

基于心电心音图—血液指标的列线图对化疗后心脏不良事件风险的预测研究

刘妍¹, 李袁飞², 张文平¹, 贾瑞³, 平梅²

Prediction of Risk of Cardiac Adverse Events After Chemotherapy Based on Acoustic Cardiography-Blood Index Nomogram

LIU Yan¹, LI Yuanfei², ZHANG Wenping¹, JIA Rui³, PING Mei²

1. School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2. Department of Oncology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan

030001, China; 3. The First Clinical Medical School of Shanxi Medical University, Taiyuan

030001, China

Corresponding Author: LI Yuanfei, E-mail: liyflinda@163.com

Abstract: Objective To evaluate the risk of cardiac adverse events in patients with malignant tumors after chemotherapy by using a combination of acoustic cardiography and blood indices. **Methods** A total of 171 patients with malignant tumor who received chemotherapy were included. They were divided into cardiac adverse event group and non-cardiac adverse event group in accordance with whether cardiac adverse events occurred after chemotherapy. The general data, blood indices before chemotherapy, and acoustic cardiography-related indices in the early stage (1-3 cycles) of chemotherapy of the two groups were analyzed. The possible influencing factors were determined by binary logistic regression analysis, and the nomogram was drawn. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prediction ability of the nomogram. **Results** Cardiac adverse events occurred in 44 of 171 patients with malignant tumors after chemotherapy, and the incidence of cardiac adverse events was 25.73%. Binary logistic regression results showed that age, red blood cell distribution width (RDW) before chemotherapy, activated partial thromboplastin time (APTT), and electromechanical activation time (EMAT) at the early stage of chemotherapy were independent predictors of cardiac adverse events in chemotherapy patients. The area under the ROC curve of the nomogram was 0.768 (95%CI: 0.693-0.843, $P < 0.001$). **Conclusion** A nomogram based on age, pre-chemotherapy RDW, APTT, and EMAT at the early stage of chemotherapy is useful for early assessment of the risk of cardiac adverse events in chemotherapy patients.

Key words: Acoustic cardiography; Blood index; Malignant tumor; Cardiac adverse events; Nomogram

Funding: Research Project Supported by Shanxi Scholarship Council of China (No. 2020-171); Fund Program for the Scientific Activities of Selected Returned Overseas Professionals in Shanxi Province (No. 1176)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: **目的** 探讨心电心音图联合血液指标预测恶性肿瘤患者化疗后发生心脏不良事件的风险。**方法** 前瞻性收集171例恶性肿瘤患者。根据患者化疗结束后是否出现心脏不良事件分为心脏不良事件组和无心脏不良事件组,分析两组患者一般资料、化疗前血液指标与化疗早期(1~3周期)心电心音图相关指标,将可能影响因素进行二元Logistic回归分析确定独立预测因素并绘制列线图,利用受试者操作特征(ROC)曲线评估列线图预测能力。**结果** 171例患者化疗结束后有44例发生心脏不良事件,发生率25.73%。二元logistic回归结果表明年龄、化疗前红细胞分布宽度(RDW)、活化部分凝血酶原时间(APTT)和化疗早期心脏电-机械激动时间(EMAT)是化疗患者发生心脏不良事件的独立预测因子,基于此绘制列线图,ROC曲线评估AUC为0.768(95%CI: 0.693~0.843, $P < 0.001$)。

结论 基于年龄、化疗前RDW、APTT和化疗早期EMAT绘制的列线图有助于早期评估化疗患者发生心脏不良事件的风险。

关键词: 心电心音图; 血液指标; 恶性肿瘤; 心脏不良事件; 列线图

中图分类号: R730.7

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2023-12-22; 修回日期: 2024-01-28

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目(2020-171); 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(1176)

作者单位: 1. 030001 太原, 山西医科大学公共卫生学院; 2. 030001 太原, 山西医科大学第一医院肿瘤科; 3. 030001 太原, 山西医科大学第一临床医学院

通信作者: 李袁飞(1975-), 女, 主任医师, 副教授, 主要从事结直肠恶性肿瘤相关研究, E-mail: liyflinda@163.com, ORCID: 0000-0002-6313-0254

