

舒张期纵向应变率早期评估蒽环类化疗药物对左心室舒张功能的影响

谭 娅 胡 波 冷倩倩 宋宏宁 郭瑞强

摘 要 **目的** 运用二维斑点追踪技术(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)获取使用蒽环类药物化疗(以下简称化疗)的乳腺癌患左心室舒张期应变参数,寻找能评估蒽环类药物化疗(以下简称化疗)致心肌早期舒张功能损伤的最有效的指标。**方法** 选取笔者医院新诊断乳腺癌患者36例,并且所有患者均使用表柔比星化疗,在患者化疗前(T0)和化疗第2周期后(T2)及第4周期后(T4)用二维超声心动图检查并储存清晰图像。脉冲组织多普勒(PW-TDI)获取二尖瓣环间隔壁及侧壁位点舒张期运动速度e1、a1、e2、a2,计算平均e、平均a、平均E/e,2D-STI分析获取左心室收缩期纵向峰值应变(GLS)、左心室收缩期纵向峰值应变率(LSRs)、舒张早期及晚期纵向峰值应变率(LSRa、LSRe),计算LSRe/LSRa、E/LSRe。**结果** (1)收缩功能参数:与化疗前比较,LVEF在T4周期化疗后的差异有统计学意义;与化疗前比较,GLS及LSRs在T2周期及T4周期化疗后差异均有统计学意义。(2)组织多普勒舒张功能参数:与化疗前比较,e1、a1、e2、平均e、平均E/e在T4周期化疗后比较,差异有统计学意义。(3)2D-STI获取舒张功能参数:与化疗前比较,LSRe及E/LSRe在T2周期及T4周期化疗后比较,差异均有统计学意义;与化疗前比较,LSRa、LSRe/LSRa在T4周期化疗后比较,差异有统计学意义。(4)E/LSRe与表柔比星累计剂量呈正相关($r=0.58, P=0.000$);绘制ROC曲线表明E/LSRe对蒽环类化疗药物致心肌收缩功能损伤有预测价值,当 $E/LSRe \geq 92.4\text{mc}$ 时,预测蒽环类药物化疗后收缩功能减低的敏感度和特异性分别为66.7%、72.5%。**结论** 用2D-STI获取舒张期纵向应变值及应变率可早期发现使用蒽环类化疗药物乳腺癌患者左心室舒张功能损伤,尤其是E/LSRe可作为左心室舒张早期功能损伤的敏感参数,并且该参数可预测心肌收缩功能的损伤。

关键词 二维斑点追踪技术 蒽环类化疗药物 左心室功能 应变率

中图分类号 R322.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.030

Early Evaluation of Cardiotoxicity Using Longitudinal Strain Imaging Diastolic Index in Patients with Anthracycline Chemotherapy. Tan Ya, Hu Bo, Leng Qianqian, et al. Department of Ultrasonography, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To evaluate left ventricular diastolic function and investigate the value of 2D-STI in evaluation the early myocardial toxicity of anthracycline chemotherapy. **Methods** A total number of 36 patients newly diagnosed with breast cancer and preparing for epirubicin therapy were prospectively enrolled. PW-TDI (Pulsed wave tissue Doppler imaging) datas included: diastolic velocity e1, a1, and e2, a2 at septal or lateral sites of mitral annulus, average e, average a and average E/e at baseline (T0), after the second cycle (T2) and after the four cycle (T4) with epirubicin. The left ventricular strain parameters by EchoPAC analysis software included: global longitudinal strain (GLS), global longitudinal strain rate (LSRs), longitudinal peak strain rate in early diastole (LSRe), longitudinal peak strain rate in late diastole (LSRa) and LSRe/LSRa, E/LSRe. **Results** ① Systolic function parameters: LVEF at T4 was significantly different from it at T0 ($P < 0.05$). GLS and LSRs at T2 and T4 were significantly lower than those at T0 (all $P < 0.05$). ② diastolic function parameters: average E/e at T4 was significantly different from it at T0 ($P < 0.05$). The index including LSRe, E/LSRe were significantly different between T0 and T2 and between T0 and T4 (all $P < 0.05$); while the variation of LSRa, LSRe/LSRa were statistical significances between T0 and T4 (all $P < 0.05$). ③ The correlation analysis showed that there were positive correlations between accumulative dose of epirubicin and E/LSRe ($r = 0.58, P = 0.000$) in breast cancer patients. The area under curve of E/LSRe for predicting left ventricular systolic dysfunction was 71.0%. The sensitivity and specificity were 66.7% and 72.5% using a cutoff value of $E/LSRe \geq 92.4\text{cm}$. **Conclusion** Strain parameters in diastole especially E/LSRe obtained by 2D-STI can accurately analyze the left ventricular diastolic function and can sensitively detecte the early myocardial toxicity in patients with anthracycline chemotherapy.

