

# 斑点追踪技术评价乳腺癌化疗患者心脏功能损伤的研究进展

万梦婷(综述) 陈金玲(审校)

**摘 要** 随着乳腺癌化疗药物的广泛使用,其导致患者心脏功能的损伤也在加重。斑点追踪技术早期诊断恶性肿瘤治疗相关心脏损害的敏感性和准确性均优于常规超声心动图。本文就斑点追踪技术评价乳腺癌化疗患者心脏功能损伤的研究进展进行综述。

**关键词** 斑点追踪;乳腺肿瘤,恶性;化疗;心脏毒性

[中图法分类号]R540.45;R737.9

[文献标识码]A

## Research progress of speckle tracking imaging technology in evaluating chemotherapeutics-related cardiotoxicity in breast cancer

WAN Mengting, CHEN Jinling

Department of Ultrasound, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**ABSTRACT** With the widespread use of anti-tumor drugs in the treatment of breast cancer, the cardiotoxicity caused by the treatment is also increasing. The sensitivity and accuracy of speckle tracking imaging technology for early diagnosis of malignant tumor treatment-related heart damage are superior to conventional echocardiography. This article reviews the research progress of speckle tracking imaging technology in evaluating chemotherapeutics-related cardiotoxicity in breast cancer patients.

**KEY WORDS** Speckle tracking imaging; Breast tumor, malignant; Chemotherapy; Cardiotoxicity

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,辅助化疗和靶向治疗是提高患者生存率的重要手段,但抗肿瘤药物带来的心脏损害亦不容忽视。研究<sup>[1-2]</sup>显示,在接受综合治疗的癌症存活者中,心血管疾病为其主要死因,约15.9%乳腺癌患者的死亡由心血管因素所致,略高于乳腺癌本身引起的死亡率(15.1%)。斑点追踪(speckle tracking imaging, STI)技术较常规超声心动图能更敏感地发现乳腺癌化疗药物导致的心功能异常,并准确评估心功能受损程度,为临床治疗提供参考依据。本文就STI评价乳腺癌化疗患者心脏功能损伤的研究进展进行综述。

### 一、乳腺癌辅助治疗药物种类及其心脏毒性的作用机制

1. 蒽环类药物:是目前临床最常见的导致心脏毒性的药物类型,包括多柔比星(阿霉素)、表柔比星(表阿霉素)、吡柔比星及米托蒽醌等,其引起的心脏毒性表现主要有窦性心动过速、充血性心力衰竭、心律失常及心功能紊乱等,致病机制多与氧化应激、脂质过氧化、钙超载、拓扑异构酶-II等造成的心肌细胞线粒体损伤和细胞凋亡有关。研究<sup>[3]</sup>显示蒽环类药物造成的心肌损伤具有剂量依赖性,且多为不可逆损伤。

2. 抗微管药物:即紫杉类药物,代表药物为紫杉醇和多烯紫杉醇(多西他赛),其引起的心脏毒性表现主要有无症状性心动过缓、房室传导阻滞、充血性心力衰竭及心肌缺血性损伤等。此类药物主要作用于细胞微管,抑制细胞有丝分裂和增殖,从而发挥抗肿瘤作用,但该作用也可造成心肌细胞损伤<sup>[4]</sup>。

3. 烷化剂:代表药物为环磷酰胺、异环磷酰胺及顺铂等,其引起的心脏毒性表现主要有心肌炎、心包炎、心包积液、急性左室功能障碍、心律失常及血栓形成等。目前其致病机制尚未明确,可能与内皮损伤、间质出血水肿、微血栓形成、血管痉挛等有关<sup>[3]</sup>。

4. 靶向药物:代表药物为曲妥珠单抗(赫赛汀)和帕妥珠单抗(帕捷特),一般用于表皮生长因子受体2(HER-2)阳性的乳腺癌患者,其引起的心脏毒性表现主要为无症状的左室功能不全至明显的充血性心力衰竭;致病机制主要与引起心肌收缩蛋白和线粒体结构、功能改变有关<sup>[5]</sup>。

