

## · 临床研究 ·

# <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像诊断非霍奇金淋巴瘤化疗后心肌损伤的价值

周明舸 邱春 王建锋 邵晓梁 王跃涛

苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院核医学科 213003

通信作者:王跃涛, Email: yuetao-w@163.com

**【摘要】目的** 探讨化疗前后<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT显像左心室标准摄取值(SUV<sub>LV</sub>)能否用于诊断非霍奇金淋巴瘤(NHL)化疗后心肌损伤。**方法** 回顾性分析2016年1月至2019年6月22例确诊为NHL并接受含蒽环类药物化疗方案治疗的患者[男13例,女9例,年龄(58±13)岁]资料。患者化疗前后均于常州市第一人民医院行门控心肌灌注显像(GMPI)及全身<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像。利用化疗前后GMPI舒张功能减退情况判断是否存在化疗后心肌损伤,使用两独立样本t检验及配对t检验分析比较心肌损伤与未损伤患者化疗前后SUV<sub>LV</sub>的变化情况,使用受试者工作特征(ROC)曲线分析SUV<sub>LV</sub>能否用于诊断化疗后心肌损伤。**结果** 相比于心肌未损伤患者(16例),心肌损伤患者(6例)化疗后左心室射血分数(LVEF)降低程度较大[ΔLVEF:(-5.8±7.5)%与(2.7±3.8)%;t=2.657,P<0.05]。心肌损伤患者化疗后SUV<sub>LV</sub>较化疗前有增高趋势[最大SUV<sub>LV</sub>(SUV<sub>LVmax</sub>):7.5±4.4与2.6±1.0,t=2.585,P<0.05;平均SUV<sub>LV</sub>(SUV<sub>LVmean</sub>):3.7±2.2与1.6±0.8;t=2.119,P>0.05],而心肌未损伤患者化疗前后SUV<sub>LV</sub>无明显差异(SUV<sub>LVmax</sub>:5.7±4.9与5.6±4.8,SUV<sub>LVmean</sub>:2.8±2.3与2.8±2.2;t值:0.130、0.069,均P>0.05)。相比于心肌未损伤患者,心肌损伤患者具有更高的ΔSUV<sub>LV</sub>(t值:2.494、2.163,均P<0.05)和更低的化疗前SUV<sub>LVmax</sub>(t=2.436,P<0.05)。ROC曲线分析示ΔSUV<sub>LVmax</sub>及ΔSUV<sub>LVmean</sub>具有诊断化疗后心肌损伤的价值,ΔSUV<sub>LVmax</sub>的曲线下面积(AUC)更高,为0.844(95%CI:0.673~1.000);当界值为1.1时,ΔSUV<sub>LVmax</sub>诊断心肌损伤的灵敏度为5/9,特异性为13/16。**结论** NHL患者化疗后心肌损伤与更高的ΔSUV<sub>LVmax</sub>、ΔSUV<sub>LVmean</sub>和更低的化疗前SUV<sub>LVmax</sub>相关,ΔSUV<sub>LVmax</sub>可作为诊断化疗后心肌损伤的指标。

**【关键词】** 淋巴瘤,非霍奇金;心脏毒性;药物疗法;正电子发射断层显像术;体层摄影术,发射型计算机;脱氧葡萄糖

**基金项目:**国家自然科学基金(81871381, 81701734);江苏省“双创计划”人才项目;江苏省第五期“333工程”第三层次人才项目;常州市卫生健康委青年人才科技项目(QN201921)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190926-00212

## Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the detection of the anthracycline induced cardiotoxicity in non-Hodgkin lymphoma

Zhou Mingge, Qiu Chun, Wang Jianfeng, Shao Xiaoliang, Wang Yuetao

Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou First People's Hospital, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Wang Yuetao, Email: yuetao-w@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the value of standardized uptake value of the left ventricle (SUV<sub>LV</sub>) during <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT imaging in the detection of the cardiotoxicity of anthracycline in non-Hodgkin lymphoma (NHL). **Methods** Twenty-two patients (13 males and 9 females, age: (58±13) years) diagnosed as NHL from January 2016 to June 2019 were retrospectively enrolled in the study. All patients received chemotherapy regimens containing anthracycline. The gated myocardial perfusion imaging (GMPI) and whole body <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging were performed before and after chemotherapy in Changzhou First People's Hospital. The significant reduction of diastolic function after chemotherapy measured by GMPI was defined as anthracycline induced myocardial injury. The SUV<sub>LV</sub> before and after chemotherapy and the changes (ΔSUV<sub>LV</sub>) in patients with or without myocardial injury were compared with independent-sample t test or paired t test. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine whether SUV<sub>LV</sub> could be used to detect anthracycline induced myocardial injury. **Results** The reduction of LVEF after chemotherapy was more significant in myocardial injury group ( $n=6$ ) than that in patients without myocardial injury ( $n=16$ ; ΔLVEF: (-5.8±7.5)% vs (2.7±3.8)%,  $t=2.657$ ,  $P<$

