

Research progress of imaging techniques in monitoring myocardial damage caused by chemotherapeutic drugs

ZHANG Annan, ZHANG Weifang*

(Department of Nuclear Medicine, Peking University Third Hospital,
Beijing 100191, China)

[Abstract] The early monitoring, detection and treatment of the myocardial damage caused by chemotherapeutic drugs have important significances in avoiding further damage to cardiac structure and function and improve the prognosis of patients. Imaging methods have played an important role in the evaluation of myocardial damage caused by chemotherapeutic drugs. The advancements of imaging techniques in monitoring the myocardial damage caused by chemotherapeutic drugs were reviewed in this article.

[Keywords] chemotherapy; myocardial damage; diagnostic imaging

DOI:10.13929/j.1672-8475.201812019

影像学技术监测化疗药物致心肌损害研究进展

张安南, 张卫方*

(北京大学第三医院核医学科, 北京 100191)

[摘要] 早期监测并发现化疗药物致心肌损害, 对心肌损害给予及早治疗, 对避免心脏结构及功能进一步受损, 提高患者预后具有重要意义。影像学检查在化疗致心肌损害评价方面发挥重要作用。本文就影像学技术监测化疗药物致心肌损害的研究进展进行综述。

[关键词] 化学疗法; 心肌损害; 诊断显像

[中图分类号] R730.53; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2019)07-0444-04

多种化疗药物及靶向药物可对心脏产生毒性作用, 如蒽环类药物引起钙超载、自由基生成、肾上腺素能受体改变等, 造成心肌不可逆性损害; 酪氨酸酶抑制剂可致心脏可逆性损害等, 最终导致心肌功能障碍或心力衰竭。化疗药物心肌损害与药物剂量相关, 但亦有关于低剂量化疗药物致充血性心力衰竭的报道^[1], 故早期监测和发现化疗药物所致心肌损害意义重大。本研究对超声心动图、MRI 及核医学等多种影像学技术应用于监测化疗药物致心肌损害的研究进展进行综述。

1 超声心动图

超声心动图是目前评估化疗后心肌损害最常用的

影像学检查方法, 能够定量反映心室整体功能、监测左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 改变、动态评估心功能变化, 但传统超声心动图对观察心肌功能细微变化价值有限, 敏感度较低, 且早期心脏损害时 LVEF 可能正常。随着数字化技术的发展, 近年来超声心动图心肌应变成像相关技术发展迅速, 逐渐用于早期评价心功能损害。

心肌应变反映心脏收缩和舒张时心肌形态或长度变化, 常用心肌长度、厚度变化值占心肌初长度或厚度的百分数表示。组织多普勒成像 (tissue Doppler imaging, TDI) 或斑点追踪 (speckle tracking, ST) 技

[第一作者] 张安南 (1991—), 男, 山东日照人, 在读硕士。研究方向: 肿瘤核医学。E-mail: 2448695828@qq.com

[通信作者] 张卫方, 北京大学第三医院核医学科, 100191。E-mail: tsy1997@126.com

[收稿日期] 2018-12-12 **[修回日期]** 2019-06-17

术可检测心肌应变。TDI 可滤掉高频低能的血流信号,保留低频高能的室壁运动信号,精确显示局部室壁运动情况;TDI 在评价左心室收缩功能细微变化方面较射血分数更加敏感。但 TDI 有明显的角度依赖性,只能测量沿超声束方向的心肌变形与速度,当夹角 $>20^{\circ}$ 时,心肌应变会被明显低估。此外,TDI 只能发现心肌在一维方向上的形变。与 TDI 不同,2D 应变超声心动图(2D strain echocardiography, 2D-SE)通过 2D 超声图像的斑点跟踪自然声学标记分析运动。每个斑点的几何转变代表局部组织的运动。2D-SE 克服了 TDI 的角度依赖性,可弥补 TDI 的不足。

有学者^[2]利用超声心动图监测早期心肌损害,结果显示患者左、右心室心肌工作指数(myocardial performance index, MPI)均明显增大;TDI 显示左、右心室舒张晚期室壁运动峰值速度明显增高,左心室舒张早期组织运动峰值速度、舒张晚期组织运动峰值速度明显降低,对评估心脏功能早期改变有一定参考价值。通过对心脏整体评价,2D-SE 可早期发现多种化疗药物治疗后患者出现的心室纵向、周向及横向应变降低及收缩或舒张早期应变率下降,通过分析应变改变可预测患者出现心肌损害、LVEF 降低的可能性。

