

◇ 综述 ◇

# 放射性心脏损伤机制及其防治的研究进展

刘阳<sup>1,2</sup>, 高世乐<sup>1</sup>, 胡宗涛<sup>1</sup>

(1. 解放军第 105 医院肿瘤三科, 安徽 合肥 230031;

2. 皖南医学院解放军第 105 医院临床学院, 安徽 合肥 230031)

**摘要:**放疗是胸部恶性肿瘤的主要治疗手段之一。乳腺癌、肺癌、食管癌、纵隔淋巴瘤、胸腺瘤等胸部恶性肿瘤接受放射治疗时,肿瘤组织在受到放射线照射的同时,纵隔处的心脏亦不可避免受到不同体积、不同剂量的照射,引起不同程度的放射性心脏损伤(RIHD)。放射性损伤严重地影响了患者的生存质量,重者死亡,抵消放疗带来的生存受益。若能及早发现及时治疗急性放射性心脏损伤,降低放射后并发症的发生,可大幅度提高患者生存质量。因此研究放射性心脏损伤的发生条件、发生机制、临床特点、影像学及实验室检查以及防治措施,具有重要的临床意义。

**关键词:**肿瘤;放射治疗;放射性心脏损伤;作用机制;预防治疗

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.001

## Research progress in mechanism and treatment of radiation-induced heart disease

LIU Yang<sup>1,2</sup>, GAO Shile<sup>1</sup>, HU Zongtao<sup>1</sup>(1. Department of Third Tumor Treatment, 105<sup>th</sup> Hospital of Chinese PLA, Hefei, Anhui 230031, China;2. Clinical Institute of Wannan Medical College, 105<sup>th</sup> Hospital of Chinese PLA, Hefei, Anhui 230031, China)

**Abstract:** Radiotherapy is one of the main treatments of thoracic malignant tumors, including those of breast, lung, esophageal, mediastinal lymphoma and thymoma. During the treatment, part of the heart in mediastinum will inevitably receive different volumes and doses of irradiation when tumor tissues were exposed to radiation, which caused various degrees of radiation-induced heart disease (RIHD). The patients may seriously suffer from the late effect of radiotherapy, even die, which offsets the survival benefit. Therefore, in order to raise the survival quality of patients, it's significant to detect acute RIHD timely, treat it promptly and reduce the late effect of radiotherapy, and meanwhile to study the conditions, mechanism, clinical features, imaging, laboratory examinations and prevention.

**Key words:** Tumor; Radiotherapy; Radiation-induced heart disease; Mechanism of action; Preventive treatment

胸部恶性肿瘤放疗、平时核事故、战时核辐射时,累及心脏会不同程度地引起放射性心包损伤、放射性心脏损伤(RIHD)、放射性冠状动脉损伤、放射性心脏传导系统损伤及放射性心脏瓣膜损伤等,统称为放射性心脏损伤或放射性心脏病<sup>[1-2]</sup>。其中放射治疗是通过电离辐射对肿瘤组织产生的一系列生物效应来达到治疗目的,是肿瘤治疗的三大手段之一<sup>[1]</sup>。放疗的同时,对肿瘤周边正常组织也会产生不同程度的损伤。研究表明,受放射治疗的肿瘤患者患冠心病、心脏瓣膜病、充血性心力衰竭、心包疾病、猝死等疾病的风险增加<sup>[3]</sup>。

20 世纪 60 年代,临床上就已经认识到胸部放

疗可以引起心脏损伤,但因放射性心脏损伤常处于亚临床状态,需经过相当长潜伏期才出现临床症状,并认为心脏是可以抗拒放射线的损害,故未引起临床足够重视<sup>[4-5]</sup>。直到 20 世纪 90 年代,研究发现胸部肿瘤疾病放疗引起的心脏毒副作用超过其带来的益处,放射性心脏损伤才逐渐得到重视<sup>[6-7]</sup>。

### 1 RIHD 的类型

心脏组织各部位对放射线的耐受力差异很大,微循环耐受力较弱,心肌细胞耐受力较强,放射线首先损伤微循环系统,导致血管内皮细胞受损、管腔闭塞、微循环障碍、心肌缺血,从而引起心脏受损<sup>[8]</sup>。国外有文献报告<sup>[9]</sup>,当心肌出现严重损伤时,会出现心脏射血分数(EF)的改变。RIHD 按发生时间可分为急性放射性心脏损伤和慢性放射性心脏损伤,前者指放疗中或放疗后 3 个月内发病,

基金项目:南京军区面上项目(15M5049)

