低剂量辐射超敏感性的分子机制及临床应用进展

温馨¹, 王妤琪¹, 章龙珍²

(1.徐州医科大学, 江苏 徐州 221000; 2.徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221000)

摘要:全文对近年来低剂量辐射超敏感性(low dose hyper-radiosensitivity, HRS)的体内及体外实验,从细胞周期调控、细胞凋亡、DNA 损伤修复、辐射诱导的旁观者效应等四个方面的分子机制进行探讨,并对 HRS 临床意义进行阐述和展望,以期为临床研究提供参考。

关键词:低剂量辐射超敏感性;细胞周期调控;细胞凋亡;DNA 损伤修复;辐射诱导旁观者效应

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)06-0557-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.06.B013

Advances in Molecular Mechanisms and Clinical Applications of Low Dose Radiation Hypersensitivity

WEN Xin¹, WANG Yu-qi¹, ZHANG Long-zhen²

(1. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China;

2. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Abstract: The review article discusses the low dose hyper-radiosensitivity(HRS)in vivo and in vitro experiments. The molecular mechanisms of HRS are discussed from four aspects: cell cycle control, cell apoptosis, DNA repair and radiation-induced bystander effect. In addition, the clinical significance of HRS is described and prospected in order to provide reference for clinical research.

Subject words: low dose hyper-radiosensitivity; cell cycle control; cell apoptosis; DNA repair; radiation-induced bystander effect

低剂量辐射超敏感性(low dose hyper-radiosensitivity, 简称 HRS)是细胞对很低剂量照射(约 $<0.30\text{Gy}$)较敏感而对其后剂量区域(0.30~0.60Gy)敏感性下降、辐射抗性增强(increased radioresistance, 简称IRR)的现象^[1]。该现象于 1963 年被发现,玉米在受到小于 0.5Gy 的 γ 射线照射时,存在着超敏感性,随后,在许多离体和在体实验中均证实了 HRS 现象的存在^[2]。国内外学者认为 HRS 反应的发现为肿瘤的放射治疗提供了新的思路和研究方向,其中蕴藏了巨大的临床意义,利用 HRS 对肿瘤进行低剂量脉冲式放射治疗相比常规放射治疗可以减少临床放射治疗中的不良反应,提高肿瘤的局部控制,进而提高放疗的疗效。虽然近年来国内外大量学者不断对 HRS 现

象进行探究,但目前对 HRS 发生的机制并不十分明确,本文回顾相关文献对 HRS 发生的机制进行阐述,并总结了近年来 HRS 现象在临床恶性肿瘤放射治疗中的应用。

1 HRS 与 G₂ 周期监测点

细胞受到辐射后,通过直接或间接效应引发 DNA 损伤,为了确保 DNA 损伤得到精准修复,在细胞增殖周期中存在对应的细胞周期检测点,让受损的细胞在此监测点充分修复,防止 DNA 受损的细胞进入下一个增殖周期。有学者^[3]发现 HRS/IRR 反应主要集中在 G₂ 期细胞,这表明 G₂ 期检测点可能参与调节 HRS/IRR 的转换;现有的研究表明,G₂ 期检测点可能有 3 种类型^[4]:(1)剂量依赖型 G₂ 期检查点,即 Sinclair 检查点,该 G₂ 检查点的激活具有剂量

通信作者:章龙珍,主任,主任医师,博士生、硕士生导师;徐州医科大学附属医院放射治疗科,江苏省徐州市泉山区淮海西路 99 号(221000);E-mail:2233010282@qq.com

