

超声二维斑点追踪技术监测蒽环类药物 治疗恶性淋巴瘤后心脏功能变化

洪少杰, 林树洪, 于瑞芳, 王良玉, 黎永谦, 杨琪玫, 叶俊彬, 陈伟丰, 蔡宋浩,
陈素珊

(汕头市中心医院, 广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 探讨超声二维斑点追踪成像 (2D-STI) 技术在监测恶性淋巴瘤蒽环类药物 (ANTH) 化疗后心脏功能变化及评价 ANTH 亚临床期心脏毒性方面的价值。[方法] 选择初发确诊非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 住院患者 42 例。所有患者均具有化学治疗指征, 采用标准 CHOP 方案化疗。应用 2D-STI 技术, 于化疗前、化疗第 2、4、6 个疗程后, 即阿霉素累积剂量为 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 后, 采集心脏整体纵向应变 (GLS)、整体径向应变 (GRS)、整体圆周应变 (GCS) 及左室扭转角度 (LVtw) 参数, 进行化疗前后不同疗程比较; 同时也对患者治疗前及治疗后不同疗程常规超声心动图的左室射血分数 (LVEF)、E 峰与 A 峰的比值 (E/A)、E/e' 和心肌做功指数 (Tei 指数) 的变化进行对比分析。[结果] GLS 在化疗第 2 疗程后、第 4 疗程后和第 6 疗程后均较化疗前明显降低 (分别为 $P=0.002$, $P<0.001$, $P<0.001$)。而 GRS、GCS 在第 6 疗程后出现明显下降 (分别为 $P<0.001$, $P=0.008$)。化疗第 4 疗程、第 6 疗程后, LVtw 比化疗前明显降低 (P 值均 <0.001)。Pearson 相关分析显示 GLS、LVtw 与阿霉素的累积剂量呈负相关。常规超声心动图 LVEF、E/A、E/e' 和 Tei 指数在化疗前后不同疗程改变不明显。[结论] 2D-STI 技术可以早期发现 NHL 患者 ANTH 化疗后心脏功能变化, 可用于监测 NHL 患者 ANTH 化疗后亚临床期心脏功能减退。GLS 和 LVtw 可以作为评价 ANTH 亚临床期心脏功能减退的敏感参数。GLS 和 LVtw 的减低与 ANTH 累积剂量呈负相关。

关键词: 蒽环类药物; 非霍奇金淋巴瘤; 心脏毒性; 超声二维斑点追踪成像技术

中图分类号: R733; R730.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)01-0049-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B010

Cardiac Function Monitoring by Two-dimensional Speckle Tracking Imaging in Lymphoma Patients with Anthracyclines Chemotherapy

HONG Shao-jie, LIN Shu-hong, YU Rui-fang, et al.

(Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China)

Abstract: [Objective] To monitor the cardiac function by two-dimensional speckle tracking imaging (2D-STI) in malignant lymphoma patients receiving anthracyclines (ANTH) chemotherapy. [Methods] Forty-two patients with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma (NHL) received standard CHOP regimen. 2D-STI and conventional echocardiography were performed before chemotherapy, and after 2, 4, 6 chemotherapy cycles, when the cumulative doses of adriamycin was $100\text{mg}/\text{m}^2$, $200\text{mg}/\text{m}^2$ and $300\text{mg}/\text{m}^2$. Global longitudinal strain (GLS), global radial strain (GRS), global circumferential strain (GCS), left ventricular torsion angle (LVtw), along with conventional indicators of myocardial function including left ventricular ejection fraction (LVEF), E/A, E/e' and Tei index were assessed and compared between pre- and post-chemotherapy. [Results] Compared with pre-chemotherapy, GLS was significantly reduced after 2, 4 and 6 chemotherapy cycles ($P=0.002$, $P<0.001$ and $P<0.001$, respectively). A significant reduction in GRS and GCS were observed between pre-chemotherapy and after 6 chemotherapy cycles ($P<0.001$, $P=0.008$, respectively). LVtw was significantly reduced after 4 and 6 chemotherapy cycles as compared with that before chemotherapy (both $P<0.001$). Pearson correlation analysis revealed that GLS and LVtw were negatively correlated with the cumulative dose of ANTH. No significant change was observed in LVEF, E/A, E/e' and Tei index before and after chemotherapy. [Conclusion] 2D-STI technology can detect subclinical cardiac dysfunction and monitor mild changes of cardiac function in NHL patients receiving ANTH chemotherapy. GLS and LVtw can be used as sensitive indicators for evaluation of subclinical cardiac dysfunction after ANTH chemotherapy, which are negatively correlated with the cumulative dose of ANTH.