0.05). After chemotherapy, an increase was found in  $SUV_{LV}$  of patients with myocardial injury (maximum  $SUV_{LV}$  ( $SUV_{LVmax}$ ):  $7.5 \pm 4.4$  vs  $2.6 \pm 1.0$ ,  $t=2.585$ ,  $P<0.05$ ; mean  $SUV_{LV}$  ( $SUV_{LVmean}$ ):  $3.7 \pm 2.2$  vs  $1.6 \pm 0.8$ ,  $t=2.119$ ,  $P>0.05$ ), but no differences were found in  $SUV_{LV}$  of patients without myocardial injury ( $SUV_{LVmax}$ :  $5.7 \pm 4.9$  vs  $5.6 \pm 4.8$ ,  $SUV_{LVmean}$ :  $2.8 \pm 2.3$  vs  $2.8 \pm 2.2$ ;  $t$  values: 0.130, 0.069, both  $P>0.05$ ). Compared with patients without myocardial injury, patients with myocardial injury had higher  $\Delta SUV_{LV}$  ( $t$  values: 2.494, 2.163, both  $P<0.05$ ) and lower pre-chemotherapy  $SUV_{LVmax}$  ( $t=2.436$ ,  $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that  $\Delta SUV_{LVmax}$  and  $\Delta SUV_{LVmean}$  could be used for the detection of chemotherapy induced cardiotoxicity, and higher area under curve (AUC) of  $\Delta SUV_{LVmax}$  was found (AUC=0.844, 95% CI: 0.673–1.000). When the threshold value was 1.1, the sensitivity and specificity of  $\Delta SUV_{LVmax}$  in the detection of myocardial injury were 5/6 and 13/16, respectively. **Conclusions** Higher  $\Delta SUV_{LVmax}$  and  $\Delta SUV_{LVmean}$ , as well as lower baseline  $SUV_{LVmax}$  are correlated with cardiotoxicity of anthracycline.  $\Delta SUV_{LVmax}$  has a potential for the diagnosis of anthracycline induced cardiotoxicity in patients with NHL.

**【Key words】** Lymphoma, non-Hodgkin; Cardiotoxicity; Drug therapy; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81871381, 81701734); Innovative and Entrepreneurial Talents Plan of Jiangsu Province; 5th Phase of "333 Project" of Jiangsu Province; Youth Talent Science and Technology Project of Changzhou Commission of Health (QN201921)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190926-00212

近年来,随着肿瘤学研究和相关诊疗技术的进步,恶性肿瘤的致死率大幅降低,但抗肿瘤治疗相关的心血管并发症却已成为肿瘤患者死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>。蒽环类药物是非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 常用的化疗药物,心脏毒性是其常见且最为严重的不良反应,心脏毒性发生后可在数小时、数周、数月或数年内进展为左心衰竭,严重影响肿瘤患者的生存期和生活质量<sup>[2]</sup>。临床研究发现,蒽环类药物引起左心功能不全、心力衰竭等心脏不良事件的发生率达 3%~26%,亚临床心肌损伤的发生率更是高达 30%<sup>[3-4]</sup>。因此,化疗后心肌损伤(尤其是亚临床心肌损伤)的诊断对于及时做出医疗干预并改善远期心脏功能尤为关键。目前,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)是基于左心功能的常用诊断化疗心脏毒性指标<sup>[5]</sup>,但存在灵敏度低等局限性,并非理想手段。因此,拓宽化疗心脏毒性的诊断方法非常重要。

<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 显像能够准确反映组织或病灶的糖代谢水平,在淋巴瘤的分期及疗效评价中得到广泛应用<sup>[6]</sup>。化疗所致心肌损伤存在心肌细胞能量代谢障碍,表现为代谢底物由脂肪酸向葡萄糖转变<sup>[7]</sup>,因此心肌 FDG 摄取可能随之发生变化,但目前国内相关研究较少。PET/CT 在对淋巴瘤进行分期、疗效评估的同时,对诊断化疗所致心肌损伤是否具有附加价值,值得深入探讨。本研究拟通过比较化疗所致心肌损伤患者与心肌未损伤患者化疗前后 PET/CT 显像左心室标准摄取值 (standardized uptake value of the left ventricle,  $SUV_{LV}$ ) 的差异,阐明心肌损伤过程中左心室心肌糖代谢水平的变化情况,并明确 PET/CT 能