收稿日期:2018-01-02;**修回日期:**2018-03-07

阈值,通常 $>1\sim 10\text{Gy}$; (2) ATM 依赖型,即“早期”的 G_2 期检测点,当剂量 $>0.2\sim 0.4\text{Gy}$ 后,该检测点迅速被激活,持续时间很短;但当照射剂量 $>1\sim 10\text{Gy}$ 时,不具有剂量依赖性; Krueger 等^[5]通过实验证实,当照射剂量 $<0.2\sim 0.4\text{Gy}$ 时, G_2 期监测点不被激活,导致受损细胞的 DNA 无法修复,产生增殖死亡,出现超敏感性(HRS);但当辐射剂量 $>0.4\text{Gy}$ 时, G_2 期监测点被激活,受损细胞经修复后,存活比例增加,出现 IRR。这一研究结果充分证实“早期” G_2 检查点的激活与 HRS/IRR 转换之间有很强的联系。但是, Gupta 等^[6]在研究肺癌细胞株的 HRS 反应时发现,不具有 HRS 反应的 H460 细胞在低剂量脉冲式照射后并没有出现明显的 G_2 期阻滞。因此,可能存在其他方面的机制来解释某些细胞为什么不具有 HRS 效应。(3) p53 依赖型 G_2 期检测点。Landsverk 等^[7]发现了独立于上述两种 G_2 期检测点之外的第三种检测点,该检测点具有 p53 依赖性,该检测点的激活是否在 HRS 反应中发挥作用目前尚未见相关实验阐述。

上述研究结果提示在未来 HRS 的研究中,可以依据 G_2 期检测点的具体类型,通过外部干扰手段将不具有 HRS 反应的细胞转变为 HRS 反应细胞,值得进一步研究与探索。

2 HRS 与 DNA 损伤修复

DNA 损伤有两种:DNA 单链断裂(SSBs),DNA 双链断裂(DSBs)。DNA 损伤后能否及时完整修复,将影响细胞的辐射敏感性及基因组的完整性。在最初的研究中,学者们猜测 HRS 反应的出现是否因为存在某个剂量阈值,而 Short 等^[8]检测了 T98G(HRS 阳性)和 U373(HRS 阴性)0.1~2.0Gy 照射后,结果显示不同时间点 $\gamma\text{-H2AX}$ 与剂量间存在某种线性关系($r=0.98$),并没有证据支持阈剂量的假说。后来,学者们推测:细胞的辐射敏感性是否取决于 DNA 双链断裂的程度和修复能力,随后采用外源性手段干扰 DNA 损伤修复系统,HRS 效应非常明显,在 DNA 损伤修复系统缺如的细胞株中,细胞甚至不出现 IRR 而只表现为 HRS。说明 DNA 损伤修复能力与 HRS 直接相关;但是, Wykes 等^[9]通过检测 $\gamma\text{-H2AX}$ 没有发现 DNA 双链断裂的水平与 HRS 反应之间的相关性。

DNA 双链断裂损伤修复的方式主要包括两种,即同源重组修复(HR)和非同源末端链接修复(NHEJ),低等真核生物主要通过 HR 进行修复,哺乳动物主要通过 NHEJ 方式修复。NHEJ 主要通过 DNA-PK 酶或者 MRN 复合物(MRE11-RAD50-NBS1 复合物)介导进行,其中 DNA-PK 酶由 KU-70、KU-80、DNA-PKcs 三个亚基组成。实验发现,缺乏 KU-80 亚单位的仓鼠成纤维细胞 XR-V15B 以及突变细胞系 xrs5 对辐射表现出极度敏感,而不表现辐射抗性,当将人 KU-80 基因转染突变细胞系 xrs5 后,其辐射敏感性明显降低^[10]。但是 Short 等^[8]在实验中发现,在很多具有 HRS 反应的细胞中,NHEJ 通路中的 DNA-PK 酶只影响 $>0.5\text{Gy}$ 时的放射敏感性,对于 0.05~0.50Gy 剂量域的辐射敏感性影响甚微,通过抑制 HRS 阴性的 U373 细胞株的 DNA-PK 酶活性,并没有诱发 U373 出现 HRS 反应;通过免疫荧光可以观察到 RAD51 聚焦点,该聚焦点被认为是 HR 部位,具有 HRS 反应的脑胶质瘤细胞株 T98G 在低剂量照射后,RAD51 焦点相比未照射的细胞明显增加,因此 RAD51 水平的增加或者同源重组修复通路的激活似乎与低剂量照射后放射抗性有关,有趣的是,同源重组修复与化疗抗性也密切相关。这提示我们在未来的研究中,可以更深入地探讨同源重组修复相关的分子在 HRS/IRR 反应的意义,以及通过抑制这一 DNA 损伤修复通路是否能够增加 HRS 反应的剂量域进而提高肿瘤的局部控制。

