

·论 著·

组织多普勒成像技术对弥漫大B细胞淋巴瘤患者R-CHOP方案化疗后左心室舒张功能的定量评估

王金娇 戴丽雅 吕晴 毛玲玲 赵中伟

[摘要] 目的 探讨组织多普勒成像技术(TDI)对弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者R-CHOP方案多次化疗后左心室舒张功能的定量评估。方法 纳入60例经病理确诊为DLBCL、并接受R-CHOP方案多次化疗的患者,分别于化疗前(T0)、第1~6次化疗(记为T1~T6)后进行常规心脏超声检查,所有参数均测量3次取平均值,收集室间隔厚度(IVSd)、左心室收缩末期内径(LVESd)、左心室舒张末期后壁厚度(LVPWd)、左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室射血分数(LVEF)、二尖瓣舒张早期速度峰值(E)及舒张晚期速度峰值(A),E/A值;进入TDI模式,取得室间隔e'、侧壁e'、室间隔E/e'、侧壁E/e'及平均E/e',比较7次左心室常规心脏超声参数与左心室TDI参数差异。结果 60例患者T0~T6阶段IVSd、LVEDd、LVPWd、LVESd、LVEF参数比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.95、0.58、1.23、0.86、2.15, P 均>0.05),但T0~T6时,患者E峰、A峰、E/A值呈下降趋势,差异均有统计学意义(F 分别=9.65、2.75、4.02, P 均<0.05)。T0~T6阶段的室间隔e'、侧壁e'及平均e'呈逐步下降趋势,室间隔E/e'、侧壁E/e'、平均E/e'呈逐步上升趋势,差异均有统计学意义(F 分别=37.60、50.24、49.35、2.41、2.60、2.61, P 均<0.05)。结论 R-CHOP方案多次化疗后DLBCL患者左心室舒张功能下降,TDI技术可用于监测R-CHOP方案化疗后早期左心室舒张功能障碍。

[关键词] 弥漫大B细胞淋巴瘤; R-CHOP; 组织多普勒成像技术; 左心室功能

Quantitative assessment of left ventricular diastolic function after multiple chemotherapy with R-CHOP regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma by tissue Doppler imaging WANG Jinjiao, DAI Liya, LYU Qing, et al. Department of Ultrasound, The Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Lishui 323000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the quantitative assessment of left ventricular diastolic function after multiple chemotherapy with R-CHOP regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by tissue Doppler imaging (TDI). **Methods** Sixty patients with pathologically confirmed DLBCL and receiving multiple chemotherapy with the R-CHOP regimen were included, and routine cardiac ultrasonography was performed before (T0) and after the 1st (T1), 2nd (T2), 3rd (T3), 4th (T4), 5th (T5), and 6th (T6) chemotherapy sessions, respectively. All parameters were measured three times. The ventricular septal thickness (IVSd), left ventricular end-systolic internal diameter (LVESd), left ventricular posterior wall thickness (LVPWd), left ventricular end-diastolic internal diameter (LVEDd), left ventricular ejection fraction (LVEF), peak mitral valve early diastolic velocity (E) and peak late diastolic velocity (A), E/A value, septal e', lateral wall e', septal E/e', lateral wall E/e' and mean E/e' were compared. **Results** There was no significant difference in IVSd, LVEDd, LVPWd, LVESd, and LVEF parameters from T0 to T6 ($F=0.95, 0.58, 1.23, 0.86, 2.15$, $P>0.05$). However, the E peak, A peak, and E/A values showed a decreasing trend from T0 to T6 ($F=9.65, 2.75, 4.02$, $P<0.05$). In terms of TDI, the septal e', lateral e', and mean e' values of the patients showed a gradual decreasing from T0 to T6, while the septal E/e' lateral wall E/e', mean E/e' showed the increasing trend ($F=37.60, 50.24, 49.35, 2.41, 2.60, 2.61$, $P<0.05$). **Conclusion** Left ventricular diastolic function is decreased in DLBCL patients after multiple chemotherapy with the R-CHOP regimen, and the TDI technique can be used to monitor early left ventricular diastolic dysfunction after chemotherapy with the R-CHOP regimen.

