

辐射诱发心血管疾病研究进展

宋学术, 刘伟

中图分类号: R818 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2005)03-00112-02

机体遭受电离辐射作用后, 不仅在受照当时表现出损伤效应, 而且在受照后的远期也能出现损伤病变, 电离辐射诱发肿瘤是人们长期以来最为关注的远期效应之一。然而上世纪以来, 随着研究的不断深入, 人们发现非肿瘤死亡也有所增加, 特别是心血管系统疾病。对几个受照人群的研究发现超额死亡增加, 辐射作为心血管疾病的病因已引起有关学者的高度重视。

1 流行病学

Gustavsson A^[1] 等对接受放疗的 27280 例霍奇金淋巴瘤患者的系统性回顾研究发现, 15 至 20 年以后, 包括照射所引起的疾病在内的诸多因素所导致的死亡率已经超过了该病本身的死亡率。这些现象被认为是大剂量照射对心脑血管的直接损伤所造成的。van Spriksen^[2] 等对接受放疗的霍奇金淋巴瘤患者研究发现, 10 年后的晚期死亡大部分是与照射相关的心血管病; 小剂量职业受照对心血管系统的影响, 最初见于北美放射协会的随访研究, 1920—1939 年间美国放射科医生同其他科医生相比, 死于动脉硬化性心脏病的相对危险为 1.15; 1940—1969 年间, 虽然白血病等的相对危险与早期相比明显减小, 而心血管疾病的相对危险却仍有统计意义。Oeffinger K^[3] 等对儿童期曾患急性淋巴细胞白血病幸存者心血管病危险因素进行了研究, 结果发现: 该幸存者中特别是接受放疗的病人有发生高血压等心血管病的高度危险, 这提示照射可能诱发心血管疾病。最近 van der Pal HJ^[4] 等对现存资料中儿童期因癌症接受放疗病人发生心血管的长期危险性作出评估, 结论是这次系统性研究证实: 儿童期因癌症接受心脏照射的病人发生心血管疾病的死亡率比正常人群和非暴露组病人高。Sarah Darby^[5] 等在文章中指出, 当全身剂量在 0~4 Gy 时, 每增加 1 Gy 受照剂量, 心血管疾病发生的危险性将增加 14%。

日本原爆幸存者的研究, 被视为辐射致癌效应的典范, 辐射效应研究基金会第 11 号报告书中, 专门就 1950—1985 年间非肿瘤死亡情况进行分析, 结果显示出循环系统疾病死亡增加与受照剂量相关, 增加尤其突出的是, 观察期最后阶段(1966—1985 年)以及原爆时年龄小于 40 岁的幸存者。近期 Yamada M 等^[6] 调查了 10,000 名广岛原弹爆炸幸存者(1958—1998)得出了有意义的结论, 高血压的发病率与受照剂量呈二次剂量反应关系($P=0.028$), 暴露至少 40 年的心梗死发病率与受照剂量呈二次剂量反应关系($P=0.049$)。Akahoshi M^[7] 等搜集了 1517 名长崎原弹爆炸幸存者(575 男性和 942 名女性)的资料。结果发现脂肪肝与代谢性冠心病危险因素相伴的胰岛素抵抗综合征相关, 辐射剂量与脂肪肝及低高密度脂蛋白胆固醇和

高甘油三酯血症有确定的关系。提示这些相关性属于辐射暴露与冠心病的基本联系机制。

总之, 人们对辐射诱发心血管疾病的危险性已比较重视, Prosnitz RG^[8] 等研究因乳腺癌或 Hodgkin's 病而接受胸部放疗的病人的数据显示了放疗对心脏毒性效应。文中指出: 对胸部的旧式放疗法和引流淋巴结技术结果引起相对大剂量被引流到了心脏。而且有令人信服的证据显示接受该法治疗的病人均有过高的心血管发病率和死亡率。现代的放疗技术已减少了心脏的受照剂量, 但没有消除, 因此尽管接受现代放疗技术的病人心血管的发病率和死亡率是否升高还没有明确证据, 但还是应该尽量减少不必要的照射。

