

基于超声联合血清学指标的列线图模型早期预测 乳腺癌术后化疗患者心脏毒性风险

李英华 郭强 蒋金全 曾军 崔文婷 刘怡 笪应芬

摘要 **目的** 应用列线图探讨超声联合血清学指标早期预测乳腺癌术后化疗患者的心脏毒性。**方法** 前瞻性选取在我院乳腺外科术后病理确诊的乳腺癌女性患者 148 例,所有患者均于术后 2 周接受化疗,根据化疗 1 年后是否发生左室射血分数(LVEF)下降超过 10%,将患者分为毒性组与无毒性组。比较两组患者化疗前与化疗 3 周期常规超声心动图指标、血清学指标及二维斑点追踪(2D-STI)指标差值的差异。采用多因素 COX 回归筛选预测心脏毒性的指标并建立列线图预测患者出现心脏毒性的概率。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标评估术后早期心脏毒性风险的价值。**结果** 共随访 148 例患者,失访 2 例,余 146 例患者纳入研究,其中毒性组 18 例,无毒性组 128 例。多因素 COX 回归显示化疗前与化疗 3 周期高敏感性心肌肌钙蛋白 I 差值(Δ hs-cTnI)、N 末端 B 型利钠肽前体差值(Δ NT-proBNP)和整体纵向峰值应变差值(Δ GLS)是预测乳腺癌术后化疗患者心脏毒性的独立风险指标($HR=1.030$ 、 1.003 、 1.853 ,均 $P<0.05$)。基于 Δ hs-cTnI、 Δ NT-proBNP 和 Δ GLS 建立的列线图提示患者心脏毒性风险方面具有良好的辨别力($C-index=0.904$)和校准度($\chi^2=8.170$, $P=0.417$, Hosmer-Lemeshow 检验)。ROC 曲线分析结果显示,列线图预测患者发生心脏毒性风险的曲线下面积最高,为 0.904。**结论** Δ GLS 联合 Δ hs-cTnI、 Δ NT-proBNP 绘制的列线图有助于早期评估乳腺癌术后化疗患者发生心脏毒性的风险。

关键词 超声心动描记术;斑点追踪;心脏毒性;乳腺肿瘤,恶性;高敏感性心肌肌钙蛋白;N 末端 B 型利钠肽前体;列线图

[中图分类号]R540.45;R737.9

[文献标识码]A

Early prediction of cardiotoxicity risk in breast cancer patients undergoing postoperative chemotherapy by nomogram based on ultrasound and serological indicators

LI Yinghua, GUO Qiang, JIANG Jinquan, ZENG Jun, CUI Wenting, LIU Yi, DA Yingfen

Department of Ultrasound, Huangpu Branch of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

ABSTRACT Objective To establish a nomogram model of ultrasound combined with serological indicators, and to explore its early prediction of cardiac toxicity in breast cancer patients undergoing postoperative chemotherapy. **Methods** A total of 148 female patients with breast cancer confirmed by pathology in our hospital were recruited. All patients were routinely administered with chemotherapy drugs 2 weeks after surgery, they were divided into toxic group and non-toxic group according to whether or not they experienced a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) of more than 10% after 1 year of chemotherapy. The differences of routine echocardiographic indexes, serological indexes and two-dimensional speckle tracking imaging(2D-STI) indexes in the third chemotherapy cycle between the two groups were compared. Multivariate COX regression was used to screen the predictors of cardiotoxicity after postoperative chemotherapy, and the nomogram was established based on

基金项目:上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项计划(201940189)

作者单位:200011 上海市,上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院超声科(李英华、笪应芬),心内科(蒋金全、曾军),乳腺外科(崔文婷);

上海第六人民医院金山分院超声科(郭强);上海中医药大学附属曙光医院超声科(刘怡)

通讯作者:笪应芬, Email: dayingfen@126.com

above predictors to predict the incidence of cardiotoxicity in breast cancer patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of each index in assessing the risk of early cardiotoxicity after postoperative chemotherapy.

