通过低能量长距离实现超锐利直立式光子放射治疗：高通量源的 FLASH 替代方案

Lloyd E Kamole Ghomsi[1]，Clinton Gibson[1]，Veng-Jean Heng[1]，Ramish M Ashraf[1]，Lawrie Skinner[1*]

[1]美国加利福尼亚州斯坦福，斯坦福大学放射肿瘤科

*通讯作者：lawrie.skinner@stanford.edu

利益冲突与经费声明

Lawrie Skinner 博士报告称，目前和/或近期获得斯坦福癌症研究所（创新奖）及斯坦福医学（催化剂奖）的研究支持。Skinner 博士是与放射治疗设备相关知识产权的发明人，其中包括美国专利第11,583,926号及相关美国专利申请（美国申请号 16/809,427）。Skinner 博士还参与 ViewRay Systems, Inc. 和 Leo Cancer Care 的行业资助研究协议/临床试验活动（MRAs；角色：共同研究者）。本论文未获得专项经费支持。

临床试验信息：

本研究不涉及任何临床试验。

致谢：

作者感谢 Billy Loo 博士提供的宝贵讨论。

数据共享声明：

支持本研究结果的数据可根据合理请求向通讯作者获取。数据仅可用于非营利性学术研究和教育用途。申请者必须引用原始出版物，并在任何由此产生的成果中注明数据来源。

通过低能量长距离实现超锐利直立式光子放射治疗：高通量源的 FLASH 替代方案

摘要

目的/研究目标：标准的6兆伏（MV）放射治疗受射线源尺寸和次级电子射程限制，辐射半影宽度最小为~2-3 mm。本研究探讨采用较低能量和更长源到患者距离的直立式放射治疗。研究目标是在维持标准设置深度剂量穿透能力的同时，使放射治疗束锐度提高一倍。

方法与材料：使用临床直线加速器发出的 2.5 MV 束流，在 4 m 源模距下进行照射（2.5 MV-ED）。使用放射变色胶片和电离室，在固体水模体中测量横向分布和百分深度剂量。利用这些单束测量结果对 TOPAS 蒙特卡罗模拟进行基准验证。随后使用经验证的 2.5 MV-ED 模型，模拟采用圆锥形束几何的直立式照射，并将模拟结果与针对距射线源 1 m 处标准 6 MV-FFF 共面照射生成的等效计划进行比较。

结果：测得 2.5 MV-ED 单个 28x28 mm^2 束流的 80%-20% 半影为 1.0 ±0.1 mm，而标准 6MV-FFF 束的准直器定义的半影为 2.4 mm。在 10 cm 深度处，2.5 MV-ED 和标准 6 MV-FFF 的剂量分别为 52% 和 56%；表面剂量分别为 22% 和 38%。采用 2.5 MV-ED射束的圆锥几何结构蒙特卡罗模拟显示，与 6MV-FFF 共面计划相比，其在所有主方向上的复合剂量跌落均显著更锐利。以直径为 5 mm 的高剂量球体构建的空间分割格栅示例计划中，2.5 MV-ED 圆锥方案实现了 4.5-5.2 的峰谷剂量比，而标准 6 MV-FFF 临床系统可达到的峰谷剂量比为 2.6-2.9。

结论：Low能、延伸距离光子束可提供更锐利的半影和更低的表面剂量，同时保持与标准6 MV设置相当的深度剂量穿透。结合患者直立摆位，可实现超锐利的剂量分布，并提高治疗适形度、降低毒性以及实现更高保真度的剂量调制。

1. 引言

在保护健康组织的同时，使高剂量辐射适形于靶区体积，是放射治疗的核心原则。为此，现代放射治疗直线加速器通过在宽角度范围内投放射线，并采用先进的强度调制来塑造剂量分布[1,2]。

这类设备最常见的形式，是射线源距离放射治疗靶区体积 0.8 至 1 米的 6兆伏（6 MV）X射线源，其中 MV 表示加速电势。尽管这些 6 MV 设备有效，但存在一项基本局限：无论准直效果多好、束流角度如何，次级电子射程都会将最小射束半影宽度限制在 ~2-3 毫米（在大多数情况下）。这些“模糊”的射束边缘会降低可实现的覆盖度，增加邻近器官的毒性，并限制靶区体积的复杂程度。它们还会增加周围组织发生第二原发癌的风险；这一点值得关注，因为放射治疗后的大多数第二原发癌发生在靶区体积之外、但紧邻靶区体积的位置[3]。随着患者生存时间延长，并再次接受更多再照射，这些局限性日益重要。更锐利、对健康组织损伤更小的射束，也拓展了放射治疗在非癌症应用中的潜力，例如治疗血管疾病、心律失常和神经调控；与癌症治疗相比，这些应用通常更关注副作用和长期风险[4,5]。

众所周知，低能量射束可形成更锐利的半影[6–9]。如图 1 所示，当入射光子能量低于 1 MeV 时，次级电子能量范围以及相应的剂量沉积核都显著更短。对于轫致辐射源，1 MeV 光子能量大致对应于 3 MV 束流的平均能量。研究表明，采用 2–3 MV 能量射束进行治疗计划研究，对浅表靶区的效果更佳[10,11]。然而，这些低能量射束的穿透能力也较差，因此在标准设置下治疗较深靶区时，通常不如 6 MV 射束[10,11]。

一种重新受到关注的替代放射治疗方法是固定直线加速器射线源，在患者处于直立位时转动患者[12,13]。对于粒子离子束放射治疗（质子、碳离子等），移除机架可显著节省设备尺寸和成本[14]。虽然与粒子治疗相比，光子治疗移除机架所节省的成本和空间较少，但直立几何构型仍具有显著优势。它为集成新型、更强大的光子源、采用先进的成像能力以及更灵活地调整源到患者距离创造了机会[13,15]。

在本研究中，对采用长距离准直和低能量射束的新型患者直立摆位进行了研究，旨在形成超锐利的剂量分布。该方法有四个主要驱动因素：（i）更锐利的半影，（ii）提高患者体内的穿透能力，（iii）降低治疗室屏蔽要求。（iv）高效实施非共面锥形弧。

2. 材料与方法

为实现更锐利（更小）的射束半影，应考虑主要影响因素。这些因素包括：（i）准直器泄漏与散射，（ii）患者散射，以及（iii）几何半影。准直器泄漏可通过增加厚度加以解决。准直器散射也很小；通常准直器散射与原射线比小于10% [16]。然而，患者散射和几何半影可以得到改善，并在第2.1节和第2.2节中详细讨论。

2.1 患者散射

患者散射包括光子散射和次级电子散射。患者体内的光子散射主要是康普顿散射。尽管随着能量降低，康普顿散射在较大角度发生的频率略有增加，但在 MV能区，截面随能量变化相对恒定（图 1B）。对于患者体内的康普顿散射光子，几乎无能为力。

然而，如图 1A 所示，降低入射光子能量可以显著缩短次级电子散射的作用范围。基本上，能量为 1 MeV 或更低的入射光子会产生次级电子，而这些电子在水中的平均传播距离不超过 1 mm。

具体而言，图 1 所示的信息是通过采用克莱因-仁科公式计算微分截面[17]，以及康普顿散射公式确定康普顿相互作用后次级电子能量与角度的关系[18]得出的。随后，利用标准表格将能量与角度的函数关系转换为水中射程[19]。对每个角度的归一化微分截面进行加权（图 1B），再对所有角度求和，即可得到康普顿散射电子的平均射程随入射光子能量变化的关系（图 1A）。虽然这并未涵盖完整的物理过程，但在 0.2-3 MeV 的光子能量范围内，超过 90% 的相互作用属于康普顿散射[9]。这些平均电子射程与计算得到的剂量展宽阵列也非常接近，见图 1A 插图（摘自 [20,21]）。平均射程和二维阵列均表明，6MV 时剂量展宽为 ~3mm，而在 3 MV 及更低能量时小于 1 mm。

