

斑点追踪技术评估化疗相关心脏毒性的应用进展

古 今 王 冬 丁伦碧 黄 苑 蒲大容

摘 要 近年恶性肿瘤化疗后相关毒性反应发现病例逐渐增多,早期、全面、准确地评估化疗相关心脏毒性具有重要的价值。斑点追踪技术测得的整体纵向应变因具有识别亚临床心功能变化的能力,且与左室射血分数互补,已逐渐在化疗相关心脏毒性领域进入临床实践。本文就斑点追踪技术评估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;斑点追踪;心肌做功;化疗;心脏毒性

[中图分类号]R540.45;R730.53

[文献标识码]A

Application progress of speckle-tracking imaging in evaluating chemotherapy-related cardiotoxicity

GU Jin, WANG Dong, DING Lunbi, HUANG Yuan, PU Darong

Department of Ultrasound, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400030, China

ABSTRACT In recent years, the incidence of malignant tumor-related chemotherapy toxicity has been increasing, in which the early, comprehensive, and accurate evaluation of chemotherapy related cardiotoxicity has important value. The global longitudinal strain measured by the speckle-tracking imaging has been part of the clinical practice due to its subclinical cardiac function recognizing ability and complementary role with left ventricle ejection fraction, which has been gradually used in chemotherapy-related cardiotoxicity research and put in clinical practice. This paper reviews the application progress of speckle-tracking imaging on chemotherapy-related cardiotoxicity evaluation.

KEY WORDS Echocardiography; Speckle-tracking imaging; Myocardial work; Chemotherapy; Cardiotoxicity

心脏毒性是恶性肿瘤患者化疗后最常见的严重并发症之一,不但可引起心律失常、心肌病等,还可导致心力衰竭。目前化疗相关心脏毒性晚期的病情不可逆,且尚未确立治疗共识,因此早期诊断、及时干预尤为重要。斑点追踪(speckle-tracking imaging, STI)技术不受声束角度及心室壁运动影响,已成为评估化疗相关心脏毒性心脏功能的主要影像手段^[1]。本文就STI评估化疗相关心脏毒性的研究进展进行综述。

一、化疗相关心脏毒性的临床特点

近年来随着诊疗技术的进步,恶性肿瘤患者总体预后得到极大改善。然而随着患者寿命的延长,化疗相关毒性问题逐渐凸显,在部分病种中其导致的死亡率甚至大于癌症直接死亡率^[2]。尤其是化疗相关心脏毒性,具有发生率高、检出困难、病程难逆等特点^[1]。引起化疗相关心脏毒性的药物谱较广,包括蒽环类(阿霉素、表柔比星、柔红霉素等)、烷化剂类(环磷酰胺)、氟嘧啶类(5-氟尿嘧啶)、抗体类(曲妥珠单抗)、生物碱类

(紫杉醇)、血管内皮生长因子抑制剂类(舒尼替尼)、蛋白酶抑制剂类(硼替佐米和卡非佐米)等^[1]。其中以蒽环类药物引起的心脏毒性最常见,危险因素包括药物联合应用、累积剂量过大、联合放疗及患者存在心血管系统基础疾病等^[3],其主要临床表现为左室功能障碍和心力衰竭,此外还可引起心肌病、心律失常、心肌缺血等^[4]。研究^[5]显示蒽环类药物引起的心脏毒性总体发生率约9%,其中充血性心力衰竭发生率约2%~4%,亚临床结构变化发生率约10%,心律失常(以心房颤动为主)发生率约12%。由于蒽环类药物引起的心脏毒性发病率较高,使其成为目前化疗相关心脏毒性的主要研究对象。

化疗相关心脏毒性可分为急性、亚急性、慢性,以慢性病程为主,需要对心脏功能进行长期监测^[6]。2016年欧洲心脏病学会指南推荐的监测方法包括超声心动图、心脏核素显像、心脏磁共振成像及心脏生物标志物检测^[1]。三维或二维超声心动图 Simpson 法测得的左室射血分数(left ventricular ejection

基金项目:重庆市科卫联合医学科研重点项目(2019ZDXM033)

作者单位:400030 重庆市,重庆公共卫生医疗救治中心超声科(古今、丁伦碧、黄苑);重庆医科大学附属第一医院超声科(王冬、蒲大容)

通讯作者:蒲大容, Email: doc-pdr@sina.com

fraction, LVEF) 和 STI 测得的左室整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 作为评估左室功能的主要参数, 两者互为补充, 其中 GLS 可反映亚临床阶段左室功能变化, 主要应用于早期诊断。此外, STI 测得的整体径向应变、整体圆周应变等参数亦具有一定的临床价值^[7], 且其评估右室和左房功能的变化也成为近期研究热点。