2 辐射诱发心血管疾病的可能机理

Cames BA^[9] 等使用 B6CF 型小鼠, 对低于致死剂量下多个系统的病理变化进行了研究, 发现辐射对健康可能有一系列不利影响, 而且辐射能引起包括癌症等其它多系统疾病的发生。早在上世纪初, 当电离辐射被广泛应用于临床治疗时, 大剂量胸部及头部照射, 所引发的心脑血管疾病, 已经有所报导, Adams MJ^[10] 等在文章中指出, 心脏受到大剂量照射后, 可出现心包炎、心肌纤维化、心肌乏力、瓣膜功能异常和传导障碍等, 而该损伤可能与胸部所受照射剂量、受照面积、放疗方法等有关。有时, 放射治疗所引起的心血管疾病甚至会阻碍临床治疗的进行。而且霍奇金淋巴瘤和左侧乳腺癌患者接受放疗后, 其死于心血管疾病相对危险明显增加。绝对危险性实际上应该是随暴露时间的延长而增加。这提示照射相关心血管毒性效应可能是进展性的。Hayashi T^[11] 等对 453 名暴露于原子弹爆炸幸存者进行了长期辐射效应研究, 结果显示暴露于原子弹辐射的幸存者炎症反应显著增加, 而这被认为能增加心血管病和其它非癌疾病的发生。Matanoski^[12] 认为, 辐射对动脉硬化的影响, 可能类似于辐射致癌效应, 也有一个引发和促进的过程。电离辐射首先可能作用于血管平滑肌细胞, 使其异常增殖, 最终导致血管壁的增厚, 而血管平滑肌细胞增生, 是动脉粥样硬化的基本病理基础之一。So NM^[12] 等对接受放疗的鼻咽肿瘤患者的颈总动脉内膜厚度变化进行了研究, 得出了辐射导致内膜增厚的结论, 而动脉内膜厚度是人们常用来评估和监测动脉粥样硬化等心血管疾病危险程度的指标。刘树铮^[13] 等认为尽管心脏是耐辐射器官, 然而当心脏受大剂量照射后引起的损伤则称放射性心脏病。心脏损伤的临床剂量阈值在 45~50 Gy 之间。放射性心脏病可包括五种类型: 1 急性心包炎; 2 迟发性慢性心包炎; 3 心肌炎; 4 全心炎; 5 冠状动脉硬化和心肌梗死。辐射致心脏损伤的大体机制: 放射线使心脏小血管结缔组织基质改变, 毛细血管内皮细胞肿胀, 胞壁破坏, 内腔闭塞, 微循环障碍, 发生缺血, 心包淋巴管也发生阻塞, 促使心包液漏出, 随后发生机化和

Health Phys 2003; 85(1): 36-42.

- [35] Amundson SA, Grace MB, McLeland CB, et al. Human in vivo radiation-induced biomarkers: gene expression changes in radiotherapy patients [J]. Cancer Res 2004; 64(18): 6368-6371.
- [36] Amundson SA, Fomace AJ Jr. Microarray approaches for analysis of cell cycle regulatory genes [J]. Methods Mol Biol 2004;

241: 125-141.

- [37] Thierens H, De Ruyck K, Vral A, et al. Cytogenetic biodosimetry of an accidental exposure of a radiological worker using multiple assays [J]. Radiat Prot Dosimetry, 2005; 113(4): 408-414.

(收稿日期: 2005-07-20)

作者单位: 山东省医学科学院放射医学研究所, 山东 济南 250062
作者简介: 宋学术(1979~), 男, 山东莱西人, 研究方向: 辐射效应。

纤维化, 冠状动脉栓塞继发心肌梗死。

Nasrin N^[14] 等分别观察来自健康受试者, 共济失调性毛细血管扩张症纯合子及杂合子与动脉粥样硬化病人培养得到的成纤维细胞株对电离辐射的反应。结果发现动脉粥样硬化组大约有 33% 的成纤维细胞呈现类似共济失调性毛细血管扩张症纯合子反应, 25% 呈现其类杂合子反应。并且发现这两部分细胞株都不能被辐射诱发 p53 和 p21 蛋白, 而这两种蛋白都与细胞周期调节有关。因此作者认为细胞或分子缺陷导致的辐射敏感性增加, 及减少的 p53 和 p21 蛋白诱发表达和细胞周期反常都与癌症倾向疾病如共济失调性毛细血管扩张症一样构成动脉粥样硬化的重要危险因素。Tibbels DL^[15] 等发现辐射能加快 C57BL/6 型小鼠高脂饮食时主动脉的低密度脂蛋白沉积和脂质条纹形成, 而这正是动脉粥样硬化的前驱病变。长期以来人们一直争论纵隔恶性肿瘤放疗后是否能引发冠心病, Virmani R^[16] 等将多种 β 粒子放射活度的支架置于猪冠状动脉内, 分别观察其效应。6 个月后发现, 放射性活度 $> 11.1 \times 10^4$ Bq ($3.0 \mu\text{Ci}$) 的支架引起了明显的新内膜增厚, 这与动脉粥样硬化发生的变化相似, 包括内含胆固醇的坏死碎屑, 周围巨噬细胞聚集, 纤维化和钙化。其外膜也比非照射组更厚。中等性放射活度 3.7×10^4 ($1 \mu\text{Ci}$) 组与对照组比较也引起了较厚的新内膜, 其主要由富含蛋白多糖的基质上的平滑肌细胞组成。放射性活度 $< 3.7 \times 10^4$ ($1 \mu\text{Ci}$) 组与对照组比较, 未显示明显变化。以上数据表明, 人类所见辐射诱发的冠状动脉硬化, 可部分的由将有 β 粒子发射活性的支架安放于正常猪的冠状动脉内经 6 个月后模拟出来。而且在人类有更严重的纤维化, 更厚的心外膜, 和更严重的局灶性中膜变薄。因而作者认为, 以往采取血管内照射来预防动脉血管再狭窄是否有效尚待进一步探讨。Lee PJ^[17] 等指出辐射对心脏的作用是多方面的, 从亚临床的组织病理学改变到明显的临床疾病。心包是最常受累的, 包括无症状的心包积液和缩窄性心包炎等。临床疾病涉及到心肌层、瓣膜器官、传导系统等, 而且该类症状一旦出现, 往往提示后果更严重, 如出现辐射诱发的冠状动脉性心脏病。Granel B 等^[18] 报导了一例左侧乳腺癌病人放疗后 3 年半出现辐射诱发的缩窄性心包炎。Cavendish JJ 等^[19] 报导了两例霍奇金淋巴瘤患者接受放疗后发生了冠心病并发多大血管疾病。Mert M 等^[20] 报导了一例霍奇金淋巴瘤患者接受放疗后发生了冠心病, 而且该病人没有发生冠心病的其他危险因素。Zhou W 等^[21] 报道一例接受盆腔放疗的患者发生辐射诱发的静脉狭窄, 并且发生左侧髂深静脉血栓形成。

