



• 临床研究 •

## 联合 HRV、CKMB、DVH 评估调强放射治疗胸部肿瘤患者心脏损伤

陈晓婕<sup>1</sup>, 覃晓波<sup>1</sup>, 肖和卫<sup>2</sup>, 蒿艳蓉<sup>3</sup>, 张琴<sup>1</sup>, 杨苏萍<sup>2</sup>, 吴洁<sup>1</sup>

(广西壮族自治区人民医院 530021)

**摘要:** 目的 联合 HRV (心率变异性)、CKMB (肌酸激酶同工酶) 及 DVH (计量-体积直方图) 预测调强放射治疗(IMRT)后引起胸部肿瘤患者放射性心脏损伤(RIHD)。方法 126例不同分期不同类型肿瘤患者分别分为三组:单纯放疗组(36例)、序贯放疗组(44例)、同步放疗组(46例), 观察 DVH 相关参数, 联合肿瘤患者血液的 CKMB 指标, 治疗前中后的 24h 动态心电图(DCG)的 HRV 参数。结果 胸部肿瘤患者 HRV 改变随着照射剂量增加 HRV 频域指标越下降明显、IMRT 后 DCG 异常发生以偶发房(室)性早搏、ST-T 改变为主、IMRT 后 DCG 异常发生在左肺癌及食管癌差异有统计学意义; CKMB 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 HRV 改变与照射剂量呈负相关 ( $p < 0.01$ ); 胸部肿瘤患者 IMRT 后性别及心脏 V40 是独立危险因素。

**关键词:** 调强放射治疗; 放射性心脏损伤; 心率变异性; 计量体积直方图;

**中图分类号:** R256.12

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1009-5187 (2017) 19-066-02

调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)是 21 世纪肿瘤放射治疗的主流技术, 要求辐射野内剂量强度按一定要求进行调节, 目的是提高靶区照射剂量的同时尽量减少正常组织受照剂量。DVH 是 IMRT 中被广泛应用的治疗评估手段, 通过 DVH 图可以明确 IMRT 过程中, 靶区及正常器官受照剂量及其相应体积心脏受照情况, 直观的在 DVH 图上直接读取。CKMB 含量的变化可反映心肌损伤情况, 呈线性相关, 现已成为诊断心肌损伤的新的生化标志物, 尤其是诊断急性心肌梗死的指标。国外研究发现, IMRT 及化疗可对胸部肿瘤患者自主神经功能造成一定影响, 导致 HRV 发生改变[1]。HRV 是公认的定量检测自主神经功能的无创性心电学指标[2], HRV 降低是总死亡率增加的预测因子[3]。通过分析 126 例接受 IMRT 胸部肿瘤患者治疗前中后的 HRV、CKMB 变化, 同时观察 IMRT 前后 DCG 的 HRV 与 DVH 相关参数分析, 为临床提供重要依据。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2008 年 5 月至 2013 年 8 月在我院临床肿瘤中心住院的胸部肿瘤患者 126 例, 所有患者均经手术或穿刺病理学检查证实为恶性肿瘤, 按照 NCCN 指南不同分期不同类型肿瘤分别分为三组, 即单纯放疗组, 序贯放疗组及同步放疗组, 其中单纯放疗组 36 例, 男 20 例, 女 16 例, 年龄 25~85(56.45±17.51)岁, 左肺癌 13 例, 左乳腺癌 11 例, 食管癌 12 例; 同步放疗组 44 例, 男 23 例, 女 21 例, 年龄 20~81(54.63±15.52)岁, 左肺癌 15 例, 左乳腺癌 12 例, 食管癌 17 例; 序贯放疗组 46 例, 其中男 27 例, 女 19 例, 年龄 23~84(55.62±13.64)岁, 左肺癌 18 例, 左乳腺癌 12 例, 食管癌 16 例。3 组患者年龄、性别、肿瘤类型比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。均本人知情同意, 经医院伦理委员会批准。

基金项目: 广西医药卫生自筹经费计划课题(桂卫 Z2015331), 广西科学研究与技术开发课题(桂科攻 14279009), 广西医疗卫生适宜技术与开发项目(桂卫 S201422-02), 南宁市青秀区科学研究与技术开发计划课题 2014S07。

作者单位: 530021 广西南宁, 广西壮族自治区人民医院心电诊断科(陈晓婕, 覃晓波, 张琴, 吴洁),

肿瘤科(蒿艳蓉), 肖和卫, 杨苏萍(科研部)

作者简介: 陈晓婕, 副主任医师, 主要从事心电诊断工作

通信作者: 覃晓波, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail:04617479@qq.com

1.2 方法 依照入院行胸部 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, 按照 NCCN 指南不同分期不同类型肿瘤分别分为三组。

