

CART 细胞治疗患者住院期间心血管不良事件发生的危险因素分析

茆诗源¹ 马瑞聪¹ 聂山林² 王志荣¹

[摘要] 目的:探讨 CART 细胞治疗患者住院期间发生主要不良心血管事件(MACE)的危险因素。方法:回顾性分析 2018 年 9 月—2021 年 4 月于徐州医科大学附属医院接受 CART 细胞治疗的住院患者 155 例,其中男 90 例,女 65 例。根据 MACE 发生情况分为事件组 34 例和非事件组 121 例。分析两组患者基线资料。使用 Cox 比例风险回归分析患者发生 MACE 的影响因素。结果:非 MACE 组和 MACE 组在基线治疗使用 β 受体阻滞剂、血红蛋白(HB)、血小板(PLT)、C 反应蛋白(CRP)及白细胞介素(IL-6)水平方面均差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),两组在 CART 细胞治疗后使用类固醇激素、低血压、使用托珠单抗和细胞因子释放综合征(CRS) ≥ 2 级方面均差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。单因素分析发现基线治疗使用 β 受体阻滞剂、CART 细胞治疗后发生低血压、使用托珠单抗、使用类固醇、CRS ≥ 2 级,以及 CRP、IL-6、HB、PLT 均是 MACE 发生的影响因素(均 $P < 0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归分析 CART 细胞治疗后发生低血压($HR: 3.302, 95\%CI: 1.153 \sim 7.971, P < 0.05$)、CART 细胞治疗后 CRS ≥ 2 级($HR: 2.979, 95\%CI: 1.244 \sim 7.135, P < 0.05$)是 MACE 发生的独立危险因素。 χ^2 检验分析发现,CART 细胞治疗后 CRS ≤ 1 级与 CRS ≥ 2 级组间 MACE 发生差异具有统计学意义(13.00% : 64.00%, $P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析法发现 CRS ≥ 2 级的患者 MACE 发生率高于 CRS ≤ 1 级的患者($P < 0.05$)。结论:CART 细胞治疗后低血压以及 CRS ≥ 2 级可增加 MACE 患病风险,在一定程度上可作为 CART 细胞治疗后患者 MACE 发生的预测因素。

[关键词] 主要不良心血管事件;CART 细胞;危险因素

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.008

[中图分类号] R541.9 [文献标志码] A

Risk factors of major adverse cardiovascular events in patients treated with CART cell during hospitalization

MAO Shiyuan¹ MA Ruicong¹ NIE Shanlin² WANG Zhirong¹

(¹Department of Cardiology,²Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

Corresponding author: WANG Zhirong, E-mail: xzzrw@163.com

Abstract Objective: To explore the risk factors of major adverse cardiovascular events(MACE) in patients treated with CART cell therapy during hospitalization. **Methods:** A total of 155 patients underwent CART cell therapy in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from September 2018 to April 2021 were analyzed retrospectively, including 90 males and 65 females. According to the occurrence of MACE, 34 cases were divided into the event group and 121 cases were divided into the non-event group. The clinical baseline data and laboratory indexes of the two groups were analyzed. Cox proportional hazards regression was used to analyze the risk factors of MACE. **Results:** There were statistical differences in the use of β -blockers, hemoglobin(HB), platelet(PLT), C-reactive protein(CRP), and leukemia interleukin-6(IL-6) levels before the CART cell therapy, as well as the use of steroid hormones and tocilizumab, CRS \geq grade 2, and hypotension after CART cell therapy between the two groups(all $P < 0.05$). Univariate Cox proportional hazards regression analysis showed that the use of β -blockers before CART treatment, hypotension, steroid hormones, and tocilizumab after CART cell therapy, CRS \geq grade 2, and CRP, IL-6, HB, PLT were the risk factors of MACE(all $P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that hypotension($HR: 3.302, 95\%CI: 1.153$ to $7.971, P < 0.05$) and CRS \geq grade 2($HR: 2.979, 95\%CI: 1.244$ to $7.135, P < 0.05$) after CART cell therapy were independent risk factors for MACE. χ^2 -test showed that there was a significant difference in MACE between groups with CRS \leq grade 1 and CRS \geq grade 2 after CART cell therapy($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis estimated that the incidence of MACE in the group with CRS \geq grade 2 was higher than that in CRS \leq grade 1(13.00% : 64.00%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Hypotension and CRS \geq grade 2 after CART cell therapy can increase the risk of MACE, which can be used as predictors of MACE after CART cell therapy to a certain extent.

