

论著

DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2023.01.023

· 监管与实践 ·

# 采用 Excel 软件拟合辐射生物剂量-效应曲线的方法初探

高朝贤, 杨学琴, 李丽梅, 张文, 冯文艇, 易娟, 惠长野

深圳市职业病防治院, 广东 深圳 518020

**摘要:**目的 探讨采用 Excel 软件拟合辐射生物剂量-效应曲线的方法。方法 基于最小二乘法 and 最大似然法的原理, 在 Excel 中建立数据输入的方法, 设计数据处理的公式, 用最小二乘法函数拟合 4 种常用的辐射生物剂量-效应曲线, 用最大似然法拟合二次多项式曲线, 并分别与 SPSS 软件和 CABAS 软件拟合曲线比较; 用 Excel 拟合曲线的方法验证教材和权威学术期刊中剂量-效应曲线拟合的示例, 比较最小二乘法和最大似然法拟合的二次多项式曲线在剂量估算模拟应用上的差异。结果 用 Excel 设计的最小二乘法拟合出 4 种常用的辐射生物剂量-效应曲线, 其参数与 SPSS 软件拟合的曲线一致, 最大似然法拟合的二次多项式与 CABAS 软件拟合的曲线一致; 用 Excel 拟合曲线的方法所得的曲线参数与文献中示例的曲线拟合参数一致。结论 Excel 软件可用于辐射生物剂量-效应曲线的拟合和建立, 方便实验室生物剂量估算, 特别适合大批量样品的估算。

**关键词:** 辐射; 剂量-效应曲线; 染色体畸变; 曲线拟合

中图分类号: R144 文献标志码: A 文章编号: 1007-1326(2023)01-0108-06

引用: 高朝贤, 杨学琴, 李丽梅, 等. 采用 Excel 软件拟合辐射生物剂量-效应曲线的方法初探[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(1): 108-112; 126.

**Method of fitting radiation dose-effect curves with Excel software** GAO Chaoxian, YANG Xueqing, LI Limei, ZHANG wen, FENG Wenting, YI Juan, HUI Changye (Shenzhen Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

**Abstract: Objective** To explore the method of fitting radiation dose-effect curves with Excel software. **Methods** Based on the principles of the least-squares method and maximum-likelihood method, a data-input method was established in Excel, and a data processing formula was designed. Four commonly used radiation dose-effect curves were fitted using the least-squares method, and a quadratic polynomial curve was fitted using the maximum-likelihood method. The obtained results were compared with the curves fitted using the SPSS software and CABAS methods, or with the verified examples of dose-response curve fitting in authoritative references, to evaluate the difference between the curves fitted by the least-squares method and the maximum-likelihood method in the application of dose estimation. **Results** Four commonly used radiation dose-effect curves were successfully established with Excel software by the least-squares method, and their parameters were consistent with the curves fitted by using SPSS software; the quadratic polynomial curve established with Excel software by the maximum-likelihood method was consistent with the curve fitted by CABAS software; the parameters of curve fitting were the same as those of the examples in the reference. **Conclusions** Excel software can be used to fit and establish a radiation biological dose effect curve, which is convenient for biological dose estimation in the laboratory, especially for the estimation of large batches of samples.

**Keywords:** radiation; dose-effect curve; chromosome aberration; curves fitting

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(A2022230); 深圳市科技研发基金(JCYJ20190808175601651); 深圳市卫生计生系统科研项目(SZFZ2017089); 深圳市医学重点学科 2020—2024 建设经费项目(SZGSP015)

作者简介: 高朝贤(1978—), 男, 大学本科, 副主任技师

通信作者: 惠长野, 主任技师, E-mail: hecy\_sypu@163.com

生物剂量估算在辐射应急中具有重要的价值,外周血淋巴细胞染色体畸变分析是辐射生物剂量估算的金标准方法<sup>[1]</sup>,剂量-效应曲线反映染色体畸变与受照剂量之间的定量关系,是生物剂量估算的重要依据。在生物剂量估算的实践中,剂量-效应曲线的建立需要经过比较复杂的计算过程,用于拟合曲线的数学或者统计学软件工具很多,如SPSS、SAS、Matlab、Origin、CurveExpert等等<sup>[2-5]</sup>,也有染色体畸变剂量效应曲线拟合和剂量估算的专业软件CABAS<sup>[6]</sup>等。Excel作为常用的办公软件,普及率高,在曲线拟合方面有其操作方便的天然优势,据此,我们用Excel建立了基于最小二乘法和最大似然法拟合辐射剂量-效应曲线的方法,用以辅助剂量-效应曲线的建立,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

