

· 综述 ·

中医药防治放射性心脏损伤的研究进展

万敬强¹, 杨宝平¹, 郭振东², 马永霞², 马佳瑞³, 牛雅妮³, 黄愿², 鄢文婷², 谢萍^{3*}
(¹ 甘肃省中医院心血管病一科, 兰州 730050; ² 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730099; ³ 甘肃省人民医院心血管内一科, 兰州 730099)

【摘要】 放疗作为胸部恶性肿瘤主要的治疗方式之一, 在临床上广泛使用。由于心脏的解剖位置比较特殊, 放疗不可避免的对心血管系统产生不良影响, 导致放射性心脏损伤(RIHD)。目前临床上无有效药物预防和治疗 RIHD 发生, 且西药治疗副作用明显。然而, 我国传统中医药在预防和治疗心血管疾病方面展现出巨大的潜力, 因此, 本文总结中医药对 RIHD 的防治进展。
【关键词】 中医药; 放射性心脏损伤; 防治
【中图分类号】 R730. 55; R683. 42 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2023. 06. 096

Research progress of Traditional Chinese Medicine in prevention and treatment of radiation-induced heart disease

Wan Jingqiang¹, Yang Baoping¹, Guo Zhendong², Ma Yongxia², Ma Jiarui³, Niu Yani³, Huang Yuan², Yan Wenting², Xie Ping^{3*}
(¹First Department of Cardiology, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China; ²First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730099, China ; ³First Department of Cardiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 Radiotherapy is widely used in clinical practice as one of the main treatment modalities for thoracic malignancies. Due to the special anatomical location of the heart, radiotherapy inevitably exerts adverse effects on the cardiovascular system, causing radiation-induced heart disease (RIHD). Clinically, no effective drugs are available to prevent and treat RIHD, and the side effects of Western Medicine are obvious. However, Traditional Chinese Medicine has shown great potential in its prevention and treatment. Therefore, this article summarizes the progress of Chinese Medicine in the prevention and treatment of RIHD.
【Key words】 Traditional Chinese Medicine; radiation-induced heart disease; prevention and control
This work was supported by the Regional Scientific Foundation of the National Natural Science Foundation of China (GZK-2018-42), the Scientific and Technical Research Project of Gansu Province (2019-0204-GJC-0006), the Talent Innovation and Entrepreneurship Program of Lanzhou (2018-RC-72) and the Postgraduate Innovative Scientific Research Project of Gansu University of Chinese Medicine (LCCX2021007).
Corresponding author: Xie Ping, E-mail: pingxie66@ 163. com

放疗(radiotherapy, RT)是胸部恶性肿瘤主要治疗手段之一, 但 RT 导致的放射性心脏损伤(radiation induced heart disease, RIHD)已成为胸部肿瘤患者非肿瘤致死的主要原因之一, 严重影响患者远期生存率^[1,2]。心脏的解剖结构位于中纵膈, 位置较特殊, 乳腺癌、霍奇金淋巴瘤、食管癌的治疗均不可避免造成 RIHD^[3,4]。射线累及心包、心肌组织、瓣膜和冠状动脉等, 可导致急性和慢性心包炎、缺血性

心肌病、心力衰竭、瓣膜性心脏病和心律失常的发生, 其发病时间不一, 可发生于辐射后数天至数年, 且心血管并发症的风险与心脏的累计辐射量呈正相关。Wang 等^[5]对 126 例 3 期非小细胞肺癌患者进行长达 14 年的追踪, 其中有 23% 的肺癌患者在 RT 后 26 个月发生心血管不良事件, 且心脏累积辐射剂量越高, 心血管不良事件发生率越高, 生存时间越短。霍奇金淋巴瘤接受放疗的患者, 发生心血管不

