

放射性肺损伤发生机制的研究进展

闵茜 综述, 胡伟国, 宋启斌 审校

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:放射性肺损伤是胸部肿瘤放射治疗中的常见并发症, 如若不能控制早期放射性肺炎进展, 将会进一步出现不可逆转的放射性肺纤维化, 严重影响患者生活质量, 最终导致呼吸衰竭乃至死亡。本文就目前放射性肺损伤发生机制的研究进展作一综述。

关键词:放射性肺损伤; 肺纤维化; 放射治疗

中图分类号: R734 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2016)02-0088-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.02.B003

Mechanisms of Radiation-induced Lung Injury

MIN Qian, HU Wei-guo, SONG Qi-bin

(Centre of Cancer, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Radiation pneumonitis and subsequent unreversed radiation pulmonary fibrosis are two main complications in thoracic tumor radiotherapy, which limits the therapeutic ratio and complicate the quality of life of long-term survivors. In this article, we review the current understanding of mechanisms of radiation-induced lung injury.

Subject words: radiation-induced lung injury; fibrosis; radiotherapy

放射治疗是当前肿瘤治疗三大手段之一, 约60%~70%的恶性肿瘤患者在其治疗过程中都会接受放射治疗。然而, 在临床常见的胸部肿瘤放射治疗中, 肺作为辐射中度敏感器官, 肿瘤附近的肺组织因受到放射剂量超过其生物效应的阈值而产生不同程度的损伤。放射性肺损伤包括早期出现的放射性肺炎和随后的放射性肺纤维化。目前临床中, 常使用一些更为精准的放射技术来避免过多正常组织受到照射, 从而允许更高剂量的放射治疗得到更大获益。然而, 放射性肺损伤依然时有发生, 这不仅降低局部肿瘤控制率, 还严重影响患者生活质量。

目前放射性肺损伤发生机制尚不明确, 只能使用糖皮质激素这类不良反应明显的药物控制, 如若不能早发现早治疗控制疾病进展, 将会出现不可逆转的放射性肺纤维化, 最终导致患者呼吸衰竭乃至死亡。本文以目前实验室和临床研究证据为背景为

放射性肺损伤发生机制研究进展作一综述。

1 放射性肺损伤发生的相关影响因素

由于国内外放疗技术、疾病诊断认识及报告方法差异导致发病率不尽相同, 大多数文献报道放射性肺炎发生在放疗结束后6个月之内, 发生率为14.6%~37.2%^[1]。

放射性肺损伤的发生发展, 与治疗相关的因素主要有照射剂量、受照射肺的体积、剂量分割、化疗及既往放疗史; 与患者相关因素主要有年龄、既往肺病史、肺功能差、吸烟史及包括DNA自我修复功能受损和生长因子基因等在内的未知的遗传易感性^[2]。

2 发病机制

肺组织照射后在临床和组织病理上常表现出一个潜伏期, 但在分子生物水平上, 放射损伤并不存在潜伏期, 所谓的潜伏期即肺内多种效应细胞在细胞间质完成损伤信息传递, 启动多种细胞因子瀑布效

基金项目:国家自然科学基金资助(81372407)

通讯作者:宋启斌, 教授, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路99号(430060); E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期: 2015-10-06; 修回日期: 2015-11-03

应时间。

2.1 细胞在放射性肺损伤中的作用

2.1.1 肺巨噬细胞

肺巨噬细胞根据激活方式不同分为经典激活的巨噬细胞 (classically activated macrophages, M1) 和非经典激活的巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2) 两类。M1 型被 Toll 样受体配体激活, 表达促炎症因子和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 在炎症反应中发挥宿主免疫功能, 也导致机体正常组织炎症损伤; M2 被 IL-4、13 激活, 分泌抗炎因子, 表达 Arg-1, 主要降低炎症反应, 发挥组织修复功能, 在炎症后期促进创伤修复和纤维化^[3]。

