

放射性心脏损伤发生机制及潜在干预措施的研究进展

孔月,徐裕金,陈明

(浙江省肿瘤医院,浙江省放射肿瘤学重点实验室,浙江 杭州 310022)

摘要:放射性心脏损伤是胸部肿瘤放射治疗中的常见并发症,其发生机制为线粒体等细胞微观结构改变、毛细血管受损、炎症与纤维化,临床相关影响因素有放射物理、药物联合使用、心肺相互作用,文章在此基础上对可能的干预措施进行讨论。

关键词:放射性心脏损伤;放射疗法;干预

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)03-0227-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.03.B014

Progress on Mechanism of Radiation Induced Heart Disease and Its Potential Interventions

KONG Yue, XU Yu-jin, CHEN Ming

(Zhejiang Cancer Hospital, Key Laboratory of Radiation Oncology in Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Radiation induced heart disease is a common complication of thoracic radiotherapy. Its mechanism includes mitochondrial damage, capillary damage, inflammation and fibrosis. Physical features of radiation, combination of drugs use and heart-lung interaction are important influencing factors clinically. This article proposes some potential interventions based on these influencing factors.

Subject words: radiation induced heart disease; radiotherapy; intervention

放射性心脏损伤(radiation induced heart disease, RIHD)是指由于电离辐射导致的心脏功能及结构的损伤,主要发生在接受胸部放疗的肿瘤患者,如淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、食管癌等。病理表现为心肌增生肥大、炎症、纤维化等;临床表现为胸痛、心悸等,或无明显症状;各类心脏检查可在放疗中乃至放疗结束后多年有阳性发现。电离辐射直接或间接作用于细胞,对肿瘤起到治疗作用,由于光子射线的穿透性,心脏等胸部脏器不可避免受到照射。早在1963年,就观察到放射性心脏损伤的存在^[1],随着肿瘤医学水平的提高,胸部肿瘤患者生存时间延长,观察到更多放射性心脏损伤病例,提示放射性心脏损伤在一定程度上抵消了放射治疗的获益^[2,3]。本文从放射性心脏损伤的临床概况、发生机制、影响因素以及潜在干预措施等方面进行讨论。

通讯作者:陈明,主任医师,博士;浙江省肿瘤医院放疗科,浙江省放射肿瘤学重点实验室,浙江省杭州市拱墅区半山山东路1号(310022);E-mail:chenming@zjcc.org.cn

收稿日期:2016-02-29; **修回日期:**2016-04-14

1 放射性心脏损伤的发病及死亡

Rubin等^[1]在1963年就报道了放射治疗引起心脏性死亡的病例。随着胸部放疗病例的积累,随访时间的延长,有关放射性心脏损伤的统计结果也逐步完善。Swerdlow等^[2]统计1967~2000年间接接受放疗的7033例霍奇金淋巴瘤患者心肌梗死发生情况,标准化死亡比(standardized mortality ratio, SMR)为2.5,并且心肌梗死风险在首次治疗后25年内维持较高水平。Hardy等^[3]通过SEER数据库,统计1991~2002年接受治疗的34209例非小细胞肺癌患者(年龄≥65岁,无基础心脏疾病),发现放化疗均会增加缺血性心脏病、心功能不全等心脏事件发生风险,在左侧肺癌患者更为明显。van der Pal等^[4]对1966~1996年接受治疗的1365例儿童肿瘤患者进行回顾性分析,记录到50例患者发生3级以上心脏事件(CTCAE-V3),在接受治疗后30年,约1/8患者将会发生严重心脏疾病,多因素分析得出,危险因

