

## 基于 Tei 指数评价蒽环类药物对急性白血病患者心脏毒性的研究

陈雪梅<sup>1)</sup>, 郭品<sup>2)</sup>, 钊刘芳<sup>3)</sup>, 王梓<sup>3)</sup>, 李雪娇<sup>2)</sup>, 何文姬<sup>2)</sup>

(1)昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院国家药物临床试验机构临床研究部 (GCP 办公室), 云南昆明 650118; 2)昆明医科大学附属儿童医院超声科/心功能科, 云南昆明 650228; 3)云南大学附属医院临床药学部, 云南昆明 650021)

**[摘要]** **目的** 应用超声技术监测急性白血病患者使用蒽环类药物后的心功能, 以期得到心功能早期变化的指标。**方法** 按照入组与排除标准选取 2018 年 3 月至 2020 年 12 月昆明医科大学附属儿童医院白血病患者, 记录其常规心脏超声指标和组织多普勒, 并应用 TeiS、TeiRL、TeiM 和 TeiT 评估心脏收缩功能的变化。**结果** 正常组和用药前实验组常规心脏超声指标中 LVEF 的均值都在 60% 以上, FS、SV 及 EDV 均在正常范围, 常规指标、TDI 和 Tei 指数无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 实验组累积剂量为 200 和 250 mg/m<sup>2</sup> 组的 TeiM 与用药前存在显著差异 ( $P<0.05$ ); 200 和 250 mg/m<sup>2</sup> 组与用药前的 TeiRL 存在显著差异 ( $P<0.05$ ); 200 和 250 mg/m<sup>2</sup> 组与用药前的 TeiT 存在显著差异 ( $P<0.05$ )。**结论** Tei 指数可作为白血病患者应用蒽环类药物后左右心功能的早期改变较敏感监测指标。

**[关键词]** 蒽环类药物; 心脏毒性; 超声心动图; 室间隔基底段心肌做功指数; 右室侧壁基底心肌做功指数; 左心肌做功指数; 左心心肌做功指数

**[中图分类号]** R459.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)02 - 0117 - 06

## Evaluation of Cardiac Toxicity of Anthracyclines in Children with Acute Leukemia Based on Tei Index

CHEN Xuemei<sup>1)</sup>, GUO Pin<sup>2)</sup>, CHUAN Liufang<sup>3)</sup>, WANG Zi<sup>3)</sup>, LI Xuejiao<sup>2)</sup>, HE Wenji<sup>2)</sup>

(1) *The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital Clinical Research Department of National Institute for Drug Clinical Trials (GCP office), Kunming Yunnan 650118;* 2) *Dept. of Ultrasound/Cardiac Function, Kunming Children's Hospital, Kunming Medical University/Kunming Children's Hospital, Kunming Yunnan 650228;* 3) *Dept. of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming Yunnan 650051, China)*

**[Abstract]** **Objective** To apply ultrasound to monitor cardiac function changes after anthracycline exposure in children with acute leukemia, in order to obtain the indicators of early changes in their cardiac function. **Methods** Children with acute leukemia from 2018 March to December 2020 in the Children's Hospital of Kunming Medical University were enrolled according to the inclusion and exclusion criteria, their routine cardiac ultrasound and tissue Doppler condition were recorded, and the changes in systolic function were evaluated by Tei index including TeiS, TeiRL, TeiM and TeiT. **Results** The mean values of LVEF in the normal and the experimental group were both above 60%. FS, SV, and EDV were all in the normal range. While common indicant, the index of TDI or Tei was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The levels of TeiM, TeiRL and TeiT in the groups that received a total dose of 200 mg/m<sup>2</sup> anthracyclines and 250 mg/m<sup>2</sup> were significantly different from that before

**[收稿日期]** 2023 - 03 - 29

**[基金项目]** 春城名医项目(20220021); 云南省卫健委医学后备人才培养计划(H-2018012); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2018JS244)

**[作者简介]** 陈雪梅(1976~), 女, 云南嵩明人, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床试验、药学、临床药学等工作。

**[通信作者]** 李雪娇, E-mail: 952259505@qq.com; 何文姬, E-mail: 1731429279@qq.com

treatment( $P<0.05$ ). **Conclusion** Tei index can be utilized as a sensitive indicator for early changes in left and right heart function after children with acute leukemia are exposed to anthracyclines.

