

❖ 心脏、血管影像学

Left ventricular pressure strain loops for comparison of effect between pegylated liposomal doxorubicin and epirubicin on left ventricular function in breast cancer patients

ZHANG Zheyuan¹, LYU Qiongfang², RAN Hongling¹, HU Jia¹, ZENG Xi¹, YUAN Xinchun^{1*}

(1. Department of Ultrasound Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. Department of Ultrasound, Yifeng County People's Hospital, Yichun 336300, China)

[Abstract] **Objective** To comparatively observe the impact of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and epirubicin (EPI) on left ventricular function in breast cancer patients using left ventricular pressure strain loops (LV PSL). **Methods** Totally 78 female breast cancer patients who underwent the first time chemotherapy were enrolled and divided into PLD group ($n=40$) and EPI group ($n=38$) according to the chemotherapy regimen, while 30 healthy volunteers were selected as control group. Echocardiography was performed before and at the end of the fourth courses of chemotherapy, and parameters of routine ultrasound, strain and myocardial work were obtained and compared among groups. **Results** Before chemotherapy, there was no significant difference of parameters of routine ultrasound, strain nor myocardial work among 3 groups (all $P>0.05$). After 4 courses of chemotherapy, global work index (GWI), global work efficiency (GWE) and global constructive work (GCW) in PLD group were lower those in control group, while global waste work (GWW) in PLD group was higher than that in control group (all $P<0.05$). Meanwhile, global longitudinal strain (GLS), GWI, GWE and GCW in EPI group were lower but GWW was higher than those in control group (all $P<0.05$). GLS, GWI, GWE and GCW in PLD group were higher than those in EPI group (all $P<0.05$). **Conclusion** The cardiotoxicity of PLD was lower than that of EPI during chemotherapy. Parameters of myocardial work obtained using LV PSL could be used to evaluate the changes of left ventricular function in breast cancer patients during chemotherapy.

[Keywords] breast neoplasms; ventricular function, left; pegylated liposomal doxorubicin; epirubicin; echocardiography
DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.06.013

左心室压力-应变环对比观察脂质体多柔比星与表柔比星对乳腺癌患者左心室功能的影响

张哲元¹, 吕琼芳², 冉洪玲¹, 胡佳¹, 曾曦¹, 袁新春^{1*}

(1. 南昌大学第一附属医院超声医学科, 江西 南昌 330006; 2. 宜丰县人民医院超声室, 江西 宜春 336300)

[摘要] **目的** 采用左心室压力-应变环(LV PSL)对比观察脂质体多柔比星(PLD)及表柔比星(EPI)对乳腺癌患者左心室功能的影响。**方法** 纳入 78 例首次接受化学治疗(化疗)的女性乳腺癌患者, 根据化疗方案将其分为 PLD 组($n=40$)和 EPI 组($n=38$); 另招募 30 名健康志愿者作为对照组。于化疗开始前及化疗 4 个周期后进行心脏超声心动图检查, 获得常规、应变及心肌做功参数, 并进行组间比较。**结果** 化疗前, PLD 组及 EPI 组常规、应变及心肌做功参数与对照组差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。化疗 4 个周期后, PLD 组整体做功指数(GWI)、整体做功效率(GWE)及整体有用功

[基金项目] 江西省卫生健康委科技计划(202210457)。

[第一作者] 张哲元(1997—), 男, 江西抚州人, 在读硕士, 医师。研究方向: 心血管超声。E-mail: zzybestzed@163.com

[通信作者] 袁新春, 南昌大学第一附属医院超声医学科, 330006。E-mail: yespring97@163.com

[收稿日期] 2021-09-04 **[修回日期]** 2022-01-04

(GCW)均低于而整体无用功(GWW)高于对照组(P 均 <0.05),EPI 组整体纵向应变(GLS)、GWI、GWE 及 GCW 均低于而 GWW 高于对照组(P 均 <0.05);PLD 组 GLS、GWI、GWE 及 GCW 均高于 EPI 组(P 均 <0.05)。结论 PLD 心脏毒性小于 EPI;以 LV PSL 所获心肌做功参数可用于评价化疗过程中乳腺癌患者左心室功能改变。

[关键词] 乳腺肿瘤; 心室功能; 左; 脂质体多柔比星; 表柔比星; 超声心动描记术

[中图分类号] R737.9; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2022)06-0848-05

