

# 抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展<sup>Δ</sup>

胡志强<sup>1\*</sup>, 余文韬<sup>1#</sup>, 姚文秀<sup>2</sup>, 蒋刚<sup>1</sup>, 蒋倩<sup>1</sup>, 肖洪涛<sup>1</sup>(1.四川省肿瘤医院药学部, 成都 610041; 2.四川省肿瘤医院肿瘤内科, 成都 610041)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)02-0250-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.02.23

**摘要** 目的:了解抗肿瘤药物致心脏毒性的特点、防治措施及相关循证依据,为临床治疗决策和后续研究提供参考。方法:以“心脏毒性”“肿瘤”“癌症”“靶向治疗”“化疗”“Cardiotoxicity”“Tumour”“Cancer”“Target therapy”“Chemotherapy”等为关键词,在PubMed、Cochrane图书馆、中国知网、万方、维普等数据库中组合查询2000年1月—2019年6月发表的相关文献,以致心脏毒性常见的化疗药物、靶向药物为对象,就其致心脏毒性的特点、防治措施及国内外相关循证医学证据进行汇总。结果与结论:共检索到相关文献1256篇,其中有效文献47篇。抗肿瘤药物致心脏毒性主要以左室功能障碍(LVD)和心力衰竭(HF)为主,主要代表药物为蒽环类和曲妥珠单抗。其中,蒽环类药物所致心脏毒性多为I型(不可逆),与药物累积剂量以及患者年龄、心脏病史、心脏部位高剂量放疗、联合用药等因素有关;曲妥珠单抗致心脏毒性多为II型(可逆),虽与药物累积剂量无关,但与患者年龄、体质量指数、LVD病史、高血压、心脏放疗史及与蒽环类药物联用等因素有关。此外,血管生长抑制剂等抗肿瘤药物所致的LVD亦不容忽视。现有指南的预防和治疗策略以及相关临床研究大多围绕蒽环类药物和曲妥珠单抗展开。在预防方面,应首先控制高血压等心血管高危因素;对于使用蒽环类或曲妥珠单抗致LVD的高危人群,中、低证据支持使用心脏保护剂[如血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体阻滞剂联合β受体阻滞剂]进行预防;此外,高累积剂量蒽环类药物致心脏毒性还可采用限制累积剂量、使用脂质体、延长滴注时间等综合策略。在治疗方面,对蒽环类药物所致心脏毒性推荐参考抗HF标准方案治疗;而对曲妥珠单抗所致心脏毒性则应参考患者的左室射血分数等指标,选用观察、停药、继续用药等策略,但现有证据尚不足。今后,相关研究者需完善心脏毒性的定义,进一步探讨除蒽环类和曲妥珠单抗外的抗肿瘤药物致心脏毒性的防治策略。

**关键词** 抗肿瘤药物;心脏毒性;防治措施;研究进展;循证医学

癌症是影响人类健康的主要疾病,随着抗肿瘤治疗药物及其相关技术的发展,癌症患者的生存情况得以明显改善,但与癌症药物治疗相关的心血管并发症的发生率却与日俱增<sup>[1]</sup>。我国心血管疾病患病率较高,居各类疾病之首<sup>[2]</sup>。癌症患者的心血管并发症已成为威胁其长期生存的第二大因素<sup>[3]</sup>。2015年全国癌症登记数据表明,我国每年新发癌症病例近179万;以乳腺癌为例,该症新发病例高达26.86万,位居女性癌症首位<sup>[4]</sup>。在乳腺

癌老年患者中,心血管并发症所致的死亡人数甚至超过癌症本身,这可能与抗乳腺癌药物治疗相关<sup>[5]</sup>。蒽环类药物是引发心脏毒性的常见化疗药物,其引起的致命性心脏毒性尽管少见,但所致损伤不可逆,且可能进一步发展成心血管疾病<sup>[6]</sup>。近年来研究发现,除蒽环类等传统化疗药物外,曲妥珠单抗等靶向药物亦具有心脏毒性,且发生机制、特点与蒽环类药物有所不同<sup>[7]</sup>。由此可见,如何兼顾癌症患者的抗肿瘤治疗与心血管系统保护

322.  
[29] WEN JH, CHEN YY, SONG SJ, et al. Paired box 6 (PAX6) regulates glucose metabolism via proinsulin processing mediated by prohormone convertase 1/3 (PC1/3)[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(3):504-513.  
[30] JENSTERLE M, PIRS B, GORICAR K, et al. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: a pilot study[J]. *Eur*

*J Clin Pharmacol*, 2015, 71(7):817-824.  
[31] LIN CH, LEE YS, HUANG YY, et al. Polymorphisms of GLP-1 receptor gene and response to GLP-1 analogue in patients with poorly controlled type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2015. DOI:10.1155/2015/176949.  
[32] PEREIRA MJ, LUNDKVIST P, KAMBLE PG, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin plus once-weekly exenatide versus placebo in individuals with obesity and without diabetes: metabolic effects and markers associated with bodyweight loss[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(4):1511-1532.

