

高压氧对迟发性放射损伤的作用

王祯祯 高光凯

266071 青岛, 中国人民解放军第四〇一医院高压氧科

通信作者: 高光凯, Email: gaogk@sohu.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.012

【摘要】 放射疗法是一种对肿瘤和周围正常组织均有显著作用的物理疗法, 在放疗的同时, 不可避免地会损伤正常组织导致放射损伤, 特别是迟发性放射损伤, 这将严重影响患者的生存质量。随着时间的推移迟发性放射损伤会发展得更加严重, 甚至致死, 因此限制了临床治疗时的放射剂量, 目前这一问题并未得到解决。笔者主要就高压氧治疗对迟发性放射损伤的影响作一综述。

【关键词】 高压氧; 辐射损伤; 放射疗法

Hyperbaric oxygen therapy for delayed radiation injuries Wang Zhenzhen, Gao Guangkai

Department of Hyperbaric Medicine, No. 401 Hospital of People's Liberation Army, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Gao Guangkai, Email: gaogk@sohu.com

【Abstract】 Radiation therapy is a potent physical entity with dramatic effects in both malignant and surrounding normal tissues. Untoward reactions to radiation therapy in normal tissues are most frequently classified as either acute or delayed reactions. They are often progressive and serious and occasionally even lethal. These injuries effectively limit the clinical dose of radiation. This article mainly provides an overview of the use of hyperbaric oxygen therapy for delayed radiation injuries.

【Key words】 Hyperbaric oxygenation; Radiation injuries; Radiotherapy

随着肿瘤患病率的升高, 放疗的应用越来越普遍。放疗可显著提高肿瘤的局部控制率、改善症状并延长患者生存期, 但同时也将损伤周围正常组织, 产生放射损伤。然而组织发生损伤的时间与严重程度并不一致, 其中迟发性放射损伤对患者的影响尤为严重。目前人们逐渐开始重视此类并发症且不断深入研究。

1 概述

放疗引起的正常组织的不良反应常分为急性放射损伤和迟发性放射损伤。急性放射损伤通常发生在皮肤或黏膜, 直接损伤 DNA 从而导致细胞死亡; 而迟发性放射损伤通常发生在血管或间质。

急性放射损伤发生在放疗过程中或放疗结束后的短时间内, 如急性皮炎和黏膜炎。一般来说, 急性损伤的严重程度与放疗的总剂量和总时间相关。在一些罕见的情况下, 急性损伤将演变为迟发性损伤, 导致患者病情加重。

少数器官比如肺和中枢神经系统也可出现亚急

性损伤, 包括放射性肺炎、短暂的脱髓鞘导致的莱尔米特征和嗜睡综合征, 这些亚急性反应通常发生在治疗后的几个月内。

迟发性放射损伤通常发生于放疗后急性损伤较轻的患者, 潜伏期大约为 6 个月或更长时间, 据报道有的患者甚至在结束放疗后 20~34 年才发病^[1]。也就是说这些放疗患者的余生都有发生迟发性放射损伤的危险。损伤有可能在数年后无诱因地发生, 也可能由原照射部位的手术创伤、外伤或拔牙所诱发, 通常会随着时间的推移发展得更加严重, 甚至致死, 因此限制了临床放疗时的剂量。

2 迟发性放射损伤的病理改变

细胞对辐射的敏感性从高到低的顺序为: 肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞、肌肉细胞和神经细胞。放疗对细胞的损伤分为多种情况: 可能在放疗时将细胞立刻杀死; 对细胞造成致死性损伤, 放疗后一段时间细胞死亡; 导致细胞失能, 失去产生子细胞或功能蛋白的能力; 有的细胞可能产生防护性

蛋白或酶,从而存活下来;极少数细胞完全逃匿。放疗后经过一段时间,残存的组织随着细胞周期的推移,血管供应能力逐渐下降,细胞结构减少,最终丧失组织的完整性。

迟发性放射损伤组织的病理改变往往较为缓慢、持续且呈进行性发展,潜伏期较长^[2]。学者们认为许多器官和系统发生迟发性放射损伤的主要机制是由于输送养分和氧气的脉管系统发生损伤^[3]。据推测,当组织缺氧达到支持细胞基本代谢的临界值时,将会导致器官功能不全甚至丧失,纤维化被认为是这种损伤的重要组成部分。

