

# 隔山打牛

## ——质子重离子肿瘤治疗技术

马春旺

(河南师范大学物理学院 453007)

质子重离子肿瘤治疗技术作为核物理基本规律转化为核技术并服务社会的典范,正被众多核科学大装置、科研机构、医疗机构和社会资本所重视。随着质子重离子医院在国内的快速建设,更多的肿瘤患者有可能通过质子重离子治疗技术解除疾病带来的痛苦,提高生活质量和重归正常生活。质子和重离子治疗中使用高能核射线束对肿瘤细胞具有“精准爆破”特点,但由于涉及核射线又会引起社会公众的强烈关注甚至恐慌心理。对质子重离子肿瘤治疗技术的物理特征和发展过程的了解,有助于公众理解它们的特点和优势,同时也有利于破除患者治疗过程中的心理恐慌。本文通过对质子重离子肿瘤治疗技术的简要回顾,将介绍质子重离子治疗的物理基础、质子重离子肿瘤治疗的形成过程、目前国内外进展情况,并进一步了解核物理、核技术与核装置对社会发展和科技进步的重要作用。

### 1. 布拉格峰现象

在20世纪前后,人们已经发现了不同种类的射线。1896年贝克勒尔发现铀盐的放射性,而同年居里夫妇发现了放射性元素镭;1897年J·J·汤姆孙发现阴极射线。这些发现掀起了对放射性研究的热潮。尽管人们还不知道这些射线的组成成分是什么,1899年E·卢瑟福(Ernest Rutherford)按照射线贯穿本领的不同,将射线分为 $\alpha$ 射线和 $\beta$ 射线。1900年

法国化学家P·U·维拉德(Paul Ulrich Villard)发现了比 $\alpha$ 射线和 $\beta$ 射线穿透能力更强的 $\gamma$ 射线,1902年卢瑟福根据放射性物质的贯穿能力和在磁场中的偏转性质,将不同的射线分为 $\alpha$ 射线、 $\beta$ 射线和 $\gamma$ 射线三种不同类型。1898年,汤姆孙发现 $\beta$ 射线、阴极射线和电子的关系,从而发现电子。而直到1908年卢瑟福才认识到 $\alpha$ 射线与氦原子核的关系,并于1909年确认 $\alpha$ 射线即氦离子( $\text{He}^{2+}$ ),同时确认其他的正射线是不同原子的原子核。如今,核物理中把比 $\alpha$ 的质量重的原子核称为重离子(质量数 $A>4$ ),而比 $\alpha$ 轻的离子称为轻离子。

在当时,射线在物质中的贯穿能力是科学家非常关注的话题。1903年,英国物理学家W·H·布拉格爵士(sir William Henry Bragg)和助手克里曼(Richard Kleeman)在研究射线对物质的贯穿性时发现<sup>[1]</sup>,与 $\beta$ 射线不同, $\alpha$ 射线在射入气体后,由于 $\alpha$ 粒子具有较高的速度,起初的能量损失非常小,绝大部分能量并不会直接损失。随着在物质中的能量逐渐损失, $\alpha$ 粒子的运动速度变慢,在某个特定深度的微小范围内(definite range), $\alpha$ 粒子的能量快速损失并且速度减小为零,从而形成一个能损高峰,这一个能量损失高峰称为“布拉格峰(Bragg Peak)”。物质中的布拉格峰形状被用于表征带电粒子在入射物体后的有限区域内的能量沉积现象,在对射线研究的早期,一方面被用于区分镭(Ra)、氡(Rn)的衰变子体RaA和RaC等不同射线源所发出的具有不同

基金项目:国家自然科学基金项目(11975091),河南省高校科技创新团队项目(21HIRTSTHN011)资助,河南师范大学研究生优质课程项目(YJS2021KC02)和研究生课程思政示范项目(YJS2022SZ02)资助

能量的 $\alpha$ 射线,另一方面反过来也被应用于物质对射线的“阻止本领(stopping power)”的研究。但是由于早期的 $\alpha$ 射线都来自天然放射性核素的衰变产物,它们的能量一般只有几到十几个兆电子伏特(MeV)的能量,对物质的穿透能力不强,因此除了在核物理研究中用于区分 $\alpha$ 射线的种类,在实际应用上人们对布拉格峰的这种小范围能量沉积特性没有给予太大的关注。

可以想象,“布拉格峰”现象表明,带电粒子在初始进入物质时,能损非常小,而只在进入物质的一定深度才把能量快速沉积在微小的范围以内,酷似我们古人“隔山打牛”的“高深功夫”。对于藏在人体内的肿瘤来说,恰好需要这样一种“隔山打牛”的精密治疗技术。1930年和1932年H·贝特(Hans Bethe)分别提出了描述非相对论和相对论能区的带电离子能量损失率公式。相对论能量下,质子及重离子在物质内的单位路径上的能量损失率的贝特公式为