作者简介: 刘妍(1998-), 女, 硕士在读, 主要从事抗肿瘤药物心脏毒性研究, ORCID: 0009-0000-1774-8582

0 引言

化疗药物在发挥有效抗肿瘤作用的同时,也会产生一系列的不良反应,如肾脏毒性、肝脏毒性、神经毒性和心脏毒性^[1]等。抗肿瘤药物导致心脏毒性的发生率差异较大,有报道显示为2%~3%左右,也有研究显示发生率高达37.5%^[2]。事实上,化疗药物所致心脏毒性在临床中常常被低估,鉴于大量临床病例报告证明心脏毒性一旦发生即可危及患者生命,因此尽早地对相关心脏不良事件进行预测显得异常重要^[3]。近年来,心电图在各种心血管疾病的诊断及治疗中的研究均有着很大的进展。心电图参数与B型钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心功能分级存在密切相关性,可作为心力衰竭患者诊断和评估的辅助指标,且在住院期间测得延长的心脏电-机械激动时间(electro-mechanical activation time, EMAT)有助于预测独立于N末端BNP前体的急性心力衰竭患者的心血管结局。但在化疗药物所致心脏不良事件的预测中罕有报道。本研究前瞻性收集恶性肿瘤患者化疗早期EMAT、收缩前期(pre ejection period, PEP)等心电图指标结合化疗前血液指标绘制列线图,旨在探索化疗早期心电图与血液指标对化疗后患者发生心脏不良事件的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性收集2022年8月至2023年6月于山西医科大学第一医院肿瘤科接受化疗的恶性肿瘤患者资料。纳入研究的患者均按照恶性肿瘤诊治指南中相应方案与剂量进行规范化疗。本研究获得山西医科大学第一医院伦理委员会的批准。

患者纳入标准:(1)明确诊断为恶性肿瘤;(2)既往无心脏病史;(3)化疗前常规十二导联心电图及心功能评价未见异常。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)未进行至少6周期化疗(死亡前十二导联心电图出现新的异常除外);(3)同期接受过放射性治疗;(4)不同意进行心电图检测。

患者一般资料包括年龄、性别、用药类型、癌症种类、是否吸烟、是否饮酒、是否手术、有无高血压病史、糖尿病病史。收集患者化疗前血液指标:血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、钙(Calcium, Ca)、凝血酶原时间(prothrombin

time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体(D-dimer)。在化疗1~3周期对患者进行心电图检测,收集患者心脏电-机械激动时间(electro-mechanical activation time, EMAT)、心脏电-机械活动时间比值(EMAT%)、收缩前期(pre ejection period, PEP)、左室射血时间(left ventricular ejection time, LVET)和左室收缩时间(left ventricular systolic time, LVST)。

1.2 心脏不良事件结局

患者规范化疗结束后十二导联心电图结果有新出现的ST段改变、T波倒置、异常Q波、完全性传导阻滞等描述^[4]。根据十二导联心电图出现新的异常结合患者化疗后肌钙蛋白T、肌钙蛋白I、N末端BNP前体、肌酸激酶同工酶等心肌生物标志物是否有异常值将心脏不良事件分为心律失常与心肌缺血。

1.3 统计学方法

应用SPSS 25.0统计软件和R4.2.2软件进行分析,计数资料以%表示,两组比较行卡方检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行 t 检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。对纳入的影响因素进行二元Logistic回归分析并建立列线图模型,绘制受试者操作特征(ROC)曲线与校准曲线评估模型的预测价值。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入171例患者,男性125例(73.10%),女性46例(26.90%);平均年龄62.41岁;有44例在化疗结束后发生了心脏不良事件,发生率为25.73%。消化系统恶性肿瘤患者较多,占比75.4%。无心脏不良事件组与心脏不良事件组患者一般资料比较见表1。

2.2 心脏不良事件的发生

发生心脏不良事件的44例患者中28例仅发生心律失常,具体表现为心动过缓(13例)、心动过速(4例)、心律不齐(5例)、I度房室传导阻滞(5例)、室内传导阻滞(7例)、期前收缩(3例);9例仅发生心肌缺血,其心电图异常表现为ST-T改变(6例)、出现病理性Q波(3例),其中8例患者心肌生物标志物均有异常发生,有1例患者超声心动图结果有节段性室壁运动异常发生,其心电图改变为有病理性Q波的出现;7例患者同时患有心律失常与心肌缺血,其中1例患者发生了心

