

· 临床研究 ·

基于 SPECT 心肌灌注显像评估造血干细胞移植前心肌灌注异常对恶性血液病患者的预后价值

李柯¹ 王跃涛¹ 顾伟英² 邱春¹ 王冬艳¹张飞飞¹ 蒋旦¹ 孟宝升¹ 林艳² 王建锋¹

¹苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院核医学科,苏州大学核医学与分子影像临床转化研究所,常州 213003;²苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院血液内科,常州 213003

通信作者:王建锋, Email: wjf840623@163.com;林艳, Email: thelma-linyan@163.com

【摘要】 目的 应用 SPECT 心肌灌注显像 (MPI) 评估恶性血液病患者造血干细胞移植 (HSCT) 前有无化疗所致心肌灌注异常 (心肌损伤), 探讨其对患者移植后中远期死亡风险的预测价值。**方法** 前瞻性纳入 2016 年 3 月至 2022 年 8 月在常州市第一人民医院行 HSCT 的恶性血液病患者 139 例 [男 80 例、女 59 例, 年龄 (45.7±13.0) 岁], 所有患者在移植前经静息 MPI 评估有无移植前预处理或既往化疗所致心肌灌注异常。收集移植前基线资料, 随访患者移植后中远期 (≥100 d) 不良预后以及总生存 (OS)。采用 χ^2 检验和两独立样本 t 检验进行组间比较, 采用 Cox 多因素回归分析获得影响 OS 的独立危险因素。生存分析采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验。**结果** 139 例患者中位随访时间为 41.6 (19.5, 65.6) 个月, 共 40 例 (28.8%) 患者发生全因性死亡, 其中心源性死亡 17 例 (42.5%, 17/40)。死亡组累计使用阿霉素剂量 (按体表面积) ≥ 250 mg/m² 的患者比例高于非死亡组 [15.0% (6/40) 和 5.1% (5/99); $\chi^2 = 3.87, P = 0.049$], 移植前心肌灌注异常患者比例亦明显高于非死亡组 [55.0% (22/40) 和 22.2% (22/99); $\chi^2 = 15.19, P < 0.001$], 而死亡组患者左心室射血分数 (LVEF) 低于非死亡组 [(60.4±5.2)% 和 (62.9±3.9)%; $t = -3.07, P = 0.003$]。Cox 多因素回归分析示移植前 MPI 心肌灌注异常是影响 HSCT 后 OS 的独立危险因素 [风险比 (HR) = 2.70, 95% CI: 1.33~5.46, $P = 0.006$]。Kaplan-Meier 分析示移植前 MPI 心肌灌注异常患者和无心肌灌注异常患者 1、2、5 年 OS 率分别为 73.5%、69.1%、49.2% 和 94.6%、89.9%、81.6%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 17.01, P < 0.001$)。**结论** 恶性血液病 HSCT 前 MPI 心肌灌注异常 (心肌损伤) 的患者预后较差, OS 率低。应用 MPI 评估恶性血液病患者移植前有无心肌灌注异常, 有助于预测移植后中远期死亡风险。

【关键词】 血液病;造血干细胞移植;心肌灌注显像;99m 锝甲氧基异丁基异腈;心室功能,左;预后

基金项目:常州市“十四五”卫生健康高层次人才培养工程 [(2022) 260];常州市医学重点学科 [(2022) 261]

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240703-00245

Prognostic value of abnormal myocardial perfusion assessed by SPECT myocardial perfusion imaging before hematopoietic stem cell transplantation in patients with malignant hematologic diseases

Li Ke¹, Wang Yuetao¹, Gu Weiyang², Qiu Chun¹, Wang Dongyan¹, Zhang Feifei¹, Jiang Dan¹, Meng Baosheng¹, Lin Yan², Wang Jianfeng¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou; Institute of Clinical Translation of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Soochow University, Changzhou 213003, China; ²Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China

Corresponding authors: Wang Jianfeng, Email: wjf840623@163.com; Lin Yan, Email: thelma-linyan@163.com

