

恶性胸腔积液综合治疗进展

张 玉 尤庆山[△] 孙 迪 李香兰 吴 静

(哈尔滨医科大学附属第三医院 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 恶性胸腔积液是恶性肿瘤累及胸膜,或是发生胸膜转移所致。它是癌症晚期常见的并发症,治疗难度大,预后较差。约有一半以上的癌症患者晚期出现胸腔积液。大量胸腔积液可引起胸痛,咳嗽,呼吸困难等,影响病人生活质量,治疗不及时可危及生命。因此我们治疗恶性胸腔积液的主要目的是缓解症状,有效的清除胸腔积液并防止它的再次蓄积,改善患者的生存质量,延长生存时间。目前,恶性胸腔积液治疗的方法较多,但是没有标准的治疗方法,总体疗效有限。由于其预后不佳,临床上多以姑息治疗手段为主。常见的方法有胸腔穿刺术,胸腔置管引流术,化学胸膜固定术,及胸膜剥除术等。生物免疫制剂协同其他方法治疗恶性胸腔积液被广泛应用于临床,疗效满意,毒副反应小。本文综合性的回顾恶性胸腔积液的治疗方法,就恶性胸腔积液的治疗进展进行简要分析。

关键词 恶性胸腔积液 治疗 进展

中图分类号 R734.2, R730.5 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 17-3358-04

Progress of Comprehensive Treatment for Malignant Pleural Effusions

ZHANG Yu, YOU Qing-shan[△], SUN Di, LI Xiang-lan, WU Jing

(The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150081, China)

ABSTRACT: Malignant pleural effusions (MPE) may be caused by primary tumor and metastatic malignancy to the thorax. It is a common and difficult complications of advanced malignant diseases, with poor prognosis. About more than half of the the patients with late cancer produce pleural effusion at some point. Devastating consequences of MPE, such as dyspnea, cough and pain, severely deteriorate the quality of life, even threatened the life of these patients. Therefore the main goal of the treatment of MPE is to make effort to clear the pleural fluid, prevent the re-accumulation, try to improve the quality of life and prolong the survival time. At present, there are a lot of therapies, but there is no standard treatment, the optimal treatment is controversial and the general effect is limited. The treatment options range from simple thoracentesis to more other methods such as chemical and mechanical pleurodesis, catheter drainage, pleurectomy and so on. Biological agents were widely used, with better effect and less toxic. Because of its poor prognosis, several studies favor to local palliative approaches. This article reviews the comprehensive treatment methods and current approaches to the management of malignant pleural effusion, and show some advice to the future.

Key words: Malignant pleural effusions; Management; Progress

Chinese Library Classification(CLC): R734.2, R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 17-3358-04

恶性胸腔积液是肿瘤晚期常见的并发症。肺癌是恶性胸腔积液产生的主要原因,约占(24%~42%),尤其是肺腺癌多见。其次为乳腺癌(23%~25%),再次为恶性淋巴瘤,其他少见的肿瘤还包括卵巢癌及胃肠道肿瘤^[1]。临床治疗方法较多,但总体疗效有限。治疗方法的选择,应当综合考虑它的发病机制,原发灶的病理类型,及患者的一般状态等。本文综合性的回顾恶性胸腔积液的治疗方法,就恶性胸腔积液及治疗进展进行简要分析。

1 恶性胸腔积液发生机制

近年来,由于诊疗技术的进步与发展,使我们对胸腔积液的认识与了解也不断深入,对于胸腔积液的产生有了新的认

识。现在,一般认为恶性胸腔积液主要是直接或间接由以下几种途径产生的:①淋巴系统引流障碍,这种积液常为浆液性或乳糜性的,而非血性的。②胸膜的原发或转移性病变及伴有的炎症,可使毛细血管通透性增高,引起胸腔积液,多为血性的。③某些肿瘤患者可能有营养不良性低蛋白血症,可引起漏出性胸腔积液。④癌栓脱落引起肺栓塞可引起胸腔积液。⑤胸内肿瘤接受治疗后对胸膜的刺激或损伤。⑥另有一些学者研究VEGF在恶性胸腔积液产生中起到很重要的作用^[2]。但是明确的发病机制尚不清楚。尽管癌症治疗的手段在进步,但是恶性胸腔积液的诊断仍有限,恶性胸腔积液诊断后,患者的生存时间小于六个月^[3-5]。

