北京大学 PEKING UNIVERSITY | 射频超导实验室 SRF LABORATORY 陈佳洱

北京大学肿瘤医院 BEIJING CANCER HOSPITAL

The 8th OCPA Accelerator School and Workshop

束流时间结构与氧环境对FLASH放疗中自由基动力学的影响研究

Dependence of the Radical Dynamics on the Beam Temporal Profile and Oxygen Environment in FLASH Radiotherapy



孙健涵 , 孔祥慧 , 吕建锋, 王景辉, 刘小冬, 林晨, 黎田, 张艺宝*, 黄森林*

2026年10月17日，广元

北京大学
PEKING UNIVERSITY

目 录

CONTENTS

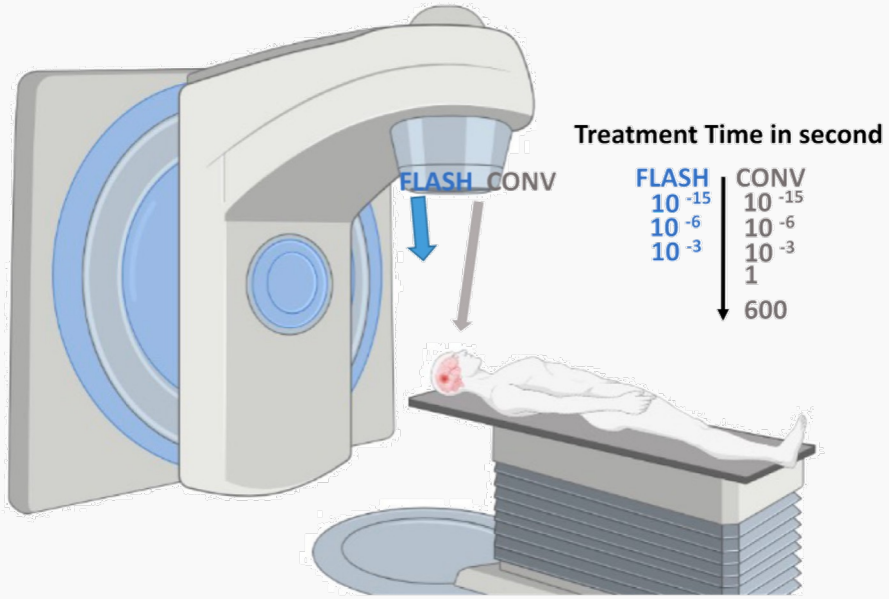
研究背景与研究问题
国内外研究现状
研究方法
结果与讨论

1. 研究背景

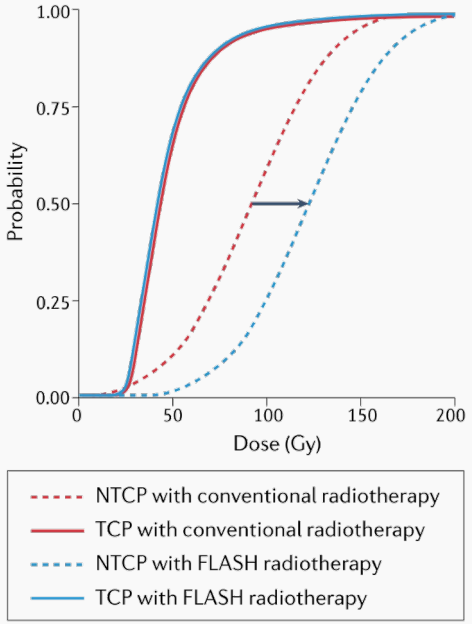
FLASH-RT 可能突破传统放疗的瓶颈

FLASH-Radiotherapy (FLASH-RT)

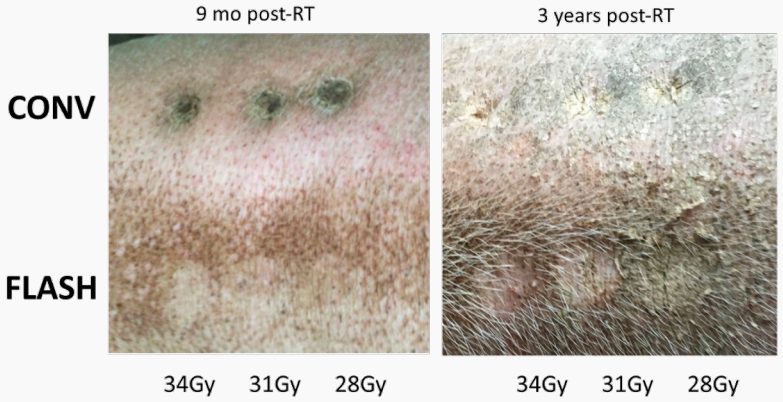
剂量率 >40 Gy/s 并在很短时间内完成照射 (通常在毫秒以下).
可以在保持对肿瘤杀伤效果的同时，保护生物体正常组织减少辐射损伤



Differences in radiation time between FLASH and traditional-RT



Differences between tumors and normal tissues



FLASH: ≥ 40 Gy/s
CONV: < 0.03Gy/s

The protective effect of FLASH-RT on skin and hair

2022年，第一例人体临床FLASH-RT实验FAST-01成功进行。在肿瘤受控治愈的同时观察到正常组织保护效果。

[1] Marie-Catherine Vozenin*, Billy W. Loo, Jr., Sami Tantawi, Peter G. Maxim, Douglas R. Spitz, Claude Bailat, and Charles L. Limoli., "FLASH: New intersection of physics, chemistry, biology, and cancer medicine," Review of Modren Physics., vol. 96, no. 3, p. 035002, Sep. 2024, doi: 10.1103/RevModPhys.96.035002.

1. 研究背景



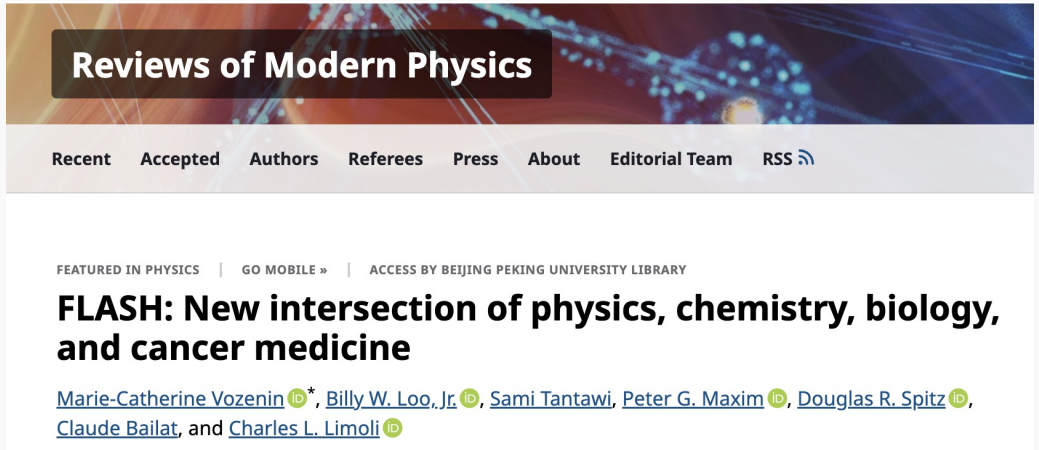
THE LANCET

REVIEW · Volume 398, Issue 10295, P171-184, July 10, 2021 Download Full Issue

Contemporary radiotherapy: present and future

Ravi A Chandra, MD [a,†] · Florence K Keane, MD [b,†] · Francine E M Voncken, MD [c] · Charles R Thomas, Jr, MD [a]

Affiliations & Notes Article Info



Reviews of Modern Physics

Recent Accepted Authors Referees Press About Editorial Team RSS

FEATURED IN PHYSICS | GO MOBILE » | ACCESS BY BEIJING PEKING UNIVERSITY LIBRARY

FLASH: New intersection of physics, chemistry, biology, and cancer medicine

Marie-Catherine Vozenin*, Billy W. Loo, Jr., Sami Tantawi, Peter G. Maxim, Douglas R. Spitz, Claude Bailat, and Charles L. Limoli

