

- sion[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1):776-782.
- [16] Yuan CT, Li XX, Cheng QJ, et al. MiR-30a regulates the atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis by targeting snail 1[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12):15527-15536.
- [17] 张博方, 陈静, 胡琦, 等. LncRNAH19 在心血管疾病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):378-381.
- [18] Ling L, Cheng Y, Ding L, et al. Association of serum periostin with cardiac function and short-term prognosis in acute myocardial infarction patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88755.
- [19] Sözen M, Devrim AK, Kabak YB, et al. The effects of periostin in a rat model of isoproterenol: mediated cardiotoxicity[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2018, 18(2):142-160.
- [20] Jianqiang P, Ping Z, Xinmin F, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha ameliorate myocardial ischemia in rat [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(4):691-695.
- [21] Duan HF, Wang H, Yi J, et al. Adenoviral gene transfer of sphingosine kinase 1 protects heart against ischemia/reperfusion-induced injury and attenuates its postischemic failure[J]. *Hum Gene Ther*, 2007, 18(11):1119-1128.
- [22] Devrim AK, Sozmen M, Devrim T, et al. Periostin normalizes levels of cardiac markers in rats with experimental isoproterenol cardiotoxicity[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(11):705-709.
- [23] Leone M, Magadum A, Engel FB. Cardiomyocyte proliferation in cardiac development and regeneration: a guide to methodologies and interpretations[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(8):H1237-H1250.
- [24] Chen Z, Xie J, Hao H, et al. Ablation of periostin inhibits post-infarction myocardial regeneration in neonatal mice mediated by the phosphatidylinositol 3 kinase/glycogen synthase kinase 3 β /cyclin D1 signalling pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6):620-632.
- [25] O'Meara CC, Wamstad JA, Gladstone RA, et al. Transcriptional reversion of cardiac myocyte fate during mammalian cardiac regeneration[J]. *Circ Res*, 2015, 116(5):804-815.
- [26] White IA, Gordon J, Balkan W, et al. Sympathetic reinnervation is required for mammalian cardiac regeneration[J]. *Circ Res*, 2015, 117(12):990-994.
- [27] Katsuragi N, Morishita R, Nakamura N, et al. Periostin as a novel factor responsible for ventricular dilation[J]. *Circulation*, 2004, 110(13):1806-1813.
- [28] Iekushi K, Taniyama Y, Azuma J, et al. Novel mechanisms of valsartan on the treatment of acute myocardial infarction through inhibition of the antiadhesion molecule periostin[J]. *Hypertension*, 2007, 49(6):1409-1414.
- [29] Oka T, Xu J, Kaiser RA, et al. Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling[J]. *Circ Res*, 2007, 101(3):313-321.
- [30] Kühn B, del Monte F, Hajjar RJ, et al. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair[J]. *Nat Med*, 2007, 13(8):962-969.
- [31] Taniyama Y, Katsuragi N, Sanada F, et al. Selective blockade of periostin exon 17 preserves cardiac performance in acute myocardial infarction[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2):356-361.

收稿日期:2019-07-13

放射治疗致心血管疾病的研究进展

王爱荣 江高峰

(武汉科技大学附属天佑医院转化医学中心 肿瘤免疫治疗研究所, 湖北 武汉 430064)

【摘要】近年来,随着恶性肿瘤综合治疗技术的不断进步,恶性肿瘤患者的生存期不断延长,放射治疗导致的远期不良心血管事件正逐渐成为影响恶性肿瘤患者预后和生存质量的重要因素。现综述放射治疗致心血管疾病的最新研究进展。

【关键词】放射治疗;肿瘤;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.007

Radiation-induced Cardiovascular Disease

WANG Airong, JIANG Gaofeng

(Center for Translational Medicine, Institute for Cancer Immunotherapy, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, Hubei, China)

【Abstract】In recent years, with the continuous advancement of comprehensive treatment techniques for malignant tumors, patients with

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81773264);武汉市中青年医学骨干人才培养工程

通讯作者:江高峰, E-mail:jianggaofeng@wust.edu.cn

malignant tumors live longer and longer. Long-term adverse cardiovascular events caused by radiation therapy are becoming an important factor affecting the prognosis and quality of life of patients with malignant tumors. This paper reviews the research progress of radiation-induced cardiovascular disease.

