

空间辐射对心血管系统的影响

闫秋宇¹, 张城恺¹, 贺 聪¹, 曹栩嘉¹, 王 文², 刘正才^{3*}

¹空军军医大学基础医学院学员队, 陕西 西安

²空军军医大学唐都医院放射科, 陕西 西安

³空军军医大学西京医院综合外科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年6月21日; 发布日期: 2024年6月27日

摘 要

太空飞行过程中, 空间辐射引发心血管及循环系统调控改变, 是太空飞行对航天员健康的重要威胁。本文旨在介绍空间辐射的来源和种类、心血管系统损害及辐射防护方法, 并重点关注心肌细胞、内皮细胞、心肌成纤维细胞的适应性改变, 尤其针对抗氧化剂、抑制剂等生物防护措施进行了分析与讨论, 以期为未来的太空飞行辐射防护提供新思路。

关键词

空间辐射, 心血管系统, 辐射防护

The Impact of Space Radiation on the Cardiovascular System

Qiuyu Yan¹, Chengkai Zhang¹, Cong He¹, Xujia Cao¹, Wen Wang², Zhengcai Liu^{3*}

¹Cadets of Basic Medical School of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Radiology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

³Department of General Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 26th, 2024; accepted: Jun. 21st, 2024; published: Jun. 27th, 2024

Abstract

Space radiation induces changes in the regulation of cardiovascular and circulatory systems. During spaceflight, space radiation can potentially threaten astronaut health. This review summarizes

*通讯作者。

文章引用: 闫秋宇, 张城恺, 贺聪, 曹栩嘉, 王文, 刘正才. 空间辐射对心血管系统的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 924-930. DOI: 10.12677/acm.2024.1461862

the sources, types, cardiovascular system damage and radiation protection methods of space radiation, focusing on the adaptive changes induced by space radiation in the endothelial cells, cardiomyocytes and fibroblasts. In particular, the biological protection measures such as antioxidants and inhibitors are analyzed and discussed, in order to provide new ideas for radiation protection in future spaceflight.

Keywords

Space Radiation, Cardiovascular System, Radiation Protection

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在长期太空探索过程中, 宇航员缺少地磁场和大气层的保护, 暴露于较高水平辐射中, 个体健康尤其是心血管系统受到严重威胁。研究人员通过模拟辐射环境和实验调查研究, 对空间辐射诱发的心血管适应性改变具有初步认识, 但对长期辐射与心血管系统的变化关系及相关机制方面仍有诸多问题尚不清楚。本文归纳总结了国内外在辐射心血管效应和适应机制等方面的研究进展, 并且对当前的空间辐射防护措施, 包括物理防护方法及生物医学防护方法, 以及不同防护手段的基本原理进行了分析与讨论, 希望为我国未来太空飞行辐射防护提供新思路。

2. 空间辐射的特点及其危害

2.1. 空间辐射的来源及特点

空间辐射环境中粒子主要来源于三部分: 太阳粒子事件(solar particle event, SPE)、银河宇宙射线(galactic cosmic rays, GCR)以及地球辐射带(earth radiation belts, ERBs) [1] [2] [3]。太阳粒子事件(SPE)多发生于太阳活动高峰期, 其强度和频率受太阳活动周期的影响。银河宇宙射线(GCR)是太空飞行过程中辐射的主要来源, 目前物理方法无法有效屏蔽辐射对航天员的危害, 是载人航天飞行过程中辐射防护的重要难题[3]。地球辐射带(ERBs)分为内辐射带和外辐射带, 其中, 国际空间站设置在内部辐射带, 并且随着空间站运行高度的增加, 辐射通量也大幅增加。受轨道角度影响, 空间站每天都会经过南大西洋异常区(SAA), 异常区内地磁场的保护作用减弱, 高能粒子穿透到较低高度, 宇航员暴露于更高水平的电离辐射中[4] [5]。

2.2. 空间辐射对人体的危害

据统计, 人在地球上每年接受的辐射剂量大约为 2 mSv, 在地球不同位置, 年均自然辐射水平在 1.5 至 26 mSv 范围内波动。然而执行六个月飞行任务后, 国际空间站的宇航员辐射总量大约为 80 mSv。如果航天员所处的辐射水平超出地磁场的保护范围, 会显著增加癌症和潜在急性辐射疾病发生的风险。研究数据显示, 2 Sv 辐照剂量会诱发早期辐射病, 连续照射 30 天死亡率可达 35%; 10 Sv 辐射水平下个体将出现严重辐射病, 七天内死亡率高至 100% [6]。但是, 目前关于空间辐射导致航天员发病率和死亡率增高的具体机制尚不清楚。