全球癌症流行统计报告^[1]显示,乳腺癌已超越肺癌而成为女性发病率最高的恶性肿瘤。化学治疗(简称化疗)是乳腺癌治疗过程中的重要一环,其中蒽环类药物具有重要价值,但传统蒽环类药物的不良反应较为严重,限制了其临床应用。脂质体多柔比星(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)为蒽环类药物的新剂型,不良反应发生率相对较低^[2],但其心脏毒性仍不容忽视。左心室压力-应变环(left ventricular pressure strain loop, LV PSL)是可用于定量获取左心室心肌做功参数的超声新技术,能敏感地反映左心室功能变化^[3-4]。本研究采用 LV PSL 对比观察 PLD 及传统蒽环药物表柔比星(epirubicin, EPI)化疗对乳腺癌患者左心室功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入 2020 年 5 月—2021 年 4 月 78 例于南昌大学第一附属医院首次接受化疗的女性乳腺癌患者,年龄 27~60 岁,平均(44.6 ± 7.3)岁。纳入标准:①经病理学证实乳腺癌;②无心脏瓣膜病、冠状动脉疾病、心肌疾病、心包疾病及心律失常等。排除标准:①胸腔透声差,无法获取清晰图像;②未按照预期化疗方案进行治疗。根据化疗方案对患者进行分组:PLD 组 40 例,年龄 33~60 岁,平均(45.3 ± 6.9)岁,共化疗 8 个周期,每周期 21 天,前 4 个周期方案为盐酸 PLD(30 mg/m^2 体表面积)+环磷酰胺(500 mg/m^2 体表面积),序贯紫杉醇(80 mg/m^2 体表面积)或紫杉醇(80 mg/m^2 体表面积)+赫赛汀(6 mg/kg 体质量);EPI 组 38 例,年龄 27~59 岁,平均(43.9 ± 7.9)岁,盐酸 EPI 剂量为 80 mg/m^2 体表面积,其余与 A 组相同。另招募 30 名性别、年龄相匹配的健康志愿者作为对照组,年龄 25~59 岁,平均(43.7 ± 8.1)岁。本研究经医院伦理委员会批准[编号:(2020)医研伦理第(69)号],受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Vivid E9 系列多普勒超声成像仪,配备 M5Sc 相控阵探头,探头频率 1.5~5.0 MHz,帧频 50~80 帧/秒。于患者化疗前及化疗第 4 周期结束时行超声心动图检查,检查前测量血压;嘱受试者左侧卧,同步连接心电图,记录其心率。由 1

名具有 5 年以上工作经验的超声科医师扫查心脏,存储左心室长轴切面图像,并通过频谱多普勒获取主动脉瓣瓣口、二尖瓣瓣口血流频谱图,依次存储 4~5 个心动周期的心尖四腔、两腔及三腔切面动态图像。

1.3 图像分析 将图像导入 Echo PAC 工作站,由 2 名具有 3 年以上工作经验的超声科医师测量左心房前后径(left atrial diameter, LAD)、室间隔舒张末期厚度(interventricular septum thickness at end-diastolic, IVSD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)及左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD);以双平面 Simpson 法获得左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。选择二尖瓣及主动脉瓣频谱图像,获得二尖瓣和主动脉瓣的启闭时间;采用三点法依次于心尖四腔、两腔及三腔切面描画心内膜并加以手动调整,直至图像追踪满意后获得结果,完成分析 3 个切面后获得 LV PSL 图及整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)、整体做功指数(global work index, GWI)、整体做功效率(global work efficiency, GWE)、整体有用功(global constructive work, GCW)及整体无用功(global waste work, GWW)。每名医师测量以上参数各 3 次,计算平均值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,采用单因素方差分析比较 3 组间基本资料及超声参数差异,两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 PLD 组、EPI 组与对照组受试者年龄、心率、血压及体表面积差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

2.2 常规超声参数 PLD 组、EPI 组化疗前及化疗 4 个周期后 LAD、IVSD、LVESD、LVEDD、LVEDV、LVEF 与对照组比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 2。

2.3 应变及心肌做功参数 化疗前, PLD 组、EPI 组与对照组应变及心肌做功参数差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。化疗 4 个周期后, PLD 组 GWI、GWE 及 GCW 均低于而 GWW 高于对照组 (P 均 <0.05), EPI 组 GLS、GWI、GWE 及 GCW 均低于而 GWW 高于对照组 (P 均 <0.05); 且 PLD 组 GLS、GWI、GWE 及 GCW 均高于 EPI 组 (P 均 <0.05)。见表 3 及图 1。

3 讨论

蒽环类药物属细胞毒性抗肿瘤药物, 抑制肿瘤效果显著, 对多数类型乳腺癌均为首选化疗用药。传统蒽环类药物在发挥药效的同时伴有不良反应, 心脏毒性被认为是最严重的不良反应之一, 且随着剂量累积, 其所致心脏损伤往往不可逆转^[5-6]。PLD 为新剂型蒽环类药物, 基于 PLD 的化疗方案可获得与传统蒽环类

