



SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE 学者介绍



姜 萌 博士
JIANG Meng Ph.D

主任医师、博士生导师
Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-3180-8419

姜 萌 (1976—), 上海交通大学医学院附属仁济医院心内科副主任。现任国际心血管磁共振学会中国委员会委员、中华医学会心血管病分会大血管组委员、中国医师协会心血管专委会心力衰竭学组委员、中国医师协会高血压专委会代谢学组委员、上海市医学会心血管病影像学组副组长、中国医师协会心力衰竭委员会委员等。主要从事心血管领域的疑难心肌病诊断和心力衰竭治疗研究,打造了临床与科研相结合的疑难心肌病-心力衰竭团队,系列成果被写入2012、2016年急性冠脉综合征指南,参与撰写《心血管磁共振成像技术检查规范中国专家共识》《2021中国心力衰竭诊断与治疗质量评价和控制指标专家共识》等10部共识。作为项目负责人主持国家自然科学基金4项,作为第一作者或通信作者发表SCI收录论文20余篇。获国家发明专利1项、软件著作权1项。入选上海市教育委员会高峰高原学科建设计划、上海晨星计划;获评上海市优秀学科/技术带头人、上海市卫生系统银蛇奖、上海市青年科技启明星、上海市医苑新星杰出人才、上海市教育委员会优秀青年教师、浦东10大杰出青年等。

该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设创新团队建设计划项目。

代表性论著

1. Jiang M, Xu J, He B. Diffuse Epicardial Involvement on Cardiac Magnetic Resonance Imaging[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(7): 845-846.
2. Jiang P, Feng ZH, Sheng L, Hu CX, Ma X, Zhang SY, Wu LM, Xiao X, Wang QX, Guo CJ, Qiu DK, Fang JY, Xu JR, Gershwin ME, Jiang M, Ma X, Pu J. Morphological, functional, and tissue characterization of silent myocardial involvement in patients with primary biliary cholangitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.035.
3. Guo Q, Wu LM, Wang Z, Sheng JY, Su X, Wang CQ, Gong XR, Yan QR, He Q, Zhang W, Xu JR, Jiang M, Pu J. Early detection of silent myocardial impairment in drug-naive patients with new-onset systemic lupus erythematosus: a three-center prospective study[J]. Arthr Rheum, 2018, 70(12): 2014-2024.

论著·临床研究

乳腺癌患者新辅助化疗早期的心肺功能和相关影响因素研究

柴烨子*, 马 珺*, 江雯琰, 刘启明, 卢启帆, 陶政宇, 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] 目的·探究乳腺癌患者新辅助化疗早期的心肺功能和相关影响因素。方法·连续入选2020年9月—2021年5月在上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺外科确诊的新发乳腺癌患者52例为化疗组,另选择与化疗组性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)匹配的健康志愿者52例为对照组。化疗组完成新辅助化疗第一周期后,与对照组在心内科医师的监督下完成心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)。收集并记录2组受试者的一般情况、血液学生物标志物、心电图、超声心动图等检查结果。结果·与对照组相比,化疗组的峰值摄氧量[(18.22±3.48) mL/(min·kg) vs (22.80±3.13) mL/(min·kg), $P=0.000$]、无氧阈[(12.09±2.35) mL/(min·kg) vs (14.93±2.60) mL/(min·kg), $P=0.000$]及氧脉搏[(7.67±1.45) mL/beat vs (8.87±1.29) mL/beat, $P=0.000$]明显降低。多元线性回归分析提示,乳腺癌患者新辅助化疗早期的BMI与其峰值摄氧量独立相关($\beta=-0.528$, $P=0.047$)。结论·通过CPET发现乳腺癌患者在新辅助化疗早期已经出现心肺功能的下降;较高的BMI与患者峰值摄氧量的降低独立相关;通过降低体质量,将BMI维持在正常水平,可能有助于改善患者的心肺功能和心血管疾病远期预后。

[关键词] 乳腺癌; 新辅助化疗; 心肺运动试验; 峰值摄氧量; 体质量指数

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.12.014 **[中图分类号]** R541.9 **[文献标志码]** A

Assessment of cardiopulmonary exercise capacity in early stage of patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy and related factors

CHAI Ye-zi*, MA Jun*, JIANG Wen-long, LIU Qi-ming, LU Qi-fan, TAO Zheng-yu, JIANG Meng#, PU Jun#

