

重离子束辐射生物学效应研究热点及其进展

郭晓鹏^{1,2} 张苗苗¹ 缪建顺¹ 曹国珍¹ 李文建¹ 陆栋¹

¹ (中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

² (中国科学院大学 北京 100049)

摘要 随着生物学技术的发展,重离子束辐射生物学效应的研究在研究手段和研究对象上都经历着由表型到基因型、定性到定量的转变,逐步深入到分子层次。在分子水平上,生命物质对重离子束辐射具有特定的损伤、修复行为,而相应数学物理模型的构建可实现重离子束辐射生物学效应的定量评估,同时,重离子束辐射诱导旁观者效应的研究对于减轻病灶周围健康组织在重离子放疗中的损伤具有重要意义。

关键词 重离子束辐射,生物学效应,数学物理模型,旁观者效应,调控机制

中图分类号 Q691, TL99

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2015.rj.33.040102

重离子束指通过离子加速器加速比质子重的带电粒子至接近光速,利用微束技术将加速的离子进行电磁聚焦或微米孔准直,形成微米尺寸的束流^[1]。根据能量不同将离子束划分为低能离子束(10–100 keV/u)、中能离子束(10–100 MeV/u)和高能离子束(>100 MeV/u)^[2]。相比 X-射线、 β -射线、 γ -射线和中子射线等,重离子束辐射作为一种高 LET 辐射,具有能量沉积、倒转剂量分布、歧离散射小及损伤截面大等物理特性,在生命物质的辐射中具有较高且相对复杂的生物学效应,辐射粒子在其径迹过程和组成生命体的原子相互作用,在生物系统内发生更加强烈的能级跃迁、化学键断裂、离子化并产生大量自由基^[3]。早期研究表明,重离子束辐射引起的持续稳定生物学效应绝大多数源于其对遗传物质的改变,与低 LET 辐射主要诱导 DNA 单链断裂和单个碱基损伤不同,重离子束辐射对 DNA 的损伤形式更倾向于双链断裂、簇类损伤以及大片段碱基删除^[4–6]。因此,重离子束辐射往往引起高水平的 DNA 损伤,其损伤修复率相对较低,一定时间阈值内未修复或错误修复的损伤可能改变 DNA 结构或序列,机体将诱导细胞程序性死亡、细胞自噬、细胞坏死或将 DNA 损伤(结构、序列或功能的改变)延续到子代细胞,即产生了“可容忍”的损伤或错误修复^[3]。以往,重离子束辐射生物学效应的研究主要集中在靶细胞上,且定点、定向以及定量的研究成果较少。随着重离子束辐射在癌症治疗、辐射防护

及放射性评估等方面日益广泛的应用,产生了一系列新的问题。基于重离子束辐射生物学效应研究进展及其实际应用,本文所探讨的重离子束局部照射诱导旁观者效应及其机制以及重离子束辐射生物学效应的定点、定向及定量研究显得尤为迫切。

1 重离子束辐射诱导特定基因和相关分子变化的定点、定向研究

在低能或较低剂量的辐射中,重离子束辐射往往比低 LET(Linear energy transfer)辐射产生更高的生物学效应,包括诱导细胞失活和 DNA 损伤。A549 细胞的辐射研究表明,在 10%细胞存活水平上,He 离子束辐射(20 keV)相对 X-射线辐射(250 keV)的 RBE 值为 5.5^[7]。Li 等^[8]用单细胞凝胶电泳技术检测碳离子束和 X-射线辐射对 Lewis 肺癌细胞的 DNA 损伤,结果表明碳离子束辐射比 X-射线产生更高的 DNA 尾部百分含量和 Olive 尾矩,在 2 Gy 的剂量点差距尤为明显。同时,低能或较低剂量重离子束辐射诱导基因组损伤的非随机性分布引起一些研究者的重视,相应的研究表明重离子束辐射产生高损伤效应的同时其对 DNA 的改变具有非随机性,为重离子束辐射导致基因组变化的定点定向研究提供了理论支持。Wang 等^[9]研究了 C 离子束(30 keV)辐射大肠杆菌丝状噬菌体 M13mp18 载体后其 LacZ 基因区的突变谱,在该基因区发现 5 个高频突变位点,其突变率在 6%–18%之间。王潇等^[10]的研究表明 Ne

