

· 标准与规范 ·

抗肿瘤治疗心血管损害超声心动图检查专家共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会超声医学分会超声心动图学组 中国医师协会心血管分会超声心动图专业委员会
中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会 中华医学会心血管病分会肿瘤心脏病学组 山东省
抗癌协会肿瘤心脏病分会

通信作者：张梅，Email：daixh@vip.sina.com；张远，Email：yun-zhang@163.com

DOI：10.3760/cma.j.cn131148-20200224-00103

近年来，随着抗肿瘤治疗新型化疗药物、靶向药物等治疗方法的不断改进，肿瘤患者死亡率逐渐下降。但是，由于患者生存期明显延长，抗肿瘤治疗所致心血管并发症明显增加，并成为肿瘤患者死亡的重要原因之一，近年来这一问题受到了重视，进一步促成了肿瘤心脏病学领域的诞生和发展。

所有抗肿瘤治疗（化疗、放疗、靶向治疗）均可导致短期或长期心血管并发症，其中心肌损伤所致心功能不全和心力衰竭、心律失常、高血压、瓣膜病变和冠状动脉疾病严重影响患者预后（表 1）^[1-3]。蒽环类化疗药物引起心肌损害发生率可达 9% 以上，其中心功能完全恢复正常者仅占 11%。

由于肿瘤心脏病学是新兴的学科，各种诊断技术对评估抗肿瘤治疗过程造成的心脏损害均有其优势和不足，许多方法仍需要更多研究验证其价值。目前各种心脏检查技术和方法已应用于抗肿瘤治疗心脏损害的基础和临床研究。超声心动图技术具有易于操作、重复性好、测量指标实用性强等优势，可在抗肿瘤治疗过程中动态随访观察早期心血管损害，为早期心脏保护性治疗提供重要的依据。

为在抗肿瘤治疗过程中应用超声心动图检测指标及早准确发现心脏损害，同时评价心脏保护性治疗疗效，中华医学会超声医学分会和中国医师协会心血管病分会超声心动图专业委员会等联合国内专家撰写了《抗肿瘤治疗心血管损害超声心动图检查专家共识》。本共识针对抗肿瘤治疗常见的心脏损害和已有的证据提出超声心动图检查方法和监测价值，以提高临床医生对肿瘤心脏病学中超声心动图的认识并推动其在临床实践中的应用。

一、抗肿瘤治疗与心肌损伤和心力衰竭

心肌损伤是所有抗肿瘤治疗（化疗、放疗、靶向治疗）最常见的心脏毒性作用，心功能不全和心力衰竭是心肌损伤最常见的临床表现^[2]。

（一）抗肿瘤治疗所致心肌损伤的特点

表 1 抗肿瘤药物治疗相关心血管毒性分型

I 型	不可逆性心肌损伤，剂量依赖型(如蒽环类药物)
II 型	可逆性心肌损伤，非药物依赖型(如曲妥珠单抗)
III 型	冠状动脉相关损伤(如 5-氟尿嘧啶)
IV 型	不同类型的心肌炎或 Takotsubo's 心肌病(如 5-氟尿嘧啶或酪氨酸激酶抑制剂)
V 型	继发性传导阻滞、心律失常或高血压等(如伊布替尼、氟尿嘧啶或铂类药物)

注：译自 Clin Med Insights Cardiol, 2019, 13: 1179546819866445^[3]

1. 药物治疗

药物致心脏毒性的分类最早是根据乳腺癌治疗而提出的，根据药物致心肌损伤的机制将其分为两类，一种为不可逆性心肌损伤（I 型心脏毒性），以蒽环类药物为代表；一种为可逆性心肌损伤（II 型心脏毒性），以曲妥珠单抗为代表。

I 型心脏毒性的病理生理机制通常表现为心肌细胞的丢失（坏死或凋亡），导致心肌发生不可逆性损伤，进而诱导产生各种进展性心血管疾病，导致心功能下降甚至心力衰竭。最新的抗肿瘤药物免疫检查点抑制剂可导致急性心肌炎致心肌损伤坏死，病死率可达 35%~50%^[1-4]。

II 型心脏毒性的病理生理机制通常表现为心肌细胞功能障碍（线粒体或蛋白质等改变），所导致的心肌损伤通常为暂时并且可逆的，心功能可以恢复正常^[1-4]。临床常用药物左心室功能不全发生率见表 2^[5]。

2. 放射治疗

放疗是除化疗外最常用的抗肿瘤治疗方法，已有充分的临床数据表明胸部放疗会导致心肌损伤。放疗可导致心脏各个结构和组织的损害，从而引起多种心脏不良反应，其中导致心肌炎或心力衰竭的主要病理机制为弥漫性间质纤维化^[4-6]。但是，由于接受放疗至出现病理损伤和临床表现有较长的时间延迟，受合用化疗药和增龄性改变等多种因素的影响，放疗相关心脏毒性的实际发生率较难评估。

抗肿瘤治疗过程中所致的心脏毒性往往呈进展性，部分药物导致心脏毒性损伤呈不可逆性改变。另

表 2 化疗相关的左心室功能不全发生率

化疗药物	发生率(%)
蒽环类(剂量依赖)	
多柔比星(阿霉素)	3~5
400 mg/m ²	3~5
550 mg/m ²	7~26
700 mg/m ²	18~48
伊达比星(>90 mg/m ²)	5~18
表柔比星(>900 mg/m ²)	0.9~11.4
脂质体蒽环类药物(>900 mg/m ²)	2
烷化剂	
环磷酰胺	7~28
异环磷酰胺	
<10 g/m ²	0.5
12.5~16 g/m ²	17
抗代谢药物	
克罗拉滨	27
抗微管药物	
多西他赛	2.3~13
紫杉醇	<1
单克隆抗体	
曲妥珠单抗	1.7~20.1 ^a
贝伐珠单抗	1.6~4 ^b
帕妥珠单抗	0.7~1.2
小分子酪氨酸激酶抑制剂	
舒尼替尼	2.7~19
培唑帕尼	7~11
索拉非尼	4~8
达沙替尼	2
甲磺酸伊马替尼	0.2~2.7
拉帕替尼	0.2~1.5
尼洛替尼	1
蛋白酶体抑制剂	
卡非佐米	11~25
硼替佐米	2~5
大环内酯类免疫抑制剂	
依维莫司	<1
替西罗莫司	<1

注: ^a: 当与蒽环类药物和环磷酰胺联用时; ^b: 同时联合蒽环类药物。译自 Eur Heart J, 2016, 37(36):2768-2801^[5]

外, 蕤环类等药物初次使用就可能导致心肌损伤, 且部分药物导致的心脏毒性的治疗相对困难且预后较差。

抗肿瘤治疗过程中的密切监测可以早期发现亚临床损害, 及时调整抗肿瘤治疗方案, 保护心肌, 提高患者生存率。研究表明, 随着心肌损伤的出现与开始心肌保护性治疗之间时间间隔的延长, 心肌保护性治疗的敏感性及效果进行性减低, 在出现心肌损伤 6 个月后才开始心脏保护性治疗的患者, 应答率几乎为零, 说明早期发现心肌损伤和及时干预的重要性^[7]。因此, 在抗肿瘤治疗过程中进行心血管早期动态监测十分必要。

(二) 超声心动图检查的方法和价值

抗肿瘤治疗前超声检查的主要目的是评估患者心脏的基础状态, 可能发生心脏毒性的危险因素如已经存在的心脏病变, 以避免肿瘤治疗加重心脏损伤。肿瘤治疗前心脏超声指标基线水平作为自身对照参考值, 有利于治疗过程中及治疗后的对比, 便于早期发现并明确心肌损伤。

