

RT-3DE 技术评价蒽环类药物 对乳腺癌患者左室收缩同步性的影响

伍婷婷¹, 姜凡¹, 张新书¹, 张博², 卢业伟¹, 方思华¹

摘要 目的 探讨应用三维超声心动图(RT-3DE)评价蒽环类药物对于不同心脏基础情况乳腺癌患者的左室收缩同步性影响。方法 选取40例乳腺癌患者,分为心脏正常组和心脏高危组,每例分为化疗前、化疗6周期后2个阶段;并选取20例未化疗乳腺癌患者为对照组。每组在各阶段行RT-3DE检查,应用QLAB软件获得左室17节段容积-时间曲线,并定量分析左室收缩同步性指标。结果 化疗前3组检查者的左室17节段容积-时间曲线形态较为一致,起伏有序;心脏正常组及心脏高危组的RT-3DE各测量参数分别与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。化疗6周期后,心脏正常组及高危组的曲线形态改变明显,走形高低不一,同时这两组患者中部分测量参数较化疗前有所增高,这两种改变均以高危组改变更为明显($P < 0.01$)。结论 蒽环类药物对于左室心肌的收缩同步性有影响,特别是对于已经有心脏基础疾病的患者。

关键词 三维; 超声心动图; 蒽环类; 乳腺癌; 收缩同步性
中图分类号 R 544.1; R 544.45

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)05-0653-04

蒽环类药物的心脏毒性作用众所周知,并且已有很多研究^[1]表明,该药物早期即可以影响心肌的收缩及舒张功能,但是目前较少有研究来讨论其对于左室心肌运动同步性的影响。影响该类药物的心肌毒性的因素有很多,比如:年龄、性别、肿瘤类别、给药方式及累积剂量、心血管基础疾患、纵隔放疗史以及其它抗肿瘤药物联合使用史^[2]。某些因素的具体影响作用已有研究^[3-4],如给药方式、累计剂量、联合放疗等,关于心血管基础疾患的影响作用研究较少。该研究探讨这种药物对于心肌收缩同步性的影响,旨在利用三维超声心动图(real-time three-dimensional echocardiography, RT-3DE)技术来评价

蒽环类药物化疗后的左室心肌收缩同步性是否改变;同时探讨不同心脏基础的乳腺癌患者在使用该类药物的左室收缩同步性的变化情况。

1 材料与方法

1.1 病例资料 2013年11月~2014年5月于安徽医科大学第二附属医院肿瘤科接受初次化疗的女性乳腺癌术后患者,均选用6个周期CEF化疗方案(环磷酰胺+表阿霉素+5-氟尿嘧啶)。化疗前通过心电图、常规心脏超声检查及左心功能评价,将所选患者分为两组:心脏正常组20例,全部经临床体检,包括心电图、二维超声心动图、心肌酶谱等检查排除心脏疾患;心脏高危组20例,其中包括心电图提示心肌缺血4例、高血压性心脏病10例、冠状动脉粥样硬化性心脏病6例,二维超声心动图检查未见明显异常,排除房颤、束支传导阻滞等影响心肌运动同步性的患者。另选20例未经化疗者为对照组,全部经临床体检,包括心电图、二维超声心动图、心肌酶谱等检查排除心脏疾患。

1.2 仪器与设备 Philips iE Elite型超声诊断仪, X5-1探头(频率2~4 MHz),联机分析软件QLAB软件。

1.3 方法

1.3.1 常规超声心动图各项参数的采集 嘱被检者取左侧卧位,同步连接心电图。于胸骨旁左心室长轴切面测量左室舒张末内径(left ventricular diastolic diameter, LVDd)、室间隔厚度(inter-ventricular septum thickness at diastole, IVSTd)、左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness at diastole, LVPWd);在标准心尖四腔切面及心尖二腔切面,用改良的双平面Simpson法测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3.2 左室17节段容积-时间曲线的获得及RT-3DE相关参数的采集 采集如下切面:在标准的心尖四腔心切面及心尖两腔心切面图像的基础上,获取左心室全容积三维动态图像。使用QLAB软件中

2015-02-02 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81301771)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院¹ 超声诊断科、² 肿瘤科,合肥 230601

作者简介:伍婷婷,女,硕士研究生;

姜凡,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: ahutrasound2005@126.com