Key words major adverse cardiovascular events; CART cell; risk factor

¹徐州医科大学附属医院心内科(江苏徐州,221000)

²徐州医科大学附属医院血液科

通信作者:王志荣,E-mail:xzzrw@163.com

近年来, CART 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CART)疗法作为一种新型的免疫疗法在恶性血液系统疾病治疗中取得了显著性成效^[1-3]。CART 细胞本质上是通过基因工程技术形成的具有编码 CAR 基因的一种嵌合抗原受体 T 细胞,能够有效识别并杀死肿瘤细胞表达的特异性抗原,达到治疗效果^[4]。免疫效应细胞相关的神经毒性综合征、细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)以及细胞减少是 CART 细胞治疗过程中常见的不良反应^[5]。然而诸多学者通过试验发现接受 CART 细胞疗法的患者也出现了心血管并发症。目前国内关于 CART 治疗后出现主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的影响因素研究甚少。本研究通过对接受 CART 细胞治疗的住院患者临床资料以及实验室指标进行分析,探寻 CART 细胞治疗后发生 MACE 的影响因素,为提高 CART 细胞治疗效果以及临床治疗心血管疾病提供新思路。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性收集 2018 年 9 月—2021 年 4 月于徐州医科大学附属医院接受 CART 细胞治疗的住院患者 155 例,其中,男 90 例,女 65 例,年龄 6~73 岁,中位年龄 55(45, 62)岁。患者原发病包括多发性骨髓瘤 87 例,淋巴瘤 45 例,白血病 23 例。根据 MACE 发生情况,将纳入患者分为事件组 34 例和非事件组 121 例。纳入标准:接受 CART 细胞治疗的所有住院患者。排除标准:既往先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌病患者;既往有恶性心律失常、心肌梗死、主动脉夹层或行 PCI 患者;肝肾功能不全患者;重症感染患者;自身免疫性疾病患者;临床和实验室资料严重缺失患者。

1.2 随访时间

在住院期间,将患者从接受 CART 细胞治疗当日到 MACE 发生时间作为随访时间,总结 MACE 发生情况。

1.3 MACE 的定义及诊断

主要参考 Hicks、Lefebvre 的研究^[6-7]和 CT-CAE5.0(Common Terminology Criteria for Adverse Event, 肿瘤学不良事件通用术语 5.0 版)^[8], MACE 定义为心力衰竭、新发心律失常、心源性死亡、非致死性急性冠状动脉综合征和非致命性卒中;CART 治疗后心血管不良事件的诊断由心内专科医师根据患者症状、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、心肌酶、血清肌钙蛋白水平、心电图和心脏彩超等结果做出诊断。

1.4 临床基线资料收集

收集患者的性别、年龄、身高、体重,计算 BMI,入院时心率、收缩压、舒张压、合并症(高血压、糖尿

病、冠心病、心力衰竭、高脂血症),原发病(多发性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病),CART 细胞治疗前阿司匹林/氯吡格雷、他汀、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂、胰岛素使用情况,CART 细胞数量、类型(CD19BCMA、CD19、BCMA),CART 细胞治疗后是否出现低血压、CART 细胞治疗后是否使用类固醇激素、CART 细胞治疗后是否使用托珠单抗、评估 CART 细胞治疗后 CRS 发生等级(CRS 分级系统的定义:1 级:接受退热药、止吐药等支持治疗;2 级:需要住院或静脉治疗,有一些器官功能障碍的迹象;3 级:需要静脉输液或低剂量血管加压药治疗低血压,需要冷沉淀或血浆输血的凝血病,需要高流量氧疗或无创机械通气的低氧血症;4 级:需要大剂量血管加压药等治疗,低氧血症需要有创机械通气)^[9](本文 CRS 等级评估均在 CART 细胞治疗后、MACE 发生之前进行),饮酒(既往或目前)、吸烟(既往或目前)。