二、STI 在化疗相关心脏毒性评估中的应用

1. 对左室功能的评估: 由于左室是化疗相关心脏毒性的主要损害靶点, 也是与心功能正常运行关联性最大的解剖位置, 基于 GLS 的左室功能评估是目前 STI 在化疗相关心脏毒性领域开展最早、技术最成熟的临床应用之一。STI 通过识别并追踪心肌的位置变化, 获得各节段心肌在纵向、径向、圆周方向的应变及应变率等参数, 从而反映心肌的运动能力和心脏的整体功能^[8]。然而, 各指南中 GLS 对化疗相关心脏毒性的诊断阈值不同, 《2020 年欧洲肿瘤学会共识》推荐使用 GLS 绝对值下降 $\geq 5\%$ 或相对值下降 $\geq 12\%$ 作为心脏保护性治疗及加强监测的起点, 而《2016 年欧洲心脏病协会心力衰竭指南》推荐使用 GLS 相对值下降 $\geq 16\%$ 作为心脏毒性高风险诊断阈值^[1]。由此可见, 目前临床已充分认识到 GLS 在化疗相关心脏毒性评估中的重要性, 但其诊断阈值仍有待进一步研究确定。

除 GLS 外, STI 的其他参数也具有潜在的临床应用价值。研究^[7,9-10]表明, 接受蒽环类药物化疗患者的 LVEF 即使在正常范围, 其左室心尖部旋转角度峰值、整体扭转角度峰值、心肌做功等参数均已出现明显变化。然而, 各研究所得结果存在差异, 需深入研究证实这些参数的临床价值。

2. 对右室功能的评估: 由于右室特殊的解剖结构, 临床实践中较少直接评估右室功能。但已有初步证据显示化疗相关心脏毒性中右室的结构重塑及功能变化。Calleja 等^[10]和 Tadic 等^[11]观察到乳腺癌患者接受蒽环类药物或曲妥珠单抗化疗后, 右室面积变化分数降低。此外, 右室纵向应变亦引起临床关注, 包括右室整体纵向应变和右室游离壁纵向应变。研究^[12]认为右室纵向应变具有发生早 (与左室纵向应变损伤几乎同时发生)、诊断效能理想 (与左室 GLS 效能接近) 等特点, 具备研究潜力。

3. 对左房功能的评估: 左房对左室充盈压和左室舒张功能的调节具有重要作用。对左房功能的评估分为 3 个时相: 储备期、通道期和心泵期。非化疗相关心脏毒性研究^[13]显示左房应变与肺毛细血管楔压具有良好的相关性, 其对晚期心力衰竭患者的评估效能与二尖瓣流速与舒张早期二尖瓣环流速比值 (E/e') 相似, 且储备期左房应变下降可预测健康人群和心力衰竭患者的心血管事件^[14]。目前化疗相关心脏毒性中有关左房的研究较少, 但已有研究^[15]认为化疗期间舒张功能障碍的出现可早于收缩功能障碍。Park 等^[13]通过观察乳腺癌患者使用曲妥珠单抗化疗后左房应变和左室 GLS 的变化, 发现两者在心脏毒性发生组与未发生组间比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 且左房应变的诊断敏感性和特异性优于左室 GLS。研究^[14]也显示乳腺癌患者接受多柔比星化疗后短期内左房储备期和通道期的

左房应变均显著下降。

三、基于 STI 的心肌做功评估

LVEF 和应变相关参数具有负荷依赖性, 其测值受心脏负荷影响较大^[16]。患者在接受化疗期间, 其心脏负荷会因静脉输液、呕吐、腹泻等因素改变, 从而导致应变测量出现误差。心肌做功指不同心动周期心脏的做功量, 因不受负荷影响备受临床关注。但传统的心肌做功测量方法为有创操作, 限制了其临床应用。2012 年 Russell 等^[17]首创了无创心肌做功测量方法, 只需采集 3 个心尖长轴切面的动态图像和测量患者肱动脉压, 然后通过左室压力-应变环估算得出心肌做功, 其测量参数包括整体做功指数、整体做功效率、整体有效做功及整体无效做功等。研究^[18-19]表明心肌做功与射血分数、GLS 均显著相关, 证实了该参数的可靠性。研究^[20-21]发现乳腺癌患者接受蒽环类药物化疗后各心肌做功参数均出现绝对值和相对值的改变。然而受不同化疗周期、入选人群和使用设备的影响, 关于心肌做功预测化疗相关心脏毒性的阈值尚无统一标准。此外, 上述研究仅对患者化疗周期内心肌做功参数的纵向变化进行观察, 而未结合患者预后如治疗有效性及死亡率等进行研究, 尚不能明确心肌做功参数的真实临床价值和相较于其他无创影像学测量的优势, 有待改进。