通信作者:胡宗涛,男,副主任医师,硕士生导师,研究方向:肺癌等恶性肿瘤的综合治疗,E-mail:huxuyan@163.com

后者可发生于放疗后 1 年内,也可延长至数年<sup>[10]</sup>;按其发生部位可分为以下几类。

**1.1 放射性心包损伤** 放射性心包损伤是 RIHD 最为常见类型,按病程进展可分为四个阶段<sup>[11]</sup>:

(1)急性放射性心包炎:发生在放疗过程中或放疗结束后,临床表现为发热、胸痛、呼吸困难、心包摩擦音及心包积液,重者出现心包填塞;(2)慢性放射性心包炎:多在放疗后 1 年内出现,表现为慢性心包渗出;(3)缩窄性心包炎:多在放疗后 3~6 年出现,由急慢性渗出性心包炎发展而来,心包明显增厚;(4)纤维索性心包炎:心包广泛纤维化,严重影响心脏功能,可同时累及心包和心肌,严重影响心功能。目前对放射性心包损伤的机制尚不明确,有文献报告<sup>[12]</sup>,可能与放射线引起毛细血管网崩溃,反复的局部缺血等微循环障碍有关,导致毛细血管通透性增加,心包壁层纤维蛋白渗出,产生过多的富含蛋白质的心包积液,这些渗出被成纤维细胞及胶原蛋白替代,形成心包纤维变性,使心包不同程度增厚。正常心包厚度多小于 1 mm,发生放射性心包炎时平均可达 4 mm,缩窄性心包炎可达 17 mm。临床症状重者给予非甾体类抗炎药治疗即可,出现心包填塞者必须给予心包穿刺术<sup>[13]</sup>。

**1.2 放射性心肌损伤** 心肌对放射线的耐受能力比心包强,发病率较低,主要表现为弥漫性或非特异性的间质纤维化,其中以左心室最易受损。心肌受损主要表现为心肌炎、心绞痛和心力衰竭,可致心脏舒张功能减退,心脏顺应性降低;同时,破坏心脏传导系统,导致心律失常<sup>[13]</sup>。多数患者放疗后短时间内无明显症状,可在放疗后 10 年随访中发现。

**1.3 放射性冠状动脉损伤** 多见于放疗后长期生存患者,其发生机制同自发的冠状动脉粥样硬化相似,多发生在左前降支,机制尚不明确,有文献报告可能由于该处角度锐利,增生的纤维组织及类脂物质易于沉积于此处,血管内膜形成粥样斑块,并最终形成血栓<sup>[14]</sup>。

**1.4 放射性心脏瓣膜损伤** 放射性心脏瓣膜损伤出现较晚,常伴有缩窄性心包炎,其中左侧瓣膜损伤较右侧更为多见,临床上以二尖瓣、三尖瓣狭窄或关闭不全最为常见<sup>[15]</sup>。

**1.5 放射性心脏传导系统损伤** 在心脏放疗早期即可出现,约 50% 胸部放疗患者可有心电图表现异常,多无临床表现,心电图检查可有窦性心动过速、窦性心动过缓、房性或室性期前收缩、房颤等,其中

以窦性心动过速最为常见<sup>[16]</sup>。

## 2 RIHD 的发生机制

近年对于 RIHD 发生机制主要集中在细胞因子方面,包括转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、血浆内皮素-1 (PE-1)、核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 等多种细胞因子共同作用完成,目前研究较多的是 TGF- $\beta_1$ ,认为其是放射性纤维化发生发展过程中一个关键的生长因子,放疗后表达水平高于放疗前,且与 RIHD 的发生正相关<sup>[17]</sup>。受照射大鼠皮肤、肺部、肝脏、乳腺、小肠等多个器官可检测到 TGF- $\beta_1$  含量异常表达<sup>[18]</sup>,大鼠放射性肝损伤通过 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路传导<sup>[19]</sup>,那么在 RIHD 中是否存在同样机制或其它多个信号通路共同作用,是我们今后需要研究的方向之一。