Subject words: anthracyclines; non-Hodgkin's lymphoma; cardiotoxicity; two-dimensional speckle tracking imaging

基金项目: 汕头市重点科技项目 (汕头市财教 [2013] 244 号-71)

通讯作者: 洪少杰, 主任医师, 学士; 广东省汕头市中心医院血液科, 广东省汕头市外马路 114 号 (515031);
E-mail: gdstshj@sina.com

收稿日期: 2016-08-18; **修回日期:** 2016-10-28

恶性淋巴瘤是起源于淋巴结和/或结外淋巴组织的恶性肿瘤,是我国十大常见恶性肿瘤之一。我国的恶性淋巴瘤以非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)居多。蒽环类药物(anthracyclines, ANTH)是 NHL 化疗方案的主要药物。近年来,靶向药物和造血干细胞移植技术的应用,使 NHL 患者的疗效和生存期明显提高,然而,以 ANTH 为基础的联合治疗方案仍然为 NHL 化疗的主要方案^[1]。心脏毒性是 ANTH 最主要、最为严重的不良反应,在使用 ANTH 化疗的过程中,心脏毒性的监测和处理显得非常重要。本文旨在应用二维超声斑点追踪成像(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)技术检测采用 CHOP 方案化疗的 NHL 患者 ANTH 不同累积剂量后的心脏功能情况,探讨 2D-STI 在评价 ANTH 化疗后心脏功能变化,监测 ANTH 亚临床期心脏毒性方面的临床价值。

1 资料与方法

1.1 入选病例

2013 年 2 月至 2015 年 12 月在汕头市中心医院血液科住院的初发确诊 NHL 患者,共 42 例。42 例患者中男性 18 例,女性 24 例,年龄 18~64 岁,中位年龄 55 岁。对照组 30 例,为同年龄段健康受试者其中男性 13 例,女性 17 例,年龄 24~64 岁,中位年龄 53 岁。两组的性别、年龄无统计学差异。所有入选患者均经过病理学检查确诊,按照 WHO 淋巴系统肿瘤分类(2008)标准进行分类,根据 Ann Arbor (Cotswolds 修订版)分期系统进行分期。

42 例患者中,弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)32 例,滤泡性淋巴瘤(FL)6 例,套细胞淋巴瘤(MCL)2 例,淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤(NMZL)1 例,外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)1 例。其中,Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 10 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 18 例。

1.2 排除标准

①年龄大于 65 周岁;②心律失常:频发室早、房颤、房室传导阻滞等;③器质性心脏疾病:高血压病、冠心病、心肌病、风湿性心脏病和心包疾病等;④系统免疫性疾病、糖尿病、尿毒症及甲状腺功能亢进导致心功能损害;⑤既往有恶性肿瘤病史,接受过化疗或放射治疗;⑥各种影响图像质量的因素,如肥胖或

肺气肿等。

1.3 治疗方案

所有患者均具有使用 CHOP 方案化疗指征,采用标准 CHOP 方案化疗。在治疗过程发生疾病进展或心脏毒性的表现,根据治疗需要更改化疗方案或停止化疗。心脏毒性按照《蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013 年版)》^[2]的定义进行判断确诊。

1.4 研究方法

使用 Philips Sonos iE33 彩色超声诊断仪,由同一具有主任医师资格的超声科医生使用同一台超声诊断仪进行 2D-STI 技术检查,采集对照组和入选病例化疗前、化疗第 2、4、6 个周期后,即阿霉素累积剂量为 100mg/m²、200mg/m²、300mg/m² 后的心脏整体纵向应变(GLS)、整体径向应变(GRS)、整体圆周应变(GCS)及近心尖旋转角度、基底段旋转角度和左室扭转角度(LVtw)进行比较分析。同时也进行常规超声心动图左室射血分数(LVEF)、室间隔舒张末内径(LVIDd)、E 峰与 A 峰比值(E/A)、E/e' 比值(E/e')和心肌做功指数(Tei 指数)检查,对化疗前后不同疗程的变化进行对比。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析,各项数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数采用两独立样本 *t* 检验,相关分析采用 Pearson 相关分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗情况

