

等。本研究通过对 50 例特种部件接触人员的老年期心电图及彩色多普勒检查与同等数量的非接触人员进行对比分析,结果表明:接触人员心输出量、心每搏排血量、每搏指数及心室舒张期血流比值(E/A 剂量比)显著低于对照组,射血分数、短轴缩短率也低于对照组,但差异无统计学意义;左房、左室扩大显著高于对照组;接触人员的心电图异常亦高于对照组。结果提示:长期小剂量慢性辐射后、对心血管系统可能有一定的影响,因此动态监

测心脏结构及功能的变化有利于保护特种部件接触人员的安全与健康,防止辐射对人体的近期和远期效应。

### 参 考 文 献

- [1] 宋学术,刘伟. 辐射诱发心血管疾病研究进展. 中国辐射卫生杂志, 2006, 15(1): 112-113.
- [2] 张鹤梧. 低场强微波对人体心电图的影响. 中华劳动卫生职业病杂志, 1995, 13(5): 286-287.

(收稿日期: 2009-12-24)

## 放化疗相关性肺损伤的研究进展

李功祥 李险峰

**【摘要】** 放化疗已成为大部分不能手术切除的局部进展晚期肺癌、食道癌等胸部肿瘤的主要治疗选择。而放化疗引起的治疗相关性肺损伤成为限制治疗效果的主要因素之一,同时也影响了患者的生存质量,甚至危及生命。该文综述了近年来放化疗相关性肺损伤在发病机制、病理改变、影像学表现及诊治方面的研究现状和进展。

**【关键词】** 放射疗法; 药物治疗; 肺损伤

### Progress research on of chemoradiotherapy-related lung injury

Li Gong-xiang, Li Xian-feng.

(Department of Radiation Oncology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**【Abstract】** Chemoradiotherapy is the main treatment option for most locally advanced unresectable lung cancer, esophageal cancer and other chest cancer. But cure-related lung injury becomes one of the main constraint factors, and also affects the patients' quality of life, even threatening their lives. This paper reviews the progress of research on chemoradiotherapy-related lung injury in the pathogenesis, pathology, imaging and treatment.

**【Key words】** Radiotherapy; Drug therapy; Lung injuries

放化疗已成为大部分不能手术切除的局部进展晚期肺癌、食道癌等胸部肿瘤的一种治疗选择。与单纯放疗相比,这种综合治疗提高了肿瘤的局部控制率和患者生存率。然而,这种综合治疗所付出的代价是增加了正常肺组织毒性反应的发生率和严重性。放疗和化疗引起的治疗相关性肺损伤的发生率为 13%~44%。发生率的不同与采用不同的标准、入组研究的患者不均一、治疗方法不同以及放疗技术不同等因素相关<sup>[1-3]</sup>。比如肺癌放化疗引起的 3、4

级放射性肺炎和肺纤维化发生率为 25%~30%<sup>[4-5]</sup>,而且在某些情况下可能是致死性的。放化疗相关性肺损伤已成为限制放化疗效果的主要因素之一,影响了患者的生存质量,甚至危及生命,故及时正确的诊断及处理至关重要。本文综述了近年来国内外对放化疗相关性肺损伤所进行的一系列相关研究。

### 1 发病机制

#### 1.1 化疗药物引起的肺损伤发病机制

放化疗药物引起肺组织损伤的原因比较复杂,具体机制尚未明确。Delaunois<sup>[6]</sup>提出化疗药物诱导肺损伤的几种可能机制:①化疗药物对肺泡细胞、肺