## 3 RIHD 的影响因素

随着三维适形放疗 (3D-CRT) 及调强适形放疗 (IMRT) 更广泛地运用于临床,以及肿瘤患者生存期的延长,虽然许多肿瘤患者从中受益,但是与放射相关的迟发型心脏损伤更为突出,并且成为主要的限制性因素,其发生率高达 20%~68%<sup>[20]</sup>。RIHD 的发生及其损伤程度,取决于受照剂量、受照体积、受照持续时间、以及生化过程的改变,这种损伤所致的相关临床症状可以是急性或者迟发性<sup>[21]</sup>,其耐受剂量按常规分割最小损伤剂量 (TD<sub>5/5</sub>) 计算,心脏 1/3 体积受照射时为 60 Gy,心脏 2/3 体积受照射时为 45 Gy,全心照射时为 40 Gy;以最大损伤剂量 (TD<sub>50/5</sub>) 计算则分别为 70、55、50 Gy<sup>[22]</sup>。另有文献<sup>[22]</sup>报告,当心脏受照剂量 < 30 Gy 时,极少引起心脏损伤,当受照剂量 > 40 Gy 时,发生率逐渐增加,受照剂量 > 60 Gy 时,RIHD > 50%;心脏平均受量 (D<sub>mean</sub>) 每增加 1 Gy 就可能使放疗相关性心脏事件危险度增加 4%<sup>[23-24]</sup>。胸部肿瘤放疗存活的首位非肿瘤致死原因是放疗所致的心血管并发症<sup>[25]</sup>。

有文献报告<sup>[26]</sup>,患者性别、年龄、KPS 评分、吸烟饮酒、化疗史、心脏病史等均不是急性放射性心脏损伤发生的重要影响因素,心脏 D<sub>mean</sub> 和 V<sub>60</sub> 是 RIHD 发生的重要物理因素。另有文献报告<sup>[27]</sup>,高脂血症、放疗前外周血淋巴细胞 > 1 500 mm<sup>-3</sup>、血沉加快、年龄 > 40 岁或 < 21 岁、甲状腺功能低下、饮酒等因素均可加重 RIHD 发生率。笔者认为,RIHD 的发生主要受物理因素影响,年龄、心脏病史、心脏毒性药物的运用、全身状态等可促使其发生,并非受单一因素影响。

## 4 RIHD 的诊断

1995年,美国放疗肿瘤学研究组(RTOG)制订了RIHD的分级标准:0级:无变化;1级:心电图可表现为窦性心动过速,T波低平或其它改变,但无临床症状;2级:ST-T段提示心肌缺血,亦可无明显临床症状;3级:可有心绞痛、心包积液、缩窄性心包炎、心脏增大、中度心力衰竭;4级:心包填塞、严重心力衰竭、重度缩窄性心包炎;5级死亡。

**4.1 心电图检查** 心电图检查是RIHD的重要诊断依据,心电图异常主要包括ST-T段改变,房性或室性早搏、QRS波低电压、而I度房室传导阻滞和Q波异常亦有<sup>[28]</sup>。RIHD引起心电图异常的约占28.7%~63.2%<sup>[29]</sup>。早期RIHD可出现短暂的、无症状的非特异性心电图异常<sup>[30]</sup>。放疗所致的心电图异常发生率随放射剂量增加而增加。放疗引起的心电图异常早期多发生在放疗(20 Gy)第2周,晚期一般在放疗结束后数月甚至数年,多数在2个月内出现<sup>[31]</sup>。许慧芹<sup>[32]</sup>报告,胸部肿瘤放疗结束或放疗后1~2月复查心电图时,均为1~2级轻度损伤,其中ST-T段改变为48.2%,窦性心动过速为16.1%。动态心电图可24 h动态观察,明显提高RIHD诊断率,杨苏萍等<sup>[33]</sup>认为,心电图学是早期发现RIHD的有力依据之一。

**4.2 心肌酶谱检验** 心肌细胞受到损伤时,心肌肌钙蛋白(cTn)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等心肌内多种酶大量释放入血,引起酶学改变。其中肌钙蛋白由T、C、I三种亚基组成,是反映心肌损伤的重要标志物<sup>[34]</sup>,在心肌细胞受到损伤3~6 h时,可升高10~100倍,持续时间可长达2~3周,可反映微小的心肌损伤,敏感性高、特异性强<sup>[35]</sup>。当胸部照射剂量达50~60 Gy/5~6周时,心肌酶谱异常发生率达28.5%<sup>[36]</sup>,肌钙蛋白I和肌钙蛋白T的升高达13.7%和10.9%。CK、CK-MB也可作为心肌损伤早期诊断指标,但特异性及敏感性无血清肌钙蛋白明显,在2002年公布的“心肌损伤标志物的应用准则”中已将肌钙蛋白I和肌钙蛋白T逐渐取代CK-MB作为心肌损伤诊断的金标准。