<sup>Δ</sup> 基金项目:四川省重点研发项目(No.2018SZ0268)  
\* 药师, 硕士。研究方向:临床药学、循证医学。电话:028-85420311。E-mail:sdyxhzq@163.com  
# 通信作者:主管药师, 硕士。研究方向:临床药学、医院药学。电话:028-85420311。E-mail:summeyu211@outlook.com

(收稿日期:2019-05-15 修回日期:2019-12-19)  
(编辑:孙冰)

是目前学者面临的巨大挑战,这使得深入了解抗肿瘤药物致心脏毒性的特点和防治措施显得尤为关键。然而遗憾的是,国内关于抗肿瘤药物致心脏毒性的研究相对较少,且质量参差不齐。为此,笔者以“心脏毒性”“肿瘤”“癌症”“靶向治疗”“化疗”“Cardiotoxicity”“Tumour”“Cancer”“Target therapy”“Chemotherapy”等为关键词,在PubMed、Cochrane 图书馆、中国知网、万方、维普等国内外数据库中组合查询2000年1月—2019年6月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献1 256篇,其中有效文献47篇。现就抗肿瘤药物致心脏毒性的特点、防治措施及国内外相关循证医学证据的进展情况进行汇总,旨在为临床治疗决策和后续相关研究提供参考。

## 1 抗肿瘤药物所致心脏毒性的定义和特点

目前,抗肿瘤药物致心脏毒性尚缺乏标准定义,且各国尚未统一<sup>[8]</sup>。美国国立癌症研究所(NCI)将心脏毒性定义为“影响心脏的毒性”,相关术语以抗肿瘤药物常用的不良反应术语标准(NCI CTCAE)所涉及的心脏和心血管术语较为常见。抗肿瘤药物致心血管风险主要包括左室功能障碍(LVD)、心力衰竭(HF)、心肌缺血、心律失常、高血压等,其中心脏毒性最为常见的是LVD和HF<sup>[9]</sup>。一项有关曲妥珠单抗的临床研究中,研究者将心脏毒性定义为以下标准:(1)左室射血分数(LVEF)降低的心肌病,表现为整体功能降低或室间隔运动明显减弱;(2)充血性心力衰竭(CHF)相关的症状;(3)CHF相关的体征,如第三心音奔马律、心动过速,或两者皆有;(4)LVEF较基线降低至少5%至绝对值低于55%,伴有CHF的症状或体征;或LVEF较基线降低至少10%至绝对值低于55%,未伴有CHF的症状或体征<sup>[10]</sup>。该标准被欧洲肿瘤内科学会(ESMO)<sup>[6]</sup>、NCI<sup>[8]</sup>等引用。然而,抗肿瘤药物致心脏毒性并不局限于LVEF降低,还包含化疗药物或靶向药物使用早期发生的亚临床心血管损伤等,故最准确的心脏毒性定义仍有待完善<sup>[8]</sup>。此外,临床上采用纽约心脏协会(NYHA)或美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)心功能分级标准对心脏毒性程度进行分级评定<sup>[11]</sup>。

具心脏毒性的常见化疗药物包括蒽环类、氟尿嘧啶类,而紫杉烷类、烷化剂和铂类相对少见;此外,还包括人类表皮生长因子2(HER-2)抑制剂、血管生长抑制剂等靶向制剂<sup>[3]</sup>。各类药物致心脏毒性的特点和临床表现有所差异,根据心脏毒性是否可逆将其分成I型(不可逆)和II型(可逆),分别以蒽环类和曲妥珠单抗为典型代表,两者所引发的心脏毒性均主要表现为LVEF降低,并伴有LVD和/或HF<sup>[7]</sup>。

### 1.1 蒽环类药物

蒽环类药物广泛应用于急性白血病、淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、卵巢癌等血液系统恶性肿瘤和实体瘤的临床

治疗,包含多柔比星、表柔比星、柔红霉素、伊达比星、吡柔比星、米托蒽醌等药物,均可引发心脏毒性<sup>[12]</sup>。蒽环类药物所致心脏毒性多为I型,可直接影响患者的心肌组织,并造成不可逆、永久性的心肌损伤,且呈剂量依赖性<sup>[7]</sup>。该类致心脏毒性的具体机制尚不清楚,可能与氧化应激、细胞凋亡、相关基因表达异常、钙超载、毒性代谢产物生成等诸多因素有关<sup>[13]</sup>。蒽环类药物所致心脏毒性按照出现时间可分成急性、慢性和迟发性<sup>[12]</sup>。早期研究显示,当多柔比星累积剂量分别达150、300、400、500、550 mg/m<sup>2</sup>时,患者CHF的发生率分别为0.2%、1.7%、5%、16%、26%<sup>[14]</sup>。首次给药时,患者可能出现肌钙蛋白水平升高,当累积剂量继续增大,可出现伴有临床症状的CHF,故需控制多柔比星的累积剂量,使CHF发生风险低于5%<sup>[7]</sup>。除累积剂量外,年龄(>65岁老年人、儿童)、心血管病史、心脏部位的高剂量放疗以及联合应用环磷酰胺、曲妥珠单抗、紫杉醇等均可增加患者心脏毒性发生的风险<sup>[6]</sup>。2015年,欧洲肿瘤研究所对2 625例接受蒽环类药物化疗的患者进行研究,发现其心脏毒性的发生率约为9%,其中高达98%的患者心脏毒性发生于化疗的第1年,提示了早期监测蒽环类药物心脏毒性的重要性<sup>[15]</sup>。