3. 空间辐射与心血管系统

辐射是载人航天飞行对人体心血管功能和健康的重要威胁之一, Banfill 等人发现辐射诱发主动脉壁纤维化及钙化, 引起继发性主动脉瓣狭窄, 出现心力衰竭、冠状动脉疾病、心包积液和传导异常等辐射诱发性心血管疾病(radiation-induced cardiovascular disease, RICVD) [7]。研究证实, 辐射对心血管系统的不良影响主要体现在功能基础细胞的适应性改变, 进而导致航天员罹患心血管疾病的风险增加。

关于辐射诱发心血管系统疾病风险的相关数据, 大多是以癌症放射治疗的病人以及暴露于重大核辐射的个体(如原子弹幸存者队列)为研究对象推断出来的[8] [9]。辐射可诱导内皮损伤, 加重冠状动脉硬化, 使得乳腺癌患者罹患动脉粥样硬化性心血管疾病的风险大大增加[10]。在切尔诺贝利事故中, 俄罗斯应急队伍人员暴露于 1.15 Gy, 发生 RICVD 风险显著增加[11]。对原子弹爆炸时在广岛和长崎两城市居住的幸存者进行寿命调查发现, 超过 8.6 万名受照者中, 辐射是幸存者心血管发病率和死亡率的重要威胁因素。幸存者吸收辐射剂量大约为 0~4 Gy, 心肌梗死和心血管疾病的患病风险增加 14% [12]。通过调查长期暴露于高剂量辐射的个体发现, 部分受照者出现缺血性心脏病和高血压[13], 心血管疾病死亡率显著增加[11]。

3.1. 对心肌细胞的影响

研究表明, 自我更新率高的细胞群对辐射敏感, 分裂后细胞处于稳定状态时对辐射有较高抗性[14]。出生后, 人体心肌细胞逐渐丧失增殖能力, 成年期心肌细胞年更新率约为 0.5%~1.0%。因此, 心肌细胞受太空辐射的影响相对较小。但是, 辐射仍会对心肌细胞造成 DNA 损伤及其修复机制、氧化应激过程、线粒体损伤等方面的危害[15] [16]。研究发现, 辐射会加剧心肌细胞死亡, 并出现心包炎、弥漫性心肌纤维化、瓣膜性心脏病等一系列症状[7]。

3.2. 对内皮细胞的影响

动物研究证实, 血管内皮细胞对辐射的影响特别敏感[14]。辐射对内皮细胞的影响主要包括细胞凋亡、细胞衰老、端粒缩短[15]、炎症水平增高、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)含量增加[16]。实验结果报道, 中高剂量辐射下, 内皮细胞凋亡显著上调, 并且出现明显的衰老迹象[17]和端粒缩短现象[15]。Russell 等通过对比放射治疗的头颈部肿瘤和乳腺癌患者的 148 条中动脉活检结果发现, 患者内膜厚度较对照组增加 1.4 倍, 内膜中的蛋白聚糖与炎症细胞含量均明显增加[18]。辐射对内皮细胞的影响还会导致细胞内粘附分子(细胞粘附因子 ICAM-1、血管粘附因子 VCAM-1、血小板粘附因子 PECAM-1)表达水平上调。粘附分子进一步募集炎症细胞, 促进炎症细胞浸润, 造成炎症水平升高[12] [19]。

辐射处理后, 内皮细胞 ROS 含量显著增加, ROS 和抗氧化系统比例失衡导致氧化损伤和炎症刺激的风险大幅升高。过量的 ROS 会破坏脂质、蛋白质、DNA 等细胞成分[20], 引起 DNA 结构损伤, 线粒体功能异常[15], 导致血管结构及功能障碍[21]。地面模拟平台研究促氧化环境对内皮细胞功能的影响发现, 氧化应激是诱发心血管疾病的重要作用机制。深空环境中的带电粒子可干扰细胞氧化还原代谢过程, 导致氧化应激水平持续升高[12]。氧化应激可以直接氧化损伤或激活细胞信号通路, 导致异常的收缩、炎症、增殖, 严重损害血管和心脏功能[14]。在氧化应激的刺激下, 低密度脂蛋白与动脉壁内的巨噬细胞形成动脉粥样斑块, 进而出现动脉粥样硬化, 最终可能发生心肌梗死[21]。

