

放射性心肌纤维化分子生物学机制研究进展

刘丽娜¹ 武亚晶¹ 王军¹

【摘要】 放射性心肌纤维化是放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)的重要病理过程,可导致心脏功能下降、心肌重塑等,影响患者生存质量。既往多位学者在细胞、分子、基因等层面对此进行了研究,一般认为是纤维母细胞异常分化、微血管内皮损伤、炎症、氧化应激反应、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)信号转导、基因表达改变等多种因子及信号通路相互作用的结果,但分子生物学机制错综复杂,仍未完全明确,目前尚无有效的临床干预措施。本文旨在探讨 RIHD 心肌纤维化的发生机制及临床干预措施,并对其新进展、面临的挑战以及未来的发展方向做一概述。

【关键词】 放射性心脏损伤;放射性心肌纤维化;发病机制

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.003

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

Molecular mechanisms of radiation-induced myocardial fibrosis

LIU Lina WU Yajing WANG Jun

(Department of Radiotherapy Oncology, the 4th Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050011, China)

Corresponding author: WANG Jun, E-mail: wangjunzr@163.com)

Summary Radiation-induced myocardial fibrosis is the important pathological characteristic of radiation-induced heart disease(RIHD). It can lead to decreased cardiac function and cardiac remodeling, affecting the life quality of patients severely. Some researches had been carried out on how irradiation acts on a cellular, molecular, and genetic levels, etc. It is thought to be the result of interaction of signaling pathways, including abnormal fibroblast differentiation, microvascular endothelial injury, inflammation, oxidative stress, TGF- β 1 signal transduction, gene expression changes, and so on. But its molecular mechanisms are complex and not to be clarified, and there are not effective interventions to reverse radiation-induced myocardial fibrosis. This manuscript aims to review the mechanism and clinical interventions of radiation-induced myocardial fibrosis, and overview new progress, challenges and research prospective direction of the field.

Key words radiation-induced heart disease; radiation-induced myocardial fibrosis; Mechanism

放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)自 1960 年首次报道以来越来越受到关注,包括心肌纤维化、心肌病、冠状动脉疾病、心瓣膜病、心包疾病及心律失常等^[1-2]。放射性心肌组织纤维化是 RIHD 的重要病理过程^[3],既往多位学者在细胞、分子、基因等层面对其进行了研究,一般认为是纤维母细胞异常分化、微血管内皮损伤、炎症、氧化应激反应、转化生长因子- β 1(transforming growth factor, TGF- β 1)信号转导、基因表达改变等多种因子及信号通路相互作用的结果。急性改变大部分来自于直接的放射性损伤和即刻发生的炎症反应。急性炎症反应是纤维化的起始,随后发生的细胞信号转导、氧环境改变等上调纤维化相关基因的表达,并认为这是纤维化长期持续的关键原因^[4]。由于放射性心肌组织纤维化的机制复杂多变,迄今仍未完全明确,本文对其病理、生理改变及近年来在分子机制方面的研究综述如下。

1 放射线直接作用于促纤维化细胞致心肌纤维化

心肌纤维化主要是由纤维母细胞成熟分化为肌成纤维细胞,促进胶原沉积和内皮细胞增生,导致细胞外基质沉积而形成。纤维母细胞可由多种细胞转化而来,如间充质细胞、骨髓或内皮间质细胞等。一般情况下纤维母细胞产生少量的基质,形成 β 肌动蛋白压力纤维网状结构,与周围细胞几乎没有直接的衔接。放射线能够直接改变纤维母细胞的生物学特性,促进其更早分化为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞在产生间质胶原 I、II、III 的活性方面比纤维母细胞增强了 5~8 倍,进行组织修复,促进纤维化过程,造成晚期的心肌细胞、血管内皮细胞、心包膜的病理性功能障碍^[5-6]。Judge 等^[5]报道纤维母细胞分化需要 25~35 个细胞分裂周期,遭受电离辐射后,原始纤维母细胞仅仅需要 3~4 个细胞分裂周期即可完成分化,这让受过辐射的纤维母细胞分化成熟的时间较正常细胞缩短了 40%~45%。此外 Weigel 等^[4]研究显示炎症诱导释放的一些细胞因子也会促进纤维母细胞分化为肌成纤维细胞。即使炎症损伤被修复,肌成纤维细胞仍

