

· 综述 ·

# 放射性心脏病的研究进展

马永霞<sup>1</sup>, 郭振东<sup>1</sup>, 万敬强<sup>1</sup>, 李星辉<sup>2</sup>, 谢萍<sup>2</sup>

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院心内一科, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 随着对恶性肿瘤治疗的重大改进, 患者的长期生存率显著提高。放射治疗在胸部肿瘤(包括乳腺癌、肺癌、食管癌和霍奇金淋巴瘤)的治疗中具有重要作用。放射治疗目的是杀死肿瘤细胞。然而, 治疗肿瘤的同时不可避免的会对周围正常组织产生副作用。胸部放射治疗所致的心血管不良反应综合征被称为放射性心脏病(RIHD), 发生 RIHD 的风险是当前肿瘤学实践中的一个关键问题。RIHD 的潜在机制尚不完全清楚, 缺乏具体的治疗干预措施。本文就 RIHD 的历史、现状、病理变化及防治措施作一综述。

**关键词:** 放射治疗; 恶性肿瘤; 放射性心脏病; 心肌损伤; 细胞因子

**中图分类号:** R815 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)02-0229-04

## Research progress of radiation-induced heart disease

MA Yong-xia\*, GUO Zhen-dong, WAN Jing-qiang, LI Xing-hui, XIE Ping

\* The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: XIE Ping, E-mail: pingxie66@163.com

**Abstract:** The long-term survival rate of malignant tumor patients has increased significantly with the treatment improvements. Radiotherapy plays an important role in the treatment of chest tumors, including breast cancer, lung cancer, esophageal cancer and Hodgkin lymphoma. The purpose of radiotherapy is to kill tumor cells; however, it is inevitable to have side effects on the surrounding normal tissues while treating tumors. The cardiovascular adverse reaction syndrome caused by chest radiotherapy is called radiation-induced heart disease (RIHD). The risk of developing RIHD is a key issue in current oncology practice. The underlying mechanisms of RIHD are not fully understood, and specific therapeutic interventions are lacking. This article reviews the history, current situation, pathological changes, and prevention and treatment measures of RIHD.

**Keywords:** Radiotherapy; Malignant tumor; Radiation-induced heart disease; Myocardial damage; Cytokine

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81860047); Gansu Provincial Science and Technology Plan Project (20YF3WA011)

近几十年来,胸部放射治疗已成为乳腺癌、肺癌、霍奇金淋巴瘤等胸部肿瘤综合治疗的有效组成部分,超过一半的恶性肿瘤患者接受过放射治疗<sup>[1]</sup>。然而,胸部放射治疗时心脏的暴露增加了放射性心脏病(radiation-induced heart disease, RIHD)的风险。研究发现,RIHD是放射治疗后患者非癌症相关死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。RIHD可累及心脏的任何部分,从亚临床组织病理学改变到明显的临床疾病,如心肌病、心包炎、冠状动脉疾病、心肌纤维化等<sup>[3]</sup>。这些并发症严重损害放射治疗后癌症幸存者的长期健康,并限制了有效杀死肿瘤靶细胞所需的放疗剂量和强度。但是关于RIHD的潜在进展仍然知之甚少,目前尚无有效的临床治疗方法。本文就RIHD的历史、现状、病理变化以及防治措施等方面进行综述,为RIHD

的预防和治疗提供临床参考。

### 1 RIHD 的历史

1980年以前,胸部肿瘤放射治疗与心脏死亡率显著相关。Clarke等<sup>[4]</sup>进行的荟萃分析表明接受放射治疗的乳腺癌患者随访5~15年,患者心脏死亡风险增加27%。另外一项140000例患者的大型荟萃分析发现,胸部放射治疗后心脏病死亡率增加38%,并且与放射性心脏事件有一定的时间效应,后来的技术进步是在不改变局部肿瘤控制或患者生存率的情况下逐渐改善心脏保护<sup>[5]</sup>。虽然胸部放射治疗相关的毒性问题多年来持续演变,准确评估心脏暴露以预测心脏不良事件依然是一个复杂的问题,迄今为止尚未获得明确的答案。但在临床应用中,平均心脏剂量(mean heart dose, MHD)作为

