

· 论 著 ·

肺癌和乳腺癌调强放疗致动态心电图改变的相关因素分析*

覃晓波, 张 琴, 杨苏萍[△], 陈晓婕, 吴 洁

(广西壮族自治区人民医院心电诊断科, 南宁 530021)

摘要:目的 探讨肺癌和乳腺癌调强放疗(IMRT)后动态心电图(DCG)改变的相关因素。方法 收集接受 IMRT 左肺癌 43 例和左乳腺癌 39 例, 分别于治疗前后进行 24 h DCG 监测, 分析患者临床资料及剂量-体积直方图(DVH)参数对 IMRT 后 DCG 改变的影响。结果 IMRT 后出现 DCG 改变 32 例(占 39%), 将患者临床资料及 DVH 参数进行 Logistic 分析, 发现性别($OR=1.52, P<0.05$)、心脏 $V_{40}>22\%$ ($OR=1.15, P<0.05$)与 DCG 改变密切相关。结论 肺癌和乳腺癌患者 IMRT 治疗后以偶发房(室)性心律失常、ST-T 改变为主, 性别及心脏 V_{40} 是其发生的独立危险因素。

关键词:胸部肿瘤; 调强放射治疗; 动态心电图; 剂量-体积直方图

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)15-1840-03

A clinical study of the influential factors of dynamic electrocardiogram changes after intensity modulated radiation therapy for the lung cancer and breast cancer*

Qin Xiaobo, Zhang Qin, Yang Suping[△], Chen Xiaojie, Wu Jie

(Department of Electrocardiogram, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To study of the influential factors of dynamic electrocardiogram(DCG)changes after intensity modulated radiation therapy(IMRT) for the lung cancer and breast cancer. **Methods** IMRT was delivered to 43 patients with lung cancer and 39 patients with breast cancer, and they were installed DCG before and after the therapy. The associations of clinical and DVH factors with DCG changed after IMRT were analyzed. **Results** 32 patients have abnormal DCG after IMRT(39%), the clinical data and physical factors were analyzed by Logistic regression, gender($OR=1.52, P<0.05$) and heart $V_{40}>22\%$ ($OR=1.15, P<0.05$) were the independent influencing factors for abnormal DCG. **Conclusion** The rate of abnormal DCG is low after IMRT for the lung cancer and breast cancer, and gender and heart V_{40} were the independent influencing factors for abnormal DCG.

Key words: thoracic neoplasms; intensity modulated radiation therapy; dynamic electrocardiogram; dose volume histogram

随着调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)等精确放疗技术的应用, 严格制订放疗计划, 限制心脏组织受量成为保证胸部肿瘤患者放疗效果和和治疗安全的重要手段。目前, IMRT 引起的放射性心脏损伤(radiation-induced heart damage, RIHD)已成为研究热点^[1-2], 急性 RIHD 以心电图异常最为常见^[3], 放疗计划剂量-体积直方图(dose volume histogram, DVH)参数与 IMRT 后动态心电图(ambulatory electrocardiogram, DCG)改变的相关研究国内报道较少。因此, 本研究通过分析 82 例胸部肿瘤患者临床资料及剂量-体积等物理因素对 IMRT 后 DCG 改变的影响, 探讨调强放疗后 DCG 改变的相关影响因素, 为设计合理的放射治疗计划提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 5 月至 2013 年 8 月在本院放疗科住院的胸部肿瘤患者 82 例, 其中, 男 31 例, 女 51 例, 年龄 24~85 岁, 平均(53.93±12.82)岁, 所有病例均经手术或穿刺病理学检查证实为恶性肿瘤, 包括左肺癌 43 例, 左乳腺癌 39 例。两组年龄、性别、病理分型、临床分期比较, 差异无统计学

意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究得到患者本人知情同意和医院伦理委员会批准。

1.2 方法 患者入院均行胸部 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肿瘤分别接受单纯放疗或序贯放疗或同步放化疗。记录患者心脏 DVH 相关参数, 包括全组患者平均剂量肿瘤体积(GTV)、计划靶体积(PTV)、PTV D_{95} , 心脏 D_{mean} 、 D_{max} 、 D_{min} , 以及分别代表受到 5、20、30、40、50 和 60 Gy 以上剂量照射的心脏体积占心脏总体积的百分比的 V_5 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 。

1.2.1 单纯放疗方案 放疗给予 IMRT。患者放疗前经西门子螺旋 CT 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 ICRU50 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)和局部淋巴结(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