Department of Cardiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] **Objective**·To assess the cardiopulmonary exercise capacity in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy in the early stage and explore possible factors leading to the reduced functional tolerance in those patients. **Methods**·Fifty-two consecutive patients suffering from breast cancer and receiving neoadjuvant chemotherapy were included and completed cardiopulmonary exercise testing (CPET), laboratory tests, electrocardiograph and echocardiography after 1 cycle of chemotherapy in the Department of Cardiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from September, 2020 to May, 2021. Fifty-two healthy age-, gender- and body mass index (BMI)-matched volunteers were enrolled and received CPET as the control group. The general conditions, hematological biomarkers, electrocardiogram and echocardiography of the subjects in the two groups were collected and recorded. **Results**·Compared to the control group, the group of patients receiving neoadjuvant chemotherapy had reduced peak VO_2 [(18.22±3.48) mL/(min·kg) vs (22.80±3.13) mL/(min·kg), $P=0.000$], anaerobic threshold [(12.09±2.35) mL/(min·kg) vs (14.93±2.60) mL/(min·kg), $P=0.000$] and oxygen pulse [(7.67±1.45) mL/beat vs (8.87±1.29) mL/beat, $P=0.000$]. On multivariable regression analysis, BMI was independently associated with peak VO_2 ($\beta=-0.528$, $P=0.047$) of patients in the early stage of neoadjuvant chemotherapy. **Conclusion**·Decreased cardiopulmonary function could be detected in the early stage of neoadjuvant chemotherapy on patients with breast cancer via CPET. High BMI can be an independent predictor of the reduced peak VO_2 . Maintaining BMI at normal level by losing weight may help to improve patients' cardiopulmonary function and long-term cardiovascular prognosis.

[Key words] breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; cardiopulmonary exercise testing (CPET); peak VO_2 ; body mass index (BMI)

[基金项目] 国家自然科学基金(81971570);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(SHDC2020CR2025B);上海市科学技术委员会优秀技术带头人计划(21XD143210);上海市科学技术委员会医学创新研究专项(20Y11910500);上海市浦东新区卫生和计划生育委员会联合攻关项目(PW2018D-03);上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金(YG2019ZDA13);上海理工大学医工交叉研究基金(10-20-302-425);上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(20172014)。

[作者简介] 柴烨子(1996—),女,硕士生;电子信箱:cyz960707@126.com。马珺(1979—),女,主治医师,博士;电子信箱:drjunma@126.com。*为共同第一作者。

[通信作者] 姜萌,电子信箱:jiangmeng0919@163.com。卜军,电子信箱:pjun310@hotmail.com。#为共同通信作者。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China(81971570); Shanghai Shengkang Hospital Development Center Three-year Action Plan: Promoting Clinical Skills and Innovation in Municipal Hospital (SHDC2020CR2025B); Advanced Technology Leader of Shanghai Science and Technology Committee (21XD143210); Innovation Research Project of Shanghai Science and Technology Commission (20Y11910500); Shanghai Pudong Municipal Health Commission-Joint Research Project (PW2018D-03); Medical-Engineering Cross Research of Shanghai Jiao Tong University (YG2019ZDA13); Medical-Engineering Cross Research of University of Shanghai for Science and Technology (10-20-302-425); Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20172014)。

[Corresponding Author] JIANG Meng, E-mail: jiangmeng0919@163.com. PU Jun, E-mail: pjun310@hotmail.com. #Co-corresponding authors.



