

三维斑点追踪技术评价乳腺癌患者蒽环类药物化疗后迟发性左心功能变化

左洋萍¹, 刘柳², 曹礼庭², 赵亚西², 顾鹏², 岳文胜², 赵小波³, 高砚春³

(1. 重庆大学附属三峡医院超声科, 重庆 万州 404100; 2. 川北医学院附属医院超声诊断科·四川省医学影像学重点实验室; 3. 川北医学院附属医院乳腺外科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的:应用三维斑点追踪成像(3D-STI)评价无症状乳腺癌患者化疗后迟发性左心功能变化。**方法:**选取使用蒽环类化疗药物完成化疗的无症状女性乳腺癌患者44例。按完成化疗的时间分为A组(完成化疗1~2年, $n=18$)、B组(完成化疗2~3年, $n=13$)、C组(完成化疗>3年, $n=13$)。另选年龄相当且健康的20名女性设为对照组。二维超声获得左室舒张末期前后径(LVEDD)、左房收缩末期前后径(LAESD)、室间隔舒张末期厚度(IVST)、左室后壁舒张末期厚度(LVPWT)、二尖瓣舒张早期峰值血流速度(E)、舒张晚期峰值血流速度(A)、左室射血分数(LVEF)及二尖瓣环舒张早期峰值组织速度(e)、舒张晚期峰值组织速度(a)。同时采集标准心尖四腔切面三维全容积图像,获得左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)、左心室整体圆周应变(GCS)、整体径向应变(GRS)、整体纵向应变(GLS)、整体面积应变(GAS),比较各组各指标的变化情况。**结果:**A、B、C组LVEF与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);A、B、C三组GLS、GRS、E峰较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但A、B、C三组间无明显差异($P>0.05$)。**结论:**化疗后无症状乳腺癌患者发生迟发性心肌纵向应变、径向应变不同程度减低,3D-STI探查蒽环类药物化疗后乳腺癌患者亚临床心脏损伤较常规超声更敏感。

【关键词】 超声心动描记术;心脏毒性;三维斑点追踪成像;乳腺癌;化学治疗

【中图分类号】 R73;R54 **【文献标志码】** A

Evaluation of late-onset left ventricular cardiac function changes in breast cancer patients treated with anthracycline by three-dimensional speckle tracking imaging

ZUO Yang-ping¹, LIU Liu², CAO Li-ting², ZHAO Ya-xi², GU Peng², YUE Wen-sheng², ZHAO Xiao-bo³, GAO Yan-chun³

(1. Department of Ultrasound, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Wanzhou 404100, Chongqing; 2. Department of Ultrasonic Diagnosis, Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging; 3. Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the late-onset left ventricular cardiac function changes in asymptomatic breast cancer patients after chemotherapy by three-dimensional speckle tracking imaging (3D-STI). **Methods:** A total of 44 asymptomatic breast cancer female patients were enrolled, and divided into three groups according to the time of the completion of chemotherapy: group A: 18 patients who completed chemotherapy for 1-2 years, group B: 13 patients who completed chemotherapy for 2-3 years, group C: 13 patients who completed chemotherapy for more than 3 years. Another 20 healthy female volunteers of the same age served as control subjects. Use two-dimensional ultrasound obtain parameters such as left ventricular end-diastolic anteroposterior diameter (LVEDD), left atrial end-systolic anteroposterior diameter (LAESD), interventricular septal end-diastolic thickness (IVST), left ventricular posterior wall end-diastolic thickness (LVPWT), mitral valve early diastolic peak flow velocity (E), late diastolic peak flow velocity (A), and left ventricular ejection fraction (LVEF), the early diastolic mitral annular velocity (e) and late diastolic mitral annular velocity (a). The full-volume images of apical four-chamber view were collected to acquire the 3D data including left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular global circumferential strain (GCS), the global radial strain (GRS), the global longitudinal strain (GLS), and the global area strain (GAS). The changes of each parameters among the four groups were com-

pared. **Results:** There was no significant difference in LVEF between group A, B, C and control group ($P > 0.05$). The GLS, GRS and E in breast cancer patients after chemotherapy in group A, B and C were significant lower than those in control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference among the A, B, and C groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** In asymptomatic breast cancer patients, delayed myocardial longitudinal strain and radial strain decreased to varying degrees after chemotherapy. 3D-STI is more sensitive than conventional echocardiography in detection of subclinical cardiac function damages.

