

# 放射治疗导致心脏损害及其检测与防护

郭兆娇 综述 杨 林 审校

**摘要** 过去半个世纪以来,放射治疗是各种肿瘤治疗主要方法之一,它改善了肿瘤患者的预后。然而,在长期生存的肿瘤患者中,放疗相关的并发症越来越明显,心脏损害是胸部恶性肿瘤(乳腺癌、肺癌、纵隔肿瘤、食道癌等)放射治疗的一个严重并发症,随着肿瘤患者的生存时间延长,肿瘤患者的生存质量越来越受到重视,早期发现放射性心脏损害,及时予以保护,对改善长期生存的肿瘤患者的生活质量至关重要。放疗可导致多种类型的心脏损害,如心肌炎、心包炎、冠状动脉事件等,其可通过多种检测手段检测出来,了解放疗导致的心脏损害的危险因素及其防护手段有助于临床医师尽可能的减少放疗导致的心脏损害,从而提高肿瘤患者的生活质量。

**关键词** 胸部肿瘤;放射治疗;心脏损害

**中图分类号** R 454;R 734;R 739.9

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2014)09-1353-04

胸部恶性肿瘤可导致多种类型的心脏损害,这严重影响了肿瘤患者的生活质量,该文从放射治疗(简称放疗)导致的心脏损害的类型、检测方法、危险因素及防护手段方面对放疗导致的心脏损害作一综述。

## 1 放疗引起的心脏损害的类型及其临床表现

**1.1 心肌炎** 放射性心肌损害主要为弥漫性的不明显的间质纤维化,广泛的心肌纤维化导致心肌顺应性下降,从而导致心肌功能的改变,左心室的前壁最常累及,放射治疗导致的心肌损害通常症状不典型,大多数患者在放疗后10年以上偶然体检时发现<sup>[1]</sup>,予以营养心肌等对症处理后可好转。

**1.2 心包炎** 放射导致的心包损害考虑和放疗后过多的纤维增厚有关,放疗导致的蛋白渗出的累积导致毛细血管通透性增加,从而导致心包积液的发生,通常迅速发生心包积液的发生率很低,但往往是致命的损害,急性的心包损害通常发生在放疗后的几周内,这种情况下,患者主要表现为胸膜炎性的胸

痛、发热、心动过速和心电图异常,通常症状都很轻微,一般非甾体抗炎药即可缓解。部分患者出现慢性心包炎,通常发生在放疗后的10年以上,此时多出现心包填塞症状,多需心包穿刺方可好转<sup>[2]</sup>。

**1.3 冠状动脉事件** 冠心病为放射治疗导致的最常见的晚期损害,多发生在放疗后的10~15年,放疗可加速动脉硬化的过程,其机制未完全清楚,可能与放疗引起的氧自由基诱发的炎症反应有关,包括内皮损伤、内皮细胞的炎症反应减少氧化物的利用,从而导致粥样硬化<sup>[3]</sup>。Darby et al<sup>[4]</sup>调查了Sweden和Denmark从1958年~2001年的2 168例接受放射治疗的乳腺癌患者发生冠状动脉事件(心肌梗死、冠脉血栓的形成和缺血性心脏病导致的死亡)的发生情况,其中963例患者发生了冠状动脉事件。

**1.4 传导系统的损害** 放疗导致的心脏传导系统的损害主要由于传导系统相邻的组织纤维化导致,可出现不同类型的心律失常<sup>[5]</sup>。

**1.5 瓣膜疾病** 放射治疗引起的瓣膜损害的主要病理改变是瓣膜的纤维化和钙化,最常发生在二尖瓣和主动脉瓣,主要表现是功能不全和瓣膜的狭窄,通常发生在放疗后的3~5年<sup>[6]</sup>,当心脏接受剂量超过40 Gy时可能发生肺动脉狭窄。Copeland et al<sup>[7]</sup>对从1998年1月~2007年9月189例接受瓣膜置换术的患者进行分析,其中有9例(4.8%)患者曾接受过纵隔的放疗。

**1.6 心脏植入的可复律除颤仪的故障** Elders et al<sup>[8]</sup>研究发现,放射治疗可导致心脏原植入的可复律除颤仪出现故障,该研究对15例原心脏已植入可复律除颤仪的患者接受放疗(肿瘤的累积剂量为16~70 Gy)进行调查,患者接受放射治疗的光子能量在6~18 MeV,5/17(29%)患者植入的除颤仪出现故障,多发生在10~18 MeV的光子能量照射时。