随着超声成像技术的发展,实时 3D 超声心动图技术的出现克服了 2D 超声心动图的不足,可在同一心动周期显示左心室各节段应变,在评价左心室收缩运动不同步方面有着无法比拟的优势,对早期发现化疗后心肌损害具有重要价值^[3]。

2 心脏 MRI

心脏 MRI 时间和空间分辨率高;扫描视野大,可获得心脏各个方位及不同角度的斜断面图像;具有良好的 3D 成像能力;目前已成为无创评价心脏结构和功能的标准检查项目之一。心脏 MRI 通过准确评估左心室容积、LVEF 和心室质量,从而监测心脏功能的早期变化^[4]。一项对 22 例恶性肿瘤患者的研究^[5]结果表明,T1 快速自旋回波增强扫描显示受损心肌明显强化,并与化疗第 1 个月内 LVEF 明显减低相关。心肌组织水肿曾被认为是各种疾病所致心肌急性损害的标志。T2WI 可有效识别心肌水肿,且心脏 MRI 显示心肌水肿时心肌质量显著增加。1 项对 28 例接受蒽环类药物治疗的乳腺癌患者的研究^[6]表明,急性心肌水肿患者化疗后 1 年内 LVEF 减低。与超声心动图类似,心脏 MR 心肌应变成像可准确显示心肌特定部位的室壁运动情况。10 例淋巴瘤患者使用蒽环类药物治疗 3 个月后,全心周向应变与化疗前相比明显减

低,全心纵向应变未见明显变化^[7]。心脏 MRI 对化疗后心脏晚期功能减低的监测也具有重要作用,可早期发现化疗药物所致心肌损害后遗症,如左心室功能不全、左心室质量指数减低及右心室功能障碍等^[8-10]。

3 核素门控心血池显像

平面门控心血池显像又称多门电路采集(multiple gated acquisition, MUGA),是利用放射性核素标记红细胞进行心功能评估的显像技术。MUGA 采用门控采集方式获得心动周期各个阶段心室收缩及舒张的一系列图像,通过勾画 ROI,重复测定左右心室容积及射血分数。MUGA 不受心脏形态的影响,具有准确度高、可操控性好、重复性强等优点^[11]。Nousiainen 等^[12]研究表明,MUGA 对预测阿霉素化疗后肿瘤患者发生慢性心力衰竭的灵敏度达 90.00%,特异度为 72.00%。

由于平面显像固有的缺陷,MUGA 存在软组织衰减、放射性暴露等缺点,在一定程度上影响其应用。近年来,随着 SPECT/CT 的广泛应用,^{99m}Tc 标记红细胞门控断层心血池显像应用于临床,其通过采集 3D 影像数据,重建不同轴向上的断层图像,克服了平面成像前后图像重叠及软组织衰减的影响,使灵敏度和空间分辨率提升,在测定心室容积与射血分数的同时还可监测各室壁运动情况,与平面心血池显像相比,具有相似的准确度和更高的可重复性,可在降低辐射剂量的同时进行快速成像^[13]。然而,Hacker 等^[14]研究表明,与平面心血池显像及超声心动图相比,门控心血池显像有低估 LVEF 的可能,有待加大样本进一步研究。

4 分子成像

在分子水平观察化疗后心肌细胞表面受体甚至代谢等各种变化,对早期发现和预防化疗后心肌损害甚至选择治疗方案均具有重要指导作用。

4.1 核素心肌交感神经受体显像 ¹²³I 标记的间位碘代苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)成像对于早期发现蒽环霉素所致心肌损害及识别心肌毒性高风险患者具有较好应用前景。

心脏交感神经末梢释放去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)。¹²³I 标记的 MIBG 是 NE 的类似物,可与心脏交感神经突触后肾上腺素受体结合。¹²³I-MIBG 心脏神经受体显像能够反映心脏神经功能的完整性、神经元的分泌功能与活性。化疗所致心肌损害可提高心脏交感神经系统、肾素-血管紧张素系统活性,以保存脏器的血流灌注。这种效应在心脏损害

