

肌钙蛋白 I 检测联合超声心动图评价兔直线加速器单次照射后心脏损伤的实验研究

郭建锋^{1*}, 黄敏¹, 吴锦昌², 吴传峰², 郑凯¹

(¹南京医科大学附属苏州市立医院东区超声科, ²放疗科, 江苏 苏州 215001)

[摘要] 目的:探讨肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)联合超声心动图在评价兔单次照射后急性心脏放射性损伤(radiation induced heart disease, RIHD)上的应用价值。方法:新西兰大白兔 25 只采用直线加速器进行单次照射。依据照射剂量分为 A 组(临床相关剂量组)和 B 组(高剂量组),A 组动物剂量和数目分别为 0、10、14、18 Gy 和 3、3、6、7 只;B 组剂量和数目分别为 22、30、40、54 Gy 和 3、1、1、1 只。照射前后进行 cTnI 和超声心动图检查,超声心动图检查指标包括:①血流脉冲多普勒 Tei 指数;②组织多普勒:二尖瓣环收缩期峰值速度(Sa)、舒张早期峰值速度(Ea)和舒张晚期峰值速度(Aa),以及 Ea/Aa;③常规指标:左心室内径、左心室射血分数(EF)和左心室短轴缩短率(FS)。随访 4 个月后取兔心进行病理学检查并对 RIHD 严重程度进行评分。结果:①照射后 3 h cTnI 开始明显上升,24 h 后开始下降,1 周后降到基线水平,B 组 cTnI 值明显高于 A 组;②Sa、Ea 和 Aa 以及 Tei 指数在不同照射剂量组间以及照射前后存在差异,照射后 Sa、Ea 和 Aa 减小,Tei 指数增大;照射剂量增大,Sa、Ea 和 Aa 减小,Tei 指数增大;左心室大小、EF 和 FS 均无统计学差异;③A 组和 B 组的 RIHD 的严重程度有差异。结论:心脏在接受单次较大剂量照射后,可以发生急性 RIHD,发生几率和严重程度与照射剂量密切相关。

[关键词] 急性心脏放射性损伤; Tei 指数; 组织多普勒; 肌钙蛋白 I

[中图分类号] R364.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)10-1381-05

Cardiac troponin I test and echocardiography in assessment of single dose radiation induced rabbit's heart disease

GUO Jian-feng^{1*}, HUANG Min¹, WU Jin-chang², WU Chuan-feng², ZHENG Kai¹

(¹Department of Ultrasound, ²Department of Radiation Oncology, the Affiliated Suzhou Municipal Hospital (East Area) of NJMU, Suzhou 215001, China)

[Abstract] **Objective:** To analyse the value of cardiac troponin I (cTnI) test and echocardiography in evaluating acute radiation induced heart disease(RIHD) after a single dose radiation in a Newzealand rabbit model. **Methods:** Each rabbit was irradiated with a single dose. According to the radiation dose, 25 rabbits were divided into group A (clinical dose group) and group B (high dose group), then each group was divided into several subgroups according to the radiation dose. The subgroup's dose and the number of group A was 0, 10, 14, 18 Gy and 3, 3, 6, 7 respectively; the dose and the number of group B was 22, 30, 40, 54 Gy and 3, 1, 1, 1 respectively. Echocardiography and cTnI were detected before and after radiation. The echocardiographic parameters were: ① flow pulse doppler Tei index; ② tissue doppler imaging: mitral annulus peak velocities in systole (Sa), early diastole (Ea), late diastole (Aa) and Ea/Aa; ③ conventional parameters: left ventricular diameter, ejection fraction(EF) and fractional shortening(FS). Then the pathologic changes of heart were semiquantitatively analyzed after 4 months follow-up. **Results:** ① cTnI began to increase 3 hours after radiation, reached the apex after 14 to 24 hours, then decreased and stayed at a low level about 1 week; moreover, the level of group B was much higher than that of group A; ② after radiation, changes in diastolic and systolic ventricular function were observed with a decrease of Sa, Ea, Aa and a increase of the Tei index; furthermore, with the radiation dose increased, the value of Sa, Ea and Aa decreased, and the Tei index increased. Moreover, there were no changes in the conventional parameters. ③ The average severity grade of RIHD in group A and group B was 1 and 1.5 respectively. **Conclusion:** Single high dose radiation can lead severe acute RIHD and the severity is related to the radiation dose.