**1.7 心脏猝死** 放疗可导致心脏猝死的发生,其发生心脏猝死的危险性和心脏接受的剂量有关,心脏接受的剂量每增加1 Gy,发生心脏猝死的风险性就增加3.1%<sup>[9]</sup>。

## 2 放疗引起的心脏损害的检测

**2.1 心电图及动态心电图** 心电图是利用心电图

2014-04-28 接收

作者单位:安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科,合肥 230022

作者简介:郭兆娇,女,硕士研究生;

杨 林,女,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者,E-

mail:yanglin\_@ah.cn

机从体表记录心脏每一心动周期所产生的电活动变化图形的技术,主要反映心脏传导系统的损害改变,吴钦丹等<sup>[10]</sup>对福建省肿瘤医院从2009年5月~2011年5月接受胸部放疗的120例患者进行心电图检测,放疗前这120例患者的心电图均正常,在放疗结束后心电图异常率为38.3%(46/120),其中窦性心动过速6.6%(8/120),窦性心动过缓1.6%(2/120),ST段异常15.8%(19/120),T波异常4.1%(5/120),QRS波群低电压2.5%(3/120),期前收缩3.3%(4/120),束支传导阻滞2.5%(3/120),房室传导阻滞1.6%(2/120),而在随访6个月后,心电图异常率仅为5.8%,由此可推测放疗引起的心电图改变是可逆的。

**2.2 超声心动图** 超声心动图能准确、直观地显示心脏结构、功能及血流状况,左室射血分数(LVEF)和左心室短轴缩短指数(FS)是心脏的收缩指标,但并不是检测放疗引起早期心脏损害的敏感指标,放疗引起的心脏舒张功能比收缩功能更易受到影响<sup>[11]</sup>,只有当心肌严重受损或心脏整体功能受损时才会出现左心室收缩指标LVEF的改变。日本学者Tei et al<sup>[12]</sup>于1995年提出一个评价心脏收缩和舒张整体功能的新指标—Tei指数,Tei指数正常值在左室为 $0.39 \pm 0.05$ ,右室为 $0.28 \pm 0.04$ ,李东风等<sup>[13]</sup>研究发现Tei指数是早期监测心脏损伤的一种无创有效的手段,可评价放疗患者的心功能。

**2.3 生化指标** 李晓凤等<sup>[14]</sup>研究发现胸部恶性肿瘤放疗后血清乳酸脱氢酶(LDH)、谷草转氨酶(AST)的变化不明显,磷酸激酶(CK)、磷酸激酶同工酶(CK-MB)变化相对敏感,血清心肌肌钙蛋白水平的变化可反映心肌的损害情况,由于其在心肌损害的早期即可出现,且持续时间较长,是微小心肌损害的一个早期指标<sup>[15]</sup>,B型脑钠肽(BNP)是由32个氨基酸组成的多肽,由心室肌细胞分泌,当心室容量、压力负荷增加时,可导致BNP的分泌。Nellessen et al<sup>[16]</sup>研究发现,胸部恶性肿瘤放疗前后的肌钙蛋白、BNP的改变差异有统计学意义,但是值都很小,分别为 $(0.007 \pm 0.008)$  ng/ml,  $(0.014 \pm 0.01)$  ng/ml, BNP放疗前后的值分别为 $(123 \pm 147)$  pg/ml,  $(159 \pm 184)$  pg/ml。

**2.4 单光子发射计算机断层成像术(SPECT)心肌灌注显像** 杜纪昌等<sup>[17]</sup>对50例胸部肿瘤患者放疗前行SPECT心肌灌注显像,放疗前心肌灌注异常者占16%(8/50),放疗后心肌灌注异常占48%(24/50),差异显著。