【Abstract】 Objective To assess the presence of chemotherapy-induced abnormal myocardial perfusion using SPECT myocardial perfusion imaging (MPI) in patients with malignant hematologic diseases before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and to explore its predictive value for mid-to-long-

term mortality risk after transplantation. **Methods** From March 2016 to August 2022, 139 patients with malignant hematologic diseases (80 males, 59 females; age (45.7 ± 13.0) years) who underwent resting MPI to assess the presence of chemotherapy-induced abnormal myocardial perfusion before HSCT at the First People's Hospital of Changzhou were prospectively included. Baseline-data were collected and patients were followed up for mid-to-long-term (≥ 100 d) adverse outcomes after transplantation. Overall survival (OS) of each patient was recorded. The χ^2 test and independent-sample t test were used for data analysis. Cox regression analysis was utilized to identify independent risk factors affecting OS. Kaplan-Meier method and log-rank test were used for survival analysis. **Results** The median follow-up time of 139 patients was 41.6 (19.5, 65.6) months, with all-cause mortality of 28.8% (40/139), and the cardiovascular mortality was 42.5% (17/40). The prior cardiotoxic therapies rate (anthracycline dose ≥ 250 mg/m²) was higher in the death group compared to that in the survival group (15.0% (6/40) vs 5.1% (5/99); $\chi^2 = 3.87$, $P = 0.049$). Pre-transplant abnormal myocardial perfusion rate was also higher in the death group compared to that in the survival group (55.0% (22/40) vs 22.2% (22/99); $\chi^2 = 15.19$, $P < 0.001$). But pre-transplant left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower in the death group compared to that in the survival group ($(60.4 \pm 5.2)\%$ vs $(62.9 \pm 3.9)\%$; $t = -3.07$, $P = 0.003$). Cox multivariate regression analysis showed that the abnormal myocardial perfusion indicated by MPI before transplantation was an independent risk factor affecting OS after HSCT in patients with malignant hematologic diseases (hazard rate (HR) = 2.70, 95% CI: 1.33–5.46, $P = 0.006$). Kaplan-Meier analysis showed the 1-, 2-, 5-year OS rates of patients with the abnormal myocardial perfusion and the normal myocardial perfusion were 73.5%, 69.1%, 49.2% and 94.6%, 89.9%, 81.6%, respectively, with significant difference ($\chi^2 = 17.01$, $P < 0.001$). **Conclusions** Patients with abnormal myocardial perfusion detected by MPI before HSCT for malignant hematologic diseases have a poorer prognosis, characterized by lower post-transplantation OS rates. The utilization of MPI for assessing abnormal myocardial perfusion before transplantation in patients with malignant hematologic diseases can aid in predicting the mid-to-long-term mortality risk after transplantation.

[Key words] Hematologic diseases; Hematopoietic stem cell transplantation; Myocardial perfusion imaging; Technetium Tc 99m sestamibi; Ventricular function, left; Prognosis

Fund program: Top Talent of Changzhou "the 14th Five-Year Plan" High-Level Health Talents Training Project ((2022)260); Changzhou Clinical Medical Center ((2022)261)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240703-00245

近年来,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)已广泛应用于各种恶性血液病的治疗。尽管 HSCT 延长了患者生存时间,但移植后死亡风险仍然较高^[1]。移植前预处理是 HSCT 的关键环节,通过大剂量化疗、放疗或免疫抑制治疗,尽可能清除患者体内的肿瘤细胞,以降低复发风险^[2]。然而,预处理及既往的诱导化疗药物具有心脏毒性,易导致心肌损伤,成为移植后患者死亡的主要诱因之一^[3-5]。因此,明确移植前的心肌损伤情况,对恶性血液病患者的预后评估至关重要。目前,相关指南推荐患者移植前应用超声心动图评估心肌损伤,以预测不良预后^[6];但其所得左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)易低估心肌损伤的程度,对早期发生的亚临床心肌损伤难以准确诊断,其应用价值存在争议^[7-8]。

SPECT 心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)可反映心肌细胞有无灌注异常,直观显示心肌损伤的范围和程度,是评估抗肿瘤治疗相关心肌损伤的重要无创功能分子影像技术。目前对于行 HSCT 的恶性血液病患者,移植前有无心肌灌注异常对移植后的预后评估价值尚不明确,本研究应用 SPECT MPI 评估恶性血液病患者 HSCT 前有无

化疗所致心肌灌注异常,探讨移植前心肌灌注异常对移植后中远期死亡风险的预测价值。

资料与方法

1.研究对象。本研究前瞻性纳入 2016 年 3 月至 2022 年 8 月在常州市第一人民医院行 HSCT 的血液病患者 160 例,所有受检者在 HSCT 前进行静息 MPI 检查,以评估有无移植前预处理或既往化疗所致心肌损伤。纳入标准:(1)根据细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子遗传学或病理活组织检查(简称活检)确诊为恶性血液病患者;(2)接受造血干细胞移植后随访时间 ≥ 100 d;(3)临床资料完整有效。排除标准:(1)再生障碍性贫血患者;(2)造血干细胞移植后 100 d 内死亡的患者;(3)移植前已有明确临床证据表明合并有严重原发性心脏疾病[包括冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、原发性心肌病、心肌淀粉样变性等];(4)合并有其他严重免疫系统疾病、感染性疾病和恶性肿瘤等患者。最终纳入符合标准的患者 139 例,其中男 80 例、女 59 例,年龄 (45.7 ± 13.0) 岁。本研究经本院医学伦理委员会批准[批件号:(2020)科第 030 号]。

