

· 综 述 ·

# 辐射剂量数学模型在医学影像学的应用及研究进展\*

刘 潇 综述, 曾勇明<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

**关键词:** 辐射剂量; 医学影像学; 数学模型; 蒙特卡洛; 仿真人体体模

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.033

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)14-1650-03

随着医学的不断发展,现代医学影像技术越来越多的应用于临床实践中,尤其是在 CT、DSA 的临床应用呈逐年上升趋势,辐射剂量问题已引起全世界的关注。有效实施辐射剂量检测是保证医学影像学检查合理使用的基本要求。当前,临床上主要采用影像设备的剂量测试工具来获得辐射剂量数据,并评估患者的辐射剂量,但不能前瞻性的评价和预估某一放射学检查时的辐射水平。近年来,数学模型开始应用于医学影像学领域,对研究辐射剂量的科学实验带来便利。本文就辐射剂量数学模型的临床应用及进展综述如下。

## 1 辐射剂量数学模型

为了使描述更具科学性、逻辑性、客观性和可重复性,人们采用一种普遍认为比较严格的语言来描述各种现象,这种语言就是数学。使用数学语言描述的事物就称为数学模型。数学建模是一种数学的思考方法,是运用数学的语言和方法,通过抽象、简化建立能近似刻画并“解决”实际问题的一种强有力的数学手段。数学建模是用数学语言描述实际现象的过程,不但包括外在形态,内在机制的描述,也包括预测,试验和解释实际现象等内容<sup>[1]</sup>。

以蒙特卡洛(Monte Carlo)为代表的数学模拟方法是一种通过设定随机过程,反复生成时间序列,计算参数估计量和统计量,进而研究其分布特征的方法。具体的,当系统中各个单元的可靠性特征量已知,但系统的可靠性过于复杂,难以建立可靠性预计的精确数学模型或模型太复杂而不便应用时,可用随机模拟法近似计算出系统可靠性的预计值;随着模拟次数的增多,其预计精度也逐渐增高。由于涉及时间序列的反复生成,蒙特卡洛模拟法是以高容量和高速度的计算机为前提条件的,因此,只是在近些年才得到广泛推广。蒙特卡洛模拟方法的原理是当问题或对象本身具有概率特征时,可以用计算机模拟的方法产生抽样结果,根据抽样计算统计量或者参数的值;随着模拟次数的增多,可以通过对各次统计量或参数的估计值求平均的方法得到稳定结论<sup>[2]</sup>。

在医学影像学中,基于蒙特卡洛模拟技术开发的软件的应用近年来有较大发展,如 Impact MC 软件包(VAMP GmbH, Erlangen, Germany)功能独特,目前科研中,提供快速的三维剂量分布计算,该软件可以适用于多种任务,包括普通放射学、CT、C 型臂(基于平板探测器)CT 等。在科研中成功的剂量分布计算已经在 30 多个专业领域的国际刊物也有极好的反馈<sup>[3]</sup>。还有一些通用的软件工具常在实验研究中应用,如用来模拟辐射 CT 剂量沉积的基于蒙特卡洛的软件 MCNPX extended v2.6,在洛杉矶洛斯阿拉莫斯国家实验室执行模拟<sup>[4]</sup>。国内应用较广的免费软件,如 Geant4<sup>[5-6]</sup>或 MCNP EGS4<sup>[7]</sup>,这些软件可执行辐射剂量估算。器官剂量估算软件 PCXMC

(STUK, Finland)是基于蒙特卡洛计算方法,用于估算人体器官所受吸收剂量(absorbed dose, AD)和全身有效剂量(effective dose, ED)的常用计算软件<sup>[8]</sup>。

## 2 数学模型在 CT 检查中的应用

在 CT 检查中减少辐射剂量是医学影像研究的热点问题,常用于评价 CT 检查的 ED 通过剂量长度乘积(dose length product, DLP)乘以权重因子获得<sup>[9]</sup>,但与利用仿真体模检测辐射剂量的方法比较,其值不够准确<sup>[10]</sup>。应用数学模型软件,模拟患者的辐射剂量,可避免不必要的重复照射。通过在软件中加入 CT 的扫描参数及患者的性别、体质量指数(BMI)、心率等因素,因而更具个性化。辐射剂量数学模型在 CT 的应用已越来越受到重视。