良事件的相对风险为 2.2~7.2^[6]。

目前,预防 RIHD 最有效的方法是应用安全的 RT 手段降低心脏受照射的剂量,从而减轻 RIHD 的发生率。近年来,用于胸部肿瘤的 RT 技术主要有三维适形放疗(3D-conformal radiation therapy, 3D-CRT)、调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)、容积弧形调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)等。其中 IMRT、VMAT 为精准 RT 技术,高剂量辐射区域与肿瘤区域高度重叠,可对照射野内的射线强度进行调节,但由于价格昂贵,限制了其在临床的广泛使用。3D-CRT 局部肿瘤控制率高,价格适中,为肿瘤患者的首选治疗方式,但副作用明显,可诱发 RIHD^[6]。目前,RIHD 尚无有效治疗药物。然而,近年来中医药防治心血管疾病现已成为研究热点之一。为此,本文总结了中医药在 RIHD 治疗的应用。

1 RIHD 发病机制

1.1 西医解读发病机制

1.1.1 急性炎症与内皮细胞损伤 射线诱导心肌组织内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的含量急剧增加,打破了原有的动态平衡,ROS 可以直接损伤细胞器,还可影响细胞中多种蛋白质的表达,加速病理进程^[1,6];此外,ROS 作为细胞内的第二信使,参与并调节包括裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)和核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)在内的信号通路,促进炎症因子和黏附分子的释放,进一步加重炎症反应,因此,促炎细胞因子和趋化因子的释放与 ROS 骤然增加密切相关,而 ROS 骤然增加反过来又推动疾病的发展,形成恶性循环^[7]。而辐射诱导的内皮细胞损伤被认为是心肌损伤的根本原因,RT 可导致心脏毛细血管内皮细胞增殖、损伤、肿胀、变性,导致心肌细胞缺血缺氧,同时心脏辐射后血管内皮细胞损伤介导促炎因子、黏附因子向组织渗透,进一步加重急性炎症^[1,7,8]。

1.1.2 射线诱导的凋亡与自噬 射线可诱导细胞器发生不可逆损伤,如线粒体损伤和内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)均可诱发细胞发生坏死性凋亡,导致细胞死亡^[1,6,7]。双链 RNA 激活蛋白激酶样内质网激酶(double stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase, PERK)、抑制物阻抗性酯酶 1(inhibitor resistant esterase-1, IRE1)和活化转录因子-6(activated transcription factor-6, ATF6)是内质网应激的三条信号通路的重要分子。

在非 ERS 条件下,上述 3 个关键靶点均处于非活化状态。心肌细胞受到射线刺激处于 ERS 状态时,3 个分子与重链结合蛋白(immunoglobulin heavy chain binding protein in pre-B cells, BIP)解离并激活,而上述 3 条途径的共同激活会进一步激活凋亡中心调节因子,最终启动凋亡蛋白^[9,10]。心肌细胞照射后,受刺激的内质网释放钙离子进入细胞质,导致线粒体钙超载,细胞色素 C 释放到细胞质,激活促凋亡蛋白,同时,线粒体膜通透性增加,致其肿胀、膜去极化,影响线粒体正常功能^[11]。自噬的动态平衡对于维持心肌细胞的稳态至关重要,与细胞凋亡和坏死等生物行为密切相关。在射线诱导下,自噬可被过度激活,直接或间接影响转录翻译等生物过程^[12]。

1.1.3 慢性纤维化 目前普遍接受的 2 种学说。(1)缺血-缺氧学说。主要是前期非特异性炎症导致继发的小血管闭塞、局部缺血性改变,加速心肌纤维化的病程^[13]。(2)间质学说。主要是早期阶段射线诱导 ROS 大量产生,并引起组织损伤,促使细胞因子的分泌,重要的促纤维化通路转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smads 被激活,致使成纤维细胞被激活并增殖,分泌上皮生长因子、成纤维细胞生长因子,使得心肌间质胶原纤维沉积增加^[1]。

1.2 中医解读发病机制

祖国医学认为肿瘤为正气机体虚弱,外邪乘机而入机体,致阴阳失调。射线为热邪之毒,损伤人体正气和阴血,致气阴两伤,气血凝滞。故治疗则从益气养阴,滋阴养血原则出发。从中医角度观之,心脏毒性对应于“心悸病”范畴,临床表现以心悸、胸闷、胸痛、气短为多见,后期尚见疲倦乏力、少气懒言、自汗、失眠等症,舌多暗淡,脉多沉细涩,辨证当以“心气虚证”居多。缘素体先天禀赋不足,正气受损,加上射线为热毒,直中心脏,故治疗当以益气扶正为法。

