

自动瓣环运动定量技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者右室收缩功能的影响

张利芳 郭泰 张丽亚 刘改珍 芦芳

摘要 **目的** 应用自动瓣环运动定量(aTMAD)技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者右室收缩功能的影响。**方法** 选取50例行表柔比星为主化疗方案治疗的乳腺癌患者,分别于化疗前和化疗第2、4周期后行二维超声心动图检查,获取左室射血分数(LVEF)、右室面积变化率(RVFAC)及三尖瓣环收缩期位移(TAPSE);二维斑点追踪技术获取右室整体纵向峰值应变(RVGLS);aTMAD测量三尖瓣环位移(TAD),获取三尖瓣环右室游离壁收缩期峰值位移(T1)、三尖瓣环间隔收缩期峰值位移(T2)、三尖瓣环连线中点峰值位移(Tm)及Tm与右室舒张末期最大纵径比值(Tm%)。比较各组上述参数的差异,分析TAD与RVFAC、TAPSE、RVGLS的相关性,以及各超声参数与蒽环类药物累积剂量的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各超声参数预测蒽环类药物心脏毒性的诊断效能;并对各超声参数进行重复性检验。**结果** ①与化疗前比较,化疗第4周期后LVEF、RVFAC及TAPSE均降低,化疗第2、4周期后RVGLS、T1、T2、Tm及Tm%均降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。②化疗前后各周期Tm%与RVGLS均呈强相关($r=0.848、0.748、0.795$,均 $P<0.05$),与RVFAC均呈弱相关($r=0.544、0.447、0.347$,均 $P<0.05$),与TAPSE均呈弱相关($r=0.436、0.291、0.305$,均 $P<0.05$);RVGLS、T1、T2、Tm及Tm%与药物累积剂量均呈负相关($r=-0.785、-0.852、-0.730、-0.765、-0.862$,均 $P<0.05$)。③ROC曲线分析显示:RVGLS预测蒽环类药物心脏毒性的截断值为18.35%,敏感性90.7%,特异性85.7%,曲线下面积0.942;Tm%的截断值为15.15%,敏感性95.3%,特异性85.7%,曲线下面积0.930。④重复性检验显示:RVGLS和Tm%观察者内的组内相关系数分别为0.891、0.937,观察者间的组内相关系数分别为0.850、0.890。**结论** 应用aTMAD技术测量TAD可以评价乳腺癌化疗患者右室收缩功能障碍,且Tm%较RVGLS测量更简便易行、重复性好,具有重要的临床应用价值。

关键词 超声心动描记术;心室功能,右;三尖瓣环位移;蒽环类;乳腺肿瘤,恶性

[中图法分类号]R540.45;R737.9

[文献标识码]A

Effect of anthracycline on right ventricular systolic function in patients with breast cancer by automatic tracking of motion annular displacement

ZHANG Lifang, GUO Tai, ZHANG Liya, LIU Gaizhen, LU Fang

Department of Ultrasound, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect of anthracycline on right ventricular function in patients with breast cancer by automatic tracking of motion annular displacement (aTMAD). **Methods** Fifty breast cancer patients received anthracycline-based chemotherapy were selected, two-dimensional echocardiography were performed before chemotherapy and after 2nd and 4th cycle of chemotherapy. The left ventricular ejection fraction (LVEF), right ventricular fractional area change (RVFAC), and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) were obtained. The global longitudinal peak strain of right ventricle (RVGLS) was obtained by two-dimensional speckle tracking technology. Tricuspid annulus displacement (TAD) was measured by aTMAD, and the peak systolic displacement of the free wall of the right ventricle of the tricuspid annulus (T1), peak systolic displacement of the tricuspid annulus interval (T2), peak displacement of the midpoint of the line of the tricuspid

基金项目:山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(2060503-41)

作者单位:030001 太原市,山西医科大学第二医院超声科(张利芳、郭泰、刘改珍、芦芳);山西大学经济与管理学院(张丽亚)

通讯作者:芦芳, Email: luhome@sina.cn

annulus(Tm) and the maximum longitudinal diameter ratio of Tm to the end diastolic of the right ventricle (Tm%) were obtained. The differences of the above parameters in each chemotherapy cycle were compared, and the correlations between the TAD and RVFAC, TAPSE, RVGLS were analyzed, and the correlation between the ultrasonic parameters and the accumulated dose of anthracycline were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the diagnostic efficacy of ultrasonic parameters in predicting cardiac toxicity of anthracyclines, and RVGLS and Tm% were tested for repeatability.

