

放射性心脏病的治疗

熊政 张阳扬 李群星 赵新华 邵杨歌 尹德录

(徐州医科大学附属连云港医院心血管内科, 江苏 连云港 222000)

【摘要】随着恶性肿瘤治疗手段的改进,放射治疗已成为重要的治疗方法之一,在提高肿瘤治愈率的同时,放射治疗过程中产生的辐射也对心脏造成一定的损伤。目前放射性心脏病已成为肿瘤幸存者中最常见的非恶性死亡原因,极大地削弱了放疗带来的生存受益,因此对于放射性心脏病的治疗是目前临床医生研究的重点和难点。相关研究表明他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂、抗炎药和抗氧化类药物等新药可干预放射性心脏病,现对放射性心脏病的治疗做一综述。

【关键词】恶性肿瘤;心血管疾病;放射治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.009

Treatment of Radiation-induced Heart Disease

XIONG Zheng, ZHANG Yangyang, LI Qunxing, ZHAO Xinhua, SHAO Yangge, YIN Delu

(Department of Cardiology, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu, China.)

【Abstract】With the improvement of treatment methods for cancer, radiotherapy has become one of the important treatment methods. While increasing the cure rate of tumors, the radiation generated during radiotherapy also causes certain damage to the heart. At present, radiation-induced heart disease (RIHD) has become the most common cause of non-malignant death among tumor survivors, which greatly weakens the survival benefit of radiotherapy. Therefore, the treatment of RIHD is the focus and difficulty of current clinician research. Relevant research indicates that statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, anti-inflammatory drugs and anti-oxidation drugs can treat RIHD. This article will review the treatment of RIHD.

【Key words】Cancer; Cardiovascular diseases; Radiotherapy

全球恶性肿瘤的发病率持续上升,预计到2030年确诊患者将增加60%,随着治疗手段的改进,5年存活率已显著提高。目前约有50%的肿瘤患者采取放射治疗(radiation therapy, RT)^[1],极大地改善患者生存质量的同时,RT产生的副作用也增加了肿瘤患者的死亡率。放射性心脏病(radiation-induced heart disease, RIHD)作为肿瘤幸存者中最常见的非恶性死亡原因,极大地削弱了RT带来的生存受益,甚至超过肿瘤本身复发导致的致死率。研究证实接受RT的患者10年后的RIHD总发病率为10%~30%,尤其是乳腺癌、肺癌、霍奇金淋巴瘤和纵隔恶性肿瘤等靠近心脏和大血管的胸廓肿瘤^[2],更易直接造成心脏或血管的损伤,出现心脏毒性作用,增加RIHD的风险。

1 RIHD 概述

RIHD是指心脏受到一次或在短时间(数日)内受到多次外照射剂量达到10 Gy或受到分次局部外照射

的累积剂量达到45 Gy引起的损伤,包括心包疾病、心肌损伤、冠状动脉损伤和心内膜损伤等^[3]。约88%的患者表现为无症状的心脏异常。发病机制是RT增加毛细血管通透性,促进血管扩张导致放射性红斑;产生氧自由基破坏DNA链,损伤血管并促进炎症反应;炎症细胞浸润破坏内皮细胞,促进微血管血栓形成、缺血、闭塞及细胞坏死,同时胶原沉积及纤维化导致毛细血管基底膜增厚等。

目前已确定的RIHD危险因素包括:(1)放疗总剂量>30~35 Gy;(2)放射剂量>2 Gy/d;(3)心脏受照射体积和剂量;(4)采取前位加权照射法;(5)肿瘤距心脏较近;(6)联合化疗药物(如蒽环类);(7)RT年龄较小;(8)放射性核素类型(如钴等);(9)既往有心血管危险因素(如吸烟、年龄、性别、高血压和糖尿病)^[2,4-5]。因此在RT过程中,放疗医师会采用精确定位、减少心血管受累体积和剂量、缩短受照时间和避

免选择对心脏毒害作用大的化疗药物等防护措施^[5],减少 RT 造成的心血管毒性,并通过肌钙蛋白、脑钠肽、心电图、心脏彩色超声、心肌灌注显像和冠状动脉造影等指标及监测手段评估心脏功能^[6],及早发现 RIHD,及时采取干预措施,有效减缓疾病的发生和发展。