药物相似的疗效, 而不良反应发生率较低^[7]。

既往关于 PLD 导致心脏毒性的研究^[8]主要基于心电图及 LVEF 变化。心电图结果易受诸多因素干扰, 且特异度不高, 无法量化分析心脏功能改变。LVEF 是临床广泛应用的评估左心功能的指标, 但敏感度较低^[2]。斑点追踪成像 (speckle tracking imaging, STI) 是目前广受关注的超声心动图技术, 通过 STI 获得的应变参数能够很好地反映心肌收缩能力, 但左心室后负荷导致低估心肌应变^[9], 难以反映其最真实的功能状态^[10]。LV PSL 是由二维 STI 衍生而来的超声新技术, 通过将应变参数与以袖带法测得的肱动脉血压相拟合, 可获得能够更加准确反映左心室心脏功能的心肌做功参数, 且该参数与心导管检查结果高度相关^[4,10]。

表 1 乳腺癌患者与健康人基本资料比较

组别	年龄(岁)	心率(次/分)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	体表面积(m ²)
PLD 组 (n=40)	45.3±6.9	71.08±10.70	109.63±11.02	74.63±7.12	1.56±0.11
EPI 组 (n=38)	43.9±7.9	70.50±10.55	110.89±11.80	72.71±6.50	1.61±0.11
对照组 (n=30)	43.7±8.1	68.87±10.49	110.50±10.35	72.10±7.87	1.58±0.14
F 值	0.51	0.34	0.13	1.24	1.49
P 值	0.61	0.71	0.88	0.29	0.23

表 2 乳腺癌患者化疗前、化疗 4 个周期后与健康人左心室常规二维参数比较

组别		LAD(mm)	IVSD(mm)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVEDV(ml)	LVEF(%)
PLD 组 (n=40)	化疗前	30.44±2.68	8.67±1.17	30.68±2.07	47.34±2.46	88.83±10.73	65.63±3.41
	化疗后	30.61±2.76	8.79±1.26	30.97±2.08	47.68±2.15	89.91±8.77	65.13±3.63
EPI 组 (n=38)	化疗前	30.62±3.14	8.48±1.17	29.72±1.94	46.48±2.66	87.02±11.63	64.91±3.74
	化疗后	30.88±2.71	8.76±1.19	30.02±2.03	47.01±2.03	87.96±10.81	64.26±4.08
对照组 (n=30)		31.41±3.23	8.91±1.12	30.52±1.91	46.32±3.21	86.62±13.64	65.22±3.72
F 值 *		0.68	0.69	1.92	1.02	0.28	0.24
P 值 *		0.51	0.51	0.15	0.37	0.76	0.79
F 值 #		0.50	0.03	1.70	2.09	0.58	0.41
P 值 #		0.61	0.97	0.19	0.13	0.56	0.67

注: *: 化疗前 3 组间比较; #: 化疗后 3 组间比较

表 3 乳腺癌患者化疗前、化疗 4 个周期后与健康人左心室应变及心肌做功参数比较

组别		GLS(%)	GWI(mmHg%)	GWE(%)	GCW(mmHg%)	GWW(mmHg%)
PLD 组 (n=40)	化疗前	19.69±1.02	2 040.42±80.78	96.41±1.14	2 250.86±95.45	75.01±23.48
	化疗后	19.04±1.33 [△]	1 939.41±154.10 ^{▲△}	95.24±1.33 ^{▲△}	2 094.67±219.18 ^{▲△}	92.61±28.57 [▲]
EPI 组 (n=38)	化疗前	19.93±1.21	2 050.42±90.89	96.64±1.19	2 246.61±124.52	66.64±24.31
	化疗后	18.17±1.74 [▲]	1 840.78±213.21 [▲]	94.34±1.58 [▲]	1 989.44±233.28 [▲]	104.76±28.31 [▲]
对照组 (n=30)		19.71±1.73	2 038.33±92.18	96.41±1.20	2 232.11±122.02	77.24±25.19
F 值 *		0.36	0.15	0.65	0.16	1.19
P 值 *		0.70	0.86	0.53	0.85	0.31
F 值 #		6.46	7.61	14.27	8.48	6.40
P 值 #		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: *: 化疗前 3 组间比较; #: 化疗后 3 组间比较; ▲: 与对照组比较 $P<0.05$; △: 与 EPI 组比较 $P<0.05$

