

超声心动图评估肿瘤放化疗相关心脏毒性的应用进展

徐风微 魏敏洁 任建丽

摘要 放化疗是目前肿瘤治疗的常用方法。蒽环类药物作为常用的肿瘤化疗药物,对患者心脏有一定毒性作用。而放射治疗也可因高治疗剂量对心肌细胞造成损伤,导致心血管相关的临床疾病。放化疗相关心脏毒性会影响患者的生存质量,早期发现放化疗相关心脏毒性对评估患者预后具有重要作用。超声心动图具有经济、无创、可重复、方便快捷等优点,在放化疗相关心脏毒性的筛查、诊断、监测中均有不可替代的作用。本文就超声心动图评估肿瘤放化疗相关心脏毒性的应用进展进行综述。

关键词 超声心动描记术;心脏毒性;肿瘤治疗

[中图法分类号]R540.45

[文献标识码]A

Progress of echocardiography in the evaluation of tumor radio-chemotherapy related cardiotoxicity

XU Fengwei, WEI Minjie, REN Jianli

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

ABSTRACT Chemotherapy and radiotherapy are commonly used in the treatment of tumors. Anthracyclines as the regular chemotherapeutic drug are toxic to the heart. Radiation therapy can also cause myocardial cells damaging due to high therapeutic doses, and lead to cardiovascular-related clinical disease. Cardiotoxicity caused by radiotherapy and chemotherapy affects the quality of patients life. Thus early detection of radio-chemotherapy cardiotoxicity plays an important role in the long-term prognosis of patients. As an economical, non-invasive, repeatable and convenient examination method, echocardiography plays an irreplaceable role in the screening, diagnosis and monitoring of radio-chemotherapy related cardiotoxicity. This article reviews the progress of echocardiography in the evaluation of tumor radio-chemotherapy related cardiotoxicity.

KEY WORDS Echocardiography; Cardiotoxicity; Tumor therapy

蒽环类药物在人体代谢过程中产生的氧自由基可能对心肌细胞的细胞质、线粒体、内质网等造成损伤,导致急性、慢性或迟发性的心脏毒性作用,且这种毒性反应大多呈与剂量相关的不可逆过程。当蒽环类药物累计剂量达到 400 mg/m²、550 mg/m²、700 mg/m² 时,心脏毒性的发生风险分别为 3%~5%、7%~26%、18%~48%^[1]。而在胸部肿瘤放射治疗过程中,心脏难免会受到辐射,导致患者出现心肌功能障碍、心力衰竭、冠状动脉疾病、瓣膜病、心律失常、心包疾病、血栓栓塞、自主神经功能障碍^[2]。放化疗相关心脏毒性会降低肿瘤患者的预期生存率及生存质量,特别是放化疗联合运用时会增加心脏毒性的风险^[3]。因此,评估肿瘤患者,尤其是行胸部放疗患者的放化疗相关心脏毒性已获得心脏病学和肿瘤学领域专家的共同关注。目前常

用的放化疗相关心脏毒性检测方法有心电图、心肌酶谱、心脏 MRI、超声心动图、心脏 CT 等。超声心动图具有无创、可重复、方便快捷等优点,已成为临床检测放化疗相关心脏毒性的首选影像学方法。本文就超声心动图评估肿瘤放化疗相关心脏毒性的应用进展进行综述。

一、常规超声心动图评估肿瘤放化疗相关心脏毒性

放化疗相关心脏毒性常表现为心功能障碍,多以左室收缩功能下降为主要表现,根据美国超声心动图学会(American Society of Echocardiography, ASE)和欧洲心血管影像协会(European Association of Cardiovascular Imaging, EACI)联合推荐,左室射血分数(LVEF)降低<10%或LVEF<53%可作为常规超声心动图检测放化疗相关心脏毒性的重要指标^[4-5]。Aznar

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873901、8217946);重庆市自然科学基金重点项目(cstc2019jcyj-zdxmX0020)