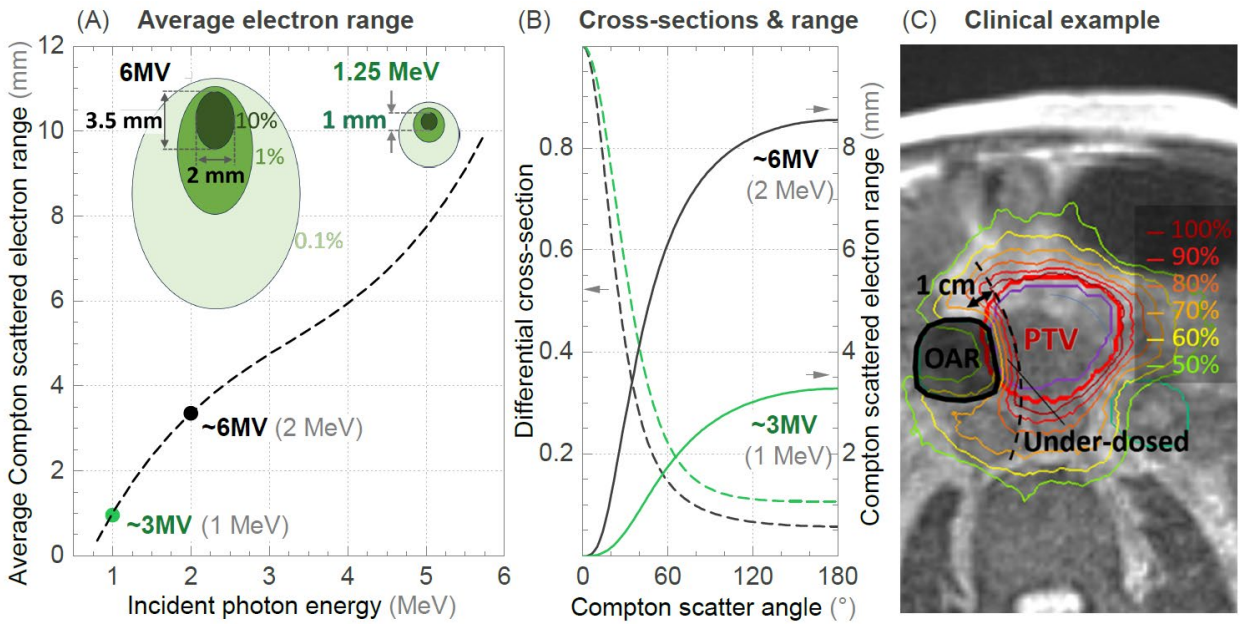


图 1。 (A) 平均康普顿散射电子射程随入射光子能量的变化（虚线）。插图显示了水中 1.25 MeV 和 6MV 入射光子的剂量展宽阵列，与计算得出的平均射程吻合良好。请注意，在 6MV 时，约 3 mm 的电子射程限制了剂量沉积的锐利程度。(B) 显示了标准微分截面（虚线）和康普顿散射电子射程函数（实线），数据来自 NIST 数据库，二者结合后得到了 (A) 中的曲线。绿色标出了对应于 3MV射束平均能量的 1 MeV 能量；黑色标出了对应于 6MV射束平均能量的 2MeV 能量。(C) 一个临床实例，采用 ViewRay MRIdian 6MV-FFF系统和双层双聚焦多叶准直器，但剂量梯度仍不足以覆盖靶区并保护邻近的危及器官。

2.2 延长距离下的几何半影与源尺寸

几何半影（P_{geo}）由射线源具有非零尺寸所致，也会增加半影宽度。采用小角近似后，公式可简化为

$$P_{geo} \cong \frac{\Delta s}{SAD/D_{coll} - 1} \qquad \text{Eqn. 1}$$

其中，D_{coll} 为准直器-靶区距离，靶区可近似为计划靶区体积的中心点（见图 2B）。由于患者避让间隙要求D_{coll} 约为 40 cm 或更大，源尺寸（Δs）和源轴距（SAD）是几何半影的主要决定因素。如图 2A 所示，延长 SAD 距离可减小几何半影，从而允许使用更大的射线源。较小的几何半影意味着在钨致辐射靶上保持相同功率密度时可以获得更大的通量，从而降低冷却要求。为更全面地考虑不同源尺寸、能量和距离（SAD）对应的相对剂量率，可以使用以下公式（公式 2）

$$DR \cong DR_{std} \cdot \frac{SAD_{std}^2}{SAD^2} \cdot \frac{\Delta s^2}{\Delta s_{std}^2} \cdot \frac{\eta}{\eta_{std}} \qquad \text{Eqn. 2}$$

其中，DR 表示给定 SAD 下、源尺寸为Δs 且韧致辐射效率为η的射线源所产生的剂量率。以标准 6MV 源（DR_{std}）、1 m SAD 和 1 mm Δs 为例。对于材料相同的射线源，η/η_{std} 的比值可估算为 E/E_{std}。随后，将 1 m SAD、1 mm 源尺寸的标准射线源缩放至 4 m SAD 和 4 mm 源尺寸。两者的剂量率将相同，但扩展源的几何半影更小（≈0.57 mm 对比 ≈1mm）。从 6MV 降至 2.5 MV 后，剂量率将从 1400 厘戈瑞/分钟降至~585厘戈瑞/监测单位。此过程不会使钨靶上的功率密度超过当前临床直线加速器的水平。

因此，较大的源尺寸可以在很大程度上补偿射线源源轴距延长造成的剂量率损失，但距离延长会使患者体内的几何半影更锐利、深度剂量衰减更缓慢（即穿透能力更强）。

2.3 深度剂量衰减

由于大型射线源在延长距离下能够合理地实现所需的剂量率和几何半影，因此可以利用远距离装置带来的深度剂量衰减改善。如图 2C 所示，距离延长可减缓最大剂量深度（d_{max}）之后的反平方衰减。具体而言，超过 d_{max} 后，剂量随深度增加而下降得更慢，从而降低 d_{max} 附近浅层剂量与靶深度处处方剂量的比值。最终，与相同射束质量、源距为标准 1 m 的设置相比，达到给定处方剂量所需的监测单位更少。另一种理解方式是，在射野大小相同的情况下，延长距离射束的发散度比标准设置低 ~4 倍。

为进一步改善 2.5 MV 射束的深度剂量衰减，还研究了一种采用高原子序数过滤的射束硬化策略。铅滤器因电子数较高，能够强烈衰减低于 1 MeV 的光子能量，同时让 >1MeV 光子保持较高的透射比例（图 2D）。在 1-3 MeV 射束能量下，这种技术更具优势，因为高原子序数滤器在低于 1 MeV、光电吸收较强的范围内效果更好（图 2E）。

