

蒽环类药物心脏毒性早期监测方法的评价

徐欣怡¹ 黄美蓉¹ 汤静燕² 张玉奇¹ 武育蓉¹ 周敏²

(1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内科, 上海 200127;
2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液科, 上海 200127)

〔摘要〕 **目的** 蒽环类药物(ANT)对白血病、实体瘤疗效显著,但因其心脏毒性,严重影响患儿远期生活质量。本研究旨在评价二维超声(2DE)和血清生化指标早期监测 ANT 心脏毒性的价值。**方法** 70 例接受 ANT 化疗患儿(ANT 剂量 $124 \pm 73 \text{ mg/m}^2$,随访 22 ± 13 月)进行 2DE 检测,包括常规指标(左室内径及室壁厚度、射血分数、E/A 等)、心肌工作指数(MPI)、组织多普勒(TDI),并采血检测血清肌钙蛋白(CTnI)、脑利钠肽(BNP)含量。37 例健康体检儿为对照组。**结果** 病例组 2DE 常规指标与对照组比较差异无统计学意义。与对照组比较,病例组左、右室 MPI 明显增大(0.237 ± 0.06 、 0.171 ± 0.05 vs 0.203 ± 0.06 、 0.140 ± 0.04 , $P < 0.01$),TDI 示病例组左室侧基底段、中间段舒张晚期组织运动峰值速度(Am),室间隔侧基底段、中间段 Am,右室侧基底段、中间段 Am 均较对照组明显增高;左室侧中间段舒张早期组织运动峰值速度(Em)/Am,室间隔侧基底段、中间段 Em/Am 差异有统计学意义($P < 0.05$)。且随着 ANT 累积剂量增加,MPI 和 TDI 变化更加明显。血清 CTnI、BNP 水平与对照组比较差异无统计学意义。**结论** 接受 ANT 治疗者需长期监测心功能;MPI、TDI 能早期反映 ANT 对患者心功能的影响。
[中国当代儿科杂志,2011,13(6):490-494]

〔关键词〕 蒽环类药物;心脏毒性;二维超声心电图;肌钙蛋白;脑利钠肽;儿童
〔中图分类号〕 R969 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2011)06-0490-05

Evaluation of early monitoring of cardiotoxicity induced by anthracyclines

XU Xin-Yi, HUANG Mei-Rong, TANG Jing-Yan, ZHANG Yu-Qi, WU Yu-Rong, ZHOU Min. Department of Cardiology, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Huang M-R, Email:huangmeirong128@sina.com)

Abstract: Objective Anthracyclines (ANT) are effective for leukemia and solid tumors. However the long-term life quality of patients is seriously affected by ANT-related cardiotoxicity. The aim of this study was to evaluate the value of two dimension echocardiography (2DE) and serum biochemical indicators in monitoring ANT-related cardiotoxicity. **Methods** Seventy children who received ANT chemotherapy (ANT dose: $124 \pm 73 \text{ mg/m}^2$) and were followed up for 22 ± 13 months were enrolled. 2DE with aspects of conventional indexes (left ventricular diameter and wall thickness, ejection fraction, E/A), myocardial performance index (MPI) and tissue Doppler imaging (TDI) were performed. Serum levels of troponin (CTnI) and brain natriuretic peptide (BNP) were measured. Thirty-seven healthy children served as the control group. **Results** There were no significant differences in conventional indexes of 2DE between the ANT and the control groups. The MPI of left and right ventricular in the ANT group increased significantly compared with that in the control group (0.237 ± 0.06 vs 0.203 ± 0.06 , 0.171 ± 0.05 vs 0.140 ± 0.04 respectively; $P < 0.01$). TDI showed the late diastolic peak velocity in the basal and middle sections of left ventricular, interventricular septum and right ventricular in the ANT group were significantly higher than the controls. There were significant differences in the ratio of early to late diastolic peak velocity of the middle section of left ventricular and the basal and middle sections of the interventricular septum between the two groups ($P < 0.05$). The changes of MPI and TDI became more obvious with the increased dose of ANT. There were no significant differences in serum CtnI and BNP levels between the two groups. **Conclusions** The heart function of patients who received ANT chemotherapy needs to be monitored for a long term. MPI and TDI can be used as early indexes for monitoring the heart function.
[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (6):490-494]

Key words: Anthracycline; Cardiotoxicity; Echocardiography; Troponin; Brain natriuretic peptide; Child

