

# 放射性心脏损伤检测方法的研究

付雅<sup>1,2</sup>, 刘慧<sup>1,2</sup>, 柳弥<sup>1</sup>

(1. 川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000;

2. 川北医学院临床医学系, 四川 南充 637000)

**摘要:**放射治疗(RT)是胸部肿瘤治疗中不可或缺的组成部分,随着癌症患者寿命的延长,RT在癌症幸存者中引起的副作用将变得越来越重要。RT诱导的心脏毒性可能会影响肿瘤治疗的效果及预后,探索放射性心脏损伤(RIHD)的诊断方法至关重要。因此,本文对血清学标记物、无创影像成像等 RIHD 检测方法进行总结,以期临床提供参考。

**关键词:**放射治疗;胸部肿瘤;心脏损伤;心脏毒性;心电图;血清学标记物;无创影像成像

**中图分类号:**R730.55;R541.9

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.06.011

**文章编号:**1006-1959(2022)06-0045-04

## Research on the Detection of Radiation-induced Heart Disease

FU Ya<sup>1,2</sup>, LIU Hui<sup>1,2</sup>, LIU Mi<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**Abstract:** Radiotherapy (RT) is an integral part of the treatment of thoracic tumors. With the extension of life expectancy of cancer patients, it is increasingly important to the side effects of RT in cancer survivors. RT-induced cardiotoxicity may affect the efficacy and prognosis of tumor therapy. It is very important to explore the diagnostic method of radiation-induced cardiac injury (RIHD). Therefore, this paper summarizes the RIHD detection methods such as serological markers and noninvasive imaging in order to provide reference for clinical practice.

**Key words:** Radiotherapy; Thoracic tumors; Cardiac injuries; Cardiotoxicity; Electrocardiogram; Serological markers; Non-invasive imaging

放射治疗(radiotherapy, RT)是食管癌、肺癌、乳腺癌等胸部肿瘤的治疗方式之一,由于心脏的解剖学位置关系,胸部放疗时,心脏不可避免受到放射线的损伤。放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)的临床表现包括心包炎、缺血性心血管病、心肌病、瓣膜功能障碍、临床心衰和心律失常<sup>[1]</sup>。因此,探索发现 RIHD 的有效诊断指标,提高肿瘤患者生活质量与存活率具有重要意义,本文现将 RIHD 的检测方法综述如下。

### 1 心电图

心电图是最常用的简单便捷的无创检查,可用于传导系统疾病的检测及 RIHD 一线筛查。Hotca A 等<sup>[2]</sup>对 155 例胸部肿瘤患者调强放疗后(中位时间 8 个月)行心电图检测,结果发现放疗后出现心律失常、缺血性心包疾病及非特异性心电图改变的比率分别为 66%、35%和 67%。其具体表现为心房纤维性颤动,房室传导阻滞,窦性心动过缓、窦性心动过速、前壁梗塞,室间隔梗塞、左/右轴偏差,低电压 QRS, R 波异常,室性早搏,心房扩大,QT 间期延长/缩短等<sup>[3,4]</sup>。Tuohinen SS 等<sup>[5]</sup>对 80 例乳腺癌患者在 RT 前后分别行心电图检查,其中出现 T 波变化 63 例(80%),S 波变化 51 例(70%),ST 水平变化 26 例(33%),PQ 水平变化 20 例(25%),结果表明 RT 诱

导的心电图改变普遍存在,T 波变化最为常见。近些年来,也有关于压力心电图的报道。Desai MY 等<sup>[6]</sup>报道,压力心电图已成为筛选 RIHD 重要的一线测试,虽然其敏感性和特异性较低,但可用于无症状患者的筛查,从而确定哪些患者需要无创心脏成像如超声心动图、心脏 MRI、心脏 CT 和心脏核医学等二线检查。