2 综合治疗

2.1 心包疾病

辐射诱导的心包疾病是 RT 最早的表现之一,可表现为急性心包炎、心包积液和缩窄性心包炎等,多发生在纵隔肿瘤患者中。肿瘤患者在受照射后 24 h 内即可产生急性心包炎,主要由中性粒细胞浸润和高蛋白的渗出所致,会出现发热和胸痛等症状,查体可触及心包摩擦感,心电图提示 ST-T 改变。由于疾病本身具有自限性,大多数患者不需采取治疗措施,当发热等症状持续时,可予以非甾体抗炎药和秋水仙碱对症治疗,糖皮质激素仅作为二线治疗。

心包积液可在 RT 后的数周、数月甚至数年后出现,特征是纤维粘连以及炎症指标(如 C 反应蛋白)的升高,患者可能无症状或出现进行性气短,血流动力学稳定时要密切监测患者的病情变化,当出现心脏压塞和血流动力学不稳定时需行心包穿刺术^[7]。

有 20%~30% 的急性心包炎患者会转变为慢性心包炎^[8],这是 RT 最常见的心脏并发症,可在 70%~90% 的尸检病例中观察到^[9]。随着 RT 技术的改进,慢性心包炎发病率从 20% 降至 2.5%。主要病理机制是早期心包损伤导致胶原蛋白和纤维蛋白沉积,促进纤维化和心包增厚,阻止心室舒张期充盈,逐渐演变成缩窄性心包炎,数年后甚至发展为充血性心力衰竭,是最严重的心包炎,常增加致残率,降低患者的生存质量,心包剥脱术是一种治疗手段^[10]。但一项对 163 例慢性心包炎患者进行心包剥脱术的研究发现,患者的 7 年总生存率为 27%,远低于那些无辐射暴露史的患者^[11]。因此,通常用利尿剂和低盐饮食来控制症状,而不是手术。

2.2 心肌病

尽管只有不到 10% 的放疗患者会被诊断为心肌病,但研究发现,有 40%~70% 的患者在治疗后 6 个月~8 年中出现心肌灌注缺损和心肌病,在尸检中发现心肌纤维化患者为 63%。致病机制主要是照射诱导微血管炎症细胞聚集,破坏血管内皮细胞,降低毛细血管密度,在心肌中产生缺血区域,导致肌原纤维变性和心肌组织纤维化。一般心脏彩色超声可发现局部室壁运动异常、左室运动功能减退和收缩功能下降。RT 后出现的心肌病患者与其他病因的心肌病患

者治疗相似,药物治疗主要为血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、醛固酮受体拮抗剂和 β 受体阻滞剂。心脏移植是晚期心力衰竭患者的一种治疗手段,美国梅奥诊所^[12]对 1992—2010 年 12 例进行心脏移植的放射性心肌病患者进行回顾性研究,结果显示心脏移植显著改善了患者的中期至远期疗效。还有研究发现,因 RIHD 接受心脏移植的全因死亡率较其他原因接受移植的心肌病患者高。Zeng 等^[13]发现应激诱导蛋白家族中 Sestrin2 参与辐射后调节心肌病, Sestrin2 蛋白的过表达可能有助限制辐射诱导的心肌损伤,这为放疗后心肌病的治疗提供了新思路。另 Kursova 等^[14]研究发现,将健康供者的同种异体骨髓间充质干细胞注射到晚期放射性心肌病患者的血液中,干细胞可单独提供各种修复过程,阻断炎症的损伤并刺激再生,这为 RIHD 的干细胞移植治疗提供了案例。