Results ① Compared with before chemotherapy, LVEF, RVFAC and TAPSE were decreased after the 4th cycle of chemotherapy, while RVGLS, T1, T2, Tm and Tm% were decreased after the 2nd and 4th cycles of chemotherapy, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). ② There were strong correlation between Tm% and RVGLS ($r = 0.848, 0.748, 0.795$, all $P < 0.05$), and a weak correlation with RVFAC ($r = 0.544, 0.447, 0.347$, all $P < 0.05$) and weak correlation with TAPSE ($r = 0.436, 0.291, 0.305$, all $P < 0.05$) in each cycle before and after chemotherapy. RVGLS, T1, T2, Tm and Tm% were negatively correlated with drug accumulated doses ($r = -0.785, -0.852, -0.730, -0.765, -0.862$, all $P < 0.05$). ③ ROC curve analysis showed that the cutoff value of RVGLS for predicting cardiac toxicity of anthracyclines was 18.35%, the diagnostic sensitivity was 90.7%, specificity was 85.7%, and area under the curve was 0.942. The cut-off value of Tm% was 15.15%, the diagnostic sensitivity was 95.3%, specificity was 85.7%, and area under the curve of 0.930. ④ Reproducibility tests showed that the intra-observer ICC for RVGLS and Tm% were 0.891 and 0.937, and the inter-observer ICC were 0.850 and 0.890, respectively. **Conclusion** aTMAD can be used to evaluate right ventricular global systolic dysfunction in patients with breast cancer received chemotherapy, and Tm% is more convenient than RVGLS, which is repeatable and worthy of clinical promotion.

KEY WORDS Echocardiography; Ventricular function, right; Tricuspid annular displacement; Anthracycline; Breast tumor, malignant

蒽环类药物是目前临床治疗乳腺癌的主要化疗药物,然而其引起的心脏毒性是导致癌症患者死亡的主要原因^[1]。目前临床在化疗过程中会常规评估蒽环类药物对患者左室功能的影响,而其对右室功能影响的研究较少。自动瓣环运动定量(automatic tracking of motion annular displacement, aTMAD)技术是基于斑点追踪技术发展的高新技术,可快速评估右室整体功能,且不受右室形态结构及测量角度的影响。本研究应用 aTMAD 技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者化疗前后右室收缩功能的影响,旨在探讨其临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2018 年 10 月至 2019 年 12 月于我院乳腺外科行手术或穿刺活检首次诊断为乳腺癌的女性患者 50 例,年龄 28~69 岁,平均(52.78±10.08)岁。其中浸润性导管癌 35 例,小叶原位癌 13 例,黏液癌 2 例。均行至少 4 个周期表柔比星+环磷酰胺方案治疗,21 d 为一周期。排除标准:①左室射血分数(LVEF)<50%;②先天性心脏病、高血压病、糖尿病、缺血性心脏病、肺栓塞、阻塞性肺疾病等影响右室功能的疾病;③图像质量不清晰。本研究经我院医学伦理委员会批准,受检者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用 Philips EPIQ 7C 彩色多普勒超声诊断仪, S5-1 探头,频率 1~5 MHz; 配备 QLAB 分析软件。分别于化疗前和化疗第 2、4 周期后 3 d 天内行超声心动图检查。受检者取左侧卧位,连接心电图,嘱平静呼吸,调节增益至最佳图像。先行二维超声心动图检查,双平面 Simpson 法测量 LVEF、右室面积变化率(RVFAC), M 型超声测量三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)。存储连续 4 个心动周期以右室为主的心尖四腔心切面动态图像,清晰显示心内膜及三尖瓣环。

2. 图像分析:①将取样点分别放置于三尖瓣环右室游离壁侧、室间隔侧及心尖部,系统自动勾勒出感兴趣区,手动调整感兴趣区使其宽度与室壁厚度一致,获取右室各节段应变曲线及右室整体纵向应变(RVGLS)。②aTMAD 技术测量三尖瓣环位移(TAD)。将取样点分别放置于三尖瓣环右室游离壁侧、室间隔侧及右室心尖处,软件自动生成各取样点位移-时间曲线图,获得三尖瓣环右室游离壁收缩期峰值位移(T1)、三尖瓣环间隔收缩期峰值位移(T2)、三尖瓣环连线中点峰值位移(Tm)及 Tm 与右室舒张期末最大纵径比值(Tm%)。以上测值均测量 3 次以上取平均值。

