

心脏磁共振评价化疗所致心肌损伤的研究进展

冯泽豪 姜萌 卜军

(上海交通大学医学院附属仁济医院心内科, 上海 200127)

【摘要】心脏磁共振是一种新型影像学诊断工具,除了可提供更加精准的形态学评估外,还可较为敏感地发现化疗期间心肌组织特征以及功能学的改变,作为评价肿瘤患者的心血管预后的手段。化疗早期心肌可表现为炎症水肿,及时干预可能有效逆转或减轻心肌毒性,随着化疗进程,部分心脏毒性较大的化疗药物可能导致不可逆的心脏结构及功能变化,并导致心肌细胞萎缩及间质纤维化。

【关键词】心脏磁共振;肿瘤心脏病;心肌损伤

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.003

Cardiovascular Magnetic Resonance for Detection of Myocardial Impairments Caused by Chemotherapy

FENG Zehao, JIANG Meng, PU Jun

(Department of Cardiology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

【Abstract】Cardiac magnetic resonance is a new imaging tool that can provide a precise assessment of cardiac morphology. It can also sensitively detect myocardial tissue characteristics and functional changes during and after chemotherapy, and evaluate cardiovascular outcomes in cancer patients. In the early stage of chemotherapy, inflammation and edema may occurred on myocardium. Timely intervention could effectively reverse or reduce myocardial toxicity. However, with the progress of chemotherapy, some of the drugs with more severe cardiotoxicity may cause irreversible changes in cardiac structure and function and induce myocardial cell atrophy and interstitial fibrosis.

【Key words】Cardiac magnetic resonance; Cardio-oncology; Myocardial impairments

随着世界人口平均寿命的延长及肿瘤药物领域的突破,肿瘤总死亡率在逐年降低^[1],但因肿瘤治疗导致的心血管损害却逐渐成为肿瘤患者及肿瘤幸存者一个不容忽视的问题。相较于一般人群,肿瘤患者的心血管病患病风险升高了 5 倍^[2]。尤其是对于年龄 >65 岁经过蒽环类药物辅助治疗的女性患者,心血管事件是导致其 5 年内死亡的主要原因^[3]。

毋庸置疑的是,化疗可显著提高肿瘤患者的生存率,然而在治疗过程中部分患者会出现不同程度的心脏毒性。心脏毒性是指抗肿瘤治疗导致的包括心室功能不全、心力衰竭、高血压、血管痉挛、血栓栓塞性疾病以及各种类型的心律失常等在内的一系列症状

及疾病的总称。因为心脏毒性的出现从而改变抗肿瘤药物的治疗疗程会影响患者的总体预后及生存质量,所以在肿瘤治疗前对患者进行心血管危险分级并在治疗过程中准确监测心脏功能变得极为重要。已有研究显示早期且精准评价心脏毒性会很大程度上改善患者预后^[4],然而目前并无一个公认的危险评分工具,仅使用单一的检测指标被认为并不能全面反映心脏状态。目前已有多种生化指标及影像手段用于早期心肌毒性的诊断和监测,其中心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)作为一种近年来发展迅速的影像工具,具有安全性好、重复性佳等诸多优点,同时也是心功能评价的金标准。CMR 对各种病

基金项目:国家自然科学基金(81470391);上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(16CR3020A);浦东新区联合攻关项目(PW2018D-03);上海市高峰高原项目(20172014)

通讯作者:姜萌, E-mail: jiangmeng0910@163.com; 卜军, E-mail: pujun310@hotmail.com

因所致的心肌病变,尤其是早期改变,具有极高的诊断敏感性^[5-6],这为早期诊断和后期监测心肌损伤带来了可能。现从 CMR 对化疗后心脏形态学、功能学及组织学的评价(尤其是心肌损伤评估)及其预后价值做一综述。

