

# DNA 损伤及氧化应激在放射性心脏损伤中的作用

刘力坤<sup>1</sup>, 欧阳伟炜<sup>1,2</sup>, 苏胜发<sup>1,2</sup>, 马筑<sup>1,2</sup>, 李青松<sup>1,2</sup>, 王羽<sup>1,2</sup>, 罗大先<sup>1,2</sup>, 何志旭<sup>3</sup>, 卢冰<sup>1,2</sup>

1. 贵州医科大学附属医院肿瘤科; 贵州省肿瘤医院肿瘤科, 贵阳 550004

2. 贵州医科大学肿瘤学教研室, 贵阳 550001

3. 贵州医科大学组织工程及干细胞研究中心, 贵阳 550001

**摘要** 放射性心脏损伤(RIHD)是放射诱导的一种进行性加重的疾病,它几乎影响心脏所有结构,从而产生一系列心脏并发症。从早期的无症状到慢性心力衰竭,常需几年至十几年时间。近年来文献报道心脏在正常组织耐受剂量控制下,常规胸部放疗所致的心脏损伤,特别是迟发型心肌损伤问题日益突出。本文综述了DNA损伤及氧化应激在RIHD的发生发展中的作用,现有研究认为RIHD可使心脏僵硬增加、心肌收缩及舒张功能下降,引起心肌电生理紊乱、心律失常、心功能不全甚至猝死。但目前尚缺乏对RIHD的有效治疗,其根本原因在于对RIHD的原因及发病机制尚未完全阐明。

**关键词** 放射性心脏损伤; 电离辐射; DNA损伤反应; 活性氧

放射治疗是通过电离辐射对被照射肿瘤组织产生的一系列生物效应达到治疗目的,是肿瘤治疗中不可缺少的手段之一。然而放射治疗肿瘤的同时,对人体的正常组织、器官也会产生不同程度的损伤。在进行胸部肿瘤放射治疗时,位于纵膈的心脏不可避免受到照射,引起心脏损伤,这统称为放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)。20世纪60年代以前,心脏一直被认为是对放射线耐受性很强的器官,到20世纪90年代,当放射治疗引起的心脏毒副作用甚至超过其带来的益处时,RIHD才得到了重视。

## 1 研究背景

RIHD是放疗产生的一种严重的毒副作用,其所带来的损伤取决于射线的剂量及受照体积。放疗技术的改进,尤其是图像引导放疗的应用,减少了心脏的受照体积,但尽管如此,心脏的平均受照剂量仍然很高。Taylor等<sup>[1]</sup>的研究指出在乳腺放疗中,心脏和冠状动脉左前降支分别平均受到2.3 Gy和7.6 Gy的照射,心脏特定部位的受照剂量可高达20 Gy。大量研究表明:年轻人在接受放疗后发生RIHD的概率较

大。除此之外,接受放疗的癌症患者RIHD的累积发病率在其确诊后的30年内持续增高<sup>[2]</sup>。有研究指出接受放疗的霍奇金淋巴瘤患者有着较高的实行冠状动脉旁路移植术、冠状动脉介入、心包手术的概率,同时死亡率也随之增加<sup>[3-4]</sup>。Tukenova等<sup>[5]</sup>还发现:接受放疗的儿童,其心脏受量高于5 Gy者,发生心血管疾病相关死亡的风险较高,同时心脏受照的平均剂量与死亡风险呈线性相关关系<sup>[6]</sup>。

## 2 心肌细胞更新及其调节

正常生理状态下,死亡或受损的心肌细胞可以被缓慢而恒定的替换。人的一生中,心脏可以替换掉50%的心肌细胞。即使没有增加细胞死亡,抑制心肌细胞更新也会导致心脏衰竭。近年的研究发现,下列一些调控因子直接或间接参与调控心肌细胞的更新周期,如:E2F1、ErbB4、mir-17-92、mir-590、mir-199a、mir-15家族、c-Myc、CDK2、cyclinG1、Meis-1、Rb-p130及hippo通路的效应分子Yap等<sup>[6]</sup>。尽管这些因子在不同程度上调控心肌细胞更新,但导致永久性心肌细胞更新周期阻滞的上游信号通路仍然未知。最近Puente

收稿日期:2016-09-14;修回日期:2016-12-20

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81660507);贵州省应用基础研究计划重大专项(黔科合J重大[2015]2003);贵州省科技厅课题(黔科合LH字[2014]7135);贵州省教育厅创新群体重大项目(黔教合KY[2016]032)

