

化疗所致心肌损伤的影像学评估

朱瑞婷 张蕾

【摘要】 肿瘤化疗所致心肌损伤的影像学评估可采用超声心动图、多门控血池成像(MUGA)及心脏磁共振(CMR)等检测方法。CMR 定量成像技术能够发现亚临床心功能不全,有利于化疗所致心肌损伤的早预防、早治疗。

【关键词】 肿瘤;化疗;心肌损伤;影像学检查;心脏磁共振

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.008

随着诊治技术的发展,肿瘤治疗取得了显著成效,但 Ning 等^[1]对 1 807 例癌症患者随访 7 年发现,51%的患者死于癌症,高达 33%的患者死于心血管并发症。因此,肿瘤化疗所致心血管并发症的早期检测显得尤为重要。

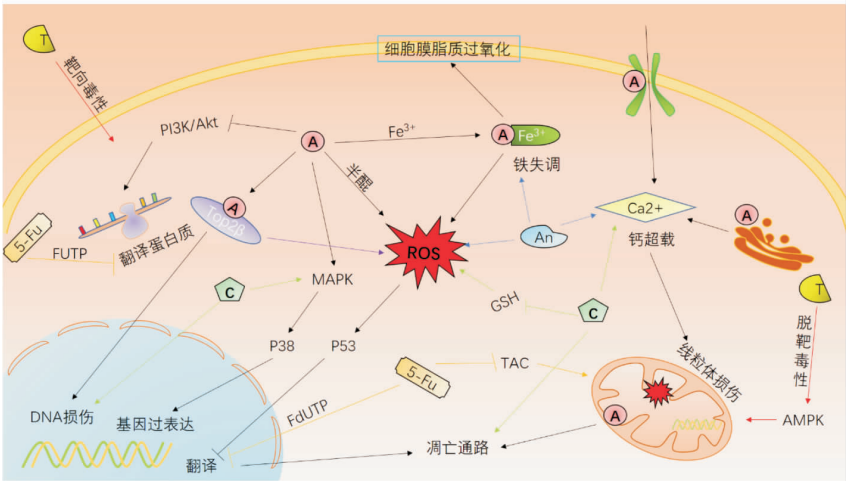
1 化疗所致心肌损伤的机制

化疗所致心肌损伤是指在使用化疗药物后,伴有心力衰竭症状的患者,左室射血分数 LVEF 降幅>5%至 LVEF<55%;或不伴有心力衰竭症状的患者,LVEF 降幅>10%至 LVEF<55%^[2]。化疗后早期心肌损伤的界定尚未明确,本文定义为存在心肌损伤,而不伴有 LVEF 降低

目前,化疗所致心肌损伤的机制并不十分明确。

有学者认为心脏毒性是化疗药物的直接作用,另有学者认为心脏毒性是多因素相互作用的结果,不仅取决于患者是否有心血管基础疾病,还受到化疗药物载体的影响。

最为广泛接受的蒽环类药物引起心肌损伤的机制是氧化应激假说,但部分学者认为拓扑异构酶Ⅱβ(Top2β)才是其中心介质^[3-4]。烷化剂的心脏毒性主要涉及内皮损伤,其可引起心肌毛细血管改变和出血性心肌坏死。酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂等靶向药物的心脏毒性包括靶向毒性与脱靶毒性^[5]。化疗药物所致心肌损伤的机制见图 1。



注:A为蒽环类药物;C为铂类药物;An为抗微管药物;5-Fu为抗代谢药物;T为靶向药物;ROS为氧自由基;GSH为谷胱甘肽;TAC为三羧酸循环;AMPK为磷酸化腺苷活化蛋白激酶

图 1 化疗药物所致心肌损伤的机制

基金项目:上海市科学技术委员会资助项目(17411968600)
作者单位:200135 上海,同济大学东方医院放射科
通信作者:张蕾,Email:zhanglei4302@vip.sina.com

2 化疗所致心肌损伤的病理改变

化疗药物所致心肌损伤在电镜下主要表现为:
(1)线粒体肿胀,溶解数量减少,髓样体形成;(2)内

质网肿胀;(3)肌丝溶解,成段肌纤维消失;(4)糖原颗粒明显减少甚至消失,脂滴增加^[6]。心内膜活检可见心肌细胞空泡形成、水肿,肌原纤维消失,局灶性或弥漫性心肌梗死,结缔组织增生或纤维化^[7]。

