

非小细胞肺癌放疗致放射性心脏损伤的研究进展

常春禹 综述, 汪庚明[△] 审校

蚌埠医学院第一附属医院肿瘤放疗科, 安徽蚌埠 233000

关键词: 非小细胞肺癌; 放疗; 放射性心脏损伤

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)05-0712-05

肺癌是临床上常见的恶性肿瘤,其病理类型中又以非小细胞肺癌(NSCLC)最为常见。虽然恶性肿瘤的治疗方法多种多样,但目前病死率仍然很高,其仍然对患者的生命和健康有着严重的威胁。放疗是肺癌主要的治疗方式之一^[1]。肺癌放疗的放射野一般包括肺及纵隔淋巴结,但因为上述解剖位置距心脏较近,心脏就不可避免地会受到放射,所以部分肺癌患者在放疗早期或后期会发生放射性心脏损伤(RIHD),从而影响患者预后。在放疗过程中,增加放射剂量已被尝试用于降低局部肺癌病灶的复发率,但是由此引起的心脏毒性也可能会相应增加,因此,RIHD在基础研究和临床实践中也越来越受到重视。本文就 NSCLC 放疗致 RIHD 的研究进展作一综述。

1 RIHD 的发生机制

1.1 放疗引起的急性和慢性 RIHD

1.1.1 急性 RIHD 放疗引起的急性 RIHD 一般发生在电离辐射开始后的几分钟到几小时。在急性损伤时,机体发挥作用的炎症细胞主要为中性粒细胞,其多分布于处于放疗区域的心肌之中。同时,中性粒细胞会促进巨噬细胞等免疫细胞的聚集,这些免疫细胞会再次分泌不同的细胞因子,从而使急性炎症反应进一步增强。因此,放疗引起的急性 RIHD 主要是由放疗过程中放射引起心脏区域的急性炎症反应导致的^[2]。

1.1.2 慢性 RIHD 慢性 RIHD 主要是由慢性氧化应激反应与自由基的产生导致的。相关研究表明,炎症细胞的浸润在慢性氧化应激反应和心脏的异常结构变化中起着重要作用^[3]。慢性氧化应激反应和部分炎症因子可导致患者出现心肌纤维化或者心肌肥大,从而导致心脏的功能和血液供应受到影响。随着放疗进程的不断推进,心脏受到的放射次数和剂量也在不断增加,在此过程中,心脏部分组织的胶原蛋白和细胞外基质蛋白也会不断积累,进一步促进心肌纤维化的产生,最终出现心脏的慢性损伤。

1.2 心肌微血管损伤与 RIHD RIHD 的发生与炎症反应引起的微血管改变和纤维化有关^[4]。内皮细胞的变化导致毛细血管与心肌细胞比例降低,心外膜

血管的损伤导致血栓前状态,炎症反应相关蛋白的激活导致持续性炎症反应,持续性炎症反应又可以加快单核细胞、巨噬细胞向炎症部位的聚集速度,血栓前环境导致的管腔阻塞和血管内脂质条纹的形成加速动脉粥样硬化。高脂血症等危险因素缩短了动脉粥样硬化的发生时间。研究表明,放疗和其他危险因素在放疗相关动脉粥样硬化的发展中具有倍增效应^[5]。

2 RIHD 的临床分类

放疗引起的损伤可以发生在心脏内的任何组织,如心肌、心包、心脏血管等,患者的具体临床表现及后续的治疗和预后取决于心脏受累组织的类型。值得临床医生高度重视的是,在放射生物学中,人体的心脏是一个平行和串联的器官,如果患者的一小部分心肌出现损伤,临床上可能没有明显表现;但是,如果冠状动脉或心脏传导系统中的一小部分出现损伤,那么这种损伤在临床上对于患者来说可能是极其危险的。目前,临床上大致可以把 RIHD 分为心包疾病、心肌炎和心肌病、瓣膜病、冠状动脉疾病、心脏传导异常这 5 类。