作者简介:刘力坤,硕士研究生,研究方向为胸部肿瘤基础与临床,电子信箱:690764434@qq.com;欧阳伟炜(通信作者),主任医师,研究方向为胸部肿瘤及放射生物学,电子信箱:ouyangww103173@163.com;卢冰(共同通信作者),主任医师,研究方向为肿瘤的放射治疗,电子信箱:lbgy-maaaa@163.com

引用格式:刘力坤, 欧阳伟炜, 苏胜发, 等. DNA损伤及氧化应激在放射性心脏损伤中的作用[J]. 科技导报, 2017, 35(4): 74-78; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.04.013

等<sup>[7]</sup>进行的一项研究表明:放疗后不断增加的氧化应激是限制心肌细胞增殖的上游调控因子,为满足能量需求,心肌细胞的代谢由糖酵解转换为氧化代谢,这最终导致了大量DNA的破坏,而DNA损伤反应信号在调控成人心肌细胞增殖中起着重要的作用。

### 3 放射性心脏损伤的发病机制

#### 3.1 DNA损伤

##### 3.1.1 电离辐射

电离辐射(ionizing radiation, IR)是一种电磁波或离子,能从原子上移除电子,使其电离。IR的常用单位是Gy,使“吸收剂量”量化。

IR最重要的影响是产生DNA损伤。IR损伤DNA有两个途径,一是射线直接作用于DNA分子,通过电离和激发使其受到损伤。二是射线与DNA周围其他原子或分子特别是水分子作用,产生具有很高活性的自由基。大多数IR直接所致DNA损伤是基于8-氧鸟嘌呤(8-OxoG)的修饰。计算机模拟或体外实验中,1 Gy的IR导致每个细胞约1000个单链和35个双链断裂(double-strand breaks, DSBs)<sup>[8]</sup>。尽管双链DNA断裂仅构成IR所致DNA病变的一小部分,如果不加修复或错误修复,它们可能导致细胞毒性、致突变性和致癌效应<sup>[9-10]</sup>。为确保基因组的完整性,细胞通过复杂的机制修复双链DNA断裂。

##### 3.1.2 DNA损伤反应及其生物学机制

作为对DNA损伤的反应,细胞启动一系列信号通路,即DNA损伤反应(DNA damage response, DDR),由PI3K、PIKK、ATM、ATR、DNA-PK等细胞内感受器分子识别,再由BRCA-1、CHEK-1、CHEK-2、RNF-8等信号分子介导级联反应,进一步启动下游多种效应分子,从而激活DNA损伤修复通路。ATR对单链DNA复制叉相关区域产生应答,而DNA-PK通过促进DSBs再连接直接参与DNA修复。如果DNA损伤得以修复,细胞周期阻滞会被去除,细胞增殖继续进行;当损伤不能被修复时,将引起细胞周期持久阻滞或细胞凋亡。DDR信号通路的激活和DNA病变的修复对细胞存活及基因组稳定性至关重要。基因稳定性的缺失和保护基因的突变改变了细胞的行为,赋予肿瘤细胞独特的生长优势,促进肿瘤的异质性及侵袭性,加速肿瘤的发生发展<sup>[11]</sup>(图1)。

##### 3.1.3 DNA损伤与RIHD

细胞DNA损伤在RIHD的发生、发展中可能发挥重要作用。暴露于射线的肿瘤组织DNA损伤导致肿瘤生长减慢、细胞死亡。DNA损伤也可发生于放射治疗中心脏组织的心肌细胞,即心肌细胞的双链DNA损伤没能有效的修复<sup>[12]</sup>。最近有研究表明<sup>[13]</sup>:IR暴露促进了Bax/Bcl2的表达,而Bax/Bcl2与凋亡心肌细胞的数目有关。P53是DDR信号通路的主要效应分子,它在DDR所致细胞周期阻滞和细胞凋亡中发挥着重要作用。为了明确p53在保护受照射心脏中的作用, Lee等<sup>[14]</sup>

