

二维斑点追踪分层应变技术 对乳腺癌患者化疗后 心脏毒性的评估价值

王娜*, 金晶, 孙红光#

扬州大学, 扬州大学附属医院超声科, 江苏 扬州

Email: nawang_zyu@163.com, jsyzjjxzg@163.com, *yzshg@126.com

收稿日期: 2021年2月3日; 录用日期: 2021年3月5日; 发布日期: 2021年3月15日

摘要

目的: 应用二维斑点追踪成像(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)评估乳腺癌患者经蒽环类药物化疗后的左心室收缩功能状况, 探讨其在监测化疗药物所致心脏毒性方面的应用价值。方法: 本研究共纳入我院外科手术后病理诊断为乳腺癌的女性患者30例, 每位患者均按治疗方案接受多柔比星化疗。在常规超声心动图的基础上, 应用2D-STI分层应变技术监测首次化疗前(C1)、第二化疗周期前1天(C2)、第三化疗周期前1天(C3)以及第四化疗周期前1天(C4)患者左心室心肌内膜、心肌中膜以及心肌外膜的整体纵向应变(GLS-endo、GLS-mid及GLS-epi)及环向应变(GCS-endo、GCS-mid及GCS-epi)。结果: 乳腺癌术后, C2、C3、C4与C1相比, 患者的超声心动图常规参数和临床基本资料(LVEF, FS, SV, EDV, ESV)、舒张压(BP(d))以及收缩压(BP(s)), 均无统计学差异。C2与C1比较, 患者的GLS-endo、GLS-mid、GLS-epi、GCS-endo、GCS-mid以及GCS-epi亦无统计学差异。而与C1相比, C3期患者的GLS-endo与GCS-endo显著降低($p < 0.05$), 且GLS-mid、GLS-epi、GCS-mid以及GCS-epi有下降趋势, 但差异无统计学意义。另外, 与C1相比, C4期患者的GLS-endo以及GCS-endo亦显著降低($p < 0.05$), 且GLS-mid、GLS-epi、GCS-mid以及GCS-epi亦有下降趋势, 但差异无统计学意义。结论: 2D-STI分层应变技术可早期定量评价乳腺癌患者经蒽环类药物化疗后所致的左心室毒性状况, 为改善预后提供影像学指导。

关键词

斑点追踪, 分层应变, 乳腺癌, 蒽环类药物, 化疗, 超声心动图, 心脏毒性

The Evaluation Value of Two-Dimensional Speckle Tracking Layer-Specific Strain

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王娜, 金晶, 孙红光. 二维斑点追踪分层应变技术对乳腺癌患者化疗后心脏毒性的评估价值[J]. 医学诊断, 2021, 11(1): 30-36. DOI: 10.12677/md.2021.111005

Technique for the Assessment of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients after Chemotherapy

Na Wang*, Jing Jin, Hongguang Sun#

Yangzhou University, Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

Email: nawang_zyu@163.com, jsyzjjxzg@163.com, *yzshg@126.com

Received: Feb. 3rd, 2021; accepted: Mar. 5th, 2021; published: Mar. 15th, 2021

Abstract

Objective: To evaluate left ventricular (LV) systolic function in patients with anthracycline chemotherapy by two-dimensional speckle tracking imaging (2D-STI) layer-specific strain, and to investigate the value of 2D-STI in early diagnosis of myocardial toxicity with anthracycline chemotherapy. **Methods:** Thirty female patients who were pathologically diagnosed as breast cancer after surgical treatment in our hospital were enrolled and were given doxorubicin chemotherapy according to the plan. On the basis of conventional echocardiography, the application of 2D-STI layer-specific strain technology to monitor before chemotherapy (C1), 1 day before the second cycle (C2), 1 day before the third cycle (C3), and 1 day before the fourth cycle (C4) The global longitudinal strain (GLS-endo, GLS-mid, GLS-epi) and global circular strain (GCS-endo, GCS-mid and GCS-epi) of the patient's left ventricular endocardium, media and epicardium). **Results:** Comparing C2, C3, C4 with C1 in patients undergoing chemotherapy after breast cancer surgery, conventional echocardiographic parameters and basic clinical data LVEF, FS, SV, EDV, ESV and diastolic blood pressure (BP(d)) and systolic blood pressure (BP(s)), the difference was not statistically significant; while comparing C2 with C1, GLS-endo, GLS-mid, GLS-epi, GCS-endo, GCS-mid and GCS-epi of patients did not significantly decrease; C3 compared with C1, Patients' GLS-endo and GCS-endo decreased significantly and the difference was statistically significant ($p < 0.05$); while GLS-mid, GLS-epi, GCS-mid and GCS-epi had a downward trend, but the difference was not statistically significant; Comparing C3 with C1, patients' GLS-endo and GCS-endo are significantly reduced and the difference is statistically significant ($p < 0.05$), while GLS-mid, GLS-epi, GCS-mid and GCS-epi have a downward trend, but The difference was not statistically significant. **Conclusion:** 2D-STI layer-specific strain technology can be used for early quantitative evaluation of left ventricular cardiotoxicity in patients undergoing anthracycline chemotherapy after radical mastectomy.