2.1 心包疾病 在临床中,由放疗引起的心包疾病是 RIHD 最常见的类型之一。当 NSCLC 放疗患者超过 30% 的心脏组织接受 50 Gy 的放射剂量时,就有很大的可能会发生各种心包疾病^[6]。心包疾病的临床表现和严重程度因疾病的种类不同而有所差异。放疗导致的心包疾病大致可以分为急性放射性心包炎、慢性放射性心包炎、缩窄性心包炎。目前,放疗引起心包疾病的机制尚不明确,可能与放射线引起毛细血管网损伤、反复的局部缺血等微循环障碍有关,其可导致毛细血管通透性增加,心包壁层纤维蛋白渗出,产生过多的富含蛋白质的心包积液,这些渗出液被成纤维细胞及胶原蛋白替代,形成心包纤维变性,使心包不同程度增厚。

2.1.1 急性放射性心包炎 在临床中,急性放射性心包炎可以发生在患者放疗期间或之后,相对其他心包疾病而言,急性放射性心包炎比较少见。大多数患者的临床表现可能包括发热、厌食、心前区疼痛或者心电图异常等。一般来说,急性放射性心包炎通常可

[△] 通信作者, E-mail: lansefeidian777@163.com。

以自行消退,因此,一部分患者不需要临床干预;而另一部分患者在休息的同时应用非甾体抗炎药、利尿剂等药物后,也可以逐渐恢复正常。此外,有研究表明,急性放射性心包炎导致心包积液的发生率为 20%~40%^[7],而症状严重时,部分患者可能会出现呼吸困难或心包填塞等,这时候就需要临床的积极干预或者转入相应专科进行下一步对症治疗。

2.1.2 慢性放射性心包炎 慢性放射性心包炎大多数在放疗结束后的 1 年内出现,表现为慢性渗出性心包积液^[8]。慢性或复发性放射性心包炎引起的心包积液可能需要心包开窗或部分心包切除。因此,部分 NSCLC 患者在放疗后需要定期复查心脏彩超,以便及时发现可能出现的慢性放射性心包炎。

2.1.3 缩窄性心包炎 缩窄性心包炎通常在放疗后 3~6 年出现,可以由急、慢性渗出性心包炎发展而来,超声检查显示心包明显增厚。心包增厚或者心包发生广泛纤维化会严重影响心脏功能。正常心包厚度多小于 1 mm,发生放射性心包炎时平均可达 4 mm,缩窄性心包炎可达 17 mm。临床症状较重者给予非甾体类抗炎药治疗即可,出现心包填塞者必须进行心包穿刺术^[9]。

2.2 心肌炎和心肌病 NSCLC 患者在进行放疗 5 年后发生心肌炎和心肌病的风险会增加。关于放疗引起心肌损伤的致病机制,目前认为可能与放疗过程中心脏的部分微血管损伤有关。有报道了纵隔放疗后患者出现心肌灌注缺损,心肌微血管损伤最终导致心肌纤维化和心脏舒张功能障碍^[10]。大多数心肌损伤患者表现为运动不耐受和运动时左室射血分数(LVEF)下降,患者在休息时也可能出现 LVEF 轻微下降。治疗方面,临床上采用的治疗药物与其他原因导致的心肌炎和心肌病相同,包括血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂和 β 受体阻滞剂等。

2.3 瓣膜病 主动脉瓣和二尖瓣病变在放疗导致的瓣膜病中比较常见,而三尖瓣和肺动脉瓣病变则比较少见。微血管缺血是引起主动脉瓣和二尖瓣病变的主要原因,主动脉瓣和二尖瓣病变的主要病理改变为瓣膜的小叶发生纤维化,导致瓣膜厚度增加,同时伴有部分瓣膜钙化的现象。有症状的瓣膜病很少见,因此对于有症状的瓣膜病应调查是否存在其他常见病因。研究发现,无症状和有症状的瓣膜病患者中位病程分别为 11.5 年和 16.5 年^[11]。