[**Key words**] Anthracyclines; Cardiac toxicity; Cardiac ultrasound; TeiS; TeiRL; TeiM; TeiT

蒽环类化疗药物(anthracyclines, AC)有确切临床疗效:抗肿瘤作用强且抗肿瘤谱广,在实体肿瘤和恶性肿瘤疾病治疗得以广泛应用,尽管免疫和靶向等新疗法层出不穷,迄今为止AC仍是血液淋巴系统恶性肿瘤等基础性治疗药物<sup>[1]</sup>。但其心脏毒性是主要药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)<sup>[2]</sup>,且患者预后有可能受其影响<sup>[3]</sup>。尽管大多数急性白血病患者ALCP(acute leukemia child patient, ALCP),有望成为长期幸存者,但对于患儿而言,其各器官处于发育阶段,仍可能经历与化疗相关的不良晚期反应<sup>[4]</sup>。在长期接受AC治疗的患儿(尤其是使用过阿霉素和柔红霉素),心脏毒性的高发生率已得到充分证明<sup>[5]</sup>。甚至部分ALCP在治愈后会出现心脏毒性的药物不良反应,且随着药物剂量增加,毒副作用出现几率也增加,影响患儿预后生活质量和无病生存率;即便低剂量使用AC在临床心功能下降可能无明显表现,也可引起亚临床心功能减退<sup>[6-7]</sup>,高达65%的幸存者在成年后会经历左室亚临床异常<sup>[8]</sup>。蒽环类药物可通过诱导心肌细胞形态、功能改变、心肌肌浆网损伤、线粒体空泡化等途径促进心肌损伤,从而对左心室功能和顺应性产生负面影响<sup>[9]</sup>。预防AC的ADR:如心脏毒性,早期监测其ADR显得尤为重要<sup>[10]</sup>。本文应用Tei指数研究AC化疗后ALCP的心功能改变,提示Tei指数可作为患儿亚临床心功能改变的较敏感指标。

## 1 资料与方法

本研究已获昆明市儿童医院医学伦理委员会批准(20180223),获得了参与者或其监护人的知情同意。

实验组研究对象为2018年3月至2020年12月入住昆明医科大学附属儿童医院血液科的0~14岁ALCP,所有患儿诊断均经骨髓穿刺和MICM分型确诊<sup>[11-12]</sup>。其中实验组分为用药前,累积量为100 mg/m<sup>2</sup>、200 mg/m<sup>2</sup>和250 mg/m<sup>2</sup> 4组。纳入和排除标准叙述如下<sup>[9]</sup>。

### 1.1 纳入标准

(1)首次诊断ALCP;(2)无心脏疾病史;(3)按指南或专家共识等使用AC,且无损害心脏药物史。

### 1.2 排除标准

(1)复发ALCP;(2)有遗传代谢性疾病史;(3)有先天性和后天性心脏疾病史:房间隔或室间隔缺损等、心律失常、心肌炎等。

对照组为2018年3月至2020年12月入住昆明医科大学附属儿童医院0~14岁排除ALCP的患儿。

### 1.3 仪器与方法

仪器:心脏超声诊断仪来自GE和PHIPIS公司,探头的频率为5~6 MHz。

**1.3.1 超声指标(常规)** 测量左室内径(舒张和收缩末期)和厚度(室壁)后计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);短轴缩短率(fractional shortening, FS)、每搏输出量(stroke volume, SV)、舒张末容积(end-diastolic volume, EDV)。

### 1.3.2 组织多普勒(tissue doppler imaging, TDI)

在左右室侧壁和室间隔基底段,分别置于取样容积,减小取样线与心肌运动方向夹角。舒张早期运动速度峰值(e'M)、二尖瓣环收缩期运动速度峰值(s'M)、和舒张晚期运动速度峰值(a'M)应用左室侧壁及室间隔基底段数据计算;右室侧壁和室间隔基底段数据计算s'T、e'T、a'T。测量ICTLL、ICTS、ICTRL、ETLL、ETS、ETRL、IRTLL、IRTS、IRTRL,用公式计算Tei=(心室等容收缩时间+等容舒张时间)/射血时间。

