

肺癌放疗相关心脏损伤的预防与治疗研究进展

王相涵^{1,2} 张哲^{1,2} 刘素坤² (通讯作者)

1.承德医学院研究生学院 河北 承德 067000

2.保定市第一中心医院放疗科 河北 保定 071000

【摘要】：三维适形放疗（3D-CRT）、调强放疗（IMRT/VMAT）、立体定向体部放疗（SBRT/SABR）以及质子治疗的推行，使非小细胞肺癌（NSCLC）患者的生存期明显延长。但随之而来的问题是，胸部放疗相关心脏损伤（radiation-induced heart disease, RIHD）正逐渐成为影响长期生存和生活品质的严重并发症。NRG/TOG 0617 等大型临床研究已经证实，心脏受照剂量——尤其是 V30、V40、V50 及平均心脏剂量（MHD）——与 NSCLC 患者总生存（OS）的下降存在独立相关关系^[1,2]。近年来学界的研究重心发生了明显转移：从早期把全心脏当成一个危及器官的粗放模式，已经转向关注心脏亚结构剂量-反应关系，并借助 AI 自动勾画、呼吸门控/深吸气屏气（DIBH）、质子治疗等手段降低心脏暴露^[3,6]。本文试围绕肺癌放疗相关心脏损伤的流行病学、病理机制、剂量学预测、预防技术以及临床管理的最新进展做一次系统梳理。

【关键词】：肺癌；放射治疗；放射性心脏损伤；心脏亚结构；剂量学；深吸气屏气；质子治疗；心肿瘤学

DOI:10.12417/2705-098X.26.19.049

1 引言：从能控瘤到要护心

肺癌目前仍是我国发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤，其中大约 80% 为 NSCLC。对于没有手术治疗机会的 III 期 NSCLC，同步放化疗后免疫巩固治疗已成为标准治疗方案。然而 RTOG 0617 这项 III 期试验的结果颇令人意外——它在比较 60 Gy 与 74 Gy 同步放化疗时发现，高剂量组的总生存反而更差（20.3 个月 vs 28.7 个月）^[1]。后续的二次分析进一步揭示，心脏 V40、MHD 等剂量参数与 OS 下降独立相关，heart V5 在多变量分析中成为 OS 的独立预后因子（HR 1.008, P=0.0051）^[1]。这表明 RIHD 预防不再是可选项，而是直接被推到了放疗计划设计的核心约束位置，尤其对左侧、中央型以及下叶病灶的放疗方案而言。

2 肺癌放疗相关心脏损伤的临床谱与病理机制

2.1 临床表现谱

需要明确的是，RIHD 并非某一单一疾病，而是一组涉及多个心脏结构的综合征。下面分述其主要表现形式。

冠状动脉疾病（RICAD）：这是目前量化研究最充分的类型，其中左前降支（LAD）的受照剂量尤为关键，临床意义最大。

心肌病/心力衰竭：可表现为射血分数降低型（HFrEF）或射血分数保留型（HFpEF），后者更容易被漏诊。

心律失常与传导异常：房颤是最常见的表现形式，其次为房室传导阻滞^[5]，严重时需植入永久起搏器。

2.2 发病机制

放射线对心脏的损伤，起始环节是微血管内皮细胞的凋亡，这一步触发了后续一连串的级联反应——活性氧（ROS）大量蓄积，IL-6、TNF- α 、TGF- β 等促炎因子被释放，最终导向胶原沉积和心肌纤维化。更麻烦的是，这种放射损伤与顺铂化

疗或免疫检查点抑制剂（ICIs）之间存在不容忽视的协同毒性^[3,5]，这给临床的联合治疗决策增添了不小的难度。

3 剂量学预测：从全心脏到亚结构

3.1 传统全心脏参数及其局限

回顾历史，RTOG 0617 主文首次在 III 期 NSCLC 人群中证实高剂量放疗组 OS 更差，且心脏剂量是其中重要的解释变量^[1]。Wang 等 2017 年 pooled 分析，结果显示：心脏平均剂量每增加 1 Gy，症状性心脏事件的风险便升高约 3%（HR 1.03, P=0.002）；MHD<10 Gy、10—20 Gy、 $\geq$ 20 Gy 分层时，2 年竞争风险校正事件率分别为 4%、7% 和 21%^[4]。

