

无创心肌做功技术在乳腺癌患者双靶向治疗 相关心脏毒性早期评估中的研究进展

程娟¹, 谢丽¹, 陈卫华²

(1. 赣南医科大学第一临床医学院; 2. 赣南医科大学第一附属医院超声医学科, 江西 赣州 341000)

摘要:随着人表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)通路双靶向治疗在乳腺癌治疗中的广泛应用,相关心脏毒性问题逐渐成为临床亟待解决的挑战。无创心肌做功技术是一种基于超声心动图压力-应变环的新兴评估工具,其在乳腺癌患者心脏毒性早期诊断方面展现出极大潜力。本文回顾了乳腺癌双靶向治疗相关心脏毒性的潜在机制及现有诊疗方法的局限性,深入探讨了无创心肌做功技术的理论基础、测量方法及其核心参数。结合最新文献,本文分析了无创心肌做功技术在早期识别心脏毒性方面的敏感性和特异性优势,并将其与传统评估指标进行了对比。此外,还概述了该技术在动态监测心功能变化、指导个体化治疗方案调整方面的初步临床应用成果。现有研究表明,无创心肌做功技术在乳腺癌双靶向治疗相关心脏毒性的早期识别中,优于传统方法,具有更高的敏感性和广阔的前景。然而,目前的研究大多为小样本、单中心的探索性研究,仍需更高级别的临床证据予以验证。未来应开展多中心、大规模的前瞻性临床研究,推动测量流程的标准化,积极探索AI辅助分析和多模态影像整合,以期将该技术早日纳入心脏肿瘤学的临床决策路径和相关指南。

关键词:乳腺癌;双靶向治疗;心脏毒性;无创心肌做功

中图分类号:R445.1 **文献标志码:**A **文章编号:**2097-7174(2026)02-0130-08

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.02.005

The research progress of non-invasive myocardial work technology in early assessment of cardiotoxicity associated with dual-target therapy in breast cancer patients

CHENG Juan¹, XIE Li¹, CHEN Weihua²

(1. The First Clinical Medical School of Gannan Medical University; 2. Department of Ultrasound,
The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: With the widespread application of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) targeted dual therapy in breast cancer treatment, related cardiotoxicity issues are increasingly becoming a pressing challenge to be addressed clinically. Non-invasive myocardial work (MW) technology, an emerging evaluation tool based on echocardiographic pressure-strain loops, shows potential in the early diagnosis of cardiotoxicity in breast cancer patients. This article systematically reviews the potential mechanisms of cardiotoxicity related to HER2-targeted dual therapy in breast cancer and the limitations of existing diagnostic and treatment methods. The theoretical basis, measurement methods, and core parameters of non-invasive myocardial work technology are discussed in depth. Based on the latest literature, this article analyzes the sensitivity and specificity advantages of non-invasive myocardial work technology in the early identification of cardiotoxicity, comparing it with traditional assessment markers. Additionally, the preliminary clinical application results of this technology in dynamically monitoring changes in heart function and guiding individualized treatment adjustments are summarized. Current studies indicate that non-invasive myocardial work technology outperforms traditional methods in the early detection of cardiotoxicity related to HER2-targeted dual therapy in breast cancer, with higher sensitivity and broader prospects. However, most current studies are small-scale, single-center exploratory studies,

通信作者:陈卫华,男,硕士,主任医师,硕士生导师,研究方向:超声心动图。E-mail:gyfycsw@163.com

and higher-level clinical evidence is needed for validation. Future research should focus on multi-center, large-scale, prospective clinical trials, standardizing measurement processes, and actively exploring AI-assisted analysis and multi-modal imaging integration, with the goal of incorporating this technology into the clinical decision-making pathway of cardio-oncology and related guidelines.

Key words: Breast cancer; Dual-targeted therapy; Cardiotoxicity; Non-invasive myocardial work

乳腺癌目前已成为全球女性中最常见的恶性肿瘤,也是中国女性癌症相关死亡的主要原因之一。据GLOBOCAN 2020数据表明,乳腺癌在全球女性新发癌症中占比达24.5%,且近年来发病率持续上升^[1]。在中国,2022年乳腺癌新发病例约为35.7万例,死亡例数约为7.5万例,占女性所有新发癌症的15.6%^[2]。中国女性乳腺癌负担持续加重,尤其在城市女性中更为显著^[3]。与此同时,乳腺癌患者的总体生存率不断提高,这主要得益于靶向治疗、放化疗优化及早期筛查策略的进展。然而,随之而来的心血管毒性问题,尤其是心功能损害,已成为患者远期管理面临的新挑战^[4]。

