

2D-STI在VEGF抑制剂所致肺癌患者心脏毒性防治中的研究进展

闫 萌¹, 范梅贞^{2*}

¹北华大学临床医学院, 吉林 吉林

²北华大学附属医院超声医学科, 吉林 吉林

收稿日期: 2026年8月7日; 录用日期: 2026年9月1日; 发布日期: 2026年9月9日

摘 要

肺癌已经连续12年位居我国恶性肿瘤发病、死亡双第一, 其中非小细胞肺癌占据绝大多数。目前临床针对非小细胞肺癌主要应用VEGF抑制剂进行靶向治疗, VEGF抑制剂是非小细胞肺癌一线抗血管生成药物, 但有研究证实, 该药物在治疗过程中对患者心脏产生了严重的心脏毒性作用, 且早期难以被常规超声心动图发现。二维斑点追踪成像(2D-STI)可定量分析心肌整体及局部应变功能, 能够敏感捕捉靶向药物所致微小心肌形变异常, 是目前肿瘤心脏病学热门监测技术, 对肺癌患者亚临床心脏病变的早发现、早诊断、早治疗有重要意义。

关键词

2D-STI, VEGF抑制剂, 心肌毒性, 左心功能, 超声心动图

Research Progress of 2D-STI in the Prevention and Treatment of Cardiotoxicity in Lung Cancer Patients Caused by VEGF Inhibitors

Meng Yan¹, Meizhen Fan^{2*}

¹Clinical Medical College of Beihua University, Jilin Jilin

²Department of Ultrasound Medicine, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: August 7, 2026; accepted: September 1, 2026; published: September 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 闫萌, 范梅贞. 2D-STI 在 VEGF 抑制剂所致肺癌患者心脏毒性防治中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1133-1138. DOI: 10.12677/acm.2026.1693146

Abstract

Lung cancer has ranked first in both incidence and mortality of malignant tumors in China for 12 consecutive years, among which non-small cell lung cancer accounts for the vast majority. Currently, VEGF inhibitors are the main targeted therapy for non-small cell lung cancer in clinical practice, and they are first-line anti-angiogenic agents for non-small cell lung cancer. However, existing studies have confirmed that this drug induces severe cardiotoxicity on patients' hearts during treatment, and such toxicity can hardly be detected by conventional echocardiography at the early stage. Two-dimensional speckle tracking imaging (2D-STI) can quantitatively analyze the global and regional myocardial strain function, and sensitively capture subtle abnormal myocardial deformation induced by targeted drugs. It is currently a popular monitoring technique in cardio-oncology, and is of great significance for the early detection, early diagnosis and early treatment of subclinical cardiac lesions in lung cancer patients.

Keywords

2D-STI, VEGF Inhibitors, Myocardial Toxicity, Left Ventricular Function, Echocardiography

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 2022 年新发 106.06 万例, 死亡约 73.33 万例[1]。非小细胞肺癌占全部肺癌的 85% [2]。血管内皮生长因子(VEGF)是一类具有高度生物活性的糖蛋白, 可以刺激肿瘤血管内皮细胞增殖迁移, 诱导新血管生成, 提高血管通透性, 加速转移。基因靶点的发现虽然为肺癌晚期治疗带来无限可能, 但是, VEGF 抑制剂可通过多种因素相互作用影响患者心血管系统, 若不及时发现干预, 不仅会降低患者生存质量, 甚至导致过早死亡[3]。

2. VEGF 抑制剂类药物概述及心肌毒性机制

2.1. 临床常用 VEGF 抑制剂

目前临床针对晚期非小细胞肺癌的 VEGF 通路抑制剂主要分为静脉单克隆抗体与口服小分子酪氨酸激酶抑制剂两类[4]。

单克隆抗体代表药物为贝伐珠单抗与雷莫芦单抗, 贝伐珠单抗是一类阻止 VEGF 与受体结合的药物, 主要通过特异性结合 VEGF 阻止其与受体结合表达, 从而阻断下游信号传导通路, 抑制血管内皮细胞的增殖、远处转移。雷莫芦单抗直接附着于血管内皮生长因子受体, 通过与 VEGFR-2 的特异性结合, 阻止 VEGF 配体与受体结合, 抑制 VEGFR-2 活化, 进而抑制内皮细胞增殖迁移。