几乎同一时期，Atkins 等 2019 年在一个 748 例局部晚期 NSCLC 回顾性队列中发现，心脏 MHD 每升高 1 Gy，主要不良心脏事件（MACE）风险增加 5%（aHR 1.05, P<0.001），全因死亡风险也随之显著上升（aHR 1.02, P=0.007）。一个值得警惕的细节是：在没有基础冠心病（CHD 阴性）的患者亚组中，MHD $\geq$ 10 Gy 组相比<10 Gy 组的全因死亡 HR 竟达 1.34（P=0.014）^[10]。

不过，全心脏 DVH 参数存在一个根深蒂固的缺陷——它会抹平小体积高危亚结构的受照风险。McWilliam 等 2017 年对 1101 例接受根治性放疗的肺癌患者做了高分辨率剂量-生存分析，结果令人眼前一亮：心基部（base of heart）才是剂量最敏感的区域，该区域剂量>8.5 Gy 的患者生存显著恶化（HR 1.2, log-rank P<0.001）；反观全心脏 MHD、V5、V30 这些传统指标，在多变量分析中均无显著性^[17]。

3.2 心脏亚结构剂量-反应

2025 年发表在《JROBP》上的一篇荟萃分析（PROSPERO 注册，纳入 72 项研究、共 15424 例患者）进一步坐实了亚结构的价值：全心脏参数对 MACE 几乎没有显著的预测能力，

而亚结构参数则表现出更强的特异性^[6]。

4 预防策略一：放疗技术进步与计划优化

4.1 IMRT/VMAT vs 3D-CRT

Chun 等^[2]基于 RTOG 0617 的二次分析 (JCO, 2017) 比较了 482 例患者的 IMRT 与 3D-CRT 疗效, 结论比较稳: 两组在 2 年 OS、PFS、局部失败率及远处转移率上均无显著差异, 但 IMRT 组 ≥ 3 级肺炎发生率明显更低 (3.5% vs 7.9%, $P=0.039$), 且心脏各剂量参数全面优于 3D-CRT。更有意思的是, 心脏 V40 与 OS 在多变量分析中仍然显著相关 ($P<0.05$)。综合来看, IMRT 作为局部晚期 NSCLC 的首选放疗技术, 证据是比较扎实的。

4.2 呼吸管理: DIBH

深吸气屏气 (DIBH) 的原理并不复杂——吸气后肺容积增大、横膈下移, 心脏远离胸部的靶区, 靶区与心基部之间的距离得以拉开。Singh 等 2026 年 (在线发表于 2025 年) 报道了一项 32 例肺癌 VMAT-DIBH 的回顾性分析, 数据相当直观: 相比自由呼吸, DIBH 使肺 Dmean 从 14.49 降至 13.13 Gy ($P<0.001$)、V20 从 27.28% 降至 24.37% ($P<0.001$); 心脏 D2% 从 41.67 降至 39.91 Gy ($P=0.012$), V45 从 2.53% 降至 2.23% ($P=0.005$); LAD 平均剂量从 6.57 降至 5.59 Gy ($P=0.004$)。左室和 LCX 也同步受益。值得注意的是, 这种保护效应在左侧肿瘤以及隆突下淋巴结受累的患者中表现得最为明显。

4.3 粒子治疗

RTOG 1308 (一项纳入 330 例不可切除 II—IIIB 期 NSCLC 的 III 期 RCT) 的剂量学分析结果显示, 质子治疗在降低危及器官剂量方面碾压了光子放疗: 肺 MHD (14 vs 18 Gy)、V20 (26% vs 29%)、V5 (34% vs 57%); 心脏 MHD (5 vs 13 Gy)、V30 (7% vs 15%)、V5 (16% vs 46%), 以上差异均达到 $P<0.001$ 。脊髓 Dmax (39 vs 42 Gy, $P=0.001$) 和免疫细胞有效剂量 EDIC (3.8 vs 5.8 Gy, $P<0.001$) 也同样显著^[7]。唯一拉不开差距的是食管剂量 (23 vs 26 Gy, $P=0.190$)。上述差异在控制 PTV 大小、全肺体积及心脏体积后依然稳健。另需注意的是: RTOG 1308 的最终 OS 及心脏事件临床终点数据迄今尚未公布, 质子治疗的临床获益目前仍停留在剂量学优势的层面, 距离确凿的生存证据还有一步之遥。