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.02.014

基金项目: 国家自然科学基金(81860047); 甘肃省科技计划项目(20YF3WA011)

通信作者: 谢萍, E-mail: pingxie66@163.com

出版日期: 2023-02-20

规划放射治疗时最广泛使用的剂量学参数。Darby等<sup>[6]</sup>在接受放射治疗乳腺癌患者中进行的病例对照研究表明,心血管事件的发生风险与MHD呈线性相关;辐射剂量每增加1 Gy,缺血性心脏疾病发生率上升7.4%,但是没有观察到阈值;缺血性心脏并发症在放射治疗开始后5年内出现,可以持续至放射治疗后的30年。然而,以上相关研究结果来源于3D技术治疗的患者,当使用适形放射治疗等现代技术治疗时,此线性关系是否仍然有效值得进一步探讨。

## 2 RIHD的现状

最近的试验表明,特定心脏亚结构的剂量学参数可能比MHD与心脏毒性的相关性更强<sup>[7]</sup>。使用人工智能方法对心脏结构(心脏、心腔、主要冠状动脉等)进行分割,并确定每个结构的计划照射剂量,精确辐射剂量-反应关系,量化放射治疗后引起RIHD的风险,更准确评估放射治疗对心脏发病率和死亡率的影响,有助于预测放射治疗导致心脏毒性的风险。采用精确定位等现代放疗技术,尽量限制心脏亚结构的剂量体积以最小化辐射副作用。另外,Mazzola等<sup>[8]</sup>指出个体化放射治疗在临床及技术应用方面更为合理。此外,其他方法也可减少患者的心脏辐射暴露,在部分胸部肿瘤放射治疗中,采取合理的体位及呼吸方式,能减少放射治疗对心脏及左冠状动脉的剂量,这些技术均可以在将来改善放射治疗的心脏毒性<sup>[9]</sup>。因此,随着肿瘤放疗技术的进步,相信放射治疗所造成的心脏毒性将得到更佳的控制。

## 3 RIHD病理变化

RIHD是一种进行性多因素疾病,这一过程始于对内皮细胞的辐射损伤,导致急性炎症途径的激活和血小板的聚集,同时招募炎症细胞,分泌细胞因子[白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、IL-18,肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ],使组织损伤和纤维变性<sup>[10]</sup>。同时,这些细胞因子促进炎症细胞募集、凝血及血小板活性改变,发生慢性致病性级联反应,转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )作为纤维化过程的主要驱动因素,诱导动脉中血小板黏附和血栓形成,促进纤维化的发生<sup>[11]</sup>。另外,辐射可使NADPH氧化酶(NOXs)上调,促进氧自由基大量产生,引发氧化应激反应,损伤血管导致微循环功能障碍,发生局灶性心肌变性<sup>[12]</sup>。氧化应激是导致细胞损伤的关键因素,电离辐射与细胞内的水相互作用,产生大量活性氧(ROS),引起DNA、蛋白质、脂质中分子损伤<sup>[13]</sup>。ROS可以触发线粒体通透性转换(MPT)和钙释放等重要机制,使细胞凋亡或坏死;线粒体功能障碍、NOX2和NOX4表达上调可导致ROS慢性持续产生,引发慢性氧化应激及组织严重损害<sup>[14]</sup>。同时部分细胞肥大、增殖、纤维化路径及IL、TGF- $\beta$ 1、胰岛素样生长因子(IGF)等信号通路在氧化应激中被激活<sup>[15-16]</sup>。肥大细胞脱颗粒诱导TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-4等细胞因子释放,参与RIHD的后期病变<sup>[15]</sup>。IL-4、IL-13是纤维增殖性疾病的关键介质<sup>[17]</sup>。