1 左心室功能、容积与心肌质量

左室功能不全和心力衰竭是抗肿瘤治疗中常见的副作用,主要集中于使用蒽环类药物治疗的肿瘤患者中,但已有研究表明靶向化疗药物的心肌毒性发病率比人们预想的高,在不包含高血压的情况下,约 33% 的患者会出现不同程度的肌钙蛋白升高、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低或心力衰竭^[7]。目前对肿瘤治疗相关心功能不全的专家共识基于二维超声心动图诊断,即 LVEF 较基线下降 10% 且低于 53%^[8]。既往研究显示,LVEF 较基线下降 >15% 或 <45% 与晚期慢性心力衰竭的发生密切相关^[9]。但 Armstrong 等^[10]的研究认为与 CMR 相比,使用二维超声心动图存在高估收缩功能的情况,尤其是对于射血分数 50% ~ 59% 的患者,其平均 LVEF 会被高估 5%。CMR 对于心脏容积及功能定量精准且可重复性高,因此可在低剂量抗肿瘤药物治疗早期就发现 LVEF 的下降^[11]。

目前已知蒽环类药物所致的心肌毒性发病率与累积暴露剂量有关,所以高剂量(>400 mg/m²)用药期间需积极监测心脏状态,一般时间点包括治疗前基线、治疗后 3 个月、6 个月及 9 个月;以曲妥珠单抗为代表的靶向药物则为 3 ~ 6 个月一次,监测指标除了常规的肌钙蛋白、脑钠肽外,还需额外关注 LVEF 等心功能指标。对于蒽环类药物所致的长期 LVEF 降低的机制,从分子生物层面来看可能是由于氧化应激导致。一项基于 CMR 的研究显示,负性心肌重构导致的左室收缩末期容积(LVESV)增加是引起 LVEF 降低的主要原因(同时伴有舒张末期容积减少),但该研究未得出 LVESV 增加与心力衰竭的再住院率存在相关性的结论^[12]。对于 LVEF 的急性期降低,有学者认为除了与肿瘤药物本身的心肌毒性有关外,还与单纯的 LVESV 增加或左室舒张末期容积(LVEDV)减少有关,而容积改变的部分原因可能是因为患者化疗期间食物和水的摄入量减少(可同时伴有呕吐)或短期内前后负荷迅速改变等导致,通过简单补充血容量或降压、降心率治疗就可纠正而无需停止化疗^[13]。

CMR 是心室功能及左室心肌质量(LV mass)检测的金标准,在心脏舒张期将心尖部到心底部心肌内膜和心肌外膜圈出,根据图像层厚三维重建出心肌体积

后乘以心肌密度就可得到心肌质量。LV mass 减少、心肌细胞萎缩与化疗后患者的疲乏感和运动耐量降低密切相关,而疲乏感会让患者自觉地减少运动量,因此进一步增加心血管患病风险^[14]。LV mass 下降与蒽环类药物治疗 6 个月时出现心力衰竭显著相关,而 LVEF 则无相关性^[14]。同时,在对使用蒽环类药物治疗患者的长期随访中发现,化疗后心肌质量减少明显的患者心源性死亡、埋藏式心律转复除颤器植入治疗、心力衰竭的发生率也显著升高(HR 0.89)^[15]。蒽环类药物化疗结束后 351 ~ 700 d,患者的 LV mass 较基线下降 12% ~ 58%,细胞内水寿命(反映细胞大小指标)从 62 ms 升至 119 ms,心肌损伤标志物肌钙蛋白 T 也随着 LV mass 的减少而逐步上升,这提示 LV mass 降低的主要原因可能是心肌细胞的萎缩和损伤^[16]。

2 左心室应变

目前认为单纯使用 LVEF 作为心脏毒性的定义及监测指标并不足够。除了上文中已讨论到 LVEDV 和 LVESV 对 LVEF 的影响外,化疗造成的心肌损伤是随时间逐步进展的。部分患者在治疗极早期并无明显的 LVEF 变化;病理活检证实,即使已存在心肌损伤,部分患者的 LVEF 并无明显变化^[17]。因此有必要结合血清标志物、心肌应变等多种指标综合判断心肌毒性的出现及程度。