表 1 心脏不良事件组与无心脏不良事件组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between patients with and without cardiac adverse events

Characteristics	Cardiac adverse events (n=44)	Non-cardiac adverse events (n=127)	χ^2	P
Gender				
Male	33 (19.3%)	92 (5.8%)	0.109	0.741
Female	11 (6.4%)	35 (20.5%)		
Age(years)				
≥ 65	30 (17.5%)	48 (28.1%)	12.163	≤ 0.001
< 65	14 (8.2%)	79 (46.2%)		
System				
Digestive	31 (18.1%)	98 (57.3%)	6.035	0.197
Respiratory	4 (2.3%)	17 (9.9%)		
Urinary	4 (2.3%)	3 (1.8%)		
Reproductive	4 (2.3%)	5 (2.9%)		
Other	1 (0.6%)	4 (2.3%)		
Medication				
Paclitaxel + platinum	10 (5.8%)	18 (10.5%)	5.475	0.140
Platinum + fluorouracil	23 (39.8%)	68 (39.8%)		
Paclitaxel + fluorouracil	5 (2.9%)	7 (4.1%)		
Other	6 (3.5%)	34 (19.9%)		
Smoking				
Yes	12 (7.0%)	36 (21.1%)	0.019	0.891
No	32 (18.7%)	91 (53.2%)		
Drinking				
Yes	8 (4.7%)	26 (15.2%)	0.108	0.743
No	36 (21.1%)	101 (59.1%)		
Surgery				
Yes	25 (14.6%)	74 (43.3%)	0.028	0.867
No	19 (11.1%)	53 (31.0%)		
Hypertension				
Yes	21 (12.3%)	36 (21.1%)	5.524	0.019
No	23 (13.5%)	91 (53.2%)		
Diabetes				
Yes	5 (2.9%)	14 (8.2%)	0.004	0.951
No	39 (22.8%)	113 (66.1%)		

房颤动, 4例患者超声心动图结果显示LVEF比化疗前降低超过10%。

2.3 心脏不良事件组与无心脏不良事件组患者心电图与血液指标比较

比较两组患者化疗前血液指标与化疗早期心电图指标, 心脏不良事件组患者年龄、RDW、APTT、EMAT显著高于无心脏不良事件组患者(均 $P < 0.05$), 见表2。对相关影响因素进行单因素、多因素二元Logistic分析, 结果显示年龄、RDW、APTT、EMAT是恶性肿瘤患者化疗后发生心脏不良事件的独立预测因素, 见表3, 基于以上独立预测因素建立列线图模型, 见图1, 例如一例患者年龄65岁(得分69), EMAT为96.00 ms(得分30), RDW为47.90 fL(得分15), APTT为27.50 s(得分25), 总得分为139分, 则其发生心脏不良事件的风险为25%。

2.4 ROC曲线分析

建立的列线图模型预测心脏不良事件的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.768(95%CI:

0.693-0.843, $P < 0.001$), 最佳cut-off值为0.23, 最大约登指数为0.417, 其预测敏感度为0.795, 特异度为0.622。同时建立模型校准曲线, 预测发生率与实际发生率一致性较高, 见图2。

3 讨论

早期的心脏不良事件通常是可逆的, 准确预测化疗药物所致心脏不良事件及早采取干预措施对于减轻心脏损伤至关重要。尽管BNP、超声心动图和磁共振成像可以用于检测患者的心脏不良事件, 但这些方法相对昂贵、繁琐, 而且无法进行系统监测。另外, 许多患者可能拒绝进行这些检查。现代心电图通过每位患者进行数十秒的检测, 便可同时记录心音、心电信号数据^[5], 最终通过计算机程序将各种数据指标进行量化^[6-7]。因其简单、快速、无创、有效而越来越受到关注^[8], 在各种心血管疾病的诊治研究中均有着很大的进展^[9-10], 但在恶性肿瘤化疗所致心脏不良事件的预测价值罕有报道, 仅有一项国外研究利用心电图信息对使

表 2 心脏不良事件组与无心脏不良事件组患者心电图与血液指标比较

Table 2 Comparison of ECG phonogram and blood indexes between patients with and without cardiac adverse events