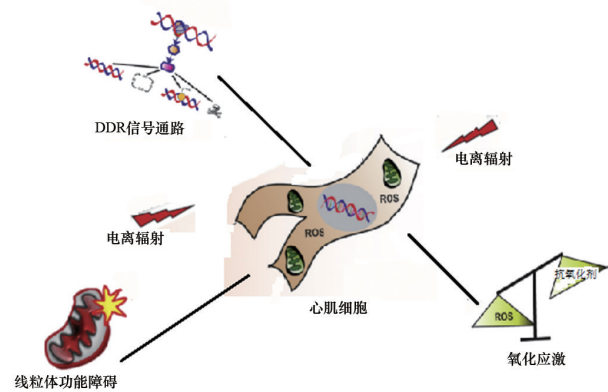


图1 放射性心脏损伤的发病机制

Fig. 1 Schematics showing pathogenesis of ionizing radiation induced heart disease

利用Cre-loxP系统选择性敲除小鼠内皮细胞p53基因,导致了小鼠心肌缺血、心肌缺氧和血管通透性改变。这些改变最终导致了以心肌坏死、收缩功能不全和以心肌肥大为特征的心衰,证明了p53对心肌细胞的保护作用。另一研究也证明了慢性辐射所致的DNA损伤和氧化应激激活了p53/p21信号通路,抑制了主要的人类脐静脉内皮细胞的复制潜力,导致了早衰<sup>[15]</sup>。以上结果表明辐射所致DNA损伤在心血管疾病中发挥作用,同时在调控心肌细胞转化的DDR信号通路中发挥重要作用。

#### 3.2 氧化应激

##### 3.2.1 活性氧的作用

活性氧(reactive oxygen species, ROS)在血管生理中起着重要的作用。IR除了直接损伤DNA、蛋白质、脂质外,还可间接与DNA周围其他原子或分子特别是水分子作用,使含有ROS的水辐射分解产物的形成,这些产物包括:NO、O<sup>2-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、ONOO<sup>-</sup>,进而导致多种形式的DNA损伤,如氧化型损伤、单链或双链DNA损伤、内链交联、DNA-蛋白质交联。这些变化显著改变了DNA结构,并最终导致细胞周期阻滞、细胞凋亡、基因突变等。一般来说,只有在含水量极低的条件下才可以说电离辐射效应的发生主要是直接作用,而实际上生物体内含有大量的水分子,所以间接作用在IR生物学效应的发生占有重要地位,对DNA损伤的发生具有重要意义。ROS通过不同信号转导通路发挥作用,包括蛋白激酶、磷酸酶的调节、基因表达的改变和心肌重塑<sup>[16]</sup>。低浓度的ROS对维持内稳态平衡、心肌细胞收缩、保证内皮细胞的正常功能至关重要,因此在生理条件下,ROS的产生对细胞是有益的。然而,高浓度的ROS将引起线粒体功能障碍、生物能量下降导致细胞损伤。研究表明,从临床角度看,ROS介导的氧化应激是冠状动脉粥样硬化、高血压和充血性心衰等心血管疾病的重要特征;在细胞水平上,ROS介导的氧化应激可导致以肥大、凋亡、基因表达的改变和基质金属蛋白酶活性增高为特征的心

肌重塑。Li等<sup>[17]</sup>的研究表明:用盐酸胍基丙烷处理鸡胚胎,导致ROS生成增多,使心肌细胞增大,并最终导致心肌肥大。

Puente等<sup>[18]</sup>研究表明,ROS在心肌细胞发育及再生中也发挥着重要作用,他们将新生小鼠暴露于含氧量高或低的环境,并测量在不同含氧水平下心肌细胞的大小、心体重比率、细胞周期进程、DNA损伤程度和DDR信号通路,认为在生理水平,出生后向富氧环境的转变,大多数心肌细胞线粒体产生的ROS可导致DNA氧化损伤、激活DDR通路、引起细胞周期阻滞、细胞凋亡。

