

引用本文:杨洁,金朝龙.二维斑点追踪技术在早期评估乳腺癌病人蒽环类药物化疗导致右室心肌收缩功能减退中的价值[J].安徽医药,2024,28(5):953-956.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.05.022.

◇临床医学◇



二维斑点追踪技术在早期评估乳腺癌病人蒽环类药物化疗导致右室心肌收缩功能减退中的价值

杨洁¹,金朝龙²

作者单位:¹国药中铁中心医院功能科,安徽 合肥 230011;

²安徽医科大学第一附属医院心脏影像中心,安徽 合肥 230022

摘要 目的 探讨二维斑点追踪技术在早期评估乳腺癌病人蒽环类药物化疗导致右室心肌收缩功能减退中的价值。**方法** 选取2019年1月至2022年1月于安徽医科大学第一附属医院就诊的乳腺癌病人50例,化疗方案以蒽环类药物为主。于化疗前和化疗第2、4、6个周期后进行超声心动图检查,采集聚焦右心室心尖四腔心切面,测量右心室舒张末期内径(RVEDD)、右心室舒张末期面积(RVEDA)、右心室收缩末期面积(RVESA)、右室舒张末期容积(RVEDV)、右室收缩末期容积(RVESV)、三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)、右室面积变化分数(RVFAC)、右室射血分数(RVEF)、应用二维斑点追踪技术测量右心室整体纵向收缩期峰值应变值(RVGLS)。**结果** 50例病人各化疗阶段RVEDD、RVEDA、RVESA、RVEDV、RVESV比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。随着化疗时间的延长,50例病人TAPSE、RVFAC、RVGLS、RVEF均出现不同程度降低,其中RVGLS在化疗第4个周期(-18.50 ± 2.33)%开始明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),TAPSE、RVFAC在化疗第6个周期(17.21 ± 2.15)mm、(38.12 ± 4.92)%开始明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),RVEF在四个时间点上差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 二维斑点追踪技术测量RVGLS能反映乳腺癌病人化疗过程中右室心肌收缩功能的变化,与其他参数相比,RVGLS对右室心肌收缩功能减退更为敏感,为早期评估右室心肌收缩功能减退提供可靠的量化指标。

关键词 超声心动描记术; 心肌收缩; 蒽环类; 二维斑点追踪技术; 三维超声心动图

The value of two-dimensional speckle tracking technique in early assessment of right ventricular myocardial systolic dysfunction in patients with breast cancer caused by anthracycline chemotherapy

YANG Jie¹, JIN Chaolong²

Author Affiliations:¹Department of Functional Medicine, China Railway Central Hospital, Hefei, Anhui 230011, China;

²Cardiac Imaging Center, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract Objective To explore the value of two-dimensional speckle tracking technique in early assessment of right ventricular myocardial systolic dysfunction in patients with breast cancer caused by anthracycline chemotherapy. **Methods** Fifty breast cancer patients were treated in The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2019 to January 2022. The chemotherapy regimen based on anthracyclines was used. Echocardiography was performed before chemotherapy and after the second, fourth and sixth chemotherapy cycles to collect the right ventricular apical four-chamber cardiac view, and measure right ventricular end-diastolic diameter (RVEDD), right ventricular end-diastolic area (RVEDA), right ventricular end-systolic area (RVESA), right ventricular end-diastolic volume (RVEDV), right ventricular end-systolic volume (RVESV), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), right ventricular fractional area change (RVFAC), and right ventricular ejection fraction (RVEF). Two-dimensional speckle tracking technique was used to measure right ventricular global longitudinal strain (RVGLS). **Results** There were no statistically significant differences in RVEDD, RVEDA, RVESA, RVEDV and RVESV among 50 patients at each chemotherapy stage ($P>0.05$). With the extension of chemotherapy, TAPSE, RVFAC, RVGLS and RVEF of 50 patients decreased to different degrees, and RVGLS decreased significantly from the fourth cycle of chemotherapy [-18.50 ± 2.33] % ($P<0.05$). TAPSE and RVFAC decreased significantly from the sixth cycle of chemotherapy [17.21 ± 2.15] mm, [38.12 ± 4.92] % ($P<0.05$). Although RVEF gradually decreased at four time points, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusions** Measurement of RVGLS by two-dimensional speckle tracking technique can reflect the changes of right ventricular myocardial systolic function in breast cancer patients during chemotherapy. Compared with other parameters, RVGLS is more sensitive to right ventricular systolic dysfunction, which can provide a reliable quantitative index for early assessment of right ventricular systolic dysfunction.

