

三七总皂苷对大鼠放射性心脏损伤的保护作用及机制研究

赵继伟,李爱科,张晶晶,吴迪,董辉
(承德医学院附属医院肿瘤科,河北 承德 067000)

【摘要】目的:探讨三七总皂苷(PNS)对大鼠放射性心脏损伤(RIHD)的保护作用及相关作用机制。**方法:**选取 50 只大鼠按数字表法随机分为正常对照组、单纯照射组及 PNS 小、中、大剂量组,每组各 10 只。除正常对照组外,其余各组均予以放射线心脏照射(20 Gy);PNS 小、中、大剂量组分别予以 10 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg PNS 灌胃处理,其余各组则予以等量生理盐水灌胃,于放疗当天开始,每天连续给药,直至放疗 4 周。放疗照射结束后,检测大鼠心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)水平;HE 染色对大鼠心肌组织病理改变进行观察;蛋白质印迹法检测大鼠心肌组织 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达水平。**结果:**与正常对照组比,单纯照射组大鼠血清 cTnI、CK-MB、MDA、ICAM-1、TNF- α 、IL- 1β 、TGF- β 1 水平上升($P<0.05$),血清 SOD 水平下降($P<0.05$),且心肌组织病理评分增高($P<0.05$)。相比于单纯照射组,PNS 各剂量组大鼠血清 cTnI、CK-MB、MDA、ICAM-1、TNF- α 、IL- 1β 、TGF- β 1 水平下降($P<0.05$),血清 SOD 水平上升($P<0.05$),且心肌组织病理评分降低($P<0.05$),这些指标的改变在小、中、大剂量组呈剂量依赖性($P<0.05$)。**结论:**PNS 对大鼠 RIHD 具有保护作用,其机制可能与调控氧化应激、减轻炎症及抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路有关。

【关键词】放射性心脏损伤;三七总皂苷;心肌损伤标志物;氧化应激;炎症反应;TGF- β 1/Smad3 信号通路

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A

Protective effect and mechanism of Panax Notoginseng Saponins on radiation-induced heart disease in rats

ZHAO Ji-wei, LI Ai-ke, ZHANG Jing-jing, WU Di, DONG Hui
(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the protective effect of Panax Notoginseng Saponins (PNS) on radiation-induced heart disease (RIHD) in rats and explore its underlying mechanism. **Methods:** A total of 50 rats were randomly divided into 5 groups using a random number table: normal control group, radiation-only group, and low-, medium-, and high-dose PNS intervention groups, with 10 rats in each group. Except for the normal control group, rats in the other four groups received a single 20 Gy cardiac irradiation. Rats in the low-, medium-, and high-dose PNS groups were intragastrically administered with 10 mg/kg, 30 mg/kg, and 60 mg/kg PNS, respectively, while those in the normal control and radiation-only groups received an equal volume of normal saline. The administration was initiated on the day of irradiation and continued daily for 4 weeks after radiotherapy. After the irradiation, serum levels of cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin- 1β (IL- 1β), and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) were detected. Pathological changes of myocardial tissues were observed using hematoxylin-eosin (HE) staining. Western blot was performed to determine the protein expression levels of TGF- β 1 and Smad3 in myocardial tissues. **Results:** Compared with the normal control group, the radiation-only group showed increased serum levels of cTnI, CK-MB, MDA, ICAM-1, TNF- α , IL- 1β , and TGF- β 1 ($P<0.05$), decreased serum SOD level ($P<0.05$), and elevated myocardial pathological score ($P<0.05$). Compared with the radiation-only group, all PNS intervention groups exhibited reduced serum levels of cTnI, CK-MB, MDA, ICAM-1, TNF- α , IL- 1β , and TGF- β 1 ($P<0.05$), increased serum SOD level ($P<0.05$), and decreased myocardial pathological score ($P<0.05$). The changes of these indexes were dose-dependent in the low, medium and high dose groups ($P<0.05$). **Conclusion:** PNS exerts a protective effect against RIHD in rats, and its mechanism may be associated with regulating oxidative stress, alleviating inflammatory response,

and inhibiting the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway.