### 二、评价乳腺癌化疗药物心脏毒性的方法及其优缺点

超声心动图是评估乳腺癌化疗药物相关心脏毒性最常用的方法。传统二维超声心动图(2DE)双平面Simpson法测量左室射

血分数(LVEF)评价乳腺癌化疗患者心脏功能存在一定局限,左心声学造影有助于提高左室容积与LVEF测量的可重复性和准确性<sup>[6]</sup>。与2DE相比,三维超声心动图(3DE)评估LVEF,尤其是对于LVEF接近临界值下限患者的准确性和可重复性更佳,但其对图像质量和操作者的技术要求较高,临床广泛应用有一定限制。心脏MRI、放射性核素心室造影、单光子断层扫描技术及心内膜活检均可用于评估乳腺癌患者化疗药物相关心脏毒性,但由于其操作繁琐、费用较高、重复性差,临床上不作为首选检查方法。

随着STI技术的出现,研究者尝试使用能反映心肌应变特征的应变参数评估乳腺癌化疗患者的心脏功能。研究<sup>[7-8]</sup>表明,恶性肿瘤治疗引起心脏毒性反应时,心肌应变改变先于LVEF改变,其中整体纵向峰值应变(GLS)已被证实是检测亚临床左室功能障碍的可靠参数,并可预测随后出现的LVEF下降<sup>[9]</sup>。美国超声心动图学会(ASE)和欧洲心血管成像协会(EACVI)专家共识<sup>[10]</sup>指出:抗肿瘤药物治疗过程中GLS较基线水平下降<8%无临床意义,但下降>15%预测肿瘤治疗相关心脏功能障碍(CTRCD)可能性大。STI技术通过逐帧追踪心肌组织自身的斑点回声运动轨迹来获取其运动信息,从而实现了对心肌功能整体和局部的定量测量,反映心肌收缩与舒张功能。研究<sup>[11]</sup>证明,二维斑点追踪(2D-STI)技术在定量评价心脏功能、阐明生理和病理状态下的心肌机械运动、诊断亚临床心肌运动异常等方面均有重要的价值<sup>[12]</sup>,其测得的心肌纵向及径向应变与MRI和声学测微计检查结果均高度相关( $r=0.79, 0.87$ , 均 $P<0.001$ ),但其仅能追踪单个平面上的斑点信息,不能实时追踪斑点运动的立体空间位置。三维斑点追踪(3D-STI)可以获得同一心动周期多平面的运动信息,同步分析心肌各节段应变和旋转,较2D-STI更能真实地反映心肌的运动和形变。但三维图像的分辨力低于二维图像,可能会因无法准确识别心内膜边界而影响斑点追踪的精准度,尤其是在患者存在肥胖、慢性阻塞性肺病、胸廓畸形等情况下应用受限。

### 三、STI技术评价乳腺癌化疗患者心脏毒性的临床应用及进展

#### (一)基于STI技术的左室收缩参数评价乳腺癌化疗患者心脏毒性

1. 2D-STI技术:常用的左室收缩参数包括GLS及应变率(GLSR)、整体圆周峰值应变及应变率(GCS、GCSR)、整体径向峰值应变及应变率(GRS、GRSR),以及分层应变参数如心内膜下层、中层、心外膜下层心肌纵向峰值应变(LS-endo、LS-mid、LS-epi)。一项Meta分析研究<sup>[13]</sup>结果显示,其纳入的所有研究中蒽环类、曲妥珠单抗或二者联合治疗的乳腺癌患者2D-STI参数均明显降低,其中最先改变的心肌功能参数为左室GLS。Tang等<sup>[14]</sup>研究认为左室GLS是乳腺癌患者蒽环类药物化疗早期亚临床心脏毒性的最佳预测指标,T1期(化疗后2.45个月)GLS预测CTRCD发生的截断值为-14.06%,敏感性83%,特异性84%;T2期(化疗后5.12个月)GLS预测CTRCD发生的截断值为-13.84%,敏感性93%,特异性84%;此外,T2期GCS也可作为CTRCD事件的预测因子,其截断值、敏感性、特异性分别为22.50%、92%、57%。薛继平等<sup>[15]</sup>发现乳腺癌患者接受蒽环类药物化疗第3周期跨壁纵向应变梯度(TMSG-LS)、LS-endo、GLS、