### 1.2 氟尿嘧啶类药物

氟尿嘧啶类为抗代谢类药物,常用于消化道肿瘤和头颈部肿瘤,为仅次于蒽环类的可引发心脏毒性的抗肿瘤药物<sup>[6]</sup>。该类致心脏毒性的药物主要包括氟尿嘧啶与卡培他滨,两者引起的心脏毒性相似<sup>[17]</sup>。氟尿嘧啶类致心脏毒性的机制尚不明确,但与蒽环类药物不同的是,其所致心脏毒性可能与冠脉痉挛相关且通常可逆<sup>[7]</sup>;最常见的临床表现为心肌缺血、胸痛、心绞痛、无症状性心电图变化(ST段改变、T波异常),上述表现多出现于用药第1周期的72 h内,且静息时多见,较少伴有心肌酶谱异常<sup>[17-18]</sup>。该类致心脏毒性的发生率约为1.0%~4.3%,高危因素包括有冠状动脉病史、持续输注、联合使用顺铂等<sup>[19]</sup>。除此之外,单次大剂量给药[>800 mg/(m<sup>2</sup>·d)]也可能增加心脏毒性的发生风险,但多次给药后累积剂量的增加并不会提高患者心脏毒性的发生率<sup>[17]</sup>。

### 1.3 紫杉烷类、烷化剂、铂类药物

紫杉烷类(紫杉醇、多西他赛)、烷化剂类(环磷酰胺、异环磷酰胺)、铂类(顺铂)等药物也可引起LVD或HF,但较为少见,ESMO指南<sup>[6]</sup>将其所致心脏毒性归为I型。紫杉烷类药物致心脏毒性的主要表现为心律失常(心动过缓、心传导阻滞)和心肌缺血,大多数无症状且具自限性,故无需常规心脏监测<sup>[20]</sup>。其中,紫杉醇致心脏毒性的发生率约为0.5%~5%,多西他赛为1.7%<sup>[21]</sup>。紫杉烷类药物致心脏毒性的具体机制尚不明确,可能与

紫杉醇制剂及其溶媒(如聚乙氧基蓖麻油)所引起的组胺大量释放有关<sup>[6]</sup>。

烷化剂类的环磷酰胺所致LVD的发生率约为1%~5%<sup>[3]</sup>,常发生于用药3周内,且单次大剂量( $\geq 150$  mg/kg)给药时的发生风险更高<sup>[6]</sup>。异环磷酰胺致LVD的发生率不足1%<sup>[3]</sup>,且单次大剂量给药( $> 12.5$  g/m<sup>2</sup>)会明显增加心脏毒性的发生风险<sup>[5]</sup>。但有研究指出,烷化剂类药物致心脏毒性的发生与其累积剂量无关<sup>[7]</sup>。

铂类药物中的顺铂亦可引起罕见的LVD或HF,但更易引发血栓<sup>[22]</sup>。需注意的是,顺铂所致HF主要由间接因素诱发;此外,顺铂化疗方案通常需要水化,大体积液体的输入也可增加心肌损伤者的心脏负荷从而导致心脏毒性<sup>[9]</sup>。

## 1.4 靶向制剂

### 1.4.1 HER-2 抑制剂

HER-2(也称ERBB2)通路的异常激活可导致肿瘤形成,HER-2抑制剂(常见药物包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼等,主要用于乳腺癌的治疗)则是通过作用于该通路而发挥抗肿瘤作用<sup>[23]</sup>。由于HER-2通路在维持心肌细胞存活和心脏稳态以及应激反应中具有重要作用,故抑制该通路可导致心肌损伤,这也是HER-2抑制剂致心脏毒性的主要原因<sup>[9,23]</sup>。

