曲美他嗪联合养心氏片防治放疗相关心脏损伤的临床疗效观察及作用机制研究

迟红玉[1] 柴苗苗[1] 崔 丽[2] 郭兆增[2] 妥少勇[2] 曹月娟[2]

（1 天津中医药大学研究生院，天津，300193；2 天津市人民医院心内二科，天津，300192）

摘要 目的：观察曲美他嗪联合养心氏片防治放疗相关心脏损伤的临床疗效，并探讨其可能的作用机制。方法：选取2017年8月至2018年11月天津市人民医院收治的接受胸部放疗患者72例作为研究对象，按随机数字表法随机分为对照组、单药组和双药组，每组24例。对照组采用常规放射治疗，单药组于放疗首日开始服用曲美他嗪20 mg/次，3次/d，服用至放疗结束；双药组于放疗首日开始服用曲美他嗪20 mg/次，3次/d，联合养心氏片3片/次，3次/d，服用至放疗结束，分别于放疗前、放疗剂量达到30 Gy、40 Gy及放疗结束时观察是否出现心脏损伤相关的临床表现，检测心电图、心肌标志物（cTnT、BNP、心肌酶谱）、丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）及白细胞介素-6（IL-6）等指标，观察其变化。结果：与对照组相比，用药组在临床症状改善、心电图、超声心动图、心肌标志物等临床指标变化差异有统计学意义，在SOD、MDA、IL-6等分子机制上看变化差异有统计学意义。结论：曲美他嗪联合养心氏片能在一定程度上有效防治放疗期间发生的心脏损伤，安全性好，值得在临床上推广应用，养心氏片联合曲美他嗪对于放射性心脏损伤的保护作用机制可能是减轻辐射导致的氧化应激及炎性反应。

关键词 放疗；心脏损伤；曲美他嗪；养心氏片；作用机制；心肌标志物；氧化应激；炎性反应

Clinical Efficacy Observation and Mechanism Study on Trimetazidine Combined with Yangxinshi Tablets in Prevention and Treatment for Cardiac Injury Associated with Radiotherapy

CHI Hongyu[1], CHAI Miaomiao[1], CUI Li[2], GUO Zhaozeng[2], TUO Shaoyong[2], CAO Yuejuan[2]

(1 *Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, *Tianjin* 300193, *China*;
2 *The Second Department of Cardiology*, *Tianjin People's Hospital*, *Tianjin* 300192, *China*)

Abstract **Objective**: To observe clinical efficacy of trimetazidine combined with Yangxinshi Tablets in prevention and treatment of radiotherapy-related cardiac injury, and to explore its possible mechanism. **Methods**: A total of 72 patients receiving chest radiotherapy admitted in Tianjin People's Hospital from August 2017 to November 2018 were selected as study objects and randomly divided into control group, single-drug group and double-drug group, with 24 cases in each group. The control group was given routine radiotherapy. The single-drug group was given trimetazidine 20 mg each time since the beginning of radiotherapy, 3 times a day, until the end of radiotherapy. The double-drug group was given trimetazidine 20 mg each time since the beginning of radiotherapy, 3 times a day, combined with Yangxinshi Tablets 3 tablets each time, 3 times a day, until the end of radiotherapy. Before the radiotherapy, when the radiotherapy dose reached 30 Gy and 40 Gy, and at the end of radiotherapy, cardiac injury-related clinical manifestations were observed. Electrocardiogram, myocardial markers (cTnT, BNP and myocardial zymogram), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and interleukin-6 (IL-6) were detected and their changes were observed. **Results**: Compared with the control group, there were significant differences in the drug groups in the improvement of clinical symptoms, electrocardiogram, echocardiography, myocardial markers and other clinical indicators, and in the changes of molecular mechanisms like SOD, MDA and IL-6. **Conclusion**: Trimetazidine combined with Yangxinshi Tablets can effectively prevent and treat heart injury during radiotherapy to a certain extent. It is safe and worthy of clinical application. The protective mechanism of Yangxinshi Tablets combined with trimetazidine for radiotherapy-induced cardiac injury may be related to alleviating oxidative stress and inflammatory reaction caused by radiation.

