

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181074

常规超声心动图对蒽环类化疗药物致心脏毒性的诊断价值

李 骥¹, 郭海健^{2*}

1. 如皋市人民医院超声科, 如皋 226500
2. 南通大学附属医院心超室, 南通 226001

[摘要] **目的:**探讨常规超声心动图对蒽环类化疗药物所致心脏毒性的诊断价值。**方法:**选取2014年2月至2017年6月在我院接受蒽环类药物化疗的乳腺癌术后患者136例,给予吡柔比星+环磷酰胺+多西他赛方案化疗6个周期。疗程结束后,根据患者是否发生心脏毒性分为心脏毒性组($N=48$)和无心脏毒性组($N=76$),对比患者化疗前后的超声心动图参数,分析常规超声心动图参数在早期心脏毒性诊断中的价值。**结果:**心脏毒性组TAPSE、E/A和E/a,值显著低于无心脏毒性组($P<0.05$)。ROC曲线分析,TAPSE、E/A和E/e'对应的曲线下面积分别为0.917(0.874, 0.962)、0.902(0.853, 0.957)、0.845(0.823, 0.921)。TAPSE的截断值为20.78 mm、E/A的截断值为1.19、E/e'的截断值为8.59, Youden指数分别为0.842、0.761、0.712。**结论:**常规超声心动图在蒽环类药物心脏毒性诊断中具有一定价值。

[关键词] 常规超声心动图;蒽环类化疗药物;心脏毒性

[中图分类号] R 445.1 **[文献标志码]** A

Diagnostic value of conventional echocardiographic for cardiotoxicity caused by anthracycline chemotherapy drugs

LI Ji¹, GUO Hai-jian^{2*}

1. Department of Ultrasound, Rugao People's Hospital, Jiangsu Province, Rugao 226500, Jiangsu, China
2. Echo Room, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the diagnostic value of conventional echocardiography for cardiotoxicity caused by anthracycline chemotherapy drugs. **Methods:** A total of 136 postoperative patients with breast cancer who underwent anthracycline chemotherapy in our hospital from February 2014 to June 2017 were enrolled. Six cycles of pirarubicin + cyclophosphamide + docetaxel chemotherapy were given. At the end of the treatment, patients were divided into cardiotoxicity group ($N=48$) and no cardiotoxicity group ($N=76$). The echocardiographic parameters of the patients before and after chemotherapy were compared, and the value of the conventional echocardiographic parameters was analyzed in the early diagnosis of cardiotoxicity. **Results:** The values of TAPSE, E/A, and E/a in the cardiotoxic group were significantly lower than those in the no cardiotoxicity group ($P<0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the corresponding ROC curve of TAPSE, E/A, and E/e' were 0.917 (0.874, 0.962), 0.902 (0.853, 0.957), and 0.845 (0.823, 0.921), respectively. The cutoff value of TAPSE, E/A, and E/e' were 20.78, 1.19, and 8.59 mm, and the Youden index is 0.842, 0.761, and 0.712, respectively. **Conclusions:** Conventional echocardiography has certain value in the diagnosis of cardiotoxicity caused by anthracyclines.

[Key Words] conventional echocardiography; anthracycline chemotherapy; cardiotoxicity

蒽环类化疗药物广泛应用于血液系统肿瘤和实体瘤化疗,具有疗效确切、抗肿瘤作用强等优点,但蒽环类药物引起的毒副作用不容忽视,包括骨髓抑制、心脏毒性等,其中心脏毒性是最为严重的毒副作用,呈现进展性和不可逆性^[1],严重影响患者生活质量及预后,甚至威胁患者生命。2015年美国国

家癌症研究所指出:化疗后相关心血管疾病的发生抵消了癌症的治疗疗效,亦是降低存活率的晚期不良事件^[2]。因此,心脏毒性的防治在蒽环类药物使用期间应受到足够重视。

目前,监测心脏毒性的方法包括心电图、超声心动图、心内膜心肌活检、生物标志物等。心电图

[收稿日期] 2018-09-27 **[接受日期]** 2019-11-19

[作者简介] 李 骥,主治医师. E-mail: 239152163@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0513-85052222, E-mail: ntfyghj@163.com