Results A total of 148 patients were followed up, and 2 patients were lost to follow-up. The remaining 146 patients were 18 cases in the toxic group and 128 cases in the non-toxic group. Multivariate COX regression showed that delta-high sensitive cardiac tropon (Δhs-cTnI), delta-N-terminal pro-B type natriuretic peptide (ΔNT-proBNP) and delta-global longitudinal strain ΔGLS were independent risk indicators for predicting cardiotoxicity after postoperative chemotherapy in breast cancer patients ($HR=1.030, 1.003, 1.853, all P<0.05$). The nomogram established based on Δhs-cTnI, ΔNT-proBNP and ΔGLS could be used to indicate the risk of cardiotoxicity, and had good discrimination ($C-index=0.904$) and calibration ($\chi^2=8.170, P=0.417$, Hosmer-Lemeshow test). ROC curve showed that the nomogram had the highest value in predicting the risk of cardiotoxicity (area was 0.904). **Conclusion** The nomogram model established by Δhs-cTnI and ΔNT-proBNP is helpful for the early assessment of the risk of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing postoperative chemotherapy.

KEY WORDS Echocardiography; Speckle tracking; Cardiotoxicity; Breast tumor, malignant; High sensitivity cardiac troponin; N-terminal pro-B type natriuretic peptide; Nomograph

蒽环类化疗药物在发挥高效抗肿瘤作用的同时也带来了较严重的心脏毒性。化疗药物引起的心脏毒性具有进展性和不可逆性,因此早期监测和调整化疗方案能够减少心脏毒性事件发生^[1]。已有指南^[2]将左室射血分数(LVEF)减少超过10%作为诊断化疗相关心脏毒性的截断值。但实际上LVEF用于早期诊断心脏毒性常不敏感,化疗药物导致的左室舒张功能受损、左室顺应性减低及僵硬增加往往早于LVEF变化^[3-4]。目前有研究^[5-7]基于组织多普勒、心肌MRI、三维超声心动图、血清学指标检测等检查手段提出了多项用于监测心脏毒性的指标,如心肌做功指数、心肌细胞外容积、左房容积、N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)等。然而这些检测方法由于准确性有限或难以大范围普及等原因均存在一定的局限性。为探索一种能够及早发现心脏毒性发生的方法,本研究拟基于常规超声心动图及血清学检测指标建立列线图预测模型,旨在早期预测乳腺癌患者化疗期间出现心脏毒性的风险。

资料与方法

一、研究对象

选取2017年8月至2019年8月在我院乳腺外科经术后病理确诊为乳腺癌,且在我院接受蒽环类药物化疗的女性患者148例,年龄25~65岁,平均(47.83±7.29)岁;病理类型均为浸润性导管癌。纳入标准:①25岁以上女性乳腺癌患者;②同期未接受放射治疗;③患者化疗前常规心脏超声及心功能评价未见异常,且预计其生存期>24个月;④东部肿瘤协作组(ECOG)评分≤2分;⑤临床资料完整。排除标准:①既往有其他肿瘤病史或接受过其他抗肿瘤治疗;②既往

有高血压病及糖尿病等病史;③患有胸廓及脊柱畸形、呼吸系统疾病等影响超声图像质量者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声心动图检查:使用GE Vivid E 95、E 9彩色多普勒超声诊断仪,M5SC相控阵探头,频率1.4~4.6 MHz。患者取左侧卧位,平静呼吸。获取胸骨旁左室长轴标准切面M型超声心动图像,测量左室舒张期内径(LVDd)、左室收缩期内径(LVDs)、左房内径(LAd)。调整探头,获取标准心尖四腔心切面和两腔心切面,记录二尖瓣舒张早晚期峰值流速比值(E/A)、双平面Simpson法记录LVEF、E与二尖瓣环侧壁组织运动速度(e')比值、左室短轴缩短率(LVFS)。在常规超声心动图的基础上连接心电图,连续采集左室心尖四腔心、两腔心和三腔心切面至少3个心动周期的动态图像,通过二维斑点追踪(2D-STI)及EchoPAC工作站对患者心内膜进行描记,获得左室收缩期整体纵向峰值应变(GLS)及应变率(GLSR)。以上操作均由两名具有10年以上工作经验的超声医师共同协商完成。

