

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.032>

化疗药物致心脏毒性的机制及防治进展

王素丽, 詹成创, 苏梦琦 综述 薛红杰 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 近年来随着诊疗水平提高, 肿瘤患者生存期已获得延长, 但非肿瘤相关健康问题日益突显。其中, 化疗药物所致的心血管疾病, 如心功能不全、心房颤动、室性早搏、高血压、急性冠脉综合征、血栓栓塞事件、心包炎等并发症日益突出。严重心血管并发症已成为影响肿瘤患者预后的重要因素, 而全面了解化疗药物心脏毒性、有针对性地防治以减轻化疗所致的心脏损伤, 已成为影响化疗是否成功的重要因素。

[关键词] 化疗药物; 心脏毒性; 机制; 防治

Mechanism, prevention and treatment in cardiac toxicity caused by chemotherapy drugs

WANG Suli, ZHAN Chengchuang, SU Mengqi, XUE Hongjie

(Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract In recent years, with the improvement of diagnosis and treatment in cancer, the survival period of patient with cancer is getting more optimistic, while non-cancer related health problems are becoming more and more prominent. The cardiovascular diseases caused by chemotherapy are the most critical problem awfully impacting the patients' life, such as the cardiac dysfunction, atrial fibrillation, premature ventricular contraction, hypertension, acute coronary syndrome, thromboembolic disease, pericarditis complications are increasingly prominent. However, comprehensive understanding of the cardiotoxicity of chemotherapy drugs, targeted prevention and treatment to reduce the heart damage caused by chemotherapy have become important factors affecting the success of chemotherapy.

Keywords chemotherapy drugs; cardiac toxicity; mechanism; prevention and treatment

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-13

通信作者 (Corresponding author): 薛红杰, Email: 473003446@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅的资助项目 (12541306). This work was supported by the Foundation Project of Education Department of Heilongjiang Province, China (12541306).

化疗药物所致亚临床心脏毒性的发病率高达18%，有临床症状的心脏毒性发生率达6%^[1]。化疗药物心脏毒性已成为临床诊治过程中的新挑战。

1 常用化疗药物引起心脏毒性的机制

化疗药物引起心脏毒性的机制复杂，通常是多种机制共同作用的结果。临床上根据药物对心肌细胞的影响将化疗药物的心脏毒性分为I型和II型，I型常伴有不可逆的心肌细胞损伤，通常是由蒽环类以及传统化疗药物所致；II型一般为可逆性心肌功能障碍，多由新型生物制剂及靶向药物所致。

蒽环类化疗药物如阿霉素等，心脏毒性多表现为心律失常、心肌病、左室功能障碍等，最终可导致心力衰竭，其心脏毒性与累积的剂量有关，使用剂量为500~550 mg/m²，发生率为7%~26%，随着使用剂量的增多，心脏毒性发生率明显增加^[2]。既往研究^[3]认为其导致心脏损伤的机制与铁代谢障碍、钙超载及氧化应激等相关。近年研究^[4-5]表明：多种受体及相关信号通路参与了蒽环类药物的心脏损伤过程，如神经调节蛋白生长因子-1/ErbB(neuregulin-1/ErbB, NRG-1/ErbB)信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶信号通路、 β 肾上腺素受体和Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)等。另外，该药物还作用于拓扑异构酶2- β (type II topoisomerase β , Top2 β)，导致DNA合成损伤进而破坏心肌正常结构^[6]。

应用烷化剂化疗药如环磷酰胺，治疗后导致左室功能障碍的发生率为7%~28%，还可导致心律失常、急性心包炎等急性损伤^[7]。环磷酰胺代谢产物丙烯醛是一种毒性代谢产物，心肌细胞对此高度敏感，它可与心肌细胞蛋白酶发生反应，诱导氧自由基合成增加，从而加重炎症反应、心肌线粒体损伤和细胞凋亡。此外，环磷酰胺也可通过影响心肌脂肪酸结合蛋白引起能量代谢障碍，进而造成心肌损伤^[8]。

在抗微管化疗药物中，多西紫杉醇导致心力衰竭的发生率为2.3%~8%^[9]，紫杉醇相对较低。研究^[10]显示：在紫杉醇治疗患者中，约5%出现心肌缺血症状，主要的心脏毒性是窦性心动过缓。目前关于紫杉醇心脏毒性机制尚不清楚，可能与其促进组胺大量释放进而干扰心脏电活动稳定性有关^[11]。此外，紫杉醇还可抑制微管蛋白活性，阻断细胞分裂，引起心肌损伤^[12]。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是常用抗代