2020年,世界卫生组织国际癌症研究机构发布全球最新癌症负担数据^[1],乳腺癌超过肺癌成为全球第一大肿瘤,仅2020年全球新确诊乳腺癌患者达226万,约占所有新确诊癌症病例的11.7%。一方面,随着乳腺癌诊疗手段的革新和靶向治疗药物的发展,患者的无病生存期和总生存期显著延长^[2]。另一方面,化学治疗(化疗)以及靶向药物引起的心血管毒性在很大程度上抵消了有效治疗给乳腺癌患者带来的益处^[3]。Riihimäki等^[4]对3 676 472名瑞典女性居民进行了长达19年的随访,其中122 217名女性在此期间确诊为乳腺癌,乳腺癌患者和普通人群心血管死亡率分别为10.4%和7.5%,校正年龄、社会经济指数等因素后,乳腺癌患者冠心病、心力衰竭和其他心脏病死亡风险分别是普通人群的1.14、1.29和1.24倍。因此,密切的心血管功能监测和改善预后相关因素对乳腺癌患者当前疗效和远期预后均有一定价值。体质量指数(body mass index, BMI)是衡量人体胖瘦程度和健康状态的指标,过高的BMI与心力衰竭、冠心病等多种心血管疾病的发生密切相关^[5];较高的BMI与多种恶性肿瘤的发病风险呈正相关^[6],同时BMI过低也会增加某些癌症的发病风险。心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)可在静息下、运动时以及恢复期监测患者每次呼吸的摄氧量、二氧化碳排出量、血压、心跳等指标的变化,对评估乳腺癌患者的心肺储备功能很有价值。既往研究多集中于BMI对乳腺癌患者发病风险及远期预后的影响,较少关注乳腺癌新辅助化疗早期不同BMI水平患者的心肺功能差异。本研究旨在应用CPET检查探索乳腺癌患者新辅助化疗早期的心肺功能,尤其是不同BMI患者心肺功能及运动耐量水平的差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入选2020年9月—2021年5月期间在上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺外科确诊的新发乳腺癌患者52例为化疗组,所有入组乳腺癌患者接受相同的新辅助化疗方案:4个周期,每个周期28 d,紫杉醇(80 mg/m²,第1、8、15、22日)、顺铂(25 mg/m²,第1、8、15日)联合赫赛汀(首次剂量4 mg/kg,其后每周2 mg/kg)。完成新辅助化疗第一周期后,入组患者接受CPET等检查。入选标准:①在医院乳腺外科初诊为乳腺癌,病理证实为原发性浸润性乳腺癌(I/II期)患者。②年龄在18~70岁。③人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性,经乳腺外科及其

他多学科评估可以耐受新辅助化疗者。④开始新辅助化疗前,经超声心动图评估心功能正常者。排除标准:①妊娠期、哺乳期患者。②有影像学或病理学证实存在肿瘤远处转移的患者。③有免疫缺陷病史,或有器官移植史。④存在影响药物服用和吸收的多种因素。⑤有严重的危害患者安全或影响患者完成研究的伴随疾病(包括但不限于严重的糖尿病、活动性感染、甲状腺疾病等)。⑥有任何不能耐受心肺运动试验的情况。⑦研究者认为患者不适合参加本研究的其他情况,如长期高水平体力活动者(如运动员、中重度健身爱好者)。另选择52例与化疗组性别、年龄、BMI匹配并无基础心肺疾病,经超声心动图评估无心功能异常的健康志愿者作为对照组。研究获上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准[审批号:仁济伦理(KY2020-189)],并于临床试验数据库注册(注册号:NCT04510532)。受试者知情并签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

收集2组受试的一般情况,包括性别、年龄、身高、体质量、既往史等。根据BMI将化疗组患者分为正常体质量亚组(BMI<25.00 kg/m²)、超重及肥胖亚组(BMI≥25.00 kg/m²)。留取受试者血液,检测血N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)、B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulation expressed gene2, sST2)。

1.3 经胸超声心动图检查

化疗组患者完成新辅助化疗第一周期后,在CPET检查前完成经胸超声心动图检查(LOGIQ E9; GE Healthcare, 美国)。纳入指标:左心房内径(left atrial dimension, LAD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)。

1.4 CPET检查

化疗组与对照组在心内科医师的全程监督下,完成标准递增功率的症状限制性踏车运动试验。记录受试者的静息心率、峰值心率、血压、血氧饱和度,记录每次

呼吸的通气量、摄氧量及二氧化碳排出量等。通过计算峰值运动时最大连续30 s的平均摄氧量得出峰值摄氧量(peak VO_2)。CPET检查结束后同时计算出峰值代谢当量(peak metabolic equivalent, peak MET)、无氧阈(anaerobic threshold, AT)、二氧化碳通气当量斜率(VE/VCO_2 slope)、氧脉搏(oxygen pulse, O_2P)等指标。出现下列任意一种情况则终止CPET:患者出现明显不适(包括但不限于胸痛、呼吸困难、头晕、心悸等);患者感到疲乏要求终止;运动过程中出现各种严重的心律失常。

