

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.021

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.021>

· 综述 ·

抗肿瘤治疗相关的心脏血管毒性：肿瘤心脏病学亟待跟进

彭毅¹, 谭文勇^{1,2} 综述

(1. 湖北省肿瘤医院放射治疗中心, 武汉 430079; 2. 深圳市人民医院肿瘤科, 深圳 518020)

[摘要] 恶性肿瘤和心血管疾病是引起人类死亡的主要原因。随着肿瘤治疗的投入不断增加, 对抗肿瘤治疗相关性心血管毒性的关注也随之增加。细胞毒性药物、分子靶向治疗药物以及放疗相关的心脏血管毒性是肿瘤学家和心血管专家所共同面临的问题。并日益突出。因此, 一个全新的学科——肿瘤心脏病学(cardio-oncology)呼之欲出。我们希望通过肿瘤心脏病学建立来缩小两个学科人员之间的认知差距、共同决策、相互帮助, 认识、发现、处理、预防和预测抗肿瘤治疗相关的心血管毒副作用。

[关键词] 肿瘤; 心血管疾病; 化学药物治疗; 放射治疗; 分子靶向药物

Anti-cancer therapy associated cardiovascular toxicities: an improving concern in the context of cardio-oncology

PENG Yi¹, TAN Wenyong^{1,2}

(1. Department of radiation oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China;

2. Department of Oncology, Shenzheng People's Hospital, Shenzheng 518020, China)

Abstract Both cardiovascular diseases and cancers are main causes of human death. With the rapid development of modality for anticancer, more and more cancer therapy associated cardiovascular complication occurred and cause the increasing concerns by the oncologists and cardiologists. The cytotoxic and molecular targeted drugs, radiation are the three cornerstones of anticancer therapy. All vascular system, which results in various cancer treatment related cardiovascular toxicities. But there is a rather knowledge gap between the oncologists and cardiologists, which suggest a need for cardio-oncology (or onco-cardiology). With this novel multidisciplinary platform, the clinicians and scientists can promote this problem with clinical complexity further improvement by determining the best treatment strategies, helping to recognize, detect, treat, prevent, and predict the risk of anticancer therapy associated cardiovascular toxicities.

Keywords cancer; cardiovascular disease; cytotoxic drug; radiation therapy; molecular targeted drug

1 引言

肿瘤、心血管疾病、慢性呼吸系统疾病、糖尿病是慢性非传染性疾病的四大类型^[1]。恶性肿瘤

和心血管疾病的负担在全球范围内不断增长^[1]。它们拥有部分共同的危险因素如吸烟。据统计, 2008年大约有12 700万新发肿瘤患者及7 600万死亡肿瘤患者^[2]。在全球范围内, 原发性肺癌、食管

收稿日期 (Date of reception): 2014-08-25

通信作者 (Corresponding author): 谭文勇, Email: tanwyym@hotmail.com

癌占男性肿瘤(皮肤癌除外)的21.5%;乳腺癌、原发性肺癌、食管癌占女性肿瘤的31.4%^[2]。在男性肿瘤患者中,大约30%死于原发性肺癌和食管癌;在女性肿瘤患者中,大约30%死于乳腺癌、原发性肺癌、食管癌^[2]。尽管在发达国家和发展中国家的肿瘤频谱分布不一,但胸部恶性肿瘤新发病例和死亡病例的比例在二者之间差别不大,比如中国与发达国家的比较^[2]。胸部肿瘤的局部或全身治疗均可以导致心脏及其亚结构的直接或者间接的损伤,从而导致肿瘤治疗相关的心脏血管毒性(cancer therapy-associated cardiovascular toxicities, CTACVT)。CTACVT为细胞毒药化疗药物、靶向药物和放疗所致的心脏或脉管系统的毒性反应,通常发生在治疗期间或治疗后的数月甚至数年内。

随着新的抗肿瘤药物不断涌现和放疗技术的不断进步,各种恶性肿瘤长期存活的患者越来越多^[3-4]。然而最近一项研究^[5]表明,在长期存活的肿瘤患者中心血管疾病的风险非常普遍并长期影响患者的生活质量和健康状况。在乳腺癌辅助治疗后患者中,肿瘤治疗相关的心脏血管毒性累计发生率高达33%^[6],这提示抗肿瘤治疗可直接导致心脏疾病、加速心血管疾病的发生或增加心血管疾病发生的风险。因此,肿瘤学家和心血管疾病专家应该共同努力,在抗肿瘤治疗前制定既可以控制肿瘤又可以降低心血管疾病发生率的最佳方案。因此,心脏肿瘤学(cardio-oncology)或肿瘤心脏病学(onco-cardiology)作为一个新的学科,将在优化抗肿瘤治疗与心血管保护方面提供帮助。

肿瘤心脏病学作为心脏病学和肿瘤学的交叉学科,其目的在于研究CTACVT的发生机制、研发新的治疗策略、收集数据以加强循证医学、发展多学科专家共识、扩大正确的临床诊疗规范、优化治疗时机,从而将不利于该疾病患者预后的副反应降到最低^[7]。几大肿瘤专科治疗中心比如美国休斯敦的MD Anderson癌症中心、纽约的Sloan-Kettering癌症中心及意大利米兰的欧洲肿瘤研究所已经建立了完整的心脏病学单元^[7-8]。本文将简要探讨肿瘤治疗相关的心脏血管毒性的潜在机制,尤其是抗肿瘤药物或(和)放射治疗后远期出现的心血管疾病的机制,以及如何提高对CTACVT的认识、早期识别与发现、预防、治疗和预测。这将既有助于肿瘤学家和心血管疾病专家,更有益于肿瘤患者。