	Cardiac adverse events (n=44)	Non-cardiac adverse events (n=127)	t	P
Age (years)	67.27 ± 7.77	60.73 ± 10.04	-3.93	≤ 0.001
Hb (g/L)	116.00 ± 18.58	122.11 ± 17.72	1.947	0.530
RDW (fL)	50.03 ± 9.12	46.98 ± 6.92	-2.314	0.022
Ca (mmol/L)	2.24 ± 0.14	2.27 ± 0.23	0.861	0.390
PT (s)	12.67 ± 1.41	12.62 ± 1.23	-0.204	0.839
APTT (s)	29.45 ± 4.86	27.64 ± 4.00	-2.451	0.015
D-dimer (mg/L)	1.33 ± 1.24	1.29 ± 1.54	-0.160	0.873
EMAT (ms)	95.04 ± 13.64	90.10 ± 10.91	-2.423	0.016
EMAT%	11.40 ± 2.82	10.99 ± 2.19	-0.980	0.328
PEP (ms)	127.66 ± 26.38	120.52 ± 23.63	-1.677	0.095
LVET (ms)	317.19 ± 56.97	317.15 ± 48.79	-0.006	0.996
LVST (ms)	350.74 ± 52.05	347.68 ± 47.08	-0.361	0.718

Notes: Hb: hemoglobin; RDW: red blood cell distribution width; Ca: calcium; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; EMAT: electro-mechanical activation time; PEP: pre ejection period; LVET: left ventricular ejection time; LVST: left ventricular systolic time.

表 3 预测患者发生心脏不良事件风险的潜在影响因素

Table 3 Potential factors that predict a patient's risk of cardiac adverse events

Factor	Univariate Logistic regression		Multivariate Logistic regression	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age (years)	1.086 (1.039-1.135)	0.000	1.073 (1.024-1.125)	0.003
Hypertension	2.308 (1.139-4.677)	0.020	1.941 (1.941-4.240)	0.096
Hb (g/L)	0.981 (0.963-1.000)	0.056	-	-
RDW (fL)	1.050 (1.006-1.096)	0.026	1.055 (1.006-1.106)	0.027
Ca (mmol/L)	0.336 (0.028-4.025)	0.389	-	-
PT (s)	1.028 (0.788-1.342)	0.097	-	-
APTT (s)	1.103 (1.017-1.196)	0.018	1.101 (1.010-1.201)	0.029
D-dimer (mg/L)	1.019 (0.809-1.283)	0.872	-	-
EMAT (ms)	1.034 (1.005-1.065)	0.022	1.036 (1.003-1.071)	0.031
EMAT%	1.073 (0.932-1.237)	0.327	-	-
PEP (ms)	1.012 (0.998-1.026)	0.098	-	-
LVET (ms)	1.000 (0.993-1.007)	0.996	-	-
LVST (ms)	1.001 (0.994-1.008)	0.716	-	-

Notes: -: no difference in single factor logistic regression, and no multifactor logistic regression analysis was performed.

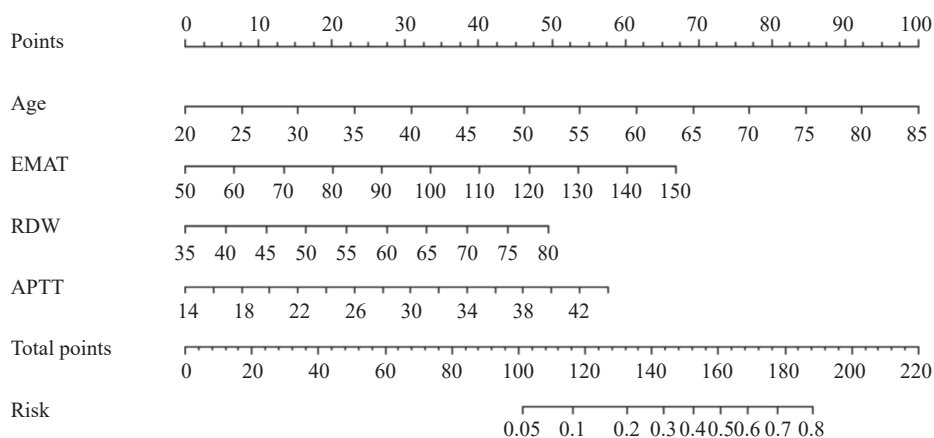


图 1 基于年龄、EMAT、RDW、APTT的列线图

Figure 1 Nomogram based on age, EMAT, RDW, and APTT

用蒽环类化疗药物的乳腺癌患者发生心脏收缩功能障碍的临床研究^[11], 国内尚未见相关报道。

心电图指标EMAT是指从左室电活动开始(心电图中QRS波起始)至第一心音开始(二尖瓣

关闭)的时间, 它本质上反映了从左心室膜去极化开始到左心室收缩开始的肌细胞潜伏期在兴奋-收缩过程中的功能, 代表了LV激活的平均时间。EMAT延长^[6]表明不同步的机电耦合以及由此导致