TMQA 分析程序,联机分析。软件分析全容积三维图像后自动生成 17 节段容积-时间曲线,并定量分析出左室收缩同步性指标:左室 16 节段、12 节段、6 节段达最小收缩容积时间的标准差 (Tmsv16-SD、Tmsv-12SD、Tmsv6-SD),最大差值 (Tmsv-16Dif、Tmsv-12Dif、Tmsv-6Dif),以及心率校正值 (Tmsv16-SD/R-R、Tmsv-12SD/R-R、Tmsv-6SD/R-R、Tmsv-16Dif/R-R、Tmsv-12Dif/R-R、Tmsv-6Dif/R-R)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件分析,所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间的比较采用单因素方差分析,心脏正常组及心脏高危组分别与对照组的比较采用 Dunnett-*t* 检验,同一组间化疗前后的比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 3 组检查者常规测量参数比较 3 组间的年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗前及化疗后 3 组间的 LVDd、IVSd、LVPWd 测值比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗后,心脏正常组及心脏高危组的 EF 值虽随化疗周期的增加有减低的趋势,但与对照组及同组化疗前比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组检查者左室 17 节段容积-时间曲线变化 结果可见,化疗前 3 组被检查者的左室 17 节段容积-时间曲线均呈抛物线状,走形较为一致整齐,各节段达最小收缩末容积的时间点基本一致,表明此时左室收缩的同步性较好。化疗 6 周期后,心脏正常组及心脏高危组的曲线形态较为紊乱,达最小收缩末容积的时间点较为离散,以高危组表现更为明

显,直观显示出左室收缩同步性变差。见图 1。

2.3 3 组检查者左室收缩同步性指标测量参数比较 化疗前,3 组被检者的各项指标测值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随化疗药物剂量增加,化疗 6 周期后(累计蒽环类药物剂量达 600 mg/m² 时)部分指标测值较化疗前明显增高,以心脏高危组增高更为显著。对于心脏正常组,化疗后的 Tmsv-12SD、Tmsv-16Dif、Tmsv-6Dif、Tmsv-12SD/R-R、Tmsv-6SD/R-R、Tmsv-16Dif/R-R、Tmsv-6Dif/R-R 测值与对照组及化疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);对于高危组检查者,各测量值与对照组及化疗前比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 3 组检查者常规测量值比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常组 (n=20)	高危组 (n=20)	对照组 (n=20)	F 值	P 值
年龄(岁)	50.85 ± 8.97	56.45 ± 8.97	49.40 ± 12.60	2.443	0.096
LVDd(mm)					
化疗前	41.85 ± 5.01	43.35 ± 4.63	40.95 ± 4.21	1.371	0.262
化疗后	42.40 ± 5.21	42.95 ± 4.93		0.924	0.403
IVSd(mm)					
化疗前	8.90 ± 1.68	8.85 ± 1.26	8.75 ± 1.16	0.060	0.941
化疗后	9.00 ± 1.26	9.40 ± 1.14		1.521	0.227
LVPWd(mm)					
化疗前	8.85 ± 1.60	9.35 ± 1.09	8.70 ± 1.26	1.304	0.280
化疗后	9.25 ± 0.85	9.50 ± 0.95		3.310	0.051
LVEF(%)					
化疗前	64.35 ± 4.21	63.25 ± 3.35	64.65 ± 4.63	0.647	0.527
化疗后	63.10 ± 3.21	62.50 ± 2.98		1.820	0.171