蒽环类药物(anthracycline,ANT)具有高效抗血液系统肿瘤及实体瘤作用,但因其具有心脏毒性(anthracycline-related cardiotoxicity,AC),极大地影响了患者尤其儿童病患的远期生活质量。美国文献

[收稿日期]2010-11-25;[修回日期]2011-01-08
[作者简介]徐欣怡,女,硕士,住院医师。
[通信作者]黄美蓉,主任医师。

报道 1974 ~ 1990 年超过 50% 的恶性肿瘤患儿接受了 ANT 治疗,其 5 年存活期后心脏相关死亡事件的风险是正常人群的 8 倍^[1]。尽管近年来采取了多种方法如降低 ANT 使用剂量等,以减少 AC。但因为病患的个体差异及 AC 的持续进展,即使极低的累积剂量也会导致部分患者心肌受损甚至逐渐恶化导致心肌病^[2]。因此早期监测、早期干预对预防和减少 AC 意义重大。二维多普勒超声心动图(2DE)及心肌生化指标是目前广泛用于评价心肌功能的无创性检测方法,尤其近年新开展的检测指标如心肌工作指数(MPI)、组织多普勒(TDI)及脑利钠肽(BNP)等极大地提高了上述检测方法的敏感性,但国内外对于上述各指标监测早期亚临床 AC 的价值仍未明确。本研究旨在通过 2DE 及肌钙蛋白(CT-nI)、BNP 等指标检测我院血液肿瘤科使用 ANT 患儿的心脏功能,以评价各指标监测 AC 的意义及有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2003 年 8 月至 2009 年 3 月年在上海儿童医学中心血液肿瘤科接受 ANT 治疗,化疗疗程全部结束,达临床完全缓解并定期随访的白血病、实体肿瘤患儿 70 例为病例组:男 39 例,女 31 例,年龄:1 ~ 16 岁,平均年龄:7.3 ± 3.8 岁(中位年龄:6 ± 5 岁),发病年龄:5 月至 14 岁(中位年龄:4 ± 5 岁)。所有患儿均未接受涉及胸腔部位的放疗。

排除标准:① 治疗前已有心肌缺血损伤史、心律失常、先天性心脏病、心肌病及心衰等;② 合并糖尿病、高血压、肝、肾功能受损(ALT、AST、血清肌酐水平大于正常上限值 2 倍)、慢性全身性疾病、贫血(血细胞压积 < 28%);③ 合并急性感染;④ 血清电解质、酸碱平衡紊乱。另选取经心脏专科医生确诊排除心血管系统疾病的健康体检者 37 例为对照组:男 21 例,女 16 例,年龄 1 ~ 15 岁,平均年龄 6.7 ± 3.5 岁。

1.2 剂量转换

将患儿所用的各类 ANT 药物,按其各自致心脏毒性等效剂量的转化系数(表 1)进行转化。将患儿按转换后 ANT 总剂量分为 3 组: < 80 mg/m², 80 ~ 150 mg/m² 及 > 150 mg/m²。

1.3 主要仪器、设备

超声检查应用 Accuson Sequoia C512 彩色多普勒超声诊断仪、选择 8V3 探头,探头频率 3 ~ 8 Hz;

CTnI:应用美国 Beckman Coulter 公司的 Access 全自动微粒子化学发光仪检测;氨基末端脑利钠肽前体(NT-pro-BNP):应用瑞士 Hoffmann-La Roche 公司的 cobase411 全自动电化学发光仪检测。

表 1 ANT 类药物的转化系数^[3]

药物	转化系数	致 5% AC 发生率剂量 (mg/m ²)
阿霉素(DOX)	1	450
柔红霉素(DAU)	0.5	900
表阿霉素(EPI)	0.5	935
去甲氧柔红霉素(IDA)	2	225
米托蒽醌(MTX)	2.2	200

1.4 检测项目

1.4.1 2DE 常规测量舒张末期、收缩末期左室内径及室壁厚度,计算左室 mass(各指标均用体表面积标化)、左室射血分数(LVEF)、左室缩短分数(LVFS);测量二、三尖瓣舒张早期峰值流速(E 峰)、E 峰减速时间(DT)、舒张晚期峰值流速(A 峰),并计算 E/A。