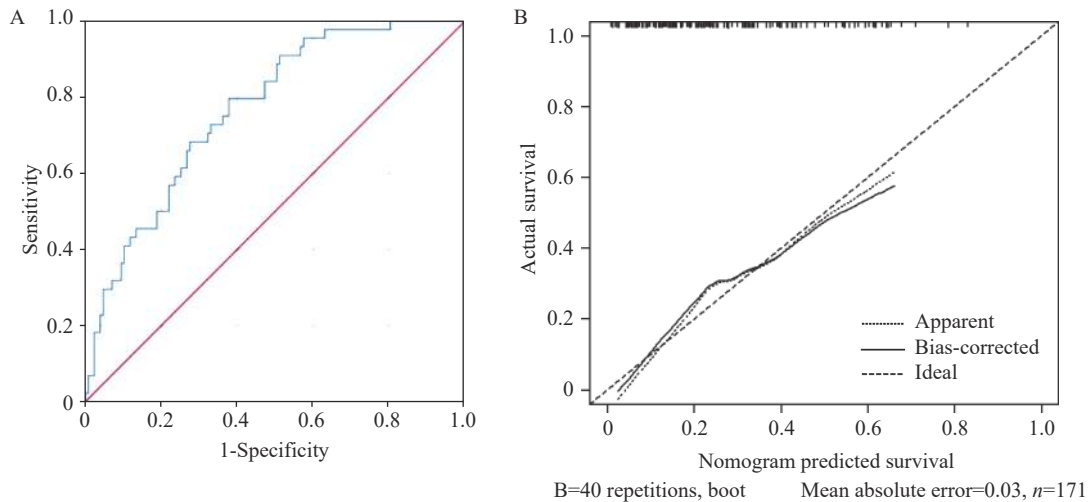


图2 基于列线图预测恶性肿瘤患者心脏不良事件风险的ROC曲线 (A) 与校准曲线 (B)

Figure 2 ROC curve (A) and calibration curve (B) for predicting the risk of cardiac adverse events in patients with malignant tumors based on the nomogram

的左心室壁激活的区域延迟。化疗药物可能直接损害心肌细胞, 干扰心肌细胞正常的电活动, 导致EMAT延长, 可能引发心律失常甚至心脏骤停。此外, 化疗药物也可能影响心脏的收缩和舒张能力, 从而改变机械激动的特性, 进而导致心脏泵血不足, 甚至引发心力衰竭。已有研究证实心音图技术可作为心力衰竭患者诊断和评估的辅助指标^[12]。本研究排除了有心脏病病史的患者, 发现在化疗结束后发生心脏不良事件组患者早在化疗早期时EMAT就高于未发生心脏不良事件组患者, 化疗早期EMAT的变化可能是化疗患者发生心脏不良事件的预测因子。EMAT对左心室收缩功能障碍的预测价值较BNP更高^[13], Dillier等^[14]也提出在心力衰竭患者中EMAT值较对照组明显延长, 且随着年龄的增长呈稳固性上升。在急性心肌缺血的动物模型中, 心电图音图相关指标与压力-容积分析金标准显著相关, 证明其对急性心肌缺血疾病预测的重要价值^[15]。但是心音图技术用于临床也存在局限性, 该技术测量时间短暂, 容易受到内在呼吸强度及频率的影响, 所以必须要求患者在测量的过程中处于安静放松的状态。对于患有早期心血管疾病的患者, 依从性好, 在测量的过程中所受到的影响就很小。本研究人群均为化疗患者, KPS评分均为70分以上, 在测量时依从性很好。另外, 本研究结合临床常用的血液学指标进一步提高了预测的价值。