小分子酪氨酸激酶抑制剂代表药物为索拉非尼, 这是一类小分子化合物, 可以阻断血管内皮生长因子受体的小分子激酶抑制剂, 这些抑制剂能够进入细胞并且阻断血管内皮生长因子受体的细胞内激酶结构域, 通过阻断肿瘤血管生成和抑制肿瘤细胞增殖发挥抗肿瘤作用。

2.2. 药物致心肌损伤机制

2.2.1. 心肌微血管稀疏与内皮功能障碍(核心机制)

生理状态下 VEGF 持续促进心肌毛细血管维持密度、刺激内皮一氧化氮合酶(eNOS)生成 NO, 介导血管舒张。VEGF 通路被抑制后, eNOS 活性下降、NO 分泌减少, 内皮素-1 (ET-1)升高, 引起外周及冠脉血管收缩[5]; 长期通路阻滞造成心肌毛细血管稀疏(capillary rarefaction), 心肌微循环灌注减低, 心肌组织慢性缺氧, 诱发亚临床心肌功能受损。该损伤可在 LVEF 下降前出现, 也是二维斑点追踪技术能够早期检出应变异常的病理基础。

2.2.2. 持续性高血压增加心脏后负荷

高血压是 VEGF 抑制剂最常见心血管不良反应, 发生率可达 80%~90%。长期压力负荷增高, 加重左心室负担, 促使心肌重构, 加速左室收缩功能减退, 诱发癌症治疗相关心功能障碍(CTRCD)。临床观察发现, 部分患者即使血压控制良好, 依然出现心肌应变下降, 提示微血管损伤独立于高血压存在[6]。

2.2.3. 心肌细胞线粒体损伤、氧化应激与程序性细胞死亡

VEGFR 抑制剂可直接作用于心肌细胞, 破坏线粒体结构, 升高活性氧(ROS)水平, 诱发氧化应激; 激活铁死亡、凋亡通路, 抑制心肌细胞自噬稳态。小分子多靶点 TKI 还存在脱靶效应, 抑制多条心肌保护激酶通路, 进一步加剧心肌细胞损伤。

2.2.4. 血栓风险升高、冠脉微循环障碍

VEGF 信号受到抑制引起的出血或血栓倾向反应出 VEGF 对血管壁和凝血功能的复杂影响。VEGF 不仅刺激内皮细胞增值, 也促进内皮细胞存活和维持血管的完整性。抑制 VEGF 可以减少内皮细胞的再生能力, 当暴露在促凝血磷脂的时候血管腔细胞膜或基质出现缺陷, 导致血栓或出血。VEGF 可以增加 NO 和前列环素的产生, VEGF 受抑制可以抑制血管平滑肌细胞的增殖。VEGF 抑制剂也可以通过增加血细胞比容和血液粘度增加血栓的风险。然而, 只有内皮细胞缺陷这一个原因也不至于引起肺鳞癌或其他实体瘤致死性出血。由于肿瘤退缩、坏死、空洞或其他并发的病理原因引起主要血管壁的弱化可能才是主要原因。

总体而言, VEGF 抑制剂贵肺癌患者心脏毒性的影响是多种因素协同作用, 这对患者心脏健康及远期预后具有极大的威胁。因此, 亚临床心脏损伤的发现对肿瘤患者延长生存期有积极作用。

3. 二维斑点追踪技术在 VEGF 抑制剂心肌毒性中的应用进展

3.1. 整体纵向应变(GLS)的早期诊断优势

二维斑点追踪技术克服了传统组织多普勒技术的角度依赖性, 能够更准确地评估心肌在纵向、径向、圆周等多个方向上的运动[7], 其预警窗口不可替代, 常规 LVEF 通常下降 >10%才提示心功能不全, 但目前临床普遍认为, 若接受化疗的患者基线 GLS 相对下降超过 15%, 即使 LVEF 仍在正常范围, 也提示已经发生亚临床心肌损伤, 可比 LVEF 提前 3~6 个月发现亚临床心肌损伤[8], 需及时调整治疗方案并启动心脏保护干预。GLS 检测位于心内膜层, 最易遭受缺血、微血管损伤的影响, VEGF 抑制剂的损伤机制也会造成微血管损伤及心肌细胞死亡, 这也是早期检测心肌病变的病理基础。

