

应用 3D-STI 监测乳腺癌术后 蒽环类药物致左室扭转运动及心肌应变的改变

胡莉莉¹ 郑慧¹ 许芳芳¹ 周旺¹ 陈娜¹ 李朝密¹ 杨筱威²

摘要 目的 应用三维斑点追踪成像技术监测乳腺癌术后患者蒽环类药物致左室扭转运动及心肌应变的改变。方法 选择 47 例乳腺癌术后行蒽环类药物化疗的患者,分别于累积剂量达 0、120、240、360 mg/m² 4 个时点获取左室扭转及应变参数:左心室扭转角度峰值(Ptw)、左心室扭矩(Tor)、整体纵向应变、整体圆周应变、整体径向应变,进行统计学分析,并利用受试者工作特征曲线(ROC)分析各参数对于评价左室运动功能早期改变的价值。选取 22 例女性志愿者作为对照组。结果 蒽环类药物累积剂量达 120 mg/m² 时,Ptw、Tor 明显低于 0 mg/m² 及对照组($P < 0.05$)。分析 ROC 曲线得出:Ptw 的 ROC 曲线下面积为 95.8%,截断值为 11.0°,此时判断发生心肌毒性的特异性为 85.1%,敏感性为 93.6%;Tor 的 ROC 曲线下面积为 89.6%,截断值为 1.3°/cm,此时判断发生心肌毒性的特异性为 80.0%,敏感性为 89.4%。结论 Ptw、Tor 可作为监测蒽环类药物对心室运动功能早期损害的敏感参数,对指导临床及时调整用药具有较高的参考价值。

关键词 乳腺肿瘤;蒽环类;三维斑点追踪成像技术;扭转运动;心肌应变

中图分类号 R 734.2; R 445.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)02-0288-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.02.027

目前,蒽环类药物是乳腺癌术后化疗的核心药物之一,具有抗癌谱广、临床疗效高等特点。然而随着剂量累积的增加,其导致不可逆性的心脏毒性不容忽视。近几年来,三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking imaging, 3D-STI)技术迅猛发展,在临床上已经成为研究心脏局部和整体心肌收缩及舒张功能的新工具^[1],其不依赖几何学假设实时采集和同步显示立体图像,该研究采用 3D-STI

技术监测乳腺癌术后蒽环类药物化疗患者各化疗周期后左室扭转及应变参数的改变,旨在为临床提供一种监测化疗药物的累积剂量对心肌早期损害的新指标。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2016 年 8 月~2017 年 4 月在安徽医科大学第一附属医院乳腺外科住院的 47 例乳腺癌术后行辅助化疗患者,进行追踪观察,年龄 31~63(47.0±7.8)岁。患者入选标准:①均采用 AC(表柔比星+环磷酰胺)方案,化疗 6 个周期,21 d 为一个周期;②化疗前后检查心电图无明显改变;③排除高血压、心肌病、冠心病及血液系统疾病等心血管疾病患者;④常规生化指标未见明显异常;⑤排除无法获得清晰心动图图像者。乳腺癌术后患者分别于化疗前(T0 组:累积剂量 0 mg/m²)、化疗 2 周期后(T2 组:累积剂量 120 mg/m²)、4 周期后(T4 组:累积剂量 240 mg/m²)、6 周期后(T6 组:累积剂量 360 mg/m²)行二维超声心动图及 3D-STI 技术检查。另选择女性志愿者 22 例为对照组,年龄 32~61(46.9±8.1)岁,所有志愿者心电图及常规生化指标无明显异常,且无高血压、心肌病、冠心病等心血管疾病病史。化疗组与对照组年龄差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 仪器及检测步骤 选用 GE Vivid E9 型彩色多普勒超声仪器,配备 M5S-D 常规心脏探头及 4V-D 心脏容积探头。GE EchoPAC 工作站,并配有分析软件。受检者静息 30 min 后,依左、右乳手术部位的不同选取合适卧位,平静呼吸状态下,同步连接心电图,常规记录患者姓名、性别、年龄、化疗周期等基本信息,所有图像采集三幅动态或静态图像储存,便于在测量时取平均值。

1.2.2 M 型超声心动图图像采集 选用 M5S-D 常规心脏探头于左室长轴切面获得常规参数,左室舒张末期内径(left ventricular internal dimension at end-diastole, LVIDd)、室间隔舒张末期厚度(interventric-