**2.5 心肌脂肪酸代谢显像剂 I-123BMIPP** I-123BMIPP是脂肪酸的类似物,可进入心肌细胞层,反映心肌脂肪酸代谢的水平,I-123BMIPP用于评价多种多样的心肌损害,比如心肌缺血和肥厚性心脏病,当心肌摄取I-123BMIPP减少时其细胞的脂肪酸的利用会减少,表明这部分心肌可能有功能紊乱。Umezawa et al<sup>[18]</sup>用I-123BMIPP评价放疗导致的心肌损害,在2010年3月~2011年4月进行有效放射治疗的食管癌患者监测其6个月的I-123BMIPP的摄取,根据I-123BMIPP摄取后心脏的功能图像比较了心肌受照射体积,使用CT扫描的将心脏模拟15分割模型,将这些部位分为3类:接受放疗剂量40 Gy的部分、剂量为60 Gy的部分和照射范围之外的部分(剂量为0 Gy),I-123BMIPP摄取减少为阳性,34个患者的心脏共分为510个部分,放疗后I-123BMIPP摄取的中位时间为22个月(6~103个月),接受剂量分别为0、40、60 Gy的心脏部分分别为324、133和53,在40 Gy时摄取减少42.9%(57/133),60 Gy时减少67.9%(36/53),0 Gy时为13.3%(43/324),40 Gy、60 Gy与0 Gy心脏部位摄取的I-123BMIPP的比值比分别为5.2(95% CI为3.7~7.4)、15.4(95% CI为6.9~34.6),差异显著,放疗后心肌摄取I-123BMIPP减少表明了I-123BMIPP可能是检测放疗导致的心肌损害的一个有用的指标。

**2.6 其他** 冠脉造影是放疗导致的冠脉疾病的诊断的金标准,但由于冠脉造影是侵袭性检查,目前很少使用,胸片可用于放射性心包积液的辅助检查。

### 3 放疗引起的心脏损害的危险因素

**3.1 放射剂量** 心脏的耐受剂量为30~40 Gy,有研究<sup>[4]</sup>显示,心脏接受的照射剂量每增加1 Gy,发生心肌梗死、血流重建和心脏猝死的概率就上升7.4%(95% CI为2.9~14.5)。Küperi et al<sup>[19]</sup>研究发现在纵隔淋巴瘤患者,心脏接受大于20 Gy发生冠脉疾病的危险性是没有接受照射的6.8倍。

**3.2 放射治疗的单次分割剂量** 单次大剂量照射可能会增加放疗引起的心脏损害的危险性,Tjessem et al<sup>[20]</sup>将从1975年~1991年的乳腺癌患者分为大分割组(4.3 Gy × 2/周),常规分割组(2.5 Gy × 5/周),两组组间对照进行研究,结果提示大分割组发生缺血性心脏病致死的危险性高于常规分割组(比值比为2.37,95% CI为1.06~5.32)。

**3.3 心脏受照射体积** 放疗中心脏的最大安全剂

量为接受大于 60 Gy 的心脏体积最多为 25% ,平均分割剂量为 2 Gy 时 ,接受 45 Gy 的心脏体积小于 65% ,超过心脏的最大安全剂量可导致相关的心脏损害<sup>[3]</sup>。

**3.4 同步化疗** 研究<sup>[21]</sup>显示乳腺癌患者接受放疗同步使用蒽环类化疗药物和细胞毒性的化疗药物可增加放疗导致的心脏损害。

**3.5 其他因素** ① 年龄:与成人相比 ,儿童更易在最低的累积剂量下发生心脏损害<sup>[3]</sup>;② 患者固有的发生心脏疾病的危险因素包括高血压、高血脂、吸烟、糖尿病、肥胖、有心脏基础疾病病史的患者接受放疗后其心脏损害可能加重。

## 4 放疗导致的心脏损害的保护

**4.1 放疗技术的提高对心脏损害的保护作用** ① 三维适形放疗:三维适形放疗可减少接受照射的 50% 心脏接受的剂量减少 64%<sup>[22]</sup>。尚莉等<sup>[23]</sup>对 326 例患者分为常规放疗和三维适形放疗组进行放疗前后的长期随访 ,结果提示进行三维适形放疗和常规放疗相比 ,发生心电图异常的概率明显减小;② 调强适形放疗技术(IMRT):IMRT 可显著减少心脏和冠状动脉左前降支(LAD)的放疗剂量 ,使用 IM-RT 技术 ,LAD 接受 20 Gy 剂量的体积减少 5%<sup>[24]</sup>;③ 呼吸门控技术:它是利用了视听引导的图像特点 ,减少了胸部恶性肿瘤放疗后心脏和肺脏的照射剂量 ,Vikström et al<sup>[25]</sup>研究发现呼吸门控技术可减少乳腺癌放疗的心脏受量 ,平均的心脏受量从 3.7 Gy 减至 1.7 Gy ,可减少 V25 的百分率 ,同时将冠状动脉左前降支的接受的平均剂量从 18.1 Gy 减至 6.4 Gy;④ 螺旋断层放疗:另外一个可减轻心脏损害的方法是螺旋断层放疗 ,研究<sup>[26]</sup>显示 ,对食管癌患者放疗 ,螺旋断层放疗和三维适形放疗比较 ,心脏接受的平均剂量分别为 12.4 Gy 和 18.3 Gy。

