



电子、语音版

·综述·

## 肢端肥大症心血管系统合并症的研究进展

李文韬<sup>1,2</sup>, 陈思豪<sup>2</sup>, 张凤敏<sup>2</sup>, 黄国栋<sup>1,2</sup>

1. 安徽医科大学深圳二院临床学院/安徽医科大学第五临床医学院, 广东 深圳 518035

2. 深圳市第二人民医院神经外科, 广东 深圳 518035

**摘要:** 心血管系统疾病是肢端肥大症患者最常见的合并症之一, 可导致死亡风险增加。包括高血压、心肌病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心律失常和心脏瓣膜病在内的一系列疾病都与肢端肥大症有关。对手术、药物及放射治疗的合理选择有助于快速取得生化缓解, 改善患者心功能。该文就肢端肥大症患者常见心血管系统合并症的流行病学及发病机制研究进展进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 77-81]

**关键词:** 肢端肥大症; 合并症; 生长激素; 垂体腺瘤; 心血管系统

中图分类号: R736.4

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.016

### Research advances in cardiovascular comorbidities in acromegaly

LI Wen-Tao<sup>1,2</sup>, CHEN Si-Hao<sup>2</sup>, ZHANG Feng-Min<sup>2</sup>, HUANG Guo-Dong<sup>1,2</sup>

1. Shenzhen Second Hospital Clinical College of Anhui Medical University/The Fifth Clinical Medical College of Anhui Medical University, Shenzhen, Guangdong 518035, China

2. Department of Neurosurgery, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518035, China

Correspondent Author: HUANG Guo-Dong, Email: jxgd211@163.com

**Abstract:** Cardiovascular disease is one of the most common comorbidities of acromegaly and can increase the risk of death. A series of diseases are associated with acromegaly, such as hypertension, cardiomyopathy, coronary artery disease, arrhythmia, and valvular heart disease. Selection of appropriate surgical treatment, drug therapy, and radiotherapy may help to achieve rapid biochemical remission and improve cardiac function. This article reviews the research advances in the epidemiology and pathogenesis of common cardiovascular comorbidities in patients with acromegaly.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(5): 77-81]

**Keywords:** acromegaly; comorbidity; growth hormone; pituitary adenoma; cardiovascular system

肢端肥大症是一种慢性进展性内分泌代谢性疾病, 以体内生长激素(growth hormone, GH)分泌过多及循环中胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)浓度增高为特征, 其中超过95%的病例是由垂体生长激素细胞腺瘤所引起。在1567年, Wier首次描述了这种疾病, 然而直到1886年, 肢端肥大症这个名词才被Marie正式提出<sup>[1]</sup>。肢端肥大症患病率36~60例/百万人, 年发病率3~4例/百万人<sup>[2]</sup>。GH和IGF-1过度分泌促进全身软组织、骨和软骨过度增生, 产生特殊面容改变, 同时可

能伴随心血管系统疾病、呼吸系统疾病、骨与关节疾病、糖脂代谢异常、肿瘤等一系列合并症, 导致肢端肥大症患者的寿命缩短。心血管系统疾病是肢端肥大症患者最常见的合并症之一, 也是影响肢端肥大症患者生存率的主要危险因素。本文就肢端肥大症心血管系统合并症的研究进展进行综述, 以加强神经外科医生对此类疾病的认识。

收稿日期: 2022-05-13; 修回日期: 2022-08-29

作者简介: 李文韬, 男, 在读医学硕士, 主要从事颅内肿瘤的基础及临床研究。

通信作者: 黄国栋, 男, 医学博士, 主任医师, 主要从事颅内肿瘤的基础及临床研究, Email: jxgd211@163.com。

## 1 肢端肥大症心血管系统合并症

### 1.1 高血压

高血压是肢端肥大症患者最常见的心血管系统合并症之一,同时也被认为是与患者死亡最相关的负面预后因素之一,与不合并高血压的肢端肥大症患者相比,高血压患者出现其他心血管系统合并症的概率更高,并且死亡率会增加3.3倍<sup>[3-4]</sup>。Puglisi等<sup>[5]</sup>报道的肢端肥大症高血压患病率波动在11%~54.7%,平均为33.6%,然而与动态血压监测相比,在这些研究中所使用的诊室血压测量法可能会高估肢端肥大症患者高血压的患病率。