2. 血清学指标测定:患者抽取空腹肘静脉血于4℃下按10 000 r/min离心5 min,取上清液用于检测。采用西门子ADVIA Centaur CP全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、B型利钠肽(BNP)、高敏感性心肌钙蛋白I(hs-cTnI)、NT-proBNP水平。检测流程严格按照仪器及试剂盒说明书。

3. 治疗方案:所有患者在我院行乳腺癌根治术,术后2周开始接受以蒽环类药物为主的联合化疗方案。其中蒽环类药物(盐酸多柔比星,辉瑞制药有限公司,

国药准字:H20000496)用药剂量为 50 mg/m²,每次化疗间隔 21 d,均完成 4 个化疗周期。根据以往文献^[7-8]报道,接受化疗的患者血清学指标及影像学指标多于化疗第 3 周期开始出现有统计学意义的差异。因此本研究记录化疗前及化疗第 3 周期后的血清学及超声心动图指标,计算化疗前后的差值(ΔCK、ΔCK-MB、ΔBNP、Δhs-cTnI、ΔNT-proBNP、ΔLVEF、ΔLAd、ΔLVDD、ΔLVDs、ΔLVFS、ΔE/e'、ΔE/A、ΔGLS、ΔGLSR),并进行分析,以预测潜在的心脏毒性。

4. 随访:在 4 个周期化疗全部结束后,所有患者每隔 3 个月进行一次门诊随访,共随访 1 年。随访时,使用超声心动图检测患者 LVEF,终点事件定义为随访期间发现 ΔLVEF>10%(ΔLVEF=化疗前 LVEF-化疗后 LVEF),则纳入毒性组,若患者随访结束时仍然 ΔLVEF≤10% 则纳入无毒性组。分析两组的基线资料、血清学指标、常规超声心动图及 2D-STI 指标的差异。

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,两组比较行 *t* 检验。通过 Kaplan-Meier 进行生存分析,计算不良预后率并绘制生存曲线。应用单因素、多因素 COX 回归分析对预后产生显著影响的独立影响因素。考虑到早期患者心脏有代偿作用造成试验指标变化不明显,本研究单因素 COX 回归分析以 *P*<0.1 作为筛选标准,所选变量纳入多因素回归分析。建立列线图评价潜在指标评估化疗药物导致心脏毒性的价值,其准确性由 C-index 量化,校准度使用 Hosmer-Lemeshow 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线进一步分析各指标预测乳腺癌患者术后早期心脏毒性风险的价值。

表 1 无毒性组与毒性组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量(kg)	体表面积(m ²)	体质量指数(kg/m ²)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	心率(次/min)
无毒性组(128)	45.18±7.44	20.30±2.95	58.41±9.69	1.53±0.20	120.10±16.23	76.76±4.70	78.22±5.06
毒性组(18)	48.85±6.45	21.32±1.31	57.70±11.33	1.56±0.14	123.90±12.05	74.90±5.44	76.94±6.56
<i>t</i> 值	1.994	2.533	-0.285	0.368	0.955	-1.539	-0.966
<i>P</i> 值	0.048	0.162	0.776	0.719	0.371	0.105	0.559

1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 无毒性组与毒性组患者化疗前血清学及超声心动图指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清学指标					超声心动图指标								
	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	BNP(pg/ml)	hs-cTnI(pg/ml)	NT-proBNP(ng/ml)	LVEF(%)	LAd(mm)	LVDd(mm)	LVDs(mm)	LVFS(%)	E/e'	E/A	GLS(%)	GLSR(s ⁻¹)
无毒性组	38.95±4.56	11.95±2.09	49.58±29.89	11.22±2.32	25.85±2.12	66.15±6.21	3.33±0.61	4.86±0.71	25.34±5.48	33.71±3.68	6.56±0.84	1.51±0.57	-21.52±1.45	-1.39±0.21
毒性组	40.48±4.35	12.26±1.90	53.68±29.37	10.97±3.13	24.54±3.15	64.37±4.94	3.24±0.43	4.59±0.85	25.34±5.99	36.39±3.86	6.60±0.77	1.45±0.32	-21.18±1.49	-1.38±0.20