1.5 实验室资料收集

采集输注 CART 细胞时或最接近 CART 细胞治疗前的患者空腹静脉血,化验血常规[白细胞(WBC)、血红蛋白(HB)、血小板(PLT)]、肾功能[血肌酐(SCr)]、炎症指标[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、血清铁蛋白(SF)]。所有指标均由徐州医科大学附属医院检验科检测得出结果。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 26.0 软件进行数据分析,对于计量资料,符合正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验。对于计数资料,采用例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。采用 Cox 比例风险回归分析 MACE 发生的影响因素。检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

在住院期间,34 例患者发生 MACE, MACE 包括心力衰竭 13 例(38.24%),心律失常 11 例(32.35%),死亡 6 例(17.65%),急性冠状动脉综合征 3 例(8.82%),卒中 1 例(2.94%);原发病包括多发性骨髓瘤 19 例,淋巴瘤 8 例,白血病 7 例。非 MACE 组和 MACE 组在基线治疗使用 β 受体阻滞剂、HB、PLT、CRP 及 IL-6 水平方面均差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),而在合并症、CART 细胞数目、CART 细胞类型等方面差异无统计学意义。见表 1。

2.2 CART 治疗后临床资料比较

非 MACE 组和 MACE 组在 CART 细胞治疗后使用类固醇激素、低血压、使用托珠单抗和 CRS

≥2 级方面均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中, MACE 组患者高级别 CRS 发生率显著高于非 MACE 组患者。见表 2。

2.3 MACE 影响因素分析

单因素分析发现, 基线治疗使用 β 受体阻滞剂、HB、PLT、CRP、IL-6, 以及 CART 细胞治疗后

出现低血压、使用类固醇激素、使用托珠单抗、CRS ≥2 级均是 MACE 发生的影响因素($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析纳入以上指标, 发现 CART 细胞治疗后出现低血压以及 CRS ≥2 级是 MACE 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 临床基线资料比较
Table 1 Comparison of clinical baseline data 例(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$

项目	非 MACE 组(121 例)	MACE 组(34 例)	P
性别			0.493
男	72(59.50)	18(52.90)	
女	49(40.50)	16(47.10)	
年龄/岁	55.00(45.00, 61.00)	55.00(39.75, 64.00)	0.859
BMI/(kg · m ⁻²)	24.14 ± 3.40	23.49 ± 3.47	0.327
心率/(次 · min ⁻¹)	80.00(78.00, 84.50)	80.00(78.00, 84.00)	0.760
收缩压/mmHg	120.00(110.00, 128.00)	119.50(110.00, 120.50)	0.228
舒张压/mmHg	75.00(70.00, 80.00)	74.50(70.00, 80.00)	0.422
高血压	19(15.70)	3(8.80)	0.461
糖尿病	2(5.00)	38(21.84)	0.367
冠心病	13(19.70)	2(5.90)	0.604
心力衰竭	2(1.70)	3(8.80)	0.123
高脂血症	3(2.50)	2(5.90)	0.658
原发病			0.490
多发性骨髓瘤	68(56.20)	19(55.90)	
淋巴瘤	37(30.60)	8(23.50)	
白血病	16(13.20)	7(20.60)	
药物使用			
阿司匹林/氯吡格雷	11(9.10)	2(5.90)	0.806
他汀	1(0.80)	1(2.90)	0.392
ACEI/ARB	3(2.50)	2(5.90)	0.658
β 受体阻滞剂	1(0.80)	3(8.80)	0.033
胰岛素	12(9.90)	3(8.80)	1.000
CART 细胞数量	2.00(0.21, 2.75)	1.84(0.85, 2.71)	0.872
CART 细胞类型			0.970
CD19BCMA	47(38.80)	14(41.20)	
CD19	43(35.50)	12(35.30)	
BCMA	31(25.60)	8(23.50)	
吸烟	2(1.70)	1(2.90)	0.527
饮酒	2(1.70)	1(2.90)	0.527
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.60(0.90, 2.90)	1.40(0.65, 3.50)	0.617
HB/(g · L ⁻¹)	100.47 ± 27.00	87.71 ± 20.73	0.012
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	129.00(69.00, 191.50)	60.00(31.25, 146.00)	0.010
SCr/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	57.00(47.00, 71.00)	60.50(44.25, 77.50)	0.376
K ⁺ /(mmol · L ⁻¹)	3.91(3.67, 4.20)	3.84(3.61, 4.17)	0.482
Ca ²⁺ /(mmol · L ⁻¹)	2.26(2.16, 2.36)	2.26(2.09, 2.36)	0.533
CRP/(mg · L ⁻¹)	4.30(1.90, 16.55)	9.95(3.38, 31.73)	0.028
IL-6/(pg · mL ⁻¹)	5.66(2.78, 13.97)	12.12(4.53, 30.87)	0.011
SF/(ng · mL ⁻¹)	486.50(282.00, 953.60)	710.25(345.48, 1057.25)	0.194