“*一项令人兴奋的技术进步是超高剂量率放疗（FLASH）。常规放疗通常以 0·03 Gy/s 左右的剂量率在 2-7 分钟内进行。但是，当在不到 1 秒的时间内以超高剂量率（>40 Gy/s）进行放疗时，观察到对健康组织的有害影响最小。尽管目前掌握的数据有限，但以最小的毒性提供高剂量放疗的潜力引起了人们的极大兴趣。*”

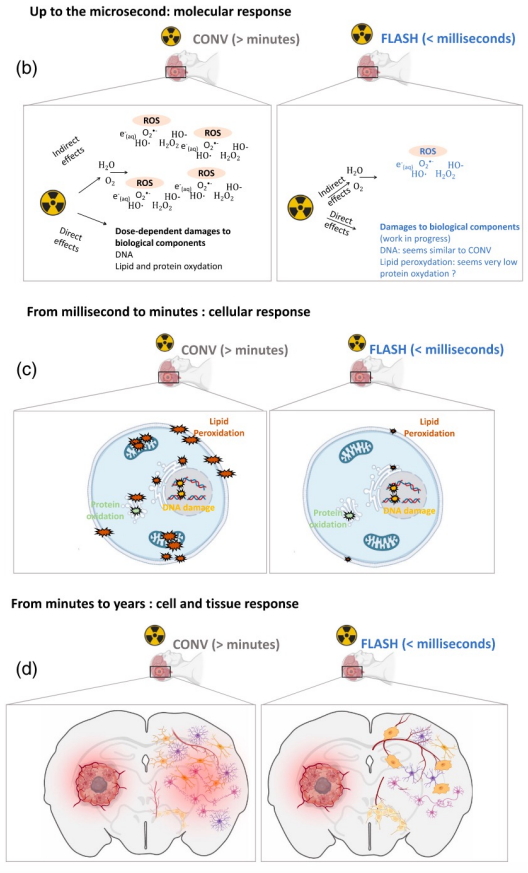
“*FLASH 的前景为整个跨学科领域注入了创新动力，汇聚了物理学家、化学家、生物学家和临床医生的研究活动。其结果是，世界级的基础设施得到了复兴式发展 … 迄今为止，与其他往往效果较差的基于药物的治疗相比，辐射的价值被低估了。毫无疑问，FLASH 对整个放射科学领域产生了显著影响，当前的发展将对学术研究、基础设施和临床肿瘤学产生持久而有益的影响。*”

[1] Chandra RA, Keane FK, Voncken FEM, Thomas CR. Contemporary radiotherapy: present and future. The Lancet 2021;398:171–84.
[2] Vozenin M-C, Loo BW, Tantawi S, Maxim PG, Spitz DR, Bailat C, et al. FLASH: New intersection of physics, chemistry, biology, and cancer medicine. Rev Mod Phys 2024;96:035002.

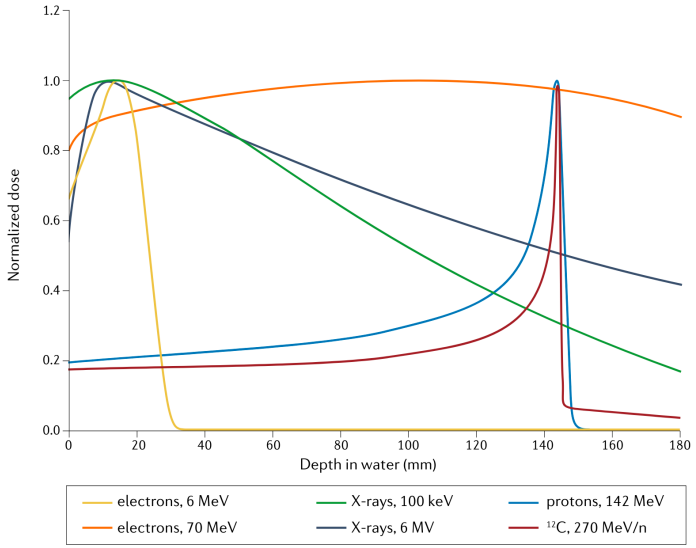
1. 研究背景

FLASH放疗的几个关键问题尚不清晰：为什么，用什么，怎么用?

