

斑点追踪分层应变技术评价蒽环类化疗药物对乳腺癌患者左室心肌纵向应变的影响

何璇 赵晓莉 王少春 徐华 陈东风

摘要 **目的** 探讨斑点追踪分层应变技术在评价蒽环类化疗药物对乳腺癌患者左室心肌纵向收缩功能影响的价
值。**方法** 选取 60 例乳腺癌术后行蒽环类化疗药物治疗的女性患者,于化疗前及第 2、4、6 个周期化疗后各阶段(T_0 、 T_1 、 T_2
及 T_3)分别采集患者左室心尖两腔心、四腔心及三腔心切面的实时超声图像,测定并比较常规超声参数及心内膜下、中层及
心外膜下心肌的纵向峰值应变(LS)。**结果** 化疗各阶段间常规超声心动图参数比较差异均无统计学意义。化疗各阶段中左
室心尖两腔心、四腔心及三腔心切面心肌的 LS 均由内向外逐层递减,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。各切面心内膜层
LS 随化疗周期的增加逐渐减低,其中以 T_3 时心内膜下心肌 LS 最低,除 T_1 与 T_0 比较差异无统计学意义外,余不同化疗周
期间心内膜下心肌 LS 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 斑点追踪分层应变技术可以反映左室形变,较常规超
声心动图敏感;蒽环类化疗药物作用后患者的左室各层心肌功能异常可由心肌纵向分层应变评估,其影响主要在心内膜层。

关键词 斑点追踪成像;纵向应变,分层;心脏毒性,蒽环类;心室功能,左

[中图法分类号] R737.9;R540.45

[文献标识码] A

Evaluation on the effect of anthracycline-induced cardiotoxicity on left ventricular myocardial strain by speckle tracking layered strain technique in breast cancer patients

HE Xuan, ZHAO Xiaoli, WANG Shaochun, XU Hua, CHEN Dongfeng
Ji'ning Medical University, Shandong 272000, China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect of anthracycline-induced cardiotoxicity on left ventricular myocardial longitudinal strain by layer-specific speckle-tracking imaging in breast cancer patients. **Methods** Sixty cases of breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy were included in this study. According to the different cycles of chemotherapy, the process were divided into 4 stages: the basic status before chemotherapy (T_0), the second chemotherapy cycle (T_1), the fourth chemotherapy cycle (T_2) and the sixth chemotherapy cycle (T_3). Two dimensional cardiographic images of the left ventricle were recorded from the apical four-chamber view, two-chamber view and three-chamber view during three consecutive cardiac cycles. Peak systolic longitudinal strain (LS) were measured in sub-endocardium, midmyocardium and subepicardium. **Results** There were no significant difference of conventional echocardiographic parameters among the 4 stages. LS of left ventricular apical decreased from inside to outside in each stage of chemotherapy at two-chamber view, four-chamber view and three-chamber view, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). LS of endocardial layer in each view gradually decreased with the increase of chemotherapy cycle. The lowest LS was found in endocardial layer after the 6th cycle of chemotherapy. Except for the difference between T_1 and T_0 , there was statistically significant difference in the comparison of LS in subendocardial myocardium during the other different chemotherapy cycles (all $P < 0.05$). **Conclusion** Speckle tracking layered strain technique can reflect the left ventricular deformation and is more sensitive than conventional echocardiography. After anthracycline chemotherapy, the left ventricular dysfunction of patients can be assessed by longitudinal myocardial layered strain, and its influence is mainly on the endocardial layer.