于心尖五腔切面(大动脉短轴切面)将脉冲多普勒取样容积置于主、肺动脉瓣口检测 MPI,获得清晰血流频谱后,测量主、肺动脉射血时间 b,并测算二、三尖瓣 A 峰结束至下一 E 峰开始间的时间间隔 a,分别计算左、右室 MPI (MPI = a-b/b)。

启动脉冲波(PW-)TDI,于心尖四腔切面将取样容积置于左室壁基底段(二尖瓣环水平)、中间段,室间隔基底段、中间段,右室壁基底段(三尖瓣环水平)、中间段 6 个节段,调节探头方向,尽量减少取样容积与心肌运动方向的夹角(< 20°),调节滤波器排除高频信号并尽量减少增益,以获取最佳 TDI 频谱,测量各节段收缩期组织运动峰值速度(Sm)、舒张早期组织运动峰值速度(Em)、舒张晚期组织运动峰值速度(Am),并计算 Em/Am。

以上各指标均测量 3 ~ 5 个心动周期,并取其平均值。

1.4.2 血清心肌生化指标测定 在行 2DE 检查当日,安静状态下外周静脉采血 2 mL,收集后立即离心,分离血清标本, - 80° 保存;分别检测 CTnI(μg/L)和 NT-pro-BNP(pg/mL)。CTnI 和 NT-pro-BNP 的正常值分别为 0.01 ~ 0.04 μg/L 和 < 285 pg/mL。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析,计量资料正态分布用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间变量比较用 t 检验和方差分析,非正态分布用中位数 ± 四分位数间距表示,组间比较采用非参数秩和检验,

变量之间相互关系用双变量相互关系分析检验,
 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

病例组患儿 ANT 疗程全部结束至本次随访(采集 2DE 及生化指标)时间跨度为 1~49 月,平均随访时间为 22 ± 13 月(中位时间: 20 ± 23 月),ANT 累积剂量: $50 \sim 699 \text{ mg/m}^2$,平均剂量: $187 \pm 134 \text{ mg/m}^2$;按各类 ANT 致心脏毒性等效剂量的转化系数转化后,ANT 累积剂量: $25 \sim 350 \text{ mg/m}^2$,平均剂量: $124 \pm 73 \text{ mg/m}^2$ 。其中 ANT 总剂量 $<80 \text{ mg/m}^2$ 25 例, $80 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 24 例, $>150 \text{ mg/m}^2$ 21 例。病例组和对照组在年龄、体表面积、心率、血压上差异均无统计学意义。

2.2 超声检查

2.2.1 常规检测 病例组患儿经体表面积标化的左室腔内径、室壁厚度及左室 mass 与对照组比较差异无统计学意义;患儿左室收缩功能(LVEF、LVFS)及左、右室舒张功能(E 峰、A 峰、E/A、DT)与对照组比较差异亦无统计学意义。病例组心功能均在正常范围。

2.2.2 MPI 左、右室 MPI 明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$)(表 2)。提示病例组心室收缩、舒张功能较对照组差。

2.2.3 TDI 病例组与对照组比较各节段 Sm、Em 的差异均无统计学意义。与对照组比较,病例组左室侧基底段、中间段 Am 明显增高,中间段 Em/Am 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组室间隔侧基底段、中间段 Am 均明显增高,Em/Am 均明显降低,与对照组比较差异有统计学意义(表 2)。同时,病例组右室侧基底段、中间段 Am 均较对照组明显增高($P<0.05$),中间段和基底段的 Em/Am 与对照组比较差异无统计学意义。提示病例组心室舒张功能异常。

2.3 血清心肌生化标记物检测结果

37 例对照组儿童中 20 例接受心肌生化标记物检测,其生化指标均在正常范围内。病例组 70 例患儿中 59 例行 CTnI 检测,44 例进行 NT-BNP 检测,发现 ANT 累积剂量 $>150 \text{ mg/m}^2$ 的患儿 CTnI 明显高于对照组、 $<80 \text{ mg/m}^2$ 和 $80 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 患儿;而各组间 NT-BNP 差异均无统计学意义。见表 3。

表 2 对照组及病例组 MPI 及 TDI-Em、Em/Am 比较 ($\bar{x} \pm s$)