为什么（Why）



用什么（What）



光子：应用范围最广，但剂量率实现难度大

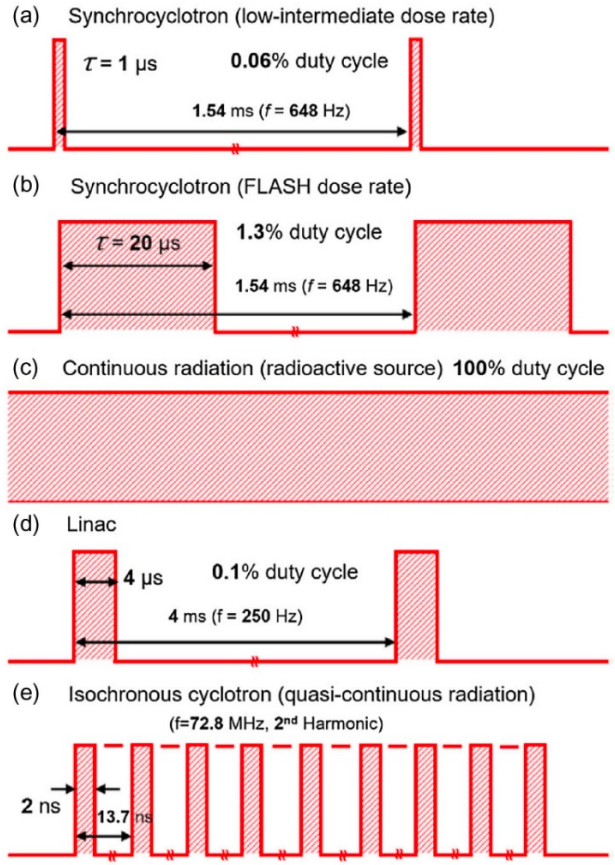
低能电子：已实现，穿透深度浅，应用有限

高能电子：欧洲主攻方案，设施体积太大

质子：布拉格峰，但笔型束剂量率存在争议

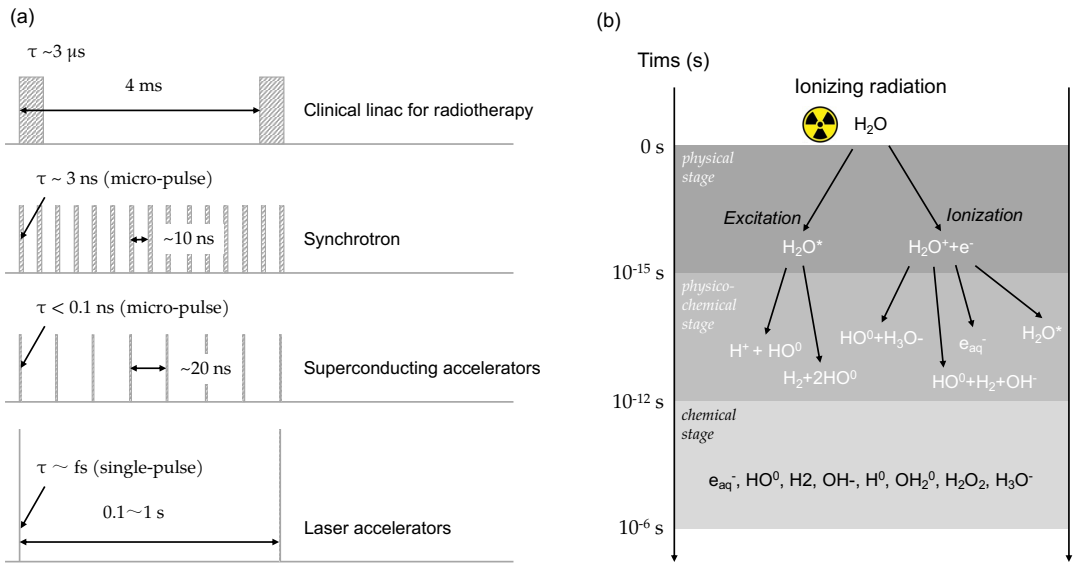
重离子：布拉格峰，RBE高，但难以实现

怎么用（How）

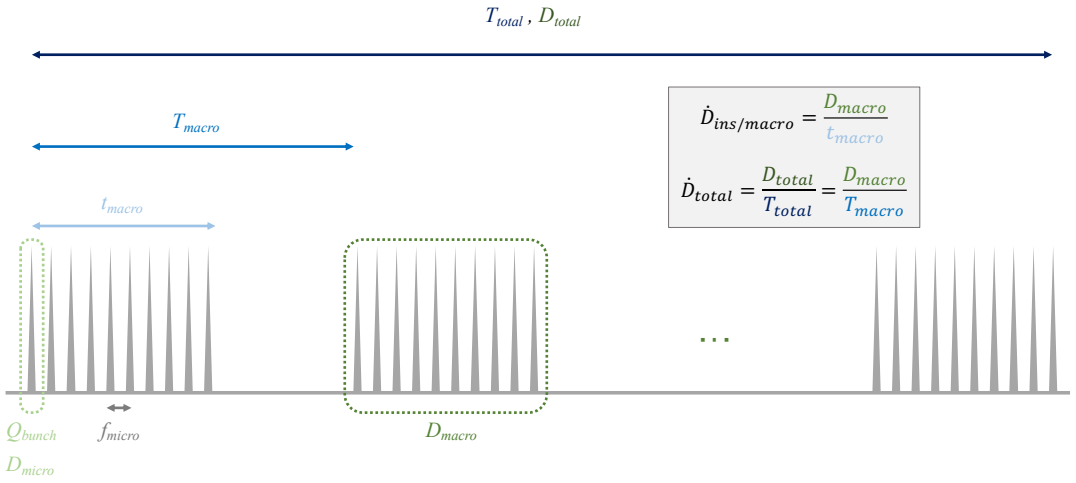


2. 研究问题

束流结构的时间尺度和FLASH-RT中关键生物-化学反应的时间尺度高度重叠，是否存在对应关系？



束流时间结构千变万化、参数众多 究竟什么是主导参数？



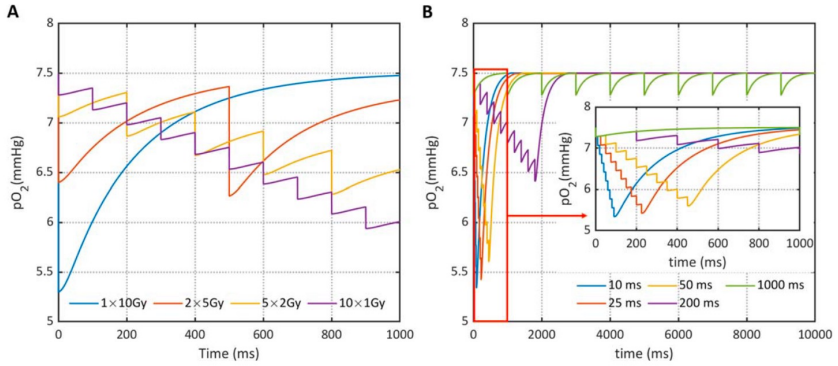
- 物理阶段：0 ~ 1 fs，水分子的电离和激发
- 物理化学阶段：1 fs ~ 1 ps，离子 - 分子反应与水合
- 化学阶段：自由基反应与产物形成

- 平均剂量率、瞬时剂量率、宏脉冲剂量率
- 宏脉冲脉宽、宏脉冲重频、微脉冲脉宽与重频
- 单发剂量、总剂量，以及以上参数的排列组合

[1] Romano F, Bailat C, Jorge PG, Lerch MLF, Darafsheh A. Ultra-high dose rate dosimetry: Challenges and opportunities for FLASH radiation therapy. Medical Physics 2022;49:4912–32.
[2] Herbert JM, Coons MP. The Hydrated Electron. Annual Review of Physical Chemistry 2017;68:447–72.

3. 国内外研究现状

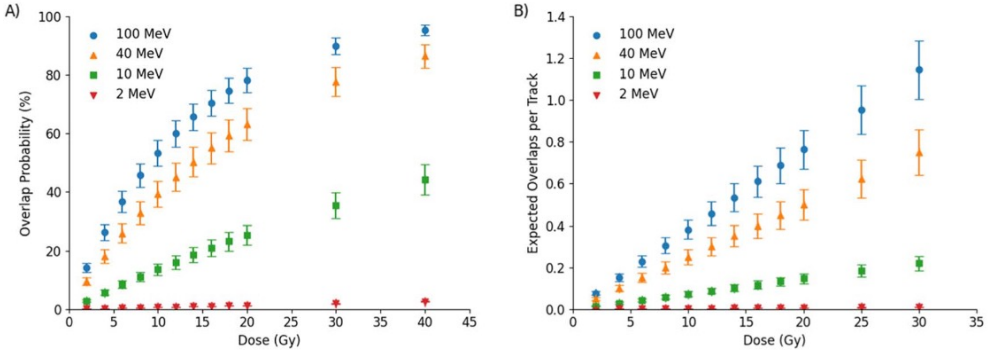
束流时间结构直接影响着FLASH效应的产生，关乎所有物理化学过程，是揭示FLASH效应本质原因的重要窗口



朱红玉，中山大学

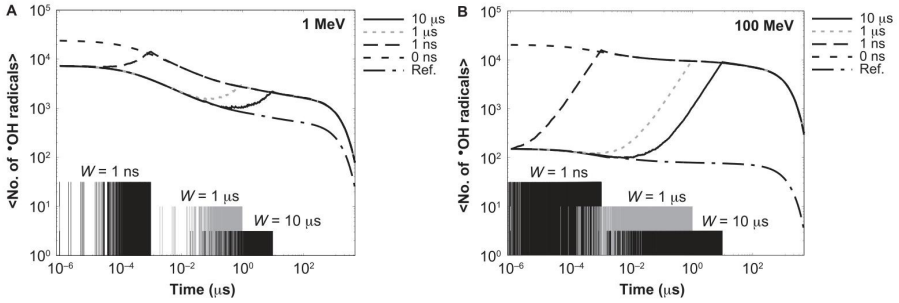
单脉冲优于多脉冲：多脉冲因氧恢复导致保护效应减弱。

脉冲间隔阈值：间隔＞10–50 ms 时氧恢复明显。



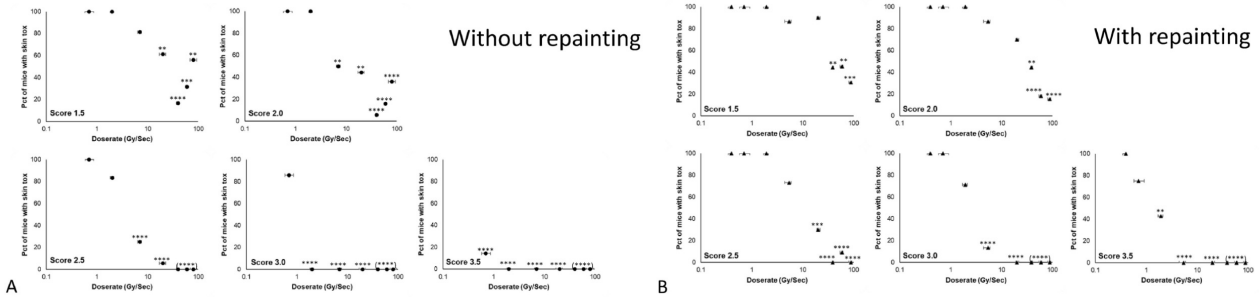
S. J. Thompson, Queen's University Belfast

质子需≥23 Gy（100 MeV）或≥100 Gy（10 MeV）才能观察到显著重叠，对自由基产率影响可忽略。



J. Ramos-Me´ndez, University of California, San Francisco

径迹间反应影响-OH和e_{aq}-的 G 值。低 LET 时，产生的化学物种更易扩散，参与径迹间反应的概率更高。



B. S. Sørensen, Aarhus University Hospital

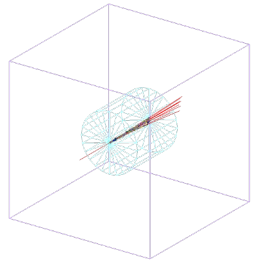
重扫描导致相同的射野剂量率下的毒性增加，从而使得剂量率-反应曲线向右移动，需要更高的剂量率诱导FLASH效应。

[1] H. Zhu, J. Li, X. Deng, R. Qiu, Z. Wu, and H. Zhang, "Modeling of cellular response after FLASH irradiation: a quantitative analysis based on the radiolytic oxygen depletion hypothesis," Phys. Med. Biol., vol. 66, no. 18, p. 185009, Sep. 2021.
[2] S. J. Thompson, K. M. Prise, and S. J. McMahon, "Investigating the potential contribution of inter-track interactions within ultra-high dose-rate proton therapy," Phys. Med. Biol., vol. 68, no. 5, p. 055006, Feb. 2023.
[3] J. Ramos-Méndez et al., "LET-Dependent Intertrack Yields in Proton Irradiation at Ultra-High Dose Rates Relevant for FLASH Therapy," Radiation Research, vol. 194, no. 4, pp. 351–362, Aug. 2020.
[4] B. S. Sørensen et al., "Proton FLASH: Impact of Dose Rate and Split Dose on Acute Skin Toxicity in a Murine Model," International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, vol. 120, no. 1, pp. 265–275, Sep. 2024.