KEY WORDS Speckle tracking imaging; Longitudinal strain, layer; Cardiotoxicity, anthracyclines; Ventricular function, left

基金项目:济宁医学院国家自然科学基金基金培育项目(JYP201736)

作者单位:272000 山东省济宁市,济宁医学院(何璇);济宁医学院附属医院超声科(赵晓莉、王少春、徐华、陈东风)

通信作者:陈东风, Email: jfyfcd@yahoo.com.cn

目前蒽环类化疗药物广泛应用于乳腺癌患者术后的辅助治疗中,其不良反应也日益引起关注。心脏毒性是蒽环类药物最严重的毒性作用,其所致的早期心肌损害可逆,病理学表现为细胞水肿、空泡变性等;之后心肌损害逐渐加重,如出现细胞溶解、胶原沉积或纤维化^[1],成为不可逆性损害。随着化疗药物的累积,其具有的心脏毒性呈剂量性累积,患者可出现左心功能障碍,但常规超声心动图技术难以检出早期损害。本研究应用斑点追踪分层应变技术观察蒽环类化疗药物对乳腺癌患者左室各层心肌纵向舒缩功能情况,探讨其在评估心肌毒性中的临床意义。

资料与方法

一、研究对象

选取 2016 年 1~12 月在我院外科欲行蒽环类化疗方案治疗的乳腺癌术后患者 60 例,均为女性,年龄 28~65 岁,平均(46.2±10.1)岁。所有患者均经手术病理诊断为浸润性导管癌。纳入标准:①均采用蒽环类药物为主的化疗方案,化疗均为 6 个周期,21 d 为一个周期;同期未进行放射治疗及内分泌治疗;②心电图未见明显异常;③排除高血压病、糖尿病等患者;④肝肾功能相关实验室指标未见明显异常;⑤超声图像质量清晰,达到斑点追踪分层应变采集及分析要求。本研究均经患者及其家属签署知情同意书。

二、仪器与方法

使用 GE Vivid E 9 彩色多普勒超声诊断仪, M5S 探头,频率 1.5~4.3 MHz。所有患者分别在化疗前基础状态(T₀)、第 2 个化疗周期完成后 20 d(T₁)、第 4 个周期完成后 20 d(T₂)、第 6 个周期完成后 20 d(T₃)行常规超声心动图和斑点追踪分层应变检查。被检查者取左侧卧位,连接心电图,于心尖部及胸骨旁存取常规超声参数:左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVDd)、左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVDs)、舒张末期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVSTd)、左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness,

PWTd)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣口舒张早晚期峰值流速(E、A 峰)及其比值;同时获取心尖四腔心、两腔心及三腔心切面的实时超声图像,帧频>50 帧/s。应用 Echo PAC 工作站脱机分析,按照提示依次选取 3 个点的心内膜,软件自动生成感兴趣区的心内膜轮廓,手动调节使其宽度与心肌厚度一致,软件自动将心肌分成心内膜下心肌、中层心肌及心外膜下心肌,并自动给出追踪结果。测量每例患者每次检查的 3 个心动周期的左室壁心内膜下心肌、中层心肌及心外膜下心肌的纵向峰值应变(peak systolic longitudinal strain, LS),取其平均值。本研究数据采集由两位从事心脏超声工作 5 年以上的医师同时进行,所得结果取两次检查的平均值。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,常规超声参数、不同化疗时期 LS 及不同分层心肌 LS 比较采用单因素方差分析;两两比较行 SNK 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、化疗前后各阶段常规超声心动图参数比较

化疗各阶段常规超声心动图参数 LVDd、LVDs、IVSTd、PWTd、E 峰、A 峰、E/A 及 LVEF 比较,差异均无统计学意义。见表 1。

二、化疗前后各阶段三层心肌 LS 的比较

化疗各阶段心内膜下心肌 LS 高于中层心肌,中层心肌高于心外膜下心肌,即三节段心肌的 LS 均由内向外逐层递减,各层比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2 和图 1。

三、不同切面化疗前后各阶段 LS 比较

不同切面下心外膜下心肌、中层心肌 LS 随化疗周期的增加差异均无统计学意义;各切面心内膜下心肌 LS 随化疗周期的增加逐渐减低,其中 T₃ 时心内膜下心肌 LS 最低,除 T₁ 与 T₀ 比较差异无统计学意义外,余不同化疗周期心内膜下心肌比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 化疗前后各阶段常规超声心动图参数比较($\bar{x} \pm s$)