肢端肥大症患者发生高血压的潜在机制目前尚未完全阐明,据推测可能是由于过量的GH和IGF-1长期作用于全身不同器官、系统,导致细胞外液容量扩张、外周血管阻力增加以及睡眠呼吸暂停综合征,最终引起血压升高<sup>[5-6]</sup>。Thomas等<sup>[7]</sup>通过心脏磁共振对12例活动期肢端肥大症患者的心功能指标进行比较,其中4例患者不合并高血压,4例患者合并高血压但未接受ACEI/ARBs治疗,4例患者合并高血压同时接受ACEI/ARBs治疗。结果表明,接受ACEI/ARBs治疗的肢端肥大症高血压患者,其左心室舒张末期容积指数及收缩末期容积指数较另外两组均有显著改善。然而,在Erbas等<sup>[8]</sup>的研究中,却发现血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)基因及血管紧张素原(Angiotensinogen, AGT)基因的多态性对肢端肥大症患者心血管疾病的进展并没有显著影响。

### 1.2 心肌病

肢端肥大症性心肌病是一种慢性进展性心功能障碍综合征,其特征是双心室向心性肥厚和舒张功能障碍。尽管只有2/3患者在确诊肢端肥大症时表现出心肌病的证据,但大约90%患者最终都会出现心肌病<sup>[9]</sup>。

GH/IGF-1轴对心血管系统的影响主要体现在3个方面:①促进心肌特异性基因表达,增加心肌细胞氨基酸摄取、蛋白质合成,使心肌细胞体积增大,诱导心肌纤维化。②增加心肌收缩相关蛋白的基因表达,提高心肌细胞对钙离子的敏感性及细胞内钙离子浓度。③因高血压、胰岛素抵抗、血脂代谢异常,导致血管功能障碍。此外, Sonkar等<sup>[10]</sup>发现,异常上调的GH/IGF-1信号对心肌细胞生物钟的干扰也在肢端肥大症性心肌病的起病中发挥重要作用。

肢端肥大症性心肌病的发展通常分为3个阶段。早期阶段是可逆的,其特征是心肌向心性肥厚、心率加快、心输出量增加,多为高动力心脏综合征的表现,见于病程较短的年轻患者。病程中期,心肌肥厚更加明显,出现心室舒张功能受损,同时伴随运动过程中左心室射血分数降低。如果继续不加以治疗或疾病未得到有效控制,则病程将进入最终阶段。此期可以同时出现心室舒张功能障碍和收缩功能障碍,最终导致充血性心力衰竭<sup>[11-13]</sup>。

超声心动图作为临床一线检查手段,能够在肢端肥大症性心肌病患者中检测到左心房容积指数增加,室间隔厚度增加,左心室后壁厚度增加、质量指数增加及舒张功能减退<sup>[14]</sup>。而心脏磁共振则由于其可以清楚显示心脏结构和形态学改变,目前已成为诊断心肌纤维化的“金标准”<sup>[15]</sup>。2020年,Dereli等<sup>[16]</sup>使用超声心动图和多普勒组织显像对60名肢端肥大症患者进行比较,其中23例患者有碎裂QRS波,37例患者无碎裂QRS波。研究结果表明,碎裂QRS波的存在是肢端肥大症性心肌病进展的预测因素。

### 1.3 动脉粥样硬化与冠状动脉疾病

Cansu等<sup>[17]</sup>发现,肢端肥大症患者与健康人群相比,其亚临床动脉粥样硬化发生率更高,同时心脏结构功能更差。在肢端肥大症患者中,检测到颈动脉内中膜厚度及脉搏波传导速度增加,伴随血流介导的血管扩张功能受损。相比于非活动性肢端肥大症患者,上述指标在活动性肢端肥大症患者中的变化更为明显<sup>[18]</sup>。

肢端肥大症患者中发生血管损伤导致冠状动脉疾病的主要潜在机制是内皮功能障碍、动脉粥样斑块形成、胰岛素抵抗、阻塞性睡眠呼吸暂停引起的血管缺氧及氧化应激<sup>[19]</sup>。据报道,肢端肥大症患者体内一氧化氮生成减少,氧化应激水平升高,伴随内皮素1(Endothelin 1, ET-1)合成增加<sup>[20]</sup>。近年来,一些新的细胞因子例如内皮细胞特异性分子(Endocan)及血清内脏脂肪素(Visfatin)都被发现对肢端肥大症患者血管内皮功能障碍具有提示意义<sup>[21-22]</sup>。需要指出的是,肢端肥大症的动脉粥样硬化风险主要与伴随存在的其他经典心血管危险因素有关,例如吸烟、睡眠呼吸暂停、高血压、高血糖、血脂异常以及肥胖等,而非长期直接暴露于过量GH/IGF-1的结果<sup>[23]</sup>。