谢化疗药物。研究^[13-14]表明：5-FU与卡培他滨心脏毒性整体发生率为30.6%，其中5-FU占25%，卡培他滨占33.48%；5-FU可导致冠脉痉挛，还可通过自身免疫介导心肌损伤，导致微血管损伤及血栓形成^[14]。而研究^[15]证实：5-FU经肝脏代谢的化合物氟乙酸盐，具有心脏毒性，是三羧酸循环强有力的抑制剂，可抑制三羧酸循环，干扰心肌细胞能量代谢，致心肌细胞坏死。此外该药物还可通过氧化应激途径导致心肌细胞坏死或凋亡^[16]。

靶向药物同样存在严重的心脏损伤问题。不同的靶向药物引起的心脏毒性的机制各不相同，常用靶向化疗药物包括单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)，其主要心脏毒性表现为高血压、心功能不全、心房颤动等。单克隆抗体如曲妥珠单抗，单独使用或者与其他药物联合使用其心脏毒性可达3%~64%^[17]，它是一种针对人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)受体，通过阻止ERBB2/ERBB3二聚化来治疗乳腺癌。然而心肌细胞中也存在ERBB亚型表达，曲妥珠单抗通过抗原交叉损伤心肌进而导致心肌纤维化和心功能受损；正常冠状动脉内皮细胞可释放神经调节蛋白-1(neuregulin-1, NRG1)以激活人表皮生长因子受体Her4，该受体通过与Her2结合形成二聚体激活保护性相关信号通路，曲妥珠单抗由于阻断Her2相关信号通路，破坏冠状动脉这一保护机制^[18]。此外，该药物还导致心肌细胞氧化应激，线粒体受损，氧自由基增加，从而引起细胞凋亡^[18-19]。贝伐珠单抗是重组人源化单克隆抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抗体治疗转移性恶性肿瘤，主要的心脏毒性为高血压、心力衰竭、血栓栓塞等，高血压最常见，发生率可达16%~47%^[20-21]。贝伐珠单抗可以通过抑制VEGF信号转导，抑制VEGF受体下游磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、丝裂原活化激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号级联对内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的诱导和一氧化氮(NO)的产生，阻断MAPK和蛋白激酶B(Akt)通路，使NO、前列环素(PGI₂)等舒张物质产生减少而导致血管舒张功能减弱，以及血管平滑肌细胞过度增殖导致血管阻力增加引起高血压^[22]。研究^[23]显示：小分子TKI如伊布替尼，治疗患者心房颤动的累积发病率在2年时高达38%，并且风险比一般人群和未接触伊布替尼的慢性淋巴

细胞白血病患者心房颤动风险高15倍。伊布替尼还可通过抑制心肌保护通路导致心肌损伤。PI3K-AKT通路是一种重要的心肌保护通路,该通路激活可有效预防心肌细胞纤维化,实验^[24]证实伊布替尼可使PI3K表达减少,造成BTK-PI3K-AKT信号通路活化障碍,从而加重心肌损伤。该药物还可能通过影响Ca²⁺正常转运促进心律失常发生^[25]。舒尼替尼是一种多靶点的TKIs,其常见的心脏毒性是高血压(17%~43%)和心力衰竭(2.7%~15%)^[26],可导致心肌线粒体结构异常,直接抑制心肌细胞内AMP活化蛋白激酶代偿性上调,造成线粒体能量合成障碍,引起心肌细胞损伤,长期应用抑制VEGF信号可能会削弱正常的血管生成反应,使血管生长速度慢于心肌生长速度,导致心肌收缩障碍和心功能衰竭^[27]。

聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)是一种修复细胞DNA损伤的核酶,在细胞的增殖、分化中起重要作用。PARP抑制剂是目前已知对于上皮性卵巢癌治疗效果较好的药物,常用的PARP抑制剂有尼拉帕尼、奥拉帕尼和瑞卡帕布等,其中尼拉帕尼最常见的心脏毒性作用是高血压(20%)和心悸(10%),且9%的患者出现3/4级高血压,这可能与多巴胺、去甲肾上腺素和血清素转运蛋白的抑制有关^[28]。但关于其心脏毒性的相关文献目前研究较少,具体机制并不明确。