CK:肌酸激酶;CK-MB:肌酸激酶同工酶;BNP:B 型利钠肽;hs-cTnI:高敏感性心肌肌钙蛋白 I;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽前体;LVEF:左室射血分数;LAd:左房内径;LVDd:左室舒张期内径;LVFS:左室短轴缩短率;E/e':二尖瓣舒张早期峰值流速与二尖瓣环侧壁组织运动速度比值;E/A:二尖瓣舒张早、晚期峰值流速比值;GLS:整体纵向峰值应变;GLSR:整体纵向峰值应变率

结 果

直至随访结束,148 例患者中共失访 2 例,其中 128 例至随访结束仍然未发生终点事件,平均 LVEF 为 (62.72±4.29)%,纳入无毒性组;18 例出现终点事件,平均 LVEF 为 (55.25±5.83)%,纳入毒性组。Kaplan-Meier 生存曲线显示,随着时间延长,全体患者中 ΔLVEF>10% 的出现例数增多,在随访的第 6 个月和 9 个月发生心脏毒性的例数增长较为明显,其总体出现心脏毒性的概率为 12.3%。见图 1。

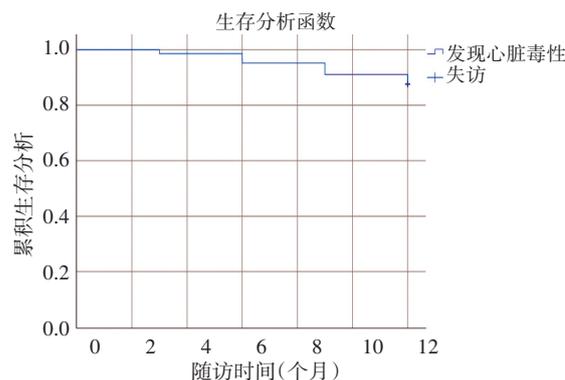


图 1 患者心脏毒性发生情况(Kaplan-Meier 法)

一、两组患者基线资料、血清学指标、超声心动图指标比较

毒性组患者除年龄水平明显高于非毒性组,差异有统计学意义(*P*=0.048)外,其余资料比较差异均无统计学意义。化疗前两组患者血清学及超声心动图指标比较差异均无统计学意义。化疗第 3 周期后,两组 ΔNT-proBNP、Δhs-cTnI、ΔGLS 比较差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 1~3 和图 2。

二、提示早期心脏毒性的潜在指标分析

表3 无毒性组与毒性组患者化疗前与化疗3周期血清学及超声心动图指标差值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	血清学指标					超声心动图指标								
	Δ CK(U/L)	Δ CK-MB(U/L)	Δ BNP(pg/ml)	Δ hs-cTnI(pg/ml)	Δ NT-proBNP(ng/ml)	Δ LVEF(%)	Δ LAd(mm)	Δ LVdD(mm)	Δ LVdS(mm)	Δ LVFS(%)	Δ E/e'	Δ E/A	Δ GLS(%)	Δ GLSR(s ⁻¹)
无毒性组	3.21±1.42	2.17±0.73	7.38±3.24	19.55±17.95	53.38±15.64	1.20±0.30	0.09±0.45	0.44±0.58	0.13±0.41	2.88±1.79	0.56±0.99	0.33±0.57	1.70±1.52	0.15±0.09
毒性组	3.64±2.13	2.42±1.09	8.02±3.21	24.28±50.90*	98.56±22.61*	1.23±0.50	0.22±0.37	0.03±0.07	1.54±0.67	2.43±1.44	0.35±1.02	0.28±0.43	3.41±2.02*	0.19±0.09