原始数据来自深圳市职业病防治院病理毒理所2014年建立的辐射剂量效应曲线项目:全血样品在中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所二级标准剂量学实验室离体照射,照射源为<sup>60</sup>Co γ射线,照射剂量率为0.30 Gy/min。照射0 Gy、0.25 Gy、0.50 Gy、0.75 Gy、1.00 Gy、2.00 Gy、3.00 Gy、4.00 Gy、5.00 Gy共9个剂量点,照射后的全血样品按本实验室的方法<sup>[7]</sup>进行细胞遗传学培养和制片后,普通生物显微镜分析染色体双着丝粒加着丝粒环(dic+r)的畸变率。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 设计数据录入工作表

新建工作表“数据”,如图1(A)所示,在A-E列分别输入编号、照射剂量(D)、分析细胞数、畸变细胞数、dic+r数。依据“需分析细胞数”的计算公式<sup>[8-9]</sup>:

$$n = (1 - p) \times 96.04/p \quad (1)$$

式中,n为需分析的细胞数,p为畸变细胞率。在F3单元格输入计算公式“=96.04\*(1-D3/C3)/(D3/C3)”,计算需分析的细胞数。

依据“畸变率”的计算公式<sup>[8,12]</sup>:

$$p = x/n \times 100\% \quad (2)$$

式中,n为分析细胞数,p为畸变细胞率,x为含畸变的细胞数。在G3单元格输入计算公式“=E3/C3\*100”,计算每100个细胞中(dic+r)的数量,得到畸变率(Y);向下填充至第11行,自动计算所有样品的需分析细胞数和畸变率。

#### 1.2.2 设计曲线拟合工作表

新建工作表“拟合”,如图1(B)所示,B列用公式“=数据!B2”提取照射剂量(D)数据,C列用“=B2^2”公式求照射剂量的平方,D列用公式“=数据!G2”提取的畸变率(Y)的数值,E列用“=LOG(B2)”函数求照射剂量的对数,F列用“=LOG(D2)”函数求畸变率的对数;向下填充至第10行,自动计算所有数据。如图1(B)所示,在工作表的14~17行(或其他位置)列出拟合曲线的参数表,用LINEST和INDEX组合函数分别算出直线方程<sup>[8-9]</sup> $y = a + bD$ 、二次多项式 $y = a + bD + cD^2$ 、二次方程 $y = a + cD^2$ 和幂函数 $y = ax^b$ 拟合曲线的系数以及拟合曲线的决定系数(R<sup>2</sup>),其计算公式组合见表1。

数据输入						计算结果						
序号	照射剂量	分析细胞数	畸变细胞数	DIC+R	需分析细胞数 (D3/C3)	序号	D (照射剂量)	D <sup>2</sup>	Y (畸变率)	lgD	lgY	
1	0	2931	17	17	16162	0.0058	1	0	0	0.0058	#NUM!	-2.2366
2	0.25	2825	63	65	4211	0.0230	2	0.25	0.0625	0.0230	-0.6021	-1.6383
3	0.5	1500	100	123	1345	0.0820	3	0.5	0.25	0.0820	-0.3010	-1.0862
4	0.75	591	83	91	588	0.1540	4	0.75	0.5625	0.1540	-0.1249	-0.8125
5	1	500	86	111	462	0.2220	5	1	1	0.2220	0.0000	-0.6536
6	2	201	90	120	118	0.5970	6	2	4	0.5970	0.3010	-0.2240
7	3	100	85	117	100	1.1700	7	3	9	1.1700	0.4771	0.0682
8	4	100	92	199	100	1.9900	8	4	16	1.9900	0.6021	0.2989
9	5	100	99	292	100	2.9200	9	5	25	2.9200	0.6990	0.4654
10							10					
11							11					
12							12					
13							13					
14							14					
15							15					
16							16					
17							17					