3.2. 多应变参数(GCS, GRS)的辅助评估价值

整体环向应变(GCS)主要反映心室中层环形心肌的收缩形变能力, VEGF 抑制剂诱发心肌微循环缺血、间质纤维化时, 中层心肌损伤可优先表现为 GCS 绝对值下降; 部分患者 GLS 无明显异常, 但 GCS 已出现显著减低, 可弥补单一 GLS 漏诊中层心肌隐匿损伤的缺陷, 同时 GCS 下降幅度与心肌纤维化严重程

度存在相关性, 可用于量化心肌损伤负荷。

整体径向应变(GRS)反映室壁径向增厚形变, 由纵向与环形纤维协同收缩共同驱动, 代表左心室整体收缩储备功能。当肿瘤患者在长期化疗药物影响下心室后负荷增加, 使心脏收缩储备持续性消耗, 就会表现为 GRS 进行性下降。尤其合并高血压、糖尿病等基础心血管危险因素的肺癌患者, GRS 对慢性压力负荷介导的心肌重构具有更高敏感性, 有助于识别远期心力衰竭高风险人群[9]。

临床研究证实, 联合 GLS、GCS、GRS 多参数综合分析, 可全面的覆盖心肌损伤改变, 相较于传统 LVEF 对亚临床心肌损伤的检出率更早[10], 同时可区分损伤累及的心肌层次, 更精准评估心肌损伤严重程度, 仅单一 GLS 检测易低估整体心肌受损范围, 多应变参数联合是实现全面心功能评估的优选方案。

4. 肺癌患者人群特殊性对 2D-STI 检测的影响及校正策略

相较于乳腺癌、结直肠癌等肿瘤患者, 肺癌患者接受 VEGF 抑制剂靶向治疗时, 自身基础疾病特征、治疗史及生活史存在显著特异性, 可直接干扰 2D-STI 核心参数的检测准确性, 是临床评估 VEGF 抑制剂相关亚临床心脏毒性不可忽视的混杂因素。

4.1. 胸部放疗史对 2D-STI 测量的干扰

局部晚期、晚期非小细胞肺癌及小细胞肺癌患者, 临床常采用放疗联合 VEGF 抑制剂的综合治疗方案, 有研究发现, 在化疗基础上增加放疗可显著提高患者生存率[11]。但放疗通过辐射暴露, 使心脏受到毒性影响, 比如诱发心肌疾病, 瓣膜性心脏病, 心脏传导功能障碍等多种疾病[12]。从 2D-STI 检测原理分析, 放疗所致的心肌结构性改变具有局部性、持续性特点, 可造成心肌斑点追踪轨迹偏移、局部应变数值假性减低。有针对肺癌靶向治疗的专项研究证实, 胸部放疗达到一定时间和剂量时, 被照射心肌节段的 2D-STI 参数 GLS、GCS 较放疗前明显减低[13]。

临床校正方法: 第一, 建立分层基线, 所有入组肺癌患者需区分放疗/未放疗亚组, 以患者自身治疗前放疗后基线应变值为对照, 而非统一参考健康人群正常值; 第二, 参数优化校正, 重点观察整体纵向应变变化率(Δ GLS), 弱化单次绝对值的诊断权重, 消除静态心肌结构损伤带来的基线偏差; 第三, 排除局部干扰区域, 超声扫查及软件分析时, 规避重度放疗损伤对应的心肌节段, 以整体心肌平均应变作为核心评估指标。

4.2. 吸烟史对心肌应变及检测结果的影响

吸烟是肺癌患者最核心的危险因素, 超过 80%的肺癌患者存在长期吸烟史, 部分患者合并长期二手烟、三手烟暴露。烟草中的尼古丁、一氧化碳、氧自由基等物质可导致全身微血管痉挛、心肌氧化应激损伤、内皮功能障碍, 造成隐匿性心肌舒张功能异常、心肌顺应性下降。在 2D-STI 检测中, 长期吸烟的肺癌患者可出现隐匿性心肌应变基线偏低、心肌运动同步性下降的表现[14]。在 VEGF 抑制剂治疗过程中, 药物所致的微血管抑制损伤会与吸烟源性慢性心肌损伤产生叠加效应, 不仅会加速心脏毒性进展, 还会干扰 2D-STI 对药物特异性损伤的动态监测, 难以区分损伤叠加程度。