2017-10-24 接收

基金项目:安徽省公益性研究联动计划项目(编号:1604f0804027)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹ 超声科、² 乳腺外科,合肥 230022

作者简介:胡莉莉,女,硕士研究生;

郑慧,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: zhenghuiyafyck@163.com

ularseptal thickness at end-diastole ,IVSd)、左室后壁舒张末期厚度(left ventricular posterior wall thickness at end-diastole ,LVPWd)再应用改良双平面 Simpson 法测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction ,EF)。

1.2.3 3D-STI 技术检查及相应数据处理 选用 4V-D 探头,于心尖处获取标准四腔心切面,将左心室全部置于图像中央,图像需包含左心室心内膜及心外膜,嘱患者平静状态下屏住呼吸,进入 4D 模式,帧频 > (心率 × 40%) 帧/s,需满足连续 6 个小扇形图无拼接错位后,存储三维图像。利用移动 U 盘将 DICOM 格式图像导入 GE EchoPac 工作站进行脱机分析,启动四维自动左室心功能分析(4D Auto LVQ)软件,软件可对收缩期及舒张期的心内膜及心外膜自动识别描记,并将左室心肌划分为 17 个心肌节段,如不满意,可手动进行适当调整。最终得出左心室扭转角度峰值(left ventricular twist ,Ptw)、左心室扭矩(left ventriculartorsion ,Tor)、左心室整体纵向应变(global longitudinal strain ,GLS)、左心室整体圆周应变(global circumferential strain ,GCS)、左心室整

体径向应变(global radial strain ,GRS)的应变曲线图及牛眼图,见图 1;同时获得常规数据:左心室舒张末期容积(end-diastolic volume ,EDV)、收缩末期容积(end-systolic volume ,ESV)和左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening ,FS)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行分析,化疗组患者及健康对照组的所有常规指标、左室扭转参数及心肌应变参数等计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对计量资料进行正态检验和方差齐性检验,各参数组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验,绘制扭转及各应变参数的受试者工作特征曲线(the receiver operating characteristic curve ,ROC),计算各参数 ROC 下最大面积,诊断截断值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规超声心动图参数的比较 T0、T2、T4、T6 及对照组间常规参数 LVIDd、IVSd、LVPWd、LVEF、LVFS、EDV 和 ESV 差异无统计学意义。见表 1。