有研究采用数学模型评估冠状动脉造影患者接受的辐射剂量,模型模拟固定管电流下 ED,与常规心电图门控管电流自动调制技术接受的剂量相比较。可以得到心电图门控管电流自动调制技术(预设 100 mAs)的 ED 为(7.1±2.1) mSv,而模拟固定管电流(100 mAs)下肺组织的 ED 为(12.5±5.3) mSv;并证明应用心电图门控管电流自动调制技术后辐射剂量减少了 52%<sup>[11]</sup>。

Impact MC 软件生成的三维剂量分布是其特点,可涉及到器官剂量的估算和计算患者个体风险的 ED 水平。在对每个采集的参数和重建的容积数据的基础上,进行了蒙特卡洛模拟,以计算每个像素的沉积与光子相互作用方面的剂量。它可模拟现代 CT 系统的所有参数,比如蝶形过滤器、管电流调制、双源 CT 设置和动态 Z 轴准直等。Impact MC 软件的可视仿真体模(NVIDIA GPU)功能,模拟一个高精度的 CT 检查环境,因此 Impact MC 是最快最全面的蒙特卡洛模拟软件包之一。为了确保最好的结果,Impact MC 已在三个不同的 CT 系统(西门子、GE、飞利浦公司产品)验证<sup>[12]</sup>。

MCNPX extended v2.6 软件能模拟以 1keV 的低能量辐射剂量为基准的剂量,这种软件可使用 120 kVp、300 mA 的条件下模拟全身 CT 扫描。针对普通患者,扫描范围可扩大,从头顶的底部到耻骨随意调节。利用蒙特卡洛技术模拟的人体数学模型,以现场调查(与临床应用相适应)所得的 CT 技术参数和几何条件为输入参数,从理论上估算了成人 CT 冠状动脉检查所接受各器官组织的吸收剂量<sup>[4]</sup>。一些免费软件(如 Geant4)缺乏灵活性,难以适应 CT 扫描技术的复杂多变,这些原因促进了开发以蒙特卡洛技术为仿真基础的应用于放射诊断的软件,尤其是与 CT 检查相关的应用软件<sup>[13-17]</sup>。

## 3 数学模型在介入治疗的应用

介入治疗是临床、医学与工程技术紧密结合,相互依存而发展起来的前沿学科,它具有微创、简便、安全等优点,为过去

\* 基金项目:重庆市卫生局科研基金资助项目(2010-2-055)。 作者简介:刘潇(1981~),技师,在读硕士研究生,主要从事医学影像技术研究。 △ 通讯作者, Tel:13608338488; E-mail: zeng-ym@vip.sina.com。

需外科手术治疗的一些疾病,或失去外科手术机会的疾病提供了新的治疗方法,已成为可同内科、外科疗法并列的三大诊疗技术之一。随着介入技术的广泛应用,更加需要控制治疗中的辐射剂量。

器官剂量估算软件 PCXMC(STUK, Finland) 是基于蒙特卡洛计算方法,用于估算人体器官所受 AD 和全身 ED 的计算软件。PCXMC 可以根据介入放射学实践中在线监测的面积剂量乘积(Dose area product DAP)值,或者患者皮肤体表入射剂量的测量值等参数估算介入患者有关器官或组织所受的 AD 及全身 ED。Hart 等<sup>[18]</sup>研究表明,PCXMC 估算的器官剂量与皮肤入射剂量转换系数和英国国家放射防护局(national radiology protection board, NRPB)估算的转换系数很接近。

Schultz 等<sup>[19]</sup>应用 PCXMC 及 MCNP 两种蒙特卡洛软件分别评价了在进行先天性心脏缺失的介入治疗时儿童与心内科医生所接受的辐射剂量,得到了明显不同的结果,证明辐射场中不同位置接受的辐射剂量不同;并且与仿真人体模型检测的结果比较,验证了性别、体型对于辐射剂量的影响;最后评价了防辐射服屏蔽散射线的的能力,说明其对介入医生降低辐射剂量的重要性。