【Key words】 Echocardiography; Cardiotoxicity; Three-dimensional speckle-tracking imaging; Breast cancer; Chemotherapy

乳腺癌 (breast cancer, BC) 已成为世界上女性最好发的恶性肿瘤。蒽环类药物 (anthracyclines, ATC) 作为 BC 化疗的首选药物, 能显著提高乳腺癌患者生存率, 但其心脏毒副作用日益受到关注, 尤其是慢性心脏毒性损伤, 较急性心脏毒性损伤更严重, 因其具有不可逆性, 最终可发展为充血性心力衰竭、心律失常等^[1-2]。虽发生率较低, 但仍有必要对接受 ATC 治疗患者的心脏状况进行长期随访^[3-5]。国内外学者对急性心功能变化进行了大量的细致研究^[6-8], 但对中期或者长期的研究报道仍然较少, 并且多采用的是常规超声技术检查监测。本研究应用三维斑点追踪技术 (three-dimensional speckle tracking imaging, 3D-STI), 旨在评价无症状乳腺癌患者在蒽环类药物化疗后迟发性左心室收缩功能的变化, 为临床 BC 治疗和随访提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集川北医学院附属医院 2012 年 1 月至 2019 年 12 月接受蒽环类药物化疗后无心脏症状的女性 BC 患者 44 例, 年龄 40 ~ 60 岁, 按化疗完成后的时间分为 A、B、C 三组, 其中 A 组 18 例, 完成化疗 1 ~ 2 年, 平均化疗时间 (15.00 ± 3.79) 个月; B 组 13 例, 完成化疗 2 ~ 3 年, 平均化疗时间 (27.46 ± 3.53) 个月; C 组 13 例, 完成化疗 > 3 年, 平均化疗时间 (55.23 ± 15.62) 个月。另设年龄相当且健康的女性 20 例作为对照组。排除标准: (1) 无法控制的高血压、糖尿病、冠心病、心肌病、严重的瓣膜疾病和其他心血管疾病等; (2) 因图像质量差无法进行分析的受检者。所有患者均使用包含表柔比星和 (或) 吡柔比星的化疗方案。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料采集 在取得受检者知情同意后, 常规记录受检者的年龄、性别、身高、体重、血压等基本资料, 记录乳腺癌患者的化疗方案、周期、距治疗结束时间, 有无进行放疗, 并查阅病历资料记录。根据不同蒽环类药物使用标准, 按照表柔比星 $\times 0.67$ 、吡柔比星 $\times 1.6$ 将蒽环类药物剂量转换为阿霉素剂量。

1.2.2 超声心动图采集 采用 GE Vivid E9 彩色多普勒超声诊断仪, 配备 M5S 探头, 频率 1.5 ~ 4.5 MHz, 及 V3 探头, 频率 1.5 ~ 4.0 MHz。采用 GE 公

司的 Echo-PAC 工作站进行后期脱机分析。被检者休息 15 ~ 20 min 后, 连接同步胸导联心电图, 嘱被检者取左侧卧位, 置探头于胸骨旁, 调节声束及扇角, 采集左心室胸骨旁长轴动态图像, 测量左室舒张末期前后径 (left ventricular end-diastolic anteroposterior diameter, LVEDD)、左房收缩末期前后径 (Left atrial end-systolic anteroposterior diameter, LAESD)、室间隔舒张末期厚度 (interventricular septum end-diastolic thickness, IVST)、左室后壁舒张末期厚度 (left ventricular posterior wall end-diastolic thickness, LVPWT), 在心尖四腔、三腔和两腔观中, 脉冲多普勒测得二尖瓣口舒张期早、晚期峰值血流速度 E、A, 用 Simpson 法测量左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。TDI 测量二尖瓣间隔侧和侧壁侧舒张早期峰值和晚期峰值组织速度, 取得平均值 e、a。计算 E 与二尖瓣环舒张早期组织速度平均值之比 (E/e)。三维图像的采集使用 V3 探头, 于标准四腔心切面, 启动 4D 模式, 点击 “Mult-beat” 键, 调节帧频 > 40%, 采集连续 6 个周期的左心室三维全容积图像。使用 Echo-Pac 软件对采集的动态图像进行脱机分析。调出左心室三维全容积图像, 进入 4D Auto LVQ 模式, 调整白色轴线位于左心室中轴位置, 蓝色轴线位于二尖瓣环连接位置。软件自动确定舒张末期及收缩末期, 在心尖四腔心切面左心室心尖部及二尖瓣环水平中点位置描点, 软件自动描记左心室四腔观、两腔观及左室三腔观的心内膜, 之后自动生成感兴趣区, 自动追踪感兴趣区内心肌在三维空间的运动轨迹, 对斑点跟踪的完整性进行自动检测和可视化确定。在跟踪不满意的情况下, 手动调整感兴趣的跟踪区域。节段持续缺失和两个或两个以上节段丢失时就排除在分析之外; 系统自动计算出左心室节段和整体的心肌应变及应变率等参数, 导出参数表格整理并用百分比表示得出左心室整体面积应变 (global area strain, GAS)、整体圆周应变 (global circumferential strain, GCS)、整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 及整体径向应变 (global radial strain, GRS)。见图 1。