注:(A)为工作表“数据”的格式设计;(B)为工作表“拟合”的格式设计。

图1 曲线拟合方法工作表的格式设计

表1 参数的公式组合列表

曲线类型	参数“公式组合”
直线方程	$b = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_1, 1, 1), 1, 1)$ $a = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_1, 1, 1), 1, 2)$ $R^2 = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_1, 1, 1), 3, 1)$
二次多项式	$c = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_12, 1, 1), 1, 1)$ $b = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_12, 1, 1), 1, 2)$ $a = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_12, 1, 1), 1, 3)$ $R^2 = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_12, 1, 1), 3, 1)$
二次方程	$b = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_2, 1, 1), 1, 1)$ $a = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_2, 1, 1), 1, 2)$ $R^2 = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_Y, D\_2, 1, 1), 3, 1)$
幂函数	$b = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_GD, D\_GY, 1, 1), 1, 1)$ $a = 10^{(\text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_GD, D\_GY, 1, 1), 1, 2))}$ $R^2 = \text{INDEX}(\text{LINEST}(D\_GD, D\_GY, 1, 1), 3, 1)$

注:工作表“拟合”中单元格名称定义为:D\_Y(D2:D10)、D\_1(B2:B10)、D\_12(B2:C10)、D\_2(C2:C10)、D\_GD(F3:F10)、D\_GY(E3:E10),b为曲线的系数,a为曲线的常数,c为二次多项式二次项的系数。

#### 1.2.3 最大似然法曲线拟合方法

参考文献<sup>[6,10]</sup>中介绍的最大似然法——迭代重加权最小二乘法(iteratively reweighted least squares,

IRLS), 其剂量效应曲线参数方程的解法为  $\hat{\beta}(a, b, c) = (X^T V_0^{-1} X)^{-1} X^T V_0^{-1} y$ , 在“数据”工作表中建立相应的矩阵并定义矩阵的名称, 如图 2, 其中矩阵  $M_{V0}$  是基于每个剂量点平均畸变的对角矩阵, 第一次拟合曲线参数的计算公式为 “= MMULT (MMULT (MMULT (MINVERSE (MMULT (MMULT (M\_XT, MINVERSE (M\_V0)), M\_X)), M\_XT), MINVERSE (M\_V0)), M\_y0)” (公式 A)。矩阵  $V_j (j = 1, 2, \dots)$  是以第  $j$  次拟合参数计算的畸变率与分析

细胞数的商, 引用其结果建立对角矩阵  $M_{V_j} (j = 1, 2, \dots)$ , 矩阵  $V1$  计算公式为 “=MMULT(M\_X, L3:L5)/M\_N”, 公式中“L3:L5”为第 1 次拟合参数所在单元格, 矩阵  $V2$  的计算公式用第 2 次拟合参数所在“M3:M5”, 以此类推, 而第  $j + 1$  次曲线拟合的计算公式只需将公式 A 中的  $M_{V0}$  换成  $M_{V_j} (j = 1, 2, \dots)$  即可, 本文方法建立的 Excel 表格设计了 10 次迭代计算, 最终结果存贮于“U3:U5”。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
13									
14	M_X	(1 x <sub>1</sub> x <sub>2</sub> <sup>2</sup> )			M_N (分析细胞数n)		M_y0 (畸变λ)		
15	1	0	0		2931		0.0058		
16	1	0.25	0.0625		2825		0.0230		
17	1	0.5	0.25		1500		0.0820		
18	1	0.75	0.5625		591		0.1540		
19	1	1	1		500		0.2220		
20	1	2	4		201		0.5970		
21	1	3	9		100		1.1700		
22	1	4	16	A	100	B	1.9900	C	
23	1	5	25		100		2.9200		
24									
25	M_X <sup>T</sup>	(M_X转置)							
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	0	0.25	0.5	0.75	1	2	3	4	5
28	0	0.0625	0.25	0.5625	1	4	9	16	25
29									
30									D

	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
17										
18	V <sub>0</sub>	0.0058	0	0	0	0	0	0	0	0
19		0	0.0230	0	0	0	0	0	0	0
20		0	0	0.0820	0	0	0	0	0	0
21		0	0	0	0.1540	0	0	0	0	0
22		0	0	0	0	0.2220	0	0	0	0
23		0	0	0	0	0	0.5970	0	0	0
24		0	0	0	0	0	0	1.1700	0	0
25	E	0	0	0	0	0	0	0	1.9900	0
26		0	0	0	0	0	0	0	0	2.9200
27										
28	V <sub>1</sub>	1.2674E-06	0	0	0	0	0	0	0	0
29		0	1.2712E-05	0	0	0	0	0	0	0
30		0	0	5.3446E-05	0	0	0	0	0	0
31		0	0	0	0.000231	0	0	0	0	0
32		0	0	0	0	0.00041	0	0	0	0
33		0	0	0	0	0	0.00298	0	0	0
34		0	0	0	0	0	0	0.011861	0	0
35	F	0	0	0	0	0	0	0	0.019662	0
36		0	0	0	0	0	0	0	0	0.020303