3. 重复性检验:分别随机选取 15 个化疗前、化疗第 2 周期后及化疗第 4 周期后图像,2 周后由同一观察者及另一观察者分别对上述图像重新分析,计算观察

者内及观察者间的组内相关系数(ICC)。

4. 化疗方案:注射用盐酸表柔比星(浙江海正药业股份有限公司,国药准字:H19990280),每次 100 mg/m²,间隔 21 d 重复使用;注射用环磷酰胺(山西普德药业有限公司,国药准字:H14023686),每次 1000 mg/m²,间隔 21 d 重复使用。蒽环类药物的累积剂量按单位体表面积累积量(100 mg/m²)进行周期递增计算。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,化疗前后各周期所有心功能指标比较均行单因素方差分析,组间两两比较行 LSD 检验。各指标间的相关分析采用 Pearson 相关分析法,各指标与用药量间的相关分析采用 Spearman 秩相关分析法。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各超声参数预测蒽环类药物心脏毒性的诊断效能。观察者内及观察者间的一致性检验采用 Bland-Altman 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、化疗前后一般资料和二维超声心动图参数比较

乳腺癌患者化疗前后各周期的心率、收缩压、舒张压及体表面积比较,差异均无统计学意义,见表 1。与化疗前比较,化疗第 4 周期 LVEF、RVFAC 及 TAPSE 均降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 1 化疗前后各周期一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

时间	心率 (次/min)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	体表面积 (m ²)
化疗前	79.01±8.78	119.96±10.65	72.88±7.39	1.69±0.13
化疗第 2 周期	78.66±8.39	119.51±10.34	72.68±7.19	1.68±0.12
化疗第 4 周期	79.18±7.89	120.03±10.70	73.06±6.80	1.67±0.16

1 mm Hg=0.133 kPa

表 3 化疗前后各周期 RVGLS 和 aTMAD 参数比较($\bar{x} \pm s$)

时间	RVGLS(%)	aTMAD 参数			
		T1(mm)	T2(mm)	Tm(mm)	Tm%(%)
化疗前	-24.74±2.26	23.71±2.68	13.38±1.23	18.14±1.79	19.85±1.21
化疗第 2 周期	-21.56±2.24*	19.64±1.31*	12.49±1.11*	15.67±1.04*	17.08±1.11*
化疗第 4 周期	-18.48±2.00*#	16.90±1.87*#	10.02±2.50*#	14.04±1.60*#	14.90±1.62*#
F 值	103.929	109.624	50.449	93.409	173.744
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与化疗前比较,* $P < 0.05$;与化疗第 2 周期比较,# $P < 0.05$ 。RVGLS:右室整体纵向应变;T1:三尖瓣环右室游离壁收缩期峰值位移;T2:三尖瓣环间隔收缩期峰值位移;Tm:三尖瓣环连线中点峰值位移;Tm%:三尖瓣环连线中点峰值位移与右室舒张末期最大纵径比值

表 2 化疗前后各周期二维超声心动图参数比较($\bar{x} \pm s$)

时间	LVEF(%)	RVFAC(%)	TAPSE(mm)
化疗前	67.85±4.16	48.51±4.08	20.43±2.34
化疗第 2 周期	67.04±3.47	47.38±1.97	19.69±1.57
化疗第 4 周期	63.35±4.49*	43.72±2.85*	17.53±1.44*
F 值	17.431	26.400	33.968
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

与化疗前比较,* $P < 0.05$ 。LVEF:左室射血分数;RVFAC:右室面积变化率;TAPSE:三尖瓣环收缩期位移

二、化疗前后 RVGLS 和 aTMAD 参数比较

化疗前后各周期 RVGLS 比较,差异有统计学意义($F=103.929, P < 0.001$),化疗第 2、4 周期后 RVGLS 均低于化疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。化疗前后各周期 T1、T2、Tm 及 Tm% 比较,差异均有统计学意义($F=109.624、50.449、93.409、173.744$, 均 $P < 0.001$),化疗第 2、4 周期后 T1、T2、Tm 及 Tm% 均较化疗前明显减低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3 和图 1, 2。