3.3. 对心肌成纤维细胞的影响

研究发现低剂量辐射对于人体成纤维细胞无显著影响, 即使高剂量辐射也只能造成轻微损伤。但是, 部分研究称, 通过分离辐照过的大鼠心脏成纤维细胞发现, 细胞内肌动蛋白微丝分布异常, 并形成应激

纤维, 这表明成纤维细胞逐渐向肌成纤维细胞转化。如果心肌组织出现严重纤维化, 会导致胶原沉积、心脏重构[6]。Yan 等人以大鼠为实验模型发现, 辐射处理后, 大鼠心脏出现明显纤维化, 心脏功能适应性改变[22]。

Beck 等人通过三维旋转仪(random positioning machine, RPM)模拟微重力环境证实, 辐照 24 小时与未辐照组相比, 小鼠胚胎成纤维细胞的周期变化是相同的。然而, 模拟微重力与辐射联合作用会影响胚胎成纤维细胞的结构及功能。与重力对照组相比, 所有辐射剂量下, 成纤维细胞的 caspase-3 活性均显著降低[23]。Beck 等人也通过 RPM、慢性辐照及两者联合环境对照培养小鼠胚胎成纤维细胞 65 小时, 各实验组中, 细胞内核因子红系 2p45 相关因子 2 (nuclearfactor-erythroid 2 p45-related factor 2, Nrf2)等基因表达均较正常水平显著上调, 对抗氧化应激效果显著改善[24]。上述实验结果表明, 微重力与辐射联合作用会严重损伤成纤维细胞结构与功能, 这也为未来太空飞行综合防护提供了新思路。

4. 空间防护

目前, 太空辐射防护的基本方法仍然是通过物理屏蔽手段控制辐射剂量, 利用更先进、高速的飞船推进系统, 科学安排发射和执行舱外太空任务的时间和地点, 从而躲避强太空辐射。此外, 还可以利用生物医学技术研究并合理使用各种辐射防护剂和营养保健剂, 如抗氧化剂、抑制剂及其他物质, 从而消除和抵抗辐射继发的有害因素, 减轻辐射对心血管系统的损伤。

4.1. 抗氧化剂

天然抗氧化剂具有安全性高、抗氧化能力强、副作用低等特点, 广泛运用于抗辐射损伤的预防及治疗中。慢性氧化应激刺激下, 天然氧化剂可降低辐射对组织及系统的损伤强度和作用时间, 提高心血管系统对辐射的抵抗能力。合理服用天然氧化剂可以有效抑制动脉粥样硬化的发展进程, 防止组织中出现微循环障碍及纤维化[25]。沙棘在清除自由基、促进造血干细胞增殖等方面发挥重要的免疫增强作用, 可以有效抵抗辐射继发的有害因素[26]。从植物中提取的多酚具有放射防护的功效, 高剂量给药时毒性仍较低, 具有低成本和高安全性的优势, 有助于减轻辐射对心血管系统的损伤[27]。

最近有研究表明, 3,3-二吲哚基甲烷(3,3-diindolylmethane, DIM)可有效缓解氧化应激刺激, 降低 DNA 损伤程度, 增强抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤因子 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达, 并导致促凋亡蛋白 (Bcl-2-associated X protein, BAX)表达水平下调, 减轻辐照后造血系统的损伤[28]。

4.2. 抑制剂

辐射会导致细胞信号传导通路表达异常, 心血管系统严重损伤, 合理运用抑制剂能有效降低辐射的不良影响、缓解机体出现的不良反应。例如, 糖原合成酶激酶-3 抑制剂 CHR99021 可阻断辐射诱导的细胞凋亡信号通路[29]。血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂卡托普利(captopril)和培哚普利(perindopril)可以加速红细胞、白细胞和血小板等细胞恢复正常数量, 降低急性辐射对造血系统的影响。实验发现, 与对照组相比, 接受卡托普利处理后, 大鼠心脏纤维化水平显著降低, 左心室舒张末期压力更接近于正常值[30]。然而, 尽管卡托普利在短期内降低了心脏纤维化程度, 但它仍无法减缓放射治疗后左心室功能的长期恶化[8]。热休克蛋白抑制剂 17-二甲氨基-乙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-dimethylamino-ethylamino-17-demethoxygeldanamycin, 17-DMAG)可以增强跨膜糖蛋白 CD44 和 CD34 的表达, 提高机体抗炎能力, 维持骨髓造血细胞数量相对稳定, 加速血细胞恢复, 减少白细胞的消耗, 提高血清中粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony-stimulating factor, G-CSF)水平, 有效降低辐射诱发的细胞损伤, 提高机体存活率[31]。小分子二甲基草酰甘氨酸(dimethyloxalylglycine, DMOG)是一种脯氨酸