	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
1											
2	迭代次数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	c	0.003714854	0.005193747	0.004902714	0.004949	0.004941	0.004942	0.004942	0.004942	0.004942	0.0049422084755
4	b	0.104664597	0.086027601	0.086427102	0.086191	0.08622	0.086215	0.086216	0.086215	0.086215	0.0862154051477
5	a	0.096490849	0.103618014	0.103753859	0.103828	0.103822	0.103823	0.103823	0.103823	0.103823	0.1038230934489
6											
7	V <sub>j</sub>	1.2674E-06	1.772E-06	1.67271E-06	1.69E-06	1.69E-06	1.69E-06	1.69E-06	1.69E-06	1.69E-06	
8	(λ <sub>j</sub> /η <sub>j</sub> )	1.27121E-05	1.1744E-05	1.16793E-05	1.17E-05	1.17E-05	1.17E-05	1.17E-05	1.17E-05	1.17E-05	
9		5.3446E-05	4.9408E-05	4.93698E-05	4.93E-05	4.93E-05	4.93E-05	4.93E-05	4.93E-05	4.93E-05	
10		0.000230947	0.000216581	0.000216725	0.000217	0.000217	0.000217	0.000217	0.000217	0.000217	
11		0.000409741	0.000389679	0.000390167	0.00039	0.00039	0.00039	0.00039	0.00039	0.00039	
12		0.002980137	0.002943886	0.002949116	0.002948	0.002949	0.002949	0.002949	0.002949	0.002949	
13		0.011861263	0.011958387	0.011979688	0.01198	0.01198	0.01198	0.01198	0.01198	0.01198	
14		0.019662268	0.020071924	0.020106729	0.02011	0.02011	0.02011	0.02011	0.02011	0.02011	
15		0.029393091	0.030257821	0.030308847	0.030316	0.030316	0.030316	0.030316	0.030316	0.030316	

$$M_X = \begin{pmatrix} 1 & x_1 & x_1^2 \\ 1 & x_2 & x_2^2 \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_9 & x_9^2 \end{pmatrix} \quad M_X^T = \begin{pmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ x_1 & x_2 & \dots & x_9 \\ x_1^2 & x_2^2 & \dots & x_9^2 \end{pmatrix}$$

$$M_{V_j} = \begin{pmatrix} V_{j1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & V_{j2} & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & V_{j9} \end{pmatrix} \quad M_N = \begin{pmatrix} n_1 \\ n_2 \\ \dots \\ n_9 \end{pmatrix}$$

$$M_{V_0} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \lambda_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \lambda_9 \end{pmatrix} \quad M_{y_0} = \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \dots \\ \lambda_9 \end{pmatrix}$$

注: 工作表“数据”中各矩阵的名称定义: A 为矩阵  $M_X$  (A15:C23); B 为矩阵  $M_N$  (E15:E23); C 为矩阵  $M_{y0}$  (G15:G23); D 为矩阵  $M_X^T$  (A26:I28); E 为对角矩阵  $M_{V0}$  (L18:T26); F 为对角矩阵  $M_{V_j}$ ; G 为迭代次数与每次迭代后拟合的曲线参数; H 为矩阵  $V_j$ , 计算方法为上一次拟合参数计算畸变率与分析细胞数的商, 其数值为对角矩阵  $M_{V_j}$  的数据引来源; I 为所列矩阵的数学表达式。

图 2 最大似然法曲线拟合的格式设计

1.2.4 曲线拟合的方法学比较

将本实验室照射剂量和染色体畸变数据输入 SPSS 19.0, 以照射剂量为预测变量, 染色体畸变率为响应变量, 进行曲线估计的回归分析, 得出二次多项式、二次方程、直线方程和幂函数的拟合参数, 并比较用 SPSS 19.0 软件与本文 Excel 软件最小二乘法拟合所得曲线的差别; 将照射剂量、分析细胞数和染色体畸变数据输入 CABAS 软件, 拟合剂量效应曲线, 比较与本文 Excel 软件最大似然法拟合所得曲线的差别。