1.2.1 单纯放疗组 给予 IMRT, 放疗剂量 50-60Gy; 计划靶体积(PTV)根据摆位误差和患者呼吸动度决定。

1.2.2 序贯放疗组 先给予化疗(方案多为紫杉类加铂类, 21d 为一个周期), 4-6 个周期后再接受 IMRT。

1.2.3 同步放疗组 放疗同单纯放疗方案, 放疗的第 1 天同步给予化疗(化疗方案一般为紫杉类加铂类, 21d 为一个周期), 放疗期间完成 2 个周期的同步化疗。

1.3 HRV 频域指标测定 频域指标包括: nLF: 标化低频功率, 单位: nu, 正常值: 54±4nu; nHF: 标化高频功率, 单位: nu, 正常值: 29±3nu; LF/HF: 低频功率与高频功率之比, 正常值: 1.5~2.0。nLF 和 nHF 计算公式: nLF=LF / (TP-VLF) × 100%; nHF=HF / (TP-VLF) × 100%, [TP=总功率(单位: ms<sup>2</sup>); VLF=极低频功率(单位: ms<sup>2</sup>)]。采用美国世纪 3000 十二导同步全息 24 小时 DCG 记录仪及 2.0 版本 HRV 分析软件进行分析, 分别于治疗前、中及后进行 24 小时 HRV 频域指标监测。

1.4 DVH 图的相关参数 相关参数包括: Vdose (如 V30、V40) 是指接受照射剂量 (30 Gy、40 Gy) 以上心脏体积占心脏总体积的百分比; Dmean 指心脏的平均剂量; D1/3 即心脏 1/3 等效体积剂量以及

NTCP (正常组织并发症概率) 为目前研究热点。

1.5 统计学方法 采用 SPSS15.0 软件包进行数据分析, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 治疗前、中、后及组间比较采用重复测量方差分析, 以  $P < 0.005$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 不同类型三组胸部肿瘤患者治疗前、中、后 HRV 频域指标比较, DCG 的改变无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 心率变异性 (HRV) 改变与照射剂量呈负相关, 随着照射剂量增加, HRV 频域指标下降越显著 ( $P < 0.01$ )。见表 1

(2) 3 组 nHF 比较, F 时间=173.325,  $P=0.000$ ; F 时间/分组=0.883,  $P=0.523$ ; F 分组=0.527,  $P=0.723$

(3) 3 组 LF/HF 比较, F 时间=1.118,  $P=0.328$ ; F 时间/分组=0.532,  $P=0.687$ ; F 分组=0.954,  $P=0.435$

频域指标: 标化低频功率: nLF, 标化高频功率: nHF

2.2 胸部肿瘤患者 IMRT 后 DCG 异常发生率以偶发房(室)性心律失常、ST-T 改变为主; IMRT 后 DCG 异常发生在左肺癌及食管癌差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 随访半年后与治疗前比, DCG 改变是可逆的 ( $P > 0.05$ )。性别及心脏 V40 是其发生的独立危险因素。见表 2

表1 三组患者治疗前、中、后HRV 频域指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

治疗时点	单纯放疗组 n=36			序贯放化 组 n=44			同步放化 组 n=46		
	nLF (nu)	nHF (nu)	LF/HF	nLF (nu)	nHF (nu)	LFHF	nLF (nu)	nHF (nu)	LF/HF
治疗前	51.6±23.1	26.9±11.5	2.1±0.8	51.3±21.5	24.2±10.6	1.8±0.3	52.5±22.1	28.5±9.6	2.1±0.7
治疗中	40.2±19.3	19.9±8.5	2.2±1.8	36.4±19.8	19.7±7.9	2.5±1.6	35.3±17.6	17.6±6.3	2.4±1.2
治疗后	23.5±11.2	8.9±5.8	2.9±1.5	21.3±10.6	7.9±5.6	3.3±1.8	19.3±11.2	7.3±4.5	3.3±1.7

注: (1) 3组 nLF 比较, F 时间=148.642, P=0.000; F 时间/分组=0.574, P=0.645; F 分组=0.653, P=0.553

表2 126例胸部肿瘤患者治疗前、后 DCG 异常发生率比较 n(%)

心电图项目	治疗前	治疗后	半年后	X <sup>2</sup>	P 值
窦性心律失常	17 (13.5)	25 (19.8)	19 (15.1)	2.033	0.362
偶发房(室)性心律失常	36 (28.6)	55 (43.7)	43 (34.1)	6.405	0.041
频发房(室)性心律失常	24 (19.0)	29 (23.7)	27 (21.4)	0.603	0.740
传导阻滞	14 (11.1)	21 (16.7)	15 (11.9)	1.982	0.371
ST-T 改变	16 (12.7)	42 (33.3)	19 (15.1)	19.799	0.000