【Key words】 Radiation therapy; Tumor; Cardiovascular disease

持续改进的恶性肿瘤疗法增加了患者的长期生存率,但随着生存期的延长,出现了新的健康问题。放射治疗现在被用于治疗大约一半的恶性肿瘤,是肺癌、食管癌、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和乳腺癌等恶性肿瘤的主要疗法。例如,在恶性肿瘤患者中,与未接受放射治疗的患者相比,接受纵隔放射治疗(mediastinal radiation therapy, MRT)的患者致命性心肌梗死的发生率增加了 1.5~3 倍^[1]。放射治疗可导致心血管损伤,随着预期寿命的延长,接受放射治疗的恶性肿瘤患者更容易发展为心血管疾病。

放射治疗可诱导血管内皮损伤,促进炎症,加速动脉粥样硬化,最终导致多种心血管疾病。心脏及大血管处于 MRT 辐射的范围, MRT 引起的心血管疾病既取决于心脏辐射剂量,也取决于受照体积^[1-3]。因此,提高对放射治疗所致心血管疾病的了解,对于改善患者的生存质量和生存期延长具有重要意义。本文详细综述了放射治疗致心血管疾病的分子机制以及在各类心血管疾病中的研究进展。

1 放射治疗与心血管疾病

放射治疗可直接损伤脱氧核糖核酸并引起细胞毒性。因此,放射治疗被用来遏制快速增殖的恶性肿瘤细胞。既往动物模型研究发现,肿瘤早期进行放射治疗即可出现非预期的心血管不良反应。随着放射治疗成为治疗恶性肿瘤的基石,许多研究已明确地将心血管疾病与放射治疗,尤其是 MRT,联系在一起。

既往研究表明,与其他胸部恶性肿瘤(食管癌或肺癌)患者放射治疗类似, HL 或乳腺癌患者 10~30 年的放射治疗显著促进动脉粥样硬化的发生和发展,最终导致心血管系统的不良事件^[4]。在一项对接受放射治疗的 30 000 例乳腺癌幸存者的研究中,左侧乳腺癌患者的心脏病发病率和死亡率明显高于右侧乳腺癌患者^[5]。另有研究表明,放射治疗的辐射剂量与发生心脏并发症的风险之间存在线性关系^[6]。放射治疗的辐射影响心脏的各个方面,包括冠状动脉、心脏瓣膜、心包、心肌和心脏传导系统^[7]。

2 放射治疗致心血管疾病的相关分子机制

2.1 放射治疗与内皮细胞损伤

内皮细胞对辐射的反应取决于辐射剂量和它们所处的器官。急性辐射效应通常在数天至数周内出

现,而慢性效应可能需数月至数年才能显现。既往研究表明放射治疗可引起内皮细胞的活化,最终导致内皮功能紊乱,其机制涉及 Akt/PI3K/mTOR 信号通路的失活^[8]、细胞黏附蛋白 CD44 表达增加^[9]、细胞核因子 κ B 激活^[10-11]、白介素-6(interleukin-6, IL-6)的转录^[11]、抑癌基因 p53 及鞘磷脂神经酰胺介导的细胞凋亡^[12-13]等。

2.2 放射治疗与细胞黏附分子

在血管腔内,促凝因子、抗凝因子和促炎细胞因子之间处于平衡状态。任何损伤,包括辐射引起的内皮功能障碍和活化,都会影响血管功能。放射治疗增加了血管内皮细胞选择素、整合素和免疫球蛋白超家族成员的表达,如细胞间黏附分子-1、细胞黏附分子-1和血小板内皮细胞黏附分子-1^[14-15]。所有这些黏附分子都是已知的急性和慢性炎症反应的介质,均可促进巨噬细胞向内皮细胞募集,加速炎症反应。