四、STI 的局限性

目前 STI 存在的局限主要为重复性较差。在临床实践中需使用超声仪器自带的软件进行分析, 由于不同厂家和不同设备间的测量结果仍存在差异, 导致研究结果各异, 难以形成统一标准。而心肌做功基于 STI 所测应变获取, 也存在相同问题。基于这一现象, 《2016 年欧洲心脏病协会指南》推荐应尽量使用相同设备对同一患者进行长期监测以提高数据的可比性^[1]。此外, 由于心脏在运动过程中存在空间位置变化, 2D-STI 无法追踪平面外斑点运动, 从而导致其描记的斑点运动轨迹与心肌真实运动情况存在差别^[22]。3D-STI 虽能克服这一问题, 但因采用拼接成像, 也可造成斑点失联^[23]。最后, 目前有关 STI 的研究多为回顾性, 存在偏倚可能, 且这些研究大多以接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者为研究对象, 其他化疗药物是否引起 STI 参数变化尚不清楚。

五、STI 未来发展方向

STI 的发展方向主要包括前瞻性试验研究和技术改进。一项国际多中心前瞻性随机对照试验^[24]对化疗期间心血管预后的应变进行监测, 主要观察以 GLS 为标准调整的治疗方案能否改善化疗患者心血管毒性事件的发生。目前该试验所得结果支持 GLS 作为心脏保护性治疗的参考指标, 其阈值研究将在后续报道。更多前瞻性试验的开展将有助于确定 STI 的诊断标准。在技术改进方面, 使用机器学习解读多种 STI 参数已被证实实在肥厚性心肌病中具有一定的临床价值^[25], 有望在化疗相关心脏毒性诊疗中发挥作用。

六、总结

STI 是目前评估化疗相关心脏毒性的主要方法, 其测量的左室 GLS 已被临床广泛认可。此外, 新型 STI 参数、左室外评

估、心肌做功的应用价值也在相关研究中逐步呈现。然而受数据重复性差限制,目前 STI 评估心脏功能仍缺乏统一的诊断标准,进行前瞻性试验及结合机器学习将有望克服这一问题,是 STI 的主要发展方向。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1):88-93.
- [3] Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention [J]. *Heart*, 2018, 104(12):971-977.
- [4] Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):1945-1960.
- [5] McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1):63-75.
- [6] Skinner R, Wallace WHB, Levitt GA, et al. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(6):489-498.
- [7] 梁梦婕, 金怡, 郑哲岚. 超声二维斑点追踪技术在蒽环类化疗药物心脏毒性监测中的应用价值 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2019, 16(10):749.
- [8] Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(4):351-369.
- [9] 苗爱雨, 智文祥, 周瑾, 等. 二维斑点追踪成像技术结合心肌做功评价蒽环类药物对乳腺癌患者左心室功能的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(10):806-811.
- [10] Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, et al. Right ventricular dysfunction in patients experiencing cardiotoxicity during breast cancer therapy [J]. *J Oncol*, 2015;609194.doi:10.1155/2015/609194.
- [11] Tadic M, Cuspidi C, Hering D, et al. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something? [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(7):437-443.
- [12] Keramida K, Farmakis D. Right ventricular involvement in cancer therapy-related cardiotoxicity: the emerging role of strain echocardiography [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 26(5):1189-1193.
- [13] Park H, Kim KH, Kim HY, et al. Left atrial longitudinal strain as a predictor of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in patients with breast cancer [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2020, 18(1):28.
- [14] Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, et al. Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: importance of left atrial strain [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(3):e003754.
- [15] Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(1 Pt 2):198-210.
- [16] Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(5):582-590.
- [17] Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6):724-733.
- [18] Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(12):1372-1379.
- [19] Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(5):533-541.
- [20] 曹司琪, 陈勇, 杨菲, 等. 左心室心肌做功在乳腺癌患者蒽环类化疗药物心脏毒性评价中的应用价值 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(5):337-342.
- [21] 吴秋玲, 李华, 唐莎, 等. 压力-应变环评估蒽环类药物对乳腺癌患者左心室心肌做功的影响 [J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(4):319-323.
- [22] Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(8):1043-1056.
- [23] 陈晓沛, 姜志荣, 王小凡, 等. 实时三维超声联合二维斑点追踪成像评价原发性高血压患者左心房功能 [J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(6):843-847.
- [24] Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4):392-401.
- [25] Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, et al. Machine-learning algorithms to automate morphological and functional assessments in 2D echocardiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(21):2287-2295.

(收稿日期:2021-10-27)