心脏超声最早将心肌应变应用于肿瘤治疗相关心功能不全的早期评价,CMR 也可通过特征追踪法在常规的电影序列下对心肌应变进行分析。目前认为传统的 LVEF 尚未发生改变时,患者的心肌应变指标就已发生了变化。在肿瘤治疗期间,心肌整体纵向应变(GLS)较基线下降 10% ~ 15% 可有效预测左心功能不全的发生,同时整体环周应变、径向应变均可降低,但即使患者 LVEF 恢复正常,整体环周应变和整体径向应变的异常仍会一直存在^[18]。Drafts 等^[11]研究也发现蒽环类药物治疗 1 个月后心肌中层的环周应变显著降低,在治疗后 6 个月环周应变仍低于正常值。但也有研究发现使用曲妥珠单抗的患者在抗肿瘤治疗结束 6 个月后,各项应变指标可恢复正常^[19],这提示不同药物导致心肌应变损伤的机制可能不同。类似研究在矫正了 LVEF 及延迟钆增强(late gadolinium enhancement, LGE)等因素后,发现 GLS 仍是各种原因所致扩张型心肌病患者的独立全因死亡预测因素^[20]。目前已有一项正在开展的临床研究试图将心肌应变用作检测心肌毒性的新指标,这将为临床提供更早期和更敏感的检测手段^[21]。

值得一提的是,目前的心肌应变分析依赖于图像后处理且耗时较长,这制约了基于 CMR 的心肌应变指标的临床应用,但已有研究报道一种全自动化节段分析流程可将心肌应变的分析时间缩短至 6~7 min,同时该研究发现心脏环周应变损伤在蒽环类化疗后 3 个月时较基线水平达到顶峰 [$(18.8 \pm 2.9)\%$ vs $(-17.6 \pm 3.1)\%$, $P=0.001$] [22]。

但心肌应变和 LVEF 所面临的问题一样, GLS 和环周应变也会受到心室容积改变的影响,尤其是 LVEDV 降低。对于单纯因循环血量或化疗所致前后负荷增加导致的心肌应变改变,需先纠正这些问题,再归因于放化疗所致的心脏毒性,因此无论对于何种单一指标,在解释前都需慎重考虑 [13]。

3 心肌组织特征——纤维化

CMR 可对心肌组织特征进行识别,这是超声目前尚无法做到的。基于此优点,CMR 可对化疗后不同时期的患者心肌进行类组织学的探索。其中, LGE 作为一种经典的 CMR 序列,可发现心肌局灶性纤维化或疤痕的存在并被广泛使用于各种心肌疾病的诊断和鉴别诊断中。LGE 的基本原理是向患者静脉注射少量钆剂后(如钆布醇),钆剂通过血管渗透入细胞间质并逐渐流失,但在部分纤维化程度较高的区域或疤痕组织中钆剂滞留时间比正常组织显著增长,在等待约 15 min 后当心肌正常组织的造影剂大量流失时,通过 T1 加权快速梯度回波序列可观察到有残留造影剂组织的 T1 时间明显延长并显现出高亮信号。关于 LGE 的发生率在化疗后心肌中其实存在一定的争议,部分早期研究认为在使用蒽环类或曲妥珠单抗等靶向药物治疗后, 94%~100% 的患者可见到 LGE 阳性 [23-24]。但后续研究认为整体 LGE 发生率其实较低(6%~10%),甚至部分研究未发现明显的 LGE 阳性改变 [11]。当然这可能与研究群体异质性、检测时间和化疗方案不同有关,但可以肯定的是,化疗后肿瘤患者心肌上发现的 LGE 形态差异较大,从心肌中层线性强化、心内膜下强化到心肌炎样的外膜强化均有所报道,另外 LGE 也可以同时累及左室和右室。Harries 等 [12] 在对蒽环类药物化疗后 5 年的患者研究中发现, LGE 阳性与心肌重构和收缩功能减退相关,但与心力衰竭的再住院并无相关性。类似的预后研究也表明 LGE 并非是心血管事件的独立预测因素 [15]。