2 胸水的治疗方法

恶性胸腔积液传统的治疗方法为全身治疗和局部治疗。两者合理的应用可以提高治疗效果,改善预后。全身治疗包括全身化疗,生物治疗及中药治疗。对于恶性淋巴瘤,小细胞未分化癌及乳腺癌产生的胸腔积液患者,全身化疗效果较好。但是单纯的全身治疗一般不能完全消除胸腔积液,需要结合局部治疗

作者简介:张玉(1983),女,硕士,主要研究方向:恶性胸腔积液,

电话:13845082691, E-mail: zhangyu19830714@126.com

[△]通讯作者 尤庆山,电话:1451-86298532,

E-mail: trust_trust@163.com

(收稿日期:2012-02-05 接受日期:2012-02-29)

缓解症状。

2.1 胸腔穿刺术

近年来,最初的胸腔穿刺术具有诊断和治疗的双重角色,并且能将有效和无效的患者分离出来。患者不能耐受有创操作,或者患者由于合并其他疾病,生存期小于30天的,反复的胸腔穿刺术,对于减轻疼痛及呼吸困难起到很好的治疗作用。抽液量存在争议,美国胸部疾病学会和欧洲呼吸系统疾病学会不推荐超过1000-1500ml的积液量^[6]。

但是多次反复胸腔穿刺术可诱导局部细胞因子和纤维蛋白的生成,影响将来症状的缓解^[7]。而且有效率低,98%-100%的患者30天内复发^[8]。

2.2 胸腔内置管引流术

这种方法可以用于治疗复发性胸水及有明显症状的患者。特别适用于存在肺萎陷不适宜进行胸腔穿刺术的患者。近年有研究回顾性分析了胸腔置管引流术的安全有效性,其症状改善率可达95.6%,并发症发生率仅为12.5%,低于胸膜固定术并发症的发生率45.6%^[9,10]。但是不宜长期维持治疗,因此单纯应用此种治疗方法治疗价值不大。Tremblay and Michaud^[11-13]报导250例胸腔置管引流的患者,发生不良反应的小于4%,感染小于5%,发生分隔的仅占8%。但是它的缺点是管径细,引流不畅,阻塞引流口,有的甚至引流管脱落,长期留置还将导致大量蛋白质丢失。

2.3 胸腔内注药

胸腔内注药治疗恶性胸腔积液是临床中常用的治疗方法。一方面可以杀伤肿瘤细胞,起到抗肿瘤作用;另一方面可以使胸膜发生粘连反应,达到控制胸腔积液的目的。常用的药物有化疗药物,生物免疫制剂,硬化剂,中药等。

2.3.1 生物免疫制剂 近年来生物免疫制剂发展较为迅速,临床中应用较为广泛,可以用于胸腔注射。它既能参与免疫调节,提高患者对肿瘤细胞的反应能力,还可以起到抗肿瘤的作用。此种方法一般患者可以耐受,毒副作用较小,减少了骨髓抑制及消化道反应的发生。常用的药物有以下几种:

1) 细胞因子 如①白介素-2 它是一种淋巴因子,能够增强T细胞的杀伤活性,可以诱导细胞毒性T细胞的产生,起到抗肿瘤的作用。另外它还可以产生非特异性炎症,是胸膜粘连,控制胸水进展。适合全身状态较差,不能耐受化疗的晚期肿瘤患者。有研究证实IL-2可与化疗药物联合使用,具有较好的协同作用。Cheng Xu^[14]等对62例恶性胸腔积液患者进行对照观察,其中采用顺铂联合白介素-2局部治疗的患者31例,CR21例,PR7例,总有效率为90.3%,明显高于对照组,毒副作用两组无明显差异。②肿瘤坏死因子(TNF) 它能够直接杀伤肿瘤细胞,是目前杀伤肿瘤细胞最强的细胞因子之一,引起毒副作用较为严重,临床使用不广泛。而其衍生物(rh-TNF-NC)减轻了毒副作用,开拓了临床应用前景。王群慧等^[15]对38例恶性胸腔积液患者采用肿瘤坏死因子治疗,有效率达81.5%。

2) 免疫调节剂 ①胞必佳(N-CWS):又称红色诺卡菌细胞壁骨架,其主要成份是诺卡菌酸,阿拉伯半乳糖及黏肽。胞必佳可以增强体内杀伤细胞,包括巨噬细胞,T细胞及B细胞的活性,诱导IL-2,IFN, LAK细胞的产生,多发面起到发挥抗肿瘤的作用。③甘露聚糖肽注射液:甘露聚糖肽为一种链球菌复合

制剂,它可以激活人体内的巨噬细胞,NK细胞,T、B细胞亚群,促进肿瘤细胞凋亡,改善和增强机体的免疫功能及应激能力。另一方面可以刺激免疫细胞释放出纤维细胞,使胸膜发生粘连,降低了毛细血管的通透性。张竞竞^[16]等采用甘露聚糖肽联合卡铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液,总有效率达84.7%,高于单纯应用卡铂治疗组,改善了生活质量并无明显毒副作用。

3) 免疫活性细胞 ①LAK细胞 LAK能杀伤NK细胞抵抗性的肿瘤细胞,可以治疗多种恶性肿瘤,而且不损伤正常细胞;②肿瘤浸润淋巴细胞(TIL):TIL经体外的培养、分离,IL-2的激活后,可以对自体的肿瘤细胞产生细胞毒性,杀伤肿瘤细胞。因其存活时间短,诱导反应后,应立即进行回输入胸腔,并注射IL-2。

2.3.2 化疗药物 临床中胸腔内注入化疗药物较为常见,常用的药物有氟尿嘧啶,博来霉素,阿霉素,依托泊苷,及铂类等。由于肺癌引起的胸水约占恶性胸腔积液50%,近年来也有研究证实了多西紫杉醇用于胸腔注射的安全性及有效性^[17]。然而,化疗药物的抗肿瘤作用并不能长期控制胸水,而且由于它的毒副作用较多,常见的副反应有恶心,呕吐,骨髓抑制等,晚期的患者不容易耐受,有的患者还会出现多重耐药的现象,所以这也限制了它的进一步应用。近年来国内外均在尝试化疗药物与其他治疗方法的联合应用,提高治疗效果的同时,并能减轻毒副反应。有关报道单用顺铂的有效率为50-60%,而刘鹏辉,廖国清等^[18]报道的顺铂联合热灌注治疗肺癌引起的胸腔积液有效率达83%,而且不良反应轻,提高了患者的生存质量。

2.3.3 中医中药 中药以扶正解毒为主,其作用温和,有较轻毒副反应,可提高患者的生活质量。近年来常用治疗胸腔积液的中药有康莱特注射液、榄香烯乳注射液、及鸦胆子油等。