作者单位:400010 重庆市,重庆医科大学第二附属医院超声科 重庆医科大学超声影像学研究所

通讯作者:任建丽, Email: renjianli_1977@163.com

等^[6]研究发现,白血病患者治疗后10年,缩短分数(FS)从38.16%下降至32.00%,LVEF从69.08%下降至60.79%,且治疗后第1年较治疗结束时下降更明显,FS和LVEF分别下降10.3%和8.96%,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Wu等^[7]发现,18%的乳腺癌放疗患者LVEF较基线下降超过20%;与未接受放疗的患者比较,放疗患者发生心律失常的比例更高,部分患者还出现心肌梗死、心力衰竭等症状。说明常规超声心动图评估肿瘤治疗相关心脏毒性有一定价值。但LVEF对放疗中早期心脏毒性的评估不够敏感。一项关于同步放化疗对乳腺癌患者心脏毒性作用的研究^[8]发现,早期随访显示72.8%的患者表现出放射性皮炎、放射性食管炎等毒性表现,但仅9.0%的患者出现LVEF下降。李骥和郭海健^[9]使用Simpson双平面法测量乳腺癌术后患者行蒽环类药物化疗过程中LVEF的变化情况,随访1年时心脏毒性组与无心脏毒性组LVEF分别为(59.85±5.15)%和(61.54±6.07)%,两组比较差异无统计学意义。原因可能是LVEF测量的固有误差、患者心脏前后负荷变化及心脏毒性早期心肌细胞受损未超出心脏收缩的代偿能力,故LVEF未出现明显下降。

二、组织多普勒成像(tissue Doppler imaging, TDI)评估肿瘤放化疗相关心脏毒性

相较于常规超声心动图,TDI不受心脏几何形态、心率等影响,可用于评估心肌灌注情况、心肌组织活性、心肌组织运动、心肌收缩/舒张功能等。黄美英等^[10]比较30例乳腺癌患者化疗前后情况,发现化疗后二尖瓣环收缩期峰值速度(Sm)、舒张早期峰值速度(Em)、Em/舒张晚期峰值速度(Am)均较化疗前下降,Am、左室舒张早期最大血流速度(E)/Em均升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表明TDI是监测化疗后心功能变化的有效手段。此外,有学者^[11]发现,肿瘤伴高血压左室肥厚患者Tei指数在评估其心脏毒性方面具有更早的时效性和敏感性^[12]。但TDI在临床应用中可能受超声入射角度、心脏转动、摆动及呼吸运动的影响等。

三、二维或三维斑点追踪(2-dimensional/3-dimensional speckle tracking imaging, 2D/3D-STI)技术评估肿瘤放化疗相关心脏毒性

在肿瘤放化相关心脏毒性中,心肌应变早于LVEF的变化,根据ASE和EACI推荐,整体纵向应变(GLS)较基线下降超过15%提示可能已经出现早期心脏损伤,低于8%则无意义^[13]。Walker等^[14]对79例接受单纯放射治疗的乳腺癌患者进行研究,发现治疗前后患者LVEF与基线比较无明显变化,而左乳癌患者2D-GLS较治疗前平均下降了6%,其中31例患者2D-GLS下降超过10%;其后续研究^[15]对左室16节段心肌应变进行分层分段分析,发现乳腺癌患者放疗6周后,LVEF处于正常范围,但心内膜、心肌层、心外膜三层结构的2D-GLS均较放疗前降低,差异均有统计学意义(均 $P=0.02$),且左冠状动脉区域和心尖区域(暴露于射线下的最多区域)的心内膜GLS降低最明显,表明放射治疗导致的心肌应变变化具有特异性,且该变化与心壁接受的辐射量相关。Çetin等^[16]研究发现,蒽环类药物治疗后,儿童癌症幸存者纵向、径向前间隔和径向前部应变均

较化疗前减低(均 $P<0.05$),与健康对照组比较,GLS和整体径向应变均降低(均 $P<0.05$);两组LVEF和FS比较差异均无统计学意义。但Slieker等^[17]研究结果显示,仅7.7%的儿童癌症幸存者出现整体收缩功能和GLS轻度降低,92.3%的儿童癌症幸存者GLS在正常范围内,表明个体化GLS测量在识别有心功能障碍风险的儿童癌症幸存者方面价值有限,GLS在儿童癌症幸存者长期随访中的作用仍有待进一步探讨。