表 2 CART 治疗后临床资料指标比较
 Table 2 Clinical data after CART therapy 例(%)

项目	非 MACE 组 (121 例)	MACE 组 (34 例)	P
出现低血压	6(5.00)	12(35.30)	0.000
使用类固醇激素	47(38.80)	20(58.80)	0.038
使用托珠单抗	31(25.60)	18(52.90)	0.002
CRS \geq 2 级	9(7.44)	16(47.06)	0.000

表 3 MACE 患者多因素 Cox 比例风险回归分析结果
 Table 3 Results of multivariate Cox analysis

因素	B	HR	P	95%CI
①	0.914	2.495	0.183	0.650~9.567
②	1.109	3.032	0.025	1.153~7.971
③	0.621	1.860	0.151	0.797~4.338
④	0.076	1.079	0.870	0.434~2.680
⑤	1.000	2.979	0.014	1.244~7.135
HB	0.004	1.004	0.717	0.984~1.023
CRP	0.001	1.001	0.852	0.991~1.011
IL-6	0.000	1.000	0.986	0.997~1.004
PLT	-0.005	0.995	0.141	0.989~1.002

①:基线使用 β 受体阻滞剂;②:CART 细胞治疗后出现低血压;③:CART 细胞治疗后使用类固醇激素;④:CART 细胞治疗后使用托珠单抗;⑤:CART 细胞治疗后 CRS \geq 2 级。

2.4 不同级别 CRS 患者 MACE 的发生率

将患者分为 CRS \leq 1 级(130 例)和 CRS \geq 2 级(25 例)两组, χ^2 检验发现,CRS \leq 1 级组 MACE 发生率为 13.00%,CRS \geq 2 级组 MACE 事件发生率为 64.00%,两组 MACE 发生率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。运用 Kaplan-Meier 法分析发现,不同级别的 CRS 对于 MACE 的影响存在显著性差异($P < 0.01$),其中,CRS \geq 2 级患者 MACE 累积发生率高于 CRS \leq 1 级患者。见图 1。

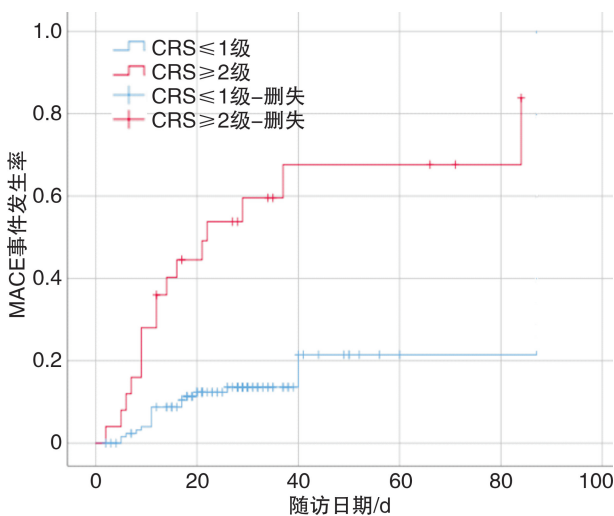


图 1 CRS \leq 1 级和 CRS \geq 2 级组患者的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curves of groups with CRS \leq grade 1 and CRS \geq grade 2