2.4 冠状动脉疾病 在大部分患者完成放疗后的 10 年内,其患冠状动脉疾病的风险逐渐升高^[12]。同时随着时间的推移,冠状动脉疾病的严重程度可能会不断增加,虽然这种情况很少见,但一旦发生,将会是放疗后最严重的并发症之一,可能随时危及患者的生命。

目前放疗导致的冠状动脉疾病确切的发病机制还不太明确,最可能的机制是血管内皮细胞受到损伤,从而导致一系列的症状发生。而放疗引起的血管内皮细胞损伤可能与活性氧或细胞因子等炎症介质的产生有关^[13]。内皮细胞损伤导致细胞通透性增加,从而出现间质纤维蛋白沉积,再进一步形成血小板血栓,最终发展为冠状动脉疾病。但是,其他可能的相关因素,例如吸烟、血脂异常、高血压等,也很可能会加速放疗后冠状动脉疾病的出现。放疗相关冠状动脉疾病的特征性症状和体征是发病时间早、受累血管的数目比例失调、易发生在前位动脉,即左前降支和右冠状动脉。放疗相关冠状动脉疾病的干预措施与非放疗相关冠状动脉疾病的干预措施相同,主要根据冠状动脉疾病的症状、NSCLC 所处阶段、并发症和预期生存率来进行相关的药物保守治疗,或者进行血管内支架置入,使血管重新畅通。

2.5 心脏传导异常 心脏传导异常相对于其他 RIHD 来说,是一种极其罕见的 NSCLC 放疗相关心脏并发症,其发生的原因可能是心脏传导系统附近的组织发生了纤维化,或心脏部分传导束损伤^[14]。其中,传导束损伤可能是由直接放射引起,也可能是由于心肌纤维化和部分心肌缺血引起。对于心脏传导异常,通常的检查方法是超声心动图和心电图等。当出现心脏传导异常时,若患者无明显临床症状,通常不需要临床的过度干预;但如果症状严重,可采取的治疗方法包括放置起搏器和使用射频消融术。

3 RIHD 的检查与诊断

目前,RIHD 的诊断较为困难,在临床上通常是排除其他可能诊断后才能确诊 RIHD。因此,全面的临床检查对 RIHD 的诊断尤为重要。同时,心内科医生在接诊接受过放疗的患者时需要提高警惕,重点关注是否出现了 RIHD,并进行相关检查(心电图、CT 或 MRI、超声心动图、活检等)^[15]。在诊断 RIHD 前应先对一些常见的原因进行排除,如高血压性心脏病。心外膜和心包之间的液体增加是 RIHD 的一个显著特征,并有助于区分 RIHD 与其他原因导致的心脏损伤。

早期诊断 RIHD 在调整 NSCLC 治疗策略和减少心脏毒性方面起着关键作用。RIHD 诊断困难的部分原因是患者临床情况复杂而难以及时发现。RIHD 的实际发病率难以评估,因为很多患者都接受了靶向治疗、化疗、免疫治疗等综合治疗。临床医生应在全面评估患者的情况后谨慎诊断。目前,RIHD 常用的诊断和病情监测方法包括血液学指标检测、超声心动图、心电图检查等^[16]。

3.1 超声心动图 超声心动图,尤其是二维成像,是最常用的监测放疗期间和放疗后患者心功能的一种

方法。它是一种可重复使用的无创检查方法,适用于连续性的心功能评估。LVEF 是目前最被认可的心功能参数,其可以用于预测发生不良心血管事件患者的短期和长期预后,可用于评估的疾病包括心肌梗死、缺血性和特发性心肌病,以及蒽环类药物所致心肌病等。在 RIHD 患者中,心脏舒张功能障碍可能先于 LVEF 降低出现,因此,该类患者存在无 LVEF 降低的心脏异常舒张充盈^[17]。