2.3 心脏瓣膜病

心脏瓣膜对辐射较为敏感,心脏彩色超声常表现为瓣膜增厚、纤维化和钙化。在四个心脏瓣膜中,主动脉瓣和二尖瓣受辐射破坏风险较高,并与瓣膜的放射剂量和暴露时间有关。相关研究表明,霍奇金淋巴瘤幸存者患心脏瓣膜病风险增加,当放射剂量为 20~30 Gy 时,30 年患心脏瓣膜病的风险增加约 1.4%,放射剂量增大至 40 Gy 时,瓣膜受累风险可提高至 11.8%^[15]。发现瓣膜功能障碍时,瓣膜成形术和瓣膜置换术是主要的治疗方法。其中瓣膜置换术优于瓣膜成形术,二尖瓣和三尖瓣修复的失败率很高,这与修复后持续 RT 引起瓣膜改变有关。在 Dijos 等^[16]研究中发现约 10% 行主动脉瓣置换术的患者既往有 RT 史,而且多为胸部恶性肿瘤。

2.4 冠状动脉疾病

RT 会导致冠状动脉的外膜、中膜和内膜损伤,随后发生慢性炎症、氧化应激、纤维化和钙化沉积等一系列病理生理改变^[17],但临床较为少见。其中炎症细胞和纤维蛋白沉积物对斑块的侵袭加速斑块破裂,是导致急性心肌梗死的重要原因。患者在数年后常会出现心绞痛、呼吸困难和心力衰竭等临床症状,冠状动脉造影显示至少一个主要冠状动脉部分或完全阻塞,最常见的是左前降支或右冠状动脉。既往有心脏病病史的患者,左侧乳腺癌患者较右侧乳腺癌患者需行经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的发生率明显升高^[18]。接受乳腺癌或霍奇金淋巴瘤放疗的患者在随后 5 年内,有 5%~10% 的患者会出现中度至重度的冠状动脉狭窄。药物治疗仍是基本治疗方法,包括抗血小板药物、ACEI、 β 受体阻滞

剂和他汀类药物等。但 Hoving 等^[19]的研究发现阿司匹林、氯吡格雷和他汀类药物对放射性动脉粥样硬化的发展无抑制作用,提示可能需多种药物联合应用并进行研究。当血管狭窄严重时,PCI 和冠状动脉搭桥术是主要治疗手段,如何选择取决于冠状动脉狭窄的部位和严重程度。冠状动脉介入治疗一般为首选,其中药物洗脱支架优于单独外科手术、裸金属支架和球囊血管成形术^[17]。如果不宜行 PCI,则应考虑与放射相关瓣膜疾病的发生率,在冠状动脉搭桥术前进行瓣膜评估。在一项对 72 例 RIHD 患者进行冠状动脉搭桥术的研究中,有 40% 的患者在手术中或术后需进行瓣膜手术。同时冠状动脉搭桥术风险较 PCI 大,并且放疗引起的纵隔和心包纤维化会进一步加重手术难度。

2.5 传导系统异常

传导系统异常是由于辐射对电传导纤维直接或间接作用使传导系统周围心肌发生纤维化,包括窦性心动过速、心房颤动、室性心动过速、QT 间期延长或心脏传导阻滞等,其中以窦性心动过速和右束支传导阻滞较为常见。这些异常往往是可逆的,无显著的功能性改变。对于室性心律失常可使用抗心律失常药物如美西律和阿替洛尔等,当出现高度房室传导阻滞等传导系统严重受损时,患者可安装心脏起搏器。

3 新药疗法

因正常组织的残余照射存在,且不能被完全抑制,需某种有效药物干预 RIHD 的进展,越来越多的研究显示,他汀类药物、ACEI、抗炎药和抗氧化类药物对 RIHD 起一定的治疗作用。

3.1 他汀类药物

他汀类药物是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,目前主要用于降低血浆中胆固醇和低密度脂蛋白,并且有抑制动脉粥样硬化和血栓形成的作用,是预防心血管事件发生的有效药物,显著降低冠心病患者的死亡率^[20]。新的研究发现,他汀类药物可通过抗心肌纤维化、减少 DNA 破坏增加修复、改善内皮细胞等作用减少放疗产生的辐射损伤,进而保护心肌细胞。相关研究表明,他汀类药物可通过降低转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 水平以及抑制 RhoA GTP 酶途径,减少结缔组织生长因子 (CTGF) 的产生,避免 CTGF 诱导成纤维细胞的增殖和分化,同时也通过核因子途径,抑制成纤维细胞与肌成纤维细胞的分化,抑制心肌纤维化。Ziegler 等^[21]发现洛伐他汀通过促进 DNA 修复,减少辐射诱导的 DNA 损伤和细胞凋亡,减轻辐射刺激的再生增殖增

