



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.023

· 继续教育园地 ·

曲美他嗪联合辅酶 Q10 治疗对放射性心肌损伤预防作用的研究进展

余洁 马丽 谢萍

【摘要】 放射治疗作为食管癌、左侧乳腺癌、左侧肺癌等胸部恶性肿瘤的重要治疗方式之一,在提高患者生存率的同时,因 X 线对心肌细胞的损伤作用增加了肿瘤幸存者的心血管事件发生率。患者接受治疗的早期使用心肌保护药物能够在一定程度上预防放射性心肌损伤,这对于提高肿瘤幸存者的生活质量和整体预后具有重要意义。曲美他嗪及辅酶 Q10 作为临床常用的心肌保护药物,可抑制细胞氧化应激反应,维持细胞正常代谢,二者早期联合使用是否对放射性心肌损伤有预防作用需要进一步临床试验证实。本文将对放射性心肌损伤的发生机制、放射性心肌损伤防护进展及曲美他嗪和辅酶 Q10 的作用机制进行综述。

【关键词】 放射治疗; 放射性心肌损伤; 放射性心脏病; 曲美他嗪; 辅酶 Q10

【中图分类号】 R541

【文献标识码】 A

近年来,恶性肿瘤的发病率在全世界范围内呈上升趋势。随着诊疗技术的发展,肿瘤患者 5 年生存率显著提高,肿瘤治疗中潜在的心脏毒性成为影响患者长期预后及生活质量的重要危险因素之一^[1]。目前心血管系统并发症已超过肿瘤本身复发成为肿瘤患者致死的主要原因^[2]。胸部放射治疗在提高肿瘤治愈率的同时不可避免地对心脏造成一定损伤。其中放射性心肌损伤的发生率相对占比较高^[3]。因此,放射性心肌损伤的预防与治疗成为当前研究的热点之一。本文将从放射性心肌损伤的发生机制、放射性心肌损伤防护的研究进展及曲美他嗪和辅酶 Q10 的作用机制等几个方面进行论述。

一、放射性心肌损伤的发生机制

放射性心脏损伤指心脏受到 1 次或在短时间(数日)内受到多次外照射剂量达到 10 Gy 或受到分次局部外照射的累积剂量达到 45 Gy 引起的损伤,包括心包损伤、心肌损伤、冠状动脉损伤和心内膜损伤等^[4],其中以放射性心肌损伤最常见。放射性心肌损伤的病理改变表现为心肌细胞凋亡和心肌纤维化。心肌细胞减少会引起心肌壁变薄、心脏重构、进行性心室纤维化,导致心肌收缩功能降低,最终导致心力衰竭^[5]。Zhu 等^[6]的研究结果显示,X 线对细胞造成损伤主要通过直接作用和间接作用两种方式,直接作用指射线可造成生物大分子损伤,如 DNA 链断裂、蛋白酶失活、细胞膜结构或通透性破坏等,影响细胞的正常功能;间接作用指 X 线作用于细胞,通过电离细胞内外的水分子、细胞膜尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧

化酶,特别是作用于线粒体氧化呼吸链,产生大量的活性氧簇(ROS),激活相应的信号转导通路,诱导细胞发生凋亡。两种方式交互作用影响心肌细胞正常代谢,最终出现心肌细胞凋亡及坏死。目前已知的放射性治疗(简称放疗)后发生心血管事件的危险因素包括放疗总剂量 > 30 ~ 35 Gy 或单次放疗剂量 > 2 Gy/d、心脏直接接受照射的面积及剂量较大、肿瘤距离心脏位置近、联合使用能造成心脏毒性的化疗药物、患者接受放疗时年龄较小、治疗时采用辐射较大的放射性核素、既往有冠心病的危险因素(如吸烟、年龄 > 40 岁、性别、高血压和糖尿病)等,这些均增加了放疗后发生心血管疾病的风险^[7-8]。