与无毒性组比较, * $P<0.05$ 。 Δ CK:肌酸激酶差值; Δ CK-MB:肌酸激酶同工酶差值; Δ BNP:B型利钠肽差值; Δ hs-cTnI:高敏感性心肌钙蛋白I差值; Δ NT-proBNP:N末端B型利钠肽前体差值; Δ LVEF:左室射血分数差值; Δ LAd:左房内径差值; Δ LVdD:左室舒张期内径差值; Δ LVFS:左室短轴缩短率差值; Δ E/e':二尖瓣舒张早期峰值流速与二尖瓣环侧壁组织运动速度比值差值; Δ E/A:二尖瓣舒张早、晚期峰值流速比值差值; Δ GLS:整体纵向峰值应变差值; Δ GLSR:整体纵向峰值应变率差值

通过单因素COX回归分析发现,年龄、 Δ NT-proBNP、 Δ hs-cTnI、 Δ GLR 4项指标是筛选早期心脏毒性的潜在指标($P<0.1$)。对以上潜在指标进行进一步的多因素COX回归分析发现, Δ hs-cTnI、 Δ NT-proBNP和 Δ GLS可独立提示接受化疗的乳腺癌患者出现心脏毒性的风险。见表4。

三、列线图预测模型的建立与评价

基于多因素分析结果建立用于预测心脏毒性风险的列线图,见图3。将各指标在图中对应的轴上找到对应的点,然后通过该点做垂直于横轴的直线,该直线在评分标尺上的交点读数即为该指标的分数。将各指标的分数相加即为总分,按照同样的方法,总分在风险值上的交点读数即为该患者发

表4 提示患者发生心脏毒性风险的潜在指标

影响因素	单因素COX回归		多因素COX回归	
	HR(95%可信区间)	P值	HR(95%可信区间)	P值
年龄	1.066(1.002~1.135)	0.043	1.077(0.991~1.171)	0.081
BMI	1.118(0.956~1.308)	0.162	-	-
体质量	0.993(0.947~1.042)	0.785	-	-
体表面积	1.565(0.137~17.913)	0.719	-	-
收缩压	1.014(0.984~1.044)	0.371	-	-
舒张压	0.927(0.845~1.016)	0.105	-	-
Δ CK	1.067(0.956~1.178)	0.205	-	-
Δ CK-MB	1.071(0.8552~1.343)	0.551	-	-
Δ BNP	1.035(0.907~1.180)	0.611	-	-
Δ hs-cTnI	1.003(1.001~1.005)	0.013	1.030(1.009~1.051)	0.005
Δ NT-proBNP	1.013(1.002~1.027)	0.012	1.003(1.001~1.005)	0.015
Δ LVEF	1.914(0.777~4.715)	0.650	-	-
Δ LAd	1.262(0.570~2.794)	0.741	-	-
Δ LVdD	1.565(0.668~3.668)	0.303	-	-
Δ LVFS	1.082(0.937~1.251)	0.659	-	-
Δ E/e'	1.124(0.809~1.562)	0.463	-	-
Δ E/A	1.094(0.505~2.373)	0.700	-	-
Δ GLS	1.954(1.474~2.590)	0.000	1.853(1.347~2.549)	0.000
Δ GLSR	2.423(0.216~27.140)	0.448	-	-