¹河北医科大学第四医院放疗一科(石家庄,050011)
通信作者:王军, E-mail: wangjunzr@163.com

可以持续保持活性。胶原的慢性增生及其他细胞外基质复合物的产生促进纤维化形成,导致组织功能减退,同时在受损组织中可见纤维母细胞增多以及细胞外基质的过表达,如胶原、蛋白聚糖、纤维连接蛋白等。但是对于放射线诱导心肌组织中纤维母细胞过早分化及分化时程缩短的具体机制、以及参与纤维母细胞分化成熟的相关基因的转录水平是否出现变化等尚缺乏进一步研究,目前也未发现有效手段阻断放射线对促纤维化细胞的直接损伤。

2 放射线通过细胞因子及相关通路致心肌纤维化

2.1 微血管内皮损伤

2.1.1 微血管内皮损伤及炎症通路 放射线会导致血管内皮损伤,引起微血管功能障碍。关于放射线引起心脏微血管功能急性期的改变在动物试验中已有研究,放射线照射可导致内皮细胞功能障碍、血管舒张、血管通透性增加、血管周围及心肌细胞间质发生明显的炎症反应,组织学可观察到大量炎性细胞浸润,尤以心尖及二尖瓣部位明显^[7-8]。武亚晶等^[9]研究发现放射线照射早期可在小血管周围及心肌细胞间质观察到胶原沉积明显增多。研究受到放射线照射的人类颈部动脉时发现,核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)在放疗后4~500周内受到照射的局部动脉血管内皮等多种细胞中的表达水平上调,它是炎症反应调节的关键因子,与各种应激情况下的细胞反应有关,可能是连接炎症通路和氧化应激反应的关键桥梁^[10-11]。Wynn^[3]研究发现,损伤的血管内皮细胞分泌黏附分子和生长因子促进炎症反应的发生,同时基质金属蛋白酶能够促使内皮细胞基底膜降解,使促炎因子充分聚集于受损位点,同时促纤维化因子聚集,促使纤维母细胞分化为肌成纤维细胞,分泌胶原、细胞外基质等导致心肌纤维化。参与的炎性因子包括单核细胞趋化因子、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及 IL-1、IL-6、IL-8 等,促纤维化因子包括结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、TGF- β 1、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等^[12]。由此考虑放射线照射引起的心脏微血管系统损伤与一系列炎症、纤维化因子表达相关,但是对炎症与纤维化之间的具体相关机制仍需进一步研究。

目前在保护血管内皮细胞、抑制炎症反应方面的研究已有相关报道。他汀类药物、血管紧张素 II-1 型受体拮抗剂及过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 激动剂能够保护内皮细胞功能。Gaugler 等^[13]对人肺部血管内皮细胞研究发现,普伐他汀可

以减少放射线引起的单核细胞趋化因子(如 IL-1、IL-6、IL-8)及黏附分子 1(adhesion molecule 1, AM-1)的表达,减少白细胞及血小板在内皮细胞的聚集,表现出持续的抗炎、抗血栓生成作用,但未能下调炎症调控因子 NF- κ B 的表达。吴荣等^[14-15]分别应用氯沙坦和吡格列酮下调了血管紧张素 II-1 型受体表达,减轻大鼠放射性心肌纤维化、维持心脏正常射血分数。血管紧张素转换酶抑制剂主要效应为抑制血管紧张素 I 转换为血管紧张素 II,发挥内皮细胞保护作用。但 Van der Veen 等^[16]研究显示,卡托普利能够减轻放射线照射引起的大鼠心肌纤维化及心包积液,增加左心室舒张末期压力,改善心脏功能。Gürses 等^[7]研究表明褪黑素能够减轻放射线引起大鼠的血管炎、心肌坏死及纤维化,但其具体机制及临床应用价值尚不明确。

2.1.2 微血管内皮损伤及衰老通路 Azimzadeh 等^[17]为放射性心肌损伤逆转提供了新思路。该研究显示,小鼠心脏局部接受 16 Gy 放射线照射后第 16 周将心脏血管内皮细胞分离,发现内皮细胞衰老加速,这可能亦是导致血管功能障碍的原因。Kim 等^[18]将体外心肌细胞模型的 HL-1 和 H9C2 细胞暴露于放射线中,心肌细胞加速衰老,利钠肽表达下降,而将利钠肽基因转染入 HL-1 细胞后能够逆转这种衰老,表明放射线照射引起的心肌细胞衰老是可以阻断的。抗衰老通路为放射性心肌损伤提供了新思维,但相关研究少见,研究水平停留在细胞层面,具体机制不清,需进一步研究。