【Key words】 Radiation-induced heart disease; Panax Notoginseng Saponins; Myocardial injury markers; Oxidative stress; Inflammatory response; TGF- β 1/Smad3 signaling pathway

放疗作为恶性肿瘤综合治疗的核心手段之一,显著改善了多种类型恶性肿瘤患者的生存结局。但随着患者治疗后生存期的延长,放疗相关心脏毒性所致的健康风险逐渐凸显,特别是胸部肿瘤患者接受胸部放疗后,放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)的风险显著升高,已成为威胁患者预后的主要严重并发症之一^[1-2]。尽管近年来临床通过优化放疗剂量分割模式与靶区勾画技术,较大程度降低了射线对心脏及周围的损伤,但放疗仍是影响患者心血管预后的重要原因^[3]。研究^[4]证实,心脏受照平均剂量与冠状动脉不良事件发生率呈明确线性正相关,即心脏受照剂量每提升 1 Gy,冠状动脉事件的发生风险相应增加 7.4%。鉴于 RIHD 的高发生率及危害,探索其有效的防治手段已成为当前临床亟待解决的关键问题。

三七是我国传统中药的一种,它的主要成分有三七素、三七总皂苷(PNS)、氨基酸、黄酮、挥发油、糖类等有效成分。研究^[5]证实,PNS 具有清除氧化自由基,抑制脂质过氧化反应的作用,能够保护心肌细胞形态学结构的完整,维持心脏功能。PNS 对心肌缺血再灌注损伤大鼠有保护作用^[6],但作用机制尚未阐明,且关于其是否在 RIHD 中具有保护作用,国内尚缺乏研究报道。基于此,本研究拟探讨 PNS 对大鼠 RIHD 的保护作用和作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠(雄性)50 只,体质量为(200 $\pm$ 20)g,购于武汉鼠来宝生物科技有限公司。实验方案经本院动物伦理委员会审查批准。大鼠饲养于本院医学动物中心,实验前进行 7 d 适应性饲养,温度为(25 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$,环境湿度(48 $\pm$ 2)%,自由摄食、饮水,保持昼夜节律。

1.2 试剂及仪器

PNS(南京道斯夫生物科技有限公司);心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)酶联免疫检测试剂盒(南京建成生物公司);丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒(南京建成生物公司);细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)酶联免疫检测试剂盒(武汉华美生物工程有限公司);苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(上海碧云天生物技术公司);兔抗大鼠 TGF-

β 1、Smad3、GAPDH(英国 abcam 公司);超低温冰箱(珠海格力电器);冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);生物显微镜(日本 Olympus 公司)。

1.3 方法

1.3.1 建模及分组 50 只大鼠经数字表法随机分为正常对照组、单纯照射组以及 PNS 小、中、大剂量组,每组各 10 只。除正常对照组外,其余各组均参照文献^[7]构建 RIHD 模型,大鼠麻醉后仰卧固定于实验台上,采用直线加速器产生的 6 MV X 射线对心前区实施照射,同时以铅板对周围非靶区组织进行屏蔽防护;照射参数设置如下:心前区剂量率调控为 300 MU/min,射野规格设定为 1 cm $\times$ 1 cm,照射深度维持在 1 cm,采用单野照射模式对心脏靶区予以单次 20 Gy 剂量的辐照处理。PNS 小、中、大剂量组分别予以 10、30、60 mg/kg PNS 灌胃处理,其余各组则予以等量生理盐水灌胃,于放疗照射当天开始,每天连续给药,直至放疗 4 周。

1.3.2 取材 在放疗 4 周完成后,大鼠经异氟烷吸入麻醉后实施样本采集操作。首先采用眼眶采血法收集血液样本,将血液样本于室温静置 1 h,离心处理后收集上清液,将所得血清分装,至-80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱保存。完成采血后,剪开小鼠胸腔,完整剥离心脏组织,使用生理盐水充分漂洗以去除残留血液;将心脏组织分为两部分,一部分立即浸入固定液中以保持组织形态,另一部分经液氮速冻后置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱留存,以备后续实验检测。