2.4 胸膜固定术

胸膜固定术是使得脏层胸膜及壁层胸膜之间产生炎症反应,发生纤维性粘连,理论上达到永久性消除积液的目的。是较常见的恶性胸腔积液的治疗方法。很多临床研究试图寻找可用于胸膜固定术的最佳药物,但是理想的药物仍存在争议。常用的硬化剂有滑石粉,博来霉素,四环素等。尽管滑石粉治疗的研究众多,但对于其安全性及有效性仍有疑问。一些研究提出1%-9%的患者应用滑石粉发生严重的副反应,如低氧血症,呼吸困难,肺不张,肺炎,急性呼吸衰竭,急性呼吸窘迫症等^[19-21]。最近的一项随机分组研究比较了胸腔镜喷洒滑石粉浆液(TTP)与聚维酮碘胸膜固定术(PIP)治疗恶性胸腔积液的疗效,对42例患者随机分组对照观察。两组的胸水控制率,及复发时间无明显差异。但是试验证明了聚维酮碘副反应较轻,更加安全可行。(胸痛的发生率分别为TTP18%,PIP0%,发热发生率分别为TTP18%,PIP5%)^[22]。另一方面,对于应用胸膜固定术后患者生存率的研究,美国胸科协会/欧洲呼吸学会指南指出采用胸膜固定术的患者胸腔积液的pH值应大于7.30,因为有文献证实胸水pH值直接影响患者生存率^[23]。

2.5 外科治疗

2.5.1 胸膜切除术 虽然此种方法可有效的治疗恶性胸腔积液,但是术后并发症及死亡率较高不推荐使用,心肺功能良好的患者可以考虑。具体方法包括全胸膜肺切除术,局限性,胸膜外纤

维板剥除术及围手术期的综合治疗。相对于全胸膜肺切除术局限性肺切除术操作简单,创伤较小,手术时间短。

2.5.2 胸腔镜手术 胸腔镜手术是一种微创手术,近年来已经成为恶性胸腔积液常见的诊断及治疗的手段,胸腔镜可以在直视下引流液体及胸膜活检,诊断率及检出率较高。创伤小,容易耐受,逐渐被患者接受。另外电视辅助胸腔镜手术(VATS)可以进行胸膜剥除及胸膜固定术。有研究证实通过VATS喷撒滑石粉的方法成功率较高,能够长期控制胸水^[24,25]。但是此种方法需在局麻或全麻状态下进行,对于患者要求较高,仅应用在全身状态较好,健侧肺功能较好,大量或者顽固性胸腔积液的患者中。姚建国^[26]等人采用胸腔镜胸膜切除术,控制胸水有效率达92.3%,高于传统的胸腔闭式引流组,中位生存期达20个月。1年,2年,3年生存率为19%,10%,6%。但是此种方法并不推荐作为复发的恶性胸腔积液及萎陷肺的治疗措施。

2.6 热疗

热疗是通过射频热疗机加热使肿瘤组织温度上升,从而使瘤细胞缩小或者消除,另一方面还可以增加肿瘤细胞对其它治疗的敏感性。有研究证实热疗不但可以增强化疗药的渗透性,敏感性,还可以结合生物免疫制剂,及放疗的方法,达到协同治疗的作用^[27]。夏晖^[28]等对37例肺癌伴恶性胸水的患者进行了胸腔镜辅助下局部肿瘤切除辅助胸膜热疗的方法,胸水控制有效率达100%,1年生存率为78%,有效的控制胸水并改善了患者的生活质量。

2.7 放疗

肺癌引起的恶性胸腔积液的死因主要是由于原发病灶进展,胸水未控,远处器官转移。通过放疗治疗恶性胸腔积液的机制是使肿瘤细胞蛋白质变性,肿瘤缩小,从而改善静脉及淋巴回流,减少胸腔积液的产生,并促进胸腔积液的吸收。国外已有文献证实了放化综合治疗恶性胸腔积液的可行性。早在1995年胡继顺等对38例患者采用全胸移动条^{60Co}照射技术同时配合全身化疗药物治疗恶性胸水,1、2、3年生存率可达47.1%、35.3%、11.8%,但是发生放射性肺炎达31.2%^[29],难以提高照射剂量。尤庆山^[30]等进一步探索了放射治疗治疗恶性胸腔积液的可行性,对8例恶性胸水及心包积液的患者,采用正向调强放疗治疗,配合化疗药物及生物免疫制剂治疗,中位生存期为15个月,1年生存率为57.1%。此项研究初步证实了正向调强放疗技术治疗恶性胸腔积液的安全可行性,还需进一步大样本临床研究。