CMR 除了可对局灶性损伤进行定性分析外,还可利用弛豫时间图成像技术(mapping)为弥漫性纤维化的诊断和评估提供定量数据。目前对肿瘤治疗后患者的心脏病理活检提示患者的心肌纤维化倾向于弥

漫性而非局灶性改变 [25]。因此 T1 mapping 的优势便体现出来,它在对心肌弥漫性纤维化损伤有很高的敏感性同时不需额外注射钆造影剂,但缺点则是容易受到年龄、性别、检查设备甚至是受检者精神状态等诸多混杂因素的影响。在对肿瘤长期幸存者的小样本研究中发现 T1 值升高与心力衰竭的再住院存在相关性 [12]。

另一种更为稳健的评估心肌纤维化的方法叫细胞外间质容积(extracellular volume, ECV) mapping,它需要使用钆造影剂注射前后的 T1 mapping 图像并结合公式计算得到。最近的一项大动物研究证实 ECV mapping 与病理下心肌纤维化定量结果具有一致性,同时该研究提出当磁共振下出现 ECV mapping 或 T1 mapping 升高时,心脏毒性损伤已处于不可逆的状态 [26]。在一个小规模横断面研究中,42 例成年肿瘤幸存者在蒽环类药物化疗治疗 7 年后接受磁共振检查,结果发现该批患者的 ECV 与健康人相比有显著升高 [$(36 \pm 3)\%$ vs $(28 \pm 2)\%$, $P=0.001$],在 LVEF 亚组分析中发现, LVEF 降低的患者比 LVEF 保留的患者 ECV 更高 [$(38 \pm 3)\%$ vs $(36 \pm 2)\%$, $P=0.03$],这提示 LVEF 的降低与逐步升高的心肌纤维化程度有关 [27]。

4 心肌组织特征——炎症与水肿

CMR 对心肌炎症的检测手段主要有对比增强 T1 加权序列、T2 加权序列、T1 mapping 序列和 T2 mapping 序列这四种。

炎症组织区域内因为巨噬细胞等释放炎症因子导致血管扩张,在早期延迟强化(early gadolinium enhancement, EGE)阶段钆剂摄取超过其他正常组织,因而在 T1 加权或 T2 加权图像上表现为高信号。Wassmuth 等 [28] 的研究发现在化疗开始后第 3 天,增强前后心肌与骨骼肌信号强度比值 ≥ 5 时与第 28 天 LVEF 下降存在相关性。

使用 T2 加权图像或者 T2 mapping 技术可识别心肌内水肿并确定其严重程度。近期 Galán-Arriola 等 [26] 使用模型猪研究蒽环类药物的早期心肌毒性,研究发现横向弛豫时间(T2)是最早改变的磁共振指标,此时 LVEF、T1 mapping 及 ECV 可无明显变化。病理结果显示心肌毒性在早期主要表现为心肌细胞含水量增加及空泡化,并无明显的细胞间质增加或细胞结构改变,这证实了 T2 mapping 的改变确实是心肌水肿所致。但随着蒽环类药物的持续使用,模型猪出现不可逆的 LVEF 降低、T1 mapping 和 ECV 升高,病理已证实此时有大量心肌细胞萎缩、凋亡伴随有细胞间

质增多。但有趣的是,当 T2 时间延长而 T1 时间和 ECV 无明显变化时,及时停止蒽环类药物的使用,模型猪的 LVEF 可逐渐恢复正常,病理观察可见心肌细胞水肿及空泡化缓解。因此研究者认为 T2 的改变是心脏毒性可逆和不可逆的一个“赛末点”,在心肌仅出现水肿而无间质纤维化时,蒽环类药物所致的心肌毒性是可逆的,早期进行心肌保护治疗有助于患者的整体预后,但当药物损害逐步进展为不可逆损伤时,心肌保护治疗则收效甚微。

