

· 临床研究 ·

## 胸部肿瘤放化疗致心电图学指标改变的研究\*

杨苏萍<sup>1</sup>, 张琴<sup>1△</sup>, 蒿艳蓉<sup>2</sup>, 覃晓波<sup>1</sup>, 陈晓捷<sup>1</sup>

(广西壮族自治区人民医院:1. 心电诊断科;2. 肿瘤科, 南宁 530021)

**摘要:**目的 通过对胸部肿瘤患者单纯放疗、序贯放化疗和同步放化疗进行常规心电图和动态心电图监测,分析心脏损伤的早期心电图改变。方法 胸部肿瘤单纯放疗、序贯和同步放化疗的患者 60 例,均在治疗前、中、后进行常规心电图及动态心电图监测。结果 常规心电图的各项心电图学指标在治疗前、中、后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );动态心电图中心室上性心律失常改变在治疗前、中、后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),ST-T 改变在治疗中和治疗后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 心电图学指标是早期发现心脏放射性损伤的敏感方法之一,尤其通过无创便捷的动态心电图检查,更有利于早期发现胸部肿瘤患者的心脏放射性损伤。

**关键词:**胸部肿瘤;心电图描记术;抗肿瘤联合化疗方案

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.03.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)03-0233-02

## A clinical study of the indexes of electrocardiogram of heart injury-induced by chemoradiotherapy for the thoracic tumor\*

Yang Suping<sup>1</sup>, Zhang Qin<sup>1△</sup>, Hao Yanrong<sup>2</sup>, Qin Xiaobo<sup>1</sup>, Chen Xiaojie<sup>1</sup>

(1. Department of Electrocardiogram, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Oncology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

**Abstract:** **Objective** To determine the early changes in electrocardiogram of the heart injury-induced by simple radiotherapy and sequential chemoradiotherapy and concurrent chemoradiotherapy for the thoracic tumor. **Methods** patients with stage I-III thoracic tumor randomised to receive simple radiotherapy, sequential chemoradiotherapy and concurrent chemoradiotherapy, Electrocardiogram (ECG) and Holter monitoring were used to evaluate the heart injury before, during and after different therapy methods. **Results** The index of electrocardiogram of ECG showed no difference between 3 therapy groups before, during and after therapy ( $P > 0.05$ ). Holter monitoring revealed that the frequency of supraventricular tachycardia (SVT) was different among the different stage of therapy (before, during and after therapy) in different therapy ( $P < 0.05$ ); there was significant difference between 2 therapy stages (during and after therapy) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** the indexes of electrocardiogram are sensitive methods for detect the radiation-induced heart injury.

**Key words:** thoracic neoplasms; electrocardiography; antineoplastic combined chemotherapy protocols

随着肿瘤医学的进步和放射设备的改进,放射肿瘤学不断发展,肿瘤放射治疗已被运用于超过 50% 的肿瘤患者<sup>[1]</sup>。国外研究表明,胸部放疗可引起不同程度的放射性心脏疾病<sup>[2-3]</sup>。因此,早期发现心脏的放射性损伤,及时调整治疗方案,降低放疗后心血管并发症,对提高胸部肿瘤患者生存率具有重要临床意义。心电图学指标是早期发现心脏传导系统异常和心肌缺血的敏感方法之一,现通过对 60 例胸部肿瘤患者进行单纯放疗、序贯和同步放化疗的常规心电图和动态心电图监测,捕捉心脏损伤的早期心电图改变,评价心电图学指标在早期发现心脏放射性损伤方面的应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为 2008 年 5 月至 2011 年 5 月在本院住院的胸部肿瘤患者 60 例,其中男 32 例,女 28 例;平均年龄(50.87±14.16)岁;包括左乳腺癌 20 例、肺癌 18 例、食管癌 10 例、纵隔肿瘤 12 例,均经手术或穿刺病理检查证实。放疗前经临床和相关辅助检查排除高血压、冠心病、心肌病、瓣膜病、肺心病、心肌炎和糖尿病等疾病,其中单纯放疗 30 例,序贯放化疗 20 例,同步放化疗 10 例。

**1.2 方法** 患者入院时均行胸部 CT 平扫加增强扫描检查,

按照 AJCC Sixth Edition 2002 分期标准给予胸部肿瘤分期。然后按照 NCCN 指南不同分期不同类型的肿瘤分别接收单纯放疗或序贯放化疗或同步放化疗。

