

心血管内皮细胞放射性损伤机制的研究进展

王梦迪 李敏 曹璐 许赧 欧丹 王舒蓓 陈佳艺

(上海交通大学医学院附属瑞金医院放射治疗科, 上海 200025)

【摘要】 放射性心脏疾病已成为胸部放射治疗患者非恶性肿瘤死亡的主要原因之一。心血管内皮细胞损伤是放射性心脏损伤的初始靶点, 因此研究心血管内皮细胞放射性损伤机制对于改善放射治疗患者预后具有重要的临床价值。现综述放射相关内皮细胞可能的损伤机制及潜在的保护策略, 以期临床预防或干预放射性心脏疾病提供新思路。

【关键词】 血管内皮细胞; 电离辐射; 机制

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.002

Mechanism of Radiation-Induced Cardiovascular Endothelial Cell Injury

WANG Mengdi, LI Min, CAO Lu, XU Cheng, OU Dan, WANG Shubei, CHEN Jiayi

(Department of Radiation Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Radiation-induced heart disease (RIHD) has become one of the major causes of non-malignancy death among patients treated with thoracic radiotherapy. Cardiovascular endothelial cell injury is the initial pathogenesis of RIHD. Therefore, exploring the mechanism of radiation-induced cardiovascular endothelial cell injury has important clinical value to improve the prognosis of cardiovascular diseases in radiation-exposed individuals. This article reviews the recent researches on possible mechanism of radiation-induced endothelial cell injury and potential protective strategies, in order to provide new ideas for clinical prevention or intervention of RIHD.

【Key words】 Vascular endothelial cell; Ionizing radiation; Mechanism

放射性心脏疾病 (radiation-induced heart diseases, RIHD) 是指放射线引起的一系列早期或晚期的心血管并发症, 它抵消了由放射治疗 (放疗) 产生的部分生存获益, 已成为胸部放疗患者非肿瘤性死亡的主要原因之一^[1]。近年来, 随着放疗技术的改进, 心脏的辐射剂量和受照射体积显著降低, 但仍无法避免 RIHD。潜伏期较长的慢性 RIHD 受到了越来越多研究者的关注^[2-3]。

心血管内皮细胞对放射线的敏感性高于高度分化的心肌细胞, 与蒽环类化疗药物直接造成心肌损伤不同, RIHD 主要为继发于微血管损伤的结果^[4]。心血管内皮细胞损伤是 RIHD 的始动环节, 长期或反复照射可诱发血管内皮细胞功能紊乱, 形成微血栓并堵塞管腔, 进而毛细血管密度进行性降低, 最终心肌组织局灶性缺

血缺氧并启动促纤维化进程^[5]。研究心血管内皮细胞放射性损伤作用机制, 对于早期预防 RIHD、改善胸部放疗患者预后具有重要的临床价值。现重点综述 RIHD 中心血管内皮细胞损伤机制及潜在的保护策略。

1 炎症反应损伤机制

1.1 高剂量辐射诱导内皮细胞产生无菌性的炎症损伤

多项研究表明, 大于 2 Gy 的高剂量辐射即可诱导内皮细胞产生无菌性的炎症反应^[6-8]。可能的原因是辐射引起内皮细胞 DNA 双链断裂、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成和损伤相关分子模式的释放, 共同激活了核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 相关信号通路。进而以时间和剂量依赖的方式上调内皮细胞表面的黏附分子 [细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM)-1、ICAM-2、E 选择素和血管细胞黏附

基金项目: 国家自然科学基金 (81673102, 81602791, 81803164, 81972963); 国家重点研发计划资助项目 (2016YFC0105409); 上海申康医院发展中心临床创新三年行动计划 (16CR1037B); 上海市教委高峰高原学科临床医学项目 (20171904); 上海交通大学“医学转化交叉基金” (ZH2018QNA54); 综合医院中西医结合专项建设基金 (ZHYX-ZXYJHZ X-2-201704); 上海市科学技术委员会“科技创新行动计划” (19411950900, 19411950901)