2.临床资料。所有患者在 HSCT 前接受相关检查进行基线评估,收集患者一般临床资料、心肌肌钙

蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、脑利尿钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、LVEF、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、心电图 QTc 间期、QRS 波宽等指标。收集 HSCT 相关资料,包括 (1) 移植类型:自体或异基因造血干细胞移植;(2) 移植时机:根据患者移植前最近一次骨髓细胞学检查、影像学检查判定患者处于完全缓解 (complete remission, CR) 或非 CR 状态;(3) 患者移植前诱导化疗方案、造血干细胞的动员和采集、预处理及移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 的预防参照相关指南^[9-10],统计累计使用阿霉素剂量 (按体表面积) $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ 患者及采集单个核细胞、CD34⁺ 细胞的计数;(4) 移植后监测:根据患者临床疾病复发风险,由临床医师决定患者复查间隔及方式。

3. 显像方法及图像分析。仪器采用德国 Siemens 公司 Symbia T16 型双探头 SPECT/CT 仪,显像剂为上海欣科医药有限公司提供的^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈 (methoxyisobutylisocyanide, MIBI),放化纯 $> 95\%$,注射剂量为 740 ~ 1 110 MBq。检查前停用 β 受体阻滞剂、硝酸酯类等影响心率或扩张冠状动脉的药物。静息 MPI 方法参照文献^[11]。应用定量灌注 SPECT (quantitative perfusion SPECT, QPS) 和定量门控 SPECT (quantitative gated SPECT, QGS) 软件 (美国 Cedars-Sinai 医学中心) 对重建后的图像进行定量分析,获得评价心肌灌注异常的定量指标:静息灌注异常总积分 (summed rest score, SRS)、左心室舒张末期容积 (end-diastolic volume, EDV)、左心室收缩末期容积 (end-systolic volume, ESV)。MPI 图像重建后,由 2 位有经验的核医学科医师分析 MPI 图像,判断患者是否存在灌注异常^[12]。将 MPI 出现超过 1 个区域的 2 个连续节段 $\text{SRS} \geq 4$ 分定义为心肌灌注异常^[13]。当诊断意见不一致时,由第 3 位核医学高级职称医师共同参与阅片,经讨论后的结果为最终诊断。

4. 临床随访。随访信息来自于患者的临床病例记录或电话随访。所有终点判断有 2 名经验丰富的医师一致决定。全因死亡指患者接受移植之后随访至任何原因的死亡。心源性死亡包括心力衰竭、心肌梗死、致死性心律失常、猝死、脑出血和脑梗死。总生存 (overall survival, OS) 指接受造血干细胞移植第 1 天至患者死亡或随访截止日 (2024 年 1 月 1 日)。

5. 统计学处理。采用 R 软件 (版本 4.2; <http://www.R-project.org/>) 进行统计学分析,符合正态分布

的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;定性资料以频数 (百分比) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,并通过 log-rank 检验比较组间差异。采用单因素及多因素 Cox 回归分析预测患者移植后预后的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料。139 例患者中,淋巴瘤 54 例 (38.9%)、白血病 53 例 (38.1%)、多发性骨髓瘤 25 例 (18.0%)、骨髓异常增生综合征 7 例 (5.0%);采用自体干细胞移植 73 例 (52.5%),异基因干细胞移植 66 例 (47.5%)。中位随访时间为 41.6 (19.5, 65.6) 个月 (范围:3.4 ~ 95.1 个月),共 40 例 (28.8%) 患者发生全因性死亡,其中中心源性死亡 17 例 (42.5%, 17/40)。死亡组累计使用阿霉素剂量 $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ 的患者比例明显高于非死亡组 ($\chi^2 = 3.87, P = 0.049$),患者的 LVEF 低于非死亡组 ($t = -3.07, P = 0.003$),心肌灌注异常患者比例高于非死亡组 ($\chi^2 = 15.19, P < 0.001$);其他临床资料 2 组间差异均无统计学意义 (χ^2 值:0.01 ~ 6.72, t 值:-1.10 ~ 1.71, Z 值:-2.40 ~ -0.18, 均 $P > 0.05$)。患者的临床基本资料见表 1。