**1.2.1 单纯放疗方案** 放疗给予调强放射治疗(IMRT)。患者放疗前经西门子螺旋 CT(sensation open)全胸部 4 mm 层厚连续扫描定位,行图像重建。采用 Synergy 型直线加速器及 CMS 放射治疗计划系统(XIO)进行计划设计与治疗,按照 IC-RU50 号和 62 号报告规定进行靶区勾画,肿瘤体积(GTV)为临床和影像检查所能确定的肿瘤范围,包括原发肿瘤(GTV-P)和局域淋巴结(GTV-N,在定位 CT 下大于或等于 10 mm 判断为阳性淋巴结)。GTV-P 在肿瘤窗勾画,GTV-N 在纵隔窗勾画。临床靶体积(CTV)为 GTV 外放 5~8 mm(原发灶鳞癌 GTV 外放 6 mm,腺癌 GTV 外放 8 mm 以及纵隔转移淋巴结 GTV 外放 5 mm)。计划靶体积(PTV)根据摆位误差和患者呼吸动度决定。放疗剂量 50~60 Gy。

**1.2.2 序贯放化疗方案** 乳腺癌或其他胸部肿瘤,先给予化疗(方案多为多西他赛加环磷酰胺或多西他赛加铂类,21 d 为一个周期),4~6 个周期后再接受 IMRT。

**1.2.3 同步放化疗方案** 放疗同单纯放疗方案,放疗的第 1

\* 基金项目:广西自然科学基金资助项目(桂科自 0832207);广西卫生厅自筹经费科研基金资助项目(桂卫 Z2011465);广西科学与技术开发基金资助项目(桂科攻 10124001A-15)。△ 通讯作者, Tel: (0771) 2186153; E-mail: Zhangqin82324@163.com。

天同步给予化疗(化疗方案一般为多西他赛加铂类,21 d 为一个周期)。放疗期间完成 2 个周期的同步化疗。

**1.2.4 心电图监测** (1)常规心电图:采用日本光电十二导同步心电图记录仪进行监测。(2)动态心电图:采用美国世纪 3000 十二导同步全息 24 h 动态心电图记录仪,分别于治疗前及治疗中(至 30 Gy)、治疗结束后进行常规心电图和动态心电图监测。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件包对数据进行统计分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胸部肿瘤患者治疗前、中、后常规心电图比较** 胸部肿瘤患者常规心电图各指标在治疗前、中、后比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 胸部肿瘤患者治疗前分别与治疗中、后动态心电图指标比较** 患者在治疗前和治疗中室上性心律失常和 ST-T 改变比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 15.56, P = 0.00$  和  $\chi^2 = 4.65, P = 0.03$ );患者在治疗前和治疗后室上性心律失常和 ST-T 改变比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.60, P = 0.02$  和  $\chi^2 = 13.92, P = 0.00$ ),见表 1。

表 1 胸部肿瘤患者治疗前、中、后常规和动态心电图改变[n(%), n=60]

心电图指标	治疗前	治疗中	治疗后	Z	P
常规心电图					
窦性	18(30.0)	21(35.0)	23(38.3)	0.930	0.628
室上性	19(31.7)	20(33.3)	21(35.0)	0.149	0.928
室性	17(28.3)	19(31.7)	19(31.7)	0.208	0.901
ST-T 改变	13(21.7)	18(30.0)	19(31.7)	1.707	0.426
传导阻滞	12(20.0)	18(30.0)	18(30.0)	2.034	0.362
动态心电图					
窦性	15(25.0)	15(25.0)	18(30.0)	0.509	0.775
室上性	30(50.0)	54(90.0)▲	45(75.0)*	23.997	0.000
室性	27(45.0)	24(40.0)	30(50.0)	1.205	0.547
ST-T 改变	12(20.0)	25(41.7)▲	36(60.0)*	12.233	0.002
传导阻滞	12(20.0)	19(31.7)	19(31.7)	2.699	0.259

▲:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; \* :  $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

## 3 讨论

胸部肿瘤放疗时,由于肿瘤与心脏位置比邻,放疗时心脏不可避免受到一定剂量的电离辐射,以往认为心脏是抗辐射性较强的器官,因此忽略了射线对心脏的损害,近年来研究证明,胸部放疗可引起放射性心脏病,甚至已成为胸部肿瘤患者死亡的重要原因之一<sup>[4]</sup>。

胸部肿瘤放疗时,电离辐射首先引起心脏毛细血管内皮细胞和冠状动脉内皮细胞发生进行性损伤、肿胀、坏死,毛细血管发生破裂和阻塞,导致微循环不足造成心肌缺血,最终形成心肌纤维化,心脏功能受损;其次,射线损伤局部纤溶活性,纤维蛋白降解受阻,膜通透性增大,导致细胞内环境改变,进而诱导细胞水肿、线粒体肿胀;膜损伤引起离子泵异常,使细胞内钙离子超载,因而导致心肌损伤。