超声心动图监测抗肿瘤治疗相关心肌损伤需要评估的建议指标: ①左心室收缩功能, 如左心室射血分数(LVEF)、左心室整体纵向应变(GLS)及各节段应变值; ②左心室舒张功能, 如二尖瓣舒张早期峰值血流速度(E)和舒张晚期峰值血流速度(A)、组织多普勒二尖瓣环舒张早期峰值运动速度(e')和舒张晚期峰值运动速度(a')、E/A、E/e'、左房容积指数(LAVI)等; ③右心室收缩功能, 如三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)、三尖瓣环收缩期运动速度(S')、右心室面积变化率(FAC)、右心室游离壁纵向应变等; ④心脏结构改变, 如心肌厚度、室壁厚度、心腔大小、瓣膜、心包等。

1. 左心室收缩功能指标

(1) LVEF: LVEF 是最常用于监测心肌损伤以及抗肿瘤治疗心脏毒性的诊断指标。推荐: 不伴有心力衰竭相关症状时 LVEF 降低≥10%且低于正常值下限(53%), 或在伴有心力衰竭症状时 LVEF 降低≥5%且低于正常值下限(53%)时可认为出现心脏毒性反应^[2,4,8]。

LVEF 常规使用双平面 Simpson 方法测量, 使用此方法测量 LVEF 时要注意选择标准心尖四腔心、心尖两腔心切面, 避免心尖长度缩短, 同时建议同步连接心电图以确定准确的舒张末期和收缩末期时相(图 1)^[9-12]。有研究表明三维超声方法测量 LVEF 比二维方法更敏感^[10], 因此, 建议有条件的情况下使用三维 LVEF 评估抗肿瘤治疗相关心肌损伤。三维方法测量 LVEF 时要注意图像质量对测量结果的影响, 调整检查深度、宽度、增益以及探头频率等使整个左心室及心内膜均可清晰识别。心内膜与心腔边界不清晰达 2 个以上心肌节段时, 有条件情况下应该使用声学增强剂进一步识别心内膜与心腔边界, 增加心脏容积和 LVEF 测量的准确性(图 2)^[1-2]。

(2) GLS: 由于 LVEF 敏感性低, 不易发现亚临床心肌损伤, 且测量时的变异性可高达 10%。近年来, 心肌应变在抗肿瘤治疗心脏损害中的研究日益增多, 证实整体纵向应变评估左心室收缩功能减低较 LVEF 更敏感(图 1), 可早期发现亚临床心肌损害。应用免疫检查点抑制剂治疗患者, 无论 LVEF 是否降低, GLS 出现降低可提示出现治疗相关的急性心肌炎。左心室 GLS 已是 ASE/EACVI 以及 ESC 等指

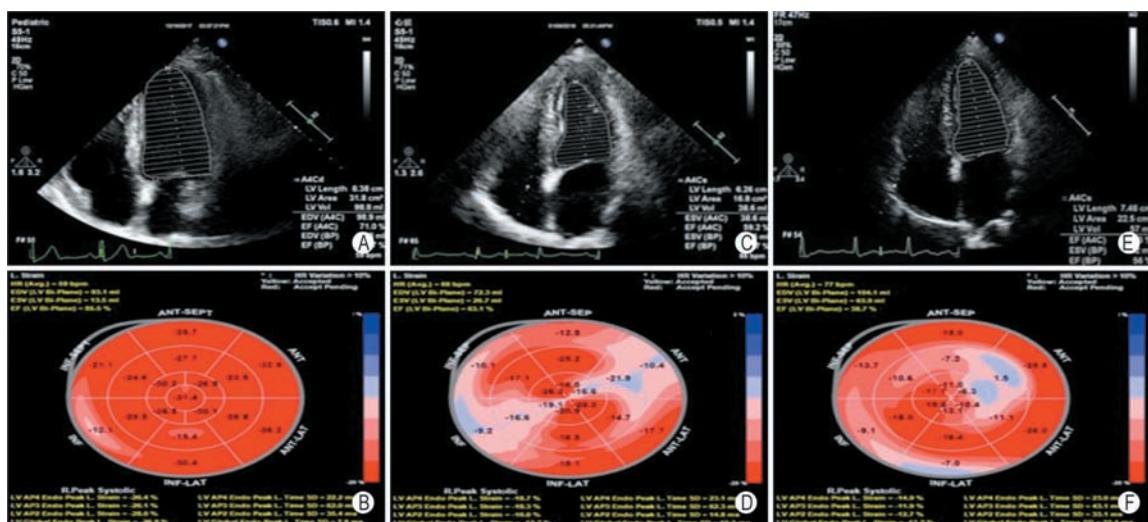


图1 同一患者化疗过程中的LVEF(双平面 Simpson法)与GLS(牛眼图)变化 A、B: 化疗前LVEF和GLS; C、D: 化疗第2周期结束后LVEF和GLS; E、F: 化疗第4周期结束后LVEF和GLS(引自Echocardiography, 2019, 36(3):495-502^[12])

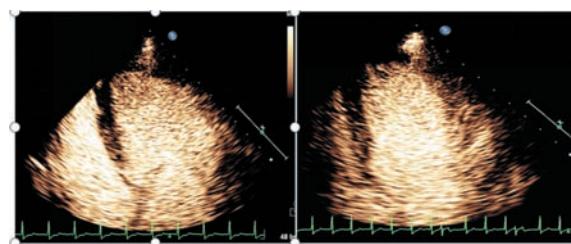


图2 左心室造影识别心内膜与心腔边界

南公认用于早期监测心脏毒性的最敏感指标^[2,5,10]。

通常GLS较基线值降低超过10%~15%，即使LVEF仍处于正常水平，可认为早期心肌损伤(图1)^[7,11-12]。测量GLS同样需要选择标准切面，感兴趣区域不应包含乳头肌以及左心室流出道，要准确定位心尖以及二尖瓣环位置，同时，感兴趣区域的厚度要调整为心肌的厚度但不包括心包，感兴趣区域厚度太薄则会高估GLS，相反则会低估GLS。

此外，不同操作者间误差以及不同厂家超声机器的测量误差均能影响临床医生对患者心功能的评估。因此，在监测同一患者抗肿瘤治疗心功能损害的随访过程中，尽量固定同一检查医师，使用同一款超声仪器检查^[12]。

2. 左心室舒张功能指标

抗肿瘤治疗相关心肌损伤不仅表现为左心室收缩功能的影响，对左心室舒张功能的影响也受到关注，已有研究显示抗肿瘤治疗会导致舒张功能降低^[13]。目前推荐使用2016年美国超声心动图学会左心室舒张功能指南监测抗肿瘤治疗对左心室舒张功能的影响，主要测量指标包括E、e'、a'、LAVI、三尖瓣反流速度等。

在抗肿瘤治疗过程中LVEF未出现显著减低时，E、E/A、e'、E/e'等指标可出现明显异常^[10,13]。关

于左房容积对曲妥珠单抗相关心脏毒性预测价值的研究显示，校正年龄以及高血压等混杂因素后，基线LAVI每升高5 ml/m²，发生心脏毒性风险比为1.34^[14]。目前关于左心室舒张功能评估心脏损害的价值尚不一致。

3. 右心室收缩功能

抗肿瘤治疗过程中右心室心肌也会受到影响，因此也需要监测右心功能，目前临床常用的右心功能监测指标主要有TAPSE、S'、FAC、右心室游离壁整体纵向应变(RVGLES)、三维超声测量的右心室射血分数(RVEF)等(图3)。

