

# 放射性心脏损伤发病机制研究进展

武亚晶 王军 王祎

050011 石家庄,河北医科大学第四医院放疗科

通信作者:王军, Email:wangjunzr@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.06.000

**【摘要】** 在 Medline 及 CNKI 数据库里以“放射性心脏损伤、损伤通路、发病机制、干预”等为关键词检索相关文献 37 篇。放射性心脏损伤发生可能与氧化应激、转化生长因子- $\beta$ 、肾素血管紧张素系统、肥大细胞、内皮功能障碍等多种机制相关。放射性心脏损伤的发生是多种机制参与的复杂过程,目前针对其发生的细胞、分子学机制及干预措施正在研究中。

**【关键词】** 放射性心脏损伤; 发病机制; 胸部肿瘤/放射疗法

**Research advances in the pathogenesis of radiation-induced myocardial damage** Wu Yajing, Wang Jun, Wang Yi

Department of Radiation Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: Wang Jun, Email:wangjunzr@163.com

**【Abstract】** The Medline and CNKI databases were searched with the key words of “radiation-induced myocardial damage, damage pathway, pathogenesis, and intervention”, and 37 articles were obtained. The pathogenesis of radiation-induced myocardial damage may be related to various mechanisms such as oxidative stress, transforming growth factor- $\beta$ , renin-angiotensin system, mast cells, and endothelial dysfunction. The pathogenesis of radiation-induced myocardial damage is a complex process involving various mechanisms, and currently, there are ongoing studies on the cellular and molecular mechanisms involved in its pathogenesis and interventions.

**【Key words】** Radiation induced cardiac injury; Pathogenesis; Thoracic neoplasms/radiotherapy

放疗计划中的剂量体积因素是目前研究放射性心脏损伤的热点之一,研究表明放射性心脏损伤包括左心室功能损伤及心包损伤等与照射剂量及受照体积分密切相关<sup>[1-5]</sup>。但心脏结构复杂,单纯应用物理学参数尚不能完全正确评估和预测心脏损伤程度,有关放射性心脏损伤放射生物学基础研究逐渐受到关注。探寻放射性心脏损伤的细胞及分子学机制、损伤通路等,对于预测其发生、发展并进行一定干预具有重要的临床意义。本文就近年来关于放射性心脏损伤的细胞和分子生物学机制研究进展综述如下。

## 一、氧化应激损伤

1.氧化应激通路:电离辐射会引起氧化损伤,同时机会启动抗氧化损伤保护机制,若二者出现失衡就会引起放射性损伤表现。氧化应激应答维持氧化还原平衡的一个主要系统就是基因经过 ARE 转录协同调控,这个过程通过 ARE 与 Nrf2 结合激活,启动下游 II 相解毒酶即抗氧化酶等保护性基因的转录,进而抵抗机体内产生的氧化应激和损伤。在肿瘤组织中,电离辐射的损伤归因于水辐解和 ROS 产生导致的氧化应激<sup>[6-7]</sup>。高活性分子 ROS 会对重要的细胞分子、DNA、脂质、蛋白质及膜结构造成氧化损伤。Mansour 等<sup>[8]</sup>研

究发现  $\gamma$  射线可诱导血清和心肌组织中氧化损伤产物丙二醛水平升高,黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶活性显著增加,但抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶及过氧化氢酶活性显著下降。McDonald 等<sup>[9]</sup>报道了乳腺癌细胞接受射线照射后,激活了依赖 ARE 的转录活性,Nrf2-ARE 基因激活促进下游抗氧化酶产生,然而 Nrf2 缺陷的成纤维细胞并没有产生这种反应,且其细胞内活性氧水平高于野生型细胞。