近年来, 许多研究表明肺巨噬细胞在放射性肺损伤中起到重要作用。iNOS 在早期放射性肺炎阶段增高, Arg-1 在后期的放射性肺纤维化阶段增高。M1 通过 IL-4R 激活, 大量分泌促炎性细胞因子, 参与 Th2 介导的肺部炎症; M2 激活后产生各种生长因子 (TGF- β 1、PDGF), 刺激上皮、成纤维细胞增生, 同时, Arg-1 的上调导致 L-精氨酸的不足, 进而影响 NO 的生成, 导致巨噬细胞 M2 类型的极化, 从而增强 M2 的作用^[4]。

肺巨噬细胞虽然不能完全解释放射性肺损伤, 但其触发炎症细胞浸润, 与局部乃至全身的细胞、趋化因子表达有着密不可分的关系, 这也预示了肺巨噬细胞的重要作用。

2.1.2 成纤维细胞与肺泡上皮细胞

众所周知, 成纤维细胞产生的胶原 (特别是 I、III 型)、层黏连蛋白和其他基质分子在放射性肺纤维化中扮演着不可替代的作用, 但是它们的来源却各有说法。有研究认为它们来自于原始纤维母细胞, 然而最近研究表明来源于骨髓干细胞的纤维样细胞也具有相同作用^[5]。

Epperly 等学者通过向野生型小鼠体内移植绿色荧光蛋白示踪的骨髓干细胞发现, 骨髓来源纤维细胞占成纤维细胞中的 20%~50%。另一项研究显示, 受损的肺上皮细胞可通过上皮/内皮-间叶转化 (EMT) 成为成纤维细胞。EMT 是将完全分化成熟的上皮细胞转化为间叶细胞的过程, 正常情况下在胚胎 3 个胚层结构的形成中发挥至关重要的作用, 在炎症、创伤等因素的作用下, 分化成熟的上皮细胞又

可通过 EMT 产生间质成纤维细胞, 参与组织纤维化修复^[6]。而上皮组织来源的肿瘤细胞, 也是通过 EMT 实现肿瘤细胞在体内的转移。研究表明, 肾脏炎症应答中, >30% 的成纤维细胞来源于 EMT, 纤维母细胞的转化只占到 23%。特发性肺纤维化中 EMT 相关蛋白高表达, 使我们有理由相信这一转化的存在。Leopold 等^[7]学者在对小鼠体内 II 型肺上皮细胞转化追踪时发现, II 型肺上皮细胞是间质细胞的来源之一, 并在肺损伤后纤维化发生进展中有着显著作用。在对放射后肺泡结构研究中, 我们经常观察到放射后 II 型肺上皮细胞增生, 以重建 I 型肺上皮细胞凋亡后被破坏的肺泡结构。

目前, 成纤维细胞来源说法不一, 如骨髓干细胞、间叶/上皮细胞转化等, 这也为放射性肺纤维化的治疗研究方向提供了更多可能。

2.1.3 细胞外基质 (ECM)

ECM 为组织提供物质支持、固定细胞, 含有多种细胞因子。有学者报道, 照射后 ECM 中作用间质细胞表型的蛋白, 如波形蛋白及 α -肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 等显著增加。存在于正常上皮细胞质膜上的 E-钙黏素, 是一种钙依赖黏附分子, 研究证实, E-钙黏素在各类上皮细胞中介导同型细胞连接, 维持正常上皮形态、细胞极性及组织完整性, 肿瘤中的下调将赋予肿瘤更强的侵袭、转移性^[8]。E-钙黏素表达的主要转录调节因子 snail, 正常时缺如, 常见于肿瘤等异常细胞中, 与 E-钙黏素表达负相关, 其与 E-钙黏素基因启动子区结合抑制后者转录并促进上皮间质转型 (EMT)^[9]。

基质金属蛋白酶 (MMPs) 产生于肺巨噬细胞、炎症细胞、肺上皮细胞, 是与降解有关的蛋白酶家族。研究发现, MMPs 尤其是 MMPs-2、9 在放射性肺损伤中过表达, 从而降解肺间质中 IV 型胶原、层黏连蛋白、弹性蛋白酶, 纤连蛋白导致基膜和 ECM 重建。MMP-13 基因缺陷的小鼠放射性肺纤维化较野生型程度轻, 说明了 MMP 在放射性肺损伤中起到一定作用^[10]。