血液指标中, 红细胞分布宽度 (RDW) 是衡量红细胞体积异质性的参数, 可作为恶性肿瘤、肾脏疾病、慢性心力衰竭等疾病的预后标志物。有研究表明基线RDW是使用蒽环类药物化疗患者肿瘤

治疗相关心脏功能不全发展的独立预测因素^[16], RDW的升高与氧化应激以及衰老、炎症反应、营养不良和肾功能障碍有关。在本研究中, 基线时RDW较高的患者更易发生心脏不良事件, 可能是高RDW患者在化疗前已经暴露于更多氧化应激, 并且更容易受到化疗药物的额外氧化应激, 从而导致心脏不良事件的发生。Zhang等^[17]发现APTT升高可以作为结直肠癌患者不良预后的预测因素。本研究发现发生心脏不良事件的癌症患者化疗前APTT更高, 是发生心脏不良事件的独立预测因素, 提示APTT高值可能会随着恶性肿瘤生长、免疫力减弱、肿瘤消耗身体、身体衰竭和维生素K合成障碍等原因引起的肝功能损害进而影响凝血因子的合成, 在化疗过程中不断地加深作用, 最后导致心脏不良事件的发生。Li等^[18]经Meta分析后得出治疗前D-二聚体水平升高与中国小细胞肺癌患者预后不良有关的结论, 但本研究并未发现, 可能因为本研究肺癌患者占比较少, 未能发现心脏不良事件组患者化疗前D-二聚体水平更高。年龄和高血压是众所周知的心血管疾病风险因素^[19-20], 本研究发现患者是否有高血压病史与化疗后是否发生心脏不良事件相关, 这与恶性肿瘤患者发生心脏相关不良预后研究中的结果一致^[21-22]。

超声心动图是患者化疗期间和化疗后监测心脏功能最常用的成像技术, 但其成本较高、需要专业技术人员以及难以实现动态监测。并且LVEF在心脏毒性早期诊断中是一种相对不敏感的工具, 因为直到临界数量的心肌损伤和心脏补偿机制耗尽LVEF的降低才会发生。本研究主要以是否发生心

律失常、心肌缺血为结局，同时对结局为发生心脏不良事件组的患者进行超声心动图检查，以LVEF减少量超过10%^[2]或超声心动图结果描述为参考来提高其诊断的准确性。

蒽环类药物是心脏毒性关注的焦点，氟尿嘧啶类药物是与短期心脏毒性相关的第二大常见的化疗药物，其心脏毒性仅次于蒽环类药物^[23]，往往容易被忽视。本研究重点人群为消化道恶性肿瘤患者，使用氟尿嘧啶类药物占比60.6%，具有重要的研究价值。预测模型的研究也在帮助肿瘤科医生与患者选择治疗方式起到积极的作用，并能有效地减轻医疗花费。临床预测模型（clinical prediction model, CPM）可以将多变量信息合成为一个统一的分析。CPMs包括诊断模型和预后模型，列线图是一种常见的表示形式。本研究建立了简单而准确的列线图模型，每个变量的初步分数位于列线图的第1行，范围从0到100。第2行至第5行分别代表心脏不良事件的预测因子年龄、EMAT、RDW、APTT。基于列线图轴上的量表，可以计算这四个变量的预测得分，随后将所有变量的得分相加以获得总和。在计算出的总分下，画一条垂直线，该线对应于最后一行的发生心脏不良事件的概率。本研究基于恶性肿瘤患者年龄、EMAT、RDW、APTT联合建立的列线图有助于预测患者化疗后发生心脏不良事件的风险，经ROC曲线与校准曲线评估显示，该列线图预测模型在预测恶性肿瘤患者化疗后是否发生心脏不良事件方面具有较高的价值。但本研究在患者化疗1~3周期时获得其心电音图信息，未研究基线心电音图指标对患者化疗结束后发生心脏不良事件的风险，这一模型还需在更大、更多样化的患者群体中来验证，同时仍需进一步观察对患者出院后长期不良心脏事件的预测情况。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment[J]. *Circ Res*, 2016, 118(6): 1008-1020.

[2] Frey MK, Bergler-Klein J. Echocardiographic evaluation of patients undergoing cancer therapy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(4): 375-382.

[3] Kubota S, Hara H, Hiroi Y. Current status and future perspectives of onco-cardiology: Importance of early detection and intervention for cardiotoxicity, and cardiovascular complication of novel cancer treatment[J]. *Glob Health Med*, 2021, 3(4): 214-

225.