毛细血管内皮细胞的直接细胞毒损伤。②药物通过肝脏生物转化后产生反应性亲电代谢物和活性氧基,从而引起细胞损伤或炎症及修复反应;某些药物可能通过触发包括活化中性粒细胞等机制产生超氧阴离子、过氧化氢、羟基等反应性氧代谢结合物来诱导肺损伤。③某些药物直接在肺内组织生物转化。④炎症及修复反应介导损伤,药物活化白细胞和单核巨噬细胞释放细胞因子,导致肺损伤及修复反应。⑤药物在肝生物转化后经循环首先到肺,肺细胞对某些药物选择性高吸取、药物代谢特异质反应、个体对损伤的易感性和对炎症的纤维修复反应等。

### 1.2 放射性肺损伤的发病机制

20世纪50~60年代,人们对放射性肺损伤的研究主要在病理观察方面,80年代后主要集中在靶细胞方面,目前的研究主要认为其发病机制与肺泡上皮细胞损伤、肺血管内皮细胞损伤、肺泡巨噬细胞细胞生长因子、免疫反应、淋巴管受累、巨细胞病毒参与有关。

放射性肺炎的炎症过程中,肺内细胞因子可由肺泡巨噬细胞、肺间质成纤维细胞、肺泡上皮细胞及淋巴细胞受到激活而分泌产生,在肺内发挥多种生物效应。与放射性肺损伤的发生发展密切相关的细胞因子主要包括促进成纤维细胞增殖分化、调节细胞外基质代谢的细胞因子及生长因子,包括转化生长因子 $\beta$ 、血小板衍生生长因子及介导炎症反应为主的肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素1、白细胞介素6<sup>[7-9]</sup>。这些细胞因子的调控有受到干扰会引起细胞纤维化、炎症反应失调等反应,进而造成放射性损伤。此外放射性肺损伤还与细胞间黏附分子对细胞外基质的作用有关。目前认为,细胞间黏附分子1可能在放射性肺炎发生的早期大量表达,引导炎症细胞的黏附,参与放射性肺炎的发生和发展,然后被耗尽,但其引起肺纤维化的相关机制有待进一步研究。Yang等<sup>[10]</sup>研究发现,放射性肺损伤发生时,基质金属蛋白酶9的活性减弱,使细胞外基质沉积,造成肺纤维化的形成。

随着对放射性肺损伤机制认识的逐步加深,人们渐渐发现机体的免疫机制也是影响其发生和发展的一个重要因素。Westermann等<sup>[11]</sup>在研究放射性肺纤维化时发现,在照射后第4周,肺内有明显的CD<sub>4</sub><sup>+</sup>淋巴细胞聚集,用CD<sub>4</sub><sup>+</sup>淋巴细胞相对应

的特殊抗体来阻断其发挥作用,将会大大降低放射性肺纤维化的发生;通过单克隆抗体MR1干扰CD<sub>44</sub>-CD<sub>40</sub>配体的交联,发现放射性肺炎和纤维化发生的概率大大下降。Ghosh等<sup>[12]</sup>还发现,血管紧张素对转化生长因子 $\beta$ 1、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白具有重要的调节作用,而转化生长因子 $\beta$ 1、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白在放射性肺损伤形成中具有重要作用,从而说明肾素-血管紧张素系统与放射性肺损伤的形成有关。

## 2 病理变化

### 2.1 化疗药物诱导肺损伤的病理学变化

化疗药物诱导肺损伤的病理学变化有共同特点,主要表现为内皮细胞和上皮细胞变性。肺泡毛细血管损害表现为内皮细胞肿胀、液体渗入间质和肺泡间隔;I型肺泡上皮细胞破坏脱落和II型肺泡上皮细胞增生;单核细胞浸润,纤维母细胞增生,纤维素沉着。同时,化疗药物诱导肺损伤的病理学表现也有多样性,通常可以分为弥漫性肺泡损伤、非特异性间质性肺炎、细支气管闭塞性炎症并机化性肺炎、肺出血、肺泡蛋白质沉积症以及包括支气管痉挛的过敏反应等<sup>[13-14]</sup>。

