

超声心动图对化疗药所致心脏毒性的评估

周明岩, 孙一欣, 那子悦, 温欣, 程文

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 癌症治疗方法的改进延长了患者的生存期, 但很多化疗药物会引起心脏并发症。尤为显著的是, 化疗导致的心脏功能受损明显降低了癌症患者的生存质量, 提高了死亡率。早期发现亚临床心脏毒性和左心室功能异常是非常重要的。目前, 对于亚临床心脏毒性的检测缺乏准确的手段和方法。超声心动图是现有的一种有效评估心脏功能的方法, 在心脏毒性诊断中起到重要作用。全文探讨超声心动图在检测心脏毒性中的作用, 包括传统及超声心动图新技术对亚临床心脏毒性的评估。

关键词: 超声心动图; 化疗; 心脏毒性

中图分类号: R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0606-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B015

Assessing the Cardiac Toxicity of Chemotherapeutic Agents by Echocardiography

ZHOU Ming-yan, SUN Yi-xin, NA Zi-yue, et al.

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Advancements in cancer treatment have resulted in sufficient survival length for patients to experience treatment-related cardiac complications. In particular, chemotherapy-induced cardiac dysfunction significantly compromises the quality of life and increased mortality rates in cancer patients. It should be emphasized to identify subclinical and left ventricular dysfunction early. At present, there is still lack of accuracy methods to assess for cardiotoxicity. Echocardiography is a readily available noninvasive tool to measure cardiac function. This article will discuss the role of echocardiography in the diagnosis of cardiotoxicity, particularly the recently advanced echocardiographic techniques for assessing subclinical cardiotoxicity.

Subject words: echocardiography; chemotherapy; cardiotoxicity

癌症治疗方法在近十几年进展迅速, 新型治疗方法, 如单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂, 抗微管药物(长春碱类、紫杉醇), 扩展了临床现有的癌症治疗方法。这些新型的治疗方法与强化的治疗方案及更好的支持治疗相结合, 提高了癌症患者的生存率^[1]。然而, 生存率的提高同时伴随着由使用化疗药导致的心血管并发症的增加^[2,3]。导致心血管并发症增加的因素有: ①相对高龄的肿瘤患者人数的增加(高龄患者存在更多的心血管危险因素, 因此更容易患心血管疾病)^[1], ②更具侵袭性的癌症发病率逐年增

高, 则需要药效更强的药物和治疗方案^[2], ③一些新型的治疗药物存在心脏毒性^[3]。化疗所致的心脏毒性对癌症患者发病率和死亡率的影响已经受到了广泛关注, 对其进行有效的评估具有重要的意义。

1 化疗药物的心脏毒性

癌症治疗相关的心血管并发症包括心脏功能障碍、心肌缺血、心肌梗塞、高血压、血栓栓塞和心律不齐等^[4]。蒽环类药物导致的心脏功能障碍从 20 世纪 70 年代就已经被意识到了, 绝大多数的研究都是围绕蒽环类药物所致的心脏毒性来进行。近年来, 使用酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者也出现了心脏功能障

通讯作者: 程文, 科主任, 主任医师, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院超声科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号 (150081); E-mail: chengwen69@yahoo.com

收稿日期: 2017-03-20; **修回日期:** 2017-05-03

碍(曲妥珠单抗尤为显著)。

2 超声心动图对化疗药物所致心脏毒性的评价指标

评估心肌损伤的金标准是心肌活检^[5],然而这种检查存在创伤性,并且检查结果取决于取材标本的质量。因此心肌活检不适合作为常规筛查和监测心脏毒性的首选方法。超声心动图是一种临床应用广泛、无创、无辐射的影像学检查方法,现已成为临床评价肿瘤患者化疗期间心功能的首选方法,可准确评估心脏收缩和舒张功能。

2.1 二维超声心动图 (two dimensional echocardiography, 2DE)