42 例患者应用 CHOP 方案化疗,治疗过程有 2 例患者出现心功能不全,符合抗肿瘤药物心脏毒性定义的临床表现,8 例因治疗效果不佳及其他原因改用其他方案或退出治疗观察。其中完成 2、4、6 个疗程的患者分别为 42 例、39 例和 32 例。

2.2 化疗前及化疗后不同疗程常规超声心动图变化

患者化疗前与对照组常规超声心动图的变化 LVIDd、LVEF、E/A、E/e' 以及 Tei 指数差异无统计学意义(*P* 值均 > 0.05);化疗第 2、4、6 疗程后各项指标与化疗前比较差异无统计学意义(*P* 值均 > 0.05)(Table 1)。

Table 1 The changes of conventional echocardiography parameters and Tei index between pre-chemotherapy and after different courses of chemotherapy

Index	Control group (n=30)	Chemotherapy group			
		Pre-chemotherapy (n=42)	After 2nd course (n=42)	After 4th course (n=39)	After 6th course (n=32)
LVIDd(cm)	4.41±0.41	4.59±0.37 ^a	4.64±0.47	4.79±0.61	4.59±0.72
LVEF(%)	68.76±4.60	67.20±6.58 ^b	66.88±5.83	64.25±6.89	64.19±6.43
E/A	1.17±0.58	1.09±0.41 ^c	0.98±0.36	0.96±0.37	0.89±0.46
E/e'	9.52±1.21	9.65±3.07 ^d	10.13±4.85	10.24±3.61	11.45±5.49
Tei index	0.40±0.08	0.39±0.14 ^e	0.41±0.14	0.45±0.18	0.47±0.21

Note:The values of different parameters in pre-chemotherapy were compared with those in control group,after 2nd course of chemotherapy,after 4th course of chemotherapy and after 6th course of chemotherapy, respectively. a: $P=0.056, 0.590, 0.076$ and 1.00 , respectively; b: $P=0.268, 0.814, 0.052$ and 0.053 , respectively; c: $P=0.499, 0.195, 0.139$ and 0.052 , respectively; d: $P=0.827, 0.589, 0.430$ and 0.078 , respectively; e: $P=0.726, 0.515, 0.097$ and 0.054 , respectively.

2.3 化疗前及化疗后不同疗程 2D-STI 比较

2.3.1 化疗前及化疗后不同疗程收缩期应变值比较
比较患者化疗前和对照组 GLS、GRS 和 GCS 参数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与化疗前比较,化疗第 2、4、6 疗程后 GLS 明显下降, P 值分别为 0.002 、 <0.001 和 <0.001 , 差异有统计学意义; 化疗第 2、4 疗程后 GRS、GCS 与化疗前比较差异无统计学意义 (P 值均 >0.05); 第 6 疗程后 GRS、GCS 比化疗前下降

($P<0.001, P=0.008$)(Table 2; Figure 1, 2)。
2.3.2 化疗前及化疗后不同疗程收缩期扭转运动比较
比较化疗前及对照组的基底段旋转角度、近心尖旋转角度和 LVtw, 差异无统计学意义 (P 值均 >0.05)。化疗第 2、4、6 疗程后近心尖旋转角度与化疗前比较, P 值分别为 $0.005, <0.001, <0.001$, 化疗第 4、6 疗程后基底段旋转角度、LVtw 分别与化疗前比较差异有统计学意义 (P 值均 <0.001), 而第 2 疗程

Table 2 The changes of GLS, GRS and GCS in systolic phase between pre-chemotherapy and after different courses of chemotherapy

Index	Control group (n=30)	Chemotherapy group			
		Pre-chemotherapy (n=42)	After 2nd course (n=42)	After 4th course (n=39)	After 6th course (n=32)
GLS	-17.30±4.35	-17.50±2.24 ^a	-15.80±2.47	-14.14±2.90	-11.10±1.64
GRS	27.51±8.10	25.08±5.60 ^b	25.78±7.94	23.90±7.60	22.49±5.54
GCS	-16.17±3.70	-15.42±3.07 ^c	-15.67±1.67	-14.12±2.50	-13.68±2.25

Note:The values of different parameters in pre-chemotherapy were compared with those in control group,after 2nd course of chemotherapy,after 4th course of chemotherapy and after 6th course of chemotherapy, respectively. a: $P=0.800, 0.002, <0.001$ and <0.001 , respectively ; b: $P=0.137, 0.394, 0.052$ and <0.001 , respectively; c: $P=0.352, 0.654, 0.054$ and 0.008 , respectively.