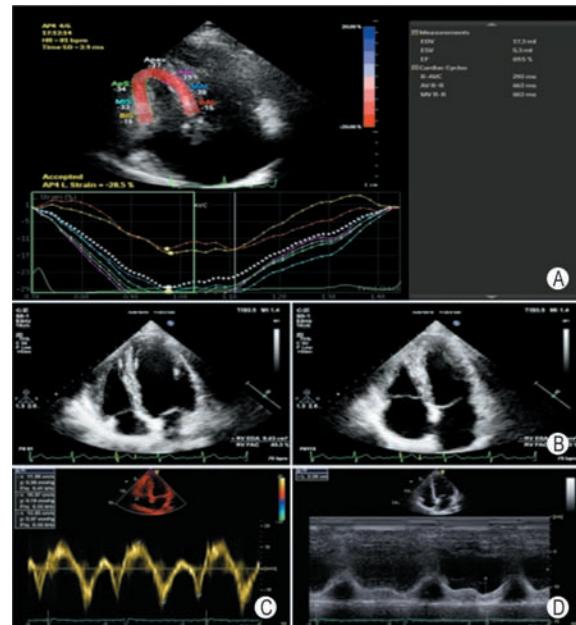


图3 常用右心室收缩功能评估方法 A: RVGLES; B: FAC; C: S'; D: TAPSE

研究显示RVGLES在监测抗肿瘤治疗心肌损伤方面最为敏感^[13]。TAPSE<16 mm、S'<10 cm/s、

FAC<35%、RVGLS 绝对值<20% 均可提示右心室收缩功能减低^[9]。

4. 心脏结构改变

抗肿瘤治疗过程中监测心脏结构和形态学变化也是十分重要的，而超声心动图是相关检查的首选方法。抗肿瘤治疗可引起心肌损害、心室重构改变。早期心肌损害可发生局部或广泛心肌增厚（炎症水肿为主）、变薄（坏死为主），伴心肌运动幅度减低，左心室腔可正常或扩大。

根据病程和严重程度可表现为左心、右心或全心腔扩大，继发功能性的瓣膜反流；胸部放疗尤其左侧胸部放疗可直接影响心脏瓣膜，瓣膜功能异常可加重心脏重构，影响心脏功能。超声心动图可及时发现这些异常，及早干预避免病情恶化^[4,15-16]。

（三）随访监测建议

化疗开始前测得基线 LVEF≥50% 的患者可以接受以蒽环类药物为基础的化疗方案。当基线 45%<LVEF<49% 且化疗过程中 LVEF 下降<10% 时，建议在维持原化疗方案的同时启动心脏保护治疗；当基线 45%<LVEF<49% 且化疗过程中 LVEF 下降>10% 时，提示心肌对化疗药物易感，应停止以蒽环类或曲妥珠单抗药物为基础的化疗方案，另外建议 GLS 下降超过 15% 时亦需开始心脏保护性治疗^[3,15]。

值得注意的是，在化疗过程中，对患者 LVEF 骤降的原因需进行多方面的排查后方可诊断为化疗药物引发的心脏毒性作用。此外，仅采用超声心动图进行抗肿瘤治疗心脏毒性的监测具有一定的局限性，应结合心电图和肌钙蛋白、BNP 或 NT-proBNP 等血清学指标早期发现亚临床心脏毒性。鉴于不同患者的基线水平、抗肿瘤治疗方案以及合并危险因素不同，抗肿瘤治疗过程中监测的频率也有相应的差异，推荐的抗肿瘤治疗监测方案见表 3^[2]。

要点概括

1. 化疗、放疗以及靶向治疗均可导致心肌损伤，引起心功能下降或心力衰竭。药物导致的心脏毒性主要分为可逆性心肌损伤及不可逆性心肌损伤两大类。放疗致心肌损伤影响因素较多。

2. 抗肿瘤治疗前超声心动图检查可评估患者心脏毒性危险因素，排除危重患者并建立心脏超声评估指标的基线值，包括形态和功能检查指标。抗肿瘤治疗过程中监测不仅可以早期发现亚临床心肌损伤，还可以及时开始心肌保护性干预治疗，提高患者生存率。

3. 积极推荐二维和三维 LVEF、GLS 用于抗肿瘤治疗心脏功能的监测，尤以 GLS 最为敏感。监测时需用同一方法监测心功能指标，同款设备测量

表 3 抗肿瘤治疗心脏毒性危险因素及监测方案

危险因素	
药物相关危险因素	个体危险因素
高危(4分) 蒽环类,环磷酰胺,异环磷酰胺,氟法拉滨, 曲妥珠单抗	心肌病或心力衰竭 高血压 糖尿病
中危(2分) 多西他赛,帕妥珠单抗,舒尼替尼,索拉非尼	既往或同时使用蒽环类 既往或同时放疗
低危(1分) 贝伐珠单抗,达沙替尼,伊马替尼,拉帕替尼	年龄<15岁或≥65岁 女性
几乎无危险(0分) 依托泊苷,利妥昔单抗,沙利度胺	冠心病/外周动脉疾病
心脏毒性危险因素总分(CRS)=药物危险因素评分+合并个体危险因素数目 CRS>6 极高危, CRS 5~6 高危, CRS 3~4 中危, CRS 1~2 低危, CRS 0 极低危	
监测方案推荐	
极高危:每个化疗周期之前、结束、结束后的 3~6 个月和 1 年行经胸超声检查测量心肌应变,整个化疗过程中可监测经胸超声、心电图、肌钙蛋白检查的变化	
高 危:每 3 个化疗周期之前、结束、化疗结束后的 3~6 个月和 1 年行经胸超声检查测量应变;整个化疗过程中可监测经胸超声、心电图、肌钙蛋白的变化	
中 危:化疗中期、结束及结束后 3~6 个月行经胸超声检查测量应变,化疗中期可监测心电图、肌钙蛋白	
低 危:治疗结束后选择经胸超声检查测量应变和(或)心电图或肌钙蛋白监测	
极低危:无需监测	

注：译自 Echo Res Pract, 2017, 4(1):R33-R41^[2]

GLS，有条件时由同一操作者进行检查。

4. 在评估抗肿瘤治疗相关心肌损伤的过程中，左心室舒张功能以及右心室收缩功能监测可能有助于早期发现亚临床心肌损伤，应用价值尚需研究。

5. 对于临床怀疑有急性严重心肌炎反应或损伤患者，应根据病情随时进行床旁超声心动图检查，观察心脏结构和功能变化。

6. 推荐超声检查、心电图、生物标志物等多种方法联合监测。

二、抗肿瘤治疗与心脏瓣膜病

化疗药物一般并不直接影响心脏瓣膜，但肿瘤患者可以出现瓣膜性心脏病，原因主要包括：①既往存在的瓣膜病变；②伴随放疗而出现；③因化疗导致的感染性心内膜炎；④继发于化疗心脏毒性所致的左心功能不全；⑤原发性或继发性肿瘤，或血栓栓塞侵犯或压迫瓣膜，常导致瓣膜关闭不全，瓣膜狭窄少见^[5,17]。超声心动图检查是诊断以及随访监测抗肿瘤治疗相关瓣膜性心脏病的主要工具。

（一）超声心动图检查的要点和价值

超声心动图评价抗肿瘤治疗相关瓣膜病的方法和严重程度，与其他瓣膜病相同，主要评价瓣膜形态、大小、厚度、活动度，有无赘生物、有无狭窄及瓣口面积、关闭不全及其程度，心脏大小和功能，肺动脉压力等。

1. 放疗与瓣膜病

由于放疗能够直接损伤瓣膜和瓣下结构，影响瓣膜功能，导致 10% 的放疗患者出现瓣膜性心脏病，在放疗患者中进行超声心动图监测是非常必要的。经胸超声心动图能够详细地评价瓣膜结构、功能和对血流动力学的影响，并随访瓣膜病变范围，以及狭窄和关闭不全的程度。三维超声心动图可用于评价二尖瓣交界处病变。