[基金项目] 苏州市科技发展项目基金(SS08038)

*通讯作者, E-mail: jfguo@126.com

[Key words] acute radiation induced heart disease; Tei index; tissue doppler imaging; cardiac troponin I

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(10): 1381-1385]

放射性心脏损伤 (radiation induced heart disease, RIHD) 是胸部肿瘤放疗的常见并发症之一, 乳腺癌等胸部肿瘤患者的首位非肿瘤性死因是放疗所致的心血管损伤, 包括冠心病、心包炎等^[1-3]。因此, 临床上需要对胸部放疗的肿瘤患者监测心脏受损情况, 尤其是早期监测, 可以使放疗在对人体损害最小的情况下发挥最大的抗肿瘤效果。

传统照射方法下心脏照射剂量无法准确控制, 对 RIHD 的评价可能有失偏颇。随着现代放疗技术的发展, 尤其是三维适形放疗应用, 可以较为准确地控制非靶器官照射剂量, 这给 RIHD 带来了新的研究内容^[4]。因此, 有必要评价现代放疗技术下的 RIHD。

本研究综合肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 以及超声心动图, 评价新西兰大白兔心脏三维适形单次放疗后的 RIHD 情况。

1 材料和方法

1.1 材料

成年新西兰大白兔 25 只 (由苏州大学实验动物中心提供), 体重 2.4~3.6 kg (平均 3.2 kg)。操作过程中采用腹腔内注射 10% 水合氯醛 4~5 ml/kg 进行麻醉。照射前进行 cTnI、超声心动图检查。

1.2 方法

兔取仰卧位, 以心脏为靶区制定 3DCRT 计划; 采用美国 VARIAN 双光子医用直线加速器照射。依据照射剂量分为两组, A 组剂量和动物数目分别为 0、10、14、18 Gy 和 3、3、6、7 只; B 组剂量和数目分别为 22、30、40、54 Gy 和 3、1、1、1 只。照射后: ① cTnI 检测: 两组各取 2 只动物在照射后 1 h、2 h、14 h、1 d、1 周、2 周、3 周、4 周抽血检测, 之后每月重复 1 次; 采用西门子 cTnI 超敏检测法 (免疫化学发光法) 和配套试剂盒; ② 超声心动图检查: 照射后 1 d、1 周和 1 个月检查 1 次, 之后每月 1 次; ③ 动物死亡或者照射后满 4 个月后处死, 行常规大体和切片 HE 染色检查; RIHD 严重程度分别依据 Stewart^[5]方法分为 0~4 级 (0: 正常; 1: 轻度异常; 2: 中度异常; 3: 明显异常; 4: 严重)。

采用 Philips HD11 型彩色多普勒超声诊断仪, 探头 S4-2, 频率 2~4 MHz。检测指标: ① Tei 指数: 取

心尖四腔心切面, 利用脉冲多普勒测量房室瓣开放间期 a; 取心尖五腔心或大动脉短轴切面, 测量半月瓣开放时间 b; 则 Tei 指数 = (a-b)/b^[6]; ② 组织多普勒: 于心尖四腔心上, 测量二尖瓣瓣环室间隔侧收缩期峰值速度 (Sa)、舒张早期峰值速度 (Ea) 和舒张晚期峰值速度 (Aa), 并计算 Ea/Aa; ③ 左心室大小、左心室射血分数 (EF) 和左心室短轴缩短率 (FS): 取左心室长轴切面, 采用 M 型测量左心室大小、EF、FS; ④ 有无明显瓣膜病变、心包积液。