3 HRS 与细胞凋亡

既往有许多研究表明,在低剂量照射下,细胞凋亡是细胞主要的死亡形式,p53 基因对细胞凋亡的调控研究较多。p53 基因分为野生型和突变型,野生型 p53 是人体重要的抗癌基因,促进癌细胞凋亡,而突变型 p53 基因是人体重要的促癌基因,能够抑制肿瘤细胞凋亡,因此研究者们推测:p53 介导的细胞凋亡是否与 HRS 效应有关。Enns 等^[11]通过研究人肺腺癌 A549、神经胶质瘤 T98G 和乳腺癌 MCF7 三种细胞在 γ 射线低剂量照射下活化 Caspase-3 和 Annexin V 的情况来观察细胞低剂量区域的凋亡情况,结果显示,同等剂量照射后,A549 和 T98G 细胞存在 HRS,凋亡明显,且凋亡峰值与 HRS 反应的剂

量区域(0.1Gy 和 0.2Gy)相吻合;而 MCF7 细胞不存在 HRS,没有发生明显凋亡($P<0.005$);此外,用 p53 抑制剂 pifithrin 对 A549 和 T98G 细胞进行干预后,细胞的 HRS 均消失。Krueger 等^[12]以 T98G、U373、MR4 和 3.7 四种细胞系为研究对象,发现具有 HRS 反应的 T98G 和 MR4 的凋亡峰值与之 HRS 反应的剂量域相吻合,而 HRS 反应阴性的 U373 和 3.7 细胞在低剂量照射时,随着照射剂量的改变并没有出现明显的细胞凋亡峰值,同时发现凋亡反应是通过与 p53 相关的 Caspase3 的激活来调节的。然而要探究 p53 介导的细胞凋亡和 HRS 反应之间的联系,需要对所有具有 HRS 细胞系的 p53 状态进行回顾性调查,以寻找分子关联,同样值得研究的还有不同的 HRS 表型的细胞株低剂量照射后 p53 的激活情况。就临床疗效而言,如果 HRS 反应完全依赖于 p53,那么,由于肿瘤细胞的 p53 突变频率很高,有望通过靶向 p53 基因改变肿瘤细胞的辐射敏感性。

4 HRS 与 RIBE

放射诱导旁观者效应(radiation induced bystander effect, RIBE)^[13]是指被辐射的细胞或者组织对未接受照射的细胞产生影响如细胞死亡、基因突变、基因不稳定性、应激反应等,未照射细胞往往发生与辐射细胞相似的生物学改变。当细胞受到低剂量辐射尤其是高 LET 射线辐射时,会有相当大比例的细胞未被射线“击中”,但是细胞存活分数与未被“击中”的细胞比例并不相符,学者们推测这是两种低剂量辐射效应作用的结果:HRS 现象和 RIBE。这两种现象的产生都发生在低剂量照射后,那么 HRS 现象是否是 RIBE 作用的结果,在同一种细胞中,这两种现象的发生是相互作用还是相互独立? Fernandez-Palomo 等^[14]在实验中也发现 HRS 现象与 RIBE 之间存在某种联系,这两种现象均发生在剂量 1Gy 以下,HRS 阳性的 T98G 细胞株低剂量辐射后,产生的细胞旁信号能够引起未辐射 T98G 和 HaCaT 细胞株细胞存活分数下降,但是 HRS 阴性的 HaCaT 细胞低剂量辐射后产生的细胞旁信号只能引起 HaCaT 细胞株细胞存活分数下降,并没有促进 T98G 细胞死亡。Nuta 等^[15]通过实验也证明 HRS 现象与 RIBE 之间并不是相互排斥的。但是,也有学者在不同的细

胞株中发现了相反的结论,Mothersill 等^[16]的实验中 HRS 阴性的 SW48 在低剂量时引起的细胞死亡几乎都归功于 RIBE 现象,但是 HRS 阳性的 PC3 细胞则不具有 RIBE 现象,实验中针对 13 种细胞系进行统计分析,发现 HRS 剂量区域大小与 RIBE 引起的细胞死亡程度之间具有微弱的负相关关系,由此认为 HRS 与 RIBE 是相互独立的。HRS 现象与 RIBE 均是近年来放射生物学领域研究的热点,然而大量的体外实验并没有完全阐明这两种现象发生的机制,也没有完全阐明这两种现象的相互关系,未来还需要从 DNA 损伤修复、信号通路等多个方面研究两者的关系。

