

## · 化疗后心脏毒性的评估 ·

# 门控心肌灌注显像相位分析对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者蒽环类药物所致心肌损害的早期诊断价值

邱春<sup>1</sup> 林艳<sup>2</sup> 顾伟英<sup>2</sup> 王建锋<sup>1</sup> 邵晓梁<sup>1</sup> 张飞飞<sup>1</sup> 陈佳恬<sup>1</sup>

李小霞<sup>1</sup> 贺白<sup>2</sup> 谢小宝<sup>2</sup> 武志芳<sup>3</sup> 王跃涛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院核医学科 213003; <sup>2</sup>苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院血液科 213003; <sup>3</sup>山西医科大学第一医院核医学科,太原 030001

通信作者:王建锋, Email: wjf840623@163.com; 王跃涛, Email: yuetao-w@163.com

**【摘要】** 目的 评价左心室收缩同步性,探讨左心室收缩不同步对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者蒽环类药物化疗所致心肌损害的早期诊断价值。方法 前瞻性纳入 2016 年 6 月至 2019 年 1 月间蒽环类药物治疗前门控心肌灌注显像 (GMPI) 正常的 32 例确诊 DLBCL 患者 [男 22 例、女 10 例,年龄 22~73 (54.4±14.2) 岁],蒽环类药物化疗 (至少 6 个疗程) 结束后复查 GMPI。分析化疗前后心肌损伤标志物、心电图指标、左心室功能 [左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期容积 (LVEDV)、左心室收缩末期容积 (LVESV)、高峰充盈率 (PFR)]、室壁运动异常总分 (SMS)、室壁增厚异常总分 (STS) 及左心室收缩同步性 [相位直方图带宽 (BW)、相位标准差 (SD)、熵] 的变化。采用配对 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验及  $\chi^2$  检验分析数据。结果 与化疗前相比,化疗后患者左心室收缩同步性指标均明显高于化疗前 [BW: (42.81±11.37)° 和 (29.28±8.68)°; SD: (11.65±4.64)° 和 (8.79±3.14)°; 熵: (39.84±5.51)% 和 (36.19±5.94)%;  $t=-9.132\sim-3.173$ , 均  $P<0.05$ ]。余检测指标差异均无统计学意义 ( $t=-1.161\sim 1.750$ ,  $z=-1.633\sim-0.096$ , 均  $P>0.05$ )。13 例 (40.62%, 13/32) 患者出现化疗后左心室收缩不同步,化疗所致左心室收缩不同步的比例明显高于左心室功能受损的比例 (5/32, 15.62%;  $\chi^2=4.947$ ,  $P=0.025$ ); 5 例化疗所致左心室功能受损者均出现左心室收缩不同步。化疗所致左心室收缩不同步组的 LVEF [(54.54±9.25)%] 明显低于左心室收缩同步组 [(66.79±7.65)%;  $t=4.087$ ,  $P<0.01$ ]。结论 DLBCL 患者蒽环类药物化疗后出现左心室收缩不同步且明显早于左心室功能受损,可作为早期评价蒽环类药物化疗所致心肌损害的指标。

**【关键词】** 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性; 药物疗法,联合; 蒽环类; 心室功能,左; 心肌灌注显像

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81701737, 81471690); 江苏省自然科学基金 (BK20150253); 江苏省社会发展重点病种规范化诊疗项目 (BE2015635); 常州市科技支撑计划 (社会发展) 项目 (CE20175029)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.004

## Phase analysis of gated myocardial perfusion imaging for early diagnosis of cardiotoxicity caused by anthracyclines in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Qiu Chun<sup>1</sup>, Lin Yan<sup>2</sup>, Gu Weiyang<sup>2</sup>, Wang Jianfeng<sup>1</sup>, Shao Xiaoliang<sup>1</sup>, Zhang Feifei<sup>1</sup>, Chen Jiatian<sup>1</sup>, Li Xiaoxia<sup>1</sup>, He Bai<sup>2</sup>, Xie Xiaobao<sup>2</sup>, Wu Zhifang<sup>3</sup>, Wang Yuetao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China; <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding authors: Wang Jianfeng, Email: wjf840623@163.com; Wang Yuetao, Email: yuetao-w@163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the left ventricular systolic synchrony and investigate the early diagnostic value of left ventricular systolic dyssynchrony on cardiotoxicity caused by anthracyclines in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** Thirty-two patients (22 males, 10 females, age: 22-73(54.4±14.2) years) from June 2016 to January 2019 with confirmed DLBCL and normal gated