### 2 血清学检查

心脏血清学指标是历年来研究的热点,其对于早期 RIHD 的识别作用不可忽视。Demissei BG 等<sup>[7]</sup>研究观察胸部肿瘤放射治疗后早期心脏生物标志物变化,结果表明从放疗前到放疗后[中位数,20 d;四分位数范围(IQR),1-35],乳腺癌的生物标志物水平没有显著升高。在肺癌/淋巴瘤中胎盘生长因子(PIGF)中的血管生物标志物和生长分化因子 15(GDF-15)升高。Zaher E 等<sup>[8]</sup>研究了 60 例(左右侧各 30 例)接受放疗的乳腺癌患者,分别于放疗前和放疗后 1 年行心肌肌钙蛋白 I (cTn I)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)检测,结果显示放疗后 cTn I、CK、CK-MB、LDH 较放疗前相比均有显著统计学差异。心肌肌钙蛋白(cTn I 和 cTnT)和 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)是心肌细胞损伤的敏感标志物,其对于在治疗前识别危险患者和发现心脏毒性的早期迹象非常有帮助<sup>[9]</sup>。高东奇等<sup>[10]</sup>研究发现,放疗过程中 cTn I、CK、CK-MB、LDH 及 BNP 逐渐升高,以第 6 周升高最明显,三者联合检测可提高早期 RIHD 的检出率。新一代心衰标志物生长刺激表达基因 2 蛋白(ST-2)是白细

作者简介:付雅(1994.12-),女,重庆人,硕士研究生,主要从事放射肿瘤学研究

通讯作者:柳弥(1964.9-),男,四川南充人,硕士,主任医师,主要从事放射肿瘤学研究

胞介素-1受体家族成员,包括跨膜(ST-2L)和可溶性ST-2亚型(sST-2)。Zeng ZM等<sup>[11]</sup>研究了60例胸部肿瘤放疗患者,结果显示放疗期间血清sST-2水平随时间升高,BNP变化不明显。因此,有望通过生物标记物的变化来尽早识别心脏损伤,从而能够预测那些可能发展为临床放射性心脏病的患者。

### 3 超声心动图

超声心动图作为影像上心脏检查的首选,其具有经济、无创、无辐射、实时动态的特点。Yu AF等<sup>[12]</sup>研究了47例接受放疗的乳腺癌患者,分别于放疗前、放疗结束及放疗后6个月行二维超声心动图斑点跟踪成像,结果表明放疗后左心室射血分数(LVEF)最小程度下降[(61%±7%) vs (59%±8%),  $P=0.003$ ];接受放射治疗后的不同时间点整体纵向、周向或径向应变或舒张指数没有显著影响,平均心脏剂量(MHD)与左室功能超声心动图参数的改变无相关性。而Zaher E等<sup>[8]</sup>研究表明,左侧乳腺癌患者受到的MHD显著高于右侧乳腺癌患者( $Z=6.668$ ,  $P<0.001$ ),放射治疗总剂量与心脏所受的平均剂量之间有显著的相关性( $r_s=0.579$ ,  $P=0.001$ )。传统超声心电图检出RIHD有限,近年来超声心动图有了一些新的进展,包括压力超声心动图、造影超声心动图及三维超声心动图等,这些都可能提高RIHD的检出率<sup>[13,14]</sup>。超声心动图测量的LVEF和应变参数对RIHD的监测和检测尤为重要,比如正确判断B期心衰、准确计算左室容积、评价左室重构等作用<sup>[15]</sup>。Gkantaifi A等<sup>[16]</sup>报道二维斑点跟踪超声心动图(2D-STE)计算的应变和应变率成像可能是一种高度特异性的检测心脏组织早期亚临床表现的方法,可通过测量心肌活力有关参数评估早期心肌损伤。