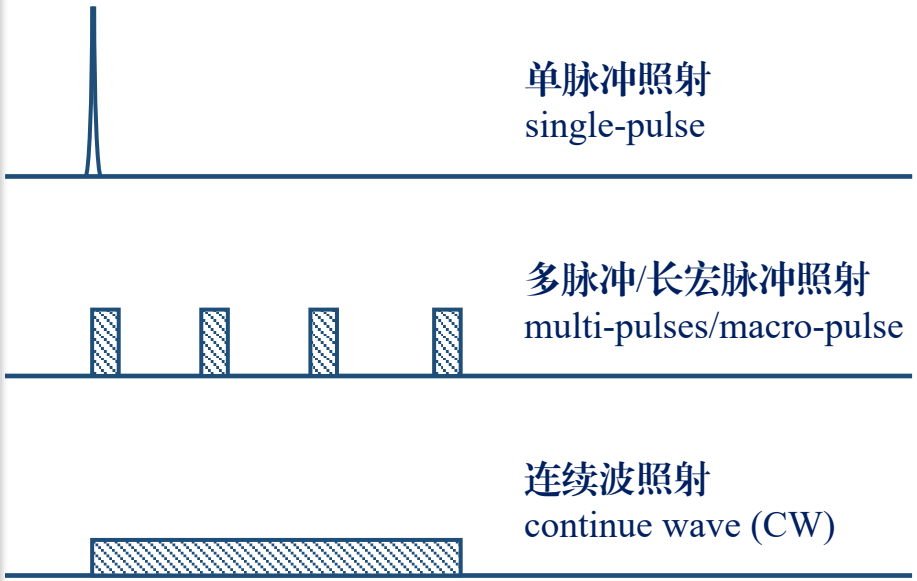
4. 研究方法

基于MC模拟研究不同时间结构束流辐照后水中自由基的变化并进行实验验证，通过数学模型计算径迹间相互作用

TOPAS/Geant4 进行 Monte-Carlo 模拟



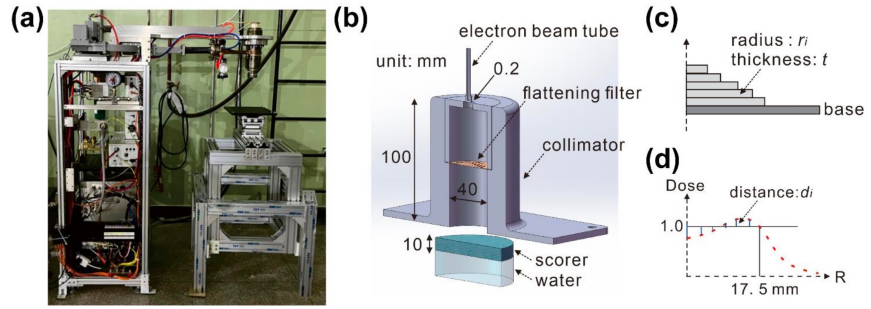
- 电子束能量6 MeV
- 氧浓度1×10^{-7} M 至1×10^{-4} M
- 模拟·OH和e_{aq}^-两种辐解产物



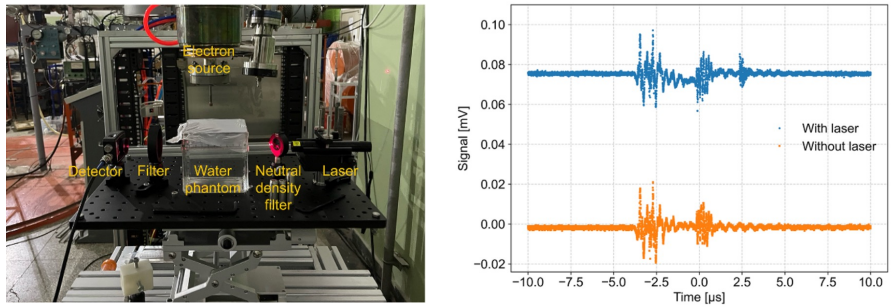
推广

验证

基于6 MeV 电子辐照实验验证自由基寿命



采用 6 MeV，单脉冲脉宽3-4 μs的电子辐照系统

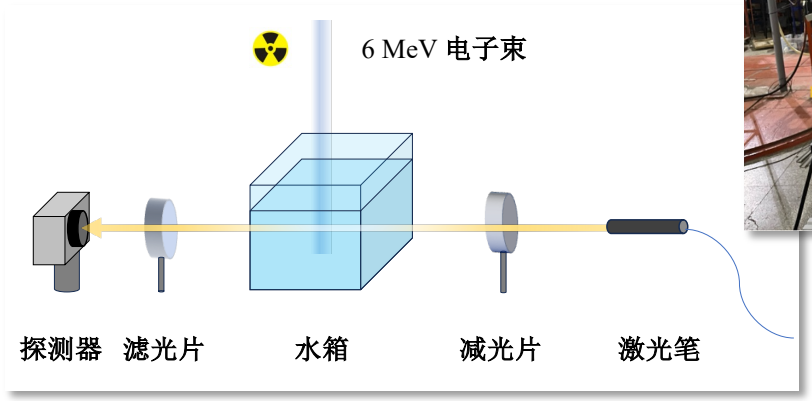


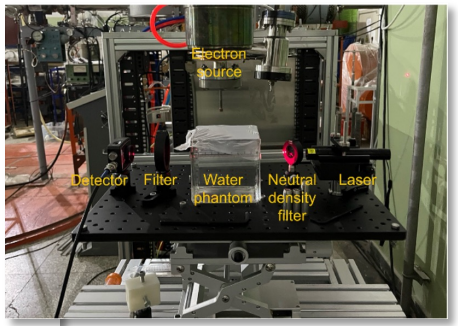
红外光谱技术探测水合电子(e_{aq}^-)寿命

[1] Lv J, Wang J, Li Q, Yang G, Gai W, Zhu K, et al. Geometry-optimized electron beam scattering foils enabling dose uniformity and dose rate enhancement for FLASH radiotherapy studies. Phys Med Biol 2025;70:185009.

