

· 综述 ·

放射性心脏损伤的研究进展

李廷翠 崔鸣 朱丹

(北京大学第三医院心内科 卫生部心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 北京 100191)

【摘要】 全球癌症患病率不断增长,随着放射治疗、化学治疗以及免疫治疗等肿瘤治疗手段的提高,肿瘤患者生存期不断延长,治疗所带来的副作用越来越引起人们的关注,其中心脏损伤成为近年研究的热点。放射性心脏损伤严重影响肿瘤放射治疗患者的生活质量,成为影响其远期预后的重要因素之一。因此,现就放射性心脏损伤的分类、机制、危险因素和干预措施进行综述。

【关键词】 放射治疗;放射性心脏损伤;危险因素;干预措施

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.001

Radiation-Induced Heart Disease

LI Tingcui, CUI Ming, ZHU Dan

(Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Ministry of Health; Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】 The global cancer prevalence rate is increasing. With the improvement of radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, and so on, cancer patients' survival time has been prolonged. So, the side effects caused by treatment are attracting more and more attention. Among them, heart injury has become a hot topic in recent years. Radiation-induced heart disease has a serious impact on the quality of life of patients with tumor radiotherapy, and has become one of the important factors affecting the long-term prognosis. This paper reviews the classification, mechanism, risk factors and intervention measures of radiation-induced heart disease.

【Key words】 Radiotherapy; Radiation-induced heart disease; Risk factors; Intervention measures

目前非传染性疾病是全球人群的主要死因,恶性肿瘤预计将成为 21 世纪每个国家的首位死因^[1]。放射治疗(放疗)是肿瘤患者综合治疗的重要手段,使恶性肿瘤的治愈率和生存率明显提高。虽然放疗的获益是公认的,但在胸部放疗过程中,心脏不可避免地受到影响,引起放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)。了解 RIHD 的发生类型和危险因素,积极探索有效的防治措施,有望改善肿瘤放疗患者的远期预后,降低非肿瘤因素导致的死亡风险。因此,现就 RIHD 的分类、机制、危险因素及干预措施进行综述。

1 RIHD 的分类

放射线可导致微血管内皮细胞损伤、炎症反应、氧化应激和纤维化等多种病理过程,进而导致线粒体损伤和内质网应激,并能加速血管动脉粥样硬化的发生^[2],从而导致冠状动脉疾病、心肌病变、瓣膜病变、心包病变及心律失常的发生^[3]。

1.1 缺血性心脏病

胸部放疗可造成冠状动脉损伤,加速动脉粥样硬

化进程,降低剂量后冠心病发病率明显下降^[4]。研究^[5]表明放疗剂量每增加 1 Gy,冠状动脉疾病增加 7.4%。冠心病多发生于放疗 5~10 年以后,中位发病时间为放疗后 9 年,且随着时间延长,发病率逐渐上升^[6]。荷兰癌症研究所的一项研究^[7]发现,放疗后 25 年以上患者其冠心病的累积发病率为 34.5%,与普通人群相比,其风险增加了 3~5 倍。虽然目前公认放疗可增加冠心病的发病风险,但迄今为止尚无放疗剂量与冠心病发病率的相关研究。

1.2 心力衰竭

放疗可导致多种类型的心脏损伤,最终引起心力衰竭(心衰),研究^[8]表明在放疗后 20 年的长期随访过程中,放疗剂量>3.7 Gy 者其心衰发病率为 18%。在放疗剂量分别为 5~14 Gy、15~34 Gy 和 ≥35 Gy 的患者中,心衰风险分别增加 1.6、3.1 和 10.5 倍,心衰与平均心脏剂量之间的剂量反应关系是非线性的,几乎无证据表明平均心脏剂量在 1~25 Gy 范围内心衰风险比增加,但平均心脏剂量 ≥25 Gy 时,心衰风险比急剧增加^[9]。

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7202225)

通信作者:朱丹, E-mail: Andrea_zhu@163.com

1.3 心包疾病

放射线直接作用于心包,或导致微血管损伤,可引起心包炎症反应,甚至纤维化。在疾病急性期可出现急性心包炎,通常可在短期内自愈。一项尸检研究^[10]发现,放疗后出现心包受累的患者占 70%。延迟出现的慢性心包积液,可在放疗后持续数年,通常无症状^[11]。