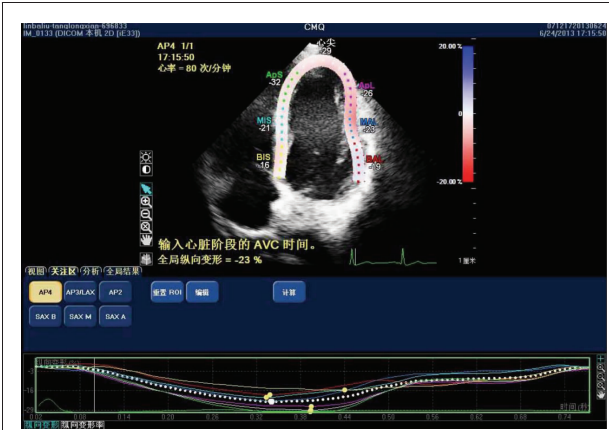


Figure 1 Longitudinal strain of the left ventricular posterior septum and lateral wall in apical four chamber view before chemotherapy

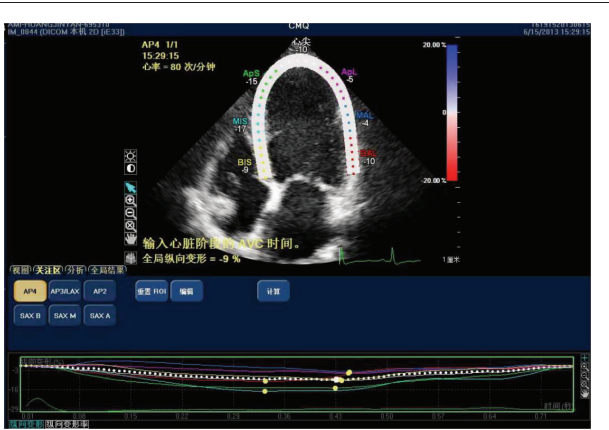


Figure 2 Longitudinal strain of the left ventricular posterior septum and lateral wall in apical four chamber view after 6 courses of chemotherapy

后两者与化疗前比较差异无统计学意义(P 值均 >0.05) (Table 3;Figure 3,4)。

2.3.3 ANTH 累积剂量与 GLS、LVtw 相关分析

本组病例化疗第 2、4、6 疗程后,阿霉素的平均累积剂量分别为 $139.36\pm24.77\text{mg}$, $288.63\pm48.48\text{mg}$, $453.91\pm53.40\text{mg}$ 。根据 Pearson 相关分析, GLS、LVtw 与阿霉素的累积剂量呈负相关, 相关系数分别为 $r_{\text{GLS}}=-0.673, P<0.001$; $r_{\text{LVtw}}=-0.603, P<0.001$ 。

3 讨 论

1967 年, Tan 等^[3]在观察阿霉素治疗儿童肿瘤的临床研究中首次发现 ANTH 可诱导心脏毒性的发生。随着 ANTH 在临床的广泛应用, 其心脏毒性越来越受到临床重视。临床上把 ANTH 心脏毒性分为急性、慢性和迟发性心肌损伤。目前认为, 慢性和迟发性心脏毒性与 ANTH 剂量累积正相关。但近年来的研究表明, 在使用 ANTH 尚未达到最大累积剂量时, 已可观察到相当比例的肝脏损害, 以阿霉素为例, 当累积剂量为 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 时观察到左心室收缩和

舒张功能的障碍^[4,5]。因此临床上对发现和监测无症状的亚临床期心脏损害十分重视。目前在 ANTH 心脏毒性检查监测方面有心肌活检、心脏放射性核素检查、心脏 MRI 检查、心电图、超声心动图和心肌酶等心肌损伤标志物等方法, 但这些方法存在检查有创性、放射性损伤、资源配置和特异性不高等缺点。常规超声心动图检查是最常用的监测手段, 但只有心肌严重受损或心脏整体受损时, 才会出现 LVEF 的异常或形态结构改变。因此, LVEF 不是监测亚临床心脏毒性的敏感指标^[6]。