1.2.5 曲线拟合方法的文献验证

将文献《人类辐射细胞遗传学》<sup>[8]</sup> 中“剂量-效应曲线数学模式拟合举例”的照射剂量和“dic+r”/细胞的数据录入本文设计的“拟合”工作表, 拟合 4 种数学模式的剂量-效应曲线, 对比本文 Excel 软件最小二乘法拟合曲线与文献中报道曲线; 将陆雪等<sup>[10]</sup> 文献中剂量-效应曲线建立的数据录入本文设计的“数据”工作表, 对比本文 Excel 软件最大似然法拟合曲线与文献中报道曲线。

## 2 结果

### 2.1 曲线拟合的方法学比较

将本实验室剂量-效应曲线数据录入本文设计的 Excel 表格,用最小二乘法拟合得到的 4 种类型曲线分别为直线方程  $\hat{y} = 0.5664D - 0.2425$ 、二次多项式  $\hat{y} = 9.4698 \times 10^{-2} D^2 + 11.1413 \times 10^{-2} D + 3.8046 \times 10^{-3}$ 、二次方程  $\hat{y} = 11.6386 \times 10^{-2} D^2 + 7.3414 \times 10^{-2}$ 、幂函数  $\hat{y} = 0.2218 D^{1.5706}$ ,与 SPSS 19.0 软件拟合的曲线完全一致;用最大似然法拟合的二次多项式曲线为  $\hat{y} = 10.3823 \times 10^{-2} D^2 + 8.6215 \times 10^{-2} D + 4.9422 \times 10^{-3}$ ,与 CABAS 软件拟合的曲线相同。见表 2。

### 2.2 曲线拟合方法的文献验证

将文献<sup>[8]</sup>中的数据录入本文设计的 Excel 表格,Excel 表格拟合的曲线与文献最终拟合的曲线比较见表 3。Excel 最小二乘法拟合的直线方程和二次方程与文献中的方程完全一致,幂函数和二次多项式与文献中的方程的参数基本一致,文献中给出的二次多项式方差分析的  $F$  值与 LINEST 函数给出的  $F$

值也基本一致;Excel 最大似然法拟合的二次多项式曲线与文献[10]中的曲线一致。以上数据表明在处理其他实验室剂量效应曲线数据时,Excel 表格的拟合方法同样有效。

表 2 Excel 方法与其他软件所得拟合曲线参数比较

曲线类型	拟合方法	参数		
		a	b	c
直线方程 $y=a+bD$	方法 1	-0.2425	0.5664	
	方法 2	-0.2425	0.5664	
二次多项式 $y=a+bD+cD^2$	方法 1	$3.8046 \times 10^{-3}$	$11.1413 \times 10^{-2}$	$9.4698 \times 10^{-2}$
	方法 2	$3.8046 \times 10^{-3}$	$11.1413 \times 10^{-2}$	$9.4698 \times 10^{-2}$
	方法 3	$4.9422 \times 10^{-3}$	$8.6215 \times 10^{-2}$	$10.3823 \times 10^{-2}$
	方法 4	$4.9422 \times 10^{-3}$	$8.6215 \times 10^{-2}$	$10.3823 \times 10^{-2}$
二次方程 $y=a+cD^2$	方法 1	$7.3414 \times 10^{-2}$		$11.6386 \times 10^{-2}$
	方法 2	$7.3414 \times 10^{-2}$		$11.6386 \times 10^{-2}$
幂函数 $y=ax^b$	方法 1	0.2218	1.5706	
	方法 2	0.2218	1.5706	

注:方法 1 为 Excel 软件最小二乘法,方法 2 为 SPSS 19.0 曲线估计,方法 3 为 Excel 软件最大似然法,方法 4 为 CABAS 曲线拟合。