5 HRS 在临床中的应用

自 1963 年首次在玉米中发现 HRS 现象至今,在许多离体和体实验中均证实了该现象的存在,目前,体外实验中,大约有 50 种恶性肿瘤及正常组织的细胞株中均证实了低剂量辐射超敏感性现象的存在^[17],这些细胞株包括:脑胶质瘤、结直肠肿瘤、前列腺肿瘤、膀胱肿瘤、宫颈肿瘤、黑色素瘤、头颈部肿瘤、乳腺肿瘤、口部肿瘤、成神经细胞瘤、肉瘤、肺部肿瘤及中国仓鼠卵巢巢等,然而 HRS 现象在临床中的应用具有矛盾,这种矛盾在于:HRS 反应如何影响调强放射治疗(IMRT)的应用,一方面肿瘤细胞因为具有 HRS 效应对辐射敏感性增加,细胞死亡增加,肿瘤局部控制增强,但 Honoré^[18]等认为如果低剂量照射时,周围正常组织中也存在低剂量下 HRS 效应,那么相对于传统放射方案,低剂量脉冲照射方案带来的益处就会因为正常组织的 HRS 效应大打折扣。Lin 等^[19]在模拟小于 2Gy 不同剂量脉冲照射的影响时,也强调了类似的问题。国外有实验表明:相比每次 1.68 Gy、每天 1 次、每周 5d 的传统治疗方案,每次 0.4 Gy、每天 3 次、每周 7d 的治疗方案并没提高裸鼠淋巴瘤的放疗敏感性,这种结果同样见于 T98G 和 HGL21 脑胶质瘤细胞株的异种移植^[20,21]。这些实验结果表明:体外的 HRS 效应在体内超分割照射时并没有提高治疗效果,超分割照射治疗模式产生的 HRS 效应没有提高对肿瘤细胞的杀伤效果。分析可能的原因有:异种移植的肿瘤细胞可能不断产生应激损伤反应相关的酶促使肿瘤细胞进行

DNA 损伤修复, 因此抵消了 HRS 反应产生的肿瘤细胞杀伤效应; 另一种可能是: 超分割照射模式相比传统治疗方案延长了治疗时间, 那么当照射损伤积累到一定程度时就会触发 IRR 反应, 因此检测不出 HRS 效应。事实上, HRS 反应主要与放射引起的 G_2 期细胞损伤的快速修复有关, 主要影响早反应组织, 晚反应组织的 α/β 值较肿瘤组织小, 低剂量照射时更容易产生损伤修复, 因此当我们采用低剂量脉冲照射 (低剂量脉冲照射模式是将每天治疗总剂量 D 分成 m 份子剂量 d , 子剂量照射时间间隔为 t 时需要确定脉冲低剂量照射的间隔时间), 既能保证肿瘤组织的高放射敏感性, 又能促进正常组织的亚致死损伤修复减少正常组织的放射损伤。Tome 等^[22]研究团队以脑胶质瘤为研究对象, 通过测定 5 种脑胶质瘤细胞株的 HRS 反应, 确定单次脉冲剂量为 $d=0.2\text{Gy}$, 故将每日治疗总剂量 $D=2\text{Gy}$ 分为 $10\times 0.2\text{Gy}$ 方式照射, 以正常细胞-仓鼠成纤维细胞测定亚致死损伤半修复时间 $T_{1/2}$ 为 0.4h , $T_{1/2}=(m-1)\times t$, 故间隔时间 t 约为 3min ; 因此确立了脑胶质瘤低剂量脉冲照射方案: 将照射剂量 2Gy 分成 10 等份, 每次 0.2Gy 脉冲式照射, 每次照射间隔时间为 3min 。实验数据表明, 这种脉冲式照射方案可以有效提高脑胶质瘤的局部控制率^[23, 24]。Richards 等^[25]利用 PLDR 治疗局部复发的乳腺癌患者, 结果发现接受治疗的患者耐受良好, 另外治疗肺癌脑转移、脑胶质瘤、鼻咽癌、胃癌肝门部转移淋巴结, PLDR 也展现出了较好的临床疗效及安全性。根据相同的研究思路, 国内学者确立了胃癌的低剂量脉冲式照射模式, 将每日治疗剂量 2Gy 分为 5 次照射, 每次照射 0.4Gy , 照射间隔时间为 5min , Zhang 等^[26]通过两组体内实验分别对比了常规放疗模式与 PLDR 放射模式对荷瘤鼠的影响, 结果发现, PLDR 不仅在肿瘤抑制上优于传统放疗, 而且对裸鼠的体重及生存时间均优于传统放疗组, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。将该种治疗模式用于治疗放疗后复发转移的晚期胃癌治疗, 不仅肿瘤的局部控制率明显提高, 不良反应也明显减少^[27]。