对于霍奇金淋巴瘤患者，放射线可增加瓣膜性心脏病发病风险，特别当剂量大于 30 Gy 时，是放疗患者的首要心血管并发症。但是，对于纵隔受累的放疗患者，若剂量为 20 或 30 Gy，30 年风险也将仅仅增加 1.4%。放疗后出现临床有意义的瓣膜病平均时间是 22 年，最常见的是主动脉瓣狭窄和二尖瓣反流^[18]。放疗相关瓣膜病的典型超声表现为二尖瓣前叶基底部和主动脉根部连接处的钙化，而二尖瓣的瓣尖和交界部不受影响，借此可与风湿性瓣膜病变相鉴别。二尖瓣钙化程度常较主动脉瓣严重（图 4）。放疗导致二尖瓣狭窄和三尖瓣反流均少见^[18-19]。

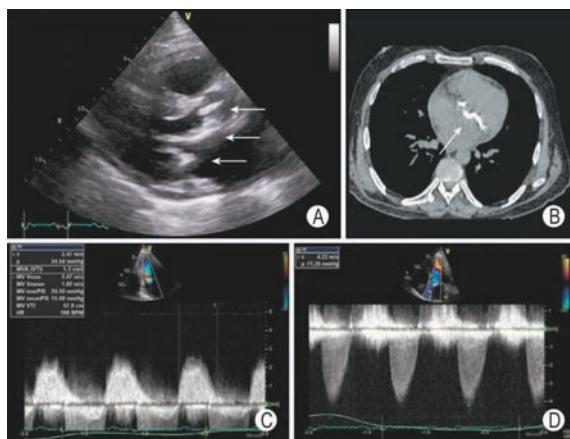


图 4 25 年前接受过套膜放射治疗的霍奇金淋巴瘤患者，心脏超声与 CT 检查结果显示主动脉瓣、二尖瓣以及主动脉瓣-二尖瓣膜严重钙化（A、B 图中箭头所指），二尖瓣重度狭窄（C）与主动脉瓣重度狭窄（D）（引自 JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11 (8):1132-1149^[19]）

2. 心功能与瓣膜病

化疗药物可能导致心脏收缩功能减低，致心室腔和瓣环扩大、心腔重构和肺动脉高压，由此引起功能性二尖瓣关闭不全和三尖瓣关闭不全。超声心动图在评价心功能和心腔大小的同时，可以诊断和随访二尖瓣、三尖瓣病变程度、部位和反流程度。

3. 肿瘤侵犯瓣膜

在较少的情况下，原发性或继发性肿瘤可以局部扩散直接侵犯瓣膜，造成瓣膜功能障碍，超声心动图可以及时诊断肿瘤和瓣膜的空间关系，以及是否存在瓣膜功能异常。

4. 质生物与瓣膜病

在晚期肿瘤患者，由于凝血功能障碍，易出现血栓和其他非细菌性赘生物造成栓塞并发症，例如脑梗死或其他脏器梗塞等。15% 的肿瘤患者会出现栓塞性并发症。对于这类患者，或新发现心脏杂音者需要进行超声心动图检查，以明确有无心腔血栓和瓣膜赘生物。若经胸超声心动图不能明确，需要进行经食管超声心动图检查^[20-21]。

化疗造成全血细胞数量下降，以及中心静脉导管置入者，易出现败血症和菌血症，造成感染性心内膜炎，特别是已有瓣膜病者例如二尖瓣脱垂、二叶式主动脉瓣患者，需要进行超声心动图检查，以便发现瓣膜赘生物，及时诊断和治疗感染性心内膜炎（图 5）^[21]。在怀疑感染性心内膜炎时，经食管超声心动图可能提供更多更准确的信息。



图 5 86 岁女性转移性胰腺癌患者，合并非细菌性二尖瓣赘生物，经食管超声心动图可见二尖瓣前叶与后叶赘生物附着（图 A、B 箭头所指）（引自 Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15 (10):1063-1093^[21]）

（二）随访监测建议

在抗肿瘤治疗前已有瓣膜病，或者在抗肿瘤治疗中瓣膜有变化者，需要根据具体情况进行更密切的随访。指南建议无症状高危患者放疗后 5 年复查，非高危患者可放疗后 10 年复查，以后均需每 5 年复查一次超声心动图^[5-6,21]。

要点概括

1. 化疗药物一般并不直接影响心脏瓣膜，但肿瘤患者可以出现瓣膜性心脏病，主要与已存在的瓣膜

病变、放疗、感染性心内膜炎和血栓栓塞有关。

2. 超声心动图检查是诊断以及随访抗肿瘤治疗相关瓣膜性心脏病的主要工具，能够评价瓣膜结构和功能、定量狭窄和反流的程度。超声心动图评价抗肿瘤治疗瓣膜病的方法和严重程度，与其他瓣膜病相同。化疗患者需要长期随访。

三、抗肿瘤治疗与心包疾病

(一) 抗肿瘤治疗引起心包疾病的特点

化疗药物可引起心包疾病的主要原因是蒽环类（如阿霉素）和烷化剂类（如环磷酰胺）^[4-5]。引起心脏毒性反应的发生率为 7%~28%，呈剂量相关性，当环磷酰胺每日剂量≥150 mg/kg 和 1.5 g/m² 时，可出现左心室功能障碍、心包积液及心包炎等^[4]。化疗药物也可引起急性心肌炎伴有心包积液。

胸部肿瘤放疗是引起心包疾病的重要原因，主要继发于霍奇金淋巴瘤、乳腺癌或肺癌的胸部放疗。随着放疗剂量的降低和现代技术的运用，霍奇金淋巴瘤放疗后心包炎的发生率由 20% 降低到了 2.5%^[6,22]。胸部心脏邻近组织肿瘤放疗引起的炎症反应、纵隔内静脉或淋巴管阻塞也可导致心包积液或乳糜胸^[4-6]。放疗导致心脏损害的机制可能与心脏微小血管或大血管损伤有关^[8]。

出现心脏毒性反应的危险因素包括：总剂量>30~35 Gy，单个部位剂量>2 Gy，长时间大剂量辐照等。放疗可引起心包、冠脉、心肌或瓣膜等各种病变，其中心包疾病可表现为放疗期间出现急性心包炎，亚急性心包炎发生在放疗后的几周内，可呈无症状性心包积液或有症状的心包炎^[6]；或放疗 6~12 个月后出现慢性心包积液，多达 20% 的患者可在放疗 2 年后出现慢性心包炎，伴或不伴大量心包积液或心包压塞，甚至放疗后 15~20 年后也可出现慢性心包炎^[4,23]。

心包积液可能是浆液性或血性，容易发生纤维粘连，可进一步发展成缩窄性心包炎^[6,22]。缩窄性心包炎发生率约 4%~20%，且呈剂量相关性，与亚急性期心包积液的存在有关^[6]。

(二) 超声心动图检查方法

1. 超声心动图监测的主要内容

抗肿瘤治疗前，超声心动图检查注意观察心脏左心室后壁后、右心室前壁前及心尖部心包腔有无积液，以及积液的透声性，有无细密点状回声及絮状回声等。抗肿瘤治疗过程中，超声心动图监测心包积液量有无增多、透声性有无改变，以及有无异常带状分隔等。另外，可引导心包积液穿刺术。

2. 心包压塞

心包积液引起的血流动力学变化与心包腔内压力相关，而心包腔压力不但与心包腔内积液量的多少有关，还与心包顺应性有关。心包压塞一般发生于较快出现大量心包积液时，但短时间内产生少量积液（200~300 ml）也可引发心包压塞。若积液量增长缓慢，即使达到大量积液有时也不易出现心包压塞。

3. 心包积液的超声定量方法

超声心动图可依据舒张期心包积液出现的部位和深度粗略定量。①微量心包积液：积液量在 50 ml 以下，左心室长轴切面左心室后壁处心包腔内液性无回声区在 0.5 cm 以下，常见于房室沟附近，收缩期出现，舒张期消失。②少量心包积液：积液量 50~200 ml，多见左心室长轴切面左心室后壁处心包腔内液性无回声区在 1.0 cm 以内。③中量心包积液：积液 200~500 ml，左心室各切面均可出现液性无回声区，液性无回声区宽度均<2.0 cm。④大量心包积液：积液大于 500 ml，心脏各切面液性无回声区>2.0 cm，甚至可以出现心脏摆动征（图 6）^[20]。