否用于诊断化疗后心肌损伤。

## 资料与方法

**1. 研究对象。**共 22 例[男 13 例,女 9 例,年龄 ( $58 \pm 13$ ) 岁]于 2016 年 1 月至 2019 年 6 月明确诊断为 NHL 的患者纳入本回顾性研究,所有患者均接受含蒽环类药物的化疗方案治疗,并于本科行化疗前后门控心肌灌注显像(gated myocardial perfusion imaging, GMPI) 及全身 PET/CT 显像。排除标准:治疗过程中接受胸腔部位的放疗;既往有冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、心肌炎、心肌病、心脏瓣膜病、风湿性心脏病、先天性心脏病、心力衰竭病史;既往有心脏或心包手术史;心律失常;控制不佳的高血压和糖尿病;影像质量不佳。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

**2. GMPI 方法及图像处理。**使用德国 Siemens Symbia T16 型双探头 SPECT/CT 仪进行 GMPI;显像剂<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-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%,注射剂量为 740~925 MBq。采集条件:平行孔低能高分辨准直器,矩阵为  $128 \times 128$ , 放大倍数为 1.45, 双探头呈  $90^\circ$ , 各旋转  $90^\circ$ ,  $180^\circ$  采集,  $6^\circ/\text{帧}$ ,  $35 \text{ s}/\text{帧}$ ;门控采集将每个心动周期分为 8 帧。采集结束后用迭代法(迭代次数 10, 子集 4)重建图像数据,获得心脏短轴、水平长轴及垂直长轴图像。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,获得反映左心室收缩及舒张功能的参数 LVEF、高峰充盈率(peak filling rate, PFR)。目前认为,在化疗所致心肌损伤过程中,左心室舒张功能障碍比收缩功能障碍更

早出现,但尚无公认的指标<sup>[1]</sup>,本研究将化疗后 PFR 显著减低定义为化疗心肌损伤,并设定  $\Delta\text{PFR}$ (化疗后 PFR-化疗前 PFR)的界值为均数-1 倍标准差。

3.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像方法及图像处理。使用德国 Siemens Biograph mCT(64) PET/CT 仪进行全身  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像;显像剂为放化纯>95% 的  $^{18}\text{F}$ -FDG,由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司提供。在检查前患者须禁食 6 h 以上,检测患者血糖水平,当血糖<11.1 mmol/L 时,即可静脉注射  $^{18}\text{F}$ -FDG(注射剂量按体质量 3.70~5.55 MBq/kg),注射后患者于安静、避光的环境中静息 45~60 min,之后行 PET/CT 扫描。首先行 CT 扫描,使用 Care-Dose 四维技术(在 CT 扫描时,管电流会依据人体体型、解剖结构、组织密度的不同进行自动调整),参数如下:管电压为 100 kV,螺距为 0.8,球管单层的旋转时间为 0.5 s,层厚为 5 mm,参考毫安秒为 60~180 mAs;CT 扫描结束之后立刻行 PET 扫描,使用三维模式采集图像,根据患者身高进行 5~7 个床位连续扫描,扫描范围从颅底到股骨近段,采集时间为 2 min/床位。采集结束后通过 Syngo TrueD 软件对图像进行重建,形成横断面、冠状面、矢状面断层图像及三维投影图像。对于 PET 左心室清晰显影的患者,在 PET 图像中手动勾画左心室心肌感兴趣区(region of interest, ROI)并获得最大(maximum)及平均(mean)SUV<sub>LV</sub>(SUV<sub>LVmax</sub>、SUV<sub>LVmean</sub>);对于因左心室心肌 FDG 摄取过低而显影不清的患者,利用 PET/CT 融合图像勾画左心室心肌 ROI,并获得 SUV<sub>LVmax</sub> 及 SUV<sub>LVmean</sub><sup>[8-9]</sup>。以肿瘤各病灶最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>)的 41% 为阈值勾画病灶,得到肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)及相应的平均标准摄取值(mean standardized uptake value, SUV<sub>mean</sub>),计算肿瘤病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG),TLG 为肿瘤各病灶 MTV×SUV<sub>mean</sub> 的总和<sup>[10]</sup>。

