

三维斑点追踪成像及左心室整体心肌应变 评价化疗对肺癌患者的心脏毒性

陈娜¹ 郑慧¹ 周旺¹ 李朝密¹ 许芳芳¹ 胡莉莉¹ 陆友金²

摘要 目的 应用三维斑点追踪成像(3D-STI)技术分析化疗对肺癌患者左室心肌收缩功能的影响。方法 追踪观察54例拟行化疗的肺癌患者,分别采集化疗前、化疗3个周期、化疗6个周期三个时点的常规超声心动图数值和3D-STI应变参数,应用后者获得左心室整体面积应变(GAS)、整体纵向应变(GLS)、整体圆周应变(GCS)、整体径向应变(GRS)等参数,对上述参数进行比较分析,并应用受试者工作特征(ROC)曲线评价三维应变参数对诊断心脏毒性的应用价值。结果 化疗6个周期组GAS、GLS、GCS明显低于化疗前组、化疗3个周期组($P < 0.05$),化疗3个周期组GAS、GLS明显低于化疗前组($P < 0.05$);ROC曲线显示,左心室GAS的曲线下面积为0.947,以 -30.2% 为截断值时,判断化疗药物对左室功能损害的特异性为91.2%,敏感性为85.0%。结论 GAS检出化疗药物对肺癌患者心脏毒性的特异性、敏感性较高,3D-STI可早期检测化疗药物对肺癌患者的心脏毒性损害,具有较高的临床参考价值。

关键词 超声心动描记术; 肺癌; 左心室功能; 应变; 三维斑点追踪显像

中图分类号 R 734.2; R 445.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)11-1638-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.019

培美曲塞联合顺铂为目前肺癌患者常用的化疗方案,但其可使患者发生心血管疾病的危险性增强。三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking imaging, 3D-STI)技术是对立体空间内运动的心肌组织进行追踪的新技术,不受心肌运动方向的限制,可以客观、准确地追踪心肌运动的轨迹,更好地评估心肌在三维空间内的复杂形变^[1]。左室收缩功能降低时,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)有可能未出现异常,因此早发现、早诊断化疗药物的心脏毒性尤为重要。该研究应用

3D-STI技术评价肺癌化疗方案对患者左室心肌收缩功能的影响,并探讨左室各整体应变参数在评价其心脏毒性中的诊断价值,旨在早期检测出患者心肌功能的损害,指导临床用药。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2015年2月~2016年2月安徽医科大学第一附属医院呼吸内科和肿瘤科拟行化疗的肺癌患者,纳入标准:①化疗方案为培美曲塞(500 mg/m^2)加顺铂(75 mg/m^2),间隔时间为21 d,一个疗程为6个周期;②化疗前后及化疗期间检测心电图未见明显异常;③排除高血压、冠心病、高脂血症、糖尿病等心血管疾病;④肝肾功能相关生化指标未见明显异常;⑤超声图像质量基本清晰,达到3D-STI采集与分析要求;⑥预期其生存期 > 24 个月。最终符合条件且随访成功的患者共54例,其中女23例,男31例;年龄 $44 \sim 75 (61.78 \pm 8.85)$ 岁。分别在患者化疗前、化疗3个周期和化疗6个周期时行常规超声心动图和3D-STI检查。

1.2 方法

1.2.1 常规超声心动图检查 选用GE ViVid E9彩色多普勒超声诊断仪的M5S探头(频率 $1.7 \sim 3.3 \text{ MHz}$)。受检者取左侧卧位,连接心电图。在左室长轴切面测量室间隔舒张末期厚度(interventricular septal thickness at end-diastole, IVSd)、左室舒张末内径(left ventricular internal dimension at end-diastole, LVIDd)、左室后壁舒张末厚度(left ventricular posterior wall thickness at end-diastole, LVPWd)。利用改良双平面Simpson法测量LVEF。

1.2.2 3D-STI检查及相关数据处理 选用GE ViVid E9的4V-D心脏容积探头(频率 $1.7 \sim 3.3 \text{ MHz}$)。受检者取左侧卧位,连接心电图。取标准心尖四腔心切面,将左心室至于图像中央,启动4D模式,帧频 $> [\text{心率(heart rate, HR)} \times 40\%]$ 帧/s,嘱患者呼气末屏气,无拼接错位后连续采集6个心动周期的实时左心三维全容积图像。启动四维自动左室心功能分析(4D Auto LVQ)软件,软件自动逐帧追

