

· 临床研究 ·

左心室压力-应变环技术评估结直肠癌患者贝伐珠单抗联合化疗早期心功能损害

邹文娟 宋娜 田甜 贾冰 程俊 艾亮 封雪

摘要 **目的** 探讨左心室压力-应变环技术评估结直肠癌患者贝伐珠单抗联合化疗早期心功能损害的临床价值。**方法** 选取我院行贝伐珠单抗+FOLFOX 抗肿瘤治疗的晚期结直肠癌患者 50 例,于治疗前、治疗 3 个周期、治疗 6 个周期行常规超声心动图测量心腔内径、二尖瓣口舒张早期峰值流速(E)、等容舒张时间(IVRT)、二尖瓣环舒张早期峰值速度(e'),计算 E/e' ;二维斑点追踪技术及左心室压力-应变环技术获取整体纵向应变(GLS)、达峰时间离散度(PSD)、心肌整体做功指数(GWI)、整体做功效率(GWE)、整体有用功(GCW)及整体无用功(GWW)。比较治疗前、治疗 3 个周期、治疗 6 个周期上述各参数的差异。**结果** 与治疗前比较,治疗 3 个周期后 E/e' 、GWW 均增加,GWI 减低,治疗 6 个周期 E/e' 、IVRT、GWW 均增加, e' 、GLS、GWI、GWE 均减低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);与治疗 3 个周期比较,治疗 6 个周期 E/e' 、IVRT 均增加,GWE 减低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 左心室压力-应变环技术能敏感、早期评估贝伐珠单抗联合化疗的结直肠癌患者左心室收缩功能,为其精准化诊治提供更多的量化指标。

关键词 超声心动描记术;左心室压力-应变环;结直肠癌;贝伐珠单抗

[中图分类号]R540.45;R735.37

[文献标识码]A

Assessment of early cardiac dysfunction in colorectal cancer patients with bevacizumab combination chemotherapy by left ventricular pressure-strain loop technology

ZOU Wenjuan, SONG Na, TIAN Tian, JIA Bing, CHENG Jun, AI Liang, FENG Xue

Department of Oncology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical value of left ventricular pressure-strain loop technology in the assessment of early cardiac dysfunction in colorectal cancer patients with bevacizumab combined with chemotherapy. **Methods** A total of 50 patients with advanced colorectal cancer with bevacizumab+FOLFOX therapy were examined before treatment and after 3 and 6 cycles of treatment. Conventional ultrasound was performed to measure the inner diameter of the heart cavity, the early mitral opening peak diastolic velocity (E), the isovolumic diastolic time (IVRT), the early mitral ring peak diastolic velocity (e'), and E/e' was calculated. Two-dimensional speckle tracking imaging and left ventricular pressure-strain loop technology were applied to obtain global longitudinal strain (GLS), peaking time dispersion (PSD), global work index (GWII), global work efficiency (GWE), global constructive work (GCW) and global wasted work (GWW). The differences of the above parameters were compared among pre-treatment, after 3 cycles and 6 cycles of treatment. **Results** Compared with pre-treatment, E/e' and GWW increased and GWII decreased after 3 cycles of treatment, and E/e' , IVRT and GWW increased, while e' , GLS, GWII and GWE decreased after 6 cycles of treatment, the differences were statistically significant (all $P<0.05$). In addition, E/e' and IVRT increased and GWE decreased after 6 cycles of treatment compared with 3 cycles of treatment, with statistically significant differences (all $P<0.05$). **Conclusion** Left ventricular pressure-strain loop can sensitively and early assessment of left ventricular systolic function in colorectal cancer patients with bevacizumab combined with chemotherapy, which providing more quantitative indicators for precise diagnosis and treatment.