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.006.006

作者单位:323000 浙江丽水,温州医科大学附属第五医院超声科

通讯作者:赵中伟, Email:21617461@qq.com

[Key words] diffuse large B-cell lymphoma; R-CHOP; tissue Doppler imaging; left ventricular function

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的淋巴恶性肿瘤,近年来发病率不断升高。蒽环类药物是DLBCL的首选化疗药物,其中以多柔比星(doxorubicin, DOX)为基础的R-CHOP化疗方案是最常见的治疗手段,能够显著延长患者的疾病无进展时间和生存时间^[1]。然而,R-CHOP方案可呈剂量依赖性直接对心肌组织造成不可逆、永久性的心肌损伤^[2]。由于蒽环类药物DOX诱发心肌损害早期临床表现隐匿,临床上常规使用的检测手段包括心电图、血清学检查、超声心动图多用于严重的不可逆的心肌损害,仍难以有效检测DOX诱发的心肌损害。组织多普勒成像技术(tissue Doppler imaging, TDI)用于反映舒张功能的超声心动图技术,通过直接测量心肌组织的舒张速度评价心脏舒张功能,不易受到心脏前后负荷的影响,用于评估早期心脏舒缩功能障碍^[3]。因此,本研究拟探讨DLBCL患者经多次R-CHOP化疗后左心室TDI参数的变化,为早期监测化疗后DLBCL患者心功能提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选2019年1月至2021年1月在温州医科大学附属第五医院收治的采用R-CHOP方案化疗的DLBCL患者,纳入标准为:①首次病理诊断为DLBCL;②最少完成6次R-CHOP方案化疗。排除标准为:①化疗前或者过程中出现心功能(心律失常、心肌梗死、心功能衰竭等)障碍;②患有糖尿病、高血压等心脏高危因素疾病;③认知功能障碍或依从性差;④无法获得清晰超声图像;⑤治疗期间接受其他心脏类药物治疗。共纳入60例患者,其中男性26例、女性34例;年龄35~84岁,平均年龄(61.62±10.81)岁;收缩压(113.09±9.67)mmHg、舒张压(70.6±6.09)mmHg;肿瘤分期

I期8例、II期11例、III期26例、IV期15例;有全身症状16例。本次研究经医院伦理委员会审查,所有患者或家属均知情并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均采用R-CHOP方案,即化疗前第1天静脉滴注利妥昔单抗375 mg/m²,化疗开始第1天静脉滴注环磷酰胺750 mg/m²,第2天静脉滴注DOX 50 mg/m²、长春新碱1.4 mg/m²,第1~5天口服醋酸泼尼松100 mg,一个周期为21 d,完成6~8次,化疗前、化疗第1~6次分别记作T0~T6,每次化疗后复查超声心动图。患者平静呼吸,取左侧卧位,采用德国西门子SC2 000超声诊断仪,S5探头,频率1~5 MHz,M型超声测量舒张末期室间隔厚度(interventricular septal diameter, IVSd)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左心室舒张末期后壁厚度(left ventricular posterior wall diameter, LVPWd)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESd)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);脉冲波多普勒测量二尖瓣瓣尖口舒张早期、舒张晚期峰值速度,即E峰、A峰,计算两者比值E/A;进入TDI模式:组织多普勒分别在二尖瓣环室间隔处、侧壁处测量舒张早期峰值速度,即室间隔e'、侧壁e',取得二者平均值(平均e'),计算室间隔E/e'、侧壁E/e'及平均E/e',所有参数均测量3次取平均值。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,各项超声参数均为符合正态分布的计量资料,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同化疗阶段参数比较采用重复测量数据的方差分析,采用LSD法进行两两比较。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同化疗阶段左心室常规心脏参数的变化见表1

表1 不同化疗阶段左心室常规心脏参数的变化

化疗阶段	IVSd/mm	LVEDd/mm	LVPWd/mm	LVESd/mm	LVEF/%	E峰/cm/s	A峰/cm/s	E/A
T0	9.03±1.27	47.00±3.81	8.80±1.06	29.73±3.05	68.88±6.55	82.85±16.50	79.48±11.21	1.05±0.22
T1	9.20±0.96	45.97±4.20	9.10±1.40	29.87±2.76	68.57±6.10	80.38±16.13	79.15±13.95	1.03±0.21
T2	9.10±1.09	46.63±4.32	8.93±1.05	30.03±3.63	67.70±5.62	78.50±12.34	78.97±13.05	1.01±0.20
T3	8.87±0.86	46.77±3.90	8.83±0.65	30.23±4.18	67.57±5.83	76.42±11.88	78.47± 9.71	0.99±0.17
T4	9.20±1.13	46.80±4.00	8.60±0.93	29.87±3.14	67.37±4.97	74.75±10.26	77.33±10.78	0.98±0.15
T5	9.30±1.15	46.03±2.79	8.63±0.81	28.80±3.22	66.72±5.94	72.18± 9.07	76.55±10.13	0.95±0.14
T6	9.20±1.16	46.57±3.65	8.67±0.99	30.37±4.25	65.92±4.30	68.78±10.80	73.80± 6.79	0.93±0.13