5. 结果与讨论

1. 自由基寿命探测

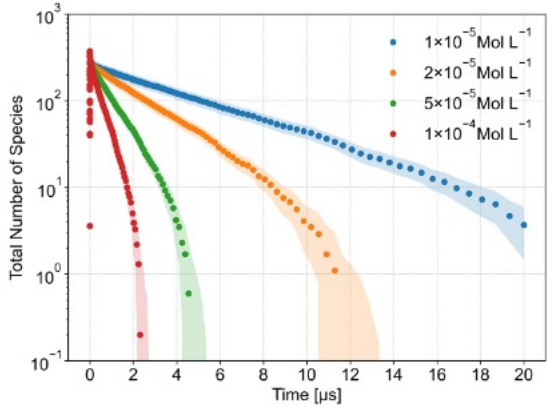




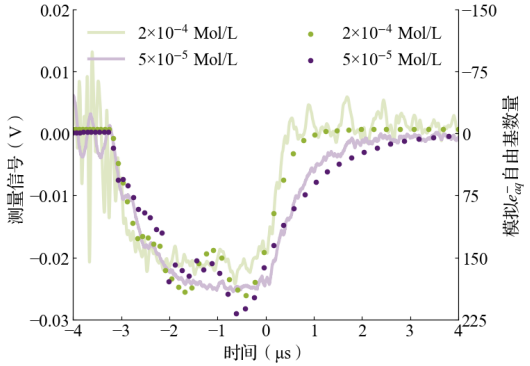
辐照时间 -3.2 ~ 0 μs

受 $e_{aq}^- + O_2 \rightarrow \cdot O_2^-$ 反应调控，氧含量对e_{aq}^-影响剧烈

- 氧气浓度2×10^{-4} Mol/L时， e_{aq}^-寿命约为0.5 μs
- 氧气浓度5×10^{-5} Mol/L时， e_{aq}^-寿命约为3 μs



模拟 e_{aq}^- 寿命随氧气浓度变化趋势



不同氧浓度下单脉冲诱导e_{aq}^-演变的实验（实线）与模拟（点线）数据

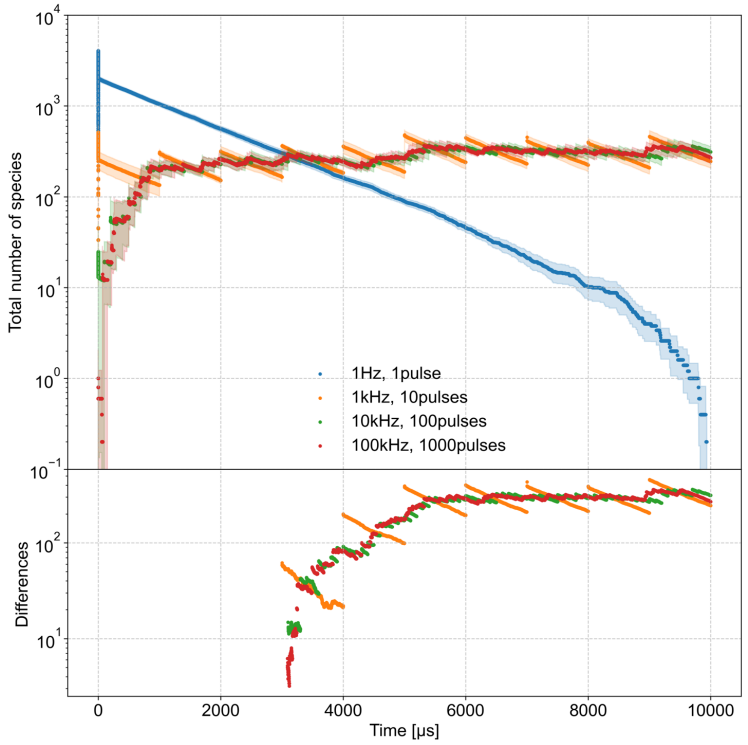
蒙特卡罗模拟的e_{aq}^-浓度变化和使用激光器探测的结果吻合良好，验证了模型的准确性。

[1] 孙健涵, 孔祥慧, 吕建锋, 王景辉, 刘小冬, 林晨, et al. FLASH放疗中不同氧含量下束流时间结构驱动的自由基动力学研究. 中华放射医学与防护杂志 2025;45:1061–8.

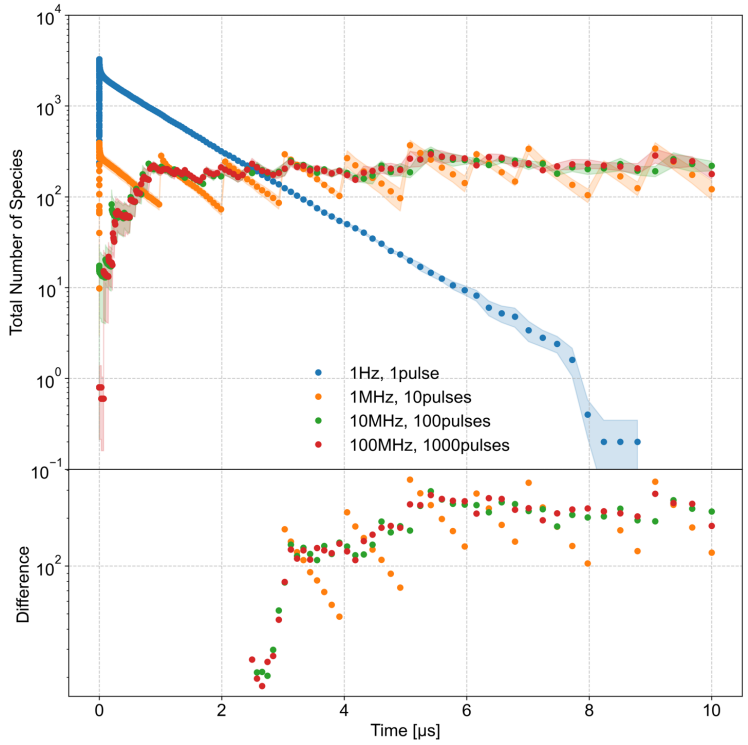
5. 结果与讨论

2. 束流结构类型：单脉冲 vs 多脉冲 vs 连续波

·OH



e_{aq}^-



短脉冲辐照时导致自由基含量瞬时升高而后快速下降，相较长宏脉冲造成更少自由基残留

[1] Sun J, Kong X, Lv J, Liu X, Wang J, Lin C, et al. Dependence of the radical dynamics on the beam temporal profile in FLASH radiotherapy. Phys Med Biol 2026;71:025019.

5. 结果与讨论

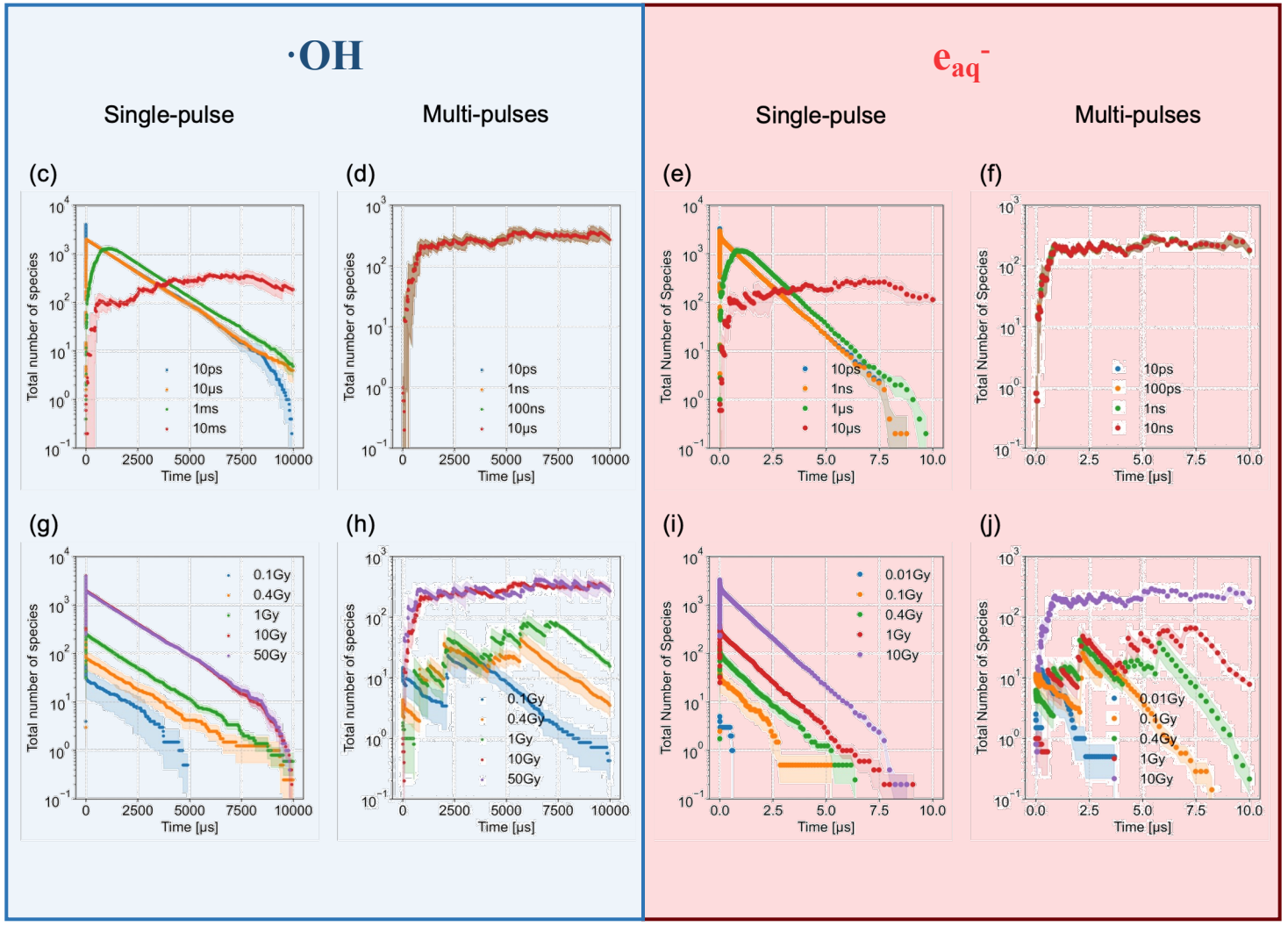
产生瞬时积累和消耗的脉宽阈值约为自由基寿命的1/10，单脉冲剂量约在0.4Gy ~ 1Gy之间