和超声心动图是无创检查法,可以减少肿瘤患者机体消耗,是心脏毒性监测的敏感方法。因此,本研究探讨常规超声心动图对蒽环类化疗药物致心脏毒性的诊断价值,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年2月至2017年6月在我院接受蒽环类药物化疗的乳腺癌术后患者136例,均为女性,年龄28~72岁,平均年龄(45.5±10.5)岁。纳入标准:乳腺癌术后患者;既往未行放射治疗或其他心脏毒性药物化疗;既往无高血压及心脏病史;化疗前血常规、肝功能、肾功能、心电图、心肌酶谱均正常;预期生存期>24个月且依从性良好,KPS评分≥80分。排除标准:排除合并严重心功能不全、心肌梗死、心律失常者;排除合并高血压、糖尿病、冠心病等影响心功能疾病者;排除合并严重肝肾功能不全者;排除其他恶性肿瘤病史者。剔除标准:化疗期间出现严重心脏毒性或其他系统并发症不能完成化疗者。

1.2 化疗方案 所有患者均接受吡柔比星+环磷酰胺+多西他赛方案化疗,3周为1个周期,共6个周期。注射用盐酸吡柔比星静脉滴注,50 mg/m²,d1;环磷酰胺注射液静脉滴注,500 mg/m²,d1;多西他赛注射液静脉滴注。6个周期后雌激素受体阳性者给予内分泌治疗。

1.3 心脏毒性诊断标准 根据美国纽约心脏协会关于抗肿瘤药物心脏毒性的定义:有充血性心力衰竭或体征,LVEF较基线降低至少5%,且绝对值小于55%;或未有充血性心力衰竭症状或体征,LVEF降低至少10%,且绝对值<55%。通过临床病历、门诊复查或电话随访1年,每半年评估1次心脏功能。随访期间符合心脏毒性诊断标准的为心脏毒性组,其余为无心脏毒性组。

1.4 超声心动图监测

1.4.1 二维超声心动图监测 采用Philips iE33彩色多普勒超声诊断仪行常规超声心动图检查,S5-1超声探头,频率2.5~4.0 MHz。左室长轴切面:左房内径(LA)、主动脉内径(AO);右室前壁厚度(RVAW)、右室内径(RVD)、左室舒张末期内径(LVDd)、左室后壁舒张末期厚度(LVPW)、左室收缩末期内径(LVDs)、室间隔舒张末期厚度(IVST)、左室短轴缩短率(LVFS);心尖四腔心切面:右房横径(RAD-T)、右房长径(RAD-L)、右室基底横径

(RVD-B)、右室中间部横径(RVD-M)、右室长径(RVD-L);右心室最大面积(RVAmax)、最小面积(RVAmin),计算右室面积变化率(FAC)。采用双平面 Simpson's 法测量:左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血分数(LVEF),左房最大容积(LAVmax)、最小容积(LAVmin),计算左房容积指数(LAVI)。于右室心尖四腔心切面,将取样点置于三尖瓣环右室游离壁处,采用M型超声心动图测量三尖瓣收缩期位移(TAPSE)。

1.4.2 脉冲多普勒超声监测 采用组织多普勒测量舒张早期二尖瓣E波速度峰值(E)、舒张早期环室间隔运动峰值速度e'(m)及侧壁心肌运动峰值速度e'(l)、舒张晚期二尖瓣A波速度峰值(A)及右室游离壁收缩期心肌运动峰值速度(S'),计算E/A、平均e'和E/e'。

1.5 血清心肌酶检测 采用EDTA含促凝剂采血管抽取静脉血5 mL,1 h内于4℃条件下以3 500×g离心10 min,收集上层血清。采用生化(美国贝克曼库尔特公司AU5800型)分析仪检测血清心肌肌钙蛋白I(cTnI)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)。