2.2 活性氧及氧化应激反应通路

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体发生氧化应激反应时较早出现的标志性因子,可直接被放射线诱导产生^[19],其产生后存在时间很短且很难直接检测到,因此常以 DNA、脂质、蛋白质的氧化产物作为观察指标。ROS 诱发的氧化损伤可通过内源性生成或口服的抗氧化剂来中和,如难以抵挡则发生氧化应激反应,其中内源性抗氧化剂主要是经抗氧化反应元件转录促进下游抗氧化酶的生成。ROS 作为信号分子在细胞质通路和转录水平调节了很多细胞功能(如促进纤维母细胞成熟分化及基质金属蛋白酶的产生),导致心肌间质的重塑与纤维化,在纤维化的起始和维持过程中起到重要作用^[20]。

许多研究表明 ROS 在纤维化过程中发挥着重要作用。Dewhirst 等^[21]报道 ROS 可在不依赖低氧的条件下诱导低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达,活化的 HIF-1 α 能够上调许多纤维化相关基因的转录及蛋白表达(如胶原蛋白,纤维连接蛋白等),参与纤维化过程。一氧化氮是血管保护因子,能够阻碍血小板聚集和血管平滑肌增生, Taunk 等^[22]研究发现氧化应激反应

能够抑制一氧化氮的产生,促进纤维化过程。ROS还可介导甲硫氨酸残基的氧化,促进细胞外基质中TGF- β 1的释放,促进纤维化^[19]。在适应性免疫应答过程中,Gabrielli等^[23]报道ROS可诱导CD⁴⁺T细胞分化为Thy-2表型,促进促纤维化因子IL-4、IL-13的分泌。Gu等^[24]在对心肌纤维母细胞(cardiac fibroblasts,CFs)的研究中发现,放射线照射引起ROS增多、内质网形态及功能改变,同时检测到I型胶原(collagen type I, COL-1)表达上调,通过黄芪皂苷处理后,CFs中ROS表达减少,纤维化标志性因子COL-1亦下调,考虑可能是通过黄芪皂苷发挥抗氧化作用,该学者认为ROS在心肌纤维化过程中具有十分重要的作用。上述研究从细胞水平表明氧化应激反应在放射性心脏损伤中起着重要作用,笔者的研究亦表明,放射线可诱导大鼠心肌组织发生氧化应激反应、内质网应激反应及心肌纤维化,同时出现心脏冠状动脉损伤,使心肌对缺血/再灌注损伤的耐受性下降,心肌梗死面积增加^[9,25]。说明氧化应激反应在放射性心脏损伤过程中具有重要作用。

线粒体为心肌供应能量,电离辐射对线粒体也会产生氧化应激损伤。Barjaktarovic等^[26]对C57BL/6小鼠及有动脉粥样硬化倾向的ApoE^{-/-}小鼠行心脏局部2 Gy剂量照射40周后发现,C57BL/6小鼠心肌线粒体羧基化蛋白表达增加,此蛋白能够反应氧化应激反应水平,同时线粒体呼吸容量明显下降,表明线粒体层面发生的氧化应激反应可下调线粒体功能,可能影响心肌功能;但ApoE^{-/-}小鼠未观察到以上改变,且该实验未进行心肌纤维化及心脏功能方面的研究。Sridharan等^[27]报道大鼠心脏局部21 Gy放射线照射后对线粒体及心脏功能进行检测,发现给予抗氧化剂生育三烯酚口服2周及28周后,均可减轻放射线导致的心脏线粒体功能下降及线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的过度开放,此转换孔的开放与细胞凋亡相关,但干预28周后药物未能减轻大鼠心脏功能的下降及改善心室重构。上述研究显示放射线会导致心肌线粒体发生氧化应激反应,导致功能下降,但抗氧化剂仅能减轻心肌线粒体水平损伤,并未改善心室重构及心功能损伤。

2.3 抗凝、促纤溶系统及慢性缺氧通路

血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)是一种抵抗凝血酶作用的抗凝剂,TGF- β 1可抑制其产生。放射线照射后内皮细胞发生炎症反应,促进血小板的聚集,促进TGF- β 1的释放,减少TM生成,增强了凝血酶作用及血管通透性,促进血管内血栓形成^[28]。Milliat等^[29]认为纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)能够抑

