

## Progression of echocardiography in assessment of cardiotoxicity induced by anticancer agents

ZHENG Wei, LI Anhua\*

(Department of Ultrasound, Sun Yat-sen University Cancer Centre, National Key Laboratory of Huanan Oncology, Guangzhou 510060, China)

[Abstract] The cardiotoxicity of anticancer agents can lead to significant complications that can affect patients being treated for various malignancies. Therefore, early detection, effective prevention and treatment of cardiotoxicity in patients are necessary. In this article, the current state of knowledge on the assessment of anticancer agent-induced cardiotoxicity, especially the use of echocardiography, is summarized on the basis of a review of the literature.

[Key words] Echocardiography; Cardiotoxicity; Anticancer agents

## 超声心动图在抗肿瘤药物心脏毒性评价领域的进展

郑 玮 综述, 李安华\* 审校

(中山大学肿瘤防治中心超声科, 华南肿瘤学国家重点实验室, 广东 广州 510060)

[摘要] 各类抗肿瘤药物均可能对患者的心脏造成损害, 甚至导致死亡, 因此早期心脏毒性的检测对于及时预防或治疗迟发性心脏损害甚为重要。随着医疗技术的发展, 相应检测方法不断发展完善, 常规超声心动图结合超声心动图新技术是其中颇有价值的方法之一。本文复习近年来相关文献, 对抗肿瘤药物心脏毒性及超声心动图在其评价领域的进展做一概述。

[关键词] 超声心动描记术; 心脏毒性; 抗肿瘤药物

[中图分类号] R540.45; R979.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2009)01-0156-03

抗肿瘤药物、尤其是化疗药物可对多个器官产生毒副作用, 虽然胃肠道黏膜等由快速分裂细胞组成的组织最常受到影响, 但此类毒副作用能自发缓解。心脏由再生能力有限的细胞组成, 抗肿瘤药物既可产生暂时性心脏毒性, 也可引起各种持久的不可逆性心脏并发症, 严重者可导致患者死亡。尤其以阿霉素为代表的蒽环类抗肿瘤药物开发成功以来, 许多联合化疗方案均以其为中心药物, 使得药物心脏毒性的监测、评价方法的研究显得尤为重要。

### 1 具有心脏毒性的抗肿瘤药物

美国 Yeh<sup>[1]</sup> 报告, 最常用的化疗药和最新的生物学及靶向治疗药物均有可能对患者的心脏造成损害, 甚至导致死亡。该研究中对 29 种抗肿瘤药进行了观察, 结果发现各类抗肿瘤药物都可产生心脏毒性, 无一例外。

蒽环类药物具有剂量累积性心脏毒性, 其代谢产物可影

响心肌能量代谢和心脏收缩舒张功能, 重者可发生充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)。其中阿霉素的毒性最常见, 柔红霉素、表柔比星以及比柔比星均可引起急性和迟发性心脏毒性, 但较阿霉素略低。其他抗生素类抗肿瘤药物亦可引起心脏毒性反应, 其中博来霉素可引起心包炎、急性胸痛综合征, 发生率低于 3%。

大剂量环磷酰胺治疗可致急性心脏毒性, 与蒽环类药物联合或序贯应用时, 两者在诱导心肌病方面有相加作用<sup>[2]</sup>。顺铂亦可引发急性心脏损害。长春碱类药物可致高血压、心肌缺血、梗死及其他血管闭塞性疾病, 以长春花碱较多见。抗代谢类药物如卡培他滨、甲氨喋呤、依托泊苷等亦可出现不同类型的损害, 如心绞痛、心律失常、房颤、心肌炎等, 但均较少发生, 偶有致死性的心脏毒性。生物反应调节剂类如干扰素、白细胞介素 2 对心血管系统的毒副作用包括缺血、梗死、心律失常以及心肌病。

曲妥单抗(赫塞汀)用于人类表皮生长因子受体 2(epithelial growth factor receptor 2, EGFR2)过度表达的乳腺癌患者, 其所致左室功能减低及 CHF 的发生率高于预期, 特别是与其他心脏毒性化疗药物联用时, 在少量患者中可致严重 CHF。独立心脏评估委员会回顾性分析了 7 个、期