通信作者: 陈佳艺, E-mail: chenjiayi0188@aliyun.com

分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)] 的表达和各种促炎细胞因子[白介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、 γ 干扰素、C-C 趋化因子配体 2、C-C 趋化因子配体 5 和单核细胞趋化蛋白-1] 的释放,影响了内皮细胞与白细胞之间的相互作用,最终破坏了血管屏障的完整性和通透性^[6-10]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 是内皮细胞脂质代谢的关键调节因子,参与内皮细胞炎症信号转导。伴随着辐射诱导的黏附分子表达上调,糖原合成酶激酶-3 β 的活性也随之增加。活化的糖原合成酶激酶-3 β 通过磷酸化修饰 PPAR α , 使 PPAR α 泛素化增加,不仅抑制了 PPAR α 的表达,还间接激活了 NF- κ B 信号通路,进一步加剧了辐射诱导的炎症反应^[3,11]。

1.2 低剂量辐射诱导内皮细胞产生部分抗炎保护作用

与高剂量辐射诱导内皮细胞产生促炎反应相反,低剂量辐射可诱导内皮细胞产生抗炎效果,原因可能是低剂量放射线激活了内皮细胞的抗炎保护系统。研究表明在 0.3 Gy 和 1 Gy 的低剂量照射下,内皮细胞表面的黏附分子(ICAM-1 和 E 选择素)的表达减少,降低了内皮与单核细胞之间的黏附性^[12-13]。另一项研究也报道了经 0.025 ~ 0.5 Gy 的低剂量照射的 ApoE^{-/-}小鼠,3 或 6 个月后检测其心脏组织及血浆标本中的促炎标志物(ICAM-1、VCAM-1、E 选择素和 Thyl) 的表达均降低。这些研究结果均提示可能存在某个剂量阈值,使得经低于该阈值剂量照射的内皮细胞免受炎症反应损伤^[7]。

1.3 内皮细胞炎症反应促进心肌纤维化

辐射后血管内皮细胞释放的促炎因子 TGF- β 通过旁分泌的方式,进一步激活心肌细胞内经典的 Smad 依赖型信号通路,促进心肌纤维化。具体表现为 Smad2 和 Smad3 的磷酸化增强以及 Smad4 水平的增加。此外,TGF- β 还可通过磷酸化 TGF- β 激活激酶 1,触发一系列的丝裂原活化蛋白激酶级联反应,如磷酸化胞外信号调节激酶、p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 和 Jun 激酶后激活非 Smad 依赖型信号通路^[14-15],最终导致心肌细胞凋亡,成纤维细胞增殖和胶原蛋白沉积增多,加快了心肌纤维化的进程。

1.4 针对炎症反应损伤的潜在保护策略

抑制辐射后内皮细胞黏附分子的表达及促炎因子的释放是缓解炎症反应损伤的关键路径之一。Soroush 等^[16] 研究发现,抑制炎症反应关键调节因子蛋白激酶 C- δ 的活性,则能有效下调辐射诱导的黏附

分子(P 选择素、ICAM-1 和 VCAM-1) 的过表达,显著减少中性粒细胞与内皮细胞之间的相互作用,改善辐射引起的血管内皮细胞的通透性增加。Christersdotir 等^[17] 研究表明对胸部放疗后的 ApoE^{-/-} 小鼠,随即腹腔注射连续两周的 IL-1 受体拮抗剂——Anakinra,在放疗结束第 10 周时,小鼠主动脉中的促炎因子 C-C 趋化因子配体 2 和 C-C 趋化因子配体 5 的 mRNA 水平以及 I-Ab MHC-II 类抗原水平发生显著下调。说明放疗后早期应用 Anakinra 可减少辐射诱导的炎症介质的持续表达,从而可能降低长期慢性炎症反应诱发的晚期心血管疾病的风险。