3.2 其他成像技术 多门控采集扫描在评估 LVEF 时可以限制观察者之间的变异性,但其缺点是将患者暴露在放射线下,并且提供的关于心脏结构和舒张功能的信息有限。MRI 被认为是评价心脏容积、质量及收缩期和舒张期功能的“金标准”,然而,由于其检查成本较高而没有被临床常规使用。

3.3 心脏生物标志物

3.3.1 肌钙蛋白 心肌肌钙蛋白是心肌细胞发生损伤时释放到血液中的调节蛋白,是评估心脏损伤的常用生物标志物^[18]。在心脏损伤发生后 2~3 h 肌钙蛋白水平会升高^[19],这可以为临床进一步确诊 RIHD 提供参考。目前肌钙蛋白的检测技术也在不断更新,部分技术可以使肌钙蛋白的检测结果更加准确,甚至可以检测到更低水平的肌钙蛋白升高^[20]。

3.3.2 利钠肽 若患者的利钠肽水平升高,可以通过超声检查进一步明确是否存在化疗引起的左心室内径异常。但是,目前尚未发现利钠肽水平升高与心功能障碍进展之间的关系,可能的原因为接受放疗的患者在 LVEF 没有显著变化的情况下,其左心室体积可能因为放疗等因素的影响而首先发生明显改变^[21]。

3.3.3 其他潜在的生物标志物 其他潜在的生物标志物主要包括内皮功能障碍标志物(如组织型纤溶酶原激活物)、心肌缺血标志物(如脂肪酸结合蛋白)及氧化应激和炎症相关标志物(如超敏 C 反应蛋白和白细胞介素)。上述生物标志物在放疗期间已经显示出明显变化,但这些变化对心功能的影响尚不清楚。目前,临床上 RIHD 患者常规心脏生物标志物的使用并未达到标准化、规范化,未来还应该进行更多的大样本、前瞻性、多中心临床研究,为临床合理使用这些心脏生物标志物提供参考^[22]。

4 NSCLC 患者发生 RIHD 的原因

4.1 患者自身因素 若 NSCLC 患者既往患有冠心病、高血压或高脂血症等,则其发生 RIHD 的风险将高于未合并上述疾病的患者。1 项针对 109 例Ⅲ期 NSCLC 患者的研究发现,患者发生不良心脏事件与放疗前冠状动脉钙化情况和心脏接受的放射剂量密切相关,该研究约 50% 的患者合并冠状动脉钙化,根据冠状动脉钙化情况就可以在 NSCLC 放疗之前准确评估患者不良心脏事件发生风险^[23]。也有研究显示,

冠状动脉钙化在 NSCLC 吸烟患者中很普遍,并且与放疗后的心脏毒性有关^[24]。在临床上,医生可以对 NSCLC 患者进行放疗前的基线资料评估,从而对患者采取针对性的医疗管理。

4.2 肿瘤发生部位及心脏放射范围 放疗是运用高能波束和粒子束破坏癌变细胞内的 DNA 结构,抑制癌变细胞的生长与分裂,促使癌变细胞凋亡的一种治疗方法。但是,放疗不仅会杀死癌变细胞,还会破坏机体正常细胞内的 DNA,对病变周围组织造成不同程度的损伤。当 NSCLC 患者肿瘤位于左下肺时,与心脏距离较近,其心脏的受放射范围和平均放射剂量均会相应增加,因此 RIHD 的发生率也会增加。建议临床医生应多关注肿瘤位于左下肺的患者,放疗后定期随访监测患者心肌酶谱等心脏损伤相关指标,及时采取相应的干预措施,以减少 RIHD 的发生。