### 1.4 方法

超声心动图(常规指标、TDI和Tei指数)监测对照组和实验组(用药前)心功能;用药后实验组按照累积剂量100 mg/m<sup>2</sup>、200 mg/m<sup>2</sup>、250 mg/m<sup>2</sup>研究心功能,见图1、图2。

### 1.5 统计学处理

使用SPSS 22.0软件进行分析。符合正态分布计量资料采用均值±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用t检验,偏态分布采用四分位数表示,组间采用非参数秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

对照组和实验组分别入组21例和15例。其

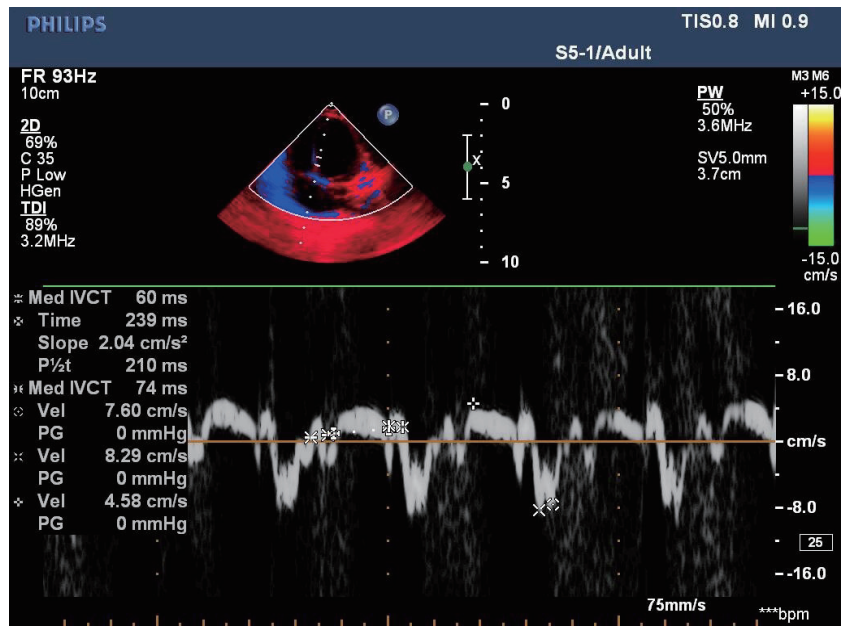


图 1 TDI 条件下测得的室间隔的 Tei 指数、s'、e' 和 a'

Fig. 1 Measurement of interventricular septum Tei index, s', e' and a'

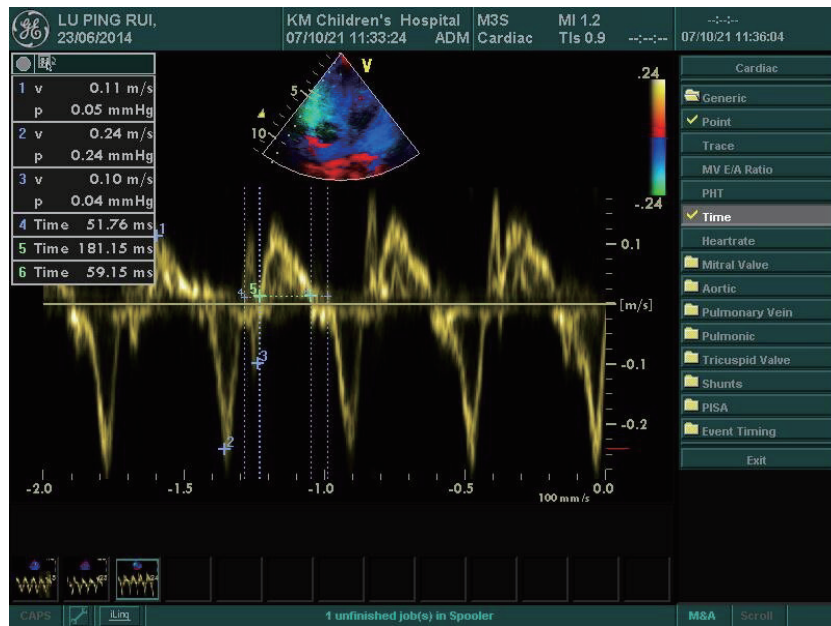


图 2 TDI 条件下测得的右室侧壁的 Tei 指数、s'、e' 和 a'

Fig. 2 Measurement of right ventricular lateral wall Tei index, s', e' and a'