### 4 心脏CT

心脏CT可更全面、更直接地描述辐射诱发心脏病的主要表现。van Rosendael AR等<sup>[17]</sup>研究了79例接受放疗后幸存的淋巴瘤患者,结果显示,与对照组相比多支冠脉病变明显增多:2支冠脉病变(10% vs 6%,  $P=0.001$ ),3支冠脉病变(24% vs 9%,  $P=0.001$ )。此外,与对照组相比接受放疗后的患者,其测量冠状动脉斑块总体分布的分段受累评分( $P<0.001$ )和冠状动脉斑块总体范围和严重程度的分段狭窄评分( $P=0.034$ )更高,且患者冠状动脉管腔程度及斑块数量明显多于对照组。Moignier A等<sup>[18]</sup>使用三维冠状动脉树模型,观察到冠状动脉狭窄发生在接受最高辐照剂量的部位。因此,在接受纵隔照射的患者中,控制冠状动脉的最大剂量比平均心脏剂量更重要。Kirova Y等<sup>[19]</sup>对接受放疗的乳腺癌患者进行RIHD检测,结果表明心脏CT在筛查冠状动

脉疾病、心包疾病上有一定的价值。此外,CT钙评分检测有助于尽早发现冠状动脉粥样硬化疾病。细胞外容积(ECV)正逐渐成为心肌纤维化的一个敏感的生物标志物,可以通过CT来计算得出。最近研究表明在食管癌患者中,CT测量的心肌ECV在放疗后升高,因此可能作为心脏毒性潜在的早期生物标志物<sup>[20]</sup>。但由于存在电离辐射,心脏CT在肿瘤治疗期间的心功能监测中并没有常规使用。

### 5 心脏MRI

心脏磁共振(CMR)在超声心动图图像质量较差的患者或需要更精确的左室射血分数的情况下起补充作用。新的CMR技术,如 $T_1$ 和 $T_2$  Mapping成像可以很好地反映心室功能障碍及心肌相关结构、病理和代谢变化<sup>[21]</sup>。CMR在评估癌症治疗的血管并发症方面也有帮助,是检出放疗后缺血性心脏病极好的影像学选择<sup>[21]</sup>。Ibrahim EH等<sup>[22]</sup>采用CMR研究了大鼠放疗后8周、10周两个时间点的整体和局部心功能及心肌 $T_1/T_2$ 值的变化,结果显示放疗后10周大鼠局部心功能出现心肌张力恶化, $T_1/T_2$ 测量显示有小而不显著的变化。CMR还可以在怀疑缺血损伤时使用钆增强检测心肌灌注情况。Umezawa R等<sup>[23]</sup>利用晚期钆增强磁共振成像评估纵膈放射治疗后辐射引起的心肌损伤,在19例接受放射治疗的食管癌患者中有13例出现了RT诱导的信号强度变化;当对心肌的辐射剂量增加时,信号强度变化变得更强。该研究确定了信号变化的阈剂量为30 Gy。因此,有必要尽可能减少心肌照射体积或心脏接收剂量>30 Gy。CMR还有许多优势,包括作为评估RT后左心室容积和功能变化的金标准,此外,CMR各种序列可用于评估心包层纤维化粘连、心包炎症和心室间相互依赖的情况<sup>[24,25]</sup>。因此,CMR可以为接受RT的患者潜在心脏毒性提供独特的评估信息。

### 6 心脏核医学

SPECT/PET是一种广泛用于检测心脏灌注缺损的诊断工具。Pak S等<sup>[26]</sup>通过单光子发射计算机断层扫描(SPECT)对放疗后心肌灌注的影响进行了分析,结果显示左侧乳腺癌接受放射治疗的患者,放疗后心脏灌注缺损的发生率高于右侧乳腺癌接受放射治疗的患者( $OR=3.10$ , 95%  $CI$ : 1.35~7.08,  $P=0.007$ )。PET是较SPECT更加优化的检查。最近的研究表明, $^{18}F$ -FDG PET/CT成像可在照射3~6个月后检测到心肌照射野较高的FDG摄取<sup>[27]</sup>。Żyromska A等<sup>[28]</sup>对乳腺癌患者放疗后心肌血流量(MBF)进行前瞻性定量评估,在放疗前后接受了 $^{15}O$ -H $_2$ O PET/CT,研究显示MBF变化与左冠状动脉前降支(LAD)接受的最小辐射剂量相关,从而证实 $^{15}O$ -H $_2$ O PET/CT对