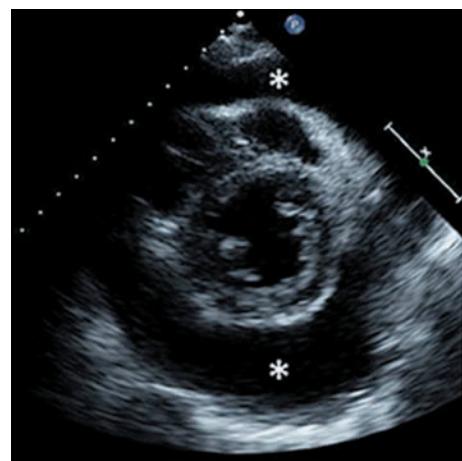


图 6 超声心动图显示肺癌患者应用纳武单抗治疗后出现大量心包积液（*所示）（引自 Front Oncol, 2019, 9:4^[20]）

(三) 超声心动图动态监测心包疾病的建议

超声心动图检查是诊断心包疾病的重要影像学方法，对早期准确发现心包积液、心包压塞有重要意义。虽然纤维素性心包炎患者超声心动图可以表现为正常，但一旦早期出现心包积液可以诊断急性心包炎。对心包积液定量和定位诊断有助于临床医生进一步处理。

随访过程中还应注意心包有无增厚钙化，正常心包厚度为 1~2 mm，增厚时一般为 3~5 mm，严重时可达 1 cm 以上，常以膈面增厚明显，心房和大动脉根部较少发生钙化。当严重钙化影响心脏舒张时，可出现体肺循环淤血的表现，超声心动图可出现心包增厚、粘连，心脏房室外形改变，心房增大，心室正常或稍小，室间隔抖动，心室舒张受限，肝淤血等缩

窄性心包炎的征象。尤其注意亚急性期出现心包积液的患者后期可能进展为缩窄性心包炎^[6]。

在观察放化疗引起的心包积液时也要注意，一些与心脏相关的原发恶性肿瘤本身也可引起心包积液，如黑素瘤、白血病、淋巴瘤、肺癌、乳腺癌和胃肠道肿瘤^[24]。超声心动图在观察时注意与既往心包积液对比，如积液量、部位、性质有无改变等。

要点概括

1. 化疗及放疗引起的心脏毒性反应，均呈剂量相关性，其心包疾病的发病率为 2.5%~28% 不等。

2. 急性心包炎于放化疗期间即可出现；亚急性心包炎发生在放化疗后几周内，可呈无症状性心包积液或有症状的心包炎；慢性心包炎多出现在放化疗后 6 个月~2 年，伴或不伴大量心包积液或心包压塞；可进一步发展成缩窄性心包炎。

3. 随访过程中密切观察心包积液量的变化，帮助判定是否出现心包压塞并及时处理；及时发现心包增厚粘连情况及心脏舒张受限导致的体肺循环淤血情况。

四、抗肿瘤治疗与冠心病

心肌缺血、梗死及缺血相关的心律失常是某些抗肿瘤治疗的副作用（表 4）^[5]。发生机制复杂，包括直接血管痉挛效应、内皮损伤以及急性动脉血栓，影响脂代谢造成继发的早期动脉粥样硬化等。此外，纵隔放疗也可能加速药物相关的冠脉损伤。

5-氟尿嘧啶及其口服剂型（卡培他滨）是治疗胃肠肿瘤的常用药物。其发生心肌缺血的概率根据服用剂量、疗程和方式的不同而不同，可高达 10%^[25]。服药期间可能表现为静息或运动时胸痛，并出现心肌缺血的心电图表现。5-氟尿嘧啶还可引起急性心肌梗死^[26]。在接受顺铂治疗的患者中，约有 2% 发生动脉血栓，造成急性心肌缺血和脑缺血^[27]。顺铂治疗成功的睾丸癌患者其冠心病发生率显著增高，20 年内的绝对风险高达 8%^[28]。免疫和靶向治疗中，阻断血

管内皮生长因子信号通路的药物具有增加冠脉血栓的风险。根据循证医学证据，抗血管内皮生长因子的小分子药物（酪氨酸激酶抑制剂）索拉非尼引起动脉血栓的概率为 1.7%，舒尼替尼为 1.4%^[29]。

纵隔放疗可能通过引发严重的动脉粥样硬化或非粥样硬化疾病，促进斑块破裂、血栓形成及冠脉痉挛，导致缺血性心脏病发生率升高^[30]。左侧乳腺癌放疗最常危及的是左前降支，霍奇金淋巴瘤多累及左主干、旋支和右冠状动脉（图 5）^[31]。病情进展可非常迅速，表现为急性冠脉综合征或突发死亡，但更多的患者长期无症状^[32]。淋巴瘤放疗相关的心脏疾病通常发生在治疗后 15~20 年^[33]。此外，放疗后冠心病的发生是剂量依赖的，一般认为胸部放射剂量达到 30 Gy 以上就有发生心血管疾病的可能^[34]。

（一）超声心动图检查方法和价值

抗肿瘤治疗患者冠心病诊断方法基本同常规冠心病患者，需要强调的是在抗肿瘤治疗前必须进行一次详细的超声心动图检查，以便后续评估有无抗肿瘤治疗相关冠心病产生，有助于临床选择合适干预时机，评估干预效果。为了保证随访过程中图像数据的可比性，应尽量做到历次检查均由同一医生操作，用同一超声仪器采集图像、采用同一软件分析图像。目前关于抗肿瘤治疗与冠心病的文献主要集中在发病率和预后方面，缺乏专门针对抗肿瘤治疗人群的冠心病超声心动图相关指标诊断价值的研究，以下内容中引用的数据均来自于一般人群的循证医学证据。

1. 室壁运动和厚度

已有报道抗肿瘤治疗可引起心肌梗死^[26]，应在心尖及胸骨旁系列长轴和短轴切面对节段性室壁运动进行全面观察和评价。推荐使用包括“心尖帽”在内的 17 节段划分法进行评分。结合冠状动脉与心肌供血的关系，可根据室壁运动情况对受损冠状动脉进行判断^[35]。心肌变薄、运动消失高度提示心肌梗死。当无法获得满意的清晰图像时，应采用心脏超声造影以更好地显示左心室内膜，观察室壁动度。

2. 左心室容积和射血分数

表 4 抗肿瘤治疗相关冠心病的病理生理机制

常见抗肿瘤治疗方法	病理生理机制	冠心病及急性心肌缺血的风险
氟嘧啶类(5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨)	内皮损伤 血管痉挛	最高约 18% 的患者出现心肌缺血； 最高约 7%~10% 出现隐性心肌缺血
铂类化合物(顺铂)	促凝状态 动脉血栓	睾丸癌治疗后 20 年绝对风险值高达 8%； 2% 的可能出现动脉血栓
血管内皮生长因子抑制剂(贝伐珠单抗、索拉非尼、舒尼替尼)	促凝状态 动脉血栓 内皮损伤	动脉血栓风险：贝伐珠单抗 3.8%，索拉非尼 1.7%，舒尼替尼 1.4%
放疗	内皮损伤 斑块破裂 血栓	心肌缺血风险升高 2~7 倍； 霍奇金淋巴瘤幸存患者 30 年内冠心病的累计患病率达 10%； 风险与放射剂量相关

注：译自 Eur Heart J, 2016, 37(36):2768-2801^[5]

由于冠心病患者常常存在节段性室壁运动异常，因此不推荐使用 M 型超声线性测量计算心室容积，应使用双平面法在心尖四腔和两腔切面测量左心室舒张末容积及收缩末容积，计算 LVEF。有条件的情况下应当使用三维超声进行自动测量^[36-37]。