与此同时,相关学者也提出了其他分子机制,如辐射直接引起DNA断裂、microRNA(miRNA)失调、神经体液因素参与

等。Peterson等<sup>[18]</sup>研究证实,miRNA基因调控因子在辐射细胞的转录和转录后水平上发挥重要作用。Kura等<sup>[19]</sup>发现胸部照射后,心肌中miRNA-21上调生长因子分泌、成纤维细胞凋亡和细胞外信号调节激酶(ERK)-MAPK信号通路在心肌成纤维细胞中的表达,促进心肌肥厚和心肌纤维化的发展。辐射后心肌细胞受损及凋亡会导致肾素血管紧张素系统驱动心肌重构,使交感神经过度激活和发生心功能不全<sup>[20]</sup>。

总之,以上不同炎症因子之间相互作用,多种机制相互激活和加强,共同导致RIHD进程恶性循环,最终发生心脏严重损伤和功能障碍。

## 4 RIHD的预防和治疗

4.1 RIHD的预防 RIHD的关键预防策略是降低心血管辐射暴露<sup>[21]</sup>。利用调强放疗、质子束治疗、三维适形放疗、呼吸门控等现代放疗技术减少心脏受照;此外,筛查和改善传统心血管危险因素,如高血压、高胆固醇血症等,均可降低RIHD的发生。然而,关于当前技术的相关风险仍不确定,心脏在放射治疗过程中不可避免地受到放射性辐射。目前尚缺乏现代放疗技术剂量-反应关系的可靠证据,因此,需要更多治疗策略来控制RIHD。

4.2 RIHD的药物治疗 目前许多药物已通过预防辐射损伤测试,但仍处于实验阶段,尚无药物被批准作为RIHD的指南用药。尽管临床实践中缺乏针对RIHD的特定治疗方法,但在放射性心脏并发症中仍有一些建议、标准治疗方法及有前景的新方法。研究证明,某些药物可能对RIHD的治疗有效,如表1所示。

4.2.1 抗氧化和抗炎类药物 炎症和氧化应激在RIHD的发生中至关重要,因此抗炎、抗氧化剂具有实质性的保护作用。氨磷汀是一种含巯基的药物,通过碱性磷酸酶催化血管内皮细胞去磷酸化转化为其活性形式,清除辐射损伤时产生的自由基,抑制氧化应激,减少心肌细胞坏死,延缓心肌纤维化<sup>[22]</sup>。生育三烯醇是维生素E家族的成员之一,是天然化合物中最强的辐射保护剂,研究发现生育三烯醇对辐射诱导的线粒体变化有保护作用,抑制线粒体膜通透性转换孔(MPTP)开放及膜电位降低<sup>[23]</sup>。褪黑素通过抑制IL-4、IL-13细胞因子和双氧化酶(Duox1、Duox2) NOX2和NOX4等的表达,减少电离辐射引起的心肌损害<sup>[24]</sup>。秋水仙碱具有抗炎特性,能够抑制微管聚合、血小板聚集,减少内皮细胞和白细胞黏附分子表达,被认为可预防辐射诱发的冠状动脉疾病<sup>[25]</sup>。部分类固醇和非类固醇抗炎药可改善电离辐射动物的存活率,减少纤维化的发生<sup>[26]</sup>。

4.2.2 保护心肌细胞药物 心肌细胞保护药物主要包括曲美他嗪和生长激素释放激素(GHRH)及其激动剂。曲美他嗪是一种抗心绞痛药物,能够在各种应激条件下,保护细胞能量代谢,同时具有抗氧化、抗凋亡和炎症作用,研究发现电离辐射后给予曲美他嗪可通过结缔组织生长因子(CTGF)/TGF $\beta$ 1/Smad2/3轴减少心肌纤维化<sup>[27]</sup>。GHRH及激动剂参与了ROS和氮的代谢,影响细胞增殖和存活,GHRH激动剂(MR356)在电离辐射后发现新生大鼠心肌细胞活力增加和ROS水平下降<sup>[28]</sup>。