乳腺癌患者放疗后亚临床心脏灌注变化的早期检测和定量分析安全有效。Song J 等<sup>[29]</sup>利用  $^{13}\text{N}$ -氨 PET/CT 心肌灌注成像(MPI)技术,研究 Beagle 犬 RT 的灌注变化,结果发现辐照组在辐照后 3 个月心肌辐照区灌注增加,照射后 6 个月灌注减少,照射后 12 个月出现灌注缺损, $^{13}\text{N}$ -氨 PET/CT MPI 可能是监测和评估 RIHD 的一种有价值的方法。

PET/MRI 是一种新的检查技术,目前有关其研究报道有限。El-Sherif O 等<sup>[30]</sup>使用 PET 和 MRI 混合系统对大型动物模型中辐射诱发的心脏炎症的进展进行无创成像,对所有动物在基线、1 周、1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月进行心脏外束聚焦照射,FDG 标准摄取值与基线相比持续升高。近年来开发了多种分子示踪剂来提高 PET 显像的诊断能力,一种是具有显著心肌净摄取率和心肌血流量作用的 PET 示踪剂铷-82( $^{82}\text{Rb}$ ),另一种是显示冠状血管特征的方法可能涉及使用超小超顺磁氧化铁(USPIO)。然而,在 RT 人群中使用 PET 示踪剂的报道非常有限,因此,其研究结果还需要在未来的研究中进行验证<sup>[31]</sup>。

## 7 其他

基因组学、蛋白质组学和代谢组学的进展正在革新癌症的诊治,这些工具在预测心脏损伤方面的作用也值得关注。放疗可影响多种类型的 DNA 损伤相关生物标志物,如细胞遗传学(如微核、易位和双中心物)、蛋白质组学(如  $\gamma\text{-H2AX}$ 、pATM 和 p53)、基因组学(如 mRNA 和 SNPs)和表观基因组学(如 miRNA 和 lncRNA)生物标志物,这些生物标志物可用于监测 DNA 损伤和修复,有助于 RIHD 的早期筛查和诊断<sup>[32]</sup>。细胞外囊泡,包括微粒、凋亡小体和外泌体,含有蛋白质、核酸和化学物质,源于原始细胞暴露于辐射的心肌毛细血管,并能与受体细胞通过膜表面受体调节细胞间通讯、微转移和辐射诱导<sup>[33]</sup>。不同的细胞外囊泡显示出 mRNA 和 miRNA 的特征性表达谱,因此,对囊泡中特征性分子的识别可能是心脏辐射毒性的潜在生物标志物<sup>[34]</sup>。Paapstel K 等<sup>[35]</sup>对 186 种冠状动脉疾病患者的代谢物进行了代谢组学分析,发现血清中链和长链酰肉碱与主动脉僵硬程度相关,并作为长期血管损伤的预测因子。另一种检测方法是心肌内膜活检,在 90 年代时使用较多,其有创性使患者不易接受,近年来已逐渐被其他无创检查所取代。

## 8 总结

放射治疗后的癌症幸存者早期和常规的筛查或随访可能有利于心血管疾病的检出,选择合适的检测手段评估心脏毒性是每个临床医生应具备的能

力。心电图可用于传导系统疾病的检测,结果通常不具有特异性,因此还需长期随访观察。血清学指标有助于早期 RIHD 的识别。无创心脏成像如超声心动图、心脏 MRI、心脏 CT 和心脏核医学是筛查结构和功能异常的有效方式。基因组学、蛋白质组学和代谢组学是近年来研究热点,其也有助于 RIHD 的早期筛查和诊断。临床医生应当充分评估患者情况,选择合理有效的检测方法,早期识别、及时干预,从而提高癌症患者长期存活率。