3 化疗所致心肌损伤的影像学检查

3.1 超声心动图

超声心动图对化疗所致心肌损伤的评价如表 1 所示。受操作人员的技术限制,常规超声心动图(TTE)、组织多普勒超声成像(TDI)的重现性较差,可通过 3D 超声心动图、对应变(SI)和应变率(SRI)的测量进行改善。但对同一患者的连续评估,理想

情况是由同一观察者使用相同的设备进行,以减少变异性^[8]。其他心脏彩超技术也可以进行早期左心室亚临床功能障碍的检测,如心脏造影超声心动描记术可精确描绘左室心内膜边界,整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)可精准预测化疗后 LVEF 的减少^[9-10]。目前,超声心动图对化疗后早期心肌损伤的检测尚无敏感性及特异性均较好的统一指标^[11],但因其具有无创、简便、价格适中、重复性好等优点,在临床及研究中被广泛应用,有望成为化疗后早期心肌损伤的可靠检测手段。

表 1 超声心动图对化疗所致心肌损伤的评价

超声心动图	对心肌损伤的评价
常规超声心动图(TTE)	操作简便易行,是首选的筛查方法 ^[12] ,但对早期心肌损伤及低剂量化疗者检测的假阴性率较高 ^[13]
组织多普勒超声成像(TDI)	可定量测量室壁运动速度,通过二尖瓣环 TDI 速度曲线反映局部心肌功能 ^[14-15] ,但受多普勒角度及其可重复性的限制,对心肌损伤的评估尚无统一标准
负荷超声心动图	对亚临床心功能不全较为敏感,可评估药物安全剂量,但适用人群及研究范围有限,操作复杂 ^[13]
应变(SI)及应变率(SRI)成像	可更为精确、稳定地评估局部室壁运动,能克服 TDI 受心脏整体运动异常的影响,但易受声束夹角及容量负荷的影响
二维及三维应变超声	可全面评价各节段心肌的运动功能,检测早期心肌损伤的敏感性高;三维斑点追踪技术对左室功能的评估更敏感,信息捕捉更全面,与 MRI 相关性好
Tei 指数评估	可综合评价心肌舒张和收缩功能,检测早期心肌损伤的敏感性更高 ^[13]

3.2 多门控血池成像(MUGA)

MUGA 是国际公认的诊断心肌缺血的无创性检测方法,可从影像学角度提供较准确的患者信息,能形象直观地反映病变心肌的分布范围和损伤程度。使用基于病理生理学的新示踪剂分子进行成像,可有助于早期检测分子或细胞水平的损伤^[16]。MUGA 检测技术简单,重复性好,灵敏度高,然而受辐射暴露的制约,其提供的有关心脏结构和血流动力学的信息有限。

3.3 心脏磁共振 CMR

3.3.1 常规成像 CMR 是评估心脏结构和功能的另一重要工具,对软组织具有独特的高分辨率。常规 CMR 可通过检测心脏质量、左室收缩末期容积及收缩功能评估早期心脏损伤,但对微小心肌损伤的评估存在一定困难。心肌炎性反应和水肿可能是化疗所致心肌损伤的最早变化,当心肌组织水平的变化达到一定阈值,就会表现为心肌应变变化,CMR 定量成像技术能对这些早期心肌损伤提供全面评估^[17]。

3.3.2 多 b 值弥散加权成像(DWI)

多 b 值 DWI 是根据体素内不相干运动理论设计的成像技术,心脏扫描通常使用多个低 b 值采集组织灌注信息。DWI 序列对高信号血池的抑制明

显优于 T2WI 黑血序列,更易检测到心肌水肿,对早期心肌损伤敏感性较高^[18]。与磁共振对比剂延迟强化扫描(late gadolinium enhancement, LGE)相比,DWI 对急性心肌梗死的敏感性更高,检查时间更短,能够使患者尽快地接受再灌注治疗,减少心肌的不可逆损伤^[19]。同时,DWI 联合 LGE 技术可对急慢性心肌梗死进行鉴别。