Keywords Radiotherapy; Cardiac injury; Trimetazidine; Yangxinshi Tablets; Mechanism; Myocardial markers; Oxidative stress; Inflammatory reaction

中图分类号：R242 **文献标识码**：A **doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2020.02.027

放疗作为恶性肿瘤的主要治疗方法之一，广泛应用于肺癌、乳腺癌、食管癌、胸腺癌等疾病，接受放疗患者在X线的照射下很容易引起心脏损伤，导致不同程度的放射性心脏病[1]。放射性心脏损伤是纵

基金项目：天津市人民医院科研项目（2016YJ027）

作者简介：迟红玉（1993.01—），女，硕士研究生在读，研究方向：心血管病方面研究，E-mail：1170156751@qq.com

通信作者：曹月娟（1975.11—），女，博士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：心血管疾病的研究，E-mail：drcyj@aliyun.com

隔及胸部等部位恶性肿瘤放射治疗后发生的严重并发症,目前尚无有效防治方法。曲美他嗪是一种可以优化心肌能量代谢的哌嗪化合物,增强心肌收缩力,改善心肌供氧,通过抑制游离脂肪酸 β 的氧化促进心肌细胞功能的恢复[2]。有研究显示[3],曲美他嗪通过调节 Bax 和 bcl-2 的表达,可以有效减轻损伤的心肌细胞凋亡,改善再灌注损伤后的心肌血流;同时可以改善不稳定型心绞痛患者血管内皮功能,减轻机体的炎性反应,对心肌缺血再灌注的治疗具有指导意义。养心氏片的主要成分是黄芪、灵芝、党参、丹参、葛根、地黄、当归、淫羊藿、延胡索(炙)、山楂、炙甘草等 13 味中药。主要功效有扶正固本,益气活血,通脉止痛的作用,养心氏片的现代药理研究发现表明[4],具有扩张冠脉改善心肌供血,清除多种氧自由基防止再灌注损伤,抗血小板聚集防止血栓形成的作用,可增加冠脉血液流量,同时可以改善血流变指标、抗心肌缺血。曲美他嗪和养心氏片通过不同的作用机制发挥对心脏的保护及治疗作用,而二者联合对放射性心脏损伤的治疗作用目前尚无相关研究报道,本研究将评价曲美他嗪联合养心氏片防治放疗相关心肌损伤的临床疗效及作用机制,为应用于临床提供试验依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2017 年 8 月至 2018 年 11 月天津市人民医院收治的接受胸部放疗患者 72 例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组、单药组和双药组,每组 24 例。其中男 46 例,女 26 例,年龄 29 ~79 岁,平均年龄(58.89 ±9.63)岁,其中肺癌患者 28 例,食管癌患者 19 例,胸腺癌患者 4 例,乳腺癌患者 21 例,且具有接受放疗的指征,3 组患者一般资料经统计学分析,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经过我院伦理委员会审核同意(伦理审批号:2016YJ027)。

1.2　诊断标准　所有患者均经手术或穿刺病理学检查证实为胸部恶性肿瘤;具有接受放疗指征;肝肾功能正常;患者自愿参加试验并签署知情同意书。

1.3　排除标准　在放疗的过程中同步接受化疗或者靶向治疗;既往严重冠心病病史;严重肝肾功能损害不能口服药物的患者;预计生存期小于 6 个月患者。

1.4　治疗方法　对照组给予常规放疗,双药组的患者于放疗首日服用曲美他嗪(施维雅天津制药有限公司,国药准字 H20055465)20 mg/次,3 次/d,养心氏片(青岛国风药业股份有限公司,国药准字 Z37021102)2.4 g/次,3 次/d,服用至放疗结束;单药组患者服用曲美他嗪,20 mg/次,3 次/d,服用到患者放疗结束。

1.5　观察指标　3 组患者分别于放疗前、放疗 30 Gy、放疗 40 Gy、放疗结束时观察是否出现心脏损伤相关的临床表现,检测心电图、心肌标志物(cTnT、BNP、心肌酶谱)等临床指标,测量 SOD、MDA 以及 IL-6 的浓度定量。

1.6　统计学方法　采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,其中计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

用药组与对照组在临床症状改善、心电图、超声心动图、心肌标志物等临床指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),SOD、MDA、IL-6 等分子机制比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2 ~5。

表 1　3 组患者一般资料比较

组别	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女,例)	吸烟史(有/无,例)	化疗史(有/无,例)	高血压(有/无,例)	糖尿病(有/无,例)
对照组($n=24$)	56.54 ±9.52	14/10	12/12	5/19	5/19	5/19
单药组($n=24$)	60.08 ±8.63	19/5	18/6	4/20	7/17	8/16
双药组($n=24$)	60.04 ±10.81	13/11	13/11	4/20	7/17	6/18
F/χ^2 值	1.056	3.732	3.580	0.188	0.572	1.001
P 值	0.354	0.155	0.167	0.910	0.751	0.606

表 2　3 组患者在不同阶段出现的临床症状(例)

