

马来酸吡咯替尼对乳腺癌术后患者心脏功能的影响

孟庆国¹, 王佳雪², 王斯佳¹

(1.四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610000;

2.四川省广元市第二人民医院特检科, 四川 广元 628000)

摘要:目的 探讨 3 年生存乳腺癌患者服用马来酸吡咯替尼对双心室功能的影响。方法 选择 2013 年 2 月~2018 年 6 月在我院接受马来酸吡咯替尼治疗的 45 例女性乳腺癌患者作为观察组, 选择同期 40 例健康志愿者作为对照组, 检测观察组患者服药前后二尖瓣侧壁瓣环、间隔瓣环及右室侧壁瓣环舒张期运动速度, 右室侧壁瓣环 M 型运动幅度、左室射血分数以及左室整体长轴峰值应变, 同时与对照组相关指标进行对比。结果 与对照组和用药前比较, 用药后观察组患者左室二尖瓣侧壁瓣环、间隔瓣环、右室侧壁瓣环舒张期运动速度及左室整体长轴峰值应变均明显减低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但观察组患者左心室、右心室收缩功能与对照组比较无明显变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 长期服用马来酸吡咯替尼的乳腺癌患者左心室、右心室收缩功能无明显变化, 但双心室舒张功能均降低, 提示该类药物可能损害心肌功能。

关键词:超声心动描记术; 乳腺癌; 心肌功能; 左心室; 右心室; 收缩功能

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.02.045

文章编号: 1006-1959(2019)02-0152-02

Effect of Pyrrolidine Maleate on Cardiac Function in Patients after Breast Cancer Operation

MENG Qing-guo¹, WANG Jia-xue², WANG Si-jia¹

(1.Sichuan Academy of Medical Sciences·Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, Sichuan, China;

2.Department of Special Inspection, the Second People's Hospital of Guangyuan City, Guangyuan 628000, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of pyrrolidine maleate on the function of double ventricle in patients with breast cancer who survived for 3 years. Methods From February 2013 to June 2018, 45 female breast cancer patients who received pyrrolidine maleate in our hospital were selected as observation group. 40 healthy volunteers were selected as the control group. Mitral valve sidewall annulus, spacer annulus, and right ventricular sidewall annulus diastolic velocity, right ventricular sidewall annulus M-mode amplitude, left ventricular ejection fraction, and left ventricular global long-axis peak strain, and the relevant indicators of the control group were compared. Results Compared with the control group and before administration, the left ventricular mitral valve sidewall annulus, septum annulus, right ventricular sidewall annulus diastolic velocity and left ventricular total long axis peak strain were significantly reduced in the observation group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in left ventricular and right ventricular systolic function between the observation group and the control group ($P > 0.05$). Conclusion There is no significant change in left ventricular and right ventricular systolic function in breast cancer patients taking pyrrolidine maleate for a long time, but the diastolic function of both ventricles is decreased, suggesting that this drug may impair myocardial function.

Key words: Echocardiography; Breast cancer; Myocardial function; Left ventricle; Right ventricle; Systolic function

马来酸吡咯替尼片为复发或转移性乳腺癌患者提供了新的治疗手段。马来酸吡咯替尼属于 1.1 类 EGFR/HER2 抑制剂, 随着在中国和美国同步进行多项临床研究的深入, 马来酸吡咯替尼有望成为国内小分子 EGFR/HER2 抑制剂中的可选品种。目前各种乳腺癌药物治疗对心脏功能的影响正成为心血管超声领域研究热门之一。而马来酸吡咯替尼对于患者心脏功能的影响是否存在, 目前从超声角度研究相对较少。本研究应用二维斑点跟踪显像和组织多普勒技术评估乳腺癌患者治疗前后双心室功能, 旨在揭示马来酸吡咯替尼治疗可能存在的药物作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 2 月~2018 年 6 月在四