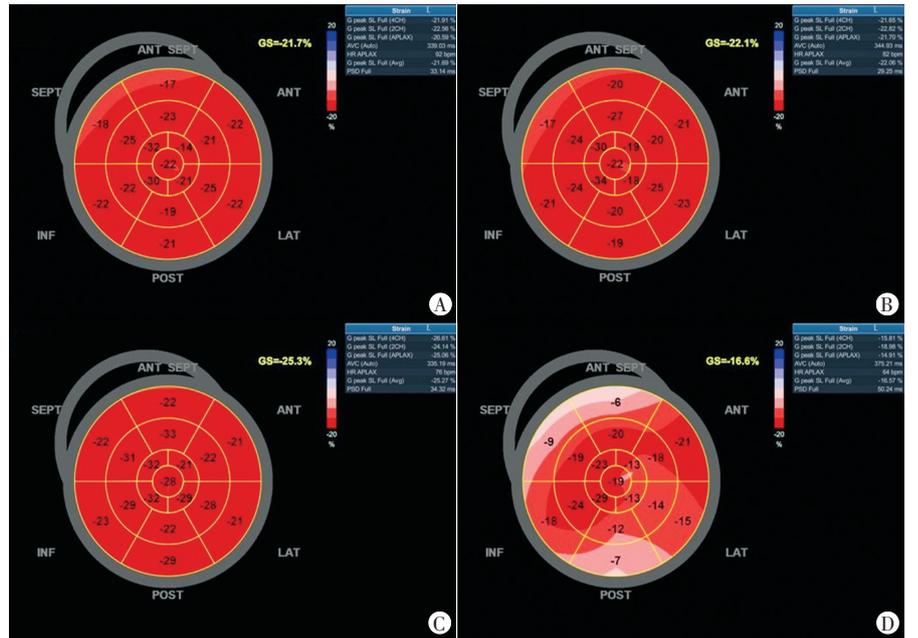


图2 无毒性组和毒性组患者2D-STI图像
A、B:无毒性组同一患者化疗前GLS为-21.7%,化疗后GLS为-22.1%, Δ GLS为0.4%;C、D:毒性组同一患者化疗前GLS为-25.3%,化疗后GLS为-16.6%, Δ GLS为8.7%

图3 提示患者发生心脏毒性风险的列线图

生心脏毒性的概率。列线图的C-index为0.904,显示出良好的辨别力(>0.75),且校准测试表明无明显的偏离($\chi^2=8.170, P=0.417$, Hosmer-Lemeshow 检验)。

四、ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,列线图预测心脏毒性的曲线下面积(0.904)显著高于 Δ GLS、 Δ NT-proBNP及 Δ hs-cTnI单独诊断的曲线下面积(0.864、0.709、0.704),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见图4。