**4.2 药物对放疗导致的心脏损伤的保护作用** ① 丹参:复方丹参滴丸可以减轻放疗导致的心脏损害 ,刘灵芝<sup>[27]</sup>研究发现 ,复方丹参滴丸可以减轻肺癌放疗后导致的心脏心电图异常和心肌组织酶学的改变;② p53:动物实验表明 ,存在于内皮细胞的 p53 蛋白可减少保护放疗引起的心脏损坏<sup>[28]</sup>;③ 天竺草胶囊:天竺草胶囊对放疗导致的心脏损害有一定的保护作用 ,魏青等<sup>[29]</sup>将 76 例肺癌患者随机分为对照组(单纯放疗)和治疗组(放疗+天竺草胶囊)分析放疗前后的心电图改变 ,结果提示治疗组心电图异常率低于对照组;④ 其他药物:除了以上介绍

的药物之外 ,还有很多药物比如黄芪、1 $\beta$ -二磷酸果糖、活血素及中药参麦、激素等对放疗导致的心脏损伤均有不同程度的保护作用。

## 参考文献

- [1] Darby S C ,Cutter D J ,Boerma M ,et al. Radiation-related heart disease:current knowledge and future prospects [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ,76(3):656-65.
- [2] Martinou M ,Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy [J]. *Semin Oncol* 2013 ,40(2):178-85.
- [3] Kucharska W ,Negrusz-Kawecka M ,Gromkowska M ,et al. Cardio-toxicity of oncological treatment in children [J]. *Adv Clin Exp Med* 2012 ,21(3):281-8.
- [4] Darby S C ,Ewertz M ,McGale P ,et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer [J]. *N Engl J Med* 2013 ,368(11):987-98.
- [5] 杨苏萍 张 琴 张甲信 等. 胸部肿瘤放射治疗心脏损伤的研究进展 [J]. *中国实用医药* 2010 ,5(9):239-41.
- [6] Shankar S M ,Marina N ,Hudson M M ,et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group [J]. *Pediatrics* 2008 ,121(2):387-96.
- [7] Copeland K A ,Hosmane V R ,Jurkovic C ,et al. Frequency of severe valvular disease caused by mediastinal radiation among patients undergoing valve surgery in a community-based ,regional academic medical center [J]. *Clinical Cardiol* 2013 ,36(4):217-21.
- [8] Elders J ,Kunze-Busch M ,Jan Smeenk R ,et al. High incidence of implantable cardioverter defibrillator malfunctions during radiation therapy: neutrons as a probable cause of soft errors [J]. *Clinical Research* 2013 ,15(1):60-5.
- [9] Stewart F A. Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease [J]. *Ann ICRP* ,2012 ,41(3-4):72-9.
- [10] 吴钦丹 陈德芳. 心脏放射损伤的心电图变化观察 [J]. *福建医药杂志* 2011 ,33(6):143-4.
- [11] 常洪仿 姜志荣 王小凡 等. 应变率成像评价胸部放疗剂量与心脏损害的关系 [J]. *中国医学影像技术* 2009 ,25(6):1032-4.
- [12] Tei C ,Ling L H ,Hodge D O ,et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy [J]. *J cardiol* ,1995 ,26(6):357-66.
- [13] 李东风 李云阁 刘建民 等. Tei 指数评价心脏早期放射性损伤的价值 [J]. *临床超声医学杂志* 2008 ,10(4):282-3.
- [14] 李晓凤 张美云 单丽萍 等. 心肌酶、超声心动图、心肌核素显像在评价胸部放疗患者心脏损害中的应用 [J]. *中国临床保健杂志* 2010 ,13(5):510-1.
- [15] 武 霞 王 宇. 胸部肿瘤放射治疗对心脏损伤的研究进展 [J]. *实用医药杂志* 2011 ,28(5):470-3.
- [16] Nellessen U ,Zingel M ,Hecker H ,et al. Effects of radiation thera-