2. 预后风险因素分析 (表 2)。单因素分析示,移植前 MPI 心肌灌注异常 [风险比 (hazard rate, HR) = 3.48, 95% CI: 1.85 ~ 6.53, $P = 0.001$] 和较低的 LVEF (HR = 0.93, 95% CI: 0.87 ~ 0.99, $P = 0.030$) 是 OS 的风险因子。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素纳入多因素分析,结果显示移植前 MPI 心肌灌注异常是 OS 的独立危险因素 (HR = 2.70, 95% CI: 1.33 ~ 5.46, $P = 0.006$)。

3. 不同 MPI 结果患者移植后预后分析。心肌灌注异常组患者 ($n = 44$) 1、2、5 年 OS 率均明显低于无心肌灌注异常组 ($n = 95$) (分别为 73.5% 和 94.6%、69.1% 和 89.9%、49.2% 和 81.6%), 2 组患者间 OS 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 17.01, P < 0.001$; 图 1)。典型病例见图 2。

讨 论

随着我国 HSCT 的数量逐年增加,越来越多的恶性血液病患者从中获益,但仍有部分患者在移植后中远期面临较高的死亡风险^[14]。本研究入组患者中位随访时间为 41.6 个月,随访期间死亡率高

表 1 不同组别造血干细胞移植患者临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$)	身高 (cm; $\bar{x}\pm s$)	体质量 (kg; $\bar{x}\pm s$)	体质指数 (kg/m ² ; $\bar{x}\pm s$)	体表面积 (m ² ; $\bar{x}\pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]
		男	女									
死亡组	40	28	12	46.0±13.3	168.3±7.3	66.5±11.2	23.4±3.2	1.8±0.2	9(22.5%)	5(12.5%)	3(7.5%)	12(30.0%)
非死亡组	99	52	47	45.6±13.0	166.7±8.2	67.6±14.6	24.2±4.5	1.8±0.2	23(23.2%)	11(11.1%)	10(10.1%)	23(23.2%)
检验值		3.56 ^a		0.17 ^b	1.13 ^b	-0.43 ^b	-1.10 ^b	-0.33 ^b	0.01 ^a	0.05 ^a	0.23 ^a	0.69 ^a
P 值		0.059		0.869	0.259	0.996	0.567	0.745	0.926	0.816	0.634	0.405

组别	WBC 计数 [×10 ⁹ /L; M(Q ₁ ,Q ₃)]	中性粒细胞计数 [×10 ⁹ /L; M(Q ₁ ,Q ₃)]	尿素 [mmol/L; M(Q ₁ ,Q ₃)]	肌酐 [μmol/L; M(Q ₁ ,Q ₃)]	尿酸 [μmol/L; M(Q ₁ ,Q ₃)]	移植类型 [自体/异基因 (例)]	输注单个核细胞 [×10 ⁶ /kg ^c ; M(Q ₁ ,Q ₃)]
死亡组	4.3(2.8,6.0)	2.7(1.8,3.9)	4.7(3.8,5.5)	69.0(57.5,80.0)	321.9(276.1,388.9)	22/18	8.3(6.0,9.8)
非死亡组	4.1(3.1,5.5)	2.6(1.7,3.5)	4.4(3.5,5.2)	63.0(55.0,71.0)	270.5(240.6,352.4)	51/48	8.2(6.0,10.6)
检验值	-0.18	-0.38	-1.01	-2.20	-2.40	0.83 ^a	-0.72
P 值	0.819	0.917	0.187	0.118	0.070	0.364	0.483

组别	输注 CD34 ⁺ 细胞 [×10 ⁸ /kg ^c ; M(Q ₁ ,Q ₃)]	移植时机 [CR/非 CR(例)]	累计阿霉素 剂量≥250 mg/m ^{2d} [例(%)]	接受 TBI [例(%)]	诊断[例(%)]			
					淋巴瘤	白血病	多发性 骨髓瘤	骨髓异常 增生综合征
死亡组	11.2(5.7,16.5)	28/12	6(15.0%)	18(45.0%)	18(45.0%)	15(37.5%)	7(17.5%)	0(0.0%)
非死亡组	9.6(5.6,14.0)	68/31	5(5.1%)	38(38.4%)	36(36.4%)	38(38.4%)	18(18.2%)	7(7.1%)
检验值	-0.80	0.02 ^a	3.87 ^a	0.52 ^a			3.20 ^a	
P 值	0.344	0.879	0.049	0.472			0.336	

