

循环系统辐射损伤的防治药物

赵洁 康肖梦 王华伟 徐文清

【摘要】 放射治疗是治疗肿瘤的重要手段之一,但是放疗过程中射线必然会对人体正常组织造成一定程度的放射损伤,特别是在胸部和头颈部肿瘤的治疗过程中,射线对心脑血管系统造成的损伤严重影响了患者的生存状况。随着肿瘤发病率的逐年提升,心脑血管辐射损伤防治药物的研究越来越受到重视。该文就目前循环系统辐射损伤的防治药物的进展进行综述。

【关键词】 放射疗法;脑血管循环;辐射损伤

The drugs for the prevention and treatment of radiation-induced circulatory damage Zhao Jie, Kang Xiaomeng, Wang Huawei, Xu Wenqing. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Xu Wenqing, Email: xuwenqing@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Radiation therapy is one of the important treatments for cancer, but human normal tissue is bound to be caused a certain degree of radiation injury by radiation in the process of radiotherapy. Especially in the process of the treatment of chest cancer and head and neck cancer, radioactive cardiovascular damage seriously affects the quality of life of patients. As the tumor incidence increases year by year, more attention is paid to the study of drugs for prevention and treatment of radioactive cardiovascular damage. This paper summarizes recent progress of drugs for prevention and treatment of radioactive injury of circulation system.

【Key words】 Radiotherapy; Cerebrovascular circulation; Radiation injuries

循环系统的辐射损伤主要指心脑血管的辐射损伤。在胸部肿瘤的放射治疗过程中,射线对心血管系统的影响成为不争的事实,放疗增加了紫杉醇与蒽环类药物的心脏毒性,降低了其耐受剂量,且即使在放疗多年后再次应用蒽环类药物时,也可能产生“放射回忆”现象,使心脏损伤加重^[1]。流行病学调查显示,心脏接受平均剂量为1~2 Gy(等效单次剂量,修正剂量分割效应后)放疗的患者,存在心脏疾病超额危险。低剂量照射后,心血管疾病的超额危险在10~20年后才变得明显。在头颈部肿瘤的放射治疗过程中,射线引起的血管损伤越发引起人们的注意。肿瘤放疗临床的研究显示,头颈部

肿瘤患者接受60~70 Gy的大剂量照射(2 Gy/次)后,增加了出现颈内动脉狭窄、血流量减少且内膜中层增厚(intima-media thickness, IMT)的危险。另外,从日本原子弹爆炸幸存者寿命研究队列中获得的数据显示,循环系统疾病的病死率呈现超额危险。同时,一些意外或职业全身照射人群也有循环系统疾病的超额危险^[2]。

循环系统辐射损伤可以分为两大类:放射性心脏损伤和放射性血管损伤。放疗相关的心脏毒性损伤,早在1897年就有文献报道,放射线可能会引起心脏损伤,20世纪60年代斯坦福大学与美国国立肿瘤研究所的研究发现:放射线确实会引起心脏的损伤,此后“放射诱发心脏病”(radiation-induced heart disease, RIHD)这一名词得以确定。放疗诱发的心脏疾病属于晚期并发症,一般在放疗后10~20年出现,可表现为心包炎、心肌病、心脏瓣膜病、传导异常和冠状动脉狭窄等,在21岁以前接受过放疗的肿瘤患者中尤为明显^[3-4]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.017

基金项目:天津市科技计划应用基础与前沿技术研究重点项目(14JCZDJC36400);中国医学科学院放射医学研究所青年探索基金(ST1436)

作者单位:300192 天津,北京协和医学院中国医学科学院放射医学研究所,天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者:徐文清(Email: xuwenqing@irm-cams.ac.cn)

放射性心脏损伤可以分为：(1)心包病变，例如急性心包炎、心包渗出及心包缩窄；(2)心肌病变，例如高剂量放疗的全心炎、放化疗后的心肌病；(3)冠状动脉病变；(4)瓣膜病及传导异常。心脏受照射后，心包最容易发生损伤，因此心包炎是最常见的症状。放射性心脏损害最重要的一个改变是纤维化形成，纤维化形成的主要原因是微循环障碍导致局部缺血；纤维蛋白溶酶原活性降低，造成纤维蛋白渗出增多，而纤维蛋白的长期存在会导致成纤维细胞侵入，最终由胶原纤维取代。