LS-epi均减低,且早于LVEF及其他应变参数改变,尤其是TMSG-LS和LS-endo检测心功能不全具有较高的准确性,能早期预测乳腺癌患者蒽环类药物化疗导致的左室收缩功能损害。

2. 3D-STI技术:常用的左室收缩参数除上述2D-STI参数外,还包括整体面积应变(GAS)、扭矩等。Chen等<sup>[16]</sup>应用3D-STI检测乳腺癌患者蒽环类化疗药物的心脏毒性,发现化疗中期(阿霉素累积剂量 $240\text{ mg/m}^2$ )和化疗晚期(阿霉素累积剂量 $360\text{ mg/m}^2$ )患者GAS、GLS、GCS均减低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),受试者工作特征(ROC)曲线分析发现,GAS为31.5%时诊断乳腺癌患者化疗后左室收缩功能不全的敏感性为81.9%,特异性为80.3%。张盼盼等<sup>[17]</sup>应用3D-STI评价乳腺癌患者蒽环类药物化疗后心室功能,发现其化疗后GAS、GLS均较化疗前明显减低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),且各参数与蒽环类药物累积剂量均呈负相关,其中GAS的相关性更佳( $r=-0.554, P<0.05$ ),提示3D-STI参数GAS能更敏感地评价乳腺癌化疗患者心脏功能受损。

#### (二)基于STI技术的左室舒张参数评价乳腺癌化疗患者心脏毒性

目前,国内外应用STI技术评价乳腺癌化疗舒张功能的研究相对较少,基于STI技术的左室舒张参数主要有舒张期应变及应变率。谭娅等<sup>[18]</sup>应用2D-STI技术发现,舒张期纵向应变及应变率可早期发现蒽环类药物化疗乳腺癌患者的左室舒张功能受损,尤其是二尖瓣口血流E峰与舒张早期应变率比值(E/LSRe)可作为早期左室舒张功能受损的敏感参数,并能预测左室收缩功能的损伤。当 $E/LSRe\geq 92.4$ 时,其预测蒽环类药物化疗患者左室收缩功能减低的敏感性和特异性分别为66.7%、72.5%。Upshaw等<sup>[19]</sup>分别应用STI技术和EACVI舒张功能指南<sup>[20]</sup>评估乳腺癌化疗患者的左室收缩和舒张功能,结果发现其在阿霉素作用早期即可发生左室舒张功能受损并持续存在,且其出现异常或进一步恶化先于左室收缩功能,但该研究并未分析左室舒张功能障碍与收缩功能障碍的关系,因此并无关于舒张功能障碍时中断化疗的建议。

#### (三)基于STI技术的左房功能参数评价乳腺癌化疗患者心脏毒性

STI技术常用的左房功能应变参数主要包括储存期应变(LASr)、管道期应变(LAScd)及收缩期应变(LASct)。Timóteo等<sup>[21]</sup>研究发现超过20%的乳腺癌化疗患者LASct较基线水平降低( $P<0.05$ ),提示左房收缩功能减低。Abdel-Qadir等<sup>[22]</sup>研究发现,与无癌对照组比较,乳腺癌组化疗第1年和第2年心房颤动(以下简称房颤)的发生率均增高,表明左房应变对预测房颤有重要价值,可以检测乳腺癌化疗过程中心房结构和功能的早期改变,进而预测房颤发生。

#### (四)基于STI技术的右室功能参数评价乳腺癌化疗患者心脏毒性

右室室壁结构菲薄且肌纤维较少,极易受到化疗药物损害发生心脏毒性事件,但由于右室形态特殊,功能评价较困难,目前很少有研究关注化疗药物相关的右心功能障碍。Calleja等<sup>[23]</sup>对30例接受曲妥珠单抗(合并使用或不使用蒽环类药物)治疗并发生CTRCD事件的HER-2阳性乳腺癌患者(试验组)进