2 肿瘤治疗相关的心脏血管毒性

手术、放疗、化疗、分子靶向治疗为肿瘤治疗的主要手段。尽管毒性较小的抗肿瘤新药不断

涌现和放疗技术的进步,由于肿瘤治疗导致的附加风险以及降低生活质量,肿瘤治疗引起的心血管毒性仍不可忽视。下面将简要探讨抗肿瘤药物及放射治疗引起的心脏血管毒性。

2.1 药物相关的心脏血管毒性

化疗及分子靶向治疗广泛应用于治疗各种恶性肿瘤^[9]。CTACVT正在引起大家的重视^[10-14],促使大家在使用药物治疗肿瘤时对药物的远期毒性综合考虑。传统的细胞毒性药物和分子靶向药物是目前最常用的两大类抗肿瘤药物。这些药物中大部分可引起严重的心血管毒副反应,比如心力衰竭、左室功能不全、心肌缺血、心肌梗死、高血压、心律失常、肺动脉高压等^[10]。

抗肿瘤药物可引起可逆的或(和)不可逆的心脏损伤或(和)血管损伤。可根据其毒性引起的损伤是否可逆将抗肿瘤药物分为I型和II型^[12]。传统的化疗药物如蒽环类,5-Fu等可引起不可逆的心血管损伤,归类为I型抗肿瘤药物;而分子靶向治疗药物如曲妥珠单抗、厄洛替尼等引起可逆性心血管功能障碍,归类为II型抗肿瘤药物^[15]。当然这种分类方法有其局限性或者过于武断。各种抗肿瘤治疗相关心脏血管毒性及其可能的机制详见表1。

肿瘤治疗相关的心脏血管毒性发生的确切病理机制尚未明确(图1)。蒽环类药物广泛用于治疗乳腺癌、淋巴瘤、肉瘤等,其引起的心血管毒性备受关注^[16]。蒽环类药物相关的心脏毒性主要包括心力衰竭、左室射血分数下降。阿霉素引起的心力衰竭与其累积剂量相关,当阿霉素的累积剂量为150 mg/m²时, HF的发生率约为0.2%,当累积剂量达到600 mg/m²时,心力衰竭的发生率高达8.7%^[30]。阿霉素引起的心脏毒性可能与心肌细胞的线粒体功能障碍导致的心肌细胞氧化磷酸化过程受阻有关。所有的蒽环类药物在体内转换为乙醇的次级代谢产物,这些产物不能被完全清除而集聚在心肌细胞内。这些次级产物比蒽环类药物本身对钙通道蛋白的活化影响更大,从而影响心肌细胞的收缩与舒张^[31]。关于5-Fu引起的心血管毒性,现有的研究支持冠状动脉痉挛理论^[19]。药物引起的内皮功能紊乱可能是其他抗肿瘤药物如紫杉类、长春碱类、烷化剂、铂类药物引起心血管毒性的潜在机制(表1)。

舒尼替尼、伊马替尼等小分子激酶抑制剂以及抗体介导的肿瘤信号通道阻滞剂等药物的临床应用为肿瘤患者带来了巨大获益,对该类患者的长期生存产生了重要影响。与此同时,这类药物引起的心血管毒性也不可忽视。现有的数据显示这些心脏毒副反应集中于某个亚群^[22]。多种激酶

存在于线粒体内对线粒体功能进行调控，小分子激酶抑制剂可通过抑制多个线粒体进程如线粒体的生物合成、底物氧化以及氧化磷酸化来诱发线粒体毒性^[22]。然而，许多的心脏事件无法通过临床前的安全性评估来预测，众多的潜在分子机制需要更深入的研究。

目前，许多化疗方案由两个或多个药物联

合。如蒽环类、紫杉类加或不加曲妥珠单抗常作为HER-2阳性乳腺癌患者的一线治疗或挽救性治疗方案^[32]。在临床前研究中，药物的毒性与安全性是通过各种药理学模型来评估的。在临床实践中，这些药物不再是单独给药，因此在研究药物毒性时需要“多重打击假设”，病人间差异性研究以及多种药物联合时其潜在机制的研究^[31]。

表 1 抗肿瘤药物相关的心血管毒性 (CTACVT) 的不同临床表现及其可能的机制

Table 1 The various chemoradiotherapy-associated cardiovascular toxicities due to anticancer agents and their possible mechanisms for associated toxicity

抗肿瘤药物	代表药物	心血管损伤	潜在机制
I 型药物			
蒽环类及其衍生物 ^[12,16]	阿霉素，表阿霉素，米托蒽醌	HF (0.2%~8.7%)，LVD，急性心肌炎，心律失常	心肌细胞坏死或凋亡
抗代谢药物 ^[12,17]	5-FU，卡培他滨，阿糖胞苷	心绞痛，心律失常，心肌梗死，HF，心脏骤停，心肌症，心肌心包炎，心源性休克	冠脉痉挛，心肌损伤，内皮功能紊乱，血栓形成，心肌坏死，代谢产物的聚积
紫杉类 ^[11]	紫杉醇，多烯紫杉醇	HF，心肌缺血，LVD，心律失常	心肌细胞损害，内皮功能紊乱
长春碱类 ^[11]	长春花碱，长春新碱，长春地辛，长春瑞滨	心肌缺血，LVD，心律失常	内皮功能紊乱，细胞信号传导受阻，细胞生长抑制
烷化剂 ^[12]	环磷酰胺，异环磷酰胺	LVD (7%~28%)，心包积液，心包心肌炎	内皮功能紊乱
铂类 ^[11,18]	顺铂，卡铂	心肌缺血，中风，血栓形成	内皮功能紊乱
II 型药物			
抗体类	曲妥珠单抗 ^[19,20]	心律失常，HF(0.5%~4.0%)，LVD(1%~30%)，心律失常 (2%~8%)，心肌梗死 (1%)，心源性猝死 (<0.1%)，三尖瓣返流 (1%)	内皮功能紊乱
	贝伐单抗 ^[21]	高血压 (20.0%~26.0%)，血栓栓塞 (<1.0%~1.9%)，LVD(<1.0%~2.2%)	内皮功能紊乱，血管收缩，血管稀疏
酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)	伊马替尼 ^[22]	高血压，HF 或 LVD (0.5%~1.7%)，血管性水肿	NA
	索拉非尼，舒尼替尼 ^[21]	高血压 (10.4%~24.0%)，LVD(1%~11%)，血栓栓塞 (<1.0%~1.7%)	心肌损耗，心肌细胞消减，心肌肥大
沙利度胺及其衍生物 ^[23]	沙利度胺，来那度胺	静脉血栓栓塞 (26%)，中风，心肌梗死	血管生成抑制，内皮功能紊乱
环氧合酶-2 特异性抑制剂 ^[24-26]	塞来昔布，罗非考昔	心血管血栓事件 (2.3%~3.4%)，心肌梗死，HF，中风	血栓形成，血管收缩
选择性雌激素受体调节剂 (SERM) ^[27]	他莫昔芬，阿那曲唑，来曲唑，依西美坦	心血管疾病 (3.4%~4.2%)，脑血管疾病 (1.4%~1.5%)，静脉血栓 (1.6%~2.8%)	NA
抗雄激素药物 ^[28-29]	亮丙瑞林，戈舍瑞林，氟他胺	总的心血管事件 (7.1%~11.2%)：急性冠脉综合征 (2%)，脑梗塞 (1%)，静脉血栓栓塞 (3%)，脂和糖代谢功能紊乱	NA