放射相关的心脏毒性损伤可分为3期：(1)急性期，心包、心外膜、心肌、心内膜在放疗后6~48h可见白细胞浸润；(2)潜伏期，在放疗后2~47d，显微镜下改变不明显，但在电镜下可见毛细血管内皮细胞出现不规则突起，或形成大疱，毛细血管被破坏，血小板形成血栓，内腔明显狭窄甚至闭塞，20d后毛细血管数目明显减少，供应心肌的血流减少；(3)晚期，在放疗后70d心肌细胞间胶原纤维明显增加，心肌及心包出现明显纤维化，心包可增厚为正常人的10倍⁵⁾。

放射性心脏损伤的危险因素：年轻时接受放疗、大分割(提高每次放疗剂量同时减少次数的放疗)或高剂量放疗(每次放疗剂量高于常规200cGy的放疗)、心脏受照射的体积大、合并应用心脏毒性药物、合并动脉粥样硬化等危险因素，其中心脏的照射剂量、照射体积和放疗技术是直接的相关因素⁶⁾。

头颈部肿瘤患者接受60~70Gy的大剂量照射(2Gy/次)后，增加了出现颈内动脉狭窄、血流量减少且内膜中层增厚的危险。一项前瞻性研究表明，接受放疗的头颈部肿瘤患者的IMT进展速度是普通人群预期速度的21倍。成年头颈部肿瘤患者放疗(60~70Gy)后，卒中危险明显增加。比较接受单侧照射的患者的左侧和右侧颈动脉IMT，发现IMT的增加与辐射剂量相关⁷⁾。放射造成大动脉血管内皮细胞损伤，导致动脉粥样硬化、血管狭窄和血栓栓塞。受照大血管内皮细胞早期炎性改变，导致单核细胞黏附并转移到内皮下间隙。胆固醇升高时，入侵的单核细胞转化为活性巨噬细胞，吞噬脂质并在内膜内形成脂肪条纹，从而引发动脉粥样硬化。大动脉，例如冠状动脉和颈动脉最容易形成动脉粥样硬化斑块，特别是在分叉处(分支点)。炎性细胞因子也会刺激肌成纤维母细胞的增殖，导致动

脉管腔进一步缩小⁷⁻⁸⁾。

2 循环系统辐射损伤的防治药物

2.1 左卡尼汀

左卡尼汀的化学名称为3-羟基-4-三甲氨基丁酸，英文名称为Levocarnitine Oral Solution，其存在形式包括左旋和右旋两种，但仅左旋体(L-carnitine)具有生物活性，通常也称为左旋肉碱。左卡尼汀是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸，是哺乳动物能量代谢必需的体内天然物质，其主要功能是促进脂类参与能量代谢。人体中左卡尼汀主要储存在骨骼肌和心肌细胞中，在脂肪酸代谢为肌肉收缩提供能量的过程中发挥重要作用，是肌肉细胞尤其是心肌细胞的主要能量来源，脑、肾等许多组织器官亦主要靠脂肪酸氧化供能；其还能增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸细胞色素C还原酶、细胞色素氧化酶的活性，加速ATP产生；临床主要应用于心绞痛、心力衰竭、急性病毒性心肌炎等。

放疗联合左卡尼汀治疗的患者，其心电图异常变化、心脏炎性反应的发生率以及主要心脏不良症状的发生率均显著低于单纯放疗；且其放疗完成率明显高于单纯放疗的患者；表明在单纯放疗基础上加用左卡尼汀的治疗方案对预防肺癌、乳腺癌放疗所致的心脏毒性具有很好的效果⁹⁻¹⁰⁾。分析原因可能是左卡尼汀具有直接正性肌力、扩张冠状动脉、改善血流动力学等作用，可以改善心功能，减少心绞痛发作，降低急性心肌梗死患者病死率，增强缺血再灌注心肌中糖的有氧氧化，促进再灌注心肌恢复从脂肪酸氧化途径获取能量，降低自由基含量，减轻再灌注损伤¹⁰⁾。左卡尼汀可有效地预防放射性心脏损伤的发生，可降低放疗所致心脏损伤的发生率，提高患者生存质量，具有保护心脏的作用。