1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行数据处理和统计学分析。使用Shapiro-Wilk test进行正态性检验。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。使用独立样本 T 检验、Mann-Whitney U test非参数秩和检验比较2组间差异。定性资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行比较。变量间相关性检验使用Pearson相关分析。使用多元线性回归分析对可能影响peak VO_2 的指标进行单因素及多因素分析。

2 结果

2.1 基线资料与临床指标比较

化疗组和对照组分别纳入52名女性受试者,如表1所示。化疗组与对照组的年龄、BMI差异均无统计学意义;化疗组既往有高血压病史者占15.4%,有高脂血症病史者占11.5%,有糖尿病病史者占5.8%,有肿瘤家族史者占5.8%;超声心动图提示,与对照组相比,化疗组患者心脏收缩、舒张功能均处于正常范围,2组比较差异无统计学意义。

2.2 化疗组与对照组的CPET指标比较

化疗组完成新辅助化疗第一周期后,行CPET检查,结果见表2。CPET检查过程中无恶性心律失常、晕厥等严重不良事件发生。化疗组的peak VO_2 、peak MET、AT及 O_2P 较对照组明显降低,差异有统计学意义(均 $P=0.000$)。

2.3 不同BMI水平的乳腺癌患者新辅助化疗早期CPET及其他检查指标比较

正常体质量亚组($n=39$)与超重及肥胖亚组($n=13$)CPET及其他检查指标比较结果见表3。超重及肥胖亚组的peak VO_2 ($P=0.006$)、peak MET ($P=0.004$)、AT ($P=0.017$)较正常体质量亚组降低,差异有统计学意义;超

表1 化疗组与对照组人口学资料及临床指标比较

Tab 1 Comparison of demographic data and clinical indicators between chemotherapy group and control group

Indicator	Control group ($n=52$)	Chemotherapy group ($n=52$)	P value
Female/ $n(\%)$	52 (100.0)	52 (100.0)	1.000
Age/year	51 (43,60)	49 (41,58)	0.385
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	22.61 \pm 2.87	23.04 \pm 2.35	0.411
Clinical feature			
Hypertension/ $n(\%)$	5 (9.6)	8 (15.4)	0.374
Hyperlipidemia/ $n(\%)$	4 (7.7)	6 (11.5)	0.506
Diabetes/ $n(\%)$	—	3 (5.8)	—
Smoking/ $n(\%)$	—	—	—
Family history of cancer/ $n(\%)$	—	3 (5.8)	—
Laboratory examination			
NT-proBNP/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	22.04 (12.93,32.34)	23.98 (11.04, 40.56)	0.902
BNP/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	23.00 (16.00,35.00)	17.00 (13.00, 27.00)	0.098
ST2/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	19.55 \pm 5.35	21.98 \pm 7.60	0.103
Indicators of Echocardiography			
LAD/mm	34.27 \pm 4.14	33.58 \pm 4.43	0.387
LVEDD/mm	44.06 \pm 3.58	44.65 \pm 3.19	0.601
LVESD/mm	28.55 \pm 2.68	28.68 \pm 2.38	0.501
IVST/mm	8.24 \pm 1.35	8.08 \pm 1.36	0.388
LVPWT/mm	7.85 \pm 0.83	7.70 \pm 1.08	0.240
LVEF/%	64.61 \pm 3.39	64.02 \pm 3.77	0.734

表2 化疗组与正常对照组的CPET指标比较

Tab 2 Comparison of CPET indexes between chemotherapy group and control group

Indicator	Control group ($n=52$)	Chemotherapy group ($n=52$)	P value
Peak VO_2 /($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	22.80 \pm 3.13	18.22 \pm 3.48	0.000
Peak MET	6.51 \pm 0.89	5.20 \pm 1.00	0.000
AT/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	14.93 \pm 2.60	12.09 \pm 2.35	0.000
VE/VCO_2 slope	27.35 \pm 3.08	27.13 \pm 3.28	0.728
$\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ /($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{W}^{-1}$)	10.16 \pm 1.37	9.50 \pm 1.39	0.017
O_2P /($\text{mL}\cdot\text{beat}^{-1}$)	8.87 \pm 1.29	7.67 \pm 1.45	0.000
Resting SBP/mmHg	118.93 \pm 17.69	116.08 \pm 16.27	0.550
Resting DBP/mmHg	68.59 \pm 10.92	71.76 \pm 10.16	0.285
Peak SBP/mmHg	158.27 \pm 24.61	150.95 \pm 25.22	0.155
Peak DBP/mmHg	72.58 \pm 14.19	73.27 \pm 17.04	0.828
Resting HR/($\text{beat}\cdot\text{min}^{-1}$)	68.35 \pm 8.76	68.51 \pm 11.15	0.945
Peak HR/($\text{beat}\cdot\text{min}^{-1}$)	147.79 \pm 15.33	143.31 \pm 17.43	0.167