另外, 在超分割治疗模式中, 由于照射时间的延长, 发生的累积的损伤足够大时就会触发修复系统发生放射抵抗。前文提到, HRS 反应主要发生于 G_2 期, 那么采用化放综合治疗可以提高放射前 G_2 期细

胞所占的比例进而提高肿瘤治疗疗效, 在临床治疗中, 如果增加 G_2 期细胞的比例会延长 HRS 反应的剂量区间, 那么在临床上单次脉冲剂量可以增大, 减少相应的治疗次数。这为临床恶性肿瘤的治疗提供了另一条思路。

6 结语与展望

近年来, 肿瘤放射治疗飞速发展, 尤其是放射调强技术 (IMRT) 的应用, 有效杀灭肿瘤的同时尽可能的保护周围组织, 然而在临床中, 放射黏膜损伤、放射性肺损伤等不良反应仍较常见, 甚至辐射抗性导致肿瘤控制率不甚理想, HRS/IRR 现象的发现对于未来放射治疗的分割方案提出了重要的指导意义, 采用低剂量脉冲放射方案, 相比传统放射治疗, 减少了周围正常组织的放射损伤, 同时增加了肿瘤细胞的辐射敏感性, 很多实验研究发现常规放射分割方案下辐射抗拒的肿瘤细胞株往往在低剂量照射下表现出明显的辐射敏感性增强的现象, 这将为一些预后差、放射抵抗的肿瘤患者带来新的治疗方式; 另外, 目前针对肿瘤的治疗多采用综合治疗的方式, 那么将一些促进细胞周期转化的药物与低剂量脉冲放射治疗相结合可能会进一步增加 HRS 反应、增加肿瘤的辐射敏感性, 当然这些还需要更多的体内外实验进行探索和验证。

参考文献:

- [1] Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(5): 1310-1318.
- [2] Dai X, Tao D, Wu H, et al. Low dose hyper-radiosensitivity in human lung cancer cell line A549 and its possible mechanisms[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2009, 29(1): 101-106.
- [3] Slonina D, Gasinska A, Biesage B, et al. An association between low dose hyper radiosensitivity and the early G_2 -phase checkpoint in normal fibroblasts of cancer patients [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2016, 39: 41-45.
- [4] Chen QT, Cheng J. Studies on the correlation between early G_2 checkpoint and low dose radiosensitivity or enhanced radioresistance [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2012, 21(4): 402-404. [陈其田, 程晶. 早期 G_2 期