表 3 Excel 方法拟合曲线与文献中曲线的比较

曲线类型	数据来源	参数			
		a	b	c	R <sup>2</sup>
直线方程 $y=a+bD$	方法 1	-0.2324	0.4289		0.9382
	文献 A <sup>[8]</sup>	-0.2324	0.4289		0.9382
二次多项式 <sup>①</sup> $y=a+bD+cD^2$	方法 1	$7.3498 \times 10^{-3}$	$3.4039 \times 10^{-2}$	$8.0397 \times 10^{-2}$	0.9983
	文献 A <sup>[8]</sup>	$7.3512 \times 10^{-3}$	$3.4037 \times 10^{-2}$	$8.0397 \times 10^{-2}$	0.9983
二次方程 $y=a+cD^2$	方法 1	$3.186 \times 10^{-2}$		$8.684 \times 10^{-2}$	0.9979
	文献 A <sup>[8]</sup>	$3.186 \times 10^{-2}$		$8.684 \times 10^{-2}$	0.9980
幂函数 $y=ax^b$	方法 1	0.1139	1.8436		0.9960
	文献 A <sup>[8]</sup>	0.1139	1.8437		0.9971
二次多项式 $y=a+bD+cD^2$	方法 2	$9.7169 \times 10^{-4}$	$3.8467 \times 10^{-2}$	$7.2028 \times 10^{-2}$	
	文献 B <sup>[10]</sup>	$9.72 \times 10^{-4}$	$3.85 \times 10^{-2}$	$7.20 \times 10^{-2}$	

注:方法 1 为 Excel 软件最小二乘法,方法 2 为 Excel 软件最大似然法;①方法 1 计算的  $F = 1206.4798$ ,文献中给出的  $F = 1204.8824$ 。

## 3 讨论

世界卫生组织(WHO)于 1973 年提出了辐射剂量-效应曲线的 4 种常用数学模式<sup>[8]</sup>:线性模式、二次方程模式、二次多项式模式和幂函数模式,在辐射剂量-效应曲线拟合的实践中以二次多项式模式最为常见。辐射生物剂量-效应曲线拟合的方法有很多,常用的有最小二乘法和最大似然法,基于这两种方法也都有相应软件的开发,国内学者用 VC 软件设计了辐射生物剂量估算工具 BioDoser 软件<sup>[11]</sup>,其拟合曲线的方法为最小二乘法,而 CABAS 拟合曲线的方法是最大似然法。CABAS 在国内外辐射剂

量曲线拟合和剂量估算中有广泛的应用,然而 CABAS 只有二次多项式这一种曲线拟合的方式,而现行国家标准 GB/T 28236《染色体畸变估算生物剂量方法》<sup>[9]</sup>要求根据 4 种数学模式进行曲线拟合,实际工作中可能在不同剂量区间存在不同数学模式的剂量效应曲线<sup>[12]</sup>,单纯使用 CABAS 就忽略了其他三种数学模式的使用。再者,CABAS 和 BioDoser 等专业软件虽然免费,但软件获取并不容易,软件的更新需要专门的软件工程师来完成,可拓展性不强,也远不及 Excel 软件普及度高。

本文介绍的 Excel 拟合辐射剂量-效应曲线的

方法,兼顾最小二乘法和最大似然法两种二次多项式的拟合方法,同时提供最小二乘法的直线方程、二次多项式、二次方程、幂函数等 4 种曲线类型,只需输入数据,便可直接拟合出相应曲线。除了给出最终的剂量-效应曲线的参数,本方法还增加了染色体需分析细胞数的辅助计算功能,在单元格内录入计算公式,只要输入分析细胞数和畸变细胞数,便可自动提示染色体畸变分析过程中需分析的细胞数。在表格的格式设计中,将需录入数据的“照射剂量”“分析细胞数”“畸变细胞数”“dic+r”单元格填充背景色,并将有计算公式的单元格设为保护并锁定单元格,可以有效防止数据的错误录入。本文介绍的是 9 个数据点的剂量-效应曲线的拟合方法,对于少于 9 个或多于 9 个数据点可以用同样的原理改变单元格名称定义,改变数据引用范围即可实现,保存文件可用于下次同样多数据点的剂量效应曲线拟合,可实现超过 20 个、50 个或者更多数据的曲线拟合。

LINEST 函数是 Microsoft Excel 自带的统计函数,该函数使用最小二乘法计算数据的最佳拟合曲线<sup>[13]</sup>,函数的语法为 LINEST(known\_y's,[known\_x's],[const],[stats]),拟合曲线的公式为:“ $y=mx+b$ ”或“ $y=m_1x_1+m_2x_2+\dots+b$ ”。LINEST 函数以数组形式返回拟合曲线的回归统计值,数组为{mn,mn-1,...,m1,b;sen,sen -1,...,se1,seb;r2,sey;F,df;ssreg,ssresid},包含系数及其标准误、常量及其标准误、决定系数、方差分析 F 值等统计数据。LINEST 函数不仅可用于直线方程的拟合,用平方、三次方、对数等对数据进行前期转换,即可拟合出二次方程、二次多项式、三次多项式、幂函数等多种曲线。LINEST 函数的返回值是一个数组,选择区域用“Ctrl+Shift+Enter”组合键以数组公式的形式输入,可以显示全部参数值。INDEX 函数可返回表格或数组中的元素值,函数语法是 INDEX(array,row\_num,[column\_num]),用 INDEX 函数嵌套 LINEST 函数 INDEX(LINEST(...),...) 可以显示 LINEST 函数返回数组的具体参数值。