1.3 统计学方法

统计软件为 SPSS 13.0。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, RIHD 病理评分比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验; 多组均数显著性差异采用方差分析; 样本均数的两两比较采用 SNK/LSD 检验 ($\alpha = 0.05$)。

2 结果

2.1 常规情况

照射后随访 4 个月, A 组平均存活时间 80.1 d (1~122 d), 非自然死亡 1 只, 死因为急性心包填塞 (照射后 7 d)。B 组平均存活时间 48.3 d (0~120 d) 非自然死亡 2 只, 1 只死于急性心律失常 (1 d), 1 只死于心功能衰竭 (2 h)。

2.2 病理结果

大体解剖: A 组出现心包积液 7 例, 6 例为少量积液, 1 例表现为绒毛心、大量心包积液; 另有 1 例发生心包钙化。B 组 5 例出现少量心包积液, 1 例心包和胸膜粘连。B 组 1 例因为急性心脏功能衰竭而死。实验兔未发现明显瓣膜狭窄或关闭不全 (仅有 6 例轻度瓣膜关闭不全)。两组动物 RIHD 的情况见表 1。

镜下表现: 心肌异常多表现为心肌纤维间隙炎性细胞浸润和胶原纤维增生, 部分心肌局灶性坏死; 瓣膜异常表现为炎性细胞浸润和胶原纤维增加, 见少量核大、深染细胞; 心包异常多表现为局灶性胶原纤维增加, 心包增厚乃至心包钙化和心包渗出; 心肌毛细血管内皮细胞变性、微血管内血栓形成。

2.3 cTnI 变化情况

B 组 cTnI 照射后 3 h 明显上升, 高峰位于 14 h,

表 1 两组动物心脏 RIHD 评分结果

Table 1 RIHD score of rabbits heart in two groups

分组	n	剂量	RIHD 评分					P 值 (双侧 P < 0.05)
			0	1	2	3	4	
A 组	19	0~18 Gy	4	13	2	0	0	0.026
B 组	6	22~54 Gy	0	4	1	1	0	

24 h 后开始下降,1 周后回到基线水平。A 组 cTnI 照射后 3 h 开始上升, 高峰位于 24 h, 之后开始下降,1 周后下降到基线水平(图 1)。

2.4 超声心动图检查结果

超声心动图检查发现,组织多普勒 Sa、Ea 和 Aa

以及左心 Tei 指数、右心 Tei 指数在不同照射剂量以及照射后不同随访时间点之间存在差异, 随着观察时间的延长, Sa 和 Ea 降低, Aa 无明显变化, Tei 指数在照射后升高; 剂量越高, Ea/Aa 越低; 常规指标均无明显差异(图 2)。方差分析和两两比较结果见表 2~4。

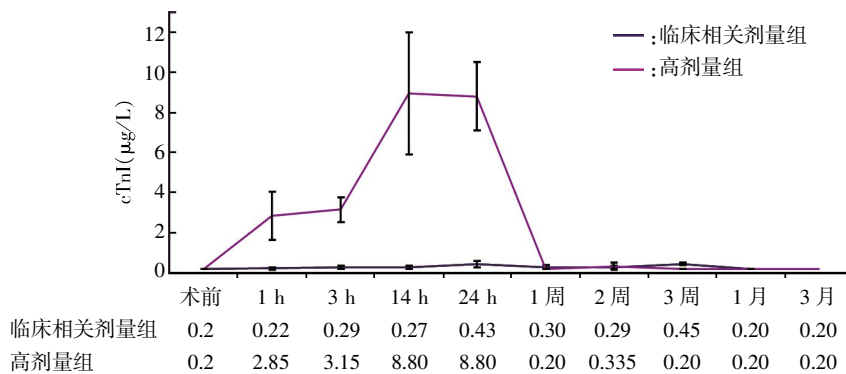


图 1 A 组和 B 组肌钙蛋白动态变化图

Figure 1 Dynamic changes of cTnI in group A and group B

表 2 各参数方差分析结果

Table 2 The results of variance analysis

(P 值)