Keywords

Speckle Tracking, Layer-Specific Strain, Breast Cancer, Anthracycline, Chemotherapy, Echocardiography, Cardiotoxicity

Copyright © 2021 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

癌症是 21 世纪影响全球公共健康的重大问题。与目前大多数国家一样,在我国,乳腺癌是女性最为常见的癌性病变。上个世纪 80 年代,蒽环类药物因其在乳腺癌术后化疗方面的显著疗效而备受瞩目。即使在新型药物不断出现、多种治疗模式相互结合的今天,乳腺癌术后使用蒽环类药物化疗在临床实践中依然重要。并且蒽环类药物在提高乳腺癌患者生存率、降低复发率以及控制转移等方面仍具有显著优势。然而,事物均具有两面性,化疗药物所致的毒性作用(尤其对心脏的毒害)亦十分显著[1]。有研究表明,蒽环类药物化疗引起的心脏毒性目前已成为乳腺癌幸存者死亡的主要原因[2]。因而,早期评价、定量分析患者化疗后的心脏状况,及时干预治疗极为重要。

斑点追踪分层应变分析是基于二维斑点追踪成像(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)基础上发展起来的一项更为精确的技术,通过逐层追踪心肌的斑点信号,能更好地从整体和局部分析左心室三层心肌的运动和功能,可在早期检测到化疗所致的心脏毒性改变[3]。本研究拟将斑点追踪分层应变技术应用于乳腺癌患者化疗后的心脏毒性检测。通过分析化疗后患者左室三层心肌纵向应变及心肌圆周应变的改变状况,探索分层应变技术在临床心脏毒性诊断及改善化疗方案中的指导作用。

2. 资料与方法

本研究经扬州大学附属医院伦理委员会审批通过,所有受试者(或其家属)均签署了知情同意书。

2.1. 临床资料

本研究为前瞻性研究,选取 2019 年 3 月~2020 年 10 月期间我院外科手术治疗后首次诊断为乳腺癌的女性患者 30 例,年龄 33~66 岁,平均年龄(49.5 ± 10.1)岁。所有患者均采用蒽环类多柔比星为主的化疗方案,21 天为一个周期。被试纳入标准如下:1) 患者为首次接受多柔比星治疗,之前未接受过化疗;2) 首次化疗前,常规超声心动图无明显异常(未发现明显节段性室壁运动异常);3) 病理显示术后未发生转移;4) 患者此前未进行过放射治疗及内分泌治疗;5) 无其他影响心脏功能的疾病。排除标准:1) 存在化疗禁忌症的患者;2) 高血压、高血脂症、肾病患者;3) 未能进行连续随访的患者;4) 合并其它恶性肿瘤得患者。