Keywords Echocardiography; Myocardial contraction; Anthracyclines; Two-dimensional speckle tracking; Three-dimensional echocardiography

蒽环类药物 (anthracyclines, ATC) 在肿瘤病人中的应用日益广泛, 其对心肌产生损伤已被临床所公认, 早期监测和评估 ATC 化疗产生的心脏毒性, 对及时改变化疗方案、合理用药, 减少心脏毒性的发生意义重大^[1]。大量研究表明 ATC 化疗会导致左心室心肌功能的损伤, 而对于右心室, 其形态不规则, 目前化疗导致其心肌收缩功能减退的研究较少。随着超声影像诊断的发展, 超声心动图技术在评估右心室心肌功能方面的能力日趋成熟, 能准确、早期、定量评估右心室心肌功能的改变, 本研究探讨二维斑点追踪技术在早期评估乳腺癌病人蒽环类药物化疗导致右室心肌收缩功能减退中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用随机数字表法从 2019 年 1 月至 2022 年 1 月于安徽医科大学第一附属医院就诊且符合纳入和排除标准的乳腺癌病人中选取 50 例为研究对象, 均为女性, 年龄范围为 30 ~ 65 岁, 年龄 (46.86±16.73) 岁, 身体质量指数 (27.6±1.62) kg/m², 心率 (83.15±6.84) 次/分, 舒张压 (92.08±15.58) mmHg, 收缩压 (133.22±19.46) mmHg。纳入标准: ①经手术病理确诊为乳腺癌, 化疗方案以 ATC 为主的; ②病人心功能正常, 不合并心律失常、瓣膜病、心肌病等; ③肝、肾功能正常; ④超声图像内膜清晰, 右心室显示完整, 满足二维斑点追踪及三维图像分析要求。排除标准: ①先天性心脏病; ②风湿性心脏病; ③严重高血压、冠心病; ④肺部疾病: 肺栓塞、瓣膜病变、慢性阻塞性肺疾病; ⑤糖尿病; ⑥不能耐受化疗反应而终止化疗。所有病人或其近亲属均知情同意。本研究经过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准 (PJ2020-07-23)。

1.2 样本含量估算 样本含量以二维斑点追踪技术的主要指标 RVGLS 化疗前后的基线数据值为基础, 按单样本设计估算样本含量, 假设降低 2% 可认为有意义, 如 $\sigma_d=1\%$, α 取单侧, 检验功效取 $1-\beta$ 取 0.90, 根据公式 $N=[(z_{\alpha}+z_{\beta})\sigma/\delta]^2=48$ 最终需要最小样本含量 48, 本研究收集 50 样本, 基本符合样本含量要求。

1.3 仪器与方法 超声心动图诊断仪为 GE Vivid E95 型; 三维探头型号为 4V, 频率 1.7 ~ 3.3 MHz, 二维探头型号为 M5S, 频率 1.7 ~ 3.3 MHz; 工作站名称为 EchoPAC。

乳腺癌病人采用 ATC 类药物为主的化疗方案, 具体用药情况为多西他赛 80 mg/m², 表阿霉素 80 mg/m², 静脉注射, 21 d 为一周期, 维持 6 周期。所有病人分为首次化疗前 (T0: 累积剂量 0 mg/m²)、第 2

次化疗后 (T2: 累积剂量 160 mg/m²)、第 4 次化疗后 (T4: 累积剂量 320 mg/m²)、第 6 次化疗后 (T6: 累积剂量 480 mg/m²) 四个阶段, 分别在每次化疗后的第 20 天于胸骨旁及心尖部获取常规超声参数。病人采取左侧卧位, 调节机器设备条件, 并连接心电图, 嘱受检者呼气末屏气, 取四腔心切面, 聚焦右心室, 获取清晰图像, 采集 3 个心动周期动态图像。

1.3.1 二维超声心动图 ①聚焦于右心室的心尖四腔心切面, 于舒张末期测量右心室基底段内径, 得到右心室舒张末期内径 (right ventricular end-diastolic diameter, RVEDD)。②三尖瓣环收缩期位移 (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE): 聚焦于右室的心尖四腔心切面, 启用 M 型超声模式, 获得三尖瓣外侧瓣环运动曲线, 测量三尖瓣环舒张末期至收缩末期纵向运动位移即为 TAPSE。③右室面积变化分数 (right ventricular fractional area change, RVFAC): 聚焦于右室的心尖四腔心切面, 舒张末期描计心内膜, 得出右心室舒张末期面积 (right ventricular end-diastolic area, RVEDA)、收缩末期描计心内膜, 得出右心室收缩末期面积 (right ventricular end-systolic area, RVESA), 根据公式计算 $FAC=(RVEDA-RVESA)/RVEDA\times 100\%$ 。