myocardial perfusion imaging (GMPI) before anthracyclines chemotherapy were enrolled prospectively. GMPI was performed after 6 cycles or more of chemotherapy. Changes of myocardial markers, electrocardiogram (ECG) indicators, left ventricular function indicators including left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), peak filling rate (PFR), summed motion score (SMS) and summed thickening score (STS) as well as left ventricular systolic synchrony indicators including phase bandwidth (BW), phase standard deviation (SD) and entropy before and after anthracyclines chemotherapy were analyzed. Paired *t* test, Wilcoxon signed rank test and  $\chi^2$  test were used for data analysis. **Results** Compared with pre-chemotherapy, the left ventricular systolic synchrony indicators were significantly higher than those before chemotherapy (BW:  $(42.81 \pm 11.37)^\circ$  vs  $(29.28 \pm 8.68)^\circ$ ; SD:  $(11.65 \pm 4.64)^\circ$  vs  $(8.79 \pm 3.14)^\circ$ ; entropy:  $(39.84 \pm 5.51)\%$  vs  $(36.19 \pm 5.94)\%$ ; *t* values:  $-9.132$  to  $-3.173$ , all  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in other indicators (*t* values:  $-1.161$  to  $1.750$ , *z* values:  $-1.633$  to  $-0.096$ , all  $P > 0.05$ ). Of 32 patients, 13 patients (40.62%) had left ventricular systolic dyssynchrony, and the rate of chemotherapy-induced left ventricular systolic dyssynchrony was significantly higher than that of left ventricular dysfunction (15.62%, 5/32;  $\chi^2 = 4.947$ ,  $P = 0.025$ ). All 5 patients with left ventricular dysfunction caused by chemotherapy had left ventricular systolic dyssynchrony. The LVEF of the chemotherapy-induced left ventricular systolic dyssynchrony group was significantly lower than that of the left ventricular systolic synchronization group ( $(54.54 \pm 9.25)\%$  vs  $(66.79 \pm 7.65)\%$ ;  $t = 4.087$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Left ventricular systolic dyssynchrony can be appeared in DLBCL patients after chemotherapy and is significantly earlier than left ventricular dysfunction, which can be an early indicator of cardiotoxicity caused by anthracycline chemotherapy.

**【Key words】** Lymphoma, large B cell, diffuse; Drug therapy, combination; Anthracyclines; Ventricular function, left; Myocardial perfusion imaging

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81471690, 81701737); Jiangsu Natural Science Foundation (BK20150253); Jiangsu Province Science and Technology Program of Standardized Diagnosis and Treatment of Key Diseases (BE2015635); Changzhou Science and Technology Support Program (Social Development Project; CE20175029)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.004

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤最常见的亚型, 蒽环类药物是治疗 DLBCL 最常用的化疗药物, 经其化疗后的 DLBCL 患者 5 年生存率达 63%<sup>[1]</sup>。然而随着蒽环类药物剂量的累积, 其导致的不可逆性心肌损害不容忽视, 文献报道约 57% 应用蒽环类药物治疗的患者会出现心功能受损, 约 16% ~ 20% 会进展为充血性心力衰竭<sup>[2]</sup>; 接受蒽环类药物化疗后出现心肌损害的患者的心脏不良事件发生率明显高于无心肌损害者; 若化疗后出现心力衰竭, 其 2 年内心源性死亡率约高达 60%<sup>[3]</sup>。因此, 早期监测蒽环类药物所致心肌损害、预防不可逆心脏功能下降至关重要。目前, 欧洲心脏病学会推荐评价心肌损害的常规检查指标是左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)<sup>[4]</sup>。但 LVEF 灵敏度较低, 很难发现早期亚临床状态的心功能受损<sup>[5]</sup>; 且 LVEF 会一定程度地低估心肌损害的程度, 当心肌损害处于亚临床心功能下降时, LVEF 多正常<sup>[6]</sup>, 所以 LVEF 并不是早期评价蒽环类药物所致心肌损害的理想指标。