行回顾性分析,并以30例年龄相当且尚未接受辅助化疗的HER-2阳性乳腺癌患者为对照组,结果发现试验组患者右室面积变化分数(RV-FAC)、右室游离壁纵向应变(RV-FWLS)及右室整体纵向应变(RV-GLS)均较对照组减低(均 $P<0.05$ ),以RV-GLS $<-20.3\%$ 诊断右室功能障碍,试验组发生率高达40%,说明化疗期间左室发生CTRCD时伴发右室功能障碍较常见。进一步对试验组中的16例患者随访(23±15)个月,发现尽管接受了心脏保护治疗,但仍有11例患者存在持续性的左室功能不全(LVEF $<55\%$ ),提示右室功能障碍对左室CTRCD事件的恢复有一定预测价值。Keramida等<sup>[24]</sup>研究纳入101例接受曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者,其中9.9%的患者出现了CTRCD,发现右室GLS降低 $>-14.8\%$ 预测CTRCD的准确率为90%,ROC曲线下面积为0.68,敏感性为66.7%,特异性为70.8%,这一截断值与ASE/EACVI建议的左室GLS降低 $>15\%$ 预测CTRCD的界值相似。Arciniegas等<sup>[25]</sup>研究也发现蒽环类药物联合曲妥珠单抗治疗患者CTRCD事件的发生率为20%,心脏毒性患者T1期(化疗后2.25个月)、T2期(化疗后5.44个月)时左室GLS、GCS、右室GLS及LSR均显著减低(均 $P<0.05$ ),表明左室GLS联合右室GLS是CTRCD的较强预测因子。

#### (五)基于STI技术的同步性参数评价乳腺癌化疗患者心脏毒性

Cheng等<sup>[26]</sup>应用2D-STI技术测量乳腺癌蒽环类药物化疗患者左室心肌收缩期峰值纵向应变(PSLS)、收缩期峰值应变达峰时间(TP)及心肌各节段TP的标准差等心脏同步性参数,结果发现乳腺癌蒽环类药物化疗患者与基线水平(化疗前)比较,TP和射血时间(EF)均缩短,TP/ET增加(均 $P<0.001$ ),且PSLS的降低与TP/ET的升高有关,这可能对乳腺癌患者预后评估有一定价值。Li等<sup>[27]</sup>研究发现蒽环类药物化疗乳腺癌患者化疗后心肌发生形变损害最早发生在T2期,峰值应变离散度在化疗T2、T4期均较基线水平明显增高(均 $P=0.000$ ),因此可用于检测乳腺癌患者化疗早期心脏损伤。但目前相关研究尚少,TP和峰值应变离散度对乳腺癌化疗患者心脏毒性的预测价值仍待进一步研究。

#### 四、STI技术评价乳腺癌化疗患者心脏毒性的局限性

STI技术对图像质量要求高,但对乳腺癌化疗患者而言,因受乳腺手术、术后改变、乳房重建填充物植入等因素影响,多数研究获取的超声图像质量欠佳,直接影响研究数据的准确性;另外,乳腺癌化疗患者治疗周期长、依从性欠佳,完整随访困难,因此今后还需大队列研究来进一步证实该技术的可靠性及准确性。

#### 五、小结

总之,STI技术能无创、便捷、准确、敏感地检测乳腺癌化疗患者早期心肌受损情况,预测心脏毒性事件的发生,为患者治疗方案的选择及疗程制定提供参考。相信随着科技的不断发展和研究的不断深入,STI将为乳腺癌化疗患者心脏毒性的评估提供更多有价值的信息。