2.2 细胞因子在放射性肺损伤中的作用

2.2.1 炎症因子

炎症在放射性肺损伤的启动和发展中起到核心作用。一些包括肺巨噬细胞在内的炎症细胞, 在趋化因子和细胞因子的招募下, 率先向血管壁边集, 射线

导致的血管壁内皮细胞黏附分子上调,促进淋巴细胞、白细胞等炎症细胞在血管壁粘附、游走,随后以阿米巴形式变形跨内皮细胞移出至肺泡及肺间质中启动炎症。其中,淋巴细胞上的 $\beta 2$ 整合家族与 ICAM-1 作用促进白细胞粘附,内皮细胞上的 E、P 选择素与淋巴细胞表面 sialyl Lewisx (CAM) 分子结合促进后者粘附。另一方面,这些细胞因子激活成纤维及内皮细胞,从而进一步活化这些细胞的自分泌、旁分泌途径,使效应得以扩大。

射线照射后,表达增加的细胞因子参与 $CD4^+$ T 细胞的募集、增殖和活化。在免疫应答过程中, $CD4^+$ T 细胞可以分化为 Th1 (I 型辅助 T 细胞) 和 Th2 (II 型辅助 T 细胞)。Th1 分泌 Th1 细胞因子,如 INF- γ 、IL-2、TNF- β 、IL-12,主要加强细胞免疫应答;Th2 分泌如 IL-4、5、6、10、13 等 Th2 细胞因子,与放射性肺炎及肺纤维化发展有关。这些因子都分别促进自身途径的活化而抑制另一条途径^[11]。动物实验观察到,射线照射后 Th2 免疫应答相关因子 (GATA-3、IL-13、Arg1) 上调,这也表明 Th2 途径在放射性肺损伤中的作用,尽管具体作用机制有待进一步研究。

2.2.2 ILs 和 TNF- α

ILs 主要产生于肺巨噬细胞,一小部分尚可来自于非巨噬细胞途径。对于 IL 和 TNF- α 研究发现,作为早期炎症应答细胞因子,对肺血管黏附分子上调起着主要作用。IL-8 家族还有趋化及分裂素活性,引起胶原合成及细胞增殖。尽管许多细胞因子都被认为是炎症因子,但 ILs 也依然存在一些抗炎因子的成员,如 IL-4、6、10 似乎可以抑制 TNF- α 产生,随后抑制内皮黏附分子的上调,如细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)^[16]。

IL-6 是肺巨噬细胞、Th、肺成纤维细胞及 II 型肺上皮细胞产生的急性炎症期细胞因子。对外周血 IL-6 含量测定可以间接反映肺的炎症状态,并且与放射性肺炎的发生发展呈正相关。

IL-1 β 产生于活化的肺巨噬细胞,体外照射肺巨噬细胞导致 IL- α 及 IL-1 β 的产生增加,在纤维化过程中 IL-1 尚可刺激 IL-6 产生。

IL-10 产生于 Th 细胞。主要功能为降低炎症反应。研究发现 IL-10 增高与射线剂量有一定相关性,这可能解释电离辐射导致的免疫抑制效应。另外,IL-10 在小鼠体内可以通过抑制 ICAM-1 表达来减

少放射导致的跨内皮细胞迁移。

TNF- α 也是由活化的肺巨噬细胞产生的,主要参与促炎症和免疫调节反应。TNF- α 刺激纤维细胞增殖,ECM 分泌、胶原产生及 IL-1、6 等炎症因子的分泌。通过对接受胸部照射的小鼠支气管灌洗液的检测发现,由肺巨噬细胞产生的 TNF- α 在照射后 4 个月之内增高。这表明 TNF- α 在放射性肺炎阶段起着一定作用^[13]。

2.2.3 转化生长因子- β (TGF- β)