#### 4 数学模型与仿真人体模型的结合

数学模型对人体器官进行模型化描述,以便对医疗诊断中患者受照射部位和人体紧要器官剂量进行估算。数学模型软件又可以对今后的各种关于测量辐射剂量的仿真人体模型所得到的数据进行比较<sup>[20]</sup>。从而全面评价患者接受的辐射剂量是否合理。但对于影像诊断学实践,并没有太多可对比数据,因此,在应用该软件之前,应先开展体模实验进行软件可信度的验证。白玫等<sup>[21]</sup>对介入放射学实践进行了关于体模实验与数学模型软件可信度的验证实验。

运用数学模型在影像诊断中进行器官剂量估算,与体模中实测相结合,将大大提高放射学检查辐射预评价的效果,对减低患者的受检辐射剂量有十分重要的意义。在与放射诊断学联系较紧的内照射领域,根据中国人体特征开发的人体数学模型,采用蒙特卡洛方法模拟伽马射线在人体模型内的衰减情况,计算得出反映国人特征的各源器官对靶器官的比吸收分数,建立了中国自己的吸收分数数据库。并将此结果与美国橡树岭模型(ORNL)推荐值进行了比较,源靶器官相同(自吸收)时结果十分吻合,证明了方法的正确性;源靶器官不同时,由于人体模型的差别和物理过程选择的差别,数据存在一定差异<sup>[22-24]</sup>。如将此方法应用于影像诊断学中,建立反映中国人特征的各源器官对靶器官的 X 光的吸收分数及数据库,将有较高的临床和科研价值。

#### 5 数学模型的应用前景

随着科学技术的发展,医学影像学在临床的诊断与治疗手段中使用越来越频繁,以前在临床科研中以患者为实验对象的方法已不可取,逐渐被各国放射学家所否定。应用数学模型来评价辐射 ED 的方法,既对降低辐射剂量的科学实验带来便利;同时也对临床新型设备应用时,在患者检查中所受辐射剂量的多少模拟的检测给予预估。以蒙特卡洛为代表的数学模型的应用比传统的 CT、DSA 检查测量 ED 的方法更加简便,并突出患者个体特征。数学模型在医学影像学领域的应用已越来越凸显其价值。

目前,临床上主要采用影像设备自带的剂量测试工具来评估患者的辐射剂量,但不能前瞻性的评价和预估某一放射学检查时的辐射水平。数学模型应用于医学影像学领域为临床科研带来了新的辐射剂量评估方法。中国在数学模型的软件研