1.3.3 血清心肌损伤标志物的测定 取血清标本,应用酶联免疫吸附法对血清 cTnI、CK-MB 水平进行测定,严格按试剂盒说明书操作。

1.3.4 血清氧化应激指标的测定 取血清标本,应用比色法检测血清 MDA、SOD 水平,严格按试剂盒说明书操作。

1.3.5 血清炎症因子和 TGF- β 1 水平的检测 取血清标本,应用酶联免疫吸附法检测血清 ICAM-1、TNF- α 、IL-1 β 和 TGF- β 1 水平,严格按试剂盒说明书操作。

1.3.6 HE 染色观察大鼠心肌组织病理学 大鼠心肌组织经 10%甲醛固定 24 h 后,采用标准石蜡包埋技术制备切片,经 HE 染色后,于显微镜下对心肌组织病理改变进行观察。并参照 Rona 评分标准^[8]进行心肌组织病理评分,从以下维度进行评价:心肌细胞是否存在肥大、坏死及变性等形态学改变;间质组织是否出现充血、水肿、炎症细胞浸润及结缔组织

增生等病理表现;心内膜与心外膜组织是否伴随充血、水肿及炎症细胞浸润现象。损伤程度评分划分为0~4分,其中0分提示心肌组织形态结构无异常,1~4分则对应损伤程度的逐级递增。

1.3.7 蛋白质印迹法检测大鼠心肌组织 TGF-β1、Smad3 蛋白表达 取大鼠心肌组织标本,置于预冷的放射免疫沉淀测定(RIPA)裂解液中充分匀浆,完成总蛋白的提取与浓度定量。取 20 μg 总蛋白样本依次开展变性处理、上样、聚丙烯酰胺凝胶电泳及全湿法转膜操作;转膜完成后对膜进行封闭,随后分别孵育相应抗体。一抗于 4℃条件下孵育过夜,二抗于 37℃条件下孵育 2 h。待各组蛋白条带显色后进行成像采集,对条带灰度值实施定量分析,以 GAPDH 作为内参,计算并比较各组 TGF-β1、Smad3 蛋白的相对表达水平。

1.4 统计学分析

实验数据均于 SPSS 27.0 中分析完成。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间对比用单因素方差分析,进一步两两对比执行 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清心肌损伤标志物水平比较

相比正常对照组,模型组大鼠血清 cTn I、CK-MB 水平均上升($P < 0.05$);相比于模型组,PNS 各剂量组血清 cTn I、CK-MB 水平均降低($P < 0.05$),且随着 PNS 剂量提升,大鼠血清 cTn I、CK-MB 水平逐渐下降($P < 0.05$),具有剂量依赖效应。见表 1。

表 1 各组大鼠血清心肌损伤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	cTn I(ng/L)	CK-MB(ng/mL)
正常对照组($n=10$)	23.25±5.14	0.34±0.05
单纯照射组($n=10$)	81.65±8.47 ^①	0.76±0.10 ^①
PNS 小剂量组($n=10$)	67.43±9.12 ^②	0.65±0.08 ^②
PNS 中剂量组($n=10$)	52.87±7.43 ^{②③}	0.53±0.09 ^{②③}
PNS 大剂量组($n=10$)	39.68±7.96 ^{②③④}	0.42±0.08 ^{②③④}
<i>F</i> 值	67.514	15.352
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

① $P < 0.05$,与正常对照组相比;② $P < 0.05$,与单纯照射组相比;③ $P < 0.05$,与 PNS 小剂量组相比;④ $P < 0.05$,与 PNS 中剂量组相比。