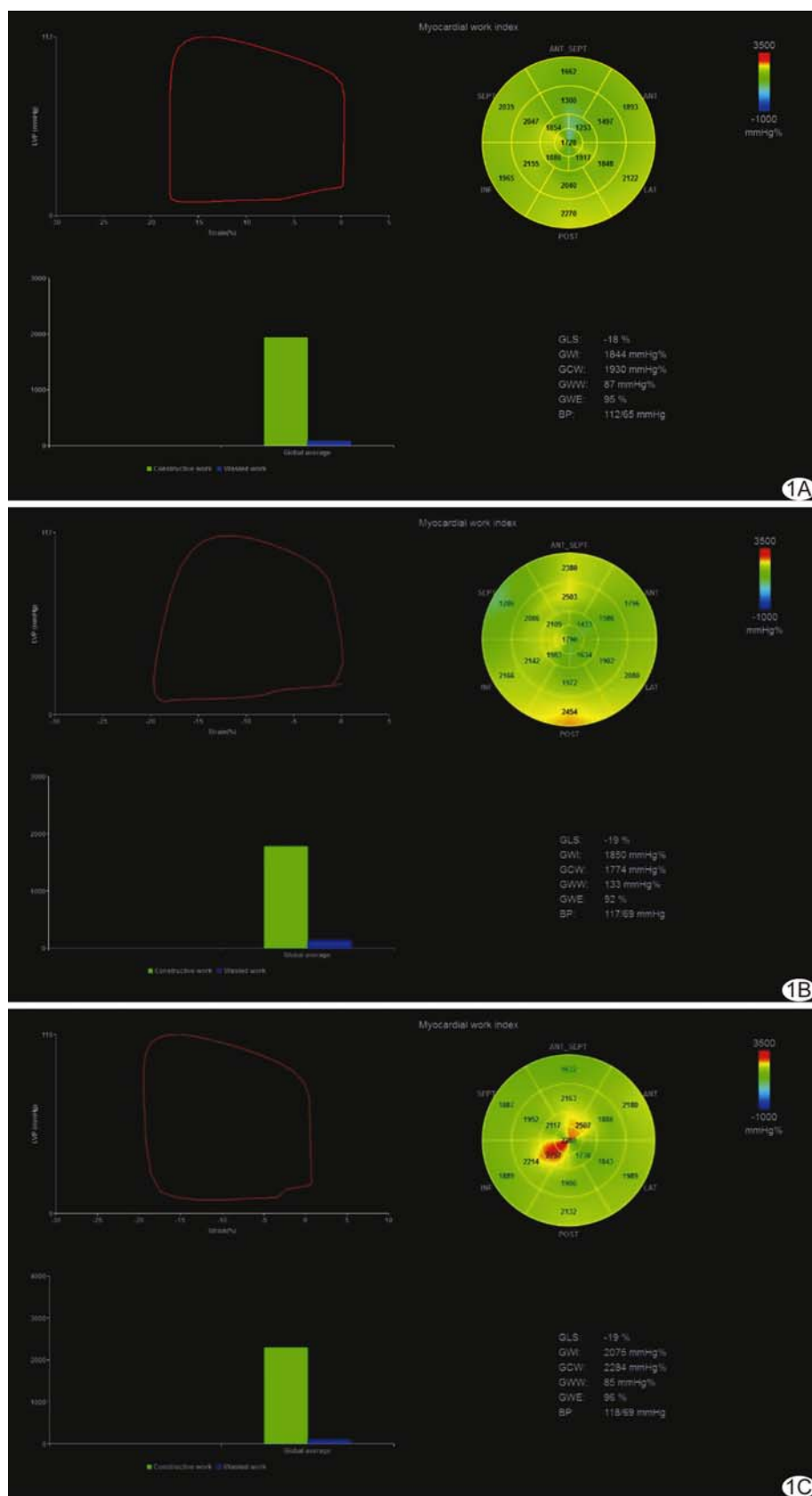


图1 左心室 LV PSL 结果图 A. PLD 组患者, 44 岁, 化疗 4 个周期后; B. EPI 组患者, 43 岁, 化疗 4 个周期后; C. 对照组受试者, 42 岁