曲妥珠单抗致心脏毒性最为常见,大多可逆(II型),且与累积剂量无关,其机制可能与引起机体线粒体和相关蛋白表达改变有关,极少引起心肌细胞凋亡<sup>[7]</sup>。2016年,台湾的一项队列研究共纳入23 006例乳腺癌患者,该研究为期5年的随访数据显示,曲妥珠单抗致心脏毒性的发生率约为4.03%,显著高于未使用者的2.88%,( $P=0.03$ )<sup>[24]</sup>。一项大型国际多中心随机对照研究(RCT)HERA试验共纳入了5 102例早期HER-2阳性乳腺癌患者,该研究为期11年的随访数据显示,曲妥珠单抗致心脏毒性的风险不高,大多出现于患者用药期间,且未见迟发性心脏毒性,其中使用曲妥珠单抗1年和2年者的主要心脏毒性(定义为NYHA III~IV级,伴LVEF降低)的发生率均为1%,未使用者的发生率为0.1%;使用曲妥珠单抗1年、2年以及未使用者的次要心脏毒性(定义为NYHA I~II级,伴LVEF降低)的发生率分别为4.4%、7.3%、0.9%<sup>[25]</sup>。该类药物致心脏毒性的高危因素包括与蒽环类药物联用、高龄( $> 65$ 岁)、肥胖(体质量指数 $> 30$  kg/m<sup>2</sup>)、LVD病史、高血压和心脏放疗史等<sup>[9]</sup>;此外,使用蒽环类药物后序贯使用曲妥珠单抗,亦可增加患者心脏毒性的发生风险<sup>[26]</sup>。

### 1.4.2 血管生长抑制剂

血管生长抑制剂可通过结合血管内皮生长因子(VEGF)配体及其受体(VEGFR)的胞外或胞内结构域,从而阻断VEGF-VEGFR通路,抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞生长,主要用于治疗肾癌、结直肠癌等<sup>[27]</sup>。根据作用部位的不同可将血管生长因子

抑制剂分为两大类,一类为抑制胞外结构域的VEGF单抗,如贝伐珠单抗;另一类为抑制胞内结构域的小分子VEGFR酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR-TKI),如舒尼替尼、索拉菲尼、帕唑替尼、瑞戈非尼等<sup>[27]</sup>。具有心脏毒性的VEGF单抗和VEGFR-TKI分别以贝伐珠单抗和舒尼替尼为代表,其主要可引发LVD、HF、QT间期延长等II型心脏毒性<sup>[7]</sup>。该类药物致心脏毒性的高危因素包括高血压、HF、冠心病、心脏瓣膜病、慢性缺血性心肌病等心血管病史或蒽环类药物使用史<sup>[9]</sup>。

贝伐珠单抗是全球第一个上市的VEGF单抗,其早期被临床关注的心血管毒性主要为高血压,且学者普遍认为心脏毒性较为罕见<sup>[9]</sup>。然而后续研究显示,贝伐珠单抗可显著增加患者LVD的发生风险,LVD的发生率可达1.6%~4%<sup>[28]</sup>。此外,与贝伐珠单抗单用相比,贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶可显著增加患者心脏毒性和心肌缺血的发生率(9.8% vs. 6.1%以及2.9% vs. 1.0%, $P < 0.001$ )<sup>[29]</sup>。

一项巢式病例对照研究评估了27 992例肿瘤(除非黑色素瘤皮肤癌外的多种实体瘤和血液肿瘤)患者使用靶向药物的安全性,结果显示,在所用的小分子VEGF-TKI中,舒尼替尼致心脏毒性最为常见,可明显增加患者新发HF的风险[比值比(OR)=3.39,95%置信区间(CI)(1.78,6.47)]<sup>[30]</sup>。另有研究指出,舒尼替尼致LVD的发生率为9.7%,心脏不良事件主要发生于给药的第1周期<sup>[31]</sup>。

## 2 防治措施

目前,欧洲心脏病学会(ESC)<sup>[9]</sup>、美国临床肿瘤学会(ASCO)<sup>[32]</sup>、加拿大心血管学会(CCS)<sup>[33]</sup>等的临床实践指南均提供了抗肿瘤药物致心脏毒性的防治推荐意见,其中最新的两部循证指南分别出自ASCO<sup>[32]</sup>和CCS<sup>[33]</sup>。上述循证指南指出,以蒽环类和曲妥珠单抗为代表的抗肿瘤药物致心脏毒性(LVD和HF)的防治,需贯穿于整个抗肿瘤的治疗过程中,且大体包含以下4个要点:(1)抗肿瘤治疗前,需识别和评估抗肿瘤药物致心脏毒性的高风险人群;(2)抗肿瘤治疗前,需提供高风险人群心脏毒性的预防和保护性综合策略;(3)抗肿瘤治疗期间,应进行心脏毒性的监测和评估,并提供患者出现心脏毒性后的治疗措施;(4)抗肿瘤治疗完成后,应继续进行心脏毒性的监测和评估。

其他药物所致心脏毒性的防治策略证据不足,通常需对症处理:氟尿嘧啶类药物所致冠脉痉挛相关心脏毒性,可对症予以硝酸酯类、钙离子通道阻滞剂处理<sup>[7]</sup>;血管生长抑制剂致心脏毒性的防治策略则强调对患者血压的控制[与普通高血压人群的血压控制策略相同,需将血压控制在140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下],所用药物包括血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张