素包括蒽环类药物使用、心脏受到照射等。近年的多项大宗数据报道,放射性心脏损伤在一定程度上会抵消放射治疗的获益,提醒我们给予更多关注。

2 放射性心脏损伤的临床表现

心脏在受到电离辐射后,病理生理学改变为心包增厚、心肌间纤维化、心内膜增厚、冠状动脉狭窄等,临床表现与心血管系统疾病表现相似,如胸闷胸痛、心悸、水肿等,或仅表现为左室射血分数降低。常用的临床终点有心包疾病、缺血性心脏病、充血性心力衰竭及心脏瓣膜疾病。Stewart 等^[5]曾作出总结,将放射性心脏损伤分为以下几类:①心包疾病(急性心包炎、心包积液、缩窄性心包炎);②心肌疾病(心肌炎、心肌病);③冠状动脉疾病;④其他(心脏瓣膜病、传导异常)。各类心脏检查可有阳性改变,如心脏彩超可发现 EF 值下降、心电图表现为心律失常、胸部 CT 可发现心包积液等。

3 放射性心脏损伤的发生机制

3.1 微观结构变化

电离辐射引起的心脏损伤,可在细胞水平观察到了多种微观结构改变。Maeda 等^[6]对兔进行 X 线照射,可以观察到心肌细胞降解、线粒体改变、肌间盘降解,间质内多形核细胞浸润和血管内皮细胞损伤。急性期主要表现为心肌炎,晚期则表现为心外膜及心内膜纤维化,心肌细胞出现糖蛋白溶解和纤维化。心脏接受电离辐射后,主要受影响的微观结构为毛细血管、线粒体,主要的病理表现为心肌细胞变性、炎症及纤维化。

3.2 毛细血管受损

电离辐射可损伤毛细血管内皮细胞,引起心肌灌注不足、缺血,导致后续病理生理改变。20 世纪 90 年代,Laak 等^[7-9]就开始了相关研究,对鼠进行局部心脏照射,在心脏受照区域内,检测到血管内皮细胞密度减低、碱性磷酸酶活性降低,这些改变均在心肌损伤前出现。心肌缺血早期采用放射性核素检查,随着影像学技术发展,现普遍利用 SPECT 检查。放疗导致心肌缺血、灌注不足,随后心脏功能发生改变。Lind 等^[10]利用 SPECT 对左侧乳腺癌患者进行心肌

灌注检查,结果发现,放疗后 6 个月乃至更长时间内,高剂量照射区域内出现心肌灌注损伤及左前降支灌注缺损,患者发生一过性胸痛、室壁活动度改变。于金明等^[11]对局部晚期食管癌患者进行 ^{99m}Tc-MIBI-SPECT-GMPI 检查,在放疗 20 次时,可以在部分患者中观察到心肌灌注缺损,并伴有明显的室壁活动降低、室壁增厚、收缩末期及舒张末期灌注降低、心率加快表现。

3.3 线粒体功能异常

各类心脏细胞在受到电离辐射后,会发生代谢异常,活性氧含量升高,线粒体功能改变,致细胞凋亡、衰老。Tapio 等^[12-14]在小鼠受照后,分离心肌血管内皮细胞,观察到线粒体受损、氧化应激增加,代谢相关通路改变,如 PPAR α 、insulin/IGF-PI3K-Akt。Kim 等^[15]对 HL-1 和 H9C2 心肌细胞进行照射,通过染色方法,检查到衰老相关半乳糖苷酶(SA- β -gal)及 ROS 水平改变,认为电离辐射可引发 ROS 调节的细胞衰老。Sridharan 等^[16]对雄性 SD 鼠进行局部心脏照射,检测到心脏线粒体膜功能、SDH 和 state2 呼吸蛋白持续改变。心肌细胞的线粒体受损,可能会使心脏对钙过载及缺血灌注损伤更敏感。

3.4 炎症反应及纤维化

对鼠进行心脏照射,可以观察到左室心肌间炎症细胞增多、心内膜下泡沫细胞集聚、纤维蛋白渗出现象^[17]。Boerma 对激肽原缺陷小鼠进行局部心脏照射,发现激肽原缺陷小鼠心脏改变显著减少,作者认为可能是激肽—缓激肽系统对炎症细胞的招募作用,导致放射性心脏改变。其在此基础上进一步实验,发现在受照小鼠中使用激肽酶 B2 受体(kinin B2 receptor, B2R)选择性拮抗剂阻断 B2R 信号,可导致单核细胞/巨噬细胞渗入减少^[18,19]。以上实验结果提示电离辐射可能通过激活激肽—缓激肽系统,导致毛细血管通透性增高,炎症细胞聚集,纤维渗出。