川省人民医院接受马来酸吡咯替尼治疗的 45 例女性乳腺癌患者作为观察组, 年龄 31~55 岁, 平均年龄 (32.12 ± 11.43) 岁, 患者治疗前均通过心脏超声、心电图和常规生化检查为 (-); 选择同期我院体检中心筛查 40 例女性健康作为对照组, 年龄 30~56 岁, 平均年龄 (33.41 ± 12.28) 岁, 心脏超声、心电图及常规生化检查均 (-)。

1.2 仪器与方法 采用 GE E9 心脏彩超仪, 探头 Ms5 (频率 1.7~3.4 MHz), 连接心动图获取标准心尖四腔、两腔和三腔切面, 在机勾画心内膜软件自动获取左心室壁各节段峰值应变获取对照组和观察组治疗前后左心室整体应变参数“牛眼”图 (图 1、图 2)、二尖瓣环及三尖瓣环组织多普勒速度参数以及三尖瓣环最大位移。

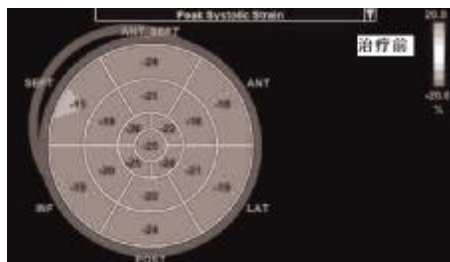


图 1 治疗前左心室壁整体长轴应变峰值 $> -20\%$

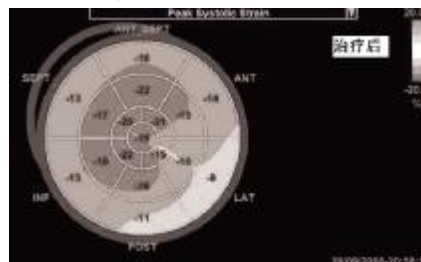


图 2 治疗后左心室壁整体长轴应变峰值 $< -20\%$

作者简介: 孟庆国 (1976.10-), 男, 内蒙古赤峰人, 硕士, 副主任医师, 主要从事心血管超声临床诊疗工作

1.3 统计学方法 应用 SPSS 16.0 分析软件进行数据处理,所有参数满足正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较进行 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

与对照组和用药前比较,用药后观察组患者左

心室二尖瓣侧壁瓣环、间隔瓣环、右室侧壁瓣环舒张期运动速度及左室整体长轴峰值应变均明显减低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1;与对照组及治疗后比较,观察组患者右心室收缩功能无明显变化($P > 0.05$),见表 2。

表 1 治疗前、后左心室各参数与对照组比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	时间	二尖瓣(cm/s)		二尖瓣环			LVEF (%)	左室 GLS (%)
			E 峰	A 峰	e'(cm/s)	a'(cm/s)	E/e'		
对照组	40		1.12±0.13 [*]	0.63±0.16 [*]	0.18±0.06 [*]	0.12±0.04 [*]	3.02±2.24 [*]	73.56±6.06	-24.44±4.17 [*]
观察组	45	治疗前	1.03±0.21 [#]	0.53±0.12 [#]	0.19±0.05 [#]	0.13±0.05 [#]	5.26±2.15 [#]	72.14±6.37	-23.32±5.28 [#]
		治疗后	0.62±0.19 ^{*#}	0.98±0.18 ^{*#}	0.09±0.03 ^{*#}	0.17±0.04 [*]	10.11±2.78 ^{*#}	69.59±5.08	-18.19±4.02 ^{*#}

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;治疗前后比较,[#] $P < 0.05$,GLS 表示左室整体长轴应变

表 2 治疗前后右心室功能与对照组比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	时间	三尖瓣(cm/s)		三尖瓣环(cm/s)		TAPSE(mm)
			E 峰	A 峰	e'	a'	
对照组	40		0.94±0.15	0.74±0.09	0.20±0.06	0.13±0.03	2.58±0.38
观察组	45	治疗前	0.87±0.22	0.67±0.18	0.18±0.04	0.14±0.05	2.46±0.50
		治疗后	0.54±0.16	0.87±0.10	0.10±0.03	0.19±0.04	2.37±0.43