4. 统计学处理。使用 IBM SPSS 20.0 软件进行分析。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的定量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示;使用配对  $t$  检验比较化疗前后连续变量差异,使用两独立样本  $t$  检验及 Mann-Whitney U 检验比较组间连续变量差异。定性资料以频数和百分比表示,并使用  $\chi^2$  检验进行组间率的比较。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 SUV<sub>LV</sub> 等是否具有诊断心肌损伤的能力。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者一般情况。22 例 NHL 患者中高血压 4 例(18.2%),糖尿病 4 例(18.2%),高脂血症 4 例(18.2%);弥漫大 B 细胞淋巴瘤 15 例(68.2%),滤泡性淋巴瘤 5 例(22.7%),外周 T 细胞淋巴瘤共 2 例(9.1%);18 例(81.8%)接受利妥昔单克隆抗体(简称单抗)联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松(即 R-CHOP)或环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松(即 CHOP)化疗方案,2 例(9.1%)接受利妥昔单抗联合(剂量调整的)依托泊苷、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松(即 R-DA-EPOCH)化疗方案,1 例(4.5%)接受利妥昔单抗联合环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、甲氨蝶呤(即 R-CODOX-M)+R-CHOP 化疗方案,1 例(4.5%)接受环磷酰胺、长春地辛、阿霉素、地塞米松(或甲氨蝶呤)、阿糖胞苷(即 Hyper-CVAD)化疗方案;9 例(40.9%)使用脂质体阿霉素化疗的患者累积剂量为按体表面积( $113 \pm 41$ ) mg/m<sup>2</sup>,10 例(45.5%)使用表阿霉素化疗的患者累积剂量为按体表面积( $388 \pm 98$ ) mg/m<sup>2</sup>,另 3 例(13.6%)使用脂质体阿霉素+表阿霉素化疗的患者累积剂量分别为按体表面积( $108 \pm 11$ ) mg/m<sup>2</sup>、( $251 \pm 102$ ) mg/m<sup>2</sup>。所有患者在化疗过程中未发生不良心脏事件。化疗前后 2 次 GMPI 显像时间间隔为 158~1 098[360(194,543)] d,2 次 PET/CT 显像间隔时间为 100~840[265(140,380)] d,化疗前 GMPI 与 PET 显像间隔时间(PET 先于 GMPI 进行则间隔时间为正值,下同)为-14~66[5(0,12)] d,化疗后 GMPI 与 PET 显像间隔时间为-4~869[77(2,176)] d。

2. 化疗前后 GMPI 及 PET/CT 显像结果比较。22 例患者化疗前后 LVEF[( $63.6 \pm 6.7$ )% 与 ( $63.6 \pm 6.7$ )%]、PFR[( $2.6 \pm 0.6$ )舒张末期容积(end-diastolic volume, EDV)/s 与 ( $2.4 \pm 0.5$ ) EDV/s]、SUV<sub>LVmax</sub>( $4.9 \pm 4.4$  与  $6.1 \pm 4.7$ )、SUV<sub>LVmean</sub>( $2.5 \pm 2.0$  与  $3.1 \pm 2.2$ )及 PET/CT 检查前血糖水平[( $5.8 \pm 1.0$ ) 与 ( $5.9 \pm 1.0$ ) mmol/L]差异均无统计学意义( $t$  值:0.033、1.087、1.236、1.299、0.511,均  $P > 0.05$ )。

3. 化疗前后 PET/CT SUV<sub>LV</sub> 与心肌损伤的关系。22 例患者的  $\Delta\text{PFR}$  为 ( $-0.16 \pm 0.71$ ) EDV/s,以  $\Delta\text{PFR}$  的均数-1 倍标准差(即  $-0.87$  EDV/s)为界值,将 22 例患者分为舒张功能减低组(心肌损伤组,6 例)及舒张功能未减低组(心肌未损伤组,16 例),2 组间  $\Delta\text{PFR}$  差异有统计学意义[( $1.0 \pm 0.3$ ) 与 ( $0.1 \pm 0.6$ ) EDV/s; $t = 4.407$ , $P < 0.01$ ]。心肌损伤组患者