2.2 氨磷汀

氨磷汀的化学名称为2-[(3-氨基丙基)氨基]乙基硫代二氢磷酸酯，英文名称为Amifostine，是第一个被国际权威机构认可的广谱细胞保护剂，最先得由美军陆军研究所开发出来，1996年美国食品药品监督管理局批准上市，用于化疗不良反应的预防。近年研究发现，氨磷汀对正常细胞具有抗凋亡、对肿瘤细胞具有诱导凋亡作用，在抗肿瘤、逆转耐药和保护正常细胞方面具有潜在的应用价值。

在一项大鼠的实验研究中，辐照前使用单次剂

量的氨磷汀,明显地减轻了因照射引起的冠状动脉血流以及大动脉血流量的减少,保持了正常的心输出量,结果证明能有效减少心脏损伤^[11]。但是,目前关于氨磷汀对正常组织而不是对肿瘤的选择性的临床前研究存在争议,且临床研究有限。

2.3 己酮可可碱

己酮可可碱的化学名称为3,7-二氢-3,7-二甲基-1-(5-氧代己基)-1H-嘌呤-2,6-二酮,英文名称为Pentoxifylline。己酮可可碱可抑制成纤维细胞增殖,并被证明能够抑制响应转化生长因子 β 和结缔组织生长因子的细胞内信号转导。

采用健康成年雄性大鼠,连续5d每天接受9Gy剂量的局部心脏照射,照射前1周和照射后6个月或照射后3个月每日给予己酮可可碱100mg/kg、维生素E20IU/kg,照射后观察6个月。结果发现,放射导致的升高的左心室舒张压有所降低,I型胶原蛋白的沉积有所减少。这两项实验研究表明,无论是在大鼠受照射前开始使用,还是在辐射诱导的大鼠心脏疾病发展过程中的晚些时候使用己酮可可碱和维生素E,对辐射诱导的心肌纤维化(抑制胶原沉积)和左心室功能都能产生有益的影响^[12-13]。

2.4 右丙亚胺

右丙亚胺可减少多柔比星引起的心脏毒性的发生率,并能减轻其严重程度,适用于接受多柔比星治疗累积量达300mg/m²且医师认为继续使用多柔比星有利的女性转移性乳腺癌患者。对于接受多柔比星治疗后继续接受放疗的患者,可明显减轻其心脏毒性。血清心肌肌钙蛋白是临床开展的急性心肌梗死的检测指标之一,是反映心肌损伤的生化指标。大鼠动物实验表明,照射前给予右丙亚胺,能够降低放射引起的血清心肌肌钙蛋白的升高,而且随着时间的延长作用逐渐增加,提示右丙亚胺可能有减轻放射性心脏损伤作用^[14]。

2.5 血管紧张素转化酶抑制剂

肾素-血管紧张素系统对于调节肾脏、肺和循环系统的血液动力学起着关键的作用。大鼠实验表明,卡托普利能够减少因局部心脏照射引起的心肌纤维化,阻止左心室毛细血管密度的降低^[15]。然而还没有临床前或临床证据证明血管紧张素转化酶抑制剂对辐射诱导的心脏毒性有直接的有利影响。有一些迹象表明,血管紧张素转化酶抑制剂对化疗后的心脏毒性可能会产生有利影响。在一项对患充血

性心脏衰竭高风险的114例接受了高剂量化疗的妇女的随机临床实验中发现,使用血管紧张素转化酶抑制剂(依那普利)的早期治疗似乎能防止晚期心脏毒性的发展^[16]。

2.6 甲泼尼龙和布洛芬

甲泼尼龙的英文名称为Methylprednisolone,是肾上腺皮质激素类药物,主要用于过敏性与炎症性疾病。布洛芬的化学名称为2-甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸),又名异丁苯丙酸,英文名称为IBUPROFEN,是解热镇痛药,主要用于扭挫伤、劳损等,具有止痛消炎的作用。

在放射诱导的新西兰白兔心脏病模型中进行的实验研究发现,照射前和照射后早期给予甲泼尼龙或布洛芬,可以提高白兔的存活率,降低心包炎以及心包积液的发生,减少心肌纤维化^[17]。