人类表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阳性乳腺癌占全部乳腺癌的15%~20%^[5]。目前指南推荐的双靶向治疗方案,如曲妥珠单抗(Trastuzumab)联合帕妥珠单抗(Pertuzumab)(即HP方案),通过多位点联合阻断HER2信号通路,显著改善患者生存结局,现已成为HER2阳性乳腺癌临床治疗的标准方案之一^[6]。尽管双靶向治疗疗效确切,但由其引发的心脏毒性问题不容忽视,包括左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)下降、心力衰竭等,这可能导致治疗中断甚至永久停药。研究显示,部分患者在LVEF下降前即已出现亚临床心肌功能损害^[7]。然而,目前临床用于心脏毒性评估的工具大多存在反应滞后、敏感性不足的问题。因此,发展一种能早期识别、无创量化评估心脏毒性的技术,已成为提升乳腺癌长期管理水平的关键环节。

无创心肌做功(Myocardial work, MW)技术是一种新兴的超声心动图技术,通过结合左心室压力与心肌应变成形压力-应变环(Pressure-strain loop, PSL),评估心肌的做功效率,克服了传统心肌应变成像对负荷状态敏感的缺陷。MW的核心参数包括:整体做功指数(Global work index, GWI)、整体有效做功(Global constructive work, GCW)、整体无效做功(Global wasted work, GWW)和整体做功效率(Global work efficiency, GWE)等。研究表明,该技术在肿瘤治疗相关心脏毒性(Cancer therapy-

related cardiac dysfunction, CTRCD)的早期识别中具有高度敏感性,尤其在临床前阶段即可检测出心肌功能的微小变化^[8]。此外,相比二维斑点追踪技术,MW评估在预测心脏毒性进展方面具备更高的准确性,并可用于高风险患者的分层监测^[9]。因此,该技术有望成为乳腺癌患者心脏毒性监测的重要无创评估工具,从而推动个体化心脏保护策略的发展。

本综述旨在系统总结乳腺癌双靶向治疗相关心脏毒性的潜在发生机制与早期评估的重要性,特别聚焦于近年来兴起的MW。通过梳理最新的研究进展和临床证据,阐述MW在心脏毒性早期检测、敏感性优势及动态监测中的价值,并探讨当前技术局限性及未来研究趋势,以期为乳腺癌双靶向治疗患者的心脏保护和个体化精准治疗策略提供参考。

1 双靶向治疗在乳腺癌中的应用及其心脏毒性

1.1 双靶向治疗概述

HER2信号通路的激活促进了肿瘤细胞的增殖与存活,因此成为重要的治疗靶点。传统的单药HER2靶向治疗,如曲妥珠单抗或拉帕替尼,虽已展现出一定疗效,但单一药物的阻断常面临耐药性和疗效受限的问题。因此,双靶向治疗策略应运而生,其主张联合使用2种作用机制不同的抗HER2药物,以增强治疗效果。曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联合治疗是目前临床最广泛应用的双靶向方案之一,该方案与化疗协同增效,尤其在新辅助治疗阶段,可显著提升患者的病理完全缓解率(Pathological complete response rate, pCR)。例如,Ahn E R等^[10]研究表明,曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合多西他赛的新辅助方案,其pCR达到了45.8%,显著高于单一HER2靶向药物联合化疗方案的29.0%。此外,2022年系统评价纳入14项随机对照研究(共8378例患者)显示,曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗相较于曲妥珠单抗单药治疗显著延长无进展生存期($HR=0.74$, 95%CI: 0.63~0.86)与总生存期($HR=0.77$, 95%CI: 0.59~0.99),在新辅助治疗中也表现出更高的客观缓解率^[11]。另一项2024年网状Meta分析进一步支持了上述发现,指出

在HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗中,双靶向方案联合单药治疗在无进展生存期与总生存期上均优于单一靶向药物治疗($HR=0.69$, $95\%CI: 0.56 \sim 0.84$),且在HR⁺/HER2⁺乳腺癌亚组中表现尤为显著^[12]。

