公式计算得到的反应截面都已经被证实与实验测量符合很好.

在炮弹碎裂分离器上产生的放射性核束都有一个共同特点,即束流有较大的动量分布^[20].图1为我们先前实验测量得到的HIMAC次级束流线上由430 MeV/u ^{12}C 初级束在40 mm钼靶上产生 ^{9}C 束流的动量分布^[7],图中虚线所指范围即为我们进行细胞放射生物学实验时 ^{9}C 束流具有的5%动量展宽.这一动量展宽意味着初始入射束流具有一个能量分布,可以清楚地看到,初始 ^{9}C 束流的动量分布可以很好地用一个高斯分布函数来拟合,这样就通过该高斯函数将初始束流的动量分布转化为初始束流的能量分布,对初始束流中的每一能量成分,本研究都应用上述建立的模型来计算它们在靶物质中的贯穿.在计算中,将贯穿物质沿深度方向划分为若干计算区间,在离子能量尚高时,计算区间的间隔较大;当离子能量降低接近射程末端时,计算区间的间隔则很小,这一策略在计算离子束深度剂量分布时已被证实非常有效^[13,14].在每一个计算区间内的离子能量损失用SRIM2003程序^[21]来计算.这样,在每一计算区间未发生核反应、能量降为零的入射离子即为沉积在该区间的 ^{9}C 离子,沉积 ^{9}C 离子数与计算区间间隔的商即为单位路径上的阻止沉积离子分布.最终,将入射离子数归一,就得到沿深度 s 方向上的阻止离子的几率密度分布 $P(s)$ (离子数/cm).

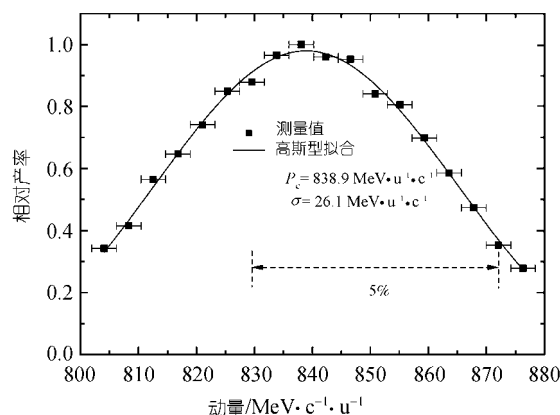


图 1 HIMAC 治癌装置次级束流线上产生放射性 ^9C 束流的动量分布

虚线所指范围为用于细胞放射生物学实验时 ^9C 束流的动量分布, 动量分布的实验测量数据引自文献[27]

() 细胞中平均致死事件数. 考虑到辐射作用的随机特性, 辐射在细胞中导致的致死事件数服从泊松分布[22~25], 即

$$p(n) = \frac{e^{-\bar{n}} \bar{n}^n}{n!} \quad (9)$$

其中 $\bar{n}$ 为辐射所致每细胞平均致死事件数, n 为某一细胞内的致死事件数. 若某细胞免于辐射作用而存活, 则该细胞内致死事件数应为零, 这样细胞存活的几率(即细胞存活率 S)即为 $n = 0$ 的几率, 即

$$S = p(0) = e^{-\bar{n}} \quad (10)$$

因此, 辐射所致每细胞内的平均致死事件数 $\bar{n}$ 为

$$\bar{n} = -\ln S \quad (11)$$

先前的实验中, 我们在相同的条件下测量了 ^9C 束流及其对比 ^{12}C 束流对人类唾液腺 HSG 细胞的剂量存活效应[11], 这样, 可根据所得到的实验数据用方程(11)来计算每 HSG 细胞中的平均致死事件数.