3. 心肌应变

斑点追踪技术测量的心肌应变较射血分数能更早发现心肌损伤，而早期发现患者心肌损伤有助于及时调整抗肿瘤治疗方案。应常规应用斑点追踪技术检测心肌应变，通过对心肌各个节段的应变指标分析，通过牛眼图能够更加直观地诊断室壁运动异常^[38-39]。

4. 右心室功能分析

抗肿瘤治疗心肌损伤往往呈局灶性，因此右心室壁也可能受累。右心室侧壁 TAPSE <10 mm，诊断右心室心肌梗死的阳性预测值为 75%；根据舒张末期及收缩末期测量的右心室面积，可计算 FAC，该指标与 MRI 测量的 RVEF 相关性较高^[40]。

5. 舒张功能评价

心脏舒张功能改变往往是常规冠心病患者的早期改变，但抗肿瘤治疗冠心病患者心脏舒张功能异常的研究未见报道，建议采用 2016 年美国超声心动图学会推荐的舒张功能分级方法进行评估，在此不再赘述。

(二) 随访监测建议

抗肿瘤治疗前需明确有无冠心病并进行一次超声心动图检查，包括常规超声检查指标及心肌应变。化疗患者应在每个疗程结束后重复上述检查。放疗患者至少在疗程结束后行一次心脏超声检查，并在初次放疗 10~15 年后，终身定期行心脏超声检查。在抗肿瘤治疗过程中若出现可疑冠心病表现，应随时进行评估。

要点概括

1. 氟嘧啶类、铂类化合物、血管内皮生长因子抑制剂和放疗可能通过直接血管痉挛效应、内皮损伤以及急性动脉血栓，影响脂代谢造成继发的早期动脉粥样硬化等机制，引起心肌缺血、梗死及缺血相关的心律失常。

2. 对抗肿瘤治疗患者进行冠心病诊断的方法基本同普通患者，应重点对节段性室壁运动情况进行评价。推荐使用 17 节段划分法对室壁运动进行观察评估；应采用双平面法或三维超声测量 LVEF。必要时采用心腔造影以更好地评估节段性室壁运动情况及心室整体收缩功能。建议采用斑点追踪技术测量心肌应变以更早发现心肌运动异常。

3. 应当在抗肿瘤治疗前对患者是否已患有冠心

病及其他心血管疾病进行诊断。长期的临床和影像随访有助于及早诊断抗肿瘤治疗相关的远期冠脉并发症。

五、肺动脉高压

肺高血压 (PH) 是肿瘤相关药物治疗中少见但严重的并发症，国内外研究发现引起 PH 的肿瘤相关药物主要包括酪氨酸激酶抑制剂中的达沙替尼、烷化剂（主要为环磷酰胺）、抗代谢药物、植物碱类药物及细胞毒性抗生素类药物。

肿瘤相关药物性 PH 主要涉及的类型为药物相关肺动脉高压和毛细血管后 PH (PVOD)，即 1 型 PH，也称肺动脉高压 (PAH)^[41]。达沙替尼是酪氨酸激酶抑制剂的一种，引起 PAH 为毛细血管前病变，血流动力学特点为平均肺动脉压力 (mPAP) ≥ 25 mmHg，肺毛细血管楔压 (PCWP) ≤ 15 mmHg。临床注册研究发现达沙替尼引起 PAH 的发病率为 0.45%^[42]，3 年随访研究发现使用达沙替尼 PAH 发生率为 3%，伊马替尼为 0%^[43]。个别报道达沙替尼引起 PAH 的出现时间可早到 1 周^[44]，多数应用 8~74 月出现 PAH^[45]。

PAH 可能机制为以下两种：其一为药物引起的血管损伤及炎症反应^[46]；其二为抑制酪氨酸激酶导致血管平滑肌细胞增殖及血管收缩舒张功能失调^[47]。与其他原因的 PAH 的进行性及不可逆性不同，达沙替尼引起的 PAH 患者在停用达沙替尼后 mPAP 下降，症状改善，部分患者可完全好转，也有患者不能完全恢复正常，持续存在至少轻度的 PAH^[42,48]。因此仍需对患者进行长期随访及血流动力学评估，观察患者预后。

烷化剂及其他化学治疗药物：该类药物引起的 PVOD 是 PAH 的一种少见形式，血流动力学特点为 mPAP ≥ 25 mmHg，PCWP ≥ 15 mmHg^[41]。烷化剂引起的占 83.8%，大多为环磷酰胺 (43.2%)。动物实验证实烷化剂引起 PH 血管重构具有性别、时间和剂量依赖性。发生时间可在抗肿瘤治疗后 2~214 月^[49]。而其他抗代谢药物，植物碱类药物及细胞毒性抗生素等和肺静脉闭塞也有一定相关性。PVOD 主要特点为渐进性肺小静脉阻塞，病理表现为肺静脉被纤维组织弥漫广泛充填闭塞，无有效治疗药物，患者预后不佳^[49]。

(一) 超声心动图检查的方法和价值

超声心动图是筛选 PAH 最重要的无创性检查方法之一，接受放化疗的恶性肿瘤患者如出现相关的临床表现需要行超声心动图检查以评估其是否存在 PAH。Meta 分析显示经胸超声心动图对 PAH 诊断

特异度为 0.68, 敏感度为 0.82, 其单独检测 PAH 的特异性不够高^[50], 通常应用三尖瓣反流频谱及右心室流出道多普勒加速时间评估 PAH, 然而对于怀疑 PAH 的患者, 仍需要进一步检查, 包括右心导管, 以明确诊断^[51]。

1. 三尖瓣反流速度

超声心动图检查首先确定是否存在 PAH 的可能性, 可以根据静息状态下三尖瓣反流的速度以及其他提示存在 PAH 的超声心动图参数对其进行分层(图 7), 分为低、中、高度可能性(表 5, 6)^[50]。但超声心动图并不足以制定治疗方案提供充分的依据, 此时需要对患者行心导管检查。

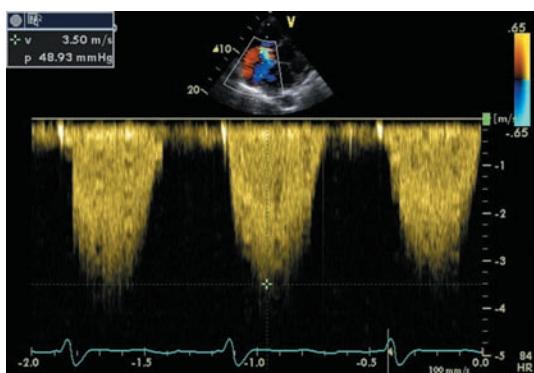


图 7 静息状态下测量三尖瓣反流速度, 进而估测肺动脉压

表 5 可疑患者存在 PAH 的可能性

三尖瓣反流速度峰值	存在肺动脉高压的其他参数 ^a	超声心动图检查提示存在肺动脉高压的可能性
<2.8 m/s 或者无法测得	否	低
<2.8 m/s 或者无法测得	是	中
2.9~3.4 m/s	否	
2.9~3.4 m/s	是	高
>3.4 m/s	不需要	

注: ^a: 见表 6。译自 Eur Heart J, 2016, 37(1):67-119^[50]

表 6 除三尖瓣反流速度以外其他提示存在肺动脉高压的超声心动图参数

A: 心室	B: 肺动脉	C: 下腔静脉或右心房
右心室基底段内径/左心室基底段内径>1	右心室流出道血流加速时间<105 ms 和(或)收缩中期切迹	下腔静脉内径>21 mm 且内径随呼吸塌陷率降低(深呼吸时<50%或平静呼吸时<20%)
间隔扁平(收缩期或者舒张期左心室偏心指数>1.1)	舒张早期肺动脉瓣反流速度>2.2 m/s	右心房面积(收缩末期)>18 cm ²
		肺动脉直径>25 mm