[4] Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5): 854-868.

[5] Shitara J, Kasai T, Murata N, et al. Temporal changes of cardiac acoustic biomarkers and cardiac function in acute decompensated heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5): 4037-4047.

[6] Wu X, Hu W, Song L, et al. Use of acoustic cardiography to assess left ventricular electromechanical synchronization during left bundle branch pacing[J]. *Heart Rhythm O2*, 2023, 4(10): 632-640.

[7] 张福伟, 陈漠水. 现代心音图技术在心血管病诊断中的作用[J]. *医学综述*, 2016, 22(21): 4265-4269. [Zhang FW, Chen MS. The role of modern phonocardiogram technology in the diagnosis of cardiovascular diseases[J]. *Yi Xue Zong Shu*, 2016, 22(21): 4265-4269.]

[8] Wang W, Hao H, Fan T, et al. Predictive value of acoustic cardiography for post-PCI early ventricular remodeling in acute myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7192.

[9] 童西杰, 邓国兰. 心音图在心血管相关疾病中应用的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2023(56): 60-66. [Tong XJ, Deng GL. Research progress on the application of phonocardiogram in cardiovascular related diseases[J]. *Shi Jie Zui Xin Yi Xue Xin Xi Wen Zhai*, 2023(56): 60-66.]

[10] Winther S, Nissen L, Schmidt SE, et al. Advanced heart sound analysis as a new prognostic marker in stable coronary artery disease[J]. *Eur Heart J Digital Health*, 2021, 2(2): 279-289.

[11] Toggweiler S, Odermatt Y, Brauchlin A, et al. The clinical value of echocardiography and acoustic cardiography to monitor patients undergoing anthracycline chemotherapy[J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36(4): 201-206.

[12] 谢倩, 张福伟, 陈漠水, 等. 心电音图参数与慢性心力衰竭患者脑利钠肽、左室射血分数及心功能分级的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(1): 25-29. [Xie Q, Zhang FW, Chen MH, et al. Correlation of echocardiogram parameters with brain natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction and cardiac function grading in patients with chronic heart failure[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98(1): 25-29.]

[13] Kosmicki DL, Collins SP, Kontos MC, et al. Noninvasive Prediction of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Clinically Suspected Heart Failure Using Acoustic Cardiography[J]. *Congest Heart Fail*, 2010, 16(6): 249-253.

[14] Dillier R, Zuber M, Arand P, et al. Assessment of systolic and diastolic function in asymptomatic subjects using ambulatory monitoring with acoustic cardiography[J]. *Clin Cardiol*, 2011, 34(6): 384-388.

[15] Luciani M, Saccocci M, Kuwata S, et al. Reintroducing Heart Sounds for Early Detection of Acute Myocardial Ischemia in a Porcine Model - Correlation of Acoustic Cardiography With Gold Standard of Pressure-Volume Analysis[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1090.

[16] Yaegashi D, Oikawa M, Yokokawa T, et al. Red Blood Cell Distribution Width Is a Predictive Factor of Anthracycline-

- Induced Cardiotoxicity[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 594685.
- [17] Zhang L, Ye J, Luo Q, *et al.* Prediction of Poor Outcomes in Patients with Colorectal Cancer: Elevated Preoperative Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5373-5384.
- [18] Li J, Wang Y, Li J, *et al.* Prognostic Value of Pretreatment D-Dimer Level in Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 1533033821989822.
- [19] Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, *et al.* Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 354: i4098.
- [20] Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 95-99.
- [21] Lima MAC, Brito HRA, Mitidieri GG, *et al.* Cardiotoxicity in cancer patients treated with chemotherapy: A systematic review[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2022, 16(6): 39-46.
- [22] Zhou Y, Hou Y, Hussain M, *et al.* Machine Learning-Based Risk Assessment for Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in 4300 Longitudinal Oncology Patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(23): e019628.
- [23] Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, *et al.* 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature[J]. *Cardiol J*, 2012, 19(5): 453-458.

[编辑校对: 邱颖慧]

作者贡献:

刘妍: 数据收集、数据分析及文章撰写

李袁飞: 文章指导、基金支持

张文平: 文章指导

贾瑞、平梅: 数据收集