* 括号内的数据代表文献报道的发生率。CTACVT：肿瘤治疗相关的心血管毒性；HF：心力衰竭；LVD：左室功能不全；COX-2：环氧合酶-2；NA：相关机制不明。

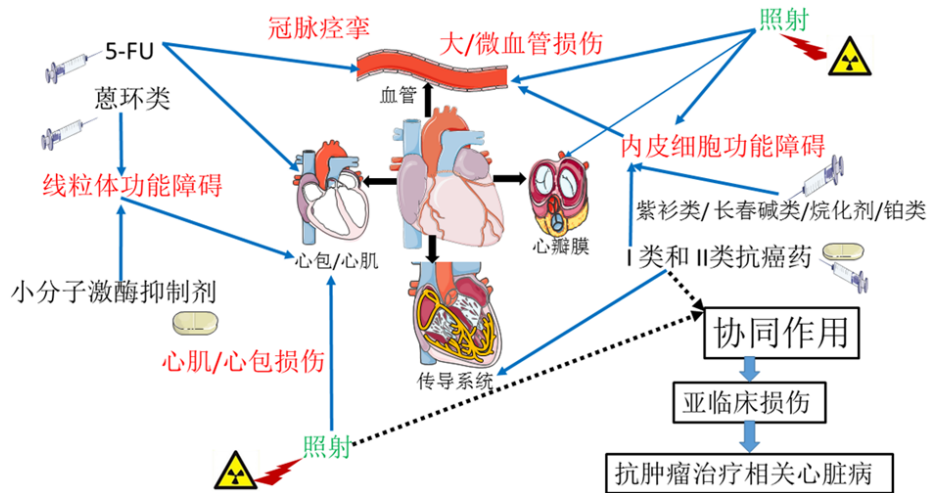


图1 抗肿瘤治疗相关性心血管损伤的示意图

Figure 1 An outline of how anticancer therapy-related cardiac damage could theoretically combine to cause various cardiovascular toxicities

2.2 放疗相关的心血管毒性

放射治疗是一种重要的局部治疗方法，它可引起心脏及心脏的亚结构的非特异性损伤。放疗相关的心脏疾病主要包括以下四种：心包炎、心包纤维化、弥漫性心肌纤维化、冠状动脉疾病^[33]。尽管先进放疗技术的应用可降低其发生率，据估计放疗后5~10年，放疗导致的心脏疾病发生率在10%~30%之间^[34]。一项针对1 474例存活的霍奇金病患者的回顾性研究显示(中位随访时间18.7年)，与普通人群比较霍奇金病患者几种心血管疾病的发生率比普通人群增加3~5倍，治疗组中66%~80%的心血管疾病由抗肿瘤治疗导致^[35]。一项荟萃分析表明，将纳入研究的女性患者随机分为手术+术后放疗组、单纯手术组，手术+术后放疗组的心脏疾病死亡率较对照组增加27%^[36]。在睾丸癌患者中，接受放疗及化疗的患者其心血管疾病风险较普通人群增加1.5~3.7倍，尤其是那些接受了纵隔放疗的患者^[37]。一项基于人群的病例对照研究对重要的冠脉事件，包括心肌梗死、冠状动脉血运重建术、缺血性心脏病引起的死亡进行了研究，结论显示重要冠脉事件的发生率与心脏的平均受量呈线性相关，心脏的平均受量每增加1 Gy，重要冠脉事件的发生率增加7.4%，且其没有明显的阈值，增加的风险持续至放疗后20年以上^[38]。原子弹爆炸区域幸存者心脏每接受1 Gy，其心脏疾病风险增加14%，受照射量<0.5 Gy时是否引起心脏疾病风险增加尚不能确定^[39]。放疗后的心肌缺血机制可能是放疗引起的大血管损伤加速了随着年龄增长而

加剧的动脉粥样硬化进程。虽然放疗引起的微血管损伤在几个月内可明显减低毛细血管密度^[33]，放疗引起的大血管损伤可能会在几年或几十年之后导致冠状动脉疾病。此外，放疗本身会对局部的微环境及内皮细胞也有重要影响，这也可以加速放疗引起的损伤^[40]。