转化生长因子- β ,由多种炎症因子、间叶及上皮细胞产生,是放射性肺纤维化形成中的关键因子,在射线照射后被激活促进成纤维细胞的增生,抑制上皮细胞增生,刺激胶原合成、抑制降解,通过 ECM 蛋白质合成重建肺结构^[14]。实验证明,肺支气管和肺泡壁 TGF- β 表达在照射后持续升高,并在 14 天时达到顶峰,与成纤维细胞表达 I、III、IV 胶原及黏连蛋白同步改变。因此,可以通过血清 TGF- β 水平检测从而对患者放射性肺损伤进行风险评估。研究发现,TGF- $\beta 1$ 、3 在射线敏感小鼠体内升高,而在射线不敏感小鼠体内缺如。给予射线敏感小鼠腺病毒介导的可溶性 TGF- β II 受体,放射性纤维化较对照组明显减轻^[15]。另外,持续存在的 TGF- β 可以作为一种刺激因素,通过活化主要信号通路和一些信号网络中的转录调节因子启动并维持 EMT。

2.2.4 纤维生长因子家族 (FGF 家族)

FGF 家族通过蛋白激酶 C 触发信号转导抑制细胞凋亡,从而保护内皮细胞免于放射性损伤。FGF-7 可使 II 型肺上皮细胞增殖分化,并且 FGF-7 的表达与 IL-1、TNF- α 、TGF- α 、PDGF 等细胞因子也有密切关系^[13]。

2.2.5 血小板源生长因子 (PDGF)

在纤维化中,PDGF 亚型对成纤维细胞增殖迁移起着重要作用,TGF- β 和 FGF 的纤维化活性都有赖于 PDGF 促纤维化活性。肺内皮细胞照射后,PDGF 所有亚型表达增加,PDGF 受体磷酸化,其增殖能力活化。研究表明,放射引起的 PDGF 和 PDGF 受体磷酸化持续存在至晚期的放射性纤维化中^[12]。

2.2.6 巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 及单核细胞趋化蛋白 (MCP-1)

实验表明,M-CSF 和 MCP-1 分别于照射后第 3 天和第 21 天被观察到^[16]。M-CSF 作为一个重要的调

节因子,作用于单核/巨噬细胞的增殖与分化,MCP-1 则参与单核、淋巴及粒细胞的趋化浸润。这些因子都与照射后肺炎性细胞浸润相关。照射后,巨噬细胞炎性蛋白 MIP-1、MIP-2 也被发现升高。这些蛋白都参与粒细胞的活化和促炎症因子的合成,可能与炎症性肺损伤相关^[17]。由此,MCP-1、MIPs 等细胞因子被认为可能作为促纤维化因素诱导纤维化发生。

2.3 信号通路及其他因素在肺损伤中的作用

2.3.1 CD95/Fas 及其配体与凋亡

CD95/Fas 及其配体被认为与慢性肺损伤有关,也参与纤维化进展。研究发现,放射直接导致细胞表达 Fas,表达 Fas 配体的炎症细胞会直接促进肺上皮细胞凋亡,启动早期的放射性肺炎阶段。

2.3.2 TGF- β /Smad 信号通路

Smad 蛋白是目前发现唯一的 TGF- β 受体的胞内激酶底物,将信号由内膜转至细胞核。不同 Smad 的募集作用与 TGF- β 受体作用决定了信号转导的特异性。Smad 蛋白按功能分为 3 类:受体激活型 Smad(receptor-activated Smad,R-Smad),包括 Smad1、2、3、5、8,是 TGF- β 受体的直接效应分子;通用型 Smad(common Smad,Co-Smad),Co-Smad 在脊椎动物中只有 Smad 4,所有 TGF- β 超家族中的信号分子在进入细胞核之前,均需要与 Smad 4 结合;抑制型 Smad(inhibitory Smad,I-Smad),包括 Smad 6、7,是 TGF- β 信号转导的抑制剂。TGF- β 在细胞内以无活性形式合成并分泌,活化后才能与受体结合表现出活性。TGF- β II 受体可以自身磷酸化结合 TGF- β ,而 TGF- β I 受体需经 TGF- β II 受体激酶磷酸化其 GS 结构域后才有活性。TGF- β 活化后先与 TGF- β II 受体二聚体结合,随后与 TGF- β I 受体二聚体形成异四聚体,活化的 TGF- β I 受体招募 Smad 2/3 与 TGF- β 结合,受体激活型 Smad 的 SSXS 基序的两个丝氨酸残基磷酸化,并与 Smad 4 结合形成异三聚体进入胞核,开始转录,从而导致 EMT 蛋白组表达,影响细胞结构及活性。研究表明,TGF- β /Smad 信号是许多促纤维化途径中的重要一条,除此之外,ROS 形成、成纤维细胞 ECM 活化也与其有关。Smad 同样可以增强 Slug、Snail、Scatter、淋巴细胞增强因子等的活性^[18]。此外,TGF- β 激活转录尚有非 Smad 中介的信号通路,其中最重要的是 Rho 激酶,它直接激活细胞重排、基膜分离并使 E-钙黏素下调。