### 1.4 心律失常

心律失常和心源性猝死是肢端肥大症患者死亡率增加的最常见原因。据报道在高达40%肢端肥大症性心肌病患者中可观察到心律失常,并且在疾病活动期更为常见<sup>[11-12]</sup>。具体而言,包括阵发性心房颤动、阵发性室上性心动过速、病态窦房结综合征、孤立或成对的室性异位搏动、室性心动过速以及束支传导阻滞在内的几种心律失常,都与肢端肥大症有关<sup>[24]</sup>。

肢端肥大症患者中发生心律失常的可能机制主要包括以下两点。首先,过量的IGF-1会改变心肌Ca<sup>2+</sup>通道、K<sup>+</sup>通道数量及活性,扰乱心脏交感迷走神经平衡,导致心律失常的发生。其次,心肌间质纤维化、肌原纤维紊乱和心脏肥大也会干扰正常的脉冲传导,从而导致心律失常<sup>[25]</sup>。Warszawski等<sup>[26]</sup>发现,与36例未接受药物治疗的对照组患者相比,接受了1年生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSAs)治疗的肢端肥大症患者中未发现持续性心律失常及心律失常相关症状,提示对肢端肥大症的

早期控制可以减轻心脏重构并降低心律失常发生率。

### 1.5 心脏瓣膜病

既往研究表明肢端肥大症患者常合并心脏瓣膜病,在诊断时对高达75%的肢端肥大症患者具有影响,其中二尖瓣和主动脉瓣是最常受累的部位,临床主要表现为瓣膜反流<sup>[14]</sup>。肢端肥大症患者容易出现瓣膜钙化、纤维化、增厚和反流等各种疾病,但大多数瓣膜疾病是轻至中度的,通常无症状且不具有明确的临床意义。

肢端肥大症患者发生心脏瓣膜病的病因尚不清楚,据推测可能是由于过量GH直接影响细胞外基质的调节,造成包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达上调、蛋白多糖合成增加以及胶原蛋白和黏多糖在瓣叶水平沉积等在内的异常。此外,活动性肢端肥大症患者中促炎细胞因子水平升高也会增加MMPs的基因表达<sup>[27]</sup>。另一个可能导致主动脉瓣关闭不全的因素是主动脉根部扩张<sup>[28]</sup>,据报道,在高达26%的肢端肥大症患者中可观察到这种情况。主动脉直径与左心室质量相关,主动脉根部扩张伴随左心室肥厚的进展而加重。与不存在主动脉扩张的患者相比,主动脉扩张患者的心脏肥大更为严重<sup>[29]</sup>。肢端肥大症性心脏瓣膜病的严重程度与疾病持续时间直接相关,而与疾病是否处于活动期并无关联,因而即使对肢端肥大症成功治疗后,已造成的瓣膜损害也是不可逆的。长期暴露于过量GH会加速瓣膜的退行性改变(黏液瘤样变性、瓣叶瓣环钙化),因此治疗措施应考虑瓣膜置换术而不是瓣膜成形术<sup>[28,30-32]</sup>。

### 2 治疗肢端肥大症对心血管系统合并症的影响

肢端肥大症的治疗在过去20年间有长足发展,放射治疗的使用频率降低,并引入了新的药物治疗。通过手术治疗或使用SSAs及GH受体拮抗剂培维索孟(Pegvisomant, PEG)等药物治疗肢端肥大症,可以改善患者心脏的结构功能,减轻血管内皮损伤。

在生长激素细胞腺瘤所致肢端肥大症患者中,成功的手术治疗可以使GH和IGF-1水平迅速恢复正常,同时改善糖化血红蛋白及甘油三酯等传统心血管危险因素,已被证实可以部分逆转肢端肥大症患者的左心室肥厚及舒张功能障碍<sup>[33-35]</sup>。

2018年,Heidarpour等<sup>[36]</sup>对先前发表的24项有关第一代SSAs(奥曲肽、兰瑞肽)治疗对肢端肥大症患者心功能指标影响的研究进行了系统综述,结果发现在接受了第一代SSAs治疗后,患者心率及左心室质量指数均有明显改善,而对左室射血分数、血压、左室舒张末期内径及E/A比值的影响则尚不能得出明确结论。第二代SSAs(帕瑞肽)作为一种多受体靶向的生长抑素类似物,相较于第一代SSAs,其与生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)1,3,5的结合力更高,而与SSTR2的结合力则略低,使用帕瑞肽治疗能够获得更好的生化控制。尽管具