* 基金项目: 广西科学研究与技术开发基金资助项目(桂科攻 1355005-3-14); 广西卫生厅重点课题基金资助项目(桂卫重 2012103); 南宁市青秀区科学研究与技术开发基金资助项目(2012S04)。作者简介: 覃晓波(1973—), 副主任医师, 硕士, 主要从事心电诊断的研究。△ 通讯作者, Tel:(0771)2186214; E-mail: yspyspxx@126.com。

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 序贯放化方案 先给予化疗(方案为多西他赛加环磷酰胺或多西他赛加铂类, 21 d 为 1 个周期), 4~6 个周期后再接受 IMRT。

1.2.3 同步放化方案 放疗同单纯放疗方案, 放疗的第 1 天同步给予化疗(化疗方案一般为多西他赛加铂类, 21 d 为 1 个周期)。放疗期间完成 2 个周期的同步化疗。

1.3 DCG 检查 采用美国世纪 3000 十二导同步全息 24 h DCG 记录仪, 分别于治疗前及治疗结束后进行 24 h DCG 监测, DCG 诊断标准为黄宛主编的《临床心电图学》第 6 版。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行分析, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 用 Logistic 法进行 DCG 与患者临床资料、心脏剂量-体积等影响因素相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胸部肿瘤 IMRT 后 DCG 异常发生率比较 82 例胸部肿瘤患者治疗后新增 DCG 异常 32 例(占 39%), 其中, 左肺癌组 20 例(占 47%), 左乳腺癌组 12 例(31%), 两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.485, P = 0.115$), 见表 1。

2.2 胸部肿瘤 IMRT 后 DCG 异常的影响因素分析 Logistic 单因素分析显示临床因素除性别($OR = 2.167, P = 0.017$)外, 其他因素均不是 DCG 异常改变的影响因素, 见表 2; 而物理因素中心脏 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 是 DCG 异常改变的影响因素, 见表 3; Logistic 多因素分析显示, 将有意义因素纳入分析后仅性别($OR = 1.520, P = 0.046$)和 V_{40} ($OR = 1.151, P = 0.000$) 是 DCG 异常改变的独立影响因素, 见表 4。

表 1 胸部肿瘤治疗后两组患者新增 DCG 异常发生率比较[n(%)]

项目	左肺癌组 (n=43)	左乳腺癌组 (n=39)	χ^2	P
窦性心律失常	3(7.0)	2(5.1)	0.12	0.727
偶发房(室)性心律失常	8(18.6)	5(12.8)	0.51	0.474
频发房(室)性心律失常	3(7.0)	1(2.6)	0.86	0.354
传导阻滞	3(7.0)	2(5.1)	0.12	0.727
ST-T 改变	9(20.9)	7(17.9)	0.12	0.734

2.3 肿瘤靶区及心脏受量 全组患者肿瘤平均剂量为 GTV (6121.3 ± 350.1)cGy, PTV (6051.1 ± 309.2)cGy, PTV D95 为 (5591.2 ± 329.8)cGy。心脏 D_{mean} 为 (2108.3 ± 1102.9)cGy, D_{max} 为 (6074.5 ± 1184.5)cGy, D_{min} 为 (298.5 ± 239.2)cGy, 心脏 $V_5 \sim V_{60}$ 见表 4。

表 2 胸部肿瘤患者临床因素与 DCG 异常的 Logistic 单因素分析

临床因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
性别	1.153	0.484	3.662	0.017	2.167	1.225~5.183
年龄	0.647	0.467	1.913	0.167	1.909	0.764~4.772
长期吸烟	0.687	0.489	1.972	0.160	1.988	0.762~5.184
心脏病史	-0.281	0.569	0.243	0.622	0.755	0.248~2.304
糖尿病史	0.236	0.541	0.191	0.662	1.267	0.438~3.659
Karnofsky 评分	-0.062	0.556	0.012	0.911	0.940	0.316~2.795
肿瘤部位	0.286	0.454	0.396	0.529	1.330	0.547~3.238
临床分期	0.227	0.536	0.180	0.672	1.255	0.439~3.585
组织病理	0.140	0.470	0.089	0.765	1.151	0.458~2.893
化疗史	0.180	0.288	0.388	0.533	1.197	0.680~2.106