2 氧化应激损伤机制

放射线诱导过量的 ROS 产生引发内皮细胞的氧化应激损伤一直是研究的热点问题。ROS 既能激活细胞的氧化还原反应敏感性转录因子激活蛋白-1 和 NF- κ B,间接参与内皮细胞的炎症和氧化反应,ROS 还能激活抗氧化系统的关键转录因子,从而启动细胞的抗氧化防御机制^[18]。因此,辐射诱发内皮细胞氧化应激损伤的原因是细胞内氧化与抗氧化系统失衡,使其向着氧化反应的方向发展^[11]。

2.1 ROS 降低 NO 的生物利用度

NO 的生物利用度降低是辐射诱导的内皮依赖性血管功能障碍的主要原因之一。一方面,ROS 使 NO 快速失活,形成过氧亚硝酸盐等活性氮,该过程远远超过超氧化物歧化酶产生超氧化物的速度,增加了 ROS 的促炎症负荷^[3,19]。另一方面,ROS 的过量释放使 NO 生成减少。主要与 ROS 诱导内皮型 NO 合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 解偶联,eNOS 的重要辅因子四氢生物喋呤含量减少,以及 eNOS 的上游 PI3K-Akt-mTOR 信号通路失活导致有关 eNOS 激活障碍^[11,20-21]。在辐射早期,NO 的释放量有过性增加的现象^[9],原因可能是 eNOS 活性可被辐射诱导的 DNA 损伤反应信号通路所激活,但照射后 24 h 内大多数内皮细胞的 DNA 损伤信号通路终止反应^[9-10],eNOS 活性又随之降低,最终发生血管不可逆的功能障碍^[22]。由于内皮释放的 NO 能扩散至心肌细胞,具有调节心肌收缩的功能,因此,内皮细胞 NO 生物利用度降低还可间接损伤心肌细胞^[23]。

2.2 ROS 通过 p38 MAPK/核仁磷蛋白/蛋白磷酸酶 2A 复合体诱导内皮细胞 DNA 损伤

p38 MAPK 级联通路是介导辐射诱导的氧化应激反应的重要信号通路之一。核仁磷蛋白(nucleophosmin, NPM) 是一种对 ROS 信号敏感的能发挥多种细胞学功能的核糖核蛋白,其磷酸化状态受 ROS 浓度的影响。蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase

2A, PP2A) 是常存在于胞质中的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶家族的成员,能使 NPM 的第 199 位上的苏氨酸残基(T199)发生去磷酸化。正常情况下,p38 MAPK/NPM/PP2A 是以复合体形式存在于内皮细胞质中,该复合体对急性氧化应激反应具有很高的敏感性。当内皮细胞的 ROS 浓度异常升高时,PP2A 将被激活,使 NPM 发生去磷酸化,随后 NPM 从 p38 MAPK/NPM/PP2A 复合体中解离,并迅速移位到细胞核以转录因子的形式诱发 DNA 损伤。其可能的机制是 T199 位去磷酸化的 NPM 通过转录调控抑制了毛细血管扩张性共济失调突变基因的表达,及其下游的 DNA 依赖蛋白激酶催化亚基的磷酸化,进而使 DNA 损伤修复通路受损,最终断裂的 DNA 双链发生不可逆的损伤。此外,ROS 还能使该复合体中的 p38 MAPK 发生磷酸化,进一步激活 p38 MAPK 的下游效应元件,发挥肌动蛋白重塑以及细胞凋亡和衰老等生物效应^[24]。

2.3 ROS 诱发线粒体功能障碍

细胞中 ROS 的主要生成部位在线粒体,是氧化磷酸化代谢的副产物。少量的 ROS 可充当信号分子维持细胞正常的代谢功能,但随着辐射剂量的增高,氧化应激持续增强,产生大量的 ROS 则会充当炎症介质,破坏线粒体正常结构。Lafargue 等^[25]发现 15 Gy X 射线可诱导产生持续性的氧化应激,导致线粒体功能障碍和内皮细胞早衰;Azimzadeh 等^[11]用 8 Gy 和 16 Gy X 射线照射 C57BL/6 小鼠心脏微血管内皮细胞后,发现与线粒体功能障碍相关的蛋白表达上调。Hu 等^[26]发现 γ 射线剂量为 5~20 Gy 时,可诱导 ROS 水平呈剂量依赖性增加,线粒体活性随之降低。