加,保护肺脏并减少肠道纤维化。另有研究显示^[22],由于肿瘤放疗引发血管内皮损伤促进动脉粥样硬化,儿童恶性肿瘤的成年幸存者患心血管疾病风险较高,在给予 6 个月的阿托伐他汀治疗后,发现内皮功能改善的趋势,但因样本量较少,并未发现改善患者内皮功能和动脉僵硬度,未来需更大的样本量进行研究。同时在动物实验模型中发现^[23]普伐他汀在 RT 后也可对肠道和肺组织起到辐射保护作用,同时减少了辐射诱导的 DNA 双链断裂,在一定程度上增加了 RT 的治疗效果。

3.2 ACEI

ACEI 作为一种抑制血管紧张素转换酶活性的化合物,通常用于治疗高血压、心力衰竭和冠心病。在动物实验模型中发现,给予 ACEI 及血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 可减少辐射诱导的正常组织损伤,雷米普利在未减低放疗效果的情况下,有效减少辐射对正常组织的损伤。另有研究发现,卡托普利可显著改善患者的呼吸频率和心肺结构,防止心肺功能损害,有效减少辐射诱导的胸腔积液、心包积液和心脏纤维化的发生率^[24]。吴荣等^[25]发现缬沙坦可能通过下调血管紧张素 II 1 型受体及核因子 κ B 的表达减轻受照射大鼠的心脏损伤,减轻心肌纤维化,实现对 RIHD 的保护作用。同时 Alite 等^[26]对 189 例体部立体定向 RT 患者进行了 2 年随访,使用 ACEI 的患者 1 年肺炎发生率为 4.2%,未使用 ACEI 的患者为 16.3% ($P=0.03$),在单变量分析中,使用 ACEI 的患者发生重症肺炎的概率明显降低,结果证实 ACEI 显著降低患者肺炎的发生率。

3.3 抗炎药

急性炎症反应是 RIHD 发展的主要过程,多项动物研究表明抗炎药可减少辐射诱导的心脏损伤。在 20 世纪 80 年代,Reeves 等报道地塞米松对放射性心肌纤维化有治疗作用。过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 是一类配体激活的核转录因子超家族成员,其中 PPAR γ 可抑制炎症反应、单核细胞募集以及血管细胞增殖,Pakala 等^[27]发现,吡格列酮作为一种 PPAR γ 激动剂,可减轻辐射诱导病变中动脉斑块形成和基质金属蛋白酶的表达。同时在脑部肿瘤患者中,吡格列酮可穿透血脑屏障,保护脑细胞,预防辐射诱导的认知障碍^[28]。

3.4 抗氧化类药物

抗氧化类药物是能抵消动物组织中氧化生理过程的破坏作用的物质,可延缓衰老进程,提高生命活力^[29]。己酮可可碱与 α -生育酚可通过下调 TGF- β_1 mRNA 的表达,抑制 I 型和 III 型胶原沉积,减少辐射诱

导的心肌纤维化和功能障碍^[30]。谢萍等研究表明,氧化应激诱导心肌细胞凋亡是 RIHD 的主要发病机制,丹参酮 II A 磺酸钠具有抗氧化作用,可减弱氧化应激反应,调节细胞周期分布,抑制心肌细胞凋亡,对 RIHD 的发生起预防作用。还有研究发现,在 RT 过程中应用左卡尼汀,可有效地降低患者的心肌炎症反应,这可能与左卡尼汀促进脂类代谢、改善心肌细胞代谢和增强心肌功能有关(见表 1)。

