

慢性间歇性低压低氧预处理可减轻大鼠放射性心脏损伤

武亚晶 王军 王媛 王升 刘青 王祎 曹峰 程云杰 焦文鹏

050011 石家庄,河北医科大学第四医院放疗科(武亚晶、王军、王媛、刘青、王祎、曹峰、程云杰、焦文鹏);050017 石家庄,河北医科大学生理教研室(王升)

通信作者:王军,Email:wangjunzr@163.com;王升,Email:wangsheng@hebmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.02.020

【摘要】 目的 研究慢性间歇性低压低氧(CIHH)对急性期放射性心脏损伤影响及作用机制。**方法** 成年雄性SD大鼠48只随机分为空白对照组、CIHH组、照射组和CIHH+照射组。CIHH处理为动物在接受照射前置于低压氧仓预处理。记录左心室功能,测定心肌梗死面积。Masson染色后计算心肌胶原容积分数(CVF),ELISA法检测心肌组织总超氧化物歧化酶(T-SOD)活力和丙二醛(MDA)含量。蛋白印迹法检测纤维化标志物I型胶原(COL-1)、内质网应激相关蛋白GRP78和CHOP表达情况。差异检验采用双因素方差分析。**结果** CIHH预处理后再照射大鼠左心室收缩及舒张功能有所改善,心肌梗死面积减小。CIHH+照射组较照射组CVF下降同时伴随COL-1表达水平降低($P<0.01, P<0.01$)。CIHH+照射组T-SOD活力较照射组明显升高[(185.19 ± 3.20) U/mgprot : (156.61 ± 4.60) U/mgprot, $P<0.01$],MDA浓度下降[(1.36 ± 0.17) nmol/mgprot : (2.36 ± 0.21) nmol/mgprot, $P<0.01$]。CIHH+照射组与照射组比较内质网应激标志蛋白GRP78和CHOP蛋白水平亦均降低($P<0.05, P<0.01$)。**结论** CIHH预处理在一定程度上能改善放射线引起的冠状动脉损伤,增强心脏对缺血再灌注损伤耐受性,减小缺血再灌注后心肌梗死面积,并减少小血管周围和心肌间质胶原沉积。CIHH可能通过抑制氧化应激、内质网应激及抑制心肌纤维化等对心肌起保护作用。

【关键词】 慢性间歇性低压低氧; 放射性心脏损伤; Langendroff灌注; 内质网应激; 氧化应激

Pretreatment with chronic intermittent hypobaric hypoxia attenuates radiation-induced heart damage in rats Wu Yajing, Wang Jun, Wang Yuan, Wang Sheng, Liu Qing, Wang Yi, Cao Feng, Cheng Yunjie, Jiao Wenpeng

Department of Radiation Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China (Wu YJ, Wang J, Wang Y, Liu Q, Wang Y, Cao F, Cheng YJ, Jiao WP); Department of Physiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China (Wang S)

Corresponding authors: Wang Jun, Email:wangjunzr@163.com; Wang Sheng, Email:wangsheng@hebmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To study cardioprotective effects of pretreatment with chronic intermittent hypobaric hypoxia (CIHH) on acute radiation-induced heart damage, and to explore the potential mechanisms. **Methods** Forty-eight male adult Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group, CIHH group, radiation group, and CIHH+radiation group. Pretreatment with CIHH was performed by placing rats in a hypobaric chamber before radiation. Left ventricular function was recorded and myocardial infarction area was determined. Collagen volume fraction (CVF) was calculated after Masson staining. The activity of total superoxide dismutase (T-SOD) and content of lipid peroxide malondialdehyde (MDA) were determined by enzyme linked immunosorbent assay. The expression levels of a marker of fibrosis, collagen type I (COL-1), and two markers of endoplasmic reticulum stress, GRP78 and CHOP, were analyzed by Western blot. Difference test using two factor analysis of variance. **Results** Compared with the radiation group, the CIHH+radiation group had improved left ventricular systolic and diastolic function and reduced myocardial infarction area; the CIHH+radiation group also had significantly reduced CVF, significantly lower expression of COL-1, significantly higher activity of T-SOD, significantly lower concentration of MDA, and significantly lower expression levels of GRP78 and CHOP ($P<0.01, P<0.01$; (185.19 ± 3.20) vs. ($156.61\pm$

4.60) U/mgprot, $P < 0.01$; (1.36 ± 0.17) vs. (2.36 ± 0.21) nmol/mgprot, $P < 0.01$; $P < 0.05$; $P < 0.01$).