KEY WORDS Echocardiography; Left ventricular pressure-strain loop; Colorectal cancer; Bevacizumab

基金项目:重庆市科卫联合项目(2020MSXM093、2020ZY023614);成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划(2021YYZX2021087);

重庆市科研机构绩效激励引导专项(2021jxyn2021-2-12)

作者单位:400021 重庆市中医院肿瘤科(邹文娟、宋娜、贾冰、程俊、艾亮),超声科(田甜、封雪)

通讯作者:封雪, Email: 376397429@qq.com

贝伐珠单抗与化疗药物联合使用可延长结直肠癌患者生存期,然而药物心脏毒性可导致心功能下降、心律失常、心力衰竭等^[1]严重不良反应。左心室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)可定量左心室收缩功能,但该参数具有后负荷依赖性,当后负荷增加时应变降低,从而影响心肌收缩功能的客观评估^[2-3]。故本研究应用左心室压力-应变环(left ventricular pressure-strain loop, LV-PSL)技术评估经贝伐珠单抗联合 FOLFOX 治疗的结直肠癌患者心肌做功情况,旨在为临床制定治疗决策提供参考依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月我院经手术病理证实的结直肠癌Ⅲ~Ⅳ期患者 50 例,男 36 例,女 14 例,年龄 50~70 岁,平均(65.72±4.18)岁。纳入标准:①肿瘤生活质量(KPS)评分≥70 分,预计生存时间≥6 个月;②血常规、肝肾功能、电解质及心肌酶均未见异常;③心电图未见明显异常;④心脏结构未见异常,且左心室射血分数(LVEF)>50%。排除标准:①冠心病、高血压性心脏病、糖尿病性心脏病、肺源性心脏病、瓣膜性心脏病、先天性心脏病及肝肾功能不全等;②持续性心房颤动、阵发性心房颤动发作期等严重心律失常;③合并多种肿瘤;④声像图质量欠佳。本研究经我院医学伦理委员会批准(2022-ky-26),患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 常规超声心动图检查:使用 GE Vivid E 95 彩色多普勒超声诊断仪, M5S 探头, 频率 3.5~5.0 MHz; 配备 EchoPAC 203 图像分析软件。患者取左侧卧位, 同步连接心电图, 常规测量左心房前后径(LAD)、右心房左右径(RAD)、左心室舒张末内径(LVEDd)、收缩末内径(LVEDs)、等容舒张时间(IVRT)、二尖瓣口舒张早期峰值流速(E)、二尖瓣环舒张早期峰值速度(e'), 计算 E/e', 采用双平面 Simpson 法测量 LVEF; 采集左心室心尖四腔心、三腔心和两腔心切面连续 3 个心动周

期图像,所有参数均重复测量 3 次取平均值。

2. 图像分析:打开 EchoPAC 203 软件,导入左心室心尖四腔心、三腔心和两腔心切面图像,并输入患者肱动脉收缩压、舒张压,获取整体纵向应变(GLS)、纵向应变达峰时间离散度(PSD),左心室心肌整体做功指数(GWI)、整体做功效率(GWE)、整体有用功(GCW)、整体无用功(GWW)。所有参数均测量 3 次取平均值。

3. 治疗方法:予以贝伐珠单抗(7.5 mg/kg 静脉滴注)+FOLFOX(奥沙利铂 85 mg/m² 静脉滴注+亚叶酸钙 400 mg/m² 静脉滴注+氟尿嘧啶先 400 mg/m² 静脉推注再 400 mg/m² 微量泵入 46 h), 21 d 为 1 个周期, 每完成 2 个周期治疗后行超声心动图检查, 共 6 个周期。贝伐珠单抗(齐鲁制药有限公司, 国药准字: S20190040); 奥沙利铂[齐鲁制药(海南)有限公司, 国药准字: H20203216]; 亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H32022391); 氟尿嘧啶(海南卓泰制药有限公司, 国药准字: H20051626)。

4. 临床资料收集:包括患者体表面积、心率、肱动脉血压、超敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)、N 端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)。

三、统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用方差分析, 两两比较采用配对 *t* 检验。 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、结直肠癌患者治疗前后临床资料比较

治疗 6 个周期患者肱动脉收缩压较治疗前增加, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 治疗前后患者肱动脉舒张压、心率、hs-cTnI 及 NT-proBNP 比较差异均无统计学意义。见表 1。