迟发性放射损伤的三要素包括纤维化、干细胞衰竭、血管闭塞。Fleckenstein 等^[4]发表的一篇回顾性报告描述了这些已被确定的与放射性损伤有关的生物标志物。其中,据 Fleckenstein 描述研究最多的细胞因子是转化生长因子 β ,其他已被确定的与辐射损伤有关的细胞因子还包括 IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、TNF- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、基质金属蛋白酶 3、基质金属蛋白酶 9 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 1。虽然我们发现了很多预测性的生化指标,但还是无法可靠地鉴定哪些是迟发性放射损伤的高危患者。

3 高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)迟发性放射损伤的机制

上世纪 70 年代开始高压氧已被应用来治疗迟发性放射损伤。目前已证明 HBOT 对于迟发性放射损伤是一种非常成功的治疗方法,在某些情况下预防性给予 HBOT 也是非常有效的。

HBOT 能预防性地降低迟发性放射损伤发生的可能性,可以在缺氧环境下诱导新生血管形成并减少辐射组织的纤维化,而其他药物干预没有 HBOT 的效果好。正常损伤(如血肿)发生时,损伤中间部位的氧分压很低(0~5 mmHg),而临近组织具有正常的氧分压(约 50~60 mmHg),这种急剧变化的氧梯度可以激活巨噬细胞源性生长因子和巨噬细胞源性血管生成因子,从而促进修复中的毛细血管发育和胶原蛋白合成。而放疗组织不能自动产生血管再生的原因是损伤自肿瘤中心向外周逐渐减轻,产生的氧梯度呈渐进性。患者接受 HBOT 后,以 1 cm 的增长距离测量从肿瘤中心开始的氧分压梯度的增

加情况,测量结果显示每厘米损伤组织氧分压提高 7~10 倍,预先存在的渐变梯度被放大形成了一急剧变化的氧梯度,促进毛细血管的生成。Marx^[5]比较了取自同一例患者 HBOT 前后的细胞和血管的病理标本,实验结果表明患者在完成 30 次 HBOT 后血管和细胞密度均增加了;Marx 的实验也表明,相比于呼吸常压的患者,下颌骨坏死患者在高压氧下的经皮氧分压不断增加。美国宾夕法尼亚大学学者曾在两篇报道中指出高压氧可以通过一氧化氮的介导而诱导干细胞动员^[6-7]。

总之,HBOT 可以通过以下 3 种机制作用于迟发性放射损伤:①高压氧促进血管生成,同时提高组织氧合作用;②高压氧降低组织纤维化;③高压氧诱导干细胞动员,并且增加辐射组织内干细胞数量。

4 临床应用

据报道,美国每年有近 70 万的恶性肿瘤患者接受放疗,严重并发症的发生率约为 5%~10%。对于严重的迟发性放射损伤的治疗大家并未达成共识,目前主要的治疗方法是外科手术切除和阻断辐射区域外围血液供应,但这些治疗并不是最理想的治疗方式。HBOT 治疗迟发性放射损伤可以追溯到上世纪,但此方法并没有被医学界普遍接受,其主要原因可能是缺少大量的随机对照试验的支持。

4.1 软组织损伤和骨坏死

Feldmeier 和 Hampson^[8]系统分析了 74 篇关于 HBOT 治疗软组织损伤和骨坏死的报道,其中,67 篇文章报道了阳性的治疗效果,阴性结果的报道几乎全部在神经系统损伤特别是中枢神经系统中,其放射损伤一旦发生所有的干预措施都很难起到作用,因此应该对其进行预防性干预。最早预防性应用 HBOT 进行治疗的迟发性放射损伤是下颌骨放射性坏死,且治疗效果显著,其发病机理是血管和间质继发闭塞性动脉内膜炎,HBOT 是其有效的物理辅助治疗方法。

由于口咽部的肿瘤都需要对下颌骨进行放疗,因此下颌骨放射性坏死的发病率在不断提高。随着 IMRT 技术的发展,相比之前的放疗技术下颌骨坏死的发病率已降低,但不幸的是仍有 15% 的下颌骨坏死可能恶化或者进一步引起软组织坏死^[9]。放射性骨坏死是一种严重的迟发性放射损伤,骨呈现不可逆的病理改变,因此需在术前完成 30 次

HBOT, 术后再进行 10 次治疗, 尽量使并未完全坏死的骨组织在术前恢复, 减小患者的手术范围。Hampson 等^[10]报道了 43 例下颌骨坏死的患者按上述方案治疗后, 其中 73% 的患者骨坏死完全消失。国内临床研究也发现高压氧联合手术治疗放射性颌骨坏死的效果显著^[11]。高压氧的应用不仅缩小了患者的手术面积, 而且缩短了患者进行手术和组织重构的时间, 临床众多实验已证明此方案有效, 患者出现重构现象^[12-13]。