中实验组包含 19 例男童和 11 例女童, 男女比例为 1.72 : 1; 实验组包括 21 例急性淋巴细胞白血病和 9 例急性髓系白血病患者。但随访到累积剂量为及 250 mg/m<sup>2</sup> 时, 实验组病例脱落了 15 例, 见表 1。

### 2.2 对照组与用药前实验组研究结果

常规心脏超声指标中 LVEF 的均值都在 60% 以上, FS、SV 及 EDV 均在正常范围, 常规指标、TDI 和 Tei 指数比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),

见表 2。

### 2.3 实验组用药前后研究结果

实验组用药前与各累积剂量的 LVEF 的均值都在 60% 以上, FS、SV 及 EDV 均在正常范围, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 3。

## 3 讨论

在肿瘤治疗中, AC 是临床最常用的一种药物,

表 1 基线资料比较统计表 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 1 Baseline data comparison statistical table ( $\bar{x} \pm s$ )

项目		组别		$\chi^2/t$	P
		对照组(n=21)	病例组(n=15)		
性别[n(%)]	男	14(66.7)	10(66.7)	0	1
	女	7(33.3)	5(33.3)		
年龄(岁)		8.49±2.631	6.887±3.4303	1.589	0.121
BSA		1.112±0.219	1.136±0.2234	-0.318	0.752

表 2 对照组与实验组用药前常规超声指标统计表 [( $\bar{x} \pm s$ )/M(Q1, Q3)]Tab. 2 Statistical table of routine ultrasound indexes between control group and before medication of experimental group [( $\bar{x} \pm s$ )/M(Q1, Q3)]

项目	组别		t/t'/z	P
	对照组(n=21)	实验组(n=15)		
LVEF(%)	69.119±6.09431	67.8133±5.45957	0.661	0.513
FS(%)	38.0571±4.82779	36.82±4.44574	0.783	0.439
SV(mL)#	50(25 ~ 75)	30.7(23.5 ~ 39.4)	-0.546	0.585
EDV(mL)	48.1952±14.13147	48.9933±15.13621	-0.162	0.872
s'M(m/s)#	30.8(25.75 ~ 40.45)	0.05(0.045 ~ 0.06)	-1.816	0.069
e'M(m/s)	0.1133±0.02266	0.116±0.02063	-0.361	0.72
a'M(m/s)#	0.06(0.05 ~ 0.0725)	0.05(0.05 ~ 0.07)	-0.05	0.96
e'T(m/s)#	0.06(0.05 ~ 0.06)	0.13(0.115 ~ 0.145)	-0.147	0.883
TeiS#	0.07(0.06 ~ 0.0725)	0.38(0.37 ~ 0.41)	-0.766	0.444
TeiRL#	0.4(0.375 ~ 0.4)	0.42(0.395 ~ 0.42)	-0.492	0.622
TeiM	0.3881±0.01806	0.384±0.02473	0.575	0.569
TeiT	0.4±0.02408	0.3967±0.0216	0.427	0.672

#表示经过SK正态性检验得出非正态分布。

表 3 实验组用药前与各累计剂量的常规超声指标统计表 [( $\bar{x} \pm s$ )/M(Q1, Q3)]Tab. 3 Statistical table of routine ultrasound indexes of the experimental group before medication and each cumulative dose [( $\bar{x} \pm s$ )/M(Q1, Q3)]