2.2. 检查方法

本研究采用 PHILIPS EPIQ 7C 彩色多普勒超声诊断仪,配备 aCMQ (自动心肌运动定量)斑点追踪技术分析软件。患者取左侧卧位,嘱受试者平静呼吸,并在安静状态下同步连接心电图,使用 S5-1 相控阵探头,频率 1~5 MHz 进行常规超声心动图检查。首先采用双平面 Simpons 法测量左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF),同时记录左室短轴缩短率(Fraction Shortening, FS)、每搏输出量(Stroke Volume, SV)、舒张末期容量(End Diastolic Volume, EDV)以及收缩末期容量(End Systolic Volume, ESV)。紧接着,在常规模式下分别采集三个左室短轴切面,包括:二尖瓣口水平、乳头肌水平以及心尖水平;而后,再分别采集三个心尖切面,包括:两腔心、三腔心以及四腔心;以上每个切面均采集五个心动周期。最后,应用 aCMQ 程序进行脱机分析。手动描记以上三个短轴切面、三个心尖切面的心肌内膜面和心肌厚度。由 aCMQ 程序自动获得左心室 18 个节段的分层应变参数,包括:心内膜层纵向应变(longitudinal strain of endo-myocardium, LS-endo)、中膜层纵向应变(longitudinal strain of mid-myocardium, LS-mid)、心外膜层纵向应变(longitudinal strain of epi-myocardium, LS-epi)、心内膜层圆周应变(circumferential strain of endo-myocardium, CS-endo)、中膜层圆周应变(circumferential strain of mid-myocardium, CS-mid)以及心外膜层圆周应变(circumferential strain of epi-myocardium, CS-epi)。以上各参数分别测量 3 次,取平均值。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。组间比较采用重复测量方差分析(repeat-measures, ANOVA); 事后检验, 采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

3. 结果

3.1. 不同化疗周期患者常规参数比较

乳腺癌患者化疗前后超声心动图常规参数 LVEF、FS、SV、EDV、ESV、舒张压(Diastolic Blood Pressure, BP(d))、收缩压(Systolic Blood Pressure, BP(s))以及心率(Heart Rate, HR)比较见表 1。乳腺癌患者术后第二化疗周期前 1 天(C2)、第三化疗周期前 1 天(C3)、第四化疗周期前 1 天(C4)与化疗前(C1)相比, 以上常规超声参数均未见明显变化, 无统计学差异($p > 0.05$)。

Table 1. Comparison of conventional echocardiographic parameters and basic clinical data of breast cancer patients before and after chemotherapy

表 1. 乳腺癌患者化疗前后超声心动图常规参数以及基本临床资料比较

时间	LVEF (%)	FS	SV	EDV	ESV	BP(s)	BP(d)	HR
C1	67.77 ± 5.91	38.67 ± 5.43	73.80 ± 19.39	110.6 ± 25.09	33.60 ± 7.43	118.4 ± 7.9	73.2 ± 13.9	73.7 ± 10.7
C2	67.93 ± 6.30	37.13 ± 5.50	69.23 ± 13.54	102.33 ± 14.95	33.23 ± 5.91	113 ± 11.6	72.5 ± 10.4	75.7 ± 13.8
C3	67.10 ± 5.88	37.60 ± 5.51	68.47 ± 19.90	104.73 ± 25.69	34.67 ± 10.51	112.3 ± 13.7	71.0 ± 12.6	75.5 ± 12.7
C4	68.30 ± 5.21	38.00 ± 5.14	64.70 ± 19.32	97.87 ± 26.83	32.57 ± 8.14	111.3 ± 11.5	74.1 ± 11.7	74.8 ± 12.3
F	0.406	0.779	2.364	2.574	0.379	2.918	0.738	1.19
p	0.683	0.491	0.084	0.067	0.693	0.061	0.503	0.317

LVEF: 左室射血分数、FS: 左室短轴缩短率、SV: 每搏输出量、EDV: 舒张末期容量、ESV: 收缩末期容量、舒张压: BP(d)、收缩压: BP(s)、HR: 心率。1 mmHg = 0.133 kPa。

3.2. 不同化疗周期患者 2D-STI 分层应变参数比较

乳腺癌患者不同化疗周期与化疗前左心室 2D-STI 分层应变参数比较见图 1 和表 2。其中, 第二化疗周期前 1 天(C2)与化疗前(C1)比较, 患者的 GLS-endo、GLS-mid、GLS-epi、GCS-endo、GCS-mid 以及 GCS-epi 均未见明显变化, 无统计学意义; 与化疗前(C1)相比, 患者第三化疗周期前 1 天(C3)的 GLS-endo 和 GCS-endo 显著降低, 且具有统计学意义($p < 0.05$), 并且 GLS-mid、GLS-epi、GCS-mid 以及 GCS-epi