3 讨论

目前,血液系统肿瘤在所有肿瘤类型中占比相对较小,但其促进了癌症新型疗法的诞生。CART 细胞治疗是一种基于人体 T 淋巴细胞的基因疗法,对于 B 细胞恶性肿瘤(如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤)是一种新颖而有效的治疗方式^[10-12]。随着 CART 细胞疗法在其他恶性肿瘤治疗中的逐步深入,对于其严重不良反应的管理尤为重要,除了 CRS、神经毒性、肿瘤溶解综合征、感染、巨噬细胞活化综合征等不良反应给肿瘤患者的临床预后以及 CART 细胞疗法的安全性和有效性带来巨大挑战之外,CART 细胞疗法产生的心脏毒性也引起了国内外诸多学者的注意力^[5,13-14]。但是现阶段关于 CART 细胞疗法后产生的心血管毒性事件的数据和病例报道甚少。本文对 155 例接受 CART 细胞治疗的患者进行回顾性研究,结果表明 CART 细胞治疗后的患者有发生 MACE 的风险,主要以心力衰竭居多,CART 细胞治疗后发生低血压以及 CRS \geq 2 级的发生是 MACE 发生的独立危险因素。

本研究结果显示,在 CART 细胞治疗后发生 MACE 的患者中,发生心力衰竭患者的比例最高,为 38.24%,这明显低于 Ali 等^[15] 研究显示发生心血管事件的患者 86% 出现心力衰竭的结果,但比 Lefebvre 等^[7] 研究的人群比例要高。以上研究均显示心力衰竭患者在 MACE 患者中比例最高,心力衰竭可能是 CART 细胞治疗后常见的心血管并发症。但根据目前关于 CART 治疗后心脏毒性的研究结果,心血管并发症最常见的是低血压,而且需要使用多巴胺、肾上腺素等维持血压平稳^[16-17]。这与本次研究结果相悖,不过,这和本次研究的另一结果即 CART 后低血压是 MACE 发生的独立危险因素有类似之处。

本研究中,MACE 除了心力衰竭之外,也出现了全因死亡,其中不乏心血管死亡,这和 Lefebvre 等^[7] 研究结果大体一致。但 Cordeiro 等^[18] 分析表示没有任何心血管并发症能够导致死亡。本研究发现患者 CRS \geq 2 级、HB、PLT 是 MACE 发生的影响因素,这与 Lefebvre 等^[7] 研究结果基本相符,但其研究认为阿司匹林、他汀、胰岛素使用以及舒张压均是影响因素,而本研究并未有此发现,可能和样本量不足以及病史缺漏有关。Cox 比例风险回归分析发现,CART 细胞治疗后低血压以及 CRS \geq 2 级也是 MACE 发生的独立危险因素,而 Lefebvre 等^[7] 研究显示 SCr 以及 CRS 3 级和 4 级是 MACE 发生的独立危险因素,结果的差异考虑和患者原发疾病类型、CART 细胞输注数目和类型以及观察者记录发生 CRS 情况时存在误差有关。

另外,本研究 Kaplan-Meier 生存分析评估较

高级别 CRS 患者的 MACE 发生率更高,而且无论是既往研究还是本研究都发现 CRS 级别较高的患者更易发生心血管事件^[18-21]。CART 细胞在识别肿瘤细胞表面抗原后被激活,活化的 CART 细胞会释放大促炎性细胞因子,如干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1、IL-2RA、IL-6,诱导 CRS 发生。IL-6 在 CRS 发病机制中占据重要作用,一方面通过聚集 T 淋巴细胞并激活 T 淋巴细胞上调各种趋化因子,引起心肌细胞损伤,甚至出现心肌休克;另一方面激活前列腺素系统引起血管舒张,随后出现低血压、心动过速和毛细血管渗漏,最终导致心、肺、肝、肾等器官功能障碍^[23]。另外,由于 T 淋巴细胞和肌凝素之间存在交叉反应以及 CART 细胞存在严重的脱靶效应,使得 CART 细胞可直接造成心脏毒性损伤^[24]。