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi}{m_e c^2} \left( \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \frac{nz^2}{\beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - \beta^2 \right], \quad (1)$$

式中, $\beta=v/c$ 是相对论因子, $v$ 是离子的速度, $c$ 是光速, $E$ 是入射离子的能量, $z$ 是离子的电荷, $m_e$ 是电子的静止质量, $n,I,\epsilon_0$ 分别是被射入物质的电子密度,平均电离能和真空介电常数。根据公式可知,能量损失率与入射离子电荷的平方成正比,与入射离子速度的平方近似成反比。这会导致两个结论,即对于同种入射粒子,入射速度越大,能量损失率越小;而对于同样速度的入射离子,电荷数越大,能量损失率越大。

从图1显示的不同射线进入人体内相对剂量随入射深度的变化示意图上,我们可以理解质子、碳离子进入人体内后的能量沉积特征。可以看到,射线进入人体后,质子的能量损失在很长的一段路径上都很少,但在质子的径迹末端,由于质子在运动中损失了部分能量和速度,质子的能损快速增加,最终绝大部分能量被沉积在一个非常微小的“布拉格峰”内。如果把布拉格峰定位于肿瘤区,就可以实现对肿瘤的辐射治疗。与质子束相比,碳离子具有更加尖锐的布拉格峰,定位精度更高。在治疗中,如果进一步精确调节质子束的能量、强度和

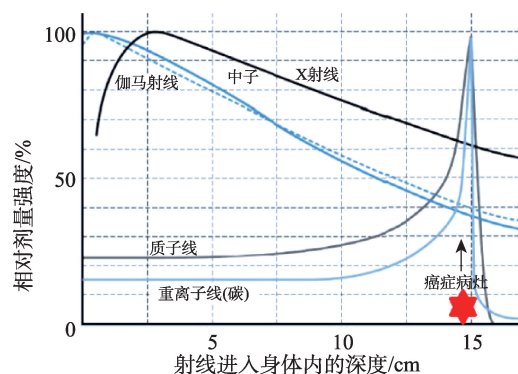


图1 光子、中子、质子和重离子(碳 $C^{12}$ )进入身体后的相对剂量强度示意图

入射方向等影响因素,即可实现对肿瘤的精准治疗。

1930年E·劳伦斯发明加速器技术。此后,随着加速器技术的发展,人们不但在实验室能够将质子、 $\alpha$ 粒子和其他核离子加速到几十MeV甚至几百MeV的能量,还可以产生大量不同种类的高能粒子束流。贝特公式启发人们思考,能否调控带电离子的入射速度(即入射能量),从而调整入射离子在人体内形成布拉格峰的深度和位置进行肿瘤治疗。此时,无论是物理基础,还是加速器技术,都为质子和重离子的肿瘤治疗应用奠定了一定的基础。

## 2. 质子重离子肿瘤治疗装置进展

在 $\alpha$ 射线的布拉格峰被发现后的43年,它终于从核物理领域走向了肿瘤治疗的可行性应用研究。1946年,曾经为E·劳伦斯学生的美国物理学家R·R·威尔逊从曼哈顿计划解除任务后,寻求在医学上为人类造福。他首次提出使用高能质子束治疗肿瘤疾病,同时威尔逊还注意到碳离子束相较质子束可能更具有优势<sup>[2]</sup>。1947年,劳伦斯在加州大学劳伦斯伯克利国家实验室(LBNL)建造了他的184英寸的同步回旋加速器,从而可以加速质子、氘核和氦核到几百个MeV/u。1948年,劳伦斯利用340 MeV质子和910 MeV氦离子束首次进行了质子和氦离子的生物与医学应用研究。随后不久(20世纪50年代初),E·劳伦斯的学生C·托拜厄斯(Cornelius A. Tobias)受到劳伦斯的鼓励,开始在LBNL开展氘和 $\alpha$ 离子束的肿瘤临床实验研究<sup>[1]</sup>。

在威尔逊提出质子束肿瘤治疗想法的8年之后,1954年,托拜厄斯等人在LBNL开展了世界上首例肿瘤的质子治疗尝试。1977年,J·R·卡斯特罗(J.R. Castro)、托拜厄斯和同事在LBNL开展了首次碳离子肿瘤治疗实验<sup>[4,5]</sup>。同期,瑞典和苏联都进行了质子和重离子疗法的临床研究,例如美国洛玛琳达(Loma Linda)大学医院和马萨诸塞州总医院等对质子治疗技术开展了应用性探索。除了质子束流和碳离子束流以外,氦、氮、氧、氟等多种重离子束都曾经被用于实验研究。