基金项目:中国科学院西部之光人才培养计划项目(Y306010XB0)和甘肃省自然科学基金项目(1308RJZA316)资助

第一作者:郭晓鹏,男,1992年12月出生,2015年6月毕业于兰州理工大学,现为中国科学院近代物理研究所辐射生物学硕士研究生, E-mail: guoxplanzhou@126.com

通讯作者:陆栋,博士,副研究员, E-mail: ld@impcas.ac.cn

收稿日期:初稿 2015-05-13; 修回 2015-06-11

离子束(72 keV/u)辐射体外质粒 DNApUC18 后其双链断裂片段的分布和交联片段的分布都是非随机的。然而,低能或较低剂量重离子束辐射诱导基因组变化的非随机性研究多停留在统计学和现象学层次,进一步的研究则要求结合生命体物质的化学和生物学本质,在生命体整体层次上对重离子束辐射诱导基因组损伤特性进行考察。Shi 等^[11]分析了 2 Gy 碳重离子束辐射后水稻种子 DNA 甲基化变化的多态性,结果显示辐射引起水稻基因组甲基化变化位点主要发生在 CNG 位点和 CG 位点,同时多集中在编码区,并且证明 DNA 甲基化变化和基因组序列变化存在相关性。

此外,由于损伤修复系统和应激系统在细胞同类损伤中的行为具有共性,近年来,重离子束辐射生物学效应研究主要以相应的信号分子为研究对象,在定点、定向层次上进行,细胞类型多为癌细胞,辐射能量跨越部分高能和中能区域,主要为较低剂量辐射,并且相比低 LET 辐射,细胞内相关分子对重离子束辐射表现更强的敏感性。Di 等^[12]考察了 C 离子束(270 MeV/u)辐射和 X-射线辐射对 HeLa 细胞 Δ Np73 基因表达的影响,表明随着剂量的增加,X-射线辐射可诱导 Δ Np73 的表达下调,而重离子束辐射在 4 Gy 时几乎完全抑制 Δ Np73 的表达。Wu 等^[13]研究了 2 Gy 碳离子束(165 MeV/u)和 X-射线辐射后人肾癌 786-0 细胞中 BTG1 基因的表达,表明 BTG1 在碳离子束辐射后短期内即迅速上调,不同时点的表达量远远高于 X-射线辐射。Oonishi 等^[14]用碳离子束(290 MeV/u)和 X-射线辐射人胰腺癌 CD44⁺/CD24⁺干细胞,发现相比 X-射线辐射,碳离子束辐射诱导细胞产生的 γ H2AX 可维持更长时间。

由于特定基因组重离子束辐射损伤的非随机性以及细胞内特定损伤修复系统的存在,使得重离子束辐射后,特定基因和相关分子的变化呈现一定的规律性。同时,细胞对重离子束辐射表现更强的敏感性使得重离子束在辐射生物学效应研究中比其他类型的辐射源更具优势。相应的成果将促进辐射损伤修复机制以及细胞调控机制的进一步研究,是今后重离子束辐射生物学效应研究的重要方向之一。