### 3.2.2 ROS与线粒体

除了细胞核DNA,其他细胞器也受IR影响<sup>[18-19]</sup>,例如:在基因与蛋白表达水平,线粒体质量和功能的改变<sup>[20]</sup>。线粒体约占心肌细胞体积的30%<sup>[21]</sup>,并携带额外的核DNA,这使得它们成为IR所致DNA损伤的主要靶点。在细胞生理状态下,ROS主要在线粒体内合成。线粒体既是ROS的来源,又是其作用的靶点,大量研究证明:线粒体产生的ROS是心血管疾病和氧化还原反应信号通路的重要介质<sup>[22]</sup>。ROS通过作用于线粒体DNA、呼吸链等使线粒体发生损伤,从而促进细胞凋亡。IR引起线粒体产生过量的ROS,导致线粒体氧化应激,线粒体DNA氧化损伤后,其编码的呼吸链复合物的结构和功能发生变化,电子传递效率降低,导致ROS进一步增多,从而形成恶性循环<sup>[23]</sup>。Indo等<sup>[24]</sup>发现,IR立即照射之后,人类细胞中线粒体产生的ROS立即升高。然而在ROS急剧升高被平息之后,可观察到第二波延迟ROS的升高,而这一升高亦源于线粒体<sup>[25]</sup>。Kobashigawa等<sup>[26]</sup>观察到:即使在辐射暴露后的第7天,线粒体ROS水平仍持续升高。这一延迟的、持续存在的在ROS水平的升高使线粒体呼吸作用减弱、ATP产生减少,最终导致细胞周期阻滞。尽管这些研究并不是在心肌细胞进行的,但心肌细胞中线粒体更丰富、体积更大,因此心肌细胞线粒体在受辐射后保持着较高的ROS水平的时间会更长。线粒体产生过量的ROS导致血管炎性反应,被认为是冠状动脉粥样硬化的发病机制之一。线粒体功能障碍和氧化应激反应还与心肌缺血密切相关。

线粒体损伤可通过改变Ca<sup>2+</sup>通道使邻近线粒体ROS产生增多,从而放大辐射损伤。这一现象支持Zorov等<sup>[27-28]</sup>的“ROS导致的ROS释放”和“线粒体ROS导致的ROS释放”学说。该学说表明了ROS正反馈调节通路与放射损伤密切相关。IR损伤导致线粒体ROS的持续升高,通过正反馈调节通路,导致邻近非靶线粒体去极化和ROS产生增多,从而使细胞进一步损伤。除了对邻近线粒体的上述影响,线粒体改变可以通过逆行信号通路传递至细胞核,有报告指出受损线粒体和细胞核之间的串扰可能加重随后的辐射损伤(图1)。总而言之,射线照射导致线粒体持续氧化应激在RIHD中扮演重要角色。

### 3.2.3 ROS所介导的DNA损伤

ROS的活性可以被相对应的抗氧化剂中和,例如谷胱甘肽可平息过量的自由基。与此同时,谷胱甘肽和其他抗氧化

剂也在这一过程中被氧化,并消耗能量,当谷胱甘肽等最终被消耗,ROS开始占主导地位(图1)。当更多的自由基产生时,DNA更容易发生损伤。在辐射引起损伤后抑制ROS和ROS介导的DNA损伤反应可以改善心功能,并增加心肌细胞的增殖潜力。已有报告表明,ROS所致DDR信号通路在调控心肌细胞更新中起主要作用。Canseco等<sup>[29]</sup>发现在晚期心衰病人随着心肌机械负荷逐渐增加,线粒体合成ROS增加,伴随着心肌细胞ROS的增加,出现心肌细胞DNA损伤。这一过程可通过左心室辅助装置(LVADs)实现逆转。对长期植入LVADs的病人显示出心肌细胞DDR信号通路的活性降低,并伴随从肥厚到增生的心肌细胞生长,重新进入细胞周期的心肌细胞数目也明显增加。那么,成人的心肌细胞如何在ROS所致DNA损伤后退出细胞周期的情况下重新生成?成年人心脏中的心肌细胞起源于先天存在的心肌细胞<sup>[30-31]</sup>。但是这些先天存在的心肌细胞的特性直到近期才被发现。Kimura等<sup>[32]</sup>作出了这样的假设:在低氧环境下,存在成人心脏的少数“可再生心肌细胞”,保护心脏免受氧化DNA损伤。他们运用对缺氧反应稳定的蛋白Hif-1 $\alpha$ 追踪技术,发现在成人心脏中,少数缺氧心肌细胞促进了新的心肌细胞的生成。而新生心肌细胞与缺氧心肌细胞有着某些共同的特点,即细胞体积小、单个成核现象、缺乏氧化DNA损伤。总而言之,这些资料表明:ROS介导的氧化DNA损伤在心肌细胞的病变及其发展中起主要作用。