Conclusions Pretreatment with CIHH can to a certain degree reduce radiation-induced damage to the cardiac coronary artery, enhance cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury, reduce myocardial infarction area after ischemia/reperfusion, and improve collagen deposition in perivascular region and myocardial stroma. CIHH protects myocardium probably via inhibition of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and myocardial fibrosis.

【Key words】 Chronic intermittent hypobaric hypoxia; Radiation induced heart damage; Langendorff perfusion; Endoplasmic reticulum stress; Oxidative stress

笔者组前期建立 RIHD 大鼠模型, 并发现急性 RIHD 以及心肌纤维化可能与放射线引起的氧化应激、内质网应激等机制有关^[1-2], 而寻找一种有效、低毒、经济的措施干预其发生发展应具有一定的临床应用价值。既往已有研究表明食管癌、鼻咽癌、胰腺癌等恶性肿瘤应用低氧放疗可对正常组织具有放射防护作用, 降低并发症, 但其具体机制尚缺乏深入研究^[3-5]。CIHH 是一定时间内间断暴露于高原低压低氧环境, 而其余时间处于常压常氧的状态。有研究表明 CIHH 预处理可增强心肌对缺血、缺氧的耐受性, 增强心肌对抗缺血再灌注损伤及抗心律失常的能力, 增强心肌抗氧化能力^[6-7]。亦有研究表明 CIHH 预处理可通过抑制内质网应激减轻代谢综合征大鼠模型的肝脏损伤^[8], 但是在放射性心脏损伤中 CIHH 预处理是否能发挥保护作用目前罕见相关报道。本研究在前期工作基础上进一步探讨 CIHH 预处理是否能通过增强心肌抗氧化能力减轻氧化损伤途径, 并下调内质网应激和减轻心肌纤维化发展, 现报道如下。

材料与方 法

1. 实验动物处理

(1) 分组: 动物购自河北医科大学实验动物中心, 清洁级成年雄性 SD 大鼠 48 只, 体重 180~200 g, 8 周龄, 按照河北医科大学动物饲养标准饲养。实验动物随机分为空白对照组、CIHH 组、单纯照射组、CIHH+照射组, 每组 12 只。每组中 6 只用来进行 Langendorff 离体心脏灌流, 其余 6 只进行形态学观察以及生物化学指标检测。

(2) CIHH 预处理: CIHH 组和 CIHH+照射组动物置于低压氧舱内, 接受相当于海拔 5 000m 高度的低压低氧处理 (PB = 404 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), PaO₂ = 84 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)), 每天 6 h, 其余时间于常压常氧环境中饲养, 连续 28 d。

(3) 照射方式: 采用单次照射剂量 20 Gy, 射野大小为 2 cm×2 cm, 深度为 1.5 cm, 剂量率为 1.87 Gy/min。10% 水合氯醛 (0.35 ml/100 g) 麻醉大鼠

后固定于瑞典医科达 pricese 医用直线加速器下, 暴露胸前区, 心脏搏动最明显处置于射野内, 照射结束后将大鼠置于 25℃ 环境中苏醒。

2. 药品和溶液: 所用 T-SOD 和 MDA 检测试剂盒、COL-1 (sc-59772) 小鼠源性单抗、GRP78 和 CHOP 兔源性单抗、GAPDH 小鼠源性单抗、Marker 及 BCA 法蛋白定量试剂盒、蛋白 (RIPA) 裂解液、TTC 药品和 K-H 液配置等见参考文献 [2]。