	对照组 (<i>n</i> = 37)	病例组 (<i>n</i> = 70)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
MPI				
左室	0.20 ± 0.06	0.24 ± 0.06	2.707	0.008
右室	0.14 ± 0.04	0.17 ± 0.05	3.146	0.002
TDI (m/s)				
左室基底段 Am	0.11 ± 0.02	0.12 ± 0.03	2.403	0.018
左室中间段 Am	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.02	3.018	0.003
左室中间段 Em/Am	2.88 ± 0.58	2.62 ± 0.62	2.052	0.043
室间隔基底段 Am	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.02	2.674	0.009
室间隔基底段 Em/Am	2.01 ± 0.44	1.75 ± 0.36	-3.298	0.001
室间隔中间段 Am	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.01	2.889	0.005
室间隔中间段 Em/Am	2.22 ± 0.46	2.00 ± 0.45	-2.329	0.022
右室基底段 Am	0.13 ± 0.02	0.15 ± 0.03	2.697	0.008
右室基底段 Em/Am	1.61 ± 0.31	1.50 ± 0.34	-1.626	0.107
右室中间段 Am	0.11 ± 0.02	0.12 ± 0.03	2.641	0.010
右室中间段 Em/Am	1.53 ± 0.33	1.39 ± 0.34	-1.943	0.055

表 3 各组 CTnI 和 NT-BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	CTnI(秩次)	例数	NT-BNP(pg/mL)
对照组	20	37 ± 21	20	92 ± 82
病例组	59	44 ± 22	44	133 ± 89
< 80 mg/m ²	21	38 ± 22	11	123 ± 88
80 ~ 150 mg/m ²	18	37 ± 20	15	119 ± 118
> 150 mg/m ²	20	56 ± 19 ^{a,b,c}	18	151 ± 59
<i>F</i> 值		4.205		1.459
<i>P</i> 值		0.008		0.235

a: 与对照组比较, $P<0.01$; b: 与 $<80 \text{ mg/m}^2$ 组比较, $P<0.01$;
c: 与 $80 \sim 150 \text{ mg/m}^2$ 组比较, $P<0.01$

2.4 不同累积剂量对心脏功能的影响

患儿 ANT 累积剂量与室间隔基底段、右室基底段的 Am 及 CTnI 水平呈正相关,与 LVEF、左室基底段、室间隔基底段、中间段和右室基底段、中间段的 Em/Am 呈负相关(表 4),但 ANT 累积剂量与 MPI 及 pro-BNP 无明显相关性。

表 4 累积剂量与各参数的相关分析

	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
LVEF	-0.294	0.013
CTnI	0.382	0.003
Am(m/s)		
室间隔基底段	0.290	0.016
右室基底段	0.262	0.03
Em/Am		
左室基底段	-0.240	0.049
室间隔基底段	-0.278	0.021
室间隔中间段	-0.271	0.025
右室基底段	-0.409	<0.001
右室中间段	-0.351	0.003

随着 ANT 累积剂量的增高,病例组患儿左、右室 MPI 逐渐增高,心肌各节段 Am 总体逐渐增高,Em/Am 总体逐渐降低。其中累积剂量 >150 mg/m² 组患儿左、右室 MPI 均较对照组明显增高,累积剂量 80 ~ 150 mg/m² 组患儿仅右室 MPI 明显高于对照组,累积剂量 <80 mg/m² 组患儿左、右室 MPI 与对照组比较均无明显差异。而且随着累积剂量的增加,TDI 中异常的心肌节段逐渐增多,如累积剂量

<80 mg/m² 组患儿仅左室及室间隔中间段 Am 较对照组增高;累积剂量 80 ~ 150 mg/m² 组患儿左室中段 Am 增高,室间隔基底段 Em/Am 降低;累积剂量 >150 mg/m² 组 TDI 异常的心肌节段最多,包括:室间隔和右室的基底段、中间段 4 节段 Am 均明显增高,Em/Am 均明显降低,与对照组相比差异有统计学意义。见表 5。