2 药物疗效评价

2.1 丹参酮对 RIHD 的疗效评价

丹参酮最早源于《神农本草经》,是从中药丹参中提取的水溶性化合物,其主要成分丹参酮 II A 能溶于水,能增加冠状动脉血流量,改善缺血区心肌的侧支循环及局部供血,改善缺氧心肌的代谢紊乱,提高心肌耐缺氧能力,抑制血小板聚集及抗血栓形成,在一定剂量下亦能增强心肌收缩力。丹参酮 II A 磺酸钠注射液目前规格 2 ml:10 mg,每日 40~80 mg,临床上被广泛运用于心血管系统疾病,如冠心病、心律

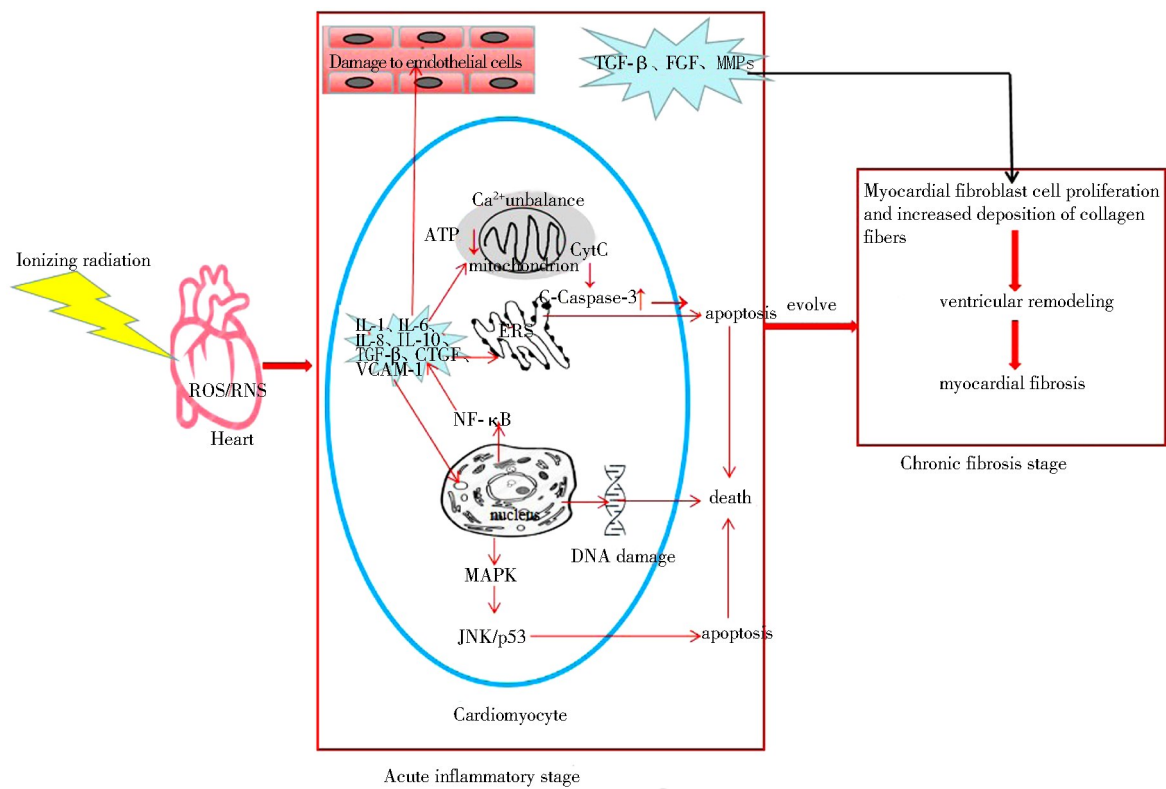


图 1 RIHD 可能机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of possible mechanism of RIHD

RIHD: radiation induced heart disease; ROS: reactive oxygen species; RNS: reactive nitrogen species; TGF-β: transforming growth factor-β; FGF: fibroblast growth factor; MMPs: matrix metalloproteinases; ATP: adenosine triphosphate; CytC: Cytochrome C; ERS: endoplasmic reticulum stress; IL: interleukin; CTGF: cytokine-transforming growth factor; VCAMA-1: vascular cell adhesion molecule-1; NF-κB: nuclear factor kappa-B; MAPK: mitogen-activated protein kinases; JNK: c-Jun N-terminal kinase.