二、结直肠癌患者治疗前后常规超声心动图参数比较

与治疗前比较, 治疗 3 个周期 E/e' 增加, 治疗 6 个周期 E/e'、IVRT 均增加, e' 减低, 差异均有统计学

表 1 结直肠癌患者治疗前后临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

时间	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	心率(次/min)	hs-cTnI(ng/ml)	NT-proBNP(pg/ml)
治疗前	115.9±11.7	65.9±4.4	65.5±5.5	0.021±0.012	206.2±27.6
治疗 3 个周期	120.8±9.2	62.2±1.6	68.1±7.8	0.024±0.019	215.3±25.4
治疗 6 个周期	130.5±8.4 [●]	72.0±3.0	73.0±6.0	0.022±0.017	216.0±17.7
<i>F</i> 值	23.275	9.257	0.657	8.563	1.813
<i>P</i> 值	0.000	0.527	0.512	0.915	0.175

与治疗前比较, [●]*P*<0.05。hs-cTnI:超敏肌钙蛋白 I; NT-proBNP: N 端 B 型钠尿肽前体。1 mm Hg=0.133 kPa

意义(均 $P<0.05$);与治疗3个周期比较,治疗6个周期 E/e' 、IVRT均增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗前后LVEDd、LVEDs、LAD、RAD及LVEF比较差异均无统计学意义。见表2。

三、结直肠癌患者治疗前后LV-PSL参数比较

表2 结直肠癌患者治疗前后常规超声心动图参数比较($\bar{x}\pm s$)

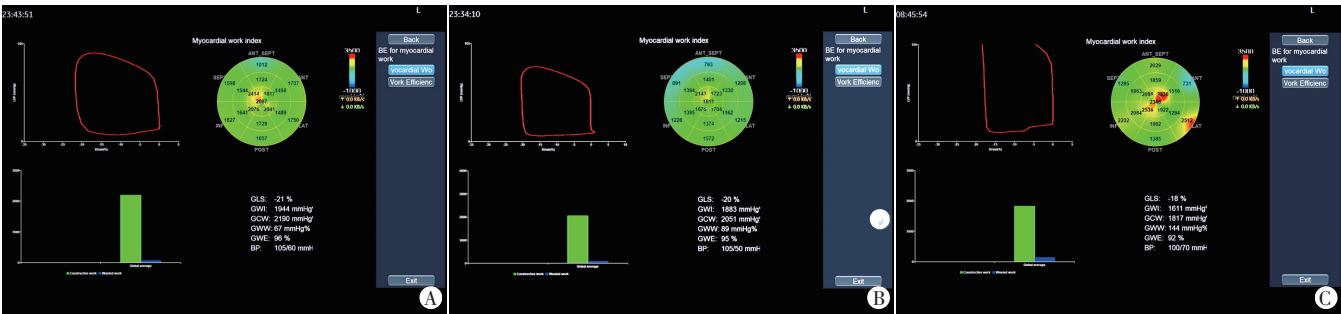
时间	LVEDd(mm)	LVEDs(mm)	LVEF(%)	LAD(mm)	RAD(mm)	e' (cm/s)	E/e'	IVRT(ms)
治疗前	45.06 $\pm$ 3.5	32.8 $\pm$ 4.3	65.4 $\pm$ 3.5	35.5 $\pm$ 2.4	33.2 $\pm$ 4.4	7.2 $\pm$ 1.2	7.2 $\pm$ 1.7	73.5 $\pm$ 6.2
治疗3个周期	46.80 $\pm$ 2.4	32.4 $\pm$ 5.0	63.2 $\pm$ 1.9	36.1 $\pm$ 2.0	33.6 $\pm$ 5.4	7.1 $\pm$ 1.3	10.9 $\pm$ 1.6 [●]	80.8 $\pm$ 8.9
治疗6个周期	46.59 $\pm$ 4.1	34.5 $\pm$ 6.2	63.0 $\pm$ 3.0 [*]	36.5 $\pm$ 2.9	35.0 $\pm$ 4.4	6.4 $\pm$ 1.9 [●]	13.0 $\pm$ 2.0 ^{●*}	88.5 $\pm$ 8.7 ^{●*}
F 值	0.625	1.275	1.095	4.257	0.925	2.090	3.152	8.690
P 值	0.615	0.365	0.117	0.125	0.527	0.040	0.027	<0.000