最大似然法中剂量-效应曲线的参数求解过程需要用到矩阵的计算,本文应用到 Microsoft Excel 数学与三角函数中的矩阵乘积函数 MMULT 和逆矩阵函数 MINVERSE 来完成计算。MMULT 函数的语法为 MMULT(array1,array2),MINVERSE 的语法为 MINVERSE(array),array 可以是单元格区域、数组常量或单元格区域和数组常量的名称,本文设计的公式组采用的是单元格区域的名称,便于公式的理

解和公式的复制和移植,MMULT 和 MINVERSE 公式返回结果为数组,必须以数组公式的形式输入。文中的公式 A 是根据曲线参数方程的解法组合了 5 个 MMULT 和 3 个 MINVERSE 函数,直接解出方程。本文设计的方法应用矩阵  $V_j$  重复迭代 10 次,得到与 CABAS 小数点后 9 位上的数字完全一致,而其第一次迭代前拟合的曲线与最小二乘法的参数相差很小。

本文设计的 Excel 表格方法拟合的曲线与用 SPSS 19.0 软件和 CABAS 软件拟合的曲线结果高度类同。在处理其他实验室剂量-效应曲线数据时,Excel 最小二乘法拟合的直线方程和二次方程与文献[8]中的方程完全一致,幂函数和二次多项式与文献中的方程的参数基本一致,部分参数的细微差异可能来源于计算过程中数据保留的小数位不同。用本实验室剂量-效应曲线数据,可以拟合得到与专业软件相同的剂量-效应曲线,证明本文设计的 Excel 表格拟合曲线的方法可靠;验证文献中剂量-效应曲线,也能得到一致的结果,说明 Excel 表格的拟合方法用于其他实验室数据同样有效。用本文设计的方法验证文献中曲线拟合示例的结果,最小二乘法拟合 4 种类型剂量效应曲线,绝大部分的参数是完全一样的,只有小部分的参数在第 4 位有效数字上存在差异,验证的最大似然法拟合曲线的参数是完全一致的。

辐射生物剂量曲线在辐射事故剂量估算中必不可少,全国生物剂量估算能力考核也提倡实验室建立自己的剂量-效应曲线<sup>[14]</sup>。应用 Excel 辅助建立辐射生物剂量-效应曲线不需要另外安装其他软件,易于实施,同时软件的更新与拓展不需要专业的软件编程能力,只需知道曲线拟合的剂量估算的原理和方法即可。前期工作中,本文作者根据泊松分布的原理和计算方法,用 Excel 建立了泊松分布可信区间的算法,并应用于辐射生物剂量估算,取得了与专业软件一致的结果<sup>[15]</sup>。本文设计的曲线拟合的 Excel 表格在设计上仍存在不少改进的空间,如数据录入时可参考文献给出每个剂量点的“双着丝粒细胞分布”、计算离散指数、进行 U 检验以及对拟合系数进行卡方、F 检验等。Excel 自带的函数和自定义公式功能可解决很多计算和统计的问题,函数嵌套和分步骤计算可建立很复杂的处理过程,除了拟合辐射生物剂量曲线,通过设计也可以完成剂量估算的计算过程,方便实验室生物剂量估算,特别适合大批量样品的估算。

(下转第 126 页)

