



## 论文

## 基于体素模型的中子外照射小鼠器官剂量分布

张晓敏, 谢向东, 曲德成, 宁静, 袁勇, 潘洁, 杨国山\*

军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850

\* 联系人, E-mail: yanggs@nic.bmi.ac.cn

收稿日期: 2011-07-18; 接受日期: 2011-08-12

doi: 10.1360/052011-535

**摘要** 获得外照射条件下动物的器官剂量, 为生物效应评价、剂量-效应关系研究提供准确的剂量信息和依据, 是近年来辐射生物效应研究的热点. 本文基于建立的一个质量为 26.9 g 的小鼠体素模型(体素精度为 0.2 mm×0.2 mm×0.2 mm, 体素数量为 9424000), 利用蒙特卡罗方法计算了 5 种照射几何条件(左侧向、右侧向、腹背向、背腹向和各向同性)下, 中子能量为  $10^{-9}$ ~20 MeV 共 37 个能量点的小鼠器官剂量转换系数, 基于此套数据, 在照射条件已知情况下, 可以获得小鼠的器官剂量; 分析讨论了照射几何条件、中子能量及器官的位置对小鼠器官剂量的影响.

**关键词**  
器官剂量  
中子外照射  
小鼠  
体素模型

在放射医学、核医学及空间辐射医学研究领域, 获得受照小鼠的器官剂量, 可为生物效应评价提供更为准确的剂量信息. 器官剂量很难直接测量, 但是通过器官剂量转换系数, 就可以把不易直接测量的器官剂量与可直接测量的量(一般是表征辐射场的物理量如自由空气比释动能( $K_a$ )、粒子注量( $\Phi$ )等)联系起来, 间接获得器官剂量. 器官剂量转换系数通常利用蒙特卡罗方法结合特定的计算模型来获得. 过去 20 年里, 研究者开发了一些利用数学公式来描述鼠解剖结构的模型: 如 Hui 等人<sup>[1]</sup>基于 10 个大约 25 g 的裸鼠的解剖信息, 开发了一个用椭圆或圆柱来描述各个小鼠器官形状的数学模型, 用于计算  $^{90}\text{Y}$  标记的单克隆靶向药物产生的器官剂量; Flynn 等人<sup>[2]</sup>开发了一个含有肿瘤的小鼠数学模型, 用于研究  $^{90}\text{Y}$  及  $^{131}\text{I}$  标记的单克隆靶向药物产生的 $\beta$ 射线器官剂量及 $\beta$ 射线辐射对肿瘤和肾的影响; Hindorf 等人<sup>[3]</sup>基于 24 g 的小鼠开发的用于评价影响能量特征吸收分数

值(SAF, 定义为从源器官到目标器官的能量吸收比例系数)参数的小鼠模型; 还有 Funk 等人<sup>[4]</sup>基于椭圆开发的用于估计核素对小鼠和大鼠造成的全身辐射剂量的模型; Konijnenberg 等人<sup>[5]</sup>基于体重( $386\pm35$ ) g 的大鼠开发的大鼠数学模型, 用于  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$  和  $^{177}\text{Lu}$  等核素的治疗评价. 这种数学公式模型的主要缺点是模型简单和粗糙, 不能真实反应小鼠的解剖结构, 因此模拟计算结果误差很大. 近年来, 随着计算机技术和断层成像技术的飞速发展, 出现了基于 CT 图像、MRI 或解剖图像建立的模型, 这种模型是基于体积概念的像素(volume pixel 即 voxel)建立的, 因此称为体素模型. 如 Kolbert 等人<sup>[6]</sup>基于一个 25 g 雌性无胸腺小鼠的核磁图像开发了一个具有真实解剖结构的小鼠体素模型, 用于核素治疗的临床前评价研究; Stabin 等人<sup>[7]</sup>分别基于一个质量 27 g 的小鼠和一个质量 248 g 的 SD 大鼠的 CT 图像, 开发了一个小鼠体素模型和一个大鼠体素模型, 用于内