- py on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers [J]. *Chemotherapy* 2010 56(2):147-52.
- [17] 杜纪昌, 武霞, 汪延明. SPECT 心肌灌注显像评价胸部肿瘤放射治疗对心脏功能的影响 [J]. *中华临床医师杂志* 2012 6(14):4134-6.
- [18] Umezawa R, Takase K, Jingu K, et al. Evaluation of radiation-induced myocardial damage using iodine-123 $\beta$ -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy [J]. *J Radiat Res* 2013 54(5):1-10.
- [19] K peli S, Hazirolan T, Varan A, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol* 2010, 28(6):1025-30.
- [20] Tjessem K H, Johansen S, Malinen E, et al. Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 87(2):337-43.
- [21] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy [J]. *ESMO Clinical Practice Guidelines* 2012 23(7):155-66.
- [22] Muren L P, Maurstad G, Hafslund R, et al. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer [J]. *Radiother Oncol* 2002 62(2):173-83.
- [23] 尚莉, 李洪水. 胸部肿瘤三维适形放疗和常规放疗对心脏影响的对比与分析 [J]. *中国医药指南* 2012 10(30):413-4.
- [24] Nguyen N P, Krafft S P, Vinh-Hung V, et al. Feasibility of tomotherapy to reduce normal lung and cardiac toxicity or distal esophageal cancer compared to three-dimensional radiotherapy [J]. *Radiother Oncol* 2011 101(3):438-42.
- [25] Vikstr m J, Hjelstuen M H, Mjaaland I, et al. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiratory breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage [J]. *Acta Oncologica* 2011 50(1):42-50.
- [26] MaMast M E, van Kempen-Harteveld L, Heijenbrok M W, et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: Dose IMRT reduce the cardiac dose even further [J]. *Radiother Oncol* 2013 108(2):248-53.
- [27] 刘灵芝. 复方丹参滴丸对肺癌患者放疗所致心脏损伤的保护作用 [J]. *肿瘤基础与临床* 2012 25(5):440-1.
- [28] 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]. *Sci Signal* 2012 24(5):234-52.
- [29] 魏青, 钱普东, 蒋鸣. 天芝草胶囊对肺癌放疗后心脏损伤的保护作用观察 [J]. *中国医药报* 2010 16(5):34-5.

#### (上接第 1328 页)

remission (CHR) 76 cases (86.4%) achieved partial cytogenetic remission (PCyR) after three months, 63 cases (82.9%) achieved complete cytogenetic response (CCyR) after six months and 24 cases (54.5%) achieved major molecular response (MMR) after twelve months. Risk stratification was assessed according to Sokal score. After three months the rate of groups at low, intermediate and high risk categories which achieved PCyR were 94.4%, 82.6% and 66.7%, respectively ( $P=0.104$ ), after six months the rate of different groups which achieved CCyR were 88.2%, 76.9% and 100%, respectively ( $P=0.319$ ), and after twelve months the rate of different groups at low and intermediate risk categories which achieved MMR were 52.4% and 65.0% ( $P=0.412$ ). According to the patients' condition, before taking imatinib 46 patients were stratified by Hasford, among which 21 at low risk category, 23 at intermediate risk category and 2 at high risk category. After three months the rate of groups at low, intermediate and high risk categories which achieved PCyR were 90.5%, 91.3% and 50%, respectively ( $P=0.191$ ), after six months the rate of different groups which achieved CCyR were 83.3%, 94.4% and 100%, respectively ( $P=0.528$ ), and after twelve months the rate of different groups at low and intermediate risk categories which achieved MMR were 45.5% and 58.3% ( $P=0.842$ ). **Conclusion** Imatinib mesylate treatment of chronic myeloid leukemia is good. Patients belonged to low and intermediate risk groups are more likely to get better clinical efficacy than the high-risk group, and insisted on enough applications are easier to achieve nice clinical efficacy.

**Key words** chronic myeloid leukemia; imatinib; risk stratification