表 1 RIHD 的分类和治疗策略

分类	常规药物治疗	新药治疗	手术治疗
心包疾病	非甾体抗炎药、秋水仙碱、糖皮质激素、利尿剂	ACEI、ARB、抗氧化剂、他汀类药物	心包穿刺术、心包剥脱术
心肌病	ACEI、ARB、醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、利尿剂	糖皮质激素、抗氧化剂、他汀类药物	心脏移植
心脏瓣膜病	利尿剂		瓣膜成形术、瓣膜置换术
冠状动脉疾病	抗血小板药物、ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂、他汀类药物	抗炎药、抗氧化剂	经皮冠脉介入术、冠状动脉搭桥术
传导系统异常	胺碘酮、美西律、阿替洛尔		心脏起搏器、射频消融术

4 结语

采取预防措施降低 RIHD 发病率,出现心脏并发症及时采取有效药物及手术治疗,已成为目前研究方向的重点和难点。现大多数新药治疗研究为小鼠和兔等动物模型的基础研究,临床研究数据有限。2016 年 ESC^[31]将肿瘤治疗相关心血管毒性划分为九大类:心肌功能不全与心力衰竭、冠状动脉疾病、心脏瓣膜病、心律失常、高血压、血栓栓塞性疾病、周围血管病与卒中、肺动脉高压和心包疾病,并提及化疗药物相关心脏损伤的治疗方法,但未明确指出 RIHD 的治疗策略,考虑与 RIHD 的迟发性致使临床医师对疾病认识不足、临床研究较少和治疗效果欠佳有关,专家们尚未达成统一共识。同时针对既往有心脏病病史,给予 RT 后的药物及手术治疗相关文献支持较少,仍在摸索阶段。未来仍需多中心、大样本的临床研究及数据统计来验证药物预防和治疗的特异性和敏感性,延长患者生命,提高生存质量。

参考文献

[1] Nolan MT, Russell DJ, Marwick TH. Long-term risk of heart failure and myocardial dysfunction after thoracic radiotherapy: a systematic review[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7): 908-920.
[2] Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, et al. Cardiac complications of thoracic

irradiation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(23): 2319-2328.
[3] 中华人民共和国卫生部. 放射性心脏病损伤诊断[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(7): 5-6.
[4] Ezaz G, Long JB, Gross CP, et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1): e000472.
[5] Zhu Q, Kirova YM, Cao L, et al. Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast cancer: a question-based review with current literatures[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68: 9-15.
[6] Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, et al. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors[J]. *Cancer*, 2012, 118(8 suppl): 2270-2276.
[7] Yusuf SW, Hassan SA, Mouhayar E, et al. Pericardial disease: a clinical review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(4): 525-539.
[8] Madan R, Benson R, Sharma DN, et al. Radiation induced heart disease: pathogenesis, management and review literature[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2015, 27(4): 187-193.
[9] Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, et al. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease[J]. *World J Cardiol*, 2016, 8(9): 504-519.
[10] Avgerinos D, Rabitnikov Y, Worku B, et al. Fifteen-year experience and outcomes of pericardiectomy for constrictive pericarditis[J]. *J Card Surg*, 2014, 29(4): 434-438.
[11] Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(8): 1445-1452.
[12] Saxena P, Joyce LD, Daly RC, et al. Cardiac transplantation for radiation-induced cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(6): 2115-2121.
[13] Zeng YC, Chi F, Xing R, et al. Sestrin2 protects the myocardium against radiation-induced damage[J]. *Radiat Environ Biophys*, 2016, 55(2): 195-202.
[14] Kursova LV, Konoplyannikov AG, Kal'sina SSH, et al. Allogenic cardiomyoblasts raised from human mesenchymal stem cells in the therapy of radiation cardiomyopathy and pericarditis: case report[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 157(1): 143-145.
[15] 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.
[16] Dijos M, Reynaud A, Leroux L, et al. Efficacy and follow-up of transcatheter aortic valve implantation in patients with radiation-induced aortic stenosis[J]. *Open Heart*, 2015, 2(1): e000252.
[17] Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, et al. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease[J]. *Heart*, 2018, 104(20): 1647-1653.
[18] Zhu Q, Kirova YM, Cao L, et al. Cardiotoxicity associated with radiotherapy in breast cancer: a question-based review with current literatures[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68: 9-15.
[19] Hoving S, Heeneman S, Gijbels MJ, et al. Anti-inflammatory and anti-thrombotic intervention strategies using atorvastatin, clopidogrel and knock-down of CD40L do not modify radiation-induced atherosclerosis in ApoE null mice[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(1): 100-108.
[20] Kang J, Kim YC, Park JJ, et al. Increased epicardial adipose tissue thickness is a predictor of new-onset diabetes mellitus in patients with coronary artery disease treated with high-intensity statins[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 10.
[21] Ziegler V, Henninger C, Simionatos I, et al. Rho inhibition by lovastatin affects apoptosis and DSB repair of primary human lung cells in vitro and lung tissue in vivo following fractionated irradiation[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2978.