研究发现通过超声心动图获得的左心室收缩不同步可能是早期评价蒽环类药物化疗所致心肌损害的重要指标之一, 相较 LVEF 下降可能更为灵敏<sup>[7]</sup>。但超声心动图结果易受操作者影响, 可重复性较差。

门控心肌灌注显像 (gated myocardial perfusion imaging, GMPI) 可通过心肌有无灌注异常直观显示心肌损害的范围和程度, 还可获得左心室收缩及舒张的定量指标以及左心室收缩同步性指标, 较超声心动图具有更好的重复性<sup>[8-9]</sup>。本研究利用 GMPI 评价 DLBCL 患者化疗前后左心室收缩同步性, 旨在明确: (1) DLBCL 患者行蒽环类药物化疗前后的左心室收缩同步性有无变化; (2) 左心室收缩不同步能否作为早期评价化疗所致亚临床心功能受损的指标; (3) 左心室收缩不同步评价化疗所致心肌损害是否优于 LVEF。

## 资料与方法

1. 研究对象。前瞻性纳入 2016 年 6 月至 2019 年 1 月在常州市第一人民医院接受治疗的初次确诊为 DLBCL 的患者 32 例, 其中男 22 例、女 10 例, 年龄 22 ~ 73 (54.4 ± 14.2) 岁。32 例入组患者中高血压 6 例 (18.75%), 糖尿病 4 例 (12.50%), 高脂血症 7 例 (21.88%), 患者体质指数 (body mass index, BMI) 为 (24.58 ± 3.02) kg/m<sup>2</sup>。所有患者均采用利妥昔单抗克隆抗体 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松 (rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone, R-CHOP) 方案进行连续至少 6 个疗程化疗, 阿霉素累计剂量为 280 ~ 400 (362.5 ±

44.3)  $\text{mg}/\text{m}^2$ , 所有患者均未接受涉及胸腔部位的放疗。排除标准:既往有冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、心肌炎、心肌病、心脏瓣膜病、风湿性心脏病、先天性心脏病病史;曾行心脏或心包手术;心律失常;控制不佳的高血压、糖尿病;既往有心力衰竭病史;认知功能障碍;无法获得清晰影像者。DLBCL 患者于化疗前后均行心肌标志物、心电图及 GMPI 检查。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,患者均签署知情同意书。

2. 心肌标志物及心电图检查。心肌标志物检测包括肌钙蛋白 I (troponin I, Tn I)、肌酸激酶(creatinase, CK)同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、N 端前脑钠肽(NT-pro brain natriuretic peptide, NT-proBNT)。化疗前后均行 12 导联心电图,获得 QRS 波宽、QTC 间期。

3. GMPI 显像方法及图像判读。GMPI 采用德国 Siemens 公司 Symbia T16 型双探头 SPECT/CT 仪,显像剂 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI)由上海欣科医药有限公司提供,放化纯 $>95\%$ ,注射剂量 740~925 MBq。采集条件:平行孔低能高分辨准直器,矩阵  $128 \times 128$ ,放大倍数 1.45,双探头呈  $90^\circ$ ,各旋转  $90^\circ, 180^\circ$ 采集,  $6^\circ/\text{帧}$ ,每帧采集 35 s,门控采集将每个心动周期分为 8 帧。采用迭代法(迭代 10 次,子集数为 4)重建后,获得心脏短轴、水平长轴和垂直长轴图像。由 2 位有经验的核医学科医师分别视觉评价心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)图有无异常,所有结果均经 2 人判读并取得一致。