3D-STI避免了2D-STI跨平面追踪缺失的不足,可更准确地反映心脏整体和节段功能。曹晓燕等^[18]对200例非小细胞肺癌(NSCLC)患者进行随访,发现与对照组比较,NSCLC组患者化疗6个周期后整体面积应变(GAS)、GLS的绝对值、LVEF、三尖瓣环收缩期峰值位移(TAPSE)、右室面积应变率(FAC)均降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。表明3D-STI可客观反映NSCLC患者化疗后的心脏损伤情况。Alam等^[19]对55例接受多柔比星治疗的乳腺癌患者进行随访,发现与治疗前比较,治疗后常规超声心动图测得的LVEF无明显变化,2D-STI测得的GLS显著降低($P<0.001$),3D-STI测得的LVEF、GLS均发生显著变化(均 $P<0.05$)。卜智斌等^[20]随访了32例左乳腺癌保乳术后行辅助放疗的患者,发现治疗前后常规超声心动图测得的LVEF和FS仍处于正常范围,差异无统计学意义,而3D-STI测得的GLS、GAS、整体径向应变、整体圆周应变均发生显著变化,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。表明斑点追踪技术较常规超声心动图能提供更多心功能亚临床改变的信息,但其仍依赖于良好的声学窗口、较好的图像质量及患者的呼吸配合;另外,由于各厂家仪器参数设置的差异,建议在患者随访过程中使用同一款机器,以达到更高的可重复性。

四、实时三维超声心动图(real-time three-dimensional echocardiography, RT-3DE)评估肿瘤放化疗相关心脏毒性

RT-3DE可实时采集和同步显示心脏的立体图像,无需将左室形状假设为某种规则的几何图像,有助于更全面地了解结构性心脏病。Bouwer等^[21]研究发现,33%的乳腺癌患者在曲妥单抗治疗期间出现了心脏毒性反应,其中98%的患者RT-3DE测得的LVEF降低超过10%,而在整个治疗期间,有36%的患者RT-3DE测得的LVEF低于45%。陈佳慧等^[22]比较了20例弥漫大B细胞淋巴瘤患者(病例组)与对照组左室收缩不同步指数,发现病例组左室16、12、6节段从QRS波开始到左室收缩期最小容积时间的标准差及Tmsv的最大差值均大于对照组(均 $P<0.01$),提示蒽环类药物对心脏毒性的作用主要体现在室壁运动失同步方面。牛琳等^[23]研究发现,60例接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者左房收缩末期容积、左房舒张末期容积及P波开始前左房主动收缩期容积与化疗前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);且左房收缩末期容积、P波开始前左房主动收缩期容积与阿霉素剂量均呈正相关($r=0.423, 0.288$, 均 $P<0.05$)。表明RT-3DE在肿瘤放化疗相关心脏毒性的评估中有一定价值。与二维超声心动图相比,RT-3DE具有更好的观察者内和观察者间变异性及测试-再测试变异性,可以更准确地评估左室容积和LVEF,与金标准心脏MRI检查结果的一致性更好^[24]。但由于LVEF仅反映心脏搏出量的百分比,不能准确反映心肌

功能是否发生障碍,或 LVEF 受心率变化及交感活性的影响等, RT-3DE 预测放化疗相关心脏毒性的价值仍需进一步验证。

五、总结及展望

随着医学技术的发展,恶性肿瘤患者的生存时间得以延长,但由于患者接受放化疗剂量的增加,心脏细胞受损的风险和程度均会增加,这种心脏毒性对恶性肿瘤患者的预后及生存质量的负性作用也愈发凸显出来。因此,放化疗相关心脏毒性的早期诊断和治疗、患者的预后评估等均是临床应关注的问题。LVEF 是常规超声心动图检查中最常用的指标,斑点追踪技术、RT-3DE 等新兴技术在评估肿瘤放化疗患者早期心脏损伤方面也有一定价值,今后的研究应将常规方法与新兴技术相结合,以期临床提供更有可靠的依据。