**4.3 X线、CT及MRI检查** X线检查可用于观察心包积液征象,如有无心影增大、上腔静脉影增宽及心膈角是否锐利等;CT检查可显示心包积液位置、量;MRI检查可更准确显示心脏解剖结构异常、血流动力学改变以及心包积液的范围和部位。

## 5 RIHD与等效剂量关系

心脏 $D_{max}$ 及 $V_{60}$ 是RIHD发生的主要物理因素。胸部放疗总剂量与心脏损伤程度有关,心脏60%体

积受照射后出现心包炎、全心炎的 $TD_{5/5}$ 是45 Gy, $TD_{50/5}$ 是55 Gy;当心脏60%体积受到照射,剂量低于30 Gy时,极少引起心脏损伤,超过40 Gy时,放射性心包炎的发生率为1%~5%,超过50 Gy时,放射性心包炎的发生率为25%~50%<sup>[37]</sup>。过去认为心脏可以抗拒 $\geq 30$  Gy的受照剂量,但近几年研究表明心脏的受照剂量 $\leq 20$  Gy,甚至 $\leq 5$  Gy都有可能致心脏损伤<sup>[38]</sup>。

## 6 治疗

RIHD目前尚无有效的治疗方法,重在预防,做到早发现、早诊断、早治疗,可有效改善预后。同时对于高危人群或有心脏基础疾病患者,可尽早使用保护心血管药物。国内关于RIHD防治的药物有:血活素、生脉注射液、复方丹参、氨磷汀、右丙亚胺<sup>[39]</sup>、左卡尼汀等。王子文等<sup>[40]</sup>报告血活素为去纤维蛋白的小牛血,具有增强心肌细胞氧和葡萄糖的摄取及利用作用,可迅速改善心肌细胞缺氧、缺血状态,降低血液黏稠度,改善微循环,从而对放疗后受损心肌具有修复作用。生脉注射液<sup>[17]</sup>是从人参、麦冬、五味子三药中提取的人参皂苷、麦冬皂苷、麦冬黄酮、五味子素等有效成分,具有稳定血管内皮细胞,促进受损心肌DNA修复,增加缺血心肌血流灌注,改善冠状动脉血流,从而保护放疗损伤的心脏等作用。

中医认为,放射线属热毒之邪,作用于心脏,则伤津耗液,致气阴两亏,临床多表现为心悸、气短、胸痛、胸闷、呼吸困难等症状,治疗上可选择清热解毒、利水消肿、活血化瘀、改善心肌供血类药物。中药牡荆素是从山楂树叶中提取的有效成分,山楂树是蔷薇科山楂属植物,别名棠棣、红果,主要产于山东、山西、河南、河北、辽宁等地,山楂叶中提取的黄酮类化合物具备增加冠脉流量、保护心肌缺血、抗氧化、降血脂、降血压等心脑血管系统疾病多种作用,尤其对于缺血缺氧心肌细胞具有明显的保护作用<sup>[41]</sup>。那么牡荆素对于RIHD引起的心肌缺血缺氧性改变是否具备同样保护作用是我们研究的第二个问题。

放射性心肌病的治疗与一般心肌病治疗类似,给予休息、吸氧、血管紧张素转化酶抑制剂、钙拮抗剂、利尿剂、强心治疗等处理。

## 7 展望

RIHD因目前尚无确切的治疗手段,重在预防,可从以下几方面注意:(1)放疗科医师和物理师在制定计划时,可通过挡铅减少心脏受照射体积;(2)三维适形或调强适形计划减少心脏受量;(3)精确

定位,每周检查,减少治疗期间摆位误差;(4)剂量分布均匀,避免心脏受到高剂量热点;(5)放化疗联合治疗时,尽量减少对心脏毒性较大药物,适当增加保护心肌药物,并定期检查心电图、心肌酶谱。对 RIHD 进行早期检测和干预以更好的保护心脏,心电图检查能发现早期心脏毒性反应,具有无创、重复性好、操作简单、费用低廉等优势<sup>[42]</sup>。国外有研究报告<sup>[43]</sup>,乙酰可可碱及生育酚联合应用可以明显降低受照射大鼠心脏组织 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达水平,放疗前后清除或下调 TGF- $\beta$  水平,可有效保护心脏,这对我们后期研究杜荆素能否降低 RIHD 时心脏 TGF- $\beta$  表达,从而逆转 RIHD 的产生,将产生重要指导意义。