2 化疗药物引起心脏毒性的防治

2.1 传统抗心力衰竭药物对化疗所致心肌损伤的改善作用

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段,而化疗相关心肌损伤多以心力衰竭为主要表现。标准的抗心力衰竭治疗是使用利尿剂来缓解症状,但更重要的是使用可以逆转心肌重构和提高生存率的治疗,如 β 受体阻滞剂、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)抑制剂,交感和RAS激活是心力衰竭进展重要机制。抑制交感和RAS对化疗所致心力衰竭同样具有良好疗效。 β 受体阻滞剂和RAS抑制剂可防治化疗引起的心脏毒性,但各研究结果不尽相同。在一项蒽环类药物导致的左室功能障碍的研究^[29]中,患者在检测到左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低时开始药物治疗,直到达到最大耐受剂量,结果显示:从化疗结束到心力衰竭治疗开始的时间间隔是心脏功能恢复的关键变量,化疗

结束后2个月内应用依那普利,必要时联合卡维地洛,64%患者的心功能获得完全恢复;此外,化疗结束2个月后给予抗心力衰竭治疗,则心功能完全恢复的患者比例明显降低,而化疗结束半年后才开始接受抗心力衰竭治疗的患者,心功能均无法完全恢复。提示尽早接受 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)是预防化疗药物所致心功能不全的关键。另一项关于依那普利联合卡维地洛治疗蒽环类药物导致左心室功能障碍的研究^[30]显示:在平均随访(8 $\pm$ 5)个月的随访中,化疗后立即给予抗心力衰竭治疗的患者,心功能恢复率可达82%。提示化疗药物所致心肌损伤可通过早期药物干预缓解;尽早给予 β 受体阻滞剂和ACEI干预是减轻化疗药物所致心肌损伤的关键。一项关于 β 受体阻滞剂对化疗药所致心力衰竭疗效的研究^[31]表明:接受卡维地洛治疗者心脏舒张功能较对照组恶化程度更低,且肌钙蛋白I水平升高较对照组低。

然而,一项纳入130例接受蒽环类药物化疗的早期乳腺癌患者研究^[32]表明:坎地沙坦可预防早期左心室功能下降,而琥珀酸美托洛尔则无保护效应。另一项研究^[33]表明:培哚普利和比索洛尔可减轻曲妥珠单抗导致LVEF下降,但不能阻止曲妥珠单抗导致的左心室重构。以上研究表明,对于化疗所致心肌损伤 β 受体阻滞剂和ACEI尚不能取得一致疗效,不同种类 β 受体阻滞剂和ACEI的治疗效果不同;另外,可能与化疗药物累积剂量及个体差异有关。

螺内酯对传统心力衰竭的治疗作用已被肯定,最新研究^[34]提示:螺内酯同样能够防治化疗所致心肌损伤,螺内酯可通过改善纤维化进展以缓解曲妥珠单抗引起的心脏毒性。螺内酯也能够保护蒽环类药物所致心肌损伤,逆转心脏功能受损,也可改善左室舒张功能^[35]。

对于晚期心力衰竭和不可逆损害,可采用心脏再同步化、植入式心律转复除颤器或左室辅助装置以及必要时进行心脏移植术^[36]。

2.2 他汀类药物

他汀类药物作为羟甲基戊二酰辅酶A(hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA)还原酶抑制剂,不仅具有降低胆固醇、减少低密度脂蛋白清除、升高高密度脂蛋白的作用,还具有抗氧化、抗炎作用。研究^[37]提示:服用他汀类药物的乳腺癌患者心力衰竭发生率明显低于

对照组。另有研究^[38]发现：预防性使用他汀类药物能够显著保护接受蒽环类药物化疗患者的心脏功能，预防性应用他汀类药物，在长达半年的蒽环类药物治疗过程中，左心功能无明显改变，而对照组左心功能较治疗前显著下降。