1.2 心脏毒性的定义与分型 肿瘤治疗相关心脏毒性(Cancer therapy-related cardiac dysfunction, CTRCD)指的是在接受抗癌治疗过程中,新发或加重的心脏结构或功能异常,主要表现为LVEF下降 $\geq 10\%$ 且低于50%,这一标准已被美国心脏评估委员会等国际指南广泛采纳^[13]。根据病理机制和可逆性,心脏毒性可分为I型和II型。I型心脏毒性主要由蒽环类药物引起,造成不可逆的心肌损伤;而II型心脏毒性通常见于HER2靶向治疗(如曲妥珠单抗),其毒性表现为功能性损伤,通常是可逆的,不伴随结构性破坏^[14]。近年来,亚临床心脏毒性的识别愈发受到重视。临床研究表明,使用高敏肌钙蛋白I等心肌标志物可在LVEF下降之前检测到早期的心肌损伤,这为早期干预提供了可能性^[15]。除了生物标志物,超声心动图参数也在早期识别心脏毒性中发挥关键作用。左心室全球纵向应变(Global longitudinal strain, GLS)是近年来广泛认可的敏感指标,可用于在LVEF下降前检测亚临床左心室功能异常。Laufer-Perl M等^[16]研究进一步证明,约19%的肿瘤治疗患者在LVEF未下降的情况下,已出现 $\geq 10\%$ 的GLS相对下降,提示GLS具有较强的早期预警价值。除GLS外,近年来也有研究提出整合房室应变参数,如Di Lisi D等^[17]指出,全心房-室应变和左房纵向应变的联合监测能够在心脏毒性发生前的不同时间点提示心房与心室协同功能受损,从而为干预提供窗口,进一步提升早期诊断的灵敏度。

1.3 潜在机制 HER2不仅是乳腺癌的促瘤因子,也在维持心肌细胞存活和功能中扮演着关键角色。正常心肌中,HER2与HER4结合形成异源二聚体,激活PI3K/Akt和MAPK通路,从而维持心肌细胞对氧化应激的防御和细胞代谢的稳定。当曲妥珠单抗阻断HER2信号时,这一保护机制受损,成为心脏毒性的基础。研究进一步表明,曲妥珠单抗通过抑制HER2信号,激活mTOR通路,从而阻断细胞自噬,导致损伤的线粒体无法被清除,进而引发活性氧(Reactive oxygen species, ROS)积聚^[18]。ROS在心肌细胞中可引起线粒体膜电位下降、钙稳态

失衡及细胞凋亡,最终导致心脏结构和功能的受损。研究发现,曲妥珠单抗会抑制心肌细胞中与DNA修复相关的通路及线粒体功能基因的表达,进而加剧细胞凋亡过程^[19]。此外,存在个体易感性差异的临床证据研究显示,在既往有曲妥珠单抗心脏毒性病史的患者中,TOP2B(蒽环类药物的毒性靶点)表达降低,提示在合并蒽环类药物治疗时,心肌对毒性更为敏感^[20]。此外,肾功能不全、肥胖、高龄以及合并高血压或冠心病等临床背景,均被认为是预测心脏毒性发生的重要风险因素^[21]。

1.4 临床表现与诊疗现状 HER2靶向治疗相关的心脏毒性在临床上常表现为LVEF下降,且可伴或不伴心力衰竭症状。多数患者在初期阶段处于无症状状态,功能损伤往往仅在影像学检查或生物标志物检测中发现,因此早期识别成为临床诊疗中的关键。当前常用的监测手段包括心脏超声评估LVEF、心肌标志物如高敏肌钙蛋白I和脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)。然而,研究表明,LVEF下降常滞后于实际的心肌损伤,未能及时反映亚临床阶段的损害^[22]。此外,虽然cTn I和BNP具有一定的早期预警能力,但其敏感性与特异性仍存在局限,容易出现漏诊或过度诊断的情况^[23]。有研究^[24]指出,高敏C反应蛋白(High-sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)作为炎症相关标志物,可能在某些情况下提前反映心脏事件的风险。值得关注的是,心脏超声领域的新兴技术如应变成像和做功分析为亚临床心脏毒性的早期检测提供了新方向。其中,左心室GLS通过斑点追踪技术评估心肌纤维收缩功能,能够在LVEF下降前检测出轻微的心肌功能损害。一项前瞻性研究证实,超过75%的GLS降低患者在LVEF仍正常时已存在心肌损伤表现^[16]。除GLS外,左心室做功参数作为新型无创心脏评估工具,通过结合GLS和无创血压数据计算心肌做功量,有望进一步提升心功能损伤评估的精度。研究显示,心脏做功参数对于区分可逆性和不可逆性心肌损伤具有良好前景,尤其适用于HER2靶向治疗这类以可逆性功能障碍为主的药物毒性监测^[17]。