1.3 统计学分析

使用 spss 23.0 统计软件对数据进行分析处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

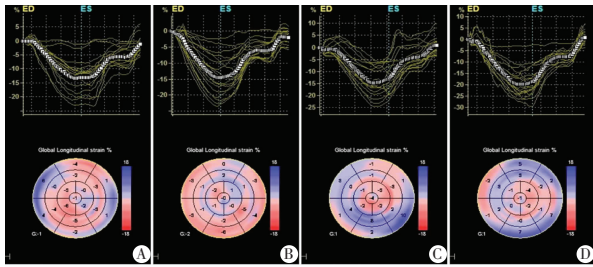


图 1 A、B、C 组与对照组 GLS 图

A.A 组纵向应变图;B.B 组纵向应变图;C.C 组纵向应变图;D. 对照组纵向应变图。

2 结果

2.1 各组一般临床资料比较

各组在年龄、身高、体重、体重指数、心率、剂量等一般资料中,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各组常规超声心动图参数比较

A、B、C 组 LVEDD、LAESD、IVST、LVPWT、A、e、a、E/e 等参数上组间比较及对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较,LVEF 均位于正常范围,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);E 峰均小于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 左室心肌三维应变参数比较

与对照组比较,A、B、C 组 GLS、GRS 均降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);A、B、C 三组组间比较无明显差异 ($P > 0.05$)。与对照组比较,A、B、C 组 GAS、GCS 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 各组一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	心率(次/分)	阿霉素剂量(mg/m ²)
对照组(n=20)	48.52±4.97	23.43±2.08	73.34±9.00	
A组(n=18)	48.21±7.52	24.31±2.46	77.78±11.63	313.84±118.97
B组(n=13)	49.08±6.74	23.71±1.93	76.92±12.43	286.79±96.39
C组(n=13)	50.62±8.66	23.56±2.40	73.70±5.62	295.192±37.78

表 2 各组常规超声参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEDD(mm)	LAESD(mm)	IVST(mm)	LVPWT(mm)	LVEF(%)	E(m/s)	A(m/s)	E/A	E(m/s)	A(m/s)	E/e
对照组(n=20)	42.90±3.58	30.52±2.29	8.81±0.93	8.81±0.93	60.7±7.34	0.95±0.16	0.71±0.18	1.69±0.71	0.11±0.02	0.10±0.02	8.72±1.52
A组(n=18)	41.68±3.09	29.42±3.59	9.16±1.38	9.42±0.96	59.62±6.11	0.82±0.16*	0.76±0.15	1.11±0.76	0.10±0.03	0.10±0.02	8.41±2.05
B组(n=13)	43.23±3.65	30.62±3.55	8.77±1.17	8.77±1.30	57.78±4.77	0.80±0.13*	0.80±0.19	1.07±0.80	0.11±0.02	0.11±0.02	7.35±1.05
C组(n=13)	44.08±3.59	29.85±4.04	8.92±1.19	9.08±0.95	60.95±5.59	0.76±0.17*	0.71±0.13	1.09±0.71	0.10±0.02	0.09±0.03	7.53±2.21
P值	0.277	0.678	0.757	0.214	0.551	0.003	0.385	0.194	0.613	0.402	0.09