项目	组别				$\chi^2/F$	P
	用药前	100	200	250		
LVEF(%)#	68.4(64.3 ~ 72.4)	65.5(61.3 ~ 69.4)	65.4(63.5 ~ 70.6)	67.3(64.9 ~ 70.2)	1.221	0.748
FS(%)#	37.2(33.2 ~ 40.6)	35.1(31.1 ~ 39.4)	35.4(33.7 ~ 40.9)	37.3(35.9 ~ 40.2)	2.398	0.494
SV(mL)#	33.3(26 ~ 40.9)	31.3(26.3 ~ 40.2)	35.1(27.5 ~ 40.2)	35.2(28.1 ~ 41)	0.922	0.82
EDV(mL)#	50.3(37.8 ~ 58.2)	49.6(36.2 ~ 55.4)	50.6(38.9 ~ 53.2)	50.2(39.9 ~ 57.3)	0.497	0.92
s'M(m/s)#	0.06(0.05 ~ 0.07)	0.06(0.06 ~ 0.07)	0.06(0.06 ~ 0.07)	0.06(0.05 ~ 0.07)	2.024	0.567
e'M(m/s)#	0.12(0.1 ~ 0.13)	0.11(0.11 ~ 0.13)	0.11(0.11 ~ 0.13)	0.11(0.1 ~ 0.12)	1.926	0.588
a'M(m/s)#	0.06(0.05 ~ 0.06)	0.06(0.05 ~ 0.07)	0.06(0.05 ~ 0.06)	0.06(0.05 ~ 0.06)	2.047	0.563
e'T(m/s)#	0.13(0.12 ~ 0.14)	0.13(0.12 ~ 0.14)	0.13(0.13 ~ 0.14)	0.12(0.12 ~ 0.13)	8.077	0.044*
TeiS#	0.4(0.38 ~ 0.4)	0.4(0.38 ~ 0.42)	0.4(0.4 ~ 0.42)	0.4(0.4 ~ 0.42)	6.746	0.08
TeiRL#	0.4(0.4 ~ 0.42)	0.42(0.41 ~ 0.44)	0.44(0.43 ~ 0.44) <sup>a</sup>	0.44(0.44 ~ 0.44) <sup>a</sup>	18.371	<0.001*
TeiT#	0.4(0.38 ~ 0.41)	0.42(0.39 ~ 0.43)	0.42(0.42 ~ 0.43) <sup>a</sup>	0.42(0.42 ~ 0.44) <sup>a</sup>	15.687	0.001*
TeiM	0.384±0.025	0.394±0.01957	0.4027±0.0166 <sup>a</sup>	0.4053±0.0203 <sup>a</sup>	3.307	0.027*

#表示经过SK正态性检验得出非正态分布; P<0.05; <sup>a</sup>表示与用药前存在显著差异。

药物 AC 的 ADR 很多, 其中最严重的 ADR 是心脏毒性; 在治疗过程中药物累积与心脏毒性有关, 心脏毒性在临床上主要表现为患者心功能不全<sup>[13]</sup>。AC 的不良反应有多种机制, 如拓扑异构 II  $\beta$  抑制和铁介导下活性氧簇机制等<sup>[14]</sup>。药物 AC 的心脏毒性临床表现和时间都不一致, 且发病时多数为无临床症状, 但临床症状出现时心脏多为严重受损<sup>[15]</sup>。若在 ALCP 化疗中早发现心脏损伤, 对预防或治疗患儿预后尤为重要。故本研究收集了昆明医科大学附属儿童医院血液科使用蒽环类药物 ALCP, 研究该类患儿药物使用前后的心功能, 其目的为了给该类患儿的心脏保护起到保驾护航作用。

监测心功能常用方法包括心肌活检、心电图、磁共振成像和超声心动图等。但心肌活检适用性不强、心电图缺乏特异度和敏感性、磁共振费用昂贵且耗时长。虽然 LVEF 是化疗后心功能早期监测首选指标<sup>[16]</sup>, 在心脏病学中具有独特的地位<sup>[17]</sup>。但心脏早期的变化, LVEF 不敏感, 故不能及时评估实际的心脏损害<sup>[18]</sup>。临床中多数患者心肌功能损害(严重心肌功能损害)时, 才能被 LVEF 监测到, 但此时损伤是不可逆伤<sup>[19]</sup>。若能及时通过监测发现 AC 对心脏功能的影响, 并对心脏进行早期保护, 可规避心脏功能恶化和心力衰竭<sup>[20]</sup>。而日本学者提出的 Tei 指数(心肌做功指数), 其目的是综合评价舒张整体功能和心脏收缩<sup>[21]</sup>。且 Tei 指数具有无创、简单和重复操作性强特点, 目前广泛应用于心血管领域<sup>[22]</sup>。