有导致糖尿病的风险,但通过恰当的用药策略可以充分抵消。帕瑞肽对于脂肪代谢及其他经典心血管危险因素的影响则需要更多研究来明确。

在对SSAs耐药或反应不佳并转为PEG单药治疗的患者中,IGF-1水平正常化可以改善患者的高血压、减少心律失常的发生以及改善颈动脉和肱动脉的血管内皮功能障碍。长期PEG单药治疗已被证实可通过减轻心脏肥大、增强心脏舒张和收缩功能来改善肢端肥大症性心脏病<sup>[37]</sup>。2017年,Auriemma等<sup>[38]</sup>的一项研究还表明,SSAs和PEG联合治疗会对肢端肥大症性心脏病患者产生有益影响,具体而言在SSAs治疗过程中长期添加PEG可改善对SSAs耐药的肢端肥大症患者心脏质量和舒张功能。

在Ahmed等<sup>[39]</sup>的研究中,对于经鼻蝶垂体瘤切除术后的患者,放射治疗尤其是立体定向放射治疗在取得生化缓解方面比奥曲肽、卡麦角林等药物治疗更为有效,但放射治疗的心血管毒性和自主神经毒性则部分限制了其在肢端肥大症治疗中的应用<sup>[40]</sup>。

### 3 小结

总之,心血管系统合并症是肢端肥大症患者中最常见的合并症,也是影响患者生活质量和生存时间的主要因素。目前,上述各种合并症的病理生理机制尚未完全阐明,但体内GH/IGF-1过度分泌、确诊年龄晚、病程持续时间长以及其他常见心血管危险因素的共存,都是并发心血管系统疾病的重要特征及影响因素。手术可以切除垂体生长激素细胞腺瘤从而控制GH/IGF-1水平,是治疗肢端肥大症患者的首要选择。对于术后未取得生化缓解且无法再次进行手术的患者,应考虑使用药物治疗或放射治疗,从而使肢端肥大症患者的GH/IGF-1水平尽快恢复正常。早期诊断和治疗有助于降低肢端肥大症患者发生严重心血管系统合并症的风险,提高患者的生活质量,延长生存时间。

### 参 考 文 献

- [1] COLAO A, GRASSO LFS, GIUSTINA A, et al. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 20.
- [2] DINEEN R, STEWART PM, SHERLOCK M. Acromegaly[J]. QJM, 2017, 110(7): 411-420.
- [3] MAIONE L, CHANSON P. National acromegaly registries[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(2): 101264.
- [4] VILA G, LUGER A, VAN DER LELY AJ, et al. Hypertension in acromegaly in relationship to biochemical control and mortality: global ACROSTUDY outcomes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 577173.
- [5] PUGLISI S, TERZOLO M. Hypertension and acromegaly[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(4): 779-793.
- [6] CAO WH, WANG XN, LUO JM, et al. Impact of obstructive sleep apnea on cardiovascular risk in patients with acromegaly [J]. Sleep Med, 2021, 80: 193-198.