2.氧化应激与线粒体损伤:线粒体占细胞体积的比例根据细胞种类不同而不同,约为 4%~25%,也成为射线穿越细胞时的靶点。心肌为高耗能组织,线粒体主要通过氧化呼吸供应 90%以上 ATP;这一过程中,从氧化呼吸链漏出的电子还原氧气形成超氧自由基,同时线粒体也产生解毒酶和非酶抗氧化剂形成抗氧化保护网络。但是电离辐射会引起电子传递链中电子的进一步释放,产生过量的超氧阴离子,引起线粒体 DNA 突变及功能蛋白表达改变。Barjaktarovic 等<sup>[10]</sup>给予小鼠心脏局部照射 2 Gy,40 周后心肌线粒体呼吸功能显著降低,蛋白羰基化增加;提示氧化应激水平提高,线粒体相关细胞骨架蛋白、呼吸链蛋白、离子转运和脂质代谢蛋白

有明显的改变;提示线粒体来源的活性氧产生增加可能导致心肌结构改变,进而发生心功能障碍。

3.氧化应激与内质网应激:内质网主要与蛋白质合成、储存、加工修饰、折叠、组装、运输相关,电离辐射作用于细胞内的水分子产生超氧阴离子侵袭内质网<sup>[6-7]</sup>,使得未折叠蛋白和错误折叠蛋白堆积,诱发内质网应激。生理状态下,内质网作为细胞内应激感受器,当细胞内环境发生变化时,通过活化内质网上跨膜分子双链 RNA 依赖的蛋白酶样内质网激酶、肌醇依赖酶-1 $\alpha$  和活化转录因子 6 维持细胞内稳态,一旦平衡打破,内质网应激就会介导细胞损伤<sup>[11-12]</sup>。放射性心脏损伤主要病理学表现是纤维化,心肌纤维化的主要效应细胞是成纤维细胞。Gu 等<sup>[13]</sup>研究发现在给予心肌成纤维细胞照射后,纤维化相关蛋白 TGF- $\beta$  和胶原-I 表达水平升高,同时伴随电镜下内质网形态和内质网应激蛋白表达升高。放射性纤维化是一个慢性不可逆过程,氧化应激、内质网应激可能参与了这一过程,其相关性和发挥作用程度如何,以及早期采取干预措施下调内质网应激是否可阻断纤维化进展,尚待进一步深入研究。

## 二、TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  是一种多功能肽生长因子,控制细胞增殖及许多细胞类型分化。TGF- $\beta$  在调节成纤维细胞表型和基因表达中起重要作用,在心肌梗塞愈合过程中上调胶原蛋白和纤连蛋白合成,减少细胞外基质降解,促进细胞外基质沉积;在心室重塑中是促进心肌细胞增长,介导间质纤维化的一个重要介质。刘慧等<sup>[14]</sup>研究发现,给予大鼠心脏局部照射后第 1 天心脏组织中 TGF- $\beta$  mRNA 水平升高,并于第 2、12 周分别达高峰,推断 TGF- $\beta$  不仅在放射性心脏损伤的起始阶段起作用且参与了其发展过程。王伟等<sup>[15]</sup>报道 54 例接受 3DRT 的胸部肿瘤患者放疗后血清 TGF- $\beta_1$  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。体外实验研究证实,心肌成纤维细胞释放的 TGF- $\beta$  促进其活化,而给予 TGF- $\beta$  抑制剂会降低纤维化的效应<sup>[16]</sup>,同时 Boerma 等<sup>[17]</sup>发现应用 TGF- $\beta_1$  诱导剂可加重放射性心肌纤维化及心功能异常改变。

## 三、肾素—血管紧张素系统

肾素—血管紧张素系统为心血管和肾功能的主要调节系统,调节血容量及血管阻力,此外肾素—血管紧张素系统在局部组织中维持组织稳态和损伤应答中起重要作用。血管紧张素原在肾素作用下水解为血管紧张素 I,然后在血管紧张素转化酶和肥大细胞糜酶的作用下转化为血管紧张素 II,血管紧张素 II 是肾素—血管紧张素系统中的一个小肽。Siddesha 等<sup>[18]</sup>研究表明血管紧张素 II 诱导心肌成纤维细胞迁移,造成心肌纤维化。Wu 等<sup>[19]</sup>在动物实验中发现心脏局部照射后心脏血管紧张素 II 及醛固酮水平表达上调,且二者表达水平与照射剂量呈正相关。在放射性肺损伤的干预中,Kma 等<sup>[20]</sup>给予大鼠胸部 X 线照射 13 Gy,1 周后给予血管紧张素转化酶抑制剂口服,结果与单纯照射组比较肺胶原蛋白合成减少,减轻了晚期肺纤维化。Gao 等<sup>[21]</sup>研究发现给予