[作者简介] 郑玮(1983 - )女, 广东普宁人, 在读硕士。研究方向: 化疗药物心肌损害的早期检测。E-mail: windyangle@163.com

[通讯作者] 李安华, 中山大学肿瘤防治中心超声科, 华南肿瘤学国家重点实验室, 510060。E-mail: lianhua58@126.com

[收稿日期] 2008-07-09 [修回日期] 2008-09-15

临床试验,心功能障碍的发生率在赫赛汀加 ADR、赫赛汀加紫杉醇和单独赫赛汀治疗患者中分别为 27%、13% 和 2%~8%<sup>[3]</sup>。

拉帕替尼是口服小分子酪氨酸激酶抑制剂,可同时作用于 EGFR 和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2),与作用于 HER2 的单靶点药物赫赛汀机制相似。有研究<sup>[4-5]</sup>对拉帕替尼临床试验的结果进行综合分析,心功能障碍的发生率在拉帕替尼加蒽环类药物、拉帕替尼加赫赛汀和单独赫赛汀治疗患者中分别为 2.2%、1.7% 和 1.5%,其中在所有受试者中有 0.2% 出现了明确的 CHF。

## 2 抗肿瘤药物的心脏毒性表现

Yeh<sup>[1]</sup>的研究中将各类抗肿瘤药物的心脏毒性表现归结为以下几种临床症候群:心力衰竭、心肌缺血、低血压、高血压、心律失常和传导障碍。然而由于抗肿瘤药物的用药方式、给药途径、疗程间隔和患者年龄、性别、心血管基础疾病等个体差异及其他药物和治疗手段的影响,并不能单纯地将上述症状完全归因于抗肿瘤药物治疗,甚至某一特定的药物作用。

目前对蒽环类药物心脏毒性的研究较为成熟,已确定有 3 种不同类型:急性心脏毒性:常发生在用药后不久或正在用药期间,多为暂时性、可逆性改变,临床上表现为心电图的非特异性改变,与心肌细胞水肿、空泡变性等相关,属可复性病理变化。慢性(亚急性)剂量累积性心脏毒性:常发生在治疗后数周或数年,多为不可逆性改变,临床最为常见,主要损害左心室功能,大多可于 1 年内诊断出严重的心功能障碍,病理上可见肌原纤维溶解、灶性心肌坏死,进而发展为不可逆性心肌细胞胶原沉积或间质纤维化。迟发性心脏毒性:可能发生在停药后几年到几十年,表现为迟发性心室功能不全、心力衰竭、传导障碍和其他心律失常。

## 3 心脏毒性评价方法

对于抗肿瘤药物治疗所造成的心脏毒性,临床最为需要的是高度敏感、特异且能预测心脏功能障碍的监测手段。目前最常用的是心电图和超声心动图。

3.1 心电图 心肌受损时可表现为各种心律失常,QRS 波低电压, T 波低平或倒置,ST 段抬高或降低,QT 间期延长等。Allen 等<sup>[6]</sup>认为心电图敏感性和特异性均差,不宜作为心脏毒性的早期监测指标,但 QT 间期延长、QRS 波低电压等可作为早期心脏损害的筛选指标。

### 3.2 超声心动图

3.2.1 普通超声心动图 在众多检测手段中,超声心动图仍是目前最常用的监测方法。但综合国内外研究报道,只有当心肌严重受损或心脏整体功能受损时才会出现形态、结构改变,如心室壁变薄或心室腔扩大等以及左心室收缩功能指标左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的异常改变,且 LVEF 仅在心脏出现形态、结构改变时方出现明显异常,此时心脏损害将进展迅速,预后不佳。对使用蒽环类药物的患者,当 LVEF < 50% 或下降超过 15% 时,应对心脏功能进行严密的监测观察。一旦临床出现慢性心脏毒性表现或 LVEF < 45%,立即停药并给予提高心肌收缩力、降低