由表1可知,60例患者T0~T6阶段IVSd、LVEDd、LVPWd、LVESd、LVEF参数比较,差异均无

统计学意义(F 分别=0.95、0.58、1.23、0.86、2.15, P 均 >0.05),但T0~T6时,患者E峰、A峰、E/A值呈下降

趋势(F 分别=9.65、2.75、4.02, P 均 <0.05)。

2.2 不同化疗阶段左心室TDI参数的变化见表2

表2 不同化疗阶段左心室TDI参数的变化

化疗阶段	室间隔 $e'/\text{cm/s}$	侧壁 $e'/\text{cm/s}$	平均 $e'/\text{cm/s}$	室间隔 E/e'	侧壁 E/e'	平均 E/e'
T0	9.06±0.82	11.55±0.90	10.31±0.79	9.14±1.68	8.03±1.47	7.17±1.36
T1	8.83±1.32	11.27±1.40	10.05±1.33	9.31±2.41	8.14±2.02	7.25±1.78
T2	8.49±1.15	10.86±1.36	9.68±1.17	9.41±2.08	8.23±1.68	7.34±1.53
T3	8.10±0.92	10.39±0.99	9.25±0.90	9.50±1.48	8.30±1.24	7.38±1.13
T4	7.86±1.25	10.05±1.29	8.95±1.23	9.74±2.03	8.49±1.54	7.53±1.26
T5	7.24±0.61	9.35±0.75	8.30±0.63	10.02±1.42	8.73±1.11	7.75±0.95
T6	6.93±1.01	8.80±1.03	7.87±0.93	10.20±2.62	8.88±1.89	7.91±1.50

由表2可知,60例患者T0~T6阶段的室间隔 e' 、侧壁 e' 及平均 e' 呈逐步下降趋势,室间隔 E/e' 、侧壁 E/e' 、平均 E/e' 呈逐步上升趋势,差异均有统计学意义(F 分别=37.60、50.24、49.35、2.41、2.60、2.61, P 均 <0.05)。

3 讨论

DLBCL是一种高度恶性、对化疗相对敏感的侵袭性淋巴瘤,以DOX为基础的R-CHOP化疗方案中的DOX可抑制RNA和DNA的合成,以达到抗肿瘤的目的,但DOX在抗肿瘤的同时,还可以促进心肌细胞死亡和纤维化,诱发心脏毒性。DOX的心脏毒性机制复杂,主要作用机制是自由基引起的过氧化反应、钙超载等引发心肌能量代谢障碍,导致细胞膜通透性和完整性受损或丧失,进而出现心肌细胞空泡、肌原纤维溶解、间质纤维化,使得心脏收缩、舒张功能障碍^[4,5]。DOX心脏毒性普遍存在,有报道指出DOX引起心肌损伤发生率8%~26%,其中仅11%患者心功能可完全恢复正常^[6]。但临床中发生此类心肌损伤概率往往比上述报道高,主要因为早期心肌损伤通常无明显的临床症状或明显心功能下降,常不易发现而被忽视,因此早期监测R-CHOP化疗患者心脏毒性,及时发现并干预,对防止心功能进一步恶化有重要的临床价值。

超声心动图是临床监测R-CHOP化疗后心脏毒性的有效手段,具有便捷、无创等优势。目前常规超声心动图中LVEF是最常用的评估心脏毒性的收缩功能指标,但LVEF对于早期心脏毒性的识别并不敏感,当LVEF显著下降时,心脏损伤通常已不可逆^[7]。本次研究中T0~T6的IVSd、LVEDd、LVPWd、LVESd、LVEF均无显著差异(P 均 >0.05),提示R-CHOP化疗不同化疗阶段DLBCL患者左心

室大小及LVEF未发生明显改变。常规超声心动图中E/A是临床上反映左心室舒张功能的常用指标,但E峰、A峰易受心律失常、前后负荷、瓣膜反流及年龄等影响,不易鉴别E/A假性正常化^[8]。刘佳等^[9]研究结果显示乳腺癌患者DOX化疗后左心舒张功能减低,但本次研究中DLBCL患者T0~T6的E峰、A峰、E/A值呈下降趋势($P<0.05$),提示多次化疗后DLBCL患者晚期左心室舒张功能可发生减弱,常规心脏超声检查不能早期发现DLBCL患者左心室舒张功能的变化。