心电图指标是早期发现心脏传导系统异常和心肌缺血的敏感方法之一。国外研究表明,心电图在放疗中、后的异常发

生率高达 28.7%~61.5%,而原有异常的心电图也会在放疗后加重<sup>[5-7]</sup>。放疗后冠状动脉逐渐出现动脉内膜增生、粥样硬化,血管壁增厚,管腔狭窄<sup>[8]</sup>,在心电图上表现为 ST-T 改变,如患者放疗前已有心肌局部供血不足,在放疗中可因动脉壁的水肿使原有的狭窄明显加重,使 ST-T 改变较前更为显著,所以,放射治疗程度不同分别表现出轻、中、重度 ST-T 改变<sup>[9]</sup>。化疗药物对心脏有直接损害作用,在化疗期间不可忽视对心脏的保护。有研究表明,在联合化疗方案 CAF 中,表阿霉素(EADM)主要不良反应除骨髓抑制外,对心脏有一定毒性。轻者引起心绞痛样胸痛,心电图有 ST-T 变化,但大部分在长期随访中恢复正常;重者出现充血性心衰,有可能出现 QRS 波下降和收缩间隔比例异常增加等<sup>[10]</sup>,会造成不可逆的心脏毒性。

本研究显示,常规心电图的各项心电图学指标在治疗前、中、后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );动态心电图,治疗前室上性心律失常和 ST-T 改变分别与治疗中、治疗后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),ST-T 改变在治疗中和治疗后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示运用动态心电图可以捕捉到常规心电图难以发现的心电图学指标的异常,在放疗或放化同步治疗后,容易出现室上性心律失常和 ST-T 改变,尤其 ST-T 改变的发生率随着放疗剂量的增加而增加,说明放疗所致的心电图异常发生率随放射剂量增加而增加<sup>[11]</sup>,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>[7]</sup>,放疗导致放射性心脏损伤,照射剂量在胸腔的分布特点和心脏吸收的剂量大小有关,且随放疗剂量的增加对心脏的损害也在增加<sup>[12-13]</sup>,因此,做好放射性心脏损伤防护非常重要。

心电图指标是早期发现心脏放射性损伤的敏感方法之一,尤其通过无创便捷的动态心电图检查,更有利于早期发现胸部肿瘤患者的心脏放射性损伤,及时调整治疗方案,降低放化疗后心血管并发症,对改善胸部肿瘤患者生存质量,提高患者生存率具有重要临床意义。

## 参考文献:

- [1] Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease; a clinical update[J]. *Cardiol Res Prac*, 2011, 317(1): 1-9.
- [2] Hendry JH, Akahoshi M, Wang LS, et al. Radiation-induced cardiovascular injury[J]. *Radiat Environ Biophys*, 2008, 47(2): 189-193.
- [3] Bouchardy C, Rapiti E, Usel M, et al. Excess of cardiovascular mortality among node-negative breast cancer patients irradiated for inner-quadrant tumors[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(3): 459-465.
- [4] Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy[J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 3122-3131.
- [5] Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-stah L. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma[J]. *Acta Oncologica*, 2003, 42(6): 605-619.
- [6] Giraud P, Cosset JM. Radiation toxicity to the heart: pathophysiology and clinical data[J]. *Bull Cancer*, 2004, 91(2): 147-153.
- [7] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation[J]. *J Radiat* (下转第 237 页)

创术不仅不能治愈感染,甚至引发感染性心内膜炎。目前主张一旦明确感染诊断就应该尽可能完全彻底地清除包括心脏电极的整个置入系统,但需借助专用器材拔除废弃或感染的导线。因此,如何预防囊袋皮肤破溃更为重要。起搏器囊袋远期破溃的原因:(1)囊袋偏小或与原起搏器形状不相称引起皮肤受压缺血,激发无菌性炎症导致皮肤破溃;(2)囊袋太表浅(尤其是营养不良或合并全身性疾病者)影响皮肤血供,或囊袋过于偏外侧,肢体活动时带动起搏器不断与局部组织摩擦,可造成皮肤坏死;(3)继发感染或排斥反应等。起搏器更换者常出现皮肤愈合不良或破溃,其关键原因还是局部组织纤维化影响了皮肤血供<sup>[7-9]</sup>。自 2008 年 7 月以后,作者采取了尽量深埋的原则,起搏器尽量放置在胸大肌浅筋膜层或深层(消瘦者在胸大肌深面),用粗线将起搏器固定在胸肌筋膜上。起搏器更换者若患者皮下脂肪少、原囊袋偏小或偏外,则在原囊袋深面或胸大肌深面做新的囊袋,废弃原囊袋。若继续使用原囊袋,则不能损伤原囊袋底部,应在囊袋上部切口附近分离皮肤,形成大小适中的囊袋。胸大肌附近组织血供丰富,不会影响表面皮肤的血供,加上位置较深偏内侧,皮肤不易受到挤压<sup>[9-11]</sup>。如果出现胸大肌刺激征象,可将单极起搏调整为双极起搏(现代起搏器均具有这种功能)。有人将起搏器放置到乳房后间隙治愈破溃的皮肤<sup>[9]</sup>。本组自 2008 年 7 月以后采取尽量深埋原则,仅 2 例(0.4%)并发囊袋皮肤破溃,显著低于 2008 年 7 月以前。1 例为 85 岁三支冠脉病变患者,1 例为 78 岁老年性痴呆患者(反复抓破皮肤)。2 例患者体型较胖、皮下脂肪较厚,起搏器均放置在胸大肌浅面。均再次手术废用囊袋,消毒原起搏器并深埋在同侧胸大肌深面,随访至少 6 个月无异常。因此,作者认为不同阶段囊袋皮肤破溃发生率显著差异的关键原因是起搏器放置部位深浅不一样。作者采用深埋原则治疗 3 例囊袋皮肤即将破溃者(包括上述 85 岁老人),将可能污染的原电极与重新消毒后的起搏器植入患侧胸大肌深面,甚至乳房后间隙(注意和原囊袋分离),获得了满意效果<sup>[11-12]</sup>。根据作者的经验和相关文献的结果,为了避免起搏器移动,用粗线将起搏器固定在胸大肌筋膜上也是非常重要的。