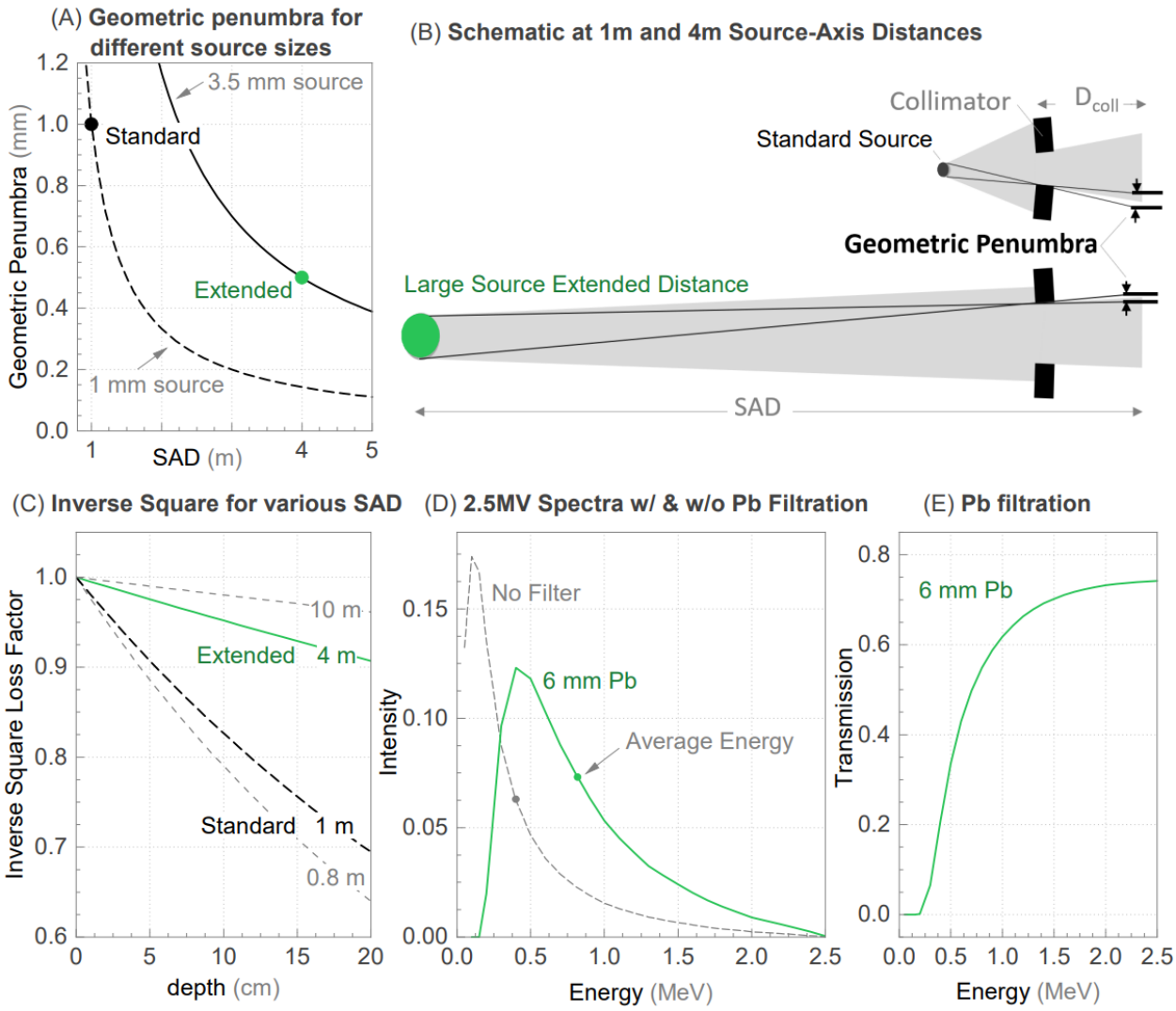


图 2。 (A) 由于延长距离设置可减小几何半影（绿色圆圈），因此延长距离设置可以使用更大的源尺寸（实线）。(B) 示意图显示延长距离几何如何通过较长的源轴距（SAD）减小几何半影。(C) 与标准设置（黑色虚线）相比，延长距离设置（实线）的深度剂量衰减有所改善。(D、E) 铅滤过能有效衰减低于 1 MeV 的光子能量。(D) 中的实线表示用于蒙特卡罗模拟（图 4）的能谱，该能谱与测得的深度剂量和束流剖面相符。(D) 中的圆圈表示有铅滤过和无铅滤过时的平均能量。2.5 MV 的无滤过能谱（D 中的虚线）摘录自 [22]。

2.4 低能量扩展距离实验设置

根据 S2.1-S2.3 中研究的基本物理现象，选择了低能量延长距离实验装置：使用 Varian TrueBeam 产生的 2.5 MV-FFF 束流，射线源到模体的距离为 4 m（Varian Medical Systems，美国加利福尼亚州帕洛阿尔托）。为滤除大部分 <0.2 MeV 光子，在直线加速器机头的聚酯薄膜窗后紧接着放置了一块厚 6 mm 的铅滤片（图 2E）。这种经过滤波的延长距离束流记为 2.5 MV-ED。使用该装置进行测量时，射野大小为 28x28 mm^2，由一个铜钨合金条制成的准直器形成；准直器厚 6 cm（75wt% 钨和 25wt% 铜）。该准直器的上游边缘距射线源 3.5 m（距模体 0.5 m，见图 4C）。使用光野和数字水平仪手动将定制准直器与束流对准。手动对准造成的不确定度约为束流横向平面内 0.5 mm，以及垂直和左-右方向上 1-2°。

将EBT3放射变色胶片（Ashland，美国新泽西州布里奇沃特）放置于30x30x15 cm^3固体水模体内，垂直于束流，深度为3 cm。使用Epson Expression 1000XL扫描仪以300 dpi在透射扫描模式下扫描胶片。使用ImageJ软件的FIJI发行版[23]分析胶片，采用红色通道，并按照[24]中详述的流程进行。具体而言，通过与无胶片区域的感兴趣区取比值来获得OD，随后使用同一张胶片上未照射胶片的OD进行背景扣除。校准胶片采用6 MV照射制备，剂量范围为0至2 Gy，增量为0.25 Gy。使用Varian Truebeam在100 cm源皮距和最大剂量深度（1.5 cm）下进行校准。校准胶片照射前立即按照AAPM TG51方案[25]测量直线加速器输出。使用Rodbard（NIH Image）在ImageJ中应用胶片校准数据。对于线剖面（图4A），对宽度为24像素（约2 mm）的线进行平均。

此外，还使用 Exradin A10平行板电离室进行了深度剂量测量，该电离室的收集极直径为 5.4 mm、间隙为 2 mm，且建成层为 <0.004 cm^2/g（Standard Imaging，美国威斯康星州米德尔顿）。在保持模体表面至射线源距离恒定的情况下，测量了多个电离室深度。使用 PTW Unidos webline静电计，并将偏置设置为 -300V。将电离室的前窗作为有效测量点。

测得的束流剖面和深度剂量用于对与实验装置[26]相对应的TOPAS蒙特卡罗模拟进行基准验证。该模型采用与物理装置相同的材料和末级准直器几何形状，但将射线源和初级准直器简化为在X和Y方向具有1 mm位置展宽、并在X、Y方向1.2 mm处截止的高斯分布。角展宽亦设为1°，截止角为1.5°。能谱为图 2D所示，该能谱通过多次改变铅滤片衰减的试验获得，以匹配测得的深度剂量曲线（见图2、图4）。虽然模拟的射线源尺寸和形状可能无法精确匹配真实的射线源尺寸和形状，但远距离装置意味着源尺寸效应按~4倍缩小，从而无需精细调整射线源形状即可与实验数据良好吻合。剂量计分网格采用边长为0.5 mm^3的立方体素尺寸。进行了多次运行，每次约10^9 粒子历史。蒙特卡罗

参数文件见补充信息。在确立单光束对应关系后，进一步开展了采用多光束模拟锥形电弧装置的模型计算。

2.5 直立锥形弧形放疗

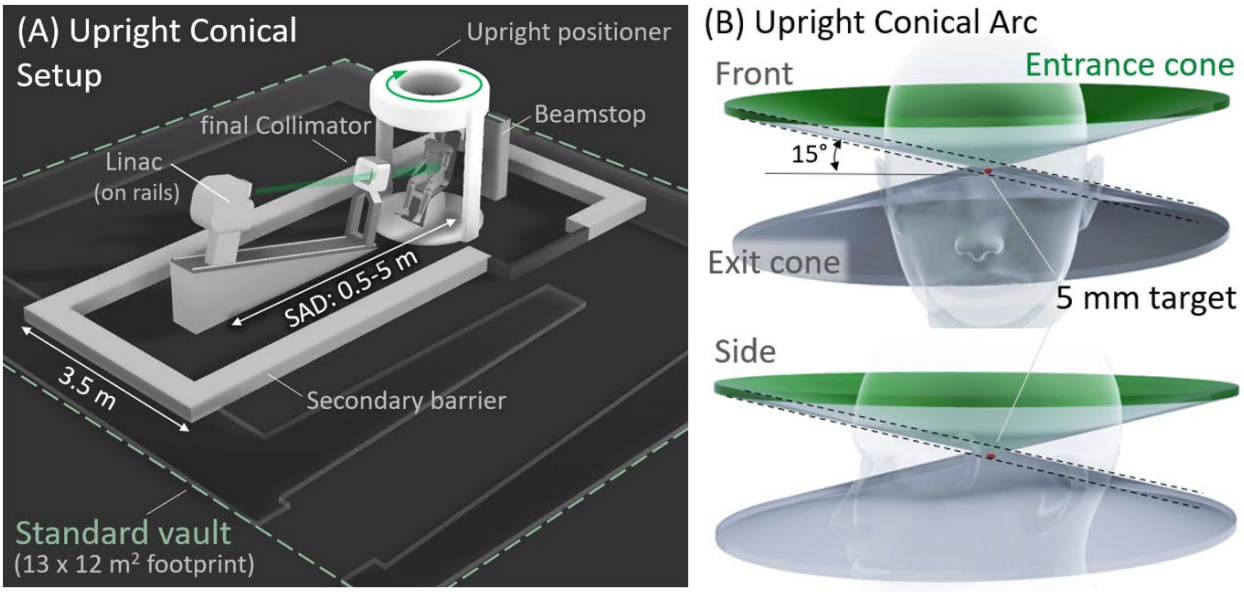


图3。 (A) 相对于标准光子放疗机房所示的直立摆位示例。即使考虑延长距离，恒定的束流角度也能简化主束屏蔽，并使系统占地面积至少缩小一半，相较于 NCRP151 中的 18MV 机房示例。最高能量仅为 ~6MV，也降低了次级防护屏障的厚度要求，因为基本不会产生光致中子。(B) 通过使束流轴相对于患者旋转轴倾斜，剂量沉积会从平坦的圆盘转变为双锥形。具体而言，入射剂量与出射剂量会在空间上彼此分离，不再叠加于相同的解剖位置。