1.4 瓣膜病

放疗可导致瓣膜狭窄及反流,最常累及主动脉瓣及二尖瓣,三尖瓣及肺动脉瓣受累相对少见^[6]。对纵膈放疗后霍奇金淋巴瘤患者的研究^[12-13]显示,心脏瓣膜病发病率为 2%~43%。瓣膜病的发病率与放疗剂量相关,一项纳入 1 852 例纵膈放疗的霍奇金淋巴瘤患者的研究^[13]表明,受累瓣膜剂量分别为 ≤ 30 Gy、31~35 Gy、36~40 Gy 和 >40 Gy 时,心脏瓣膜病的发病率分别增加了 1.4、3.1、5.4 和 11.8 倍。相同剂量组的 30 年累积风险分别为 3.0%、6.4%、9.3% 和 12.4%。对 72 134 例乳腺癌患者进行前瞻性随访,在接受放疗的霍奇金淋巴瘤患者中,左侧放疗患者是右侧放疗患者瓣膜病发病率的 1.54 倍^[14]。Galper 等^[15]随访 1 279 例接受放疗的霍奇金淋巴瘤患者发现(中位随访时间为放疗后 16.1 年),中重度瓣膜病发病率为 6.1%,其中 34.6% 患者进行了瓣膜手术治疗。

1.5 心律失常

放疗过程中可检测到心电图的异常改变,放疗导致的心电图异常,最常见的为 ST 段改变及 T 波低平,其次为窦性心动过速和窦性心动过缓,束支传导阻滞相对少见,心电图异常与放疗部位和剂量相关,一般来讲,经左胸放疗的心脏射线暴露范围相对较大,发生心电图异常的概率较大,另外,心电图异常与放疗剂量正相关^[16-18]。放疗导致的心电图异常,与远期主要不良心血管事件发生的关系尚不明确。有研究^[19-20]表明心电图 T 波改变的发生率很高,但是可逆的,严重心脏并发症的发生率很低。

2 RIHD 的发病机制

放射线可通过多种途径导致心脏损伤,其中比较重要的包括氧化应激、线粒体损伤、炎症反应、微血管内皮损伤以及纤维化^[2]。

2.1 氧化应激及线粒体损伤

氧化应激在 RIHD 的发生过程中起重要作用,放射线可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)和自由基产生增加,进一步诱发或加重心肌纤维化的发生。线粒体中的电子传递链是 ROS 的主要来源,辐射可导致线粒体功能失调,并影响线粒体电子传递链复合物的活性,导致含有 ROS 的超氧化物过量产生和心肌细胞凋亡^[21]。ROS 和其他自由基的过量产生可通过靶向 DNA 甲基化、组蛋白甲基化和乙酰化介导成纤

维细胞的表现遗传改变,从而诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞分化^[22]。放射线可使线粒体膜电位增加以及膜通透性增强,使其更易受氧化应激以及炎症反应的影响^[23]。

2.2 炎症反应

放射线作用下可导致内皮功能障碍,使白细胞募集,进一步导致炎症反应发生^[24]。研究表明,放射线暴露后,炎症因子及促纤维化因子[如白介素(IL)-1、IL-6、IL-8、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子和转化生长因子- β 等]水平升高,以促进 ROS 的形成,进而导致炎症反应,其中转化生长因子- β_1 在辐射引起的心肌纤维化中发挥重要的作用^[25-27]。

2.3 微血管内皮损伤

放射线可使血管内皮细胞肿胀和凋亡,诱导炎症趋化因子分泌,并导致内皮基底膜被基质金属蛋白酶降解,进而导致微血管内皮损伤^[24]。内皮损伤会导致白三烯、血栓素、前列环素和前列腺素等过量产生,导致血管扩张,毛细血管壁通透性增加,白细胞外渗^[28]。在动物实验中,经放射线照射后,小鼠心脏组织微血管密度明显下降^[29],提示放射线可引起血管内皮细胞损伤,继发微血管功能障碍,最终导致纤维化的发生。