3 讨论和展望

大剂量照射引起心脏损伤和心血管疾病发病率和死亡率升高已被大部分学者接受, 然而中等、剂量照射对心血管系统的影响, 尚存在较大争论, 得出的结果也不一致, 甚至相反, 如小剂量血管内照射对动脉血管影响等。关于小剂量照射诱发心血管疾病是否存在阈值量及对心血管影响的细胞分子机制、组织病理改变、流行病学等, 尚无确切资料及令人信服的结论, 都需要进一步探讨。

参考文献:

- [1] Gustavsson A, Osteman B, Cavallin Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma [J]. *Acta Oncologica*, 2003, 5(6): 589-604.
- [2] Van Spronsen DJ, Post PN, Crommelin MA, et al. Modest decline in late mortality following Hodgkin's disease in the southeast Netherlands since 1972 [J]. *Annals of Hematology*, 1998, 5: 205-209.
- [3] Oeffinger-K C, Buchanan-G R, Eshelman-D A, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2001, 7: 424-430.
- [4] Van der Pal HJ, van Dalen EC, Kremer LC, et al. Risk of morbidity and mortality from cardiovascular disease following radiotherapy for childhood cancer: a systematic review [J]. *Cancer Treat Rev.*, 2005, 31(3): 173-185.
- [5] Sarah Darby, Paul McGale, Richard Peto, et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women [J]. *British Medical Journal*, 2003, 326: 256-257.
- [6] Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, et al. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors 1958-1998 [J]. *Radiat Res.*, 2004, 161(6): 622-632.
- [7] Akahoshi M, Amasaki Y, Soda M, et al. Effects of radiation on fatty liver and metabolic coronary risk factors among atomic bomb survivors in Nagasaki [J]. *Hypertens Res.*, 2003, 26(12): 965-970.
- [8] Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation [J]. *Semin Oncol.*, 2005, 32(2 Suppl 3): S71-80.
- [9] Cames BA, Gavrilova N, Grahn D. Pathology effects at radiation doses below those causing increased mortality [J]. *Radiation Research*, 2002, 2: 187-194.
- [10] Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz G, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: Manifestations and management [J]. *Seminars in Radiation Oncology*, 2003, 3: 346-356.
- [11] Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, et al. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2003, 2: 129-136.
- [12] So NM, Lam WW, Chook P, et al. Carotid intima media thickness in patients with head and neck irradiation for the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clinical Radiology*, 2002, 7: 600-603.
- [13] 刘树铮. 医学放射生物学 [M]. 修订版. 北京: 原子能出版社, 1998, 415.
- [14] Nasrin N, Mimish LA, Manogaran PS, et al. Cellular radiosensitivity, radioresistant DNA synthesis and defect in radio induction of p53 in fibroblasts from atherosclerosis patients [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 1997, 17(5): 947-953.
- [15] Tibbels DL, Krauss RM, Chu BM, et al. Increased low density lipoprotein degradation in aorta of irradiated mice is inhibited by pre-enrichment of low density lipoprotein with alpha-tocopherol [J]. *J Lipid Res.*, 2000, 41(10): 1666-1672.
- [16] Virmani R, Farb A, Carter AJ, et al. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals [J]. *Semin Interv Cardiol.*, 1998, 3(3-4): 163-172.
- [17] Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease [J]. *Cardiol Rev.*, 2005, 13(2): 80-86.
- [18] Granel B, Gaudy C, Serratrice J, et al. Severe lower limbs lymphedema following breast carcinoma treatment revealing radiation-induced constrictive pericarditis—a case report [J]. *Angiology*, 2005, 56(1): 119-121.
- [19] Cavendish JJ, Berman BJ, Schnyder G, et al. Concomitant coronary and multiple arch vessel stenoses in patients treated with external beam radiation: pathophysiological basis and endovascular treatment [J]. *Catheter Cardiovasc Interv.*, 2004, 62(3): 385-390.
- [20] Mert M, Anat-Ozkan A, Ozkara A, et al. Radiation-induced coronary artery disease. *Z Kardiol.* 2003, 92(8): 682-685.
- [21] Zhou W, Bush RL, Lin PH, et al. Radiation-associated venous stenosis: endovascular treatment options [J]. *J Vasc Surg.*, 2004, 40(1): 179-182.