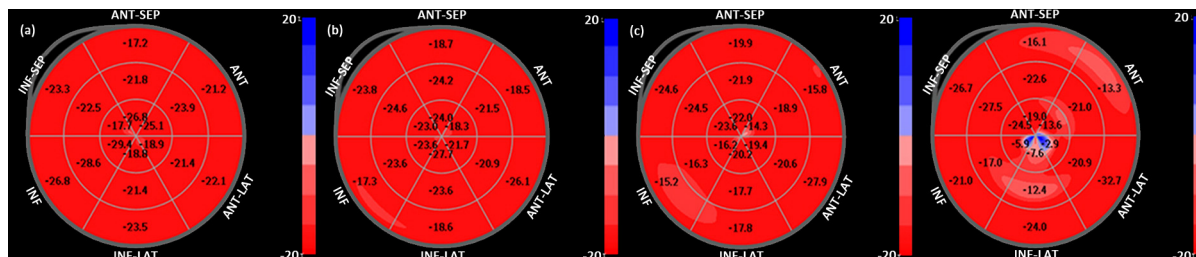


图 1 为一例乳腺癌患者化疗前、后的左室内膜纵向应变牛眼图(a)为化疗前左心室内膜心肌应变牛眼图; (b)为第二化疗周期前 1 天左心室内膜心肌应变牛眼图、(c)为第三化疗周期前 1 天左心室内膜心肌应变牛眼图、(d)为第四化疗周期前 1 天左心室内膜心肌应变牛眼图。

Figure 1. Bull's eye diagram of the longitudinal strain of the endocardium in a breast cancer patient with different chemotherapy cycles

图 1. 一例乳腺癌患者不同化疗周期的心内膜纵向应变牛眼图

Table 2. Comparison of left ventricular 2D-STI layer-specific strain parameters between different chemotherapy cycles and before chemotherapy in breast cancer patients

表 2. 乳腺癌患者不同化疗周期与化疗前左心室 2D-STI 分层应变参数比较

周期	LS-endo	LS-mid	LS-epi	CS-endo	CS-mid	CS-epi
C1	23.14 ± 2.62	21.06 ± 1.98	19.4 ± 1.69	27.53 ± 1.97	22.01 ± 1.52	16.64 ± 1.9
C2	22.70 ± 2.81	20.63 ± 2.19	18.93 ± 2.25	27.21 ± 2.24	21.97 ± 1.95	16.09 ± 2.07
C3	21.33 ± 2.72	19.89 ± 2.72	18.61 ± 2.95	26.44 ± 3.12	21.36 ± 2.79	15.91 ± 2.1
C4	20.82 ± 2.76	20.14 ± 3.03	18.71 ± 3.04	26.42 ± 3.61	21.06 ± 2.93	15.89 ± 2.76
t1	1.7	1.788	1.831	1.588	0.106	1.535
p1	0.074	0.08	0.077	0.123	0.917	0.136
t2	2.05	2.858	1.936	2.751	1.288	1.646
p2	<0.01	0.078	0.063	0.01	0.208	0.111
t3	2.05	1.908	1.417	2.183	1.829	1.284
p3	<0.01	0.066	0.167	0.037	0.078	0.209

t1 和 p1 为第二化疗周期前一天与化疗前比较的统计值；t2 和 p2 为第三化疗周期前一天与化疗前比较的统计值；t3 和 p3 为第四化疗周期前一天与化疗前比较的统计值。

有下降趋势，但无统计学意义。另外，与化疗前(C1)相比，患者第四化疗周期前 1 天(C4)的 GLS-endo 和 GCS-endo 显著降低，且均有统计学意义($p < 0.05$)，并且 GLS-mid、GLS-epi、GCS-mid 以及 GCS-epi 有下降趋势，但差异无统计学意义。