此外,放射线还可导致内质网中钙离子调节障碍,进一步影响心脏收缩及舒张功能^[23]。研究表明,左侧乳腺癌患者胸部放疗后,其前降支发生动脉粥样硬化水平明显高于其他血管,提示放射线可促进动脉粥样硬化的发生,这可能与射线导致的微血管内皮损伤相关^[30]。

由此可见,放射线可通过多种途径导致心脏损伤,进一步导致心肌纤维化过程,从而使心脏结构及功能改变,发生 RIHD。

3 危险因素

RIHD 与放疗部位、放疗剂量、传统心血管危险因素、化学疗法(化疗)和免疫治疗等相关。

RIHD 的发生情况与放疗的部位及剂量密切相关,研究表明左侧乳腺癌 RIHD 发生率高于右侧。Giordano 等^[31]在一项纳入 13 998 例左侧乳腺癌和 13 285 例右侧乳腺癌的研究中发现,为期 15 年的缺血性心脏病死亡率在两组患者中存在统计学差异(13.1% vs 10.2%)。Darby 等^[32]分析了 1973—2001 年在美国进行监测流行病学及预后登记的 308 861 例单侧(左侧或右侧)乳腺癌患者发现,放疗后左侧乳腺癌患者与右侧乳腺癌患者相比,其心脏死亡风险比明显增加,且随着随访时间的延长,比值逐渐上升。Darby 等^[5]对 2 168 例乳腺癌患者进行病例对照研究,发现放疗剂量每增加 1 Gy,其心血管并发症增加 7.4%,放疗对胸部肿瘤患者产生的积极作用可能部分被心脏并发症抵消,而降低心脏暴露剂量可显著降低未来心

脏事件的风险^[33]。

糖尿病、吸烟、年龄以及性别等传统心血管危险因素和基础心血管疾病也会影响放疗患者远期 RIHD 的发生率。Gaasch 等^[34]对 210 例左侧乳腺癌患者进行研究,分析心血管疾病的基线危险因素对 RIHD 的影响,发现非糖尿病队列($n=200$)的平均基线风险为 3.11%~3.58%,有 8%~9%的患者达到了 $\geq 10\%$ 的基线 10 年心血管疾病风险。相比之下,糖尿病患者($n=10$)的心血管疾病基线风险显著增高(11.76%~24.23%)。182 例不吸烟患者的 10 年平均累积风险为 3.55%(3.20%的基线风险,0.35%的超额绝对风险),而 28 例吸烟者的平均 10 年累积风险为 6.07%(5.60%的基线风险,0.47%的超额绝对风险)。研究^[35]表明,在接受放疗的乳腺癌患者中,放疗后 10 年吸烟者心脏死亡绝对风险为 1%,而非吸烟者为 0.3%。

有缺血性心脏病病史的女性与无缺血性心脏病病史的女性相比,发生重大冠状动脉事件的率比为 6.67(95% CI 4.37~10.18)^[5]。在诊断癌症后的前 10 年,该率比为 13.43(95% CI 7.65~23.58),而在后来的 10 年中,该率比为 2.09(95% CI 1.05~4.13, $P<0.001$)。在有其他循环系统疾病、糖尿病或慢性阻塞性肺疾病病史的妇女中,在吸烟的妇女中,以及在高体质量指数或经常使用止痛药的妇女中,主要冠状动脉事件的发生率也会升高^[5]。Galper 等^[15]对 1 279 例接受纵膈照射的淋巴瘤患者进行随访,中位随访时间 14.7 年,发现 5、10、15 和 20 年的心脏事件累积发病率分别为 2.2%、4.5%、9.6% 和 16%。采用 Cox 回归分析探讨心脏并发症的相关因素发现,年龄和男性是心脏事件的预测因素。

年龄对放疗后心脏损伤的影响研究相对较少,Hoening 等^[36]在 7 425 例乳腺癌放疗患者平均随访时间为 13.8 年的研究中发现,乳腺癌患者放疗后随年龄增加,其心血管死亡风险降低。Paszat 等^[37]研究发现,与右侧乳腺癌辅助放疗相比,60 岁以下女性诊断为左侧乳腺癌的患者在 10~15 年后发生致命性心肌梗死的风险更高。目前认为 50 岁前心脏接受放射线暴露是发生远期 RIHD 的危险因素之一^[6]。