制纤维蛋白降解并促进其在血管壁的沉积,同时刺激平滑肌细胞增生,其表达增高与血栓性疾病关系密切。Wang等^[28]报道接受放射线照射的大鼠小肠组织可见纤维化表现,同时检测到局部血管内皮TM的降低和PAI-1的增高,考虑其与放射性纤维化关系密切。Boerma等^[30]的实验表明大鼠心脏接受20 Gy射线照射1个月后,心肌毛细血管开始出现血管假性血友病因子,可致血栓形成,影响心肌供血,3个月后细胞外基质大量增生,出现心内膜下层及心肌纤维化。Zeng等^[31]的研究证实小鼠胸部接受22 Gy或15 Gy照射后第4个月出现心肌毛细血管比例下降,心肌供血不足,心肌纤维化。而微血管损伤导致的血栓形成及慢性缺氧缺血可诱导HIF-1 α 表达上调,促进TGF- β 1转录,参与纤维化过程。一些学者为减轻放射性纤维化开始进行抗凝及促纤溶系统活化的研究。放射线所致肠纤维化大鼠模型中,应用抗血小板聚集药物氯吡格雷在照射后第2周开始下调TGF- β 1及COL-1的表达,但第26周后则观察不到下调效应^[32]。Milliat等^[29]研究发现PAI-1表达缺陷的小鼠接受19 Gy射线照射后减少了急性期及亚急性期小肠纤维化损伤,但缺乏长期观察的数据。综上所述,凝血及纤溶系统失衡在放射性纤维化过程中具有重要作用,应用抗凝及促纤溶系统活化治疗手段可在一定程度上减轻纤维化为主的早期放射性肠损伤,但在放射性心肌纤维化方面研究罕见,且缺乏晚期纤维化方面的数据,其治疗剂量、对出血风险的安全性评估方面亦仍需进一步探讨。

2.4 TGF- β 1及其通路

TGF- β 1是典型的促纤维化细胞因子,其能够在早期活化肌成纤维细胞,一旦被激活,胶原沉积和纤维母细胞分化可不依赖TGF- β 1而通过自分泌效应继续进行^[12],促进内皮细胞的增生及通透性增加,促进胶原合成,降低胶原酶及蛋白酶的合成,增加蛋白酶抑制剂的合成,改变细胞外基质平衡。TGF- β 1静息状态下以复合物形式存在于细胞外基质,裂解释放后被活化启动下游基因转录^[33]。一方面放射线促使ROS的产生,ROS可立即直接活化TGF- β 1,促使胶原的合成,其活化程度呈照射剂量依赖性^[19];另一方面激活子蛋白-1(activator protein 1, AP-1)家族可间接介导TGF- β 1的活化,促进纤维母细胞的分化^[34]。TGF- β 1可与I型(ALK5)、II型(ALK1)或平衡两者的共受体——内皮因子这3种激酶受体结合,启动下游通路。大部分细胞仅表达ALK5受体,但内皮细胞也表达ALK1受体,这2种受体在影响内皮细胞功能方面作用相反^[35-36]。王伟等^[37]对54例胸部肿瘤患者研究发现,放疗后患者血清TGF- β 1升高,且放疗前基础水平、放疗前后差值与急性放射性心脏损伤相

关。Liu 等^[38]给予大鼠心脏局部 20 Gy 照射后,检测到心肌组织 TGF- β 1 表达上调,胶原纤维增多,抗氧化剂己酮可可脂和生育酚治疗后可减轻这种损伤。Boerma 等^[33]在接受 18 Gy 放射线照射的大鼠模型中应用扎利罗登增加大鼠 TGF- β 1 循环水平,检测到 ALK5 信号通路活化及 ALK1 通路抑制,同时冠状动脉压力增加,心肌内膜下纤维化明显,证实 TGF- β 1 可促进放射性心肌纤维化过程,参与心室重构。因此早期阻断 TGF- β 1 活化对减轻放射性心肌纤维化至关重要,若将下调 ALK5 信号通路、上调 ALK1 通路表达作为新的阻断纤维化靶点进行深入研究,可能对临床提供一定帮助。

2.5 结缔组织生长因子及其通路

结缔组织生长因子(CTGF)是与各种器官组织纤维化过程密切相关的细胞因子,可由 TGF- β 1 诱导产生,促使成纤维细胞 I 型胶原、纤维结合素等纤维化相关因子合成增加,促进细胞外基质的产生,促进成纤维细胞增殖^[39]。Vozenin-Brottons 等^[40]对 16 例空回肠放疗后出现肠腔狭窄的患者进行研究,发现肠壁黏膜下层、基层固有层及浆膜下层均可见纤维化,分离肌成纤维细胞检测到 CTGF mRNA 及蛋白质的高表达。Angelini 等^[39]在小鼠模型中研究发现心肌组织生长激素释放因子过表达可导致心肌 CTGF 表达增高,心肌组织重构及纤维化;进一步在心肌细胞水平通过基因转染技术研究发现微粒 RNA-133a 能够对抗生长激素释放因子的作用,抑制 CTGF 过表达,为防治心肌纤维化探索出新的方向。CTGF 在放射性心肌纤维化模型中研究较少,但其与 TGF- β 1 关系密切,在多种器官、组织中参与纤维化过程,因此深入研究其在心肌纤维化发生发展中的作用并探讨与之相关的干预措施可为防治放射性纤维化损伤提供参考。