3. 离体心脏缺血再灌注: 其离体心脏缺血再灌注模型制备、心肌梗死面积测定等详细具体步骤见参考文献 [1]。

4. 组织病理切片染色: 照射后第 14 天取材→心肌组织蜡块制作→Masson 染色观察纤维化→图像分析系统 Motic Med 6.0 进行心肌胶原半定量分析→计算心肌 CVF, 详见参考文献 [2]。

5. ELISA 法测定氧化应激指标: 照射后第 14 天取材进行心肌组织匀浆制备→BCA (bicinchoninic acid) 法蛋白定量, 根据标准曲线计算出各标本蛋白浓度→进行 T-SOD 活力测定, 根据 550 nm 处 A 值计算 T-SOD 活力→MDA 浓度检测。总 SOD 活力 (U/mgprot) = (对照 A 值 - 测定 A 值) / 对照 A 值 ÷ 50% × (反应液总体积 / 取样量) ÷ 待测样本蛋白浓度 (mgprot/ml)。组织中 MDA 含量 (nmol/mgprot) = (测定管吸光度 - 测定空白管 A 值) / (标准管 A 值 - 标准空白管 A 值) × 标准品浓度 ÷ 蛋白含量 (mgprot/ml)。详见参考文献 [2]。

6. 蛋白印迹法检测内质网应激及纤维化相关蛋白: 取材并提取心肌蛋白→制备裂解液进行蛋白定量及下游实验→BCA 法蛋白定量→进行检测, 其中位置 3 加入 Marker 2.5 μl, 位置 4-7 分别按照对照组、单纯慢性间歇性低压低氧组、照射组、慢性间歇性低压低氧组+照射组顺序加入样品 9 μl, 位置 8 加入 1 倍上样缓冲液 9 μl, 位置 3 补加 1 倍上样缓冲液至 9 μl, 电泳, 电转, 封闭, 加入一抗孵育, 洗涤, 二抗孵育, 显影, 选择不同曝光时间观察目的蛋白表达情况, 对条带进行灰度值分析。详见参考文献 [2]。

7. 统计方法: 采用 Sigmasat3.5 软件以“照射”

与“CIHH”作为两处理因素做双因素方差分析,组间比较选用 Post Hoc 中的 Turkey 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CIHH 预处理对放射线照射后成年大鼠离体心功能的影响

(1) 左心室心功能: 照射组心功能参数与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但在缺血再灌注过程中照射组与对照组比较心功能恢复较差: 具体表现为缺血再灌注后 60 min 时, CIHH 预处理+照射组比照射组的 LVDP、LVEDP、+LVdp/dtmax、-LVdp/dtmax 分别为 (25.42 ± 2.31) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) : (52.76 ± 2.76) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) ($P < 0.01$)、 (85.29 ± 4.61) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) : (65.65 ± 3.65) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) ($P < 0.01$)、 (547.04 ± 78.74) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)/s : (1100.05 ± 83.35) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)/s ($P < 0.01$)、 (-408.81 ± 56.74) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)/s : (-813.62 ± 73.80) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)/s ($P < 0.01$)。CIHH 预处理+照射组心功能参数与照射组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但是在缺血再灌注过程中心功能恢复优于照射组: 具体表现为缺血再灌注后 60 min 时, CIHH 预处理+照射组比照射组的 LVDP、LVEDP、+LVdp/dtmax、-LVdp/dtmax 分别为 (46.14 ± 4.70) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) : (25.42 ± 2.31) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) ($P < 0.01$)、 (67.47 ± 3.69) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) : (85.29 ± 4.61) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) ($P < 0.01$)、 (1099.40 ± 121.54) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)/s : (547.04 ± 78.74) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)/s ($P < 0.01$)、 (-762.33 ± 100.69) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)/s : (-408.81 ± 56.74) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)/s ($P < 0.01$)。

0.01)。

(2) 心肌梗死面积: 经 TTC 染色后, 照射组心肌梗死面积百分比较对照组明显增加 $(44.67 \pm 0.79)\%$: $(30.46 \pm 0.87)\%$ ($P < 0.001$), CIHH 预处理+照射组心肌梗死面积百分比较照射组明显减少 $(34.62 \pm 0.97)\%$: $(44.67 \pm 0.79)\%$ ($P < 0.001$)。