左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)是一种公认的检测心脏收缩功能和预后指标的参数^[6],是传统超声心动图评价心功能的常用指标。在化疗过程中,心脏毒性通常被定义为LVEF的下降。有研究^[7]定义心脏毒性为:LVEF<50%或LVEF较基线水平降低>20%,LVEF较基线降低>5%但绝对值仍>55%并存在心衰症状或LVEF降低>10%且绝对值仍>55%但不存在心衰症状。然而应用LVEF评价心脏毒性存在局限性:①这种方法易发生变异,对左心室收缩功能的细微改变不易检测,②临床上对LVEF下降但无症状的患者缺乏重视,不利于发现早期心脏损害,当临床上发现心功能紊乱时,心脏的调节能力已耗尽^[8]。因此,对使用蒽环类药物的患者,当出现LVEF<50%或下降>15%时,需严密监测心脏功能,一旦出现慢性心脏毒性表现或LVEF<45%,应立即停药同时提高心肌收缩力。综上所述,LVEF检测早期的心脏毒性并不敏感,特异性也不高,需要超声心动图新技术评估亚临床心脏毒性。

2.2 左心室声学造影

超声心动图检查过程中,心内膜要显示足够清晰才能手动描记舒张末期和收缩末期左室容积,以此计算射血分数。因此二维超声心动图测量LVEF的准确性取决于心内膜描记的准确性。左心室声学造影(left ventricular contrast echocardiography)可提高心内膜的可视度^[9],使74%的不可诊断性病例转换为可诊断的病例,并减少观察者内和观察者间的差异^[10]。Hoffmann等^[11]研究表明,不同检查者对同

一例患者的左室射血分数进行评估,分析所得结果之间的平均变异性,非造影条件下二维经胸超声心动图为14.3%,造影条件下为8.0%;非造影条件下三维经胸超声心动图为14.3%,造影条件下为7.4%;造影条件下的平均变异性与心脏核磁共振结果具有一致性(7.9%)。因而心脏超声造影可用于清晰显示心内膜从而精确评估左室射血分数。虽然目前化疗指南中声学造影评估化疗所致心脏毒性的作用尚未被认可,但根据超声心动图学指南,对超声图像质量不佳的患者可以合理地应用此技术,以改善图像质量。

2.3 三维超声心动图

除了心内膜的不清晰,二维超声心动图测量LVEF误差较大的原因是因为这种方法利用数学模型和几何假设计算左室容积。实时三维超声心动图(three dimensional echocardiography, 3DE)克服了这些缺陷并且更准确的评估左室容积和射血分数。多项研究结果已经证实三维成像优于二维成像,缩短了分析时间,且连续测量收缩功能变化且组间变异较低^[12,13]。Garzillo等^[14]在研究中发现,与二维超声心动图相比,对于评估左心室舒张末期容积及LVEF,三维超声心动图与心脏磁共振具有更好的相关性,提示三维超声心动图可以做为一种评价化疗药所致心脏毒性的简便方法。然而三维超声心动图目前仍存在一定的局限性:①三维超声心动图帧频较低,图像质量受二维超声心动图图像质量影响较大;②三维超声心动图受采集角度范围影响,易造成部分心脏腔室边缘的遗漏,影响测量数据的准确性;③采集过程中图像质量易受到患者呼吸、体位移动的影响^[15]。

2.4 应变和应变率成像

应变和应变率成像(strain and strain rate imaging, SR)是一种多普勒组织成像新技术,是从心肌纤维的形变角度提供了一种全新的、定量评价局部心肌运动的方法,反映局部心肌本身的变形速率,可准确地评价局部心肌的收缩和舒张功能^[16]。与LVEF相比,心肌应变和应变率成像是检测心脏毒性的较敏感的方法,因为它能够提供心肌力学的多维度评估(纵向、径向和环向应变),在LVEF还没有降低时,就能够发现局部室壁运动异常^[17]。Yoon等^[18]研究发现,40例接受蒽环类药物化疗并进行干细胞移植的白血病儿童,治疗前后LVEF没有明显下降,而