表 5 各组一般资料、EF、MPI、TDI 的比较

	对照组 (n = 37)	<80 mg/m ² 组 (n = 25)	80 ~ 150 mg/m ² 组 (n = 24)	>150 mg/m ² 组 (n = 21)	F 值	P 值
年龄(岁)	6.9 ± 3.5	6.3 ± 2.9	7.6 ± 3.9	8.0 ± 4.4	1.126	0.342
心率(次/min)	92 ± 17	97 ± 13	92 ± 12	96 ± 17	0.905	0.441
体表面积(m ²)	0.91 ± 0.29	0.89 ± 0.23	0.99 ± 0.32	1.06 ± 0.34	1.635	0.186
LVEF	70 ± 4	70 ± 4	69 ± 5	66 ± 6 ^{b,c,d}	3.009	0.034
左室 MPI	0.20 ± 0.06	0.23 ± 0.07	0.23 ± 0.06	0.25 ± 0.06 ^b	2.961	0.036
右室 MPI	0.14 ± 0.04	0.16 ± 0.05	0.18 ± 0.06 ^b	0.17 ± 0.04 ^a	4.264	0.007
TDI						
左室中间段 Am	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.02 ^a	0.09 ± 0.02 ^b	0.08 ± 0.02	3.432	0.02
室间隔基底段 Am	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.11 ± 0.03 ^b	3.692	0.014
室间隔基底段 Em/Am	2.0 ± 0.4	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.4 ^a	1.6 ± 0.4 ^b	4.538	0.005
室间隔中间段 Am	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.01 ^a	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.02 ^b	4.390	0.006
室间隔中间段 Em/Am	2.2 ± 0.5	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.5	1.8 ± 0.5 ^a	3.836	0.012
右室基底段 Am	0.13 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.05 ^b	3.032	0.033
右室基底段 Em/Am	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.3 ^{b,c}	3.676	0.015
右室中间段 Am	0.11 ± 0.02	1.12 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.13 ± 0.04 ^b	3.026	0.033
右室中间段 Em/Am	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3 ^{b,c}	3.482	0.019

a:与对照组比较,P<0.05; b:与对照组比较,P<0.01; c:与<80 mg/m²组比较,P<0.05; d:与80~150 mg/m²组比较,P<0.05

3 讨论

目前认为,ANT 主要通过氧化应激损伤产生一系列心脏毒性损伤。活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)不仅直接破坏心肌细胞,同时还通过袭击呼吸链中的蛋白复合物,引起线粒体 DNA(mtDNA)的缺失和突变等破坏氧化呼吸链,从而进一步增加 ROS 生成,抑制线粒体的生物生成,形成 ROS→mtDNA→ROS 的恶性循环。此恶性循环在停止使用阿霉素后仍持续存在,是 ANT 迟发慢性心脏毒性的主要原因^[4]。虽然临床上通过限制 ANT 累积剂量以降低急性期及早期临床心力衰竭(CHF)、心肌病的发生率,但 ANT 的毒性作用并不能完全消除。美国心脏协会/学会(AHA/ACC)指南认为接受 ANT 治疗患儿尽管暂时无任何临床症状,也处于 CHF 的 A 或 B 阶段,属远期 CHF 的高危人群^[5],文献报道在化疗结束后 15 ~ 25 年的患者仍有发生心肌病的可能^[6]。目前普遍认为,绝对的“安全剂量”

并不存在。因此,随着肿瘤患儿 5 年生存率的提高,早期发现患儿的亚临床 AC,早期干预,防止心功能进一步恶化,对提高肿瘤患儿远期生存质量十分重要。

2DE 因无创伤性且操作简单易行而被广泛用于检测 AC。早前许多报道证实大剂量 ANT 会导致患者心脏收缩、舒张功能明显下降,左室后负荷明显增高^[7-8]。但随着临床开始普遍限制 ANT 累积剂量后,人们发现上述常规 2DE 指标监测早期亚临床 AC 的敏感性显著下降。2010 年 Rathe 等^[9]报道当累积剂量 <300 mg/m²(平均:250 mg/m²)时,2 年后患者才出现室间隔变薄,5 年后才出现左室内径增大。MPI 不受心室几何形态及心室收缩压和舒张压变化的影响,可同时反映心脏收缩、舒张功能;随心脏收缩、舒张功能下降,MPI 值增大。Ishii 等^[10]报道 ANT <200 mg/m² 和 <400 mg/m² 时,30%~83% 的患儿 MPI 异常增高,但患儿的缩短分数(FS)均在正常范围,ANT >400 mg/m² 时,100% 的患儿 MPI 异常增高,而 FS 异常者仅 45%。Eidem 等^[11]发现随

