

肿瘤药物治疗引发的心功能不全的心脏评估*

赖玮¹ 帅维¹ 洪葵^{1,2}

[提要] 近年来肿瘤和心血管疾病的发病率呈显著上升趋势,肿瘤治疗中具有潜在心脏毒性的药物使用范围不断扩大,其导致的心功能不全等并发症也一直受到广泛关注。如何对化疗相关的心脏毒性进行早期诊断和治疗,并尽可能地降低心脏毒性损伤的程度,以最终改善患者预后已成为肿瘤医师和心血管医师共同关注的重要课题。本文主要根据 2014 美国 UCG 学会(ASE)和欧洲心血管成像协会(EACI)联合发表的共识声明,主要介绍多种影像学技术和生物学标志等方法对癌症患者进行心脏监测和评估,以降低癌症患者心血管并发症,并号召心内科医师与肿瘤科医师密切合作,早期诊断和预防性治疗可能是最理想的途径。

[关键词] 癌症治疗;心功能不全;影像学方法;生物学标志

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.03.003

[中图分类号] R541.9 **[文献标志码]** A

Cardiac assessment of cancer drug therapy-induced cardiac dysfunction

LAI Wei¹ SHUAI Wei¹ HONG Kui^{1,2}

(¹Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital to Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ²Key Laboratory of Molecular Medicine of Jiangxi Province)

Corresponding author: HONG Kui; E-mail: hongkui88@163.com

Summary In recent years, the incidence of both cancer and cardiovascular disease has shown a significant upward trend. Furthermore, application of the anti antineoplastic drugs with cardiotoxicity is expanding. Therefore, more attention is being paid on antineoplastic drug-induced heart dysfunction. How to early diagnosis and treatment in chemotherapy-related cardiotoxicity and minimize the damage, has become an important issue for cardiologists and oncologists. According to the joint declaration issued by 2014 American Society of UCG (ASE) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACI), the article introduces a variety of imaging techniques and biomarkers methods, which are used to evaluate the heart function in patients underlying antineoplastic drug treatment. In this way the risk of cardiovascular complications should be reduced. The collaboration between cardiologists and oncologists should be enhanced, which can facilitate early diagnosis and preventive treatment in chemotherapy-related cardiotoxicity.

Key words cancer treatment, heart failure, imaging methods, biological markers

早在 20 世纪 60 年代,人们首次提出肿瘤治疗相关性心功能不全(CTRCD)^[1],现将其定义为:在接受肿瘤药物治疗后患者左心室射血分数(LVEF)降低超过 10%,其绝对值低于 53%,在 2~3 周后心脏影像学复查确认。由于蒽环类药物在癌症治疗中广泛应用,CTRCD 也成为蒽环类药物的一个重要不良反应。心内膜活检和 LVEF 是 CTRCD 有效的两种检测方法,其中,心内膜活检一度被认为是为最灵敏、最特异的检查方法。随着无创心脏成像技术的发展,心内膜活检的临床应用价值显著下降。近年来,运用影像学方法测定 LVEF 被广泛用于评估心脏功能和结构变化,可有效降低癌症患者心血管并发症。根据 LVEF 降低将 CTRCD 分为有症状型和无症状型,后者又可发展为亚临床左心功能不全;根据毒性机理分为 I 型和 II 型 CTRCD。I 型包括米托蒽醌在内的所有蒽环类药物所致的

心功能不全,其中蒽环类药物通过产生氧自由基而引起心功能不全呈剂量依赖性,运用蒽环类药物后常引起心肌细胞凋亡,造成不可逆损伤。II 型一般与药物剂量无关,单独使用通常不会引起心肌细胞凋亡,如曲妥珠单抗引起的心脏功能障碍,损伤通常可逆。

1 有症状型 CTRCD 患者心脏结构/功能检查和主要影像学评估

1.1 心脏结构和功能检查

1.1.1 左心室功能 接受潜在的心脏毒性化疗药物需进行左心室收缩功能评估,在治疗中或治疗后密切监测 LVEF。左室收缩功能降低伴有心血管高危因素(如年龄、性别、高血压、血脂异常等)的患者,超声心动图(ultrasonic cardiography, UCG)对其诊断和治疗有帮助。其他成像技术如放射性核素血管造影(MUGA)和心脏核磁共振(CMR)也被用于 LVEF 的监测。目前,ASE/EAE 运用二维 UCG(2DE)辛普森法提出 LVEF 的正常参考值为(63±5)%。但辛普森法测定的 LVEF 仍存在

* 基金项目:教育部创新团队基金(No:IRT1141)