### 2.2 放射性肺损伤的病理分期及病理学变化

#### 2.2.1 急性渗出期

放射性肺损伤的早期又称急性渗出期,超微结构研究表明,II型肺泡细胞和血管内皮细胞是受胸部照射影响的初始细胞。接受照射后1h,II型肺泡细胞开始释放表面活性物质。2h内,肺泡毛细血管内皮细胞遭到破坏,毛细血管渗透性增加。随后肺泡毛细血管内皮细胞分离,并阻塞毛细血管腔。由于水肿和毛细血管床充血,局部肺实质增厚。I型肺泡细胞破坏脱落,造成肺泡基底膜裸露,肺泡内充满蛋白水肿液及脱落的肺泡上皮细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和浆细胞。II型肺泡细胞受损导致肺泡表面活性物质释放减少以及肺泡水肿,从而使肺泡表面张力增加,在肺泡及远端小气道形成肺透明膜。因此,弥漫性肺泡损伤是由放射线照射所引起的急性组织病理学改变<sup>[15]</sup>。

#### 2.2.2 中间期

中间期出现在放疗后2~9个月。毛细血管被血小板、纤维蛋白、胶原蛋白阻塞,基底膜水肿,

单核细胞数目增多,浆细胞、粒细胞广泛存在于毛细血管腔内;肺间质内淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞明显浸润;Ⅱ型肺泡细胞反叠形成肥大、增生性肺泡上皮。此外,间质细胞增生,胶原蛋白和弹性蛋白充斥肺间质。通常存在急性肺泡损伤被修复,以便恢复肺实质的结构和功能。中间期蛋白酶降解细胞外基质,并使组织重构,肺泡上皮再生由Ⅱ型肺泡细胞重新填充Ⅰ型肺泡细胞的过程。残存透明膜和细胞残骸被肺泡巨噬细胞吞噬<sup>[3]</sup>。放射性肺炎的中间期后期,新的毛细血管床形成,并重新填充毛细血管闭塞区,尽管炎性浸润减少,但胶原蛋白产生增加,依据辐射损伤的严重程度不同,有可能会发展为放射性肺纤维化。

### 2.2.3 纤维化期

大多数情况下,晚期放射性肺炎表现为肺纤维化,纤维化程度与放射性肺损伤成正比<sup>[16]</sup>。肺纤维化的发病机制目前尚不清楚,但至少在某程度上与局部释放的细胞因子和生长因子或对这些因子的受体进行调节有关。放射性肺损伤纤维化期大约出现于放疗后6个月,通常有2年稳定期。此期间肺间质内胶原蛋白产生增多,炎性细胞浸润减少;基底膜折叠增厚,毛细血管通透性降低;新的毛细血管继续形成,但很少再通,整体来说毛细血管数目减少。在肺纤维化阶段,肺泡严重变形,气体交换面积明显减少,Ⅰ型肺泡细胞继续减少,而Ⅱ型肺泡细胞恢复正常大小和数目。最后,肺实质被紊乱的纤维化隔替换。

## 3 影响发病的因素

### 3.1 照射面积和总照射剂量

肺是剂量体积限制器官,放射性肺损伤的发生率与照射野面积及总照射剂量成正比。Pang等<sup>[17]</sup>认为 $\delta$ 照射面积是决定性因素。而Muller等<sup>[18]</sup>则认为总照射剂量是最重要的因素,当照射剂量低于36 Gy时,无放射性肺损伤的发生,而低于40 Gy时,无肺纤维化的发生。许多研究证明,高剂量时放疗相关性肺损伤的发生率显著增加<sup>[19-20]</sup>。程文芳等<sup>[21]</sup>分析了放射性肺损伤与照射总剂量、照射面积的关系,认为放疗剂量 $\geq 70$  Gy时,放射性肺损伤发生率为15.38%,50~70 Gy时为9.32%, $< 50$  Gy时为1.33%,呈剂量反应效应;照射野面积