照射剂量计算; Segars 等人<sup>[8]</sup>基于一个年龄 16 周的雄性 C57BL/6 小鼠, 开发了一个四维小鼠体素模型来进行分子影像研究; Bitar 等人<sup>[9]</sup>人基于一个大约 30 g 的雌性裸鼠切片图像开发的一个小鼠模型, 用于内照射剂量计算. Wu 等人<sup>[10]</sup>基于质量 156 g 大鼠的断层解剖图片, 开发了一个大鼠体素模型来进行器官剂量计算. 体素模型的主要优点是可以真实反应小鼠的解剖结构, 因此可以获得更为准确的计算结果.

本文首先简要介绍了小鼠体素模型的开发过程, 然后基于此模型, 利用蒙特卡罗方法计算了单能中子外照射情况下的小鼠器官剂量转换系数, 最后就照射几何条件、中子能量、器官位置对器官剂量的影响作了分析和讨论.

## 1 材料与方法

### 1.1 原始图像的获取和处理

本研究原始小鼠序列切片图像由南加利福尼亚大学信号与图像处理学院提供. 其制作过程是: 一只 28 g 的雄性小鼠经框架固定, 放入装有甲基纤维素(CMC)的塑料盒中, 冷冻形成块状; 将塑料盒剥离, 利用高精度铣切机切割小鼠, 切割厚度为 50  $\mu\text{m}$ ; 远程控制高清数码相机与铣切机固定一起, 焦距固定, 对切割后的平面拍照. 这样共得到 418 张小鼠的矢面图像, 每张图片为 1704 像素 $\times$ 2560 像素, 每个像素大小为 38.8  $\mu\text{m}$ , 切片图像厚度为 50  $\mu\text{m}$ .

利用几何配准方法对 418 张图像进行了配准; 对序列图片进行了调整及选择: 去掉每张图像周围一些空白区域, 将每张图片像素调整为 190 $\times$ 496, 使每个像素大小变为 0.2 mm; 从序列图片第一张开始, 每间隔 3 张切片图像选择一张切片图像, 共选择了 408 张中的 100 张切片图像, 使体素模型切片图像之间的厚度变为 50  $\mu\text{m} \times 4 = 0.2 \text{ mm}$ ; 使用软件 Photoshop8.0 对 100 张图像进行了手工分割, 并填充特定的颜色, 分割出的组织或器官包括皮肤、骨骼、眼睛、心脏、肺、肝、肾、胃、脾、肾上腺、睾丸、膀胱等; 为了检验图片配准的情况及组织或器官的分割结果, 利用 Visual C++与可视化工具包(VTK)编程, 对全身模型进行三维重建, 重建结果如图 1 所示.



图 1 小鼠模型三维重建图像

### 1.2 小鼠体素模型在 MCNP 程序中实现

采用 Matlab 7.0 软件和蒙特卡罗程序 MCNP 混合编程, 确定了小鼠体素模型中每个体素的空间几何位置和物理属性. 图 2 所示的是 MCNP 程序绘制的小鼠体素模型二维图像, 证明小鼠体素模型在 MCNP 程序中得到实现.

### 1.3 蒙特卡罗模拟

本文使用的蒙特卡罗程序 MCNP 是美国 Los Alamos 国家实验室研制的一个大型、多功能的粒子输运蒙特卡罗程序, 在粒子与辐射相关领域研究中得到广泛应用. 模拟 5 种理想照射几何条件分别是: 左侧向(LL)、右侧向(RL)、腹背向(VD)、背腹向(DV)、各向同性(ISO), 如图 3 所示; 外部单能中子能量  $10^{-9} \sim 20 \text{ MeV}$  共 37 个能量点.