注: $P > 0.05$

3 讨论

目前有研究表明化疗药物可引起心脏损伤,例如蒽环类药物存在心脏毒性,可以引起心力衰竭、心肌缺血、心律失常等^[1,2]。马来酸吡咯替尼是不可逆性人表皮生长因子受体 2(HER2)、表皮生长因子受体(EGFR)双靶点的酪氨酸激酶抑制剂,其作用机理为与细胞内 HER2 和 EGFR 激酶区的三磷酸腺苷(ATP)结合位点共价结合,阻止肿瘤细胞内 HER2 和 EGFR 的同质和异质二聚体形成,抑制其自身的磷酸化,阻断下游信号通路的激活,从而抑制肿瘤细胞生长。其对于 HER2 阳性乳腺癌患者明显有抑制作用。但是,长期服用该药是否存在对心肌功能的损害,目前对化学治疗药物的心脏毒性的评价尚缺乏统一、高效的监测指标。故本研究采用斑点追踪技术及临床应用最为广泛的组织多普勒技术联合评估心肌功能,旨在为临床药物治疗提供参考指标。

应变和应变率成像作为早期检查左室功能障碍的有效方法,其可能在未来既能评估,也能监测癌症患者的心脏功能^[3]。有研究表明^[4],剂量累积是心脏毒性发生的独立高危因素。本研究发现,所有完成随访的乳腺癌患者经过 3 年的药物治疗后,超声心动图检查提示双室舒张功能均减低,差异有统计学意义($P < 0.05$);而患者的双室收缩功能在治疗前后均未见明显改变($P > 0.05$)。说明化疗药物对心肌功能的损伤可能最先表现为心室舒张功能上的改变,在患者未出现相关临床症状时即可发现,但需要临床密切随访、复查。传统的监测指标为左心射血分数^[5],本研究中,在患者左室、右室收缩功能正常情况下,左

心室的整体应变值明显降低,右心室的舒张功能也减低。说明传统单一的监测指标不能真实反映患者心脏功能的改变,应该采用更敏感的技术指标综合评估心肌功能,为临床提供更准确、及时信息。

目前,心电图仍是国内检测恶性肿瘤治疗后心脏损伤的常用诊断措施之一。超声心动图不仅能测量心脏内部血流动力学、心脏结构等,而且通过一些新技术手段还可以早期发现化疗药物对心肌毒性损伤,诸如本研究中的组织斑点跟踪显像技术,对于化疗早期心肌功能的隐匿性改变均可以提供一些敏感指标。

因此,本研究认为对于乳腺癌患者应该密切随访,并建议采用更新更敏感超声技术进行系统评估,早期发现患者心功能改变,提高患者生存率。

参考文献:

- [1]贺飞,薄明明,梁铎,等.蒽环类药物致乳腺癌患者急性心脏毒性的发生及影响因素的回顾性研究[J].中国药理学杂志,2017,52(12):1089-1092.
- [2]齐宇新,刘姣,何颖娜,等.乳腺癌术后蒽环类化疗药物致心脏损害的早期监测分析[J].中国药房,2017,28(17):2356-2359.
- [3]周明岩,孙一欣,那子悦,等.超声心动图对化疗药所致心脏毒性的评估[J].肿瘤学杂志,2018,24(6):606-610.
- [4]Kremer LC,vail Dallen EC,Offringa M,et al.Anthracycline - induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long - term follow - up study[J].J Clin Oncol,2001,19(1):191-196.
- [5]秦颖,张同先,张巍,等.青年乳腺癌临床病例特点分子分型及预后分析[J].中国肿瘤临床,2014,41(4):231-237.

收稿日期:2018-10-10;修回日期:2018-11-7

编辑/王朵梅