本研究局限性:患者数量、种族、原发病种类不足;对患者的病史采集不足,随访时间较短;医务工作者可能对临床发生的 MACE 和 CRS 错误分类;由于接受 CART 细胞治疗的患者在此之前均已行弗达拉滨和环磷酰胺化疗,但本研究并未纳入不同患者化疗药物剂量,同时在 CART 细胞治疗后使用的抗生素、激素种类等药物也未纳入,众多局限性导致了本研究结果与既往研究存在一定差异。

本研究发现 CART 细胞治疗后低血压以及 CRS ≥ 2 级是 MACE 发生的独立危险因素,这也许可以作为临床 CART 细胞治疗产生不良心血管事件的预测因子。目前随着 CART 细胞在其他实体肿瘤中的深入研究,加之尚未出具关于 CART 治疗后发生 MACE 的诊断指南,因此本结果可作为未来研究 CART 治疗产生的各种器官毒性以及降低相关并发症发病率提供理论参考。

参考文献

[1] 花京剩,张剑,陈苏宁,等. CAR-T 细胞技术在复发或难治急性淋巴细胞白血病中的临床应用进展[J]. 临床血液学杂志,2020,33(1):78-82.
[2] 梁爱斌,李萍. CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的研究进展[J]. 临床血液学杂志,2020,33(9):599-603.
[3] 王祥民,徐开林. 多靶点 CAR-T 细胞治疗在复发难治性多发性骨髓瘤中的应用[J]. 临床血液学杂志,2020,33(7):446-450.
[4] Ganatra S,Carver JR,Hayek SS,et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for cancer and heart: JACC council perspectives[J]. J Am Coll Cardiol,2019,74(25):3153-3163.
[5] Schubert ML,Schmitt M,Wang L,et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor(CAR)T-cell therapy[J]. Ann Oncol,2021,32(1):34-48.
[6] Hicks KA,Tcheng JE,Bozkurt B,et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials:A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task

force on clinical data standards(writing committee to develop cardiovascular endpoints data standards)[J]. J Am Coll Cardiol,2015,66(4):403-469.
[7] Lefebvre B,Kang Y,Smith AM,et al. Cardiovascular effects of CAR T Cell therapy:A retrospective study[J]. JACC CardioOncol,2020,2(2):193-203.
[8] US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03[National Institutes of Health Web Site][S/OL]. [2010-06-14]. http://evs.nci.gov/ftpl/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_Quick-Reference_5X7.PDF
[9] Frey N,Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy[j]. biology of blood and marrow transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transpl,2019,25(4):e123-e127.
[10] Gill S,June CH. Going viral:chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies[J]. Immunol Rev,2015,263(1):68-89.
[11] Jacoby E,Shahani SA,Shah NN. Updates on CAR T-cell therapy in B-cell malignancies[J]. Immunol Rev,2019,290(1):39-59.
[12] Park JH,Geyer MB,Brentjens RJ. CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies:interpreting clinical outcomes to date[J]. Blood,2016,127(26):3312-3320.
[13] Maude SL,Frey N,Shaw PA,et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. N Engl J Med,2014,371(16):1507-1517.
[14] Schuster SJ,Svoboda J,Chong EA,et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas [J]. N Engl J Med,2017,377(26):2545-2554.
[15] Ali MT,Yucel E,Bouras S,et al. Myocardial strain is associated with adverse clinical cardiac events in patients treated with anthracyclines[J]. J Am Soc Echocardiogr,2016,29(6):522-527. e3
[16] Burstein DS,Maude S,Grupp S,et al. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children:A single-institution experience [J]. Biol Blood Marrow Transplant,2018,24(8):1590-1595.
[17] Fitzgerald JC,Weiss SL,Maude SL,et al. Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. Crit Care Med,2017,45(2):e124-e131.
[18] Cordeiro A,Bezerra ED,Hirayama AV,et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2020,26(1):26-33.
[19] Alvi RM,Frigault MJ,Fradley MG,et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells(CAR-T)[J]. J Am Coll Cardiol,2019,74(25):3099-3108.
[20] Lee DW,Gardner R,Porter DL,et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. Blood,2014,124(2):188-195.