素Ⅱ受体阻滞剂(ACEI/ARB)、钙离子通道阻滞剂、β受体阻滞剂和利尿剂等,以预防心血管事件的进一步发展<sup>[33]</sup>。

## 2.1 高风险因素的评估和识别

ASCO、CCS指南推荐,心脏毒性风险评估应贯穿整个抗肿瘤的治疗过程,并应充分评估患者的年龄、既往心血管病史、用药史、身体状况等基本信息及其治疗方案<sup>[32-33]</sup>。

2.1.1 高风险人群的定义 目前,仅有ASCO指南<sup>[32]</sup>明确定义了发生LVD的高风险人群,满足以下任一条件即可判定为高风险人群:①使用高累积剂量的蒽环类药物(如多柔比星 $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ ,表柔比星 $\geq 600 \text{ mg/m}^2$ );②心脏部位涉及高剂量( $\geq 30 \text{ Gy}$ )放疗;③联合使用低累积剂量的蒽环类药物(如多柔比星 $< 250 \text{ mg/m}^2$ ,表柔比星 $< 600 \text{ mg/m}^2$ )和低剂量( $< 30 \text{ Gy}$ )放疗;④使用低累积剂量的蒽环类药物或曲妥珠单抗单药治疗且符合以下任一项特征:含两项及以上心血管风险因素者(如吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常和肥胖等),高龄者( $\geq 60$ 岁),治疗期间出现心脏功能受损者[如LVEF降低(即LVEF $< 50\% \sim 55\%$ )]或有心脏功能受损史者(如心肌梗死史、心脏瓣膜病史);⑤使用低剂量的蒽环类药物后序贯使用曲妥珠单抗者。需要指出的是,由于现有证据有限,该标准仅用于蒽环类或曲妥珠单抗使用者的风险识别;同时,该标准将小分子TKI使用者定义为低风险人群,且暂未纳入其他抗肿瘤药物。而ESC指南<sup>[9]</sup>虽然罗列了各抗肿瘤药物致心脏毒性的高危因素,但并未明确定义高风险人群。由此可见,高风险人群的识别标准仍有待进一步完善,尤其是在该标准中是否需纳入除蒽环类和曲妥珠单抗外的其他抗肿瘤药物尚无定论。

2.1.2 识别和评估方法 现有指南主要用于筛查蒽环类和曲妥珠单抗致LVD的高风险人群,而血管生长抑制剂等药物的使用者则无需常规筛查<sup>[28]</sup>。ASCO指南推荐,在整个治疗过程中,临床医护人员应以LVEF为监测指标,采用超声心动图等手段对LVD高风险人群进行筛查;同时,亦可采用心肌应变率成效等手段或动态监测心肌标志物[如肌钙蛋白、B型脑钠肽(BNP)]来识别早期心脏毒性<sup>[32]</sup>。

LVEF作为目前监测左心室功能最常用的指标,对预防HF有重要意义<sup>[34]</sup>。但LVEF指标本身存在一定的局限性,通常会低估患者心脏受损情况,尤其是对蒽环类药物早期的亚临床心脏病变不敏感,故需要更为敏感的监测手段或指标<sup>[34]</sup>。例如,斑点追踪超声心动图(STE)作为评估心功能的新方法,可用于检测心肌应变及应变率,能客观地反映心肌整体及局部功能的改变<sup>[35]</sup>。整体纵向应变值(GLS)为最佳心肌应变参数,可用于评估心脏收缩功能,且较LVEF更敏感,可作为早期监测指标以识别亚临床LVD<sup>[36]</sup>;GLS较基线下降不足8%通常

无临床意义,但若较基线下降超过15%则提示异常的可能性大<sup>[34]</sup>。此外,ESC指南<sup>[9]</sup>推荐的心肌标志物也可用于心脏毒性的识别。相关研究提示,肌钙蛋白、BNP对早期心脏毒性具有预测意义<sup>[37-38]</sup>。美国超声心电图协会(ASE)指出,与BNP相比,肌钙蛋白可协助临床更快识别早期心脏毒性;肌钙蛋白水平的持续升高与心脏毒性严重程度成正相关性,且持续升高较短暂升高预示着更高的心脏毒性发生率<sup>[34]</sup>。

## 2.2 治疗前高风险人群的预防和保护性策略

ESC、ASCO、CCS指南推荐的预防策略大体一致,即所有LVD的高风险人群,在治疗前应积极控制其心血管高危因素(如吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常等)<sup>[9,32-33]</sup>。蒽环类药物致心脏毒性的预防可采取如下策略:高累积剂量者可限制蒽环类药物的累积剂量<sup>[9,32]</sup>,选用多柔比星脂质体或延长输注时间<sup>[9,32]</sup>,使用心脏保护剂(如右雷佐生、ACEI/ARB、β受体阻滞剂和他汀类等)预防等,但各指南推荐的心脏保护剂种类有所差异<sup>[9,32-33]</sup>。而对于曲妥珠单抗致心脏毒性的预防,ESC指南主要基于观察性研究,推荐与蒽环类药物相似的心脏保护剂,主要是除右雷佐生外的其他药物<sup>[9]</sup>。但上述指南发布后,蒽环类和曲妥珠单抗的心脏保护剂证据仍在不断更新,故现仅将指南推荐及其主要证据总结如下。