## 参考文献:

- [1] Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, et al. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms [J]. *Frontiers in Oncology*, 2015(5):39.
- [2] Hotca A, Thor M, Deasy JO, et al. Dose to the cardio-pulmonary system and treatment-induced electrocardiogram abnormalities in locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 2019(19):96-102.
- [3] Vivekanandan S, Landau DB, Counsell N, et al. The Impact of Cardiac Radiation Dosimetry on Survival After Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(1):51-60.
- [4] Gomez DR, Yusuf SW, Munsell MF, et al. Prospective Exploratory Analysis of Cardiac Biomarkers and Electrocardiogram Abnormalities in Patients Receiving Thoracic Radiation Therapy with High-Dose Heart Exposure [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014, 9(10):1554-1560.
- [5] Tuohinen SS, Keski-Pukkila K, Skytta T, et al. Radiotherapy-induced Early ECG Changes and Their Comparison with Echocardiography in Patients with Early-stage Breast Cancer [J]. *Anticancer Research*, 2018, 38(4):2207-2215.
- [6] Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, et al. Radiation-Associated Cardiac Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Management [J]. *JACC Cardiovascular Imaging*, 2018, 11(8):1132-1149.
- [7] Demissei BG, Freedman G, Feigenberg SJ, et al. Early Changes in Cardiovascular Biomarkers with Contemporary Thoracic Radiation Therapy for Breast Cancer, Lung Cancer, and Lymphoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(4):851-860.
- [8] Zaher E, Fahmy E, Mahmoud K, et al. Assessment of the onset of radiation-induced cardiac damage after radiotherapy of breast cancer patients [J]. *Alexandria Journal of Medicine*, 2018, 54(4):655-660.
- [9] Pudil R. Detection of radiation induced cardiotoxicity: Role of echocardiography and biomarkers [J]. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 2020, 25(3):327-330.
- [10] 高东奇, 张晶晶, 李富博, 等. 放射治疗心脏损伤患者血浆肌钙蛋白 I、心肌酶谱、脑钠肽水平的变化 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(2):208-211.
- [11] Zeng ZM, Xu P, Zhou S, et al. Positive association between heart dosimetry parameters and a novel cardiac biomarker, soluble ST-2, in thoracic cancer chest radiation [J]. *Journal of Clinical*

cal Laboratory Analysis,2020,34(4):e23150.