3 肿瘤治疗相关心脏血管毒性的类型

3.1 肿瘤治疗相关的心血管毒性的定义

在常见不良反应评价标准V 4.0版中主要包括各种心律失常、急性冠脉综合征、心源性胸痛或心悸、心肌梗死、心跳骤停、心力衰竭、左室或右室功能障碍、心包炎、心肌炎、心肌病、心脏瓣膜疾病、心包积液^[41]。血管功能异常主要包括高血压、低血压、血栓栓塞、末梢或内脏缺血、淋巴水肿、脉管炎或静脉炎^[41]。急性冠脉综合征是由冠状动脉疾病导致的急性心肌缺血引起的临床综合征，它包括急性心肌梗死和不稳定性心绞痛^[41]。

心力衰竭是由于心室结构或功能障碍引起心室充盈或射血障碍引起的一系列综合征。大部分有症状的心力衰竭患者是由左室心肌功能障碍引起^[42]。10多年前，心脏检查与评估委员会建立了心力衰竭的初步诊断标准^[43]，最近美国心脏病学会/美国心脏协会(ACCF/AHA)更新了心力衰竭治疗指南^[42]。尽管射血分数的测定依赖于影像技术，分析方法以及操作者的主观判断，但其对心

力衰竭患者的分级非常重要^[42]。ACCF/AHA 推荐将心力衰竭的患者分为以下4类：射血分数降低的心衰(HFrEF)也称收缩性心衰、射血分数保留的心衰(HFpEF)也称舒张性心衰、临界性HFpEF和已改善的HFpEF。ACCF/AHA HF 分阶段^[42]和NYHA心功能分级^[44]都提供了关于HF存在和严重程度的有用而互补的信息。

肿瘤治疗相关的心力衰竭可以分为急性、亚急性或慢性。急性或亚急性心血管毒性常发生于治疗开始至治疗结束后2周内的任何时间。这些毒性包括急性冠脉综合征、心肌功能改变、心包改变、各种心律失常、心室复极异常等。慢性心血管毒性根据出现的时间被粗略的分为早期和晚期慢性副反应。早期慢性毒副反应通常出现在治疗结束后1年内，晚期慢性毒性反应出现在治疗结束1年以后^[12]。

3.2 心血管毒性的分类

虽然单种抗肿瘤药物足够引起许多心血管疾病，我们仍可将肿瘤治疗相关的心血管毒性大致可分七大类型：心功能不全、心肌缺血、高血压病、心律失常、心包疾病、心脏瓣膜疾病、血栓栓塞。下面将简要论述这七大类型的疾病。

3.2.1 心功能不全

心功能不全通常包括左室射血分数下降、左室功能不全、或心力衰竭。当然心衰也是心肌炎、心包炎、心肌梗死、心肌症的终末期表现^[45]。大部分I类抗肿瘤药物可引起心功能不全(见表1)。心力衰竭是蒽环类药物的剂量限制性毒性，尤其对于阿霉素、表阿霉素。这一过程通常是先出现无症状的左室射血分数下降，随着蒽环类药物的累积剂量不断增加，左室射血分数进一步下降并导致严重的并发症，如左室功能不全和心力衰竭。尽管如此，如果在蒽环类药物累积量为低到中等剂量(LVEF降低值>15%至LVEF绝对值为30%~45%)后即停止继续用药，那么LVEF将稳定且不会恶化^[16]。文献报道的5-Fu相关的心脏毒性发生率为1.2%~18%^[17]。尽管从冠脉痉挛、心肌缺血出现心电图改变至出现临床症状的中位时间为从第一周期用药开始后12 h(3~18 h)^[17]，左室功能不全和心衰的绝对发生率却非常低。需要指出的是单种I型抗肿瘤药物如阿霉素等可通过多种机制引起有症状或无症状的收缩性或(和)舒张性心功能不全，这些机制包括Ca²⁺离子浓度增加、左室壁僵硬、肌原纤维分解增多、诱导细胞凋亡以及左心室肥大^[31]。同样的，其它I型抗肿瘤药物如紫杉类、铂类引起心功能不全的发生率很低，且其病理机制已很明确。

3.2.2 心肌缺血

抗代谢药物如5-Fu、紫杉类、长春碱类、铂类及COX-2特异性抑制剂可引起心肌缺血，但其发生率较低(见表1)。5-Fu引起的心肌缺血事件包括心绞痛和心肌梗死，其可能的机制为冠脉痉挛和血管内皮损伤^[17]。贝伐单抗是一种血管内皮细胞单克隆抗体，其与化疗联合应用有临床获益。使用贝伐单抗的患者中，发生心肌梗死的概率为0.6%~1.5%^[46]。接受胸部放疗的患者心脏疾病的发病率和死亡率更高，这是因为放疗对冠脉及其内皮细胞有直接损伤，从而引起心肌缺血、冠脉疾病及心肌梗死^[33]。放疗与抗肿瘤药物是否有协同作用目前尚不清楚。

3.2.3 高血压病

高血压病是肿瘤患者最常伴有的疾病之一。一些抗血管生成药物如贝伐单抗、索拉菲尼、阿西替尼和Vatalanib 等可诱发或加剧高血压，1~4级高血压发生率为2.0%~35.9%，3~4级高血压发生率为0~20.5%^[47]。近期的一项III期随机试验研究了晚期肾癌患者接受阿西替尼或索拉菲尼后高血压病的发生率。研究^[48]显示，阿西替尼治疗组和索拉菲尼组治疗过程中各种原因引起的高血压(除去明确与治疗无关的患者)发生率分别为40.4%(145/359)和29.0%(103/355)，3级高血压发生率分别为15.3%和10.7%，4级高血压发生率均为0.3%。抗血管生成药物诱发高血压病的可能机制包括VEGF表达的下降或活性的降低(VEGF活性降低会引起体循环血管阻力增加，并可导致血栓性微血管病变)、血管稀疏、一氧化氮产生的下调以及肾脏血管内皮细胞的调节异常^[47]。前已患高血压病是肿瘤患者在接受抗肿瘤治疗后出现严重高血压后遗症的重要危险因素^[49]。