放射性软骨损伤和骨骼肌损伤并不常见。骨骼肌细胞被认为属于固定的分裂后细胞^[14], 其分化程度高, 对辐射的敏感性弱, 抗辐射能力强, 在 40~50 Gy 的辐射剂量下几乎不出现细胞死亡。动物实验证明, 软骨组织在辐射剂量 60~70 Gy 下未见组织学改变, 但临床发现幼儿对辐射更为敏感, 更多组织的迟发性损伤会随着生长发育而逐渐出现^[1], 亦有儿童放疗后放射性软骨损伤的病例报道, 原因是长骨的骺板在放疗后引起了骨生长受阻^[15]。

4.2 迟发性神经系统损伤

迟发性脑或神经损伤也经常发生于对放疗进行过严格和良好防护的患者, 临床上对其广泛采用激素治疗, 但疗效不确定, 目前的治疗主要是以对症和支持治疗为主^[6]。放射性脑损伤在影像上形成瘤样改变, 易被误诊为肿瘤复发而行手术治疗^[17]。HBOT 可提高血液中的氧分压, 改善脑组织中的氧含量, 是改善神经细胞功能的治疗手段^[18]。国内对高压氧的应用也越来越重视, 众多临床研究发现高压氧联合放疗治疗脑瘤术后患者恢复良好, 可明显提高局控率、生存率及减少放射性脑病的发生^[19-22]。肿瘤细胞氧分压下降趋势比正常细胞稍慢, 利用这个时间差开展治疗, 可提高肿瘤对于放射的敏感性, 因此高压氧联合放疗可降低正常组织的放射损伤^[23]。Gesell 等^[24]报道的 HBOT 治疗 29 例脑坏死的研究是迄今为止在此类研究中规模最大的, 患者进行神经学检查发现 17 例(58%)得到改善, 20 例(69%)对类固醇的需求量降低。

4.3 放射性膀胱炎

虽然膀胱炎不是迟发性放射损伤中最常见的, 但是其治疗过程却是一项极难的挑战, 特别是出血性膀胱炎, 如果膀胱冲洗这种非手术治疗无效, 可能就需要切除膀胱, 这将严重影响患者的生存质量。有研究发现针对不同程度出血的放射性膀胱炎

应采用不同的治疗方法与 HBOT 相结合^[25]。2005 年 Chong 等^[26]的报道中强调早期高压氧干预的重要性, 若在血尿症状出现 6 个月内开始干预, 治愈率将从 80% 提高到 96%。在这一研究中, 患者接受 HBOT 后的疗效评估至少持续 12 个月, 以保证结果真实可靠。

4.4 HBOT 方案

迟发性放射损伤进行 HBOT 的典型治疗方案为 2.0~2.5 个绝对大气压, 呼吸 100% 氧气, 作用 90~120 min, 根据病情给予 30~60 次治疗。HBOT 作为辅助治疗方法的介入时间目前并没有有效的实验证据, 据临床经验, 需进行手术的患者最有效的方案应为术前至少进行 20 次治疗, 术后继续进行 10 次治疗。有些高压氧机构倾向采用 2.0 个绝对大气压, 同时将暴露时间延长到 120 min, 这种方案在临床上也能接受但应用较少。有动物实验提示 3.0 个绝对大气压时组织反应性升高, 但对于临床治疗来说可能毒性太大, 目前, 2.4 个绝对大气压的方案经过大量的研究证明是有效的^[27]。

虽然很多患者甚至是医护人员不愿意考虑对放射损伤进行 HBOT, 因为担心高压氧可能会增加癌的复发或促进隐匿癌的增殖。从常识的角度来看, 这种担心给人的第一感觉似乎是合理的, 毕竟在治疗慢性伤口时高压氧可以刺激血管的再生及细胞的增殖; 但是来自 20 世纪 60 和 70 年代的随机对照实验认为高压氧只是作为放射增敏剂运用其中, 大多数的研究表明高压氧并没有增加癌的复发及增殖风险^[28]。最近, HBOT 在放射增敏领域的研究再次成为热点, 在荷兰阿姆斯特丹大学的儿童癌症中心, 研究者倡导对晚期神经母细胞瘤的患儿组织内注入放射性同位素, 之后再行 HBOT^[29]。而且, 高压氧联合激素等药物治疗时可以降低激素的给药量, 减少激素依赖发生的可能性^[30]。HBOT 治疗迟发性放射损伤在临床应用中已取得很好的效果, 比如喉坏死、头颈部的软组织损伤坏死、胸壁坏死、腹部放射性损伤、盆腔损伤、神经放射性损伤等。