20世纪70年代,随着计算机断层扫描(CT)技术的出现,可以快速引导质子和重离子治疗过程中的精准治疗,计算机技术的发展更是提供了形成质子和重离子快速治疗预案的计算能力。

1985年,美国洛玛琳达大学建造了首个质子治疗专用质子加速器(质子能量为250 MeV),并于1990年成立世界首家质子治疗及研究中心。1993年,在日本千叶,专用于肿瘤治疗的重离子装置HIMAC建成。与此同时,德国、意大利、法国、日本等国家开始积极筹建质子治疗中心,并陆续进入临床治疗阶段。2016年,随着点扫描照射系统、三维扫描技术系统、呼吸门控制、在线PET监控等关键技术被攻克,第三代医用重离子技术走向成熟,也表明质子重离子从实验性研究向临床应用发生了重大转变。

### 3. 我国的质子重离子治疗进展

我国对质子和重离子治疗的启动较晚。2005年,通过引进技术,由社会投资的山东淄博万杰质子治疗中心建成并开始运行,但后期由于资金和技术问题处于停顿。在此前后,国内中国科学院近代物理研究所、中国科学院高能物理研究所、中国科学院上海应用物理研究所、复旦大学、清华大学等多家单位启动了设计和建造专用的质子和重离子治疗装置的研究计划。

我国首个质子重离子医院是位于上海市浦东新区张江科学城的上海市质子重离子医院(SPHIC)。该医院于20世纪90年代开始筹备,2003

年项目正式启动,经过10多年建设,于2014年顺利开展临床患者实验,2015年5月8日,上海市质子重离子医院正式开业,共有四间治疗室。医院于2017年9月通过美国医疗机构评审联合委员会国际部(The Joint Commission International)认证,成为全球第一家JCI认证的质子重离子中心。其治疗装置引进自德国西门子公司。但随着西门子公司裁减其医疗部门,上海质子重离子医院的设备成为西门子公司在全世界仅有的一台装置。2021年年度治疗患者量首次突破千例,达到1021例,居全球同类质子重离子放疗机构之首。到2022年5月6日,上海质子重离子医院治疗累计患者出院4655人。治疗肿瘤种类覆盖我国患者的主要类型如鼻咽癌、颅内颅底肿瘤、早期肺癌、肝癌、前列腺癌等5个重点病种,并研发了旋转治疗床、旋转治疗椅、笔形扫描等先进治疗技术和治疗设施<sup>[6]</sup>。

我国的重离子治疗技术研发肇始于中国科学院近代物理研究所重离子国家实验室(HIRFL)。1995年国家设立重离子治疗攀登计划。2006年,HIRFL成立了研究质子和重离子肿瘤治疗研发团队,并利用所拥有的重离子加速器开展重离子治疗肿瘤的前期临床试验,使中国成为世界上第4个进行重离子临床试验的国家。经过十数年努力,研发团队研制并在甘肃省武威市建设了我国首台重离子肿瘤治疗专用装置。图2显示了近代物理研究所研发的医用重离子质量加速器模型。2020年3月26日,武威重离子肿瘤中心投入临床运营,标志着我国首台自主知识产权的碳离子治疗系统正式投入临床治疗。我国也因此成为世界上第四个拥有自主研发质子重离子治疗系统的国家。武威重离子医院投入

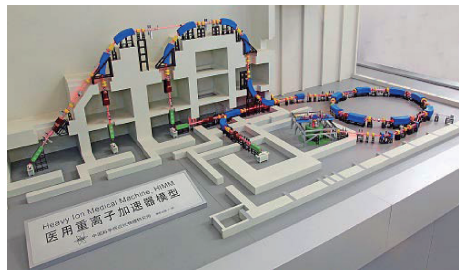


图2 我国自主知识产权的医用重离子(碳)治疗加速器模型(图片来源:中国科学院近代物理研究所官网)

运行一年内,对超过300多例肿瘤患者开展了治疗,治疗数量达到与全球几家重离子中心同等水平。

我国多个单位对质子肿瘤治疗设备进行了研发。2021年11月30日,由中国科学院上海应用物理研究所(及上海高等科学研究院)和上海艾普强粒子设备有限公司联合研制的首台质子治疗示范装置在上海瑞金肿瘤(质子)中心启动临床试验,标志着首台国产质子治疗示范装置正式开始试验。该装置于2012年立项开工建设,2017年4月完成加速器安装,2020年初完成国内首套旋转机架带束测试,2021年6月被批准用于临床试验<sup>[7]</sup>。中国科学院合肥物质研究院的研发团队,历时5年研发紧凑型超导回旋质子治疗系统,于2021年3月实现了200 MeV质子束的稳定引出。他们研发的质子加速器直径仅2.2米,成功实现了设备的小型化,降低质子加速器的造价、建筑和维护费用,预计也将可能降低患者的医疗负担<sup>[8]</sup>。