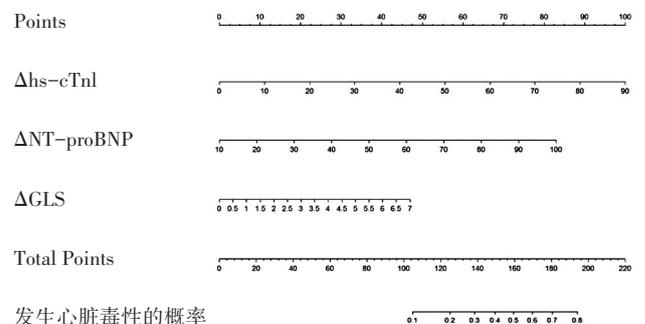


图3 提示患者发生心脏毒性风险的列线图

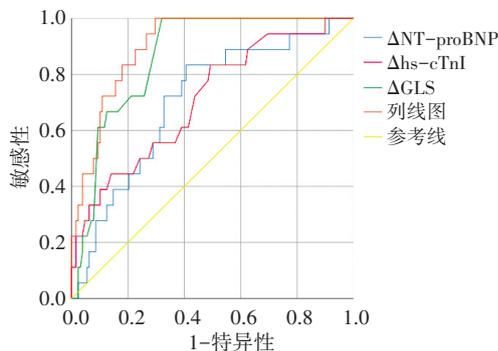


图4 ΔGLS、Δhs-cTnI、ΔNT-proBNP 及列线图预测早期心脏毒性风险的 ROC 曲线图

讨 论

化疗药物导致的心脏毒性严重影响乳腺癌患者的预后。早期的心脏毒性往往是可逆的,及早对心脏毒性进行准确预测,采取干预措施对于减轻心脏损伤有重要意义。心内膜活检是目前评估化疗药物所致心脏毒性敏感性和特异性最高的方法,但由于其为有创检查,临床应用率低^[9]。血清心肌标志物虽敏感性较高,但特异性不高,诊断价值有限。组织多普勒虽然较常规超声心动图更敏感,但其存在角度依赖性,重复性欠佳,能否进一步应用于临床诊断心脏毒性仍需进一步探究。三维超声心动图、三维斑点追踪技术等尽管能克服以上缺点,但其在各级医院普及程度不高,临床推广价值有限。2D-STI 是一项能够量化心肌功能的技术,无角度依赖性、可重复性好被广泛应用于心脏功能的评估。本研究采用 ΔGLS 评估早期心脏功能改变,并联合 Δhs-cTnI、ΔNT-proBNP 的列线图预测接受化疗的乳腺癌患者发生心脏毒性风险,以期及早发现并干预化疗药物导致的心脏损伤。

早期化疗药物导致的心肌损伤轻微,由于心脏强大的代偿机制,往往难以检测出心脏受损后产生的细微差异。为了能够及时发现这些变化,早期预测化疗药物导致的心脏毒性,根据患者发生心脏毒性的概率及时调整化疗方案,本研究通过多因素 COX 回归分析结果显示 ΔNT-proBNP、Δhs-cTnI 及 ΔGLS 是提示患者早期出现心脏毒性的独立风险指标。而临床其他常用的评估心脏功能指标均非独立风险指标,难以用于早期心脏毒性的诊断,这亦反映出目前临床早期评估心脏毒性具有困难性。

多因素分析结果提示化疗第 3 个周期后 ΔNT-proBNP、Δhs-cTnI 水平升高可以作为预测心脏毒性的有效指标。与 BNP 相比,NT-proBNP 半衰期更长,稳定性更好,敏感性更高,更适合于临床应用^[10]。Kara

等^[11]研究表明,NT-proBNP 在发现无症状性左室功能异常,以及诊断轻微的收缩或舒张期心力衰竭方面,较常规超声学指标更有优势。hs-cTnI 在预测接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者心脏毒性中也具有较高价值^[12-13]。Cardinale 等^[14]以 80 ng/L 作为 hs-cTnI 检测阈值,经过为期 3 年的随访发现,接受化疗期间 hs-cTnI 升高的患者中心力衰竭等心脏毒性症状发生率为 44%,而 hs-cTnI 未明显升高的患者中,发生率仅为 0.1%。这也提醒临床医师在化疗期间需密切关注患者血清 NT-proBNP、hs-cTnI,对于保护患者的心脏功能,以及提高患者预后有的重要指导意义。

本研究使用 2D-STI 技术对左室心肌进行定量分析,发现化疗第 3 周期毒性组患者 ΔGLS 值较无毒性组显著下降 ($P < 0.05$)。欧洲心脏病学会在 2016 版指南中推荐,将 ΔGLS > 15% 作为提示化疗所致心脏毒性的指标^[15]。目前多推荐将 GLS ≥ -19% 作为正常的截断值^[16]。本研究认为,患者本身可能存在基础的心血管系统疾病,对 GLS 会造成一定影响。若仅依靠 GLS ≥ -19% 作为正常的截断值来预测患者是否会发生心脏毒性并不准确。通过对比化疗前后 GLS 下降幅度,以患者自身为参照不受基础疾病的影响,预测蒽环类药物所致心脏毒性更准确,更适合于临床应用。

本研究基于统计分析所得独立风险指标,首次构建预测化疗药物所致心脏毒性风险的列线图,其预测早期心脏毒性风险的准确性出色 (C-index=0.904),且与实际发生情况一致性较好。Chang 等^[17]和 Florescu 等^[18]使用分层斑点追踪技术发现患者最早于化疗的第 3 周期发现心内膜纵向应变发生明显改变,敏感性和特异性均较高,可以作为预测早期心脏毒性的指标。同样是在化疗的第 3 周期, Fatima 等^[19]通过 ^{99m}Tc 多门控扫描测量发现, ΔLVEF 为 5% 即可提示患者发生心脏毒性。尽管以上方法均可在化疗早期发现心脏毒性,但是由于技术要求高,在基层医院无法开展,且对于患者而言重复检查价格昂贵,以上方法均未作为首选或常规检查方案。Dranitsaris 等^[20]根据患者累积化疗周期数、患者年龄和体质量等资料建立了评估发生心脏毒性风险的预测模型,ROC 的曲线下面积为 0.84。相较传统预测模型,列线图可以联合多个临床上常用且易于开展的常规检查指标,量化为心脏毒性发生率,为临床医师提供简易且较准确的诊断工具。如当患者 Δhs-cTnI 为 50 μg/ml、ΔNT-proBNP 为 70 ng/ml、ΔGLS 为 6% 时,列线图的总分约为 150 分,提示该患者发生心脏毒性的概率约 40%。临床医师可以据此