失常、心力衰竭、心肌梗死后辅助治疗^[14]。本课题组既往研究表明丹参酮可通过干预氧化应激、细胞凋亡等途径改善辐射诱发的 H9c2 心肌细胞毒性^[15-17]。李广虎等^[18]研究证实丹参酮可抑制炎症和氧化应激,改善放射性肺损伤。目前,RIHD 的治疗暂无有效治疗药物,中药丹参作为我国传统中医药,广泛用于心血管疾病的辅助治疗,且毒副作用小,目前有较多研究证实其对心血管交叉疾病(糖尿病心肌病、放射性心脏损伤等)具有较好的辅助治疗效果。因此,丹参酮在临床预防和治疗 RIHD 方面具有较高的研究价值。

2.2 黄芪生脉饮对 RIHD 的疗效观察

黄芪生脉饮由黄芪、党参、麦冬、五味子四味中草药组成,是由古方生脉散演变而来,最早起源于《内外伤寒辩证龙》,有益气生津,敛阴止汗之功效^[19]。临床上具有增强心肌收缩力、改善微循环、增强机体免疫力等功效,黄芪生脉饮的规格为 10ml,口服,每日 3 次,常用于病毒性心肌炎、慢性心力衰竭、冠心病等疾病的辅助治疗^[20]。近年来,

有研究证实黄芪生脉饮在预防肿瘤患者放化疗后诱发心脏不良反应的治疗中具有重要作用。段依璠等^[21]研究证实黄芪生脉饮可减轻射线诱导的心脏损伤,同时下调促纤维化蛋白的表达,抑制胶原纤维在心肌间质的沉积,有效抑制射线诱发的纤维化的病理进程。顾静等^[22]研究表明黄芪生脉饮通过调节 TGF-β/Smads 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 通路改善放射性心肌纤维化。因此,我们认为黄芪生脉饮在防治 RIHD 的同时,可提高机体免疫力,减轻放化疗所致的不良反应,降低胸部恶性肿瘤患者心血管不良事件发生率,改善患者的生活质量。此外,黄芪生脉饮源于古方生脉散,为我国传统中药复方,药物毒副作用小,深入探究其治疗 RIHD 的可能机制具有较高的研究价值。

2.3 参芪扶正注射液对 RIHD 的疗效观察

参芪扶正注射液是由党参和黄芪配制而成,这两种中药均属于补益药,其中党参具有补中益气、生津养血的功效,黄芪具有健脾补气养血之功效。

具体使用方法:静脉滴注,一次 250 ml(1 瓶),每日 1 次,疗程 21 d;在化疗前 3 d 开始使用,疗程可与放化疗同步结束(引自药品说明书),主要适应证为肺脾气虚引起的神疲乏力、少气懒言、自汗眩晕。文献研究表明,使用参芪扶正注射液可明显降低恶性肿瘤放疗所致的心率失常的发生率及抑制肌钙蛋白的升高水平^[23],此研究与王洪云等^[24]研究结果一致。何靖等^[25]通过 meta 分析表明参芪扶正注射液对放化疗所致心血管不良反应具有较好的治疗效果。根据前文所阐明的中医发病机制,RIHD 为正气机体虚弱,气阴俱损,而治疗上当以扶正益气为主,因此,参芪扶正注射液在治疗 RIHD 具有广泛前景。