注: 表中任意两个不同类别(A/B/C)的参数阳性, 则表 5 中 PH 的存在可能性分层即发生改变。译自 Eur Heart J, 2016, 37(1):67-119^[50]

2. 存在 PAH 的其他参数

PAH 可导致右心室压力负荷明显增加, 可出现相应的二维超声结构及血流动力学改变。二维超声显示右心房、右心室扩大, 室间隔位置及运动异常, 右心室流出道及肺动脉增宽, 下腔静脉增宽及内径随呼

吸变化率异常。多普勒超声显示右心室流出道或肺动脉瓣口血流频谱异常、肺动脉瓣口反流速度增快等。严重患者可伴有右心室收缩及舒张功能的减低。

肺动脉压升高可能与年龄、肥胖、每搏排出量和动脉血压有关。肺动脉收缩压升高不一定表明肺血管阻力增加。值得注意的是右心室舒张功能参数和肺动脉压受左心收缩和舒张功能的影响。

(二) 随访监测的建议

接受有致 PAH 风险的相关肿瘤治疗前应行超声心动图检查, 在抗肿瘤治疗期间, 应定期行无创心肺血管检查, 包括心电图、肺 CT、肺功能等。超声心动图是筛选 PAH 最重要的无创性检查方法之一, 对于应用可能引起 PAH 的抗肿瘤药物治疗患者应该定期进行超声心动图检查, 无症状者每 3~6 个月检查一次, 出现症状后及时检查, 应一个月复查一次以评估是否存在 PAH 相关征象^[2,5]。

要点概括

1. PAH 是肿瘤相关药物治疗中少见但严重的并发症, 国内外研究发现引起 PAH 的肿瘤相关药物主要包括酪氨酸激酶抑制剂中的达沙替尼、烷化剂(主要为环磷酰胺)、抗代谢药物、植物碱类药物及细胞毒性药物。

2. 超声心动图是筛选 PAH 最重要的无创性检查方法之一, 对于应用可能引起 PAH 的抗肿瘤药物治疗患者应该定期进行超声心动图检查, 无症状者每 3~6 个月检查一次, 出现症状后及时检查, 应一个月复查一次以评估是否存在 PAH 相关征象。

3. 诊断首先依赖于患者的相关临床特点。辅助检查包括心电图、超声心动图、胸部 CT、肺功能、肺通气/灌注显像及血液学检查等, 确诊则需要应用右心导管检查。

六、抗肿瘤治疗其他心血管并发症

(一) 抗肿瘤治疗与高血压

高血压是一种常见的抗肿瘤治疗相关心血管并发症, 临床常用血管内皮生长因子抑制剂的高血压发生率为 11%~45%, 严重高血压的发生率可达 2%~20%。不同种类的肿瘤高血压的发生率也不相同, 研究显示肾癌病史是索拉非尼治疗后发生高血压的独立预测因素。此外, 年龄、体质指数、血脂异常以及与其他药物联用等也被认为与血管内皮生长因子抑制剂相关高血压有关。血管内皮生长因子抑制剂引起高血压发生的具体机制尚不明确, 可能与以下几个方面有关: ①NO 合成酶表达下调及 NO 释放减少; ②内皮素-1 等血管收缩刺激物分泌的增多; ③血管内皮生长因子

抑制剂对肾组织的损伤也可能与信号通路以及基因遗传改变相关机制有关^[5]。

高血压是心血管不良事件的独立危险因素，与心律失常、心衰等密切相关，高血压可引起左心重构以及心脏舒张功能的减退，也可引起左心室收缩功能的减退，因此，对抗肿瘤治疗相关高血压的监测尤为重要。除了用药前充分的风险评估、治疗过程中积极监测血压外，还需要在抗肿瘤治疗过程中利用常规二维超声、组织多普勒技术、二维及三维斑点追踪等多种技术，系统全面地监测心脏结构的变化以及早期心脏收缩及舒张功能的损害。监测内容主要包括：①常规二维超声指标，如左心室、左房大小及室壁厚度等；②多普勒参数，如二尖瓣口血流速度、三尖瓣反流峰值速度、二尖瓣环运动速度等；③二维及三维斑点追踪测定左心室各节段应变及整体应变参数；④心脏舒张和收缩功能测定。

(二) 抗肿瘤治疗与外周血管疾病及血栓栓塞性疾病

尽管无心血管疾病危险因素，约 30% 应用尼洛替尼、帕纳替尼或 BCR-ARL 酪氨酸激酶抑制剂的患者也会出现严重的外周动脉疾病。其他与肿瘤治疗相关的外周动脉毒性主要包括 Raynaud 现象和缺血性脑卒中（如 L-门冬酰胺酶、顺铂、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、紫杉醇）^[5]。外周动脉疾病可以发生在化学治疗早期，亦可发生在化学治疗几年后。

肿瘤患者动脉血栓事件发生率约为 1%，较为罕见，主要发生于以蒽环类、紫杉类和铂类为基础化学治疗药物的患者，预后较差。某些抗肿瘤药物，尤其是血管内皮生长因子抑制剂，可促进血栓形成。约 20% 的肿瘤住院患者可能存在静脉血栓栓塞，静脉血栓栓塞的形成与化学治疗相关，包括它的给药途径（如使用留置静脉导管），也与肿瘤本身和患者自身的静脉血栓形成风险因素相关^[5]。

动脉系统功能损伤发生时间较晚，可在化疗疗程结束后再进行动脉系统损伤评价。长期随访中发现，乳腺癌患者在放射治疗结束多年以后行 CTA 检查冠状动脉可见软斑形成^[52]。研究发现产生黏液的恶性肿瘤，如胰腺癌和胃癌、转移癌和其他高风险的恶性肿瘤（胃肠、膀胱、大脑、肾、睾丸、肺和淋巴瘤）通常与静脉血栓栓塞有关^[53-54]。

建议在化疗和放疗前后应用二维灰阶超声常规测量颈动脉内-中膜厚度变化；如有斑块形成，应观察动脉斑块形状、大小及容积的变化。常规筛查血栓高风险患者外周血管解剖结构和血流，确定外周动脉、静脉系统是否有血栓形成。推荐在头颈部肿瘤或淋巴瘤患者在放疗后（尤其是在放疗 5 年后）行脑血管超

声检查。若第一次检查结果异常，至少每 5 年进行一次双功能超声成像，甚至更早或更频繁地进行检查，以期及早发现脑动脉损伤及变化过程。

共识编写组成员

顾问：姜玉新 梁萍 韩雅玲 葛均波 张志仁 夏云龙 于金明

组长：张运

副组长：张梅 田家玮 尹立雪 许迪 袁建军 康春松 穆玉明
朱天刚 舒先红

执笔人：张梅 舒先红 周青 袁丽君 丛滔 尹立雪 许迪

专家组成员（按姓氏笔画顺序排序）

于金明（山东省肿瘤医院）；马小静（武汉亚洲心脏病医院）；王浩（北京阜外心血管病医院）；方理刚（中国医学科学院北京协和医院）；尹立雪（四川省人民医院）；邓又斌（华中科技大学同济医学院附属同济医院）；田家玮（哈尔滨医科大学附属第二医院）；丛滔（大连医科大学附属第一医院）；朱天刚（北京大学人民医院）；任卫东（中国医科大学附属盛京医院）；刘丽文（第四军医大学西京医院）；许迪（江苏省人民医院）；李华（新疆医科大学第四临床医院）；李建初（中国医学科学院北京协和医院）；杨军（中国医科大学附属第一医院）；张运（山东大学齐鲁医院）；张志仁（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院）；张梅（山东大学齐鲁医院）；邵群（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院）；纳丽莎（宁夏医科大学总医院心脏中心）；周青（武汉大学人民医院湖北省人民医院）；郑哲岚（浙江大学医学院附属第一医院）；姜玉新（中国医学科学院北京协和医院）；姚桂华（山东大学齐鲁医院）；袁丽君（第四军医大学唐都医院）；袁建军（河南省人民医院）；夏云龙（大连医科大学附属第一医院）；徐金锋（深圳市人民医院）；唐红（四川大学华西医院）；康春松（山西医科大学第一医院）；梁萍（中国人民解放军总医院）；葛均波（复旦大学附属中山医院）；韩雅玲（中国人民解放军沈阳军区总医院）；韩薇（哈尔滨医科大学附属第一医院）；智光（中国人民解放军总医院第一医学中心）；程蕾蕾（复旦大学附属中山医院）；舒先红（复旦大学附属中山医院）；游向东（浙江大学医学院附属第二医院）。谢明星（武汉协和医院）；穆玉明（新疆医科大学第一附属医院）