化疗后 LVEF 较化疗前有降低的趋势 ( $t=2.575, P=0.05$ ) ,且心肌损伤组化疗后 LVEF 及  $\Delta$ LVEF(化疗后 LVEF-化疗前 LVEF) 均低于心肌未损伤组化疗后 LVEF 及  $\Delta$ LVEF( $t$  值:2.588、2.657, 均  $P<0.05$ )。心肌损伤组化疗后 SUV<sub>LVmax</sub> 高于化疗前, 差异有统计学意义 ( $t=2.585, P<0.05$ ), 而化疗后 SUV<sub>LVmean</sub> 则相对高于化疗前,但差异无统计学意义 ( $t=2.119, P>0.05$ )。心肌未损伤组化疗前后 SUV<sub>LV</sub> 则无明显差异 ( $t$  值:0.130、0.069, 均  $P>0.05$ )。心肌损伤组化疗前 SUV<sub>LVmax</sub> 低于未损伤组化疗前 SUV<sub>LVmax</sub> ( $t=2.436, P<0.05$ ),  $\Delta$ SUV<sub>LVmax</sub> (化疗后 SUV<sub>LVmax</sub>-化疗前 SUV<sub>LVmax</sub>) 及  $\Delta$ SUV<sub>LVmean</sub> (化疗后 SUV<sub>LVmean</sub>-化疗前 SUV<sub>LVmean</sub>) 高于未损伤组相应指标 ( $t$  值:2.494、2.163, 均  $P<0.05$ )。具体数据见表 1。

分别对化疗前 SUV<sub>LVmax</sub> 和  $\Delta$ SUV<sub>LVmax</sub> 及  $\Delta$ SUV<sub>LVmean</sub> 进行 ROC 曲线分析,结果示  $\Delta$ SUV<sub>LVmax</sub> 及  $\Delta$ SUV<sub>LVmean</sub> 均具有预测化疗后心肌损伤的能力,但

$\Delta$ SUV<sub>LVmax</sub> 对应的曲线下面积 (area under curve, AUC) 更高 (AUC=0.844, 95% CI:0.673~1.000),当使用 1.1 作为  $\Delta$ SUV<sub>LVmax</sub> 的界值时,诊断灵敏度为 5/6,特异性为 13/16;化疗前 SUV<sub>LVmax</sub> 不具备诊断化疗后心肌损伤的能力(表 2)。

## 讨 论

蒽环类药物通过多种途径对心肌细胞造成毒性损伤,其重要环节有:(1)抑制拓扑异构酶 2 $\beta$  破坏 DNA 双链结构,诱导心肌细胞凋亡;(2)产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS),损伤心肌细胞结构;(3)线粒体能量代谢障碍,ATP 生成不足<sup>[11-12]</sup>等。正常心肌细胞依靠脂肪酸氧化磷酸化获得约 2/3 的 ATP,当心肌细胞受损时,脂肪酸氧化磷酸化受到抑制,葡萄糖氧化磷酸化代偿性增加,这种现象称为代谢重构<sup>[13]</sup>。笔者通过分析<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 心脏糖代谢水平与蒽环类化疗药物心脏毒性的关

表 1 化疗后心肌损伤与未损伤 NHL 患者的临床及影像学参数对比

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$ )	男/女 (例/例)	表阿霉素剂量 (mg/m <sup>2</sup> ; $\bar{x}\pm s$ )	脂质体阿霉素 剂量(mg/m <sup>2</sup> ; $\bar{x}\pm s$ )	化疗前 LVEF (%; $\bar{x}\pm s$ )	化疗后 LVEF (%; $\bar{x}\pm s$ )	$\Delta$ LVEF (%; $\bar{x}\pm s$ )
心肌损伤组	6	53±13	4/2	479±88	94±45	65.5±5.7	58.2±4.5	-5.8±7.5
心肌未损伤组	16	60±12	9/7	378±70	118±42	62.9±7.0	65.6±6.4	2.7±3.8
检验值		1.047	0.196 <sup>a</sup>	1.960	0.695	0.817	2.588	2.657
P 值		0.308	0.658	0.086	0.510	0.424	0.018	0.038
组别	例数	化疗前 SUV <sub>LVmax</sub> ( $\bar{x}\pm s$ )	化疗前 SUV <sub>LVmean</sub> ( $\bar{x}\pm s$ )	化疗前 Glu (mmol/L; $\bar{x}\pm s$ )	化疗前 TLG [g; M( $P_{25}, P_{75}$ )]	化疗后 SUV <sub>LVmax</sub> ( $\bar{x}\pm s$ )	化疗后 SUV <sub>LVmean</sub> ( $\bar{x}\pm s$ )	化疗后 Glu (mmol/L; $\bar{x}\pm s$ )
心肌损伤组	6	2.6±1.0	1.6±0.8	5.7±0.7	1 132.7(0.5 899.5)	7.5±4.4	3.7±2.2	6.0±1.0
心肌未损伤组	16	5.7±4.9	2.8±2.3	5.8±1.1	1 382.0(28.1, 3 826.4)	5.6±4.8	2.8±2.2	5.8±1.0
检验值		2.436	1.255	0.212	0.148 <sup>b</sup>	0.830	0.815	0.382
P 值		0.026	0.224	0.834	0.914	0.417	0.424	0.706
组别	例数	化疗后 TLG [g; M( $P_{25}, P_{75}$ )]	$\Delta$ SUV <sub>LVmax</sub> ( $\bar{x}\pm s$ )	$\Delta$ SUV <sub>LVmean</sub> ( $\bar{x}\pm s$ )	2 次 PET/CT 间隔时间 [d; M( $P_{25}, P_{75}$ )]	2 次 GPMI 间隔时间 [d; M( $P_{25}, P_{75}$ )]	化疗前 GMPI、 PET 间隔时间 [d; M( $P_{25}, P_{75}$ )]	化疗后 GMPI、 PET 间隔时间 [d; M( $P_{25}, P_{75}$ )]
心肌损伤组	6	0(0, 121.2)	4.9±4.7	2.1±2.4	175(134, 359)	360(174, 532)	15(-2, 43)	110(-2, 516)
心肌未损伤组	16	0(0, 6.0)	-0.1±4.0	0.0±1.8	286(175, 497)	353(204, 550)	4(-1, 7)	77(4, 154)
检验值		0.376 <sup>b</sup>	2.494	2.163	1.106 <sup>b</sup>	0.442 <sup>b</sup>	1.220 <sup>b</sup>	0.037 <sup>b</sup>
P 值		0.802	0.022	0.043	0.294	0.693	0.231	1.000