() 细胞中平均沉积离子数. 在先前的实验中, 我们通过控制离子束在细胞样品容器入射处的剂量来照射处于容器内不同深度上的细胞样品, 在入射处所采用的 ^9C 及 ^{12}C 离子束在水中的传能线密度 LET_0 分别为 11.85 和 13.27 keV/ μm . 在照射野均匀的条件下, 若入射处的照射剂量为 D_0 , 则入射束流的通量可由下式得到[26],

$$F[\text{离子数}/\text{cm}^2] = \frac{D_0[\text{Gy}]}{1.602 \times 10^{-9} \times LET_0[\text{keV}/\mu\text{m}]} \quad (12)$$

另一方面, 在细胞实验前我们利用平行板电离室测

量了 ^9C 及 ^{12}C 束流的深度剂量分布, 如图 2 所示. 这样, 每一深度上细胞样品的照射剂量 D 通过该深度剂量分布及测量得到的入射处剂量 D_0 就可推知.

由上述模型计算得到的 ^9C 束流阻止沉积几率密度分布 $P(s)$ 及入射束流的通量 F , 可以得到深度 s 处沉积离子的密度为

$$N_{\text{ion}}(s) = F \times P(s) \quad (13)$$

实验时处于不同深度样品上的细胞均匀分布, 细胞密度 N_{cell} 为 2.5×10^7 细胞/ cm^3 , 测量得到的 HSG 细胞平均尺度为直径 20 μm . 另一方面, 实验中采用的是均匀照射野, 因而不同深度上沉积离子在横向上是均匀分布的, 通过 Monte Carlo 随机抽样可以得到受照射细胞中沉积离子数的分布 $p(s, n_s)$, 从而每细胞平均沉积 ^9C 离子数 $\bar{n}_s(s)$ 为

$$\bar{n}_s(s) = \frac{\sum n_s p(s, n_s)}{\sum n_s} \quad (14)$$

平均沉积离子数 $\bar{n}_s(s)$ 的标准偏差由 Monte Carlo 计算值与抽样次数平方根的商得到.

2 结果与讨论

由上述建立的离子阻止沉积分布模型, 本研究计算了用于先前细胞放射生物学实验中 ^9C 束流在实验材料中沿深度方向上的离子沉积几率密度分布(图 2). 本研究将先前实验测量得到的 RBE 随深度的分布也一同展示在图 2 当中, 可以清楚地看到, ^9C 束流 RBE 值大于 ^{12}C 束流的区域即显示增强细胞致死效应的区域出现在 ^9C 离子沉积的区域, 由此可以初步得到, 由沉积 ^9C 离子衰变发射出的低能 α 粒子及质子是导致 ^9C 束流在其 Bragg 峰附近显示增强的细胞致死效应的原因. 计算结果表明, 入射 ^9C 离子沉积几率密度最大处位于深度 148 mm, 与 RBE 最大处深度约在 151 mm 一致. 先前的实验测量结果显示, 该 ^9C 束流贯穿深度上的剂量平均 LET 分布的最大出现在深度约 151 mm 处[27], 可见 ^9C 束流对细胞最终的致死效应受束流本身及缓发粒子的双重影响. 对比显示在图 2 中的深度剂量分布, 可以发现 RBE 最大值出现在 Bragg 峰之后的深度上, 与剂量平均 LET 分布及离子沉积分布同步, 这与理论预测[13]及实验测量[27]得到的剂量平均 LET 最大滞后于剂量 Bragg 峰的结果是吻合的.