与治疗前比较,[●] $P<0.05$;与治疗3个周期比较,^{*} $P<0.05$ 。LVEDd:左心室舒张末内径;LVEDs:左心室收缩末内径;LVEF:左心室射血分数;LAD:左心房前后径;RAD:右心房左右径; e' :二尖瓣环舒张早期峰值速度; E/e' :二尖瓣口舒张早期峰值流速与二尖瓣环舒张早期峰值速度的比值;IVRT:等容舒张时间

表3 结直肠癌患者治疗前后左心室应变参数及LV-PSL参数比较($\bar{x}\pm s$)

时间	GLS(%)	PSD(ms)	GWI(mm Hg%)	GCW(mm Hg%)	GWW(mm Hg%)	GWE(%)
治疗前	-20.9 $\pm$ 2.7	37.7 $\pm$ 9.1	1996.1 $\pm$ 159.1	2166.3 $\pm$ 166.6	73.2 $\pm$ 21.1	93.7 $\pm$ 7.3
治疗3个周期	-18.7 $\pm$ 3.1	43.7 $\pm$ 8.1	1856.1 $\pm$ 139.5 [●]	2008.1 $\pm$ 177.2	96.9 $\pm$ 27.6 [●]	92.4 $\pm$ 5.5
治疗6个周期	-17.9 $\pm$ 3.2 [●]	44.4 $\pm$ 10.9	1820.9 $\pm$ 150.3 [●]	1993.1 $\pm$ 173.2	102.0 $\pm$ 29.7 [●]	87.9 $\pm$ 4.2 ^{●*}
F 值	7.580	0.310	10.073	27.511	8.650	9.875
P 值	<0.001	0.710	0.001	0.250	0.002	0.042

与治疗前比较,[●] $P<0.05$;与治疗3个周期比较,^{*} $P<0.05$ 。GLS:整体纵向应变;PSD:纵向应变达峰时间离散度;GWI:整体心肌做功指数;GCW:整体心肌有效做功;GWW:整体心肌无效做功;GWE:整体心肌做功效率



A:治疗前;B:治疗3个周期;C:治疗6个周期
图1 结直肠癌Ⅲ期患者(女,62岁)LV-PSL分析图

讨 论

贝伐珠单抗为抗血管生成的靶向药物,通过与血管内皮生长因子结合以破坏肿瘤血管系统来实现抗肿瘤效应^[4]。与细胞毒性药物所引发的心脏毒性不同,抗血管生成药物不破坏心肌超微结构,其引发的心脏毒性是可逆的^[5-6],及时干预可部分或完全缓解^[7],因此在治疗过程中对心脏功能的监测尤为重要。结直肠癌多为老年患者,常伴有高血压及冠心病等多种心血管高危因素,贝伐珠单抗联合化疗后心肌损害

与治疗前比较,治疗3个周期GLS、GWI、GWE均减低,GWW增加,治疗6个周期GLS、GWI、GWE均减低,GWW增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);与治疗3个周期比较,治疗6个周期GWE减低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3和图1。

的风险增高,发生心脏毒性损害时间缩短,严重影响患者预后^[8]。本研究应用LV-PSL技术评估结直肠癌患者贝伐珠单抗联合化疗早期左心室收缩及舒张功能变化,以期早期、敏感发现心肌受损。

hs-cTnI和NT-proBNP均是临床上反映心功能损害的敏感指标,常用于肿瘤患者早期心脏毒性的监测。本研究中贝伐珠单抗联合化疗治疗6个周期,上述指标均无明显变化,且常用的反映左心室整体收缩功能参数LVEF亦无明显变化,而左心室舒张功能最早出现异常,即治疗3个周期 E/e' 逐渐增加,治疗6个