由于中子与原子的碰撞受到原子热运动的影响, 大多数情况下, 碰撞还会受到被碰撞原子周围原子的影响. MCNP 程序提供了两个热处理过程来考虑原子热运动的影响, 一个称为自由气体热处理, 即用基于自由气体近似的热处理过程来考虑热运动的影响; 另一个称为 S(a, b)处理, 这种热处理主要考虑中子能量低于 4 eV 时, 化学键和晶体结构效应对中子与物质相互作用的影响. 为了调查不同的热处理过程对计算结果产生的影响, 本文分别利用 2 种不同的热处理过程, 计算了小鼠在中子(能量从  $10^{-9} \sim 10 \text{ MeV}$ )各向同性照射条件下, 典型器官的器官剂量转换系数, 以单位注量的器官剂量表示, 如图 4 所示.

从图 4 可知, 对于不同的中子能量, 不同的热处

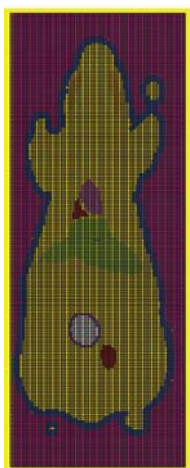


图 2 MCNP 中显示的小鼠体素模型的二维切片图像

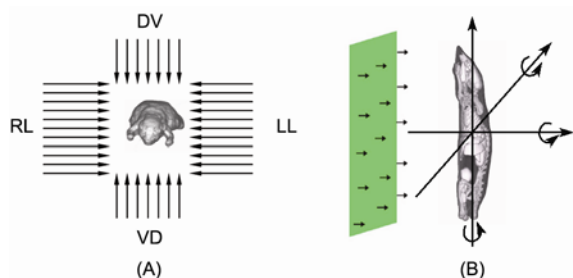


图 3 五种理想照射几何条件

(A) 左侧向、右侧向、背腹向、腹背向照射条件, (B) 各向同性照射条件

理过程会使计算结果出现不同的差异. 当中子能量  $< 1 \text{ MeV}$  时,  $S(a, b)$  处理的计算结果大于自由气体热处理的计算结果, 而当中子能量  $> 1 \text{ MeV}$  后, 计算结果没有差异. 这是由于当中子能量  $< 4 \text{ eV}$  时,  $S(a, b)$  处

理才会考虑化学键及晶体结构的影响, 当入射中子能量  $< 1 \text{ MeV}$  时, 部分中子因小鼠组织的慢化作用而使其能量减小到  $4 \text{ eV}$  以下, 这时  $S(a, b)$  处理就会起作用, 因此计算结果出现差异; 而当入射中子能量较高 ( $> 1 \text{ MeV}$ ) 时, 小鼠组织的慢化作用不足以使中子能量减小到  $4 \text{ eV}$  以下, 这时  $S(a, b)$  不会起作用, 因此两种热处理的计算结果是一致的.

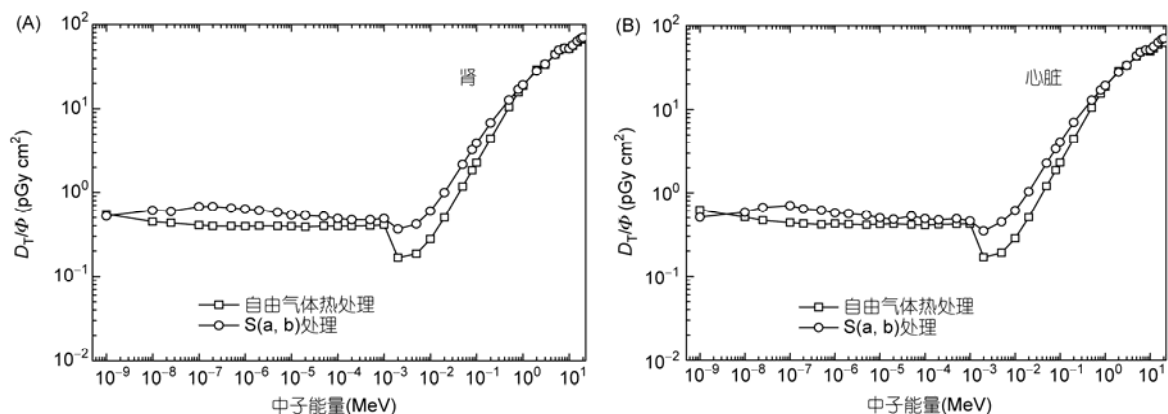
另外从图 5 可以看出, 在各种照射条件下, 在低能中子范围内, 相对于小鼠身体长轴非对称的器官胃、睾丸的器官剂量转换系数并没有表现出对照射几何条件的敏感性, 这与实际情况是不相符的. 由此可知, 自由气体热处理对能量小于  $4 \text{ eV}$  的中子的热处理是比较粗糙的. 因此本研究采用  $S(a, b)$  处理来计算小鼠的器官剂量转换系数. 为了使计算统计误差小于  $5\%$ , 模拟的粒子数设置为  $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ .

## 2 结果

表 1 所示的是 5 种理想照射几何条件下中子外照射小鼠的器官剂量转换系数及其不确定度 (不确定度以省略“%”的形式表示, 位于转换系数右侧), 在受照几何条件已知的情况下, 通过测量获得的中子注量, 再利用表中的器官剂量转换系数就可以间接获得小鼠的器官剂量. 由于篇幅所限, 本文只给出了小鼠肾脏的器官剂量转换系数数据.

## 3 讨论

图 6 所示的是在各种照射几何条件下, 小鼠典型

图 4 基于自由气体热处理和  $S(a, b)$  热处理, 中子各向同性照射条件下小鼠肾(A)和心脏(B)的外照射器官剂量转换系数

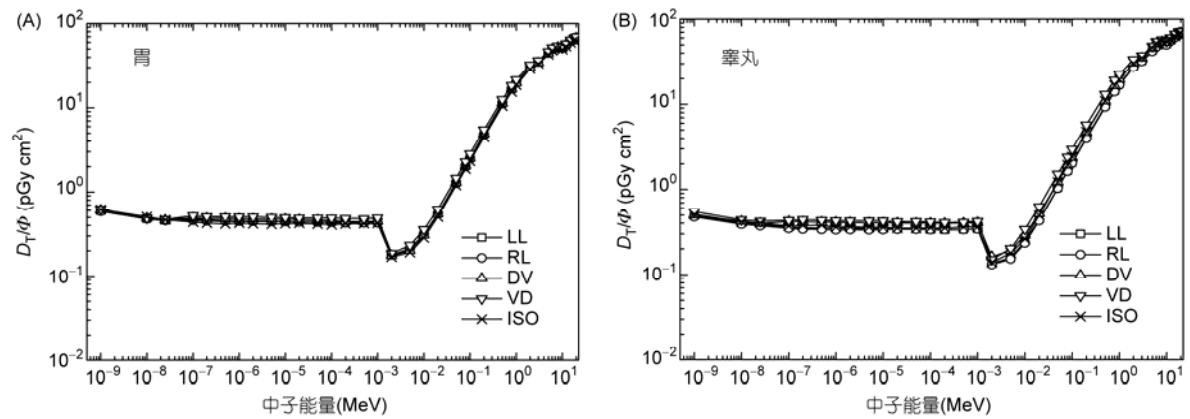


图 5 基于自由气体热处理, 各种理想照射条件下小鼠胃(A)和睾丸(B)的中子外照射器官剂量转换系数

表 1 在各种照射条件下, 每单位中子注量对应的肾脏吸收剂量

| 中子能量(MeV)            | $D_T/\Phi(\text{pGy cm}^2)$ |      |        |      |        |      |        |      |        |      |
|----------------------|-----------------------------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
|                      | LL                          |      | RL     |      | DV     |      | VD     |      | ISO    |      |
| $1.0 \times 10^{-9}$ | 0.404                       | 1.19 | 0.464  | 1.13 | 1.106  | 0.78 | 0.578  | 0.90 | 0.523  | 2.75 |
| $1.0 \times 10^{-8}$ | 0.487                       | 1.13 | 0.563  | 1.10 | 1.261  | 0.77 | 0.719  | 0.83 | 0.607  | 2.63 |
| $2.5 \times 10^{-8}$ | 0.531                       | 1.13 | 0.598  | 1.07 | 1.272  | 0.81 | 0.785  | 0.87 | 0.593  | 2.35 |
| $1.0 \times 10^{-7}$ | 0.599                       | 1.15 | 0.649  | 1.10 | 1.177  | 0.85 | 0.875  | 0.88 | 0.675  | 2.77 |
| $2.0 \times 10^{-7}$ | 0.612                       | 1.15 | 0.671  | 1.14 | 1.079  | 0.87 | 0.868  | 0.90 | 0.678  | 2.70 |
| $5.0 \times 10^{-7}$ | 0.600                       | 1.15 | 0.646  | 1.15 | 0.945  | 0.93 | 0.835  | 0.98 | 0.647  | 2.98 |
| $1.0 \times 10^{-6}$ | 0.582                       | 1.26 | 0.638  | 1.23 | 0.897  | 0.99 | 0.790  | 0.99 | 0.632  | 3.15 |
| $2.0 \times 10^{-6}$ | 0.560                       | 1.25 | 0.591  | 1.25 | 0.819  | 1.04 | 0.770  | 1.06 | 0.607  | 3.13 |