$< 180$  cm<sup>2</sup>时放射性肺损伤的发生率为4.19%,面积 $\geq 180$  cm<sup>2</sup>时发生率为11.76%。平均肺剂量、受照剂量 $\geq 30$  Gy的肺面积等剂量因素与放射性肺损伤显著相关<sup>[22]</sup>。Roach等<sup>[23]</sup>回顾性分析了多个研究中心大约1900例患者,认为每日剂量超过2.67 Gy时,放射性肺损伤发生率就高;而每日总剂量相同、但分2次照射,可降低放射性肺损伤发生率。

### 3.2 化疗药物的影响

研究表明,化疗是否增加放射性肺炎的发生率目前难以确定,因为化疗可能在放疗之前、之后或与放疗同步进行,且采用不同的化疗方案,使用不同种类的化疗药物及不同的剂量使得彼此之间无可比性。一些研究表明化疗可以增加患者放射性肺损伤的发病率,而另一些研究则认为化疗似乎没有增加放射性肺损伤的发病率<sup>[24-25]</sup>。

### 3.3 其他因素

在一些研究中,影响放化疗肺损伤发生的因素还包括体能状态、放疗前患者肺功能、同期吸烟、慢性阻塞性肺疾病、下叶肿瘤等。

## 4 临床表现及影像学改变

放化疗相关性肺炎的症状和体征与一般肺炎比较无区别,临床症状主要为气急、咳嗽、咳痰、胸痛及呼吸困难,部分患者可出现低热,体征可有湿罗音、胸膜摩擦音和胸水征等。而肺纤维化是肺照射最主要的后期反应,临床可表现为逐步进展的呼吸困难。

影像学检查评估肺损伤的发生受不同显像方式敏感性的影响。一般来说,核素肺血流灌注显像更优于CT,而CT较胸部X线敏感。各种显像方式的优劣由于患者人群和接受放疗剂量各有不同而难以比较。现对这3种影像学表现给予概括小结。

胸部X线片表现为局部密度增加,呈境界不清的云絮状或浓密斑片状阴影,或条片状或纤维索条状,有时表现为包裹性或叶间积液,在放疗结束后不久出现,大约在6个月后达到高峰,这些改变通常于12个月后稳定<sup>[26]</sup>。早期的变化可能是间质水肿加重和(或)胶原蛋白进入肺泡及表面活性物质释放减少所呈现的反应。稍后发生的肺纤维化也有类似的表现,但往往有明确的边界,且肺组织回缩。其他常见的表现为肺相关部分体

积缩小(对应于射野边缘),气管向放疗侧偏移,放疗野外的改变以及胸膜增厚。

放化疗相关性肺炎在CT和胸部X线上的表现相似,但CT成像较胸部X线敏感,因为胸部X线片纵隔旁的异常表现可能会被心脏或主动脉轮廓所遮挡。由于胶原蛋白凝固和肺体积缩小,CT常表现为不均匀的斑片状密度增高影及实变影,可以有毛玻璃样密度增高,可以超越段、叶的边界,肺收缩,胸膜增厚,纵隔向放疗侧偏移等。接受放疗剂量 $\geq 40$  Gy的部位在放疗前后CT图像可显示组织剂量依赖性的密度增加<sup>[27]</sup>。CT图像可以用于观察肺纤维化,但对区分已形成的肺纤维化还是复发性肿瘤所致肺纤维化具有挑战性<sup>[28]</sup>。

放射性核素肺灌注/通气显像也可用于评估放射性肺损伤。在核素灌注显像中,静脉注射放射性标记蛋白颗粒,颗粒随血液循环最终到达肺毛细血管并嵌顿在该处,形成肺灌注图像。剂量依赖性的灌注缺损最早出现在放疗后1.5个月,大约6个月达到高峰期<sup>[29-30]</sup>。此外,放射性肺损伤复苏的程度是难以预测的。荷兰癌症研究所研究表明,乳腺癌和淋巴瘤患者接受适度剂量放疗后,约50%患者在18个月内恢复<sup>[30]</sup>。而接受高剂量放疗的肺癌患者尚未出现这样的恢复<sup>[31]</sup>。