4 放射性心脏损伤的影响因素

4.1 放疗相关因素

以往,TD5/5 和 TD50/5 作为评价组织耐受剂量重要指标,但随着 DVH 图的出现,其适用性逐渐减退。现常规分割放疗的心脏剂量限制为 $V_{40} \leq 80\%$, $V_{45} \leq 60\%$, $V_{60} \leq 30\%$, $V_{Mean} \leq 35$ Gy。根据 QUANTEC

回顾,对于乳腺癌患者,对于心脏照射体积应在不降低靶体积情况下降到最低, $V_{25} \leq 10\%$ 将会使放疗后15年内发生心脏死亡发生率控制在1%;对于淋巴瘤患者,推荐控制全心剂量 $\leq 15\text{Gy}$;为控制心包炎的发生,应控制平均心包剂量 $\leq 26\text{Gy}$, $V_{30} \leq 46\%$ ^[20]。王军等^[21,22]研究发现左心室 V_{50} 、全心 V_{60} 是急性放射性心脏损伤的独立影响因素。电离辐射能量是放射性心脏损伤最直接的影响因素,而电离辐射能量则受到放疗技术、照射方式等影响。对于接受胸部放疗的霍奇金淋巴瘤、左侧乳腺癌、食管癌,均有采用不同放疗技术对比的报道,如IMRT与3D-CRT对比^[23],VMAT与3D-CRT对比^[24,25],或TOMO与3D-CRT对比^[26],IMRT、VMAT和TOMO均较3D-CRT有心脏剂量学优势,如降低心脏平均剂量、中位剂量等,但IMRT、VMAT会增加平均肺剂量及乳腺平均剂量,TOMO则可在降低心脏剂量的同时也降低平均肺剂量及平均乳腺剂量。但在此基础上采用深呼吸控制技术时,不论采用何种放疗技术,平均心脏剂量较自由呼吸时降低^[27]。质子放疗技术在纵隔放疗中也有应用,其可以显著降低所有正常组织受量,并且提高靶区剂量覆盖^[28]。当采用不同放疗方式,如乳腺癌患者中,加速部分乳腺放疗(multicatheter accelerated partial breast irradiation, MCAPBI)可显著降低心脏、左前降支和肺剂量^[29]。Darby等^[30]对在1958~2001年在瑞典及瑞士接受放疗的2168例乳腺癌患者进行回顾性的病例对照研究,发现冠脉事件发生率与心脏平均剂量之间存在线性关系,心脏平均剂量每提高1Gy,冠脉事件发生率升高7.4%,并且不存在明显阈值。发表在2016年的一篇文章采用巢式病例对照研究,回顾了1965~1995年接受治疗的2617例霍奇金淋巴瘤患者,同样发现冠脉心脏疾病风险与平均心脏剂量之间存在线性关系^[31]。

4.2 与药物治疗联合使用

放疗在与药物治疗联合使用时,是否会增加放射性心脏损伤发生?蒽环类化疗药物与放疗联合使用时,具有协同作用,且放疗剂量越大,化疗强度越高,越易引起心脏相关事件^[32,33]。靶向药物,如曲妥单抗,在与放疗联合使用时,患者更容易发生左室射血分数改变,但并未发生明显的心脏事件^[34]。而对于他莫昔芬等内分泌治疗药物,临床使用中,未观察到其增加心肌梗死的发生^[35]。