羟化酶的抑制剂,可调节低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor)表达,增强血管上皮细胞抗辐射能力,减少辐照导致的细胞死亡[32]。

4.3. 其他物质

间充质干细胞可以通过多种信号分子靶向调节免疫细胞,调控抗氧化剂和促氧化剂之间的平衡,抑制炎症和纤维化,有望在辐射防护中发挥重要作用。对间充质细胞进行基因编辑后,可针对性获得所需产物,如细胞因子、受体和酶,是间充质干细胞治疗应用的重要研究方向[33]。研究发现,维生素 E 类似物 γ -生育三烯酚(γ -tocotrienol)可以减少辐射诱发的心血管损伤[34]。经过临床 I、II、III 期研究发现,蛋白质分子类物质 TP508 在皮肤伤口愈合、刺激血管生成等方面起积极作用,可显著增加急性辐射暴露下的存活率,同时具有较高的安全性,可有效缓解辐射造成的心血管损伤[35],有望在辐射防护中发挥重要作用。

5. 总结

目前,没有公认的方案可以消除患者因辐照出现的心脏毒性,上述防护方法的临床证据较为有限,临床治疗重点仍是确定和密切监测风险最高的个体,积极针对并发症治疗,减缓病程进展。至关重要的是,我们要提高态势感知能力,在执行任务期间为宇航员提供健康保障;我们需要密切测量和监测辐射水平,并就“可接受的”风险水平达成一致。另一个担忧是,宇航员在深空探索过程中将面临长时间无法获得先进医疗服务的困境,因此,必须充分考虑药物副作用并积极研发新的治疗药物。

我国载人航天飞行起步较晚,对空间辐射诱发心血管系统适应性改变的机制尚不清楚,现有的辐射防护技术仍存在一定的风险与挑战。面对执行太空飞行任务可能导致心血管系统的未知危险,亟需解决辐射防护的关键科学和技术问题,深刻理解辐射于心血管系统的影响机制,降低辐射风险预估的不确定性,加强辐射防护技术的研究,开发更有效的辐射防护方法,为我国长期驻留太空环境以及未来深空探索提供有力的健康支持和生命保护,为祖国航天事业发展提供坚实的健康保障。

参考文献

- [1] Materassi, M., Forte, B., Coster, A.J., *et al.* (2020) The Dynamical Ionosphere: A Systems Approach to Ionospheric Irregularity. Elsevier, 323 p.
- [2] Restier-Verlet, J., El-Nachef, L., Ferlazzo, M.L., Al-Choboq, J., Granzotto, A., Bouchet, A., *et al.* (2021) Radiation on Earth or in Space: What Does It Change? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3739. <https://doi.org/10.3390/ijms22073739>
- [3] Guo, Z., Zhou, G. and Hu, W. (2022) Carcinogenesis Induced by Space Radiation: A Systematic Review. *Neoplasia*, **32**, Article 100828. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100828>
- [4] Furukawa, S., Nagamatsu, A., Neno, M., Fujimori, A., Kakinuma, S., Katsube, T., *et al.* (2020) Space Radiation Biology for “Living in Space”. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4703286. <https://doi.org/10.1155/2020/4703286>
- [5] Dachev, T.P., Bankov, N.G., Tomov, B.T., Matviichuk, Y.N., Dimitrov, P.G., Häder, D.-P., *et al.* (2017) Overview of the ISS Radiation Environment Observed during the ESA EXPOSE-R2 Mission in 2014-2016. *Space Weather*, **15**, 1475-1489. <https://doi.org/10.1002/2016sw001580>
- [6] Baran, R., Marchal, S., Garcia Campos, S., Rehnberg, E., Tabury, K., Baselet, B., *et al.* (2021) The Cardiovascular System in Space: Focus on *in vivo* and *in vitro* Studies. *Biomedicine*, **10**, Article 59. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10010059>
- [7] Banfill, K., Giuliani, M., Aznar, M., Franks, K., McWilliam, A., Schmitt, M., *et al.* (2021) Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 216-227. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.002>
- [8] Mitchell, A., Pimenta, D., Gill, J., Ahmad, H. and Bogle, R. (2019) Cardiovascular Effects of Space Radiation: Implications for Future Human Deep Space Exploration. *European Journal of Preventive Cardiology*, **26**, 1707-1714.