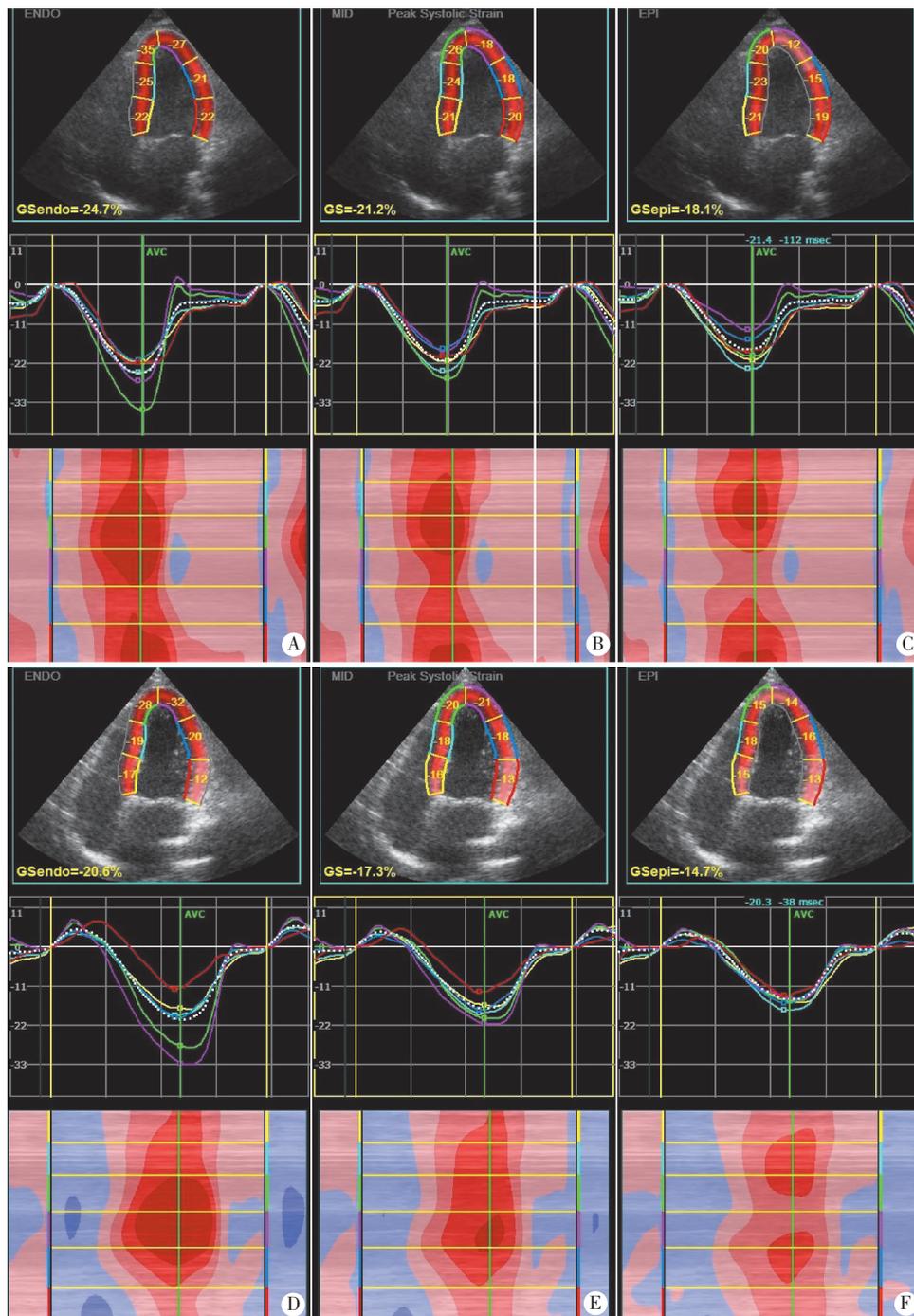
时间	LVDd(mm)	LVDs(mm)	IVSTd(mm)	PWTd(mm)	E 峰(cm/s)	A 峰(cm/s)	E/A	LVEF(%)
T ₀	46.08±1.71	28.75±0.66	9.37±0.51	9.25±0.36	74.35±15.21	77.04±22.34	1.29±0.62	64.43±1.92
T ₁	47.13±1.83	28.69±0.71	9.35±0.47	9.46±0.27	74.15±13.83	79.75±23.61	1.37±0.55	65.57±1.63
T ₂	47.41±1.79	28.71±0.87	9.41±0.45	9.45±0.33	73.69±14.21	74.75±22.52	1.41±0.38	64.83±1.79
T ₃	48.35±1.63	28.63±0.56	9.43±0.52	9.37±0.24	74.28±13.17	76.29±21.37	1.35±0.23	63.15±1.86