·OH 自由基

- 纯水中寿命约为10 ms
- 瞬时消耗脉宽阈值约为1 ms
- 单脉冲剂量1 Gy以上导致瞬时消耗
- 连续波剂量0.4 Gy以上导致持续积累

e_{aq}^- 自由基

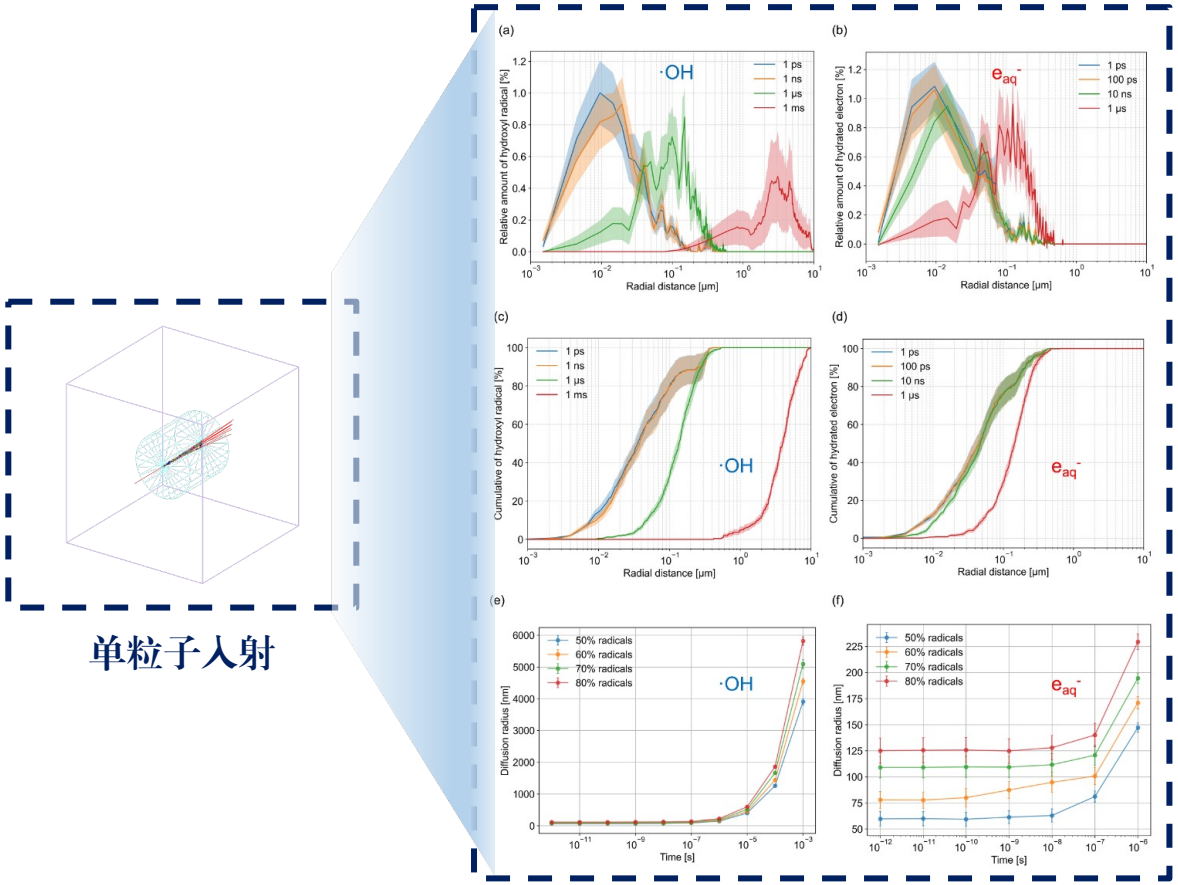
- 纯水中寿命约为10 μs
- 瞬时消耗脉宽阈值约为1 μs
- 单脉冲剂量1 Gy以上导致瞬时消耗
- 连续波剂量0.4 Gy以上导致持续积累



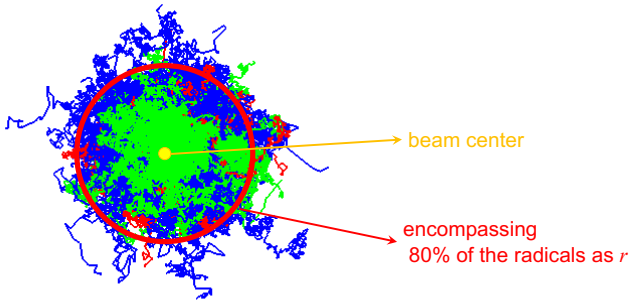
[1] Sun J, Kong X, Lv J, Liu X, Wang J, Lin C, et al. Dependence of the radical dynamics on the beam temporal profile in FLASH radiotherapy. Phys Med Biol 2026;71:025019.

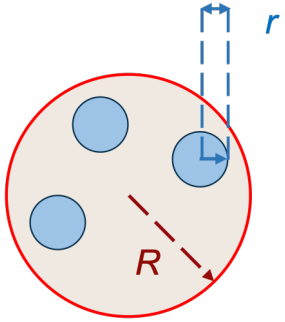
5. 结果与讨论

3. 自由基分布统计和径迹重叠算法



选取物理化学阶段结束时(1 µs), 80%包络尺寸作为自由基扩散半径





考虑半径为 R 的圆形目标区域，每个自由基径迹可以近似为一个半径为 r 的圆形区域。N 条轨迹的轨迹间重叠概率的统计可能性：

$$P_{overlap} = 1 - P_{no\ overlap} = 1 - \left(1 - \frac{\pi r^2}{\pi R^2}\right)^N$$

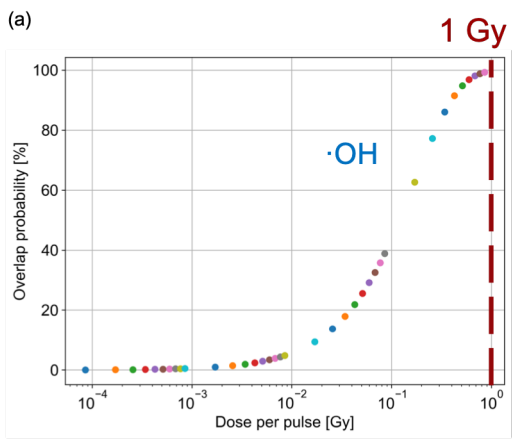
或者，每个径迹的期望重叠数可用以下公式计算：

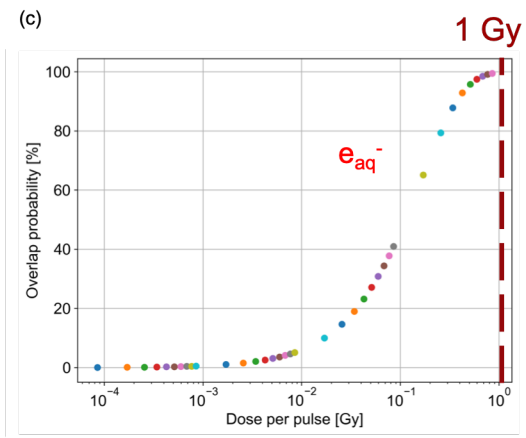
$$Expected\ Number\ of\ Overlaps = P_{overlap}\binom{N}{2} = \frac{\pi r^2}{\pi R^2}\frac{(N-1)}{2}$$

[1] Thompson SJ, Prise KM, McMahon SJ. Investigating the potential contribution of inter-track interactions within ultra-high dose-rate proton therapy. Phys Med Biol 2023;68:055006.