注:Glu 为 PET/CT 检查前血糖水平,GMPI 为门控心肌灌注显像,LVEF 为左心室射血分数,NHL 为非霍奇金淋巴瘤,SUV<sub>LVmax</sub> 为最大左心室标准摄取值,SUV<sub>LVmean</sub> 为平均左心室标准摄取值,TLG 为病灶糖酵解总量;所有  $\Delta$  值=治疗后参数-治疗前参数;<sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值,<sup>b</sup> 为 U 值,其余检验值为 t 值

表 2 不同参数用于诊断 22 例 NHL 患者化疗后心肌损伤的受试者工作特征曲线分析

参数	AUC(95% CI)	P 值	诊断界值	灵敏度	特异性
$\Delta$ SUV <sub>LVmax</sub>	0.844(0.673~1.000)	0.015	1.1	5/6	13/16
$\Delta$ SUV <sub>LVmean</sub>	0.828(0.647~1.000)	0.020	0.3	5/6	13/16
化疗前 SUV <sub>LVmax</sub>	0.708(0.481~0.935)	0.140	4.7	6/6	7/16

注:AUC 为曲线下面积

系,以期进一步挖掘 PET/CT 在淋巴瘤疾病管理中的价值。

根据欧洲心脏病学会指南,化疗后 LVEF 较化疗前下降 $\geq 10\%$ 且 $<50\%$ 即为化疗所致左心室功能受损<sup>[5]</sup>,但该标准灵敏度低。而蒽环类药物致左心室功能不全的过程中,左心室收缩功能出现障碍之前往往先出现舒张功能障碍,因此化疗前后左心室舒张功能的改变可以反映早期的心肌毒性损伤<sup>[1,14]</sup>。GMPI 能够定量评价左心室收缩与舒张功能,重复性好,张娟等<sup>[15]</sup>发现通过 GMPI 测得的 PFR 是预测不良心脏事件的独立影响因素。本研究中,笔者根据  $\Delta$ PFR 将患者分为舒张功能减低(心肌损伤)组与舒张功能未减低(心肌未损伤)组,发现心肌损伤组化疗后 LVEF 低于化疗前 LVEF,亦低于心肌未损伤组化疗后 LVEF,同时发现心肌损伤患者接受的表阿霉素累积剂量相对心肌未损伤者有偏高的趋势(差异无统计学意义但  $P<0.1$ )。化疗心肌损伤最终以 LVEF 降低、左心室功能不全、左心衰竭为重要表现,且发生率与心脏毒性药物的累积剂量呈正相关<sup>[12]</sup>,通过对上述组间 LVEF 变化情况和化疗药物累积剂量,本研究表明化疗后 PFR 减低可以反映心肌损伤。