5 右室损伤

化疗药物在累及左室的同时也会对右室功能产生影响,Keramida 等^[29]利用心脏超声对 101 例曲妥单抗治疗后的乳腺癌患者进行了为期 1 年的随访,研究提示左右室的 GLS 都可在 LVEF 下降前就探测到心肌毒性损伤,但右室 GLS 下降晚于左室,双室的 GLS 损伤可至少持续至治疗开始后 6 个月,同时合并双室累及与 LVEF 恢复不佳有关。Barthur 等^[30]在类似的研究人群中发现,患者右室舒张末期容积及收缩末期容积在化疗 6 个月时比基线状态有显著的增加(129.9 mL vs 121 mL, $P=0.002$; 59.9 mL vs 51 mL, $P=0.14$),右室射血分数降低与右室容积的改变相关,但与氨基末端脑钠肽前体无关,同时左室和右室射血分数值之间也无显著的相关性($r=0.29$, $P=0.07$),最后,所有结构改变都可在 18 个月后恢复并与基线水平无统计学差异。但对于蒽环类药物所致的心肌损伤,有报道显示即使在治疗 8 年后仍可发现亚临床状态的 LVEF 及右室射血分数降低^[31]。

6 CMR 与 2016 ESC 指南

欧洲心脏病协会在 2016 年出版了肿瘤心脏病专家共识,结合指南与既往研究,抗肿瘤药物的危险因素、心脏毒性及相应治疗总结,见表 1。

另外,指南优先推荐使用二维心脏超声及组织多普勒对左心功能不全进行评估,这主要是考虑到临床推广问题,但当患者的各项指标处于临界状态或透声条件较差时,则推荐使用 CMR 进行检测。目前 CMR 中的一些新型指标,如 ECV、T1 时间、T2 时间等,还未纳入指南的推荐流程中。但随着 CMR 在扫描时长及扫描方案上的不断改进,CMR 会在未来成为心内科以及肿瘤科用于心脏毒性评价的重要工具,除了在传统指标上 CMR 与心脏超声具有很好的一致性外,CMR 还可定性定量

评估心肌水肿和纤维化程度,而这些新兴指标与心脏毒性是否可逆和长期生存预后密切相关。

7 未来方向

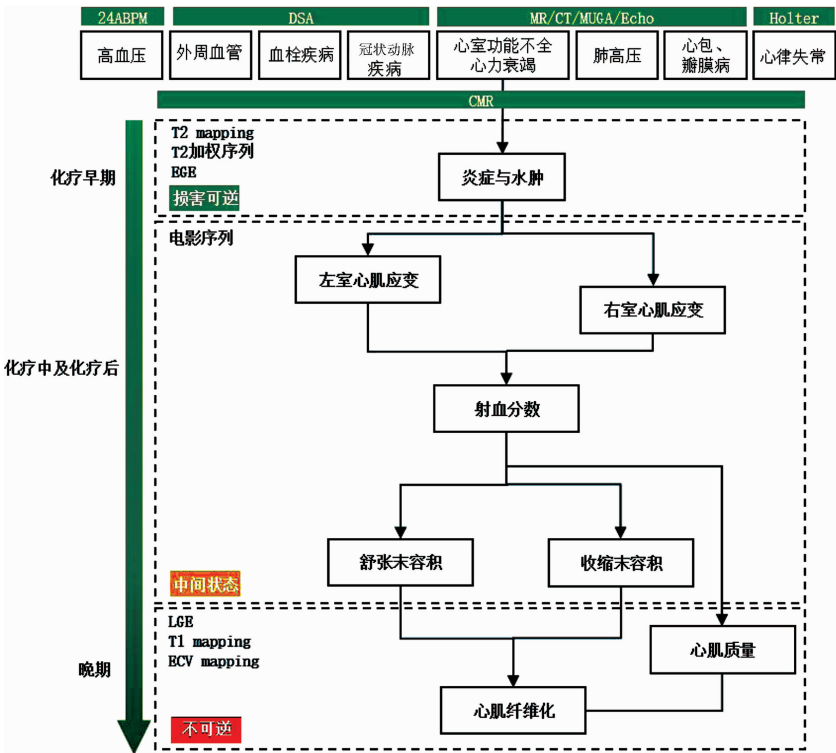
CMR 对于化疗各时期的心肌改变有多种针对性扫描序列,尤其对心肌的某些改变如水肿、纤维化等有很高的敏感性,是探究肿瘤心脏病强有力的工具。心肌损伤在化疗早期可在 T2 mapping、EGE 等序列中观察到炎症及水肿的出现,此阶段心肌损伤可大部分恢复。在化疗中及化疗后阶段,左室心肌应变先于右室心肌应变及 LVEF 发生变化,不同类型的化疗药物其心肌损伤的恢复程度差异较大。在治疗晚期随着心肌纤维化程度逐步加重及心肌质量的降低,心肌损伤已不可逆(见图 1)。已有学者总结了未来 CMR 这一影像学手段在肿瘤心脏病学领域可探究的方向:(1)化疗后运动耐量减弱及疲乏感与心排量降低和动静脉氧差改变的关系;(2)利用磁共振波谱学探究肿瘤治疗后心肌与骨骼肌的能量代谢;(3)将现有 CMR 检查合理融入到未来的指南中^[32]。对于以上问题的解决,不仅可加深人们对现有肿瘤心脏病的认识,更可以提高肿瘤心脏病患者的生存率及生存质量。从磁共振自身角度出发,如何能快速地完成以往需要较长时间才能完成的检查,同时降低后处理的时间及难度,将会很大程度上影响 CMR 的普及。随着以压缩感知技术及人工智能为代表的磁共振基础前沿的不断突破,未来 CMR 将会成为肿瘤心脏病患者的一站式检查方案,即通过一次耗时很短的快速扫描就能获得从形态学、功能学到组织学的全方位信息。