2016-06-03 接收

基金项目: 安徽省科技攻关计划项目(编号: 1401045016)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院超声科,合肥 230022

²安徽医科大学第二附属医院呼吸内科,合肥 230601

作者简介: 陈娜,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: zhenghuiayfysk@163.com

踪描记心内膜和心外膜,也可进行手动调整。软件会将左心室心肌划分 17 个节段,分别追踪显示各节段的应变曲线和牛眼图(图 1),测得左室整体面积应变(global area strain, GAS)、整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)、整体圆周应变(global circumferential strain, GCS)、整体径向应变(global radial strain, GRS)。同时获得的常规数据如下:心输出量(cardiac output, CO)、心率(human rate, HR)、球形指数(spherical index, SPI)、左室舒张末期质量(left ventricular end-diastolic mass, EDmass)、左室收缩末期质量(left ventricular end-systolic mass, ESmass)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对计量资料进行正态检验和方差齐性检验。组间参数比较采用单因素方差分

析,两两比较采用 SNK 检验。绘制 3D-STI 各应变参数的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线,计算各应变参数 ROC 曲线下的最大面积,诊断截断值。

2 结果

2.1 左心室非应变参数间的比较 3 组间非应变参数 LVIDd、IVSd、LVPWd、LVEF、CO、HR、SV、SPI、EDmass、ESmass 之间差异均无统计学意义,见表 1。

2.2 3D-STI 各应变参数之间的比较 应用单因素方差分析显示, GAS、GLS、GCS 随化疗周期延长而减低,差异有统计学意义($P < 0.05$), GRS 随化疗周期延长而减低,但差异无统计学意义。再应用 SNK 检验进行两两之间比较,结果显示化疗 6 个周期组 GAS、GLS、GCS 明显低于化疗前组、化疗 3 个周期