表 3 胸部肿瘤患者物理因素与 DCG 改变的 Logistic 单因素分析

物理因素	心脏受照射相对体积($\bar{x} \pm s, \%$)	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
心脏 V_5	66.2 ± 28.1	-0.010	0.019	0.256	0.613	0.991	0.955~1.028
心脏 V_{20}	46.7 ± 25.2	0.034	0.017	3.876	0.049	1.034	1.000~1.069
心脏 V_{30}	32.9 ± 20.6	0.044	0.020	4.676	0.031	1.045	1.004~1.087
心脏 V_{40}	22.1 ± 15.4	0.147	0.033	11.653	0.000	1.159	1.086~1.237
心脏 V_{50}	11.7 ± 9.3	0.044	0.037	1.442	0.230	1.045	0.973~1.123
心脏 V_{60}	5.9 ± 4.3	0.082	0.052	2.529	0.112	1.085	0.981~1.201

表 4 胸部肿瘤患者物理因素与 DCG 改变的

Logistic 多因素分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
性别	1.200	0.601	2.982	0.046	1.520	1.022~4.786
心脏 V ₂₀	0.012	0.022	0.292	0.589	1.012	0.969~1.057
心脏 V ₃₀	0.032	0.026	1.539	0.215	1.033	0.981~1.087
心脏 V ₄₀	0.141	0.035	16.046	0.000	1.151	1.075~1.233
常数项	-6.343	1.729	13.460	0.000	0.002	

3 讨 论

由于左肺癌及左乳腺癌位于胸部左侧,肿瘤与心脏位置毗邻,放疗时心脏不可避免地接受一定剂量照射,容易引起 RIHD,RIHD 主要与心肌微循环障碍有关^[4],在电离辐射作用下,心脏毛细血管内皮细胞和冠状动脉内皮细胞出现肿胀、变性,血管内凝血,造成心肌细胞缺血、缺氧;其次是心肌细胞直接损伤、坏死和凋亡,最终形成心肌纤维化,引起心肌收缩力减弱、心脏功能受损。而心电图是急性 RIHD 最常见的异常表现,也是早期发现心脏传导系统异常和心肌缺血的敏感指标之一^[5]。国外研究表明,在放疗中、后心电图的异常发生率达 28.7%~61.5%,而放疗前存在异常的心电图也会在放疗后加重^[6-8]。国内报道常规放疗后心电图改变发生率高达 56.6%~68.9%^[9-10]。Canney 等^[11]研究发现,常规放疗心脏并发症发生率均值 7.4%±5.6%,而采用精确放疗后下降为 0.3%±0.6%,精确放疗预测晚期心脏并发症发生率比常规放疗减少 23 倍。本研究结果显示,IMRT 后左肺癌及左乳腺癌新增 DCG 改变 32 例,占 39%,以偶发房(室)性心律失常、ST-T 改变为主,IMRT 使肿瘤(靶区)接受最大剂量照射的同时,周围正常组织受量减少,提高治疗的增益比,应用于胸部肿瘤治疗后降低了心脏受照体积及剂量,而左肺癌、左乳腺癌虽然照射部位有所不同,但通过严格制定的 IMRT 方案,使两者心脏受量相当,且多在阈值范围内,故心脏损伤程度相似,所以 DCG 异常发生率无显著性差异。

本研究将临床资料和物理因素共 16 个因素纳入 Logistic 单因素分析,发现性别、V₂₀、V₃₀、V₄₀ 与 IMRT 后 DCG 改变密切相关,将这 4 个因素纳入 Logistic 多因素分析后仅性别(OR=1.520,P<0.05)和 V₄₀(OR=1.151,P<0.05)是 IMRT 后 DCG 改变的独立影响因素。本研究显示,男性和女性在所受照射剂量和体积无显著性差异的情况下,女性在胸部肿瘤 IMRT 后出现 DCG 异常改变比男性增加 1.52 倍,提示女性可能比男性对 IMRT 的剂量耐受性更低,更容易出现急性 RIHD,这与 Tait 等^[12]对 127 例行放疗治疗的食管癌患者的研究结果相似,认为性别是放疗后发生心脏毒性的独立危险因素,放疗后女性比男性更容易出现心脏毒性。多数学者认为心脏属于“串并联”器官,心脏损伤既与接受的照射剂量有关,也与一定的受照体积有关^[13-15],王军等^[3]对接受三维适形放疗的 54 例胸部肿瘤患者临床资料及 DVH 图进行分析,单因素分析未发现基础心功能状况、吸烟史、化疗史、心脏病史等与急性 RIHD 相关,多因素分析显示心脏 V₆₀ 是急性 RIHD 发生的独立影响因素,V₆₀≥5.04%急性放射性心脏损伤发生率