由于 ^9C 和 ^{12}C 离子的电荷数一样, 从离子径迹结构的观点来看[28], 若它们的 LET 相同, 则由离子辐

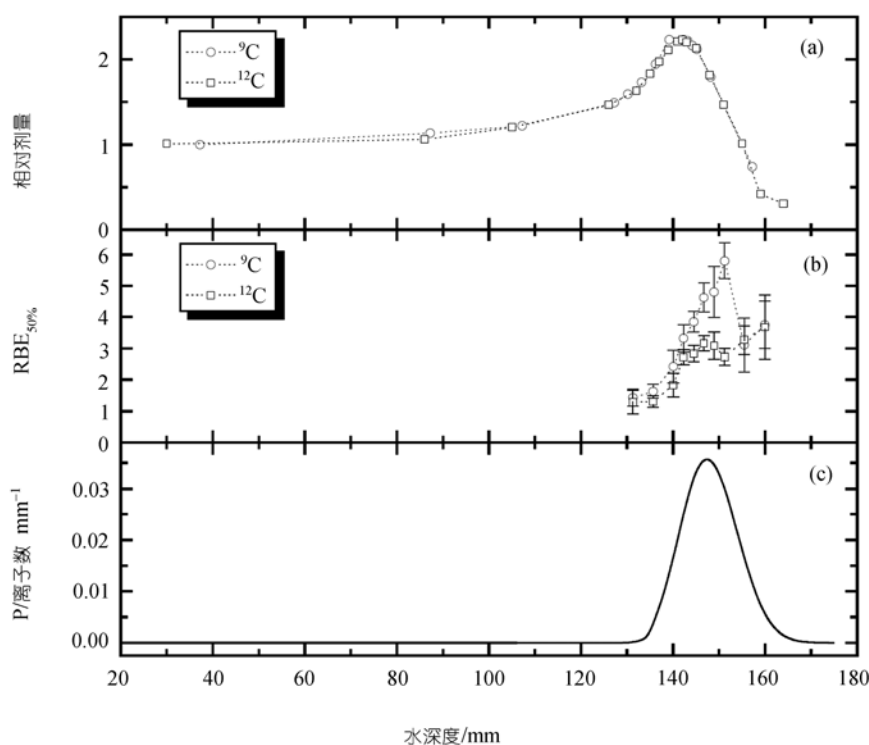


图2 先前细胞放射生物学实验时 ^9C 及 ^{12}C 束流的深度剂量分布(a)、束流 Bragg 峰附近测量得到的以 HSG 细胞存活为终点的 RBE 深度分布(b)和本研究考虑了 ^9C 束流初始动量 5%展宽后计算得到的 ^9C 离子阻止沉积几率密度分布(c)

射本身导致的生物学效应也相同。这样,若在相同的剂量条件下,比较在 Bragg 峰区附近相近剂量平均 LET 深度上的 ^9C 及 ^{12}C 束流的细胞存活率及由细胞存活率得到的细胞平均致死事件数,则对我们理解 ^9C 束流增强的细胞致死效应的本质有非常大的帮助。先前的实验中,我们采用不同的入射处剂量对处于不同深度上的 HSG 细胞进行了照射^[11],本研究仅以入射剂量为 1 Gy 的实验测量存活数据为例,计算了入射剂量为 1 Gy 时,细胞样品所在深度处的 ^9C 离子的沉积体密度及 ^9C 和 ^{12}C 束流在细胞当中造成平均致死事件数,结果如表 1 所列。需进一步解释的是,表中对应于 ^9C 束流的剂量是当 ^9C 束流入射剂量为 1 Gy 时对应深度上的照射剂量,而对于 ^{12}C 束流,细胞存活率则是与 ^9C 束流上述深度上剂量平均 LET 近似相等深度上与 ^9C 照射剂量一样时的实验测量结果。当比较近乎相同剂量平均 LET 深度上的 ^9C 和 ^{12}C 束流在细胞中平均致死事件数的差额与每细胞平均沉积 ^9C 离子数时,我们惊奇地发现,两者竟如此一致(表 1)。对于其他入射剂量的结果,有同样的规律。由此可以断定,若有一个 ^9C 离子在细胞中沉积,则由该

沉积离子衰变发射的低能粒子将导致该细胞死亡。为进一步巩固这样的判断,根据文献^[12],本研究总结了由 ^9C 衰变而发射出粒子的特点(表 2)。表中 α 粒子及质子的射程及 LET 由国际辐射单位与测量委员会(ICRU)第 49 号报告^[29]公布的 α 粒子及质子的能量、射程及阻止本领之间关系内插得到。可见,由 ^9C 衰变而发射出的 α 粒子及质子能量都很低且射程也很短,在亚细胞尺度,由一个 ^9C 衰变导致 3 个低能粒子发射可能导致细胞内辐射敏感靶的团簇损伤,而团簇损伤通常被认为是最严重的辐射损伤且不能被细胞自身的修复机制所修复^[30~33]。从生物物理学的观点出发,发现 ^9C 束流较 ^{12}C 束流在它们 Bragg 峰区附近表现出增强的细胞致死效应的本质,即沉积 ^9C 离子衰变发射低能粒子导致细胞中可能的团簇损伤是 ^9C 束流较 ^{12}C 束流在 Bragg 峰附近表现出增强细胞致死效应的根本原因。因此,本研究结果可作为团簇损伤难于修复更为高效细胞致死的一种间接证据。