2.2 左心室 3D-STI 技术扭转运动参数及心肌应

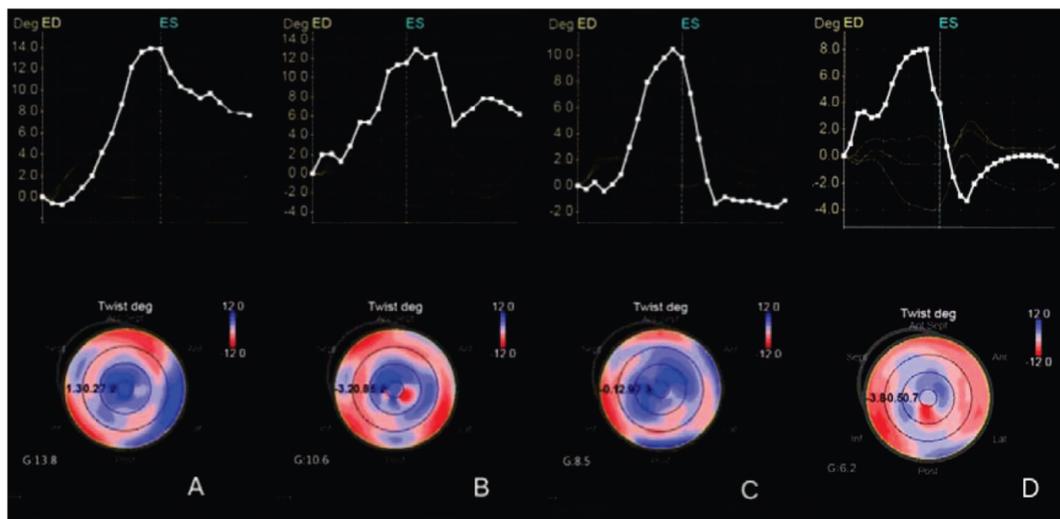


图 1 不同化疗时期患者 Ptw 的牛眼图及应变-时间曲线
A: T0 组; B: T2 组; C: T4 组; D: T6 组

表 1 不同化疗周期组与健康对照组常规参数的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组 (n=22)	T0 组 (n=47)	T2 组 (n=47)	T4 组 (n=47)	T6 组 (n=47)	F 值	P 值
LVIDd (mm)	44.55 ± 2.32	44.96 ± 4.06	44.91 ± 3.53	43.94 ± 3.70	43.55 ± 3.57	1.69	0.17
IVSd (mm)	8.45 ± 1.62	8.49 ± 1.40	8.52 ± 1.69	8.30 ± 1.37	8.13 ± 1.63	0.58	0.63
LVPWd (mm)	8.27 ± 1.48	8.19 ± 1.51	8.15 ± 1.58	7.79 ± 1.71	7.64 ± 1.52	1.39	0.25
LVEF (%)	68.27 ± 4.90	68.11 ± 6.45	67.04 ± 6.42	66.38 ± 6.87	66.13 ± 6.87	0.83	0.48
LVFS (%)	38.86 ± 3.59	38.94 ± 4.10	37.96 ± 3.87	38.23 ± 3.71	37.26 ± 3.78	1.52	0.21
EDV (ml)	85.86 ± 8.76	85.28 ± 9.31	84.39 ± 9.29	84.15 ± 9.70	83.34 ± 9.35	0.56	0.64
ESV (ml)	30.73 ± 5.77	30.53 ± 6.25	29.83 ± 6.48	29.38 ± 6.34	29.19 ± 6.16	0.43	0.73

变参数之间的比较 T6 组、T4 组、T2 组、T0 组四组组间比较 ,Ptw、Tor 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) ; T6 组 Ptw、Tor、GLS 及 GRS 均较 T0 组、对照组明显减低 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ; T6 组与 T0 组、对照组比较 ,GCS 差异无统计学意义。见表 2。

2.3 左心室 3D-STI 技术的扭转运动参数及心肌应变参数评价化疗药物早期心肌损害的价值 Ptw、Tor、GLS、GRS 及 GCS 的曲线下面积(AUC)见表 3 ,其中 Ptw、Tor、GLS 的 AUC 均 > 0.7 。取约登指数最大时所对应参数为截断值 ,Ptw 的截断值是 11.0° ,左室扭转角度峰值减小至该值时判断化疗药物致心肌毒性的敏感性为 93.6% 特异性为 85.1% ;Tor 的截断值是 $1.3^\circ/\text{cm}$,左室扭距减小至该值时判断化疗药物致心肌毒性的敏感性为 89.4% ,特异性为 80.0% ,见表 3、图 2。

3 讨论

如今 乳腺癌术后患者常进行蒽环类抗肿瘤药物的术后辅助化疗。因蒽环类药物在抗肿瘤的同时其代谢产物易累积于心肌细胞^[2] ,损伤心肌细胞 ,且对心脏的毒性作用与其终生累积剂量有关 ,且呈进展性、不可逆性。因此 ,在化疗全程监测心脏功能的改变 ,有利于早期发现心脏毒性 进行早期预防或及时更换治疗方案以减小对心肌进一步的损害。

已有研究^[3]表明 ,早期监测蒽环类化疗药物的心脏毒性和预防明显的心力衰竭至关重要。3D-STI 技术^[4]可实时动态观察左心室在三维空间上的整体运动 ,准确地追踪心内膜及心外膜上任意一点的