发尚处于起步阶段,大部分成熟的数学模型软件必须依赖于国外进口,因此,软件价格较高,无法广泛应用于临床科研。随着中国科技水平的不断提高,数学模型必将有更广阔的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] 章绍辉. 数学建模[M]. 北京:科学出版社,2010.
- [2] 翟晓燕. 生命科学模型[M]. 长沙:国防科技大学出版社,1996.
- [3] Deak P, van Straten M, Shrimpton PC, et al. Validation of a Monte Carlo tool for patient-specific dose simulations in multi-slice computed tomography[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(4):759-772.
- [4] Turner AC, Zhang D, Kim HJ, et al. A method to generate equivalent energy spectra and filtration models based on measurement for multidetector CT Monte Carlo dosimetry simulations[J]. *Med Phys*, 2009, 36(6):2154-2164.
- [5] 李明生, 欧向明, 赵士安, 等. 应用 Geant4 模拟放疗、诊断和防护线质下的 X 射线能谱[J]. *中国辐射卫生*, 2012, 21(1):3-5.
- [6] 李明生, 欧向明, 牛昊巍, 等. 应用 Geant4 计算光子外照射对人体产生的有效剂量[J]. *中国医学装备*, 2010, 7(7):14-17.
- [7] Jeraj R, Stefan JM. EGS4 and experiment for clinical electron beams[J]. *Phys Med Biol*, 1999, 44(3):705-717.
- [8] He W, Huda W, Magill D, et al. Patient doses and projection angle in cone beam CT[J]. *Med Phys*, 2010, 37(5):2359-2368.
- [9] 刘彬, 白玫. 不同版本国际放射防护委员会建议组织器官权重因子对心脏介入诊疗所致有效剂量的影响[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18(12):923-926.
- [10] May MS, Deak P, Kuettner A, et al. Radiation dose considerations by intra-individual Monte Carlo simulations in dual source spiral coronary computed tomography angiography with electrocardiogram-triggered tube current modulation and adaptive pitch[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(3):569-578.
- [11] Petoussi-Hens N, Schlattl H, Zankl M, et al. Organ doses from environmental exposures calculated using voxel phantoms of adults and children[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(18):5679-5713.
- [12] Gosling O, Loader R, Venables P, et al. Cardiac CT: are we underestimating the dose? A radiation dose study utilizing the 2007 ICRP tissue weighting factors and a cardiac specific scan volume[J]. *Clin Radiol*, 2010, 65(12):1013-1017.
- [13] Chen W, Kolditz D, Beister M, et al. Fast on-site Monte Carlo tool for dose calculations in CT applications[J]. *Med Phys*, 2012, 39(6):2985-2996.
- [14] Schmidt B, Kalender WA. Advanced method for calculating the scatter signal contribution in CT detectors by the Monte Carlo method[J]. *Z Med Phys*, 2003, 13(1):30-39.
- [15] Jarry G, Demarco JJ, Beifuss U, et al. A monte carlo-based method to estimate radiation dose from spiral CT: from

phantom testing to patient-specific models[J]. Phys Med Biol, 2003, 48(16):2645-2663.

- [16] Demarco JJ, Cagnon CH, Cody DD, et al. Estimating radiation doses from multidetector CT using Monte Carlo simulations; effects of different size voxelized patient models on magnitudes of organ and effective dose[J]. Phys Med Biol, 2007, 52(9):2583-2597.
- [17] Perisinakis K, Raissaki M, Theodoropoulos N, et al. Reduction of eye lens radiation dose by orbital Bismuth shielding in pediatric patients undergoing CT of the head: a Monte Carlo study[J]. Med Phys, 2005, 32(4):1024-1030.
- [18] Hart D, Jones DG, Wall BF. Normalised organ doses for medical x-ray examinations calculated using Monte Carlo techniques, NRPB-SR262[M]. Chilton: NRPB, 1996.
- [19] Schultz FW, Geleijns J, Spoelstra FM, et al. Monte Carlo calculations for assessment of radiation dose to patients with congenital heart defects and to staff during cardiac

catheterizations[J]. Br J Radiol, 2003, 76(909):638-647.

- [20] Lazos D, Bliznakova K, Kolitsi Z, et al. An integrated research tool for X-ray imaging simulation [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2003, 70(3):241-251.
- [21] 白玫, 刘彬, 郑钧正, 等. 两种介入放射学(CA 和 PTCA)所致患者辐射剂量研究[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(12):1876-1881.
- [22] 王海彦, 李君利, 程建平, 等. 基于中国参考人人体数学模型的内照射剂量计算[J]. 核电子学与探测技术, 2006, 26(6):915-918, 931.
- [23] 陈卓, 刘晓平, 施灿辉, 等. 基于 MCNP 的医学仿真计算建模方法研究[J]. 系统仿真学报, 2004, 16(10):2153-2156.
- [24] 刘洋, 贾向红, 许峰, 等. 基于可视中国数字人体素模型的比吸收分数计算[J]. 航天医学与医学工程, 2012, 25(2):116-120.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2013-01-22)

• 综 述 •

## 微 RNA 在肿瘤上皮间质转化中的作用及机制研究进展

张 珏 综述, 朱 波 审校

(第三军医大学新桥医院全军肿瘤研究所, 重庆 400037)