组别	预处理方案[例(%)]							cTnI [ng/L;M(Q ₁ ,Q ₃)]	BNP [μg/L;M(Q ₁ ,Q ₃)]
	CVB	TBI/Cy	BEAM	Bu/Cy 强化 预处理	Bu/Cy 改良 预处理	Mel	BVC		
死亡组	4(10.0%)	11(27.5%)	8(20.0%)	5(12.5%)	6(15.0%)	3(7.5%)	3(7.5%)	2.6(0.7,5.6)	33.9(13.1,83.2)
非死亡组	11(11.1%)	14(14.1%)	20(20.2%)	27(27.3%)	10(10.1%)	11(11.1%)	6(6.1%)	2.2(1.0,3.6)	25.0(15.3,43.4)
检验值				6.72 ^a				-0.58	-0.79
P 值				0.358				0.562	0.431

组别	QTc (ms; $\bar{x}\pm s$)	QRS (ms; $\bar{x}\pm s$)	LVEF (%; $\bar{x}\pm s$)	LVEDD (mm; $\bar{x}\pm s$)	LVEDS (mm; $\bar{x}\pm s$)	移植前 MPI 示心肌 灌注异常[例(%)]	EDV [ml;M(Q ₁ ,Q ₃)]	ESV [ml;M(Q ₁ ,Q ₃)]
死亡组	421.6±19.2	99.0±9.0	60.4±5.2	47.3±3.8	31.3±3.5	22(55.0%)	82.0(66.5,104.2)	35.0(23.2,47.0)
非死亡组	414.2±24.6	99.9±13.9	62.9±3.9	47.8±4.3	31.5±3.4	22(22.2%)	82.0(69.0,100.5)	32.0(23.5,39.0)
检验值	1.71 ^b	-0.42 ^b	-3.07 ^b	-0.57 ^b	-0.08 ^b	15.19 ^a	-0.41	-0.60
P 值	0.089	0.675	0.003	0.568	0.939	<0.001	0.684	0.568

注:^a为 χ^2 值,^b为 t 值,余检验值为 Z 值;^c按患者体质量,^d按体表面积;CR 为完全缓解,TBI 为全身放疗,CVB 为环磷酰胺、卡莫司汀联合依托泊苷,TBI/Cy 为环磷酰胺联合 TBI,BEAM 为卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷联合马法兰/环磷酰胺,Bu/Cy 强化预处理为环磷酰胺、马利兰联合地西他滨/克拉屈滨,Bu/Cy 改良预处理为环磷酰胺联合马利兰,Mel 为马法兰,BVC 为环磷酰胺、白舒非联合依托泊苷,cTnI 为肌钙蛋白 I,BNP 为脑利钠肽,LVEF 左心室射血分数,LVEDD 为左心室舒张末期内径,LVEDS 为左心室收缩末期内径,MPI 为心肌灌注显像,EDV 为舒张末期容积,ESV 为收缩末期容积

28.8% (40/139), 其中心源性死亡占 42.5% (17/40), 进一步表明恶性血液病患者 HSCT 后仍存在较高的死亡率。明确恶性血液病患者 HSCT 后发生死亡的危险因素并进行针对性控制和早期干预, 有助于降低 HSCT 患者死亡发生率, 为 HSCT 后续管理提供依据。

既往多项研究认为超声心动图所测得移植前 LVEF 有助于预测恶性血液病患者 HSCT 后的死亡风险和不良预后^[7]。Alblooshi 等^[15]应用多门控核素心血池显像评估恶性血液病患者 HSCT 前 LVEF,

发现与 LVEF>60% 的患者相比, LVEF<50% 的患者移植后短期内(100 d 内)心血管不良事件的发生率高 5.3 倍。另一项研究发现移植前 LVEF<50% 是 HSCT 患者发生死亡的独立危险因素(中位随访时间为 4.6 年)^[16]。本研究中, 尽管死亡组患者 LVEF 低于非死亡组, 但入选患者 LVEF 均>50%, 表明 2 组患者左心功能均正常, 且仅 Cox 单因素回归分析提示 LVEF 是恶性血液病患者发生死亡的潜在风险因子, 而 Cox 多因素回归分析显示 LVEF 并不是 HSCT 患者发生死亡的独立危险因素, 与上述研究结果略

表 2 139 例造血干细胞移植患者总生存影响因素的单因素及多因素 Cox 回归分析结果

	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
男性[例(%)]	1.82(0.92~3.60)	0.085	1.45(0.72~2.93)	0.296
年龄(岁)	1.00(0.97~1.02)	0.911	—	—
体质指数(kg/m ²)	1.04(0.21~5.27)	0.962	—	—
QTc(ms)	1.01(1.00~1.03)	0.085	1.00(0.99~1.02)	0.235
LVEF(%)	0.93(0.87~0.99)	0.030	0.97(0.90~1.05)	0.489
移植前 MPI 示心肌灌注异常[例(%)]	3.48(1.85~6.53)	0.001	2.70(1.33~5.46)	0.006
移植时机[CR/非 CR;例(%)/例(%)]	0.88(0.44~1.73)	0.704	—	—
累计阿霉素剂量(按体表面积)≥250 mg/m ² [例(%)]	1.82(0.76~4.37)	0.180	—	—
接受 TBI[例(%)]	1.88(0.99~3.57)	0.055	1.66(0.86~3.19)	0.129