参考文献

- [1] Ma Y, Yang L, Ma J, et al. Rutin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating autophagy and apoptosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1904-1911.
- [2] 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 J Heart Fail*, 2017, 19(1): 9-42.
- [3] Hayashi Y, Iijima H, Isohashi F, et al. The heart's exposure to radiation increases the risk of cardiac toxicity after chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: a retrospective cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 195.
- [4] Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines [J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74(11): 1193-1233.
- [5] 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]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(9): 911-939.
- [6] Aznar E, Casas AA, Escribano M, et al. Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors [J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(4): 397-408.
- [7] Wu SP, Tam M, Vega RM, et al. Effect of breast irradiation on cardiac disease in women enrolled in BCIRG-001 at 10-year follow-up [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(3): 541-548.
- [8] Ben DS, Loap P, Loirat D, et al. Concurrent radiation therapy and dual HER2 blockade in breast cancer: assessment of toxicity [J]. *Cancer Radiother*, 2021, 25(5): 424-431.
- [9] 李骥, 郭海健. 常规超声心动图对蒽环类药物致心脏毒性的诊断价值 [J]. *中国临床医学*, 2019, 26(6): 919-922.
- [10] 黄美英, 茹佩儒, 岑红艺. 超声心动图对乳腺癌患者曲妥珠单抗靶向药物治疗后早期心脏毒性的监测 [J]. *中外医疗*, 2021, 40(2): 20-22.
- [11] Bouhleh I, Chabchoub I, Hajri E, et al. Early screening of cardiotoxicity of chemotherapy by echocardiography and myocardial biomarkers [J]. *Tunis Med*, 2020, 98(12): 1017-1023.
- [12] 黄邹琴, 李涛. 左室 Tei 指数评估放、化疗后高血压左室肥厚患者的心脏功能 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(6): 761-764.
- [13] 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 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1): 9-42.
- [14] Walker V, Lairez O, Fondard O, et al. Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study) [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 204.
- [15] Walker V, Lairez O, Fondard O, et al. Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left-sided breast cancer patients (BACCARAT study) [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 201.
- [16] Çetin S, Babaoğlu K, Başar EZ, et al. Subclinical anthracycline-induced cardiotoxicity in long-term follow-up of asymptomatic childhood cancer survivors: assessment by speckle tracking echocardiography [J]. *Echocardiography*, 2018, 35(2): 234-240.
- [17] Sliker MG, Fackoury C, Slorach C, et al. Echocardiographic assessment of cardiac function in pediatric survivors of anthracycline-treated childhood cancer [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12): e8869.
- [18] 曹晓燕, 赵建伯, 杨晓巍, 等. NSCLC 患者化疗后三维斑点追踪参数与超声心动图参数、血清心肌损伤指标的相关性 [J]. *中国处方药*, 2021, 19(10): 145-147.
- [19] Alam S, Chandra S, Saran M, et al. To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy [J]. *Indian Heart J*, 2019, 71(6): 468-475.
- [20] 卜智斌, 洪丽杰, 康军红, 等. 三维斑点追踪技术评价左侧乳腺癌保乳术后辅助放疗早期左心室功能改变 [J]. *心脑血管病防治*, 2021, 21(4): 320-322.
- [21] Bouwer NI, Liesting C, Kofflard M, et al. NT-proBNP correlates with LVEF decline in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab [J]. *Cardiooncology*, 2019, 28(5): 4.
- [22] 陈佳慧, 张楚婕, 沈毅辉, 等. 实时三维超声心动图评估高剂量蒽环类药物化疗后左心室形态及收缩同步性的临床研究: 5 年回顾性随访 [J]. *中国临床医学*, 2021, 28(2): 145-151.
- [23] 牛琳, 赵敏, 周芳, 等. 实时全容积三维超声心动图在评价乳腺癌化疗患者左房容积及功能中的应用价值 [J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(6): 522-525.
- [24] Tamborini G, Piazzese C, Lang RM, et al. Feasibility and accuracy of automated software for transthoracic three-dimensional left ventricular volume and function analysis: comparisons with two-dimensional echocardiography, three-dimensional transthoracic manual method, and cardiac magnetic resonance imaging [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017, 30(11): 1049-1058.

(收稿日期: 2021-10-12)