3.2.4 心律失常

接受抗肿瘤治疗患者心律失常的发生率尚不明确，其随治疗方案不同而变化。大部分I型抗肿瘤药物及部分II型抗肿瘤药物如单克隆抗体可诱发各种心律失常(表1)。抗肿瘤治疗引起的心律失常变化多样，从急性心律失常到Q-T间期延长均可出现。房颤是最常见的类型，在肿瘤患者中其发生率高达12.6%^[50]，也是肿瘤患者术后心律失常发生率增加的首要因素。众所周知，很多抗肿瘤治疗药物如蒽环类、抗微管类、抗代谢药物、烷化剂(顺铂和环磷酰胺)、酪氨酸激酶抑制剂、三氧化二砷、沙利度胺及白介素-2均可引起心律失常^[50]。心律失常的危险因素包括高龄、心脏受照射、淀粉样浸润的存在、任何潜在的传导系统功能紊乱以

及肿瘤本身^[49]。IL-2可引起毛细血管通透性增加、循环血容量减少,这也许能解释用药患者的10%会出现室上性或室性心律失常^[51]。可识别和量化的Q-T间期延长或尖端扭转型室性心动过速是危及生命的严重心律失常^[52]。三氧化二砷、葱环类、三苯氧胺以及5-HT₃受体拮抗剂可引起Q-T间期延长,多个危险因素如性别、年龄、基础心电图异常等可预测它的发生^[53]。

3.2.5 心包或心脏瓣膜疾病

心包疾病和心脏瓣膜疾病发生率相对较低。放疗引起的心包疾病较化疗药物更为常见。放疗引起的心包炎常表现为蛋白含量丰富的心包积液,渗出液中的纤维蛋白逐渐聚集在心包脏层和壁层的间皮上,随着胶原沉积,心包增厚并逐步形成心包纤维化^[33]。随着放疗技术的快速进步和治疗策略的不断改进,临床上很少出现有症状的放疗相关的心包疾病。尽管抗肿瘤药物引起的心包疾病非常少见,部分药物比如烷化剂引起心包积液、心包心肌炎^[12]。抗肿瘤药物相关的心脏瓣膜疾病通常以心肌病、左室功能不全或心衰的后遗症出现。任何心脏瓣膜内皮损伤的累积、扩大均可引起心脏瓣膜的狭窄或瓣膜返流,最易出现病变的瓣膜为二尖瓣及主动脉瓣^[12]。放疗相关的心脏瓣膜疾病的证据较少,其确切的发生率仍不清楚。

3.2.6 血栓栓塞

血栓栓塞通常发生于静脉,是肿瘤患者的第二大死亡原因。静脉血栓通常包括深静脉血栓和肺栓塞^[54]。全身化疗(如烷化剂)、抗血管生成药物(如贝伐单抗)、免疫调节剂(如沙利度胺和雷利度胺)、激素疗法及其他的支持疗法如促进红细胞生成素已被证实可增加血栓栓塞风险^[54]。肿瘤相关的血栓栓塞与肿瘤的发病率和死亡率升高紧密相关^[54]。通过肿瘤生长部位、血小板计数、血红蛋白数目、促红细胞生成素的使用情况、白细胞计数以及体重指数等可在第一周期化疗时对有症状的静脉血栓栓塞的发生风险进行预测^[54]。

化疗药物诱导凝血系统促进血液在血管内凝固进而形成血栓,发生血栓栓塞事件,这可能是抗肿瘤药物相关的血栓栓塞的机制之一^[11]。抗血管生成药物和扰乱血管的药物可以改变机体正常的止血机制,从而导致血管内皮的完整性和功能遭到破坏。烷化剂如顺铂可促使血小板聚集,加剧血栓形成,激活血小板的花生四烯酸途径^[55]。另外,一些抗肿瘤药物可以改变粘附分子(包括整合素和钙粘素)的表达谱或改变内皮细胞,从而改变细胞之间或细胞与细胞基质之间的连接以及内

皮细胞的完整性^[11]。

4 减少肿瘤治疗相关心血管毒性的策略

4.1 消除认知差距

相关的肿瘤学家和心血管疾病专家应该认真的衡量已有心脏疾病或有相关的危险因素的肿瘤患者抗肿瘤治疗的风险和获益。这对于接受长期辅助治疗的患者尤为重要。因为这类患者治疗获益的预测因子非常少有,而持续抗肿瘤治疗的对人体的潜在伤害可能远远超过了可能轻度降低复发概率带来的获益。肿瘤患者频繁的接受各种抗肿瘤治疗会损害他们的心血管系统,增大患各种心血管疾病的风险。肿瘤学家在进行抗肿瘤治疗前,应该充分认识到它的潜在毒性,心血管疾病专家应该在治疗前综合考虑治疗相关的心脏风险。遗憾的是心血管疾病专家和肿瘤专家仍存在巨大的认知差距。肿瘤心脏病学可以为肿瘤学家和心血管专家之间沟通交流、优化治疗决策提供知识分享的平台。两大学科人员之间的主要认知差距存在于对疾病的发生机制、流行病情况、危险因素、早期检测、早期预测的生物标记等的认识。今后需致力于以上各个方面,为预防和治疗肿瘤治疗相关的心血管毒性提供更多的证据支持。

4.2 限制肿瘤治疗相关心血管毒性的策略

欧洲肿瘤内科学会(ESMO)的临床实践指南中对肿瘤治疗相关的心血管毒性的管理做了很好的推荐^[12]。减少肿瘤治疗相关的心血管毒性策略的基本原则是治疗的有效性不受影响。对于乳腺癌患者,可以根据患者HER-2和TOP2A基因的表达情况来选择最佳的化疗方案^[46]。包括不含葱环类药物的曲妥珠单抗联合化疗,短程的曲妥珠单抗单药治疗^[56],或者是个体化的葱环类药物治疗^[35]。最佳的给药顺序也会降低患者的心血管毒性从而使患者获益。比如多西他赛先于阿霉素12小时给药与同时给药相比,前者可显著减少阿霉素诱发的死亡事件的发生^[57]。缓慢滴注葱环类药物较快速滴注可减少心脏对葱环类药物的吸收,从而降低心脏毒性^[31]。另外,脂质体阿霉素、脂质体紫杉醇及脂质体多烯紫杉醇与其常规制剂有相同的功效,但其心血管毒性风险显著降低^[46,58-59]。