二、放射性心肌损伤防护的研究进展

1. 放射性心肌损伤的基础研究进展:放射性心脏损伤的主要发生机制与细胞氧化应激损伤有关。Song 等^[9]的研究表明,骨髓间充质干细胞可有效修复 DNA 氧化损伤,减少发生放射性心肌损伤的可能性。骨髓间充质干细胞移植可上调过氧化物酶体增殖刺激激活受体(PPAR)-α、PPAR-γ 表达、下调转化生长因子(TGF)-β 表达从而减轻炎症反应和辐射诱导的心肌纤维化。磷酸化组蛋白 H2AX(γ-H2AX)的综合光密度被认为是观察 DNA 双链断裂(DSBs)修复的金标准。Zhou 等^[10]通过观察放疗 6 h 后大鼠心肌细胞 γ-H2AX 状态来研究神经调节蛋白(NRG)-1β 对放射性心肌损伤的影响,结果证实 NRG-1β 可以在一定程度上改善放疗引起的心肌细胞损伤。此外,当与表皮生长因子受体(EGFR)结合时,NRG-1β 能通过激活多种途径如胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)通路等减少辐射诱导的心肌凋亡。

2. 放射性心肌损伤的预防研究现状:目前对于放射性心肌损伤主要以预防为主,对症治疗为辅。预防主要指控制患者累积照射剂量、减少照射面积及改变照射方法^[11]。我国谭文勇教授等通过研究乳腺癌术后放疗期间“心脏亚结构保护技术”将

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(GZK-2018-42)

作者单位:730000 兰州,甘肃省中医药大学(余洁);甘肃省人民医院心内科(马丽、谢萍)

通讯作者:谢萍, E-mail: pingxie66@163.com

心脏前壁区域定义为心脏亚结构并作为新的独立危险器官替代心脏。该技术可改善照射靶区剂量分布,平均减少正常组织受到的放射剂量至少 3 Gy,预期可降低 20 年后放疗相关性缺血性心脏病发生率的 20% ~ 30%^[12]。Durham 等^[13]通过对霍奇金淋巴瘤放疗患者行冲击辅助放射治疗(PART)。减少了心脏受照射的剂量,该方法可有效降低放疗后心肌损伤的风险。对症治疗指患者出现心包疾病、心脏传导系统疾病、冠状动脉疾病等时给予相应的药物对症处理或介入治疗^[14]。近年来采用药物预防放射性心肌损伤的研究较少,缺乏大型临床研究来证实预防药物的有效性。有研究证实,他汀类调脂药物、褪黑素、二甲双胍等药物对放射性心肌损伤有一定保护作用,但作用均较局限,故未能广泛应用于临床^[15-16]。氨磷汀是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的唯一有效的辐射防护剂,但由于不良反应严重和治疗时间窗窄而限制了其临床应用^[17]。右丙亚胺是目前指南推荐针对恶环类药物所致心脏毒性的保护性药物,但其在心肌放射性损伤中的作用尚未被证实^[5]。因此,积极探索防治放射性心肌损伤的药物具有重要意义。Yang 等^[18]研究表明,AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)轴在抑制化疗药物诱导的心肌细胞自噬中起重要作用,曲美他嗪可通过 AMPK/mTOR 途径抑制化疗药物诱导的心肌细胞的自噬发挥心脏保护作用,还可激活 AMPK 和细胞外调蛋白激酶(ERK)通路及蛋白激酶 B(PKB)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路,减轻氧化应激,保护血管内皮细胞^[19-20]。另一方面,曾伟玲等^[21]研究证实心肌细胞中辅酶 Q10 的减少或耗竭是充血性心力衰竭发生发展的重要机制。因此我们可以推断,联合应用曲美他嗪与辅酶 Q10 可能对放射性心肌损伤有一定的预防作用。