3 其他类型相关因子

除以上通路及因子外,还有一些相关因子在放射性心肌纤维化过程中也起到了重要作用。一些原癌基因(如 c-myc、c-jun)能够促进晚期纤维化改变^[22]。许多炎症因子会介导基质金属蛋白酶、IL-4、IL-13 的聚集,促进平滑肌的增生及纤维化改变。IL-13 是由 T 细胞产生的有效促进纤维化的因子,在小鼠模型中 IL-13 基因敲除则不会发生纤维化^[3]。Baker 等^[41]研究表明,全身照射 10 Gy 可引起心脏组织蛋白酶激活受体 1(protease activated receptor, PAR-1)表达增加,通过 p42/44 丝裂原活化蛋白激酶途径刺激胶原沉积,导致纤维化。

4 小结

放射线早期可引起微血管损伤及炎症反应,若无有效干预可持续发展,炎症微环境促进纤维化过程,因此抗血管损伤和抗炎治疗应该早期启动。放射线引起心肌纤维化损伤的病理生理改变及分子

机制错综复杂,虽然已有很多研究对其发生机制进行探索,但仍未完全明确,众多研究为放射性心肌纤维化治疗提供了靶点,但需要注意的是很多靶点具有多效性,单一阻断某一靶点往往不会显示出明显临床益处,且可能会引起毒副作用。此外放射性心肌纤维化是多种因子和细胞交互作用的结果,最终共同的通路是细胞外基质的合成与降解,如果能够把治疗策略集中于下游共同通路是否能体现出较好的临床应用价值,值得深入探索研究。

参考文献

- [1] DARBY S C, CUTTER D J, BOERMA M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: 656–665.
- [2] YUSUF S W, SAMI S, DAHER I N. Radiation-induced heart disease: a clinical update [J]. *Cardiol Res Pract*, 2011, 27: 317659.
- [3] WYNN T A. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4: 583–594.
- [4] WEIGEL C, SCHMEZER P, PLASS C, et al. Epigenetics in radiation-induced fibrosis [J]. *Oncogene*, 2015, 34: 2145–2155.
- [5] JUDGE J L, OWENS K M, POLLOCK S J, et al. Ionizing radiation induces myofibroblast differentiation via lactate dehydrogenase [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309: L879–887.
- [6] SARRAZY V, BILLET F, MICALLEF L, et al. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments [J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19: s10–15.
- [7] GÜRSESI, ÖZEREN M, SERIN M, et al. Histopathological evaluation of melatonin as a protective agent in heart injury induced by radiation in a rat model [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210: 863–871.
- [8] SCHULTZ-HECTOR S, TROTT K R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 10–18.
- [9] 武亚晶, 王雪峰, 王军, 等. 急性期放射性心肌损伤病理学表现及损伤机制研究 [J]. *中华放射肿瘤学*, 2016, 25(10): 1117–1122.
- [10] WEINTRAUB N L, JONES W K, MANKA D. Understanding Radiation-Induced Vascular Disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1237–1239.
- [11] 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: 1227–1236.
- [12] YARNOLD J, BROTONS M C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 97: 149–161.
- [13] GAUGLER M H, VEREYCKEN-HOLLER V, SQUIBAN C, et al. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses [J]. *Radiat Res*, 2005, 163: 479–487.