虽然 2.5 MV-ED装置旨在提供锐利的横向射束剖面，但无法改善平行于束流路径的剂量梯度。为此，兆伏级X射线放疗中的一种常见策略是采用非共面射束进行照射。研究表明，非共面放射治疗能够改善多种治疗部位的剂量分布，在立体定向体部放疗和立体定向放射外科中尤为有用，因为危及器官邻近治疗靶区[1, 27–31]。在水平患者摆位方案中，非共面照射需要通过治疗床旋转、多个射线源或多轴射线源定位系统来实现。临床上，由于碰撞风险和成像限制，C形臂直线加速器很少采用治疗床旋转[32]。而采用多轴射线源定位系统的设备，例如射波刀和 Zap-X，通常受限于较小、功率较低的射线源，或较短的源到患者距离 [33–35]。

将固定束偏离水平方向倾斜，并采用直立旋转的患者摆位，可实施形成双锥剂量分布的非共面弧照射（见图3）。此时入射剂量与出射剂量不再在同一平面上叠加，而是沿上下轴发散。因此，这种锥形摆位能够快速、简便地实施弧照射，辐射在垂直平面内随与靶区体积距离的增加而愈发“散焦”。需要注意的是，要形成锥形弧，该束流角度的倾斜必须相对于旋转平台的旋转轴；这不同于使患者偏离垂直方向倾斜，也不同于以床角偏转实施仰卧弧形治疗，后两者均不会形成锥形剂量分布。

在TOPAS v3.6中使用S2.4所述的2.5 MV-ED束模拟了锥形弧，计算在直径28 cm的水圆柱体上进行，该水圆柱体绕患者旋转轴旋转，束流角度与患者旋转轴之间存在15°偏移（如图3所示）。部分伪弧由两组相对的、以8°间隔计算的9条射束近似

从-32°到+32°（见图5）。将其与同一模体上Varian TrueBeam的6MV-FFF射束共面照射进行比较，标准源轴距为1 m，钳口定义照射野开口为6 mm，同样采用8°间隔和64°宽扇形束，归一化至100%覆盖直径4 mm、长4 mm的圆柱形靶体积的99%。选择5 mm钳口定义照射野是为标准系统提供最佳锐利度和覆盖度。参数文件见补充信息。选择共面标准照射与锥形直立计划进行比较，是因为两种设置的大致递送时间和复杂度相当（在治疗位置进行三维成像，递送时间快速）。若与非共面仰卧几何构型比较，例如在Varian TrueBeam上使用治疗床旋转，则会大幅增加照射复杂度并限制三维成像，而锥形直立照射则不存在这种情况。或者，若与射波刀比较，则意味着递送时间约为共面C形臂直线加速器照射的5–10倍。

2.6 空间分割放射治疗

采用延长距离和锥形弧形射束几何构型，射束与患者旋转轴之间保持相同的 15° 角度偏移；针对一对宽 5 mm 的钳口开口和四个患者位置（即四个锥形弧）计算剂量，从而在体心立方晶格上形成一个 2×2×2 的 5 mm 剂量靶区阵列，中心间距为 20 mm。每个伪弧由 45 束射束组成，束间等间距 8°。将蒙特卡罗计算结果与采用容积旋转调强放射治疗（VMAT）的等效临床方案进行比较：该方案使用配备高分辨率多叶准直器的 Varian TrueBeam，射束与 Varian 黄金射束数据匹配，并采用 6X-FFF平均能量（使用 Acuros External beam v 15.6.05 计算水吸收剂量，模体为水模体）。选择这一比较方案，是因为它是常见的临床标准，且其递送速度与模拟直立摆位中的 4 个锥形弧相当。除由 8 个直径为 5 mm 的球体组成的集合外，优化中还使用了另外 8 个“谷剂量”球体体积，以及一对环形结构（从计划靶区向外扩展 2 cm 和 3 cm）（Varian光子优化器 v15.6.05）。该共面比较计划的 DICOM文件见补充信息。

蒙特卡罗计算采用与第 2.4 和 2.5 节计算相同的剂量计分网格，体素尺寸为 0.5mm^3 。峰值和谷值取自晶格位置周围 8 个最小和最大点剂量的平均值。

3. 结果

3.1 单束剖面和深度剂量测量

图 4 显示了第 2.4 节所述单束 2.5 MV扩展距离（2.5 MV-ED）设置下测得的束流剖面和深度剂量分布。该 2.5 MV-ED束的 80-20% 半影宽度为 1.0 ± 0.1 mm，而标准 6MV-FFF束（铅门限定射束，源轴距为 1 m）的半影宽度为 2.4± 0.1 mm。2.5 MV-ED 束和标准 6MV-FFF 射束在 10 cm 深处的剂量（PDD_{10}）相近：分别为 52% 和 56%。请注意，对于这两种能量，较大的照射野大小也会相应地带来更高的 PDD_{10} 。测得 2.5 MV-ED 束的表面剂量为 22% ± 1%，最大剂量深度为 6 mm ± 1 mm；相比之下，6MV-FFF 束的表面剂量为 38% ± 1%，最大剂量深度为 13 ± 1 mm。蒙特卡罗测量（图 4 中的虚线）与测得的剖面和深度剂量曲线在不确定度范围内吻合。

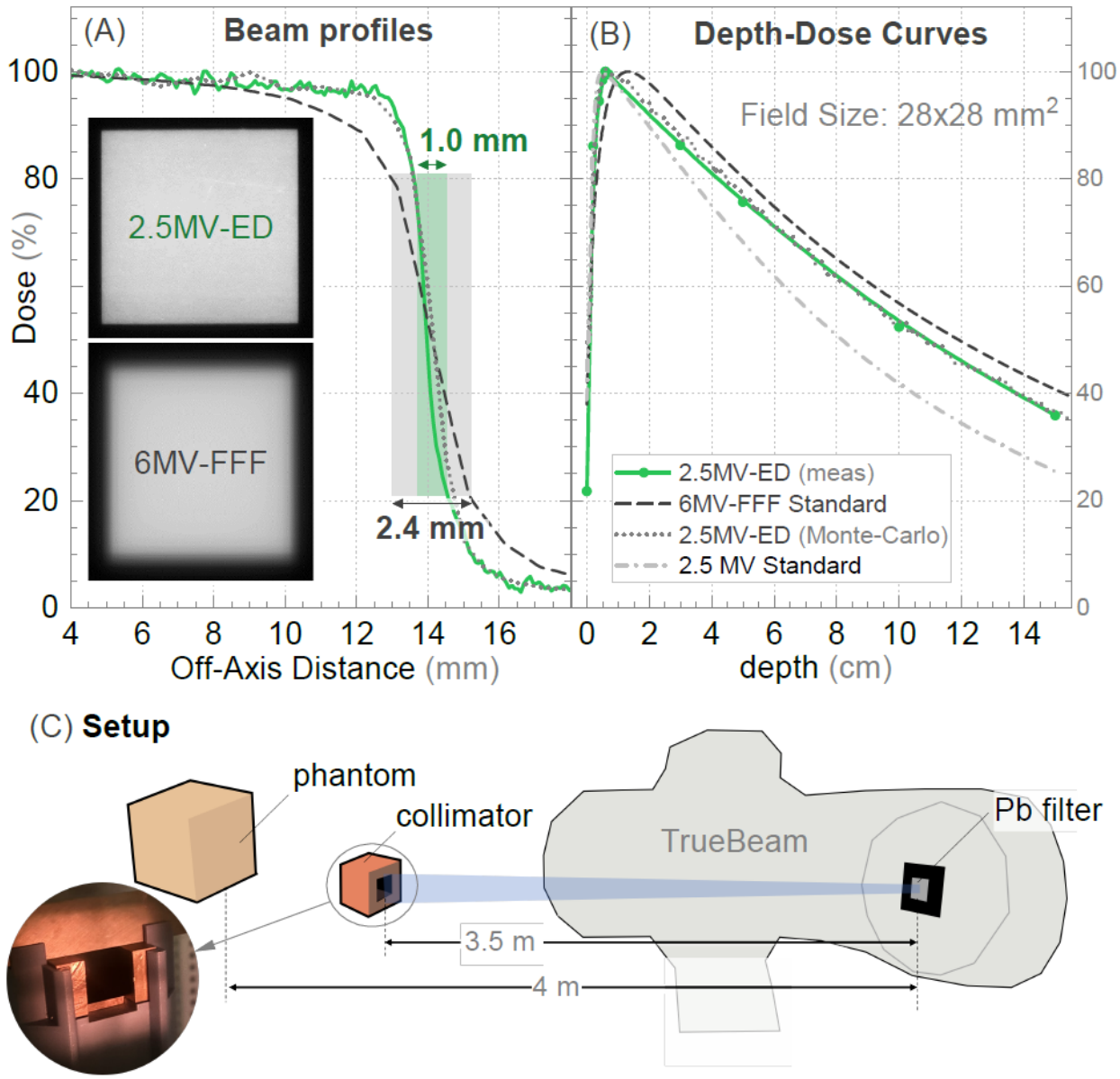
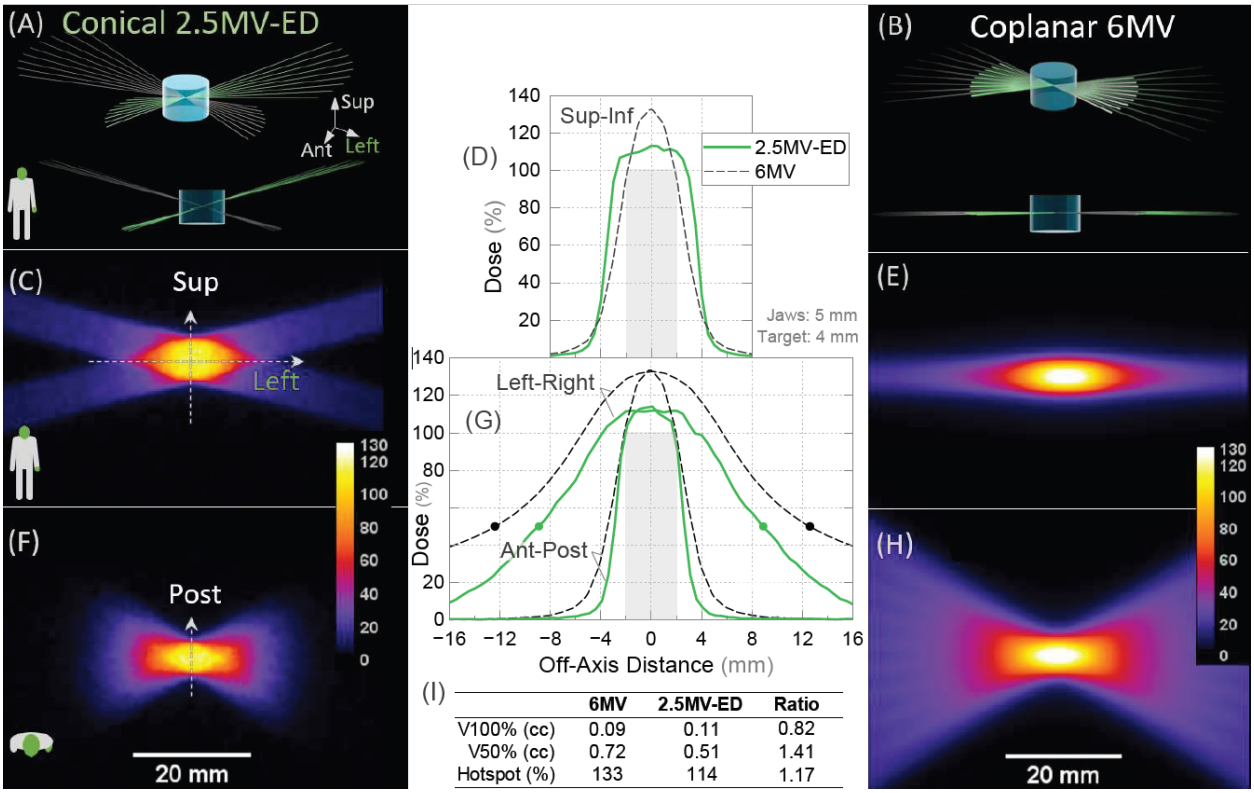