2.2 各组大鼠血清氧化应激指标比较

相比正常对照组,模型组血清 MDA 水平上升($P < 0.05$),SOD 水平下降($P < 0.05$);相比于模型组,PNS 各剂量组血清 MDA 水平均降低($P < 0.05$),SOD 下降($P < 0.05$),且小、中、大剂量组呈剂量依赖性($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠血清氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)
正常对照组($n=10$)	6.42±2.09	231.78±32.54
单纯照射组($n=10$)	21.45±4.56 ^①	118.46±28.41 ^①
PNS 小剂量组($n=10$)	15.87±3.62 ^②	151.68±27.55 ^②
PNS 中剂量组($n=10$)	11.54±2.98 ^{②③}	184.36±24.87 ^{②③}
PNS 大剂量组($n=10$)	9.14±2.37 ^{②③④}	211.36±25.32 ^{②③④}
<i>F</i> 值	17.661	89.652
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

① $P < 0.05$,与正常对照组相比;② $P < 0.05$,与单纯照射组相比;③ $P < 0.05$,与 PNS 小剂量组相比;④ $P < 0.05$,与 PNS 中剂量组相比。

2.3 各组大鼠血清炎症因子和 TGF-β1 水平比较

相比正常对照组,模型组大鼠血清 ICAM-1、TNF-α、IL-1β 和 TGF-β1 水平上升($P < 0.05$);相比于模型组,PNS 各剂量组大鼠血清 ICAM-1、TNF-α、IL-1β 和 TGF-β1 水平下降($P < 0.05$),且小、中、大剂量组呈剂量依赖性($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠血清炎症因子和 TGF-β1 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)				
组别	ICAM-1	TNF-α	IL-1β	TGF-β1
正常对照组($n=10$)	14.32±2.11	4.26±0.68	16.41±2.78	21.65±3.75
单纯照射组($n=10$)	32.72±3.59 ^①	12.54±2.41 ^①	34.78±3.69 ^①	72.58±7.21 ^①
PNS 小剂量组($n=10$)	26.32±3.14 ^②	9.87±2.22 ^②	29.34±3.14 ^②	55.65±6.78 ^②
PNS 中剂量组($n=10$)	23.78±2.96 ^{②③}	7.24±1.68 ^{②③}	25.47±3.57 ^{②③}	41.65±5.44 ^{②③}
PNS 大剂量组($n=10$)	20.34±2.55 ^{②③④}	5.49±1.34 ^{②③④}	20.36±3.48 ^{②③④}	32.21±6.24 ^{②③④}
<i>F</i> 值	23.547	19.368	30.432	36.781
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

① $P < 0.05$,与正常对照组相比;② $P < 0.05$,与单纯照射组相比;③ $P < 0.05$,与 PNS 小剂量组相比;④ $P < 0.05$,与 PNS 中剂量组相比

2.4 心肌组织病理学观察

正常对照组大鼠心肌组织中,心肌细胞形态正常,排列规整,心肌纤维纹理清晰,胞质分布均匀,无水肿、坏死病变等;相比之下,单纯照射组大鼠心肌细胞表现出明显水肿,心肌组织缺血、坏死程度严重,伴随大量炎症细胞浸润,横纹结构消失,细胞核出现固缩或溶解等典型损伤特征;与模型组比,PNS 各剂量组大鼠心肌组织损伤程度减轻,炎症细胞浸润减少。见图 1。相比于正常对照组,单纯照射组大鼠心肌组织病理评分显著上升($P < 0.05$);相比于单纯照射组,PNS 各剂量组大鼠心肌组织病理评分降低($P < 0.05$),且小、中、大剂量组呈剂量依赖性($P < 0.05$)。见表 4。