2.2.1 蒽环类的心脏保护剂及证据 CCS、ESC指南均推荐ACEI/ARB可联合β受体阻滞剂和(或)他汀类药物作为心脏保护剂<sup>[9,33]</sup>;但ASCO指南则未明确推荐,仅指出部分研究提示“ACEI/ARB、β受体阻滞剂和他汀类药物有心脏保护作用,更多临床研究还在进行中”<sup>[32]</sup>。笔者分析认为,指南推荐差异主要与现有研究证据相对不足有关。2017年的一项网状Meta分析(含16项RCT、共1 918例患者)对预防蒽环类药物致心脏毒性的预防剂进行了评估,纳入分析的心脏保护剂包括ACEI(依那普利)、ARB(替米沙坦)、β受体阻滞剂(卡维地洛)、他汀类(阿托伐他汀)、辅酶Q<sub>10</sub>、N-乙酰半胱氨酸和右雷佐生等。该研究结果显示,中质量证据提示右雷佐生可降低患者LVD和(或)HF的发生风险[OR=0.31, 95% CI(0.11, 0.74)];低质量证据提示ACEI/ARB类药物可降低HF的发生风险[OR=0.18, 95% CI(0.07, 0.55)];与对照组相比,β受体阻滞剂、他汀类药物使用者虽更倾向于获益,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[39]</sup>。该研究者认为,可能由于β受体阻滞剂和他汀类药物的相关研究较少、检验效能相对不足使得结果无统计学意义,故尚待进一步的研究。随后发表的CECCY试验评估了卡维地洛对蒽环类药物致心脏毒性的预防效果,结果显示,卡维地洛无法改善早期LVEF降低,但可降低患者肌钙蛋白水平,并改善其舒张功能障碍<sup>[40]</sup>。另外,最新评

他汀类药物用于心脏保护的研究仍在进行中(NCT01988571)<sup>[41]</sup>。综合上述研究可知,β受体阻滞剂用作心脏保护剂的证据仍存有争议。

虽然上述系统评价证实了右雷佐生的心脏保护作用,但其临床应用仍有一定的条件限制。除CCS指南外,ASCO、ESC指南均推荐右雷佐生作为心脏保护剂,但均不推荐其常规预防使用,需蒽环类药物达到一定的累积剂量方可使用<sup>[9,32]</sup>。我国《蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)》建议首次使用蒽环类药物前就应使用右雷佐生以预防心脏毒性<sup>[12]</sup>,但缺乏循证证据支持。目前,欧洲、美国和我国右雷佐生的药品说明书均标注其适应证为晚期或转移性乳腺癌,既往使用多柔比星的累积剂量超过300 mg/m<sup>2</sup>者方可使用;ASCO指南推荐既往使用多柔比星累积剂量≥250 mg/m<sup>2</sup>者方可使用<sup>[32]</sup>,略有降低。限制右雷佐生应用的原因包括:①现有支持右雷佐生有效性系统评价中的RCT所纳入的人群主要为使用高累积剂量蒽环类药物的晚期或转移性乳腺癌患者<sup>[42]</sup>;②有研究显示,右雷佐生可影响蒽环类药物的抗肿瘤效果并增加肿瘤二次发生的风险<sup>[3]</sup>;③右雷佐生可加重化疗药物引起的骨髓抑制<sup>[3]</sup>。

### 2.2.2 曲妥珠单抗的心脏保护剂及证据

ESC指南推荐曲妥珠单抗的心脏保护剂为ACEI/ARB、β受体阻滞剂或他汀类药物<sup>[9]</sup>,主要基于观察性研究,证据级别较低。

2016年的两项单中心RCT[MANTICORE 101试验(99例)<sup>[43]</sup>和荷兰研究(210例)<sup>[44]</sup>]分别以比索洛尔、培哚普利或坎地沙坦预防早期乳腺癌患者使用曲妥珠单抗所导致的心脏毒性。结果显示,与安慰剂相比,上述药物均未能改善患者的LVEF降低。然而,2019年的1项多中心RCT纳入了469例早期乳腺癌患者,所有患者均接受了为期1年的曲妥珠单抗治疗,并根据所用心脏保护剂的不同,分为赖诺普利、卡维地洛、安慰剂组。结果显示,与安慰剂组相比,赖诺普利、卡维地洛组患者更有可能获益,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );亚组分析结果显示,之前接受过蒽环类药物治疗的患者,曲妥珠单抗治疗期间预防性应用赖诺普利[风险比(HR)=0.53,95%CI(0.30,0.94)]、卡维地洛[HR=0.49,95%CI(0.27,0.89)]均可降低LVEF下降的风险,同时还可降低心脏毒性致曲妥珠单抗治疗中断的风险(16.3% vs. 26.3%, $P=0.011$ )<sup>[45]</sup>。综合上述文献,笔者认为,曲妥珠单抗心脏毒性的药物预防策略并非总是有效的,而对于既往接受过蒽环类药物化疗的乳腺癌患者的效果可能更佳,未来研究可针对这一人群进一步开展。