¹南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

²江西省分子医学重点实验室

通信作者:洪葵, E-mail: hongkui88@163.com

10%的误差,此时斑点追踪成像技术(STE)、M型UCG和脉冲多普勒超声成像(DTI)等新型UCG技术开始被用来测定LVEF。STE中的应变成像优点在于早期发现亚临床左室收缩功能不全的患者。而对左室舒张功能的综合评估主要包括左室舒张功能分级和左室充盈压(运用E/e比值估测)。然而,E/e比值在肿瘤患者中的应用具有争议,因为肿瘤患者的E/e比值波动可能与化疗药物引起心脏超负荷有关,而不是左心室舒张功能受损的直观表现。

1.1.2 右心室功能 癌症患者右室功能异常可能是因为原有的右室功能紊乱,肿瘤侵犯(原发性或转移性)或化疗药物造成。右室的评估应该包括右室与右房大小的定性和定量分析,同时可考虑右室M型UCG中三尖瓣瓣环收缩期位移,脉冲DTI中三尖瓣收缩期峰值速度和右室径向功能(短轴缩短率)。

1.1.3 心脏瓣膜病 化疗药物并不直接影响心脏瓣膜的病变,肿瘤患者的瓣膜病变多继发于射线治疗,严重感染或CTRCD。UCG是癌症患者心脏瓣膜病的首选评估方法。一个完整的经胸UCG常可有效评估瓣膜的血流动力学影响。怀疑有感染性心内膜炎的患者可运用经食管UCG检测。计算机断层扫描和CMR在评估瓣膜结构肿瘤浸润,或在怀疑有射线引起的收缩性或限制性心肌病时可能存在一定价值^[8]。

1.1.4 心包疾病 化疗引起的心包疾病常表现为心包炎,偶伴心肌炎。心包炎可能与血流动力学损害引起的心包积液有关。经胸UCG是疑有心包疾病患者心脏初步评估的首选方法。UCG可对其进行诊断和指导心包穿刺,尤其是出现右心衰和低心排血量的临床表现时,应进行缩窄生理评估。与高剂量化疗药物相比,辐射造成的心脏毒性更易引起缩窄性心包炎^[9]。计算机断层扫描或CMR可以对UCG的评估进行有效的补充,特别是在心脏原发肿瘤中。

1.2 主要影像学评估

1.2.1 三维UCG 在正常结构心室中,3DE对左室容积的测定比2DE更准确。可是一项研究中,LVEF<50%的儿童癌症的幸存者中,3DE(敏感度53%,假阴性率47%)比2DE(敏感度25%,假阴性率75%)的准确度高^[4]。3DE对癌症患者不同时间点的图像进行定量分析,是监测癌症患者化疗后心脏影响的重要方法,但3DE因其费用昂贵,并且其依赖高质量的图像和专业领域的优秀操作员而不能广泛运用^[5]。

1.2.2 心脏超声造影 目前尚缺乏足够报道支持心脏超声造影在癌症患者左室评估中的作用。但在UCG心尖视角下,部分左室不能被非造影图像

所显示时,可考虑使用造影剂。如在乳房切除术和放射治疗后的乳腺癌患者中,心内膜不能充分可视,部分心脏容积可能被忽略,此时超声造影可发挥作用。

1.2.3 负荷UCG 多巴酚丁胺可能通过心力储备的下降鉴定早期疾病,运动和多巴酚丁胺负荷UCG已被用于癌症患者CTRCD的监测,但研究的结果不确定甚至存在矛盾。在CTRCD的发展中,左室功能的短暂恢复可能提示预后良好。

2 无症状的CTRCD的心功能检查和主要影像学评估

亚临床左心功能不全属无症状的CTRCD,在患者化疗的过程中,监测患者是否出现亚临床左心功能不全至关重要,其往往是更严重心脏损伤的先兆。一旦出现异常的整体纵向应变或肌钙蛋白水平升高,应考虑是否继续使用该药物,或改变治疗方案。

2.1 心功能检查

心功能检查包括收缩功能和舒张功能的检查。LVEF广泛应用于化疗患者的心脏收缩功能评估。化疗中LVEF下降可能与有症状的心力衰竭有关。一项关于服用蒽环类药物的乳腺癌患者随访中发现,LVEF下降程度与服用蒽环类药物有关,并与心血管事件的高发生率有关^[6]。舒张功能不全作为亚临床左心功能不全的早期标志,具有预后价值。有研究发现蒽环类药物使用后出现左室舒张功能异常,该功能异常与左室室壁运动异常有关^[7]。