早期具有一定益处,但从长远看是有害的^[15]。¹²³I-MIBG 注射后通常进行早期(15 min)和晚期(4 h)显像,以确定心脏与纵隔比(heart to mediastinal ratio, H/M)和冲洗速率(washout rate, WR)。心脏损害导致突触间隙内 NE 增加、突触前神经元神经递质减少及神经递质再摄取减少,心脏对¹²³I-MIBG 洗脱速率增加^[16]。早期 H/M 和晚期 H/M 以及 WR 对预测心脏事件的发生及其预后具有重要意义,其对监测化疗药物诱导心脏毒性损害方面具有潜在价值^[15,17]。

4.2 心肌人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)显像 蒽环类药物可增加癌症患者心肌细胞 HER-2 表达。蒽环类药物联合曲妥珠单抗可导致心肌损害增加,原因可能为曲妥珠单抗抑制心脏 HER-2 受体活性,进而激活细胞凋亡通路,并加剧蒽环类药物所致氧化应激反应。因此,核素标记的曲妥珠单抗可用于评价化疗后患者心肌细胞 HER-2 水平,并预测心肌损害风险。

Behr 等^[18]对 20 例接受蒽环类药物治疗并拟使用曲妥珠单抗二线治疗的癌症患者进行¹¹¹In 标记的曲妥珠单抗(¹¹¹In-trastuzumab, ¹¹¹In-Tz)显像,其中 7 例¹¹¹In-Tz 显像阳性患者随访期间发展为心力衰竭(NYHA II~IV 级),而 13 例显像阴性患者无不良心脏事件发生,提示曲妥珠单抗治疗前¹¹¹In-Tz 显像有助于预测心肌损害。

4.3 心肌脂肪酸代谢显像 紫杉醇可损害心肌细胞内微管转运系统,导致细胞浆内的游离脂肪酸无法储存在脂质体,线粒体利用游离脂肪酸进行 β 氧化的能力下降。¹²³I 标记的游离脂肪酸类似物能够迅速被心肌细胞摄取,参与心肌的脂肪酸代谢过程,从而可用于心肌脂肪酸代谢显像。Saito 等^[19]利用¹²³I 标记的甲基对碘苯代十五烷酸 [¹²³I-15-(p-iodophenyl)-3-(R, S)-methylpentadecanoic acid, ¹²³I-BMIPP]对 25 例接受紫杉醇治疗的非小细胞肺癌患者进行显像,结果显示化疗后心肌的¹²³I-BMIPP 摄取指数明显降低,6 例出现心功能不全者均表现为¹²³I-BMIPP 摄取显著减少。

4.4 心肌葡萄糖代谢成像 神经调节蛋白(neuregulin, NRG)与酪氨酸激酶受体(v-erb-b avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog, ErbB)结合后形成的 NRG-ErbB 信号传导通路在心肌正常发育和外部损害启动保护机制方面发挥着重要作用^[20]。化疗药物导致心肌细胞线粒体损伤, NRG-ErbB 活化,心肌细胞对葡萄糖的摄取及利用增加^[21]。

化疗药物致心肌细胞葡萄糖摄取增加。Gorla 等^[22]报道 1 例淋巴瘤患者化疗后出现严重心脏并发症,其左心室心肌¹⁸F-FDG 摄取明显增高。Borde 等^[21]观察 18 例恶性肿瘤患者的心肌标准摄取(standard uptake values, SUV)值,发现 8 例化疗后心肌细胞¹⁸F-FDG 摄取明显增高。Bauckneht 等^[23]将 15 只无胸腺小鼠分为 3 组,对照组注射生理盐水($n=5$),标准剂量组($n=5$)和高剂量组($n=5$)分别注射 5、7.5 mg/kg 体重阿霉素,左心室葡萄糖代谢率(metabolic rate of glucose, MRGlu)结果显示,高剂量组>标准剂量组>对照组;该团队观察 69 例霍奇金淋巴瘤患者,发现多柔比星致左心室 MRGlu 增高,并与化疗药物剂量呈正比,提示低基线¹⁸F-FDG 摄取值患者化疗后更易出现心肌损害^[23]。目前¹⁸F-FDG 心肌代谢成像用于监测化疗后心肌功能目前尚处于研究阶段,还需大样本前瞻性研究。