本研究 EPI 组经 4 个周期化疗后 GLS、GWI、GWE 及 GCW 均低于对照组, 而其 GWW 高于对照组, 与既往研究^[11] 结果相符, 提示在 LVEF 尚未发生明显变化时, 心肌做功参数已经能够敏感地反映早期亚临床心肌损伤; PLD 组 4 个周期化疗后 GWI、GWE 及 GCW 均低于、而 GWW 高于对照组, 但其 GLS 却与对照组无明显差异, 表明采用 PLD 化疗同样会损伤心脏功能, 且心肌做功参数可在 GLS 尚未明显变化时即已发生改变, 可能因蒽环类药物致心电图 Q-T 间期离散度增加、影响心肌收缩同步性^[12], 导致心肌应变能力尚处于正常状态时, 心肌做功能力已发生减退。比较化疗后 PLD 组与 EPI 组参数, 发现 PLD 组 GLS、GWI、GWE 及 GCW 均低于 EPI 组, 而 GWW 未见明显差异, 可能与收缩期心肌伸长及等容舒张期心肌缩短的心肌占整体心肌比例较小有关^[13]。以上结果表明, PLD 对化疗患者心脏的损伤程度低于 EPI, 主要原因在于脂质体的保护作用大大减低了药物在血浆中的降解程度^[14], 使 PLD 所需给药浓度低于 EPI; 且脂质体的粒径、高通透性及滞留效应利于药物持续向肿瘤聚集, 使药物在肿瘤组织中的浓度高于正常组织^[15]。

本研究的主要不足: ①因后期化疗方案差异较大, 未分析化疗 8 个周期后的参数; ②LV PSL 基于斑点追踪成像, 对图像质量要求较高, 部分患者已切除左乳或左乳内置静脉输液港, 可能影响图像质量。

综上所述, PLD 用于乳腺癌化疗对患者心脏造成的损伤低于

EPI;通过 LV PSL 心肌做功参数可敏感地早期发现化疗药物所致亚临床心脏损伤,为临床选择化疗方案提供参考。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] LIU W, CHEN W, ZHANG X, et al. Higher efficacy and reduced adverse reactions in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by using pegylated liposomal doxorubicin compared with pirarubicin[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):199.
- [3] CHAN J, EDWARDS N F A, KHANDHERIA B K, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019, 20(1):31-39.
- [4] RUSSELL K, ERIKSEN M, AABERGE L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: A non-invasive index of myocardial work[J]. Eur Heart J, 2012, 33(6):724-733.
- [5] YU A F, KY B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity[J]. Heart, 2016, 102(6):425-430.
- [6] ANGSUTARARUX P, LUANPITPONG S, ISSARAGRISIL S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Overview of the roles of oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:795602.
- [7] KURTZ J E, ROUSSEAU F, MEYER N, et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin-cyclophosphamide combination as first-line chemotherapy in older metastatic breast cancer patients[J]. Oncology, 2007, 73(3-4):210-214.
- [8] 祁川川,陈建中,柴丽君.化疗期间心电图异常对蒽环类药物引起乳腺浸润性导管癌患者慢性心脏毒性的预测价值[J].中国全科医学, 2017, 20(9):1122-1126.
- [9] 李思靓,袁建军,朱好辉,等.左心室无创压力-应变环评估强直性脊柱炎患者左心室收缩功能[J].中国医学影像技术, 2021, 37(3):370-374.
- [10] HUBERT A, le ROLLE V, LECLERCQ C, et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: An experimental evaluation[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19(12):1372-1379.
- [11] 苗爱雨,智文祥,周瑾,等.二维斑点追踪成像技术结合心肌做功评价蒽环类药物对乳腺癌患者左心室功能的影响[J].中国癌症杂志, 2020, 30(10):806-811.
- [12] 纪彦文,曾燕妮,舒刘莉,等.心脏超声和 Q-T 间期离散度对蒽环类药物早期心肌损伤的预测价值[J].临床和实验医学杂志, 2019, 18(15):1670-1673.
- [13] 王一洒,袁建军,朱好辉,等.压力-应变环评价 2 型糖尿病患者左心室心肌做功改变[J].中国医学影像学杂志, 2020, 28(12):934-937.
- [14] HUANG M, CHEN Z L, FU J, et al. Pegylated or non-pegylated liposomal doxorubicin in the management of advanced breast cancer: A meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(2):525-534.
- [15] 李南林,张强,刘红.多柔比星脂质体治疗乳腺癌青海会议专家共识[J].中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(19):1405-1409.

中国学术期刊影响因子年报(2021 版) ——《中国介入影像与治疗学》

“中国学术期刊影响因子年报(2021 版)”于 2021 年 9 月由中国科学文献计量评价研究中心发布。《中国介入影像与治疗学》杂志在期刊综合类的相关数据为:

- 1 影响力指数(CI 值):265.013;
- 2 总被引:1188;
- 3 影响因子:1.127;
- 4 他引影响因子:0.94;
- 5 5 年影响因子:0.901;
- 6 即年指标:0.149。