大鼠胸部 X 线照射 13 Gy 后,任何剂量的依那普利可减轻急性放射性肺炎,提高 7~90 d 生存率;只有高剂量的依那普利才能减轻肺纤维化,且最佳起效时间是在照射后 35 d。但 Yarom 等<sup>[22]</sup>在大鼠放射性心脏损伤模型中发现,血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利虽然对毛细血管功能指数下降、肥大细胞数目增多、纤维化、心房颗粒数目及神经末梢改变的情况有所改善,但并未阻止心功能进行性下降。肾素—血管紧张素系统在放射性心脏损伤的发生发展中可能发挥了一定的作用,其修复药物或血管紧张素 II 受体阻断剂在放射性心脏损伤中的干预作用尚待进一步研究。

## 四、肥大细胞

既往认为肥大细胞主要参与 I 型过敏反应,但心脏中的肥大细胞在心室重塑中起重要作用。心肌内肥大细胞浸润强度与慢性炎症、同种异体移植动脉硬化强度及心包和间质纤维化相关。Li 等<sup>[23]</sup>研究发现在患有病毒性心肌炎的小鼠体内肥大细胞和 Toll 样受体 4 增多,提示可能与病毒性心肌炎的炎症及纤维化有关。Huang 等<sup>[24]</sup>对糖尿病性心肌病的小鼠进行研究发现,当心功能出现明显损伤时,心脏肥大细胞密度增加,与心脏重塑相关的细胞外基质重塑因子和胶原合成也增加。此外 Sridharan 等<sup>[25]</sup>研究发现辣椒素预处理后给予大鼠心脏局部照射,肥大细胞浸润和活性均减弱,心肌纤维化程度减轻。Yarom 等<sup>[22]</sup>在放射性心脏损伤动物模型中也发现增加肥大细胞数目与心肌放射性损伤程度一致,表明肥大细胞数目和活性改变在放射性心脏损伤的发展过程中可能起一定作用。

肥大细胞发育及成熟依赖于 c-Kit 受体,即干细胞因子特异的蛋白酪氨酸激酶受体;所以肥大细胞缺陷模型以 c-kit 受体突变或肝细胞因子基因突变为基础,为明确体内生物应答中肥大细胞的作用提供了研究基础。Ws/Ws 大鼠缺乏有功能的肥大细胞,而野生型 (+/+) 同类大鼠这些细胞并无异常。Boerma 等<sup>[26]</sup>以 Ws/Ws 大鼠和野生型 (+/+) 大鼠为实验对象检测放射性心脏损伤中肥大细胞的作用,结果发现肥大细胞缺失减轻了初期放射性心脏炎症及变性;但随观察期延长即 Ws/Ws 大鼠于照射后 6 个月,辐射导致心脏大小、心肌纤维化,心脏顺应性改变的副作用均加重。上述研究表明肥大细胞在放射性心脏损伤中的作用与当前假设似乎相反,可能起保护作用。Boerma 等<sup>[27]</sup>研究进一步推断肥大细胞可能通过与内皮素系统和(或)感觉神经系统相互作用介导其保护作用。作者发现随着肥大细胞上调内皮素-1 和感觉神经肽降钙素基因相关肽,辐射介导的心功能下降程度减轻。肥大细胞参与放射性心脏损伤的发生发展过程,但是其作用是损伤亦或保护并不明确,可能通过不同的机制发挥不同的作用。

## 五、内皮功能障碍

1.内皮细胞损伤:内皮功能障碍在正常组织如肺组织的放射性损伤中起重要作用<sup>[28]</sup>。内皮功能障碍与抗血栓成分丢失、趋化因子及粘附分子表达增加,从而形成促炎促纤维化的环境有关。既往实验研究也表明放射性心脏损伤与微

