

肌钙蛋白测定和超声 2D-STI 观察紫杉醇联合顺铂方案对心脏的亚临床损害

陈剑琼¹, 孙国平¹, 王玲²

摘要 目的 应用血清肌钙蛋白测定和超声二维斑点追踪成像(2D-STI)动态观察紫杉醇联合顺铂方案的亚临床心脏毒性。方法 选取病理证实的 43 例恶性肿瘤患者进行追踪观察。每例分为化疗前、首次化疗后、全疗程一半、全疗程结束 4 个阶段。进行血清肌钙蛋白 T(cTnT)、肌钙蛋白 I(cTnI)检测及心电图检查,同时应用 2D-STI 检测左室收缩期整体纵向应变(GSL)及应变率(GSRs)、舒张早期及舒张晚期整体纵向应变率(GSRe、GSRa)。结果 初次化疗后、全疗程一半、全疗程结束时 cTnT、cTnI 依次逐渐升高,与化疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。化疗中期 GSRe、GSRa 减低,差异有统计学意义($P < 0.01$),GSL、GSRs 虽有所减低但差异无统计学意义($P > 0.05$);化疗结束时 GSL、GSRs、GSRe、GSRa 均减低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 紫杉醇联合顺铂方案具有一定的亚临床心脏毒性,血清肌钙蛋白水平的测定和 2D-STI 结合在观察化疗药物的心脏毒性中具有很高的价值。

关键词 化疗;心脏毒性;肌钙蛋白;斑点追踪成像

中图分类号 R 730.53;R 445.1;R 446.11+2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)09-1314-03

静脉血查肌钙蛋白是检测心肌是否受到损伤的一种临床常用方法,其操作简便,灵敏性高,重复性好。超声斑点追踪成像(speckle tracking imaging, STI)是近几年来出现的新技术,在二维图像的基础上,随心动周期的变化,分析计算各节段心肌的变形,即心肌应变^[1]。能对心肌纵向、径向、圆周峰值应变进行定量测量,客观地反映心肌整体及局部功能的改变^[2],已经在各项研究中得到广泛运用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择 2010 年 12 月~2012 年 5 月在安徽医科大学第一附属医院肿瘤科住院已确诊为恶性肿瘤的患者 43 例,一般状况 Karnofsky 评分 ≥ 70 分,预计生存期在 6 个月以上,治疗前患者肝、肾

功能及血常规均正常,无化疗禁忌症,此前患者均未接受过放、化疗及中药治疗。其中男 24 例,女 19 例;年龄 27~75(58.0 \pm 13.5)岁。年龄 ≤ 65 岁者 17 例, > 65 岁者 26 例。病例排除标准:①首次化疗前心电图有明显变化者;②有器质性心脏病者;③不能坚持完整的化疗疗程者;④有严重肝、肾等重要脏器和血液系统疾病者(包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高超过正常一倍者);⑤近期有严重感染或合并严重并发症者。患者接受为期 6 个疗程的化疗,化疗方案为紫杉醇联合顺铂(紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注 3 h,第 1 天;顺铂 20 mg/m² 1~5 d 静脉滴注)。

1.2 仪器与方法

1.2.1 一般情况记录 化疗期间详细观测并记录肿瘤患者的临床资料,包括年龄、性别、心率、有无心慌、胸闷、呼吸困难等情况。

1.2.2 肌钙蛋白检测 于化疗前、首次化疗后 24~48 h 内、第 3 次化疗后 24~48 h 内、全疗程结束后 24~48 h 内采集静脉血 5 ml 查肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)及肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)。使用罗氏 combas601 电化学发光免疫分析仪和强生 ECi350 化学发光免疫分析仪,由我院检验科按照说明书完成检测。cTnT 含量测定采用电化学发光法,cTnI 含量测定采用化学发光法,cTnT > 0.014 ng/ml 为异常,cTnI > 0.1 ng/ml 为异常。

1.2.3 超声检查 于化疗前、首次化疗后 24~48 h 内、第 3 次化疗后 24~48 h 内、全疗程结束后 24~48 h 内同步进行超声检查。采用 GE Vivid 7 Dimension 彩色多普勒超声成像仪,M3S 探头,频率 2.0~4.0 MHz。GE EchoPac 8.0 工作站配有 STI 多参数分析软件。受检者在平静状态下,取左侧卧位,连接同步心电图。研究对象均由同一位经验丰富的超声诊断医师进行检测,且保证该医师对研究对象的临床资料不知情。采集图像时要求患者平静呼气末屏气,每次采集 3 个连续的心动周期,每个测量指标最终取平均值。

1.2.4 十二导联心电图检查 于化疗前、首次化疗后 24~48 h 内、第 3 次化疗后 24~48 h 内、全疗程

2014-01-15 接收

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹ 肿瘤内科,² 超声科,合肥 230022

作者简介:陈剑琼,女,住院医师;