| $5.0 \times 10^{-6}$ | 0.536                       | 1.27 | 0.568  | 1.27 | 0.776  | 1.09 | 0.734  | 1.07 | 0.577  | 3.23 |
| $1.0 \times 10^{-5}$ | 0.515                       | 1.32 | 0.547  | 1.35 | 0.756  | 1.15 | 0.704  | 1.13 | 0.536  | 3.30 |
| $2.0 \times 10^{-5}$ | 0.495                       | 1.39 | 0.522  | 1.39 | 0.714  | 1.17 | 0.673  | 1.14 | 0.530  | 3.52 |
| $5.0 \times 10^{-5}$ | 0.470                       | 1.43 | 0.504  | 1.43 | 0.679  | 1.20 | 0.650  | 1.21 | 0.515  | 3.80 |
| $1.0 \times 10^{-4}$ | 0.455                       | 1.41 | 0.491  | 1.46 | 0.671  | 1.22 | 0.643  | 1.24 | 0.485  | 3.64 |
| $2.0 \times 10^{-4}$ | 0.442                       | 1.42 | 0.489  | 1.46 | 0.646  | 1.20 | 0.612  | 1.20 | 0.470  | 3.67 |
| $5.0 \times 10^{-4}$ | 0.434                       | 1.35 | 0.474  | 1.37 | 0.651  | 1.15 | 0.624  | 1.24 | 0.470  | 3.53 |
| $1.0 \times 10^{-3}$ | 0.440                       | 1.27 | 0.490  | 1.30 | 0.669  | 1.08 | 0.621  | 1.14 | 0.488  | 3.34 |
| $2.0 \times 10^{-3}$ | 0.337                       | 1.59 | 0.368  | 1.55 | 0.494  | 1.30 | 0.471  | 1.39 | 0.364  | 4.04 |
| $5.0 \times 10^{-3}$ | 0.398                       | 1.21 | 0.439  | 1.20 | 0.626  | 0.91 | 0.500  | 1.09 | 0.417  | 3.09 |
| $1.0 \times 10^{-2}$ | 0.570                       | 0.83 | 0.626  | 0.78 | 0.937  | 0.56 | 0.681  | 0.78 | 0.598  | 2.07 |
| $2.0 \times 10^{-2}$ | 0.950                       | 0.48 | 1.048  | 0.46 | 1.585  | 0.33 | 1.101  | 0.49 | 0.994  | 1.21 |
| $5.0 \times 10^{-2}$ | 2.093                       | 0.28 | 2.310  | 0.28 | 3.373  | 0.20 | 2.382  | 0.25 | 2.174  | 0.66 |
| $8.0 \times 10^{-2}$ | 3.174                       | 0.26 | 3.465  | 0.25 | 4.876  | 0.18 | 3.597  | 0.21 | 3.255  | 0.57 |
| $1.0 \times 10^{-1}$ | 3.841                       | 0.25 | 4.173  | 0.24 | 5.757  | 0.17 | 4.344  | 0.20 | 3.927  | 0.53 |