综上所述,当前的监测手段仍存在显著局限,尤其是在早期检测亚临床心肌损伤和指导治疗干预方面存在空白,这为新兴检测技术的应用和多指标整合策略的研究提供了临床迫切性和理论基础。

2 无创心肌做功技术的原理及测量方法

2.1 理论基础 压力-应变环(Pressure-strain loop, PSL)理论是近年来MW的核心技术基础。其原理基于将瞬态左室压力与心肌纵向应变数据同步整合,从而构建应变-压力曲线,该曲线所围成的面积即为心肌做功的估算值。在早期研究中,Russell K等^[25]通过对犬模型同步记录的压力与应变数据验证了PSL面积与局部心肌葡萄糖代谢的相关性($r=0.81$),首次确认PSL可以反映真实的心肌代谢与功能负荷。进一步的人体研究表明,非侵入性PSL方法通过替代左室压力为肱动脉收缩压,并结合瓣膜事件时间点进行模型拟合,其结果与直接导管测压高度一致,验证了该理论在临床应用中的可行性^[26]。此外,PSL不仅能评估整体左心室负荷,还具备评价局部心肌功能的能力,对于同步性障碍、心肌病变等疾病具有独特的诊断价值^[27]。目前已有多项研究证实MW在蒽环类化疗药物引起的心肌毒性中具有较高的早期识别价值。如Tang S等^[28]对接受蒽环类治疗的乳腺癌患者进行了纵向跟踪,发现MW参数(如GWI、GCW、GWE)在LVEF或GLS显著下降前已有变化,提示其对亚临床阶段损伤更为敏感。尽管目前MW主要应用于蒽环类药物的毒性评估,但其在双靶向治疗相关心脏毒性中的应用研究仍较为有限。值得注意的是,一项涉及50例接受曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗的HER2阳性乳腺癌患者研究显示,MW参数下降在治疗4个周期后即能被检测到,且与心肌毒性相关的*UGT2B7-161*基因多态性存在显著相关性^[29]。

2.2 关键参数 MW分析主要包括4个关键指标:GWI、GCW、GWW和GWE。GWI是PSL面积的代数总和,代表整体心肌收缩强度;GCW反映肌节同步收缩与舒张延展所产生的正向做功;GWW则表示非同步或无效的机械活动所消耗的功;而GWE是GCW除以GCW与GWW之和,代表心肌能量的转化效率。这些指标能够精确识别不同病理状态下的心肌负荷与收缩功能。如在高血压患者中,GWI与GCW通常升高,而GWE保持相对稳定,提示心肌对后负荷升高的代偿性适应;而在扩张型心肌病中,所有MW参数均显著下降,提示心室收缩储备明显受损^[30]。系统性回顾与荟萃分析显示,MW参数在冠心病的诊断中优于传统参数,其中GCW具有最高的灵敏度(89%),而GWE具有最高的特异性(78%);GCW也是诊断准确性最高的指标(AUC=0.86),

优于GWI、GWE和GLS^[31]。在预后方面,MW参数同样展现出强大预测能力。如在严重主动脉瓣狭窄接受经导管主动脉瓣置换术患者中,术后GWI是预测全因死亡率的最强独立指标,其预测能力超过LVEF和GLS^[32]。另一项研究也表明,在慢性心力衰竭患者中,GWI与GCW均为事件发生(死亡、心衰再住院、心脏移植)的独立预测因子(GWI每下降50 mmHg%,风险增加15%;GCW风险增加14%)^[33]。

综上所述,MW参数不仅与LVEF和GLS高度相关,还在诊断、风险分层及预后预测方面提供了更具前瞻性与精度的信息,是目前心肌功能评价的重要补充手段。

2.3 检测技术要点 PSL的检测流程简洁、重复性高,适用于常规超声设备加装特定软件模块进行操作。(1)通过二维斑点追踪心动图采集标准左心室三切面(四腔、两腔、三腔)图像,计算GLS;(2)输入患者的肱动脉收缩压,系统将其与主动脉瓣开启与关闭的时间点对应,从而拟合出左室压力曲线;(3)软件会自动同步应变与压力数据,形成PSL,并计算出相关的MW参数。整个过程无创,且不涉及导管或侵入性压力测量,对患者无额外风险,适合广泛推广^[34]。研究表明,PSL技术在不同生理及病理状态下表现出良好的稳定性,并具有良好的重复性^[35-36]。然而,图像质量和瓣膜事件的准确判定仍会对检测结果产生重要影响,因此操作者需具备一定的培训经验。