3 讨论

近来新出现的 RT-3DE 技术可模拟出左心室的三维立体结构;并且在这种技术中,三维数据库的采

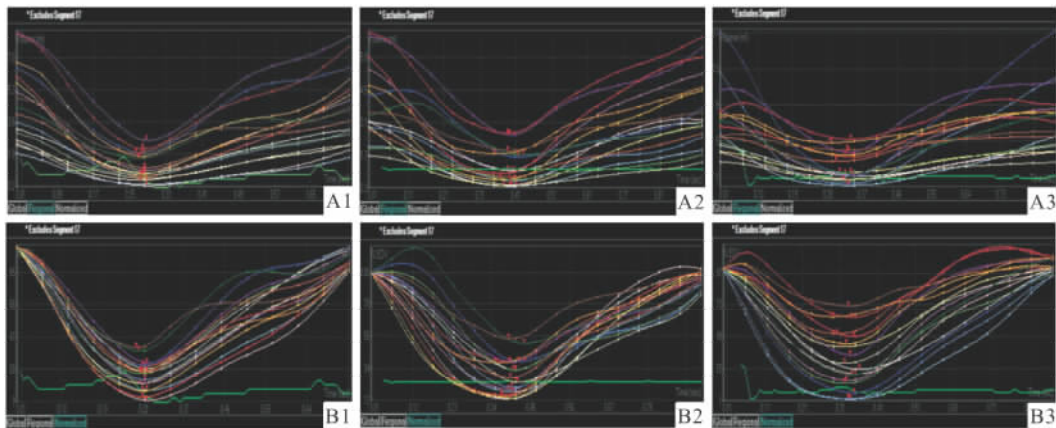


图 1 3 组左室 17 节段容积-时间曲线及标准化后曲线

A: 左室 17 节段容积-时间曲线; B: 标准化后曲线; 1: 对照组; 2: 心脏正常组化疗 6 周期后; 3: 心脏高危组化疗 6 周期后

表2 3组 Tmsv-SD、TmsvDif、Tmsv-SD%、TmsvDif%比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常组 (n=20)	高危组 (n=20)	对照组 (n=20)	F 值	P 值
Tmsv-16SD (ms)					
化疗前	12.90 ± 2.49	13.20 ± 2.09	13.05 ± 2.37	0.083	0.920
化疗后	13.15 ± 2.48	19.35 ± 3.59 **▲▲		31.720	0.000
Tmsv-12SD (ms)					
化疗前	12.25 ± 2.59	12.45 ± 1.93	11.40 ± 1.64	1.420	0.250
化疗后	13.30 ± 1.87 *▲	15.35 ± 2.64 **▲▲		17.827	0.000
Tmsv-6SD (ms)					
化疗前	10.15 ± 1.79	10.35 ± 1.09	10.10 ± 1.25	0.177	0.838
化疗后	10.40 ± 1.77	12.25 ± 2.40 **▲▲		7.715	0.001
Tmsv-16Dif (ms)					
化疗前	49.40 ± 2.58	49.80 ± 2.35	49.25 ± 2.61	0.255	0.776
化疗后	51.42 ± 2.54 *▲	52.45 ± 3.35 **▲▲		6.516	0.030
Tmsv-12Dif (ms)					
化疗前	43.60 ± 3.42	44.95 ± 3.32	43.35 ± 4.75	0.982	0.381
化疗后	43.75 ± 3.74	46.55 ± 3.43 *▲		3.378	0.029
Tmsv-6Dif (ms)					
化疗前	27.50 ± 4.26	27.60 ± 4.26	27.50 ± 4.29	0.015	0.985
化疗后	30.25 ± 3.39 *▲	33.20 ± 2.57 **▲▲		13.416	0.000
Tmsv-16SD/R-R(%)					
化疗前	2.27 ± 0.31	2.26 ± 0.30	2.23 ± 0.29	0.700	0.932
化疗后	2.31 ± 0.25	2.49 ± 0.30 *▲		4.106	0.022
Tmsv-12SD/R-R(%)					
化疗前	2.40 ± 0.40	2.57 ± 0.42	2.30 ± 0.30	2.553	0.087
化疗后	2.60 ± 0.35 *▲	2.92 ± 0.39 **▲▲		15.297	0.000
Tmsv-6SD/R-R(%)					
化疗前	5.35 ± 0.72	5.49 ± 0.88	5.26 ± 0.43	0.591	0.557
化疗后	5.80 ± 0.90 *▲	6.21 ± 0.81 **▲▲		8.247	0.001
Tmsv-16Dif/R-R(%)					
化疗前	8.74 ± 1.73	9.50 ± 2.01	8.94 ± 1.03	1.029	0.364
化疗后	10.73 ± 1.09 *▲	11.34 ± 1.52 **▲▲		13.653	0.000
Tmsv-12Dif/R-R(%)					
化疗前	8.32 ± 1.26	8.58 ± 1.13	8.19 ± 1.08	0.574	0.567
化疗后	8.71 ± 1.21	11.57 ± 1.81 **▲▲		33.540	0.000
Tmsv-6Dif/R-R(%)					
化疗前	5.34 ± 0.91	5.49 ± 0.68	5.47 ± 0.89	0.189	0.829
化疗后	6.19 ± 0.84 *▲	6.41 ± 0.61 **▲▲		7.588	0.001

与对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与同组化疗前比较: ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

集没有体位依赖性、不受心动周期偏倚影响^[5]。依靠 QLAB 软件,可以以左室 17 节段容积-时间曲线的形式来直观显示左室在不同心动周期中的容积变化过程。当左室各节段收缩同步性好时,各节段达最小收缩容积的时间差异就小,曲线形态就会整体起伏一致;反之,当左室各阶段收缩同步性差时,各阶段达最小收缩容积的时间差异就大,曲线形态紊乱。同时显示的曲线参数有左室 16 节段(6 个基底段、6 个中间段和 4 个心尖段)、12 节段(6 个基底段和 6 个中间段)、6 节段(6 个基底段)的 Tmsv-Dif、Tmsv-SD 及其心率标准化值(Tmsv-Dif/R-R、Tmsv-SD/R-R) 这些值表示左室壁各节段收缩期时达左