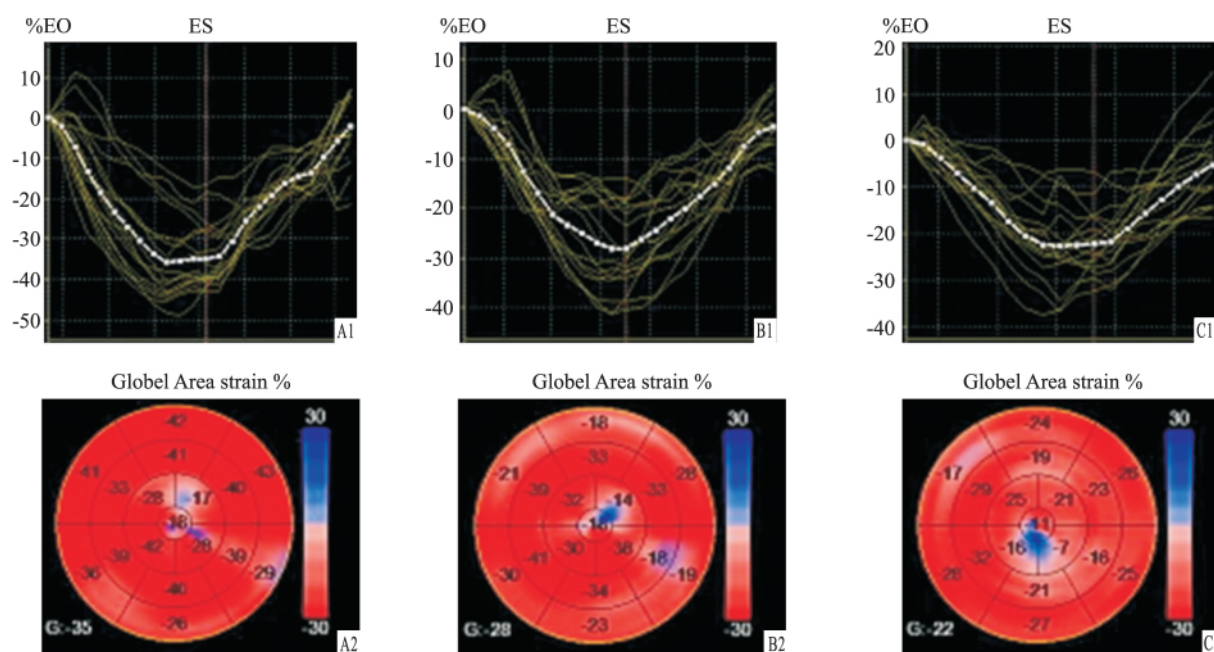


图 1 各化疗阶段患者 GAS 的应变-时间曲线及牛眼图

A: 化疗前; B: 化疗 3 个周期; C: 化疗 6 个周期; 1: GAS 的应变-时间曲线; 2: 牛眼图

表 1 化疗各阶段非应变参数之间的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	化疗前	化疗 3 个周期	化疗 6 个周期	F 值	P 值
LVIDd(mm)	42.73 ± 2.85	42.52 ± 2.78	42.41 ± 2.74	0.135	0.874
IVSd(mm)	8.60 ± 1.11	8.55 ± 1.05	8.61 ± 1.09	0.040	0.961
LVPWd(mm)	7.73 ± 1.07	7.85 ± 0.99	7.69 ± 1.06	0.245	0.783
LVEF(%)	64.28 ± 4.05	63.97 ± 3.99	63.33 ± 3.63	0.614	0.543
CO(L/min)	5.06 ± 0.63	5.03 ± 0.63	4.98 ± 0.62	0.199	0.820
HR(次/min)	79.43 ± 9.72	79.48 ± 9.40	79.18 ± 9.48	0.011	0.989
SV(ml)	64.50 ± 7.73	63.90 ± 7.62	63.45 ± 7.14	0.197	0.821
SPI	0.41 ± 0.05	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.05	0.236	0.790
EDmass(g)	120.14 ± 9.43	119.66 ± 9.96	119.41 ± 9.92	0.058	0.944
ESmass(g)	120.81 ± 9.70	120.44 ± 9.65	119.83 ± 9.70	0.105	0.901

组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。化疗3个周期组 GAS、GLS 明显低于化疗前组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 3D-STI 各应变参数之间的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	化疗前	化疗3个周期	化疗6个周期	F 值	P 值
GAS	-33.70 $\pm$ 3.22	-27.95 $\pm$ 2.88*	-24.95 $\pm$ 2.91* #	87.475	<0.001
GLS	-18.47 $\pm$ 1.93	-17.04 $\pm$ 1.58*	-15.59 $\pm$ 1.72* #	27.177	<0.001
GCS	-18.43 $\pm$ 2.23	-17.67 $\pm$ 2.25	-16.21 $\pm$ 2.29* #	10.065	<0.001
GRS	43.78 $\pm$ 3.15	42.52 $\pm$ 2.78	42.13 $\pm$ 3.10	2.775	0.066

与化疗前组比较: * $P < 0.05$; 与化疗3个周期组比较: # $P < 0.05$

2.3 3D-STI 应变参数对肺癌化疗患者心脏毒性的诊断价值 绘制 ROC 曲线(图2), GAS、GLS、GCS 和 GRS 的曲线下面积(area under the curve, AUC) 分别为 0.947、0.786、0.671、0.613, 其中, GAS 和 GLS 的 AUC 大于 0.7。以约登指数最大时得到各应变参数的截断值, GAS 的截断值为 -30.2%, 判断化疗药物对左室功能损害的敏感性为 85.0%, 特异性为 91.2%; GLS 的截断值为 -17.5%, 判断化疗药物对左室功能损害的敏感性为 67.5%, 特异性为 73.7%(表3)。