应用 Cedars 定量灌注 SPECT(quantitative perfusion SPECT, QPS)软件(美国 Cedars-Sinai 医学中心)分析静息重建后的图像,获得静息灌注总积分(summed rest score, SRS);应用 Cedars 定量门控 SPECT(quantitative gated SPECT, QGS 软件)分析重建后的 GMPI 断层图像,获得 LVEF、左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、高峰充盈率(peak filling rate, PFR)、室壁增厚异常总分(summed thickening score, STS)及室壁运动异常总分(summed motion score, SMS)及左心室收缩同步性指标[相位直方图带宽(bandwidth, BW;代表左心室 95%的相位分布)、相位标准差(standard deviation, SD;相位角度分布的标准差)和熵(entropy;代表左心室收缩的混乱程度)]。BW、SD、熵的值越小,左心室收缩同步性越好;反

之,左心室收缩同步性越差。

4. 化疗后心肌损害的定义。参照欧洲心脏病学会推荐标准,将化疗后 LVEF 较化疗前下降 $\geq 10\%$ 且 $<50\%$ 定义为化疗后心肌损害所致左心室功能受损<sup>[4]</sup>;以化疗后 BW、SD 或熵大于化疗前  $\bar{x} + 2s$  定义为化疗后心肌损害所致左心室收缩不同步。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 23.0 软件分析数据,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,计数资料以频数(百分比)表示。采用配对  $t$  检验或 Wilcoxon 符号秩检验比较化疗前后患者心肌标志物、心电图指标、心功能指标及左心室收缩同步性指标,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者一般资料。32 例患者均行 6 个周期蒽环类药物化疗,中位随访 9.6 个月,化疗过程中未发生临床心血管事件。

2. 化疗前后患者资料对比(表 1)。化疗前后患者 MPI 图像均无异常, SRS 无明显差异( $z = -1.633$ ,  $P > 0.05$ )。与化疗前相比,化疗后患者 C 反应蛋白及心肌标志物均未发生异常变化( $t = -1.161 \sim -0.203$ , 均  $P > 0.05$ )。化疗后心电图 QRS 波宽、QTC 间期、LVEDV、LVESV、LVEF、PFR、STS 及 SMS 变化差异均无统计学意义( $t = -0.176 \sim 1.750$ ,  $z = -0.160, -0.096$ , 均  $P > 0.05$ )。化疗后患者出现左心室收缩不同步, BW、SD、熵均明显高于化疗前( $t = -9.132 \sim -3.173$ , 均  $P < 0.05$ )。

3. 化疗所致左心室功能受损与化疗所致左心室收缩不同步的比较。化疗后共 5 例(15.62%, 5/32)患者出现左心室功能受损,以化疗后  $\text{BW} > 46.6^\circ$  或  $\text{SD} > 15.1^\circ$  或熵  $> 48.1\%$  定义为化疗所致左心室收缩不同步。13 例(40.62%, 13/32)患者出现左心室收缩不同步( $\chi^2 = 4.947$ ,  $P = 0.025$ )。5 例化疗所致左心室功能受损者均出现了左心室收缩不同步, 8 例化疗后仅出现左心室收缩不同步(图 1, 2)。化疗后左心室收缩不同步组(13 例)的 LVESV 明显高于左心室收缩同步组[19 例;  $(38.54 \pm 18.04)$  和  $(25.63 \pm 9.45)$  ml;  $t = -2.645$ ,  $P = 0.013$ ], LVEF 明显低于左心室收缩同步组[ $(54.54 \pm 9.25)\%$  和  $(66.79 \pm 7.65)\%$ ;  $t = 4.087$ ,  $P < 0.01$ ]。

## 讨 论

蒽环类药物引起心肌损害的主要机制为铁介导

表 1 32 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者蒽环类药物化疗前后的资料比较 [  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

时间	QRS 波宽 (ms)	QTC 间期 (ms)	SRS (分)	LVEDV (ml)	LVESV (ml)	LVEF (%)
化疗前	98.3±6.4	416±14	0(0, 1)	83.94±21.45	30.53±12.56	64.41±7.76
化疗后	97.9±4.8	424±11	0(0, 1)	79.87±21.16	30.87±14.81	61.81±10.22
检验值	-0.176 <sup>a</sup>	-0.152 <sup>a</sup>	-1.633	1.227 <sup>a</sup>	-0.160 <sup>a</sup>	1.750 <sup>a</sup>
P 值	0.886	0.897	0.102	0.229	0.874	0.090