同时,放疗过程中部分 NSCLC 患者的原发病灶和转移至淋巴结的肿瘤病灶可能会随着放疗次数及剂量的叠加而出现明显缩小。如果出现这种情况,那么为了达到更好的治疗效果,同时减少对心脏等正常组织的放射剂量,临床医生就必须及时采用影像学手段评估患者基本情况,重新进行 CT 模拟机下定位、靶区勾画和放疗计划的制订。心脏是一个串联器官,当放射剂量相同时,受到放射的心脏组织体积越大,RIHD 的发生率越高^[25]。因此,有效预防 RIHD 的方法就是在放疗过程中尽量减少放射线对心脏的影响;如果不可避免,则需尽量使心脏受到放射的总体积 $\leq 60\%$ ^[26],但是这一数据主要是针对既往无心脏病史等基础疾病的患者,对于患有冠心病等基础疾病的患者,仍然有待于进一步的临床研究以明确。

4.3 心脏接受的放射剂量 临床研究发现,RIHD 多在心脏接受放射剂量达 60~70 Gy 时出现^[27]。但是目前对于接受放疗的 NSCLC 患者,尚未明确与其总生存期和不良心脏事件相关的心脏放射剂量,这可能与 NSCLC 患者个体差异较大有关。XUE 等^[28]的 1 项研究显示,心包接受的放射剂量对 NSCLC 患者的生存期有重要影响,心包积液在接受放疗的 NSCLC 患者中很常见,同时心脏和心包的几个剂量学因素与心包积液的发生风险显著相关,放疗累及心包可能会导致致命性的心脏毒性。因此,通过最大限度地减少对心包和上纵隔的放射剂量,可以降低 NSCLC 患者因 RIHD 死亡的风险,但是需要更多临床研究来验证这些结论。

4.4 放疗联合化疗 在癌症患者中,化疗和放疗的共同作用仍然是心脏损伤发生、发展的一个重要因素。在 NSCLC 患者放疗联合化疗的治疗过程中,细胞毒性药物的使用主要引起心血管相关不良反应,包括静脉或动脉血栓栓塞等。临床中有时很难确定与

特定药物活性相关的心血管相关不良反应的发生机制。在许多情况下,若患者本身患有心血管疾病,药物可能是引发临床症状的额外因素。此外,化疗通常又是以两种及以上药物联合的方案给药,这就导致在治疗过程中发生不良事件时很难确定具体的致病药物。在 NSCLC 的临床治疗中,顺铂是常用化疗药物之一,临床研究表明,接受顺铂治疗的患者有更高的心肌梗死风险,在年龄超过 65 岁的患者中,使用顺铂化疗还可能会引起更高的缺血性心脏病或心力衰竭发生风险^[29]。接受化疗联合放疗的患者发生心血管不良事件的风险最高。此外,大多数基于顺铂衍生物的化疗会永久性损伤内皮细胞,并导致肥胖、动脉高压和血脂异常,从而增加冠状动脉和外周血管发生粥样硬化的风险。但是,化疗与放疗的相互作用对心脏损伤的影响机制复杂,需要临床医生在考虑所有因素的基础上对患者进行合理评估。

5 总 结

目前,临床常采用化疗、手术、放疗等方式治疗 NSCLC,放疗是已失去手术根治机会的中晚期 NSCLC 患者的常用治疗手段。放疗可以控制肿瘤细胞的扩散与转移,同时缩小肿瘤体积,使患者的病情维持在相对稳定的状态。但是放疗易损伤机体局部正常细胞,损伤肿瘤周围正常心脏组织,导致患者出现 RIHD,影响预后。王松等^[30]研究显示,胸部肿瘤患者放疗后 RIHD 的发生率为 42%,严重影响了患者的术后恢复;任朋丹等^[31]研究显示,144 例 NSCLC 患者放疗后 RIHD 的发生率为 34.72%。由此可见,NSCLC 患者放疗后发生 RIHD 的风险较高,积极寻找 RIHD 发生的影响因素至关重要。因此,临床医生在制订放疗计划时,应充分利用计算机规划、图像指导等技术,以减少心脏接收到的放射剂量和放射范围;同时还应考虑患者的年龄、既往病史等情况,对于已经存在高血压、血脂异常或其他心脏疾病的患者,必须提前进行临床干预,如口服相关治疗药物等。对于发生 RIHD 风险较高的患者,应提前进行超声心动图检查和心脏血清标志物检测等,在放疗前进行有效处理,尽可能降低 RIHD 的发生风险。