2.4 优势与挑战 与传统参数(如LVEF、GLS)相比,MW参数具有较强的负荷独立性和更高的诊断敏感性,尤其在早期或隐匿性左室功能异常的检测中展现出明显优势^[37]。研究显示,在高血压患者中,尽管LVEF和GLS可能保持正常,但MW分析能揭示显著的GWW升高和GWE下降,提示潜在的心肌能量代谢紊乱^[38]。在慢性肾病人群中,随着肾功能的减退,患者会出现GWE持续下降和GWW进行性上升,且这些改变在肾小球滤过率轻度下降时即可检测,远早于LVEF的异常^[39]。这些发现提示MW参数可作为早期识别慢性肾脏病相关心肌功能损伤的敏感工具。此外,MW参数在心力衰竭进展和预后预测方面的表现也优于传统参数。一项纳入心力衰竭患者的研究显示,GWI<455 mmHg%和GCW<530 mmHg%均是死亡、心脏移植或左室辅助装置植入的独立预测因子,其AUC达0.80,高于LVEF和NT-proBNP等传统因子^[33]。然而,MW技术

仍面临若干挑战。(1)不同超声厂商使用的软件存在算法差异,导致参数间缺乏统一的标准,影响多中心结果的可比性;(2)对图像分辨率和边界追踪质量的依赖,使得在图像欠佳时准确性下降,增加了操作者对技术熟练度的要求;(3)目前尚未建立统一的年龄、性别及人群分层的正常参考值。虽然已有研究^[40]初步建立了健康人群中GWI、GCW、GWW和GWE的年龄和性别分布参考区间,但不同族群及心血管风险等级下的标准仍待完善。

3 无创心肌做功技术在双靶向治疗相关心脏毒性早期评估中的应用和研究进展

3.1 早期识别与诊断价值 MW技术通过整合PSL进行量化评估,能够比传统方法更敏感地检测心肌的代偿性变化。通过评估不同治疗阶段MW参数的变化趋势,临床医师可在患者尚未出现症状或LVEF尚未显著下降之前,识别潜在的高风险个体,从而优化随访频率和治疗干预时机^[41]。与其他影像技术如T2 mapping相比,MW更关注心肌“功能性”而非单纯的“结构性”变化。如有研究^[42]采用T2 mapping技术发现接受蒽环类药物联合曲妥珠单抗治疗的患者心肌出现区域性水肿,但这主要反映的是心肌炎症反应而非收缩功能损害。因此,MW技术在功能性损伤的早期识别方面更具针对性和临床应用价值。

综上所述,无创心肌做功技术在乳腺癌相关心脏毒性的评估中展现出早期识别和功能损伤预判的独特优势,尤其适用于临床前期或亚临床状态的筛查与干预决策支持。

3.2 敏感性与特异性研究 在CTRCD的早期识别方面,MW技术已表现出高于传统参数的敏感性和特异性。与传统的LVEF相比,MW参数对心肌细微功能变化的反应更灵敏,且受负荷状态的影响较小,被视为更可靠的负荷独立性评估工具^[16]。一项包含47例HER2阳性患者的研究进一步凸显了MW与GLS联合检测的优势:随访6个月后,CTRCD组的MWI显著低于非CTRCD组,且GLS与MWI联合预测CTRCD的价值(AUC=0.72)明显优于单一指标,说明MW参数在早期识别方面具有互补增益作用,可实现更优的风险分层与管理决策;相比之下,单独使用生物标志物如NT-proBNP或cTnI虽然在部分研究中表现出一定相关性,但敏感性与特异性均低于MW和GLS组合,且易受全身因素影响而

降低诊断效能^[8]。总体而言,MW参数在早期心脏毒性检测方面敏感性优于LVEF,预测价值亦超过GLS,且在与其它指标联合应用时可提供互补的信息,整体提升诊断效能,彰显了其作为早期筛查与干预工具的重要临床价值。