时间	PFR (EDV/s)	SMS (分)	STS (分)	BW (°)	SD (°)	熵 (%)
化疗前	2.68±0.68	0(0, 1)	0(0, 1)	29.28±8.68	8.79±3.14	36.19±5.94
化疗后	2.46±0.77	0(0, 1)	0(0, 1)	42.81±11.37	11.65±4.64	39.84±5.51
检验值	1.140 <sup>a</sup>	-0.096	-0.160	-9.132 <sup>a</sup>	-3.173 <sup>a</sup>	-3.230 <sup>a</sup>
P 值	0.263	0.895	0.910	<0.01	0.003	0.003

注:<sup>a</sup> 为 *t* 值,余为 *z* 值;BW 为相位直方图带宽,EDV 为舒张末期容积,LVEDV 为左心室舒张末期容积,LVEF 为左心室射血分数,LVESV 为左心室收缩末期容积,PFR 为高峰充盈率,SD 为相位标准差,SMS 为室壁运动异常总分,SRS 为静息灌注总积分,STS 为室壁增厚异常总分

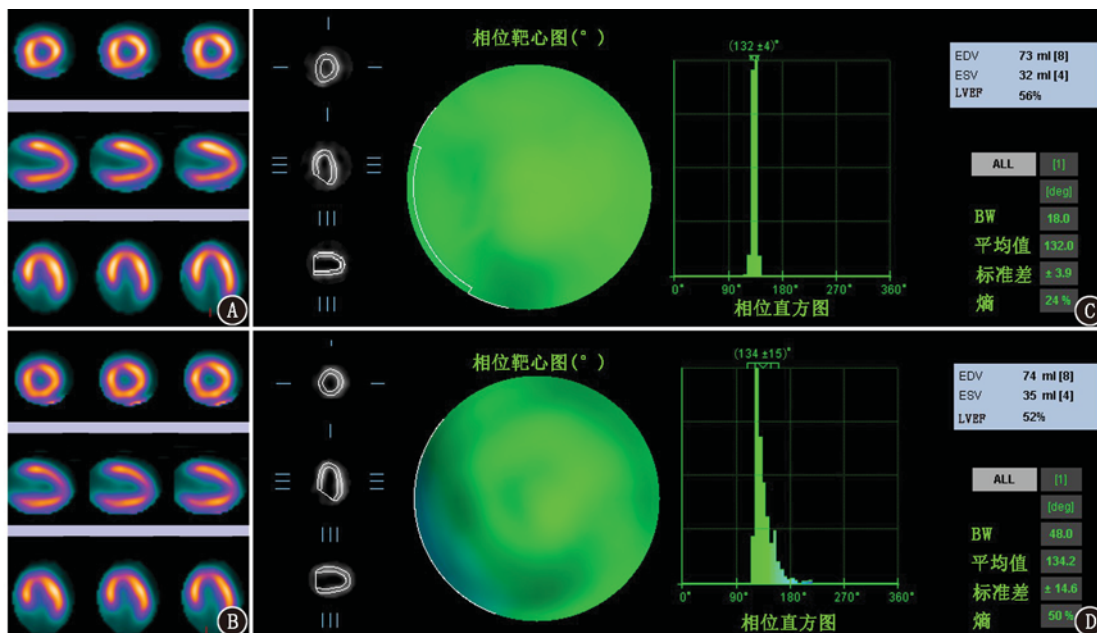


图 1 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者 (女,55 岁) 蒽环类药物化疗前后门控心肌灌注显像 (GMPI) 图和相位分析图。A, B. GMPI 示化疗前 (A) 后 (B) 均无明显灌注异常; C. 化疗前左心室收缩功能正常, GMPI 相位靶心图分布均匀一致, 相位直方图窄而尖, 左心室收缩同步性好; D. 化疗 6 个疗程后左心室收缩功能未出现明显异常变化, 但 GMPI 相位靶心图较化疗前分布不均匀, 相位直方图显示基底明显变宽, 左心室收缩不同步。BW 为相位直方图带宽, EDV 为舒张末期容积, ESV 为收缩末期容积, LVEF 为左心室射血分数