2.7 地尔硫唑

地尔硫唑的化学名称为顺-(+)-5-[(2-二甲氨基)乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-3-乙酰氧基-2,3-二氢-1,5-苯丙硫氮杂卓-4(5H)-酮盐酸盐,英文名称为Diltiazem Hydrochloride,为钙离子拮抗剂药物,其心脏保护作用在缺血性心肌损伤领域已有很多研究。采用大鼠放射损伤心肌模型开展研究,结果表明地尔硫唑对放射性心肌损伤有一定的保护作用^[18]。可能机制为扩张血管,减轻毛细血管壁水肿,增加心肌血氧供应;作为钙离子拮抗剂,主要阻断了心肌细胞上的膜电位依赖性钙通道,减轻了心肌细胞钙超载。

2.8 核糖

核糖是自然界存在的一种五碳醛糖,主要作用是合成维生素B,既是体内核糖核酸、核苷酸、辅酶类的构成成分,又是一种还原型诱导物,在体内代谢中发挥重要的生物活性作用。人体临床实验表明,核糖能有效降低心脏的放射性损伤^[19]。核糖的最大优点是它通过影响代谢而起作用,又是天然物质,安全、无明显的不良反应、服用方便,可作为胸部肿瘤放疗时防治放射心脏损伤的一种方法应用于临床。

2.9 血活素

血活素是用去纤维蛋白的新鲜小牛血经酶降解而成,含有多种促细胞生长因子、促细胞代谢物质、氨基酸、微量元素等,具有增强心肌细胞对氧和葡萄糖的摄取及利用作用,使心肌细胞内的ATP

产量增加,迅速改善心肌细胞的缺氧、缺血状态。血活素中的抗凝血酶原可明显降低血液黏度,改善微循环。血活素能增加缺血、缺氧心肌细胞的血流量,其多种促细胞生长因子可对缺血、缺氧损伤心肌细胞有强大的正性修复作用,从而多途径地改善放疗导致的水肿、变形心肌细胞氧供和血供情况。临床实验表明,血活素对放射性心脏损伤有较为肯定的防治作用^[20]。

2.10 1, 6-二磷酸果糖

1, 6-二磷酸果糖为葡萄糖代谢中的主要中间产物,有调节细胞能量代谢的作用,可促进细胞内高能基团的重建,保持细胞韧性和红细胞释放氧的能力,并能促进磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶的活性,促使糖酵解产生足够的三磷酸腺苷,增加细胞膜的稳定性,对细胞缺血缺氧有保护作用。临床观察证实了1, 6-二磷酸果糖对放射性心脏损伤所致的心律失常和心功能不全有很好的辅助治疗作用^[21],主要原因可能是其改善了心脏的能量代谢。

2.11 干细胞的替代

冠心病可能导致局部缺血和心肌细胞死亡。为了恢复损伤,必须实现局部血流量的恢复和损失的心肌细胞的再生。近几年的多项研究已经表明,不同类型的细胞,包括造血干细胞^[22]、骨髓间充质干细胞^[23]和血管内皮前体细胞^[24],都能在体外和体内分化成心肌细胞。研究表明,在一个大鼠模型中,使用过量表达肝细胞生长因子的骨髓间充质干细胞来治疗心肌缺血,可能是恢复局部血流量和再生损失的心肌细胞的一个新策略^[23]。一项小鼠模型的研究还考察了骨髓衍生的人间充质干细胞修复与放疗不良反应有关的组织损伤的治疗潜力,人间充质干细胞被移植于成年小鼠后,它们不仅迁移入骨髓,同时也进入其他组织,全身照射会提高人间充质干细胞植入骨髓和肌肉的效率,并导致其植入大脑、心脏和肝脏^[25]。迄今为止,还没有在人体中使用人间充质干细胞修复辐射诱导的心肌损伤的经历。

2.12 谷氨酰胺

口服补充谷氨酰胺可提高药物的治疗指数,即保护正常组织免受化疗和辐射伤害并使肿瘤细胞对化疗和辐射伤害更敏感。有资料表明,补充谷氨酰胺可以降低癌症治疗时出现心脏并发症的发病率。然而,还需要进一步研究以确定其在辐射诱导毒性中的作用^[26]。