三、曲美他嗪及辅酶 Q10 的药物作用机制

1. 曲美他嗪的药物作用机制:放射治疗引起的细胞氧化应激或组织直接损伤由细胞内代谢紊乱引起。曲美他嗪作为一种新型治疗缺血性心肌病的药物,通过优化患者的心脏能量代谢而改善患者的心功能^[22]。Ciavolella 等^[23]在^{99m}Tc-sestamibi 灌注显像的研究中证明曲美他嗪能维持缺血心肌的细胞代谢。多项关于心脏相关的血流动力学研究证实,曲美他嗪可通过抑制 3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶(3-KAT)的活性抑制长链脂肪酸的合成,刺激葡萄糖氧化代谢增加,保证离子泵的正常功能和透膜钠-钾流的正常运转,达到维持细胞内环境稳定的作用。还可通过降低乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、ROS 及丙二醛(MDA)水平,增加超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)水平以抑制心肌细胞的氧化应激,更加安全有效地改善并促进氧化磷酸化过程,保护了生物膜的完整性及心肌细胞正常功能^[24-26]。此外,曲美他嗪还可通过降低自噬相关基因 LC3-II、Beclin 1、重组人自噬相关蛋白 5(ATG 5)、重组人自噬相关蛋白 7(ATG 7)及信使 RNA(mRNA)水平来抑制 ROS 生成,提高胞内超氧化物歧化酶浓度,显著抑制缺氧诱导的细胞凋亡^[27]。综上所述,曲美他嗪可加快心肌细胞代谢,降低心肌细胞缺氧情况下的耗氧量,提高产生能量的效率,从而改善缺血心肌的能量供应。

2. 辅酶 Q10 的药物作用机制:辅酶 Q10 又称泛醌,是 HMG CoA 还原酶 1 控制下通过甲戊酸途径在人体细胞光面内质网内合成的一种保护性亲脂分子,在 ATP 的产生过程中起重要作用。辅酶 Q10 通常以其自然形式存在于食物中,如红肉、谷类、菠菜和鱼肉等^[28]。除能量生产中的作用外,辅酶 Q10 还具有抗氧化性能,它可有效维持 ROS 处于较低水平并改善蛋白质和酶的功能,能够在保护 DNA、脂质和其他蛋白质免受氧化损伤的同时,重新构建维生素 E、维生素 C 和硫辛酸等抗氧化剂的功能,综合发挥对心血管的有益作用^[29-30]。Botelho 等^[28]在研究多柔比星所致大鼠心脏毒性实验中证实,使用辅酶 Q10 可减轻多柔比星治疗中的心脏毒性,可维持正常心电图形态,还可保持大鼠正常心脏功能并改善血流动力学。这些研究结果均提示辅酶 Q10 可减轻心肌氧化损伤,减缓心脏重构。

综上所述,曲美他嗪及辅酶 Q10 可抑制心肌细胞氧化应激反应,稳定线粒体膜结构,维持细胞正常代谢,能够在细胞水平发挥保护心肌的作用。Zhao 等^[31]在研究顺铂所致大鼠心肌细胞毒性的实验中证明曲美他嗪联合辅酶 Q10 处理可显著抑制顺铂所致的氧化应激反应和细胞凋亡。结合两种药物作用机制及相关实验可证明,辅酶 Q10 和曲美他嗪的联合使用在应对氧化应激及能量代谢异常所致细胞损伤方面存在优势。曲美他嗪及辅酶 Q10 可能对放射性心肌损伤有预防作用,但二者的联合使用是否会影响肿瘤治疗效果尚不明确。迄今为止,未发现有报道曲美他嗪及辅酶 Q10 的放射性抵抗作用^[18]。故曲美他嗪联合应用辅酶 Q10 治疗可以考虑作为当前应对放射性心肌损伤的有效方案。