2.3 放射治疗与活性氧

辐射引起活性氧增加,最终诱导内皮细胞损伤,该过程与心肌缺血再灌注损伤在活性氧增加、血小板和白细胞活化方面相似。研究表明,人颈动脉受到辐射后,一氧化氮和前列环素介导的血管舒缩反应受损,该过程被认为是血管狭窄和层状血流受损的主要原因^[16]。放射治疗可损害血管舒缩功能,这包括内皮依赖性血管舒缩功能(乙酰胆碱和 P 物质)和内皮非依赖性血管舒缩功能(降钙素基因相关肽)。一氧化氮与活性氧的反应导致过氧亚硝酸基的产生,引起蛋白质中酪氨酸残基亚硝基化,损害蛋白质功能^[17]。因此,放射治疗诱导的活性氧增加既影响血管舒缩功能,也影响内皮细胞的结构。此外,放射治疗诱导的细胞核因子 κ B 通路激活可诱发炎症反应,增加黏附分子和细胞因子的表达,类似于氧化应激诱导的细胞间黏附分子和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的生成。

2.4 放射治疗与细胞因子

细胞因子是血管内皮细胞暴露于辐射中产生的重要信号因子,可介导自分泌、旁分泌或内分泌旁路效应。衰老和凋亡细胞也分泌细胞因子,其可导致长期的血管功能障碍。研究表明,大鼠全身暴露于 10 Gy 辐射 3 h 或 6 h 后,体内 IL-1、IL-6 和 TNF- α mRNA 水

平显著升高^[18]。除了诱导这些细胞因子发生变化,研究还发现单剂量 20 Gy 心脏辐照可导致心脏储备能力和射血分数的显著降低^[19]。低至 1 cGy 的辐射剂量即可引起多种细胞因子基因的瞬时表达水平上调,这些细胞因子基因可介导辐射引起的急性炎症反应。

辐射引起的细胞因子基因的变化也可导致长期的全身效应。细胞因子将巨噬细胞招募到内皮细胞中,促进氧化应激反应,从而导致动脉粥样硬化斑块形成。除此之外,通过抑制细胞外基质中的细胞凋亡和促进平滑肌中的细胞凋亡,导致斑块变得不稳定,这是长期接受放射治疗的恶性肿瘤患者动脉粥样硬化快速进展的另一种可能机制^[20]。

3 放射治疗所致的心血管疾病

3.1 冠心病

放射治疗的心脏辐射可促进内皮炎症反应,加重内膜损伤,最终导致冠状动脉内动脉粥样硬化斑块的形成。冠心病可在放射治疗后 5~20 年内出现^[1,21]。既往有研究对 114 例接受过放射治疗的无症状乳腺癌患者进行钨-99m 甲氧异丁异腈 SPECT 心肌灌注显像,结果显示 27% 的患者在放射治疗后 6 个月出现心肌缺血,42% 的患者在放射治疗后 24 个月出现心肌缺血,而且缺血面积与放射治疗的位置和辐射剂量有关^[22]。此外,无症状应激诱导的心肌灌注缺陷发生率从 MRT 治疗 10 年内的 5% 增加到 MRT 治疗 20 年以上的 20%^[23]。这一增加表明放射治疗随着时间延长会显著增加心血管疾病并发症的发病率。在因接受 MRT 治疗导致的冠心病患者中,辐射最易影响近端血管^[24]。近端冠状动脉病变的光学相干断层扫描高度不均匀,其内部包括高纤维蛋白、脂质和巨噬细胞^[24]。除此之外,MRT 治疗后接受冠状动脉旁路移植的患者移植术再狭窄率较高^[25]。

3.2 瓣膜性心脏病

放射治疗也与心脏瓣膜的损伤有关。由于研究存在很多混杂因素,目前很难确定与辐射相关的瓣膜性心脏病的发病率。然而,一项尸检评估表明,约 81% 接受 MRT 治疗的患者存在瓣膜损伤^[26]。与未接受放射治疗的 HL 幸存者相比,接受 MRT 治疗的 HL 患者的瓣膜病发病率增加了一倍^[27]。在接受过放射治疗的 30 例 HL 幸存者中,有 9 例因患有明显症状的瓣膜病需进行瓣膜手术,除此之外的大多数患者表现为轻度瓣膜病^[27]。在一项 3.5 万例接受放射治疗的乳腺癌幸存者临床研究中,发现瓣膜病的患病率为 0.5%~4.2%,而接受左侧乳腺癌放射治疗的患者其