2.4 针对氧化应激损伤的潜在保护策略

外泌体是生物体内传递信息的载体。缺氧处理后,处于氧化应激状态的心肌细胞能释放转运多种生物活性物质的外泌体,促进内皮细胞的增殖存活及血管新生^[27-28],这启发笔者电离辐射背景下也可能诱导类似的心肌细胞来源外泌体对内皮细胞的保护。Wang 等^[29]研究发现,氧化应激环境下,心肌细胞能分泌高表达环状 RNA circHIPK3 (circular RNA HIPK3, circHIPK3) 的外泌体,经细胞膜融合、细胞内吞等途径将 circHIPK3 传递至心脏微血管内皮细胞中。circHIPK3 通过“海绵样”吸附血管生成抑制因子 miR-29a,使 miR-29a 不能与下游靶基因胰岛素样生长因子 1 结合,减弱了 miR-29a 对胰岛素样生长因子 1 的抑制作用,从而有效缓解了氧化应激诱导的内皮细胞功能障碍。

3 内皮细胞衰老损伤机制

数天到数周出现的急性辐射效应与细胞的凋亡密切相关,而数月到数年显现的慢性辐射效应则主要与

细胞的衰老相关^[30]。在当今放疗技术显著改进的背景下,慢性辐射损伤更为常见,因此,内皮细胞衰老损伤更具探讨价值。辐射诱导内皮细胞衰老的机制尚未阐明,目前已知放射线可通过多种途径促进内皮细胞的衰老,例如:DNA 的损伤、持续的炎症状态、线粒体的氧化应激、端粒的缩短和 p53 的激活等^[9,25]。

3.1 辐射对内皮细胞衰老的直接影响

Azimzadeh 等用 8 Gy 或 16 Gy 高剂量 X 射线照射小鼠心脏后,检测到一系列血管内皮细胞衰老相关事件的增多。如:衰老标志物(p21、p16 和 p53),黏附分子(ICAM-1、ICAM-2 和 VCAM-1),血清中促炎细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、IL-1 和 IL-6)呈现剂量-时间依赖性升高。此外,该研究团队在两项研究中均证实了辐射诱导的内皮细胞衰老与 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的级联失活有关。该通路的失活将下调其下游的 Rho GDI 通路活性,上调 p53-p21 通路活性,进而导致细胞骨架紊乱以及细胞生长抑制^[11,31]。Baselet 等用 0.05 Gy 低剂量 X 射线单次照射体外培养的内皮细胞,14 d 后观察到 β -乳糖苷酶染色活性增强和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 分泌增加等过早衰老迹象。一个可能的机制为辐射诱导的 DNA 损伤激活了 Nemo/NF- κ B 信号通路,促进了 IL-6 的表达和 p53 的激活,从而驱动了细胞周期阻滞的发生及促炎微环境的形成^[10,32]。然而,现有研究仍无法证实是否存在诱导内皮细胞衰老效应的最低阈值剂量,但可以肯定的是内皮细胞衰老的程度与速率具有剂量-时间依赖性。