- [7] THOMAS JDJ, DATTANI A, ZEMRAK F, et al. Renin-angiotensin system blockade improves cardiac indices in acromegaly patients[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(6): 365-367.
- [8] ERBAS T, CINAR N, DAGDELEN S, et al. Association between *ACE* and *AGT* polymorphism and cardiovascular risk in acromegalic patients[J]. *Pituitary*, 2017, 20(5): 569-577.
- [9] SHARMA AN, TAN M, AMSTERDAM EA, et al. Acromegalic cardiomyopathy: epidemiology, diagnosis, and management[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(3): 419-425.
- [10] SONKAR R, BERRY R, LATIMER MN, et al. Augmented cardiac growth hormone signaling contributes to cardiomyopathy following genetic disruption of the cardiomyocyte circadian clock [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 836725.
- [11] RAMOS-LEVÍ AM, MARAZUELA M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management[J]. *Endocrine*, 2017, 55(2): 346-359.
- [12] PIVONELLO R, AURIEMMA RS, GRASSO LFS, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities[J]. *Pituitary*, 2017, 20(1): 46-62.
- [13] GOLDBERG MD, VADERA N, YANDRAPALLI S, et al. Acromegalic cardiomyopathy: an overview of risk factors, clinical manifestations, and therapeutic options[J]. *Cardiol Rev*, 2018, 26(6): 307-311.
- [14] POPIELARZ-GRYGALOWICZ A, GAŚSIOR JS, KONWICKA A, et al. Heart in acromegaly: the echocardiographic characteristics of patients diagnosed with acromegaly in various stages of the disease[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 6935054.
- [15] MELKOZEROV KV, PRZHIYALKOVSKAYA EG, TARBAEVA NV, et al. [Heart arrhythmias and conduction disorders in patients with acromegaly: the role of cardiac magnetic resonance imaging][J]. *Ter Arkh*, 2020, 92(10): 70-77.
- [16] DERELI S, ÖZER H, ÖZER N, et al. Association between fragmented QRS and left ventricular dysfunction in acromegaly patients[J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(5): 435-441.
- [17] CANSU GB, YILMAZ N, YANIKOĞLU A, et al. Assessment of diastolic dysfunction, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in patients with acromegaly[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(5): 536-545.
- [18] PAROLIN M, DASSIE F, MARTINI C, et al. Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pituitary*, 2018, 21(6): 653-662.
- [19] WOLTERS TLC, VAN DER HEIJDEN CDCC, VAN LEEUWEN N, et al. Persistent inflammation and endothelial dysfunction in patients with treated acromegaly[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(12): 1553-1567.
- [20] YARON M, IZKHAKOV E, SACK J, et al. Arterial properties in acromegaly: relation to disease activity and associated cardiovascular risk factors[J]. *Pituitary*, 2016, 19(3): 322-331.
- [21] KUL S, CAKLILI OT, TUTUNCU Y, et al. Endothelial dysfunction in patients with acromegaly and its association with Endo-can[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2021, 56: 101362.
- [22] PISKINPASA H, OKUTURLAR Y, DOGANSEN SC, et al. Visfatin levels may be an early marker of atherosclerosis in patients with acromegaly[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(10): 649-654.
- [23] DE ALMEIDA MCC, FREIRE CMV, MDCPNUNES, et al. "Sub-clinical atherosclerosis in acromegaly: possible association with cardiovascular risk factors rather than disease activity"[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2022, 62: 101442.
- [24] MOSCA S, PAOLILLO S, COLAO A, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1712-1718.
- [25] PAROLIN M, DASSIE F, VETTOR R, et al. Electrophysiological features in acromegaly: re-thinking the arrhythmic risk[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(2): 209-221.
- [26] WARSZAWSKI L, KASUKI L, SÁ R, et al. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment[J]. *Pituitary*, 2016, 19(6): 582-589.
- [27] PEREIRA AM, VAN THIEL SW, LINDNER JR, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 71-75.
- [28] RAMOS-LEVÍ AM, MARAZUELA M. Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. how should we diagnose and manage them[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 120.
- [29] COLAO A, GRASSO LFS. Aortic root ectasia in patients with acromegaly: an emerging complication[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(4): 420-421.
- [30] MARTA L. Mitral annular function in acromegaly: still a lot to learn[J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 40(4): 259-260.
- [31] NEMES A, KORMÁNYOS Á, DOMSIK P, et al. Mitral annulus is dilated with preserved function in acromegaly regardless of its activity: insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-path study[J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 40(4): 253-258.
- [32] SZALANSKI P, UZIEBLO-ZYCZKOWSKA B, ZALESKA M. Combined total mitral and tricuspid valve reconstruction with the use of CorMatrix in an adult[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(1): 158-160.
- [33] ZHOU HP, ZHA ZJ, LI XD, et al. Endoscopic therapy and curative effect in pituitary adenoma patients complicated by acromegalic cardiomyopathy[J]. *Neurosurg Rev*, 2018, 41(3): 869-875.
- [34] GUO XP, CAO YH, CAO J, et al. Reversibility of cardiac involvement in acromegaly patients after surgery: 12-month follow-up using cardiovascular magnetic resonance[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 598948.
- [35] YEN YS, CHEN HS. Changes in cardiovascular risk factors in patients with acromegaly after trans-sphenoidal adenectomy [J]. *Endocr J*, 2020, 67(12): 1169-1177.
- [36] HEIDARPOUR M, SHAFIE D, AMINORROAYA A, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parame-

- ters in patients with acromegaly: a systematic review[J]. J Res Med Sci, 2019, 24: 29.
- [37] PIVONELLO R, GALDERISI M, AURIEMMA RS, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(2): 476-482.
- [38] AURIEMMA RS, GRASSO LFS, GALDIERO M, et al. Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly [J]. Endocrine, 2017, 55(3): 872-884.
- [39] AHMED S, ASHRAF AT, MUSHTAQ MJ, et al. Clinical parameters and treatment outcome in patients of acromegaly: a retrospective analysis of 51 patients[J]. J Pak Med Assoc, 2022, 72(2): 346-348.
- [40] ARMANIOUS MA, MOHAMMADI H, KHODOR S, et al. Cardiovascular effects of radiation therapy[J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(4): 433-442.

责任编辑:王荣兵