值得注意的是,由于 HIMAC 装置上初级束流流强的限制(对于碳离子束,最大束流强度为 1.8×10^9 pps(particles per sec)^[9],所以在次级束流线上产生的

表 1 具有近似相同剂量平均 LET 的 ^9C 及 ^{12}C 束流对 HSG 细胞辐射作用不同数据的比较
(以 ^9C 束流 1 Gy 入射处剂量为起点)

辐射	剂量平均的 LET/keV· μm^{-1}	细胞样品所 处的深度 /mm	照射剂量 /Gy	实验得到的 HSG 细胞 存活率(%)	^9C 离子沉积密度 /离子· cm^{-3}	每细胞平均致 死事件数	^9C 与 ^{12}C 束流每细胞平 均致死事件数的差值	每细胞平均 沉积 ^9C 离子 数
^9C	74.1	146.7	2.00	28.12±1.79	1.87×10^7	1.269±0.081		
^{12}C	74.7	140.1	2.00	60.46±11.49	—	0.503±0.096	0.766±0.126	0.748
^9C	76.8	148.9	1.79	30.85±4.62	1.84×10^7	1.176±0.176		
^{12}C	74.7	140.1	1.79	63.74±12.11	—	0.450±0.085	0.726±0.195	0.736
^9C	77.5	151.2	1.52	29.80±1.89	1.56×10^7	1.211±0.077		
^{12}C	86.1	142.3	1.52	56.65±2.62	—	0.568±0.026	0.643±0.081	0.624

表 2 ^9C 核素的衰变模式及发射粒子的性质

序号	衰变分支比	衰变中间态	发射粒子的能量/MeV	粒子的 LET/keV· μm^{-1}	粒子在水中的射程/ μm
1	46.9%	^9B 基态	p: 0.164	71.38	2.44
			α : 0.0565	87.24	0.99
			α : 0.0565	87.24	0.99
2	35.2%	^9B 的 2.34MeV 激发态	p: 1.583	18.82	51.31
			α : 0.361	200.51	3.04
			α : 0.361	200.51	3.04
3	6.8%	^9B 的 12.16MeV 激发态	p: 5.074	7.82	371.71
			α : 5.817	79.51	47.35
			α : 1.269	204.03	7.20
4	6.7%	^9B 的 2.8MeV 激发态	p: 2.653	12.85	121.55
			α : 0.212	163.44	2.23
			α : 0.212	163.44	2.23
5	4.4%	^9B 其他激发态	其他	其他	其他

^9C 束流流强较弱, 故而先前的 ^9C 及对比 ^{12}C 束流的细胞放射生物学实验均在低剂量率(入射处剂量率约为 0.01 Gy/min)条件下进行的. 将对比 ^{12}C 束流的细胞存活率数据与以前在HIMAC上不同剂量平均LET ^{12}C 束流在治癌剂量率下(约 1 Gy/min)对HSG细胞照射的存活率数据^[34]做比较, 可发现明显的剂量率效应. 以前的实验数据显示, 在治癌剂量率下, 剂量为 1.5~2 Gy 时, 剂量平均LET为 80 keV/ μm 左右 ^{12}C 束流的HSG细胞存活率在 5%~10%之间变化^[34], 而表 1 给出的本研究得到的、低剂量率下剂量平均LET为 80 keV/ μm 左右的 ^{12}C 束流, 在剂量为 1.5~2 Gy之间照射时HSG细胞的存活率在 60%上下浮动. 据此, 可以推测, 即使 ^9C 束流本身辐射对细胞的生物效应具有剂量率效应, 但 ^9C 离子沉积由衰变缓发粒子导致的效应却与剂量率无关, 因为本文上面已经得出一个沉积离子可使该细胞致死.