图 4。 2.5 MV-ED（延长距离）束流比标准 6MV 射束明显更锐利，而其深度剂量与标准 6MV 射束相当。(A) 固体水模体中深度为 3 cm 处的束流剖面。实线表示源轴距（SAD）为 4 m 的 2.5 MV 延伸距离束流，使用放射变色胶片测量。灰色点线表示通过蒙特卡罗计算得到的相同剖面。此外还显示了 Varian TrueBeam 在 1 m 源轴距下标准 6MV-FFF束的计算剖面（灰色虚线）。上方插图为用于得到 (A) 中绿色曲线的实测胶片。下方插图为标准 6MV-FFF束的计算剂量平面（详情见 S2.4）。(B) 显示相同射束在 30x30x20 cm^3 固体水模体中的深度方向剖面。数据类型的唯一差异是，(B) 中绿色数据（实线和圆点）是在图示绿色圆点处使用 A10平行板电离室测得的（详情见 S2.4）。浅色点划线表示在标准 100 cm 源皮距下测得的未滤过2.5 MV束的 PDD曲线。(C) 为实测数据（A、B 中的绿色实线）的装置示意图，其中包括定制铜钨准直器的照片。

3.2 直立圆锥弧剂量分布

图5比较了第2.5节所述的直立圆锥弧和标准共面设置的结果，二者均归一化至4 mm直径靶区的覆盖度为100%。穿过靶区中心的剂量分布曲线显示，圆锥形2.5 MV-ED照射在三个主方向上的剂量跌落均更快。在上-下和前-后方向，2.5 MV-ED的80%-20%半影为1.0 mm（± 0.25 mm），而标准照射为>2 mm。请注意，为达到相同的靶区覆盖度，标准6 MV-FFF设置的剂量归一化值更高，因此其热点为132%，而2.5 MV-ED为113%。在左-右方向，剂量降至50%时距中心为8.8 mm，而标准射束为12.5 mm。



	6MV	2.5MV-ED	Ratio
V100% (cc)	0.09	0.11	0.82
V50% (cc)	0.72	0.51	1.41
Hotspot (%)	133	114	1.17

图5。准直器叶片宽度设置为 5 mm 时的剂量分布，并归一化至覆盖直径 4 mm、长度 4 mm 的圆柱形靶区体积的 100%。(A) 和 (B) 分别显示延伸距离、2.5 MV-ED 圆锥几何结构以及标准距离共面几何结构下的射束布置。两种情况下均使用两组相对扇形射束，射束间隔为 8 度，扇形宽度为 64 度。在锥形摆位中，所有射束与轴向方向均成 15 度角。(C) 和 (E) 显示穿过靶区中心的冠状切片。(F) 和 (H) 是轴平面上对应的切片。(D) 和 (G) 显示沿各主方向穿过靶区中心的剂量分布曲线。绿色实线对应 2.5 MV-ED 圆锥几何结构，黑色虚线对应 6 MV-FFF 共面几何结构。(G) 中的圆圈表示 50% 剂量水平。(I) 中的指标证实，对于这一 5 mm 准直器叶片设置，2.5 MV-ED 能提供更大的 100% 体积覆盖度和更快的剂量跌落。上-下方向的过度覆盖是由于半影锐利，且准直器叶片宽度比靶区体积宽 1 mm。圆锥几何结构的代价是靶区上方和下方区域会沉积额外的低剂量。

3.3 空间分割放射治疗

空间分割计算的结果（方法部分第2.6节）见图6。具体而言，文中比较了2.5 MV-ED与标准设置（采用高分辨率多叶准直器的Varian TrueBeam）。图6（A）-（C）显示了2 × 2 × 2高剂量靶区阵列的设置，（D）-（I）则显示剂量分布曲线和剂量分布。