LVEDD:左室舒张末期前径;LAESD:左房收缩末期前径;IVSD:室间隔厚度,LVPWD:左室后壁厚度;LVEDV:左室舒张末期容积;LVESV:左室收缩末期容积;LVEF:左室射血分数;E:舒张早期血流速度;A:舒张晚期血流速度;e:二尖瓣环舒张早期速度;a:二尖瓣环舒张晚期速度。* $P < 0.05$,与对照组相比。

表 3 各组心肌应变值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	GLS(%)	GCS(%)	GAS(%)	GRS(%)	LVEDV(mL)	LVESV(mL)
对照组(n=20)	16.68±2.18	14.01±2.35	24.69±12.25	42.05±5.59	74.87±13.14	30.58±6.74
A组(n=18)	13.11±3.11*	12.58±3.81	22.95±5.06	33.60±9.72*	66.01±14.73	29.85±9.35
B组(n=13)	14.01±3.21*	12.59±3.22	23.97±5.37	35.17±9.83*	72.67±14.56	28.74±6.65
C组(n=13)	12.57±3.59*	12.09±3.65	22.09±5.66	32.85±10.13*	74.34±15.50	31.13±7.18
P值	0.001	0.337	0.818	0.009	0.223	0.861

GLS:左室整体纵向应变;GCS:左室整体圆周应变;GAS:左室整体面积应变;GRS:左室整体径向应变。* $P < 0.05$,与对照组相比。

3 讨论

ATC 诱导的心脏毒性一般分为急性、早发性(early-onset)和迟发性(late-onset)心肌损害三类。急性期指给药后即刻发生心功能减低,早发性指治疗期间或 1 年以内,迟发性心脏毒性指治疗后至少 1 年以上。ATC 对心脏毒性与其累计剂量相关,部分呈不可逆性,是死亡率和发病率日益增长的原因^[5,9],其对心脏的损伤作用可能是由于线粒体的氧化损伤,线粒体复合物 I 将蒽环类分子激活为活性更强的半醌,导致氧化应激的增加。蒽环类药物对心肌细胞有较强的亲和性,致使心肌细胞在超微结构上发生细胞质空泡化、肌浆网的扩张、线粒体的肿胀和分裂,发生心肌细胞的溶解、心肌纤维化等改变^[10-11]。

目前临床上常规使用 LVEF 作为评价心脏毒性的指标,但是其敏感度不高。研究^[12-13]显示,2DEF 可长期保持在正常范围内。3D-STI 是近年来出现的新技术,能在三维立体空间上追踪心肌声学斑点的运动,其不仅能反映心肌各个方向的应变(如纵向应变、环周应变和径向应变),还避免了 2D-STI 的跨平面失追踪缺陷,能更加准确地反映心脏整体和节段功能。近年来回顾性分析^[14]表明,斑点追踪成像较常规超声在心脏毒性方面能提供更为敏感的信息。本实验运用 3D-STI 分析化疗后 1 年以上患者的心脏功能改变,并根据时间进行分组,旨在发现心肌功能改变规律,并探讨 3D-STI 对心肌损伤的诊断价值。

本研究结果显示,化疗患者常规超声参数除 E 峰外,与正常对照组相比未见明显异常 ($P > 0.05$),

而化疗患者 GLS、GRS 与对照组比较测值减低 ($P < 0.05$)。表明 3D-STI 较常规超声更加敏感。对于使用蒽环类药物后长期生存患者心脏毒性的研究^[15]表明,化疗后约 2.1 年(四分位数范围:1~4 年)的患者与对照组相比,其 3DGLS 明显降低($-14.6 vs. -18.7, P < 0.05$);赵宇心等^[16]对化疗完成后 1~17 年的患者进行观察,也发现化疗患者 2DGLS 明显低于对照组;Ho 等^[12]的研究也得出一致结论。