## 4 结论与展望

大量临床研究证明电离辐射是心血管并发症的独立危险因素,但照射引起这些疾病的生物学发病机制还未明确。促炎分子的上调、p53的作用和基因危险因素毫无疑问对这些疾病产生影响,但这些也许还不是其主要因素,调控心血管疾病的细胞过程仍有待研究。ROS所致DDR与抑制心肌细胞增殖高度相关。在生理状态下,可再生心肌细胞受到保护,免受氧化应激所致DNA损伤,从而维持其增殖能力。在受到射线照射后,ROS水平持续升高,心肌细胞将更易受到射线所致的DNA损伤,并失去其增殖能力。因此,射线所致的DNA损伤和过量的氧化应激共同降低了心肌细胞的更新速率。然而,DNA损伤程度及类型、可再生心肌细胞修复DNA损伤的能力、心肌细胞中DDR被激活的特定模式以及心肌细胞的更新速率是否与DNA损伤的程度有关、可再生心肌细胞在衰老过程中的最终归宿仍有待进一步研究。

ROS介导的DNA损伤既可以直接作用于细胞核,也可以继发性损伤包括线粒体在内的其他细胞成分,并导致ROS持续增多。这种继发性损伤的机制可能对DNA的作用更为持久。同样,不可逆的DSBs可触发产生更多的ROS。因此,利用ROS清除剂预防或逆转IR所致的心肌细胞更新的减少具有广阔的应用前景。在射线照射之前或者之后,使用以细胞核或线粒体为靶点的ROS清除剂将会阻止DNA损伤并减少心血管并发症的发生。

## 参考文献 (References)

- [1] Taylor C W, Povall J M, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2008, 72(2): 501–507.
- [2] Mulrooney D A, Yeazel M W, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort[J]. *The BMJ*, 2009, 339: b4606.
- [3] Swerdlow A J, Higgins C D, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: A collaborative British cohort study[J]. *Journal of National Cancer Institute*, 2007, 99(3): 206–214.
- [4] Galper S L, Yu J B, Mauch P M, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation[J]. *Blood*, 2011, 117(2): 412–418.
- [5] Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(8): 1308–1315.
- [6] Laflamme M A, Murry C E. Heart regeneration[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 326–335.
- [7] Puente B N, Kimura W, Muralidhar S A, et al. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response[J]. *Cell*, 2014, 157(3): 565–579.
- [8] Nikjoo H. Track structure in radiation biology: Theory and applications [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 1998, 73(4): 355–364.
- [9] Asaithamby A, Chen D J. Mechanism of cluster DNA damage repair in response to high-atomic number and energy particles radiation[J]. *Mutation Research*, 2011, 711(1–2): 87–99.
- [10] Asaithamby A. Repair of HZE-particle-induced DNA double-strand breaks in normal human fibroblasts[J]. *Radiation Research*, 2008, 169(4): 437–446.
- [11] Zhang Z L, Bai Z H, Wang X B, et al. miR-186 and 326 predict the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma and affect the proliferation and migration of cancer cells[J]. *Public Library of Science*, 2015, 10(3): e0118814.
- [12] Firsanov D, Vasilishina A, Kropotov A, et al. Dynamics of gammaH2AX formation and elimination in mammalian cells after X-irradiation[J]. *Biochimie*, 2012, 94(11): 2416–2422.
- [13] Salata C, Ferreira-Machado S C, De Andrade C B, et al. Apoptosis induction of cardiomyocytes and subsequent fibrosis after irradiation and neoadjuvant chemotherapy[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2014, 90(4): 284–290.
- [14] Lee C L, Moding E J, Cuneo K C, et al. p53 functions in endothelial cells to prevent radiation-induced myocardial injury in mice[J]. *Science Signaling*, 2012, 5(234): ra52.
- [15] Mitchel R E, Hasu M, Bugden M, et al. Low-dose radiation exposure and protection against atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice: The influence of P53 heterozygosity[J]. *Radiation Research*, 2013, 179(2): 190–199.
- [16] Chen Y R, Zweier J L. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation[J]. *Circulation Research*, 2014, 114(3): 524–537.
- [17] Li Y, Wang X Y, Zhang Z L, et al. Excess ROS induced by AAPH causes myocardial hypertrophy in the developing chick embryo[J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, 176(1): 62–73.
- [18] Bloom W, Zirkle R E, Uretz R B. Irradiation of parts of individual cells. III. Effects of chromosomal and extrachromosomal irradiation on chromosome movements[J]. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1955, 59(4): 503–513.
- [19] Zhou H, Hong M, Chai Y, et al. Consequences of cytoplasmic irradiation: studies from microbeam[J]. *Journal of Radiation Research*, 2009, 50(Suppl A): A59–A65.
- [20] Kulkarni R, Marples B, Balasubramaniam M, et al. Mitochondrial gene expression changes in normal and mitochondrial mutant cells after exposure to ionizing radiation[J]. *Radiation Research*, 2010, 173(5): 635–644.
- [21] Piquereau J, Caffin F, Novotova M, et al. Mitochondrial dynamics in the adult cardiomyocytes: which roles for a highly specialized cell?[J]. *Frontiers in Physiology*, 2003, 4: 102.
- [22] Chen K, Keaney J F J r. Evolving concepts of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular disease[J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2012, 14(5): 476–483.
- [23] Genova M L, Pich M M, Bernacchia A. The mitochondrial production of reactive oxygen species in relation to aging and pathology[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004, 1011(4): 86–100.
- [24] Indo H P, Inanami O, Koumura T, et al. Roles of mitochondria-generated reactive oxygen species on X-ray-induced apoptosis in a human hepatocellular carcinoma cell line[J]. *Free Radical Research*, 2012, 46(8): 1029–1043.
- [25] Ogura A, Oowada S, Kon Y, et al. Redox regulation in radiation-induced cytochrome c release from mitochondria of human lung carcinoma A549 cells[J]. *Cancer Letters*, 2009, 277(1): 64–71.
- [26] Kobashigawa S, Suzuki K, Yamashita S. Ionizing radiation accelerates Drp1-dependent mitochondrial fission: Which involves delayed mitochondrial reactive oxygen species production in normal human fibroblast-like cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 414(4): 795–800.
- [27] Zorov D B, Juhaszova M, Sollott S J. Mitochondrial ROS-induced ROS release: An update and review[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2006, 1757(5–6): 509–517.
- [28] Zorov D B, Filburn C R, Klotz L O, et al. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: A new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2000, 192(7): 1001–1014.
- [29] Canseco D C, Kimura W K, Garg S, et al. Human ventricular unloading induces cardiomyocyte proliferation[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 65(9): 892–900.
- [30] Senyo S E, Steinhauser M L, Pizzimenti C L, et al. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes[J]. *Nature*, 2013, 493(7432): 433–436.
- [31] Ali S R, Hippenmeyer S, Saadat L V, et al. Existing cardiomyocytes generate cardiomyocytes at a low rate after birth in mice[J]. *PNAS*, 2014, 111(24): 8850–8855.
- [32] Kimura W, Xiao F, Canseco D C, et al. Hypoxia fate mapping identifies cycling cardiomyocytes in the adult heart[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 226–230.