LVDd:左室舒张末期内径;LVDs:左室收缩末期内径;IVSTd:舒张末期室间隔厚度;PWTd:左室后壁厚度;E 峰:二尖瓣口舒张早期峰值流速;A 峰:二尖瓣口舒张晚期峰值流速;LVEF:左室射血分数。

表 2 化疗前后各阶段左室纵向心肌 LS 比较($\bar{x}\pm s$)

时间	心尖四腔心切面			心尖两腔心切面			心尖三腔心切面		
	心内膜下心肌	中层心肌	心外膜下心肌	心内膜下心肌	中层心肌	心外膜下心肌	心内膜下心肌	中层心肌	心外膜下心肌
T ₀	-25.18±3.11*	-20.88±2.62	-18.08±2.28	-24.60±4.08*	-22.93±3.17	-20.40±2.40	-23.38±2.12*	-20.60±1.78	-18.33±1.65
T ₁	-23.43±4.98*	-20.48±4.48	-17.95±4.12	-24.30±3.48*	-22.15±3.09	-19.13±2.77	-22.15±4.15*	-20.43±3.76	-17.02±3.30
T ₂	-21.50±3.31**	-19.28±3.43	-17.43±3.52	-23.18±2.74**	-20.83±2.38	-18.75±1.92	-21.50±2.13**	-19.05±1.73	-16.90±1.56
T ₃	-21.40±1.57	-18.75±1.59	-16.38±1.63	-23.13±4.04	-20.65±2.72	-18.38±1.61	-21.02±2.31	-18.75±1.91	-16.75±1.60

与 T₃ 时比较, *P<0.05; 与 T₁ 时比较, **P<0.05。



A-C: 化疗前(T₀)心内膜下心肌、中层心肌及心外膜下心肌 LS 分别为-24.7%、-21.2%及-18.1%; D-F: 化疗 6 个周期后(T₃)心内膜下心肌、中层心肌及心外膜下心肌 LS 分别为-20.6%、-17.3%及-14.7%。

图 1 化疗前后心尖四腔心切面左室分层心肌纵向应变曲线图

讨论

心肌分层应变技术是基于二维斑点追踪技术发展而来,通过同时连续追踪心内膜下心肌、中层心肌及心外膜下心肌中的声学斑点,计算获取不同心肌层的纵向应变值,从而定量追踪心肌随运动发生的形态改变,更加准确地评估心肌病变受累程度及左室功能改变情况^[2]。蒽环类化疗药物具有一定心肌毒性,其代谢产生的 Fe³⁺-蒽环复合物,可导致线粒体内膜及细胞质的损伤,使细胞膜的流动性和通透性发生异常,造成能量代谢障碍及血流灌注下降,进而影响心脏舒缩功能,甚至导致心肌细胞坏死;另外,蒽环类药物可进入线粒体,结合心磷脂从而抑制呼吸链^[1]。本研究应用斑点追踪分层应变技术逐层分析乳腺癌患者应用蒽环类化疗药物后心肌形变,旨在为早期评估心肌损害及左心收缩功能变化提供依据。

研究^[3]发现,常规超声心动图检测的 LVEF 对评估左室早期功能变化并不敏感,对于化疗药物导致的心肌损伤,二维斑点追踪技术的敏感性高于常规超声心动图。Stoodley 等^[4]应用二维斑点追踪技术对蒽环类药物化疗后乳腺癌患者的心肌长轴应变