心肌包括内、外层的螺旋形肌束和中层的环形肌束,产生的心肌运动包括纵向运动、径向运动、圆周运动及旋转角度。GLS 降低可能与心内膜首先受到各类心脏损伤冲击,化疗药物最先接触心内膜面,微血管受影响纤维化有关,因心内膜下心肌主要负责纵向收缩,故而 GLS 对心肌的损伤较为敏感,为心肌损伤的灵敏指标。此外,本研究结果表明,A、B、C 组 GRS 较对照组降低($P < 0.05$)。目前 ATC 心脏毒性的研究结果显示部分 GRS 降低^[17],部分 GRS 无明显改变^[18]。有研究^[19]表明,GRS 的操作者间变异较大,有较大的变异范围和置信区间。一项使用截止至 2013 年的数据库的系统评价指出,GLS 是最好的检测早期改变的指标,GCS、GRS 虽然有所改变,但其预测左心功能的价值尚需进一步研究。

综上所述,BC 患者化疗后迟发性无症状生存者存在不同程度的亚临床心脏毒性损害,表现为心肌 GLS、GRS 的降低。3D-STI 探查蒽环类药物化疗后 BC 患者亚临床心脏毒性较常规超声更敏感。本研究的局限性在于结果是基于相对较小的样本量,属于横断性研究,且未对少部分合并放疗患者单独进行分组。

参考文献

[1] Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, *et al.* Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology[J]. *New Engl J Med*, 1979, 300(6):278-283.

[2] Pereira GC, Silva AM, Diogo CV, *et al.* Drug-induced cardiac mitochondrial toxicity and protection: From doxorubicin to carvedilol[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(20):2113-2129.

[3] Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, *et al.* Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy[J]. *Jama*, 1991, 266(12):1672-1677.

[4] Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: Incidence, treatment and prevention[J]. *Drug Saf*, 2000, 22(4):263-302.

[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]. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 2014, 15(10):1063-1093.

[6] Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, *et al.* Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment[J]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2018, 110(2):140-150.

[7] Cheng KH, Handschumacher MD, Assuncao B, *et al.* Contraction Timing Patterns in Patients Treated for Breast Cancer Before and After Anthracyclines Therapy[J]. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 2017, 30(5):454-460.

[8] 蔡晓红, 黄玉雯, 张卫林, 等. 三维斑点追踪成像评价肿瘤患者胸部放射治疗后左心室收缩功能变化[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(10):1495-1498.

[9] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. *Cancer*, 2003, 97(11):2869-2879.

[10] Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, *et al.* Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Bioenergetic Failure and Cell Death to Cardiomyopathy[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2014, 34(1):106-135.

[11] Barry E, Alvarez JA, Scully RE, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(8):1039-1058.

[12] Ho E, Brown A, Barrett P, *et al.* Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study[J]. *Heart*, 2010, 96(9):701-707.

[13] Khouri MG, Hornsby WE, Risum N, *et al.* Utility of 3-dimensional echocardiography, global longitudinal strain, and exercise stress echocardiography to detect cardiac dysfunction in breast cancer patients treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy[J]. *Breast cancer research and treatment*, 2014, 143(3):531-539.

[14] 左洋萍, 刘柳, 曹礼庭. 超声心动图评估蒽环类化疗药物对乳腺癌患者心脏毒性作用的新进展[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2019, 16(12):976-980.

[15] Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, *et al.* Abnormalities in 3-Dimensional Left Ventricular Mechanics With Anthracycline Chemotherapy Are Associated With Systolic and Diastolic Dysfunction[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2018, 11(8):1059-1068.

[16] 赵宇心, 印国兵, 任建丽, 等. 多种超声心动图技术评估乳腺癌患者放疗后心脏毒性的临床研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(4):315-318.

[17] 唐水娟, 李俊玲, 刘稳刚, 等. 三维应变联合血清 MMP-9/TIMP-1 评价蒽环类药物化疗后左室收缩功能的改变[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(4):320-324.

[18] Narayan HK, Finkelman B, French B, *et al.* Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up[J]. *Circulation*, 2017, 135(15):1397-1412.

[19] Oxborough D, George K, Birch KM. Intraobserver Reliability of Two-Dimensional Ultrasound Derived Strain Imaging in the Assessment of the Left Ventricle, Right Ventricle, and Left Atrium of Healthy Human Hearts[J]. *Echocardiography*, 2012, 29(7):793-802.

(收稿日期:2020-02-26

学术编辑:刘丽萍)