3 展望

随着医学的发展和对恶性胸腔积液的深入了解,目前恶性胸腔积液的治疗方法较多。突破于传统的治疗方法,一些新的治疗方法可以作为优先考虑的姑息治疗手段。基因治疗恶性胸腔积液有望得到临床上进一步应用。治疗方法的选择要综合考虑治疗方法的特点及患者自身状态,包括年龄,症状及耐受情况。单一的治疗方法效果不令人满意,生物免疫制剂协同手术,化疗,放疗,中药等方法取得较满意疗效,毒副作用小,可以更好的改善患者生存质量,延长生存期。

参考文献 (References)

[1] Musani AI, Haas AR, Seijo L, et al. Outpatient management of malig-

nant pleural effusions with smallbore, tunneled pleural catheters[J]. Respiration, 2004, 71:559-566

- [2] Haas AR, Sterman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: Management options with consideration of coding, billing, and a decision approach[J]. Chest, 2007, 132:1036-1041
- [3] Sioris T, Sihvo E, Salo J. Long-term indwelling pleural catheter (Pleurx) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(5):546-551
- [4] Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, et al. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85:1049-1055
- [5] Khaleeq G, Musani A. Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusions[J]. Respiratory Medicine, 2008, 102:939-948
- [6] Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura [J]. Clin Chest Med, 1998, 19:351-361
- [7] Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, et al. Respiratory complications [J]. Philadelphia, PA, USA: BC Decker Inc, 2006:2150-2173
- [8] Feller Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, et al. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 84:1656-1661
- [9] Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions[J]. Cancer, 1999, 86:1992-1999
- [10] Van Meter ME, McKee KY, Kohlwees RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review[J]. J Gen Intern Med, 2011, 26(1):70-76
- [11] Jones PW, Moyers JP, Rogers JT. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method?[J]. Chest, 2003, 123:418-423
- [12] Tremblay A, Michaud G. Single center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion [J]. Chest, 2006, 129:362-368
- [13] Tremblay A, Mason C, Michaud G. Use of tunnelled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis [J]. Eur Respir, 2007, 30:759-762
- [14] Cheng Xu, Zai Jun. A Clinical observation of the therapy for malignant hydrothorax by intra-thoracic injection using IL-2 combining with Cisplatin[J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2011, 10(1):24-26
- [15] 王群慧, 张树才, 胡范彬, 等. 肿瘤坏死因子治疗恶性胸腔积液 38 例分析[J]. 中国肿瘤, 2003, 12(4):236-238
Wang Qun-hui, Zhang Shu-cai, Hu Fan-bin, et al. An Analysis of TNF for the treatment of malignant pleural effusion in 38 Cases [J]. China Cancer, 2003, 12(4):236-238(In Chinese)
- [16] 张竟竟, 孙惠娟, 汪蕊. 甘露聚糖肽联合卡铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(10):1565-1566
Zhang Jing-jing, Sun Hui-juan, Wang Rui. Observation of Efficacy of Intra-Pleural Injection of Mannatide and Carboplatin in Treatment of Malignant Pleural Effusion [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2011, 16(10):1565-1566(In Chinese)
- [17] David R. Jones, Matthew D. Taylor MD, et al. Phase I Trial of Intrapleural Docetaxel Administered Through an Implantable Catheter in Subjects with Malignant Pleural Effusion [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2010, 5(1):75-81