**关键词:** 微 RNA; 肿瘤; 上皮间质转化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.034

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2013)14-1652-03

随着肿瘤学研究的不断深入, 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤侵袭和转移中发挥的作用逐渐被人们认识和关注。近年来微 RNA(microRNA, miRNA)的研究取得了极大进展, 但其在肿瘤 EMT 过程中的作用机制仍有待进一步研究。大量研究显示, miRNAs 通过多种信号通路参与肿瘤 EMT 的各个环节的调控过程<sup>[1]</sup>。本文主要就 miRNAs 在肿瘤 EMT 中发挥的作用及目前研究的最新进展进行综述。

### 1 肿瘤 EMT 及相关机制概述

在肿瘤学的发展中, 人们的认识经历了从最初的发现上皮向内皮化生现象到确定 EMT 的过程。1995 年 Hay<sup>[2]</sup> 正式系统地将 EMT 定义为上皮细胞在一定因素的作用下, 失去细胞极性和细胞间连接, 并获得了间质细胞形态和特性, 从而具有浸润和迁移的能力。肿瘤细胞发生 EMT 后, 其上表皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-Ca)、紧密连接蛋白(ZO-1)等表达下调, 间质标志物波形纤维蛋白(vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)等表达上调, 这一系列的改变受到多种信号通路调控, 如 Wnt 信号通路、肿瘤坏死因子-β(TGF-β)信号通路、Notch 信号通路等。在肿瘤细胞表面存在一系列同 EMT 相关的分子和受体, 如: Notch 蛋白、转化生长因子-β(TGF-β)、Wnt 蛋白、表皮生长因子(EGF)、成纤维生长因子(FGF)和 E-ca 蛋白等, 它们通过各自的信号通路, 包括 Notch 蛋白, smad 蛋白, 核因子-κB(NF-κB), 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK), 磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K), β-连接蛋白(β-catenin)等, 作用于下游转录因子和共刺激因子(锌指转录因子 Snail, 锌指转录因子 Slug, E

盒结合锌指蛋白(ZEB), Smad 相互作用蛋白 1(SIP1), 转录因子 Twist, 转移因子(TF)及 NF-κB, 最终使细胞形态和功能发生变化, 导致其发生 EMT 过程<sup>[3-6]</sup>。

### 2 miRNA 概述

miRNA 是一类长度为 18~24 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 其能与目的信使 RNA(mRNA)结合, 从而干预目的 mRNA 功能的发挥。当 miRNA 与目的 mRNA 3'端非编码区(3'UTR)完全互补结合时, 使得 mRNA 发生降解, 而二者不完全互补时, miRNA 则抑制 mRNA 翻译过程, 阻遏蛋白质生成, 同时 miRNA 也能与 mRNA 5'端称为“种子序列”结合, 发挥其调控功能<sup>[7]</sup>。因此, miRNA 通过诱导目的 mRNA 降解或抑制目的 mRNA 翻译在转录后水平调控基因表达, 将使其能在肿瘤的发生和肿瘤 EMT 过程中扮演着十分重要的角色。

在肿瘤和正常组织之间, miRNAs 表达水平有明显的差异。随着基因芯片技术和深度测序技术的不断发展, 大量 EMT 相关 miRNAs 被筛选出来, 为 miRNAs 在肿瘤 EMT 方面的研究提供了极大的便利。

### 3 miRNA 在肿瘤 EMT 调控中的作用

**3.1 miRNA 促进 EMT** Gebeshuber 等<sup>[8]</sup> 在乳腺上皮细胞系诱发的 EMT 内部比较中发现 miRNA-29a 表达明显升高, 它能通过抑制锌指蛋白 36(TTP), 使表达 Ras 蛋白的乳腺癌细胞发生 EMT。Ma 等<sup>[9]</sup> 发现 miRNA-9 在乳腺癌中高表达, 它直接作用于靶基因 CDH1(编码 E-cadherin 的 mRNA), 导致 E-cadherin 下调, 同时也使 β-catenin 信号通路活化, 促进了血管生成素(VEGF)分泌增加, 促进肿瘤细胞的侵袭和转