1.6 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例表示,组间比较采用 t 或 χ^2 检验。采用ROC曲线评估常规超声心动图参数对蒽环类药物心脏毒性诊断价值。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般资料 结果(表1)表明:化疗结束后,136例患者中12例因发生严重并发症脱落,其余124例患者均完成化疗。随访期间,出现心脏毒性患者48例,无心脏毒性患者76例,两组患者一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 常规超声心动图参数及血清心肌酶水平 结果(表2)表明:心脏毒性组和无心脏毒性组TAPSE、E/A和E/a,值相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),心脏毒性组显著低于无心脏毒性组。与无心脏毒性组相比,心脏毒性组患者血清cTnI和CK-MB均升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 常规超声心动图检测蒽环类化疗心脏毒性价值 以无心脏毒性组数据为基线作ROC曲线,取Youden指数最大时对应的常规超声参数的灵敏度和特异度。结果(表3、图1)表明:TAPSE、E/A和

E/e'对应的 ROC 曲线下面积分别为 0.917(0.874, 0.962)、0.902(0.853, 0.957)、0.845(0.823, 0.921),具有一定的诊断价值;当 TAPSE、E/A 和 E/e'的截断值分别为 20.78 mm、1.19、8.59 时, Youden 指数分别为 0.842、0.761、0.712,诊断准确度较高。

表 1 入选患者一般资料

资料	心脏毒性组 (N=48)	无心脏毒性组 (N=76)	χ^2	P 值
年龄(岁)				
<50	19	35	0.501	0.479
≥50	29	41		
BMI(kg/m ²)				
<25	23	20	0.106	0.745
≥25	17	20		
病灶位置				
左侧	17	19	0.063	0.802
右侧	23	21		
分子分型				
Luminal a 型	9	7	0.504	0.918
Luminal b 型	13	15		
HER-2(+)型	10	9		
Basal-like 型	8	9		
临床分期				
I	17	27	0.557	0.757
II	19	34		
III	12	15		
淋巴转移				
有	27	40	0.155	0.694
无	21	36		
内分泌治疗				
是	41	68	0.455	0.500
否	7	8		

表 2 常规超声心动图参数及血清心肌酶水平变化

参数	心脏毒性组 (N=48)	无心脏毒性组 (N=76)	t	P 值
AO(mm)	24.83±3.58	25.65±4.41	1.082	0.281
LA(mm)	31.05±4.15	30.53±4.01	-0.694	0.489
RVAW(mm)	5.33±0.92	5.28±1.05	-0.271	0.787
RVD(mm)	22.98±3.35	24.15±4.85	1.464	0.146
IVST(mm)	8.40±0.65	8.43±0.67	0.203	0.840
LVPWT(mm)	8.41±1.11	8.55±1.23	0.534	0.595
LVDd(mm)	46.05±2.68	45.71±2.83	-0.552	0.583
LVEDV(mL)	65.75±15.27	70.15±16.58	1.483	0.141
LVESV(mL)	25.42±7.58	23.05±7.35	-1.728	0.087
LVDs(mm)	27.97±2.69	27.35±2.62	-1.044	0.300
LVEF(%)	59.85±5.15	61.54±6.07	1.599	0.112
LVFS(%)	38.49±3.47	39.65±3.95	1.668	0.098
RVD-B(mm)	25.37±3.06	26.17±4.16	1.072	0.286
RVD-M(mm)	22.65±4.91	22.15±4.35	-0.592	0.555
RVD-L(mm)	57.56±7.65	55.87±7.89	-1.175	0.242
FAC(%)	48.13±8.87	50.57±9.05	1.474	0.143
RAD-T(mm)	31.75±6.55	32.47±5.98	0.629	0.530
RAD-L(mm)	46.72±6.35	47.58±6.45	0.728	0.468
LAV _{max} (mL)	36.56±11.45	39.47±12.87	1.279	0.203
LAV _{min} (mL)	13.25±6.05	14.86±6.48	1.382	0.169
LAVI _{max} (mL/m ²)	22.35±6.89	23.78±7.76	1.043	0.299
LAVI _{min} (mL/m ²)	7.93±3.83	8.90±3.92	1.354	0.178
TAPSE(mm)	21.65±3.15	23.06±3.76	2.162	0.033
E(cm/s)	77.51±14.15	80.61±19.27	0.820	0.415
A(cm/s)	75.78±19.17	71.56±17.85	-1.019	0.311
E/A	1.05±0.29	1.19±0.30	2.050	0.044
e'	9.85±1.96	10.05±2.21	0.512	0.609
E/e'	8.35±1.52	8.93±1.50	2.087	0.039
S'(m/s)	14.11±2.37	14.35±2.87	0.484	0.629
cTnI(μg/L)	1.61±0.21	0.19±0.01	2.332	0.037
CK-MB(IU/L)	29.13±3.02	18.9±3.43	2.476	0.023