2.13 中药

我国对中药在治疗心血管系统疾病方面的研究较多,其中复方丹参滴丸、麝香保心丸等已经在临床上广为应用,在治疗放疗引起的心脏毒性方面也有许多报道。复方丹参滴丸、麝香保心丸、黄芪注射液、参脉注射液、天芝草胶囊等均有降低放射对心脏损伤的作用。

2.13.1 复方丹参滴丸

复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片等组成,有活血化瘀、抗氧化、抗自由基的作用,内科常用于心脏缺血性疾病、心肌慢性缺氧的治疗。采用复方丹参滴丸治疗乳腺癌手术后需要化疗和放疗的患者,从化疗开始至放疗结束均口服复方丹参丸10粒,3次/d,研究表明,口服复方丹参滴丸降低了乳腺癌放化疗的急性心脏毒性^[27]。

2.13.2 黄芪注射液

黄芪是一种益气养元、扶正祛邪、养心通脉、健脾利湿的中药,黄芪注射液常用于病毒性心肌炎、心功能不全等心脏疾病的治疗。

选择45例胸部肿瘤患者,对照组20例患者仅接受⁶⁰Co γ 射线体外照射1个月,每周5次,每次2.0 Gy,总剂量40~50 Gy,治疗组25例患者在接受放疗的同时,应用黄芪注射液,20 ml/d,静脉滴注。结果显示:治疗组放疗完成率明显高于对照组;心脏炎症性反应发生率明显低于对照组;心电图异常发生率明显低于对照组;胸闷、心悸、胸痛等心脏主要症状发生情况也低于对照组,这些均提示黄芪注射液对放射性心脏损伤有保护作用^[28]。

2.13.3 麝香保心丸

麝香保心丸是由麝香、苏合香酯、冰片、蟾酥等组成的复方制剂。现代研究表明,其药理作用主要有改善和保护血管内皮功能、扩张血管、增强心肌收缩力等。选择60例下端食管癌患者,采用随机分组法将患者分为单纯放疗组与放疗加麝香保心丸组。放疗加麝香保心丸组放疗方案同单纯放疗组,但从放疗开始要加用麝香保心丸2粒,3次/d,至放疗结束。Tei指数(Tei index)即心肌做功指数,它反映左室的整体功能,若心脏功能下降,则Tei指数增加。应用彩色多普勒超声诊断仪分别测量两组患者放疗前及放疗后(疗程结束3 d内)的Tei指数,结果表明,单纯放疗组放疗前后Tei指数比较差异有统计学意义,而放疗加麝香保心丸组放疗前

后的 Tei 指数差异无统计学意义^[29]。说明麝香保心丸确实对射线造成的心功能损伤有预防保护作用。其作用机理为麝香保心丸降低或防止了射线对心脏微循环造成的损伤,使心肌的缺血缺氧状况改善,心肌的收缩能力增强,进而有效地保护了心脏功能。

2.13.4 生脉注射液

生脉注射液是经科学方法从人参、麦冬、五味子中提取研制而成的复方制剂。人参能增强免疫功能、兴奋心肌、加快心率、增强心的排出量、改善微循环等;麦冬能强心利尿、提高心肌耐氧能力;五味子能兴奋肾上腺皮质功能、调节心血管系统。临床观察确诊为胸部恶性肿瘤者 71 例,随机分为治疗组和对照组,治疗组 37 例放疗全程静脉注射生脉注射液 40~60 ml(5%葡萄糖注射液 250 ml),每天一次,对照组 34 例放疗开始后两周,每日服用强的松 40 mg,晨服,2 周为 1 疗程。两组放疗累积生物剂量至 60~70 Gy。结果发现,放疗后比较,生脉注射液组心电图异常及酶学变化的发生率明显低于对照组,且放疗前后比较,生脉注射液组差异无统计学意义而对照组差异有统计学意义;生脉注射液组心脏形态改变与对照组比较差异有统计学意义。由此可见,生脉注射液可降低心脏的放射损伤反应^[30]。