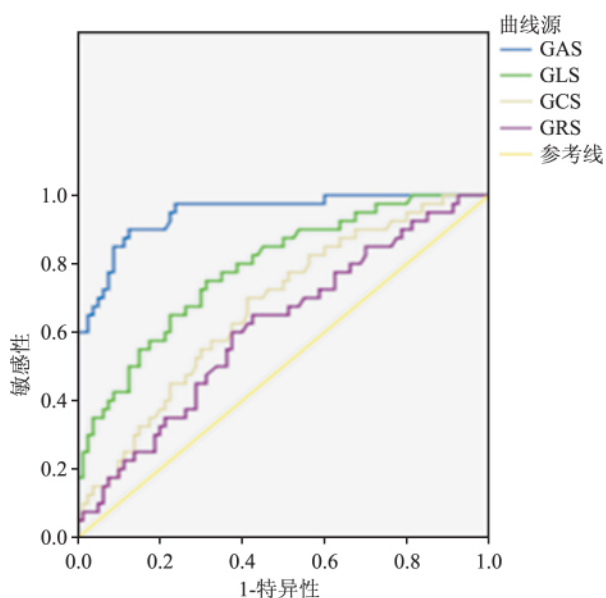


图2 3D-STI 各应变参数的 ROC 曲线

3 讨论

培美曲塞不仅可以作为肺癌患者的一线化疗药物,还可以在疾病进一步发展前的维持治疗中起作用^[2],但其作为叶酸拮抗剂,可使高半胱氨酸浓度升高,从而导致一系列心血管疾病,另外,其作用机制一部分同5-氟尿嘧啶,而后者的心脏毒性已经确

定,故考虑培美曲塞存在心脏毒性的可能^[3]。顺铂可导致心律失常、心肌缺血、高血压等,治疗后发生心血管疾病的危险性增加^[4]。因此,早发现、早诊断、早治疗对预防化疗药物的心脏毒性显得尤为重要。

化疗药物治疗早期多为心脏毒性的亚临床期,此时左室收缩功能已受影响,但常规评价指标 LVEF 多未出现异常,其仅在心肌严重受损出现形态、结构异常时才有变化。定量组织速度成像(QT-VI)及应变率成像(SRI)可定量分析局部和整体心肌功能,但具有角度依赖性,且对帧频要求高、可重复性低。Stoodley et al^[5]及郑言言等^[6]应用二维斑点追踪成像(2D-STI)技术研究化疗对癌症患者左心功能影响时发现左室整体纵向应变随化疗周期延长而减低,但2D-STI技术受到二维平面的限制,不能准确反映心脏整体功能。而3D-STI技术能从三维空间上追踪回声斑点,描记心内膜及心外膜边界的运动轨迹^[7],更准确地反映和评价心脏的整体功能。

本研究显示, GAS 在化疗3个周期完成时即表现出左心室功能损害,且差异有统计学意义,研究^[8]表明, GAS 能够早于其他应变指标发现心脏收缩功能的减低,其原因可能是 GAS 综合了纵向和圆周方向的应变,对于发现心脏功能细微变化的敏感性更高。本研究绘制的 ROC 曲线显示,左心室 GAS 曲线下面积为 0.947,以 -30.2% 为截断值时,其特异性为 91.2%,敏感性为 85.0%,与韩勇等^[9]的研究结论相符。表明应用 3D-STI 检测 GAS 的特异性和敏感性均较好,能提高化疗药物对心脏毒性的检出率。本研究中, GLS 同样在化疗3个周期完成时即已出现心脏毒性, Mornos et al^[10]运用 3D-STI 检测化疗患者左心室心肌节段和整体形变时发现, GLS 下降明显,早期预测心脏毒性的准确性好,本研究结果与之相符。GLS 减低可能因为心内膜下心肌较心外膜下心肌受心室压力影响大,且分布在心内膜下的微血管数量多,而心内膜下心肌主要是纵行纤维,其应变反映的是心肌纤维纵向运动的变化特征^[11]。但本研究中,左心室 GLS 的 ROC 曲线下面积为 0.786,以 -17.5% 为截断值时,其特异性为 73.7%,敏感性为 67.5%,特异性及敏感性均偏低,对检测化疗药物的心脏损害准确度不高,原因可能是本研究所用的药物与以上文献所用药物不同,药物之间的理化性质存在差异,也可能与本研究的样本量较少、随访时间短有关。

表3 3D-STI 各应变参数 ROC 分析结果

参数	AUC	95% 可信区间	截断值(%)	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数
GAS	0.947	0.907 ~ 0.987	-30.2	85.0	91.2	0.763
GLS	0.786	0.701 ~ 0.871	-17.5	67.5	73.7	0.413
GCS	0.671	0.572 ~ 0.771	-17.9	57.5	66.2	0.238
GRS	0.613	0.507 ~ 0.719	43.5	52.5	63.7	0.163