| $2.0 \times 10^{-1}$ | 6.711                       | 0.23 | 7.158  | 0.22 | 9.206  | 0.16 | 7.511  | 0.18 | 6.820  | 0.49 |
| $5.0 \times 10^{-1}$ | 12.610                      | 0.22 | 13.139 | 0.22 | 15.506 | 0.16 | 13.805 | 0.17 | 12.704 | 0.47 |
| $8.0 \times 10^{-1}$ | 16.732                      | 0.22 | 17.283 | 0.22 | 19.732 | 0.16 | 18.109 | 0.16 | 16.908 | 0.46 |
| $1.0 \times 10^0$    | 19.008                      | 0.22 | 19.578 | 0.22 | 22.047 | 0.16 | 20.472 | 0.16 | 19.199 | 0.46 |
| $2.0 \times 10^0$    | 27.613                      | 0.22 | 28.222 | 0.22 | 30.678 | 0.17 | 29.277 | 0.17 | 27.953 | 0.46 |
| $3.0 \times 10^0$    | 33.611                      | 0.23 | 34.199 | 0.23 | 36.506 | 0.17 | 35.316 | 0.17 | 33.960 | 0.48 |
| $5.0 \times 10^0$    | 43.825                      | 0.30 | 44.467 | 0.30 | 46.914 | 0.26 | 45.374 | 0.26 | 44.244 | 0.69 |
| $6.0 \times 10^0$    | 48.662                      | 0.35 | 49.361 | 0.35 | 51.823 | 0.32 | 50.025 | 0.32 | 49.585 | 0.85 |
| $8.0 \times 10^0$    | 51.973                      | 0.36 | 52.504 | 0.36 | 54.763 | 0.33 | 53.178 | 0.32 | 52.107 | 0.82 |
| $1.0 \times 10^1$    | 51.368                      | 0.26 | 51.793 | 0.26 | 53.512 | 0.21 | 52.742 | 0.21 | 51.643 | 0.57 |
| $1.2 \times 10^1$    | 56.229                      | 0.31 | 56.748 | 0.32 | 58.417 | 0.28 | 57.443 | 0.28 | 56.714 | 0.74 |
| $1.5 \times 10^1$    | 62.791                      | 0.41 | 63.283 | 0.41 | 64.830 | 0.38 | 63.885 | 0.38 | 63.521 | 1.01 |
| $1.8 \times 10^1$    | 67.304                      | 0.46 | 67.709 | 0.46 | 68.737 | 0.43 | 67.975 | 0.43 | 67.549 | 1.13 |
| $2.0 \times 10^1$    | 69.689                      | 0.50 | 69.979 | 0.50 | 71.217 | 0.47 | 70.192 | 0.47 | 69.924 | 1.21 |