### 2.3 心脏毒性的治疗

CCS指南推荐,蒽环类药物治疗期间或治疗后出现无症状的LVEF降低(LVEF较基线降低>10%且LVEF绝对值<53%)或临床HF者,可参考HF标准治疗措施

制订治疗方案,主要治疗药物包括ACEI/ARB类和β受体阻滞剂<sup>[33]</sup>。有研究指出,由蒽环类药物引起亚临床心血管症状或肌钙蛋白水平升高者,亦可使用ACEI类<sup>[6]</sup>。目前,抗肿瘤药物致心脏毒性的前瞻性治疗研究较少,且大多样本量较小。两项前瞻性、样本量大于100例的研究结果显示,一旦提示LVEF损害(两项研究分别定义为LVEF绝对值≤45%<sup>[46]</sup>、LVEF降低>10%且绝对值<50%<sup>[15]</sup>),应立即使用ACEI(依那普利)和β受体阻滞剂(卡维地洛),以有助于减缓LVEF的降低并降低进一步发展为临床HF和相关心脏不良事件的风险。

曲妥珠单抗致LVD的治疗缺乏循证依据<sup>[2]</sup>。与蒽环类药物不同,曲妥珠单抗致LVD通常为可逆性的,故ESMO指南<sup>[9]</sup>主要推荐采用观察、停药、继续用药等策略:1)若出现无症状且LVEF绝对值≥40%,可继续用药并观察。2)若LVEF降低>10%,应暂停用药,3周后重新评估,若心功能恢复正常可继续用药,反之则应继续停药;但若出现症状性LVD或HF且伴LVEF<40%,可考虑使用ACEI联合β受体阻滞剂治疗<sup>[6]</sup>。目前仅有的小样本回顾性研究显示,ACEI/ARB联合β受体阻滞剂可逆转曲妥珠单抗所致的LVD<sup>[47]</sup>。

### 2.4 抗肿瘤治疗完成后的心脏毒性监测和评估

在完成蒽环类、曲妥珠单抗等药物抗肿瘤治疗后,仍需监测心脏毒性并进行评估。ASCO指南推荐,若患者抗肿瘤治疗期间出现LVD的症状及体征,治疗后应监测心肌标志物水平并行超声心动图检查等;对于无症状的LVD高风险患者,抗肿瘤治疗结束后6~12个月内,应行超声心电图检查<sup>[32]</sup>。在完成蒽环类药物和曲妥珠单抗治疗后的12个月内应进行随访评估,主要是基于相关研究显示蒽环类药物的心脏毒性主要发生于用药1年内<sup>[15]</sup>,曲妥珠单抗多发生于治疗期间(1年),且曲妥珠单抗无迟发性心脏毒性<sup>[25]</sup>。

## 3 结语

抗肿瘤药物致心脏毒性主要以LVD和HF为主,药物以蒽环类、曲妥珠单抗为代表,血管生长抑制剂等所致的LVD亦不容忽视。现有指南的药物预防和治疗策略主要针对蒽环类药物和曲妥珠单抗,且临床研究也主要基于上述药物展开<sup>[6,9,32-33]</sup>。在抗肿瘤药物致心脏毒性预防方面,应首先控制高血压等心血管高危因素。对于使用蒽环类或曲妥珠单抗致LVD的高危人群,中、低证据支持使用心脏保护剂(如ACEI/ARB联合β受体阻滞剂)进行预防<sup>[33,39]</sup>;虽有ESC<sup>[9]</sup>、CCS<sup>[33]</sup>指南推荐可考虑联合他汀类药物,但证据不足。右雷佐生仅用于预防高累积剂量蒽环类药物所致的心脏毒性<sup>[9,32]</sup>。此外,高累积剂量蒽环类药物致心脏毒性的预防除使用心脏保护剂外,还可采用限制累积剂量、使用脂质体剂型、延长滴注时间等综合策略<sup>[9,32]</sup>。在抗肿瘤药物致心脏毒性治疗方

面,现有研究证据缺乏,其中蒽环类药物致心脏毒性推荐参考抗HF标准方案治疗<sup>[33]</sup>,而曲妥珠单抗致心脏毒性则应根据患者的LVEF值,选用观察、停药、继续用药等策略,但现有证据尚不足<sup>[6]</sup>。

本研究主要基于现有临床研究和指南进行综述,其结果受临床研究不足和本身证据质量不高的限制,可能存在一定的局限,例如心脏毒性的防治措施仅以研究相对较多的代表药物蒽环类和曲妥珠单抗进行阐述。今后,相关研究者需完善心脏毒性的定义,并探讨除蒽环类和曲妥珠单抗以外的抗肿瘤药物(如血管生长抑制剂等)致心脏毒性的防治策略,以进一步验证ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂、他汀类药物对抗肿瘤药物致心脏毒性的防治作用。

### 参考文献

[1] DENT S, LIU P, BREZDEN-MASLEY C, et al. Cancer and cardiovascular disease: the complex labyrinth[J]. *J Oncol*, 2015. DOI:10.1155/2015/516450.