5 展望

迟发性放射损伤有其特有的潜伏期, 早期运用高压氧预防性辅助治疗比放射后治疗有更好的效果, 这为在临床症状出现之前进行 HBOT 提供了一个机会。然而, 对所有放疗患者给予 HBOT 并

不实际,因为其中大多数患者不需要任何治疗,因此应尽可能采取有用的方法预测迟发性放射损伤的发生,比如对已确定的与细胞纤维化有关的细胞因子,或者还不确定的由放疗产生的具有生物活性的化学物质进行检测。其他检测还包括反映功能或代谢的物质,例如经皮氧分压、软组织应力及依从性测试等^[31]。目前,对接受了高剂量的放疗患者可以给予预防性的 HBOT。

未来,对高危迟发性放射损伤的放疗患者进行预防性 HBOT 将非常有意义,另外,高压氧作为一种放射增敏剂用于放疗的过程也将产生巨大的效果。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 王祯祯负责论文起草和撰写;高光凯负责提出命题、论文审阅和修改。

参 考 文 献

- [1] 曹婉婷,李浣洋,陈雪英,等.正常组织在放射治疗中并发的迟发性损伤[J].国际放射医学核医学杂志,2015,39(3):260-263. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.03.016.
Cao WT, Li HY, Chen XY, et al. Late effects of radiotherapy on normal tissue[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2015, 39(3): 260-263.
- [2] Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. Normal tissue studies in radiation oncology: A systematic review of highly cited articles and citation patterns[J]. Oncol Lett, 2014, 8(3): 972-976. DOI: 10.3892/ol.2014.2252.
- [3] Rubin P. The Franz Buschke lecture: late effects of chemotherapy and radiation therapy: a new hypothesis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984, 10(1): 5-34.
- [4] Fleckenstein K, Gauter-Fleckenstein B, Jackson IL, et al. Using biological markers to predict risk of radiation injury[J]. Semin Radiat Oncol, 2007, 17(2): 89-98. DOI: 10.1016/j.semradonc.2006.11.004.
- [5] Marx RE. Radiation injury to tissue[M]// Kindwall EP. Hyperbaric Medicine Practice. 2nd ed. Flagstaff: Best Publishing, 1999: 665-723.
- [6] Goldstein J, Gallagher A, Bauer M, et al. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide[J]. Stem Cells, 2006, 24(10): 2309-2318. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0010.
- [7] Gallagher KA, Liu ZJ, Xiao M, et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha[J]. J Clin Invest, 2007, 117(5): 1249-1259. DOI: 10.1172/JCI29710.
- [8] Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach [J]. Undersea Hyperb Med, 2002, 29(1): 4-30.
- [9] Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer [J/OL]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(4): e207-e213 [2016-08-29]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301611002100>. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.003.
- [10] Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, et al. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury[J]. Cancer, 2012, 118(15): 3860-3868. DOI: 10.1002/encr.26637.
- [11] 余盛忠. 探讨高压氧加手术治疗放射性颌骨坏死的临床分析[J]. 中外医疗, 2012, 31(6): 97. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2012.06.073.
Yu SZ. To investigate the clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of the patients with radioactive jaw necrosis[J]. China Foreign Med Treat, 2012, 31(6): 97.
- [12] Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, et al. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue[J]. Am J Surg, 1990, 160(5): 519-524.
- [13] Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987, 64(4): 379-390.
- [14] Ni XC, Sun W, Sun SP, et al. Therapeutic potential of adipose stem cells in tissue repair of irradiated skeletal muscle in a rabbit model[J]. Cell Reprogram, 2014, 16(2): 140-150. DOI: 10.1089/cell.2013.0056.
- [15] Mitsimponas KT, Moebius P, Amann K, et al. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 496-508.
- [16] 丰岩清,张为西,郑民纓,等.抗分枝杆菌治疗逆转鼻咽癌放疗后迟发性放射性脑病的初步研究[J/OL]. 中华脑科疾病与康复杂志:电子版, 2015, 5(2): 95-102 [2016-08-29]. <http://www.cjldr.net/upload/pdf/201504/20150428044904273.pdf>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2015.02.006.
Feng YQ, Zhang WX, Zheng MY, et al. Anti-mycobacterium treatment reverses radiation-induced delayed brain injuries of nasopharyngeal carcinoma: a pilot study[J/OL]. Chin J Brain Dis Rehabil (Electronic Edition), 2015, 5(2): 95-102 [2016-08-29]. <http://www.cjldr.net/upload/pdf/201504/20150428044904273.pdf>.
- [17] 王行富,张声,叶郁红,等.脑肿瘤放射性治疗后迟发型脑损伤的临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(4): 224-228. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.04.003.
Wang XF, Zhang S, Ye YH, et al. Clinicopathologic features of delayed radiation-induced brain injury after radiotherapy for brain tumor[J]. Chin J Pathol, 2012, 41(4): 224-228.
- [18] 李璟,孟君,姜炜.高压氧治疗对颅内转移瘤放疗治疗后患者放