**表 1** 具体药物及其靶点/作用机制汇总表  
**Tab. 1** Summary table of specific medicine and targets / mechanisms

药物范畴	药物名称	作用机制
抗氧化剂	氨磷汀	清除自由基,抑制氧化应激,减轻辐射损伤 <sup>[22]</sup>
	生育三烯醇	抑制 MPTP 开放及膜电位降低,保护线粒体 <sup>[23]</sup>
	褪黑素	抑制 IL-4、IL-13 的表达 <sup>[24]</sup>
	二甲双胍	抗氧化、抑制 DUOX1、DUOX2 的上调 <sup>[37]</sup>
抗炎药	秋水仙碱	降低 IL-4 表达水平及巨噬细胞、淋巴细胞浸润 <sup>[25]</sup>
类固醇抗炎药	地塞米松	降低羟脯氨酸含量,抑制纤维化 <sup>[26]</sup>
非甾体抗炎药	布洛芬	减少纤维化 <sup>[26]</sup>
保护心肌细胞药物	曲美他嗪	保护细胞代谢,抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 通路 <sup>[27]</sup>
	GHRH	参与活性氧和氮代谢,影响细胞活力 <sup>[28]</sup>
他汀类药物	阿托伐他汀	降低 TGF- $\beta$ 1 表达,逆转心肌纤维化 <sup>[29]</sup>
ACEI	卡托普利	减少心肌纤维化的发生 <sup>[30]</sup>
分子靶向药物	rhNRG-1 $\beta$	激活 ErbB2-ERK-SIRT1 信号通路,保护心肌细胞 <sup>[31]</sup>
	TGF $\beta$ R1	抗心肌纤维化 <sup>[38]</sup>
	Ac-SDKP	抑制巨噬细胞浸润,抗心肌成纤维细胞纤维化 <sup>[32]</sup>
传统中医药	人参	抗自由基 <sup>[34]</sup>
	黄芪	降低 TGF- $\beta$ 1 表达 <sup>[35]</sup>
	STS	抑制凋亡、氧化应激 <sup>[36]</sup>

注:ACEI,血管紧张素转换酶抑制剂;rhNRG-1 $\beta$ ,重组人神经调节蛋白-1 $\beta$ ;TGF $\beta$ R1,转化生长因子 $\beta$ 受体 I;Ac-SDKP,N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸;STS,丹参酮 II A 磺酸钠。

#### 4.2.3 他汀类和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物

他汀类药物主要用于降低血清胆固醇和血浆中脂蛋白密度,广泛应用于治疗冠心病,现关于其用于防护放射性心肌损伤的研究逐渐增多。使用阿托伐他汀能够减少辐射后 TGF- $\beta$ 1 的表达,抑制心肌纤维化。另外,在一项癌症患者的回顾性研究中,放疗后使用他汀类药物使心血管疾病的风险降低,对主要心血管病结局事件也有降低趋势<sup>[29]</sup>。ACEI 类药物主要用于治疗高血压及心力衰竭, van der Veen 等<sup>[30]</sup> 研究证明卡托普利能够减轻放射性心肌纤维化。

4.2.4 分子靶向药 重组人神经调节蛋白-1 $\beta$ (rhNRG-1 $\beta$ )通过激活 ErbB2-ERK-SIRT1 信号通路,保护心肌细胞免受辐射损伤<sup>[31]</sup>。N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸(N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline, Ac-SDKP)是一种内源性多肽,胸部放疗后,给予 Ac-SDKP 可抑制大鼠心肌纤维化和巨噬细胞活化<sup>[32]</sup>。此外,心脏特异性给药技术(如脂质体、聚合物胶束、生物可降解纳米粒、树枝状大分子、外切体、质粒或其他载体)的开发,对选择性地保护心脏免受电离辐射,预防 RIHD 意义非凡<sup>[33]</sup>。然而,目前靶向给药预防 RIHD 领域尚未取得重大突破,仍需进一步研究。