## The role of DNA damage and oxidative stress in radiation-induced heart disease

LIU Likun<sup>1</sup>, OUYANG Weiwei<sup>1,2</sup>, SU Shengfa<sup>1,2</sup>, MA Zhu<sup>1,2</sup>, LI Qingsong<sup>1,2</sup>, WANG Yu<sup>1,2</sup>, LUO Daxian<sup>1,2</sup>, HE Zhixu<sup>3</sup>, LU Bing<sup>1,2</sup>

1. Department of Thoracic Oncology, Affiliated Hospital, Guizhou Medical College, Guiyang 550004, China

2. Teaching and Researching Section of Oncology, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China

3. Tissue Engineering and Stem Cell Research Center, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China

**Abstract** The radiation-induced heart disease (RIHD) is a progressive disorder induced by radiation, which may take years or decades to manifest. It can affect various structures of the heart, with a series of cardiac complications. In recent years, it is reported that the heart damage caused by the conventional chest radiotherapy, especially the delayed type of myocardial injuries becomes very serious under the control of the normal tissue tolerance dose. The RIHD can increase the heart stiffness, decrease the myocardial systolic and diastolic functions, resulting in the myocardial electrophysiological dysfunction, the arrhythmia, the heart failure and the sudden death. At present, there is still a lack of effective treatment for the RIHD, the basic reason is that the causes and pathogenesis of the RIHD promoted chronic heart failure from early asymptomatic condition have not been fully clarified. This paper reviews the role of the DNA damage and the oxidative stress in the RIHD to help the prevention and treatment of the RIHD.

**Keywords** radiation-induced heart disease; ionizing radiation; DNA damage response; reactive oxygen species

(责任编辑 田恬)