心脏后负荷等处理<sup>[7]</sup>。

3.2.2 组织多普勒超声心动图 组织多普勒超声心动图是近年来发展的一种新型多普勒技术,可将低振幅、高频率的常规血流信号过滤掉,用于观察高振幅、低频率室壁运动。李文瑜等<sup>[8]</sup>认为在监测表阿霉素心脏毒性时,组织多普勒超声心动图较常规超声心动图能更早期、敏感地发现变化,且舒张功能变化早于收缩功能变化。

定量组织速度成像(quantitative tissue velocity imaging, QTVDI)能直接同步测定心室不同节段心肌在长轴方向的收缩和舒张的速度和时间。礼广森等<sup>[9]</sup>认为该技术可有效评价阿霉素早期心脏毒性和左心室心肌舒张功能,而且较二尖瓣口血流频谱 E 峰等舒张功能参数更为敏感,并且同病理变化程度基本一致。组织追踪法(tissue tracking, TT)可同时对多个节段进行取样,在一个心动周期内定量显示多个取样部位,可获取心肌运动的全部信息,实时、直观评价左心室所有心肌组织向心尖方向的运动距离。有研究<sup>[10]</sup>证实 TT 能够准确评价阿霉素心脏损害左心收缩功能改变情况,而且较 LVEF 更敏感。

3.2.3 应变率显像(strain rate imaging, SRI) SRI 是一种多普勒组织成像新技术,可实时直接测量心肌的形变程度及其形变速率,准确评价局部心肌的收缩和舒张功能。崔洪岩等<sup>[11]</sup>研究发现在表阿霉素心脏毒性尚未引起收缩功能和整个心脏形态改变时,SRI 即可早期发现局部心肌舒张功能改变。SRI 在评价心肌缺血方面优于组织速度成像及室壁分数,然而由于组织多普勒角度依赖性的限制,对与声束夹角较大的组织(如长轴切面的心尖部)及与声束方向垂直的短轴切面,则难以正确反映其功能变化。此外,SRI 仅局限于评价一维运动,无法判断心脏的扭转运动。

3.2.4 速度向量成像(velocity vector imaging, VVI) VVI 是新近推出的研究整体及局部组织运动的超声新技术,以二维灰阶成像为基础,避免了多普勒技术受角度依赖性的影响,可对纵向、径向及圆周方向上的心肌运动进行准确跟踪,进而得到大量关于心肌结构力学的运动参数。

VVI 基于斑点追踪的原理,采用最佳模式匹配技术追踪识别任何一小片感兴趣心肌或感兴趣区(region of interest, ROI)从前一帧到下一帧的位移,由于心肌组织对超声能量的散射、反射和干扰,在超声心动图灰阶声像中可形成所谓斑点,故 VVI 技术能够追踪二维超声图像中的斑点运动的轨迹,对其运动和形变进行描述,进而达到分析血流和组织运动的目的<sup>[12]</sup>。与传统的斑点追踪不同,VVI 技术利用相干成像技术及许多特殊的参照技术,来达到对追踪组织的精确跟踪。Ingul 等<sup>[13]</sup>研究发现,与基于组织多普勒技术的应变和应变率相比,基于斑点追踪技术的应变和应变率具有更高的敏感性(100%, 96.4%)、特异性(95.8%, 90.5%)和准确性(95.8%, 93.8%)。VVI 可自动提供多种心功能参数,如收缩及舒张后心室容积和节段射血分值等,这是其他超声心功能测定方法所没有的。各节段到达峰值速度、峰值应变、应变率的时间及到达 75% 和 50% 的应变及应变率的时间等对评估心力衰竭再同步化治疗具有重要意义。Mani 等<sup>[14]</sup>用 VVI

对 1 例扩张性心肌病、心力衰竭伴左束支传导阻滞患者进行研究,发现其经心脏再同步化治疗后患者纵向运动同步性明显改善,但径向运动改善不明显,与患者心脏再同步化治疗后临床症状、心功能情况无明显改善相一致。