TDI采用多普勒原理来测量心肌节段的速度,克服了传统多普勒技术的负荷依赖性,能真正定量测量局部心肌功能,可早期、敏感地发现左心室舒张功能的改变^[10]。室间隔 e' 、侧壁 e' 反映舒张早期二尖瓣环室间隔处及侧壁处的运动速度,与左心室松弛有关^[11],室间隔 e' 、侧壁 e' 任何一点的改变,均可引起平均 e' 的改变。E峰是由舒张期左心室主动松弛左心室血快速流入左心室产生,与左心室松弛速度和左心房压力变化有关^[12]。 e' 和 E/e' 均可以用于评价左心室舒张功能, e' 的减低、 E/e' 的增高与舒张功能减低有关^[13,14]。本研究发现T0~T6阶段室间隔 e' 、侧壁 e' 及平均 e' 呈逐步下降趋势,室间隔 E/e' 、侧壁 E/e' 、平均 E/e' 呈上升趋势($P<0.05$)。说明随着化疗的推进、DOX剂量的累积,DLBCL患者 e' 减小、 E/e' 增大,提示DLBCL患者左心室舒张功能较首次化疗前减低,且TDI较常规心脏超声更早发现这一改变。

本研究的局限性:①目前超声诊断仪均不能获取同一心动周期的E峰、室间隔 e' 和侧壁 e' ,导致计算 E/e' 比值与实际情况可能存在偏差;②样本量较少,未对DLBCL患者R-CHOP化疗后左心室舒张功

能减低进行等级分类研究。

综上所述,随着DOX剂量的累积,DLBCL患者左心室舒张功能可发生减低,TDI较常规心脏超声能更早发现DLBCL患者左心室舒张功能的减低,TDI技术可用于监测R-CHOP方案化疗后早期左心室舒张功能障碍,为了临床诊疗提供有效依据。

参考文献

- 1 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会.中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[S].中华肿瘤杂志,2021,43(7):707-735.
- 2 胡志强,余文韬,姚文秀,等.抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展[J].中国药房,2020,31(2):250-256.
- 3 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2016, 29(4): 277-314.
- 4 刘晓丽,张文华,宋昕殊,等.应用三维斑点追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌化疗患者心肌损害及转归[J].中国超声医学杂志,2019,35(8):696-699.
- 5 Kim SY, Kim SJ, Kim BJ, et al. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca^{2+} increase are reciprocally modulated in rat cardiomyocytes [J]. Exp Mol Med, 2006, 38(5): 535-545.
- 6 权力,张艳达,赵健,等.化疗药物致心脏毒性的可能机制及干预措施[J].国际心血管病杂志,2021,48(2):98-101.
- 7 周萍,安涛.蒽环类药物相关心脏毒性的监测及防治[J].中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文),2018,2(4):254-256.
- 8 Henein MY, Lindqvist P. Diastolic function assessment by echocardiography: A practical manual for clinical use and future applications[J]. Echocardiography, 2020, 37(11):1908-1918.
- 9 刘佳,包继开.超声心动图评价乳腺癌患者化疗前后左心功能的改变[J].川北医学院学报,2020,35(4):642-644,651.
- 10 Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology[J]. Cardiology, 2004, 101(4):170-184.
- 11 Higashi M, Shigematsu K, Tominaga K, et al. Preoperative elevated E/e' (≥ 15) with preserved ejection fraction is associated with the development of postoperative heart failure in intermediate-risk non-cardiac surgical patients [J]. J Anesth, 2020, 34(2):250-256.
- 12 中华医学会超声医学分会超声心动图学,中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会.超声心动图评估心脏收缩和舒张功能临床应用指南[S].中华超声影像学杂志,2020,29(6):461-477.
- 13 Venturelli F, Masetti R, Fabi M, et al. Tissue Doppler Imaging for anthracycline cardiotoxicity monitoring in pediatric patients with cancer[J]. Cardiooncology, 2018, 4:6.
- 14 毛玲玲,戴丽雅,吕晴,等.超声心动图联合多普勒成像技术对孕晚期妊娠糖尿病伴妊娠期高血压疾病患者左心功能评价的研究[J].心电与循环,2021,40(5):509-512.

(收稿日期 2022-08-22)

(本文编辑 葛芳君)