三、aTMAD 参数与 RVFAC、TAPSE 及 RVGLS 的相关性分析

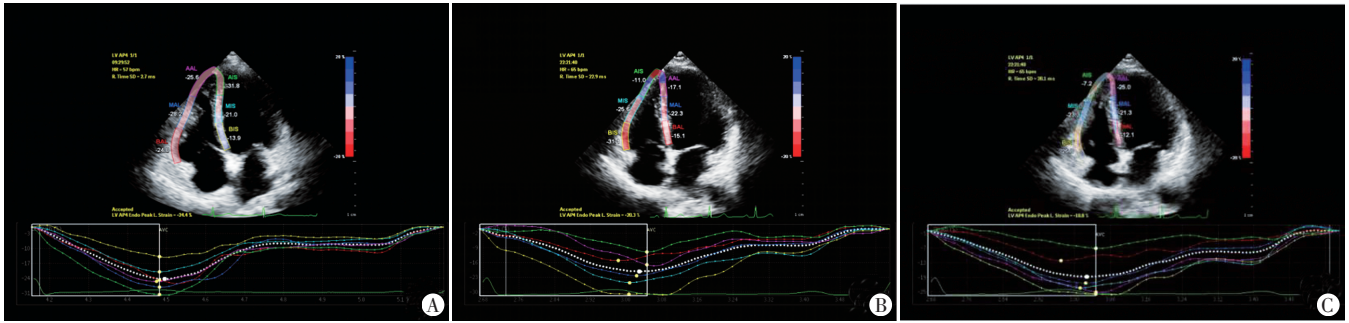
化疗前后各周期 Tm% 与 RVGLS 均呈强相关,与 RVFAC、TAPSE 均呈弱相关;而 T1、T2、Tm 与 RVFAC、TAPSE、RVGLS 均无明显相关性。见表 4。

四、各超声参数与蒽环类药物累积剂量的相关性分析

RVGLS、T1、T2、Tm 及 Tm% 与药物累积剂量均呈显著负相关($r=-0.785、-0.852、-0.730、-0.765、-0.862$, 均 $P < 0.05$)。RVFAC、TAPSE 与药物累积剂量均呈弱相关($r=-0.502、-0.530$, 均 $P < 0.05$)。

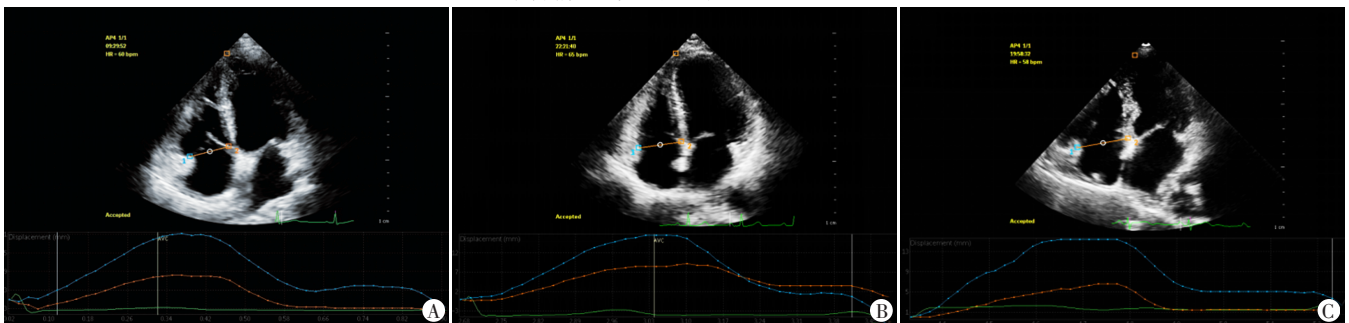
五、各超声参数预测蒽环类药物心脏毒性的诊断效能

化疗第 4 周期后 TAPSE、RVFAC、RVGLS 及 Tm% 预测蒽环类药物心脏毒性的曲线下面积分别为 0.819、0.774、0.942、0.930。TAPSE 截断值为 16.71%,敏感性