- 射性神经损伤的预防作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(11): 863-864. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2013. 11. 008.
- Li J, Meng J, Jiang W. The preventive effect of hyperbaric oxygen therapy on radiation injury in patients with intracranial metastases after radiation therapy[J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2013, 35(11): 863-864.
- [19] 赵刚. 高压氧联合放疗治疗脑瘤术后患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2016, (1): 135-136. DOI: 10. 12010/j. issn. 1673-5846. 2016. 01. 070.
- Zhao G. The clinical efficacy of hyperbaric oxygen combined with radiotherapy for brain tumor patients[J]. China J Pharm Econ, 2016, (1): 135-136.
- [20] 张惠琨. 术后高压氧加放疗治疗脑瘤患者的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(1): 105-106.
- Zhang HJ. The postoperative clinical efficacy of hyperbaric oxygen combined with radiotherapy for brain tumor patients[J]. Mod Diagn Treat, 2016, 27(1): 105-106.
- [21] 张红心. 高压氧联合放疗和单纯放疗对脑瘤术后治疗的临床效果比较[J]. 当代医学, 2013, 19(33): 101-102. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-4393. 2013. 33. 077.
- Zhang HX. The clinical effect comparison of hyperbaric oxygen combined with radiotherapy and radiotherapy in the postoperative treatment of brain tumor[J]. Contemp Med, 2013, 19(33): 101-102.
- [22] 蔡政云. 脑瘤术后高压氧加放疗治疗的临床观察[J]. 中国医师杂志, 2011, 13(6): 797-799. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-1372. 2011. 06. 023.
- Cai ZY. The clinical observation of brain tumor after hyperbaric oxygen therapy combined with radiotherapy[J]. J Chin Phys, 2011, 13(6): 797-799.
- [23] 匡静, 冯婷, 郑佳. 手术后高压氧加放疗治疗脑瘤的疗效[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(3): 323-325. DOI: 10. 13455/j. cnki. cjcor. 2015. 03. 22.
- Kuan J, Feng T, Zhen J. Efficacy of hyperbaric oxygen plus postoperative radiotherapy in the treatment of brain tumor[J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2015, 22(3): 323-325.
- [24] Gesell LB, Warnick RE, Breneman J, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of soft tissue radionecrosis of the brain[C/OL]//Undersea and Hyperbaric Medical Society Annual Meetings, 2002[2016-08-29]. <http://archive.rubicon-foundation.org/xmlui/handle/123456789/943>.
- [25] 崔志刚, 何平, 马惠珍, 等. 出血性放射性膀胱炎的临床疗效观察[J]. 现代泌尿外科杂志, 2012, 17(2): 188-190. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2012. 02. 029.
- Cui ZG, He P, Ma HZ, et al. Efficacy of different treatments of hemorrhagic radiation cystitis[J]. J Mod Urol, 2012, 17(2): 188-190.
- [26] Chong KT, Hampson NB, Corman JM. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis[J]. Urology, 2005, 65(4): 649-653. DOI: 10. 1016/j. urology. 2004. 10. 050.
- [27] 郑成刚, 刘青乐. 高压氧在肿瘤放疗中的应用[C]//中华医学会第十九次全国高压氧医学学术会议论文集, 重庆, 2010.
- Zheng CG, Liu QL. Application of hyperbaric oxygen in tumor radiotherapy[C]//Proceedings of the 19th National Symposium of Hyperbaric Oxygen Medicine, Chongqing, 2010.
- [28] Neuman TS, Thom SR. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy[M]. USA: Saunders, 2008: 252-253.
- [29] Voûte PA, van der Kleij AJ, De Kraker J, et al. Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV[J]. Eur J Cancer, 1995, 31A(4): 596-600.
- [30] 孟君. 高压氧辅助治疗放射性神经损伤相关问题的探讨[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2013, 37(6): 381-384. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4114. 2013. 06. 014.
- Meng J. Discussion about hyperbaric oxygen therapy in adjuvant treatment of radioactive nerve injury[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2013, 37(6): 381-384.
- [31] Davis AM, Dische S, Gerber L, et al. Measuring postirradiation subcutaneous soft-tissue fibrosis:state-of-the-art and future directions[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 203-213. DOI: 10. 1016/S1053-4296(03)00022-5.

(收稿日期: 2016-08-29)