临床校正方法: 第一, 基线分层录入, 将吸烟年限、日均吸烟量、是否戒烟作为患者基线心血管风险分层指标; 第二, 动态差值校正, 采用治疗前后应变变化差值、变化速率评估药物毒性, 规避基线固有损伤的干扰; 第三, 联合指标互补, 单一 2D-STI 参数存在局限性, 可联合心肌肌钙蛋白、脑钠肽等生化指标, 提升吸烟合并人群心脏毒性诊断的准确性。

4.3. 肺癌合并基础心肺疾病的混杂影响

肺癌中老年患者占比极高, 多数合并慢性阻塞性肺疾病、肺气肿、肺动脉高压等基础疾病。此类肺

部疾病可导致胸腔内压力异常、右心负荷长期增高、室间隔运动异常, 直接影响左室心肌运动轨迹, 造成 2D-STI 参数测量误差。同时, 缺氧状态会导致心肌代谢紊乱, 进一步改变心肌应变基线水平, 使 VEGF 抑制剂治疗后的心肌功能变化缺乏统一对照标准。这也是肺癌患者 2D-STI 心脏毒性评估区别于其他实体肿瘤患者的关键特征。

临床校正方法: 对合并重度通气功能障碍、肺动脉高压的患者, 优化超声扫查体位, 采用侧卧位、深呼气末标准化切面采集图像; 在软件分析中剔除呼吸运动伪影干扰, 同时结合心肺功能指标综合判定, 减少单一影像学参数的误差。

因此, 在临床科研及临床实践中, 针对肺癌 VEGF 抑制剂治疗人群, 必须摒弃通用肿瘤患者评估标准, 建立适配肺癌人群特征的 2D-STI 检测、校正及评估体系, 才能精准捕捉早期、隐匿的药物性心肌损伤。

5. 挑战与展望

5.1. 建立临床分层框架

近年来, 2D-STI 技术凭借高敏感度、无创、可动态重复检测的优势, 已成为肿瘤靶向治疗亚临床心脏毒性评估的核心超声技术, 但目前临床尚未形成针对肺癌特异性人群的标准化监测方案, 导致 2D-STI 技术的临床转化应用受限。结合基线特征将接受 VEGF 抑制剂治疗的肺癌患者分为低、中、高三级风险:

低危人群: 无胸部放疗史、无长期吸烟史或已戒烟 5 年以上、无基础心肺疾病、基线 2D-STI 参数及 LVEF 完全正常、无高血压冠心病等心血管基础病。采用常规简化监测方案: 靶向治疗前完善基线 2D-STI 全套应变参数 + 常规心脏超声; 每 3 个治疗周期复查一次 2D-STI 及心肌生化指标; 治疗结束后随访 6 个月, 无异常可终止专项监测, 仅常规体检随访。

中危人群: 轻度吸烟史、无胸部放疗史、合并轻度慢阻肺、无明确心血管基础病, 基线 GLS 处于临界正常范围。采用标准化常规监测方案: 治疗前精准采集基线应变参数, 完成吸烟史、肺功能、心脏功能综合评估; 每 2 个治疗周期复查 2D-STI、心肌肌钙蛋白、BNP; 治疗结束后持续随访 12 个月, 动态观察心肌应变恢复情况, 重点监测 Δ GLS 变化趋势。

高危人群: 有胸部纵膈放疗史、长期大量吸烟史、合并肺动脉高压/冠心病/高血压、基线心肌应变异常、老年高龄肺癌患者。采用高频、多指标联合监测方案: 治疗前完善 2D-STI、斑点追踪同步性分析、心肺功能联合评估, 校正放疗、吸烟所致基线参数偏差; 每 1 个治疗周期进行一次 2D-STI 检测, 同步监测生化指标; 治疗期间若出现 GLS 较基线下降 $>15\%$, 及时预警亚临床心脏损伤, 评估是否调整靶向药物剂量; 治疗结束后持续随访 24 个月, 建立专项心脏毒性随访档案。