在左侧乳腺癌患者中,放疗后其复发概率减少,但几种心脏疾病相对增加。这些心脏疾病主要包括缺血性心脏病,尤其是急性心梗和心绞痛。这提示冠状动脉,尤其是左前降支是引起晚

期放疗心脏并发症的关键亚结构^[60]。因此，放疗治疗应该全方位优化：放疗计划相关因素包括心脏亚结构、分次量及总剂量、放疗的体位；放疗技术相关因素包括心脏的定义、剂量体积报告；研究终点的相关因素包括病死率、发病率、亚临床心脏疾病以及评估的频度^[60]。由于预测放疗相关的心脏毒性事件剂量体积参数仍然未知，因此我们可以审慎的将心脏各个亚结构的受照射剂量降到最低^[61]，这些亚结构包括心脏前壁区域，心脏前表面的冠脉或整个心脏^[62-63]。另外，心脏的运动和照射期间的摆位误差在放疗剂量评估和剂量体积参数报告时应该纳入考虑^[64]。同样在肺癌^[65]、食管癌^[66]，霍奇金淋巴瘤^[35]同步放化疗时，心脏的受照射剂量或体积应该降到最低。在放疗、化疗或靶向药物治疗中如何制定最佳治疗策略，将心脏毒性将至最低需要进一步研究。

4.3 肿瘤治疗相关心血管毒性的监测

肿瘤存活患者心血管事件的发生率逐渐增高，这促使我们制定筛选方案来找出高危患者^[34]。对接受抗肿瘤治疗后的患者进行监测，依赖于对患者的年龄、并发症、有潜在心脏毒性药物的累积剂量、心脏亚结构接受放疗的体积与剂量、以及个体的遗传易感性等各种因素的评估^[46]。根据目前的系统抗肿瘤治疗中及治疗后心血管毒性监测指南，对于接受蒽环类和(或)曲妥珠单抗辅助治疗的乳腺癌患者，其心脏功能应该在治疗前及之后每2年评估一次，推荐进行心电图、心脏多普勒超声及左室射血分数测定^[12]。在临床实践中采用标准方法来监测心血管毒性的优点和缺点是显而易见的，这些方法包括超声心动图，放射性核素血管造影以及心电图等^[46]。左室射血分数是筛查心脏毒性效应的最常用指标，但它有低估心脏损伤的缺陷^[67]。软组织多普勒呈像、负荷超声心动图、闪烁照相法、高级磁共振呈像以及CT扫描均是监测和早期检测出心血管毒性的有力保障。尽管选择哪种检查，检查的频率以及该种检查对于心血管毒性监测的意义尚不明确，但对肿瘤患者的优化监测和监督对CTACVT的早期检出非常重要^[46]。

4.4 肿瘤治疗相关的心血管毒性的治疗

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI类如依那普利)被推荐用于抗肿瘤药物引起亚临床心脏毒性患者，左室功能不全或心衰患者需要按照指南接受标准的抗心衰治疗^[42,68]。患者需要权衡肿瘤医师制

定的治疗方案带来的风险和获益^[69]。对于有原发性高血压或者抗肿瘤治疗后继发高血压的肿瘤患者，降压治疗应根据患者的临床表现个体化用药^[70]。ACEI类药物或血管紧张素II受体拮抗剂通常用于伴有蛋白尿、代谢综合征或慢性肾病高危患者。非二氢吡啶类钙拮抗剂禁用于接受CYP450抑制剂的患者，二氢吡啶类钙拮抗剂更适用于老年患者^[47,71]。低分子肝素推荐用于治疗新发的静脉血栓，并至少使用3~6个月。化疗药物及放疗相关的心律失常通常按一般心律失常治疗^[12,72]。

4.5 肿瘤治疗相关的心血管毒性的预防

迟发性心脏毒性通常由无症状的心功能障碍经历数月或者数年发展而来。推荐早期应用治疗性药物来防止无症状CTACVT患者的亚临床损伤^[31]。比如将β受体阻滞剂或者血管紧张素I转化酶抑制剂用于防治抗肿瘤药物引起的心肌收缩功能障碍。其作用机理包括减缓心率、降低心脏后负荷，同时通过儿茶酚胺和血管紧张素II保护内皮细胞、致使心肌细胞对血流动力和化学压力更加耐受^[69]。他汀类药物(如阿托伐他汀)具有降脂、抗炎、抗氧化效应，用于防治动脉粥样硬化。两项临床研究结果显示他汀类药物可以通过增加LVEF和降低HF的发生率来保护心脏功能^[69,73-74]。右丙亚胺是一种心脏保护剂，推荐用于已接收阿霉素治疗大于300 mg/m²的患者，从而使患者在后续的含阿霉素方案化疗中获得心脏保护作用。不推荐将右丙亚胺常规用于乳腺癌初始辅助治疗或转移性乳腺癌的初始治疗中^[75]。一篇最新的荟萃分析显示预防性使用右丙亚胺、β受体阻滞剂、他汀类药物或血管紧张素拮抗剂等可有效降低化疗药物引起的心脏毒性^[76]。近期，有研究证实抗氧化剂如维生素E、硒、番茄红素、褪黑激素、白藜芦醇及辅酶Q10可抑制铂类化合物引起氧化损伤，从而具有潜在的肿瘤治疗相关毒性的保护作用。但其保护作用还需要更多的研究来证实。