4.3 与其他器官的相互作用

Ghobadi等^[36]对鼠的肺、心脏进行质子束照射,发现放射性心脏损伤与放射性肺损伤之间存在相互加强效应,提示器官放射耐受不仅与受照区域有关,还与周围器官有关。Nalbantov等^[37]对2007~2011年259例接受根治性放化疗的肺癌患者进行回顾性分析,发现伴有基础心脏疾病的患者,更易出现放射性肺炎。Cella等^[38-40]在建立放射性心脏瓣膜的NTCP模型时发现,一个较好的NTCP模型需要同时纳入心脏与肺的参数,如心脏受照体积、左肺是否受照、左肺受照体积。心脏与肺在解剖及功能上联合紧密,电离辐射损伤存在相互促进作用。

5 放射性心脏损伤的潜在干预措施

由于影像学等检测技术的快速发展,放射性心脏损伤得以早期诊断,使得早期干预成为可能。心肌应变率显像(strain rate imaging, SRI)心超检查,可以发现放疗后心脏局部应变以及应变率降低,用于早期发现放疗后心肌缺血^[41]。延迟增强MR晚期钆强化(LGE)检查,在中层心肌、心内膜下层可以观察到LGE增强,可用于检出放射性心肌纤维化^[42]。心超检查中,三尖瓣环的收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)、脉冲组织血流速度峰值等,可以作为右室收缩功能改变的简易、敏感的检查指标^[43]。Heidenreich等^[44]则采用运动试验,提高了放射性心肌缺血及冠状动脉疾病的检出率,从而早期确定高风险的无症状患者。血液中的某些标志物,如脑钠肽(BNP),对放射性心脏损伤也具有一定预测作用^[45]。

放疗对于放射性心脏损伤的影响因素已如前所述,降低心脏以及肺受照剂量、控制受照部位体积将有直接获益。临床上可以从放疗技术进行改进,如优先使用IMRT、VMAT、TOMO、质子放疗技术,减少照射野,采用呼吸门控技术等。

抗炎类药物、抗氧化、内皮生长因子及AECI类药物等,其对心脏的保护作用在动物实验中得到证实。Reeves等^[46,47]在兔进行心脏照射,发现放疗前使用地塞米松,或者放疗前及放疗后使用甲泼尼龙和布洛芬,可以减轻心肌纤维化、心包炎、心包积液,延长生存时间。有学者对SD鼠上进行局部心脏照射,

6 个月后观察左室舒张压、胶原 I/III 型蛋白、心脏/体重比、心肌降解、左室肥大细胞密度等指标,发现放疗前使用己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)+维生素 E(V_E),或放疗后使用 PTX+V_E,可以下调 TGF- β 表达,使心脏胶原纤维降低,对放射性心脏纤维化及左室功能起到保护作用^[48,49]。Qian 等^[50]在鼠中进行实验,发现富含氢的水可以防止心肌降解,降低心肌 MDA、8-OHdG 水平,提高心肌内源性抗氧化作用,提示氢有保护放射性心脏损伤的作用。Gu 等^[51]发现类表皮生长因子蛋白 rhNRG-1 β ,通过激活 ErbB2-ERK-SIRT1 信号通路,起到对受照心肌的保护作用,维持心脏功能。van der Veen 等^[52]在小鼠中进行实验,发现在心脏辐照后使用卡托普利,小鼠呼吸率及心肺结构有提高,同时放疗引起的胸水、心包积液及心肌纤维化减少,提示卡托普利可以减轻急性放射性心脏损伤。在接受放疗的非小细胞肺癌患者中使用 ACEI 类药物,可降低特定人群(男性,平均肺剂量不高)中放射性肺炎发生^[53]。

6 小 结

在接受胸部放疗的肿瘤病人中,心脏及邻近器官受照射难以避免。随着肿瘤患者生存时间的延长,放射性心脏损伤的临床危害逐步得到关注。既往普遍认为心脏是晚反应组织,但越来越多的证据表明,即使在放疗中,心脏也有急性损伤发生。心脏作为人体重要器官,其各结构受照损伤后均会导致较为严重的临床后果。现阶段对于心脏的保护,主要可以从早期发现,调整放疗剂量、方式等方面进行改进,尽管多种药物对心脏的保护作用在动物实验中已得到证实,但临床的进一步应用仍有待验证。