3 小结与展望

RIHD 作为肿瘤病学与心血管病学所衍生出的交叉疾病,在临床上普遍认识不足,而目前西医治疗棘手且副作用明显。近年来,中医药广泛应用于心血管疾病以及心血管相关交叉疾病的辅助治疗,疗效较为显著,本文基于此思考,在阅读文献后汇总目前放射性心脏损伤的研究现状、热点机制以及中医药防治进展。我们初步得出中医药治疗放射性心脏损伤的优势:(1)中医药毒副作用较小,安全窗较大;(2)中药复方在 RIHD 的防治上存在“一对多”发挥多靶点调控的作用,这恰体现出中医整体治疗作用的优势;(3)部分中药有助于提高机体免疫力,增强放化疗疗效,具有一定的抗癌作用。

综上,中医药治疗 RIHD 潜力巨大且优势明显,在深入探索 RIHD 的病理生理机制的同时,亦应重视中医药防治作用的研究,突破目前在 RIHD 研究方面的局限性和中医药治疗的瓶颈,为老药新用提供新思路。

【参考文献】

- [1] Wang HR, Wei JL, Zheng QS, *et al.* Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (10): 2128 - 2138. DOI: 10. 7150/ijbs. 35460.
- [2] Holmboe SA, Vradi E, Jensen TK, *et al.* The association of reproductive hormone levels and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(12): 4472-4480. DOI: 10. 1210/jc. 2015-2460.
- [3] Sárközy M, Varga Z, Gáspár R, *et al.* Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: from bench to bedside[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(4): 507-

531. DOI: 10. 1007/s00392-021-01809-y.
- [4] Gokalp S, Tanidir IC, Ozturk E, *et al.* Radiation dose reduction in congenital heart disease patients during cardiac catheterization by a novel protocol[J]. *Turk Arch Pediatr*, 2021, 56(4): 332-338. DOI: 10. 5152/TurkArchPediatr. 2021. 20068.
- [5] Wang K, Eblan MJ, Deal AM, *et al.* Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (13): 1387 - 1394. DOI: 10. 5152/TurkArchPediatr. 2021. 20068.
- [6] Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, *et al.* Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (3): 235 - 243. DOI: 10. 1200/JCO. 2015. 63. 4444.
- [7] Moro C, Jouan MG, Rakotovo A, *et al.* Delayed expression of cytokines after reperfused myocardial infarction: possible trigger for cardiac dysfunction and ventricular remodeling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293 (5): H3014-H3019. DOI: 10. 1152/ajpheart. 00797. 2007.
- [8] Boerma M, Sridharan V, Mao XW, *et al.* Effects of ionizing radiation on the heart [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 770(Pt B): 319-327. DOI: 10. 1016/j. mrrrev. 2016. 07. 003.
- [9] Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, *et al.* Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61 (3): 842-850. DOI: 10. 1016/j. ijrobp. 2004. 07. 708.
- [10] An J, Li P, Li J, *et al.* ARC is a critical cardiomyocyte survival switch in doxorubicin cardiotoxicity [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2009, 87(4): 401-410. DOI: 10. 1007/s00109-008-0434-z.
- [11] Salata C, Ferreira-Machado SC, De Andrade CB, *et al.* Apoptosis induction of cardiomyocytes and subsequent fibrosis after irradiation and neoadjuvant chemotherapy [J]. *Int J Radiat Biol*, 2014, 90(4): 284-290. DOI: 10. 3109/09553002. 2014. 887869.
- [12] Hu L, Wang H, Huang L, *et al.* Crosstalk between autophagy and intracellular radiation response (review) [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6): 2217-2226. DOI: 10. 3892/ijo. 2016. 3719.
- [13] Uehara Y, Murata Y, Hosoi Y, *et al.* NSAIDs diclofenac, indomethacin, and meloxicam highly upregulate expression of ICAM-1 and COX-2 induced by X-irradiation in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(4): 847-852. DOI: 10. 1016/j. bbrce. 2016. 09. 120.
- [14] Xu JZ, Zhang P, Chen Y, *et al.* Sodium tanshinone II A sulfonate ameliorates cerebral ischemic injury through regulation of angiogenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22 (4): 1122. DOI: 10. 3892/etm. 2021. 10556.
- [15] Zhou D, Yang WK, Zhang YF, *et al.* Sodium tanshinone II A sulfonate prevents radiation-induced damage in primary rat cardiac fibroblasts [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(6): 436-445. DOI: 10. 1016/S1875-5364(20)30051-0.
- [16] Zhang W, Li Y, Li R, *et al.* Sodium tanshinone II A sulfonate