4. 讨论

众所周知，蒽环类药物是数十年来乳腺癌患者术后化疗的首选药物，其能在很大程度上提高患者的生存率并减少患者复发率及癌细胞的扩散转移[4]。然而，该化疗药物剂量累积效应的毒性作用，同样会对心脏造成不可逆性损伤，尤其在化疗晚期[5]。Middleman 等人在 1971 年首次报道了蒽环类药物治疗肿瘤引起的心肌细胞损伤、凋亡和坏死，进而引起多种心血管并发症，该研究根据发病时间定义了急性心肌损伤、慢性心肌损伤以及迟发性心肌损伤等不同心脏毒性损伤分类。蒽环类药物对心肌细胞的损伤机制可能与蒽环类药物产生的大量自由基不能被心肌细胞及时有效的清除有关[6]。蒽环类药物治疗所致的心脏毒性可能不会在化疗早期导致严重的后果，但可能会在化疗的晚期造成严重且不可逆的后果。因此，早期监测、发现乳腺癌患者因蒽环类药物化疗所致的心脏毒性，及时给予针对性心脏保护药物治疗，能较好地减少相关心血管事件的发病率，对临床后续治疗具有较大的指导意义。

目前，临床广泛使用的心脏毒性的早期检测方法主要基于 LVEF 和临床症状，而通常当 LVEF 及临床症状发生显著改变时，心脏毒性往往已达到了不可逆转的程度[7]。因而，常导致患者错失了相关干预的时间窗。2D-STI 技术是近年来广受关注的新技术，该技术可定量地反映心肌主动形变的能力，并可以提供心肌在纵向、环向以及径向的整体及节段运动参数，因而可用来监测评估心肌收缩功能和室壁运动的微小改变[8]。然而，2D-STI 技术通常是将左心室作为整体来研究，未考虑到左心室壁心肌的结构状况(心室壁心肌是由三层结构及走向均不相同的心肌纤维构成)。相比而言，分层应变超声心动图则是基于 2D-STI 的更精确的应变分析技术，它可以逐层追踪心肌声学斑点，定量分析心内膜、中膜及外膜的整体和节段的速度、位移、应变及应变率，为临床提供更准确的诊断依据，并可以精准地反映早期心肌毒性发生的部位和损伤程度[9]。

本研究表明，第二化疗周期前 1 天(C2)、第三化疗周期前 1 天(C3)、第四化疗周期前 1 天(C4)

所测的 LVEF 与化疗前(C1)相比, 均无显著改变。这说明传统超声心动图参数相对不敏感, 可能需要心脏毒性发展到一定程度, 才会有所体现[10]。同时, 本研究进一步应用 2D-STI 技术对乳腺癌患者左心室运动功能进行分层应变分析, 获取了患者化疗前后心内膜、中膜以及外膜的心肌应变参数。其结果表明, 与化疗前(C1)相比, 患者在第二化疗周期前 1 天(C2)测得的 GLS-endo、GLS-mid、GLS-epi、GCS-endo、GCS-mid 以及 GCS-epi 亦未见明显变化。然而, 患者在第三化疗周期前 1 天(C3)与第四化疗周期前 1 天(C4)测得的 GLS-endo 和 GCS-endo 均较化疗前(C1)显著下降, 并而 GLS-mid、GLS-epi、GCS-mid 以及 GCS-epi 较化疗前(C1)相比同样具有下降的趋势, 尽管不显著。以上不同化疗周期的时程表明不管是径向应变还是环向应变, 均体现心肌内膜对蒽环类药物比较敏感。这可能由于心内膜的心肌微血管分布相对于中膜、外膜更为丰富[11]。另外, 从解剖角度来讲, 冠状动脉分支供血同样最先供应心内膜, 因而蒽环类药物对心内膜的毒性作用可能最先发生, 紧接着随着药物由微血管进入心内膜, 心肌细胞开始受到损伤, 细胞外基质内胶原物质开始出现沉积, 微血管进而出现纤维化改变。以上作用机制可能是致使心内膜的纵向和圆周应变率出现一定程度下降的又一主要原因[12]。综上推断, 蒽环类药物化疗后, 患者心肌内膜比心肌中、外膜更容易损伤。另外, 由于心肌内膜呈纵向走行, 主要支配纵向运动, 因而导致了 GLS-endo 及 GCS-endo 的显著下降。