Key words Two-dimensional speckle tracking imaging; Anthracycline; Left ventricular function; Strain rate

作者单位:430060 武汉大学人民医院超声影像科

通讯作者:郭瑞强,电子邮箱:ruiqiangwhrm@hotmail.com

心肌毒性是蒽环类化疗药物 (anthracycline chemotherapy) 最为常见毒性不良反应^[1,2]。该药物可影响心肌细胞能量代谢, 损伤心肌细胞, 引起心肌收缩及舒张功能降低。有研究表明, 使用蒽环类药物患者的左心室舒张功能往往在收缩功能损伤之前就已经下降^[3]。近年来对于蒽环类药物致心肌毒性研究较多, 研究主要侧重于左心室心肌收缩功能研究, 对舒张功能未做相关阐述^[4,5]。本研究应用二维斑点追踪成像技术 (two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI) 获取使用蒽环类化疗药物的乳腺癌患者左心室纵向舒张期应变参数, 探讨纵向应变参数在患者左心室舒张功能评估中的应用价值。

资料与方法

1. 研究对象: 选取笔者医院外科手术治疗后首次诊断乳腺癌的女性患者 36 例, 平均年龄 52.3 ± 9.6 岁, 均接受蒽环类药物表柔比星化疗, 21 天为 1 个周期, 分别在化疗前 (T0)、在化疗第 2 周期 (T2, 平均用药剂量 $340.6 \pm 37.4\text{mg}$), 在化疗第 4 周期 (T4, 平均用药剂量 $630.2 \pm 51.6\text{mg}$) 采集超声心动图。入选标准: 经询问病史、体格检查、心电图、超声心动图等证实无高血压、糖尿病、冠心病、瓣膜病、先天性心脏病、心肌病、心律失常等心血管疾病。

2. 仪器及图像采集: 采用 GE VIVID E9 彩色多普勒超声成像仪, 配有 EchoPac 工作站及分析软件, M5S 探头, 频率 (1.7 ~ 3.3) MHz, 可将动态图像及时运用 VIVID E9 采集后传送到工作站进行脱机分析。所有患者在 T0 周期、化疗 T2 周期、化疗 T4 周期后接受超声心动图检查, 嘱受检者左侧卧位, 平静呼吸, 连接同步心电图。

3. 方法及参数: 临床参数: 收集患者一般临床资料, 包括: 年龄、心率、收缩压、舒张压、体表面积 (body surface area, BSA), $\text{BSA} = 0.0073 \times \text{身高} + 0.0127 \times \text{体重} - 0.2106$ 。常规超声参数: 获取舒张期末期左心室内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、舒张末期室间隔厚度 (interventricular septum diameter, IVSD)、舒张末期左心室后壁厚度 (left ventricular posterior wall diameter, LVPWD), 计算左心室质量 (left ventricular mass, LVM), $\text{LVM}(\text{g}) = 0.8 \times [1.04 \times (\text{LVEDd} + \text{IVSD} + \text{LVPWD})^3 - \text{LVEDd}^3] + 0.6$; 获取左心房舒张期容积 (left ventricular volume, LAV), 并运用体表面积 (BSA) 进行标化, 计算左心房容积指数 (left ventricular volume index, LAVI, $\text{LAVI} = \text{LAV}/\text{BSA}$); 用脉冲多普勒获取二尖瓣口舒张期血流