4.2.5 传统中医药 随着技术进步,部分传统中药及衍生物被

发现具有抗辐射作用,如人参、黄芪、红景天和刺五加等具有较好的抗辐射效果,且毒副作用较轻<sup>[34]</sup>。此外,本课题组前期关于丹参酮 II A 磺酸钠(sodium tanshinone II A sulfonate, STS)对 X 射线诱导 H9c2 心肌细胞毒性的影响的实验研究,证实 STS 可以减轻辐射诱导的 H9c2 心肌细胞损伤<sup>[35]</sup>;同时,本课题组前期应用 X 射线照射 STS 预处理的 Sprague-Dawley 大鼠心脏成纤维细胞(CFs),发现 STS 能够抑制 X 射线诱导的 CFs 氧化应激损伤,减少血管紧张素 II(Ang II)和 B 型利钠肽(BNP)的释放,并且作用于 P38 MAPK 信号通路抑制 X 射线诱导 CFs 细胞凋亡,因此发现 STS 具有减少辐射引起的不良心脏损伤的作用<sup>[36-38]</sup>。

## 5 结语

尽管放射治疗近年来取得了显著进展,但 RIHD 的发生仍然极为常见,也是肿瘤幸存者胸部放射治疗后并发症死亡的主要原因。目前,学者们对 RIHD 的发病机制和防治措施有了更多的认识,RIHD 是以剂量和体积依赖性进行性改变,应予以预防,高危人群应尽早诊断和治疗,防止结局恶化。放射治疗的心肌毒性主要诱导细胞损伤,导致细胞功能丧失,引发炎症和纤维化,影响心脏功能结构。为了减轻放射治疗导致的非靶器官损害,控制和尽可能减少非靶组织的辐射剂量,并使用个体化选择放疗技术至关重要。由于目前尚无特效药被批准用于预防或治疗 RIHD,因此 RIHD 特异性药物的研究也相当重要。不断增长的 RIHD 患者群体需要更多的研究来阐明疾病的确切发病机制,并确定 RIHD 的新预测因素、新模型和最佳保护心脏的药物及新指南,建立安全有效的治疗方案。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Bergom C, Rayan D, Brown SA. Predicting radiation-induced heart disease and survival-is location the key? [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(2): 193-195.
- [3] Wei TH, Cheng YF. The cardiac toxicity of radiotherapy-a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention [J]. Int J Radiat Biol, 2021, 97(10): 1333-1340.
- [4] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 2005, 366(9503): 2087-2106.
- [5] Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5): e005633.
- [6] 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.
- [7] van Velzen SGM, Gal R, Teske AJ, et al. AI-based radiation dose quantification for estimation of heart disease risk in breast cancer