血管病变、心肌毛细血管密度减少、内皮细胞碱性磷酸酶点状缺失、血管性血友病因子表达增加有关<sup>[29-30]</sup>。Lee 等<sup>[31]</sup>研究表明,给予小鼠心脏局部照射后,在出现心功能不全前,心肌血管的密度及通透性发生改变,激活 p53 信号通路可阻滞内皮细胞有丝分裂,从而减轻放射性心脏损伤。此外,有研究认为早期应用己酮可可碱和生育三酚在放射性血管内皮损伤中可发挥保护作用,但在照射后 3 个月给予上述药物,却并未降低血管性血友病因子的水平<sup>[32]</sup>。目前为止,有关内皮功能障碍的分子生物学研究尚不多见,在心血管疾病中起内皮功能修复作用的药物如他汀类、 $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等早期应用后是否会减轻放射性心脏损伤也有待于进一步临床观察和深入研究。

2. 内皮素系统:内皮素是一个含有 21 个氨基酸的肽,主要来源于血管内皮细胞,还可来源于肥大细胞、心肌细胞、成纤维细胞,其前体大内皮素通过几种内皮素转化酶及肥大细胞分泌的蛋白酶产生,以旁分泌的方式激活  $ET_A$  和  $ET_B$  两种受体发挥作用,这两种受体表达于心脏各种类型的细胞上<sup>[33-34]</sup>。Kumarathasan 等<sup>[35]</sup>研究发现给予 ApoE 基因缺陷小鼠  $^{60}Co$   $\gamma$  射线单次 0、0.5、2.0 Gy 照射后,血清中内皮素-1、内皮素-3 水平以剂量依赖的方式升高。Boerma 等<sup>[27]</sup>研究也显示心脏照射后左室内皮素-1mRNA 水平升高,导致大鼠心脏收缩功能下降。内皮素具有强烈的促血管收缩能力,促进冠状动脉收缩,造成心肌缺血,导致心脏损伤。此外内皮素系统与肥大细胞之间相互作用,其关系复杂,肥大细胞既能产生内皮素-1 又能降解内皮素-1。肥大细胞表达  $ET_A$  受体,内皮素-1 与之结合促进肥大细胞成熟活化,激活基质金属蛋白酶,促进心肌细胞外基质降解。Boerma 等<sup>[27]</sup>研究发现肥大细胞缺陷大鼠心脏受照射后左室内皮素-1 水平明显升高,而富含肥大细胞的大鼠抑制了照射引起的左室内皮素-1 的升高。Murray 等<sup>[36-37]</sup>研究发现在大鼠心脏中内皮素-1 诱导肥大细胞脱颗粒增加基质金属蛋白酶活性,促进细胞外基质降解,最终导致心室扩张;双重抑制受体  $ET_A$ 、 $ET_B$  后减少肥大细胞数量,抑制基质金属蛋白酶活性后阻止心室扩张,减轻心脏结构和功能的损伤。

## 六、小结

对于放射性心脏损伤的研究,我们不能忽略人体是一个复杂的生物有机体,单纯应用物理学参数尚不能充分预测和分析放射性心脏损伤的发生程度和发生原因,结合放射生物学研究进一步探讨放射性心脏损伤的发病机制及易感因素具有重要的临床价值。然而,放射性心脏损伤是慢性进行性发展而来,是多因素相互作用的结果,上述相关细胞和分子生物学机制在放射性心脏损伤中的作用及相关干预措施需要进一步深入探索,为减轻放射性心脏损伤提供有价值的理论指导。

## 参 考 文 献

[1] 何宏涛,王军,刘青,等.急性放射性心脏损伤剂量体积因素分析[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(10):767-770.  
He HT, Wang P, Liu Q, et al. Dose volume factor analysis of acute

radiation induced cardiac injury [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(10):767-770.

[2] 王军,龙书敬,景绍武,等.胸部肿瘤放疗后急性左心室功能损伤剂量体积因素分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2014,23(4):326-330.DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.04.013.  
Wang P, Long SHJ, Jing SHW, et al. Dose volume factor analysis of acute left ventricular dysfunction after radiotherapy in patients with thoracic tumor [J]. Chin J Radiat Oncol, 2014, 23(4):326-330. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.04.013.