选择适当的治疗方式,有助于临床及早干预、及时调整治疗方案,避免或降低不可逆性心脏损伤的可能性。

综上所述,ΔGLS联合ΔNT-proBNP及Δhs-cTnI绘制的列线图有助于早期评估使用化疗药物患者发生心脏毒性的风险,有望帮助临床及时准确诊断及干预化疗药物所致的可逆性心脏损伤。后期尚需前瞻性、大样本、多中心研究对列线图的准确性和可靠性进一步验证。

参考文献

- [1] Ewer SM, Pham DD. Late-onset heart failure after treatment for breast cancer[J]. *Cancer*, 2020, 126(1):19-21.
- [2] Canale ML, Camerini A, Huqi A, et al. Cardiovascular risk factors and timing of anthracyclines and trastuzumab cardiac toxicity [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(10):5741-5745.
- [3] Anqi Y, Yu Z, Mingjun X, et al. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy [J]. *Echocardiography*, 2019, 36(3):495-502.
- [4] Mahjoob MP, Sheikholeslami SA, Dadras M, et al. Prognostic value of cardiac biomarkers assessment in combination with myocardial 2D strain echocardiography for early detection of anthracycline-related cardiac toxicity [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2020, 20(1):74-83.
- [5] Vasyuk YA, Nesvetov VV, Shkolnik EL, et al. Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients [J]. *Kardiologiya*, 2017, 17(S4):31-37.
- [6] 周萍,安涛. 蒽环类药物相关心脏毒性的监测及防治 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4):254-256.
- [7] 黄万钟,周锋,夏瑜,等. N-端脑钠肽前体联合肌钙蛋白对化疗所致心脏毒性的早期诊断意义 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(22):2594-2597.
- [8] 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.
- [9] Francis R, Lewis C. Myocardial biopsy: techniques and indications [J]. *Heart*, 2018, 104(11):950-958.
- [10] Imamura T. How to approach elevated NT-pro BNP level on admission to prevent left ventricular aneurysm following acute ST-segment elevation myocardial infarction reply usefulness of admission plasma NT-pro-BNP level to predict left ventricular aneurysm formation after acute ST-segment elevation myocardial infarction BNP and NT-proBNP in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the IABP shock trial [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 114(2):323-324.
- [11] Kara K, Lehmann N, Neumann T, et al. NT-proBNP is superior to BNP for predicting first cardiovascular events in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study [J]. *Int J Cardiology*, 2015, 183(1):155-161.
- [12] Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general population [J]. *Circulation*, 2019, 139(24):2754-2764.
- [13] Jones M, O' Gorman P, Kelly C, et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury [J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54(1):149-157.
- [14] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy [J]. *Circulation*, 2004, 109(22):2749-2754.
- [15] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, 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, 37(36):2768-2801.
- [16] Keramida K, Farmakis D, Bingcang 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.
- [17] Chang WT, Feng YH, Kuo YH, et al. Layer-specific distribution of myocardial deformation from anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer—from bedside to bench [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 311(1):64-70.
- [18] Florescu M, Magda LS, Enescu OA, et al. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(1):83-92.
- [19] Fatima N, Zaman MU, Hashmi A, et al. Assessing adriamycin-induced early cardiotoxicity by estimating left ventricular ejection fraction using technetium-99m multiple-gated acquisition scan and echocardiography [J]. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(5):381-385.
- [20] Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107(3):443-450.

(收稿日期:2020-10-28)