进行分析, 可发现早期左室收缩功能的改变。伍婷婷等^[5]通过分析蒽环类化疗药物的乳腺癌患者左室旋转及扭转功能的变化, 反映蒽环类药物所致心肌损害, 提示可应用斑点追踪技术检测化疗药物对癌症患者左室功能的影响, 但该研究未涉及不同层次心肌功能的改变。本研究中各层心肌的 LS 均由内向外逐层递减, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这与正常成人心肌分层应变的左室心内膜的长轴应变最高, 而心外膜最低的研究^[6]结论相符。这种梯度的存在可能与各层心肌曲率半径不同导致局部张力不同有关^[7]。左室壁由三层心肌纤维构成, 分别是呈右手螺旋排列的心内膜下心肌、垂直于心脏长轴的环形中层心肌及呈左手螺旋排列的心外膜下心肌, 三层心肌结构上的不同决定了左室各节段应变的差异。心肌各层间 LS 保持梯度可能对维持心脏正常舒缩功能起着重要作用。本研究中不同切面的心外膜下心肌、中层心肌 LS 随化疗周期的增加差异均无统计学意义, 而心内膜下心肌 LS 随化疗周期的增加逐渐减低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示蒽环类药物对各节段心肌毒性影响最明显的是心内膜下心肌层。Qiao 等^[8]推测患者左室心肌的损伤是从左室心内膜下心肌层开始的, 且纵向应变的损伤会高于环形应变。Adams 等^[9]研究认为, 心内膜下纵向心肌纤维更容易受到缺血、压力、毒性及代谢等不良因素的影响, 心内膜下心肌以纵行纤维为主, 其在心肌纤维中所占比例较大, 对维持心脏正常收缩功能具有重要作用, 并在心脏损伤早期阶段可以进行代偿。本研究 T_1 与 T_0 时不同切面各层心肌 LS 比较差异均无统计学意义, 原因可能是在化疗早期纵向纤维代偿作用使纵向应变变化不明显, 随着化疗周期的增加, 化疗药物毒性的积累可引起微血管病变, 导致心肌缺血、缺氧, 同时也可对心肌产生直接毒性作用, 致心肌细胞功能进一步下降, 纵向心肌纤维的代偿出现障碍, 随着化疗周期延长, 心内膜下心肌 LS 逐渐降低。

综上所述, 本研究应用斑点追踪分层应变技术对同一患者从化疗前基础状态至化疗周期结束进行全程追踪, 定量评价化疗前、化疗 2 个周期、化疗 4 个周期

及全疗程后的左室长轴整体收缩期纵向应变, 能较客观地反映化疗药物对心功能的影响。与常规超声心动图相比, 斑点追踪分层应变技术可较敏感地反映蒽环类化疗药物在乳腺癌治疗过程中左室纵向舒缩功能变化, 对心脏毒性进行早期监测, 指导临床医师及时进行干预治疗, 对改善患者预后具有重要意义。本研究缺乏斑点追踪分层应变技术对行蒽环类药物化疗的乳腺癌患者左室收缩功能的长期随访, 需以后进一步深入研究。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(10): 925-934.
- [2] Adamu U, Schmitz F, Becker M, et al. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters[J]. Eur J Echocardiogr, 2009, 10(2): 303-308.
- [3] Leng Z, Li R, Li Y, et al. Myocardial layer-specific analysis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia using speckle tracking echocardiography[J]. Echocardiography, 2017, 34(3): 390-396.
- [4] Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013, 14(3): 228-234.
- [5] 伍婷婷, 姜凡, 张新书, 等. 二维斑点追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌化疗患者左室旋转及扭转功能影响[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(12): 1086-1089.
- [6] Leitman M, Lysiansky M, Lysiansky P, et al. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2010, 23(1): 64-70.
- [7] Götte MJ, Germans T, Rüssel IK, et al. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(10): 2002-2011.
- [8] Qiao YY, Zeng M, Li RJ, et al. Layer-specific myocardial strain analysis: investigation of regional deformation in a rabbit model of diabetes mellitus during different stages[J]. Med Ultrason, 2016, 18(3): 339-344.
- [9] Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline and radiation associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention[J]. Pediatr Blood Cancer, 2005, 44(7): 600-606.

(收稿日期: 2017-06-18)