2D-STI 技术, 是新近发展起来的一项超声技术, 其利用心肌原始的声学斑点标记, 在连续的帧频中准确地跟踪目的心肌组织的运动, 逐帧追踪检测斑点在整个心动周期中的运动轨迹, 获取心肌组织运动的速度、位移、应变、应变率及扭转角度等心肌力学参数, 以评价心肌整体与局部功能^[7]。目前国内已经应用于评价多种心脏疾病的心功能, 认为比常规超声检查敏感^[8]。也开始应用于化疗药物导致的心脏毒性的检测, 以及用于晚期心脏毒性发生进行预测的研究^[9]。最近, 美国超声心动图学会的专家共

Table 3 The changes of rotation angle of the basal segment, rotation angle of apex segment and LVtw between pre-chemotherapy and after different courses of chemotherapy

Index	Control group (n=30)	Chemotherapy group			
		Pre-chemotherapy (n=42)	After 2nd course (n=42)	After 4th course (n=39)	After 6th course (n=32)
Rotation angle of apex(°)	7.26±1.23	6.93±1.51 ^a	6.00±1.39	4.69±1.38	4.31±0.69
Rotation angle of the basal segment(°)	-5.21±1.26	-5.58±1.30 ^b	-5.06±1.30	-4.00±1.57	-3.32±0.50
LVtw(°)	12.47±1.62	12.51±2.69 ^c	11.09±2.49	8.69±2.57	7.23±2.84

Note: The values of different parameters in pre-chemotherapy were compared with those in control group, after 2nd course of chemotherapy, after 4th course of chemotherapy and after 6th course of chemotherapy, respectively. a: $P=0.328, 0.005, <0.001$ and <0.001 , respectively; b: $P=0.232, 0.058, <0.001$ and <0.001 , respectively; c: $P=0.942, 0.577, <0.001$ and <0.001 , respectively.

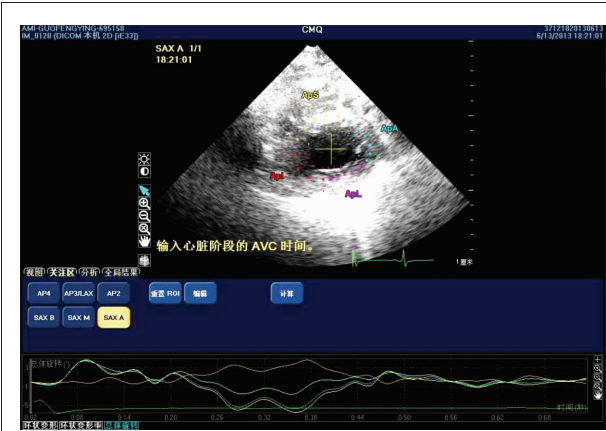


Figure 3 The rotation angle of basal segment in short axis view before chemotherapy

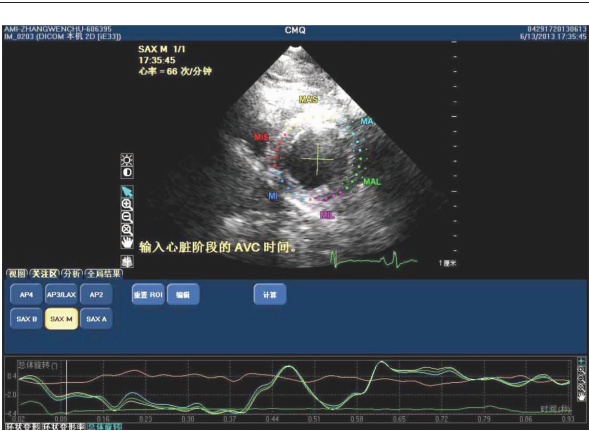


Figure 4 The rotation angle of basal segment in short view after 6 courses of chemotherapy