4.4 AI 自动勾画与 ESTRO ACROP 图谱

把亚结构限量真正落地, 绕不开一个现实问题: 怎么勾画? Duane 等 2017 年发表在《Radiotherapy & Oncology》上的心脏勾画图谱研究, 给出了基于 CT 定位扫描的左心室 5 个节段和左冠状动脉 10 个节段的可重复勾画方案。6 位放疗医师的测试数据显示, 左心室节段间的 DSC 为 0.60—0.73, 而冠状动脉节段 DSC 仅为 0.10—0.53——后者的勾画一致性显然不太理想, 多数放疗方案下剂量差异 <1 Gy^[8]。这项工作的意义在于,

它为 ESTRO ACROP 框架下将亚结构限量纳入临床计划提供了方法学基石; 再叠加 4D-CT/MR 引导的自适应放疗, 构成了当前实现亚结构限量落地的主要技术路径。

5 预防策略二：基线风险评估与药物干预

2022 年 ESC 心肿瘤学指南 (联合 ESTRO、EHA、IC-OS 共同制定) 给出了一条清晰的临床路径: 放疗前必须经过心肿瘤团队完成风险分层, 内容涵盖病史采集、心电图、心肌标志物 (hs-cTn/NT-proBNP)、超声心动图 (含 GLS) 以及必要的冠脉评估^[9]。该指南按 CTR-CVT 风险将患者分为低、中、高/极高危三个层级, 并分别规定了基线评估频次、年度随访要求、影像学复查节奏 (TTE 每 5 年) 以及心肿瘤专科转诊的指征。

至于药物预防, ESC 指南的态度相当审慎: 放疗相关心血管毒性的核心预防策略仍是靶区/OAR 优化+剂量约束, 药物干预充其量只是二级预防的补充手段^[9]。

6 监测与早期诊断

当前的主流共识是采用多模态监测策略。Atkins 等 2019 年研究所采用的 MACE 定义——涵盖心脏死亡、心梗、不稳定型心绞痛、心衰住院/急诊、冠脉血运重建——为心脏事件的标准报告提供了一个可参照的框架^[10]。特别指出 Valdés-Orrero 等 2026 年发表的前瞻性队列研究。该研究纳入 47 例患者 (中位 MHD 仅 5.1 Gy), 观察了放疗后 1 周和 12 周的 GLS (中位值 -18.06%、-18.72%、-18.59%)、hs-cTnT (7.30、7.50、6.60 ng/L) 及 NT-proBNP (43.0、48.5、55.5 pg/mL), 结果均未检测到显著变化, 按 MHD 分层后同样无差异。这个阴性结果恰好说明: 它提示在当代低心脏剂量 (中位 5.1 Gy) 的放疗实践中, 早期亚临床损伤可能确实不那么显著, 与其盯着短期 LVEF 那点波动, 不如把精力放在长期随访上。

7 已发生 RIHD 的治疗管理

RIHD 一旦跨入临床症状期, 处理原则就必须同时兼顾肿瘤学和心脏病学两方面的考量。

冠心病: 放射后的血管往往呈弥漫性钙化, 且术野粘连严重, PCI 通常比 CABG 更容易实施, 但操作难度依然不小, 务必经由多学科团队 (MDT) 共同决策^[5]。

瓣膜病: 放射后的主动脉瓣/二尖瓣常合并瓣环挛缩, 对于高危患者, 经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) 的 30 天死亡率低于传统外科换瓣 (SAVR) ^[5]。

心衰与传导异常: 按现行指南进行 GDMT 药物治疗; 对于高度房室传导阻滞或病态窦房结综合征, 考虑到其天然进展风险偏高, 永久起搏器的植入适应证可适当放宽^[5]。

免疫检查点相关心肌炎: 若患者在使用 ICIs 期间出现 hs-cTn 骤升伴新发心律失常, 必须立即停用 ICIs, 并按 ESC 指南给予糖皮质激素冲击治疗——这一点至关重要, 切忌将其

误诊为单纯的 RIHD 而延误处置^[9]。

8 争议、空白与未来方向

肺癌专属亚结构剂量约束：眼下多数数值源自回顾性汇总，缺乏前瞻性随机验证。NCCN 及主流指南至今仍未出台肺癌专用的硬性亚结构约束标准，这块空白亟待填补。

低剂量云（Low-Dose Cloud）：VMAT/SBRT 带来的大面积低剂量照射（V5/V10）是否会在 20 年后演变为冠脉微循环病变，目前只能靠长期随访数据来回答^[6]。