- by an orally active ALK5 kinase inhibitor[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 889-898.
- [25] LI M, KRISHNAVENI M S, LI C, et al. Epithelium-specific deletion of TGF- $\beta$  receptor type II protects mice from bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 277-287.
- [26] REDENTE E F, BLACK B P, BACKOS D S, et al. Persistent, progressive pulmonary fibrosis and epithelial remodeling in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(6): 669-676.
- [27] 杨珣, 邵松军, 崔妙雅, 等. 抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路中 Smad7 泛素化降解改善小鼠肺纤维化的作用机制 [J]. *山东医药*, 2022, 62(17): 47-51.
- [28] JAYNES P W, IYENGAR P V, LUI S K L, et al. OTUD4 enhances TGF $\beta$  signalling through regulation of the TGF $\beta$  receptor complex[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15725.
- [29] BORMANN T, MAUS R, STOLPER J, et al. Role of matrix metalloprotease-2 and MMP-9 in experimental lung fibrosis in mice[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 180.
- [30] DERYNCK R, ZHANG Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling[J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.
- [31] MANOURY B, CAULET-MAUGENDRE S, GUENON I, et al. TIMP-1 is a key factor of fibrogenic response to bleomycin in mouse lung[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2006, 19(3): 471-487.
- [32] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [33] CHENG W H, LEE K Y, YU M C, et al. Pref-1 induced lung fibroblast differentiation by hypoxia through integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1/ERK/AP-1 cascade[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 909: 174385.
- [34] FINLAY G A, THANNICKAL V J, FANBURG B L, et al. Transforming growth factor-beta 1-induced activation of the ERK pathway/activator protein-1 in human lung fibroblasts requires the autocrine induction of basic fibroblast growth factor [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 27650-27656.
- [35] INUI N, SAKAI S, KITAGAWA M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- $\beta$  and the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6107.
- [36] DONG J. Microenvironmental alterations in carbon nanotube-induced lung inflammation and fibrosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 126.

收稿日期: 2022-07-22

(上接第 112 页)

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

## 参考文献

- [1] 林仲武, 王琪, 王治东. 辐射生物剂量计的研究现状及发展方向[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(10): 799-804.
- [2] TIAN X L, ZHAO H, CAI T J, et al. Dose-effect relationships of nucleoplasmic bridges and complex nuclear anomalies in human peripheral lymphocytes exposed to  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays at a relatively low dose[J]. *Mutagenesis*, 2016, 31(4): 425-431.
- [3] VIVAUDOU M. eeFit: a Microsoft Excel-embedded program for interactive analysis and fitting of experimental dose-response data [J]. *Biotechniques*, 2019, 66(4): 186-193.
- [4] 刘长安. SAS 在辐射剂量-效应研究中的应用 [J]. *中国工业医学杂志*, 2001, 14(1): 10-12.
- [5] 王伶, 杨人强, 游志刚, 等. 巧用 CurveExpert 软件分析 ELISA 标准曲线拟合方程及数据分析 [J]. *实验与检验医学*, 2008, 26(4): 428-430; 412.
- [6] DEPERAS J, SZLUINSKA M, DEPERAS-KAMINSKA M, et al. CABAS: a freely available PC program for fitting calibration curves in chromosome aberration dosimetry [J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2007, 124(2): 115-123.
- [7] 高朝贤, 惠长野, 张文, 等. 淋巴细胞改良培养法及其在细胞遗传学研究中的应用 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(4): 555-558.
- [8] 白玉书, 陈德清. 人类辐射细胞遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 191-192.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 染色体畸变估算生物剂量方法: GB/T 28236—2011[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.
- [10] 陆雪, 李爽, 蔡恬静, 等. X 射线照射离体人周围血染色体畸变剂量-效应曲线建立与验证[J]. *中国职业医学*, 2019, 46(6): 705-708.
- [11] WANG H, LIU Q, WAN D, et al. BioDoser: improved dose-estimation software for biological radiation dosimetry [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2012, 108(1): 402-406.
- [12] 孙杰, 王恰, 黄嘉华, 等. X 射线照射离体人血建立染色体畸变剂量-效应曲线[J]. *中国职业医学*, 2017, 44(5): 596-599.
- [13] DARABI-GOLESTAN F, HEZARKHANI A. Intensification of the polymetallic vein exploration by multivariate analysis and staged LINEST function at Glojeh deposit, NW Iran [J]. *J Afr Earth Sci*, 2018, 147: 190-198.
- [14] 吴丽娜, 潘艳, 阮健磊, 等. 全国生物剂量估算能力考核结果分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2018, 38(5): 360-363.
- [15] 高朝贤, 惠长野, 杨学琴, 等. 基于 Excel 的泊松分布可信区间算法在辐射生物剂量估算中的应用 [J]. *职业卫生与应急救援*, 2022, 40(2): 212-217.

收稿日期: 2022-07-21