2.2 主要影像学评估

多普勒组织成像技术作为无创性、量化检测心肌运动的方法,可以早期发现蒽环类药物所致的心脏收缩/舒张功能变化。一些研究发现,接受蒽环类药物治疗后的患者,出现二尖瓣环舒张期e峰运动速度下降,并在治疗后数年会持续下降^[8]。e峰速度下降表明室壁应力、细胞凋亡或纤维化的差异。收缩期运动速度早期下降作为化疗后左室收缩功能改变的潜在性指标,可用于阿霉素引起的心脏损害的动物模型和蒽环类药物治疗的长期随访患者中^[9]。

应变与应变率是在多普勒组织成像的基础上发展而来的新技术,因其不受心脏整体运动和邻近心肌牵拉的影响,可直接观察室壁运动及定量评价局部心肌功能。由蒽环类药物引起的左室收缩功能迅速下降,在首次剂量2h后即开始出现,而在一些研究中应变指数的降低要早于LVEF的降低并持续于后续的抗癌治疗中^[10]。应变指数对接受蒽环类药物的癌症患者的敏感性可能要优于LVEF^[11-12]。

3 其他的影像学技术

3.1 放射性核素血管造影

由 CTRCD 引起的充血性心力衰竭将不可逆,放射性核素血管造影(MUGA)作为一种三维成像技术,对无症状的 LVEF 下降患者进行左室功能评估,将有利于延缓其发展为充血性心力衰竭。有研究表明在出现不可逆损害后,CTRCD 的临床症状和无症状的 LVEF 下降可能是永久性损伤的早期标志。因此 MUGA 连续性的成像可指导蒽环类药物的安全使用。

MUGA 已经被广泛用于常规的临床实践,以及针对所有肿瘤类型的新型化疗药物的药效试验中^[13]。MUGA 在癌症患者治疗中和治疗后的评估优点如下:①在长期大量的临床实践中广泛使用:大量的数据证实其对使用蒽环类药物治疗的成人和儿童所有类型肿瘤都有效;②无技术上的局限:锝标记红细胞可用于所有患者,不会因为肥胖、耳聋或心脏装置(如起搏器或除颤器)的存在而受限制,成本低;③高重复性和低变异性使其适用于连续试验。MUGA 的连续测量比 2DE 测得的 LVEF 具有更低的变异系数,无论是 LVEF 测量的精确性还是重现性都胜过标准的 2DE。尽管 MUGA 弊端在于需要接受放射线,但在评估 MUGA 对患者的利益与风险时,仍可作为一个良好的医疗检测手段,使辐射低至合理地运用^[14]。

3.2 CMR

CMR 可作为评估左室和右室的容积和功能的参考标准,在心肌缺血方面的检测与心肌核素显像同样有效^[15]。在评估化疗药物引起心脏中毒急慢性并发症中也发挥重要的作用。对于左室和右室功能测定,CMR 的优势在于其提供真实的三维立体覆盖,为心内膜和心外膜提供良好的分辨。CMR 成像发现,在接受大剂量的蒽环类药物的患者中,不良心血管事件发生率增高,可用于预测心血管事件风险。

对比增强 CMR 常用于心肌瘢痕的检测和心肌病的诊断,CMR 对比剂为钆剂,注射对比剂后钆在 10~20 min 后出现钆剂延迟对比增强(LGE),即提示心肌纤维化,而使用蒽环类药物引起 CTRCD 的患者通常不会出现 LGE^[4]。CMR 在心脏转移或心脏侵袭性肿瘤的评估中有辅助价值。

4 生物学标志物

生物学标志物在心血管疾病的预防中发挥重要作用,理想的生物学标志物敏感性高、特异性强,可极大提高疾病诊断效率。其具有微创、易重复、低风险等优点,可能作为一种强大的诊断工具,在 CTRCD 的早期鉴定、评估和监测中发挥关键作用。

无论是传统的心肌酶谱,还是高特异性的肌钙蛋白,导致其异常的因素往往是多方面的,某一心

脏标志物不仅在某一心脏疾病状态时才有异常变化,而一种心脏疾病状态时常有几种心脏标志物先后出现变化,并且分别从不同方面反映心肌损伤的程度和功能变化。因此单一的生物学标志物具有一定的局限性,联合运用更助于心血管疾病患者的临床诊断、危险分层、治疗方案的选择及预后评估。

4.1 肌钙蛋白

肌钙蛋白 I(TnI)是一个敏感的特异性指标,用于接受蒽环类药物引起的心肌损伤患者。TnI 升高可评估 CTRCD 形成的风险。在接受新靶标抗癌药物的患者中,肌钙蛋白可能适用于鉴定早期心肌损伤,无论是运用传统的还是新式的抗癌治疗,肌钙蛋白都有助于评估 CTRCD^[16-17]。