[3] 龙书敬,王军,王祎,等.剂量体积参数对晚期放射性心包积液发生的影响[J].中华放射肿瘤学杂志,2015,24(3):241-244. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.03.004.  
Long SHJ, Wang P, Wang Y, et al. Effect of dose volume parameters on the occurrence of late radiation pericardial effusion [J]. Chin J Radiat Oncol, 2015, 24(3):241-244. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.03.004.

[4] Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy; cardiac structures [J]. Cancer Radiother, 2010, 14(4-5):319-326. DOI:10.1016/j.canrad.2010.02.006.

[5] Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(3 Suppl):S77-S85. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.04.093.

[6] Nambiar D, Rajamani P, Singh RP. Effects of phytochemicals on ionization radiation-mediated carcinogenesis and cancer therapy [J]. Mutat Res, 2011, 728(3):139-157. DOI:10.1016/j.mrrev.2011.07.005.

[7] Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury [J]. Cancer Lett, 2012, 327(1-2):48-60. DOI:10.1016/j.canlet.2011.12.012.

[8] Mansour HH, Tawfik SS. Early treatment of radiation-induced heart damage in rats by caffeic acid phenethyl ester [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 692(1-3):46-51. DOI:10.1016/j.ejphar.2012.06.037.

[9] McDonald JT, Kim K, Norris AJ, et al. Ionizing radiation activates the Nrf2 antioxidant response [J]. Cancer Res, 2010, 70(21):8886-8895. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-0171.

[10] 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(3):404-410. DOI:10.1016/j.radonc.2013.01.017.

[11] Faitova J, Krekac D, Hrstka R, et al. Endoplasmic reticulum stress and apoptosis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2006, 11(4):488-505. DOI:10.2478/s11658-006-0040-4.

[12] Davenport EL, Morgan GJ, Davies FE, et al. Untangling the unfolded protein response [J]. Cell Cycle, 2008, 7(7):865-869. DOI:10.4161/cc.7.7.5615.

[13] Gu J, Li HL, Wu HY, et al. Sodium tanshinone II<sub>A</sub> sulfonate attenuates radiation-induced fibrosis damage in cardiac fibroblasts [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16(9):941-952. DOI:10.1080/10286020.2014.935769.

[14] 刘慧,熊迈,戎铁华,等.大鼠心脏组织 TGF- $\beta_1$  mRNA 表达水平与放射性损伤关系的实验研究[J].癌症,2008,27(1):18-24. DOI:10.3321/j.issn:1000-467X.2008.01.004.  
Liu H, Xiong M, Rong TH, et al. Experimental study on the relationship between the expression level of TGF- $\beta_1$  mRNA and radiation injury in rat cardiac tissue [J]. Cancer J Chin, 2008, 27(1):18-24. DOI:10.3321/j.issn:1000-467X.2008.01.004.

[15] 王祎,王军,程云杰,等.血清细胞因子 TGF- $\beta_1$  和 IL-1 $\beta$  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. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2012.05.009.  
Wang Y, Wang P, Cheng YJ, et al. The effect of serum cytokine TGF- $\beta_1$  and IL-1 expression on the occurrence of acute