(3) 心脏 CF: 照射组较对照组明显减少, 分别为 (8.90 ± 0.81) 、 (12.56 ± 0.52) ml/min ($P < 0.01$); CIHH+照射组较照射组明显增多, 分别为 (12.96 ± 1.26) 、 (8.90 ± 0.81) ml/min ($P < 0.01$)。缺血 30 min 再灌注后 60 min 时, 照射组 CF 低于对照组, 分别为 (5.64 ± 0.35) 、 (8.38 ± 0.52) ml/min ($P < 0.01$); CIHH+照射组的 CF 高于单纯照射组, 分别为 (7.46 ± 1.08) 、 (5.64 ± 0.35) ml/min ($P < 0.01$)。

2. CIHH 预处理对放射性心肌纤维化的影响: Masson 染色显示四组大鼠经 Masson 染色后细胞核呈黑色, 心肌纤维呈红色, 胶原纤维呈亮绿色。200 倍视野可见各组心肌细胞完整性较好, 未见正常心肌细胞被胶原纤维取代。照射组胶原纤维所占比例较对照组增多, 胶原纤维主要沉积于小血管周围及心肌细胞间质, 但 CIHH+照射组较照射组胶原纤维减少, 见图 1。

半定量分析照射组心肌 CVF 明显高于对照组, 分别为 $(11.35 \pm 0.12)\%$ 、 $(5.23 \pm 0.21)\%$ ($P < 0.01$); CIHH 预处理后再照射 CVF 较单纯照射组减少, 分

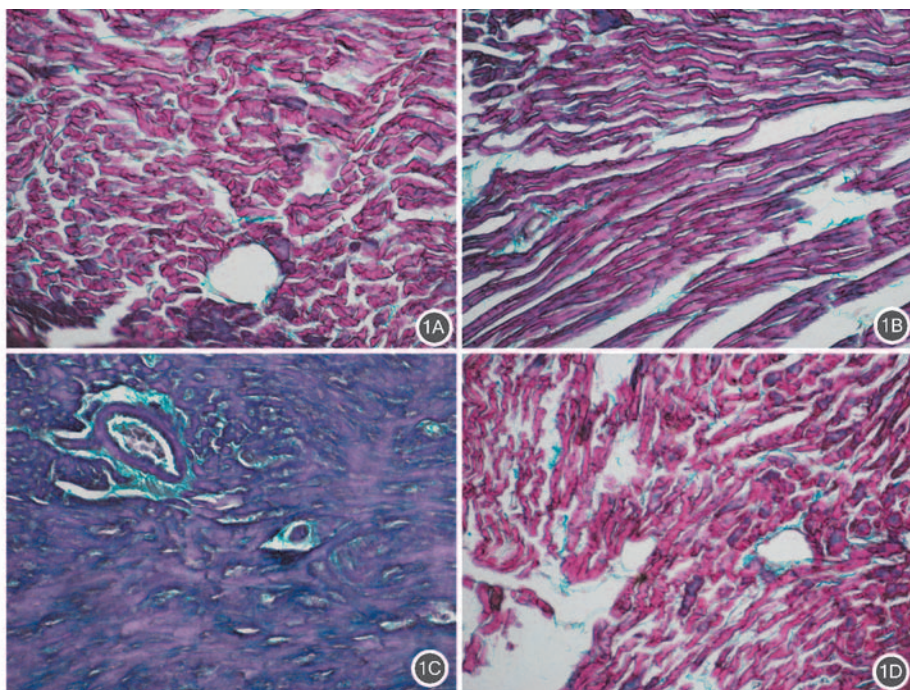


图 1 CIHH 预处理对放射性心肌纤维化的作用(1A 为对照组, 1B 为 CIHH 组, 1C 为照射组, 1D 为 CIHH 预处理+照射组。Masson 染色 $\times 200$)