2.3 中药制剂

部分中药可以在不影响化疗药抗肿瘤效应的前提下改善其所引起的心脏损伤。其中，中药在化疗所致心功能不全和心律失常方面具有较好疗效。

在改善心功能不全方面，有研究^[39]显示人参皂苷Rg3能逆转阿霉素诱导的射血分数降低型心力衰竭。中药制剂丹参酮IIA可减少阿霉素诱导的活性氧生成，上调Bcl表达，激活抑制心肌凋亡的保护性机制，从而抑制阿霉素所致心肌凋亡^[40]。此外，芪参益气滴丸对蒽环类药物的心肌损伤同样有保护作用，其能有效抑制蒽环类所致的心肌纤维断裂，减轻小鼠心肌细胞凋亡和纤维化，改善心脏功能^[41]。参麦注射液为黄芪、人参和麦冬有效成份提取物，研究^[42]发现其可以消除氧自由基，通过减轻蒽环类药物的过氧化作用延缓心肌损伤，促进心功能恢复。另有动物实验^[43]表明：心脉隆注射液能有效激活PI3K/Akt信号通路，该通路是心肌损伤的重要保护性通路，能防止病理状态下的心肌损伤，抑制损伤性信号通路细胞外蛋白调节激酶(extracellular-signal regulated kinase, Erk)1/2和P38 MAPK的过度活化，改善阿霉素化疗所致的左心室扩大，改善心功能。

此外，针对化疗药物所致心律失常，中药同样显示了良好的保护作用。稳心颗粒和芪附汤被证实能改善化疗所致心律失常方面疗效确切。2项临床研究^[44-45]均显示稳心颗粒可降低蒽环类引起的心律失常。另外，芪附汤对阿霉素所致的电生理改变具有保护作用，动物^[46]实验证实阿霉素能够引起大鼠心率减慢，低电压和QT间期延长，而芪附汤在动物水平能够不同程度逆转上述电生理改变，但其在临床上的明确疗效尚待验证。

以上研究表明中药在预防化疗药物所致心脏毒性方面表现了独到的优势。然而由于样本量小、中药有效成分有待进一步提纯及确切机制有待明确等问题，限制了其广泛应用及推广。

2.4 抗氧化剂

氧化应激是大多数化疗药介导心肌损伤的共同机制。线粒体损伤是氧自由基产生的主要途径，而辅酶Q10能够改善病理状态下线粒体功

能，减少氧自由基的病理性合成，并不影响抗肿瘤作用的前提下，改善化疗药物心肌损伤^[47]。动物实验^[48]证实维生素C可能具有类似的保护作用，但仍缺少充足的实验证据。另有研究^[49]表明：在阿霉素以及阿霉素联合环磷酰胺治疗前24 h内应用维生素E，虽不能预防阿霉素的心脏毒性作用，但可以延缓心肌损伤的进展。然而，van Dalen等^[50]未发现辅酶Q10、维生素C和维生素E有上述心脏保护作用。因此，抗氧化剂在化疗所致心脏毒性保护作用上尚无统一定论，需根据临床经验酌情使用。

2.5 其他

右丙亚胺作为一种铁螯合剂，可以与铁离子相结合，减少蒽环类药物诱导的活性氧产生，同时也可通过抑制Top2 β 减轻阿霉素诱导的DNA损伤。右丙亚胺可在不影响肿瘤治疗疗效的前提下发挥心脏保护作用，并且在儿童癌症治疗中也取得了验证^[51]。此外，L-精氨酸可改善机体氧化-抗氧化失衡状态，降低NOS活性，改善内皮功能，对化疗患者心功能具有一定保护作用^[52]。针对吲哚类生物碱衍生物B(Indole alkaloid derivative B, IADB)对抗5-FU心脏毒性的实验^[53]发现：IADB具有抗氧化作用并能调节自噬活性，可改善5-FU诱导的心脏毒性。有研究^[54]表明：化疗药导致的高血压患者NO水平降低，提示可能存在治疗靶点，在顽固性高血压患者，可考虑增加长期NO供体，如单硝酸异山梨酯和二硝酸异山梨酯。冠心病患者按照标准指南进行管理，其中包括适当使用抗凝剂、硝酸酯类和 β 受体阻滞剂等药物治疗和经皮冠状动脉介入治疗^[55]。一旦发生心肌炎，大剂量糖皮质激素是最有效的治疗药物。如果激素治疗未能得到有效控制，联合使用英夫利西单抗、麦考酚吗乙酯及抗胸腺球蛋白等免疫抑制剂^[56]。