4.6 预测性生物标记

生化标记可作为心血管毒性早期检测的诊断工具，也可作为心功能障碍的预测因子^[77]。抗肿瘤治疗前、治疗中、治疗后心血管毒性监测的血清生化标记包括肌钙蛋白(troponin, Tn)，心脏钠尿肽(cardiac natriuretic peptide, CNP)以及髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)^[11,77-80]。肌钙蛋白包含三个亚型：TNC, TNI, TNT，它是骨骼肌和心肌细

胞收缩必须三种调节蛋白的复合体。它可用于预测LVD的发生、级别及严重程度。肌钙蛋白测定可在明显的心功能损害出现之前对心脏毒性进行早期检测,也可以有效的将心血管毒性高危患者和低危患者有效的区分开来^[77]。心脏钠尿肽也被报道对心血管疾病,尤其是心衰具有诊断和预后判断价值^[11,77]。B型钠尿肽是心脏钠尿肽的一种前体物质,血液中B型钠尿肽浓度增加提示心肌负荷过重^[77]。尽管如此,需要进一步的前瞻性研究来证实通过对血液中心脏钠尿肽浓度的测定来预测心功能障碍发展转归的潜在价值^[77]。髓过氧化物酶是一种过氧化物酶,它在嗜中性粒细胞中表达最为丰富,在抗肿瘤药物诱发的心血管毒性发生的病理过程中起重要作用,因此它有可能成为CTACVT潜在的生物标记^[81]。多种生物标记的联合应用,如肌钙蛋白I(TNI)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C、C反应蛋白等,改善了对心血管相关死亡率的预测^[82]。尽管如此,大部分生物标记的明确预测价值需要在临床实践中去证实。

5 结论

恶性肿瘤和心血管疾病是人类死亡的两大主要死因,大部分肿瘤患者接受抗肿瘤治疗会引起心血管毒性。许多的细胞毒性化疗药物及分子靶向治疗药物会引起各种心血管疾病,比如左室射血分数下降、左室功能不全、心力衰竭、高血压、心肌缺血、心律失常以及血栓栓塞等,其可能的机制包括药物对心肌细胞或冠脉内皮细胞的直接或间接损伤。胸部放疗主要引起的损伤为缺血性心肌病,对此最合理的解释是放疗引起的大血管损伤加速了年龄相关的动脉粥样硬化进程,降低了毛细血管密度。肿瘤心脏病学可以为肿瘤学家和心血管专家提供一个良好的平台,减少各自对对方邻域的认知差距,优化相关疾病的防治策略。放疗技术和化疗药物需要更进一步改进以降低治疗相关的心血管毒性。大部分CTACVT通常按一般心血管疾病进行治疗。心电图、超声心动图、心脏生物标记如肌钙蛋白等常被用于CTACVT的监测、早期检测以及预测。未来的研究重点将集中在抗肿瘤治疗引起的心血管毒性的基本机理以及如何减少这些并发症。另外,随着新的抗肿瘤药物不断涌现,肿瘤学家和心血管专家需要共同努力,制定最佳的评估、监控和报告机制来管理这些临床前或临床所见的心血管毒性事件^[31,83]。

志谢

本文章受到2014年武汉市中青年医学骨干人才项目资助;本文2015年以英文形式发表于*current Cardiology reviews*杂志,本文再次以中文发表(部分有修改)得到Bentham Science Publisher的授权。

参考文献

1. Katz AR. Noncommunicable diseases: global health priority or market opportunity? An illustration of the World Health Organization at its worst and at its best[J]. *Int J Health Serv*, 2013, 43(3): 437-458.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
3. Buchanan ND, King JB, Rodriguez JL, et al. Changes among US Cancer Survivors: Comparing Demographic, Diagnostic, and Health Care Findings from the 1992 and 2010 National Health Interview Surveys[J]. *ISRN Oncol*, 2013, 2013: 238017.
4. Printz C. Long-term cancer survivors take more sick leave[J]. *Cancer*, 2012, 118(20): 4913.
5. Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, et al. Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers: a gap in survivorship care?[J]. *J Cancer Surviv*, 2013, 7(2): 253-261.
6. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, et al. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors[J]. *Cancer*, 2012, 118(8 Suppl): 2270-2276.
7. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Cardio-oncology: a new medical issue[J]. *Ecancelmedalscience*, 2008, 2: 126.
8. Yeh ET. Onco-cardiology: the time has come[J]. *Tex Heart Inst J*, 2011, 38(3): 246-247.
9. Mierzwa ML, Nyati MK, Morgan MA, et al. Recent advances in combined modality therapy[J]. *Oncologist*, 2010, 15(4): 372-381.
10. Bonita R, Pradhan R. Cardiovascular toxicities of cancer chemotherapy[J]. *Semin Oncol*, 2013, 40(2): 156-167.
11. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(1): 14-25.
12. 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: vii155-66.
13. Ewer MS, Swain SM, Cardinale D, et al. Cardiac dysfunction after cancer treatment[J]. *Tex Heart Inst J*, 2011, 38(3): 248-252.
14. Hong RA, Iimura T, Sumida KN, et al. Cardio-oncology/onco-cardiology[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(12): 733-737.
15. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and