瓣膜病发病率更高^[2]。

另有研究表明,MRT 增加了瓣膜疾病的患病风险,特别是在放射剂量 >30 Gy 时,其中主动脉瓣最易受累^[28]。主动脉瓣反流是最常见的瓣膜病,但通常是轻度的。既往临床研究表明,MRT 治疗 10 年内无症状主动脉瓣关闭不全的发生率为 1.1%,而在放射治疗超过 20 年后增加到 15%^[29]。除此之外,MRT 治疗 20 多年后,主动脉瓣明显增厚和钙化,最终导致主动脉瓣反流和狭窄^[30-31]。

3.3 心包疾病

心包疾病是放射治疗导致的最常见心血管疾病,包括急性心包炎、心包积液和缩窄性心包炎^[32]。急性心包炎发病率较低,是 MRT 治疗的短期并发症,一般出现于放射治疗后的数周内。当对纵隔进行超过 40 Gy 的辐射剂量时,通常可出现急性心包炎^[33]。放射治疗后的急性心包炎持续存在可增加慢性心包炎的患病风险,慢性心包炎最早可于放射治疗后数月内出现。反复的心包炎症可引起心包纤维化、心包积液增多及静脉回流障碍。缩窄性心包炎是放射治疗引起最严重的心包疾病,一般在接受放射治疗 10 年后逐渐演变为难治性充血性心力衰竭^[34]。

在一项接受 MRT 治疗的尸检报告研究中,发现 70% 的恶性肿瘤患者患有心包疾病,而这些患者从接受 MRT 治疗到出现心包疾病的时间间隔在 2~145 个月,平均为 58 个月^[35]。更重要的是,接受放射治疗的患者 5 年内不发生任何心血管事件的概率为 $(12 \pm 6)\%$,这反映了放射治疗患者心脏并发症的严峻事实^[34]。

3.4 心肌病

放射治疗导致的心肌直接损害和内皮损伤均可引起血管内的胶原水平增加,导致血管狭窄,引起心肌缺血、心肌纤维化和心脏舒缩功能减退,最终导致进行性心室舒张功能受损及心力衰竭^[35]。在接受放射治疗的恶性肿瘤患者中,心肌病发病率比未接受放射治疗的恶性肿瘤患者更高 ($OR\ 1.9, 95\% CI\ 1.1 \sim 3.7$)^[4]。既往研究表明,恶性肿瘤放射治疗 20 年后,暴露于 3.7 Gy 以上辐射剂量的患者心力衰竭发生率为 18%^[36]。此外,接受 MRT 治疗的患者心脏移植术后 5 年生存率为 58%,而未接受 MRT 治疗者为 73% ($P < 0.025$),这表明放射治疗是心脏移植术后影响生存率的重要危险因素之一^[37]。

3.5 心脏传导系统疾病

放射治疗引起心脏传导系统疾病的直接原因目

前尚未完全阐明,但大多数学者认为心脏传导系统疾病是由放射治疗引起的心肌纤维化和缺血导致的^[38]。右束支传导阻滞最常见的原因是放射治疗,次要原因是心肌损伤^[33]。右束支位于心内膜附近,沿右室间隔走行,该部位可直接被 MRT 所照射。房室传导阻滞是接受 MRT 治疗的恶性肿瘤患者最严重的并发症,常表现为结下传导阻滞^[33]。此外,在接受 MRT 治疗的儿童中,也可发生持续性窦性心动过速。