GMPI 从心脏功能的角度对化疗的心脏毒性进行评估,而<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 作为最常用的分子影像手段,或能从心肌细胞能量代谢的微观角度反映心脏毒性损伤<sup>[16]</sup>。研究发现,阿霉素(多柔比星)能够剂量依赖地增加小鼠心肌糖代谢水平<sup>[17]</sup>;Gloria 等<sup>[18]</sup>亦报道了 1 例接受多柔比星化疗的霍奇金淋巴瘤患者在化疗中期出现左心室 FDG 摄取急剧升高,并在数周之后出现左心功能不全。受限于回顾性研究的特点,笔者在本研究中无法控制诸多影响心肌糖代谢水平的因素(如能量代谢底物浓度、胰岛素水平、饮食等),但仍然发现化疗后心肌损伤患者的心肌糖代谢水平增高(化疗后  $SUV_{LVmax}$  高于化疗前  $SUV_{LVmax}$ ;  $t=2.585, P<0.05$ ),这与既往研究报道一致<sup>[17-18]</sup>。本研究 ROC 分析结果显示,  $\Delta SUV_{LVmax}$  比  $\Delta SUV_{LVmean}$  更合适作为诊断心肌损伤的指标,这可能与  $SUV_{LVmax}$  测量重复性更好有关。心肌细胞具有复杂的能量代谢模式<sup>[13,19-20]</sup>,若能控制饮食条件等诸多变量,  $\Delta SUV_{LVmax}$  作为诊断指标可能会有更高的特异性。

本研究还发现较低的化疗前  $SUV_{LVmax}$  与化疗后出现心肌损伤有关。Bauckneht 等<sup>[17,21]</sup>回顾性分析

了 31 例接受多柔比星治疗的霍奇金淋巴瘤患者,发现基线 PET 显像时较低的  $SUV_{LV}$  是化疗后心肌损伤的危险因素,基线 PET 显像  $SUV_{LV}$  五分法可较准确地预测多柔比星的心脏毒性。本研究也发现心肌损伤患者具有较低的化疗前  $SUV_{LVmax}$ ,且心肌损伤患者与未损伤患者的化疗前 TLG 差异无统计学意义(表 1),这表明较低的化疗前  $SUV_{LVmax}$  并非由过高的肿瘤负荷导致。但 ROC 曲线分析提示化疗前  $SUV_{LVmax}$  并不足以准确诊断心肌损伤,这可能与样本的差异性及心肌损伤定义的不同有关。Hu 等<sup>[9]</sup>发现,糖尿病患者常出现心肌 FDG 低摄取,该现象与心肌胰岛素抵抗有关,而糖尿病被认为是化疗后心肌损伤的危险因素<sup>[22]</sup>,这可能是心肌损伤患者化疗前  $SUV_{LVmax}$  偏低的原因之一。另外,临床研究发现,运动是预防化疗后心肌损伤的有效方法;运动能够通过多种途径(如激活一磷酸腺苷依赖的蛋白激酶及其下游通路)上调心肌细胞对脂肪酸及葡萄糖的转运及氧化磷酸化,增加心肌细胞线粒体代谢的灵活性,从而有效对抗心肌损伤<sup>[23-25]</sup>。因此,化疗前心肌 FDG 的摄取情况可能反映了心肌细胞线粒体的状态及对抗病理损伤的能力。

综上,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 全身显像对于诊断 NHL 患者化疗后心肌损伤具有潜在价值,较高的  $\Delta SUV_{LVmax}$ 、 $\Delta SUV_{LVmean}$  以及较低的化疗前  $SUV_{LVmax}$  与心脏毒性相关,  $\Delta SUV_{LVmax}$  可作为诊断化疗后心肌损伤的指标,为临床决策提供依据。但需注意,本研究存在以下局限性:(1)本研究为回顾性研究,且样本量少,NHL 病种、化疗方案、蒽环类药物种类、糖尿病等慢性病史存在一定异质性,可能影响结果的准确性;(2)所有病例接受的化疗方案均含有环磷酰胺,对于该药对心脏损伤的附加作用难以分析;(3)目前尚无通过舒张功能改变来判定心脏毒性损伤的标准,本研究通过人为设定  $\Delta PFR$  界值来判定是否存在心肌损伤,其准确性需进一步验证;(4)本研究缺少心内科医师对纳入患者心脏状态的专科评估及长期随访。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anti-cancer treatments: epidemiology, detection, and management [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (4): 309-325. DOI: 10.3322/caac.21341.
- [2] Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (15): 1102-1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.