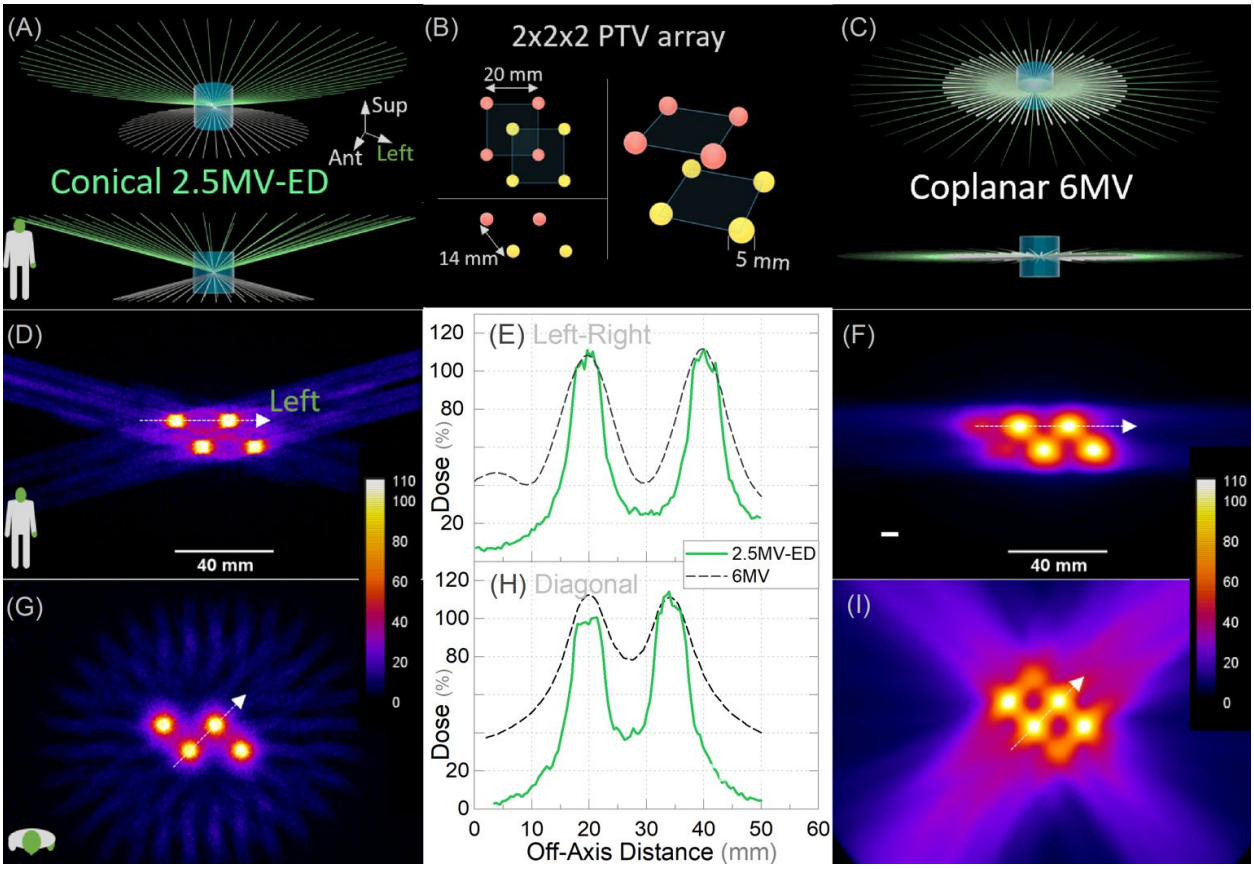


图5。空间分割放射治疗示例。(A)和(C)展示了延伸距离2.5 MV圆锥几何结构与标准距离共面几何结构的射束布置。两种情况下均使用一整圈射束（2.5 MV射束为间隔8度的开放适形野，6MV射束为容积旋转调强放射治疗（VMAT）弧，在配备高分辨率多叶准直器的临床TrueBeam上计算）。(B)为这些晶格计划的高剂量靶区体积，由八个直径5 mm的球体组成。在锥形摆位中，所有射束均偏离轴向15度。(D)和(F)显示穿过靶区的冠状切片。(G)和(I)为轴平面上的对应切片。(E)和(F)为穿过靶区中心的左右方向及对角线方向（右前至左后）的剂量分布曲线。绿色实线对应2.5 MV-ED圆锥几何结构，黑色虚线为6MV共面结果。尽管缺乏强度调制，2.5 MV-ED仍能提供更快的剂量跌落，并实现更高的峰谷剂量比，而这是临床系统在如此小的靶区尺寸和间距下无法达到的。

*3.4 A*延伸距离直立式光子源的替代模式。

表1列出了若干示例设置，这些设置是使用公式1和2以及在4 m源轴距处获得的测量结果计算得出的。具体而言，表1以临床系统（Varian TrueBeam）的剂量率作为标准参考值（STD）。随后，在电子入射靶区功率密度相同的条件下，估算不同源轴距、源尺寸和能量对应的剂量率与半影宽度。对不同源尺寸和距离进行全面的蒙特卡罗剂量学计算超出了本文的范围，但考察其对主要参数的影响仍具有参考意义。主要影响是，源尺寸可用于提高延长距离下的剂量率，同时对射束

半影的负面影响小于预期。应明确指出，实现这一点所需的主要技术是将电子束电流提高到标准值的20–40倍。从根本上说，延长距离使我们能够选择更小的立体角辐射锥，从而在给定射野大小的情况下产生发散度更低的射束。文中给出的三种非标准示例模式为：(i) SHARP模式——采用较低能量和延长距离，以改善半影并优化穿透能力。(ii) FAST & LARGE模式——在延长距离下采用标准能量（~6MV）和较大源尺寸，以产生与STD设置相同的几何半影，同时改善穿透能力、剂量率和最大射野大小。对于相同的放射学半影，该FAST & LARGE模式的剂量率将比STD设置高~3倍，且PDD剂量跌落更缓。(iii) FLASH模式——为达到FLASH剂量率所需的源尺寸、能量和距离组合。该组合通过将8 MV和0.6 m源轴距设为最低值，再调整源尺寸以达到FLASH剂量率而得出。FLASH设置的数据旨在用于比较。预计专用多源FLASH设备可实现更优的指标[36,37]。即便如此，像这样的单一大型源设置仍可能适用于浅表靶区和全脑等简单的FLASH治疗部位。

Mode	能量	射线源 size (Δs, mm)	射线源-Axis 距离	反比平方因子 $\frac{SAD_{std}^2}{SAD^2}$	射线源 size 因子 $\frac{\Delta s^2}{\Delta s_{std}^2}$	制动辐射效率 cy $\frac{\eta}{\eta_{std}}$	几何半影 (mm)	**剂量率** (厘戈瑞/分钟)	**放射学 80-20 半影** (mm)
STD.	6 MV	1 mm	1 m	1	1	1	1.00	**1400**	**2.4**
锐利	2.5 MV	4 mm	4 m	1/16	16	0.417	0.57	**585**	**1.0-1.2**
快速 & 大型	6 MV	7 mm	4 m	1/16	49	1	1.00	**4290**	**2.4**
FLASH	8 MV	7 mm	0.6 m	2.78	49	1.333	~10.0	**~240,000**	**>10**

表1 不同设置下水模体中等中心处和最大剂量深度处的剂量率。假设电子束在靶区上的功率密度相同，将延长距离 3.5 mm 射线源与当前临床标准进行比较。所列剂量率为等中心处和最大剂量深度处的剂量率。

4. 讨论

此处测得的 2.5 MV-ED射束，其“锐利度”是标准 6 MV-FFF 放射治疗设置的两倍以上，同时深度剂量衰减也与标准设置非常接近（图4）。降低能量时，一个直接的顾虑是皮肤毒性；这也是放射治疗最初转向更高能量的关键原因。测得的 2.5 MV-ED射束皮肤剂量为 22%，低于标准 6 MV-FFF射束；这是因为较长的空气路径使到达患者（或模体）的电子污染减少。由于 2.5 MV-ED束流的深度剂量衰减也与 6 MV-FFF射束相当，因此预计 2.5 MV-ED 治疗计划的皮肤剂量与标准 6 MV-FFF 设置相同或更低。

在宽 28 cm 的圆柱形模体上计算的圆锥弧治疗计划（图5）进一步证实，2.5 MV-ED射束能够生成锐利的复合治疗计划。剂量分布显示，穿过靶区中心时，头脚方向和前-后方向的半影宽度均为 ~1 mm，明显比标准 6 MV-FFF 共面计算中的同一计划更锐利（虚线，图5）。左-右方向更接近射束方向，在 8 mm 内剂量降低 50%，其剂量跌落也快于共面 6 MV-FFF 系统。在此方向，剂量跌落加快是 15 度非共面射束所致；而在 6 MV-FFF 共面示例中，大多数位置的入射和出射射束剂量会叠加。

本文研究的圆锥弧直立摆位可提供非共面射束，且与共面弧相比，不会增加额外复杂性、碰撞风险和成像限制，额外递送时间也可忽略不计。尽管这种圆锥几何结构介于完整立体角覆盖与简单共面射束之间，但人体近似呈圆柱形。因此，头部以外大多数有用的束流角度通常接近轴向。

与共面弧相比，圆锥弧方法的一个缺点是光子路径长度略有增加，以及接受低剂量的组织体积更大。15°束流倾斜大约会使光子路径长度额外增加4%，这很可能是积分剂量可接受的增幅。

一个可供比较的相关临床系统是3 MV Zap-X直线加速器。这是一种专用的脑部立体定向放射外科系统，具有45 cm的短源轴距，并能够从广泛的立体角方向发射射束。主要得益于其低能量，已有研究表明，ZAP-X系统能够提供同类领先的剂量学衰减效果，并在小照射野大小下实现优异的临床计划质量[8,34,38,39]。尽管对于小照射野大小，ZAP-X系统具有1-2 mm范围内的锐利半影，但当照射野大小超过1cm时，该系统的半影宽度会增大至2-3 mm，这与~1.5-2 mm的源尺寸及较短的源到准直器距离一致[8]。ZAP-X采用较低能量和较短源靶距离的方法适用于脑部，而脑部仅占人体的2%。这种短源皮距方法快速的深度剂量衰减和有限的射野大小，基本上限制了其在大多数非脑部、非皮肤治疗部位中的应用。相比之下，本研究采用较长的源-准直器距离和源-患者距离，可改善穿透能力（更高的百分深度剂量），并实现大型射野大小，同时保持锐利的射束半影，从而覆盖人体所有治疗部位。

