

参松养心胶囊加红景天干预放射性心脏损伤的临床研究

沈伟生, 夏德洪*, 高春恒, 奚蕾, 曹向明, 邓立春, 盛华明, 曾洁

(东南大学医学院附属江阴医院, 江苏 江阴 214400)

摘要:目的 探讨参松养心胶囊对胸部肿瘤放射治疗(简称放疗)病人的心脏保护作用。方法 胸部肿瘤(肺癌、乳腺癌、纵隔肿瘤、食管癌)需放疗病人 120 例,均行放疗,随机分为加服参松养心胶囊组(A 组)、红景天组(B 组)、参松养心胶囊加红景天组(C 组)和单纯放疗对照组(D 组)各 30 例,比较放疗开始后 3 月内各组血清转化生长因子(TGF- β_1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、内皮素(ET)含量、放射性心脏损伤发生率,及第 3 月时心肌背向散射积分(IBS)数据变化情况。结果 A、B、C 3 组放疗后 TGF- β_1 、TNF- α 和 ET 在血清内的含量均较 D 组低($P < 0.01$);3 组放疗后 1~3 月急性心脏损伤发生率低于 D 组($P < 0.05$);放疗后 3 月时 D 组前壁、前室间隔的 IBS 明显升高,而 A、B、C 3 组未见升高。结论 参松养心胶囊和红景天均能减少放疗期间血清中细胞炎性因子的产生,抑制 IBS 值的升高,对心脏有放射保护作用。

关键词:参松养心胶囊;红景天;放射性心脏损伤;TGF- β_1 ;TNF- α ;ET;心肌背向散射积分

中图分类号:R273

文献标志码:A

文章编号:1672-0482(2016)05-0431-04

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0431

Clinical Research of Shensong Yangxin Capsule Combined with Rhodiola Rosea on Radioactive Heart Damage

SHEN Wei-sheng, XIA De-hong*, GAO Chun-heng, XI Lei, CAO Xiang-ming, DENG Li-chun, SHENG Hua-ming, ZENG Jie

(The Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University Medical College, Jiangyin, 214400, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the cardiac protective effects of Shensong Yangxin Capsule on patients with chest tumor radiotherapy. **METHODS** 120 patients with thoracic tumors(including lung cancer, breast cancer, mediastinal tumor and esophageal cancer) requiring radiotherapy were randomly divided into radiotherapy combined with Shensong Yangxin Capsule group (group A), radiotherapy with Rhodiola rosea group(group B), radiotherapy plus Shensong Yangxin Capsule and Rhodiola rosea group(group C) and radiotherapy alone group (group D), with 30 patients in each group. Levels of serum transforming growth factor(TGF- β_1), tumor necrosis factor(TNF- α), endothelin(ET) contents, occurrence rate of radioactive heart damage of each group were compared within three months after radiotherapy and changes of myocardial integrated back scatter (IBS) in the third month were observed. **RESULTS** After radiotherapy the contents of TGF- β_1 , TNF- α and ET contents of group A B and C were lower than those of the group D ($P < 0.01$). The incidence rates of acute cardiac injury of the first three groups were also lower than those of the group D within one to three months after radiotherapy($P < 0.05$). IBS levels of anterior wall and anterior inter-ventricular septum in the third month after radiotherapy were increased significantly in the group D while no changes were detected in the other three groups. **CONCLUSION** Shensong Yangxin Capsule combined with Rhodiola rosea is able to reduce the production of inflammatory cytokines in tissues and inhibit the increase of IBS during radiotherapy so as to protect heart from radiation injury.