- radiation induced cardiac injury [J]. *Chin J Radiol Med Protect*, 2012, 32(5) : 488-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2012. 05.009.
- [16] Law BA, Carver WE. Activation of cardiac fibroblasts by ethanol is blocked by TGF- $\beta$  inhibition [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(8) : 1286-1294. DOI: 10.1111/acer.12111.
- [17] Boerma M, Wang JR, 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(7) : e70479. DOI: 10.1371/journal.pone.0070479.
- [18] Siddesha JM, Valente AJ, Sakamuri SS, et al. Angiotensin II stimulates cardiac fibroblast migration via the differential regulation of matrixins and RECK [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 65 : 9-18. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.09.015.
- [19] Wu R, Zeng YC. Does angiotensin II-aldosterone have a role in radiation-induced heart disease? [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 72(3) : 263-266. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.09.051.
- [20] Kma L, Gao F, Fish BL, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors mitigate collagen synthesis induced by a single dose of radiation to the whole thorax [J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(1) : 10-17. DOI: 10.1269/jrr.11035.
- [21] Gao F, Fish BL, Moulder JE, et al. Enalapril mitigates radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis if started 35 days after whole-thorax irradiation [J]. *Radiat Res*, 2013, 180(5) : 546-552. DOI: 10.1667/RR13350. 1.
- [22] Yarom R, Harper IS, Wynchank S, et al. Effect of captopril on changes in rats' hearts induced by long-term irradiation [J]. *Radiat Res*, 1993, 133(2) : 187-197. DOI: 10.2307/3578356.
- [23] Li H, Huang LF, Wen C, et al. Roles of cardiac mast cells and Toll-like receptor 4 in viral myocarditis among mice [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2013, 15(10) : 896-902.
- [24] Huang ZG, Jin Q, Fan M, et al. Myocardial remodeling in diabetic cardiomyopathy associated with cardiac mast cell activation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3) : e60827. DOI: 10.1371/journal.pone.0060827.
- [25] Sridharan V, Tripathi P, Sharma S, et al. Roles of sensory nerves in the regulation of radiation-induced structural and functional changes in the heart [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(1) : 167-174. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.10.014.
- [26] Boerma M, Wang JR, Wondergem J, et al. Influence of mast cells on structural and functional manifestations of radiation-induced heart disease [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8) : 3100-3107. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [27] Boerma M, Wang JR, Kulkarni A, et al. Influence of endothelin 1 receptor inhibition on functional, structural and molecular changes in the rat heart after irradiation [J]. *Radiat Res*, 2008, 170(3) : 275-283. DOI: 10.1667/RR1093. 1.
- [28] Qiu J, Li J, He TC. Endothelial cell damage induces a blood-alveolus barrier breakdown in the development of radiation-induced lung injury [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2011, 7(4) : 392-398. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2011.01461.x.
- [29] Boerma M, Kruse JJCM, van Loenen M, et al. Increased deposition of von Willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation [J]. *Strahlenther Onkol*, 2004, 180(2) : 109-116. DOI: 10.1007/s00066-004-1138-0.
- [30] Baker JE, Fish BL, Su JD, 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(12) : 1089-1100. DOI: 10.3109/09553000903264473.
- [31] Lee CL, Moding EJ, Cuneo KC, et al. P53 functions in endothelial cells to prevent radiation-induced myocardial injury in mice [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(234) : ra52. DOI: 10.1126/scisignal.2002918.
- [32] Sridharan V, Tripathi P, Sharma S, et al. Effects of late administration of pentoxifylline and tocotrienols in an image-guided rat model of localized heart irradiation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7) : e68762. DOI: 10.1371/journal.pone.0068762.
- [33] Houde M, Jamain MD, Labonté J, et al. Pivotal role of mouse mast cell protease 4 in the conversion and pressor properties of Big-endothelin-1 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 346(1) : 31-37. DOI: 10.1124/jpet.112.202275.
- [34] Yang LL, Arab S, Liu P, et al. The role of endothelin-1 in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: old lessons and new insights [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2005, 83(1) : 47-62. DOI: 10.1139/y05-002.
- [35] Kumarathasan P, Vincent R, Blais E, et al. Cardiovascular changes in atherosclerotic ApoE-deficient mice exposed to Co60 ( $\gamma$ ) radiation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6) : e65486. DOI: 10.1371/journal.pone.0065486.
- [36] Murray DB, Gardner JD, Brower GL, et al. Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation, and myocardial remodeling in rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(5) : H2295-H2299. DOI: 10.1152/ajpheart.00048.2004.
- [37] Murray DB, Gardner JD, Brower GL, et al. Effects of nonselective endothelin-1 receptor antagonism on cardiac mast cell-mediated ventricular remodeling in rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(3) : H1251-H1257. DOI: 10.1152/ajpheart.00622.2007.

(收稿日期:2015-03-18)