明显增加。而本组患者,单因素分析时 V₂₀、V₃₀、V₄₀ 是 DCG 发生异常的影响因素,并随着剂量增加 OR 值亦增加,说明照射剂量增加,DCG 异常发生率增加,多因素分析 V₄₀ 是独立影响因素,说明接受 40 Gy 照射,体积均值大于或等于 22.1%时,DCG 改变发生率明显增加,提示 DCG 改变可能与 IMRT 的剂量-体积密切相关,与王军等^[3]的研究 V₆₀ 是急性 RIHD 发生的独立影响因素均与剂量-体积相关还是相符的。不完全一致的可能的原因是本组患者接收的 PTV 为 60 Gy 左右,由于 IMRT 的应用对心脏的保护更好,心脏的受量更低,致使本组患者心脏 V₅₀ 和 V₆₀ 更低。另外也不排除心脏结构复杂可能也是导致心脏受量时耐受剂量的共识难以达到相对统一的主要原因。

参考文献:

- [1] Stewart FA, Seemann I, Hoving S, et al. Understanding Radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention[J]. Clin Oncol, 2013, 25(10): 617-624.
- [2] Stewart FA. Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease [J]. Ann ICRP, 2012, 41(3/4): 72-79.
- [3] 王军,王稀,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.
- [4] Krüse JJ, Zurcher C, Strootman EG, et al. Structural changes in the auricles of the rat heart after local ionizing irradiation[J]. Radiother Oncol, 2001, 58(3): 303-311.
- [5] 杨苏萍,张琴,蒿艳蓉,等.胸部肿瘤放疗致心电图学指标改变的研究[J].重庆医学,2012,41(3): 233-237.
- [6] Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-stah L. A systematic over view of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma[J]. Acta Oncologica, 2003, 42(6): 605-619.
- [7] Giraud P, Cosset JM. Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data[J]. Bull Cancer, 2004, 91(2): 147-153.
- [8] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation[J]. J Radiat Oncol Boil Phys, 2009, 3(7): 1195-1199.
- [9] 付雷,胡立宽,闵瑞,等.肺癌大剂量常规分次三维适形放疗对心脏的影响[J].山东大学学报:医学版,2008,46(12): 1173-1180.
- [10] 黄志松,杨燕琼,张代平.肿瘤适形放疗与常规放疗致心电图改变的对比分析[J].肿瘤防治研究,2004,31(7): 435-436.
- [11] Canney PA, Sanderson R, Deehan C, et al. Variation in the probability of cardiac complications with radiation technique in early breast cancer[J]. Br J Radiol, 2001, 74(879): 262-265.
- [12] Tait LM, Meyer JE, McSpadden E, et al. Women at increased risk for cardiac toxicity following chemoradiation therapy for esophageal carcinoma [J]. Pract Radiat Oncol, 2013, 3(4): 149-155.

尔级水平,且 NO 半衰期为 5 s,直接检测难度极大^[8]。重氮反应法是通过检测 NO 的代谢终产物 NO^{2-} 和 NO^{3-} 来间接推算出 NO 的浓度,是目前最被广泛应用的方法^[9]。但机体中 NO^{2-} 和 NO^{3-} 不完全来源于 NO 代谢,这就造成该方法存在较大误差^[10]。电化学方法能够直接实时连续检测生物体内释放的 NO,其特点是灵敏度高、反应快、操作简单、选择性好、仪器设备成本低^[11]。

研究发现,RAW264.7 细胞被细菌刺激后,胞内上调 iNOS 的合成表达,当加入过量的外源性 L-Arg 后,iNOS 可以催化 L-Arg 释放大量的 NO^{12} 。这个反应类型是零级反应,NO 释放量与胞内 iNOS 蛋白量成正相关。本研究采用 E. coli 刺激 RAW264.7 细胞,不同时间点加入过量的外源性 L-Arg 后,用 NO 电化学微传感器检测 RAW264.7 细胞释放 NO 的量。RAW264.7 细胞被 E. coli 刺激 6 h 后,其释放的 NO 水平高于对照组,12 h 时 NO 释放量达高峰,并维持较高水平至 24 h。巨噬细胞激活 24 h 后其 NO 释放量略低于激活 12 h 后释放量,可能是由于 NO 具有溶度依赖双重性^[13],NO 能够自身调节其表达量。本研究表明,在 E. coli 感染初期巨噬细胞就参与免疫防御,诱导胞内 iNOS 蛋白的合成表达,并持续释放大量的 NO,发挥杀伤抑制细菌的作用。因此,机体在感染细菌后,NO 在天然免疫反应发挥着举足轻重的作用。