1.3.2 二维斑点追踪 Echo PAC 工作站脱机分析, 选择聚焦右室心尖四腔心切面, 调整感兴趣区边缘与右室心内、外膜一致, 系统自动追踪感兴趣区域内的回声斑点, 获取右心室整体纵向收缩期峰值应变 (right ventricular global longitudinal peak systolic strain, RVGLS)。根据美国心脏超声协会心脏心腔量化指标推荐, 定义 RVGLS 绝对值 < 20%, 提示右心室心肌收缩功能减退^[2]。

1.3.3 三维超声心动图 启动 4D RVQ 功能键, 定位三尖瓣环中点及右室心尖, 以心电图 T 波终点标记为收缩末期、R 波顶点标记为舒张末期, 自动描计心内膜, 计算出右室舒张末期容积 (right ventricular end-diastolic volume, RVEDV), 右室收缩末期容积 (right ventricular end-systolic volume, RVESV), 右室射血分数 (right ventricular ejection fraction, RVEF)。

数据采集工作由 2 名从事心脏彩超的主治职称以上医师同时进行, 每名医生每组数据测量 3 次, 取平均值, 所得结果取两次检查的平均值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 进行数据分析。研究资料中的计量数据均为多时点观测资料, 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不同时间点计量数据采用重复测量方差分析, 不同时间点间的多重比较采用 Bonferroni 校正法。P < 0.05 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 化疗前后 RVEDD、RVEDA、RVESA、RVEDV、RVESV 比较 随着化疗药物累积剂量的增加,病人在化疗 T0、T2、T4、T6 周期时,50 例病人右室超声参数 RVEDD、RVEDA、RVESA、RVEDV、RVESV 均无明显变化,均差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 乳腺癌 50 例蒽环类药物化疗各阶段右室超声参数 RVEDD、RVEDA、RVESA、RVEDV、RVESV 对比/ $\bar{x}\pm s$

时间	RVEDD/ mm	RVEDA/ cm ²	RVESA/ cm ²	RVEDV/ mL	RVESV/ mL
T0	34.8±3.12	18.69±6.21	11.89±5.38	75.64±5.54	39.95±3.51
T2	34.2±2.98	19.54±6.56	12.47±5.19	75.92±6.26	40.91±4.11
T4	35.9±2.67	19.76±4.87	12.58±4.67	76.54±5.99	41.71±4.67
T6	35.8±3.01	19.69±6.79	12.35±5.64	76.28±6.34	41.24±4.48
F 值	0.57	0.34	0.72	2.44	1.87
P 值	0.581	0.796	0.603	0.446	0.386

注:RVEDD 为右心室舒张末期内径,RVEDA 为右心室舒张末期面积,RVESA 为右心室收缩末期面积,RVEDV 为右室舒张末期容积,RVESV 为右室收缩末期容积。T0 为首次化疗前(累积剂量 0 mg/m²)、T2 为第 2 次化疗后(累积剂量 160 mg/m²)、T4 为第 4 次化疗后(累积剂量 320 mg/m²)、T6 为第 6 次化疗后(累积剂量 480 mg/m²)。

2.2 化疗前后 TAPSE、RVFAC、RVGLS、RVEF 比较 随着化疗药物累积剂量的增加,病人在化疗 T0、T2、T4、T6 周期时,50 例病人 TAPSE、RVFAC、RVGLS、RVEF 均出现不同程度降低(均 $P<0.05$)。TAPSE 在化疗第 6 个周期开始明显下降,T6 与 T0 相比,差异有统计学意义($P=0.009$)。RVFAC 在化疗第 6 个周期开始明显下降,T6 与 T0 相比,差异有统计学意义($P=0.005$)。RVGLS 在化疗第 4 个周期开始明显下降,T4 与 T0 相比,差异有统计学意义($P=0.000$);T6 与 T0 相比,差异有统计学意义($P=0.000$)。RVEF 在四个时间点上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3 讨论

ATC 是治疗乳腺癌的常用药物,随着 ATC 的广泛应用,其心脏毒性反应也逐渐明显,ATC 导致心脏毒性的机制中,与诱导心肌细胞凋亡和促进活性氧自由基的产生有关^[3],与心肌细胞的损伤与剂量累积亦有关,其所引起心肌功能改变具有剂量依赖性,当累积剂量达到 700 mg/m²时,心衰的发生率约为 48%。