3.6 自主神经功能紊乱

心率恢复异常和静息心率升高已被认为是自主神经功能紊乱的标志,放射治疗可影响颈动脉压力感受器的功能,最终引起静息心率升高及心率恢复异常^[39]。尽管有多项研究表明,接受 MRT 治疗的恶性肿瘤患者可出现自主神经功能紊乱,但其发病率尚不明确。一项临床研究发现,263 例 HL 患者在接受放射治疗 19 年后进行平板运动试验,有 MRT 治疗病史的恶性肿瘤患者平均静息心率为 78 次/min,而对照组为 68 次/min ($P < 0.000 1$)。更重要的是,有 MRT 治疗病史的恶性肿瘤患者心率恢复异常的频率为 31.9%,而对照组为 9.3% ($P < 0.000 1$)^[39]。此外,在心率恢复正常的 MRT 患者中,3 年的全因死亡率也显著增加^[39]。因此,MRT 治疗可能与自主神经功能紊乱有关,并可能增加死亡率。有学者认为,放射治疗可能通过降低迷走神经活性,升高交感神经活性,进而最终导致静息心率升高和心率恢复异常^[40]。此外,颈部放射治疗同样与临床表现为晕厥、血压不稳定或心率异常的自主神经功能紊乱密切相关^[41-42]。

4 放射治疗致心血管疾病的防治

目前广泛运用的治疗胸部恶性肿瘤的 MRT 与各种各样的心血管疾病密切相关,随着放射技术的不断更新换代,在保证肿瘤靶部位辐射剂量的同时,进行心脏屏蔽,减少心脏放射剂量,可能有助于降低心血管疾病并发症的风险。此外,定期筛查和积极干预心血管危险因素很有必要。美国超声心动图学会和欧洲心血管成像协会建议对高危患者(有心血管危险因素或接受前胸放射治疗的患者)在放射治疗 10 年后每 5 年进行一次超声心动图早期筛查,而且考虑到放射治疗加剧冠心病患病风险,在放射治疗 5~10 年后进行运动平板试验是有必要的^[43]。心血管疾病和肿瘤有着许多相同的危险因素,如高血脂、高血压、吸烟和饮酒等^[44]。对接受放射治疗的高危患者应尽早积极干预心血管危险因素,如他汀类药物应用、控制血压水平等。他汀类药物可抑制放射治疗导致的氧化

应激和炎症反应等^[45-46]。另外,研究表明血管紧张素转换酶抑制剂可改善放射治疗所致的胸膜和心包积液^[47]。

5 结论

心血管疾病是癌症患者非恶性肿瘤相关死亡的主要原因,而那些接受左侧胸部和头颈部放射治疗的患者发生不良心脑血管事件的风险特别高。降低胸部和头颈部的辐射相关风险对于减少心血管并发症的出现非常重要,监测和积极干预心血管危险因素可能会改善这些患者的预后。尽管有以上的观察结果,但目前仍缺乏明确的指南来确定这些患者的最佳筛查方式和频率,仍需进一步的研究来更好地优化癌症治疗,同时将心血管并发症风险降至最低。

参考文献

- [1] Fidler MM, Reulen RC, Henson K, et al. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain[J]. *Circulation*, 2017, 135(10):951-963.
- [2] McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2):167-175.
- [3] 熊青松, 凌智瑜. 心律失常射频导管消融的放射防护[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5):751-754.
- [4] Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, et al. Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: a cross-sectional study[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(2):93-101.
- [5] Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP, et al. Modern radiation therapy and cardiac outcomes in breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(4):700-708.
- [6] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. 2003[J]. *Radiat Res*, 2012, 178(2):AV146-AV172.
- [7] Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update[J]. *Cardiol Res Pract*, 2011, 2011:317659.
- [8] 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.
- [9] Mun GI, Boo YC. Identification of CD44 as a senescence-induced cell adhesion gene responsible for the enhanced monocyte recruitment to senescent endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(6):H2102-H2111.
- [10] Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G, et al. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(12):1227-1236.
- [11] Dong X, Tong F, Qian C, et al. NEMO modulates radiation-induced endothelial senescence of human umbilical veins through NF-kappaB signal pathway[J]. *Radiat Res*, 2015, 183(1):82-93.
- [12] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4):495-516.
- [13] Seideman JH, Stancevic B, Rotolo JA, et al. Alpha particles induce apoptosis through the sphingomyelin pathway[J]. *Radiat Res*, 2011, 176(4):434-446.
- [14] Prabhakarandian B, Goetz DJ, Swerlick RA, et al. Expression and functional