注:LVEF 为左心室射血分数,MPI 为心肌灌注显像,CR 为完全缓解,TBI 为全身放疗,HR 为风险比;—为无数据

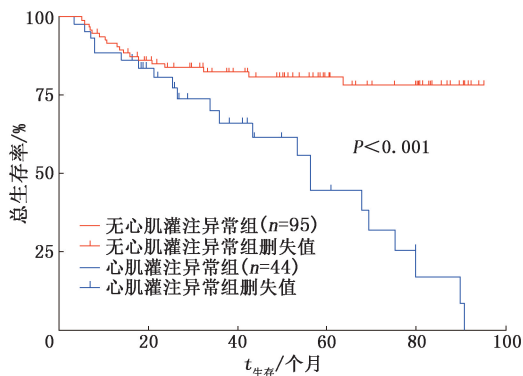


图 1 139 例接受造血干细胞移植患者按是否存在心肌灌注异常分组的生存曲线

有不同。原因可能为入选人群不同,本研究纳入的患者左心功能均正常(LVEF 均>50%),因此无法区分左心功能受损和左心功能正常对 HSCT 不良预后的影响差异;此外,中位随访时间不同,本研究中位随访时间相对较短,仅 41.6 个月,尚不能准确评估 LVEF 对于 HSCT 远期预后的预测价值。

既往研究多应用超声心动图所测的 LVEF 评估肿瘤治疗所致心肌损伤,但该方法存在局限性^[10]:一方面,无法从心肌层面早期评估亚临床心肌损伤,本研究若以超声心动图 LVEF<50% 定义为心肌损伤,则明显低估移植前有心肌损伤的患者群体;另一方面,超声心动图结果易受操作者人为因素影响,可重复性差。本研究应用 SPECT MPI 评估恶性血液病患者 HSCT 移植前有无心肌灌注异常(即心肌损伤),结果发现约 32%(44/139)的患者移植前已经存在心肌损伤,其机制主要是:线粒体是心肌能量代谢的主要细胞器,而恶性血液病患者 HSCT 前需进行大剂量诱导化疗及预处理,使用的以蒽环类药物和烷化剂(环磷酰胺)为主的各类化疗药物可造成心肌细胞线粒体数量和结构的改变、电子传递链的

缺陷和氧化磷酸化功能受损,进而导致心肌细胞坏死、凋亡^[17]。⁹⁹Tc^m-MIBI 可随血流直接进入心肌细胞线粒体,其在心肌中的分布可直接反映左室心肌细胞线粒体受损情况,因此⁹⁹Tc^m-MIBI MPI 可从细胞层面早期检测亚临床心肌损伤,早于 LVEF。但静息 MPI 易受胸部软组织和膈肌衰减伪影影响,导致诊断假阳性,需要 CT 衰减校正或门控定量参数予以纠正。本研究 Cox 多因素回归分析发现,MPI 心肌灌注异常是 HSCT 患者中远期死亡的独立危险因素(HR=2.70,95% CI:1.33~5.46,P=0.006),表明移植前心肌灌注异常与 HSCT 后的死亡风险和不良预后密切相关,HSCT 前存在心肌损伤的患者,其预后较无心肌损伤的患者更差,发生中远期死亡的风险更高。

此外,有研究表明,移植时年龄、移植类型、体质指数均与长期心血管事件明显相关,是 HSCT 患者预后的影响因子^[18];本研究结果与其不同,原因可能为研究人群不同,本研究排除了未行诱导化疗的非恶性血液病(再生障碍性贫血)患者,且研究样本量不同。但本研究结果组间比较仅死亡组累计阿霉素剂量≥250 mg/m²的比例高于非死亡组,表明 HSCT 前蒽环类药物使用剂量越高,其预后越差,主要是由于蒽环类药物使用剂量越高,其化疗所致心肌损伤的概率越高。

本研究尚存在不足之处。首先,研究属于单中心研究,纳入人群为淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等多种恶性血液病患者,由于研究样本量较小,未按恶性血液病病种类型进行分层分析,今后将继续扩大样本量进一步深入研究。其次,既往研究认为原发疾病进展或复发仍然是移植受者死亡的主要原因^[19-20],但本研究仅纳入移植前基线检查相关数据,对患者移植后中远期不良预后进行预测,未来将