频谱 E、A; simpson 法测量左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。

4. 多普勒参数: 进入组织多普勒模式, 在心尖四腔切面将脉冲多普勒取样线分别置于二尖瓣瓣环间隔位点和侧壁位点, 分别获取间隔位点瓣环运动速度 $e1$ 、 $a1$ 、侧壁位点瓣环运动速度 $e2$ 、 $a2$, 计算平均 e 、平均 a 及平均 E/e 。应变参数: 获取心尖四腔心、两腔心、三腔心切面 3 ~ 5 个心动周期清晰图像, 拷贝到 Echo PAC 工作站, 应用 Q-analysis 分析软件进行图像分析, 获取收缩期纵向峰值应变 (GLS)、收缩期纵向峰值应变率 (LSRs)、舒张早期和晚期应变应变率 (LSRe、LSRa), 并计算 LSRe/LSRa 、 E/LSRe (图 1)。

5. 重复性分析: 由两名有经验的超声医师分别对随机选取的 10 例患者进行心脏检查, 获取相关切面并存取清晰图像, 在不知道对方测量结果的情况下及受检者化疗情况下, 各自测量相关指标两次, 然后对不同检查者间测量的数据及同一检查者测量的两次数据结果进行重复性分析。

6. 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析, 所有呈正态分布的计量资料均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。3 组间比较采用单因素方差分析, 差异有统计学意义后再采用 LSD 法进行两两比较; 偏态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。用 Pearson 法进行相关性分析。绘制舒张功能参数预测蒽环类药物化疗后患者左心室收缩功能减低的受试者工作特征 (ROC) 曲线, 以 Youden 指数最大时获得预测敏感度和特异性的截断值。重复性比较采用 Bland-Altman 分析法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组临床资料及常规超声参数比较: 化疗前与 T2 周期化疗后比较, 心率、收缩压、舒张压、IVSD、LVM、LAV、LAVI、LVEF 差异均无统计学意义; 化疗前与 T4 周期化疗后比较, BMA、心率、收缩压、舒张压差异无统计学意义, IVSD、LVM、LAV、LAVI、LVEF 差异有统计学意义 (表 1)。

2. 各组 TDI 参数及应变、应变率参数比较: (1) 收缩功能参数: 与化疗前比较, T2 周期及 T4 周期化疗后, GLS 及 LSRs 均显著减低, 其中 GLS 及 LSRs 在 T4 周期化疗后减低更为显著。(2) 舒张功能参数: TDI 参数: 化疗前与 T2 周期化疗后比较, $e1$ 、 $a1$ 、 $e2$ 、平均 a 、平均 e 、平均 E/e 差异无统计学意义; 化疗前与 T4 周期化疗后比较, 平均 a 差异无统计学意义, 而