	Sa	Ea	Aa	Ea/Aa	EF	FS	左心 Tei 指数	右心 Tei 指数	左室大小
照射剂量	0.005	0.003	0.000	0.016	0.138	0.145	0.00	0.05	0.141
随访时间	0.002	0.001	0.019	0.694	0.366	0.375	0.00	0.00	0.370

表 3 不同时间点各参数两两比较结果

Table 3 The results of variance analysis at different time points

($\bar{x} \pm s$)

检查时间	Sa(cm/s)	Ea(cm/s)	Aa(cm/s)	Ea/Aa	EF	FS	左心 Tei 指数	右心 Tei 指数
照射前	12.22 ± 4.03	7.74 ± 1.47	11.11 ± 2.25	0.61 ± 0.16	0.66 ± 0.04	0.33 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.20 ± 0.03
照射后 1 d	9.90 ± 2.29 [△]	5.94 ± 1.95 [△]	10.66 ± 3.64 [△]	0.59 ± 0.18	0.64 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.32 ± 0.04 [△]	0.24 ± 0.04 [△]
照射后 1 周	9.65 ± 2.41 [△]	5.99 ± 1.97 [△]	11.39 ± 3.07 [*]	0.59 ± 0.31	0.64 ± 0.05	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.05 [△]	0.26 ± 0.05 [△]
照射后 1 月	8.99 ± 2.27 [△]	5.82 ± 0.47 [△]	11.37 ± 0.44 [*]	0.53 ± 0.17	0.65 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.34 ± 0.05 [△]	0.26 ± 0.04 [△]

与照射后比较, [△]P < 0.01; 与照射前比较, ^{*}P < 0.05。

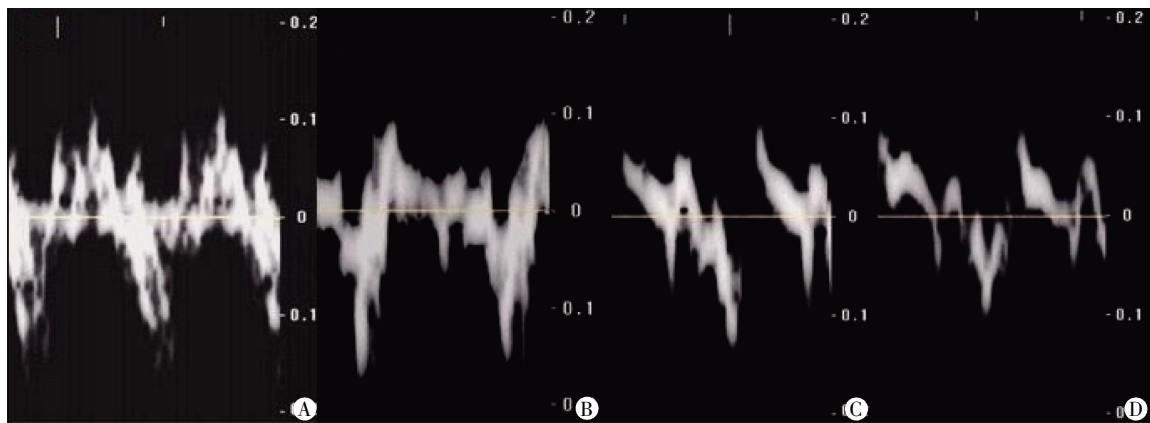
表 4 照射后 1 d 不同照射剂量组各参数两两比较结果

Table 4 The results of variance analysis of different radiation doses

($\bar{x} \pm s$)