高效传递更锐利射束可能发挥作用的一个具体领域是空间分割放射治疗。图6显示，在扩展距离圆锥几何下，仅需少量弧即可实现相对于临床6MV系统的显著剂量学改善。对于2.5 MV-ED装置，获得了4.5-5.2的峰谷剂量比，而临床6MV-FFF系统仅获得2.6-2.9（见图6）。尽管2.5 MV-ED计算中未采用强度调制，但仍达到了这一结果。

能量范围为2至8 MV、具有可延伸源距并支持患者直立体位的临床放射治疗系统，还能带来当前范式所不具备的多项次要益处。具体而言，较低能量的固定束可简化屏蔽屏障和系统占地面积：束流终止器可以替代主屏蔽屏障，而由于不存在快中子辐射，因此可以采用密度更高的铅和钢屏蔽，而非混凝土。如图3所示，能够将源-患者距离延长至~5 m的直立系统，其占地面积将不到标准放射治疗直线加速器的一半。这种延长距离的直立摆位还可实现更高效的全身调强治疗。目前，这类治疗通常需要在C形臂直线加速器上设置五个或更多等中心，或在螺旋断层放疗直线加速器上经历较长的束流开启时间（~30分钟）[40]。

如表1所示，配备大型射线源、旨在于延长距离（~4 m）下提供有效剂量率的直线加速器，也能够在较短的患者至射线源距离下提供更高的剂量率，和/或采用更大的射线源尺寸。由于延长距离会使几何半影变小，并使PDD剂量跌落变慢，因此，与在标准距离下使用小型射线源相比，在延长距离下使用大型射线源具有净收益。快速治疗可用于消除成像与治疗之间的呼吸运动。最终，高剂量率模式与超锐利模式的组合也可能被证明是最佳方案。

对这一低能量扩展距离方案，另一种看法是，它可以为具备FLASH能力的光子放射治疗设备提供一种互补的使用模式（其中，FLASH放射治疗要求剂量率超过40 Gy/s）。由于FLASH可能并不适用于所有治疗部位，超锐利模式将使FLASH光子设备用途更广。进一步查阅表1和FLASH文献[36,37,41]，可知，FLASH剂量率很可能需要更大的光子束半影，约为~5 mm或更宽；这是因为要达到FLASH剂量率[36,37,41]，需要缩短源距、增大射线源或提高能量。具体而言，光子FLASH较大的半影宽度意味着，相邻的危及器官很可能会比接受常规照射时受到更高的物理剂量。如果FLASH保护效应足够显著，这或许可以接受，但保护效应取决于具体的解剖结构、该位置的剂量率以及组织类型。因此，在许多临床情境中，采用“超锐利”模式来降低相邻器官的剂量可能比采用FLASH更有用（反之亦然）；双模式设备也将能更有效地利用临床资源。

锐度更高的射束要求更严格的患者固定和摆位。患者运动或射束对准产生的偏差可能会降低复合射束锐度。采用二维和三维X射线成像以及表面引导的现代运动管理，通常能够达到或超过所需的毫米级精度。

在提高放射治疗设备射束锐度这一领域，后续工作包括研究多种能量、锥角偏移和距离，以实现上述目标。针对这些射束能量和几何形状开发完整的治疗计划系统和优化器，也将有助于更深入地了解这些低能量、远距离设置的相对优势。

5. 结论

传统6 MV光子放射治疗的许多方面，就可实现的剂量梯度和适形度而言，如今正逐渐接近实际极限。通过使用延长距离，可在最高能量降低2至3倍的情况下维持类似6MV的射束穿透能力。此时，次级电子射程缩短2至3倍，因此能够实现更锐利的横向剂量跌落。此外，锥形几何射束为在直立位下快速实施非共面弧形放射治疗提供了一种简便方法。这些更锐利的剂量分布可用于改善器官保护，或进一步增加大分割放射治疗，并提供更精细的空间分割放射治疗。

这项工作与直立式光子放射治疗设备相关，因为所需的大多数技术组件已经存在。借助低能量延长距离束流，直立式光子放射治疗有望超越低成本这一优势，进一步提供更高的精确度并降低毒性。

稿件准备过程中生成式人工智能和人工智能辅助技术的声明

在准备这项工作期间，作者使用了 Open AI GPT 5.2 和 Anthropic Claude 4.5 Sonnet，协助完善标题和摘要。这些工具还用于为正文的改进提供建议。图表或图表数据均未使用人工智能。使用这些工具/服务后，作者已根据需要对内容进行了全面审阅和编辑，并对已发表文章的内容承担全部责任。

6. 参考文献

(1) Smyth, G.; Evans, P. M.; Bamber, J. C.; Bedford, J. L. 非共面放射治疗的最新进展。《英国放射学杂志》2019, 92 (1097), 20180908. https://doi.org/10.1259/bjr.20180908. (2) Bortfeld, T. 调强放射治疗：回顾与展望。《物理医学与生物学》2006年, 51 (13), R363–R379. https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R21. (3) Diallo, I.; Haddy, N.; Adjadj, E.; Samand, A.; Quiniou, E.; Chavaudra, J.; Alziar, I.; Perret, N.; Guérin, S.; Lefkopoulos, D.; De Vathaire, F. 115名儿童癌症患者接受治疗后，第二原发实体癌部位与照射体积的关系及其频率分布。《国际放射肿瘤学杂志》2009年, 74 (3), 876–883. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.01.040. (4) Goulet, M.; Masucci, G. L.; Taussky, D.; Levivier, M. 放射肿瘤科医生临床应用功能性立体定向的历史与发展：从起源到现状。《当代肿瘤学》2025, 32 (12), 656. https://doi.org/10.3390/curroncol32120656. (5) Thariat, J.; Little, M. P.; Zablotska, L. B.; Samson, P.; O'Banion, M. K.; Leuraud, K.; Bergom, C.; Girault, G.; Azimzadeh, O.; Bouffler, S.; Hamada, N. 非癌症疾病的放射治疗：获益与长期风险。《国际放射生物学杂志》2024, 100 (4), 505–526. https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2295966. (6) Mahmoudi, A.; Geraily, G.; Shirazi, A.; Hadisi Nia, T. 放射治疗设备中的半影缩减技术及其影响因素——综述。《辐射物理与化学》2019, 157, 22–27. https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.12.016. (7) Yarahmadi, M.; Allahverdi, M.; Nedaie, H. A.; Asnaashari, K.; Vaezzadeh, S. A.; Sauer, O. A. 使用无均整器低兆伏级射束改善小型放射外科照射野的半影。《医学物理学杂志》2013, 23 (4), 291–299. https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2013.03.011. (8) Weidlich, G. A.; Chung, W.; Kolli, S.; Thirunarayanan, I.; Loysel, T. ZAP-X®周边剂量跌落特性。《Cureus》2021. https://doi.org/10.7759/cureus.13972. (9) Pignol, J.-P.; Keller, B. M. 电子和光子展宽对小型单能X射线束（≤2 MeV）辐射半影的贡献。《应用物理学杂志》2009, 105 (10), 102011. https://doi.org/10.1063/1.3115667. (10) Borsavage, J. M.; Cherpak, A. J.; Robar, J. L. 用于颅内直线加速器立体定向治疗的新型2.5 MV烧结金刚石靶束流研究。《生物医学物理与工程快报》2024, 10 (5), 055035. https://doi.org/10.1088/2057-1976/ad7031. (11) Khaledi, N.; Hayes, C.; Belshaw, L.; Grattan, M.; Khan, R.; Gräfe, J. L. 使用2.5 MV光子束进行放射治疗计划。《应用临床医学物理学杂志》2022, 23 (12), e13811. https://doi.org/10.1002/acm2.13811. (12) Rahim, S.; Korte, J.; Hardcastle, N.; Hegarty, S.; Kron, T.; Everitt, S. 直立位放射治疗——历史回顾与未来应用机遇。《肿瘤学前沿》2020, 10, 213. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00213. (13) Volz, L.; Korte, J.; Martire, M. C.; Zhang, Y.; Hardcastle, N.; Durante, M.; Kron, T.; Graeff, C. 患者在放射治疗中采用直立体位的机遇与挑战。《物理医学与生物学》2024, 69 (18), 18TR02. https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad70ee. (14) Mackie, T. R.; Towe, S.; Schreuder, N. 直立位放射治疗在医学和经济上是否更优？；墨西哥梅里达，2021；第020002页。 https://doi.org/10.1063/5.0051770.