#### 参考文献:

- [1] Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infections[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(14):1851-1853.
- [2] Klug D, Wallet F, Lacroix D, et al. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection[J]. *Heart*, 2004, 90(7):882-886.
- [3] 张建军, 杨新春, 胡大一, 等. 462 例永久起搏器置入术并发症的相关因素分析及防治对策[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2004, 18(4):456-457.
- [4] Tompkins C, Cheng A, Dalal D, et al. Dual antiplatelet therapy and heparin "bridging" significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(20):2376-2382.
- [5] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and European Society of Cardiology Committee for practice guidelines[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(15):1979-1982.
- [6] Bailey SM, Wilkoff BL. Complications of pacemakers and defibrillators in the elderly[J]. *Am J Geriatr Cardiol*, 2006, 15(2):102-104.
- [7] 王玉堂, 张晔. 起搏器术后感染的识别和处理[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2009, 23(1):75-78.
- [8] 卢才义, 王士雯, 胡桃红, 等. 抗生素液冲洗起搏器囊袋对感染发生率的影响[J]. *中华心律失常学杂志*, 2003, 7(1):36-38.
- [9] 史扬, 耿仁义. 起搏器囊袋感染相关危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(6):797-798.
- [10] 刘旭光, 韩方雷, 安君, 等. 起搏器囊袋炎症原部位深层埋置 2 例[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2009, 23(2):280-281.
- [11] 彭刚, 舒茂琴, 宋治远, 等. 起搏器囊袋破溃 12 例临床分析[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 13(12):651-653.
- [12] 舒茂琴, 冉肇力, 姚青, 等. 病态窦房结综合征伴左上腔静脉永存及右上腔静脉缺如安置心脏起搏器 2 例[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(1):295-296.
- [13] Chronowski GM, Wilder RB, Tucker SL, et al. Analysis of in-field control and late toxicity for adults with early-stage Hodgkin's disease treated with chemotherapy followed by radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1):36-43.
- [14] Adams MJ, Lipschultz SE, Schwartz C, et al. Radiation associated cardiovascular disease: manifestation and management[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3):346-356.
- [15] Cousins C, Sharp C. Medical interventional procedures-reducing the radiation risks[J]. *Clin Radiol*, 2004, 59(6):468-473.
- [16] Muren LP, 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):173-183.
- [17] 陈峥, 曹淑华, 宋丽云, 等. 心脏放射损伤心电图改变的分析[J]. *实用医技杂志*, 2005, 12(6):1397-1398.
- [18] Wondergem J, Strootman EG, Frolich M, et al. Circulating atrial natriuretic peptide plasma levels as a marker for cardiac damage after radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2001, 58(3):295-297.

(收稿日期:2011-07-09 修回日期:2011-09-18)

(上接第 234 页)

*Oncol Biol Phys*, 2009, 3(7):1195-1199.

- [8] Muren LP, 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):173-183.
- [9] 陈峥, 曹淑华, 宋丽云, 等. 心脏放射损伤心电图改变的分析[J]. *实用医技杂志*, 2005, 12(6):1397-1398.
- [10] Wondergem J, Strootman EG, Frolich M, et al. Circulating atrial natriuretic peptide plasma levels as a marker for cardiac damage after radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2001, 58(3):295-297.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2011-11-22)