3.2 辐射对内皮细胞衰老的间接影响

衰老的内皮细胞尽管丧失了复制潜能,但仍处于代谢活跃的状态。它们可分泌出由促炎细胞因子、趋化因子、生长因子和蛋白酶组成的衰老相关分泌表型,间接影响邻近的未受照射的细胞和组织,诱发更多的细胞衰老反应和组织炎症损伤,该过程也被称为辐射的旁观者效应。用 10 Gy X 射线照射体外培养的人冠状动脉内皮细胞(HCECest2)14 d 后,将其产生的外泌体与未受照射的 HCECest2 进行共培养 24 h。观察到未受照射的 HCECest2 细胞表现出同受照射 HCECest2 细胞相似的炎症反应。可能的机制是受照射细胞外泌体中高表达的 IL-6 介导了未受照射 HCECest2 细胞内发生 I 型干扰素反应及通过 p38 MAPK 激活了信号转导及转录激活蛋白 3 信号通路^[33]。

3.3 针对内皮细胞衰老的潜在保护策略

基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)主要依赖 CXC 家族趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)发挥抗辐射诱导的内皮细胞衰老的作用。用重组人 SDF-1 蛋白处理衰老的人

脑微血管内皮细胞,通过 ERK 和信号转导及转录激活蛋白 3 的激活,可显著增加受体 CXCR4 以及 DNA 损伤修复基因(例如:NBS1、53BP1、BRCA1 和 Chk1)的表达,同时抑制细胞衰老相关表型的表达。此外,将 CXCR4 的激动剂 ATI2341 注射入小鼠体内,能显著降低辐射诱导的脑微血管内皮细胞功能障碍,保障正常的脑血流量^[34]。这些结果均表明利用 SDF-1 和 ATI2341 有望成为修复放疗期间受损血管内皮细胞的潜在治疗方法。

4 其他损伤机制

4.1 凝血系统损伤机制

放射线破坏微血管的凝血系统动态平衡,使其朝着促凝和促血栓方向转变。分次或单次高剂量照射均可促使 ApoE^{-/-}模式小鼠产生易于出血的炎性动脉粥样斑块^[35]。主要原因有:(1)因辐射受损的内皮细胞减少了抗凝剂 NO 和前列环素的释放,导致了促凝状态的形成。(2)长期来看,损伤的血管内皮细胞中凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)的表达呈下降趋势,却增加了血管性假血友病因子、纤溶酶原激活物抑制物 1 型(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)和血小板激活因子等的合成,促进了血小板的黏附和聚集,有利于血管促血栓状态的形成。此外,大量释放的促炎细胞因子则可抑制 TM 的活性,进一步上调组织因子、PAI-1 和血管性假血友病因子的表达,加剧凝血系统失衡^[6,8-9]。

最新研究表明普伐他汀能降低辐射后血栓形成风险。普伐他汀通过诱导照射后血管内皮细胞中 TM 的表达,不仅下调了 PAI-1 和黏附分子(ICAM-1 和 VCAM-1)的转录,同时抑制了炎症因子(IL-1、CXCL1、肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1)的释放,达到了抗血栓形成的作用^[36]。

4.2 肾素-血管紧张素-醛固酮损伤机制

肾素-血管紧张素-醛固酮系统参与多种心血管疾病的形成。例如当患有冠状动脉粥样硬化、高血压或心肌纤维化等疾病时,心脏组织中血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)和醛固酮的合成将会增加。同样的,不少研究证实 RIHD 中也存在着类似规律。大鼠心脏组织经 15 Gy 和 18 Gy 射线照射后,检测到 ACE、Ang II、Ang II 受体 1 及醛固酮水平明显高于对照组^[37-38]。Korystova 等^[39]实验结果提示照射后单核细胞与血管内皮细胞的黏附作用能促进 ACE 活性的升高和 Ang II 的合成,进而增多的 Ang II 可借助 Ang II 受体 1 信号途径诱导内皮功能障碍。

黄酮类(flavonoids)化合物与目前广泛用于治疗

高血压和预防动脉粥样硬化的血管紧张素转化酶抑制剂药物作用机制相类似,可通过抑制辐射诱导升高的 ACE 活性,调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统,减轻内皮功能障碍。黄酮类化合物具有安全无毒和副作用较小等特性,故对于一些患者来说,黄酮类治疗可能取得比血管紧张素转化酶抑制剂类药物更好的疗效^[40]。