值得注意的是,目前在 CTRCD 的评估中,肌钙蛋白作为一种临床的生物学指标而被广泛应用还存在一些困难,首先,肌钙蛋白评估的最佳时间仍不确定;另外,确定阳性临界点,最佳检测时机的决定等仍是重要的挑战。

4.2 脑钠肽和脑钠肽前体

在化疗患者中测定脑钠肽(BNP)和脑钠肽前体(NT-proBNP)的效用尚无一致结论。癌症患者在接受蒽环类药物治疗期间 BNP 的升高与左室功能的损害相关^[18]。相反,一些研究证实接受蒽环类药物后 NT-proBNP 瞬时上升与左室收缩或舒张功能无关,并发现 BNP 与左室舒张功能无相关性^[12]。

5 随访指征

随访评估应根据接受的抗肿瘤药物的具体类型进行。

5.1 I 型药物

癌症患者有必要在治疗方案完成后进行定期随访,专家共识委员会推荐若蒽环类药物累积剂量 $<240\text{ mg/m}^2$,在治疗完成后进行随访,累积剂量 $240>\text{mg/m}^2$,则在每个治疗周期前进行心脏评估。

5.2 II 型药物

接受曲妥单抗治疗的患者每 3 个月进行 1 次 UCG 随访。对于有已知的冠心病的患者应考虑其他酪氨酸激酶抑制剂(舒尼替尼、索拉非尼)的血流动力学负担,密切监测个体风险,控制血压及对心脏高风险因素进行评估。对于使用血管内皮生长因子(VEGF)和 VEGF 受体抑制剂治疗的患者,建议其在完成治疗 1 个月后和每 3 个月进行 UCG 的随访。

6 结语

随着抗癌药物的广泛应用及化疗后存活率的提高,药物引起心脏毒性的监测愈来愈受到人们的重视。对于每一个接受有潜在心脏毒性药物的患者都应该完成基础的心脏评估,包括病史、体格检查、心电图的评估、静息时缺血的检测和心脏成像检测(UCG 常用)。运用多种影像学方法和生化指标进行心脏监测与评估可明显减少心血管事件风险,同时心脏病医师与肿瘤医师应共同协作,充分

评估治疗的利益及潜在的风险,早期诊断和预防治疗。

参考文献

- [1] TAN C, TASAKA H, YU K P, et al. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia[J]. *Cancer*,1967,20:333—353.
- [2] KLEIN A L, ABBARA S, AGLER D A, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*,2013,26:965—1012.
- [3] LANCELLOTTI P, NKOMO V T, BADANO L P, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*,2013,14:721—740.
- [4] ARMSTRONG G T, PLANA J C, ZHANG N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30:2876—2884.
- [5] MOR-AVI V, LANG R M. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? [J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,61:85—87.
- [6] TAN-CHIU E, YOTHERS G, ROMOND E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31[J]. *J Clin Oncol*,2005,23:7811—7819.
- [7] PELLICORI P, CALICCHIA A, LOCOCO F, et al. Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol[J]. *Congest Heart Fail*, 2012,18:217—221.
- [8] SAWAYA H, SEBAG I A, PLANA J C, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients[J]. *Am J Cardiol*,2011,107:1375—1380.
- [9] FALLAH-RAD N, WALKER J R, WASSEF A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*,2011,57:2263—2270.
- [10] THAVENDIRANATHAN P, POULIN F, LIM K D, 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*,2014,63:2751—2768.
- [11] POTERUCHA J T, KUTTY S, LINDQUIST R K, et al. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Soc Echocardiogr*,2012,25:733—740.
- [12] SAWAYA H, SEBAG I A, PLANA J C, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*,2012,5:596—603.
- [13] JIJI R S, KRAMER C M, SALERNO M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs[J]. *J Nucl Cardiol*,2012,19:377—388.
- [14] DOUGLAS P S, CARR J J, CERQUEIRA M D, et al. Developing an action plan for patient radiation safety in adult cardiovascular medicine: proceedings from the Duke University Clinical Research Institute/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Think Tank held on February 28, 2011[J]. *J Am Coll Cardiol*,2012,59:1833—1847.
- [15] GREENWOOD J P, MAREDA N, YOUNGER J F, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial[J]. *Lancet*,2012,379:453—460.
- [16] CARDINALE D, COLOMBO A, TORRISI R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation[J]. *J Clin Oncol*,2010,28:3910—3916.
- [17] SCHMIDINGER M, ZIELINSKI C C, VOGL U M, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2008,26:5204—5212.
- [18] ROMANO S, FRATINI S, RICEVUTO E, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2011,105:1663—1668.

(收稿日期:2015-05-23 修回日期:2015-09-26)