照射剂量	Sa(cm/s)	Ea(cm/s)	Aa(cm/s)	Ea/Aa	EF	FS	左心 Tei 指数	右心 Tei 指数
0 Gy	10.08 ± 0.73 [□]	5.73 ± 0.47	15.90 ± 0.62	0.36 ± 0.04	0.64 ± 0.02	0.32 ± 0.01	0.28 ± 0.00 [◎]	0.20 ± 0.00
10 Gy	9.21 ± 3.00 [□]	6.00 ± 0.82 ^{△□}	8.93 ± 2.16 ^{□◇}	0.71 ± 0.21 [◇]	0.62 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.06 [◎]	0.23 ± 0.03
14 Gy	11.76 ± 3.89 [△]	7.46 ± 2.03 [△]	12.47 ± 2.76 [△]	0.63 ± 0.25 ^{△◇}	0.65 ± 0.03 [*]	0.33 ± 0.02 [*]	0.28 ± 0.06 ^{◎◇}	0.24 ± 0.04 [△]
18 Gy	9.83 ± 2.11 ^{△□}	6.07 ± 1.73 [□]	12.18 ± 2.24 [△]	0.50 ± 0.12	0.65 ± 0.05	0.32 ± 0.03 [*]	0.31 ± 0.06 [◎]	0.24 ± 0.03 [◎]
>22 Gy	9.63 ± 2.16 [□]	5.53 ± 1.81 [□]	9.83 ± 3.01 ^{□◇}	0.60 ± 0.23 [△]	0.66 ± 0.04 [*]	0.33 ± 0.03 [*]	0.34 ± 0.07 [△]	0.26 ± 0.07 [△]

与 0 Gy 组比较, [△]P < 0.05; 与 10 Gy 组比较, ^{*}P < 0.05; 与 14 Gy 组比较, [□]P < 0.05; 与 18 Gy 组比较, [◇]P < 0.05; 与 >22 Gy 组比较, [◎]P < 0.05。



A:照射前;B:照射后 1d;C:照射后 1周;D:照射后 1个月。

图2 照射前后二尖瓣瓣环组织多普勒频谱变化

Figure 2 Doppler imaging changes of mitral annulus before and after radiation

3 讨论

3.1 肌钙蛋白

早期评价心肌损伤的心肌酶学指标包括:C反应蛋白(CRP)、CK-MB和肌红蛋白。这些指标因受到特异性、灵敏度和半衰期长短的制约应用受限^[7-8]。cTnI是急性心肌缺血坏死的敏感、高特异、诊断窗口期长的损伤标志物^[7-8],心肌损伤4~6h后释放入血,心肌缺血症状发作后14~36h达高峰,并持续3~7d,部分病例14d仍可检测到^[7,9]。本实验发现,照射后3h,cTnI就开始升高,在14~24h达到高峰,持续1周左右;除此以外,cTnI还可以评价早期RIHD的严重程度,B组cTnI的水平明显高于A组,这表明,照射剂量越大、心肌损伤越严重、cTnI越高。对于治疗剂量组,cTnI的增高非常有限,此时可能需要结合其它检测指标。

3.2 心肌运动速度和脉冲多普勒Tei指数评价心室功能损伤

常规超声心动图通过测量心室、心房的大小、心室的EF和FS可以评价心室的收缩功能;而心室的舒张功能可以通过测量房室瓣跨瓣血流舒张早期(E峰)和心房收缩期流速(A峰)、E峰的减速时间(DT)、肺静脉口频谱来评价。但是,上述参数均难以在出现临床症状以前评价RIHD,本组实验证实了以上情况。因此,需要探寻新的检测方法。组织多普勒成像(TDI)通过测量心肌运动速度来反映心肌长轴方向上的运动,该技术在心室舒张和收缩功能异常检测中具有明显优势,并成功用于临床诊断,包括心衰、高血压病、心肌梗死和心肌病^[10-13];TDI还是强烈的评估预后的预测因子^[14-16]。Tei指数是近年来出

现的一种综合评价心脏功能的较好方法,它是一个时间间期比值,其相关参数ICT、IRT、ET可反映心脏功能,却受到心率、血压和心脏负荷的影响;而Tei指数为它们的比值,各种影响因素作用相互抵消,结果反不受影响^[17];Tei指数还可以同时评价舒张功能和收缩功能^[6]。而且该指数具有操作简单、可重复性好、不受心率和血压影响、操作者自身因素影响小等特点^[6]。近年来开始利用该方法研究冠心病、肺心病、心肌病^[6,17-18];有学者利用Tei指数研究化疗患者的心脏功能,发现该指数与正常人相比有明显下降^[19]。