目前超声心动图技术对化疗后左心功能损伤的研究报道已被广泛接受^[4],在左心功能受损的同时,右心室功能在一定程度上也会受到损伤^[5],所以

表 2 乳腺癌 50 例蒽环类药物化疗各阶段超参数 TAPSE、RVFAC、RVGLS、RVEF 对比/ $\bar{x}\pm s$

时间	TAPSE/mm	RVFAC/%	RVGLS/%	RVEF/%
T0	22.89±3.14	41.71±5.45	-21.31±3.05	54.51±3.81
T2	22.32±3.27	41.35±5.12	-19.63±2.65	54.04±4.12
T4	19.46±2.69	39.81±5.71	-18.50±2.33 ^①	53.81±3.62
T6	17.21±2.15 ^①	38.12±4.92 ^①	-16.98±1.98 ^①	52.98±3.23
F 值	7.85	3.67	8.15	10.76
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	0.641

注:TAPSE 为三尖瓣环收缩期位移,RVFAC 为右室面积变化分数,RVGLS 为右心室整体纵向收缩期峰值应变,RVEF 为右室射血分数。T0 为首次化疗前(累积剂量 0 mg/m²)、T2 为第 2 次化疗后(累积剂量 160 mg/m²)、T4 为第 4 次化疗后(累积剂量 320 mg/m²)、T6 为第 6 次化疗后(累积剂量 480 mg/m²)。

①与 T0 时间点对比, $P<0.05$ 。

对化疗后导致右心功能的损伤不容忽视。对于右心功能监测指标,除常规超声参数外,应用较多的指标有 TAPSE、RVFAC、RVEF 及 RVGLS。TAPSE 是评估右室收缩功能的常用指标,测量相对较简单、方便,美国超声心动图协会及欧洲超声心动图协会建议,右室收缩功能正常时,TAPSE>16 mm,如 TAPSE<8 mm,提示右室功能严重受损。Esfahanim 等^[6]研究报道,49 例乳腺癌病人,接受 ATC 化疗 6 个月,后 TAPSE 出现明显下降。RVFAC 反映右室整体收缩功能,右室收缩功能正常时,FAC>35%。Imada 等^[7]研究报道,通过对二维斑点追踪和三维超声心动图的回顾性分析,认为右室 FAC 可以敏感地评估右心室功能的早期损伤。RVEF 通过三维超声心动图获得,不需要对右心室进行几何形态模拟假设,通过三维探头多角度、多平面、采集心脏全容积图像,得出 RVEF。RVGLS 通过二维斑点追踪技术获取,不受心肌运动和声束角度的影响,通过追踪心肌组织各个节段的运动变化计算出应变参数,可准确定量评估心肌功能的变化^[8-9]。

本研究中,RVEDD、RVEDA、RVESA、RVEDV、RVESV 等参数无明显变化,TAPSE、RVFAC、RVEF 及 RVGLS 等均出现降低。刘柳等^[10]通过对 52 例 ACT 化疗前后的乳腺癌病人的研究,发现右室二维超声参数如 RVEDD、RVESD 等,化疗前后变化不大,与本次研究结果一致。

王燕等^[5]的研究发现 RVEDV、RVESV 在化疗 T6 明显增大,而本次研究结果未出现明显改变,考虑是病人整体右心功能受损尚属早期,损伤程度不重,尚未引起右心室扩大,右心衰等结构和功能的改变。TAPSE、RVFAC 及 RVGLS 等参数出现降低,差异有统计学意义($P<0.05$),这与张晓丽^[11]研究结果一致。RV-EF 虽然下降,但差异无统计学意义,