#### 参考文献

[1] Okwuosa TM, Anzevino S, Rao R. Cardiovascular disease in cancer survivors[J]. Postgrad Med J, 2017, 93(1096): 82-90.  
[2] Shah AN, Gradishar WJ. Adjuvant anthracyclines in breast cancer:

what is their role?[J]. Oncologist, 2018, 23(10): 1153-1161.  
[3] 张永飞, 崔久嵬. 化疗药物所致心脏毒性的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(24): 11-15.  
[4] 马力, 时俊峰, 童宁. 紫杉醇类药物的不良反应研究[J]. 中国药房, 2018, 29(21): 3014-3017.  
[5] 王佳玉, 邓又斌. 超声心动图评价恶性肿瘤治疗相关心脏毒性的研究进展[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(8): 733-735.  
[6] 王佳玉, 邓又斌, 毛宇航, 等. 心脏超声造影评估恶性肿瘤化疗患者左心室射血分数与左心室容积的可重复性研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(1): 6-10.  
[7] 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.  
[8] Stoodley PW, Richards DAB, Hui R, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy [J]. Eur J Echocardiogr, 2011, 12(12): 945-952.  
[9] Milks MW, Velez MR, Mehta N, et al. Usefulness of integrating heart failure risk factors into impairment of global longitudinal strain to predict anthracycline related cardiac dysfunction [J]. Am J Cardiol, 2018, 121(7): 867-873.  
[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] Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(4): 789-793.  
[12] 王建华. 超声斑点追踪成像: 从二维到三维[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2014, 11(3): 1-4.  
[13] Berqamini C, Dolci G, Truong S, et al. Role of speckle tracking echocardiography in the evaluation of breast cancer patients undergoing chemotherapy: review and Meta-analysis of the literature [J]. Cardiovasc Toxicol, 2019, 19(6): 485-492.  
[14] Tang Q, Jiang Y, Xu Y, et al. Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer [J]. J Clin Ultrasound, 2017, 45(4): 222-230.  
[15] 薛继平, 苏莉莉, 康春松, 等. 斑点追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者左心室跨壁力学的影响[J]. 中华超声影像学杂志, 2015, 24(12): 1033-1038.  
[16] Chen J, Wang L, Wu FF, et al. Early detection of cardiotoxicity by 3D speckle tracking imaging of area strain in breast cancer patients receiving chemotherapy [J]. Echocardiography, 2019, 36(9): 1682-1688.  
[17] 张盼盼, 芦桂林, 黄磊, 等. 三维斑点追踪成像评价乳腺癌患者蒽环类药物化疗前后心室功能[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(1): 17-20.  
[18] 谭娅, 胡波, 冷倩倩, 等. 舒张期纵向应变率早期评估蒽环类化疗药物对左心室舒张功能的影响[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(3): 130-135.

- [19] Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy[J]. JACC: Cardiovascular Imaging, 2020, 13(1 Pt 2): 198-210.
- [20] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, 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.
- [21] Timóteo AT, Moura Branco L, Filipe F, et al. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: what about left ventricular diastolic function and left atrial function?[J]. Echocardiography, 2019, 36(10): 1806-1813.
- [22] Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Fung K, et al. Association of early-stage breast cancer and subsequent chemotherapy with risk of atrial fibrillation[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(9): 2739-2746.
- [23] Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, et al. Right ventricular dysfunction in patients experiencing cardiotoxicity during breast cancer therapy [J]. J Oncol, 2015, 8(3): 609194.
- [24] Keramida K, Farmakis D, Bingcan J, et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(4): 529-535.
- [25] Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1037.
- [26] Cheng KH, Handschumacher MD, Assuncao BMBL, et al. Contraction timing patterns in patients treated for breast cancer before and after anthracyclines therapy [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2017, 30(5): 454-460.
- [27] Li H, Liu C, Zhang G, et al. The early alteration of left ventricular strain and dys-synchrony index in breast cancer patients undergoing anthracycline therapy using layer-specific strain analysis [J]. Echocardiography, 2019, 36(9): 1675-1681.

(收稿日期:2020-05-08)

(上接第456页)

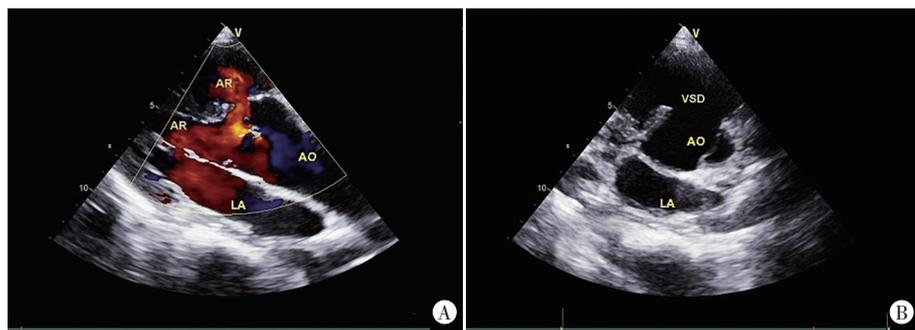


图1 永存动脉干Ⅲ型超声心动图(AR:主动脉瓣反流;AO:主动脉;LA:左房;VSD:室间隔缺损)