2.13.5 天芝草胶囊

天芝草胶囊由白花蛇舌草、肿节风、半枝莲、延胡索、三棱、莪术、丹参、人参、黄芪、灵芝、鸡血藤、地黄、枸杞子、天花粉、蒲公英、山豆根、苦参、甘草组成。将 76 例肺癌患者随机分为对照组(单纯放疗组)和治疗组(配合口服天芝草胶囊组)各 38 例,治疗组于放疗开始即口服天芝草胶囊,5 粒/次,3 次/d。放疗前及放疗结束各做 1 次常规心电图检查及心脏彩超,以观察心电图异常类型、例数及左室射血分数的变化。结果发现,治疗组治疗后心电图异常发生率明显低于对照组,左心室的射血分数有所改善,表明天芝草胶囊对肺癌放疗所致的心脏损伤有保护作用^[31]。

2.13.6 滋阴阴胶囊和白花蛇舌草注射液联合用药

滋阴阴胶囊具有滋养心阴、活血化瘀的功能,由麦冬、赤芍、北沙参、三七等药物提取制成,主治冠心病心绞痛、心肌梗死。白花蛇舌草注射液是中草药白花蛇舌草提取物,具有清热解毒、利湿消肿等功效,用于湿热蕴毒所致呼吸道感染、扁桃体炎、肺炎、阑尾炎和术后感染,亦可用于癌症辅助

治疗。将 70 例癌症患者(乳腺癌、食管癌、肺癌等)随机分为治疗组和对照组,治疗组 40 例在放疗过程中口服滋阴阴胶囊,每日 3 次,每次 3 粒;将 30 ml 白花蛇舌草注射液加至 250 ml 0.9%氧化钠注射液或 5%葡萄糖注射液中,静脉滴注,每日 1 次,连用 1 个月。对照组仅接受放疗。观察两组患者放疗完成率及心脏炎性反应发生率、心电图和主要症状(心悸、气短、胸闷、胸痛)。治疗组全部完成放疗,对照组 24 例完成放疗(80%)。治疗组在心脏炎性反应发生率、心电图异常、放疗所致心脏症状出现率方面显著低于对照组。表明胸部肿瘤患者放疗过程中加用上述中药,可有效避免心脏损伤的发生^[32]。

3 小结

目前,放射治疗已经成为治疗肿瘤的重要手段,肿瘤放射生物学表明放疗对肿瘤细胞的治疗效果与射线剂量成正相关关系,增大射线照射剂量,可以最大限度地破坏肿瘤细胞,但增大剂量,也加大了对瘤床周围正常组织的放射性损伤,这就限制了放射剂量的增大,特别是在胸部和头颈部肿瘤的治疗过程中,射线对心脑血管系统造成的损伤严重影响了患者的生存状况。所以临床上对心脑血管放射性损伤防护药物的需求相当迫切。目前对该类药物的研究还不太深入,国外主要是从已发现的辐射防护药中寻找对心脑血管保护的物质。我国结合中药在治疗心脑血管系统疾病方面的临床实践,开展了药物对放射性心脑血管损伤的治疗研究,但目前多集中在临床观察阶段,缺乏系统的药理学研究。因此,积极寻找和研究循环系统辐射防护药物,建立合适的动物模型以进行药物的机制研究非常必要。

参 考 文 献

- [1] 姜敏,吴荣.放射性心脏损伤的研究进展[J].医学综述,2012,18(19):3228-3231.
- [2] 孙华斌,于秀欣.辐射生物效应多样性的统一辐射剂量生物效应理论模型和应用研究[J].中国辐射卫生,2013,22(1):5-7.
- [3] Keller L, Cohen R, Sopka DM, et al. Effect of Bra Use during Radiotherapy for Large-Breasted Women: Acute Toxicity and Treated Heart and Lung Volumes[J]. Pract Radiat Oncol, 2013, 3(1): 9-15.
- [4] Stewart FA, Seemann I, Hoving S, et al. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention[J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2013, 25(10): 617-624.