- treatment of patients with treatment-resistant hypertension; 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (26): 1752-1759.
- [23] Hoogerwaard AF, Adiyaman A, de Jong MR, et al. Changes in arterial pressure hemodynamics in response to renal nerve stimulation both before and after renal denervation [J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107 (12): 1131-1138.
- [24] Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension; final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9917): 622-629.
- [25] Li ZZ, Jiang H, Chen D, et al. Renal sympathetic denervation improves cardiac dysfunction in rats with chronic pressure overload [J]. *Physiol Res*, 2015, 64 (5): 653-662.
- [26] Liang Z, Shi XM, Liu LF, et al. Renal denervation suppresses atrial fibrillation in a model of renal impairment [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0124123.
- [27] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9756): 1903-1909.
- [28] Zhao QY, Jiang XJ, Tang YH, et al. Beneficial effects of renal denervation on pulmonary vascular remodeling in experimental pulmonary artery hypertension [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68 (7): 562-570.
- [29] Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (16): 1766-1775.
- [30] da Silva Gonçalves Bos D, Happé C, Schali J, et al. Renal denervation reduces pulmonary vascular remodeling and right ventricular diastolic stiffness in experimental pulmonary hypertension [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2 (1): 22-35.
- [31] Huang Y, Liu YW, Pan HZ, et al. Transthoracic pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (4): 704-718.
- [32] Fudim M, Sobotka AA, Yin YH, et al. Selective vs. global renal denervation: a case for less is more [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (5): 37.
- [33] Lu J, Wang Z, Zhou T, et al. Selective proximal renal denervation guided by autonomic responses evoked via high-frequency stimulation in a preclinical canine model [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8 (6): e001847.

收稿日期: 2019-11-07

(上接第 479 页)

- [22] Marlatt KL, Steinberger J, Rudser KD, et al. The effect of atorvastatin on vascular function and structure in young adult survivors of childhood cancer: a randomized, placebo-controlled pilot clinical trial [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2019, 8 (4): 442-450.
- [23] 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.
- [24] van der Veen SJ, Ghobadi G, de Boer RA, et al. ACE inhibition attenuates radiation-induced cardiopulmonary damage [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114 (1): 96-103.
- [25] 吴荣, 马天馨, 曾越灿. 血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂在大鼠放射性心脏损伤中保护作用的研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44 (1): 20-26.
- [26] Alite F, Balasubramanian N, Adams W, et al. Decreased risk of radiation pneumonitis with coincident concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients receiving lung stereotactic body radiation therapy [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41 (6): 576-580.
- [27] Pakala R, Dilcher C, Baffour R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand pioglitazone alters neointimal composition in a balloon-denuded and radiated hypercholesterolemic rabbit [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48 (6): 299-305.
- [28] Cramer CK, Alphonse-Sullivan N, Isom S, et al. Safety of pioglitazone during and after radiation therapy in patients with brain tumors: a phase I clinical trial [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145 (2): 337-344.
- [29] Kumar S, Sharma S, Vasudeva N. Review on antioxidants and evaluation procedures [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, Oct 6. DOI: 10.1007/s11655-017-2414-2 [Epub ahead of print].
- [30] Liu H, Xiong M, Xia YF, et al. Studies on pentoxifylline and tocopherol combination for radiation-induced heart disease in rats [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73 (5): 1552-1559.
- [31] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (36): 2768-2801.

收稿日期: 2019-10-15