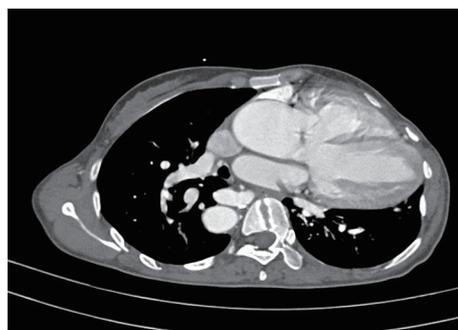


图2 胸部CT示右室壁增厚,室间隔基底段局部缺损,主动脉增粗并骑跨于左、右心室,右位主动脉弓

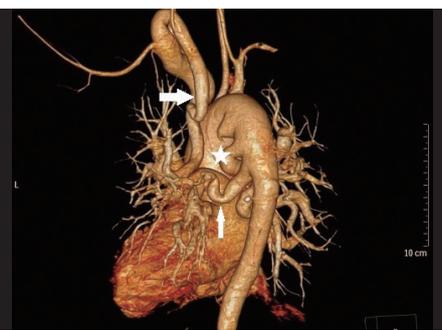


图3 胸部CTA三维重建图示,左下肺动脉(粗箭头示)来源于左侧颈总动脉与锁骨下动脉的共干动脉,右肺动脉(★示)及左上肺动脉(细箭头示)来源于降主动脉

Ⅱ型,无肺动脉主干,左、右肺动脉分别从共同动脉干的后壁发出;Ⅲ型,无肺动脉主干,左、右肺动脉分别从共同动脉干的侧壁发出;Ⅳ型,无肺动脉主干及左、右肺动脉,肺循环的血供来源于支气管动脉或其他动脉。本例患者为Ⅲ型。永存动脉干预后差,如未进行干预,6个月死亡率约65%,1年死亡率约为75%<sup>[3]</sup>。如未及时进行手术矫正,肺血管病变将逐渐加重,且不可逆转,

最终丧失手术机会,极少数成活至成年。本例患者未行手术矫正存活39年,并维持较好的心功能,顺利完成直肠癌根治手术,实属罕见。

超声心动图是诊断永存动脉干的首选检查方法,可清晰显示心内结构和血流动力学,对其分型具有重要价值,但作为平面成像方法,其在显示复杂性先天性心脏病的空间结构及心外大血管方面存在局限性。永存动脉干声像图表现和临床症状与主、肺动脉闭锁及重症法洛四联症相似,鉴别较困难,且永存动脉干可分为不同亚型,甚至还存在大血管解剖变异。鉴别要点是寻找肺动脉起源和肺血液供应来源,但实际操作有一定难度,因此本例患者外院误诊为法洛四联症。本院超声心动图虽准确诊断,但最终依靠CTA追踪出肺动脉分支走行及心外大血管立体空间关系,明确分型。建议临床在超声心动图不能完全明确复杂性先天性心脏病的所有心血管畸形时,结合其他影像学方法进一步检查,为制定治疗方案提供更多信息。

参考文献

- [1] Sharma A, Priya S, Jagia P. Persistent truncus arteriosus on dual source CT[J]. Jpn J Radiol, 2016, 34(7): 486-493.
- [2] 韩波,王庆征,胡新颖. 彩色多普勒超声心动图产前诊断胎儿永存动脉干的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(1): 83-84.
- [3] 马小静,夏娟,王静静,等. 永存动脉干影像诊断、分型与手术矫治分析[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(10): 905-908.

(收稿日期:2020-03-25)