组别	胸闷			胸痛		
	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束
对照组($n=24$)	3	5	6	2	3	8
单药组($n=24$)	4	4	1	3	3	2
双药组($n=24$)	1	4	1	1	2	1
χ^2 值	1.984	0.274	5.766	1.122	0.416	8.017
P 值	0.514	1.000	0.042*	0.865	1.000	0.021*

续表 2　3 组患者在不同阶段出现的临床症状(例)

组别	心悸			乏力		
	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束
对照组($n=24$)	3	5	9	6	8	10
单药组($n=24$)	2	4	2	4	6	4
双药组($n=24$)	2	4	1	3	5	3
χ^2 值	0.447	0.274	9.977	1.285	1.007	6.038
P 值	1.000	1.000	0.008*	0.642	0.711	0.048*

注:组间比较,* $P<0.05$

表 3　3 组患者在放疗不同阶段心电图变化(例)

组别	窦性心动过速			房性期前收缩		
	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束
对照组($n=24$)	1	5	4	1	4	3
单药组($n=24$)	1	3	2	2	3	3
双药组($n=24$)	1	2	1	1	2	1
χ^2 值	0.432	1.548	2.015	0.697	0.819	1.347
P 值	1.000	0.582	0.486	1.000	0.903	0.686

组别	室性期前收缩			心房纤颤		
	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束
对照组($n=24$)	1	5	5	1	6	7
单药组($n=24$)	1	3	2	1	5	4
双药组($n=24$)	2	3	1	0	3	2
χ^2 值	0.697	0.864	3.196	1.27	1.276	1.084
P 值	1.000	0.773	0.255	1.000	0.655	0.717

组别	室上性心动过速			ST-T 改变		
	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束	放疗 30 Gy	放疗 40 Gy	放疗结束
对照组($n=24$)	3	6	6	3	6	14
单药组($n=24$)	1	3	5	4	5	6△
双药组($n=24$)	1	2	4	3	3	1*△
χ^2 值	1.515	2.543	1.122	0.336	1.276	10.791
P 值	0.608	0.353	0.865	1.000	0.655	0.003

注:与单药组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,△ $P<0.05$

表 4　3 组患者在放疗不同阶段心肌标志物变化($\bar{x}\pm s$)

组别	BNP(pg/mL)	cTnT(ng/mL)	CK(IU/L)	CK-MB(IU/L)
对照组($n=24$)				
放疗前	69.38±11.16	0.007±0.002	52.04±8.34	13.60±2.78
放疗 30 Gy	98.02±13.36	0.011±0.002	66.66±9.09	20.66±3.20
放疗 40 Gy	101.50±11.81	0.012±0.002	68.64±9.49	20.79±3.84
放疗结束	95.98±13.20	0.011±0.002	67.19±9.24	19.99±3.81
单药组($n=24$)				
放疗前	71.45±9.04	0.007±0.001	53.95±6.78	14.00±2.32
放疗 30 Gy	91.28±11.20	0.011±0.001	62.07±7.62	20.68±2.52
放疗 40 Gy	98.60±10.82	0.012±0.002	69.02±7.57	19.64±3.43
放疗结束	85.45±14.23△	0.010±0.002△	59.82±9.97△	17.10±3.96△
双药组($n=24$)				
放疗前	73.10±9.60	0.008±0.001	54.76±7.04	14.53±2.40
放疗 30 Gy	95.19±12.25	0.010±0.002	64.61±8.17	21.48±2.61
放疗 40 Gy	98.05±13.55	0.011±0.001	70.97±8.09	20.09±3.13
放疗结束	79.73±12.91*△	0.009±0.002*△	55.78±8.84*△	16.50±3.41*△

注:与单药组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,△ $P<0.05$

表 5　3 组患者在放疗不同阶段 SOD、MDA、IL-6 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(pg/mL)	MDA(ng/mL)	IL-6(ng/mL)
对照组(n =24)			
放疗前	1488.09 ±220.48	311.87 ±63.97	67.98 ±13.94
放疗 30 Gy	1394.74 ±184.55	483.26 ±77.72	103.81 ±16.94
放疗 40 Gy	1384.04 ±204.96	496.11 ±76.66	104.98 ±15.28
放疗结束	1357.88 ±203.35	509.84 ±74.94	105.42 ±16.71
单药组(n =24)			
放疗前	1515.05 ±200.60	321.04 ±53.36	69.98 ±11.63
放疗 30 Gy	1428.47 ±245.14	476.74 ±63.10	103.92 ±13.75
放疗 40 Gy	1440.58 ±169.63	449.35 ±77.11	97.94 ±16.81
放疗结束	1513.28 ±252.25△	414.08 ±85.79△	90.71 ±19.54△
双药组(n =24)			
放疗前	1487.91 ±239.52	333.21 ±55.00	72.52 ±11.74
放疗 30 Gy	1448.34 ±220.47	496.01 ±67.75	107.99 ±14.46
放疗 40 Gy	1471.57 ±175.09	459.90 ±70.22	100.01 ±15.01
放疗结束	1631.94 ±209.66 *△	375.52 ±69.55 *△	80.85 ±15.78 *△