KEY WORDS: Shensong Yangxin Capsule; Rhodiola rosea; radioactive heart damage; TGF- β_1 ; TNF- α ; ET; myocardial integrated back scatter

在乳腺癌、食管癌、肺癌等的放射治疗(简称放疗)中,均涉及胸部放疗,由于心脏的解剖位置位于左右两肺之间,故胸部放疗常不可避免的引起心脏损伤。报道显示有临床症状的放射性心脏损伤的发生率在 13%~47%,如果心脏受到不可避免的辐射

产生的心脏疾病会导致 27%的死亡率,严重降低放疗对肿瘤患者的生存获益^[1]。然而由于这种副作用是潜在的、隐匿的,相关症状往往是远期发作,因此常常被患者尤其是医者忽视。本临床观察旨在探讨用红景天联合参松养心胶囊对接受放疗患者同步干

收稿日期:2016-01-18;修稿日期:2016-04-02

基金项目:江苏省中医药局科研项目(LB11013)

作者简介:沈伟生(1956-),男,浙江台州人,东南大学医学院附属江阴医院主任医师。*通信作者:jyxilei@sina.com

预,以期获得心脏保护。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2011 年 1 月至 2013 年 1 月拟行放疗的肺癌、乳腺癌、纵隔肿瘤、食管癌患者 120 例,其中肺癌 34 例、乳腺癌 38 例、纵隔肿瘤 12 例、食管癌 36 例,男性 70 例,女性 50 例;平均年龄(57±10)岁,

ECOG 评分<2 分;随机抽样依据病种均衡、对照原则,用数字信封单盲法分为治疗组:放疗参松养心胶囊(A 组),放疗红景天(B 组),放疗参松养心胶囊加红景天(C 组);对照组:放疗组(D 组),最终病例完整可纳入统计对照的各 30 例。4 组在一般临床资料:包括性别、年龄、ECOG 评分等经统计学分析无统计学差异($P>0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 4 组一般资料情况($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄/岁	肺癌		乳腺癌		纵隔肿瘤		食管癌		ECOG 评分
		女	男	女	男	女	男	女	男	
A 组	56±7	2	7	9	0	1	2	1	8	0.78±0.19
B 组	54±12	1	7	10	0	0	3	1	8	0.74±0.18
C 组	53±9	2	7	9	0	0	3	1	8	0.77±0.12
D 组	55±7	1	7	10	0	1	2	1	8	0.76±0.11

1.2 放射性心脏损伤诊断标准^[2]

凡胸部肿瘤患者在放疗过程中或放疗后数月或数年发生:①急性放射性心脏损伤,轻者临床症状不明显,重者表现为心包积液、心肌、冠状动脉和心内膜受累的相关症状,如心悸、气短、胸闷、胸痛、发热,及心脏杂音、心律失常、心包摩擦音等体征;②慢性放射性心脏损伤,急性放射性心脏损伤于受照后 1 年内或数年甚至十几年后可迁延成为慢性损伤,严重者可出现与急性损伤相似的临床表现,如慢性心包炎渗出,亦可导致心脏压塞,晚期有可能发展成为缩窄性心包炎;冠状动脉狭窄进而发展成为冠状动脉堵塞,出现心肌梗死的临床表现;慢性的心肌损伤和心内膜损伤,常可引起较为严重的心脏功能的病变,如心律失常(起搏及传导功能的损伤)和心脏瓣膜病变引起的关闭不全或狭窄。

1.3 纳入标准

①经病理诊断明确的乳腺癌、食管癌、肺癌及纵隔肿瘤;②拟行胸部放疗;③ECOG 评分均<2 分;④既往无高血压病、心脏疾病等慢性疾病等病史;年龄在 25~67 岁之间。

1.4 排除标准

排除既往有矽肺、间质性肺炎、慢性支气管炎、肺气肿及心脏病史的患者,脑部、腹部 CT 和全身骨扫描有转移者和预计生存期<12 月的患者不予入选,放疗前曾用过蒽环类、紫杉类和肿瘤血管抑制剂及放疗后需要进行化疗的患者不予入选。