- <https://doi.org/10.1177/2047487319831497>
- [9] Sishc, B.J., Zawaski, J., Saha, J., Carnell, L.S., Fabre, K.M. and Elgart, S.R. (2022) The Need for Biological Countermeasures to Mitigate the Risk of Space Radiation-Induced Carcinogenesis, Cardiovascular Disease, and Central Nervous System Deficiencies. *Life Sciences in Space Research*, **35**, 4-8. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2022.06.003>
 - [10] Szczepaniak, P., Siedlinski, M., Hodorowicz-Zaniewska, D., Nosalski, R., Mikolajczyk, T.P., Dobosz, A.M., *et al.* (2022) Breast Cancer Chemotherapy Induces Vascular Dysfunction and Hypertension through a NOX4-Dependent Mechanism. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e149117. <https://doi.org/10.1172/jci149117>
 - [11] Kashcheev, V.V., Chekin, S.Y., Karpenko, S.V., Maksimov, M.A., Menyaylo, A.N., Tumanov, K.A., *et al.* (2017) Radiation Risk of Cardiovascular Diseases in the Cohort of Russian Emergency Workers of the Chernobyl Accident. *Health Physics*, **113**, 23-29. <https://doi.org/10.1097/hp.0000000000000670>
 - [12] Hughson, R.L., Helm, A. and Durante, M. (2017) Heart in Space: Effect of the Extraterrestrial Environment on the Cardiovascular System. *Nature Reviews Cardiology*, **15**, 167-180. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.157>
 - [13] Abdel-Qadir, H., Ethier, J.-L., Lee, D.S., Thavendiranathan, P. and Amir, E. (2017) Cardiovascular Toxicity of Angiogenesis Inhibitors in Treatment of Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, **53**, 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.002>
 - [14] Willey, J.S., Britten, R.A., Blaber, E., Tahimic, C.G.T., Chancellor, J., Mortreux, M., *et al.* (2021) The Individual and Combined Effects of Spaceflight Radiation and Microgravity on Biologic Systems and Functional Outcomes. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, **39**, 129-179. <https://doi.org/10.1080/26896583.2021.1885283>
 - [15] Afshinnekoo, E., Scott, R.T., MacKay, M.J., Pariset, E., Cekanaviciute, E., Barker, R., *et al.* (2021) Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration. *Cell*, **184**, 6002. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.008>
 - [16] Giacinto, O., Pelliccia, F., Minati, A., De Crescenzo, F., Garo, M.L., Chello, M., *et al.* (2022) Cosmic Radiations and the Cardiovascular System: A Narrative Review. *Cardiology in Review*. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000521>
 - [17] Locatelli, L., Castiglioni, S. and Maier, J.A.M. (2022) From Cultured Vascular Cells to Vessels: The Cellular and Molecular Basis of Vascular Dysfunction in Space. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article 862059. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.862059>
 - [18] Zou, B., Schuster, J.P., Niu, K., Huang, Q., Rühle, A. and Huber, P.E. (2019) Radiotherapy-Induced Heart Disease: A Review of the Literature. *Precision Clinical Medicine*, **2**, 270-282. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbz025>
 - [19] Isasi, E., Isasi, M.E. and van Loon, J.J.W.A. (2022) The Application of Artificial Gravity in Medicine and Space. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 952723. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.952723>
 - [20] Takahashi, K., Okumura, H., Guo, R. and Naruse, K. (2017) Effect of Oxidative Stress on Cardiovascular System in Response to Gravity. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1426. <https://doi.org/10.3390/ijms18071426>
 - [21] Pacinella, G., Ciaccio, A.M. and Tuttolomondo, A. (2022) Endothelial Dysfunction and Chronic Inflammation: The Cornerstones of Vascular Alterations in Age-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15722. <https://doi.org/10.3390/ijms232415722>
 - [22] Yan, X., Sasi, S.P., Gee, H., Lee, J., Yang, Y., Mehrzad, R., *et al.* (2014) Cardiovascular Risks Associated with Low Dose Ionizing Particle Radiation. *PLOS ONE*, **9**, e110269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110269>
 - [23] Beck, M., Tabury, K., Moreels, M., Jacquet, P., Van Oostveldt, P., De Vos, W.H., *et al.* (2012) Simulated Microgravity Decreases Apoptosis in Fetal Fibroblasts. *International Journal of Molecular Medicine*, **30**, 309-313. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1001>
 - [24] Beck, M., Moreels, M., Quintens, R., Abou-El-Ardat, K., El-Saghire, H., Tabury, K., *et al.* (2014) Chronic Exposure to Simulated Space Conditions Predominantly Affects Cytoskeleton Remodeling and Oxidative Stress Response in Mouse Fetal Fibroblasts. *International Journal of Molecular Medicine*, **34**, 606-615. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1785>
 - [25] Montesinos, C.A., Khalid, R., Cristea, O., Greenberger, J.S., Epperly, M.W., Lemon, J.A., *et al.* (2021) Space Radiation Protection Countermeasures in Microgravity and Planetary Exploration. *Life*, **11**, Article 829. <https://doi.org/10.3390/life11080829>
 - [26] Kim, W., Kang, J., Lee, S. and Youn, B. (2017) Effects of Traditional Oriental Medicines as Anti-Cytotoxic Agents in Radiotherapy. *Oncology Letters*, **13**, 4593-4601. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6042>
 - [27] Hussain, S.M., Adnan, M., Rasul, A., Shah, M.A., Hussain, G., Asrar, M., *et al.* (2021) Radioprotective Role of Natural Polyphenols: From Sources to Mechanisms. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **22**, 30-39. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210419095829>
 - [28] Li, L., Chen, R., Lin, Y., Humayun, A., Fornace, A.J. and Li, H. (2021) 3,3'-Diindolylmethane Enhances Tumor Re-