- [12]Yu AF,Ho AY,Braunstein LZ,et al.Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast Radiation Therapy [J].J Am Soc Echocardiogr,2019,32(4):521-528.
- [13]Sriharan HP,Delaney GP,Lo Q,et al.Evaluation of traditional and novel echocardiographic methods of cardiac diastolic dysfunction post radiotherapy in breast cancer[J].International Journal of Cardiology,2017(243):204-208.
- [14]Patel AA,Labovitz AJ.Advanced Echocardiographic Techniques in Detection of Cardiotoxicity[J].Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine,2016,18(4):1-13.
- [15]Plana JC,Galderisi M,Barac A,et al.Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J].Eur Heart J Cardiovasc Imaging,2014,15(10):1063-1093.
- [16]Gkantaifi A,Papadopoulos C,Spyropoulou D,et al.Breast Radiotherapy and Early Adverse Cardiac Effects. The Role of Serum Biomarkers and Strain Echocardiography [J].Anticancer Research,2019,39(4):1667-1673.
- [17]van Rosendaal AR,Daniels LA,Dimitriu-Leen AC,et al. Different manifestation of irradiation induced coronary artery disease detected with coronary computed tomography compared with matched non-irradiated controls[J].Radiotherapy and Oncology,2017,125(1):55-61.
- [18]Moignier A,Broggio D,Derreumaux S,et al.Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: A study based on patient specific artery segments dose calculation [J].Radiotherapy and Oncology,2015,117(3):467-472.
- [19]Kirova Y,Tallet A,Aznar MC,et al.Radio-induced cardiotoxicity: From physiopathology and risk factors to adaptation of radiotherapy treatment planning and recommended cardiac follow-up[J].Cancer Radiothérapie,2020,24(6-7):576-585.
- [20]Capra D,Monti CB,Luporini AG,et al.Computed tomography-derived myocardial extracellular volume: an early biomarker of cardiotoxicity in esophageal cancer patients undergoing radiation therapy[J].Insights into Imaging,2020,11(1):120.
- [21]Plana JC,Thavendiranathan P,Bucciarelli-Ducci C,et al. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient[J].JACC Cardiovascular Imaging,2018,11(8):1173-1186.
- [22]Ibrahim EH,Baruah D,Croisille P,et al.Cardiac Magnetic Resonance for Early Detection of Radiation Therapy-Induced Cardiotoxicity in a Small Animal Model [J].JACC Cardio Oncology,2021,3(1):113-130.
- [23]Umezawa R,Kadoya N,Ota H,et al.Dose-Dependent Radiation-Induced Myocardial Damage in Esophageal Cancer Treated With Chemoradiotherapy: A Prospective Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study [J].Advances in Radiation Oncology,2020,5(6):1170-1178.
- [24]Jiji RS,Kramer CM,Salerno M.Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs [J].Journal of Nuclear Cardiology,2012,19(2):377-388.
- [25]Loffler AI,Salerno M.Cardiac MRI for the evaluation of oncologic cardiotoxicity [J].Journal of Nuclear Cardiology,2018,25(6):2148-2158.
- [26]Pak S,Hawash AA,Linares J,et al.Myocardial damage on SPECT imaging among patients treated with radiotherapy for left-sided breast cancer: Systematic review with meta-analysis and narrative synthesis[J].J BUON,2018,23(4):910-918.
- [27]Liu LK,Ouyang W,Zhao X,et al.Pathogenesis and Prevention of Radiation-induced Myocardial Fibrosis [J].Asian Pac J Cancer Prev,2017,18(3):583-587.
- [28]Żyromska A,Maikowski B,Wisniewski T,et al. $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients[J].British Journal of Radiology,2018,91(1088):20170653.
- [29]Song J,Yan R,Wu Z,et al. $^{13}\text{N}$ -Ammonia PET/CT Detection of Myocardial Perfusion Abnormalities in Beagle Dogs After Local Heart Irradiation [J].Journal of Nuclear Medicine,2017,58(4):605-610.
- [30]El-Sherif O,Xhaferllari I,Sykes J,et al. $^{18}\text{F}$ FDG cardiac PET imaging in a canine model of radiation-induced cardiovascular disease associated with breast cancer radiotherapy[J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2019,316(3):H586-H595.
- [31]Dreyfuss AD,Jahangiri P,Simone CN,et al.Evolving Role of Novel Quantitative PET Techniques to Detect Radiation-Induced Complications[J].PET Clin,2020,15(1):89-100.
- [32]Lee WH,Nguyen PK,Fleischmann D,et al.DNA damage-associated biomarkers in studying individual sensitivity to low-dose radiation from cardiovascular imaging [J].European Heart Journal,2016,37(40):3075-3080.
- [33]Flamant S,Tamarat R.Extracellular Vesicles and Vascular Injury: New Insights for Radiation Exposure [J].Radiation Research,2016,186(2):203-218.
- [34]Crescitelli R,Lasser C,Szabó TG,et al.Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes [J].Journal of Extracellular Vesicles,2013,2(1):20677.
- [35]Paapstel K,Kals J,Eha J,et al.Metabolomic profiles of lipid metabolism, arterial stiffness and hemodynamics in male coronary artery disease patients [J].IJC Metabolic & Endocrine,2016(11):13-18.

收稿日期:2021-06-08;修回日期:2021-06-22

编辑/肖婷婷