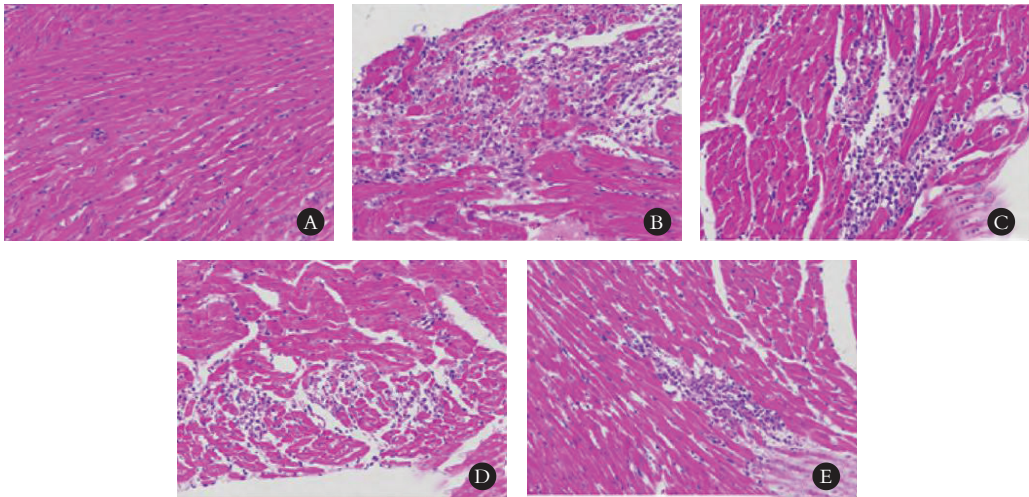


图 1 各组大鼠心肌组织病理改变 (HE×200)

A. 正常对照组; B. 单纯照射组; C. PNS 小剂量组; D. PNS 中剂量组; E. PNS 大剂量组。

表 4 各组大鼠心肌组织病理评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	病理学评分
正常对照组 ($n=10$)	0.45 ± 0.08
单纯照射组 ($n=10$)	3.41 ± 0.64 ^①
PNS 小剂量组 ($n=10$)	2.76 ± 0.52 ^②
PNS 中剂量组 ($n=10$)	1.98 ± 0.47 ^{②③}
PNS 大剂量组 ($n=10$)	1.24 ± 0.42 ^{②③④}
F 值	12.352
P 值	<0.001

① $P < 0.05$, 与正常对照组相比; ② $P < 0.05$, 与单纯照射组相比; ③ $P < 0.05$, 与 PNS 小剂量组相比; ④ $P < 0.05$, 与 PNS 中剂量组相比。

2.5 各组大鼠心肌组织 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达比较

相比于正常对照组, 单纯照射组大鼠心肌组织 TGF- β 1 蛋白和 Smad3 蛋白表达水平均上升 ($P < 0.05$); 相比于单纯照射组, PNS 各剂量组大鼠心肌组织 TGF- β 1 蛋白和 Smad3 蛋白表达水平均下降 ($P < 0.05$), 且小、中、大剂量组呈剂量依赖性 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 各组大鼠心肌组织 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β 1	Smad3
正常对照组 ($n=10$)	1.17 ± 0.18	0.31 ± 0.08
单纯照射组 ($n=10$)	2.34 ± 0.39 ^①	0.81 ± 0.14 ^①
PNS 小剂量组 ($n=10$)	2.06 ± 0.35 ^②	0.65 ± 0.13 ^②
PNS 中剂量组 ($n=10$)	1.74 ± 0.29 ^{②③}	0.52 ± 0.15 ^{②③}
PNS 大剂量组 ($n=10$)	1.49 ± 0.32 ^{②③④}	0.40 ± 0.10 ^{②③④}
F 值	13.412	11.325
P 值	<0.001	<0.001

① $P < 0.05$, 与正常对照组相比; ② $P < 0.05$, 与单纯照射组相比; ③ $P < 0.05$, 与 PNS 小剂量组相比; ④ $P < 0.05$, 与 PNS 中剂量组相比。

3 讨论

RIHD 作为胸部肿瘤放疗后常见且严重的并发

症, 不仅会显著降低患者生活质量, 还会提升患者后续罹患心血管疾病的风险, 严重危害患者身心健康^[9]。因此, 有效进行 RIHD 的防治, 对于改善胸部肿瘤患者预后有着重要意义。PNS 是三七的重要活性成分, 具有抗炎、调控氧化应激、改善心肌能量代谢和抑制心肌纤维化等多种药理效应, 对于心肌肥大、心律失常、心肌炎及缺血性心脏病均有一定治疗价值^[10]。研究^[11]证实, PNS 可通过扩张血管、改善心肌微循环, 抑制血小板聚集和黏附, 而对冠心病患者产生心血管保护作用。PNS 还可通过抑制炎症反应而发挥抗心肌缺血再灌注损伤的作用^[12]。