除了目前正在运行的质子重离子医院(5家,含台湾省2家)以外,我国的质子和重离子医院正在蓬勃发展,按照2020年7月31日发布的《关于调整2018—2020年大型医用设备配置规划的通知》,全国总体规划的质子和重离子质量系统达16台,分布在华北(3台)、东北(2台)、华东(3台)、中南(4台)、西南(3台)和西北(1台)。至2020年10月,国内已发布的在建项目25个,拟建项目40个<sup>[9]</sup>。

不少人对质子和重离子治疗的辐射性存有疑问。在图1中,可以看到现有用于不同肿瘤治疗的不同放射线,由于质子和重离子在进入人体后前一段的能量损失特别少,对人体的影响较小。对于适应症来说,与光子(X或 $\gamma$ )放射治疗相比,在提高对肿瘤局部控制的同时,质子和重离子治疗对健康组织的损伤非常小,因此副作用也相对比较弱。除此以外,和传统的肿瘤外科治疗方法相比,质子和重离子治疗方式不需要开刀,减少了对患者的身体损伤,同时也对特殊体质(比如无法麻醉等)的病人提供了可靠的治疗途径。在治疗期间,患者仅需要在治疗床上静静地躺几分钟,就完成了治疗,没有痛苦或不适应的感觉。为了避免辐射带来的副

作用,治疗过程需要按照物理师们预先精心计算和模拟后所做出的治疗方案进行多次治疗。

## 4. 结语

重离子的“布拉格峰”现象,从核物理学家对放射粒子的一种基本物理认识,到经过几十年的发展成为造福人类生命健康的尖端医疗技术,中间充满了一大批科学家由兴趣到努力推进的坚定信念和持之以恒开展科学研究的科学精神。我国科学家在认识到质子和重离子治疗的重要意义之后,数十年开展基础研究和科技攻关,终于形成了具有自主知识产权的治疗系统,使国家不再从技术上受制于人。从认识现象到理解规律,再到技术创造,最终形成完备的技术系统,充分体现了科学在认识和利用自然规律方面的巨大作用。

## 参考文献

- [1] Bragg W H, Kleeman R. On the ionization curves of radium. 1904, *Philos Mag.* 8:726 - 738.
- [2] Wilson R R. Radiological use of fast protons [J]. 1946, *Radiology*, 47:491-498.
- [3] Tobias C A, Anger H O, Lawrence J H. Radiological use of high energy deuterons and alpha particles [J]. 1952, *Am J Roentgen Rad Ther Nucl Med* 67:1.
- [4] Tobias C A, Alpen E, Blakely E et al. Radiobiological basis for heavy ion therapy. In *treatment of radioresistant cancers*, 1979, Elsevier/North Holland Biomedical Press.
- [5] Castro J R, Tobias C A, Quivey J M et al. Results of tumor treatments with alpha particles and heavy ions at Lawrence Berkeley Laboratory. In *Barendsen G, Broerse J, Breur K, editors: High LET Radiations in Clinical Radiotherapy*, *Eur J Cancer: (Suppl)* 1979.
- [6] 上海质子重离子肿瘤医院简介[N]. [https://www.sphic.org.cn/yjjs/index\\_3.aspx](https://www.sphic.org.cn/yjjs/index_3.aspx) (抽取时间:2022年6月1日).
- [7] 国产首台质子治疗示范装置正式启动临床试验[N].(2021)中国科学院上海应用物理研究所网站消息. [http://www.sinap.cas.cn/xwzx/kydt/202112/t20211208\\_6290756.html](http://www.sinap.cas.cn/xwzx/kydt/202112/t20211208_6290756.html) (抽取时间:2021年12月13日).
- [8] 叶华龙.国产最紧凑型超导回旋质子治疗系统研制成功[N]. 2021, 中国科学院等离子体物理研究所. [http://www.ipp.ac.cn/xwdt/ttxw/202103/t20210322\\_629786.html](http://www.ipp.ac.cn/xwdt/ttxw/202103/t20210322_629786.html) (抽取时间:2021年12月16日).
- [9] 质子中国, 2020年我国质子重离子项目汇总表[J/OL]. [https://mp.weixin.qq.com/s/Qs4Z-MW7FGGcZHKn7UC\\_dw](https://mp.weixin.qq.com/s/Qs4Z-MW7FGGcZHKn7UC_dw) (抽取时间:2021年12月16日).