秘书：杨安琪（浙江大学医学院附属第一医院）；李萌萌（山东大学齐鲁医院）

参 考 文 献

- [1] Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(5): 467-478. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
- [2] Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography[J]. Echo Res Pract, 2017, 4(1): R33-R41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
- [3] Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician[J]. Clin Med Insights Cardiol, 2019, 13: 1179546819866445. DOI: 10.1177/1179546819866445.
- [4] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. Ann Oncol, 2012, 23 Suppl 7: vii155-vii166.

- [5] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (36): 2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- [6] Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(8): 721-740. DOI: 10.1093/ehjci/jet123.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
- [8] Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian cardiovascular society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7): 831-841. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.078.
- [9] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233-270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
- [10] Santoro C, Arpino G, Esposito R, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(8): 930-936. DOI: 10.1093/ehjci/jex033.
- [11] Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, et al. ANMCO/AIOM/AICO Consensus Document on clinical and management pathways of cardio-oncology: executive summary [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2017, 19(Suppl D): D370-D379. DOI: 10.1093/eurheartj/sux019.
- [12] Anqi Y, Yu Z, Mingjun X, et al. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy [J]. *Echocardiography*, 2019, 36(3): 495-502. DOI: 10.1111/echo.14252.
- [13] Chang WT, Shih JY, Feng YH, et al. The early predictive value of right ventricular strain in epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32(5): 550-559.
- [14] Bergamini C, Dolci G, Rossi A, et al. Left atrial volume in patients with HER2-positive breast cancer: one step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(3): 349-353. DOI: 10.1002/clc.22872.
- [15] Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology-strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 280: 163-175. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
- [16] Venneri L, Zoppellaro G, Khattar RS. Cardio-oncology: the role of advanced echocardiography in cancer patients [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(4): 249-258. DOI: 10.1080/14779072.2018.1443394.
- [17] Glass CK, Mitchell RN. Winning the battle, but losing the war: mechanisms and morphology of cancer-therapy-associated cardiovascular toxicity [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 30: 55-63. DOI: 10.1016/j.carpath.2017.06.009.
- [18] Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy [J]. *JAMA*, 2003, 290(21): 2831-2837.
- [19] Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, et al. Radiation-associated cardiac disease: a practical approach to diagnosis and management [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(8): 1132-1149. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.04.028.
- [20] Yamasaki M, Daido W, Saito N, et al. Pericardial effusion with tamponade in lung cancer patients during treatment with nivolumab: a report of two cases [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 4. DOI: 10.3389/fonc.2019.00004.
- [21] 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. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192.
- [22] Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(42): 2921-2964. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318.
- [23] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 309-325. DOI: 10.3322/caac.21341.
- [24] Kim H, Chung WB, Cho KI, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of cardiovascular toxicity related to anti-cancer treatment in clinical practice: an opinion paper from the working group on cardio-oncology of the korean society of echocardiography [J]. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2018, 26(1): 1-25. DOI: 10.4250/jcu.2018.26.1.1.
- [25] Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(5): 797-801.
- [26] Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(1): 75-82.
- [27] Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3466-3473. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5669.
- [28] Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4649-4657. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362.
- [29] Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2280-2285. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2757.
- [30] McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in

- Denmark and Sweden [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2): 167-175. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.016.
- [31] Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer [J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(11): 987-998. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
- [32] Orzan F, Brusca A, Conte MR, et al. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment [J]. *Br Heart J*, 1993, 69(6): 496-500.
- [33] van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(3): 235-243. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4444.
- [34] Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HL, et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3906-3913.
- [35] Stankovic I, Putnikovic B, Cvjetan R, et al. Visual assessment vs. strain imaging for the detection of critical stenosis of the left anterior descending coronary artery in patients without a history of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(4): 402-409. DOI: 10.1093/eihci/jeu206.
- [36] 方晓燕, 程蕾蕾, 潘向欧, 等. 三维斑点追踪显像技术评价食管癌患者同步放化疗中左心室功能的早期改变 [J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(7): 553-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.07.001.
- Fang XY, Cheng LL, Pan XO, et al. Early detection of left ventricular dysfunction in patients with esophageal cancer during concurrent chemoradiotherapy by real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography [J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2018, 27(7): 553-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2018.07.001.
- [37] 谭娅, 马会林, 胡波, 等. 斑点追踪分层应变技术评价心血管危险因素对表柔比星化疗乳腺癌患者左室运动功能的影响 [J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(1): 25-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2020.01.005.
- Tan Y, Ma HL, Hu B, et al. Influences of cardiovascular risk factors on left ventricular wall motion function in patients treated with epirubicin: a clinical study by layer-specific speckle tracking imaging [J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2020, 29(1): 25-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2020.01.005.
- [38] 李潜, 刘春丽, 袁建军, 等. 分层应变技术评价左侧早期乳腺癌保乳放疗后左心室收缩功能及同步性改变 [J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(2): 125-130. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2020.02.005.
- Li Q, Liu CL, Yuan JJ, et al. Evaluation of left ventricular systolic function and synchrony in patients with early left breast cancer after breast conserving radiotherapy by layer-specific strain technique [J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2020, 29(2): 125-130. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2020.02.005.
- [39] Liou K, Negishi K, Ho S, et al. Detection of obstructive coronary artery disease using peak systolic global longitudinal strain derived by two-dimensional speckle-tracking: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, 29(8): 724-735.e4. DOI: 10.1016/j.echo.2016.03.002.
- [40] Rallidis LS, Makavos G, Nihoyannopoulos P. Right ventricular involvement in coronary artery disease: role of echocardiography for diagnosis and prognosis [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(3): 223-229. DOI: 10.1016/j.echo.2013.12.001.
- [41] Shah NP, Wallis N, Farber HW, et al. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(11): 1060-1064. DOI: 10.1002/ajh.24174.
- [42] Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib [J]. *Circulation*, 2012, 125(17): 2128-2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
- [43] Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2014, 123(4): 494-500. DOI: 10.1182/blood-2013-06-511592.
- [44] Hong JH, Lee SE, Choi SY, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib for chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4): 937-942. DOI: 10.4143/crt.2013.155.
- [45] Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1). pii: 1700217. DOI: 10.1183/13993003.00217-2017.
- [46] Guignabert C, Phan C, Seferian A, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3207-3218. DOI: 10.1172/JCI86249.
- [47] Swords R, Mahalingam D, Padmanabhan S, et al. Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukemia and resistance or intolerance to imatinib [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2009, 3: 89-101.
- [48] Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(1): e4-6. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.08.007.
- [49] Ranchoux B, Günther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(2): 356-371. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.10.021.
- [50] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- [51] Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(22): 2778-2788. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2201.
- [52] Jacob S, Pathak A, Franck D, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 54. DOI: 10.1186/s13014-016-0627-5.
- [53] Riedl J, Kaider A, Reitter EM, et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(4): 670-678. DOI: 10.1160/TH13-07-0603.
- [54] Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2): 219-230. DOI: 10.1160/TH16-08-0615.