表 3 ROC 分析结果

参数	AUC	95%CI	敏感度/%	特异度/%	截断值/%	约登指数
TAPSE	0.917	(0.874~0.962)	91.51	90.24	69.54	0.842
E/A	0.902	(0.853~0.957)	89.58	85.62	40.49	0.761
E/e'	0.845	(0.823~0.921)	86.15	84.35	1.19	0.712

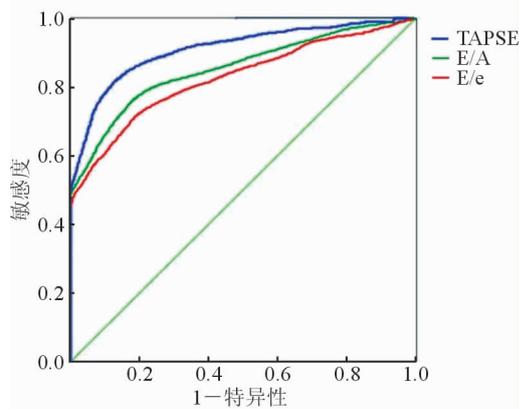


图 1 常规超声心动图 ROC 曲线

3 讨论

蒽环类药物导致心脏毒性的主要机制是氧化应激导致心肌损伤^[3-4],其导致心脏毒性可能与患者年龄、性别、其他化疗药物应用等有关,女性及儿童更易出现心脏毒性。由于个体差异,导致蒽环类药物没有绝对的“安全剂量”^[5-6]。超声心动图具有无创性、操作简单等优点,已广泛应用于心功能检测及心肌损害的早期评估。LVEF 是评估心功能的常用参数,但本研究发现,LVEF 在蒽环类药物心脏毒性早期监测中的准确度和特异度不高,可能是因

为:心脏收缩能力强,在心脏毒性早期心肌细胞受损未超过其代偿能力,LVEF 尚未降低;LVEF 存在固有测量误差(约 10%)^[7];患者前后负荷改变也会影响 LVEF 的测量,影响 LVEF 准确性和敏感性。

有研究^[8]认为左心室舒张功能受损早于收缩功能受损。本研究显示,心脏毒性患者左室舒张功能指标、E/A 和 E/e'显著低于无心脏毒性患者($P < 0.05$),ROC 曲线分析显示,E/A 及 E/e'对应的 ROC 曲线下面积分别为 0.902 和 0.845,Yourden 指数分别为 0.761 和 0.712 时,灵敏度和特异度最大,说明舒张功能对于蒽环类药物心脏毒性的检测较为敏感,与文献结果^[9-10]类似。左室主动脉松弛功能受损,可能与蒽环类药物引起心肌细胞调节 Ca^{2+} 功能障碍胞内 Ca^{2+} 浓度增高有关,而左心室收缩功能受 Ca 影响较小,松弛功能受 Ca^{2+} 影响较大,因此舒张功能受损早于收缩功能受损^[11]。