总之,影像学检查可早期监测并发现化疗药物所致心肌损害。分子影像学技术对早期评价化疗后心肌损害和预后判断将发挥越来越重要的作用。

[参考文献]

- [1] Zhang CJ, Pei XL, Song FY, et al. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT. *Echocardiography*, 2017, 34(11):1593-1600.
- [2] 徐欣怡,黄美蓉,汤静燕,等.蒽环类药物心脏毒性早期监测方法的评价. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(6):490-494.
- [3] Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-oncology: Role of echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 57(1):10-18.
- [4] 宋林声,赵蕾,赵新湘,等.心脏 MRI 评估心肌梗死病理变化的研究进展. *中国医学影像技术*, 2017, 33(12):1893-1897.
- [5] Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study. *Am Heart J*, 2001, 141(6):1007-1013.
- [6] Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, et al. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: A systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6):1080-1091.
- [7] Lunning MA, Kutty S, Rome ET, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the myocardium after doxorubicin-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(4):377-381.
- [8] Ylanen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer. *J*

- Am Coll Cardiol, 2013, 61(14):1539-1547.
- [9] Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. Am J Cardiol, 2012, 110(11):1679-1686.
- [10] Meyersohn NM, Pursnani A, Neilan TG. Detection of cardiac toxicity due to cancer treatment: Role of cardiac MRI. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015, 17(8):396.
- [11] Avery R, Day K, Jokerst C, et al. Right ventricular functional analysis utilizing first pass radionuclide angiography for pre-operative ventricular assist device planning: A multi-modality comparison. J Cardiothorac Surg, 2017, 12(1):89.
- [12] Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. Br J Cancer, 2002, 86(11):1697-1700.
- [13] Alvarez JA, Russell RR. Cardio-oncology: The nuclear option. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(4):31.
- [14] Hacker M, Hoyer X, Kupzyk S, et al. Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS processing software in congestive heart failure patients: Correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D-echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging, 2006, 22(3-4):407-416.
- [15] Laursen AH, Thune JJ, Hutchings M, et al. ¹²³I-MIBG imaging for detection of anthracycline-induced cardiomyopathy. Clin Physiol Funct Imaging, 2018, 38(2):176-185.
- [16] D'Amore C, Gargiulo P, Paolillo S, et al. Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. World J Radiol, 2014, 6(7):486-492.
- [17] Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, et al. I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: Insights from a retrospective European multicenter study. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(3):535-546.
- [18] Behr TM, Béhé M, Wörmann B. Trastuzumab and breast cancer. N Engl J Med, 2001, 345(13):995-996.
- [19] Saito K, Takeda K, Imanaka-Yoshida K, et al. Assessment of fatty acid metabolism in taxan-induced cardiotoxicity with iodine-123 BMIPP SPECT: Comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings. Ann Nucl Med, 2003, 17(6):481-488.
- [20] De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: Lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. Circ Res, 2010, 106(1):35-46.
- [21] Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? World J Radiol, 2012, 4(5):220-223.
- [22] Gorla AK, Sood A, Prakash G, et al. Substantial increase in myocardial FDG uptake on interim PET/CT may be an early sign of adriamycin-induced cardiotoxicity. Clin Nucl Med, 2016, 41(6):462-463.
- [23] Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, et al. Doxorubicin effect on myocardial metabolism as a prerequisite for subsequent development of cardiac toxicity: A translational ¹⁸F-FDG PET/CT observation. J Nucl Med, 2017, 58(10):1638-1645.

三线表的规范格式

▲表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格,则表序编为表 1,表题即表格的名称,应准确得体并能确切反映表格的特定内容且简短精练。

▲项目栏:指表格顶线与栏目线之间的部分,栏目是该栏的名称,反映了表身中该栏信息的特征或属性。

▲表身:三线表内底线以上,栏目线以下的部分叫做表身,是表格的主体表身内的数字一般不带单位,百分数也不带百分号,均归并在栏目中表身中不应有空项,如确系无数字的栏,应区别情况对待,在表注中简要说明,不能轻易写“0”或画“—”线等填空,因“—”可代表阴性反应,“0”代表实测结果为零。

▲表注:必要时,应将表中的符号标记代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表题下作为表注也可附注于表下。