参考文献:

- [1] Rubin E, Camara J, Grayzel DM, et al. Radiation-induced cardiac fibrosis[J]. *Am J Med*, 1963, 3(4): 71-75.
- [2] Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(3): 206-214.
- [3] Hardy D, Liu CC, Cormier JN, et al. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1825-1833.
- [4] van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1429-1437.
- [5] Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, et al. Radiation injury to the heart[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1205-1211.
- [6] Maeda S. Pathology of experimental radiation pancarditis. I. Observation on radiation-induced heart injuries following a single dose of X-ray irradiation to rabbit heart with special reference to its pathogenesis [J]. *Acta Pathol Jpn*, 1980, 30(1): 59-78.
- [7] Lauk S, Kiszal Z, Buschmann J, et al. Radiation-induced heart disease in rats [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985, 11(4): 801-808.
- [8] Lauk S, Trott KR. Radiation induced heart disease in hypertensive rats [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988, 14(1): 109-114.
- [9] Lauk S, Trott KR. Endothelial cell proliferation in the rat heart following local heart irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 57(5): 1017-1030.
- [10] Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, et al. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(4): 914-920.
- [11] Zhang P, Hu X, Yue J, et al. Early detection of radiation-induced heart disease using (99m)Tc-MIBI SPECT gated myocardial perfusion imaging in patients with oesophageal cancer during radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 115(2): 171-178.
- [12] Azimzadeh O, Sievert W, Sarioglu H, et al. PPAR alpha: a novel radiation target in locally exposed Mus musculus heart revealed by quantitative proteomics [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(6): 2700-2714.
- [13] 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.
- [14] 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(2): 1203-1219.
- [15] Kim EJ, Lee J, Jung YR, et al. Involvement of corin down-regulation in ionizing radiation-induced senescence of myocardial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3): 731-738.
- [16] Sridharan V, Aykin-Burns N, Tripathi P, et al. Radiation-induced alterations in mitochondria of the rat heart [J]. *Radiat Res*. 2014, 181(3): 324-334.