的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生及促进心肌的氧化应激; 蒽环类药物螯合铁离子后触发氧自由基, 尤其是羟自由基的生成, 导致心肌细胞膜脂质过氧化和心肌线粒体 DNA 损伤<sup>[10]</sup>。蒽环类药物具有亲心肌特性, 更易在心肌细胞停留, 而心脏组织缺少过氧化氢酶, 抗氧化活性较弱, 最终造成心肌细胞发生变性、水肿、纤维化, 甚至发生细胞萎缩、坏死, 其所致心肌损害多不可逆<sup>[11-12]</sup>。

临床上常采用超声测量 LVEF 作为评价化疗所致心肌损害的筛查指标, 但 LVEF 的灵敏度较低, 不能仅凭 LVEF 来评估化疗所致早期心脏损害<sup>[5]</sup>。有文献报道在心脏功能受损的早期, 大多数患者呈亚临床状态的心肌损害, 此时左心室功能、心电图、心

肌标志物等指标无明显阳性改变, 只有当心肌严重受损或心脏整体功能受损时, 才会出现左心室收缩功能等指标的异常改变<sup>[13]</sup>。本研究中 DLBCL 患者行蒽环类药物化疗后, 左心室功能指标 (LVEF、PFR)、心电图指标 (QRS 波宽、QTC 间期) 以及心肌标志物 (TnI、CK-MB、LDH、NT-proBNT) 等变化差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 进一步证实了上述指标并不能早期发现亚临床状态的心肌损害。

有研究报道, 儿童恶性肿瘤患者接受蒽环类药物治疗后尽管左心功能正常, 但已出现左心室收缩不同步, 提示左心室收缩不同步可能是评价蒽环类药物所致亚临床心肌损害的灵敏指标<sup>[14]</sup>。另有研究应用超声心动图发现乳腺癌患者行蒽环类药物化