1.5 剔除标准

未遵医嘱服用既定方案指定药物者;因各种原因未完成既定放疗计划者;失访等原因使病历脱落

者。

2 方法

2.1 治疗方法

A 组:放疗参松养心胶囊;B 组:放疗红景天;C 组:放疗参松养心胶囊加红景天;D 组:单纯放疗。

放疗方案:食管癌常规放疗,总剂量 65 Gy;乳腺癌常规放疗,总剂量 60 Gy;肺癌常规放疗者总剂量 60 Gy,之后适形加量 14 Gy,总剂量 74 Gy,平均 45~75 Gy。总体上 4 组患者放疗方案无统计学差异($P>0.05$)。

治疗药物:红景天;所有红景天均使用纯红景天制剂诺迪康胶(西藏诺迪康药业股份公司委托四川诺迪康威光制药生产,每粒 0.28 g),每次 2 粒,每日 3 次。参松养心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司生产,由人参、麦冬、山茱萸、丹参、酸枣仁(炒)、桑寄生、赤芍、土鳖虫、甘松、黄连、南五味子、龙骨等组成,每粒 0.4 g),每次 4 粒,每日 3 次。疗程均为 3 月。

2.2 观察指标与检测方法

2.2.1 相关血清学细胞因子检测 血清转化生长因子($TGF-\beta_1$),采用美国 Adlitteram Diagnostic Laboratories 公司生产的试剂盒。肿瘤坏死因子($TNF-\alpha$),采用 Diaclone 公司生产的试剂盒。内皮素(ET),采用 Adlitteram Diagnostic Laboratories 公司生产的试剂盒。

以上各项细胞因子的检测均采用 ELISA 法,于放疗前、放疗开始后 3 月时分别对各组受试者进行检测,严格按照试剂盒说明书进行,质量控制和定标结果均在要求范围内。

2.2.2 放疗后3月内急性心脏损伤发生情况的观察 于放疗后3月时随访观察各组受试者是否有心损的症状体征出现,如心悸、气短、胸闷、胸痛、发热等症状,及心脏杂音、心律失常、心包摩擦音等体征,直至出现放射性心包炎、心肌炎、全心炎和放射性冠心病的损伤程度。

2.2.3 心肌背向射散积分(IBS)超声测定 选用惠普公司 Hp5500 彩色多普勒超声诊断仪,配有心肌背向射散积分分析软件。图像采集以胸骨旁左心室长轴、室间隔和左室后壁的二维图像作为采集心肌背向射散积分的固定切面,而且图像增益和深度参数在整个研究中保持不变,心肌背向射散积分的动态图像存入光盘并进行脱机分析。

常规超声心动图测量左房内径、左室内径,左心室射血分数(LVEF),测量方法选用 Simpson 方法,

用二尖瓣口舒张期 E 峰、A 峰的比值(E/A)评估左室舒张功能。将形状和大小均固定的声学定量分析取样框放置于心肌中部(避开心内膜和心外膜),机器自动记录 IBS 和 IBS 周期变化幅度(CVIB),用心肌 IBS 和心包 IBS 比值作为校正 IBS(IFS%),用 CVIB 和同一采样部位 IBS 比值作为校正 CVIB(CVIB%)。

2.3 统计学方法

应用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验或卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组放疗后血清细胞因子变化情况比较 结果见表 2。

表 2 各组放疗后血清中细胞因子含量比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	TGF- β_1 /(ng · mL ⁻¹)	TNF- α /(ng · mL ⁻¹)	ET/(pg · mL ⁻¹)
A 组	治疗前	4.98 ± 2.57	2.41 ± 0.68	69.87 ± 23.49
	治疗后	5.87 ± 2.43* *	2.48 ± 0.75* *	69.32 ± 23.03* *
B 组	治疗前	4.88 ± 2.60	2.39 ± 0.67	67.50 ± 22.89
	治疗后	5.68 ± 2.35* *	2.52 ± 0.69* *	71.43 ± 25.37* *
C 组	治疗前	4.92 ± 2.62	2.40 ± 0.69	68.13 ± 24.50
	治疗后	5.79 ± 2.52* *	2.51 ± 0.73* *	68.97 ± 21.76* *
D 组	治疗前	4.95 ± 2.59	2.38 ± 0.70	69.37 ± 24.07
	治疗后	10.97 ± 5.12* #	5.12 ± 1.01* #	97.87 ± 37.83* #