氧化应激和炎症反应在 RIHD 的病理过程中有着重要作用^[13]。放射线对心肌组织的直接损伤可激活氧化应激通路, 而持续的氧化应激不仅会直接损害心肌组织, 还会促使内源性活性氧异常增多, 进而削弱心脏自身的抗氧化能力^[14]。此外, 放射治疗可使机体处于促炎状态, 心脏炎症反应的激活, 继而可促使心脏结构与生理功能的异常改变^[15]。MDA、SOD 是反映氧化应激状态的典型指标, 其中 MDA 作为脂质过氧化产物, 其水平上升提示机体氧化应激反应程度加剧; 而 SOD 为机体抗氧化酶, 可抑制脂质过氧化, 并对氧自由基有清除作用。ICAM-1 是炎症反应中的“桥梁分子”, 其介导的白细胞-心肌内皮细胞黏附作用增强, 是心脏损伤发生的重要机制之一^[16]。TNF- α 、IL-1 β 均为促炎因子, 当心脏细胞遭受放射线时, 组织可出现明显炎症浸润, 外周血 TNF- α 、IL-1 β 水平表达上调^[17]。本研究发现, 单纯照射组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 水平显著高于正常对照组, 而 PNS 各剂量组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 水平均低于单纯照射组, 提示 PNS 能够减轻大鼠氧化应激和炎症反应, 这可能是其发挥心脏保护作用的重要机制。

心肌纤维化是各种心脏疾病的共同病理表现。心肌纤维化的核心病理特征为心肌成纤维细胞的异常增殖、向肌成纤维细胞的表型转化,以及细胞外基质在心肌间质的过度沉积^[18]。TGF- β 1 作为一种心肌纤维化指标,参与了心肌肥大、心肌重构等心脏损伤病理过程,在 RIHD 中也有着重要作用^[19]。心肌细胞受损后,肌成纤维细胞源性 TGF- β 1 的分泌水平升高,进而促使 Smad3 蛋白发生磷酸化,由此激活调控肌成纤维细胞转化的关键转录通路。研究^[20]表明,TGF- β 1/Smad3 信号通路活化,可诱导炎症反应,促进细胞凋亡,导致心脏重塑。因此,TGF- β 1/Smad3 信号通路或许可作为 RIHD 防治的潜在靶点。PNS 可抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路,减轻肝纤维化,产生肝脏保护作用^[21]。本研究发现,与正常对照组相比,单纯照射组大鼠血清 TGF- β 1 水平及心肌组织 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达水平均上升,而相比于单纯照射组,PNS 各剂量组大鼠血清 TGF- β 1 水平及心肌组织 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达水平均下降。这提示 PNS 能够抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路,减轻心肌纤维化,这也可能是其对 RIHD 的保护机制之一。

综上,PNS 对大鼠 RIHD 具有保护作用,能够减轻心脏病理损伤,其机制可能与调控氧化应激、减轻炎症以及抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路有关。本研究为 PNS 用于 RIHD 的临床防治提供了一定的实验依据。但本研究不足在于仅针对 RIHD 模型,其结论的普适性可能有限,所得结果是否适用于其他心脏损伤模型,仍需进一步研究加以验证。

参考文献

[1] Jahng JWS, Little MP, No HJ, *et al.* Consequences of ionizing radiation exposure to the cardiovascular system[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2024, 21(12): 880-898.

[2] Bedi R, Ahmad A, Horbal P, *et al.* Radiation-associated arrhythmias: putative pathophysiological mechanisms, prevalence, screening and management strategies[J]. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 2023, 12: e24.