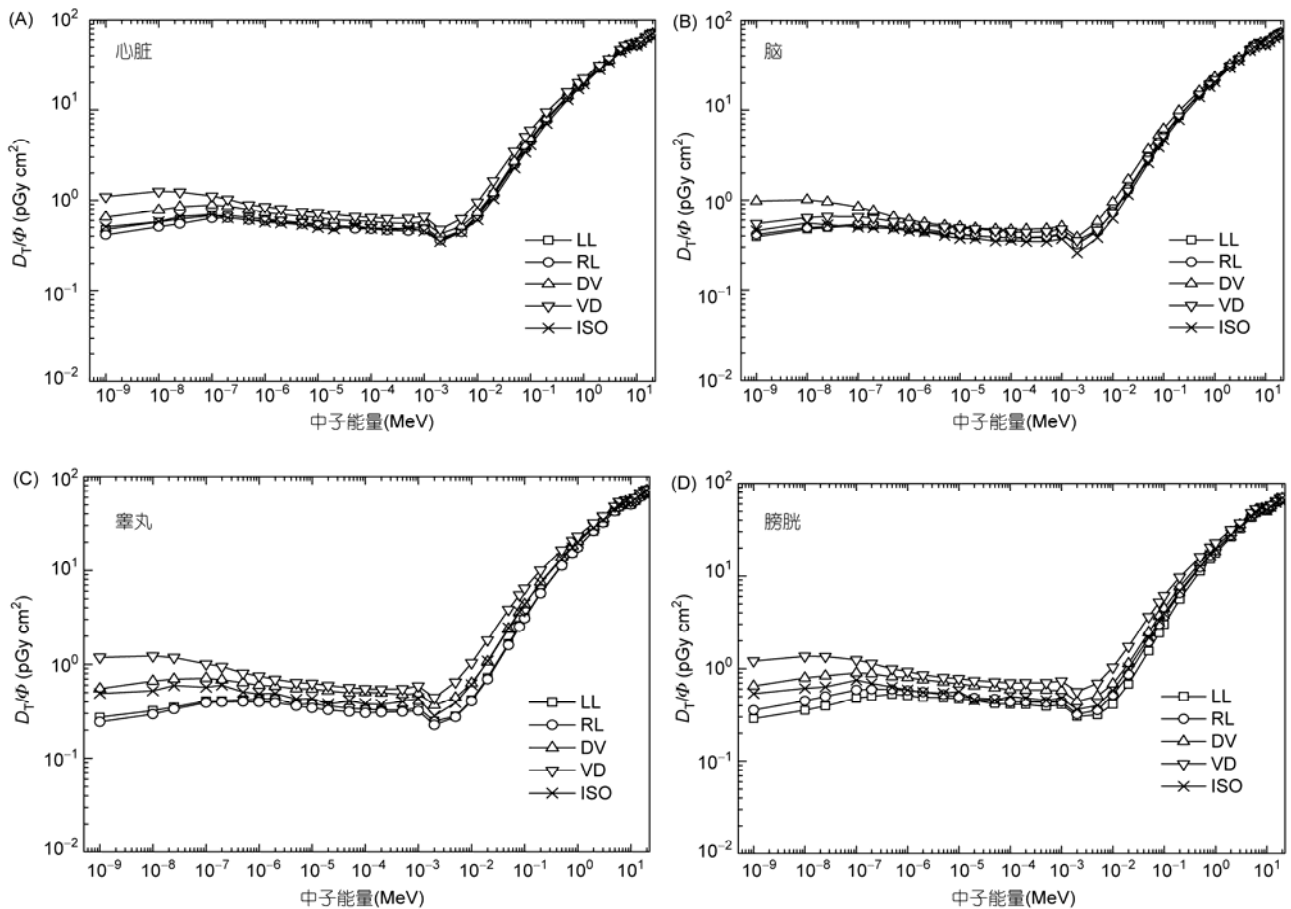


图 6 在各种照射条件下, 每单位中子注量对应的小鼠心脏(A)、脑(B)、睾丸(C)、膀胱(D)的吸收剂量

器官的剂量转换系数. 从图可知, 对于心脏、脑、睾丸和膀胱等器官的器官剂量, 都表现出了对照射条件的敏感性, 比如, 当中子能量 $<1$  MeV 时, 心脏的器官剂量在 VD 照射时最大, 这是因为心脏靠近小鼠的腹部; 而对于靠近小鼠身体背部的脑, 则是 DV 照射时最大; 对于靠近小鼠身体腹部并偏于身体左侧的睾丸, VD 照射器官剂量最大, RL 照射时器官剂量最小; 对于膀胱, 由于其位置靠近小鼠身体腹部, VD 照射器官剂量最大;

同样对于靠近身体背部的肾, DV 照射时的器官剂量最大; 对于胃、脾、胰腺这几个位置靠近小鼠身体左侧的器官, 都是 RL 照射时器官剂量最小.