- [14] 吴荣,马天馨,曾越灿,等.血管紧张素 II 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.
- [15] 宋扬,吴荣,曾越灿,等.放射性心脏损伤模型大鼠接受吡格列酮干预的心脏保护作用[J].中国组织工程研究,2015,19(5):674-680.
- [16] VAN DER VEEN S J, GHOBADI G, DE BOER R A, et al. ACE inhibition attenuates radiation-induced cardiopulmonary damage[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114: 96-103.
- [17] 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: 1203-1219.
- [18] KIM E J, LEE J, JUNG Y R, et al. Involvement of corin downregulation in ionizing radiation-induced senescence of myocardial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35: 731-738.
- [19] STORCH K, DICKREUTER E, ARTATI A, et al. BEMER Electromagnetic Field Therapy Reduces Cancer Cell Radioresistance by Enhanced ROS Formation and Induced DNA Damag[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0167931.
- [20] TSUTSUI H, KINUGAWA S, MATSUSHIMA S. Oxidative stress and heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301: 2181-2190.
- [21] DEWHIRST M W, CAO Y, MOELLER B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 425-437.
- [22] TAUNK N K, HAFPTY B G, KOSTIS J B, et al. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms[J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 39.
- [23] GABRIELLI A, SVEGLIATI S, MORONCINI G, et al. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited[J]. *Semin Immunopathol*, 2008, 30: 329-337.
- [24] 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 Sin (Shanghai)*, 2014, 46: 492-501.
- [25] 王军,武亚晶,王媛,等. X 线照射对大鼠心脏缺血再灌注损伤影响[J]. *中华放射肿瘤学*, 2016, 25(6): 640-645.
- [26] BARJAKTAROVIC Z, SHYLA A, AZIMZADEH O, et al. Ionising radiation induces persistent alterations in the cardiac mitochondrial function of C57BL/6 mice 40 weeks after local heart exposure[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106: 404-410.
- [27] SRIDHARAN V, TRIPATHI P, AYKIN-BURNS N, et al. A tocotrienol-enriched formulation protects against radiation-induced changes in cardiac mitochondria without modifying late cardiac function or structure[J]. *Radiat Res*, 2015, 183: 357-366.
- [28] WANG J, ZHENG H, OU X, et al. Deficiency of microvascular thrombomodulin and up-regulation of protease-activated receptor-1 in irradiated rat intestine: possible link between endothelial dysfunction and chronic radiation fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160: 2063-2072.
- [29] MILLIAT F, SABOURIN J C, TARLET G, et al. Essential role of plasminogen activator inhibitor type-1 in radiation enteropathy[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172: 691-701.
- [30] BOERMA M, KRUSE J J, VAN LOENEN M, et al. Increased deposition of von Willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation[J]. *Strahlenther Onkol*, 2004, 180: 109-116.
- [31] ZENG Y C, CHI F, XING R, et al. Sestrin2 protects the myocardium against radiation-induced damage[J]. *Radiat Environ Biophys*, 2016, 55: 195-202.
- [32] WANG J, ALBERTSON C M, ZHENG H, et al. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 87: 122-128.
- [33] BOERMA M, WANG J, SRIDHARAN V, et al. Pharmacological induction of transforming growth factor-beta1 in rat models enhances radiation injury in the intestine and the heart[J]. *PLoS one*, 2013, 8: e70479.
- [34] MAIER P, HARTMANN L, WENZ F, et al. Cellular Pathways in Response to Ionizing Radiation and Their Targetability for Tumor Radiosensitization[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: pii: E102.
- [35] KRUSE J J, FLOOT B G, TE POELE J A, et al. Radiation-induced activation of TGF- β signaling pathways in relation to vascular damage in mouse kidneys[J]. *Radiat Res*, 2009, 171: 188-197.
- [36] GOUMANS M J, VALDIMARSDOTTIR G, ITOH S, et al. Activin receptor-like kinase (ALK) 1 is an antagonistic mediator of lateral TGF β /ALK5 signaling[J]. *Mol Cell*, 2003, 12: 817-828.
- [37] 王祎,王军,程云杰,等.血清细胞因子 TGF- β 1 和 IL-1 β 表达水平对急性放射性心脏损伤发生的影响[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2012, 32(5): 488-491.
- [38] LIU H, XIONG M, XIA Y F, et al. Studies on pentoxifylline and tocopherol combination for radiation-induced heart disease in rats[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73: 1552-1559.
- [39] ANGELINI A, LI Z, MERICKSKAY M, et al. Regulation of Connective Tissue Growth Factor and Cardiac Fibrosis by an SRF/MicroRNA-133a Axis[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0139858.
- [40] VOZENIN- BROTONS M C, MILLIAT F, SABOURIN J C, et al. Fibrogenic signals in patients with radiation enteritis are associated with increased connective tissue growth factor expression[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56: 561-572.
- [41] BAKER J E, FISH B L, SU J, et al. 10 Gy total body irradiation increases risk of coronary sclerosis, degeneration of heart structure and function in a rat model[J]. *Int J Radiat Biol*, 2009, 85: 1089-1100.