别为 $(7.53 \pm 0.35)\%$ 、 $(11.35 \pm 0.12)\%$ ($P < 0.01$)。应用 Chemiscope Analysis 图像分析软件对结果条带进行灰度值分析,结果显示照射组与对照组比较纤维化标志性蛋白 COL-1 表达水平升高,且差异有统计学意义 $(0.92 \pm 0.01 : 0.54 \pm 0.01, P < 0.01)$, CIHH + 照射组与照射组比较 COL-1 水平降低,且差异亦具有统计学意义 $(0.65 \pm 0.01 : 0.92 \pm 0.01, P < 0.01)$ 。

3. CIHH 预处理干预放射性心脏损伤的分子生物学机制

(1) 氧化应激损伤: ELISA 法检测结果显示照射组 T-SOD 活力为 (156.61 ± 4.60) U/mgprot, 高于对照组的 (137.06 ± 5.14) U/mgprot ($P < 0.01$); CIHH + 照射组 T-SOD 活力为 (185.19 ± 3.20) U/mgprot, 高于照射组的 (156.61 ± 4.60) U/mgprot ($P < 0.01$)。照射组 MDA 浓度为 (2.36 ± 0.21) nmol/mgprot, 明显高于对照组的 (1.31 ± 0.16) nmol/mgprot ($P < 0.01$); CIHH + 照射组 MDA 浓度为 (1.36 ± 0.17) nmol/mgprot, 明显低于照射组的 (2.36 ± 0.21) nmol/mgprot ($P < 0.01$)。

(2) 内质网应激: 应用图像分析软件对结果条带进行灰度值分析,结果显示照射组比对照组的 GRP78、CHOP 蛋白水平均升高,分别为 $0.14 \pm 0.03 : 0.06 \pm 0.01$ ($P < 0.05$)、 $0.31 \pm 0.04 : 0.13 \pm 0.02$ ($P < 0.01$); CIHH + 照射组比照射组的 GRP78、CHOP 蛋白水平均降低,分别为 $0.07 \pm 0.01 : 0.14 \pm 0.03$ ($P < 0.05$)、 $0.17 \pm 0.03 : 0.31 \pm 0.04$ ($P < 0.01$)。

讨 论

RIHD 是一个慢性进行性发展的过程,临床上多在心脏接受照射后数年出现症状,且一旦出现,一般无法逆转^[9]。关于 RIHD 的防护方式既往有研究报道,如 Boerma 等^[10]研究发现己酮可可碱和 α 生育酚可减轻放射线引起心肌纤维化和左心室舒张功能障碍。Mansour 等^[11]研究发现咖啡酸苯乙酯可下调放射线引起的大鼠心肌组织和血清中氧化损伤产物水平,增加超氧化物歧化酶活性,逆转放射线引起的心肌组织氧化损伤。上述两位作者观察时间点不同,Boerma 等观察心脏受照射后 6 个月的损伤变化,而 Mansour 等观察照射后 8 d 和 15 d 的指标变化,提示若能发现 RIHD 的早期变化,并采取有效的防治措施,应更具有临床意义。张翼等^[12-13]报道间歇性低氧适应对心脏具有保护作用,但目前关于 CIHH 对放射性心脏损伤的保护作用国内外尚无相

关报道,本研究拟通过建立心脏损伤模型,观察受损心脏功能和组织形态学变化,蛋白印迹法和 ELISA 法检测纤维化标记物、内质网应激相关蛋白及氧化应激指标的表达水平,首次评估 CIHH 是否通过抑制上述反应对 RIHD 发挥保护作用。

早在上世纪 50 年代,就有学者报道高原居住者心肌梗死发生率低^[14]。间歇性低氧包括常压低氧和低压低氧,文献报道可发挥心脏保护作用。由于间歇性低氧中的常压低氧是通过模拟临床上的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征方式来完成,因而也可诱发多种心血管疾病^[15]。而近年来实验数据表明间歇性低压低氧除具有心脏保护作用外,对机体不良影响也较低。低氧适应对心脏保护作用虽然在新出生或未成年大鼠中也有研究,但其保护作用在成年大鼠更为明显。由于既往研究发现雌二醇对心脏也有保护作用^[16],为排除雌激素等混杂因素影响,本组实验中研究 CIHH 的保护作用选择成年雄性大鼠为研究对象。