由此可知, 当中子能量 $<1$  MeV 时, 中子外照射小鼠器官剂量对照射几何条件比较敏感, 当中子能量 $>1$  MeV 时, 小鼠器官剂量差异不明显. 这说明低能中子照射时, 小鼠各个器官的解剖位置对器官剂量分布有重要影响.

## 参考文献

- Hui T E, Fisher D R, Kuhn J A, et al. A mouse model for calculating cross-organ beta doses from yttrium-90-labeled immunoconjugates. *Cancer*, 1994, 73: 951–957
- Flynn A A, Green A J, Pedley R B, et al. A mouse model for calculating the absorbed beta-particle dose from  $^{131}\text{I}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -labeled immunoconjugates, including a method for dealing with heterogeneity in kidney and tumor. *Radiat Res*, 2001, 156: 28–35
- Hindorf C, Ljungberg M, Strand S E. Evaluation of parameters influencing S values in mouse dosimetry. *J Nucl Med*, 2004, 45: 1960–1965

- 4 Funk T, Sun M S, Hasegawa B H. Radiation dose estimate in small animal SPECT and PET. *Med Phys*, 2004, 31: 2680–2686
- 5 Konijnenberg M W, Bijster M, Krenning E P, et al. A stylized computational model of the rat for organ-dosimetry in support of preclinical evaluations of peptide receptor radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ , or  $^{177}\text{Lu}$ . *J Nucl Med*, 2004, 45: 1260–1269
- 6 Kolbert K S, Watson T, Matei C, et al. Murine S factors for livers, spleen, and Kidney. *J Nucl Med*, 2003, 44: 784–791
- 7 Stabin M G, Peterson T E, Holburn G E, et al. Voxel-based mouse and rat models for internal dose calculations. *J Nucl Med*, 2006, 47: 655–659
- 8 Segars W P, Tsui B M W, Frey E C, et al. Development of a 4D digital mouse phantom for molecular imaging research. *Mol Imaging Biol*, 2004, 6: 149–159
- 9 Bitar A, Lisbona A, Thedrez P, et al. A voxel-based mouse for internal dose calculations using Monte Carlo simulations (MCNP). *Phys Med Biol*, 2007, 52: 1013–1025
- 10 Wu L, Zhang G Z, Luo Q M, et al. An image-based rat model for Monte Carlo organ dose calculations. *Med Phys*, 2008, 35: 3759–3764

## **Organ Dose Distribution for External Neutron Irradiation Based on a Voxel Mouse Model**

ZHANG XiaoMin, XIE XiangDong, QU DeCheng, NING Jing, YUAN Yong,  
PAN jie & YANG GuoShan

*Institute of Radiation and Irradiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*

To provide more accurate information and basis for evaluating biological effects and dose-effect relation research by obtaining the organ dose of the animal under external irradiation conditions is a research hotspot of radiation biological effect in recent years. In this paper, a voxel mouse model comprising a total number of 9424000 voxels with a size of  $0.2\text{ mm}\times 0.2\text{ mm}\times 0.2\text{ mm}$  was constructed. Monte Carlo simulation was carried out to obtain organ dose conversion coefficients for 37 external monoenergetic neutron beams between  $10^{-9}$  and 20 MeV under five different irradiation geometry conditions (left lateral, right lateral, dorsal-ventral, ventral-dorsal, anisotropic). Organ dose conversion coefficients were presented in this paper to get the organ dose of the mouse when the irradiation condition was known. The effect of irradiation geometry conditions, neutron energy and the location of organs on the organ dose of mice was discussed and analyzed in the end.

**organ dose, external neutron irradiation, mouse, voxel model**

doi: 10.1360/052011-535