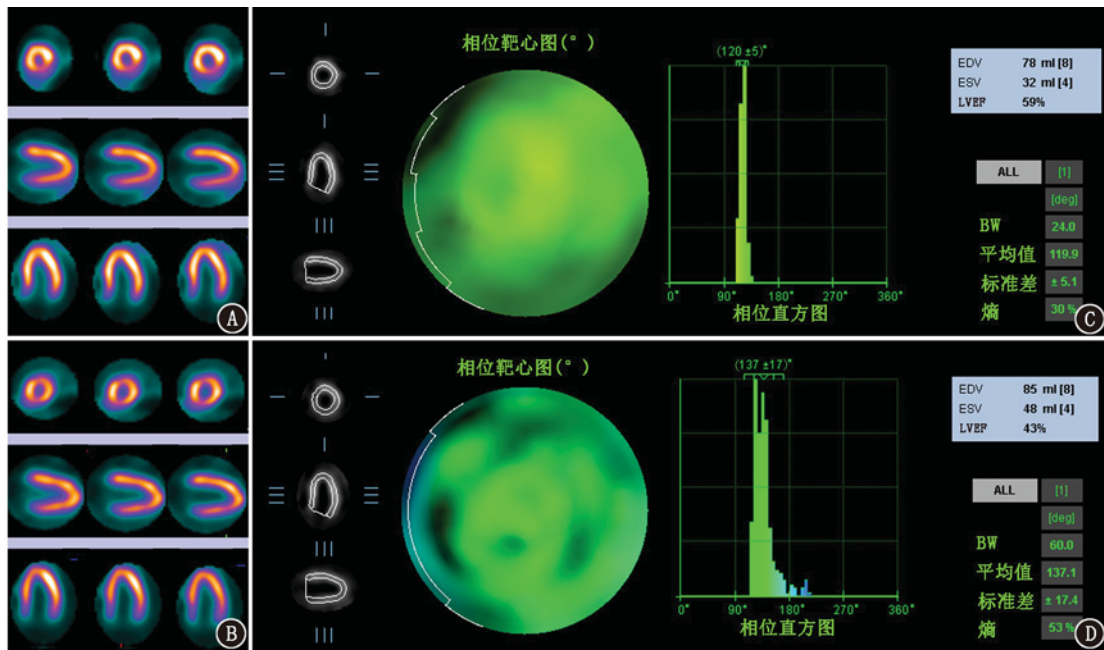


图2 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者(男,62岁)蒽环类药物化疗前后门控心肌灌注显像(GMPI)图和相位分析图。A、B. GMPI示化疗前(A)后(B)均无明显灌注异常;C.化疗前左心室收缩功能正常,GMPI相位靶心图分布均匀一致,相位直方图窄而尖,左心室收缩同步性良好;D.化疗6个疗程后左心室收缩功能明显减低,GMPI相位靶心图较化疗前相位分布明显不均匀,相位直方图显示基底明显变宽,化疗后出现心功能减低,同时出现左心室明显收缩不同步。BW为相位直方图带宽,EDV为舒张末期容积,ESV为收缩末期容积,LVEF为左心室射血分数

疗早期,在左心室整体收缩功能尚正常时,左心室部分节段心肌已经开始出现收缩不同步现象<sup>[15]</sup>。GMPI不仅可定量评价左心室收缩及舒张功能,利用相位分析技术还可“一站式”评估左心室收缩同步性,且重复性高、结果不受操作者因素干扰<sup>[16]</sup>,但目前鲜有研究报道GMPI所得左心室收缩不同步在早期评价肿瘤化疗所致心肌损害中的应用。本研究应用GMPI评价DLBCL患者蒽环类药物化疗前后左心室功能及左心室收缩同步性的变化,与化疗前相比,化疗后LVEF变化无明显差异,而化疗后左心室收缩同步性明显变差,且化疗所致左心室收缩不同步的比例(40.62%)明显高于化疗所致左心室功能受损(5/32, 15.62%;  $\chi^2 = 4.947, P = 0.025$ ),与上述研究结果一致。本研究中,5例化疗所致左心室功能受损的DLBCL患者均出现左心室收缩不同步,而8例化疗后出现左心室收缩不同步的患者未出现左心室功能受损,由此说明,LVEF评价化疗所致心肌损害的灵敏度低于左心室收缩不同步。分析原因可能是蒽环类化疗药物治疗的早期主要是对局灶心肌组织产生损伤,受累的部分心肌运动幅度减低,而周围正常的心肌组织运动幅度仍在正常范围或者代偿性增强,从而出现左心室收缩不同步性现象,而此时左心室的整体收缩功能尚处于正常范围之

内<sup>[14,17]</sup>。此外,有研究报道蒽环类药物所致左心室收缩不同步可能与累积剂量有关,当化疗早中期蒽环类药物累积剂量较小时,左心室收缩同步性仍在正常范围<sup>[18]</sup>。根据欧洲心脏病学会推荐,当阿霉素累积剂量达 $240 \text{ mg/m}^2$ 时,需尽早进行心功能监测<sup>[4]</sup>;本研究纳入患者均为R-CHOP方案化疗6个疗程以上者,阿霉素累积剂量已超过 $240 \text{ mg/m}^2$ 。本研究中蒽环类药物所致左心室收缩不同步的比例为40.62%(13/32),且化疗所致左心室收缩不同步组的LVEF明显低于左心室收缩同步组,因此对于蒽环类药物累积剂量高的患者,早期监测化疗所致心肌损害具有重要的临床意义,化疗后左心室收缩不同步可作为早期监测心肌损害的指标,且其早于LVEF受损的出现。

本研究尚存在不足之处,主要为样本量较小,仅分析了初次确诊行R-CHOP方案化疗的DLBCL患者,今后将进一步扩大样本量并纳入不同类型肿瘤的患者,分析蒽环类药物对不同肿瘤的心肌损害情况;其次,本研究主要针对首次化疗疗程结束(6个周期)的DLBCL患者,尚未对化疗早期及长期多次化疗且LVEF在正常范围内的患者进行分组,该部分有待进一步深入研究;此外,本研究后续将进行长期随访,分析化疗所致左心室收缩不同步对DLBCL