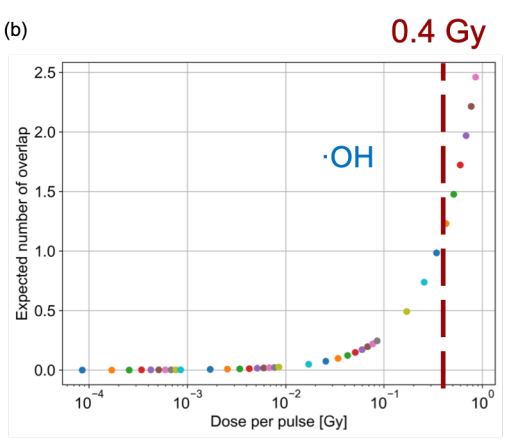
5. 结果与讨论

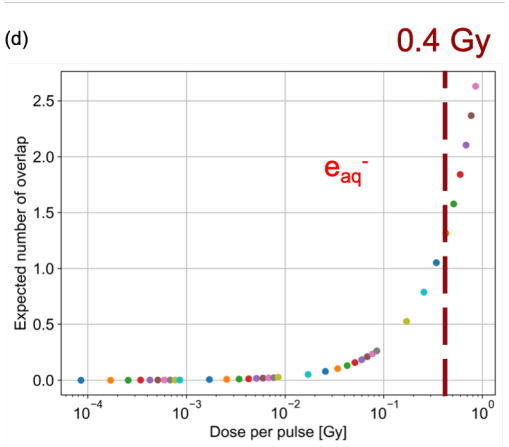
4. 径迹重叠





每条径迹计算的重叠概率





每条径迹的期望重叠数

单脉冲剂量 > 1 Gy时，$P_{overlap}$ 收敛至100%

单脉冲剂量 > 0.4 Gy 时，期望重叠数达到 1

径迹重叠计算与蒙卡模拟自由基动力学特征相匹配，以 ·OH 寿命10ms计，平均剂量率恰好落在平均剂量率在 40Gy/s ~ 100Gy/s 间

随单脉冲剂量的增加，径迹重叠的可能性指数级上升。径迹重叠可能是单脉冲内自由基瞬时复合的一个重要原因。

5. 结果与讨论

5. 氧环境的影响

·OH 自由基

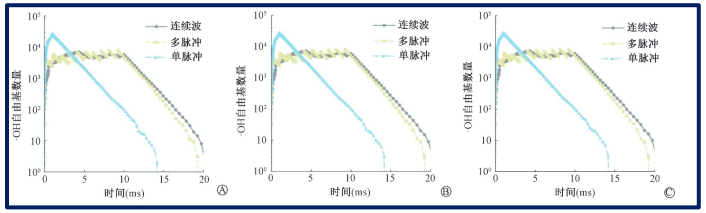
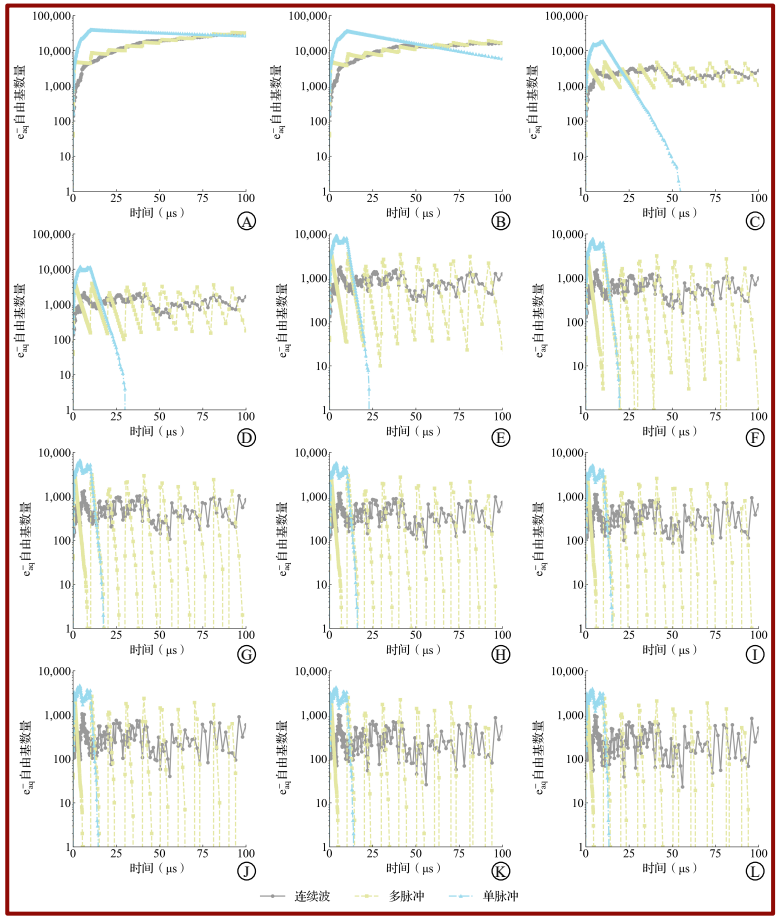


表 1 不同组织细胞的氧气浓度（$\times10^{-5}$ mol/L）

Table 1 Oxygen concentrations in different organizations cells（$\times10^{-5}$ mol/L）

序号	细胞名称	氧气浓度	文献
1	肝细胞	5.2~7.8	[15]
2	心肌细胞	6.5~9.1	[16]
3	神经元细胞	3.5~6.5	[17]
4	红细胞	7.8~13	[18]
5	皮肤成纤维细胞	3.9~6.5	[19]
6	肺泡上皮细胞	13~14	[20]
7	肾小管上皮细胞	4.5~7.8	[21]
8	小肠上皮细胞	3.9~6.5	[22]
9	星形胶质细胞	2.6~5.2	[23]
10	胶质母细胞瘤细胞	0~1.0	[24]
11	乳腺癌细胞	0.8~1.3	[25]
12	胰腺癌细胞	0~1.0	[26]
13	肾癌细胞	0.5~1.0	[27]
14	黑色素瘤细胞	0.8~1.3	[28]

e_{aq}^- 自由基



·OH 自由基

·OH含量对氧浓度的变化不敏感

e_{aq}^- 自由基

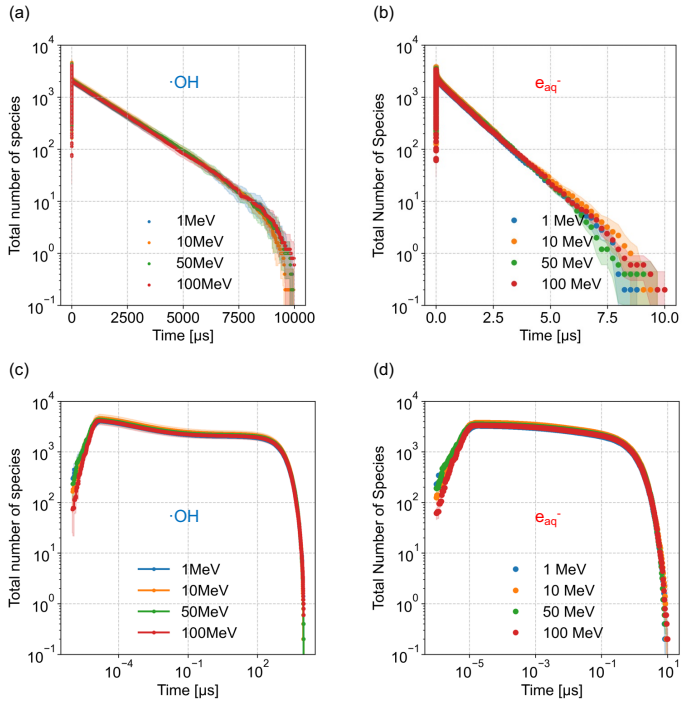
- 乏氧（肿瘤组织）条件下消耗缓慢。1×10^{-7} M 等乏氧条件下，e_{aq}^- 寿命在 100 μs以上
- 富氧环境下寿命快速衰减，1×10^{-4} M 时约10 μs
- 多脉冲照射下，每个照射周期内都表现出单脉冲的特征，瞬时积累并快速消耗，维持更低的残余水平

[1] 孙健涵, 孔祥慧, 吕建锋, 王景辉, 刘小冬, 林晨, et al. FLASH放疗中不同氧含量下束流时间结构驱动的自由基动力学研究. 中华放射医学与防护杂志 2025;45:1061–8.