近年来,关于蒽环类药物对右心室影响逐渐受到重视。Kocabaş 等^[12]发现,蒽环类药物对右心室发生毒性风险更高,当累计剂量 $\leq 120 \text{ mg/m}^2$ 时,右心室等容舒张期延长较左心室更明显。氧化应激损伤及拓扑异构酶 2- β 结合是蒽环类药物导致右心室结构和功能改变的主要机制。蒽环类药物在还原型辅酶 I 脱氢酶和多种还原酶的作用下,生成超氧阴离子(O_2^-)和羟自由基(OH^-),损伤心肌细胞,且心肌细胞中自由基、超氧化物不能被及时清除,加重心肌细胞损伤^[13]。蒽环类药物可以插入心肌细胞拓扑异构酶 2- β DNA 中,抑制拓扑异构酶活性,导致 DNA 双链裂解,心肌细胞死亡。本研究发现,心脏毒性组 TAPSE 指数显著高于无心脏毒性组($P < 0.05$),ROC 曲线下面积为 0.917,当 Yourden 指数取 0.842 时,显示出较高的准确性和特异度。TAPSE 是综合评估心脏整体功能的新指标,用于反映右心室收缩和舒张功能,具有定量、简便、可重复性和可靠性好等优点,对蒽环类药物化疗后心脏毒性监测及判断有重要价值。Baysal 等^[14]研究显示,化疗结束后左右心室收缩和舒张功能常规参数无明显差异,但 TAPSE 显著增高。

综上所述,常规超声心动图作为评价心功能最常用的非侵入方法,综合应用左心房舒张、右心室功能指数对于蒽环类化疗心脏毒性的评价具有重要价值。但心肌酶谱指标是反映心肌功能的重要指标,本研究未对常规超声心动图参数与心肌酶谱指标变化的关系进行研究,后续将进行相关研究,

丰富研究成果。

参考文献

- [1] OCTAVIA Y, TOCCHETTI C G, GABRIELSON K L, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012,52(6):1213-1225.
- [2] 樊 华,黄新恩,蔡炜宇,等.雷替曲嗪联合羟基喜树碱和顺铂治疗晚期结直肠癌的安全性观察[J].中国临床医学,2007,14(5):658-659,707.
- [3] 中国临床肿瘤学会,中华医学会血液学分会.蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(10):925-934.
- [4] LIPSHULTZ S E, ALVAREZ J A, SCULLY R E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer[J]. Heart, 2008,94(4):525-533.
- [5] ROBERT J, MORVAN V L, SMITH D, et al. Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005,54(3):171-196.
- [6] GANAME J, CLAUS P, UYTTEBROECK A, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2007,20(12):1351-1358.
- [7] 赵维鹏,程蕾蕾.超声心动图评估化疗药物致心脏毒性的现状及进展[J].中国医学影像学杂志,2013,21(10):787-790.
- [8] 林纪光,林道浙,寿仕新,等.乳腺癌患者表阿霉素心脏毒性的组织多普勒超声评价[J].医学影像学杂志,2010,20(3):359-361.
- [9] NAGUEH S F, SMISETH O A, APPLETON C P, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016,17(12):1321-1360.
- [10] MARCHANDISE B, SCHROEDER E, BOSLY A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics[J]. Am Heart J, 1989,118(1):92-98.
- [11] RVITELLI M, FILIPPELLI A, RINALDI B, et al. Effects of docosahexaenoic acid on $[Ca^{2+}]_i$ increase induced by doxorubicin in ventricular rat cardiomyocytes[J]. Life Sci, 2002,71(16):1905-1916.
- [12] KOCABAŞ A, KARDELEN F, ERTUG H, et al. Assessment of early-onset chronic progressive anthracycline cardiotoxicity in children: different response patterns of right and left ventricles[J]. Pediatr Cardiol, 2014,35(1):82-88.
- [13] 陈 吉,于 泓,刘晓利.蒽环类药物心脏毒性及防治进展[J].国际心血管病杂志,2014,41(1):39-41.
- [14] BAYSAL T, KOKSAL Y, ORAN B, et al. Cardiac functions evaluated with tissue Doppler imaging in childhood cancers treated with anthracyclines [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2010,27(1):13-23.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军