孙国平,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: sunguoping@ahmu.edu.cn

结束后 24~48 h 内进行十二导联心电图检查,将化疗后出现心电异常改变的视为有意义。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数的比较采用一般线性模型中重复测量资料的方差分析、独立样本的 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 症状及心电图观察结果 化疗过程中未见严重心脏事件(心源性猝死、室性心律失常、心源性低血压)发生。 χ^2 检验结果显示首次化疗后、全疗程中期、全疗程结束三个阶段异常心电图的检出率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同化疗阶段本组患者肌钙蛋白变化的比较 首次化疗后、全疗程中期、全疗程结束时 cTnT、cTnI 依次升高,与化疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与化疗前比较,cTnT 升高约 210%,cTnI 升高约 429%,见表 1。

表 1 cTnT、cTnI 化疗前后变化趋势及心电图情况

项目	心电图异常比率	cTnT	cTnI
化疗前	0	0.004 27 ± 0.000 92	0.007 26 ± 0.000 34
首次化疗后	4.7*	0.007 22 ± 0.000 72**	0.017 23 ± 0.001 20**
全疗程一半	7.0*	-0.009 72 ± 0.001 51**	0.026 34 ± 0.002 03**
全疗程结束	11.6*	0.013 24 ± 0.001 63**	0.038 41 ± 0.002 52**
F 值	4.789	8.751	9.914
P 值	0.032	0.009	0.001

与化疗前比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.3 不同化疗阶段本组患者超声参数变化的比较 通过超声斑点追踪技术测量表明,首次化疗后左室收缩期整体纵向应变(global longitudinal systolic strain, GSL)、左室收缩期整体纵向应变率(global longitudinal systolic strain rate, GSRs)、左室舒张早期整体纵向应变率(global longitudinal early-diastolic strain rate, GSRe)、左室舒张晚期整体纵向应变率(global longitudinal early-diastolic strain rate, GSRe)未见明显变化($P > 0.05$);全疗程中期 GSRe、GSRa 减低,差异有统计学意义($P > 0.01$),GSL、GSRs 虽有所减低但差异无统计学意义($P > 0.05$);全疗程结束时 GSL、GSRs、GSRe、GSRa 均减低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

3 讨论

心内膜活检是心脏损害监测的金标准,但为有

表 2 化疗各阶段患者 GSL、GSRs、GSRe、GSRa 重复测量资料的方差分析($\bar{x} \pm s$)

参数	化疗前	首次化疗后	全疗程一半	全疗程结束
GSRs(/s)	-1.12 ± 0.12	-1.09 ± 0.18	-1.05 ± 0.17	-0.96 ± 0.20**
GSRe(/s)	1.65 ± 0.30	1.52 ± 0.33	1.33 ± 0.37**	1.12 ± 0.35**
GSRa(/s)	0.87 ± 0.15	0.79 ± 0.19	0.63 ± 0.27**	0.52 ± 0.18**
GSL(%)	-22.23 ± 2.13	-20.96 ± 1.32	-20.01 ± 1.78	-17.98 ± 2.10**

与化疗前比较:** $P < 0.01$

创检查,应用有限。心电图检查是临床监测化疗药物心脏毒性的常规方法。化疗药物所引起的心脏毒性多表现为心脏电生理和心脏节律的改变,如 QRS 低电压、Q-T 间期延长、S-T 段压低等。本研究显示各阶段异常心电图检出率的差异有统计学意义。因心电图的敏感性及特异性较差,难以定量评价心肌损伤的程度,故还需结合其他检查判断患者心脏受损情况。

静脉血查肌钙蛋白是易于进行、灵敏性较高的一种方法。肌钙蛋白是肌肉收缩的调节蛋白,由 3 种亚单位构成。用于实验室诊断的是具有心脏特异性的 cTnT 和 cTnI。当心肌细胞受损时,肌钙蛋白会快速释放入血,因此对心肌受损诊断的敏感性和特异性均较好,并可用于评价心肌损伤的范围和预后。其中 cTnI 在心肌受损后 3~6 h 即可出现异常增高,持续 6~10 d,是重要的心肌损伤标志物^[3]。Lipshultz et al^[4]认为 cTnT 可作为白血病患者化疗后长期评价心功能的指标。本研究显示患者在接受初次化疗后,cTnT 与 cTnI 就有不同程度的上升,早于心电图、超声心动图的变化。且随着化疗疗程的增多,cTnT 与 cTnI 进一步升高,而 cTnI 总体升高更为明显。