- survivors after radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(3): 621–632.
- [8] Mazzola R, Gaj Levra N, Alongi F. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2940–2941.
- [9] Gaál S, Kahán Z, Paczona V, et al. Deep-inspirational breath-hold (DIBH) technique in left-sided breast cancer: various aspects of clinical utility[J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 89.
- [10] Li XH, Cui WC, Hull L, et al. IL-18 binding protein (IL-18BP) as a novel radiation countermeasure after radiation exposure in mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18674.
- [11] Ahamed J, Laurence J. Role of platelet-derived transforming growth factor- $\beta$ 1 and reactive oxygen species in radiation-induced organ fibrosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(13): 977–988.
- [12] Zhang YX, Murugesan P, Huang K, et al. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3): 170–194.
- [13] Zhang P, Yang P, Hong L, et al. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3579143.
- [14] Mortezaee K, Goradel NH, Amini P, et al. NADPH oxidase as a target for modulation of radiation response; implications to carcinogenesis and radiotherapy[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2019, 12(1): 50.
- [15] Wang B, Wang HH, Zhang MM, et al. Radiation-induced myocardial fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and therapeutic strategies[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 7717–7729.
- [16] Li X, Ding D, Chen W, et al. Growth differentiation factor 11 mitigates cardiac radiotoxicity via activating AMPK $\alpha$  [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(2): 176–185.
- [17] Nguyen JK, Austin E, Huang A, et al. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets [J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, 312(2): 81–92.
- [18] Peterson J, McTiernan CD, Thome C, et al. Identification of radiation-induced miRNA biomarkers using the CGL1 cell model system [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022, 9(5): 214.
- [19] Kura B, Kalocayova B, Devaux Y, et al. Potential clinical implications of miR-1 and miR-21 in heart disease and cardioprotection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 700.
- [20] Hasan HF, Radwan RR, Galal SM. Bradykinin-potentiating factor isolated from *Leiurus quinquestriatus* scorpion venom alleviates cardiomyopathy in irradiated rats via remodelling of the RAAS pathway [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(2): 263–273.
- [21] Desai NN, Currey A, Kelly T, et al. Nationwide trends in heart-sparing techniques utilized in radiation therapy for breast cancer[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2019, 4(2): 246–252.
- [22] Gurses I, Ozeren M, Serin M, et al. Histopathological efficiency of amifostine in radiation-induced heart disease in rats[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(1): 54–59.
- [23] 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(3): 357–366.
- [24] Aryafar T, Amini P, Rezapoor S, et al. Modulation of radiation-induced NADPH oxidases in rat's heart tissues by melatonin[J]. *J Biomed Phys Eng*, 2021, 11(4): 465–472.
- [25] O'Herron T, Lafferty J. Prophylactic use of colchicine in preventing radiation induced coronary artery disease [J]. *Med Hypotheses*, 2018, 111: 58–60.
- [26] Reeves WC, Cunningham D, Schwiter EJ, et al. Myocardial hydroxyproline reduced by early administration of methylprednisolone or ibuprofen to rabbits with radiation-induced heart disease [J]. *Circulation*, 1982, 65(5): 924–927.
- [27] Zhang JM, He XJ, Bai XY, et al. Protective effect of trimetazidine in radiation-induced cardiac fibrosis in mice [J]. *J Radiat Res*, 2020, 61(5): 657–665.
- [28] Kiscsatúri L, Varga Z, Schally AV, et al. Protection of neonatal rat cardiac myocytes against radiation-induced damage with agonists of growth hormone-releasing hormone[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 859–866.
- [29] Boulet J, Peña J, Hulten EA, et al. Statin use and risk of vascular events among cancer patients after radiotherapy to the thorax, head, and neck[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13): e005996.
- [30] van der Veen SJ, Ghobadi G, de Boer RA, et al. ACE inhibition attenuates radiation-induced cardiopulmonary damage [J]. *Radiation Oncol*, 2015, 114(1): 96–103.
- [31] Gu AX, Jie YM, Sun L, et al. RhNRG-1 $\beta$  protects the myocardium against irradiation-induced damage via the ErbB2-ERK-SIRT1 signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137337.
- [32] Sharma UC, Sonkawade SD, Spemyak JA, et al. A small peptide Ac-SDKP inhibits radiation-induced cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(8): e004867.
- [33] Pala R, Anju VT, Dyavaiah M, et al. Nanoparticle-mediated drug delivery for the treatment of cardiovascular diseases[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 3741–3769.
- [34] 伦博书, 李东, 刘金平, 等. 抗辐射中药及天然产物的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42(4): 453–462.
- Lun BS, Li D, Liu JP, et al. Anti-radiation traditional Chinese medicine and natural products: research advances[J]. *J Int Pharm Res*, 2015, 42(4): 453–462.
- [35] Zhang WJ, Li Y, Li R, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate prevents radiation-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 4537974.
- [36] Zhou D, Yang WK, Zhang YF, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate prevents radiation-induced damage in primary rat cardiac fibroblasts[J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(6): 436–445.
- [37] Azmoonfar R, Amini P, Saffar H, et al. Metformin protects against radiation-induced pneumonitis and fibrosis and attenuates upregulation of dual oxidase genes expression[J]. *Adv Pharm Bull*, 2018, 8(4): 697–704.
- [38] Rabender C, Mezzaroma E, Mauro AG, et al. IPW-5371 proves effective as a radiation countermeasure by mitigating radiation-induced late effects[J]. *Radiat Res*, 2016, 186(5): 478–488.