慢性低氧可通过提高心肌氧合能力,以适应机体低氧条件下对氧的需求,从而对机体起到保护作用。低氧作为一种刺激,可导致毛细血管增生,冠脉流量增加。Zhong 等^[17]研究表明大鼠高原环境预适应可促进血管生成,改善冠脉循环,增加正常及缺血状态下左心室毛细血管密度,冠脉流量,增强对缺血再灌注的适应能力。在离体心脏间歇性低氧有明显的抗心脏缺血再灌注后的心律失常作用,加速再灌注后损伤心功能恢复的作用。Asemu 等^[18]对大鼠给予两种间歇性低氧(模拟 5 000 m 和 7 000 m 高原)处理,二者均可增加对缺血性心律失常的耐受性,但作者同时发现 7 000 m 低氧可引起一定程度左心室肥厚。Zhang 等^[13,19]研究发现模拟 5 000 m 高度低压低氧可诱导大鼠明显的心脏保护作用,促进缺血再灌注后心功能恢复,减小心肌梗死区域。Zhou 等^[6-7]亦模拟 5 000 m 高度低压低氧,每天 6 h CIHH 预处理,发现心肌对缺血、缺氧的耐受性增强,抗缺血再灌注损伤及抗心律失常的能力增强。本组研究选择的低氧处理方式是成年大鼠置于模拟 5 000 m 高原环境的低压氧舱中(6 h/d,连续 28 d)进行 CIHH 预处理,来探讨其对放射性心脏损伤保护作用及机制。

CIHH 预处理是否能减轻 RIHD 罕见文献报道,通过本组动物实验数据发现 CIHH 预处理可改善放射线引起的心脏抗缺血再灌注损伤能力,表现为 CF 增加、LVDP 恢复值增加, LVEDP 水平下降、+LVdp/

dtmax、-LVdp/dtmax 升高以及心肌梗死面积减小,与 Zhang 等^[13,19]和 Zhou 等^[6-7]研究结果一致。

氧自由基是缺血再灌注、低氧或复氧导致心肌细胞膜损伤的重要原因之一。笔者组前期发现放射线照射可引起大鼠心肌组织发生氧化应激损伤,表现为抗氧化酶超氧化物歧化酶水平轻度升高同时伴随氧化损伤产物丙二醛水平升高^[2]。有研究显示内源性抗氧化系统如超氧化物歧化酶和过氧化氢酶可阻止自由基发生连锁反应和脂质过氧化激活而对心肌发挥保护作用。Zhou 等^[7]研究发现 CIHH 预处理可增强心肌超氧化物歧化酶活性,降低脂质过氧化物丙二醛水平,减轻缺血再灌注引起的心肌组织氧化损伤,改善心功能。既往研究中 CIHH 对心脏的保护作用主要限于大鼠的高血压模型和缺血再灌注损伤模型,人体实验中主要应用于对运动员的训练以增加缺氧的耐受性。肿瘤放射防护研究发现,在食管癌、鼻咽癌、胰腺癌患者放疗过程中吸入 10.5%的低氧,利用正常组织与肿瘤组织的氧分压差可达到保护正常组织,减轻不良反应,降低并发症,同时可改善患者免疫功能而不影响放疗疗效^[3-5]。低氧的保护机制虽有临床应用,但未进行过深入研究。本研究观察到 CIHH+照射组中 T-SOD 活力增加,并伴随脂质过氧化产物 MDA 水平下降,说明 CIHH 可使放射线导致的氧化应激损伤减轻,也为低氧的放射保护作用提供了重要依据。

Yuan 等^[8]研究发现 CIHH 预处理可降低脂肪肝大鼠内质网应激水平,减轻肝损伤,但是关于 CIHH 对心肌组织内质网应激的影响目前罕见报道。本研究发现 CIHH 预处理可下调受照射后心肌组织内质网应激相关蛋白 GRP78 和 CHOP 的水平。正常情况下胶原是心肌成纤维细胞分化成熟后分泌,本实验通过 Masson 染色观察到放射后胶原沉积增多,说明心肌纤维化过程启动,CIHH 预处理后再照射胶原沉积减少,在一定程度上抑制了纤维化的发展。同时蛋白印迹法结果显示纤维化蛋白 COL-1 表达下调,说明 CIHH 减轻心脏纤维化发挥心脏保护作用其中的机制之一是可增强心脏抗氧化能力,下调内质网应激。