肿瘤心脏病是一个相对较新的热土,随着肿瘤心脏病患病人数的不断增多,越来越多的临床医生开始关注这一从前被忽略的领域,但肿瘤心脏病的研究往往极为困难,因为它所涉及的人群往往合并有多种基础疾病,同时不同类型的肿瘤及化疗方案都有可能是导致研究结果不可靠的混杂因素,而出于伦理的考虑,这些混杂因素是不可能被完全控制的。另外,传统指标及单一检测指标模式已不能满足精准医学的需求,而 CMR 作为一种无创检查可提供更加多元化的信息。在未来,随着 CMR 在肿瘤心脏病学的相关研究不断深入,有理由相信它会为癌症患者提供更加精准与及时的帮助。

表 1 化疗药物的心脏毒性特点及可能的治疗策略

药物种类	易累及组织或功能	危险因素	心脏毒性	心血管事件发生率	可能的治疗方案
蒽环类	心肌组织	累积剂量、女性、年龄 > 65 岁或 < 18 岁、肾功能不全、同时合并放疗、同时合并免疫、靶向治疗、既往心脏疾病	早期	多柔比星 400 mg/m ² = 3% ~ 5%、 550 mg/m ² = 7% ~ 26%、 700 mg/m ² = 18% ~ 48%	降低剂量 延长注射时间 右丙亚胺 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂
			晚期	伊达比星 > 90 mg/m ² = 5% ~ 18% 表柔比星 > 900 mg/m ² = 0.9% ~ 11.4%	
HER-2 化合物	收缩功能	曾使用或正在使用蒽环类、年龄 > 65 岁、体重指数 > 30 kg/m ² 、既往左室功能不全、高血压、合并放疗	早期心功能不全晚期	1.7% ~ 20.1%	必要时暂时停止化疗
5-氟尿嘧啶类	冠状动脉	既往心脏疾病	心律失常、心肌缺血/心肌梗死、慢性心力衰竭	7% ~ 18%	钙通道阻滞剂
砷类化合物	心脏电活动	未知	心律失常 (QT 间期延长或尖端扭转)、心包积液	QTc > 60 ms = 35%、 QTc > 500 ms = 20% ~ 60% 尖端扭转 = 2.5%	用药期间积极监测心律
酪氨酸激酶抑制剂	脉管系统	合并使用蒽环类	严重高血压且对治疗无反应、心功能不全、QT 间期延长	舒尼替尼 = 2.7% ~ 19%	降血压治疗、利尿或停止治疗、QTc > 470 ms 时考虑停止治疗, 避免使用其他延长 QT 间期药物
	体液平衡			索拉非尼 = 4% ~ 8%	
	心脏电活动			达沙替尼 = 2% ~ 4%	
				拉帕替尼 = 0.2% ~ 1.5%	