三维斑点追踪成像评价代谢因素对2型糖尿病患者左室结构和功能的影响*

梁丽媚¹ 刘红利² 张会欣¹ 何鑫¹ 赵世光¹

【摘要】目的:应用常规超声心动图和三维斑点追踪成像评价2型糖尿病(T2DM)患者的左室结构和功能,探讨代谢因素如何影响左室的结构和功能。方法:150例接受治疗的T2DM患者,按照代谢因素控制的情况分为DM1组(0个代谢因素控制不佳,35例)、DM2组(1~2个代谢因素控制不佳,62例)、DM3组(≥ 3 个代谢因素控制不佳,53例)。另选取40例健康志愿者作为对照组。入组者进行常规超声心动图和三维斑点追踪成像检查,获取常规超声测量值和左室整体纵向应变(GLS)、整体圆周应变(GCS)、整体面积应变(GAS)和整体径向应变(GRS)。结果:与对照组比较,DM1组的 ϵ 、E/A减小(均 $P < 0.05$),E、E/ ϵ 增大(均 $P < 0.05$);DM2组的相对室壁厚度(RWT)增加($P < 0.05$),DM3组的RWT及左室质量指数(LVMI)均明显增加(均 $P < 0.05$);DM2组的GLS降低($P < 0.05$),DM3组的GLS、GCS、GAS、GRS均明显降低(均 $P < 0.05$)。多元线性回归分析显示,BMI与左室GLS、GCS、GAS、GRS($\beta = -0.183, -0.278, -0.258, -0.312$,均 $P < 0.05$)存在明显的相关性。结论:在T2DM患者中,代谢因素控制良好者仅有左室舒张功能降低;代谢因素控制不佳的负荷增加与左室重构和收缩功能降低有关。

【关键词】 三维斑点追踪;左室功能;2型糖尿病;代谢

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.009

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Association of metabolic factors with left ventricular structure and function in type 2 diabetic patients: A 3D speckle tracking imaging study

LIANG Limei¹ LIU Hongli² ZHANG Huixin¹ HE Xin¹ ZHAO Shiguang¹

(¹Department of Function, Shijiazhuang Second Hospital, Shijiazhuang, 050051, China;

²Department of Traditional Chinese Medicine Glycuresis, Shijiazhuang Second Hospital)

Corresponding author: LIANG Limei, E-mail: 125573949@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the left ventricular structure and function in type 2 diabetes mellitus using three-dimensional speckle tracking imaging and to study how metabolic factors impact left ventricular structure and function. **Methods:** A total of 150 patients with type 2 diabetes with different degrees of metabolic factors were divided into 3 groups: DM1 group(0 poor controlled metabolic factors, $n = 35$), DM2 group(1-2 poor controlled metabolic factors, $n = 62$), and DM3 group(≥ 3 poor controlled metabolic factors, $n = 53$). Other 40 healthy volunteers served as controls. Conventional echocardiography and three-dimensional speckle tracking imaging were performed. Conventional echocardiographic measurements and left ventricular global longitudinal strain(GLS), global circumferential strain(GCS), global area strain(GAS), and global radial strain(GRS) were obtained. **Results:** Compared to the control group, ϵ and E/A were decreased, while E and E/ ϵ were increased in the DM1 group(all $P < 0.05$), the relative wall thickness(RWT) was increased in the DM2 group($P < 0.05$), the RWT

*基金项目:国家重点研发计划(No:2017YFC1700501);河北省中医药管理局项目(No:2022488)

¹河北省石家庄市第二医院功能科(石家庄,050051)

²河北省石家庄市第二医院糖尿病中医科

通信作者:梁丽媚,E-mail:125573949@qq.com

[21] Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Correction to: Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 81.

[22] Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, et al. Immunotherapy-associated cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T cell therapy: diagnostic and management challenges and strategies[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(3): 11.

[23] Oved JH, Barrett DM, Teachey DT. Cellular therapy: Immune-related complications [J]. Immunol Rev, 2019, 290(1): 114-126.

[24] Burns EA, Gentile C, Trachtenberg B, et al. Cardiotoxicity associated with anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy: recognition, risk factors, and management[J]. Diseases, 2021, 9(1).

(收稿日期:2021-06-24;修回日期:2021-08-26)