目前, 抗癌药物相关心脏毒性研究主要研究左心室功能<sup>[23]</sup>, 但右心室与多种心血管疾病及癌症的预后有密切关系, 本研究评价 ALCP 使用 AC 后的左右心室功能, 探索心脏毒性发生敏感预测指标。在恶性肿瘤患儿, Tei 指数指标更敏感, 左心 Tei 指数与 AC 累计剂量成正比<sup>[24]</sup>。在研究中, 除累积量为 100 mg/m<sup>2</sup> 时差异无统计学意义外, 笔者发现左右心 Tei 指数与 AC 累计剂量成正比。但本研究局限为: (1) 样本量少导致无法分少数民族组, 在今后研究中增加样本量和分少数民族组; (2) 除应用超声心动图监测 AC 对左右心室功能的影响, 无其他鉴定标准或组织学证据证明 AC 引起心肌损伤。

综上所述, Tei 指数变化提示心功能亚临床已经发生改变, 其数值升高可预测 ALCP 使用 AC 后心脏毒性的发生。Tei 指数无创、费用低、可重复、操作简单、敏感和特异性, 不受心率和心肌形态变化的影响, 可用于心脏功能非侵入性

影像学检查, 对早期亚临床心脏功能障碍的发现具有重要的意义。

### [参考文献]

- [1] 吴剑秋, 沈波, 曹军宁, 等. 中国蒽环类药物治疗淋巴瘤专家共识[J]. 癌症, 2021, 40(11): 465-474.
- [2] Banke A, Fosbol E L, Moller J E, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(10): 1447-1453.
- [3] Lipshultz E R, Chow E J, Doody D R, et al. Cardiometabolic risk in childhood cancer survivors: a report from the children's oncology group[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022, 31(3): 536-542.
- [4] Samosir S M, Utamayasa I, Andarsini M R, et al. Risk factors of daunorubicine induced early cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(5): 1407-1412.
- [5] Bayram C, Cetin I, Tavil B, et al. Evaluation of cardiotoxicity by tissue doppler imaging in childhood leukemia survivors treated with low-dose anthracycline[J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(4): 862-866.
- [6] Leger K, Slone T, Lemler M, et al. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(1): 123-127.
- [7] Amedro P, Vincenti M, Abassi H, et al. Use of speckle tracking echocardiography to detect late anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer: A prospective controlled cross-sectional study[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 354(5): 75-83.
- [8] Seara F, Kasai-Brunswick T H, Nascimento J, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and cell senescence: New therapeutic option?[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 568.
- [9] 中国蒽环类药物治疗骨肉瘤专家共识[J]. 癌症, 2022, 41(8): 368-384.
- [10] 国家卫生健康委办公厅. 儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗规范(2018年版)[S], 国卫办医函〔2018〕868号.
- [11] 国家卫生健康委办公厅. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范(2018年版)[S], 国卫办医函〔2018〕868号.

- [12] Chang H M, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(20): 2536–2551.
- [13] Ganatra S, Nohria A, Shah S, et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: A consecutive case series[J]. *Cardiooncology*, 2019, 5(1): 1–12.
- [14] 邵宵辉, 张玲芳, 党春艳, 等. 抗肿瘤药物致心脏损伤的药物防治进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(1): 70–76.
- [15] 欧晓霞. 超声心动图E/Em、TDI-Tei指数及STI评价乳腺癌患者蒽环类化疗后早期心脏损伤[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [16] Klæboe L G, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function[J]. *J Echocardiogr*, 2019, 17(1): 10–16.
- [17] van den Bogaard V, van Luijk P, Hummel Y M, et al. Cardiac function after radiation therapy for breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(2): 392–400.
- [18] 罗银丽, 陶方依, 陈小维, 等. 组织多普勒Tei指数评价蒽环类药物对乳腺癌患者左室功能的影响[J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52(1): 47–50.
- [19] 徐海燕, 茅玲, 刘海浪, 等. 三维斑点追踪成像对乳腺癌病人蒽环类化疗早期心室收缩功能障碍的评价研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(3): 515–519.
- [20] Tei C, Ling L H, Hodge D O, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy[J]. *J Cardiol*, 1995, 26(6): 357–366.
- [21] Kang Y, Scherrer-Crosbie M. Echocardiography imaging of cardiotoxicity[J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(4): 419–427.
- [22] 邓曼, 彭格红. 超声心动图用于蒽环类药物乳腺癌化疗后右心功能评估的研究进展[J]. *海南医学*, 2021, 32(4): 522–525.
- [23] 韩若凌, 尹笑笑, 赵娜. Tei指数评价蒽环类药物对恶性肿瘤患儿的右心损害[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2018, 15(6): 433–439.