NO 电化学微传感器具有适于微量分析、微区分析、活体分析和便于集成化等优点^[14],能够实现对单细胞水平和微环境中 NO 的动态实时检测,目前 NO 微传感器已成功实现多种生物组织和器官以及细胞水平上检测^[15]。有理由相信,NO 电化学微传感器在 NO 相关研究领域中的应用必将加深人们对 NO 临床作用的认识。同时,NO 电化学微传感器设计及其研究技术的不断改进将会促进今后 NO 研究地不断深入。

参考文献:

- [1] 赵保路. 一氧化氮自由基[M]. 北京:科学出版社,2008:15-16.
- [2] 罗蒙,陈炜,秦骏等. 一氧化氮降低肝硬化门静脉高压症血管收缩反应性的实验研究[J]. 中华消化外科杂志,2013,12(3):222-227.
- [3] 胡佳,杨涛,王蓓蕾,等. 内毒素预处理促进金黄色葡萄球菌刺激的巨噬细胞生成一氧化氮[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(6):1181-1186.
- [4] 吴汪洋,熊涛,甘甜,等. 基于 Teflon/纳米金的新型 NO 微传感器的制备及其性能的分析[J]. 重庆医学,2013,42(25):3002-3003.
- [5] Zheng DY, Hu CG, Peng YF, et al. A carbon nanotube/polyvanillin composite film as an electrocatalyst for the electrochemical oxidation of nitrite and its application as a nitrite sensor [J]. *Electrochim Acta*, 2009, 54(21):4910-4915.
- [6] 龚非力. 医学免疫学[M]. 北京:科学出版社,2009:101-105.
- [7] 王光余,黄晓辉,吴国平,等. 幽门螺杆菌感染对十二指肠球部溃疡患者血清 IL-6、IL-8 及 NO 的影响[J]. 海南医学院学报,2009,15(8):861-863.
- [8] Hall CN, Garthwaite J. What is the real physiological NO concentration in vivo[J]. *Nitric Oxide*, 2009, 21(2):92-103.
- [9] 李新建,朱俊宇,高钰琪,等. NO 检测方法的新进展及其高原医学中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(2):171-173.
- [10] 武宇阳,明钰,姚尚龙. 吸入一氧化氮对内毒素性急性肺损伤大鼠的作用[J]. 华中科技大学学报:医学版,2012,41(1):41-44.
- [11] 彭银波,高丰厚,方勇,等. 一氧化氮光学生物传感器的研究进展[J]. 中华实验外科杂志,2013,30(4):871-173.
- [12] 田卓,张兴平,熊焰,等. 长期低剂量微波辐射对大鼠血小板的 L-精氨酸/NO 系统的影响[J]. 激光杂志,2013,34(3):83-84.
- [13] 黄利,夏鸿,伦玉宁,等. 细菌内毒素体外刺激小鼠腹腔巨噬细胞分泌一氧化氮实验模型的条件优化[J]. 南方医科大学学报,2012,32(11):1646-1650.
- [14] Peng YF, Ji YP, Zheng DY, et al. In situ monitoring of nitric oxide release from rat kidney at poly(eosin b)-ionic liquid composite-based electrochemical sensors [J]. *Sensors Actuators B-chemical*, 2009, 137:656-661.
- [15] Pekarova M, Kralova J, Kubala L, et al. Continuous electrochemical monitoring of nitric oxide production in murine macrophage cell line RAW264.7 [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 394(5):1497-1504.

(收稿日期:2013-11-09 修回日期:2014-01-14)

(上接第 1842 页)

- [13] Adams M, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation associated cardiovascular disease: Manifestations and management[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3):346-356.
- [14] Jin GH, Chen LX, Deng XW, et al. A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, field-in-field, Tangential-IM-

RT, Multi-beam IMRT and VMAT [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:89.

- [15] Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients [J]. *Radiat Res*, 2010, 174(6):865-869.

(收稿日期:2013-11-14 修回日期:2013-01-19)