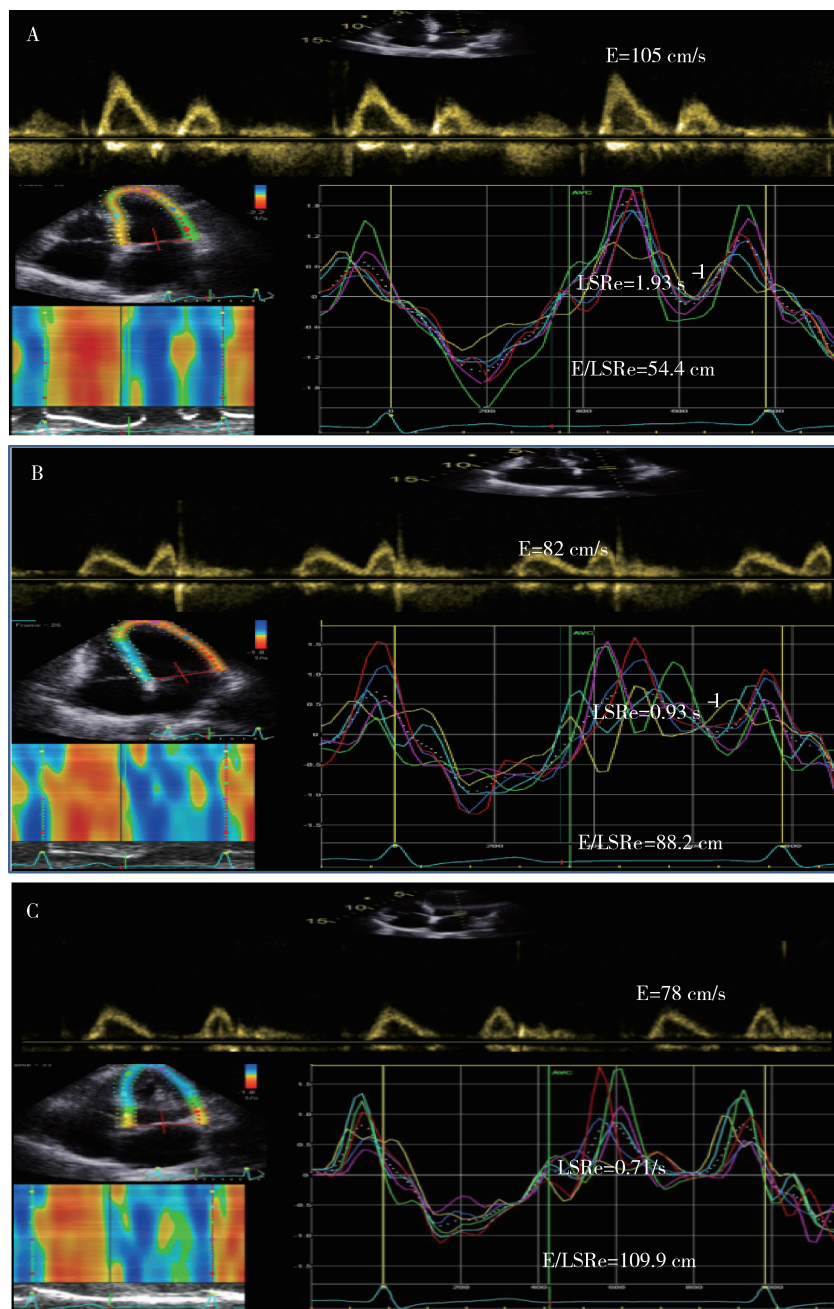


图1 应变率运动曲线中,白色点状运动曲线表示室壁运动的整体应变率

T0 周期(A)、T2 周期(B)、T4 周期(C)化疗后二尖瓣舒张早期血流频谱值与左心室舒张早期纵向峰值应变率的比值(E/LSR_e)的大小

e_1 、 e_2 、平均 e 、平均 E/e 差异有统计学意义。(3)应变率参数:化疗前与 T2 周期化疗后比较, $LSRa$ 及 $LSRe/LSRa$ 差异无统计学意义,而 $LSRe$ 、 $E/LSRe$ 差异有统计学意义;化疗前与 T4 周期化疗后比较, $LSRe$ 、 $LSRa$ 、 $LSRe/LSRa$ 及 $E/LSRe$ 差异有统计学意义(表2、图2)。

3. 相关性分析:蒽环类化疗药物与 $E/LVDSR$ 呈正相关($r=0.58$, $P=0.000$,图3)。

4. $E/LVDSR$ 预测患者蒽环类药物化疗后收缩功能降低的 ROC 曲线:根据 ESC 于 2016 年公布的化疗药物心肌毒性指南, LVEF 降低了 10% 或者低于 50%, 提示化疗药物引起了心肌收缩功能减低,其中在第 4 周期化疗结束后,有 7 例患者发生心肌毒性,另 29 例患者未满足心肌毒性的标准,ROC 曲线显示,第 2 周期的 $E/LVDSR$ 预测患者化疗后收缩功能降低曲线下面积为 71.0%,以 Youden 指数最大时获

表 1 乳腺癌患者在蒽环类药物化疗前后的临床基本资料及常规超声指标比较 (n=36, $\bar{x} \pm s$)

组别	心率(次/分)	收缩压(mmHg)	舒张期(mmHg)	BSA(m ²)	LVEDd(dm)	IVSd(dm)
T0 周期	78.23 ± 8.45	120.03 ± 15.22	76.91 ± 10.33	1.58 ± 0.13	4.19 ± 0.14	0.91 ± 0.10
T2 周期	77.46 ± 7.93	124.11 ± 17.36	81.56 ± 14.78	1.60 ± 0.12	4.20 ± 0.13	0.96 ± 0.11
T4 周期	81.36 ± 10.27	122.41 ± 19.40	75.37 ± 19.35	1.60 ± 0.13	4.20 ± 0.20	1.01 ± 0.13 [△]
F	1.367	2.756	2.036	0.394	0.051	5.953
P	0.318	0.186	0.215	0.678	0.949	0.004