注:组间治疗前后比,* # $P < 0.01$;与对照组 D 比较,* * $P < 0.01$ 。

3.2 各组放疗后放射性心脏损伤发病情况比较

从放疗第 1 月开始进行对比研究,3 月时放射性心脏损伤发生情况治疗组均有明显改善,与对照组 D 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组放射性心脏损伤发生的情况($n = 30$)

组别	第 1 月	χ^2	第 2 月	χ^2	第 3 月	χ^2
A 组	1	3.821*	2	3.124	2	5.083*
B 组	1	3.821*	2	3.124	3	3.802*
C 组	1	3.821*	1	5.205*	2	5.083*
D 组	2		3		4	

注:与对照组 D 比,* $P < 0.05$ 。

3.3 各组放疗后心肌 IBS 变化情况比较

放疗后第 3 月时与对照组比较,治疗组前壁、前室间隔的 IBS% 显著升高,结果见表 4。

4 讨论

放射性心脏损伤指的是受到放射性物质辐射后产生的心脏病变,受损部位包括心包、心肌、心内膜、心脏瓣膜,还有传导系统及冠状动脉的损伤^[2]。在心脏放射损伤中,远期损伤包括心肌纤维化引起的限制性心肌病,冠心病,传导系统病变和心脏功能的减退。

表 4 各组心肌 IBS 各参数的比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	AS-IBS/%	PW-IBS/%	AS-CVIB/db	PW-CVIB/db
A 组	49.87 ± 5.96*	48.61 ± 5.67	7.10 ± 1.66	7.91 ± 1.25
B 组	50.13 ± 5.07*	49.50 ± 5.63	7.06 ± 1.65	7.86 ± 1.30
C 组	49.78 ± 5.87*	47.81 ± 5.71	7.01 ± 1.70	7.78 ± 1.31
D 组	56.98 ± 6.41	50.31 ± 5.24	7.18 ± 1.78	7.99 ± 1.54

注:与对照组 D 比,* $P < 0.05$ 。

心脏损伤的程度与放射源的性质、放射的方式、放射剂量、次数、放射的时间间隔、放射体积等因素相关。放疗剂量越大、放射体积越大、时间间隔越短,放射损伤越大。目前在预防放射性心脏损伤方面,除了放疗医生应用适形调强等定位新技术尽量减少心肺体积暴露外,尚无理想的药物保护剂,尤其是如何提高正常组织放射损伤阈值尚缺有效措施。近年来相关临床医师一直致力于研究放射性心脏损伤的药物防治方案,但是大多数研究尚停留在实验室阶段,未能在临床上推广使用。

中医学将各种电离辐射均归类为“火热毒邪”^[3],胸部受照后伤肺及心,灼津耗气,肺失宣降,心失所养,脉络瘀阻而受损,此为放射性心脏损伤的病因病机。而参松养心胶囊由人参、麦冬、山茱萸、丹参、炒酸枣仁、桑寄生、赤芍、土鳖虫、甘松、黄连、南五味子、龙骨等药组成,具有益气养阴,活血通络,清心安神等功效,主治气阴两虚,心络瘀阻等症,有效改善心功能^[4]。

红景天为红景天科、红景天属植物的一种,生长在海拔 1 800~2 500 m 高寒无污染地带,其生长环境恶劣,因而具有很强的生命力和特殊的适应性。具有补气清肺,益智养心之功。早期研究证明具有类似人参、刺五加样在应激状态下的“适应原”作用^[5],除了能够抗贫血、抗疲劳、抗毒、抗缺氧、益心脏抗衰老外,其抗辐射作用亦得到了实验及临床的验证^[6]。