考虑其受容量负荷的影响较大,当前负荷增加时会导致心肌代偿性收缩增强;当部分心肌功能受损时,同样会引起正常心肌一定程度的代偿性收缩。Chang等^[12]对35例乳腺癌病人进行研究,发现ATC化疗两个周期后,右室心肌应变及应变率出现明显降低,提示右室应变及应变率在化疗早期就能发现心肌损伤。Song等^[13]对89例接受ATC药物化疗病人的右心功能进行评价,结果显示T4期化疗后RVGLS出现了明显的降低,与本研究中得到的结果基本相符,RVGLS能够反应右心功能的受损,右室心肌主要是以浅层及深层螺旋状纵行方向的肌纤维为主,其中在右室收缩射血过程中纵行肌纤维起主要作用,因此评价纵向心肌的收缩功能意义重大^[14],在RVFAC、TAPSE及RVEF均未出现明显变化时,RV-GLS就已经出现了的明显减低,提示RV-GLS对于心肌功能受损的检出比较敏感,并且能在早期即可检测到化疗导致的心肌损伤。同时本研究结果显示,随着化疗药物累积剂量的逐渐增加,RVGLS逐渐减低,这是由于纵向浅层心肌位于心内膜层,而蒽环类药物浓度在内膜面较高,产生的自由基对血管内皮细胞和心肌细胞造成很大损伤^[15],既往亦有研究报道心内膜下纵行肌束对毒性及代谢等因素的影响更敏感,并且右室心室壁较薄,形态不规则、肌小梁较多,射血能力低,对于纵行形变能力的代偿较左室弱,心内膜与药物的接触面积相对更大,接触时间相对较长,随着剂量的增加致使右室功能受损进一步加重^[16]。

本次研究存在一定的局限性,乳腺癌病人治疗方案多样、常合并有基础疾病、图像质量差,导致样本量较少。右室图像的标准化留存依然没有更好的解决方案。今后会通过延长研究时长来收集更多的样本,通过对心脏磁共振数据的分析对比来尽量减小病人右心功能测量的误差。综上所述,二维斑点追踪技术能反映乳腺癌病人化疗过程中右室心肌收缩功能的变化,与其他参数相比,RVGLS对右室心肌收缩功能减退更为敏感,为早期评估右室心肌收缩功能减退提供可靠的量化指标。

参考文献

- [1] 张永飞,崔久崧.化疗药物所致心脏毒性的研究进展[J].中国肿瘤临床,2018,45(24):1243-1247.
- [2] LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16(3): 233-270.
- [3] CARRASCO R, CASTILLO RL, GORMAZ JG, et al. Role of oxidative stress in the mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: effects of preventive strategies [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8863789. DOI: 10.1155/2021/8863789.
- [4] 张利芳,郭泰,刘改珍,等.二尖瓣环位移自动追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌病人左室收缩功能的影响[J].安徽医药,2021,25(10):1949-1953.
- [5] 王燕,张平洋,刘琨,等.三维斑点追踪成像技术评价乳腺癌患者接受吡柔比星化疗后右室心室肌力学特性改变[J].南方医科大学学报,2018,38(9):1032-1038.
- [6] ESFAHANIM A, MOKARIAN F, KARIMIPANAH M. Alterations in the echocardiographic variables of the right ventricle in asymptomatic patients with breast cancer during anthracycline chemotherapy [J]. Postgrad Med J, 2017, 93(1099): 271-274.
- [7] IMADA T, KANNIBAYASHI T, OTA C, et al. Intraoperative right ventricular fractional area change is a good indicator of right ventricular contractility: a retrospective comparison using two- and three-dimensional echocardiography [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015, 29(4): 831-835.
- [8] KHAIRAT I, KHALFALLAH M, SHABAN A, et al. Right ventricular 2D speckle-tracking echocardiography in children with osteosarcoma under chemotherapy [J]. The Egyptian Heart Journal, 2019, 71(1): 23.
- [9] 邓曼.超声心动图用于蒽环类药物乳腺癌化疗后右心功能评估的研究进展[J].海南医学,2021,32(4):522-525.
- [10] 刘柳,左洋萍,赵亚西,等.超声心动图评价蒽环类药物化疗后无症状乳腺癌患者慢性右室功能变化[J].川北医学院学报,2022,37(7):919-923.
- [11] 张晓丽.超声心动图评价ATC对右室功能的影响[D].太原:山西医科大学,2019.
- [12] CHANG WT, SHIH JY, FENG YH, et al. The early predictive value of right ventricular strain in epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer [J]. Acta Cardiol Sin, 2016, 32(5): 550-559.
- [13] SONG, FY, SHI J, GUO Y, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2017, 33(6): 857-868.
- [14] D'ANDREA A, D'ALTO M, MAIO MD, et al. Right atrial morphology and function in patients with systemic sclerosis compared to healthy controls: a two-dimensional strain study [J]. Clinical Rheumatology, 2016, 35(7): 1733-1742.
- [15] ATTANASIO U, PIROZZI F, POTO R, et al. Oxidative stress in anticancer therapies-related cardiac dysfunction [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169: 410-415.
- [16] SANTORO C, ARPINO G, ESPOSITO R, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017, 18(8): 930-936.

(收稿日期:2022-11-28,修回日期:2023-01-16)