有学者表明^[20],通过计算表观扩散系数(DTI)得出的参数图可显示心肌微循环损伤和心肌血流灌注异常,但能否通过各项参数准确地定性定量评估灌注损伤仍需进一步研究。

DWI 序列对呼吸、心搏伪影较敏感,易发生心室几何变形和心肌信号丢失,但其无论是在显示心肌损伤及灌注方面,还是在显示心肌梗死后心肌重构过程中的影像学特征方面,都呈现出良好的临床应用前景。

3.3.3 横向弛豫时间定量成像(T2 mapping)

T2 mapping 以 T2WI 黑血序列为基础,采用多回波自旋回波序列、稳态自由进动序列或梯度自旋回波序列定量测定心肌组织的 T2 值^[21]。T2 值增大主要与水肿或炎性反应有关,及早检测化疗所致心肌损伤可帮助指导药物的使用,及时挽救心肌。

T2WI 黑血序列是目前检测心肌水肿的主要应用序列,但以心脏电影磁共振成像和 LGE 结果作为参照的研究证实,T2 mapping 在检测心肌水肿方面较 T2WI 黑血序列具有更高的灵敏性和特异性^[22]。

有报道指出,心肌在短暂缺血性改变时也可检测到 T2 值增加,并且早于心肌肌钙蛋白(cTn)及 LGE 的改变,可作为心肌损伤的早期检测指标^[21,23]。此外,铁沉积可诱发横向弛豫时间改变,有助于诊断心肌损伤^[21]。

目前,T2 mapping 测定的 T2 值尚具有一定的变异性,正常心肌与病变心肌之间没有明确统一的阈值,但 T2 值>60 ms 对活动性心肌炎的诊断具有较高的敏感性,被认为是唯一有统计学差异的序列^[24]。根据 AHA 模型将心脏划分为 17 个节段,分别计算每个节段内平均 T2 值及平均标准差,将梗死节段平均 T2 值最大者定义为 maxT2,相应节段 T2 值的平均标准差定义为 pixel-SD,发现 maxT2 及 pixel-SD 是鉴别正常及梗死心肌的最佳指标。maxT2=68 ms 联合 pixel-SD=0.22 鉴别梗死心肌的特异性和敏感性分别为 83%和 81%^[25-26]。

3.3.4 纵向弛豫时间定量成像(T1 mapping)

T1 mapping 是基于反转或饱和脉冲激励,在多个心动周期同一时相的不同反转时间下采集信号,直接定量测定心肌每个体素的 T1 值。LGE 技术可通过对比心肌纤维与正常心肌明确诊断局灶性心肌纤维化,而 T1 mapping 则可通过检测 T1 值和细胞外容积分数的改变直接量化心肌纤维化的范围及严重程度。与 LGE 相比,T1 mapping 对早期心肌纤维化更敏感,对广泛透壁性心肌梗死和弥漫性心肌纤维化具有较好的诊断价值,可避免造影剂带

来的不良反应^[27]。

T1 mapping 能够辅助 LGE 和 T2WI 定量定性地评价早期心肌损伤^[28-29]。该技术的初始 T1 值越高,相应节段 6 个月内恢复的可能性越小,对化疗所致心肌损伤的预后有一定提示作用^[30]。T1 mapping 也能早期识别铁沉积,与 T2 mapping 有较好的一致性^[31]。

目前,T1 mapping 的准确性和可行性仍需进一步验证。由于正常心肌与纤维化之间无明确统一的阈值,T1 值可受心肌水肿、出血、铁钙盐沉积等多因素影响,因而 T1 mapping 尚需结合其他技术综合评估心脏毒性。但 T1 mapping 简单,快捷,安全,作为 CMR 检查的新研究方向,该技术在早期定量评价心肌纤维化等方面显示出较大优势,在评估中晚期亚临床心肌损伤方面具有良好的临床应用前景^[27,32]。

3.3.5 特征追踪成像(feature tracking imaging, FTI)

心肌标记(tagging)技术根据被标记心肌饱和带的形变定量评估室壁运动,但在心肌纤维化室壁变薄患者中应用受限。FTI 基于稳态自由进动序列追踪组织体素运动,定量分析室壁径向、环向及纵向运动,评价心肌形变^[33],检测心肌质量及其功能异常。