近年来许多学者认为 TGF- β_1 、TNF- α 、ET 等细胞炎症因子在放射线导致的心肌损伤中起到了重要作用^[7],有实验结果显示 X 线照射后大鼠心肌组织中 TNF- α mRNA 及蛋白表达明显升高^[8]。

本临床观察显示无论是参松养心胶囊治疗组、红景天组,还是参松养心胶囊加红景天组的近期心脏损伤情况均明显低于对照组;细胞因子 TGF- β_1 、TNF- α 、ET 的数据也都在放疗辐射期间及之后没有明显升高,与对照组相比较有统计学意义。治疗组 IBS 的各项参数在放疗开始后的第 3 月时均未出现明显增高的现象。经过 3 个治疗组之间情况的比较发现 C 组(参松养心胶囊加红景天)效果要优于 A、B 组,只是目前病例数较少,统计学差异不明显,以后当继续观察以更加确定疗效。红景天及参松养

心胶囊分别为临床常用的中药饮片及保护心血管的中成药。而其在防治放射性心脏损伤中的应用尚无相关报道,我们在细胞因子水平上对它们在防治放射性心脏损伤的研究结果,可为防治放射性心脏损伤的其他相关研究提供理论依据和实践参考。

参考文献:

- [1] CLARKE M, COLLINS R, DARBY S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2087-2106.
- [2] 张照辉, 贾廷珍, 张淑兰, 等. 放射性心脏损伤诊断标准解读[J]. *国际放射核医学杂志*, 2012, 36(2): 117-120.
ZHANG ZH, JIA TZ, ZHANG SL et al. Explanation of diagnostic criteria for radiation heart injury[J]. *Inform J Radiat Med Nucl Med*, 2012, 36(2): 117-120.
- [3] 黄景玉, 宋福印. 滋阴阴胶囊加白花蛇舌草注射液预防放射性心脏损伤临床观察[J]. *中国中医急症*, 2002, 11(3): 172.
HUANG JY, SONG FY. Clinical observation of Zixinyin Capsules plus oldenlandia injection on prevention of radiation induced heart injury[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2002, 11(3): 172.
- [4] 潘兴丰, 叶海东. 参松养心胶囊治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析[J]. *中国中医药科技*, 2014, 21(6): 708-709.
PANG XF, YE HD. Meta-analysis of Shensong Yangxin Capsule in treating coronary angina pectoris[J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2014, 21(6): 708-709.
- [5] 高秋娜. 红景天的药理与临床研究概述[J]. *河南中医*, 2001, 21(2): 76-77.
GAO QN. Review on pharmacological and clinical study of *Rhodiola rosea* L[J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2001, 21(2): 76-77.
- [6] 张茗昱, 张建, 李雪, 等. 长白山红景天有效成分对 X 射线辐射防护作用的研究[J]. *中国医药指南*, 2012, 20(10): 88-90.
ZHANG MY, ZHANG J, LI X, et al. The effective constituents of *Rhodiola rosea* L. from Changbai Mountain on X-ray Radiation Protection[J]. *Guide Chin Med*, 2012, 20(10): 88-90.
- [7] BOERMA M. Experimental radiation-induced heart disease: past, present, and future[J]. *Radiat Res*, 2012, 178: 1-6.
- [8] 周游, 李浪, 陈绘颖, 等. 大鼠放射性心脏损伤后肿瘤坏死因子表达的变化及阿托伐他汀对其的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(7): 751-753.
ZHOU Y, LI L, CHEN HY, et al. Changes of tumor necrosis factor expression in rats with radiation-induced heart injury and atorvastatin effects on it[J]. *Chin J Geriatric Heart Brain Vessel Dis*, 2014, 16(7): 751-753.

(编辑: 周建英)