ANT 剂量增高, MPI 逐渐增高, 累积剂量达 200 ~ 400 mg/m² 时, MPI 较用药前及对照组均显著性增高, 而 FS、E/A 变化不明显, 故认为 MPI 能更敏感地反映 ANT 的心脏毒性作用。TDI 不受容量负荷的影响, 可同时检测心肌多个节段收缩期 (Sm) 和/或舒张期 (Em、Am、Em/Am) 的组织运动功能; 与传统 2DE 相比, 在心脏整体功能障碍前就可发现局部心肌功能异常。文献报道, 对成人及儿童的研究均发现 TDI 较传统 2DE 指标 (FS、E/A 等) 能更早发现 AC, 主要表现为舒张功能异常; 随累积剂量增高, Em 逐渐下降, Am 逐渐增高, Em/Am 逐渐降低^[12-13]。本研究发现病例组 MPI、TDI 与对照组比较差异有统计学意义, 而且随着 ANT 累积剂量的增加差异更加明显; 但是常规 2DE 指标如 EF、FS、E/A 等变化不明显, 而且, 研究还报道即使是极低剂量组患者的局部心肌 TDI 亦有变化^[12-13], 本研究中累积剂量 < 80 mg/m² 的患儿亦有部分心肌节段 TDI 异常, 结果亦与之相似。提示 MPI、TDI 较传统 2DE 能更早期反映 ANT 对患者心功能的影响。对接受 ANT 治疗者即使无任何心功能不全临床表现, 亦需要长期随访, 累积剂量 > 150 mg/m² 者更是重点监测对象。

血清心肌生化指标是代替 2DE 早期监测 AC 的另一可靠方法^[14]。但国内外研究对此仍有争议。部分报道认为 ANT 治疗后 CTnI、NT-BNP 持续增高, 可能是患儿远期发生心脏疾病的危险因素, 并与其严重程度相关^[15]。而另一些研究却并未发现 ANT 治疗后与心功能障碍相关的 CTnI、BNP 变化^[16]。本研究病例组中 3 个不同累积剂量组患儿血清 NT-BNP 均在正常范围, 与对照组比较差异无统计学意义, 仅 ANT 累积剂量 > 150 mg/m² 的患儿 CTnI 水平较对照组、< 80 mg/m² 组及 80 ~ 150 mg/m² 组明显增高, 提示血清心肌生化指标目前尚不能替代 2DE 监测 AC 的作用。

综上所述, 接受 ANT 治疗患儿需长期、密切随访, 尤其剂量 > 150 mg/m² 者; MPI、TDI 较传统 2DE 能更早期反映 ANT 对患者心功能的影响。

[参 考 文 献]

[1] Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(7):1926-1934.
[2] Guimaraes-Filho F, Tan D, Braga J, Rodrigues A, Waib P, Mat-

subara B. Ventricular systolic reserve in asymptomatic children previously treated with low doses of anthracyclines[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(8): 1303-1306.
[3] Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy[J]. Semin Oncol, 2001, 28(4 Suppl 12): 2-7.
[4] Berthiaume JM, Wallace KB. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity[J]. Cell Biol Toxicol, 2007, 23(1): 15-25.
[5] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2005, 112(12): e154-e235.
[6] Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention[J]. Pediatr Blood Cancer, 2005, 44(7): 600-606.
[7] Santin JC, Deheinzeln D, Junior SP, Lopes LF, de Camargo B. Late echocardiography assessment of systolic and diastolic function of the left ventricle in pediatric cancer survivors after anthracycline therapy[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2007, 29(11): 761-765.
[8] Hudson MM, Rai SN, Nunez C, Merchant TE, Marina NM, Zalamea N, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(24): 3635-3643.
[9] Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H, Nielsen G. Long-term cardiac follow-up of children treated with anthracycline doses of 300 mg/m² or less for acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54(3): 444-448.
[10] Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy[J]. Am J Cardiol, 2000, 86(11): 1279-1281.
[11] Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children[J]. Am J Cardiol, 2001, 87(9): 1120-1122.
[12] Nagy AC, Cserép Z, Tolnay E, Nagyálnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study[J]. Pathol Oncol Res, 2008, 14(1):69-77.
[13] Stapleton GE, Stapleton SL, Martinez A, Ayres NA, Kovalchin JP, Bezold LI, et al. Evaluation of longitudinal ventricular function with tissue Doppler echocardiography in children treated with anthracyclines[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2007, 20(5): 492-497.
[14] Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(3): 327-333.
[15] Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review [J]. Eur J Cancer, 2007, 43(13): 1959-1966.
[16] Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults [J]. Clin Res Cardiol, 2008, 97(5): 318-326.

(本文编辑:王庆红)