组别	LVM(g)	LAV(ml)	LAVI(ml/m ²)	E/A	LVEF(%)
T0 周期	123.03 ± 18.20	39.62 ± 4.51	25.25 ± 3.71	1.36 ± 0.39	61.96 ± 5.27
T2 周期	133.42 ± 19.63	42.93 ± 9.43	26.91 ± 6.13	1.30 ± 0.34	60.69 ± 4.93
T4 周期	146.34 ± 31.36 ^{△*}	46.61 ± 10.02 [△]	29.20 ± 6.36 [△]	1.26 ± 0.41	57.58 ± 6.14 [△]
F	7.733	5.658	4.094	0.162	2.977
P	0.001	0.005	0.020	0.851	0.056

与 T0 周期比较, [△]P<0.05;与 T2 周期比较, *P<0.01;BSA. 体表面积;LVEDd. 左心室舒张末期期内径;IVSd. 舒张末期室间隔厚度;LVM. 左心室质量;LAV. 左心房舒张期最大容积;LAVI. 左心房最大容积指数;E/A. 二尖瓣舒张期血流比值;LVEF. 左心室射血分数

表 2 乳腺癌患者在蒽环类药物化疗前后的组织多普勒及纵向应变参数指标比较 (n=36, $\bar{x} \pm s$)

组别	e1(cm/s)	e2(cm/s)	平均 e(cm/s)	a1(cm/s)	平均 a(cm/s)	平均 E/e
T0 周期	9.56 ± 1.96	11.82 ± 2.54	10.81 ± 1.92	10.51 ± 2.29	10.91 ± 2.19	8.82 ± 2.09
T2 周期	8.09 ± 2.07	12.36 ± 2.43	10.19 ± 1.78	9.74 ± 1.77	9.82 ± 2.49	9.53 ± 2.13
T4 周期	7.94 ± 1.98 ^{△*}	10.54 ± 2.31 ^{△*}	9.24 ± 1.99 ^{△*}	9.34 ± 1.98 [△]	10.33 ± 1.67	10.31 ± 3.07 [△]
F	5.921	4.809	7.053	2.407	2.223	2.421
P	0.004	0.010	0.001	0.089	0.115	0.095

组别	GLS(%)	LSRs(/s)	LSRe(/s)	LSRa(/s)	LSRe/LSRa	E/LSRe(cm)
T0 周期	-21.79 ± 3.15	-1.24 ± 0.21	1.55 ± 0.47	1.11 ± 0.27	1.47 ± 0.54	68.63 ± 28.33
T2 周期	-20.11 ± 2.24 [△]	-1.10 ± 0.31 [△]	1.38 ± 0.45 [△]	0.98 ± 0.29	1.47 ± 0.57	84.22 ± 50.13 [△]
T4 周期	-18.19 ± 1.66 ^{△*}	-0.86 ± 0.29 ^{△*}	0.99 ± 0.33 ^{△*}	0.84 ± 0.26 ^{△*}	1.23 ± 0.63 ^{△*}	113.12 ± 50.49 ^{△*}
F	17.063	15.891	8.208	7.471	3.423	9.954
P	0.000	0.000	0.000	0.001	0.037	0.000

与 T0 周期比较, [△]P<0.05;与 T2 周期比较, *P<0.01;e1. 二尖瓣环间隔壁点舒张期早期运动速度;e2. 二尖瓣环侧壁点舒张期早期运动速度;a1. 二尖瓣环间隔壁点舒张期晚期运动速度;平均 e. 二尖瓣瓣环早期室间隔和侧壁运动幅度平均值;平均 a. 二尖瓣瓣环晚期室间隔和侧壁运动幅度平均值;E/e. 二尖瓣舒张期早期血流与二尖瓣瓣环室间隔和侧壁运动幅度平均值的比值;LVEF. 左心室射血分数。GLS. 左心室收缩期纵向峰值应变;LSRs. 左心室收缩期纵向峰值应变率;LSRe. 左心室舒张早期纵向峰值应变率;LSRa. 左心室舒张晚期纵向峰值应变率;LSRe/LSRa. 左心室舒张早期纵向峰值应变率和左心室舒张晚期纵向峰值应变率的比值;E/LSRe. 二尖瓣舒张早期血流频谱值与左心室舒张早期纵向峰值应变率的比值