Note: $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ —oxygen uptake/power slope; SBP—systolic blood pressure; DBP—diastolic blood pressure; HR—heart rate; bpm—beat/min; 1 mmHg=0.133 kPa.

声心动图提示,超重及肥胖亚组LAD较正常体质量亚组增大($P=0.033$),但LVEF在2组间的差异无统计学意义($P=0.691$);2个亚组间的血液学生物标志物差异无统计学意义。

表3 体质量正常亚组与超重及肥胖亚组的CPET及其他检测指标比较

Tab 3 Comparison of CPET indexes between overweight and obesity subgroup and normal subgroup

Indicator	Normal BMI subgroup (n=39)	Overweight and obesity subgroup (n=13)	P value
Indicators of CPET			
Peak VO ₂ /(mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	18.84±3.62	16.38±2.22	0.006
Peak MET	5.39±1.04	4.65±0.63	0.004
AT/(mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	12.44±2.51	11.05±1.38	0.017
VE/VCO ₂ slope	27.07±3.52	27.33±2.54	0.806
ΔVO ₂ /ΔWR/(mL·min ⁻¹ ·W ⁻¹)	9.39±1.02	9.82±2.15	0.502
O ₂ P/(mL·beat ⁻¹)	7.52±1.55	8.10±1.02	0.219
Resting SBP/mmHg	117.37±17.79	112.00±10.26	0.493
Resting DBP/mmHg	72.58±11.10	69.17±6.40	0.485
Peak SBP/mmHg	148.94±25.31	155.77±25.32	0.419
Peak DBP/mmHg	74.71±17.27	69.85±16.64	0.394
Resting HR/(beat·min ⁻¹)	67.66±10.08	69.64±11.18	0.318
Peak HR/(beat·min ⁻¹)	144.15±16.79	140.77±19.72	0.550
Indicators of echocardiography			
LAD/mm	32.77±4.23	36.50±4.14	0.033
IVST/mm	7.93±1.33	8.63±1.41	0.206
LVPWT/mm	7.55±1.02	8.25±1.17	0.105
LVEF/%	63.90±3.04	64.38±5.56	0.691
Laboratory examination			
BNP/(pg·mL ⁻¹)	21.44±14.38	23.83±12.68	0.607
NT-pro BNP/(pg·mL ⁻¹)	27.17±19.76	29.97±24.51	0.686

2.4 影响乳腺癌患者新辅助化疗早期 peak VO₂ 值的单因素及多因素线性回归分析

单因素分析显示, 乳腺癌患者新辅助化疗早期的 peak VO₂ 与 BMI、静息收缩压、IVST、LVPWT 相关, 而与既往高血压史、糖尿病史及高脂血症史等无关。多元线性回归分析提示 (表4), 患者的 BMI 是 peak VO₂ 的独立预测因素; 随着 BMI 的升高, 患者的 peak VO₂ 逐渐下降 ($\beta=-0.528$, $P=0.047$)。

表4 化疗组各指标与 peak VO₂ 的单因素与多因素线性回归分析Tab 4 Univariable and multivariable linear regression analysis of clinical features and peak VO₂

Indicator	Univariable		Multivariable	
	β	P value	β	P value
Age	-0.216	0.124	-	-
BMI	-0.480	0.000	-0.528	0.047
Hypertension	-0.113	0.512	-	-
Diabetes	-0.191	0.263	-	-
Hyperlipidemia	-0.051	0.766	-	-
Resting SBP	-0.534	0.006	-0.475	0.093
IVST	-0.411	0.011	-0.185	0.663
LVPWT	-0.410	0.012	0.238	0.564