3.3 动态监测与疗效/安全性评估 随着乳腺癌治疗逐渐趋向多药联合及靶向治疗策略,如何在维持疗效的同时动态监测心脏毒性,已成为临床管理中的关键问题。MW技术凭借其能够精确量化心肌收缩负荷和效率的特性,正逐步被广泛用于心脏毒性的动态监测与评估。一项单中心前瞻性观察研究对50例接受蒽环类药物+曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者进行了为期12个月的随访,结果发现,MW参数(如GWI、GWE和GCW)在治疗后3个月即出现显著下降,并在6个月时与临床心功能受损高度一致,尤其对于中度心脏毒性组,其MWI早期即表现出明显下降,并伴随GWW升高,这种变化早于LVEF和GLS的明显变化,提示MW技术在早期动态风险监测中具有独特优势^[43]。另一项针对122例接受蒽环与HER2靶向治疗的乳腺癌患者的研究显示,MW指数在治疗4~6个月时达到最低值,随后在12~14个月内呈现部分恢复趋势;研究进一步发现,MW的变化在部分患者中先于GLS下降发生,并对心功能重构的反映更加敏感,表明MW技术可用于实时评估心肌损伤的持续性或逆转情况,从而指导临床治疗方案的及时调整^[44]。在治疗干预方面,MW参数的变化已被初步用于指导临床心脏保护治疗决策。一项基于压力-应变环的研究指出,当MW参数下降超过阈值时及时调整治疗方案(如暂停HER2抑制剂或启动ACEI/β阻滞剂),可以有效防止心功能进一步恶化^[28]。这种以功能变化为基础的“干预触发机制”强调了MW技术在临床决策支持中的巨大潜力。此外,MW技术的区段分析能力也为评价局部心肌损伤提供了新的思路。一项三维应变追踪研究发现,MW参数变化最明显区域位于心尖部及前间隔壁,这与蒽环类药物对心肌敏感区域的损伤模式一致^[45],提示MW参数的空间分布特征可为机制研究和个体化治疗策略提供有力依据。综上所述,MW技术不仅在动态监测乳腺癌治疗相关心脏毒性中表现出时间上的领先优势,而且正逐步应用于个体化风险评估和治疗调整的临床实践,为实施精准心脏保护策略提供强有力的技术支持。

4 小结与展望

本综述探讨了MW技术在乳腺癌双靶向治疗相关心脏毒性早期评估中的应用及最新研究进展。随着乳腺癌治疗策略的快速发展,双靶向治疗显著改善了HER2阳性患者的预后,但随之而来的心脏毒性问题日益凸显。现有临床评估工具在识别早期亚临床心肌损伤方面存在明显不足,而MV技术以压力-应变环理论为基础,通过量化心肌功能状态,表现出明显优于传统参数的敏感性与特异性。已有初步临床研究表明,该技术能够在患者尚无症状及射血分数下降之前有效识别出潜在心脏毒性风险,适合用于乳腺癌患者的动态监测与风险分层评估。该技术还在指导个体化治疗调整、优化随访和早期干预策略等方面均显示出良好的临床前景。然而,目前该领域研究证据仍存在不足,普遍局限于小样本、单中心的探索性研究,尚缺乏多中心、大规模随机对照临床试验的高级别证据。此外,测量技术与参数的标准化、操作者依赖性、测量重复性及卫生经济学证据不足等因素,也在一定程度上制约了其临床推广与应用。因此,未来研究需要在多中心协作模式下开展统一的标准化流程,并积极引入人工智能技术辅助测量和多模态影像的整合分析,加强心脏毒性分子机制的基础研究探索,以进一步提升该技术的临床诊断价值和精准治疗指导能力。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] Huang J, Chan P S, Lok V, et al. Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis[J]. *Aging*, 2021, 13(4):5748-5803.
- [2] Sun K, Zhang B, Lei S, et al. Incidence, mortality, and disability-adjusted life years of female breast cancer in China, 2022 [J]. *Chin Med J*, 2024, 137(20):2429-2436.
- [3] 鲍娇玉,刘存,陈文君,等. 1990—2021年中国女性乳腺癌疾病负担趋势及危险因素分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2025, 38(2):98-106.
- [4] Tao X, Li T, Gandomkar Z, et al. Incidence, mortality, survival, and disease burden of breast cancer in China compared to other developed countries [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(6):645-654.
- [5] Giaquinto A N, Sung H, Newman L A, et al. Breast cancer statistics 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(6):477-495.
- [6] Zhao Y, Qiu P, Yan L, et al. Epidemiological trends of female breast and gynecologic cancers in adolescents and young adults in China from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1003710.
- [7] Jia M, Zheng R, Zhang S, et al. Female breast cancer incidence and mortality in 2011, China [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(7):1221-1226.
- [8] Moya A, Buytaert D, Beles M, et al. Serial non-invasive myocardial work measurements for patient risk stratification and early detection of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in breast cancer patients: a single-centre observational study [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4):1652.
- [9] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K D, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A):2751-2768.
- [10] Ahn E R, Vogel C L. Dual HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(2):371-383.
- [11] Liu X, Fang Y, Li Y, et al. Pertuzumab combined with trastuzumab compared to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:894861.
- [12] Wang J, Yu Y, Lin Q, et al. Efficacy and safety of first-line therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(1):21.
- [13] Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 188(1):21-36.
- [14] Babar T, Blomberg C, Hoffner E, et al. Anti-HER2 cancer therapy and cardiotoxicity [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(30):4911-4919.
- [15] Ahmed N A, Redwan F N, Jahjah A S, et al. Evaluating high-sensitivity cardiac troponin I for early detection of treatment-related cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer patients [J]. *Ann Med Surg*, 2025, 87(1):93-102.
- [16] Laufer-Perl M, Derakhshesh M, Milwidsky A, et al.