多种化疗药物存在明确的心脏毒性,而化疗联合放疗的治疗方式可进一步增加远期 RIHD 的风险。Chang 等^[38]对 40 例食管癌患者的前瞻性队列研究表明,化疗联合放疗组对比单纯放疗组,其远期 RIHD 的风险进一步增加。

放疗联合免疫治疗的心脏损伤方面研究较少,目前无一项研究表明二者联合治疗导致严重不良事件明显增加^[39-40]。

4 防治措施

放射线可通过微血管损伤、炎症反应、氧化应激、

改变基因表达、线粒体损伤和内质网应激等多种作用机制导致心脏损伤。目前主要通过控制放疗剂量来减轻心脏损伤,而防治心脏损伤的药物仍停留在探索阶段。

4.1 剂量控制

RIHD 与放疗剂量呈正相关,降低心脏的射线暴露剂量是目前预防 RIHD 的最主要方式。深吸气屏气、三维适形放疗和调强放疗等,大大降低了放疗时心脏受到的辐射剂量和体积^[41-42]。

4.2 药物

然而即使低剂量的放疗仍会增加远期发生 RIHD 的风险,因此仅通过放疗剂量控制的方法并不能完全避免心脏损伤,因此药物治疗凸显出其必要性。但目前尚无明确药物可用于 RIHD 的防治。在动物实验研究中发现,他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂、抗炎和抗氧化剂、曲美他嗪、秋水仙碱和多种中药具有抗炎、抗氧化和内皮保护等作用,或许可用于 RIHD 的防治^[29,43-49]。

5 展望

中国乃至全球恶性肿瘤发病率居高不下,成为疾病致死的重要原因,而放疗目前仍是肿瘤治疗的有效手段。但放疗可导致多种类型心脏损伤,部分抵消了肿瘤患者的生存获益。放疗所致心脏损伤与氧化应激、线粒体损伤、炎症反应、微血管内皮损伤以及纤维化等过程有关,而曲美他嗪具有调节能量代谢、抗炎、抗氧化以及内皮保护等作用,且副作用小,在动物实验中已证实存在 RIHD 保护作用,是极具进一步研究价值的 RIHD 早期防治药物。目前国内外 RIHD 的研究有限,干预性研究也很少。而了解放疗导致心脏损伤的机制、临床表现和干预措施等,有助于帮助临床决策者优化放疗患者的治疗方案,这对于改善患者的预后和减少 RIHD 的死亡风险具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 王军,武亚晶.放射性心脏损伤研究进展——基础篇[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(10):721-727.
- [3] Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, et al. Radiation-induced cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(5):22.
- [4] Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the childhood cancer survivor study cohort[J]. *BMJ*, 2020, 368:l6794.
- [5] 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.
- [6] Donnell E, Phelan D, McCarthy CP, et al. Radiation-induced heart disease: a practical guide to diagnosis and management[J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83(12):914-922.
- [7] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, de Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity

- after treatment for Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2007, 109:1878-1886.
- [8] Guldner L, Haddy N, Pein F, et al. Radiation dose and long term risk of cardiac pathology following radiotherapy and anthracycline for a childhood cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2006, 81(1):47-56.
 - [9] van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines[J]. *Blood*, 2017, 129(16):2257-2265.
 - [10] Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases[J]. *Hum Pathol*, 1996, 27(8):766-773.
 - [11] Morton DL, Glancy DL, Joseph WL, et al. Management of patients with radiation-induced pericarditis with effusion: a note on the development of aortic regurgitation in two of them[J]. *Chest*, 1973, 64(3):291-297.
 - [12] Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease[J]. *Heart*, 2016, 102(4):269-276.
 - [13] 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.
 - [14] 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.
 - [15] Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation[J]. *Blood*, 2011, 117(2):412-418.
 - [16] 王婷, 寇锋军. 肺癌放疗对心电图与心肌酶谱影响的研究[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(11):1890-1892.
 - [17] 张凯. 肺癌放疗致心电图与心肌酶谱异常的临床观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(82):16098-16100.
 - [18] 蒋桂芳, 魏月, 张巍, 等. 放疗对肺癌患者心电图和心肌酶谱的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2018, 25(6):695-697.
 - [19] Gomez DR, Yusuf SW, Munsell MF, et al. Prospective exploratory analysis of cardiac biomarkers and electrocardiogram abnormalities in patients receiving thoracic radiation therapy with high-dose heart exposure[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(10):1554-1560.
 - [20] Strender LE, Lindahl J, Larsson LE. Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer[J]. *Cancer*, 2015, 57(5):929-934.
 - [21] Farhood B, Ashrafizadeh M, Khodamoradi E, et al. Targeting of cellular redox metabolism for mitigation of radiation injury[J]. *Life Sci*, 2020, 250:117570.
 - [22] Wei J, Wang B, Wang H, et al. Radiation-induced normal tissue damage: oxidative stress and epigenetic mechanisms[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3010342.
 - [23] Livingston K, Schlaak RA, Puckett LL, et al. The role of mitochondrial dysfunction in radiation-induced heart disease: from bench to bedside[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:20.
 - [24] Fountain MD, McLellan LA, Smith NL, et al. Isoflavone-mediated radioprotection involves regulation of early endothelial cell death and inflammatory signaling in Radiation-Induced lung injury[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(2):245-256.
 - [25] Haubner F, Ohmann E, Pohl F, et al. Effects of radiation on the expression of adhesion molecules and cytokines in a static model of human dermal microvascular endothelial cells[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 54(4):371-379.
 - [26] Zhang J, He X, Bai X, et al. Protective effect of trimetazidine in radiation-induced cardiac fibrosis in mice[J]. *J Radiat Res*, 2020, 61(5):657-665.
 - [27] Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 97(1):149-161.
 - [28] 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.
 - [29] Zhang K, He X, Zhou Y, et al. Atorvastatin ameliorates radiation-induced cardiac fibrosis in rats[J]. *Radiat Res*, 2015, 184(6):611-620.
 - [30] Wennstig AK, Garmo H, Isacson U, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):40.
 - [31] Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(6):419-424.
 - [32] Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(8):557-565.
 - [33] Corradini S, Ballhausen H, Weingandt H, et al. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease[J]. *Strahlenther Onkol*, 2018, 194(3):196-205.
 - [34] Gaasch A, Schönecker S, Simonetto C, et al. Heart sparing radiotherapy in breast cancer: the importance of baseline cardiac risks[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):117.
 - [35] Carolyn T, Candace C, Duane FK, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15):1641-1649.
 - [36] Hoening MJ, Aleman BM, Rosmalen AJ, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(4):1081-1091.
 - [37] Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8):2625-2631.
 - [38] Chang JS, Shin J, Park EC, et al. Risk of cardiac disease after adjuvant radiation therapy among breast cancer survivors[J]. *Breast*, 2019, 43:48-54.
 - [39] Verma V, Cushman TR, Tang C, et al. Toxicity of radiation and immunotherapy combinations[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2018, 3(4):506-511.
 - [40] 艾星浩, 蔡勇, 褚倩, 等. 放疗联合免疫治疗非小细胞肺癌: 前沿学术问题专家交流共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(6):532-540.
 - [41] Mahdavi H. Radiation oncologists' perspectives on reducing radiation-induced heart disease in early breast cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2020, 44(2):100509.
 - [42] Korreman SS, Pedersen AN, Josipović M, et al. Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine end-inspiration gated radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2006, 80(2):257-262.
 - [43] Liu LK, Ouyang W, Zhao X, et al. Pathogenesis and prevention of radiation-induced myocardial fibrosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(3):583-587.
 - [44] 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.
 - [45] O' Herron T, Lafferty J. Prophylactic use of colchicine in preventing radiation induced coronary artery disease[J]. *Med Hypotheses*, 2018, 111:58-60.
 - [46] 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.
 - [47] Yang WS, Yang E, Kim MJ, et al. Momordica charantia inhibits inflammatory responses in murine macrophages via suppression of TAK1[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(2):435-452.
 - [48] Gu J, Liu K, Li H, et al. Astragalus saponin attenuates the expression of fibrosis-related molecules in irradiated cardiac fibroblasts[J]. *Acta Biochim Biophys Sinica (Shanghai)*, 2014, 46(6):492-501.
 - [49] 周游, 陈绘颖, 王江友, 等. 曲美他嗪对大鼠放射性心肌梗死后 TNF- α 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(10):1821-1824.

收稿日期: 2020-11-12