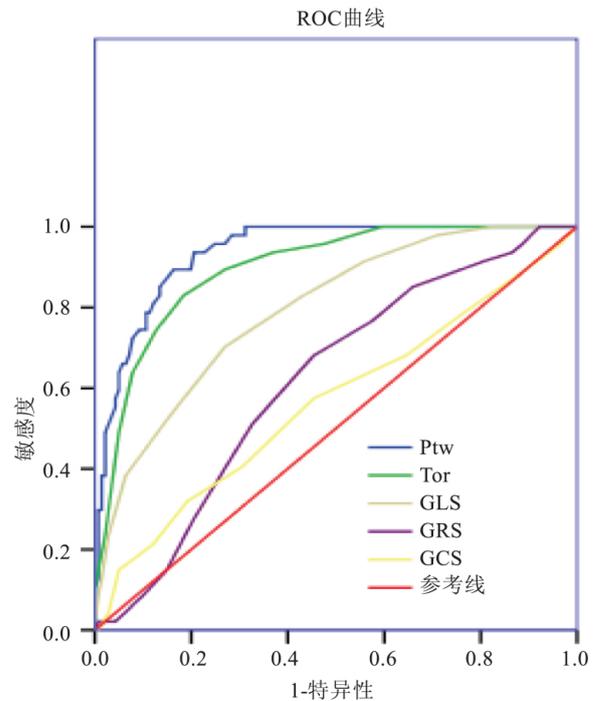


图2 3D-STI 各参数的 ROC 曲线

运动轨迹 ,并利用软件分析三维图像获取心肌扭转及应变相关参数量化心肌运动。左室扭转运动是指左室心尖部相对于基底部的围绕左室长轴的旋转运动 ,反映心肌收缩及舒张功能的变化。根据 Notomi et al^[5]及 Shaw et al^[6]研究表明 ,使用 3D-STI 与磁共振测量获得的心室扭转结果具有强相关性 ,Ptw 及 Tor 可以较好地评价左室收缩与舒张功能的改变 ,能够作为监测早期心功能异常的新参数。

本研究结果显示 ,Ptw 及 Tor 在多柔比星累积剂

表2 化疗组与对照组三维扭转及应变参数的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组 (n=22)	T0 组 (n=47)	T2 组 (n=47)	T4 组 (n=47)	T6 组 (n=47)	F 值	P 值
Ptw(°)	13.31 ± 2.05	13.62 ± 1.85	10.25 ± 1.80* #	8.09 ± 1.80* #	6.80 ± 1.87* #	118.65	<0.01
Tor(°/cm)	1.68 ± 0.39	1.65 ± 0.33	1.20 ± 0.30* #	0.97 ± 0.28* #	0.69 ± 0.30* #	85.16	<0.01
GLS	-18.64 ± 2.40	-18.83 ± 2.42	-17.55 ± 2.12	-15.66 ± 2.16* #	-14.66 ± 2.18* #	33.31	<0.01
GRS	47.27 ± 2.35	47.06 ± 2.79	46.36 ± 3.44	45.70 ± 3.83	44.91 ± 3.89* #	3.21	<0.05
GCS	-19.14 ± 2.33	-19.02 ± 2.38	-18.74 ± 2.13	-18.32 ± 2.53	-18.57 ± 2.49	1.07	0.36

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与 T0 组比较: # $P < 0.05$

表3 3D-STI 参数 ROC 分析结果

左室应变参数	AUC	95% CI	敏感性(%)	特异性(%)	截断值	约登指数
Ptw(°)	0.958	0.933 ~ 0.983	93.6	85.1	11.0	0.787
Tor(°/cm)	0.896	0.848 ~ 0.944	89.4	80.0	1.3	0.688
GLS(%)	0.794	0.723 ~ 0.864	70.2	73.0	-17.5	0.433
GRS(%)	0.628	0.531 ~ 0.705	68.1	54.6	46.5	0.227
GCS(%)	0.564	0.465 ~ 0.664	31.9	81.9	-20.5	0.127

量达 120 mg/m^2 时,对心肌细胞产生明显的毒性作用,使得左室整体的扭转运动及运动形式发生改变;左室 Ptw 及 Tor 曲线下面积均较 GLS、GCS、GRS 大,且特异性及敏感性更高。其可能原因是:左心室的室壁肌层由内向外心肌纤维的排列方向分别为左手螺旋排列、环形排列及右手螺旋排列,故左室收缩及舒张运动时整个心室呈扭转运动。蒽环类化疗药物可能对三层心肌纤维均产生毒性作用,整个心室壁心肌纤维均受损,致心室整体扭转运动减弱,扭转角度峰值及扭矩减小明显,所以 Ptw 及 Tor 均具有较高的特异性及敏感性。Motoki et al^[7] 研究发现蒽环类药物随着化疗周期延长其累积剂量与左室扭转运动功能之间呈负相关性,化疗 4 周后, Ptw 及 Tor 显著减低; Mornos et al^[8] 研究认为化疗 6 周后和 12 周后与未化疗时相比, Ptw 及 GLS \times Ptw 两者乘积均显著下降,本研究与上述两项研究有相似结果,说明 3D-STI 技术监测的 Ptw 及 Tor 具有较高的特异性及敏感性,可以很好地协助临床早期发现抗肿瘤药物对心肌整体运动功能的损害。