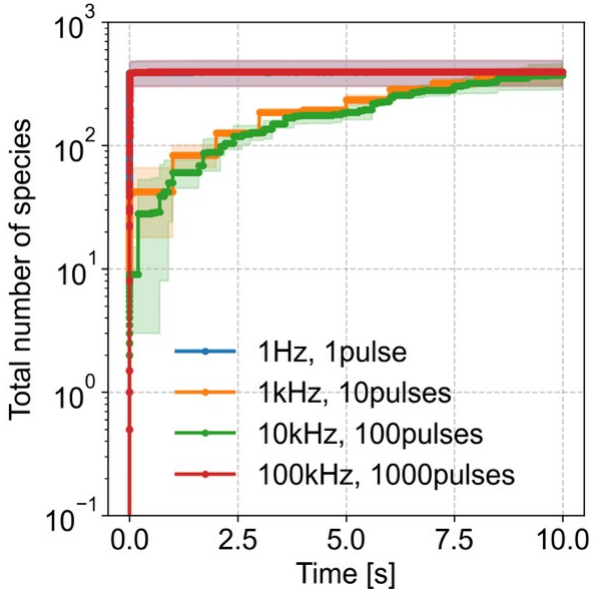
5. 结果与讨论

6. 其他因素

束流能量影响



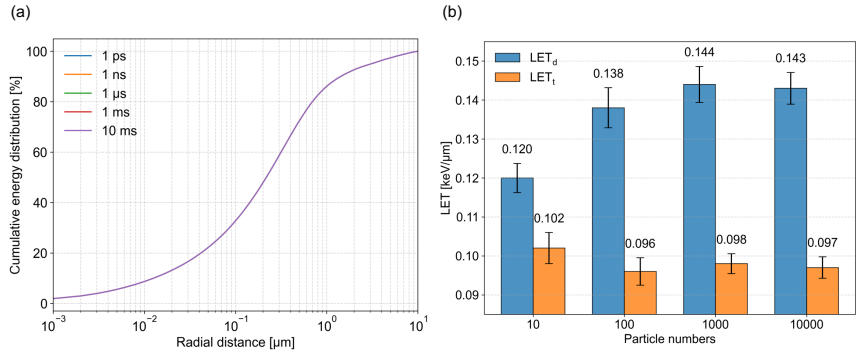
H_2O_2 动力学



能量沉积分布与LET计算

$$LET_t = \sum_{i=1}^{n}\left(\frac{\varepsilon_i}{l_i}\right)w_{i,t} = \frac{\sum_{i=1}^{n}\left(\frac{\varepsilon_i}{l_i}\right)l_i}{\sum_{i=1}^{n} l_i} = \frac{\sum_{i=1}^{n}\varepsilon_i}{\sum_{i=1}^{n} l_i}$$

$$LET_d = \sum_{i=1}^{n}\left(\frac{\varepsilon_i}{l_i}\right)w_{i,d} = \frac{\sum_{i=1}^{n}\left(\frac{\varepsilon_i}{l_i}\right)\varepsilon_i}{\sum_{i=1}^{n}\varepsilon_i} = \frac{\sum_{i=1}^{n}\frac{\varepsilon_i^2}{l_i}}{\sum_{i=1}^{n}\varepsilon_i}$$

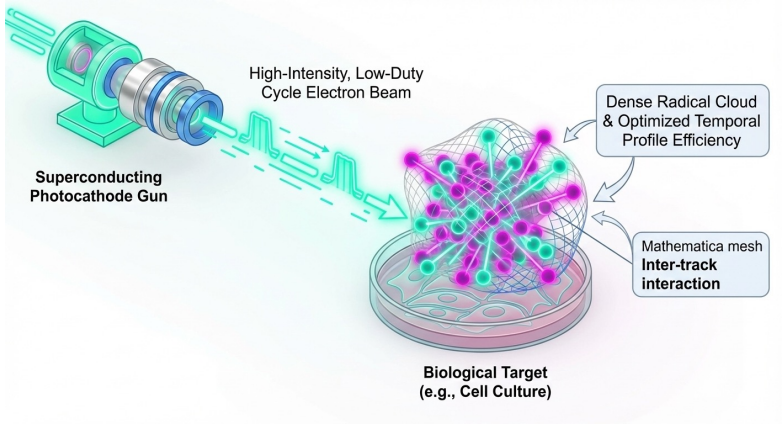


束流能量和非自由基类的活性氧（如 H_2O_2）呈现阴性结果，电子 LET_t 随粒子数上升而 LET_d 下降，能量分布维持恒定

[1] Sun J, Kong X, Lv J, Liu X, Wang J, Lin C, et al. Dependence of the radical dynamics on the beam temporal profile in FLASH radiotherapy. Phys Med Biol 2026;71:025019.

6. 结论与展望

束流时间结构对自由基演化具有决定性影响，高瞬时流强、低占空比的束流可能是产生FLASH的更优解。



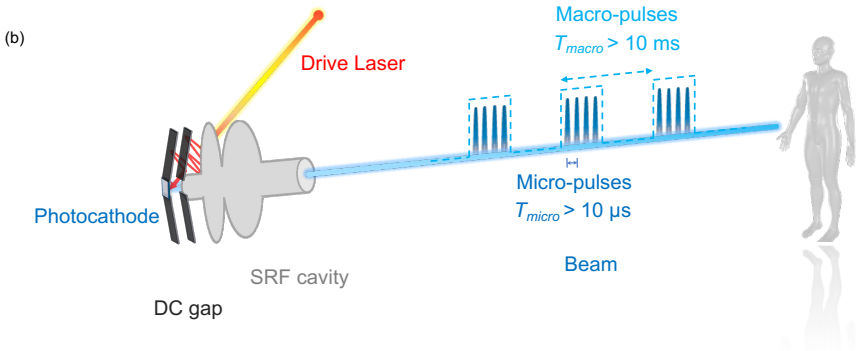
高流强，低占空比触发径迹重叠

e_{aq}^- 自由基

- 正常组织中快速复合，乏氧肿瘤组织中寿命延长至 50 μs 以上，持续介导间接损伤

·OH 自由基

- 肿瘤细胞中 2 ~ 4 倍升高的活性金属离子 (Fe^{2+}) 通过 Fenton 反应 ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$) 持续放大·OH 介导的氧化损伤；
- 肿瘤细胞抗氧化系统 (如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽) 功能缺陷导致 ROS 清除障碍，残留·OH 产生选择性毒性，束流时间结构控制·OH 存留时间进一步优化该效应。



·OH 和 e_{aq}^- 的寿命相差千倍，如何同时满足其瞬时复合条件?

光阴极电子枪产生的宏-微脉冲结构束流具备优势

北京大学 PEKING UNIVERSITY | 射频超导实验室 SRF LABORATORY 陈仕海

北京大学肿瘤医院 BEIJING CANCER HOSPITAL



The 8th OCPA Accelerator School and Workshop

感谢各位专家老师的倾听！

J Sun *et al. Physics in Medicine & Biology.* 71 (2026) 025019;

孙健涵 等 中华放射医学与防护杂志, 2025, 45(11):1061-1068.