### 参考文献

- [1] 顾静,李海龙,刘凯,等.放射性心肌纤维化及其发生机制[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1469-1471.
- [2] Gagliardi G, Lax L, Rutqvist LE. Partial irradiation of the heart [J]. *Semin Radint Oncol*, 2001, 11(3): 224-233.
- [3] Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99(3): 206-214.
- [4] Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease [J]. *Cardiol Rew*, 2005, 13(2): 80-86.
- [5] Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease [J]. *Cardiol Rev*, 2012, 20(4): 184-188.
- [6] 武瑞凤,苏晋生,宋建波,等.首过灌注及心肌活性分析实验犬放射性心脏损伤的实验研究[J].中国现代药物应用,2014,8(8):241-242.
- [7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378(9804): 1707-1716.
- [8] Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation associated cardiovascular disease: Manifestations and management [J]. *Semin Radint Oncol*, 2003, 13(3): 346-356.
- [9] Feigenbun H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle [J]. *Circ J*, 2012, 76(7): 1550-1555.
- [10] 赵兴惠. 浅析放射性心脏病患者的临床诊疗 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(19): 112-115.
- [11] 赵继伟,李青山.放射性心脏损伤无创性检查的研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2013, 30(4): 338-340.
- [12] 刘丹. 乳腺癌放疗治疗放射性心脏损伤的研究状况 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2013, 26(4): 240-245.
- [13] 臧爱民,王坤杰.放射治疗导致心脏并发症的研究进展 [J]. 中国实用医药, 2013, 33(8): 251-253.
- [14] Correa CR, Das IJ, Litt HI, et al. Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation for left-sided breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(2): 508-516.
- [15] Tamirisa PK, Holland MR, Miller JG, et al. Ultrasonic tissue characterization: review of an approach to assess hypertrophic myocardium [J]. *Echocardiography*, 2001, 18(7): 593-597.
- [16] Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin [J]. *South Med J*, 2007, 100(3): 262-265.
- [17] 王军,龙书敬,景绍武,等.胸部肿瘤体积放射治疗后急性左心室功能损伤剂量体积因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(4): 326-330.
- [18] 王祎,王军,程云杰,等.血清细胞因子 TGF- $\beta$ 1 和 IL-1 $\beta$  表达水平对急性放射性心脏损伤发生的影响 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2012, 32(5): 488-491.
- [19] 胡宗涛,高世乐,秦峰,等.单次剂量照射制备大鼠放射性肝纤维化模型的建立与评价 [J]. 安徽医药, 2013, 17(1): 58-62.
- [20] 刘萍,赵培,陈明星.食管癌放疗治疗后远期并发症致放射性心脏损伤 4 例报告 [J]. 中国民康医学, 2014, 26(1): 123-124.
- [21] Pradeep K, Ko KC, Choi MH, et al. Protective effect of hesperidin, a citrus flavanoglycone, against c-radiation-induced tissue damage in Sprague - Dawley rats [J]. *J Med Food*, 2012, 15(5): 419-427.
- [22] Stewart FA. Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease [J]. *Ann ICRP*, 2012, 41(3/4): 72-79.
- [23] McGale P, Darby SC. Commentary: A dose-response relationship for radiation-induced heart disease-current issues and future prospects [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2008, 37(3): 518-523.
- [24] Mege A, Ziouche A, Pourel N, et al. Radiation-related heart toxicity [J]. *Cancer Radiother*, 2011, 15(6/7): 495-503.
- [25] 钱永红.生脉注射液防治放射性心脏损伤疗效观察 [J]. 北方药学, 2014, 11(7): 51-53.
- [26] 张启富.临床物理因素对胸部癌症患者三维适形放疗后急性放射性心脏损伤发生的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(4): 469-474.
- [27] 王军,王祎,刘青,等.三维放疗急性放射性心脏损伤类型及影响因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(3): 213-216.
- [28] Giraud P, Cosset JM. Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data [J]. *Bull Cancer*, 2004, 91(3): 147-153.
- [29] 应维良,曹翔翔.胸部放疗靶区体位固定的临床观察 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(2): 197-198.
- [30] Dogan SM, Bilici HM, Bakkal H, et al. The effect of radiotherapy on cardiac function [J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(3): 146-154.
- [31] 范风云,石梅,张丙芳.放射性心脏损伤及防护的研究进展 [J]. 心脏杂志, 2006, 18(6): 721-723.
- [32] 许慧芹. 196 例肿瘤患者胸部放射治疗研究 [J]. 中外医疗, 2009, 26(9): 61.
- [33] 杨苏萍,张琴,高艳蓉,等.胸部肿瘤放疗致心电图异常指标改变的研究 [J]. 重庆医学, 2012, 41(3): 233-244.
- [34] 李萌辉,胡志东.高敏心肌肌钙蛋白的临床研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(12): 1561-1562.