室最小容积的时间标准差和最大差异。通过这些参数,可定量地分析左心室整体、左室中间段及基底段、左室基底段的收缩同步性情况。

本研究结果显示,随化疗药物剂量增加,化疗 6 个周期后(累计蒽环类药物剂量达 600 mg/m^2 时),心脏正常组及心脏高危组的左室 17 节段容积-时间曲线形态较为紊乱,各节段达最小收缩末容积的时间点较离散;同时部分曲线参数指标较化疗前增高,这些改变都是以高危组更为明显。而此时两组患者的 EF 值尚处于正常范围。该结果表明,使用蒽环类药物化疗的乳腺癌患者,在左室整体收缩功能尚正常时,左室部分节段心肌已经开始出现收缩

不同步现象,心脏高危组不同步性程度更重。

出现以上结果可能是与蒽环类药物的心肌毒性作用有关。蒽环类药物早期即可发生可逆性的心肌损害,病理学表现主要为细胞水肿、空泡变性等;之后心肌损害逐渐加重,转为不可逆性,表现如心肌细胞纤维素样坏死、溶解性坏死^[6]。这种心肌细胞的损害是可能由于自由基的产生而导致的。自由基具有过氧杀伤作用,破坏心肌细胞膜结构,损害线粒体,使能量代谢发生障碍,导致心肌细胞变性坏死,从而使心肌细胞收缩与舒张功能受到影响。并且,相对于其它组织细胞,心肌细胞与蒽环类药物的亲和性明显更高,因此心肌细胞更易受损^[7]。由于这种心肌损伤导致心肌运动能力下降,势必导致其运动时间发生改变。

对于有高血压、冠心病等病史的患者,其心血管基础疾病均可导致心肌细胞不同程度的缺血、缺氧。有研究^[8]表明,高血压患者心肌的微循环发生改变,其中毛细血管密度降低,而微动脉密度增高,从而导致心肌细胞缺氧、坏死,心肌细胞收缩乏力。在此基础上,再使用蒽环类化疗药物,可使细胞产生更多的自由基,从而加重对心肌的损伤作用。

本研究表明,蒽环类药物对于左室各节段的收缩同步性有显著影响。其心脏损害作用与心脏基础情况有关。对于心脏高危组患者更应该严格监控其

心脏功能,从而预防及减少心脏损害的发生。

参考文献

- [1] Pai V B, Nahata M C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention [J]. *Durg Saf* 2000 22(4): 263-302.
- [2] 陈剑琼. 化疗药物的心脏毒性及研究进展 [J]. *安徽医科大学学报* 2012 47(4): 477-80.
- [3] 崔宏岩, 夏稻子, 礼广森, 等. 超声二维应变评价阿霉素复合药物对左心室扭转运动的研究 [J]. *中国超声医学杂志* 2012 28(10): 914-6.
- [4] 王月爱, 夏稻子, 谭星明, 多普勒组织成像和心肌背向散射积分评价胸部放射治疗早期心脏损伤 [J]. *中国超声医学杂志*, 2009 25(1): 91-3.
- [5] Takeuchi M, Jacobs A, Sugeng L, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony with real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with Doppler tissue imaging [J]. *J Am Soc Echocardiography* 2007 20(12): 1321-9.
- [6] 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指南 (2013年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10): 925-34.
- [7] Ammar el-S M, Said S A, Suddek G M, et al. Amelioration of doxorubicin-induced cardiotoxicity by deferiprone in rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol* 2011 89(4): 269-76.
- [8] 王俊, 程训民, 宫剑滨, 等. 高血压合并糖尿病对大鼠心肌微血管密度影响的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志* 2011, 13(3): 256-9.

Left ventricular systolic synchrony in breast cancer patients receiving anthracycline using real-time three-dimensional echocardiography

Wu Tingting, Jiang Fan, Zhang Xinshu, et al

(Dept of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To evaluate the left ventricular systolic speckle synchrony by RT-3DE in breast cancer patients with different cardiac status receiving anthracycline. **Methods** 40 breast cancer patients were divided into normal group and cardiopathy group in 2 stages (before chemotherapy, after the sixth cycle of chemotherapy). 20 patients after surguing without chemotherapy were as the control group. They all underwent RT-3DE examination. The QLAB software was used to analyze the data of left ventricular systolic synchrony and to obtain 17-segmental volume-time curves. **Results** Before chemotherapy, the three groups' curves were regular parabola and arrange in order, and the data of left ventricular systolic synchrony were not different among the three groups ($P > 0.05$). After the sixth cycle of chemotherapy, in the normal group and cardiopathy group the curves were interlace with each other, and parts of the data of left ventricular systolic synchrony were higher than those in the control group. They all increased significantly in the cardiopathy group ($P < 0.01$). **Conclusion** The left ventricular systolic synchrony gets worse in breast cancer patients receiving anthracycline, which can be aggravated in cardiopathy group.

Key words three-dimensional; echocardiography; anthracycline; breast cancer; systolic synchrony