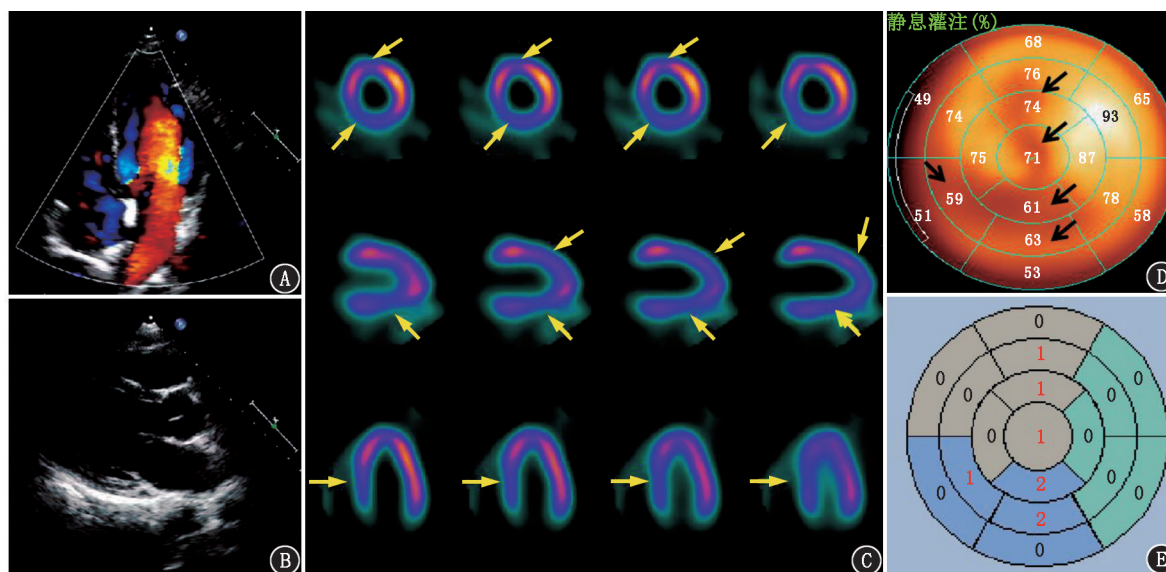


图2 造血干细胞移植前心肌灌注显像(MPI)异常患者的影像学检查图。患者男,30岁,淋巴瘤细胞淋巴瘤,接受诱导化疗至完全缓解,预处理后接受异基因造血干细胞移植,移植前行超声心动图和静息MPI评估左心功能和心肌损伤情况。A,B.超声心动图左心室各节段心肌壁收缩活动未见明显异常,左心室射血分数(LVEF)为65%;C.移植前静息MPI提示左心室前壁中段、前壁近心尖、心尖部、部分间隔、部分下壁心肌灌注异常(黄箭头示);D,E.左心室心肌灌注靶心图示上述部分心肌节段灌注百分比减低(黑箭头示),静息灌注异常总积分(SRS)=8分。综上提示该患者移植前存在心肌损伤,随访53.3个月后患者因心力衰竭致心源性死亡

纳入复发、GVHD等相关因素进一步分析。此外,部分研究表明,左心室整体纵向应变(global longitudinal systolic strain, GLS)与患者全因死亡相关^[21],但由于部分患者未能全部获取超声心动图GLS数据,本研究未能纳入评估心肌损伤的GLS指标,后续将进一步深入研究比较MPI灌注异常与GLS对HSCT后死亡风险和不良预后的预测价值。

综上,恶性血液病HSCT前MPI存在心肌灌注异常(心肌损伤)的患者预后较差,移植后死亡发生率高且OS短;应用MPI评估恶性血液病患者移植前有无心肌灌注异常,有助于预测移植后中远期死亡风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李柯:研究实施、统计学分析、论文撰写;王跃涛、王建锋:研究设计与指导、图像分析、经费支持;顾伟英、林艳:数据采集及分析;邱春、王冬艳:数据分析、统计学分析;张飞飞、蒋旦:研究指导、论文修改;孟宝升:技术支持

参 考 文 献

- [1] Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(1): 21-32. DOI: 10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00004.
- [2] Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress[J]. Haematologica, 2020, 105(12): 2716-2729. DOI:10.3324/haematol.2019.245688.
- [3] Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, et al. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(3): 544-551. DOI:10.1038/s41409-020-01080-1.
- [4] Sawicki KT, Sala V, Prever L, et al. Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity: new insights[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2021, 61: 309-332. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-030620-104842.
- [5] 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.
- [6] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)[J]. Eur Heart J, 2022, 43(41): 4229-4361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244.
- [7] Hurley P, Konety S, Cao Q, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with systolic dysfunction: can it be done? [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(2): 300-304. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.10.011.
- [8] 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.
- [9] 中国临床肿瘤学会自体造血干细胞移植工作组.淋巴瘤自体造血干细胞移植指导原则[J].白血病·淋巴瘤, 2023, 32(1): 1-7. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20221123-00333. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Working Group of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Guiding principles for autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma[J]. Journal of Leukemia & Lymphoma, 2023, 32(1): 1-7. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20221123-00333.