A: 化疗前, RVGLS为-24.4%; B: 化疗第2周期后, RVGLS为-20.3%; C: 化疗第4周期后, RVGLS为-18.8%

图1 化疗前后心尖四腔心切面RVGLS测量图



A: 化疗前, Tm%为19.1%; B: 化疗第2周期后, Tm%为17.6%; C: 化疗第4周期后, Tm%为15.8%

图2 化疗前后心尖四腔心切面三尖瓣环位移-时间曲线图

表4 化疗前后各周期Tm%与RVFAC、TAPSE及RVGLS的相关性

参数	RVFAC		TAPSE		RVGLS	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
化疗前Tm%	0.544	<0.05	0.436	<0.05	0.848	<0.05
化疗第2周期后Tm%	0.447	<0.05	0.291	<0.05	0.748	<0.05
化疗第4周期后Tm%	0.347	<0.05	0.305	<0.05	0.795	<0.05

RVFAC: 右室面积变化率; TAPSE: 三尖瓣环收缩期位移; RVGLS: 右室整体纵向应变
 为76.7%, 特异性为85.7%; RVFAC截断值为40.48%, 敏感性为90.7%, 特异性为57.1%; RVGLS截断值为-18.35%, 敏感性为90.7%, 特异性为85.7%; Tm%截断值为15.15%, 敏感性为95.3%, 特异性为85.7。见图3。

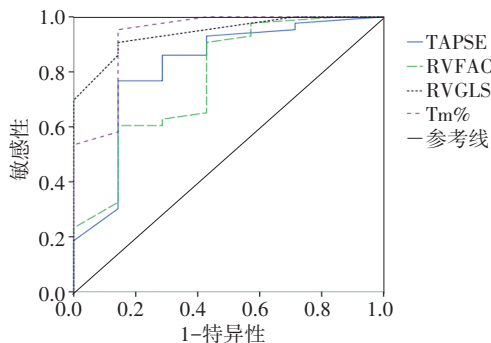


图3 TAPSE、RVFAC、RVGLS及Tm%预测蒽环类药物心脏毒性的ROC曲线图

六、重复性检验

RVGLS和Tm%在观察者内ICC值分别为0.891、

0.937, 观察者间ICC值分别为0.850、0.890。RVGLS在观察者内和观察者间的一致性界限分别为-2.89~3.51、-4.78~4.72; Tm%在观察者内和观察者间的一致性界限分别为-2.14~1.46、-3.28~3.05。

讨论

化疗是乳腺癌综合治疗中的重要组成部分, 可明显提高患者的治愈率, 然而化疗药物所致的心血管并发症严重影响患者的生存质量和生存率。目前对于蒽环类药物致心脏毒性的机制尚不明确, 有研究^[2-4]表明自由基的形成和氧化应激作用可导致心肌细胞坏死, 从而影响心肌收缩功能。既往研究^[5-6]表明, 蒽环类药物治疗期间对左、右心室的功能均有影响。本研究中常规超声心动图检查发现化疗第4周期后LVEF、RVFAC及TAPSE均较化疗前降低, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 也表明化疗过程中患者左室和右室功能均已受损。由此可见, 化疗后早期评估右室功能与左室同样重要。

本研究应用aTMAD技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者右室收缩功能的影响, 该技术不受右室形态结构及测量角度的影响, 操作简便、迅速。多项研究^[7-9]结果表明, aTMAD参数能够定量评价患者右室整体收缩功能。本研究结果也显示, 化疗第2、4周期后T1、Tm及Tm%均较化疗前减低(均 $P<0.05$), 表明右室心

肌收缩功能在化疗早期已降低;T2 由于受左室影响较大,代表左室收缩功能,在化疗第 2、4 周期后亦减低,说明左室和右室收缩功能受损几乎同步。通过对各超声参数与药物累积剂量进行相关性分析后发现, RVGLS、T1、T2、Tm 及 Tm% 与药物累积剂量均呈负相关 ($r=-0.785, -0.852, -0.730, -0.765, -0.862$, 均 $P<0.05$), 且相关程度高于常规二维超声参数 RVFAC、TAPSE。说明随着化疗药物累积剂量的不断增加,患者右室收缩功能逐渐减低,且 RVGLS 和 aTMAD 参数在药物累积剂量达 200 mg/m^2 时已发生减低,较常规超声(药物累积剂量达 400 mg/m^2)能更早期、有效地发现化疗药物对心肌功能的影响。与 Kaisa 等^[10]研究结果一致,表明低至中等剂量的蒽环类药物即可对右室的纵向收缩功能产生负面影响,aTMAD 技术是早期评估蒽环类药物心脏毒性的一种新的快速方法。