2.3.3 NF- κ B 网络

NF- κ B 是一类具有多向转录调节作用的核蛋白因子,广泛存在于多种组织细胞中,激活后参与许多基因的转录调控,在免疫、炎症、氧化应激、细胞增殖、细胞凋亡等生理病理过程中发挥作用。近来研究表明,NF- κ B 在照射后可以调节一系列细胞因子从而影响细胞对射线的敏感性。NF- κ B 激活 TNF- α ,调节免疫和炎症反应基因表达。NF- κ B 中介的放射反应主要是通过 TNF- α 磷酸化、I κ B 激酶及 c-Jun 氨基末端激酶的活化,从而激活蛋白激酶级联反应。观察接受胸部照射小鼠时发现,在照射后第 4 周,HIF-1 α 激活后,与之共同存在的氧化应激、组织缺氧、巨噬细胞浸润及 NF- κ B 活性同时被增强。这说明 NF- κ B 与 HIF-1 α 在放射性肺损伤的发生发展中起着协同作用^[19]。因此,抑制 NF- κ B 可以下调其激活的下游细胞因子,从而达到控制放射性肺损伤进展的作用。

2.3.4 RAAS 系统

众所周知,RAAS (肾素—血管紧张素—醛固酮系统)在心血管系统中起到重要的作用,血管紧张素 II 和醛固酮也参与器官的损伤过程,血管紧张素 II 作为促炎介质,通过刺激其他生长因子和血管收缩剂的产生,激活多种生长因子受体,影响细胞生长、凋亡、分化和基因表达。研究发现在给予小鼠胸部照射后的早期和晚期,均发现照射组血管紧张素 II 的表达升高,且接受 20Gy 照射组的血管紧张素 II 表达水平明显升高,并且血管紧张素 II 在照射早期升高更为明显。Rosenkranz 等^[21]研究显示血管紧张素 II 能刺激 TGF- β 1 的分泌和活化、提高 TGF- β 1 在体内和体外的信号传导。因此损伤的途径之一可能是通过产生血管紧张素 II 而导致 TGF- β 1 的产生^[20]。目前大量研究显示醛固酮在病理状态下是通过增加 TGF- β 1 的表达来发挥其促纤维化的作用。实验结果显示随着时间延长,醛固酮表达水平增加,不同照射剂量产生的差异越来越明显。说明了血管紧张素—醛固酮系统可能在放射性肺炎的发生中起到重要的作用,并且可以有效地预测肺纤维化的发生。针对血管紧张素—醛固酮系统治疗策略可能为临床上治疗放射性肺炎及减慢肺纤维化的发展提供有效的方法。

2.3.5 遗传易感性

在临床实践中,我们观察到相同剂量水平下,并

非所有患者都会发生放射性肺损伤,我们推测放射性肺损伤的发生可能与基因易感性有关。甘露糖-6-胰岛素样生长因子受体 2(M6P/IGF2R)基因缺失的患者更易于发生放射性肺损伤,此类患者同样伴随着 TGF- β 高表达^[13]。因此,M6P/IGF2R 基因缺失可能导致放射性肺损伤易感。另外,HIF、VEGF 基因的磷酸化已被证实与缺氧刺激有关,但在放射性肺损伤中的作用仍有待研究。