- significance of adhesion molecules on cultured endothelial cells in response to ionizing radiation[J]. *Microcirculation*, 2001, 8(5):355-364.
- [15] Pathak R, Wang J, Garg S, et al. Recombinant thrombomodulin (solulin) ameliorates early intestinal radiation toxicity in a preclinical rat model[J]. *Radiat Res*, 2016, 186(2):112-120.
- [16] Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y, et al. Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation[J]. *Circulation*, 1999, 100(6):635-641.
- [17] Beckman JS, Crow JP. Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation[J]. *Biochem Soc Trans*, 1993, 21(2):330-334.
- [18] Linard C, Marquette C, Mathieu J, et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(2):427-434.
- [19] Mezzaroma E, Mikkelsen RB, Toldo S, et al. Role of interleukin-1 in radiation-induced cardiomyopathy[J]. *Mol Med*, 2015, 21(1):210-218.
- [20] 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.
- [21] Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(11):987-998.
- [22] Marks LB, Yu X, Schnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(1):214-223.
- [23] Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1):43-49.
- [24] Caro-Codon J, Jimenez-Valero S, Galeote G, et al. Radiation-induced coronary artery disease: useful insights from OCT[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202:535-536.
- [25] Brown ML, Schaff HV, Sundt TM. Conduit choice for coronary artery bypass grafting after mediastinal radiation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(5):1167-1171.
- [26] Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart[J]. *Am J Med*, 1981, 70(3):519-530.
- [27] Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarceanu EM, et al. Assessment of valvular disorders in survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy +/- chemotherapy[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(4):691-696.
- [28] Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(4):djv008-djv008.
- [29] Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(4):743-749.
- [30] Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, et al. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease[J]. *World J Cardiol*, 2016, 8(9):504-519.
- [31] Ogino I, Watanabe S, Iwahashi N, et al. Symptomatic radiation-induced cardiac disease in long-term survivors of esophageal cancer[J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192(6):359-367.
- [32] Hoit BD. Pathophysiology of the pericardium[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017, 59(4):341-348.
- [33] Mousavi N, Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2013, 15(5):507-517.
- [34] Yusuf SW, Hassan SA, Mouhayar E, et al. Pericardial disease: a clinical review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(4):525-539.
- [35] Yusuf SW, Howell RM, Gomez D, et al. Radiation-related heart and vascular disease[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(14):2067-2076.
- [36] Guldner L, Haddy N, Pein F, et al. Radiation dose and long term risk of cardiac pathology following radiotherapy and anthracyclin for a childhood cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2006, 81(1):47-56.
- [37] Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart transplantation outcomes in radiation-induced restrictive cardiomyopathy[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(6):475-478.
- [38] Marmagkiolis K, Finch W, Tsilakidou D, et al. Radiation toxicity to the cardiovascular system[J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(3):15.
- [39] Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, et al. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(6):573-583.
- [40] Hoca A, Yildiz M, Ozyigit G. Evaluation of the effects of mediastinal radiation therapy on autonomic nervous system[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5):3581-3586.
- [41] Huang CC, Huang TL, Hsu HC, et al. Long-term effects of neck irradiation on cardiovascular autonomic function: a study in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47(3):344-350.
- [42] Aung T, Fan W, Krishnamurthy M. Recurrent syncope, orthostatic hypotension and volatile hypertension: think outside the box[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2013, 3(2):45-49.
- [43] Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(9):1013-1032.
- [44] 关旭敏, 杨晓蕾, 夏云龙. 心血管疾病危险因素对肿瘤的作用[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(5):616-619.
- [45] Doi H, Matsumoto S, Odawara S, et al. Pravastatin reduces radiation-induced damage in normal tissues[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5):1765-1772.
- [46] Jang H, Lee J, Park S, et al. Pravastatin attenuates acute radiation-induced enteropathy and improves epithelial cell function[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1215.
- [47] Ma CX, Zhao XK, Li YD. New therapeutic insights into radiation-induced myocardial fibrosis[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10:2040622319868383.

收稿日期:2019-09-08