参 考 文 献

- [1] 顾静,刘凯,刘润,等.中国放射性心脏损伤的研究现状[J].中国老年学杂志,2019,39(10):2546-2548.
- [2] Musa A,Shabeeb D,Poulin F,et al. Radiation-induced heart diseases: protective effects of natural products[J]. Medicina (Kaunas), 2019,55(5):126.
- [3] 王松,何津洋,李兴川,等.胸部肿瘤放射性心脏损伤的系统评价和 Meta 分析[J].中国临床研究,2019,32(4):457-463.
- [4] 张照辉,贾廷珍,张淑兰,等.放射性心脏病损伤诊断[J].中国医药科学,2012,2(7):5-6.
- [5] Ping Z, Peng Y, Lang H, et al. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020,1(3):3579143.
- [6] Zhu Q, Kirova YM, Cao L, et al. Associated with radiotherapy in breast cancer: a question-based review with current literatures[J]. Cancer Treat Rev, 2018,68:9-15.
- [7] Upshaw JN. Cardioprotective strategies to prevent cancer treatment-related cardiovascular toxicity: a Review[J]. Curr Oncol Rep, 2020,22(7):72.
- [8] Horita S, Kusama T, Ban N, et al. Effect of age-related baseline risk on radiation dose response for coronary heart disease[J]. J Radiol Prot, 2018,38(4):1469-1482.
- [9] Gao S, Zhao Z, Wu R, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves oradation-induced heart injury through DNA damage repair in rat model[J]. Radiat Environ Biophys, 2017,56(1):63-77.
- [10] Zhou Q, Hu W, Fei X, et al. Recombinant human neuregulin-1β is protective against radiation-induced myocardial cell injury[J]. Mol Med Rep, 2016,14(1):325-330.
- [11] 熊政,张阳扬,李群星,等.放射性心脏病的治疗[J].心血管病学进展,2020,41(5):476-479,484.
- [12] Tan W, Wu X, Wei S, et al. Chemoradiotherapy-associated cardiovascular toxicity: a need of cardio-oncology to improve[J]. Clin Exp Cardiol, 2014,5(5):320.
- [13] Durham A, Lovis A, Simons J, et al. Percussion assisted radiation therapy in Hodgkin lymphoma allows a marked reduction in heart dose[J]. Radiother Oncol, 2020,152:163-168.
- [14] Nolan MT, Russell DJ, Marwick TH. Long-term risk of heart failure and

- myocardial dysfunction after thoracic radiotherapy: a systematic review [J]. Can J Cardiol, 2016, 32(7): 908-920.
- [15] 巩敏杰, 安佳琪, 吴峰, 等. 褪黑素通过 Nr2/HO-1 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(6): 857-863, 876.
- [16] Yahyapour R, Amini P, Saffar H, et al. Metformin protects against radiation-induced heart injury and attenuates the up regulation of dual oxidase genes following rat's chest irradiation[J]. Int J Mol Cell Med, 2018, 7(3): 193-202.
- [17] Zhang L, Huang B, Tang H, et al. Amifostine inhibited the differentiation of RAW264. 7 cells into osteoclasts by reducing the production of ROS under 2Gy radiation[J]. Cell Biochem, 2020, 121(1): 497-507.
- [18] Yang Y, Li N, Chen T, et al. Trimetazidine ameliorates sunitinib induced cardiotoxicity in mice via the AMPK/mTOR/autophagy pathway[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 625-631.
- [19] Liu Z, Chen JM, Huang H, et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway[J]. Metabolism, 2016, 65(3): 122-130.
- [20] Wu Q, Qi B, Liu Y, et al. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H2O2-induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 707(1-3): 87-94.
- [21] 曾伟玲, 郑建清, 李阳, 等. 辅酶 Q10 联合阿托伐他汀改善急性左心功能衰竭患者预后的临床价值[J]. 当代医学, 2019, 25(13): 44-46.
- [22] 梁国君, 廖桂华. 美托洛尔联合曲美他嗪对老年高血压合并慢性心力衰竭患者的疗效[J]. 中国医药, 2019, 14(2): 179-182.
- [23] Molinari F, Pin F, Gorini S, et al. The mitochondrial metabolic reprogramming agent trimetazidine as an 'exercise mimetic' in cachectic C26-bearing mice[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(6): 954-973.
- [24] Suljić U, Prnjavorac B, Bego T, et al. The role of metabolic therapy with trimetazidine in effort tolerance in patients with ischemic heart disease[J]. Med Glas(Zenica), 2018, 15(2): 109-114.
- [25] Liu Y, Li I, Su Q, et al. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a swine model of coronary microembolization[J]. Cardiology, 2015, 130(2): 130-136.
- [26] Ciavolella M, Greco C, Tavolaro R, et al. Acute oral trimetazidine administration increases resting technetium 99Tm sestamibi uptake in hibernating myocardium[J]. J Nucl Cardiol, 1998, 5(2): 128-133.
- [27] Wu S, Chang G, Gao L, et al. Trimetazidine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy[J]. Mol Med (Berl), 2018, 96(8): 791-806.
- [28] Botelho AFM, Lempek MR, Branco SEMT, et al. Coenzyme Q10 cardioprotective effects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in wistar rat[J]. Cardiovasc Toxicol, 2020, 20(3): 222-234.
- [29] Jafari M, Mousavi SM, Asgharzadeh A, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure: A systematic review of systematic reviews[J]. Indian Heart J, 2018, 70 Suppl 1(Suppl 1): S111-S117.
- [30] Sharma A, Fonarow GC, Butler J, et al. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art review[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9(4): 557-572.
- [31] Zhao L. Protective effects of trimetazidine and coenzyme Q10 on cisplatin induced cardiotoxicity by alleviating oxidative stress and mitochondrial dysfunction[J]. Anatol J Cardiol, 2019, 22(5): 232-239.