2 重离子束辐射生物学效应的定量研究

重离子束辐射应用于放射诊疗和诱变育种等实

践中,其精确定量至关重要。由于生命科学的多因素复杂性,辐射生物学效应的数学物理模型构建一直是辐射生物学基础研究和应用研究的瓶颈。

2.1 重离子束在生物组织的剂量深度分布及其精确定量计算模型

相比其他电离辐射,重离子束辐射具有独特的倒转剂量分布,在低剂量的坪区,重离子与靶原子核外电子碰撞不断损失其能量,在径迹末端,能量降低,与靶原子核外电子的碰撞几率增加,到达某一阈值时,初始动能的大部分损失形成了高剂量的 Bragg 峰区^[15]。通过能量调节控制离子束的剂量深度分布,进而使坪区落在正常组织,Bragg 峰区落在肿瘤部位成为放疗中的关键环节。某种重离子束在生物组织的剂量深度分布会受次级碎片、主束衰减、横向纵向的散射和特殊生物学效应的影响。目前,用于癌症放疗的重离子束其能量跨越部分中能和高能区域。日本 NIRS 和德国 GSI 在 1993 年联合建立了高能重离子束 Bragg 曲线计算模型,用于指导放射物理、放射生物学实验、适形治疗的设计及放射治疗等实践^[16]。李强等^[2]在核反应计算公式的基础上,从生物组织的自身特点出发,基于合理的介质选择和假设,提出了中能离子束剂量深度分布的理论计算模型,该模型综合考虑了弹核碎片、能量歧离、主束衰减等对总剂量的影响,且对实验数据具有较好的拟合性。Pshenichnov 等^[17]对重离子束在生物组织相似介质中的剂量深度分布进行了系统研究,重离子束的剂量深度分布受辐射离子能量和质量的影响,相对低能量的辐射对应较小的穿透深度和弹核碎片的低影响,此时所考察各种离子的剂量深度分布没有呈现较大的不同,Bragg 峰显著,次级碎片导致的拖尾小。在高能量的辐射中,不同离子的剂量深度分布存在较大差异,³He 离子的峰剂量和入口剂量之比最大并且核碎片的影响最小,在高穿透深度时,如果横向扩展不是很关键,³He 离子可作为 ¹²C 离子很好的替代离子。同时,比 ¹²C 离子轻的离子在其辐射的坪区对正常组织的损伤减小,在放疗中的潜力被广泛关注。Amaldi 等^[18]提出对各种离子的剂量深度分布研究应进一步考虑其特殊的生物学效应。此外,重离子束在生物组织相似介质中剂量深度计算的程序开发也成为一大热点。Ziegler 等^[19]依据级联碰撞理论开发的 SRIM (The stopping and range of ions in matter)可计算各种能量

的离子(10 eV–2 GeV)在物质中的阻止本领及射程分布。曹天光等^[20]对德国 GSI 的 MOCA15 进行了改进, 考虑了 α 粒子在水中输运时的电离、激发等非弹性散射机制以及产生的大量低能电子(>1 eV)在水中的输运, 模拟计算了 α 粒子(0.3–5 MeV/u)在水蒸气中的径迹结构, 计算得到的射程、径向剂量等参数与实验数据符合较好。

增加重离子治癌的靶向性、寻求最佳治癌离子、减小治疗的毒副作用以及对诱变育种中辐照样品吸收剂量的控制都有赖于剂量深度精确计算模型的研究, 而这一模型的关键在于通过辐射离子物理特性和被辐照样品生物学特性的结合, 对不同离子在不同生物学组织中的剂量深度分布进行解析。

2.2 重离子束辐射生物学效应定量评估模型

在重离子束辐射损伤评估方面, 基于原子核物理理论成果, 目前发展的模型有靶学说、二元辐射理论、线性平方模型、Katz 径迹结构模型以及各模型间结合的衍生模型^[21–24], 使得重离子束辐射相比其他电离辐射更具可控性和可预测性。然而, 这些机理性模型对生命物质的复杂性和修复性的考虑普遍不足。赵磊等^[25]在考虑了重离子束辐射的非靶效应和机体复杂修复过程的基础上, 将传统理论中“击中即失活”的线性关系进行了推广, 提出了基于否定算子的靶效应模型, 并对正常皮肤成纤维细胞(AG1522B)以及人类胚胎肝细胞(HEL-1)的辐射实验数据进行拟合, 发现该模型可进行所考察辐射模型的拟合且对人类胚胎肝细胞的存活曲线拟合能力明显优于经典的靶学说和无定型径迹模型。最近, Belov 等^[26]在其建立的重离子束辐射诱导哺乳动物和人 DNA 双链断裂修复模型中, 通过实验数据的拟合获得动力学参数, 首先对 DNA 双链断裂数进行估算, 然后用酶化学动力学的方法对修复系统的各修复途径进行定量。在现象学模型的构建中, 隋丽等^[27]对重离子束辐射导致的 DNA 双链断裂进行了客观统计理论尝试, 用 Tsallis 熵理论拟合实验数据, 建立定量分析重离子束辐射后 DNA 碎片长度及其分布的统计模型, 在所考察剂量范围内得到了较好的拟合效果。Alloni 等^[28]在考虑背景片段、染色体结构以及与辐射能量沉积相关的物理化学过程的基础上, 用基于蒙特卡洛模拟的现象学模型分析 Fe 离子束(115 MeV/u)辐照人成纤维细胞后其 DNA 片段的分布, 所得结果与已报道的实验数据相符。