5 小结

临床研究已证实放射性心脏损伤是抵消放疗生存获益的重要因素。在精准放疗技术时代,心脏受照射的剂量体积较二维放疗时代有了大幅度降低,但远未降至零水平,无法完全避免心脏局部高剂量和大面积低剂量的辐照影响。随着胸部肿瘤放疗患者的生存期不断延长,发现更多有效缓解与治疗 RIHD 的临床方案尤为重要,而探究血管内皮细胞的放射性损伤机制或许是一个关键性突破口。目前此类研究尚处于初步阶段,特别是对低剂量照射后的长期慢性损伤效应机制仍缺乏关注,需进一步的研究来更好地阐明心血管内皮细胞放射性损伤及保护机制,以期对未来转化医学研究提供参考。

参考文献

- [1] Andratschke N, Maurer J, Molls M, et al. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2):160-166.
- [2] Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7):1945-1956.
- [3] Tapio S. Using proteomics to explore the effects of radiation on the heart-impacts for medicine[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2017, 14(4):277-279.
- [4] Seemann I, Gabriels K, Visser NL, et al. Irradiation induced modest changes in murine cardiac function despite progressive structural damage to the myocardium and microvasculature[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 103(2):143-150.
- [5] Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3):656-665.
- [6] Preidl RHM, Möbius P, Weber M, et al. Long-term endothelial dysfunction in irradiated vessels: an immunohistochemical analysis[J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(1):52-61.
- [7] Mathias D, Mitchell RE, Barclay M, et al. Low-dose irradiation affects expression of inflammatory markers in the heart of ApoE^{-/-} mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0119661.
- [8] Patties I, Haagen J, Dörr W, et al. Late inflammatory and thrombotic changes in irradiated hearts of C57BL/6 wild-type and atherosclerosis-prone ApoE-deficient mice[J]. *Strahlenther Onkol*, 2015, 191(2):172-179.
- [9] Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, et al. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(4):699-728.
- [10] Baselet B, Belmans N, Coninx E, et al. Functional gene analysis reveals cell cycle changes and inflammation in endothelial cells irradiated with a single X-ray dose[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:213.
- [11] Azimzadeh O, Sievert W, Sarioglu H, et al. Integrative proteomics and targeted transcriptomics analyses in cardiac endothelial cells unravel mechanisms of long-term radiation-induced vascular dysfunction[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(2):