- prevents radiation-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017; 4537974. DOI: 10.1155/2017/4537974.
- [17] Wang G, Ma L, Wang B, *et al.* Tanshinone II A accomplished protection against radiation-induced cardiomyocyte injury by regulating the p38/p53 pathway[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022; 1478181. DOI: 10.1155/2022/1478181.
- [18] 李广虎, 李志平, 徐泳, 等. 丹参酮 II A 对放射性肺纤维化防治作用的实验研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(1): 50-54. DOI: 10.3760/j.issn:1004-4221.2006.01.013.
- Li GH, Li ZP, Xu Y, *et al.* Experimental study on the preventive and therapeutic effects of tanshinone II A on radiation induced pulmonary fibrosis[J]. Chin J Radiat Oncol, 2006, 15(1): 50-54 DOI:10.3760/j.issn:1004-4221.2006.01.013.
- [19] 田更存, 王爱香. 生脉散的制剂、药理与临床应用[J]. 中成药, 2000, 22(2): 162-165. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2000.02.021.
- Tian GC, Wang AX. Preparation, pharmacology, and clinical application of Shengmai powder[J]. Chin Tradit Patent Med, 2000, 22(2): 162-165. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2000.02.021.
- [20] 刘燕娟, 王飞雪, 郝建峰, 等. 黄芪生脉饮临床应用及基础研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(16): 1961-1963. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2009.16.088.
- Liu YJ, Wang FX, Hao JF, *et al.* Clinical application and basic research progress of Huangqi Shengmai Yin[J]. Mod J Integr Tradit Chin Western Med, 2009, 18(16): 1961-1963. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2009.16.088.
- [21] 段依璠, 顾静, 刘润, 等. 黄芪生脉饮防护放射诱导的心脏炎性-纤维化损伤作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(1): 29-36. DOI: 10.13452/j.issn.1003-9783.2020.005.
- Duan YF, Gu J, Liu R, *et al.* Study on the protective effect of Huangqi Shengmai Yin on radiation-induced cardiac inflammatory fibrosis injury[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(1): 29-36. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2020.01.005.
- [22] 顾静. 黄芪总皂苷对 X 线诱导的心肌成纤维细胞纤维化损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5485-5488. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.2.001.
- Gu J. The effect of total saponins of Astragalus membranaceus on X-ray induced myocardial fibroblast fibrosis injury[J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(22): 5485-5488. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.2.001.
- [23] 闫冰川, 苏旭春, 孔嘉欣, 等. 参芪扶正注射液预防放射性心脏损伤临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(4): 4-6. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2012.04.002.
- Yan BC, Su XC, Kong JX, *et al.* Clinical observation on the prevention of radiation induced cardiac injury with Shenqi Fuzheng injection[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2012, 28(4): 4-6. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2012.04.002.
- [24] 王洪云, 陈兴秀. 心肌肌钙蛋白 TNT 检测放疗所致心肌损伤的研究[J]. 江西医药, 2003, 38(3): 189-191. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2003.03.017.
- Wang HY, Chen XX. A study on the detection of myocardial troponin TNT in radiation induced myocardial injury[J]. Jiangxi Med J, 2003, 38(3): 189-191. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2003.03.017.
- [25] 何靖, 黎耀和, 余莹, 等. 参芪扶正注射液防治药物心脏毒性的网络药理学作用机制研究[J]. 中成药, 2020, 42(9): 2488-2495. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.09.046.
- He J, Li YH, Yu Y, *et al.* Study on the network pharmacological mechanism of Shenqi Fuzheng injection in preventing and treating drug cardiotoxicity[J]. Chin Tradit Patent Med, 2020, 42(9): 2488-2495. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.09.046.

(编辑: 温玲玲)