本研究还显示,GCS在化疗6个周期完成时才出现减低,GRS随化疗周期延长也减低,但差异无统计学意义。且GCS和GRS的ROC曲线下面积分别为0.671、0.613,均在0.5~0.7,特异性和敏感性均较低,不适用于检测化疗药物导致的左心室早期损害,其原因可能是环形、螺旋形纤维占心肌纤维比例较小,且GRS同时追踪心内、外膜的运动,而化疗药物早期损伤的只是心肌膜^[12],另外,左心室收缩力储备较大,可能早期只表现为纵向应变异常,只有当心肌严重受损或心脏整体功能受损时才会出现圆周方向、径向应变的变化。

本研究局限性:样本量较少,且未进行长期追踪随访;仅研究左心室收缩功能的变化,无法了解化疗药物对舒张功能的影响;目前3D-STI技术的时间及空间分辨率有限,可能会对结果产生影响。笔者将在今后的研究中针对不足之处进一步观察分析。

综上所述,3D-STI可多参数、多角度、全面地评价心肌收缩功能的变化。ROC曲线分析提示左心室整体面积应变(GAS)诊断的特异性和敏感性较高。采用3D-STI及左心室整体心肌应变,可早期检测出化疗药物对肺癌患者心脏的亚临床损伤,指导临床及时调整化疗方案,具有较高的临床参考价值。

参考文献

- [1] 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(25): 2751 - 68.
- [2] Xu Y H, Mei J S, Zhou J, et al. Randomized study of gefitinib versus pemetrexed as maintenance treatment in patients with advanced Glandular non-small cell lung cancer [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6242 - 6.
- [3] 柴梅,徐凌,赵昕,等.培美曲塞治疗非小细胞肺癌的毒性反应及相关因素分析[J].现代肿瘤医学,2013,21(12): 2719 - 20.
- [4] 陈剑琼,孙国平.化疗药物的心脏毒性及研究进展[J].安徽医科大学学报,2012,47(4): 477 - 80.
- [5] Stoodley P W, Richards D A, Boyd A, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013, 14(3): 228 - 34.
- [6] 郑言言,王玲,陈剑琼,等.斑点追踪技术评价化疗对癌症患者左心功能的影响[J].中国超声医学杂志,2012,28(11): 999 - 1002.
- [7] Bhav N M, Lang R M. Evaluation of left ventricular structure and function by three-dimensional echocardiography [J]. Curr Opin Crit Care, 2013, 19(5): 387 - 96.
- [8] Wen H, Liang Z, Zhao Y, et al. Feasibility of detecting early left ventricular systolic dysfunction using global area strain: a novel index derived from three-dimensional speckle-tracking echocardiography [J]. Eur J Echocardiogr, 2011, 12(12): 910 - 6.
- [9] 韩勇,董云,刘怡,等.左心室整体心肌应变分析乳腺癌术后蒽环类化疗药物心脏毒性[J].中华超声影像学杂志,2014,23(2): 104 - 8.
- [10] Mornos C, Manolis A J, Cozma D, et al. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by three-dimensional strain imaging in the early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity [J]. Hellenic J Cardiol, 2014, 55(3): 235 - 44.
- [11] 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.
- [12] Luis S A, Yamada A, Khandheria B K, et al. Use of three-dimensional speckle-tracking echocardiography for quantitative assessment of global left ventricular function: a comparative study to three-dimensional echocardiography [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2014, 27(3): 285 - 91.