此外, 德国核物理学家 Friedland 和捷克核物理学家 Kundrat 长期致力于模拟生物辐射损伤的计算机程序开发和应用研究, 涉及粒子径迹结构、辐射诱导的 DNA 损伤修复以及错误修复导致的染色体畸变, 以此展开辐射生物学效应数学物理模型研究^[29]。当前, 重离子束辐射生物学效应评估迫切需要由现象学模型到机理性模型或二者相结合的深入。

重离子束辐射生物学效应数学物理模型研究将数学、物理、生物各学科有机结合, 利用数学、物理手段定量分析重离子束辐射生物学效应, 揭示其基本规律及普适性原理, 在研究思路和研究成果上都显现着独特的优势。

3 重离子束局部照射诱导旁观者效应

临床上, 利用低剂量重离子束照射肿瘤部位, 病灶周围未受到直接辐射作用的细胞会接受已辐射细胞释放的信号产生旁观者效应, 包括基因损伤、特定基因的表达、细胞转化、增殖和凋亡等。辐射细胞对周围未辐射细胞的信号传递涉及多种信号途径。目前, 已知诱导旁观者效应的信号分子有 ROS、细胞因子、生长因子和 Ca^{2+} 等。此外, 重离子束和低 LET 辐射诱导旁观者效应的分子机制存在差异, He 等^[30]发现 γ -射线诱导旁观者细胞微核的形成具有 p53 依赖性, 而重离子束辐射 p53 缺陷型细胞仍可诱导其周围未受直接辐射的细胞形成微核。进一步的研究表明, 低 LET 辐射诱导线粒体功能障碍并产生 ROS 具有 p53 依赖性, 而组织经重离子束局部照射后, 受直接照射细胞内由于线粒体功能障碍产生 ROS 部分依赖或不依赖于 p53。同时, 受直接照射细胞内 ROS/RNS 的增加可诱导其周围细胞内产生高水平的 ROS/RNS^[31], 并使内质网 Ca^{2+} 通道打开, Ca^{2+} 胞质浓度的迅速升高有利于维持线粒体通透性进而维持高水平的 ROS/RNS。此外, Ca^{2+} 和 ROS/RNS 信号可激活 EGFR/RAS/PI3K-MAPK 等下游信号途径, 起始基因表达, 释放细胞因子和生长因子^[32–33], 通过细胞间隙连接通讯和膜受体激活途径引起周围细胞的特异性反应^[31,34]。

另外, 重离子束辐射诱导旁观者效应的辐射品质依赖性和时空依赖性引起了广泛的关注。由于重离子束与生物体作用不仅有能量沉积, 同时又有质量沉积和沿径迹发生的强烈电离^[35–36], 涉及电、能和质的联合作用, 其先后经历物理、化学和生物学

3 个阶段, 而且其独特的倒转剂量分布决定了能量吸收与贯穿深度的特殊关系, 所以不仅吸收剂量, 辐射能量、辐射离子的种类、LET 等对旁观者效应均可能产生特定的影响。人成纤维细胞系统和中国仓鼠细胞系统的研究表明, 经不同 LET 的不同离子束辐射相同的剂量范围, 诱导旁观者效应的阈值、旁观者细胞增殖效率、染色体损伤、蛋白质氧化、脂质过氧化等生物学效应呈现出较大差异^[37]。TK6 细胞的辐射研究表明, p53 的抑制剂可以部分抑制 30 keV/u 碳离子束辐射诱导旁观者效应, 对 70 keV/u 的碳离子束和 180 keV/u 的 Fe 离子束辐射诱导的旁观者效应则没有抑制作用^[30]。剂量率是辐射中很重要的参数, 由于损伤修复往往在辐照的同时进行, 所以低剂量率意味着较长的修复时间间隔, 而高剂量率对应较短的修复时间间隔。有研究表明, 低 LET 高能电子和 γ -射线辐射诱导旁观者效应都存在剂量率依赖性^[38-39], 而重离子束辐射中, 关于剂量率对旁观者效应影响的研究很少。在重离子束辐射诱导旁观者效应的时空依赖性方面, 研究发现, 不同的终点反应在不同的细胞中其时间和空间效应不同。人成纤维细胞经 C 离子束和 Ne 离子束辐射后, 旁细胞的 p53 磷酸化相对于靶细胞在时间上有一定延迟^[40]; 而经 α 粒子束辐射 2 min 后, 旁细胞和靶细胞中几乎都可以检测到 γ H2AX 焦点, 并在 30 min 达到最大数量, 但旁观者区域的部分 DSB(Double-strand break)阳性细胞表现延时效应, 且随着距局部辐射区域距离的增加, 这种时间依赖性增强^[41], 可能与接受信号的旁细胞进一步释放信号诱导旁效应有关。