与治疗前比较: P<0.05

2.3 治疗前、中、后以及不同类型胸部肿瘤分别接受三种疗法治疗的 CKMB 检测差异均无统计学意义。

### 3. 讨论

由于胸部肿瘤与心脏位置相邻,放疗时容易引起放射性心脏损伤(RIHD),国内报道常规放疗后心电图改变发生率高达56.6%~68.9%[4-5]。而放射性心脏损伤需经较长潜伏期才出现临床症状,此时多已形成不可逆转的病理性改变;HRV(心率变异性)是公认的测量自主神经功能的客观指标,通过测量连续正常R-R间期变化的变异性来反映心率变化程度、规律,从而用以判断其对心血管活动的影响。

本研究分析 DCG(动态心电图)HRV 的频域指标变化,对胸部肿瘤患者不同时点的三种疗法 HRV 频域指标的比较发现,三组患者 LF、HF 随治疗时间呈下降趋势,LF/HF 随治疗时间呈升高趋势,LF、HF 下降具有统计学意义(P<0.01)。由于随着治疗时间增加,患者所接受照射剂量亦增加,提示 HRV 频域指标改变与 IMRT 照射剂量有关,随着照射剂量增加,HRV 时域指标下降越显著,可能主要通过抑制迷走神经张力,影响交感-迷走平衡,从而使交感神经相对占优势;HRV 包括时域和频域两种指标,其中频域指标对分析单一神经成分的损伤更具特异性,能进一步区分交感与迷走神经的张力及其平衡性变化。频域指标 nLF 代表标化后的低频,主要反映交感神经活动,也受迷走神经活动及肾素-血管紧张素系统的影响;nHF 代表标化后的高频,与呼吸性窦性心律不齐相关,反映迷走神经活动;LF/HF 与交感及迷走神经功能的均衡性相关[6],HRV 发生改变的可能的原因是:在生理状态下,心跳的节律受窦房结自律性的控制,而窦房结的自律性通过交感神经和迷走神经不断受到中枢、压力反射和呼吸活动等作用的影响[7]。

研究结果还表明,胸部肿瘤患者经调强放射治疗后 DCG(动态心电图)异常以偶发房(室)性心律失常、ST-T 改变为主,IMRT 后 DCG 异常发生在左肺癌及食管癌差异有统计学意义(P<0.05),与本课题前期研究结果相吻合;治疗结束半年后 DCG 改变基本可恢复正常,提示调强放射治疗引起的 DCG 改变是可逆性的(P>0.05),对心脏损伤程度相对较轻。DVH(计量-体积直方图)是 IMRT 中被广泛应用的治疗评估手段,通过观察患者心脏 DVH 图相关参数,包括全组患者平均剂量肿瘤体积(GTV)、计划靶体积(PTV)及剂量参数 PTV<sub>Dx</sub>、V<sub>x</sub>(心脏受照剂量的体积占心脏总体积的百分比),可以明确 IMRT 过程中,靶区及正常器官受照剂量及其相应体积,心脏受照情况可以直观的在 DVH 图上读取。

DCG 是 RIHD 最常用的检查方法,急性 RIHD 以心电图异常最为常见[8],是早期发现心脏传导系统异常和心肌缺血的敏感指标。通过 DCG 的 HRV 频域指标分析,了解 IMRT 所致的放射性心脏自主神经功能改变;DVH 图可以明确 IMRT 过程中,了解靶区及正常器官受照剂量及其相应体积心脏受照情况,分析接受 IMRT 胸部肿瘤患者治疗前中

后的 HRV 变化,同时观察 IMRT 前后 DCG 的 HRV 与 DVH 相关参数分析,及早采取临床干预措施。Logistic 多因素分析显示,临床因素中的性别、物理因素中心脏 V40 是胸部肿瘤患者 IMRT 后,发生异常改变的独立影响因素[9]。所以联合 HRV 和 DVH 参数的相关性研究,评估调强放射治疗的胸部肿瘤患者心脏损伤,提高患者生存质量具有重要现实意义。

IMRT 是肿瘤放射治疗的主流技术。而 DCG 监测是一项简单、便捷、经济的无创技术。随着科技的进步和发展,DCG 仅在各级医院普及使用,为放疗计划制定及临床治疗提供重要依据。

### 参考文献:

- [1] Jeffrey J. Goldberger, Michael E. Cain, Stefan H. Hohnloser, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention [J]. Circulation, 2008, 118: 1497-1518.
- [2] Hoca A, Yildiz M, Ozyigit G. Evaluation of the effects of mediastinal radiation therapy on autonomic nervous system [J]. Med Oncol, 2012, 29(5): 3581-3586.
- [3] Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2009, 13(4): 299-307.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 覃晓波, 张琴, 陶建青, 等. 广泛性焦虑患者焦虑程度与心率变异性相关研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(4A): 1117-1119.
- [7] 席晋祯, 苏平五, 王峰. 肺癌患者 64 例心率变异性分析 [J]. 肿瘤研究与临床 2008, 20(5): 344-346.
- [8] 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.
- [9] 杨苏萍, 张琴, 覃晓波, 等. 126 例胸部肿瘤患者调强放疗后动态心电图改变的临床分析 [J]. 江苏实用心电图学杂志 2014, 23(1): 12-16.