[3] Donovan EK, Pond GR, Seow H, *et al.* Cardiac morbidity following chemoradiation in stage III non-small cell lung cancer patients: a population-based cohort study[J]. *Clinical Oncology*, 2023, 35(2): e182-e188.

[4] Struikmans H, Petoukhova A, Schreur JHM, *et al.* Is the risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer nowadays still (linearly) associated with the mean heart dose? [J]. *Acta Oncologica*, 2024, 63: 34751.

[5] 魏炳琦, 陈柳, 张新月, 等. 三七皂苷的提取、结构、生物活性及其应用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2025, 46(7): 415-424.

[6] 肖钰雪, 刘宏岩, 史晓梅, 等. 三七总皂苷对心肌缺血再灌注损

伤大鼠心肌 ZO-1、Occludin、Cx43 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(3): 239-243.

[7] 冯张鑫, 卢冰, 欧阳伟炜, 等. 大鼠放射性心脏损伤模型建立及其早期检测指标[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30(6): 602-607.

[8] Rona G, Chappel CI, Balazs T, *et al.* An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat[J]. *AMA Archives of Pathology*, 1959, 67(4): 443-455.

[9] Yang HJ, Zhang Y, Peng O, *et al.* Radiation-induced heart disease: current status and challenges[J]. *Sichuan da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 53(6): 1127-1134.

[10] 陈卓彬. 三七皂苷 R1 防治心血管疾病的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(4): 1003-1007.

[11] 李明伟, 李佳明. 三七总皂苷调控 miR-22 对高血脂合并冠心病大鼠脂质代谢和氧化应激的机制研究[J]. *特产研究*, 2024, 46(6): 81-86.

[12] 王翊瑄, 姜丽, 宁可, 等. 基于 AMPK-NF- κ B 通路探讨三七总皂苷调控心肌缺血再灌注损伤炎症反应的机制[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(8): 79-87.

[13] Ouyang F, Li Y, Wang H, *et al.* Aloe Emodin alleviates radiation-induced heart disease via blocking P4HB lactylation and mitigating kynurenine metabolic disruption [J]. *Advanced Science*, 2024, 11(47): 2406026.

[14] Vasbinder A, Cheng RK, Heckbert SR, *et al.* Chronic oxidative stress as a marker of long-term radiation-induced cardiovascular outcomes in breast cancer[J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2023, 16(2): 403-413.

[15] Kim K, Kim MM, Skoufos G, *et al.* FLASH proton radiation therapy mitigates inflammatory and fibrotic pathways and preserves cardiac function in a preclinical mouse model of radiation-induced heart disease[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2024, 119(4): 1234-1247.

[16] Mezue K, Driggin E. Genetic variation in intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and diastolic heart failure in the black population in the United States[J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2023, 29(8): 1173-1174.

[17] 徐闵, 达清越, 邓晓军, 等. 介导炎症和氧化应激的新型自由基清除剂纳米粒抗电离辐射心脏损伤作用[J]. *心脏杂志*, 2025, 37(1): 1-10, 18.

[18] 邱新成, 周婧, 李延晖, 等. 芪苈强心胶囊对缺血性心力衰竭患者心室重构、心肌纤维化及血管再生的影响[J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(3): 328-331, 336.

[19] 魏豪, 戴茜, 陈凡. 吡非尼酮对放射性心脏损伤小鼠心肌纤维化及 TGF- β /SMAD 通路的影响[J]. *中国辐射卫生*, 2025, 34(1): 21-27.

[20] Wang M, Zhu Y, Zhao H, *et al.* Moxibustion enables protective effects on rheumatoid arthritis-induced myocardial injury transforming growth factor betal signaling and metabolic reprogramming[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 43(6): 1190-1199.

[21] 王京凯, 王艳春, 王振宇. 三七总皂苷对肝纤维化小鼠转化生长因子 β 1 及重组人 SMAD 家族成员 3 的调控作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(10): 1163-1166.

(收稿日期: 2025-12-02 修回日期: 2026-01-08)