辐射诱导的旁观者效应机制是一个复杂的细胞内和细胞间信号调节网络, 同时具有细胞类型依赖性、辐射品质依赖性和时空效应依赖性。目前, 该机制不断有新的调节途径报道, 但大多以单条途径或局部途径为主, 关于旁观者效应分子机制系统全面而深入的揭示有助于在临床上减轻重离子放疗对病灶周围组织的损伤。

4 结论

作为电离辐射生物学效应研究的良好辐射源, 相比低 LET 辐射, 重离子束辐射可以提供多种辐射参数及其组合, 而且生命体对重离子束辐射表现更高的生物学效应和辐射品质依赖性, 同时, 尽管重

离子束辐射和能量释放是随机的, 但生命体对辐射损伤的应激和修复是非随机的, 且由于特定的化学结构, DNA 和蛋白质等生物大分子对特定能量或剂量重离子束的直接辐射和间接辐射表现特定的损伤敏感性, 以此为基础开展重离子束辐射生物学效应的定点和定向研究, 将极大地推动重离子束辐射诱导生物学效应的分子机制研究以及重离子束在生命科学中的应用。而由于生命体的复杂性, 重离子束辐射诱导生物学效应的定量研究需在离子束物理特性的基础上结合生命体的生物学、化学以及物理特性进行。此外, 重离子束辐射生物学效应研究的应用是在生命机体整体层次上展开的, 如重离子放射诊疗不仅是局部病灶的杀灭, 而是整体组织的系统性治疗, 因此, 从细胞类型依赖性、辐射品质依赖性、非靶效应及其机制等方面对重离子束辐射生物学效应进行全方位、多层次的研究意义重大。

参考文献

- 1 杜广华. 离子微束技术及其多学科应用 [J]. 原子核物理评论, 2012, 29(4): 371-377.
DU Guanghua. Techniques and multi-disciplinary applications of ion microbeam [J]. Nuclear Physics Review, 2012, 29(4): 371-377.
- 2 李强, 卫增泉, 李文建. 中能重离子束深度剂量分布计算[J]. 高能物理与核物理, 2000, 24(5): 414-417.
LI Qiang, WEI Zengquan, LI Wenjian. Calculation of depth-dose distribution of intermediate energy heavy-ion beam [J]. High Energy Physics and Nuclear Physics, 2000, 24(5): 414-417.
- 3 Lara P C, López-Peñalver J J, de Araújo Farias V, *et al.* Direct and bystander radiation effects: A biophysical model and clinical perspectives [J]. Cancer Letters, 2015, 356(1): 5-16.
- 4 Pouget J P, Douki T, Richard M J, *et al.* DNA damage induced in cells by γ and UVA radiation as measured by HPLC/GC-MS and HPLC-EC and comet assay [J]. Chemical Research in Toxicology, 2000, 13(7): 541-549.
- 5 Ohnishi T, Mori E, Takahashi A. DNA double-strand breaks: their production, recognition, and repair in eukaryotes [J]. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2009, 669(1): 8-12.
- 6 Hirano T, Kazama Y, Ohbu S, *et al.* Molecular nature of mutations induced by high-LET irradiation with argon and carbon ions in Arabidopsis thaliana [J]. Mutation

- Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2012, **735**(1): 19-31.
- 7 Riquier H, Wera A C, Heuskin A C, *et al.* Comparison of X-ray and alpha particle effects on a human cancer and endothelial cells: Survival curves and gene expression profiles [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2013, **106**(3): 397-403.
 - 8 Li P, Zhou L, Jin X, *et al.* Assessment of DNA damage of Lewis lung carcinoma cells irradiated by carbon ions and X-rays using alkaline comet assay [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2008, **266**(2): 262-266.
 - 9 Wang Q, Zhang G, Du Y, *et al.* Low-energy (30 keV) carbon ion induced mutation spectrum in the LacZa gene of M13mp18 double-stranded DNA [J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2003, **528**(1): 55-60.
 - 10 王潇, 马秋峰, 靳根明, 等. 重离子诱导的质粒 DNA 双链断裂分布研究[J]. *原子核物理评论*, 2005, **22**(2): 204-207.
WANG Xiao, MA Qiufeng, JIN Genming, *et al.* Study on plasmid DNA damage induced by low-energy neon ion irradiation [J]. *Nuclear Physics Review*, 2005, **22**(2): 204- 207.
 - 11 Shi J M, Guo J G, Li W J, *et al.* Cytogenetic effects of low doses of energetic carbon ions on rice after exposures of dry seeds, wet seeds and seedlings [J]. *Journal of Radiation Research*, 2010, **51**(3): 235-242.
 - 12 Di C X, Yang L N, Zhang H, *et al.* Effects of carbon-ion beam or X-ray irradiation on anti-apoptosis Δ Np73 expression in HeLa cells [J]. *Gene*, 2013, **515**(1): 208- 213.
 - 13 Wu X, Ding N, Hu W, *et al.* A microRNA network functioning in the regulation of radiobiological effects [J]. *Journal of Radiation Research*, 2014, **55**(suppl 1): i57-i58.
 - 14 Oonishi K, Cui X, Hirakawa H, *et al.* Different effects of carbon ion beams and X-rays on clonogenic survival and DNA repair in human pancreatic cancer stem-like cells [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2012, **105**(2): 258-265.
 - 15 杨立娜, 冉俊涛, 张红, 等. 重离子束治疗肿瘤临床研究[J]. *原子核物理评论*, 2013, **30**(2): 166-173.
YANG Lina, RAN Juntao, ZHANG Hong, *et al.* Clinical research on tumor treatment with heavy ion beam [J]. *Nuclear Physics Review*, 2013, **30**(2): 166-173.
 - 16 党秉荣, 李文建, 马秋峰, 等. 肿瘤治疗的重离子束物理性质研究[J]. *原子核物理评论*, 2005, **22**(1): 44-46.
DANG Bingrong, LI Wenjian, MA Qiufeng, *et al.* Physics quality of heavy ions beam with tumor therapy [J]. *Nuclear Physics Review*, 2005, **22**(1): 44-46.
 - 17 Pshenichnov I, Mishustin I, Greiner W. Comparative study of depth-dose distributions for beams of light and heavy nuclei in tissue-like media [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2008, **266**(7): 1094-1098.
 - 18 Amaldi U, Kraft G. Radiotherapy with beams of carbon ions [J]. *Reports on Progress in Physics*, 2005, **68**(8): 1861.
 - 19 Ziegler J F, Ziegler M D, Biersack J P. SRIM—the stopping and range of ions in matter [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2010, **268**(11): 1818-1823.
 - 20 曹天光, 马云志, 卓益忠. 质子, α 粒子在水中的径迹结构 [J]. *中国原子能科学研究院年报*, 2004 (1): 32-35.
CAO Tianguang, MA Yunzhi, ZHUO Yizhong. Track structure of proton and α particle in water [J]. *Annual Report for China Institute of Atomic Energy*, 2004(1): 32-35.
 - 21 Lea D E. Actions of radiations on living cells [M]. London: Cambridge University Press, 1962.
 - 22 Chadwick K H, Leenhouts H P. A molecular theory of cell survival [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1973, **18**(1): 78-87.
 - 23 Kellerer A M, Rossi H H. A generalized formulation of dual radiation action [J]. *Radiation Research*, 1978, **75**(3): 471-488.
 - 24 Butts J J, Katz R. Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses [J]. *Radiation Research*, 1967, **30**(4): 855-871.
 - 25 赵磊, 陈轶夫, 王超群, 等. 一种推广的靶效应模型及其对剂量-存活率的拟合探讨[J]. *载人航天*, 2014, **20**(6): 528-533.
ZHAO Lei, CHEN Yifu, WANG Chaoqun, *et al.* A generalized target effects model and fit to dose-survival curves [J]. *Manned Spaceflight*, 2004(1): 32-35.
 - 26 Belov O V, Krasavin E A, Lyashko M S, *et al.* A quantitative model of the major pathways for radiation-induced DNA double-strand break repair [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2015, **366**: 115-130.