3.2.5 背向散射积分(back-scattered, BS)技术 BS 技术通过分析心肌背向散射信号的变化对心肌组织结构和物理学特性进行量化分析,能无创地检测心肌超微结构的变化,进而评价心肌的组织病理学特性的改变。蒽环类抗肿瘤药的 BS 参数变化特点为:大剂量阿霉素治疗后,心肌 BS 明显增加,CVB 均下降。礼广森等<sup>[15]</sup>研究发现 CVB 的降低与化疗药物累积剂量及 EF、FS 等心功能指标不相关,药物累积到一定剂量才能引起 CVB 的减低,故 BS 参数的变化能反应蒽环类抗肿瘤药物的心脏损伤情况。

#### 4 小结

随着抗肿瘤药物临床应用的日益广泛,引起心脏毒性的问题也更为突出。目前研究表明<sup>[16]</sup>,蒽环类化疗药物的心脏损害是无法预防的,因而早期检出抗肿瘤药物的心脏损害、及时调整治疗方案,对提高疗效、降低治疗相关病死率至关重要。

#### [参考文献]

[1] Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med*, 2006, 57:485-498.

[2] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8):1431-1439.

[3] Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2):322-329.

[4] Bilancia D, Rosati G, Dinota A, et al. Lapatinib in breast cancer. *Annals of Oncology*, 2007, 18(6):26-30.

[5] Perez EA. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(6):679-686.

[6] Allen J, Thomson JDR, Lewis J, et al. Mitral regurgitation after anthracycline treatment for childhood malignancy. *Heart*, 2001, 85(4):430-452.

[7] Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, et al. A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(11):3360-3368.

[8] Li WY, Fei HW, Lu ZS. Evaluation of epirubicin cardiotoxicity by tissue doppler echocardiography. *Chinese Journal of Pathophysiol-*

*ogy*, 2006, 22(10):1983-1986.

李文瑜,费洪文,陆泽生.无创监测表阿霉素心脏毒性——组织多普勒超声心动图. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(10):1983-1986.

[9] Li GS, Ren WD, Zhang Z, et al. Quantitative tissue velocity imaging assessment of left ventricular diastolic function in rabbits with early adriamycin induced myocardial damage. *Chinese J Ultrasound Med*, 2006, 22(9):644-646.

礼广森,任卫东,张卓,等.定量组织速度成像评价阿霉素致兔早期心脏毒性左心室舒张功能的研究. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(9):644-646.

[10] Li GS, Ren WD, Zhang Z, et al. Effects of left ventricular systolic function in rabbits with adriamycin-induced myocardial damage using tissue tracking. *Chin J Med Imaging Technol*, 2007, 23(3):346-348.

礼广森,任卫东,张卓,等.组织追踪法评价阿霉素致兔心脏毒性左心室收缩功能影响的研究. *中国医学影像技术*, 2007, 23(3):346-348.

[11] Cui HY, Xia DZ, Li GS, et al. Strain rate imaging evaluation of left ventricular regional myocardial function in cardiotoxicity induced by epirubicin. *Chinese J Ultrasound Med*, 2006, 22(11):837-839.

崔洪岩,夏稻子,礼广森,等.应变率成像评价阿霉素复合药物心脏毒性对左室心肌局部心功能影响的研究. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(11):837-839.

[12] Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation*, 2005, 112(14):2157-2162.

[13] Ingul CB, Torp H, Aase SA, et al. Automated analysis of strain rate and strain: feasibility and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18(5):411-418.

[14] Mani AV, Gianni P, Li P, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on longitudinal and circumferential left ventricular mechanics by velocity vector imaging: description and initial clinical application of a novel method using high-frame rate B-mode echocardiographic images. *Echocardiography*, 2005, 22(10):826-830.

[15] Li GS, Ren WD, Cui HY, et al. Integrated backscatter parameters in early assessment of anthracycline-induced myocardial damage: rabbit experimental study. *Chinese J Ultrasound Med*, 2006, 22(3):161-163.

礼广森,任卫东,崔洪岩,等.心肌背向散射积分参数评价蒽环类抗肿瘤药早期心脏毒性的实验研究. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(3):161-163.

[16] van Dalen EC, Caron HN, Kremer LC. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: the evidence. *Eur J Cancer*, 2007, 43(7):1134-1140.