- [5] 杜向慧, 王升晔. 恶性肿瘤患者放化疗相关的心脏毒性损伤[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(11): 982-983.
- [6] Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(3): 213-220.
- [7] 王振华. ET 技术评价头颈部肿瘤放疗早期患者颈动脉弹性的临床研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [8] 钱普东, 郭文杰, 何侠. 头颈部恶性肿瘤放疗与颈动脉狭窄的关系[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(1): 25-28.
- [9] 曹杰红, 谭华清. 左卡尼汀预防放疗所致肺癌患者心脏损伤的效果观察[J]. 肿瘤药学, 2013, 3(4): 290-292.
- [10] 刘平, 马进安, 朱道奇, 等. 左卡尼汀对乳腺癌化放疗心脏毒性的保护[J]. 中华普通外科杂志, 2008, 23(12): 977-978.
- [11] Feng M, Smith DE, Normolle DP, et al. A phase I clinical and pharmacology study using amifostine as a radioprotector in dose-escalated whole liver radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(5): 1441-1447.
- [12] 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.
- [13] Liu H, Xiong M, Xia YF, et al. Studies on pentoxifylline and tocopherol combination for radiation-induced heart disease in rats[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(5): 1552-1559.
- [14] 吕鹏, 臧爱民. 血清肌钙蛋白 I 在放射性心脏损伤中的变化及右丙亚胺对其影响[J]. 长治医学院学报, 2013, 27(2): 94-96.
- [15] Davis TA, Landauer MR, Mog SR, et al. Timing of captopril administration determines radiation protection or radiation sensitization in a murine model of total body irradiation[J]. Exp Hematol, 2010, 38(4): 270-281.
- [16] Hiona A, Lee AS, Nagendran J, et al. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(2): 396-403.
- [17] Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(3): 656-665.
- [18] 陈小平, 郑新萍, 冯惠芳, 等. 地尔硫唑对放射损伤心肌的保护作用[J]. 心脏杂志, 2007, 19(2): 209-211.
- [19] 徐庆瑞, 潘元成. 核糖防治放射性心脏损伤疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2008, 35(13): 36-37.
- [20] 吕守超. 放射性心脏损伤及防护[J]. 中国药物经济学, 2013, 8(S2): 332-333.
- [21] 张海涛, 郭雅, 曹成明, 等. 1, 6-二磷酸果糖在肿瘤诊疗中的应用进展[J]. 广东医学, 2013, 34(9): 1451-1453.
- [22] Martinez EC, Kofidis T. Adult stem cells for cardiac tissue engineering[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 50(2): 312-319.
- [23] Wang T, Sun S, Wan Z, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells in a rat model of myocardial infarction[J]. Resuscitation, 2012, 83(11): 1391-1396.
- [24] Cheng Y, Hu R, Lv L, et al. Erythropoietin improves the efficiency of endothelial progenitor cell therapy after myocardial infarction in mice: effects on transplanted cell survival and autologous endothelial progenitor cell mobilization[J]. J Surg Res, 2012, 176(1): e47-55.
- [25] Agay D, Scherthan H, Forcheron F, et al. Multipotent mesenchymal stem cell grafting to treat cutaneous radiation syndrome: development of a new minipig model[J]. Exp Hematol, 2010, 38(10): 945-956.
- [26] Barcellos LM, Costa WS, Medeiros JL Jr, et al. Protective effects of L-glutamine on the bladder wall of rats submitted to pelvic radiation[J]. Micron, 2013, 47(1): 18-23.
- [27] 刘灵芝. 复方丹参滴丸对肺癌患者放疗所致心脏损伤的保护作用[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(5): 440-441.
- [28] 屈强. 黄芪注射液对放射性心脏损伤的保护作用[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(4): 356-357.
- [29] 刘建民, 李东风. 麝香保心丸对放射性心功能损伤的保护作用观察[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(30): 7396.
- [30] 何丹, 吴玉. 放射性肺炎的诊断与治疗[J]. 吉林医学, 2013, 34(11): 2129-2130.
- [31] 魏青, 钱普东, 蒋鸣. 天芝草胶囊对肺癌放疗后心脏损伤的保护作用观察[J]. 中医药导报, 2010, 16(5): 35-36.
- [32] 陈秀珍, 朱大诚, 王艳辉. 白花蛇舌草药理作用及临床应用研究新进展[J]. 中药材, 2009, 32(1): 157-161.

(收稿日期: 2014-07-15)