3 讨论

本研究纳入初诊乳腺癌患者, 重点关注乳腺癌患者在新辅助化疗早期的心肺功能改变并探讨其可能的影响因素。研究表明, 在新辅助化疗早期, 患者的临床症状、血液学生物标志物、超声心动图等检查尚未出现明显异常指征时, 已经存在心肺功能的下降。通过 CPET 检查发现, 化疗组的 peak VO₂、O₂P 以及 AT 均较健康对照人群降低, 差异有统计学意义。对化疗组进行亚组分析显示, 超重及肥胖亚组较正常体质量亚组 peak VO₂、peak MET、AT 降低, 差异有统计学意义。校正年龄、性别以及高血压史等混杂因素后发现, BMI 是患者 peak O₂ 下降的独立预测因素; 随着 BMI 的升高, 患者的 peak VO₂ 逐渐降低。

目前, CPET 研究多运用在冠心病^[7-8]及心力衰竭的诊疗、预后上, 而对化疗导致的心脏毒性既往关注较少。临床上, 对化疗后心脏毒性的评价主要依靠临床表现、血液学生物标志物、心电图、超声心动图等检查。然而, 生物标志物如 BNP、TNI 的改变往往提示患者已经存在明显的心肌损伤, 并非早期。超声心动图是目前评价心

肌收缩和舒张功能最常用的方法;但是,由于左心室心力储备较大,只有当心肌严重受损时才会出现射血分数的异常。本研究中,患者血液学生物标志物、超声心动图指标较正常人群无显著性差异,但CPET检查结果显示,患者在新辅助化疗早期已出现心肺功能的下降。因此本研究认为,将CPET纳入乳腺癌新辅助化疗患者心脏功能评价指标,对于化疗造成的心肺功能损伤的早期发现及后续心脏康复治疗和指导意义重大。

CPET可从静息状态开始持续监测受试者每次呼吸的摄氧量、二氧化碳排出量、血压、心跳等指标的变化。其中,peak VO_2 作为CPET的主要测定参数,是评价患者是否存在心功能受限的黄金标准以及相应的预后指标。Sato等^[9]纳入1 190例心力衰竭患者,发现peak VO_2 与患者心血管不良事件的发生以及心源性死亡、全因死亡密切相关。Palau等^[10]对射血分数保留心力衰竭患者预后进行评估,发现peak VO_2 联合peak VO_2 预测百分比是心血管不良事件以及心力衰竭再入院的独立预测因子。AT是指人体在负荷逐级增加的运动过程中,能量代谢从有氧转为由有氧和无氧共同供应的转折点,不受患者主观因素的影响,代表了肌肉线粒体利用氧的能力。本研究中,AT在对照组以及新辅助化疗正常体质量亚组、超重及肥胖亚组依次降低,表明新辅助化疗早期患者出现携氧能力下降的同时,机体利用氧的功能也出现了损伤,而较高的BMI进一步加重了这种损伤。通过CPET纳入peak VO_2 、AT等指标评价乳腺癌新辅助化疗患者携氧、用氧能力,早期识别患者的心肺功能损伤,对后续必要的药物干预和心脏康复工作有一定指导意义。

本研究探讨了乳腺癌患者新辅助化疗早期的心肺功能,重点关注peak VO_2 在新辅助化疗早期的改变及可能的影响因素。多因素回归分析发现,BMI是peak VO_2 的负性相关因素。BMI是国际上衡量人体肥胖程度以及是否健康的一个常用指标。对于成年人,BMI的变化主要

是因为体质量而不是身高,BMI值较高常表示体内脂肪含量过多以及有不同程度的能量代谢异常。既往研究^[11-13]表明,肥胖是乳腺癌的不良预后因素。Chan等^[14]对82项乳腺癌随访研究进行meta分析,共纳入213 075例乳腺癌幸存者和41 477例死亡者,发现无论是绝经前或绝经后女性,较高的BMI与总生存率和乳腺癌生存率呈负相关。本研究中BMI与乳腺癌患者新辅助化疗早期peak VO_2 呈负性独立相关。个体peak VO_2 的差异与其携氧能力和摄氧能力相关,肥胖患者尤其是腹部肥胖患者,胸腹部脂肪增多,呼吸时膈肌移位受限,呼吸阻力增加,负荷加重,最终有效气体交换容积减少,每单位体积动脉血含氧量降低;肿瘤化疗患者大多处于轻度及以上贫血状态,血红蛋白含量降低进一步导致机体摄氧能力下降。肥胖患者由于全身脂肪增加,氧耗和能量代谢需求增加,供需失衡,机体长期处于慢性缺氧状态,持续缺氧促进全身炎症信号上调,加重化疗药物导致的心脏结构以及功能损害^[15-16];另一方面,脂肪堆积在肝脏、肾脏,加重肝功能、肾功能损伤,导致化疗药物分解和排泄途径受损,毒性蓄积,加重患者心肺功能损伤和预后不良。也有研究认为,较高的BMI引起的乳腺、心血管预后不良可能与超重及肥胖患者容易出现胰岛素抵抗、促有丝分裂活动旺盛以及抗凋亡细胞因子相关^[17-18]。鉴于入组患者均处于新辅助化疗早期,通过超声心动图评估的心功能尚处于正常范围,“肥胖悖论”^[19]在本研究中并未体现。