识强调了 2D-STI 监测癌症治疗相关的早期亚临床左室收缩功能障碍的实用性,提出其参数可能可以作出准确的心脏风险分层和促进及时的干预治疗^[10]。

GLS、GRS 和 GCS 是 2D-STI 检测心肌应变的主要参数。本研究监测了使用 CHOP 方案化疗的 NHL 患者的心肌应变功能。观察到在化疗不同疗程后, GLS、GRS、GCS 出现了降低。在化疗第 2 疗程后就可以发现 GLS 减低($P=0.005$),而第 4 和第 6 疗程后降低更为明显($P<0.001$)。而 GRS、GCS 在第 6 疗程后也出现降低($P<0.001$, $P=0.008$)。结果显示 GLS 降低比 GRS 和 GCS 出现早。原因可能为 GLS 反映心肌在长轴方向发生的形变,主要由心内膜下纵向心肌纤维收缩产生,而 ANTH 在心内膜下的浓度较高,对于心内膜下的纵向心肌纤维的损伤早于中间层的环形纤维。所以 GLS 在心脏的损伤中变化时间早且明显。

LVtw 也是评价心脏亚临床损害的敏感参数。LVtw 的产生主要是由于心肌螺旋形肌纤维的运动,螺旋形肌纤维分布在心内膜和心外膜,两者方向相反,当心脏收缩时,心尖部与心底部反方向旋转,旋转角度之和即为 LVtw。国外学者报道在接受 ANTH 30d 内监测 LVtw 发现其已下降^[11]。我们观察到,化疗第 4、6 疗程后, LVtw 出现了明显降低(P 值均 <0.001),与国外观察的结果相似。分析 GLS、LVtw 与阿霉素累积剂量相关性, GLS、LVtw 与阿霉素的累积剂量呈负相关,提示本组患者化疗后心脏功能的改变,与 ANTH 剂量累积相关。

同时我们观察了不同疗程化疗后,常规超声心动图 LVEF、E/A、E/e' 和 Tei 指数的改变,其中 LVEF、E/A 和 Tei 指数有所下降,但与化疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与 2D-STI 的检测结果比较,常规超声心动图 LVEF、E/A、E/e' 和 Tei 指数,在发现 ANTH 亚临床期心脏功能减退的敏感性不及 2D-STI。Poterucha 等^[12]的研究也发现接受 ANTH 化疗的青少年 GLS 在 LVEF 下降前已经减少,提示 2D-STI 在 LVEF 下降之前就可以识别亚临床左室收缩功能障碍。

我们的研究显示 2D-STI 技术的 GLS 和 LVtw 可以作为评价早期 ANTH 心脏功能改变的敏感参数,但是,要成为 ANTH 心脏毒性的诊断指标,成为临床早期诊断化疗药物心脏毒性的一种简单易行、廉价有效的新辅助方法,需要进一步的研究。

参考文献:

- [1] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 2.2014 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(6):916-946.
- [2] Chinese Society of Clinical Oncology, Hematology branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of cardiac toxicity of anthracyclines(2013)[J]. Chinese Clinical Oncology, 2013, 18(10):925-934.[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.]
- [3] Tan C, Tasaka H, Yu KP, et al. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. clinical evaluation with special reference to childhood leukemia[J]. Cancer, 1967, 20(3):333-353.
- [4] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. Cancer, 2003, 97(11):2869-2879.
- [5] Choi HS, Park ES, Kang HJ, et al. Dexrazoxane for preventing anthracycline cardiotoxicity in children with solid tumors[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(9):1336-1342.
- [6] Miyoshi T, Tanaka H, Kaneko A, et al. Left ventricular endocardial dysfunction in patients with preserved ejection fraction after receiving anthracycline[J]. Echocardiography, 2014, 31(7):848-857.
- [7] Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function[J]. J Ultrasound Med, 2011, 30(1):71-83.
- [8] Liu L, Wang ZG, Ren JL, et al. Application progress of two-dimensional speckle tracking imaging in patients with cardiovascular diseases[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2011, 27(1):179-182.[刘利, 王志刚, 任建丽等. 二维斑点追踪成像技术在心血管疾病中的应用进展[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(1):179-182.]
- [9] Tsai HR, Gjesdal O, Wethaletal T, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(3):472-477.
- [10] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(10):1063-1093.
- [11] Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012, 13(1):95-103.
- [12] Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, et al. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2012, 25(7):733-740.