- Usefulness of global longitudinal strain for early identification of subclinical left ventricular dysfunction in patients with active cancer [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(10):1784-1789.
- [17] Di Lisi D, Madaudo C, Ortello A, et al. Assessment of cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer women using a new speckle tracking echocardiography index: the GAVS[J]. *Echocardiography*, 2024, 41(8):e15881.
- [18] Mohan N, Shen Y, Endo Y, et al. Trastuzumab, but not pertuzumab, dysregulates HER2 signaling to mediate inhibition of autophagy and increase in reactive oxygen species production in human cardiomyocytes [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(6):1321-1331.
- [19] Elzarrad M K, Mukhopadhyay P, Mohan N, et al. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79543.
- [20] Jiang J, Mohan N, Endo Y, et al. Type II B DNA topoisomerase is downregulated by trastuzumab and doxorubicin to synergize cardiotoxicity [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(5):6095-6108.
- [21] Albini A, Donatelli F, Focaccetti C, et al. Renal dysfunction and increased risk of cardiotoxicity with trastuzumab therapy: a new challenge in cardio-oncology [J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7(5):399-401.
- [22] Lu S N, Sun Y, Li Q, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography to evaluate left ventricular function of patients with breast cancer after anthracycline chemotherapy [J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(7):388-393.
- [23] He X, Dai X, Ji J, et al. Nine-year median follow-up of cardiotoxicity and efficacy of trastuzumab concurrently with anthracycline-based and anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer patients [J]. *Clin Breast Cancer*, 2022, 22(1): e80-e90.
- [24] Onitilo A A, Engel J M, Stankowski R V, et al. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1):291-298.
- [25] 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.
- [26] Yin X, Sun C, Han R, et al. The role of left ventricular pressure-strain loop in evaluating myocardial work in patients with type 2 diabetes [J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 2024:AT10799.
- [27] Wang J, Ni C, Yang M, et al. Apply pressure-strain loop to quantify myocardial work in pulmonary hypertension: a prospective cohort study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:1022987.
- [28] Tang S, Li H, Song L, et al. Echocardiographic study of left ventricular pressure-strain loop in evaluating changes in left ventricular myocardial work in breast cancer patients after chemotherapy [J]. *Int Heart J*, 2023, 64(2):203-212.
- [29] Li J, Luo H, Liu Y Y, et al. Value of UGT2B7-161 single nucleotide polymorphism in predicting the risk of cardiotoxicity in HER-2 positive breast cancer patients who underwent pertuzumab combined with trastuzumab therapy by PSL [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2022, 15:215-225.
- [30] Manganaro R, Cusma' Piccione M, Longobardo L, et al. P1468 Non-invasive myocardial work indices in ischemic heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (Supplement_1):ehz748. 0233.
- [31] Ajello M, Parlavacchio A, Vetta G, et al. 1095 which is the best myocardial work index for the prediction of coronary artery disease? A data meta-analysis [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2022, 24: suac121. 215.
- [32] Wu H W, Fortuni F, Butcher S C, et al. Prognostic value of left ventricular myocardial work indices in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(12):1682-1689.
- [33] Hedwig F, Nemchyna O, Stein J, et al. Myocardial work assessment for the prediction of prognosis in advanced heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 691611.
- [34] Ren F, Xue T, Tang G, et al. Assessment of myocardial work of the left ventricle before and after PCI in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome by pressure-strain loop technology [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:8026689.
- [35] Alekhin M N, Ivanov S I, Stepanova A I. Non-invasive assessment of left ventricular myocardial work in healthy subjects with echocardiography [J]. *Medicinskij Alfavit*, 2020, 1(14):45-52.
- [36] Sabatino J, Leo I, Strangio A, et al. Echocardiographic normal reference ranges for non-invasive myocardial work parameters in pediatric age: results from an