3 结语

肿瘤依然是当今医学需要攻克的难题之一，然而，随着传统化疗药及新型靶向药物的联合使用，肿瘤患者的生存质量显著提高，但其所导致的心脏毒性，已成为肿瘤幸存者的主要非肿瘤死亡原因，如何在化疗治疗的同时平衡其心脏毒性，成为了重中之重，目前虽然有大量针对化疗药物导致心脏毒性的机制与防治的研究，并取得一定进展，以往传统的蒽环类导致的心脏毒性不可逆的观点有所改变，早期发现及时予以防治药

物仍然有效, LVEF下降可以逆转, 但针对肿瘤的化疗药物繁多, 新型药物层出不穷, 每一类药物导致的心脏毒性表现不一, 不同的个体又存在差异。且目前关于化疗相关心脏毒性防治的研究, 存在样本量小、随访时间短等缺点, 具有局限性, 尚不能为临床诊疗提供完全可靠、有效的依据。肿瘤心脏病学的相关研究已涵盖了从特殊群体至多疾病类型, 全方位、多角度的研究能够利于肿瘤患者的治疗, 降低其因药物干预导致的心脏疾病, 提高生活质量。因此, 更大规模、更高质量的研究仍需长期进行, 提供化疗相关心脏毒性的有效防治, 以保障化疗顺利进行, 可进一步改善肿瘤患者预后。

参考文献

- Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(12): 1980-1984.
- Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention[J]. *Heart*, 2018, 104: 971-977.
- Hao E, Mukhopadhyay P, Cao Z, et al. Cannabidiol protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating mitochondrial function and biogenesis[J]. *Mol Med*, 2015, 21: 38-45.
- Liang S, Xinyong C, Hongmin Z, et al. TLR2 and TLR3 expression as a biomarker for the risk of doxorubicin induced heart failure[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 295: 205-211.
- Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(8): H1271-H1280.
- Vejpongsa P, Yeh ET. Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. *Clinical Pharmacology Therapeutics*, 2014, 95(1): 45-52.
- Madeddu C, Deidda M, Piras A, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17(Suppl 1): S12-S18.
- Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision[J]. *Life Sciences*, 2019, 218: 112-131.
- Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4(3): 235-242.
- Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol[J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(9): 1704-1712.
- Malekinejad H, Ahsan S, Delkhosh-Kasmaie F, et al. Cardioprotective effect of royal jelly on paclitaxel-induced cardiotoxicity in rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(2): 221-227.
- Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(2): 181-191.
- Peng J, Dong C, Wang C, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 22.
- Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15: 47.
- Arellano M, Malet-Martino M, Martino R, et al. Anti-cancer drug 5-fluorouracil is metabolized by the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoroacetate[J]. *Br J Cancer* 1998, 77(1): 79-86.
- Lamberti M, Porto S, Marra M, et al. 5-Fluorouracil induces apoptosis in rat cardiocytes through intracellular oxidative stress[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 60.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(10): 564-575.
- Sandoo A, Kitas GD, Carmichael AR. Endothelial dysfunction as a determinant of trastuzumab mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(3): 1147-1151.
- Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-Induced cardiomyopathy[J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(4): 407-418.
- Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3502-3508.
- Miller KD, Chap LL, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 792-799.
- Economopoulou P, Kotsakis A, Kapisir I, et al. Cancer therapy and cardiovascular risk: Focus on bevacizumab[J]. *Cancer Manag Res*, 2015, 7: 133-143.
- Baptiste F, Cautela J, Ancedy Y, et al. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib[J]. *Open Heart*, 2019, 6(1): e001049.
- McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling[J]. *Blood*, 2014, 124(25): 3829-3830.
- Jiang L, Li L, Ruan Y, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(9): 1374-1382.
- Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, et al. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate[J]. *Ann Oncol*, 2008,