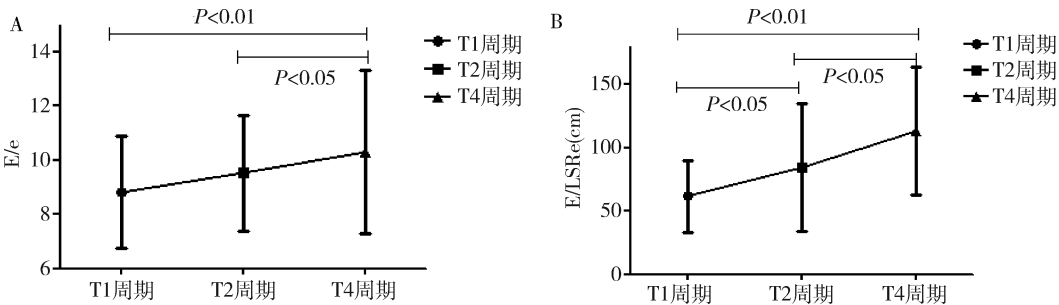


图 2 化疗前与 T4 周期治疗后比较

患者 T0 周期、T2 周期、T4 周期化疗后二尖瓣舒张期早期血流与二尖瓣瓣环室间隔和侧壁运动幅度平均值的比值 E/e(A)和二尖瓣舒张早期血流频谱值与左心室舒张早期纵向峰值应变率的比值 E/LSRe 变化趋势(B)

取敏感度和特异性的截断值,当 E/LVDSR ≥92.4cm 特异性分别为 66.7%、72.5%(图 4)。

5. 重复性分析:随机选取 10 例患者,由同一观察

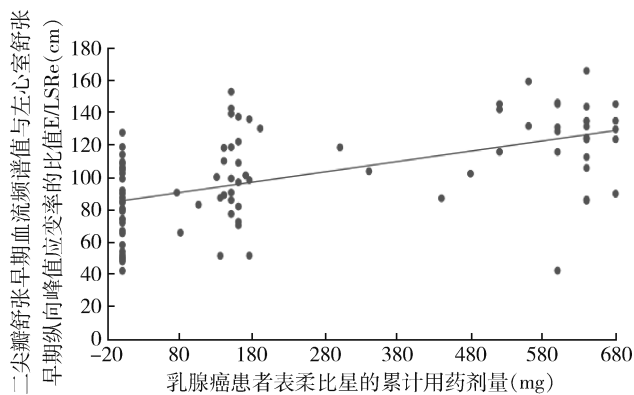


图3 相关性分析

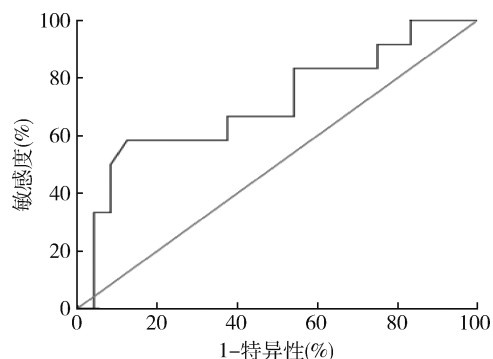


图4 ROC 曲线

第2周期的E/LVDSR预测患者化疗后收缩功能降低曲线下面积为71.0%,以Youden指数最大时获取敏感度和特异性的截断值,当E/LVDSR $\geq$ 92.4cm时,预测蒽环类药物化疗后收缩功能减低的敏感度和特异性分别为66.7%、72.5%