环向收缩应变及应变率显著下降,同时环向舒张应变率($P<0.001$)及整体纵向舒张应变率也显著下降,但其对远期心功能预测价值仍需继续随访。张颖等^[19]发现,在监测表阿霉素心脏毒性上,应变率成像较常规超声心动图能较早期和较敏感地发现心脏损害,舒张功能损害早于收缩功能,且对蒽环类药物所致心力衰竭有远期预测价值。但该技术尚存在不足之处,应变及应变率成像更易受声束夹角及节段运动方向的影响^[20],因此测量时尽量将取样点放在心肌的同一位置,存储图像时尽可能使左室长轴与声束方向一致。

2.5 负荷超声心动图

负荷超声心动图(stress echocardiography, SE)是指应用超声心动图对比观察负荷状态与静息状态超声所见,以了解受检者心血管系统对负荷的反应状况。负荷试验方法临床一般以运动和药物负荷多见^[21]。运动与药物负荷超声在预估化疗药物导致的亚临床心功能不全的心脏毒性反应中也有一定的作用。Kirkham等^[22]发现,负荷超声心动图可检测左室收缩功能储备及隐匿的心脏毒性,如左室功能不全。Jarfelt等^[23]的研究显示,运动负荷超声心动图可以检测出化疗后亚临床心功能损害,23例青春期前确诊为急性淋巴细胞性白血病的患者,行蒽环类药物化疗,21年后行运动负荷超声心动图检查,发现静息及运动负荷下的LVEF均较非化疗人群低,其中运动负荷下LVEF的差异更加明显(59.5% vs 77.3%, $P<0.00006$)。运动负荷超声可通过测量运动负荷下的LVEF发现潜在的心肌损害,但不足之处在于肿瘤患者达到最大运动量有一定的困难,可重复性较差及操作的半侵入性,因而对于长期随访患者心功能变化存在局限,这意味着负荷超声心动图可能不会经常用于心脏毒性的监测。

2.6 背向散射积分技术

背向散射积分技术(integrated backscatter, IBS)通过分析心肌背向散射信号的变化对心肌组织结构和物理学特性进行量化分析,能无创地评价心肌细微结构及其功能变化,进而评价心肌的组织病理学特性的改变。高春恒等^[24]发现,IBS参数的变化不仅反应表阿霉素复合化疗患者的心肌病理改变,还可间接反映心肌收缩功能改变。吴周贵等^[25]研究表明,蒽环类抗肿瘤药物的背向散射积分参数变化特点

为:大剂量阿霉素治疗后,心肌背向散射积分明显增加,周期变化幅度下降。因此背向散射积分参数的变化能反应蒽环类抗肿瘤药的心脏损伤情况,是一种有效的早期监测心脏毒性的手段之一。

2.7 速度向量成像

速度向量成像(velocity vector imaging, VVI)技术是新近推出的超声新技术。以二维灰阶成像为原理,运用声学采集的方式,应用像素的空间相干及追踪技术,在二维高帧频灰阶图像上通过实时的心肌运动跟踪运算法,跟踪每帧图像上的像素点,从而得到心肌运动方向和速度的动态向量图,全面定量分析心肌组织纵向、径向及环向的运动,综合评价心肌解剖力学方面的特征和心功能^[26,27]。与传统的超声技术比较,VVI技术不受声束角度影响^[28],具有分辨率高、无创伤、可重复性高等优点。VVI技术对评价心脏毒性的也有一定的局限性,VVI技术采用心内膜追踪法,采集者主观性对结果有一定影响,同时对于肥胖、肋间隙较窄的患者,清晰图像采集较困难,因此直接影响分析结果^[29]。综上所述,VVI为评价抗肿瘤药心肌损害提供了新的方法。

3 小 结

癌症治疗方法的改进和患者生存时间的延长导致了治疗引起的心脏并发症的增多,如何尽早的发现心脏毒性越来越受到关注。近来更多和更敏感的诊断技术提高了我们监测亚临床心脏毒性的能力。超声心动图在这个新兴的领域扮演了重要的角色,随着超声心动图技术的发展,提供了大量的证据支持化疗产生的亚临床心脏毒性的发生。通过三维超声或者超声造影可准确、重复测量LVEF,使用应变和应变率成像作为早期检查左室功能障碍的有效方法,这些方法可能在未来既能评估,也能监测癌症患者的心脏功能,但是仍需要克服一些挑战和困难。图像的质量也是一个值得注意的问题,最重要的是,需要大量的研究明确心脏毒性的界定标准以及超声心动图新技术对亚临床心脏毒性的评估,这样才能延长化疗患者的生存,使更多的患者受益。