- international multi-center study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022,9:792622.
- [37] Roemer S, Jaglan A, Santos D, et al. The utility of myocardial work in clinical practice [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021,34(8):807-818.
- [38] Sahiti F, Morbach C, Cejka V, et al. Impact of cardiovascular risk factors on myocardial work—insights from the STAAB cohort study [J]. *J Hum Hypertens*, 2022,36(3):235-245.
- [39] Liu F Z, Wang X L, Zhang C Q. Quantitative assessment of left ventricular myocardial work in chronic kidney disease patients by a novel non-invasive pressure-strain loop analysis method [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021,37(5):1567-1575.
- [40] Olsen F J, Skaarup K G, Lassen M C H, et al. Normal values for myocardial work indices derived from pressure-strain loop analyses: from the CCHS [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2022,15(5):e013712.
- [41] Saeed M F, Premecz S, Goyal V, et al. Catching broken hearts: pre-clinical detection of doxorubicin and trastuzumab mediated cardiac dysfunction in the breast cancer setting [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(7):546-550.
- [42] Thavendiranathan P, Amir E, Bedard P, et al. Regional myocardial edema detected by T2 mapping is a feature of cardiotoxicity in breast cancer patients receiving sequential therapy with anthracyclines and trastuzumab [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014,16:273.
- [43] Shaaban N H, Abayazeed R M, Sobhy M A, et al. Role of global left ventricle longitudinal strain and cardiac biomarkers in the early detection of cancer therapy-related dysfunction in patients treated with cardiotoxic chemotherapeutic drugs in a cardio-oncology clinic [J]. *Cureus*, 2024,16(10):e71766.
- [44] Ferreira Vvaz, Mano T B, Cardoso I, et al. Myocardial work brings new insights into left ventricular remodelling in cardio-oncology patients [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022,19(5):2826.
- [45] Coutinho Cruz M, Portugal G, Moura-Branco L, et al. P697Regional analysis of 3D-derived speckle tracking for the assessment of myocardial deformation in breast cancer patients submitted to anthracycline chemotherapy [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (Supplement_1) : ehz747. 0302.
- (收稿:2025-04-10)(修回:2025-10-16)
(责任编辑:陆荣燕)

(上接第 124 页)

- [11] Yumioka T, Osaki M, Sasaki R, et al. Lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP-2) expression induced by miR-194-5p downregulation contributes to sunitinib resistance in human renal cell carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 893-900.
- [12] Kroonen J S, Vertegaal A C O. Targeting SUMO signaling to wrestle cancer [J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(6): 496-510.
- [13] Zhang G, Zou J, Shi J, et al. Knockdown of ubiquitin-like modifier-activating enzyme 2 promotes apoptosis of clear cell renal cell carcinoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1067.
- [14] Lam J S, Klatte T, Breda A. Staging of renal cell carcinoma: current concepts [J]. *Indian J Urol*, 2009, 25(4): 446-454.
- [15] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [16] Pan X, Li Z, Zhao L, et al. microRNA-572 functions as an oncogene and a potential biomarker for renal cell carcinoma prognosis [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5) : 3092-3101.
- [17] Wang Y, Sun G, Wang C, et al. miR-194-5p inhibits cell migration and invasion in bladder cancer by targeting E2F3 [J]. *J BUON*, 2018,23(5):1492-1499.
- [18] Wang M, Han D, Yuan Z, et al. Long non-coding RNA H19 confers 5-Fu resistance in colorectal cancer by promoting SIRT1-mediated autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1149.
- [19] Gill G. Something about SUMO inhibits transcription [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15(5): 536-541.
- [20] He P, Sun X, Cheng H J, et al. UBA2 promotes proliferation of colorectal cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5552-5562.
- [21] Cheng H, Sun X, Li J, et al. Knockdown of Uba2 inhibits colorectal cancer cell invasion and migration through downregulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8) : 6914-6925.
- (收稿:2025-12-23)(修回:2026-01-07)
(责任编辑:何明)