此外,本研究中左室 GLS 累积剂量达 240 mg/m^2 时较 0 mg/m^2 及对照组差异有统计学意义,与陈捷等^[9] 的研究结果相符。可能原因是:心内膜主要影响心室纵向收缩,发生心脏毒性时,心内膜面受到更大的血流冲击首先受到损伤^[10],故 GLS 对心内膜损害较为敏感。此外,GCS 及 GRS 特异性及敏感性均较低,可能是因为心肌纤维中的环形纤维及螺旋纤维所占比例较小,且较多的分布于中层心肌及外层心肌,随着累积剂量的增加,心肌损害从内向外发展,故化疗早期纵向应变、径向应变及圆周应变改变不明显。

本研究的样本量较小,未能对乳腺癌术后化疗进行长期观察随访,未能对应用其他化疗药物的乳腺癌术后患者进行对比研究;左乳术后患者因胸壁结构及软组织改变易对采集的图像质量产生影响。

综上所述,3D-STI 技术能够及时发现患者左室亚临床功能的改变,且心肌扭转参数 Ptw 及 Tor 更适于早期监测乳腺癌术后蒽环类化疗药物剂量累积致心肌损害,从而为临床选择和调整治疗方案提供可靠的证据。

参考文献

- [1] Seo Y, Ishizu T, Aonuma K. Current status of 3-dimensional speckle tracking echocardiography: a review from our experiences [J]. *J Cardiovas Ultrasound* 2014, 22(2): 49-57.
- [2] Stěrba M, Popelová O, Vávrová A, et al. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(8): 899-929.
- [3] Chung W B, Yi J E, Jin J Y, et al. Early cardiac function monitoring for detection of subclinical doxorubicin cardiotoxicity in young adult patients with breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2013, 16(2): 178-83.
- [4] 刘国文, 杨 娅. 三维超声心动图斑点追踪技术 [J]. *心血管外科杂志(电子版)* 2016, 5(1): 26-30.
- [5] Notomi Y, Lysyansky P, Setser R M, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging [J]. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45(12): 2034-41.
- [6] Shaw S M, Fox D J. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance [J]. *Int J Cardiol* 2008, 130(3): 319-25.
- [7] Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J Cardiovas Imaging* 2012, 13(1): 95-103.
- [8] Mornos C. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist [J]. *Can J Physiol Pharmacol* 2013, 91(8): 601-7.
- [9] 陈 捷, 陈剑琼, 王 玲, 等. 三维斑点追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者左室心肌功能损害 [J]. *中华超声影像学杂志* 2015, 24(9): 763-7.
- [10] 崔洪岩, 夏稻子, 张宇虹, 等. 斑点追踪成像技术评价阿霉素复合药物对左室收缩功能影响的研究 [J]. *中国超声医学杂志* 2012, 28(12): 1085-8.

Application of 3D-STI to monitor left ventricular torsion and changes of myocardial strain in breast cancer patients receiving anthracycline therapy

Hu Lili, Zheng Hui, Xu Fangfang, et al

(Dept of Medical Ultrasonics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective The changes of left ventricular torsion and strain following the dose accumulation of anthracycline in patients with breast cancer was detected by three-dimensional speckle tracking imaging (3D-STI).

Methods A group of 47 breast cancer postoperative patients were recruited and received a six-cycle epirubicin-

