

打开重离子治癌的“黑箱”

●本报记者 叶满山

重离子治癌作为一种先进的放射治疗手段，正以其独特优势改变着抗癌的版图。研究发现，重离子在精准打击癌细胞的同时，还能将对周围正常组织的伤害降至最低，这在癌症治疗中是一次革命性的飞跃。尽管重离子治癌在临上屡获佳绩，但其背后的微观机理一直是科学界尚未完全揭开的神秘面纱。

近期，中国科学院近代物理研究所(以下简称近代物理所)原子物理中心科研人员及合作者在重离子治癌微观机理研究方面取得重要进展，首次发现重离子辐照生物分子体系引起的分子间能量及质子转移等次级粒子倍增机制。该机制被认为是重离子治癌生物学效应优异的重要原因之一。近日，相关研究成果作为亮点论文发表于《物理评论X》。

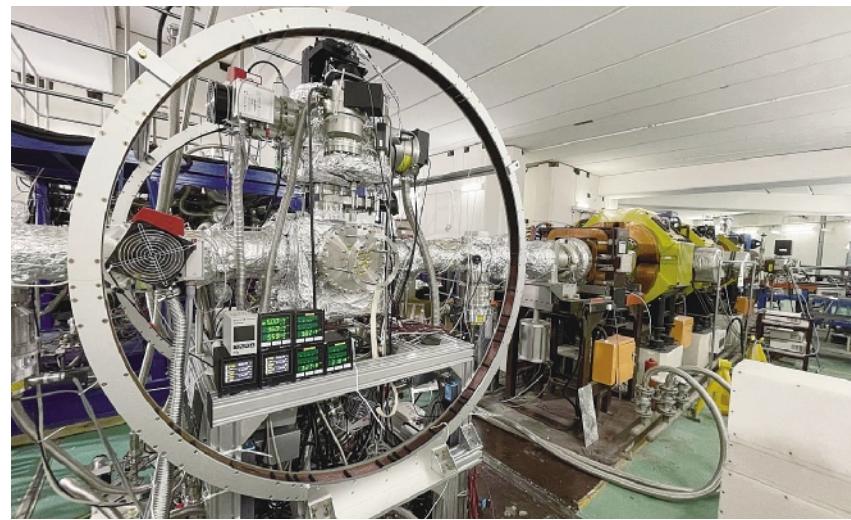
微观机理像一个黑箱

重离子，如碳离子、氧离子等，因其较大的质量和特殊的物理性质，成为治疗癌症的有力武器。它们在穿越人体组织时，能够将大部分能量集中在射程末端，形成一个被称为“布拉格峰”的能量释放高峰。这一特性使得重离子可以像精确制导的导弹一样，将致命的能量精准投送到癌细胞所在的位置，只对沿途的正常组织造成极小的损伤。

然而，重离子治癌的微观机理像一个黑箱，科学家们只能从宏观层面观察到重离子辐照后癌细胞的死亡，却无法清晰描绘出这一过程中生物体内发生的具体变化。

“重离子损伤一直是根据一种平均效应计算和理解的，因此对它的认知相对来说具有宏观性。那么DNA损伤究竟是什么样的分子机制造成的，实际上存在模糊的认识或者不清楚的地方。”论文通讯作者、近代物理所研究员马新文说道。

尽管已有研究显示，重离子束流在路径上与水分子等相互作用产生的电子、氢氧根等次级粒子是造成细胞损伤的重要原因，但具体的分子间作用机制仍有待深入研究。论文通讯作



安装在兰州重离子加速器冷却储存环上的反应显微成像谱仪。许慎跃/摄

者、近代物理所研究员许慎跃表示，揭秘重离子如何在微观层面精准杀死癌细胞，及其为何比传统的X射线、伽马射线等杀伤力更强，是团队研究的首要问题。

捕捉稍纵即逝的“魔法粒子”

这项最新研究的实验依托兰州重离子加速器冷却储存环和320千伏高电荷态离子综合研究平台开展。该平台为科研人员提供了研究所需的高品质离子束流。

马新文作了个形象的比喻：“我们利用反应显微成像谱仪迅速、准确地探测末态电子和离子碎片，就像是在微观世界中捕捉那些稍纵即逝的‘魔法粒子’。”