- 19(9): 1613.
27. 袁铭, 刘彤. 酪氨酸激酶抑制剂抗肿瘤治疗相关心脏毒性研究进展[J]. 药学进展, 2018, 42(7): 512-516.
YUAN Ming, LIU Tong. Research advance in cardiotoxicity associated with tyrosine kinases inhibitor therapy[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2018, 42(7): 512-516.
28. Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: management of toxicities[J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(1): 214-220.
29. 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: 213-220.
30. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. CA Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 309-325.
31. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20): 2281-2290.
32. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol[J]. Eur Heart J, 2016, 37(21): 1671-1680.
33. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(8): 870-877.
34. Yavas G, Celik E, Yavas C, et al. Spironolactone ameliorates the cardiovascular toxicity induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2017, 22(4): 295-302.
35. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(1): 81-89.
36. Mukku RB, Fonarow GC, Watson KE, et al. Heart failure therapies for end-stage chemotherapy induced cardiomyopathy[J]. J Card Fail, 2016, 22: 439-448.
37. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(23): 2384-2390.
38. Chotenimitkhun R, D'Agostino R Jr, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline associated declines in left ventricular ejection function[J]. Can J Cardiol, 2015, 31(3): 302-307.
39. Wang X, Chen L, Wang T, et al. Ginsenoside Rg3 antagonizes adriamycin-induced cardiotoxicity by improving endothelial dysfunction from oxidative stress via upregulating the Nrf2-ARE pathway through the activation of Akt[J]. Phytomedicine, 2015, 22(10): 875-884.
40. Hong HJ, Liu JC, Chen PY, et al. Tanshinone IIA prevents doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through Akt-dependent pathway[J]. Int J Cardiol, 2012, 157: 174-179.
41. Wang L, Wang L, Zhou X, et al. Qishen Yiqi dropping pills ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice via enhancement of cardiac angiogenesis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 2435-2444.
42. Cao XD, Ding ZS, Chen JZ. Pharmacology and clinical research progress of shenmai injection[J]. Chin J Inform TCM, 2010, 17: 104-106.
43. Li H, Mao Y, Zhang Q, et al. Xinmailong mitigated epirubicin-induced cardiotoxicity via inhibiting autophagy[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 192: 459-470.
44. Guohua D, Mingmei C. Clinical observation of wenxin granule in intervening anthracycline antineoplastic drug induced arrhythmia[J]. Asia Pac Tradit Med, 2011, 7: 59-60.
45. Aimin Z. Clinical observation on the therapeutic effect of Wenxin Keli on the arrhythmia induced by anthracycline antineoplastic drugs[J]. Anti Tumor Pharm, 2011, 1: 535-537.
46. Yu CN, Fan Y, Lin SR. Protective effect and antioxidant mechanism of qifu decoction on adriamycin-induced cardiac injury[J]. China J Exp Tradit Med, 2011, 8: 193-196.
47. Greenlee H, Shaw J, Lau YI, et al. Effect of coenzyme Q10 on doxorubicin cytotoxicity in breast cancer cell cultures[J]. Integr Cancer Ther, 2012, 11(3): 243-250.
48. Santos RV, Batista ML Jr, Caperuto EC, et al. Chronic supplementation of creatine and vitamins C and E increases survival and improves biochemical parameters after doxorubicin treatment in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(12): 1294-1299.
49. Fanous I, Dillon P. Cancer treatment-related cardiac toxicity: prevention, assessment and management[J]. Med Oncol, 2016, 33: 84.
50. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 6: CD003917.
51. Reichardt P, Tabone MD, Mora J, et al. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling[J]. Future Oncol, 2018, 14(25): 2663-2676.
52. Skrypnik I, Maslova G, Lymanets T, et al. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia[J]. Exp Oncol, 2017, 39: 308-311.
53. Bi W, Bi Y, Li P, et al. Indole alkaloid derivative B, a novel bifunctional agent that mitigates 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity[J]. ACS Omega, 2018, 3(11): 15850-15864.

54. Kruzliak P, Kovacova G, Pechanova O. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of angiogenesis-inhibitor-induced hypertension[J]. *Angiogenesis*, 2013, 16: 289-295.
55. Jneid H, Addison D, Bhatt DL, et al. 2017 AHA/ACC clinical performance and quality measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA task force on performance measures[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: 2048-2090.
56. Khoja L, Day D, Wei-Wu CT, et al. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385.

本文引用: 王素丽, 詹成创, 苏梦琦, 薛红杰. 化疗药物致心脏毒性的机制及防治进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(1): 203-209. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.032

Cite this article as: WANG Suli, ZHAN Chengchuang, SU Mengqi, XUE Hongjie. Mechanism, prevention and treatment in cardiac toxicity caused by chemotherapy drugs[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(1): 203-209. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.032