- management[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(15): 1102-1111.
16. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2011, 7(4): 214-220.
 17. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature[J]. *Cardiol J*, 2012, 19(5): 453-458.
 18. Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, et al. Platinum-based compounds and risk for cardiovascular toxicity in the elderly: role of the antioxidants in chemoprevention[J]. *Rejuvenation Res*, 2011, 14(3): 293-308.
 19. Pinto AC, Ades F, de Azambuja E, et al. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies[J]. *Breast*, 2013, 22 Suppl 2: S152-S155.
 20. Martín M, Esteva FJ, Alba E, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations[J]. *Oncologist*, 2009, 14(1): 1-11.
 21. Girardi F, Franceschi E, Brandes AA. Cardiovascular safety of VEGF-targeting therapies: current evidence and handling strategies[J]. *Oncologist*, 2010, 15(7): 683-694.
 22. Mellor HR, Bell AR, Valentin JP, et al. Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer[J]. *Toxicol Sci*, 2011, 120(1): 14-32.
 23. Knudsen TB, Kleinstreuer NC. Disruption of embryonic vascular development in predictive toxicology[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2011, 93(4): 312-323.
 24. Dogné JM, Hanson J, Supuran C, et al. Coxibs and cardiovascular side-effects: from light to shadow[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(8): 971-975.
 25. Oates JA. Cardiovascular risk markers and mechanisms in targeting the COX pathway for colorectal cancer prevention[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(8): 1145-1148.
 26. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(11): 1071-1080.
 27. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(17): 1299-1309.
 28. Langley RE, Cafferty FH, Alhasso AA, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09)[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 306-316.
 29. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials[J]. *JAMA*, 2011, 306(21): 2359-2366.
 30. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2869-2879.
 31. Minotti G, Salvatorelli E, Menna P. Pharmacological foundations of cardio-oncology[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(1): 2-8.
 32. De Mattos-Arruda L, Cortes J. Advances in first-line treatment for patients with HER-2+ metastatic breast cancer[J]. *Oncologist*, 2012, 17(5): 631-644.
 33. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3): 656-665.
 34. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3991-4008.
 35. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2007, 109(5): 1878-1886.
 36. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2087-2106.
 37. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3): 467-475.
 38. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(11): 987-998.
 39. Charles MW. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997[J]. *J Radiol Prot*, 2003, 23(4): 457-459.
 40. Yoshimura M, Itasaka S, Harada H, et al. Microenvironment and radiation therapy[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 685308.
 41. Available online: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
 42. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147-e239.
 43. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1215-1221.
 44. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for the Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-256.
 45. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4(3): 235-242.
 46. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, et al. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies[J]. *Rev Port Cardiol*, 2013, 32(5): 395-409.
 47. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(5): 807-815.
 48. Rini BI, Quinn DI, Baum M, et al. Hypertension among patients with

- renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial[J]. *Target Oncol*, 2014. [Epub ahead of print].
49. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(24): 2231-2247.
 50. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, et al. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia[J]. *Europace*, 2009, 11(12): 1579-1586.
 51. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, et al. Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2[J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7(1): 7-20.
 52. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(4): 494-500.
 53. Curigliano G, Spitaleri G, de Braud F, et al. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues[J]. *Ecancermedalscience*, 2009, 3: 130.
 54. Hogg K, Carrier M. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Ther Adv Hematol*, 2012, 3(1): 45-58.
 55. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(2): 181-191.
 56. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity[J]. *Target Oncol*, 2011, 6(4): 189-195.
 57. Tomonari M, To H, Nishida M, et al. Mechanism of the cardioprotective effects of docetaxel pre-administration against adriamycin-induced cardiotoxicity[J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 115(3): 336-345.
 58. Deeken JF, Slack R, Weiss GJ, et al. A phase I study of liposomal-encapsulated docetaxel (LE-DT) in patients with advanced solid tumor malignancies[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3): 627-633.
 59. Wei Y, Xue Z, Ye Y, et al. Pharmacokinetic and tissue distribution of paclitaxel in rabbits assayed by LC-UV after intravenous administration of its novel liposomal formulation[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(2): 204-212.
 60. Offersen B, Højris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer - Is it still an issue?[J]. *Radiation Oncol*, 2011, 100(2): 157-159.
 61. Tan W, Han G, Wei S, et al. Sparing functional anatomical structures during intensity-modulated radiotherapy: an old problem, a new solution[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(11): 1863-1872.
 62. Tan W, Wang X, Qiu D, et al. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy plans, with or without anterior myocardial territory and left ventricle as organs at risk, in early-stage left-sided breast cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5): 1544-1551.
 63. Tan W, Liu D, Xue C, et al. Anterior myocardial territory may replace the heart as organ at risk in intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5): 1689-1697.
 64. Tan W, Xu L, Wang X, et al. Estimation of the displacement of cardiac substructures and the motion of the coronary arteries using electrocardiographic gating[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1325-1332.
 65. Hardy D, Liu CC, Cormier JN, et al. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1825-1833.
 66. Lutkenhaus LJ, Kamphuis M, van Wieringen N, et al. Reduction in cardiac volume during chemoradiotherapy for patients with esophageal cancer[J]. *Radiation Oncol*, 2013, 109(2): 200-203.
 67. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(4): 391-399.
 68. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(2): 97-112.
 69. Sheppard RJ, Berger J, Sebag IA. Cardiotoxicity of cancer therapeutics: current issues in screening, prevention, and therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 19.
 70. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520.
 71. Lackland DT. Hypertension: Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines[J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(1): 8-12.
 72. Shu J, Zhou J, Patel C, et al. Pharmacotherapy of cardiac arrhythmias--basic science for clinicians[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32(11): 1454-1465.
 73. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(9): 988-989.
 74. 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.
 75. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1): 127-145.
 76. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(13): 2900-2909.
 77. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 130(5): 688-695.
 78. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy[J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 2749-2754.
 79. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction?[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(8): 1405-1410.

80. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1042-1049.
81. Dessì M, Piras A, Madeddu C, et al. Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(5): 1003-1009.
82. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(20): 2107-2116.
83. Groarke JD, Cheng S, Moslehi J. Cancer-drug discovery and cardiovascular surveillance[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(19): 1779-1781.

本文引用：彭毅，谭文勇. 抗肿瘤治疗相关的心脏血管毒性：肿瘤心脏病学亟待跟进 [J]. 临床与病理杂志，2015, 35(3): 433-443. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.021

Cite this article as: PENG Yi, TAN Wenyong. Anti-cancer therapy associated cardiovascular toxicities: an improving concern in the context of cardio-oncology. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(3): 433-443. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.021