CMIP 与 MDM2 在肝细胞性肝癌中的表达及其临床意义

王 樾¹ 吴文涌¹ 吴正升² 周 郑¹ 余昌俊¹ 孟翔凌¹

摘要 目的 观察 c-maf 诱导蛋白 (CMIP) 和小鼠双微体基因 (MDM2) 蛋白在肝细胞性肝癌 (HCC) 及癌旁组织中的表达 探讨其表达在 HCC 发生、发展过程中的作用及其临床病理意义。方法 采用免疫组化法检测 CMIP、MDM2 蛋白在 115 例 HCC 及 98 例相应癌旁组织中的表达情况 并结合临床病理因素进行分析。结果 ① 98 例癌旁组织中 CMIP 蛋白全部阳性表达 ,HCC 中 CMIP 蛋白阳性表达率为 57.39% (66/115); MDM2 蛋白在 HCC 和癌旁组织中的阳性表达率分别为 57.39% (66/115) 和 12.24% (12/98); 两种蛋白在 HCC 和癌旁组织中的表达差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。② CMIP 蛋白在 HCC 组织中的表达与肿瘤大小密切相关 ($P < 0.05$) ,与性别、年龄、乙肝表面抗原 (HBsAg) 状况、有无脉管浸润、甲胎蛋白 (AFP) 水平、有无肝脏被膜侵犯、组织学分级、TNM 分期均无关; MDM2 蛋白在 HCC 组织中的表达与患者的性别、年龄、肿瘤大小、HBsAg 状况、有无脉管浸润、AFP 水平、有无肝脏被膜侵犯、组织学分级、TNM 分期均无关。③ HCC 中 CMIP 与 MDM2 蛋白阳性表达无明显相关。结论 HCC 中存在较高比例的 CMIP 蛋白表达缺失和 MDM2 蛋白过表达 ,CMIP 失活、下调与 MDM2 激活、上调参与 HCC 的发生发展过程。

关键词 肝细胞性肝癌; CMIP; MDM2; 免疫组化

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2018)02 - 0292 - 05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2018.02.028

肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma ,HCC) 是原发性肝癌的主要类型 ,在我国 HCC 是位居第二的癌症“杀手”^[1]。至今 HCC 的治疗尚无突破性进展 ,因此研究其发生、发展机制 ,对 HCC 的治疗有着重要意义。肿瘤细胞的无限生长是肿瘤细胞凋亡受抑制的结果 ,凋亡障碍同肿瘤的发生、发展密切相关^[2]。c-maf 诱导蛋白 (c-maf inducing protein ,CMIP) 基因作为近年来新发现的一种重要的多功能细胞因子 ,通过多种途径促进细胞凋亡 ,CMIP 是否参与了人体恶性肿瘤的发生、发展 ,尤其是在 HCC 中 CMIP 的表达研究 ,国内外尚未见文献报道。小鼠双微体基因 (murine double minute 2 ,MDM2) 是一种原癌基因 ,可抑制野生型 p53 对细胞生长的抑制作用及诱导凋亡的能力^[3] ,在肿瘤的发生过程中起重要作用。研究^[4-5]表明 CMIP 和 MDM2 均参与细胞凋亡过程 ,但是这两种基因在 HCC 发生、发展过程中是否通过凋亡相关通路发挥相互作用未见报道 ,因此该研究应用免疫组化法从蛋白水平探讨两种基因在 HCC 发生、发展中的作用 ,并讨论两蛋白之间相关性 ,为研究 HCC 的发生、发展机制提供理

2017 - 11 - 15 接收

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 81572305)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第一附属医院普外科 ,合肥 230022

² 安徽医科大学病理学教研室 ,合肥 230032

作者简介: 王 樾 ,男 ,硕士研究生;

吴文涌 ,男 ,副教授 ,主任医师 ,硕士生导师 ,责任作者 ,E-

mail: 13805694400@126.com

based chemotherapy. Left ventricular torsion and strain were measured when the epirubicin cumulative dose of 0 , 120 , 240 , 360 mg/m² , They were left ventricular twist (Ptw) , left ventricular torsion (Tor) , global longitudinal strain , global circumferential strain and overall radial strain , the above parameters were compared and analyzed. The receiver operating characteristics (ROC) curve was constructed to determine optimal sensitivity and specificity for early changes in left ventricular systolic function. 22 female healthy volunteers saved as control subjects. **Results** Ptw and Tor were significantly lower at the cumulative dose of 120 mg/m² than 0 mg/m² ($P < 0.05$) . The area under the ROC curve of Ptw was 95.8% , and its optimal cut-off value was 11.0° with a specificity of 85.1% and a sensitivity of 93.6% . The area under the ROC curve of Tor was 89.6% , and its optimal cut-off value was 1.3°/cm with a specificity of 80.0% and a sensitivity of 89.4% . **Conclusion** Ptw and Tor has a high specificity and sensitivity in detection of ventricular myocardial dysfunction. 3D-STI is useful in early detect the cardiotoxicity of chemotherapeutic agent in breast cancer patients.

Key words breast cancer; anthracycline; three-dimensional speckle tracking imaging; torsion; myocardial strain