本研究相关性分析结果显示,T1、T2、Tm 与 RVFAC、TAPSE、RVGLS 均无明显相关性;而化疗前后各周期 Tm% 与 RVFAC、TAPSE、RVGLS 均呈正相关 ($r=0.848, 0.748, 0.795$, 均 $P<0.05$), 其中 Tm% 与 RVGLS 相关性最好。分析其原因可能为:Tm% 属于标准化位移指标,排除了不同个体右室长径差异的影响,可以更准确地评估未出现明显临床症状患者的右室整体收缩功能。Ahmad 等^[11]研究表明 aTMAD 参数中的 Tm% 与心脏 MRI 测得右室射血分数高度相关,且与传统 M 型超声相比可以更快速、简便地评价右室功能。本研究 ROC 曲线分析结果显示,RVGLS 评价蒽环类药物心脏毒性的截断值为 18.35%,敏感性为 90.7%,特异性为 85.7%,曲线下面积 0.942;Tm% 的截断值为 15.15,敏感性为 95.3%,特异性为 85.7%,曲线下面积 0.930。说明 RVGLS 和 Tm% 在预测蒽环类药物心脏毒性方面均较敏感,诊断价值高。本研究对 RVGLS 和 Tm% 进行重复性检验,结果显示 RVGLS 和 Tm% 观察者内的 ICC 分别为 0.891、0.937,观察者间的 ICC 分别为 0.850、0.890,二者的 ICC 均大于 80%,说明 RVGLS 和 Tm% 在观察者内及观察者间测量右室功能的变异率较低,测量结果可信度较高。再者 aTMAD 技术在操作过程中对患者图像质量要求低,Tm% 的测量过程较 RVGLS 简便,所需时间更短,可明显提高临床工作效率。

综上所述,应用 aTMAD 技术可以早期、敏感地评

估化疗患者右室收缩功能障碍,且简便易行、重复性好,是评估蒽环类药物化疗后右室收缩功能受损的新指标,值得临床推广。但本研究样本量较小,结果尚需大样本研究进一步证实;化疗药物对患者远期心脏功能的影响未进行追踪随访。

参考文献

- [1] Yeh ET, Vejpongsa P. Subclinical cardiotoxicity associated with cancer therapy: early detection and future directions [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(23): 2523-2525.
- [2] Ichikawa Y, Ghaneifar M, Bayeva M, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation [J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 617-630.
- [3] Střeba M, Popelová O, Vávrová A, et al. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(8): 899-929.
- [4] Glass CK, Mitchell RN. Winning the battle, but losing the war: mechanisms and morphology of cancer-therapy-associated cardiovascular toxicity [J]. Cardiovasc Pathol, 2017, 30(9): 55-63.
- [5] Milano G, Raucci A, Scopece A, et al. Doxorubicin and trastuzumab regimen induces biventricular failure in mice [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2014, 27(5): 568-579.
- [6] Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: a prospective study using novel cardiac imaging and biochemical marker [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(6): 5465-5467.
- [7] 张琳, 张军, 苏海砾, 等. 斑点追踪技术测量三尖瓣环位移评价 2 型糖尿病患者右心室收缩功能 [J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(4): 718-722.
- [8] 白鸿晖, 李天亮, 胡新玲, 等. 组织运动瓣环位移自动追踪技术评价房间隔缺损患者封堵术前后右心室功能的变化 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(12): 5234-5237.
- [9] 卜德华, 黄文凡. 超声斑点追踪组织瓣环位移技术及右心室面积变化率定量评价肺动脉高压患者右室收缩功能 [J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(7): 1212-1216.
- [10] Kaisa Y, Anneli E, Kim V, et al. Speckle tracking echocardiography detects decreased cardiac longitudinal function in anthracycline-exposed survivors of childhood cancer [J]. Eur J Pediatr, 2016, 175(10): 1379-1386.
- [11] Ahmad H, Mor-Avi V, Lang RM, et al. Assessment of right ventricular function using echocardiographic speckle tracking of the tricuspid annular motion: comparison with cardiac magnetic resonance [J]. Echocardiography, 2012, 29(1): 19-24.

(收稿日期: 2020-01-02)