然而，重离子实验的物理难度极大，生物分子大多处于液体或固体状态，如何在不破坏高真空环境的前提下，产生可模拟机体组织的气体靶，是一个非常棘手的问题。

为了深入探究重离子治癌的微观机理，科研人员精心设计了一系列实验。他们选取了DNA的基本结构单元——嘧啶分子作为模型，将其与水分子结合形成团簇，以此模拟生物体内的真实环境。

实验团队开发了先进的混合团簇源技术。这一技术能够将固体或液体的生物分子通过加热形成蒸气，再利用载气将蒸气带入反应成像谱仪中，形成嘧啶分子和水的混合团簇。

这一设计巧妙地将生物分子置于类似于人体组织的水环境中，又尽量

保持体系简单、易于实验观测，为研究重离子与生物体系的相互作用提供了合理又可行的条件。同时，通过这种方式，他们成功攻克了在高真空环境下进行生物分子实验的难题。

“因为研究对象是生物分子，这是液体的状态。我们把固体或者液体先通过加热的方式让它形成蒸气，在这之后，团队需要用氦作为载气，先后通过实验所需的嘧啶和水的蒸气注入反应成像谱仪中和重离子碰撞。”许慎跃详细地介绍了混合团簇源技术的原理和应用过程，“我们通过不懈努力，最终成功制备出实验所需的水合嘧啶团簇。”

在这一过程中，最大的难题在于如何摸索出切实可行的实验参数，从而产生实验所需的团簇并控制它的大小。样品温度、载气压强等参数都会影响团簇的形成，需要一次次试验摸索最佳条件。经过近两年的努力，研究团队终于得到了想要的结果，也证明了他们的方案是有效的。

为优化治疗方案提供新思路

整个研究工作涉及实验、理论计算和模拟等几大块内容。“我负责数据分析，工作量很大，原始数据就有几百GB。从开始分析到得出初步结果大概需要几周时间，但整个过程并非一帆风顺。”论文第一作者、近代物理所博士生高岳回忆道，“例如，我们在进行数据分析时遇到了一个难题——由于电子的信息测量不全，无法直接得到电子的能量信息。”

就在高岳等人一度陷入困境时，

导师许慎跃建议他们可以借助反阿贝尔变换的方法弥补这一缺陷。“这一方法果然奏效，我们最终成功还原出电子能谱，这在揭示衰变机制中起到了关键作用。”高岳说。

实验结果显示，重离子辐照之后低能电子产额显著增加。结合分子能级计算和动力学模拟等理论手段的分析表明，这种增加是由水分子的内壳层电离诱发分子间级联衰变引起的。内壳层电离的水分子会通过分子间库仑衰变(ICD)将能量传递给嘧啶分子，引起嘧啶分子电离并释放一个低能电子。这一过程会进一步诱发水分子之间的质子转移，产生有杀伤力的羟基自由基(HO)。

通常认为，内壳层电离的水分子并不直接作用于DNA分子，而是通过自身解离的方式进一步衰变。而最新的研究发现，内壳层电离的水分子不仅会直接破坏DNA的结构，同时还在邻近区域产生更多的低能电子和羟基自由基等有杀伤力的次级粒子，对DNA造成进一步伤害。

许慎跃指出：“这个级联衰变过程就像是一场连锁反应，不仅直接破坏DNA，还在它周围产生了有杀伤力的粒子，使得DNA双链同时被破坏的可能性大大增加。这种级联过程的破坏性远大于仅仅由水分子直接解离所造成的破坏。”

此外，与电子、X射线和质子等其他射线相比，重离子辐照引起水分子内壳层电离的比例显著提升，意味着会有更多级联反应发生，从而造成更大的破坏。

马新文表示：“这一发现让我们非常兴奋。它揭示了重离子治疗癌症中的一种重要机制，即次级粒子的倍增效应。这一发现不仅有助于我们更深入地理解重离子治疗的微观机理，还为优化治疗方案提供了新思路。”

许慎跃也补充道：“在投稿过程中，审稿人对我们工作的评价非常高，在提出详细改进意见的同时，还有一位审稿人在审稿报告中祝贺我们所取得的成功。”

相关论文信息：<https://doi.org/10.1103/PhysRevX.15.011053>