- [3] Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(24): 2231-2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
- [4] Vandecruys E, Mondelaers V, De Wolf D, et al. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood [J]. J Cancer Surviv, 2012, 6(1): 95-101. DOI: 10.1007/s11764-011-0186-6.
- [5] 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/euroheartj/ehw211.
- [6] 赵晋华. 淋巴瘤的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像: 从分期到疗效评价、预后预测 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(9): 585-587. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.001.  
Zhao JH. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in lymphoma: staging, therapeutic evaluation and prognostic prediction [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(9): 585-587. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.001.
- [7] QuanJun Y, GenJin Y, LiLi W, et al. Protective effects of dexamoxane against doxorubicin-induced cardiotoxicity: a metabolomic study [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169567. DOI: 10.1371/journal.pone.0169567.
- [8] Sarocchi M, Bauckneht M, Arboscello E, et al. An increase in myocardial 18-fluorodeoxyglucose uptake is associated with left ventricular ejection fraction decline in Hodgkin lymphoma patients treated with anthracycline [J]. J Transl Med, 2018, 16: 295. DOI: 10.1186/s12967-018-1670-9.
- [9] Hu L, Qiu C, Wang X, et al. The association between diabetes mellitus and reduction in myocardial glucose uptake: a population-based <sup>18</sup>F-FDG PET/CT study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18: 203. DOI: 10.1186/s12872-018-0943-9.
- [10] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(2): 328-354. DOI: 10.1007/s00259-014-2961-x.
- [11] Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, et al. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms [J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(6): 326-348. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.005.
- [12] Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention [J]. Heart, 2018, 104(12): 971-977. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
- [13] Heggermont WA, Papageorgiou AP, Heymans S, et al. Metabolic support for the heart: complementary therapy for heart failure? [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(12): 1420-1429. DOI: 10.1002/ejhf.678.
- [14] Witteles RM, Bosch X. Myocardial protection during cardiotoxic chemotherapy [J]. Circulation, 2015, 132(19): 1835-1845. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010486.
- [15] 张娟, 姚稚明, 郭悦, 等. 门控心肌灌注显像左室舒张功能对不良心脏事件的预测价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(6): 326-330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.002.
- Zhang J, Yao ZM, Guo Y, et al. Predictive value for adverse cardiac events of left ventricular diastolic function measured by gated myocardial perfusion imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(6): 326-330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.002.
- [16] 王跃涛. 重视核素心脏显像在监测肿瘤放化疗所致心脏毒性中的应用 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(10): 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.001.  
Wang YT. Emphasis on the application of radionuclide cardiac imaging in monitoring cardiotoxicity induced by radiotherapy and chemotherapy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(10): 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.001.
- [17] Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, et al. Doxorubicin effect on myocardial metabolism as a pre-requisite for subsequent development of cardiac toxicity: a translational <sup>18</sup>F-FDG PET/CT observation [J]. J Nucl Med, 2017, 58(10): 1638-1645. DOI: 10.2967/jnumed.117.191122.
- [18] Gorla AK, Sood A, Prakash G, et al. Substantial increase in myocardial FDG uptake on interim PET/CT may be an early sign of adriamycin-induced cardiotoxicity [J]. Clin Nuc Med, 2016, 41(6): 462-463. DOI: 10.1097/RNU.0000000000001194.
- [19] Jeong J, Kong E, Chun K, et al. The impact of energy substrates, hormone level and subject-related factors on physiologic myocardial <sup>18</sup>F-FDG uptake in normal humans [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2013, 47(4): 225-231. DOI: 10.1007/s13139-013-0230-8.
- [20] 王雅雯, 孙晓昕. <sup>18</sup>F-FDG 显像中抑制心肌生理性摄取的方法研究进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(5): 305-307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.05.013.  
Wang YW, Sun XX. Methods of suppressing physiological myocardial uptake in <sup>18</sup>F-FDG imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(5): 305-307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.05.013.
- [21] Bauckneht M, Morbelli S, Fiz F, et al. A score-based approach to <sup>18</sup>F-FDG PET images as a tool to describe metabolic predictors of myocardial doxorubicin susceptibility [J]. Diagnostics (Basel), 2017, 7(4): 57. DOI: 10.3390/diagnostics7040057.
- [22] Lotrionte M, Biondi-Zoccali G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity [J]. Am J Cardiol, 2013, 112(12): 1980-1984. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.026.
- [23] Ferreira R, Nogueira-Ferreira R, Trindade F, et al. Sugar or fat: the metabolic choice of the trained heart [J]. Metabolism, 2018, 87: 98-104. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.07.004.
- [24] Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(2): e000665. DOI: 10.1161/JAHRA.113.000665.
- [25] Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients [J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 26(3): 305-315. DOI: 10.1177/2047487318811181.

(收稿日期: 2019-09-26)