综上所述,本研究发现 CIHH 预处理在一定程度上能改善放射线引起的冠状动脉损伤,增强心脏对缺血再灌注损伤的耐受性,同时减小缺血再灌注后心肌梗死面积。在形态学上可减少小血管周围和心肌间质胶原沉积,提示动物模型在急性期的放射性心脏损伤在一定程度上是可以改善的,它可能通

过抑制氧化应激、内质网应激、纤维化而发挥心肌保护作用。由于本研究观察到 CIHH 在减轻急性放射性心脏损伤的作用,并在国内外为低氧在放射损伤防护方面提供了基础研究数据,值得进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] 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].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(6):640-645. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.06.022.
Wang J, Wu YJ, Wang Y, et al. Myocardial response to ischemia reperfusion injury in rats after X-ray irradiation [J]. Chin J Radiat Oncol, 2016, 25(6): 640-645. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.06.022.
- [2] 武亚晶,王雪峰,王军,等.急性期放射性心脏损伤病理学表现及损伤机制研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(10):1117-1122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.10.021.
Wu YJ, Wang XF, Wang J, et al. Pathological manifestations of acute-stage radioactive myocardial damage and related mechanisms [J]. Chin J Radiat Oncol, 2016, 25(10): 1117-1122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.10.021.
- [3] 梁军,孙朝阳,张文正.食管癌低氧放疗的临床研究[J].中国现代医学杂志,2003,13(10):11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2003.10.004.
Liang J, Sun CY, Zhang WZ. A study on hypoxyradiotherapy for advanced esophageal cancer [J]. China J Mod Med, 2003, 13(10): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2003.10.004.
- [4] 申良方,涂青松,魏瑞,等.鼻咽癌低氧放疗的前瞻性研究[J].中国现代医学杂志,2002,12(7):10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2002.07.004.
Shen LF, Tu QS, Wei R, et al. Prospective study on hypoxic radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. China J Mod Med, 2002, 12(7): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2002.07.004.
- [5] 孙衍伟,安永恒.低氧放疗对中晚期胰腺癌的放射防护作用[J].中华胰腺病杂志,2013,13(1):40-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.01.013.
Sun YW, An YH. Hypoxic radiotherapy for advanced pancreatic cancer in radiation protection [J]. Chin J Panc Dis, 2013, 13(1): 40-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.01.013.
- [6] Zhou JJ, Ma HJ, Liu Y, et al. The anti-arrhythmic effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia in rats with metabolic syndrome induced with fructose [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(4): 227-232. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0343.
- [7] Zhou JJ, Wei Y, Zhang L, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia prevents cardiac dysfunction through enhancing antioxidant in fructose-fed rats [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2013, 91(5): 332-337. DOI: 10.1139/cjpp-2012-0059.
- [8] Yuan F, Teng X, Guo Z, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia ameliorates endoplasmic reticulum stress mediated liver damage induced by fructose in rats [J]. Life Sci, 2015, 121: 40-45. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.11.019.
- [9] Boerma M. Experimental radiation-induced heart disease: past, present, and future [J]. Radiat Res, 2012, 178(1): 1-6. DOI: 10.1667/RR2933.1
- [10] Boerma M, Roberto KA, Hauer-Jensen M. Prevention and treatment of functional and structural radiation injury in the rat heart by pentoxifylline and alpha-tocopherol [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(1): 170-177. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.042.
- [11] 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.
- [12] 张翼,杨黄恬,周兆年.间歇性低氧适应的心脏保护[J].生理学

报, 2007, 59(5): 601-613. DOI: 10.3321/j.issn:0371-0874. 2007. 05.009.

Zhang Y, Yang HT, Zhou ZN. The cardioprotection of intermittent hypoxic adaptation [J]. Acta Physiol Sinica, 2007, 59(5): 601-613. DOI: 10.3321/j.issn:0371-0874. 2007.05.009.