- [17] Gabriels K, Hoving S, Seemann I, et al. Local heart irradiation of ApoE(-/-) mice induces microvascular and endocardial damage and accelerates coronary atherosclerosis [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 105(3):358-364.
- [18] Sridharan V, Tripathi P, Sharma SK, et al. Cardiac inflammation after local irradiation is influenced by the kallikrein-kinin system [J]. *Cancer Res*, 2012, 72 (19): 4984-4992.
- [19] Lieblong BJ, Sridharan V, Srivastava AK, et al. Role of the bradykinin B2 receptor in a rat model of local heart irradiation[J]. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91(8):634-642.
- [20] Giovanna G, Louis S, Vitali M, et al. Radiation dose-volume effects in the heart[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3):S77-S85.
- [21] Wang J, Long SJ, Jing SW, et al. Analysis of dose-volume factors for acute left ventricular damage in patients with thoracic cancer after radiotherapy [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2014, 23(4):326-330.[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.]
- [22] Wang J, Wang Y, Liu Q, et al. Analysis of manifestations and influential factors for acute radiation induced heart damage after three-dimensional radiotherapy [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2013, 22 (3):213-216.[王军, 王祎, 刘青, 等. 三维放疗急性放射性心脏损伤类型及影响因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(3): 213-216.]
- [23] Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, et al. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: Impact on heart sparing and dose to the breasts[J]. *Radiother Oncol*, 2007, 82(3):301-307.
- [24] Osman SO, Hol S, Poortmans PM, et al. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(1): 17-22.
- [25] Filippi AR, Ragona R, Piva C, et al. Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92 (1):161-168.
- [26] Nguyen NP, Krafft SP, Vinh-Hung V, et al. Feasibility of tomotherapy to reduce normal lung and cardiac toxicity for distal esophageal cancer compared to three-dimensional radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(3):438-442.
- [27] Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, et al. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both?[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(1):169-174.
- [28] Bradley JA, Dagan R, Ho MW, et al. Initial Report of a Prospective Dosimetric and Clinical Feasibility Trial Demonstrates the Potential of Protons to Increase the Therapeutic Ratio in Breast Cancer Compared With Photons[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1):411-421.
- [29] Chan TY, Tan PW, Tan CW, et al. Assessing radiation exposure of the left anterior descending artery, heart and lung in patients with left breast cancer: a dosimetric comparison between multicatheter accelerated partial breast irradiation and whole breast external beam radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117(3):459-466.
- [30] 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.
- [31] van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of hodgkin lymphoma [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 34(3):235-243.
- [32] Kinsella TJ, Ahmann DL, Giuliani ER, et al. Adriamycin cardiotoxicity in stage IV breast cancer: possible enhancement with prior left chest radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979, 5(11-12):1997-2002.
- [33] Loprinzi CL, Carbone PP, Tormey DC, et al. Aggressive combined modality therapy for advanced local-regional breast carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2(3):157-163.
- [34] Cao L, Cai G, Chang C, et al. Early cardiac toxicity following adjuvant radiotherapy of left-sided breast cancer with or without concurrent trastuzumab [J]. *Oncotarget*, 2015, 7 (1):1042-1054.
- [35] Geiger AM, Chen W, Bernstein L. Myocardial infarction risk and tamoxifen therapy for breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(9):1614-1620.
- [36] Ghobadi G, van der Veen S, Bartelds B, et al. Physiological interaction of heart and lung in thoracic irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(5):e639-e646.
- [37] Nalbantov G, Kietselaer B, Vandecasteele K, et al. Cardiac comorbidity is an independent risk factor for radiation-induced lung toxicity in lung cancer patients [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 109(1):100-106.
- [38] Cella L, Palma G, Deasy JO, et al. Complication probability models for radiation-induced heart valvular dysfunction: do heart-lung interactions play a role?[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e111753.
- [39] Cella L, Oh JH, Deasy JO, et al. Predicting radiation-induced valvular heart damage [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54 (10):1796-1804.
- [40] Cella L, Liuzzi R, Conson M, et al. Multivariate normal tissue complication probability modeling of heart valve dysfunction in Hodgkin lymphoma survivors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(2):304-310.

- [41] Erven K, Jurcut R, Weltens C, et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1444–1451.
- [42] Umezawa R, Ota H, Takanami K, et al. MRI findings of radiation-induced myocardial damage in patients with oesophageal cancer [J]. *Clin Radiol*, 2014, 69 (12): 1273–1279.
- [43] Tuohinen SS, Skytta T, Virtanen V, et al. Early effects of adjuvant breast cancer radiotherapy on right ventricular systolic and diastolic function[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35 (4): 2141–2147.
- [44] Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1): 43–49.
- [45] Nellessen U, Zingel M, Hecker H, et al. Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function; which role for cardiac biomarkers? [J]. *Chemotherapy*, 2010, 56(2): 147–152.
- [46] Reeves WC, Stryker JA, Abt AB, et al. Early corticosteroid administration in experimental radiation-induced heart disease[J]. *Radiology*, 1980, 134(2): 533–535.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Qian L, Cao F, Cui J, et al. The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice [J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2010, 51(6): 741–747.
- [51] Gu A, Jie Y, Sun L, et al. RhNRG-1beta Protects the Myocardium against Irradiation-Induced Damage via the ErbB2-ERK-SIRT1 Signaling Pathway [J]. *PloS One*, 2015, 10(9): e0137337.
- [52] van der Veen SJ, Ghobadi G, de Boer RA, et al. ACE inhibition attenuates radiation-induced cardiopulmonary damage[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(1): 96–103.
- [53] Wang H, Liao Z, Zhuang Y, et al. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce the risk of symptomatic radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer after definitive radiation therapy? Analysis of a single-institution database [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(5): 1071–1077.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。