参考文献:

- [1] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and

- survivorship statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4):271-289.
- [2] Siegel RL, Ward EM, Jemal A, et al. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(3):411-416.
- [3] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice guidelines; the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 19(36):2768-2801.
- [4] Bonita R, Pradhan R. Cardiovascular toxicities of cancer chemotherapy[J]. *Semin Oncol*, 2013, 40(2):156-167.
- [5] Li C, Sun LB, Qiu WS, et al. Research progress of cardiotoxicity induced by anti-tumor treatment [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2016, (12):1132-1138.[李晨, 孙丽斌, 邱文生. 抗肿瘤治疗所致心脏毒性的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, (12):1132-1138.]
- [6] Wang F, Gong P. Effects of Zhigancao Decoction in improvement of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients [J]. *Modern Oncology* 2016, 24 (16):2610-2614.[王凡, 巩平. 炙甘草汤预防蒽环类药物心脏毒性的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(16):2610-2614.]
- [7] Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity [J]. *Maedica (Buchar)*, 2013, 8(1):59-67.
- [8] Jin ZY, Hu YH. Clinical research progress of echocardiography for evaluating cardiac toxicity in patients treated with anthracycline [J]. *Journal of Inner Mongolia Medical University*, 2016, 38(3):255-258.[金之媛, 胡燕华. 超声心动图评估蒽环类化疗药物心脏毒性的临床研究进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2016, 38(3):255-258.]
- [9] Losi MA, Nistri S, Galderisi M, et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2010, 8(1):7.
- [10] Hoffman R, von Bardeleben S, ten Cate F, et al. Comparison of two- and three-dimensional unenhanced and contrast-enhanced echocardiography versus cineventriculography versus cardiac magnetic resonance for determination of left ventricular function [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(2):395-400.
- [11] Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cineventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(3):292-301.
- [12] Xu TY, Sun JP, Lee AP, et al. Three-dimensional speckle strain echocardiography is more accurate and efficient than 2D strain in the evaluation of left ventricular function.[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(2):360-366.
- [13] Altman M, Bergerot C, Aussoleil A, et al. Assessment of left ventricular systolic function by deformation imaging derived from speckle tracking: a comparison between 2D and 3D echo modalities [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(3):316-323.
- [14] Garzillo CL, Hueb W, Gersh BJ, et al. Long-term analysis of left ventricular ejection fraction in patients with stable multivessel coronary disease undergoing medicine, angioplasty or surgery: 10-year follow-up of the MASS II trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(43):3370-3377.
- [15] Li Q, Cheng LL, Shi J, et al. Evaluation of left ventricular systolic function using real-time three-dimensional echocardiography compared with equilibrium radionuclide angiography: a clinical study [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2016, 24(7):497-499.[李权, 程蕾蕾, 史静, 等. 实时三维超声心动图与平衡法核素心血池显像评价左心室收缩功能的临床对照研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(7):497-499.]
- [16] Su JF, Zhang J, Wang Y, et al. Evaluation of left atrial function in patients with uremia by strain rate imaging[J]. *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 2015, 31(8):719-721.[苏军芳, 张军, 王银, 等. 应用应变率成像技术对尿毒症患者左房功能的评价[J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(8):719-721.]
- [17] Hsiao JF, Koshino Y, Bonnicksen C R, et al. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013, 29(2):275-284.
- [18] Yoon JH, Kim HJ, Lee EJ, et al. Early left ventricular dysfunction in children after hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia: a case control study using speckle tracking echocardiography[J]. *Korean Circ J*, 2015, 45(1):51-58.
- [19] Zhang Y, Gong ZP, Ji P. Evaluation of myocardial damage induced by anthracycline antineoplastic drugs using strain rate imaging and cTn I [J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*, 2013, (7):452-455.[张颖, 龚兆萍, 嵇平. 应变率成像和肌钙蛋白 I 联合监测蒽环类药物心脏毒性的研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2013, (7):452-455.]