与磁共振相位对比流速编码电影成像法相比,FTI 的准确性及可重复性较差^[34],但其能够通过早期、定量、稳定地评估左室形变检测心肌损伤,与 tagging 技术及超声斑点追踪具有较好的一致性^[35-36]。Andre 等^[35]列出了不同性别及年龄的 FTI 的参考值,以供临床参考。各种检测技术的优缺点见表 2。

表 2 化疗所致心肌损伤的检测技术比较

检测方法	评估内容	优点	缺点
心脏生物标志物	心血管炎性反应,心肌损伤、坏死,心功能不全	准确,可重复性好,敏感性高	无统一评估标准,无足够证据表明其为常规检查项目,特异性低
常规心电图、动态心电图	各种心律失常	操作简便,价格实惠	不能评估心脏结构、心脏收缩及舒张功能,敏感性低,特异性低
超声心动图	LVEF,心脏结构,心脏收缩和舒张功能	无放射性,可评价血流动力学特征及心内结构	操作者之间存在差异,对操作者技术要求高,图像质量个体差异大,可重复性差
心脏磁共振	LVEF,心脏结构,心脏收缩和舒张功能	最为准确,可重复性好,多功能成像,应用 T2 mapping 可早期评估心肌炎性反应及水肿	实用性受限,部分患者不耐受(幽闭恐惧症、需长时间屏住呼吸、检查时间过长)
多门控血池成像	LVEF,心脏收缩功能	可重复性好,敏感性高	累积放射性损伤,不能检测全部心脏结构及功能,特异性低

4 小结

对化疗药物所致心肌损伤应争取早预防、早发现,不同检测手段各有优势与不足,临床上应联合应用、综合评估,辅助预测化疗所致心肌损伤的早期危险因素,以指导治疗及评估预后。

参 考 文 献

- [1] Ning Y, Shen Q, Herrick K, et al. Abstract LB-339: cause of death in cancer survivors[J]. Cancer Res, 2012, 72(8):339.
- [2] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5):1215-1221.
- [3] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Nat Med, 2012, 18(11):1639-1642.
- [4] Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(9):938-945.
- [5] Cheng H, Force T. Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it?[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 53(2):114-120.
- [6] Xu LJ, Lu WY. Deferiprone protects the isolated atria from cardiotoxicity induced by doxorubicin[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(10):1333-1339.
- [7] Theodoulou M, Seidman AD. Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer[J]. Semin Oncol, 2003, 30(6):730-739.
- [8] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(10):1063-1093.
- [9] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, 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(5):596-603.
- [10] Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013, 26(5):493-498.
- [11] Mina A, Rafei H, Khalil M, et al. Role of baseline echocardiography prior to initiation of anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):10.
- [12] Altena R, Perik PJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(4):391-399.
- [13] 金之漫, 胡燕华. 超声心动图评估蒽环类化疗药物心脏毒性的临床研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(3): 255-258.
- [14] Al-Biltagi M, Abd Rab Elrasoul Tolba O, El-Shanshory MR, et al. Strain echocardiography in early detection of Doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. ISRN Pediatr, 2012, 2012:870549.
- [15] Kim HL, Zo JH, Seo JB, et al. Additional value of lateral tissue Doppler imaging in the assessment of diastolic dysfunction among subjects with pseudonormal pattern of mitral inflow[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2013, 11(1):31.
- [16] Mitani I, Jain D, Joska TM, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era[J]. J Nucl Cardiol, 2003, 10(2):132-139.
- [17] Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, et al. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6(6):1080-1091.
- [18] Deux JF, Maatouk M, Vignaud A, et al. Diffusion-weighted echo planar imaging in patients with recent myocardial infarction[J]. Eur Radiol, 2011, 21(1):46-53.
- [19] Kociemba A, Lanocha M, Katulska K, et al. Detection of myocardial oedema with the use of diffusion-weighted imaging in acute myocardial infarction[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2011, 13(S1):98.
- [20] Takahara T, Kwee TC. Low b-value diffusion-weighted imaging: emerging applications in the body [J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(6):1266-1273.
- [21] 刘明熙, 张挽时, 张子衡, 等. 心脏磁共振新技术在缺血性心脏病中的临床应用进展(下)[J]. 中国医疗设备, 2015, 30(2):65-68.
- [22] Nasenstein K, Nensa F, Schlosser T, et al. Cardiac MRI: T2-mapping versus T2-weighted dark-blood TSE imaging for myocardial edema visualization in acute myocardial infarction [J]. Rofo, 2014, 186(2):166-172.
- [23] Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, et al. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(14):1194-1201.
- [24] Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, et al. Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(6):e003073.
- [25] 程赛楠, 赵世华. 心脏磁共振成像新技术进展与展望[J]. 磁共振成像, 2016, 7(7):541-545.
- [26] BaeBler B, Schaarschmidt F, Dick A, et al. Mapping tissue inhomogeneity in acute myocarditis: a novel analytical approach to quantitative myocardial edema imaging by T2-mapping[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2015, 17:115.