注:QTc:按心率校正的 QT 间期;HER-2:人类表皮生长因子受体 2。



注:24 ABPM:24 小时动态血压监测;DSA:数字减影血管造影;MR:核磁共振扫描;CT:电子计算机断层扫描;MUGA:心脏放射性核素扫描;Echo:超声心动图;Holter:24 小时动态心电图监测。

图 1 化疗药物心脏毒性在不同阶段的表现及对应磁共振扫描序列

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort[J]. *BMJ*, 2009, 339:b4606.
- [3] Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(3):R64.
- [4] Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(3):213-220.
- [5] Guo Q, Wu LM, Wang Z, et al. Early detection of silent myocardial impairment in drug-naïve patients with new-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(12):2014-2024.
- [6] Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis—a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16:21.
- [7] Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, et al. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1):72-78.
- [8] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(10):1063-1093.
- [9] Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology[J]. *N Engl J Med*, 1979, 300(6):278-283.
- [10] Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23):2876-2884.
- [11] Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(8):877-885.
- [12] Harries I, Biglino G, Baritussio A, et al. Long term cardiovascular magnetic resonance phenotyping of anthracycline cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2019, pii: S0167-5273(19)30293-1 (article in press).
- [13] Jordan JH, Sukpraphut B, Melendez GC, et al. Early myocardial strain changes during potentially cardiotoxic chemotherapy may occur as a result of reductions in left ventricular end-diastolic volume: the need to interpret left ventricular strain with volumes[J]. *Circulation*, 2017, 135(25):2575-2577.
- [14] Jordan JH, Castellino SM, Melendez GC, et al. Left ventricular mass change after anthracycline chemotherapy[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(7):e004560.
- [15] Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(11):1679-1686.
- [16] Ferreira de Souza T, Quinaglia ACST, Osorio Costa F, et al. Anthracycline therapy is associated with cardiomyocyte atrophy and preclinical manifestations of heart disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(8):1045-1055.
- [17] Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin[J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2(2):112-117.
- [18] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A):2751-2768.
- [19] Ong G, Brezden-Masley C, Dhir V, et al. Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261:228-233.
- [20] Romano S, Judd RM, Kim RJ, et al. Association of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging left ventricular global longitudinal strain with all-cause mortality in patients with reduced left ventricular ejection fraction[J]. *Circulation*, 2017, 135(23):2313-2315.
- [21] Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, et al. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(8):1098-1105.
- [22] Jolly MP, Jordan JH, Melendez GC, et al. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):59.
- [23] Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, et al. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2008, 10:5.
- [24] Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(22):2263-2270.
- [25] Bernaba BN, Chan JB, Lai CK, et al. Pathology of late-onset anthracycline cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19(5):308-311.
- [26] Galán-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, et al. Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(7):779-791.
- [27] Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, et al. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(5):717-722.
- [28] Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study[J]. *Am Heart J*, 2001, 141(6):1007-1013.
- [29] Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4):529-535.
- [30] Barthur A, Brezden-Masley C, Connelly KA, et al. Longitudinal assessment of right ventricular structure and function by cardiovascular magnetic resonance in breast cancer patients treated with trastuzumab: a prospective observational study[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):44.
- [31] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(14):1539-1547.
- [32] Yu AF, Chan AT, Steingart RM. Cardiac magnetic resonance and cardio-oncology: does T2 signal the end of anthracycline cardiotoxicity? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(7):792-794.

收稿日期:2019-06-11