## 5 诊断与治疗

放化疗相关性肺炎的诊断通常在放疗后3~9个月内进行,主要包括化疗和放疗的病史、影像学证据和相符的临床表现。放化疗相关性肺炎的症状为气短,干咳,胸痛,偶尔发烧。胸部听诊通常是阴性的,但摩擦音或啰音有时较明显。典型的影像学特点为受照射的肺内有磨玻璃样不透光区和(或)肺实变,与照射野的形状和大小相符。放射性肺炎发展进程与肿瘤恶化、感染、肺栓塞及心脏病是难以区分的。因此,放化疗相关性肺炎是排除其他疾病引起的相似症状后做出的临床诊断。

放化疗相关性肺炎的治疗主要包括:肾上腺皮质激素、抗生素及吸氧、祛痰等对症处理。皮质激素是放化疗相关性肺损伤最常使用的治疗药物。肺部发生放化疗相关性损伤后容易并发感染,抗生素可作为预防用药,如果合并感染,应根据药敏试验选用抗菌药物。Moulder等<sup>[32]</sup>报道,

环孢菌素A和硫唑嘌呤治疗放射性肺损伤有效,但缺少系统的研究来证实。

大多数接受胸部放疗的患者肺部通常会出现纤维化,通过影像学检查容易识别。这类患者大部分是无症状的,特别是涉及的肺体积较小时。这些影像学检查异常而无明显临床症状的患者是无需治疗的。Li等<sup>[33]</sup>报道,动物实验研究显示甲磺酸伊马替尼对肺纤维化有改善作用,但缺少临床试验的支持。

## 6 结语

放化疗相关性肺损伤的发生是多因素造成的结果,一旦发展到纤维化阶段,往往是不可逆转的。因此,在放化疗相关性肺损伤发展过程中,预防具有极其重要的作用。临床上对放化疗相关性肺损伤的预防主要是减少肺组织的辐射剂量,尽可能缩小照射面积,预防感冒,减少吸烟,治疗肺部慢性疾病等。提高对放化疗相关性肺炎的认识,放化疗中严密观察,注意放化疗相关性肺炎的早期症状和早期诊断,并给予及时和恰当的处理,积极抗炎、吸氧,必要时大剂量激素治疗能够减少放化疗相关性肺损伤的程度。目前,放化疗相关性肺损伤的发生机制尚未阐明,大多数药物研究仍限于动物实验,临床尚无有效的治疗药物。随着医学影像设备的不断更新以及影像诊断水平的不断提高,期待能更早地发现放化疗相关性肺损伤,做到早期预防及治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Marks LB, Munley MT, Bentel GC, et al. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39(3): 563-570.
- [2] Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42(1): 1-9.
- [3] Fu XL, Huang H, Bentel G, et al. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V (30) and transforming growth factor beta. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(4): 899-908.
- [4] Graham MV, Pajak TE, Herskovic AM, et al. Phase I/II study of treatment of locally advanced (T3/T4) non-ost cell lung cancer with concomitant boost radiotherapy by the radiation therapy oncology group (RTOG 83-12): long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(4): 819-825.