患者预后的影响。

综上, GMPI 相位分析所得左心室收缩不同步可作为评价蒽环类药物化疗所致心肌损害的定量指标, 其可早期发现化疗所致亚临床状态的心肌损害, 为及时调整化疗方案以及早期干预化疗所致心肌损害提供重要的参考信息。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64 (4): 252-271. DOI:10.3322/caac.21235.
- [2] van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1429-1437. DOI:10.1200/JCO.2010.33.4730.
- [3] Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(15): 1077-1084. DOI:10.1056/NEJM200004133421502.
- [4] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211.
- [5] 袁丽君. 肿瘤心脏病学: 超声医学面临的机遇与挑战 [J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2018, 15(6): 401-403. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2018.06.001.  
Yuan LJ. Onco-cardiology: opportunities and challenges in ultrasound medicine [J/CD]. *Chin J Med Ultrasound (Electronic Edition)*, 2018, 15(6): 401-403. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2018.06.001.
- [6] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A): 2751-2768. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
- [7] Ylänen K, Eerola A, Vettenranta K, et al. Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(11): 1886-1892. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.03.019.
- [8] 张飞飞, 徐敏, 王跃涛, 等. 二维斑点追踪显像、实时三维超声心动图评价急性心肌梗死早期左心室机械不同步动态演变及与核素心肌显像的比较 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(2): 164-169. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.02.015.  
Zhang FF, Xu M, Wang YT, et al. Temporal changes of left ventricular mechanical dyssynchrony early after acute myocardial infarction assessed by two-dimensional speckle tracking imaging and real-time three-dimensional echocardiography: a comparison with single photo emission computed tomography gated myocardial perfusion imaging measurement [J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2018, 27(2): 164-169. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.02.015.
- [9] Chen J, Garcia EV, Bax JJ, et al. SPECT myocardial perfusion imaging for the assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony [J]. *J Nucl Cardiol*, 2011, 18(4): 685-694. DOI:10.1007/s12350-011-9392-x.
- [10] Mukai M, Komori K, Oka T. Mechanism and management of cancer chemotherapy-induced atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(10): 994-1002. DOI:10.5551/jat.RV17027.
- [11] Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention [J]. *Heart*, 2018, 104(12): 971-977. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312103.
- [12] Lipschultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2629-2636. DOI:10.1200/JCO.2005.12.121.
- [13] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(10): 1063-1093. DOI:10.1093/ehjci/jeu192.
- [14] Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, et al. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy [J]. *Heart*, 2010, 96(14): 1137-1141. DOI:10.1136/hrt.2010.194118.
- [15] 伍婷婷, 姜凡, 张新书, 等. 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 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(5): 653-656.  
Wu TT, Jiang F, Zhang XS, et al. Left ventricular systolic synchrony in breast cancer patients receiving anthracycline using real-time three-dimensional echocardiography [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2015, 50(5): 653-656.
- [16] 王跃涛, 王建锋, 杨敏福, 等. 门控心肌灌注断层显像相位分析评价健康人左室心肌收缩同步性 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(5): 347-350. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.05.008.  
Wang YT, Wang JF, Yang MF, et al. Left ventricular synchrony assessed by phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT imaging in healthy subjects [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(5): 347-350. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.05.008.
- [17] Okuma H, Noto N, Tanikawa S, et al. Impact of persistent left ventricular regional wall motion abnormalities in childhood cancer survivors after anthracycline therapy: assessment of global left ventricular myocardial performance by 3D speckle-tracking echocardiography [J]. *J Cardiol*, 2017, 70(4): 396-401. DOI:10.1016/j.jjcc.2016.12.015.
- [18] Cheng KH, Handschumacher MD, Assuncao BMBL, et al. Contraction timing patterns in patients treated for breast cancer before and after anthracyclines therapy [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017, 30(5): 454-460. DOI:10.1016/j.echo.2016.12.013.

(收稿日期: 2019-07-19)