注:与单药组比较,* P <0.05;与对照组比较,△ P <0.05

3　讨论

曲美他嗪是一种具有显著抗缺血特性的代谢剂,它通过抑制 β-氧化途径中的末端酶改变能量底物代谢,增强葡萄糖代谢,因此它以较少的氧气消耗维持所需的能量产生[5]。放射线可诱导心肌细胞纤维化,导致心肌缺血缺氧,最终使心肌细胞凋亡,研究显示曲美他嗪可以通过降低血浆中乳酸脱氢酶(LDH),肌酸激酶同工酶(CK-MB),活性氧自由基(ROS)和丙二醛(MDA)水平,增加超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶水平,减轻心肌损伤和氧化应激,还可以减少心肌梗死面积和细胞凋亡,此外,曲美他嗪通过降低 LC3-II,Beclin1,ATG5 和 ATG7 的蛋白质和信使 RNA 水平来抑制再灌注损伤诱导的自噬,增加细胞活力和细胞内 SOD 浓度,抑制 H/R 诱导的细胞凋亡和 ROS 产生[6]。从中医角度分析放射线属于中医“热邪”范畴,热能化火,火热消耗人体阴津而致病,这种热毒之邪来势凶猛、险恶,极易伤阴耗气,致使人体正气不足、抵抗力下降。养心氏片中的主要成分黄芪具有益气养阴、扶正祛邪、养心通脉的作用,当代研究显示黄芪有增强机体免疫功能、抗氧化应激、延缓衰老、强心、调节血压、抗肿瘤等作用,可在一定程度上抵抗热毒对机体的损伤。Zhang H 等[7]研究发现,养心氏片通过调节多种代谢途径,包括氧化应激,能量代谢,脂肪酸和氨基酸代谢发挥对心脏的保护作用,其作用机制可能为增强体内清除自由基和活性氧的能力,通过加速细胞内肉碱转运加速脂肪酸氧化,为心肌提供能量,减弱神经酰胺,减少心肌细胞凋亡,尚有报道称养心氏片对心血管的保护作用主要涉及免疫系统,其作用机制有待进一步研究。目前对于放射性心脏损伤的研究越来越受到国内外学者的关注,临床上放射性心脏损伤的早期预测及其防治,对降低晚期放射性损伤发生及其严重程度显得尤为重要。本研究通过在放疗过程中早期应用曲美他嗪联合养心氏片干预并观察心电图、心肌标志物等指标变化,来防治晚期出现的致命性后果,结果证实二者联合应用能减少放疗期间患者心脏损伤,且安全性良好,值得临床推广应用,后期随访仍然关键,需要进一步的验证和探索更大样本、多中心的研究进一步证实。

参考文献

[1]迟红玉,曹月娟. 放疗导致心脏损伤的发生机制及防治进展[J]. 天津医药,2018,46(10):1140-1144.

[2]Tsioufis K,Andrikopoulos G,Manolis A. Trimetazidine and cardioprotection:facts and perspectives[J]. Angiology,2015,66(3):204-210.

[3]He C,Cao S,Tong Z,et al. Trimetazidine ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Pak J Pharm Sci,2018,31(4):1691-1696.

[4]张强,刘珂,牛红梅,等. 养心氏片对冠心病心肌 PCI 术后缺血再灌注损伤的治疗效果[J]. 云南中医学院学报,2018,41(2):15-18.

[5]Kallistratos MS,Poulimenos LE,Giannitsi S,et al. Trimetazidine in the Prevention of Tissue Ischemic Conditions[J]. Angiology,2019,70(4):291-298.

[6]Wu S,Chang G,Gao L,et al. Trimetazidine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy[J]. J Mol Med(Berl),2018,96(8):791-806.

[7]Zhang H,Zhao Y,Xia Z,et al. Metabolic profiles revealed anti-ischemia-reperfusion injury of Yangxinshi tablet in Rats[J]. J Ethnopharmacol,2018,214(25):124-133.

(2019 - 04 - 29 收稿　责任编辑:徐颖)