[2] 刘江美,刘韞宁,王黎君,等. 1990年与2010年中国心血管病疾病负担研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(4): 315-320.

[3] 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.

[4] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China: 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.

[5] PATNAIK JL, BYERS T, DIGUISEPPI C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study[J]. *Breast Cancer Res*, 2011. DOI:10.1186/bcr2901.

[6] 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): VII 155-VII 166.

[7] EWER MS, EWER SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(9): 547-558.

[8] ALBINI 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 中国临床肿瘤学会,中华医学会血液学分会.蒽环类药物心脏毒性防治指南:2013年版[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10): 925-934.

[13] 孙习鹏,万丽丽,郭澄.多柔比星心脏毒性机制研究进展[J]. *中国药房*, 2010, 21(9): 853-856.

[14] 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.

[15] CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy[J]. *Circulation*, 2015, 131(22): 1981-1988.

[16] SARA JD, KAUR J, KHODADADI R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018. DOI:10.1177/1758835918780140.

[17] SAIF MW, SHAH MM, SHAH AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2009, 8(2): 191-202.

[18] LESTUZZI C, VACCHER E, TALAMINI R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5): 1059-1064.

[19] POLK A, VAAGE-NILSEN M, VISTISEN K, et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(8): 974-984.

[20] LENNEMAN CG, SAWYER DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment[J]. *Circ Res*, 2016, 118(6): 1008-1020.

[21] BRANA I, TABERNERO J. Cardiotoxicity[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 7): VII 173-VII 179.

[22] SUTER TM, EWER MS. Cancer drugs and the heart: importance and management[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(15): 1102-1111.

[23] KÜHN B. ERBB2 inhibition and heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(9): 875-876.

[24] CHIEN HC, KAO YANG YH, BAI JP. Trastuzumab-related cardiotoxic effects in Taiwanese women: a nationwide

- cohort study[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1317-1325.
- [25] CAMERON D, PICCART-GEBHART MJ, GELBER RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HER ceptin adjuvant (HERA) trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1195-1205.
- [26] BOWLES EJ, WELLMAN R, FEIGELSON HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(17): 1293-1305.
- [27] TOUYZ RM, HERRMANN J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018. DOI: 10.1038/s41698-018-0056-z.
- [28] KENIGSBERG B, WELLSTEIN A, BARAC A. Left ventricular dysfunction in cancer treatment: is it relevant? [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(2): 87-95.
- [29] ABDEL-RAHMAN O. 5-fluorouracil-related cardiotoxicity; findings from five randomized studies of 5-fluorouracil-based regimens in metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(1): 58-63.
- [30] GRONICH N, LAVI I, BARNETT-GRINNESS O, et al. Tyrosine kinase-targeting drugs-associated heart failure[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(10): 1366-1273.
- [31] NARAYAN V, KEEFE S, HAAS N, et al. Prospective evaluation of sunitinib-induced cardiotoxicity in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3601-3609.
- [32] ARMENIAN SH, LACCHETTI C, BARAC A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 893-911.
- [33] 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.
- [34] 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]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(9): 911-939.
- [35] 汪羚利, 陈少敏, 李昭屏. 超声心动图评价抗肿瘤药物心脏毒性的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(5): 516-521.
- [36] SMISETH OA, TORP H, OPDAHL A, et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? [J]. *Eur Heart J*, 2015, 37(15): 1196-1207.
- [37] SAWAYA H, SEBAG IA, PLANA JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5): 596-603.
- [38] SKOVGAARD D, HASBAK P, KJAER A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0096736.
- [39] ABDEL-QADIR H, ONG G, FAZELZAD R, et al. Interventions for preventing cardiomyopathy due to anthracyclines: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 628-633.
- [40] 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.
- [41] Clinical Trials. Preventing anthracycline cardiovascular toxicity with statins: PREVENT[EB/OL]. (2018-08-31) [2019-01-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT019-88571>.
- [42] VAN DALEN EC, CARON HN, DICKINSON HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.
- [43] PITUSKIN E, MACKEY JR, KOSHMAN S, et al. 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*, 2016, 35(8): 870-877.
- [44] BOEKHOUT AH, GIETEMA JA, MILOJKOVIC KERKLAAN B, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1030-1037.
- [45] GUGLIN M, KRISCHER J, TAMURA R, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22): 2859-2868.
- [46] 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.
- [47] THAKUR A, WITTELES RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(3): 155-158.

(收稿日期: 2019-01-25 修回日期: 2019-10-15)

(编辑: 张元媛)