者及不同观察者再次测量E/LVDSR。由两位医生分析得出的E/LVDSR组内和组间变异分别为2.4%和3.3%,证实重复性好。

讨 论

蒽环类化疗药物的心肌毒性是影响使用该类药物患者生存和预后的重要因素之一。临床研究表明,低剂量(250mg/m²)的蒽环类药物就能引起心脏器质性损害,呈进行性加重,并且晚期心肌毒性不可逆转^[6,7]。该药物可引起弥漫性心肌细胞坏死、心肌纤维局灶性溶解、纤维化等,这些病理性改变与心室舒张功能息息相关^[8]。而左心室舒张功能不全前期临床症状不明显,尤其是对LVEF正常的舒张功能损伤容易被临床医生及患者忽视,因此容易因诊断不及时而延误治疗。所以早期定量评估使用蒽环类化疗药物患者心室的舒张功能对诊断、治疗以及预后判断有积极的意义^[9]。

临床上常通过TDI技术评估蒽环类化疗药物患

者心室早期舒张功能,但该技术有角度依赖性,易受心室容量负荷的影响。2D-STI技术是近些年发展起来的测量心肌形变的新技术,可逐帧追踪记录心肌固定斑点信号,克服了TDI技术的角度依赖性,以更直观精确地反映心肌真实的运动情况^[10]。本研究应用2D-STI技术获取使用蒽环类药物患者在不同化疗周期的左心室纵向舒张期应变参数,旨在探讨患者左心室心肌舒张期运动特点,寻找能评估早期心肌舒张功能最有效的指标。

使用蒽环类药物的患者存在心肌舒张功能受损,主要机制表现在对心肌松弛性和顺应性的损害,左心室心肌舒张是一个主动耗能的过程,蒽环类药物可引起心肌能量供应障碍,从而引起心肌松弛功能受累,同时因心肌损伤带来的心肌重构也会影响心肌的顺应性^[8]。在本研究中,与化疗前比较,患者IVSd、LVM、LAVI在T2周期化疗后未见明显变化,而在T4周期化疗后出现明显增加,提示患者在T4周期化疗时左心室已出现病理性心肌重构。同时,本研究发现,较化疗前比较,T2周期化疗后,尽管患者的LVEF未见明显变化,但是患者的GLS及LSRs均明显降低,提示蒽环类药物化疗患者心肌在出现明显的病理性心肌重构前已经损伤,这一研究也与以前研究结果相一致^[11,12]。因此,2D-STI技术能够通过应变值发现常规超声尚不能识别的蒽环类药物致左心室心肌损伤。

临床研究证实心肌舒张期应变率与左心室松弛的时间常数相关^[12]。用应变成像的方法分析左心室舒张功能时认为:在应变率曲线上,LSRe反映早期左心室主动充盈过程;LSRa反映左心房收缩引起左心室被动充盈过程^[9]。本研究运用2D-STI技术获取评价左心室舒张期应变参数,研究结果显示,较化疗前相比,T2周期化疗后和T4周期化疗后患者LSRe均明显降低,患者的LSRa仅在T4周期化疗后出现明显减低,表明LSRe降低可以反应蒽环类化疗药物致左心室心肌出现病理性重构之前的早期舒张功能的损伤。

左心室舒张功能障碍引起的主要生理变化是左心室充盈压增高。临床研究中常应用到TDI技术联合二尖瓣口血流速度测量的E/e评估左心室的充盈压,E/e与左心室僵硬度有很好的相关性^[13]。本研究发现,与化疗前比较,患者在T2周期化疗后E/e差异无统计学意义,而在T4周期化疗后E/e出现差异,提示蒽环类化疗药物在T4化疗周期时已经引起左心室僵硬度增加;但是E/e在评估蒽环类化疗药

物早期左心室舒张功能损伤不明显,这一研究结果与 Ommen 等研究结果相一致^[14]。已有研究表明,在 LVEF $\geq 50\%$ 心力衰竭患者中,二尖瓣前向血流流速速度与 10 倍舒张期应变率比值(E/10DSr)较 E/e 更能反应左心室 A 波前压力(LV pre - A),并且 E/10DSr 与 LV pre - A 具有显著相关性($r = 0.80, P = 0.000$)^[15]。同时,有研究证实,二尖瓣 E 峰值结合左心室舒张期应变率可评估心肌梗死及心房颤动患者左心室充盈压及预测临床结局^[16,17]。本研究将二尖瓣前向血流流速速度 E 值与左心室早期舒张期应变率(LSRe)结合起来发现,较化疗前比较,患者 E/LSRe 在 T2 周期及在 T4 周期化疗后差异均有统计学意义,提示 E/LSRe 能够反应使用蒽环类药物后患者左心室早期舒张功能损伤。本研究发现 E/LSRe 与药物剂量呈正相关($r = 0.58, P = 0.000$),随着药物剂量累计增加,心肌损伤越来越重。此外,本研究通过绘制 ROC 曲线表明 E/LSRe 对蒽环类化疗药物致心肌收缩功能损伤有预测价值,当 E/LSRe $\geq 92.4\text{cm}$ 时,预测蒽环类药物化疗后收缩功能减低的敏感度和特异性分别为 66.7%、72.5%。