本研究的局限:①样本量相对小。②缺少对乳腺癌新辅助化疗患者化疗晚期及预后情况的收集和分析。③缺少不同BMI的乳腺癌新辅助化疗患者的预后结果。

综上所述,CPET可在新辅助化疗早期识别乳腺癌患者心肺功能的下降;BMI是患者peak VO_2 降低的独立相关因素,减轻体质量,将BMI维持在正常范围内可能有助于改善新辅助化疗患者的心肺功能和远期心血管预后。

参·考·文·献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Cobleigh M, Yardley DA, Brufsky AM, et al. Baseline characteristics, treatment patterns, and outcomes in patients with HER2-positive metastatic breast cancer by hormone receptor status from SystHERs[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(5): 1105-1113.
- [3] Florescu DR, Nistor DE. Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: a well-known yet unresolved problem[J]. Discoveries (Craiova), 2019, 7(1): e89.
- [4] Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, et al. Death causes in breast cancer patients[J]. Ann Oncol, 2012, 23(3): 604-610.
- [5] Hall ME. Body mass index and heart failure mortality: more is less?[J]. JACC: Heart Fail, 2018, 6(3): 243-245.
- [6] Recalde M, Davila-Batista V, Díaz Y, et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 10.
- [7] Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing[J]. Eur Heart J, 2003, 24(14): 1304-1313.
- [8] Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation[J]. Circulation, 2002, 106(6): 666-671.
- [9] Sato T, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Cardiopulmonary exercise testing as



- prognostic indicators: comparisons among heart failure patients with reduced, mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(18): 1979-1987.
- [10] Palau P, Domínguez E, Núñez E, et al. Peak exercise oxygen uptake predicts recurrent admissions in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 71(4): 250-256.
- [11] Fedele P, Orlando L, Schiavone P, et al. BMI variation increases recurrence risk in women with early-stage breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(15): 2459-2468.
- [12] Warren LEG, Ligibel JA, Chen YH, et al. Body mass index and locoregional recurrence in women with early-stage breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(12): 3870-3879.
- [13] Scholz C, Andergassen U, Hepp P, et al. Obesity as an independent risk factor for decreased survival in node-positive high-risk breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(3): 569-576.
- [14] Chan DSM, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1901-1914.
- [15] Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1553-1561.
- [16] Kamimura K, Matsumoto Y, Zhou Q, et al. Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(3): 633-641.
- [17] Kushlinskii NE, Gershtein ES, Nikolaev AA, et al. Insulin-like growth factors (IGF), IGF-binding proteins (IGFBP), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of patients with colorectal cancer[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 156(5): 684-688.
- [18] Yu H, Mistry J, Nicari MJ, et al. Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I, and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation[J]. *J Clin Lab Anal*, 1999, 13(4): 166-172.
- [19] Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(2): 151-156.

[收稿日期] 2021-08-04

[本文编辑] 徐敏

“双一流”暨高水平地方高校建设项目

一流学科——药学

瞄准药学科学前沿和经济社会发展对重大疾病创新药物、食品药品安全的迫切需求,以科研创新和成果转化为重点,提升跨学科、跨行业的协同创新能力和知识服务能力;加强高端人才引进培养和学科结构的优化,建设国际领先的药物设计和结构生物学、高内涵药物筛选、药物动力学和药物代谢组学、药物毒理学和转化毒理学等技术平台,以及符合国际规范的临床试验基地;关注药理学、临床药理学和毒理学等重点研究方向;争取成为具有明显特色和一定国际影响的学科,药学一级学科点跻身国内学科排名前10%。