本研究存在一些局限性: 首先, 2D-STI 分层应变技术对影像资料的清晰度要求较高, 而本研究选用的乳腺癌根治术后患者, 常因手术切口的皮钉干扰图像质量, 从而影响心内膜边界的显示, 进而降低了斑点追踪的准确性。其次, 本研究随访时间较短, 未能追踪到迟发性心血管事件的发生, 对蒽环类药物所致的迟发性心脏毒性作用没有体现。

综上所述, 2D-STI 分层应变技术相对于传统的超声心动图参数可以更早、更准确地检测出蒽环类化疗药物所致的心脏毒性。其中, 心肌内膜的应变参数 GLS-endo 和 GCS-endo 最为敏感, 也最可靠。因而, 2D-STI 分层应变技术可为临床监测蒽环类药物对心肌的损伤作用提供较好的影像学指导。

参考文献

- [1] Georgiadis, N., Tsarouhas, K., Rezaee, R., *et al.* (2020) [Corrigendum] What Is Considered Cardiotoxicity of Anthracyclines in Animal Studies. *Oncology Reports*, **44**, 798-818. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7688>
- [2] Gulati, G., Zhang, K.W., Scherrer-Crosbie, M. and Ky, B. (2014) Cancer and Cardiovascular Disease: The Use of Novel Echocardiography Measures to Predict Subsequent Cardiotoxicity in Breast Cancer Treated with Anthracyclines and Trastuzumab. *Current Heart Failure Reports*, **11**, 366-373. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0214-8>
- [3] Xing, X., Li, D., Chen, S., Wang, L., Li, Z. and He, L. (2020) Evaluation of Left Ventricular Systolic Function in Patients with Different Types of Ischemic Heart Disease by Two-Dimensional Speckle Tracking Imaging. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **15**, Article No. 325. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01345-2>
- [4] Grover, S., DePasquale, C., Leong, D.P., *et al.* (2012) Early Cardiac Changes Following Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer: A Prospective Multi-Centre Study Using Advanced Cardiac Imaging and Biochemical Markers. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **14**, Article No. 181. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-S1-P181>
- [5] Kaboré, E.G., Guenancia, C., Vaz-Luis, I., *et al.* (2019) Association of Body Mass Index and Cardiotoxicity Related to Anthracyclines and Trastuzumab in Early Breast Cancer: French CANTO Cohort Study. *PLoS Medicine*, **16**, e1002989. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989>
- [6] 刘晓丽, 张文华, 宋昕殊, 何姗姗, 赵宁. 应用三维斑点追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌化疗患者心肌损害及转归[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(8): 696-699.
- [7] Arciniegas Calle, M.C., Sandhu, N.P., Xia, H., *et al.* (2018) Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Predicts Early Subclinical Cardiotoxicity Associated with Anthracycline-Trastuzumab Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1037. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4935-z>
- [8] Alam, S., Chandra, S., Saran, M., *et al.* (2019) To Study the Usefulness and Comparison of Myocardial Strain Imaging by 2D and 3D Echocardiography for Early Detection of Cardiotoxicity in Patients Undergoing Cardiotoxic Chemotherapy. *Indian Heart Journal*, **71**, 468-475. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.11.253>
- [9] Kang, Y., Xiao, F., Chen, H., *et al.* (2018) Subclinical Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in the Long-Term Fol-

-
- low-Up of Lymphoma Survivors: A Multi-Layer Speckle Tracking Analysis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **110**, 219-228. <https://doi.org/10.5935/abc.20180042>
- [10] Zhou, F., Niu, L., Zhao, M., Ni, W.X. and Liu, J. (2020) Real-Time Three-Dimensional Echocardiography Predicts Cardiotoxicity Induced by Postoperative Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *World Journal of Clinical Cases*, **8**, 2542-2553. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i12.2542>
- [11] 谭娅, 胡波, 冷倩倩, 雷佳瑞, 周帧, 朱敏, 郭瑞强. 二维斑点追踪分层应变技术评价蒽环类药物化疗患者早期心肌毒性[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(3): 166-172.
- [12] 蔡晓红, 黄玉雯, 张卫林, 曹礼庭, 顾鹏, 胡劲, 周业琴. 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.