(15) Underwood, T.; Yan, S.; Bortfeld, T.; Grégoire, V.; Lomax, T. 优势、劣势、无机架直立式放射治疗的机遇与威胁（SWOT）分析。《国际放射肿瘤学杂志》2025, 122 (5), 1337–1343. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2025.02.039. (16) Zhu, T. C.; Bjärngard, B. E.; Xiao, Y.; Yang, C. J. 兆伏级光子束空气中输出比建模。《医学物理》2001, 28 (6), 925–937. https://doi.org/10.1118/1.1376639. (17) Klein, O.; Nishina, Y. 狄拉克新相对论量子动力学中的自由电子辐射散射。Z. Für Phys. 1929, 52 (11), 853–868. (18) Compton, A. H. X射线被轻元素散射的量子理论。Phys. Rev. 1923, 21 (5), 483–502. https://doi.org/10.1103/PhysRev.21.483. (19) Seltzer, S. 电子、质子和氦离子的阻止本领与射程表，NIST标准参考数据库124，1993. https://doi.org/10.18434/T4NC7P. (20) O'Connor, J. E.; Malone, D. E. 根据测量数据得出的钴-60初级剂量分布阵列。《物理医学与生物学》1989, 34 (8), 1029–1042. https://doi.org/10.1088/0031-9155/34/8/006. (21) Gargett, M.; Oborn, B.; Metcalfe, P.; Rosenfeld, A. 用于磁共振成像-直线加速器系统的新型二维硅二极管阵列剂量响应的蒙特卡罗模拟。《医学物理》2015, 42 (2), 856–865. https://doi.org/10.1118/1.4905108. (22) Ferris, W. S.; Culberson, W. S.; Anderson, D. R.; Labby, Z. E. 使用商业治疗计划系统计算2.5 MV成像射束的剂量。《应用临床医学物理学杂志》2019, 20 (12), 25–35. https://doi.org/10.1002/acm2.12756. (23) Schindelin, J.; Arganda-Carreras, I.; Frise, E.; Kaynig, V.; Longair, M.; Pietzsch, T.; Preibisch, S.; Rueden, C.; Saalfeld, S.; Schmid, B.; Tinevez, J.-Y.; White, D. J.; Hartenstein, V.; Eliceiri, K.; Tomancak, P.; Cardona, A. Fiji：用于生物图像分析的开源平台。Nat. Methods 2012, 9 (7), 676–682. https://doi.org/10.1038/nmeth.2019. (24) Howard, M. E.; Herman, M. G.; Grams, M. P. 使用FilmQA Pro和ImageJ进行放射变色胶片分析的方法。《PLOS ONE》2020, 15 (5), e0233562. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233562. (25) Almond, P. R.; Biggs, P. J.; Coursey, B. M.; Hanson, W. F.; Huq, M. S.; Nath, R.; Rogers, D. W. O. 美国医学物理学家协会TG-51方案：高能光子束和电子束的临床参考剂量测定。《医学物理》1999, 26 (9), 1847–1870. https://doi.org/10.1118/1.598691. (26) Perl, J.; Shin, J.; Schümann, J.; Faddegon, B.; Paganetti, H. TOPAS：用于研究和临床应用的创新质子蒙特卡罗平台。《医学物理》2012, 39 (11), 6818–6837. https://doi.org/10.1118/1.4758060. (27) Dong, P.; Lee, P.; Ruan, D.; Long, T.; Romeijn, E.; Yang, Y.; Low, D.; Kupelian, P.; Sheng, K. 4π 非共面肝脏立体定向体部放疗：一种新型递送技术。《国际放射肿瘤学杂志》2013, 85 (5), 1360–1366. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.028. (28) Dong, P.; Lee, P.; Ruan, D.; Long, T.; Romeijn, E.; Low, D. A.; Kupelian, P.; Abraham, J.; Yang, Y.; Sheng, K. 4π 中央型或较大肺肿瘤的非共面立体定向体部放射治疗。《国际放射肿瘤学杂志》2013, 86 (3), 407–413. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.002. (29) Nguyen, D.; Rwigema, J.-C. M.; Yu, V. Y.; Kaprealian, T.; Kupelian, P.; Selch, M.; Lee, P.; Low, D. A.; Sheng, K. 胶质母细胞瘤极限剂量递增的可行性

多形性胶质母细胞瘤采用4π 放射治疗。《放射肿瘤学》2014年，9（1），239。https://doi.org/10.1186/s13014-014-0239-x. (30) Rwigema, J.-C. M.; Nguyen, D.; Heron, D. E.; Chen, A. M.; Lee, P.; Wang, P.-C.; Vargo , J. A.; Low, D. A.; Huq, M. S.; Tenn, S.; Steinberg, M. L.; Kupelian, P.; Sheng, K. 4π用于头颈癌的非共面立体定向体部放射治疗：改善肿瘤控制和晚期毒性的潜力。《国际放射肿瘤学杂志》2015年，91（2），401–409。https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.043. (31) Dong, P.; Nguyen, D.; Ruan, D.; King, C.; Long, T.; Romeijn, E.; Low, D. A.; Kupelian, P.; Steinberg, M.; Yang, Y.; Sheng, K. 常规C形臂直线加速器实施前列腺机器人放射治疗的可行性。《实用放射肿瘤学》2014年，4（4），254–260。https://doi.org/10.1016/j.prro.2013.10.009. (32) Gonod, M.; Achag, I.; Farah, J.; Aubignac, L.; Bessieres, I. MapRT基准测试及首次临床经验：一种用于无碰撞非共面治疗计划的新型解决方案。《应用临床医学物理学杂志》2025，26（3），e14572。https://doi.org/10.1002/acm2.14572. (33) Kilby, W.; Dooley, J. R.; Kuduvalli, G.; Sayeh, S.; Maurer, C. R. 2010年的射波刀®机器人放射外科系统。《癌症研究与治疗技术》2010年，9（5），433–452。https://doi.org/10.1177/153303461000900502. (34) Srivastava, S. P.; Jani, S. S.; Pinnaduwage, D. S.; Yan, X.; Rogers, L.; Barranco, F. D.; Barani, I. J.; Sorensen, S. ZAP-X新型自屏蔽立体定向放射外科系统的治疗计划系统与射束数据验证。《医学物理》2021年，48（5），2494–2510。https://doi.org/10.1002/mp.14740. (35) Zeverino, M.; Jaccard, M.; Patin, D.; Ryckx, N.; Marguet, M.; Tuleasca, C.; Schiappacasse, L.; Bourhis, J.; Levivier, M.; Bochud, F. O.; Moeckli, R. Leksell伽玛刀® Icon™的调试。《医学物理》2017年，44（2），355–363。https://doi.org/10.1002/mp.12052. (36) Krim, D.; Whelan, B.; Harkness, M.; Otto, K.; W Loo Jr, B.; Bazalova-Carter, M. 将FLASH引入临床：采用新型X射线超高剂量率设备实现兼容FLASH剂量递送的治疗计划系统。《物理医学与生物学》2025，70（20），205024。https://doi.org/10.1088/1361-6560/ae107b. (37) Montay-Gruel, P.; Corde, S.; Laissue, J. A.; Bazalova-Carter, M. 光子束FLASH放射治疗。《医学物理》2022年，49（3），2055–2067。https://doi.org/10.1002/mp.15222. (38) Weidlich, G. A.; Bodduluri, M.; Achkire, Y.; Lee, C.; Adler, J. R. 用于颅内立体定向放射外科的新型3兆伏直线加速器的特性分析。Cureus 2019年。https://doi.org/10.7759/cureus.4275. (39) Wang, J.; Zheng, Q.; Wang, Y.; Wang, C.; Xu, S.; Ju, Z.; Pan, L.; Bai, J.; Liu, Y.; Qu, B.; Dai, X. ZAP-X、伽玛刀和射波刀对单发脑转移瘤进行立体定向放射外科治疗的剂量学比较。《BMC癌症》2024年，24（1），936。https://doi.org/10.1186/s12885-024-12710-y. (40) Gruen, A.; Ebell, W.; Wlodarczyk, W.; Neumann, O.; Kuehl, J. S.; Stromberger, C.; Budach, V.; Marnitz, S. 儿童及青年接受干细胞移植期间采用螺旋断层放射治疗进行全身照射（TBI）。《放射肿瘤学》2013年，8（1），92。https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-92. (41) Krim, D.; Whelan, B.; Harkness, M.; Otto, K.; Loo, B. W.; Bazalova-Carter, M. 用于高度适形X射线FLASH的新型医用直线加速器概念的蒙特卡罗模拟

癌症放射治疗。科学报告 **2025**, *15* (1), 17604. https://doi.org/10.1038/s41598-025-02150-4.