FLASH 放疗：Kim 等 2024 年发表于《IJROBP》的临床前小鼠研究显示，FLASH 质子放疗（F-PRT）相比标准质子放疗（S-PRT）显著减轻了心脏炎症和纤维化通路的激活，8 周和 30 周的超声验证均表明心脏功能得到了更好的保护，胶原沉积也明显减少^[3]。这一成果为 FLASH 的临床转化铺了路，但它目前仍停留在临床前阶段，离临床应用尚有距离。

AI 预测模型：将亚结构 DVH、基线冠脉钙化评分（CAC）、循环标志物及基因组学数据整合为个体化风险模型，是未来 3

—5 年内最有望改变临床实践的方向^[6]。如果这条路走通，放疗计划设计将从一刀切走向真正的精准化。

9 小结

肺癌放疗已步入一个长生存前提下的精细护心时代。对于局晚期、左侧或中央型 NSCLC，放疗计划设计时绝不能满足于全心脏 MHD 达标就万事大吉，而应在 ESTRO ACROP 框架下认真勾画 LAD、左室、心基部等关键亚结构，并充分利用 IMRT/VMAT 逆向优化、DIBH 及质子治疗等技术压低其受照剂量。Atkins 等和 McWilliam 等的研究不约而同地指向同一结论：心脏剂量（尤其是亚结构剂量）是 MACE 和生存的强预测因子，且与基础心血管风险存在交互效应。在此基础上，建立以超声 GLS、CMR 及 hs-cTn 为核心的长程随访体系，并在心肿瘤团队的指导下对发生的 RICAD、心衰及瓣膜病变进行规范化管理，方为长久之计。展望未来，随着 RTOG 1308 等前瞻性研究的临床终点数据陆续公布，以及 FLASH 等新技术的逐步成熟，肺癌 RIHD 有望真正从不可避免的晚期代价转变为一种可防、可控、可治的并存疾病。

参考文献：

- [1] Bradley JD,Paulus R,Komaki R,et al.Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer(RTOG 0617):a randomised,two-by-two factorial phase 3 study.Lancet Oncol.2015;16(2):187-199.PMID:25601342.PMCID:PMC4419359.
- [2] Chun SG,Hu C,Choy H,et al.Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer:A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial.J Clin Oncol.2017;35(1):56-62.PMID:28034064.PMCID:PMC5455690.
- [3] Kim K,Kim MM,Skoufos G,et al.FLASH Proton Radiation Therapy Mitigates Inflammatory and Fibrotic Pathways and Preserves Cardiac Function in a Preclinical Mouse Model of Radiation-Induced Heart Disease.Int J Radiat Oncol Biol Phys.2024;119(4):1234-1247. PMID:38364948.
- [4] 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 Clin Oncol.2017;35(13):1387-1394.PMID:28113017.PMCID:PMC5455462.
- [5] Wildman VL,Qiu RLJ,Mandawat A,Luca K,Yang X,Kesarwala AH.Cardiac Substructure Dose Response after Lung Cancer Radiotherapy:A Systematic Review.Clin Lung Cancer.2026;27(3):273-296.e1.PMID:41820125.
- [6] Wang J,Li X,Zhao Y,et al.Dosimetric Parameters of the Heart and Its Substructures in Predicting Cardiac Events or Survival in Lung Cancer Patients After Radiotherapy:A Systematic Review and Meta-Analysis.Int J Radiat Oncol Biol Phys.2026.
- [7] Duane F,Aznar MC,Bartlett F,et al.A cardiac contouring atlas for radiotherapy.Radiother Oncol.2017;122(3):416-422.PMID:28233564. PMCID:PMC5356506..
- [8] Lyon AR,López-Fernández T,Couch LS,et al.;ESC Scientific Document Group.2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association(EHA),the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology(ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society(IC-OS).Eur Heart J.2022;43(41):4229-4361.PMID:36017568.
- [9] Atkins KM,Rawal B,Chaunzwa TL,et al.Cardiac Radiation Dose,Cardiac Disease,and Mortality in Patients With Lung Cancer.J Am Coll Cardiol.2019;73(23):2976-2987.