周期后 IVRT 增加, e' 减低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 提示常规超声心动图可以敏感地检出贝伐珠单抗联合化疗导致患者左心室舒张功能下降, 且舒张功能降低早于 LVEF 变化。既往研究^[9-11]发现心肌应变参数亦较 LVEF 能更早识别心肌整体及局部功能变化; 本研究治疗 6 个周期 GLS 开始减低, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 也证实上述观点。

但常规超声心动图参数及应变参数不能反映心肌收缩力与氧耗量的关系, 更不能反映心肌做功的能力及效率^[12]。本研究应用 LV-PSL 技术评估心肌做功情况发现, 治疗 3 个周期 GWI 均减低, GWW 增加, 治疗 6 个周期后 GLS、GWI、GWE 均减低, GWW 增加, 与治疗前比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 表明贝伐珠单抗联合化疗对结直肠癌患者心肌收缩和舒张功能均有影响, 分析原因为随着化疗及靶向药物心肌毒性的累计, 再加上贝伐珠单抗易导致血压升高^[13], 造成心脏泵血后负荷的增加, GLS 随后负荷的增加而减低, 可能导致收缩性力下降。同时等容舒张期左心室心腔压力上升幅度及速率均降低, 等容收缩时间及 IVRT 均延长, 而射血时间缩短, 心肌收缩及主动舒张能力均减低, 甚至出现反向运动, 表现为 GWW 增加, GWI、GWE 均减低, 最终导致心脏重塑、心功能衰竭。

本研究的局限性: ①样本量较小; ②仅评估患者左心室整体做功, 未分析各节段心肌做功; ③以肱动脉血压代替左心室压力, 可能会存在一定的误差; ④患者在纳入本研究前可能接受过其他药物治疗, 对结果可能有一定的影响。

综上所述, 贝伐珠单抗联合化疗会影响结直肠癌患者心功能; LV-PSL 技术能敏感、早期评估结直肠癌患者贝伐珠单抗联合化疗早期心肌损害, 为其精准化诊治提供更多量化指标。

参考文献

- [1] 于瑞莲, 罗锋. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期卵巢癌的临床研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(3): 163-164.
- [2] Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and Meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction [J]. Heart, 2014, 100(21): 1673-1680.
- [3] Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, et al. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(10): 1171-1181.
- [4] Trillisch F, Mahner S, Hilpert F, et al. Prognostic and predict for bevacizumab treatment for platinum-resistant ovarian cancer in the AURELIA trial [J]. Ann Oncol, 2016, 27(9): 1733-1739.
- [5] Harbeck N, Ewer MS, De Laurentiis M, et al. Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy [J]. Ann Oncol, 2011, 22(6): 1250-1258.
- [6] Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31): 7820-7826.
- [7] Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management [J]. Eur Heart J, 2013, 34(15): 1102-1111.
- [8] Luo R, Cui H, Huang D, et al. Early assessment of the left ventricular function by epirubicin-induced cardiotoxicity in postoperative breast cancer patients [J]. Echocardiography, 2017, 34(11): 1601-1609.
- [9] Boyd A, Stoodley P, Richards D, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: a single centre study [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175544.
- [10] Skaarup KG, Iversen A, Jorgensen PG, et al. Association between layer-specific global longitudinal strain and adverse outcomes following acute coronary syndrome [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19(12): 1334-1342.
- [11] 王胰, 郭智宇, 尹立雪, 等. 心肌做功技术在心血管疾病中的研究进展 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(9): 907-910.
- [12] Saways H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction in patients treated with anthracycline-taxanes and trastuzumab [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012, 5(5): 506-603.
- [13] 曾瑜, 唐方明. 贝伐单抗心脏毒性研究进展 [J]. 癌症进展, 2021, 32(10): 1313-1316.

(收稿日期: 2023-03-12)