参考文献

- [1] KHALIFA J, LEROUGE D, LE P C, et al. Radiotherapy for primary lung cancer[J]. *Cancer Radiother*, 2022, 26 (1/2): 231-243.
- [2] ATKINS K M, BITTERMAN D S, CHAUNZWA T L, et al. Mean heart dose is an inadequate surrogate for left anterior descending coronary artery dose and the risk of major adverse cardiac events in lung cancer radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110 (5): 1473-1479.

- [3] JENNA F B, CARMEN B, COOPER T R, et al. Dosimetric predictors of cardiotoxicity in thoracic radiotherapy for lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20 (6): 435-441.
- [4] JANG B S, CHA M J, KIM H J, et al. Heart substructural dosimetric parameters and risk of cardiac events after definitive chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 152: 126-132.
- [5] 李欢, 曹璐, 陈佳艺. 胸部肿瘤放射治疗中心脏照射剂量体积与损伤效应的关系[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45 (11): 841-846.
- [6] WEI S, ZHANG L, CUI H, et al. Surgery for patients with radiation-induced constrictive pericarditis[J]. *Heart Surg Forum*, 2019, 22 (6): E466-E469.
- [7] 李剑春, 刘建国, 李亚东, 等. 调强放疗治疗中央型非小细胞肺癌患者心率变异性 QT 离散度 JT 离散度变化观察[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20 (11): 1830-1832.
- [8] ELL P, MARTIN J M, CEHIC D A, et al. Cardiotoxicity of radiation therapy: mechanisms, management, and mitigation[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22 (8): 70.
- [9] KUCHARSKA W, NEGRUSZ-KAWECKA M, GROMKOWSKA M. Cardiotoxicity of oncological treatment in children[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2012, 21 (3): 281-288.
- [10] 李锦秋, 张志林, 杜炜, 等. EGFR-TKI 同步放疗对 IV 期 NSCLC 患者急性心脏损伤的研究[J]. *河北医药*, 2020, 42 (17): 2589-2593.
- [11] 陈情, 李越, 颜若难. 调强放疗对肺癌患者心电图心肌酶谱及 B 型利钠肽的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47 (18): 944-948.
- [12] WIESHAMMER S, DREYHAUPT J, MULLER D, et al. Cardiotoxicity and cancer therapy: treatment-related cardiac morbidity in patients presenting with symptoms suggestive of heart or lung disease[J]. *Oncology*, 2013, 85 (3): 137-144.
- [13] WANG K, PEARLSTEIN K A, PATCHETT N D, et al. Heart dosimetric analysis of three types of cardiac toxicity in patients treated on dose-escalation trials for stage III non-small cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 125 (2): 293-300.
- [14] ATKINS K M, RAWAL B, CHAUNZWA T L, et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (23): 2976-2987.
- [15] 张云帆. 血浆肌钙蛋白 I、心肌酶谱、脑钠肽在胸部恶性肿瘤患者 RIHD 诊断中的作用[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6 (21): 119-121.
- [16] DESS R T, SUN Y, MATUSZAK M M, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (13): 1395-1402.
- [17] CHEN L, HUANG J, WU W, et al. The impact of right ventricular function on prognosis in patients with stage