- [20] Ge XY,Zheng ZL. Assessment right atrial function in patients with hepatocirrhosis by real-time 3D echicardiography and 2D speckle tracking imaging [J].Chinese Journal of Ultrasound in Medicine,2016,(4):307-309.[葛晓颖,郑哲岚.实时三维超声和二维斑点追踪技术评价肝硬化患者右心房功能[J].中国超声医学杂志,2016,(4):307-309.]
- [21] Sun BG,Zhang N,Xu W,et al. Dyssynchrony by tissue doppler imaging and speckle-tracking approach of stress echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy [J]. Chinese Journal of Medical Imaging,2016,24(7):508-511.[孙步高,张宁,徐伟,等.负荷组织多普勒和斑点追踪法预测心脏再同步化治疗的响应[J].中国医学影像学杂志,2016,24(7):508-511.]
- [22] Kirkham AA, Virani SA, Campbell KL.The utility of cardiac stress testing for detection of cardiovascular disease in breast cancer survivors;a systematic review [J]. Int J Womens Health,2015,7(3):127-140.
- [23] Jarfelt M,Kujacic V,Holmgren D,et al.Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia [J].Pediatr Blood Cancer,2007,49(6):835-840.
- [24] Gao CH,Shen WS,Zou DZ,et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by strain rate imaging and integrated backscatter technique [J].Journal of China Clinic Medical Imaging,2010,21(5):365-367.[高春恒,沈伟生,邹大中,等.IBS参数及SRI技术综合评价表阿霉素复合化疗药物早期心肌毒性[J].中国临床医学影像杂志,2010,21(5):365-367.]
- [25] Wu ZG,Li JG. Progress on the evaluation of cardiac toxicity of the anthracycline chemotherapy by echocardiography[J]. Medical Recapitulate,2015,(8):1452-1454.[吴周贵,李金国.超声心动图对蒽环类化疗药物心脏毒性的评价进展[J].医学综述,2015,(8):1452-1454.]
- [26] Zhou J,Pu DR,Tian LQ,et al. Noninvasive assessment of myocardial mechanics of the left ventricle in rabbits using velocity vector imaging [J].Med Sci Monit Basic Res,2015,21:109-115.
- [27] Zhang WW,Yang XD,Wei LY,et al. The clinic value of evaluating left ventricular diastolic function with velocity imaging [J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine,2016,(12):1086-1089.[张威威,杨晓东,魏立亚,等.速度向量成像技术评价左室舒张功能的临床价值[J].中国超声医学杂志,2016,(12):1086-1089.]
- [28] Kraigher-Krainer E,Shah AM,Gupta DK,et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction [J].J Am Coll Cardiol,2014,63(5):447-456.
- [29] Li GZ,Yin LX,Shen J,et al. A clinical research of left ventricular systolic synchronization in patients with complete right bundle brunch block using velocity vector imaging [J]. Chin J Med Ultrasound (Electronic Edition),2015,12(9):689-695.[李国治,尹立雪,沈洁,等.速度向量成像技术评价完全性右束支传导阻滞患者左心室收缩期不同步[J].中华医学超声杂志电子版,2015,12(9):689-695.]

《肿瘤学杂志》关于“在线优先出版”的通告

为了加快学术论文传播速度,缩短出版周期,使作者研究成果的首发权及时得到确认,《肿瘤学杂志》自2016年实行“在线优先出版”,经同行评议通过采用的稿件,经编辑部加工处理后在中国知网(CNKI)实行电子版在线优先出版。具体如下:

(1)在线投稿接收之后,编辑部核实文稿的题目、作者、单位等版权作息,作者提供相关信息,供在线出版使用。此信息为文稿最终确认的出版信息,此后作者不再予以更改。

(2)在线出版的PDF全文是经作者最终校对的修改定稿。待编辑部完成整个校对流程后替换为正式出版稿,同时给出完整的发表年份、卷、期、起止页码和唯一的文献识别DOI号码。

(3)在线出版的文献是《肿瘤学杂志》印刷版本的在线优先网络版,完全满足国内外学术交流的在线检索和引用。