Evaluation of cardiotoxicity in lung cancer patients receiving chemotherapy by three-dimensional speckle tracking imaging and global left ventricular myocardial strain

Chen Na, Zheng Hui, Zhou Wang, et al

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

Abstract Objective To investigate the value of three-dimensional speckle tracking imaging(3D-STI) technology

网络出版时间: 2016-10-12 13:23:00 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20161012.1323.020.html>

磁共振成像在宫颈癌和子宫内膜癌分期中的价值

程允朱颖

摘要 目的 探讨磁共振成像(MRI)在宫颈癌和子宫内膜癌分期中的应用价值并分析MRI误判的可能原因。方法 收集经术后病理证实为子宫内膜癌的患者77例和宫颈癌患者50例,并将患者的术前MRI分期和手术病理分期进行回顾性分析。结果 MRI评价子宫内膜癌I期分期I A、I B的准确性分别为87.0%、92.2%,评价II期的准确性为89.6%,评价III期中III A、III B、III C的诊断准确性分别为94.8%、97.4%、0,其中反映术前分期与手术病理分期一致性的总Kappa值为0.6($P < 0.01$)。MRI评价宫颈癌I期分期中I A、I B1、I B2的准确性分别为98.0%、86.0%、92.0%,评价II期中II A1、II A2评价诊断准确性分别为84.0%、100.0%,其中反映术前分期与手术病理分期一致性的总Kappa值为0.7($P < 0.01$)。MRI误判常见的原因因为子宫内膜癌同时合并子宫肌瘤、子宫腺肌病、子宫内膜息肉、盆腔炎症;宫颈癌同时合并子宫肌瘤、宫颈息肉、盆腔炎症。结论 MRI能较好的对子宫内膜癌和宫颈癌进行评估,当有淋

巴结转移时预测准确性明显下降。子宫内膜癌同时合并子宫肌瘤、子宫腺肌病、子宫内膜息肉、盆腔炎症,宫颈癌同时合并子宫肌瘤、宫颈息肉、盆腔炎症时误判可能性大。

关键词 妇科恶性肿瘤;术前分期;MRI成像;误判原因

中图分类号 R 363.23; R 814.46

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)11-1642-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.020

宫颈癌、子宫内膜癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤,宫颈癌的发生居于首位,发展中国家每年约有85%的新发病例^[1]。世界范围内,每年有29万子宫内膜癌的新发病例,其中有72 000例死于本病^[2]。宫颈癌和子宫内膜癌的治疗方式首选手术治疗,但是不同分期采用的治疗方式不同。术前若能给予患者准确的分期,这对治疗和预后将提供更多裨益。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)以其较高的软组织分辨率、多方位、多序列、多角度成像、无放射性损伤等独特优势成为临床医师术前评估分期的一项重要检查方法^[3]。2009年国际妇产科联合会(FIGO)对妇科肿瘤重新分期后利用MRI进行综合研究的报道不多。为了给临床医师提供更为精确的参考,该研究通过对77例子官内膜癌

2016-07-04 接收

基金项目: 安徽医科大学第一附属医院国家自然科学基金青年基金
培育计划(编号:2011KJ03)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

作者简介: 程允女,住院医师,硕士研究生;

朱颖女,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: 1296937670@qq.com

in evaluating the influence of chemotherapeutic agents on left ventricular myocardial systolic function in patients with lung cancer. **Methods** A total of 54 patients with lung cancer were recruited. Conventional echocardiography and 3D-STI derived parameters were measured in the group before chemotherapy, at 3 chemotherapeutic cycles and at 6 chemotherapeutic cycles. Their left ventricular global area strain(GAS), global longitudinal strain(GLS), global circumferential strain(GCS), global radial strain(GRS) were obtained by 3D-STI. The above parameters were compared and analyzed. The receiver operating characteristics(ROC) curve was constructed to determine optimal sensitivity and specificity for the prediction of future cardiotoxicity. **Results** GAS, GLS and GCS were significantly lower in the group at 6 chemotherapeutic cycles than before chemotherapy and at 3 chemotherapeutic cycles ($P < 0.05$); GAS and GLS were lower in the group at 3 chemotherapeutic cycles than before chemotherapy with statistical significance($P < 0.05$). The area under ROC curve of GAS was 0.947, and its optimal cut-off value was -30.2%, with a specificity of 91.2% and sensitivity of 85.0%. **Conclusion** GAS has a high specificity and sensitivity in detection of left ventricular myocardial dysfunction. 3D-STI can early detect the cardiotoxicity of chemotherapeutic agents in lung cancer patients.

Key words echocardiography; lung cancer; left ventricular function; strain; three-dimensional speckle tracking imaging