3 结论

本研究从生物物理学角度揭示了双重辐射源 ^9C 束流在其 Bragg 峰区附近较治癌用 ^{12}C 束流展示增强细胞致死效应的本质, 即由一个沉积在细胞中 ^9C 离子缓发的低能粒子可使该细胞致死, 因为缓发粒子

可能导致细胞内辐射敏感靶的团簇损伤, 且这种 ^9C 离子沉积效应与剂量率无关.

从作为外辐射的离子束本身而言, 具有相同剂量平均 LET 的 ^9C 及 ^{12}C 束流在造成细胞生物效应方面并无差别, 二者的重要区别在于 ^9C 离子沉积后衰变导致的内辐射还可能引发对细胞作用的团簇损伤.

致谢 衷心感谢 Sato Y 博士给与的鼓励和有益讨论. 本工作为中国科学院百人计划与国家自然科学基金(批准号: 10205021)联合资助项目.

参 考 文 献

1 Castro J R. Results of heavy ion radiotherapy. Radiat Environ Biophys, 1995, 34: 45~48 [\[DOI\]](#)
2 Kato M, Miyamoto T, Yamamoto N, et al. Local control and recurrence of stage I non-small cell lung cancer after carbon ion radiotherapy. Radiother Oncol, 2004, 71: 147~156 [\[DOI\]](#)
3 Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C, et al. Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. Int J Radiat Biol Phys, 2004, 58: 631~640 [\[DOI\]](#)
4 Kraft G. RBE and its interpretation. Strahlentherapie und Onkologie, 1999, 175(Suppl 2): 44~47
5 Li Q, Kanai T, Kitagawa A. A model to evaluate the biological effect induced by the emitted particles from a β -delayed particle decay beam. Phys Med Biol, 2003, 48: 2971~2986 [\[DOI\]](#)
6 Li Q, Kanai T, Kitagawa A. The potential application of β -delayed