本研究发现:①Sa、Ea和Aa在不同照射剂量以及照射前后之间存在差异;组织多普勒Ea/Aa在不同照射剂量组间存在差异。可能机制是:二尖瓣瓣环运动主要代表左室长轴方向心肌的运动,而左室长轴的变化基本代表左室容量变化。心脏在放射线照射后心肌细胞功能以及心肌微循环均受到影响,导致左室长轴方向上运动能力下降,心肌收缩和舒张功能均受到影响。本组研究发现TDI可以在尚未出现临床表现时,定量评价心室的收缩和舒张功能异常,即早期发现RIHD;②Tei指数在不同照射剂量以及照射后不同随访时间点之间存在差异,照射后该指数明显较照射前增高,照射后不同时间点无明显差异;照射剂量越大,该指数越高。可能机制是:心肌在照射后收缩和舒张速度下降,心肌收缩功能下降导致IVCT延长,ET变短;舒张功能下降导致IVRT延长;二者综合结果导致Tei指数升高。这与Tei研究结果吻合^[6,18]。照射剂量越大,Tei指数越高;这提示,照射剂量越大,心脏受到的损伤越大。

总之,实验兔心脏在接受单次大剂量照射后,可以发生急性RIHD,发生几率和严重程度与心脏受

照总剂量密切相关;剂量越大,RIHD 发生几率越高、越严重;血流脉冲多普勒 Tei 指数和 DTI 参数联合 cTnI 可以定量评价早期 RIHD。

[参考文献]

- [1] Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, et al. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation [J]. *Am Heart J*, 2005, 150(5):977-982
- [2] Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1):43-49
- [3] Giraud P, Cosset JM. Radiation toxicity to the heart: pathophysiology and clinical data [J]. *Bull Cancer*, 2004, 91(suppl 13):147-153
- [4] Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(8):557-565
- [5] Stewart JR, Fajardo LF, Cohn KE, et al. Experimental radiation-induced heart disease in rabbits [J]. *Radiology*, 1968, 91(4):814-817
- [6] Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function and a study in normals and dilated cardiomyopathy [J]. *J Cardiol*, 1995, 26(6):357-366
- [7] 冯程娟, 欧阳玲, 杨松娣. 联合检测 hs-CRP、cTnI、Myo 及 CK-MB 在急性心肌梗死诊断中的临床应用价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 12(20):1881-1884
- [8] 卜聪亚, 周玉杰, 史冬梅, 等. 他汀类对低密度脂蛋白胆固醇急性冠状动脉综合征患者介入术后的心肌保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 2(13):145-147
- [9] 顾伟, 殷文朋, 李春盛. 肌钙蛋白 I 和 APACHE II 评分在危重病患者预后中的应用价值 [J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 17(27):1373-1375
- [10] Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000, 13(5):343-352
- [11] Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction [J]. *Heart*, 2007, 93(2):155-158
- [12] Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 106(1):53-60
- [13] Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy [J]. *Circulation*, 2001, 104(2):128-130
- [14] Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(5):820-826
- [15] Nikitin NP, Loh PH, Silva R, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction [J]. *Heart*, 2006, 92(6):775-779
- [16] Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation [J]. *Heart*, 2004, 90(3):406-410
- [17] 周小林, 黄大斌, 朱琦. Tei 指数评价儿童先天性心脏病介入治疗前后心功能的变化 [J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(8):1447-1449
- [18] Tei C, Nishimura RA, Seward JB, et al. Noninvasive Doppler derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurement of cardiac catheterization measurement [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 1997, 10(2):169-178
- [19] Ocal B, Oguz D, Karademir S, et al. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices [J]. *Pediatr Cardiol*, 2002, 23(5):522-527

[收稿日期] 2011-04-23