- 检查点与细胞低剂量放射敏感性或增强的放射抗性现象相关性研究进展 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(4): 402-404.]
- [5] Krueger SA, Collis SJ, Joiner MC, et al. The transition in survival from low-dose hyper-radiosensitivity to increased radioresistance is independent of activation of ATM SER1981 activity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(4): 1262-1271.
- [6] Gupta S, Koru-Sengul T, Arnold SM, et al. Low-dose fractionated radiation potentiates the effects of cisplatin independent of the hyper-radiation sensitivity in human lung cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(2): 292-302.
- [7] Landsverk KS, Patzke S, Rein ID, et al. Three independent mechanisms for arrest in G₂ after ionizing radiation [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(5): 819-829.
- [8] Short SC, Bourne S, Martindale C, et al. DNA damage responses at low radiation doses [J]. *Radiat Res*, 2005, 164(3): 292-302.
- [9] Wykes SM, Piasentin E, Joiner MC, et al. Low-dose hyper-radiosensitivity is not caused by a failure to recognize DNA double-strand breaks [J]. *Radiat Res*, 2006, 165(5): 516-524.
- [10] Tao D, Cheng J. Research progress of low dose radiation hypersensitivity molecular mechanism [J]. *Cancer Research on Prevention And Treatment*, 2008, 35(5): 367-370. [陶丹, 程晶. 低剂量辐射超敏感性分子机制的研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(5): 367-370.]
- [11] Enns L, Bogen KT, Wizniak J, et al. Low-dose radiation hypersensitivity is associated with p53-dependent apoptosis [J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(10): 557-560.
- [12] Krueger SA, Joiner MC, Weinfeld M, et al. Role of apoptosis in low-dose hyper-radiosensitivity [J]. *Radiat Res*, 2007, 167(3): 260-267.
- [13] Kang YH, Wang ZM. Research progress of radiation induced bystander effect and clinical significance [J]. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)*, 2013, 7(22): 10329-10332. [康亚辉, 王忠明. 放射诱导旁观者效应研究进展及临床意义 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(22): 10329-10332.]
- [14] Fernandez-Palomo C, Seymour C, Mothersill C. Inter-relationship between low-dose hyper-radiosensitivity and radiation-induced bystander effects in the human T98G glioma and the epithelial HaCaT cell line [J]. *Radiat Res*, 2016, 185(2): 124-133.
- [15] Nuta O, Darroudi F. The impact of the bystander effect on the low dose hypersensitivity phenomenon [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2008, 47(2): 265-274.
- [16] Kalanxhi E, Dahle J. The role of serotonin and p53 status in the radiation-induced bystander effect [J]. *Int J Radiat Biol*, 2012, 88(10): 773-776.
- [17] Martin LM, Marples B, Lynch TH, et al. Exposure to low dose ionising radiation; Molecular and clinical consequences [J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(2): 209-218.
- [18] Honoré HB, Bentzen SM. A modelling study of the potential influence of low dose hypersensitivity on radiation treatment planning [J]. *Radiother Oncol*, 2006, 79(1): 115-121.
- [19] Lin PS, Wu A. Not all 2 Gray radiation prescriptions are equivalent; Cytotoxic effect depends on delivery sequences of partial fractionated doses [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(2): 536-544.
- [20] Krause M, Prager J, Wohlfarth J, et al. Ultrafractionation does not improve the results of radiotherapy in radioresistant murine DDL1 lymphoma [J]. *Strahlenther Onkol*, 2005, 181(8): 540-544.
- [21] Krause M, Hessel F, Wohlfarth J, et al. Ultrafractionation in A7 human malignant glioma in nude mice [J]. *Int J Radiat Biol*, 2003, 79(6): 377-383.
- [22] Tomé WA, Howard SP. On the possible increase in local tumour control probability for gliomas exhibiting low dose hyper-radiosensitivity using a pulsed schedule [J]. *Br J Radiol*, 2007, 80(949): 32-37.
- [23] Lee DY, Chunta JL, Park SS, et al. Pulsed versus conventional radiation therapy in combination with temozolomide in a murine orthotopic model of glioblastoma multiforme [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(5): 978-985.
- [24] Dilworth JT, Krueger SA, Dabjan M, et al. Pulsed low-dose irradiation of orthotopic glioblastoma multiforme (GBM) in a pre-clinical model; effects on vascularization and tumor control [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(1): 149-154.
- [25] Richards GM, Tome WA, Robins HI, et al. Pulsed reduced dose-rate radiotherapy: a novel locoregional retreatment strategy for breast cancer recurrence in the previously irradiated chest wall, axilla, or supraclavicular region [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114(2): 307-313.
- [26] Zhang P, Wang B, Chen X, et al. Local Tumor control and normal tissue toxicity of pulsed low-dose rate radiotherapy for recurrent lung cancer: An in vivo animal study [J]. *Dose Response*, 2015, 13(2): 1-9.
- [27] Wei X, Du J, Yang Y, et al. Treatment of 1 cases of hilar lymph node metastasis of gastric cancer with pulsed low dose rate radiotherapy [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 22(7): 670-672. [韦笑, 杜娟, 杨阳, 等. 脉冲式低剂量率放疗治疗胃癌肝门部淋巴结转移 1 例 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(7): 670-672.]