超声心动图因其无创、简便、价格适中、重复性好等特点,在临床及研究中被普遍应用于心功能的检测及心肌损害的早期评估^[5]。2D-STI 通过追踪感兴趣区域内心肌回声的运动轨迹,计算心肌组织运动,突破了传统组织多普勒技术的角度局限性,能够更早期地发现心肌收缩及舒张功能的改变,是近年来的新兴研究方向之一^[6-7]。Modesto et al^[8]认为二维应变对心肌形变能力的分析可以作为心脏的常规检查。Ho et al^[9]应用 2D-STI 评价乳腺癌化疗患者长期心功能改变时显示:与正常组相比较,总体纵向收缩期峰值应变减低。本研究采用 2D-STI 评价化疗患者左室功能,结果显示,与化疗前比较化疗中期、化疗结束后 GSRe 及 GSRa 减低,化疗结束时 GSL、GSRs 明显减低。而初次化疗后 GSL、GSRs、

GSR_e 及 GSR_a 均未见明显异常。可能由于化疗早期虽已表现各种酶学的升高,但左室收缩及舒张功能尚正常;而随着疗程次数增加,化疗药物剂量的累积,加重了心肌细胞的损害,导致心肌收缩舒张功能受损,与文献^[10-11]报道一致。

参考文献

- [1] Langeland S, D'hooge J, Wouters P F, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle [J]. *Circulation* 2005, 112(5):2157-62.
- [2] 陈军红, 曹铁生, 李东野, 等. 超声斑点追踪方法评价尿毒症患者左室节段性收缩功能 [J]. *中国超声医学杂志* 2012, 28(2):130-3.
- [3] Bodor G S, Porterfield D, Voss E M, et al. Cardiac troponin is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue [J]. *Clin Chem* 2000, 41(12):1710-5.
- [4] Lipshultz S E, Rifai N, Sallan S E, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury [J]. *Circulation* 2000, 96(8):2641-8.
- [5] Langeland S, D'hooge J, Wouters P F, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle [J]. *Circulation* 2005, 112(14):2157-62.
- [6] Hui L, Pemberton J, Hickey E, et al. The contribution of left ventricular muscle bands to left ventricular rotation: assessment by a 2-dimensional speckle tracking method [J]. *J Am Soc Echocardiogr* 2007, 20(5):486-91.
- [7] 闻小林, 王玲, 郑言言. 二维斑点追踪成像技术评价 2 型糖尿病患者右室心肌纵向应变及应变率 [J]. *中华超声影像学杂志* 2012, 21(9):762-6.
- [8] Modesto K M, Cauduro S, Dispenzieri A, et al. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements [J]. *Eur J Echocardiogr* 2006, 7(4):315-21.
- [9] Ho E, Brown A, Barrett P, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study [J]. *Heart* 2010, 96(9):701-7.
- [10] Di Legge A, Trivellizzi I N, Moruzzi M C, et al. Phase 2 trial of nonpegylated doxorubicin (Myocet) as second-line treatment in advanced or recurrent endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer* 2011, 21(8):1446-51.
- [11] Lipshultz S E, Lipsitz S R, Sallan S E, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol* 2005, 23(12):2629-36.

Observation of heart functions in patients with cancer receiving combined chemotherapy of paclitaxel plus cisplatin using cardiac troponin level and speckle tracking echocardiography

Chen Jianqiong¹, Sun Guoping¹, Wang ling²

(¹Dept of Oncology, ²Dept of Ultrasoundgraphy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022)

Abstract Objective To observe heart functions of the patient with cancer receiving combined chemotherapy of paclitaxel plus cisplatin through troponin test and speckle tracking echocardiography. **Methods** 43 patients who had been scheduled to receive combined chemotherapy of paclitaxel plus cisplatin were recruited in the study. Serum cTnT and cTnI levels were measured before chemotherapy, after the first cycle of chemotherapy, middle cycle of chemotherapy and after the last cycle of chemotherapy. In all patients, the lobal longitudinal systolic strain (GSL) and strain rate (GSRs) of the LV as well as peak early-diastolic strain rate (GSR_e) and peak late-diastolic strain rate (GSR_a) were measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography at every stage. **Results** The patients' serum cTnT and cTnI level after chemotherapy were increased gradually ($P < 0.01$). After the last stage of chemotherapy the GSL and GSRs decreased significantly, having made significance in statistics ($P < 0.01$). Compared with those before chemotherapy, the patients' GSR_e and GSR_a in the early stage of chemotherapy had no significant difference ($P > 0.05$), but compared to those of the middle and last stage of chemotherapy, significant difference ($P < 0.01$) existed. **Conclusion** Paclitaxel plus cisplatin induce certain subclinical myocardial injury to patient's heart. Cardiac troponin level and speckle tracking echocardiography have important value in the observation of heart functions of the patients with cancer receiving chemotherapy.

Key words chemotherapy; cardiotoxicity; cardiac troponin; speckle tracking imaging