- 1203-1219.
- [12] Hildebrandt G, Maggiora L, Rödel F, et al. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro[J]. *Int J Radiat Biol*, 2002, 78(4):315-325.
- [13] Kern PM, Keilholz L, Forster C, et al. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro[J]. *Radiother Oncol*, 2000, 54(3):273-282.
- [14] Subramanian V, Seemann I, Merl-Pham J, et al. Role of TGF beta and PPAR alpha signaling pathways in radiation response of locally exposed heart: integrated global transcriptomics and proteomics analysis[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(1):307-318.
- [15] Sniegón I, Prieß M, Heger J, et al. Endothelial mesenchymal transition in hypoxic microvascular endothelial cells and paracrine induction of cardiomyocyte apoptosis are mediated via TGFβ₁/SMAD signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):2290.
- [16] Soroush F, Tang Y, Zaidi HM, et al. PKCδ inhibition as a novel medical countermeasure for radiation-induced vascular damage[J]. *FASEB J*, 2018, 32(12):6436-6444.
- [17] Christersdottir T, Pirault J, Gisterå A, et al. Prevention of radiotherapy-induced arterial inflammation by interleukin-1 blockade[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(30):2495-2503.
- [18] Chen B, Lu Y, Chen Y, et al. The role of Nrf2 in oxidative stress-induced endothelial injuries[J]. *J Endocrinol*, 2015, 225(3):R83-R99.
- [19] Bohlen HG. Nitric oxide and the cardiovascular system[J]. *Compr Physiol*, 2011, 5(2):803-828.
- [20] Zhang ZY, Li Y, Li R, et al. Tetrahydrobiopterin protects against radiation-induced growth inhibition in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(22):2733.
- [21] Pathak R, Cheema AK, Boca SM, et al. Modulation of radiation response by the tetrahydrobiopterin pathway[J]. *Antioxidants*, 2015, 4(1):68-81.
- [22] Nagane M, Yasui H, Sakai Y, et al. Activation of eNOS in endothelial cells exposed to ionizing radiation involves components of the DNA damage response pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1):541-546.
- [23] Leucker TM, Ge ZD, Procknow J, et al. Impairment of endothelial-myocardial interaction increases the susceptibility of cardiomyocytes to ischemia/reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e70088.
- [24] Guillonnet M, Paris F, Dutoit S, et al. Oxidative stress disassembles the p38/NPM/PP2A complex, which leads to modulation of nucleophosmin-mediated signaling to DNA damage response[J]. *FASEB J*, 2016, 30(8):2899-2914.
- [25] Lafargue A, Degorre C, Corre I, et al. Ionizing radiation induces long-term senescence in endothelial cells through mitochondrial respiratory complex II dysfunction and superoxide generation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108:750-759.
- [26] Hu S, Gao Y, Zhou H, et al. New insight into mitochondrial changes in vascular endothelial cells irradiated by gamma ray[J]. *Int J Radiat Biol*, 2017, 93(5):470-476.
- [27] Ribeiro-Rodrigues TM, Laundos TL, Pereira-Carvalho R, et al. Exosomes secreted by cardiomyocytes subjected to ischaemia promote cardiac angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(11):1338-1350.
- [28] Davidson SM, Takov K, Yellon DM. Exosomes and cardiovascular protection[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1):77-86.
- [29] Wang Y, Zhao R, Liu W, et al. Exosomal circHIPK3 released from hypoxia-pretreated cardiomyocytes regulates oxidative damage in cardiac microvascular endothelial cells via the miR-29a/IGF-1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7954657.
- [30] Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, et al. Radiation-induced endothelial vascular injury: a review of possible mechanisms[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(4):563-572.
- [31] Yentrapalli R, Azimzadeh O, Sriharshan A, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is implicated in the premature senescence of primary human endothelial cells exposed to chronic radiation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e70024.
- [32] Dong X, Tong F, Qian C, et al. NEMO modulates radiation-induced endothelial senescence of human umbilical veins through NF-κB signal pathway[J]. *Radiat Res*, 2015, 183(1):82-93.
- [33] Philipp J, Azimzadeh O, Subramanian V, et al. Radiation-induced endothelial inflammation is transferred via the secretome to recipient cells in a STAT-mediated process[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(10):3903-3916.
- [34] Heo JI, Kim KI, Woo SK, et al. Stromal cell-derived factor 1 protects brain vascular endothelial cells from radiation-induced brain damage[J]. *Cells*, 2019, 8(10):1230.
- [35] Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(2):649-658.
- [36] Jang H, Kwak SY, Park S, et al. Pravastatin alleviates radiation proctitis by regulating thrombomodulin in irradiated endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1897.
- [37] Wu R, Zeng Y. Does angiotensin II-aldosterone have a role in radiation-induced heart disease?[J]. *Med Hypotheses*, 2009, 72(3):263-266.
- [38] Ferreira-Machado SC, Rocha NDN, Mencalha AL, et al. Up-regulation of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in irradiated rats[J]. *Int J Radiat Biol*, 2010, 86(10):880-887.
- [39] Korystova A, Kublik L, Levitman MK, et al. Ionizing radiation enhances activity of angiotensin-converting enzyme in rat aorta[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2018, 165(2):216-219.
- [40] Kim YA, Korystova AF, Kublik LN, et al. Flavonoids decrease the radiation-induced increase in the activity of the angiotensin-converting enzyme in rat aorta[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837:33-37.

收稿日期:2020-09-07