- [13] Zhang Y, Zhou ZN. Beneficial effects of intermittent hypobaric hypoxia on the body [J]. Chin J Appl Physiol, 2012, 28(6): 504-509.
- [14] Poupá O, Krofta K, Procházka J, et al. Acclimation to simulated high altitude and acute cardiac necrosis [J]. Fed Proc, 1966, 25(4): 1243-1246.
- [15] Butt M, Dwivedi G, Khair O, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease [J]. Int J Cardiol, 2010, 139(1): 7-16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.021.
- [16] Zhang Y, Zhong N, Zhou ZN. Estradiol potentiates antiarrhythmic

and antioxidative effects of intermittent hypoxic rat heart [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(7): 609-612.

- [17] Zhong N, Zhang Y, Zhu HF, et al. Myocardial capillary angiogenesis and coronary flow in ischemia tolerance rat by adaptation to intermittent high altitude hypoxia [J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(4): 305-310.
- [18] Asemu G, Neckúr, Szúrsoi O, et al. Effects of adaptation to intermittent high altitude hypoxia on ischemic ventricular arrhythmias in rats [J]. Physiol Res, 2000, 49(5): 597-606.
- [19] Zhang Y, Zhong N, Gia J, et al. Effects of chronic intermittent hypoxia on the hemodynamics of systemic circulation in rats [J]. Jpn J Physiol, 2004, 54(2): 171-174. DOI: 10.2170/jjphysiol.54.171.

(收稿日期: 2016-07-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会关于论文采用不同文种进行再次发表的规定

某些由政府机构和专业组织制定的指南以及作者以其他语言发表的科研成果等, 需要让更多的读者了解。根据国际惯例(参考《向生物医学期刊投稿的统一要求》)和我国的情况, 凡符合下列条件并提供相应材料, 中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 作者须征得相关期刊的同意, 首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。作者需向二次发表的期刊提供首次发表该论文期刊的同意书, 论文首次发表的时间和论文复印件、单行本或原稿。

2. 尊重首次发表的权益, 二次发表至少在首次发表 1 周之后。

3. 二次发表的论文应面向不同的读者, 建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文必须完全忠实原文, 真实反映原有的资料及观点, 作者的顺序不能改动。

5. 在二次发表的文题中应标出是某篇文章的二次发表(全文、节选、全译或节译)。

6. 在二次发表的文题页脚注中, 要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过, 并标引首次发表的文献。如: “本文首次发表在《中华内科杂志》, 2006, 45(1): 21-24”, 英文为 “This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2006, 45(1): 21-24”。

7. 提醒各编辑部注意, 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表, 如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中, 将不再标引翻译文章。

中华医学会杂志社

《国际肿瘤学杂志》2017 年征订启事

本刊编辑部

《国际肿瘤学杂志》(原刊名: 国外医学肿瘤学分册)是由中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会主管, 中华医学会、山东省医学科学院主办的肿瘤专业学术性期刊, 是中华医学会学系列杂志之一。主要报道国内外肿瘤学领域的新动态、新进展和新技术, 反映国内外肿瘤学科临床、科研、防治工作的重大进展, 促进国内外肿瘤学科学术交流。报道内容涵盖基础与临床、理论与技术各个方面, 反映肿瘤学专业国际水平和发展趋势。为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。主要设置“综述”、“论著”、“短篇论著”、“临床报道”等栏目。适合广大肿瘤学及其相关学科的医疗、教学和科研工作者阅读和参考。

《国际肿瘤学杂志》1974 年创刊, 月刊, 大 16 开, 64 页, 每月 8 日出版, 每期定价 12 元, 全年 144 元。刊号 CN 37-1439/R, ISSN 1673-422X。邮发代号 24-64, 欢迎读者在各地邮局订阅, 漏订者可汇款至《国际肿瘤学杂志》编辑部补订, 编辑部地址: 济南市经十路 18877 号, 邮编: 250062, 电话(传真): 0531-82949227, 82919917, E-mail: gjzlxj@126.com, 网址: www.gjzlx.cn。