- [ 5 ] Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(5): 1369-1377.
- [ 6 ] Delaunois LM. Mechanisms in pulmonary toxicology. *Clin Chest Med*, 2004, 25(1): 1-14.
- [ 7 ] Vujaskovic Z, Groen HJ. TGF-beta, radiation-induced pulmonary injury and lung cancer. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(4): 511-516.
- [ 8 ] 高春芳. 纤维化疾病的基础与临床. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 90-99.
- [ 9 ] Ao X, Zhao L, Davis MA, et al. Radiation produces differential changes in cytokine profiles in radiation lung fibrosis sensitive and resistant mice. *J Hematol Oncol*, 2009, 2: 6.
- [ 10 ] Yang K, Palm J, König J, et al. Matrix-Metallo-Proteinases and their tissue inhibitors in radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Biol*, 2007, 83(10): 665-676.
- [ 11 ] Westermann W, Schobl R, Rieber EP, et al. Th2 cells as effectors in postirradiation pulmonary damage preceding fibrosis in the rat. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(5): 629-638.
- [ 12 ] Ghosh SN, Zhang R, Fish BL, et al. Renin-angiotensin system suppression mitigates experimental radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(5): 1528-1536.
- [ 13 ] Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*, 2000, 20(5): 1245-1259.
- [ 14 ] Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. High-resolution CT of drug induced lung disease. *Radiol Clin North Am*, 2002, 40(1): 61-72.
- [ 15 ] Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, et al. Pulmonary radiation injury. *Chest*, 1997, 111(4): 1061-1076.
- [ 16 ] Trott KR, Herrmann T, Kasper M. Target cells in radiation pneumopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(2): 463-469.
- [ 17 ] Pang QS, Wang P, Wang J, et al. Basic research of the relationship between irradiation dose and volume in radiation-induced pulmonary injury. *Chin Med J(Engl)*, 2009, 122(16): 1929-1934.
- [ 18 ] Müller G, Kircuta IC, Stiess J, et al. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis after the CT-planned radiotherapy of bronchial carcinoma. *Strahlenther Onkol*, 1994, 170(7): 400-407.
- [ 19 ] Marks LB. Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(2): 313-316.
- [ 20 ] Willner J, Jost A, Baier K, et al. A little to a lot or a lot to a little? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3-D conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 2003, 179(8): 548-556.
- [ 21 ] 程文芳, 钱飞宇, 李云英. 肺癌放疗与放射性肺炎的研究. 实用肿瘤学杂志, 2000, 14(4): 274-275.
- [ 22 ] Hernando ML, Marks LB, Bentele GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3): 650-659.
- [ 23 ] Roach M 3rd, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*, 1995, 13(10): 2606-2612.
- [ 24 ] Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol*, 2003, 67(3): 275-283.
- [ 25 ] Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(23): 1806-1811.
- [ 26 ] Marks LB, Fan M, Clough R, et al. Radiation-induced pulmonary injury: symptomatic versus subclinical endpoints. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(4): 469-475.
- [ 27 ] Skoczylas JZ, Bentzen SM, Overgaard M, et al. Time course of radiological lung density changes after postmastectomy radiotherapy. *Acta Oncol*, 2000, 39(2): 181-187.
- [ 28 ] Koenig TR, Munden RF, Erasmus JJ, et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(6): 1383-1388.
- [ 29 ] Song H, Yu JM, Kong FM, et al. [<sup>18</sup>F]2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting radiation pneumonitis. *Chin Med J(Engl)*, 2009, 122(11): 1311-1315.
- [ 30 ] Theuvs JC, Seppenwoolde Y, Kwa SL, et al. Changes in local pulmonary injury up to 48 months after irradiation for lymphoma and breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(5): 1201-1208.
- [ 31 ] Woel RT, Munley MT, Hollis D, et al. The time course of radiation therapy-induced reductions in regional perfusion: a prospective study with >5 years of follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(1): 58-67.
- [ 32 ] Moulder JE, Fish BL, Cohen EP. Angiotensin II receptor antagonists in the treatment and prevention of radiation nephropathy. *Int J Radiat Biol*, 1998, 73(4): 415-421.
- [ 33 ] Li M, Abdollahi A, Gröne HJ, et al. Late treatment with imatinib mesylate ameliorates radiation-induced lung fibrosis in a mouse model. *Radiat Oncol*, 2009, 4: 66.

( 收稿日期: 2010-03-09 )