- [10] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组.中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(I)——适应证、预处理方案及供者选择(2014 年版)[J].中华血液学杂志, 2014, 35(8): 775-780. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029. Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The consensus of allogeneic hematopoietic transplantation for hematological diseases in China(2014)——indication, conditioning regimen and donor selection[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(8): 775-780. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [11] 杨志敏,杨晓宇,王跃涛,等.基于核素心肌灌注显像评估冠心病 PCI 术后早期残留心肌缺血及其影响因素[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(9): 539-544. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230928-00066. Yang ZM, Yang XY, Wang YT, et al. Evaluation and influencing factors of early residual myocardial ischemia on myocardial perfusion imaging after percutaneous coronary intervention for coronary artery disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(9): 539-544. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230928-00066.
- [12] 中华医学会核医学分会《SPECT 心肌灌注显像技术与图像操作要点专家共识(2019 版)》编写委员会,中华医学核医学分会"基于中国正常人群的心肌灌注 SPECT 定量分析多中心研究"项目组. SPECT 心肌灌注显像技术与图像处理要点专家共识(2019 版)[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(1): 32-36. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.007. Writing Committee of Chinese Society of Nuclear Medicine for the 2019 Expert Consensus for Key Points of Technique and Image Process during SPECT Myocardial Perfusion Imaging, Chinese Society of Nuclear Medicine Expert Group of Multi-center Study on Quantitative Analysis of SPECT Myocardial Perfusion Imaging in Normal Chinese Population. 2019 Expert consensus for key points of technique and image process during SPECT myocardial perfusion imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(1): 32-36. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.007.
- [13] Liu B, Yu W, Zhang F, et al. Detecting obstructive coronary artery disease with machine learning; rest-only gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging combined with coronary artery calcium score and cardiovascular risk factors [J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(3): 1524-1536. DOI: 10.21037/qims-22-758.
- [14] Bhatia S, Dai C, Landier W, et al. Trends in late mortality and life expectancy after allogeneic blood or marrow transplantation over 4 decades: a blood or marrow transplant survivor study report [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(11): 1626-1634. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.3676.
- [15] Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, et al. Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days postallogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. Eur J Haematol, 2021, 106(1): 32-39. DOI:10.1111/ejh.13482.
- [16] van Bijnen S, de Vries-Bouwstra J, van den Ende CH, et al. Predictive factors for treatment-related mortality and major adverse events after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis; results of a long-term follow-up multicentre study[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(8): 1084-1089. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217058.
- [17] Murphy E, Ardehali H, Balaban RS, et al. Mitochondrial function, biology, and role in disease: a scientific statement from the American heart association[J]. Circ Res, 2016, 118(12): 1960-1991. DOI:10.1161/RES.000000000000104.
- [18] Vasbinder A, Hoeger CW, Catalan T, et al. Cardiovascular events after hematopoietic stem cell transplant; incidence and risk factors [J]. JACC CardioOncol, 2023, 5(6): 821-832. DOI:10.1016/j.jacc.2023.07.007.
- [19] Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors; report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study[J]. Blood, 2007, 110(10): 3784-3792. DOI:10.1182/blood-2007-03-082933.
- [20] Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(4): 854-869. DOI:10.1007/s11239-020-02344-9.
- [21] Rhea IB, Uppuluri S, Sawada S, et al. Incremental prognostic value of echocardiographic strain and its association with mortality in cancer patients[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(6): 667-673. DOI:10.1016/j.echo.2015.02.006.

(收稿日期:2024-07-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物者,在描述中应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源(实验动物许可证号);(3)明确遗传背景;(4)说明微生物控制等级;(5)所有动物数量准确;(6)明确体质量;(7)明确性别;(8)明确月/年龄;(9)明确饲养环境和实验环境;(10)有对饲养方式的描述(如饲养类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)详细描述动物的健康状况;(12)对实验动物的处理方式有单独清楚的交代;(13)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级(包括悉生动物)。卫生部课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

本刊编辑部