综上所述,低剂量的蒽环类化疗药物可致乳腺癌患者左心室早期舒张功能减低,尤其是对于 LVEF $\geq 50\%$ 的蒽环类药物使用患者,检测左心室舒张功能是超声心动图的一个重点。2D - STI 获取的舒张早期应变参数能够早期检测蒽环类化疗药物的心肌毒性作用,并且可以预测心肌收缩功能的损伤,为临床早期发现蒽环类化疗药物引起的心肌损伤提供一种新的诊断方法,有助于临床对使用蒽环类药物患者进行早期心肌保护措施。

本研究的局限性在于搜集的患者因手术或者化疗的影响,采集心脏图像不清晰。此外,没有获取足够数量患者及长期随访患者,对远期舒张功能反应较差。

参考文献

- 1 Fu HY, Sanada S, Matsuzaki T, *et al.* Chemical endoplasmic reticulum chaperone alleviates doxorubicin - induced cardiac dysfunction [J]. *Circ Res*, 2016, 118(5): 798 - 809
- 2 McGowan JV, Chung R, Maulik A, *et al.* Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 63 - 75
- 3 Lipshultz SE, Adams J, Colan SD, *et al.* Long - term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention and research directions: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2013, 128(17): 1927 - 1995
- 4 赵维鹏, 程蕾蕾. 超声心动图评估化疗药物致心脏毒性的现状及

- 进展 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2013, 10: 787 - 790
- 5 Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, *et al.* Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(1): 77 - 84
- 6 Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function [J]. *Heart*, 2004, 90: 1214 - 1216
- 7 Swain SM, Whaley FS, Ewer MS, *et al.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials [J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2869 - 2879
- 8 Molinaro M, Ameri P, Marone G, *et al.* Recent advances on pathophysiology, diagnostic and therapeutic insights in cardiac dysfunction induced by antineoplastic drugs [J]. *Biomed Res Int*, 2015: 138 - 148
- 9 Stoodley PW, Richards DA, 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 - 234
- 10 Appel JM, Sogaard P, Mortensen CE, *et al.* Tissue - Doppler assessment of cardiac left ventricular function during short - term adjuvant epirubicin therapy for breast cancer [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24(2): 200 - 206
- 11 Runlan L, Hongyan C, Dongmei H, *et al.* Early assessment of the left ventricular function by epirubicin - induced cardiotoxicity in postoperative breast cancer patients [J]. *Echocardiography*, 2017, 34(11): 1601 - 1609
- 12 Kang Y, Xiao F, Chen H, *et al.* Subclinical anthracycline - induced cardiotoxicity in the long - term follow - up of lymphoma survivors: a multi - layer speckle tracking analysis [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 110(3): 219 - 228
- 13 Wang J, Khoury DS, Thohan V, *et al.* Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures [J]. *Circulation*, 2007, 115: 1376 - 1383
- 14 Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, *et al.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler - catheterization study [J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1788 - 1794
- 15 Rajapreyar P, Lorenzana A, Prabhu A, *et al.* Tissue doppler imaging and focal, late - onset anthracycline - induced cardiovascular disease in long term survivors of childhood cancer: a research article [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(8): SC01 - 04
- 16 Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, *et al.* Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(10): 1504 - 1509
- 17 Hsu PC, Lee WH, Chu CY, *et al.* The ratio of early mitral inflow velocity to global diastolic strain rate as a useful predictor of cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(7): 717 - 725

(收稿日期: 2018 - 06 - 11)

(修回日期: 2018 - 06 - 19)