目前,大多数研究认为,放射性肺炎及纤维化过程是紧密联系的。放射触发炎症发生从而导致肺内细胞结构损伤。分子水平上,这些细胞及其细胞产物导致胶原积累、ECM 质和量改变、肺正常结构破坏,最后形成一个目前临床尚不能检测到的前纤维化阶段。这种前纤维化能否进展到纤维化阶段,还取决于治疗和患者自身两大方面因素。

放射性肺损伤发生机制的多因素性决定了其治疗复杂性,不可能针对某单一因素从根本上预防或治愈放射性肺损伤的发生发展。这也是目前临床已有药物治疗效果局限性原因所在。更多、更整体、更深入的信号通路传导的研究,将使得这一疾病机制更加明朗,使更多胸部肿瘤患者在放射治疗中受益。

参考文献:

- [1] Benveniste MF, Welsh J, Godoy MC, et al. New era of radiotherapy: an update in radiation-induced lung disease [J]. Clin Radiol, 2013, 68 (6): e275-e290.
- [2] Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis [J]. Acta Oncol, 2012, 51(8): 975-983.
- [3] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions [J]. Immunity, 2010, 32(5): 593-604.
- [4] Zhang H, Han G, Liu H, et al. The development of classically and alternatively activated macrophages has different effects on the varied stages of radiation-induced pulmonary injury in mice [J]. J Radiat Res, 2011, 52: 717-726.
- [5] Savagner P. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenomenon [J]. Ann Oncol, 2010, 21(Suppl 7): vii89-vii92.
- [6] Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis [J]. Science, 2011, 331(6024): 1559-1564.
- [7] Leopold PL, Vincent J, Wang H. A comparison of epithelial-to-mesenchymal transition and reepithelialization [J]. Semin Cancer Biol, 2012, 22: 471-483.
- [8] Nagarajan D, Melo T, Deng Z, et al. ERK/GSK3 β /Snail signaling mediates radiation-induced alveolar epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52: 983-992.
- [9] Mohamet L, Hawkins K, Ward CM. Loss of function of e-cadherin in embryonic stem cells and the relevance to models of tumorigenesis [J]. J Oncol, 2011, 2011: 352616.
- [10] Flechsig P, Hartenstein B, Teurich S, et al. Loss of matrix metalloproteinase-13 attenuates murine radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(5): 582-590.
- [11] Han G, Zhang H, Xie CH, et al. Th2-like immune response in radiation-induced lung fibrosis [J]. Oncol Rep, 2011, 26: 383-388.
- [12] Nian-Hua Ding, Jian Jian Li, Lun-Quan Sun. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis [J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(11): 1347-1356.
- [13] Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1281-1293.
- [14] Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis [J]. Radiother Oncol, 2010, 97: 149-161.
- [15] Travis EL, Rachakonda G, Zhou X, et al. NRF2 deficiency reduces life span of mice administered thoracic irradiation [J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51: 1175-1183.
- [16] Cappuccini F, Eldh T, Bruder D, et al. New insights into the molecular pathology of radiation-induced pneumopathy [J]. Radiother Oncol, 2011, 101: 86-92.
- [17] Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications [J]. Curr Med Chem, 2009, 16: 130-143.
- [18] Matsuzaki K. Signaling interplay between transforming growth factor- β receptor and PI3K/AKT pathways in cancer [J]. Trends Biochem Sci, 2013, 38(12): 612-620.
- [19] Rabbani ZN, Mi J, Zhang Y, et al. Hypoxia inducible factor 1 α signaling in fractionated radiation-induced lung injury: role of oxidative stress and tissue hypoxia [J]. Radiat Res, 2010, 173: 165-174.
- [20] Medhora M, Gao F, Jacobs ER, et al. Radiation damage to the lung: mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors [J]. Respirology, 2012, 17: 66-71.
- [21] Rosenkranz S. TGF- β 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling [J]. Cardiovasc Res, 2004, 63(3): 423-432.