- granulation tissue in rats [J]. APMIS, 1988, 96 (9): 793-804.
- [9] Yanagisawa H, Davis EC, Starcher BC, et al. Fibulin-5 is an elastin-binding protein essential for elastic fibre development in vivo[J]. Nature, 2002, 415(6868):168-171.
- [10] Hirai M, Ohbayashi T, Horiguchi M, et al. Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizer activity that is abrogated by proteolytic cleavage in vivo[J]. J Cell Biol, 2007, 176(7): 1061-1071.
- [11] 郁秀娟, 丁晓梅. 心肌梗死后心室重构研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(2):723-726.
- [12] Bershtein LL, Novikov VI, Vishnevskii ALU, et al. Prediction of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. Kardiologiia, 2011, 51(3):17-23.
- [13] Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR, et al. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications[J]. Arq Bras Cardiol, 2009, 92(2):150-164.
- [14] Radovan J, Vaclav P, Petr W, et al. Changes of collagen metabolism predict the left ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2006, 293 (1/2):71-78.
- [15] Tayebiee MH, adyenrj MF, Lip GY. Extracellular matrix biology: a new frontier in linking the pathology and therapy of hypertension?[J]. J Hypertens, 2003, 21(12):2211-2218.
- [16] Yang F, Yang XP, Liu YH, et al. Ac-SDKP reverses inflammation and fibrosis in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. Hypertension, 2004, 43 (2): 229-236.
- [17] Peng H, Carretero OA, Raji L, et al. Antifibrotic effects of N-acetyl-seryl-aspartyl-Lysyl-proline on the heart and kidney in aldosterone-salt hypertensive rats [J]. Hypertension, 2001, 37(2 Pt 2):794-800.
- [18] Kong CH, Lin XY, Woo CC, et al. Characteristics of aortic wall extracellular matrix in patients with acute myocardial infarction: tissue microarray detection of collagen I, collagen III and elastin levels[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 16(1):11-15.
- [19] 彭林林, 吴强, 杨天和, 等. 血运重建术对急性心肌梗死患者心脏胶原重塑的影响[J]. 贵州医药, 2010, 24(1):11-13.
- (收稿:2017-11-28 修回:2018-04-25)
(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 156 页)

- [27] 刘明熙, 张挽时, 张子衡, 等. 心脏磁共振新技术在缺血性心脏病中的临床应用进展(上)[J]. 中国医疗设备, 2015, 30 (1):63-67.
- [28] Azarisman SM, Li A, Wong DT, et al. Tissue injury characterization by pre-contrast T1 mapping post myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2013, 15 (S1):E33.
- [29] Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, et al. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(6):596-603.
- [30] Dall'Armellina E, Karia N, Lindsay AC, et al. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2011, 4(3):228-236.
- [31] Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for Iron overload[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(6):1505-1511.
- [32] Lima JA. The promise of myocardial fibrosis assessment by T1 mapping[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2013, 6(4):485-487.
- [33] Bluemke DA. Progress in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia by cardiac magnetic resonance imaging using feature tracking[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(11):e004167.
- [34] Kuetting DL, Sprinkart AM, Dabir D, et al. Assessment of cardiac dyssynchrony by cardiac MR: A comparison of velocity encoding and feature tracking analysis[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(4):940-946.
- [35] Andre F, Steen H, Matheis P, et al. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2015, 17(1):25.
- [36] Obokata M, Nagata Y, Wu VC, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(5):525-532.
- (收稿:2017-10-29 修回:2018-03-02)
(本文编辑:胡晓静)