- [18] 刘鹏辉, 廖国清, 王红梅等. 顺铂联合胸腔持续热灌注治疗肺癌胸水的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 10(9):826-827
Liu Peng-Hui, Liao Guo-qing, Wang Hong-mei, et al. Cisplatin Combined with Continuous Hyperthermic Pleural Perfusion for Lung Cancer-induced Pleural Effusion [J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2010, 10(9):826-827(In Chinese)
- [19] Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion [J]. Chest, 2005, 127:909-915
- [20] Griffo S, Musumeci A, De Luca G, et al. Talc-induced interstitial pneumonia with respiratory failure [J]. Anaesth Intensive Care, 2009, 37:127-129
- [21] Chen H, Brahmer J. Management of malignant pleural effusion [J]. Curr Oncol Rep, 2008, 10:287-293
- [22] Mohser TA, Zeid, Meshref M, et al. Local iodine pleurodesis versus thorascopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: A prospective randomized control trial. Eur [J]. Cardiothorac Surg, 2011, 40:282-286
- [23] Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions [J]. Eur Respir, 2001, 18:402-419
- [24] Trotter D, Aly A, Siu L, et al. Video-assisted thorascopic [VATS] pleurodesis for malignant effusion: an Australian teaching hospital's experience [J]. Heart Lung Circ, 2005, 14:93-97
- [25] Marrazzo A, Noto A, Casa L, et al. Video-thorascopic surgical pleurodesis in the management of malignant pleural effusion: the importance of an early intervention [J]. Pain Symptom Manage 2005, 30:75-79
- [26] 姚建国. 胸腔镜胸膜切除术与闭式引流术治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液的对比研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(6):438-439
Yao Jian-guo. The Contrast Observation of Video-assisted thorascopic surgery and tunnelled pleural catheter insertions in Treatment of Malignant Pleural Effusion for Nonsmall Cell Lung Cancer [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2011, 10 (6):438-439 (In Chinese)
- [27] 王苏平, 朱亚玲. 射频透热合并化疗治疗恶性胸腔积液的疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2003, 8(1):16
Wang Ruo-ping, Zhu Ya-ling. Outcom Analysis of the Treatment of Malignant Hydrothorax With a Combined Method of Radio Frequency Hyperthermia and Chemotherapy [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2003, 8(1):16(In Chinese)
- [28] 夏晖, 于长海, 张宜明等. 胸腔镜辅助局部肿瘤切除联合胸膜热烧灼治疗肺癌恶性胸水效果分析 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(11):775-777
Xia Hui, Yu Chang-hai, Zhang Yi-ming, et al. Wedge resection and thermal cautery for malignant pleural effusion caused by lung cancer under VATS [J]. National Medical Journal of China, 2011, 91(11):775-777(In Chinese)
- [29] 胡继顺, 马中骥, 蒋则达. 10 例放射性肺炎临床分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1995, 4(4):254-255
Hu Ji-shun, Ma Zhong-ji, Jiang Ze-da. Clinical Analysis of 10 cases with Radiation pneumonia [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 1995, 4(4):254-255(In Chinese)
- [30] 尤庆山, 白彦灵, 云维康. 正向调强放疗在晚期癌并恶性胸水和心包积液病人中的应用 [C]. 东部肿瘤放疗治疗协作组成立大会暨第一届学术会议论文集, 上海:上海交通大学学报编辑部, 2009:252
You Qing-shan Bai Yan-ling Yun Wei-kang. The application of Positive intensity-modulated radiotherapy in Treatment of Malignant Pleural Effusion and Pericardial effusion [C]. Eastern Radiation Oncology Group (ECOG), Shanghai: Editorial department of Shanghai Jiao Tong University, 2009:252(In Chinese)

(上接第 3366 页)

- [12] Harley CB, Pollard JW, Chamberlain JW, et al. Protein synthetic errors do not increase during aging of cultured human fibroblasts [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1980, 77:1885-1889
- [13] Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. J Signal Transduct, 2012, 2012:646354
- [14] Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Taking a "good" look at free radicals in the aging process [J]. Trends Cell Biol, 2011, 21(10):569-576
- [15] Dice J F. Cellular and molecular mechanisms of aging [J]. Physiol Rev, 1993, 73:149-159