- particle decay beam ^9C in cancer therapy. *Phys Med Biol*, 2004, 49: 1817~1831 [\[DOI\]](#)
- 7 Li Q, Kitagawa A, Kanai T, et al. Therapeutic purpose ^9C beams produced in the secondary beam line at HIMAC. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2004, 222: 270~284 [\[DOI\]](#)
 - 8 Li Q, Kitagawa A, Kanazawa M, et al. The production of ^9C beam in the secondary beam line of the HIMAC facility and its potential application in cancer therapy. *Nucl Phys A*, 2004, 746: 288c~292c [\[DOI\]](#)
 - 9 Hirao Y, Ogawa H, Yamada S, et al. Heavy ion synchrotron for medical use-HIMAC project at NIRS-JAPAN. *Nucl Phys A*, 1992, 538: 541c~550c [\[DOI\]](#)
 - 10 Kanazawa M, Kitagawa A, Kouda S, et al. Application of an RI-beam for cancer therapy: *In-vivo* verification of the ion-beam range by means of positron imaging. *Nucl Phys A*, 2002, 701: 244c~252c [\[DOI\]](#)
 - 11 Li Q, Furusawa Y, Kanazawa M, et al. Enhanced efficiency in cell killing at the depths around the Bragg peak of a radioactive ^9C -ion beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63: 1237~1244 [\[DOI\]](#)
 - 12 Gete E, Buchmann L, Azuma R E, et al. β -delayed particle decay of ^9C and the $A=9$, $T=1/2$ nuclear system: Experiment, data and phenomenological analysis. *Phys Rev C*, 2000, 61: 064310 [\[DOI\]](#)
 - 13 Sihver L, Schardt D, Kanai T. Depth-dose distributions of high-energy carbon, oxygen and neon beams in water. *Jpn J Med Phys*, 1998, 18: 1~21
 - 14 李强, 卫增泉, 李文建. 中能重离子束深度剂量分布计算. *科学通报*, 2002, 47(17): 1302~1304
 - 15 Payne M G. Energy straggling of heavy charged particles in thick absorbers. *Phys Rev*, 1969, 185: 611~623
 - 16 Kanai T, Endo M, Minohara S, et al. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44: 201~210 [\[DOI\]](#)
 - 17 Endo M, Koyama-Ito H, Minohara S, et al. HIPLAN – a heavy ion treatment planning system at HIMAC. *J Japan Soc Ther Radiol Oncol*, 1996, 8: 231~238
 - 18 Kox S, Gamp A, Perrin C, et al. Trends of total reaction cross sections for heavy ion collisions in the intermediate energy range. *Phys Rev C*, 1987, 35: 1678~1691 [\[DOI\]](#)
 - 19 Sihver L, Tsao C H, Silberberg R, et al. Total reaction and partial cross section calculations in proton-nucleus ($Z_t \leq 26$) and nucleus-nucleus reactions (Z_p and $Z_t \leq 26$). *Phys Rev C*, 1993, 47: 1225~1236 [\[DOI\]](#)
 - 20 Urakabe E, Kanai T, Kanazawa M, et al. Spot scanning using radioactive ^{11}C beams for heavy-ion radiotherapy. *Jpn J Appl Phys*, 2001, 40: 2540~2548 [\[DOI\]](#)
 - 21 Ziegler J F. SRIM-2003. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2004, 219-220: 1027~1036 [\[DOI\]](#)
 - 22 Chadwick K H, Leenhouts H P. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol*, 1973, 18: 78~87
 - 23 Leenhouts H P, Chadwick K H. The influence of dose rate on the dose-effect relationship. *J Radiol Prot*, 1990, 10: 95~102 [\[DOI\]](#)
 - 24 Bedford J S. Sublethal damage, potentially lethal damage, and chromosomal aberrations in mammalian cells exposed to ionizing radiations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21: 1457~1469
 - 25 Barendson G W. The relationships between RBE and LET for different types of lethal damage in mammalian cells: Biophysical and molecular mechanisms. *Radiat Res*, 1994, 139: 257~270
 - 26 Kraft G, Kraemer M. Linear energy transfer and track structure. *Adv Radiat Biol*, 1993, 17: 1~52
 - 27 Li Q, Komori M, Kanai T, et al. The LET spectra at different penetration depths along secondary ^9C and ^{11}C beams. *Phys Med Biol*, 2004, 49: 5119~5133 [\[DOI\]](#)
 - 28 Kraemer M, Kraft G. Calculation of heavy-ion track structure. *Radiat Environ Biophys*, 1994, 33: 91~109 [\[DOI\]](#)
 - 29 ICRU. Stopping powers and ranges for protons and alpha particles. ICRU Report 49. Bethesda, MD, USA. 1993
 - 30 Barendsen W G. LET dependence of linear and quadratic terms in dose-response relationships for cellular damage: correlations with the dimensions and structures of biological targets. *Radiat Prot Dosim*, 1990, 31: 235~239
 - 31 Jenner T J, deLara C M, O'Neill P, et al. Induction of rejoining of DNA double-strand breaks in V79-4 mammalian cells following γ - and α -irradiation. *Int J Radiat Biol*, 1993, 64: 256~273
 - 32 Goodhead D T. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: Clustered damage in DNA. *Int J Radiat Biol*, 1994, 65: 7~17
 - 33 Barendsen G W. Parameters of linear-quadratic radiation dose-effect relationships: dependence on LET and mechanisms of reproductive cell death. *Int J Radiat Biol*, 1997, 71: 649~655 [\[DOI\]](#)
 - 34 Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, et al. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He -, ^{12}C - and ^{20}Ne -ion beams. *Radiat Res*, 2000, 154: 485~496

(2005-03-22 收稿, 2005-07-13 收修改稿)