5.2. 研究局限

尽管 2D-STI 在蒽环类药物级曲妥珠单抗相关心脏毒性检测中已经累积了大量循证医学证据, 但是针对 VEGF 抑制剂所致的相关心脏毒性的专项研究仍相对较少。并且 2D-STI 技术对图像质量要求较高, 不同超声设备级医师手法差异, 也会导致采集数据有一定偏差。另外, 观察者之间也存在一定变异性, 更限制了该技术的准确性。

5.3. 前景

随着医学技术的高度发展, 临床诊治更注重一级预防, 肿瘤心脏病学也作为一门新的学科正在兴起, 当前仍需大量临床实验数据来研究该药物对心血管的影响。临床结合 2D-STI 对于亚临床心脏毒性的检出率大大提升, 并且人工智能在医疗领域的发展也指日可待, 二者相结合, 建立个体化数据评估模型, 能

够更精准地识别亚临床心肌损伤, 对肺癌患者的生存条件及预后方面受益良多。

6. 总结

肿瘤心脏病学兴起证明心脏毒性的危害已被重视, 正在由被动发现向主动监测、积极干预转化。2D-STI 在肺癌 VEGF 抑制剂靶向治疗心脏毒性监测中具有不可替代的重要临床价值, 对于亚临床心肌毒性的早发现、早治疗有重要作用, 帮助日益增多的广大肿瘤心脏病患者走出困境。

参考文献

- [1] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] Ricotti, A., Sciannameo, V., Balzi, W., Roncadori, A., Canavese, P., Avitabile, A., *et al.* (2021) Incidence and Prevalence Analysis of Non-Small-Cell and Small-Cell Lung Cancer Using Administrative Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 9076. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179076>
- [3] 赵浩鹏, 朱望芳, 郝宏鑫, 等. 血管内皮生长因子抑制剂靶向抗肿瘤药物相关心脏毒性及其治疗策略的研究进展[J]. 华西药理学杂志, 2025, 40(4): 449-455.
- [4] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2020 版) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(38): 2961-2971.
- [5] Higa, G.M. and Abraham, J. (2009) Biological Mechanisms of Bevacizumab-Associated Adverse Events. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **9**, 999-1007. <https://doi.org/10.1586/era.09.68>
- [6] 中国医师协会超声医师分会心脏超声专业委员会. 二维斑点追踪超声心动图心肌纵向应变规范化检查中国专家共识(2023 版) [J]. 中华超声影像学杂志, 2023, 32(4): 277-287.
- [7] 廖昱, 施嘉懿, 刘冬霜. 肿瘤抗血管生成药物常见不良反应发生机制与中医治疗研究进展[J]. 河北中医, 2025, 47(5): 862-867.
- [8] 周玉成, 唐莎, 牛铭, 等. 2D-STI 相关参数诊断乳腺癌化疗及靶向治疗所致心脏毒性的价值研究[J]. 浙江医学, 2025, 47(16): 1755-1759.
- [9] Claus, P., Omar, A.M.S., Pedrizzetti, G., Sengupta, P.P. and Nagel, E. (2015) Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **8**, 1444-1460. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.11.001>
- [10] 李雪, 张军, 刘佳. 二维斑点追踪成像评价晚期非小细胞肺癌患者贝伐珠单抗相关亚临床心脏毒性[J]. 中华超声影像学杂志, 2023, 32(5): 402-407.
- [11] Qie, S., Shi, H., Wang, F., Liu, F., Zhang, X. and Sun, X. (2022) The Benefit of Radiotherapy in Distant Metastatic Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Study Based on Propensity Score Matching (PSM). *Medicine*, **101**, e30510. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030510>
- [12] 李静坦, 马晓丽. 小细胞肺癌化疗及放疗相关心血管并发症的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2023, 36(8): 697-701.
- [13] 王娜, 袁建军, 田青. 二维斑点追踪成像技术评价胸部放疗后早期左室短轴收缩功能损伤[J]. 中国临床医学影像杂志, 2011, 22(10): 701-703.
- [14] Zhang, L., Jin, X., Wang, Y., *et al.* (2022) Cardiotoxicity Associated with VEGF-Targeted Therapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Journal of Thoracic Disease*, **14**, 3124-3134.