- gression after Radiation through Protecting Normal Cells to Modulate Antitumor Immunity. *Advances in Radiation Oncology*, **6**, Article 100601. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.10.014>
- [29] Morita, A., Wang, B., Tanaka, K., Katsube, T., Murakami, M., Shimokawa, T., *et al.* (2020) Protective Effects of p53 Regulatory Agents against High-Let Radiation-Induced Injury in Mice. *Frontiers in Public Health*, **8**, Article 601124. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.601124>
- [30] van der Veen, S.J., Ghobadi, G., de Boer, R.A., Faber, H., Cannon, M.V., Nagle, P.W., *et al.* (2015) ACE Inhibition Attenuates Radiation-Induced Cardiopulmonary Damage. *Radiotherapy and Oncology*, **114**, 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.017>
- [31] Dai, S., Wen, Y., Luo, P., Ma, L., Liu, Y., Ai, J., *et al.* (2022) Therapeutic Implications of Exosomes in the Treatment of Radiation Injury. *Burns & Trauma*, **10**, Article tkab043. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkab043>
- [32] Dizin, E., Olivier, V., Roth, I., Sassi, A., Arnoux, G., Ramakrishnan, S., *et al.* (2021) Activation of the Hypoxia-Inducible Factor Pathway Inhibits Epithelial Sodium Channel-Mediated Sodium Transport in Collecting Duct Principal Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 3130-3145. <https://doi.org/10.1681/asn.2021010046>
- [33] Hou, G., Li, J., Liu, W., Wei, J., Xin, Y. and Jiang, X. (2022) Mesenchymal Stem Cells in Radiation-Induced Lung Injury: From Mechanisms to Therapeutic Potential. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 1100305. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1100305>
- [34] Shrum, S.A., Nukala, U., Shrimali, S., Pineda, E.N., Krager, K.J., Thakkar, S., *et al.* (2023) Tocotrienols Provide Radioprotection to Multiple Organ Systems through Complementary Mechanisms of Antioxidant and Signaling Effects. *Antioxidants*, **12**, Article 1987. <https://doi.org/10.3390/antiox12111987>
- [35] Shakyawar, S.K., Mishra, N.K., Vellichirammal, N.N., Cary, L., Helikar, T., Powers, R., *et al.* (2022) A Review of Radiation-Induced Alterations of Multi-Omic Profiles, Radiation Injury Biomarkers, and Countermeasures. *Radiation Research*, **199**, 89-111. <https://doi.org/10.1667/rade-21-00187.1>