- III non-small cell lung cancer after concurrent chemoradiotherapy[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(6): 1009-1017.
- [18] 陈姿宇. 心脏受照体积剂量与冠心病患者 RIHD 关系的临床研究[D]. 山东: 青岛大学, 2019.
- [19] JOHAN S, JAVID M, KRISTOPHER S. Radiation-induced cardiovascular toxicity: mechanisms, prevention, and treatment[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2018, 20(4): 31-42.
- [20] WANG K, MALKIN H E, PATCHETT N D, et al. Coronary artery calcifications and cardiac risk after radiation therapy for stage III lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(1): 188-196.
- [21] ZHANG T W, SNIR J, BOLDT R G, et al. Is the importance of heart dose overstated in the treatment of non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(3): 582-589.
- [22] WANG K, EBLAN M J, DEAL A M, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage iii non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(13): 1387-1394.
- [23] DEGENS J, DE RUYSSCHER D, HOUBEN R, et al. Are patients with stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy at risk for cardiac events? Results from a retrospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9): e036492.
- [24] WEI T H, CHENG Y F. The cardiac toxicity of radiotherapy: a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(10): 1333-1340.
- [25] WANG H, WEI J, ZHENG Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2128-2138.
- [26] TAUNK N K, HAFFTY B G, KOSTIS J B, et al. Radiation induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms[J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 39.
- [27] AHAMED J, LAURENCE J. Role of platelet-derived transforming growth factor- β 1 and reactive oxygen species in radiation-induced organ fibrosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(13): 977-988.
- [28] XUE J X, HAN C G, JACKSON A, et al. Doses of radiation to the pericardium, instead of heart, are significant for survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 133: 213-219.
- [29] FARHOOD B, ALIASGHARZADEH A, AMINI P, et al. Radiation-induced dual oxidase upregulation in rat heart tissues: protective effect of melatonin[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7): 317.
- [30] 王松, 何津祥, 李兴川. 胸部肿瘤放射性心脏损伤的系统评价和 Meta 分析[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(4): 457-463.
- [31] 任朋丹, 宋琳琳. 非小细胞肺癌患者放疗后发生放射性心脏损伤的影响因素[J]. *河南医学研究*, 2022, 31(4): 651-655.
- (收稿日期: 2022-08-26 修回日期: 2022-11-28)
- (上接第 676 页)
- [7] 王硕, 马龙, 张谦, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血的诊断与治疗进展[J/CD]. *中国脑血管病杂志(电子版)*, 2020, 14(1): 29-32.
- [8] SAMUELS O B, SADAN O, FENG C, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: trends, outcomes, and predictions from a 15-year perspective of a single neurocritical care unit[J]. *Neurosurgery*, 2021, 88(3): 574-583.
- [9] MCMILLAN T, WILSON L, PONSFORD J, et al. The Glasgow Outcome Scale: 40 years of application and refinement[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(8): 477-485.
- [10] 褚冬, 张光敏, 李清泉, 等. 颅内动脉瘤发生发展中的炎症反应及信号通路研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(1): 89-96.
- [11] GAREEV I, BEYLERLI O, ALIEV G, et al. The role of long non-coding rnas in intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage[J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(9): 155-168.
- [12] 张兰, 库洪彬, 王敏, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人血清 sLOX-1, netrin-1 水平变化及其与病人预后的关系[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(6): 377-380.
- [13] BSAT S, CHANBOUR H, BSAT A, et al. Clinical utility of degradomics as predictors of complications and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(2): 489-497.
- [14] DENGLER N F, MADAI V I, UNTEROBERDÖRSTER M, et al. Outcome prediction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison of machine learning methods and established clinico-radiological scores[J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(5): 2837-2846.
- [15] PAN Y B, LU J, YANG B, et al. Construction of competitive endogenous RNA network reveals regulatory role of long non-coding RNAs in intracranial aneurysm[J]. *BMC Neurosci*, 2021, 22(1): 15-26.
- [16] 吴高远, 倪永丰, 钱洪波, 等. 血浆 copeptin、IGF-1 水平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后的评估价值[J]. *山东医药*, 2021, 61(22): 18-22.
- [17] 彭浩, 陈健龙, 刘朝晖, 等. 血清和肽素、MMP-9 水平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者手术治疗预后的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(9): 874-879.
- (收稿日期: 2022-08-12 修回日期: 2022-12-23)