- 27 隋丽, 赵葵, 倪帽楠, 等. ^7Li 和 ^{12}C 离子致 DNA 链断裂的研究[J]. 高能物理与核物理, 2004, **28**(10): 1126-1130.
SUI Li, ZHAO Kui, NI Meinan, *et al.* Investigation of DNA strand breaks induced by ^7Li and ^{12}C ions [J]. High Energy Physics and Nuclear Physics, 2004, **28**(10): 1126-1130.
- 28 Alloni D, Ballarini F, Belli M, *et al.* Modeling of DNA fragmentation induced in human fibroblasts by ^{56}Fe ions [J]. Advances in Space Research, 2007, **40**(9): 1401-1407.
- 29 Brahme A. Comprehensive biomedical physics [M]. Amsterdam: Elsevier, 2014: 105-142.
- 30 He M, Dong C, Konishi T, *et al.* Differential effects of p53 on bystander phenotypes induced by gamma ray and high LET heavy ion radiation [J]. Life Sciences in Space Research, 2014, **1**: 53-59.
- 31 Azzam E I, de Toledo S M, Little J B. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect [J]. Oncogene, 2003, **22**(45): 7050-7057.
- 32 Wang H, Yu K N, Hou J, *et al.* Radiation-induced bystander effect: early process and rapid assessment [J]. Cancer letters, 2015, **356**(1): 137-144.
- 33 Dent P, Yacoub A, Contessa J, *et al.* Stress and radiation-induced activation of multiple intracellular signaling pathways 1 [J]. Radiation Research, 2003, **159**(3): 283-300.
- 34 Valerie K, Yacoub A, Hagan M P, *et al.* Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2007, **6**(3): 789-801.
- 35 袁世斌, 卫增泉. 重离子注入质量沉积效应的研究动态 [J]. 激光生物学报, 2001, **10**(3): 226-230.
YUAN Shibin, WEI Zengquan. The developments of the research on mass deposition effects induced by heavy ion implantation [J]. Acta Laser Biology Sinica, 2001, **10**(3): 226-230.
- 36 Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams [J]. Journal of Clinical Oncology, 2007, **25**(8): 953-964.
- 37 Campa A, Balduzzi M, Dini V, *et al.* The complex interactions between radiation induced non-targeted effects and cancer [J]. Cancer Letters, 2015, **356**(1): 126-136.
- 38 Gow M D, Seymour C B, Byun S H, *et al.* Effect of dose rate on the radiation-induced bystander response [J]. Physics in Medicine and Biology, 2008, **53**(1): 119.
- 39 Portess D I, Bauer G, Hill M A, *et al.* Low-dose irradiation of nontransformed cells stimulates the selective removal of precancerous cells *via* intercellular induction of apoptosis [J]. Cancer Research, 2007, **67**(3): 1246-1253.
- 40 Hamada N, Ni M, Funayama T, *et al.* Temporally distinct response of irradiated normal human fibroblasts and their bystander cells to energetic heavy ions [J]. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2008, **639**(1): 35-44.
- 41 Hu B, Wu L, Han W, *et al.* The time and spatial effects of bystander response in mammalian cells induced by low dose radiation [J]. Carcinogenesis, 2006, **27**(2): 245-251.

Research hotspots and recent progress of biological effects induced by heavy ion beam irradiation

GUO Xiaopeng^{1,2} ZHANG Miaomiao¹ MIAO Jianshun¹ CAO Guozhen¹ LI Wenjian¹ LU Dong¹

¹(Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

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

ABSTRACT With the development of biological technology, the study on biological effects induced by heavy ion beam irradiation is undergoing the transition from phenotype to genotype, qualitation to quantitation both on the research methods and research objects, and gradually into the molecular level. At the molecular level, the living matter have specific behaviors of damage and repair when irradiated by heavy ion beam, this biological effects could be quantified by the related mathematical models, meanwhile, the studies of bystander effects induced by heavy ion beam irradiation are important to decrease the damage of healthy tissue in heavy ion radiotherapy.

KEYWORDS Heavy on beam irradiation, Biological effect, Mathematical physics model, Bystander effect, Regulatory mechanism

CLC Q691, TL99