(收稿日期: 2020-03-23)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 03. 024

http://www. lenkzz. com/CN/10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 03. 024

• 病例报告 •

蓝色橡皮疱痣综合征一例

王晓月 林军

[关键词] 血管瘤; 蓝色橡皮疱痣综合征; 不明原因消化道出血; 胶囊内镜; 血管畸形

[中图分类号] R732. 2 [文献标识码] B

患者,男,28岁,因“间断黑便10余年,再发1周”于2018年8月入院。10年前患者出现黑便,自觉面色苍白、乏力,未行诊治,于2011年病情加重并予以第一次输血治疗后好转。此后黑便间断出现,2012年于外院行全面检查但未明确出血原因(胃镜、结肠镜检查未见明显异常,未行骨髓穿刺及小肠镜或胶囊内镜检查)。此后间断因“黑便、贫血”住院治疗。入院前1周患者再次出现黑便,伴头晕、乏力不适,2018年8月6日于外院血液科住院治疗,予以补充造血原料、止血、输血及支持治疗,患者情况无明显改善,为明确诊断转入我院。既往史:患者自诉不足2岁发现背部肉瘤样病变,稍突起于皮肤,质软,正常肤色,无不适,于外院行手术治疗后病理诊断为“海绵状血管瘤”;术后病灶附近再发,全身可见多处紫色、正常肤色血管瘤样病变;1998年患者腹部、下肢关节等多处行手术治疗,2000年行局部硬化治疗,治疗后仍有复发。余既往史、个人史、家族史无特殊。体格检查:T 36.6℃,P 90次/分,R 22次/分,Bp 125/70 mmHg;心、

肺、腹体格检查未见明显异常。背部可见一长12 cm的手术疤痕,右肋缘下方可见一长3 cm的手术疤痕,右手大拇指及左手无名指关节处可见血管瘤,双侧膝关节处分别可见长约3 cm的手术疤痕,全身皮肤可见多发紫色体表血管瘤。辅助检查:2017年6月于外院行肝胆脾胰超声检查示:脾脏轻度增大;肠镜检查示:多发血管瘤。入院查血常规示:红细胞计数 $4.15 \times 10^{12}/L$ ($4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$,括号内为正常参考值范围,以下相同),血红蛋白79.4 g/L(130.0~175.0 g/L),平均红细胞体积65.1 fL(82.0~100.0 fL),平均血红蛋白含量19.2 pg(27.0~34.0 pg),平均血红蛋白浓度294.3 g/L(316.0~354.0 g/L);粪便潜血试验(+);凝血酶原时间12.8 s(9.4~12.5 s),凝血酶时间17.6 s(10.3~16.6 s),纤维蛋白原138 ml/dl(238~498 ml/dl),D-二聚体稀释后定量为7 953 ng/ml(0~500 ng/ml);肝肾功能正常。心电图检查:窦性心律,不完全性右束支传导阻滞。胶囊内镜检查:全小肠多发大小不等蓝色结节,部分表面糜烂,未见明显活动性出血。初步诊断:疑似蓝色橡皮疱痣综合征(BEANS);中度贫血(小细胞低色素样贫血)。患者遂行小肠镜治疗:于空肠下段见两处蓝色隆起性病变,予以注射聚桂醇硬

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院消化内科

通讯作者:林军, E-mail: linjun64@126.com