

· 综述 ·

## 常见抗肿瘤药心脏毒性研究进展

任东晓<sup>1</sup>, 张本华<sup>2\*</sup>

(山东第一医科大学:<sup>1</sup> 研究生院,<sup>2</sup> 第二附属医院肿瘤科, 泰安 271000)

**【摘要】** 随着肿瘤患者生存期延长,抗肿瘤药引起的心血管不良事件发生率明显升高,早期识别抗肿瘤药的心脏毒性对提高患者生存质量和改善预后具有重要意义。为此,本文对临床常用抗肿瘤药心脏毒性的表现、机制、风险评估、监测和防治研究进展进行综述,以期早期发现和防治抗肿瘤药的心脏毒性。

**【关键词】** 抗肿瘤药;心脏;毒性作用

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.07.118

## Research progress of cardiotoxicity in common antineoplastic drugs

REN Dong-Xiao<sup>1</sup>, ZHANG Ben-Hua<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Graduate School, <sup>2</sup>Department of Oncology of Second Affiliated Hospital, Shandong First Medical University, Taian 271000, China)

**【Abstract】** With the prolongation of the survival time in cancer patients, the incidence of cardiovascular adverse events caused by antineoplastic drugs is increased significantly. Early identification of cardiotoxicity of these drugs is of great significance to improve the quality of life and prognosis. Therefore, this paper reviews the research progress on the manifestations, mechanism, risk assessment, monitoring and prevention of cardiotoxicity of commonly used antineoplastic drugs in clinical practice, with a view to early detection and prevention.

**【Key words】** antineoplastic drugs; heart; toxic effect

Corresponding author: ZHANG Ben-Hua, E-mail: zhangbenhua1964@163.com

随着肿瘤早期诊断和治疗技术的不断进步,肿瘤患者的生存期得到明显延长,但抗肿瘤药导致的心脏毒性成为了肿瘤长期生存者的第二大死因<sup>[1]</sup>。美国心脏评估委员会(Cardiac Review and Evaluation Committee, CREC)将抗肿瘤药的心脏毒性定义如下。(1)表现为整体功能或室间隔运动明显降低的心肌病,左心室射血分数(left ventricular injection fraction, LVEF)降低;(2)充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)相关症状;(3)第3心音奔马律、心动过速等CHF相关体征;(4)LVEF较基线降低 $\geq 5\%$ 且绝对值 $< 55\%$ ,伴CHF症状或体征;或LVEF降低 $\geq 10\%$ 且绝对值 $< 55\%$ ,无症状或体征,以上满足1项即可诊断<sup>[2]</sup>。研究表明抗肿瘤药的心脏毒性发生率为2%~3%,也有研究表明其发生率高达26%<sup>[3]</sup>。为此,本文对临床常用抗肿瘤药心脏毒性的研究进展进行综述,以期早期发现、早期治疗,改善患者远期预后。

### 1 常见抗肿瘤药的心脏毒性

#### 1.1 蒽环类药物

蒽环类药物是目前造成心脏毒性最常见的药物,调查显示癌症生存患者中33%死于心脏并发症,其中51%应用过蒽环类药物<sup>[4]</sup>。蒽环类药物的心脏毒性机制主要有氧自由基损伤和铁离子代谢紊乱学说等。根据用药累积剂量及时间,心脏毒性可表现为急性、慢性和迟发性。急性心脏毒性于给药后几小时或几天内发生,主要表现为心律失常,极少数表现为心包炎、急性左心室衰竭;慢性心脏毒性多于用药1年内发生,表现为左心室功能障碍,最终可发展为心力衰竭;迟发性心脏毒性于用药数年后发生,表现为心力衰竭、心肌病、心律失常等。如阿霉素累积剂量超过 $550 \text{ mg/m}^2$ 时,心脏毒性发生率 $> 26\%$ ,主要表现为左心室功能障碍、心力衰竭。表阿霉素累积量超过 $900 \text{ mg/m}^2$ 时,心力衰竭发病率最高为11.4%<sup>[5]</sup>。

## 1.2 烷化剂类药物

烷化剂类药物的心脏毒性常表现为无症状心包积液、心肌炎、心功能不全、心律失常。其毒性反应程度与药物剂量相关,如高剂量环磷酰胺(120~200 mg/kg)可致心律失常、心包炎、CHF等<sup>[6]</sup>。其机制可能为高浓度药物代谢产物直接造成心肌细胞损伤。

## 1.3 铂类金属配合药物

铂类药物的心脏毒性常表现为心律失常、束支传导阻滞、急性心肌缺血、高血压、CHF等。短期治疗可出现QT间期显著延长,并发恶性心律失常风险增加<sup>[7]</sup>。其远期慢性损伤常表现为左心室肥大、缺血性心肌病等。动物实验表明顺铂导致心肌缺血的原因是它可显著降低冠状动脉血流量和心率,增加左心室收缩压和收缩最大速率<sup>[8]</sup>。

## 1.4 抗代谢类药物

氟尿嘧啶类的心脏毒性仅次于蒽环类,最常表现为胸痛,亦可出现心律失常、无症状性心电图改变,偶有心肌炎、心力衰竭,严重者可出现心源性休克和猝死。其发生可能与药物导致冠状动脉血管痉挛、药物直接损伤血管内皮细胞,以及具有心脏毒性的代谢物直接损伤心肌细胞有关<sup>[9]</sup>。研究表明5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)与卡培他滨心脏毒性整体发生率为30.6%,其中5-FU为25%,卡培他滨为33.48%<sup>[10]</sup>。另有文献报道5-FU心脏毒性发生率为1.2%~18%,病死率<8%。各研究心脏毒性发生率的差异可能与心脏毒性定义、样本量、基础疾病等有关<sup>[9]</sup>。

## 1.5 抗细胞微管剂

此类药物的心脏毒性常表现为心律失常,亦有少数病例发生血栓形成、心肌缺血、CHF、心肌梗死。其中使用紫杉醇类药物患者约30%出现无症状心动过缓<sup>[11]</sup>,也可发生传导阻滞、室性心律失常等,停药后可恢复正常。多西他赛应用后偶有低血压、窦性心动过速、心悸发生。目前机制尚不明确,可能与大量的组胺释放,干扰心电传导功能有关。另外长春碱类药物如依托泊苷,其主要不良反应以消化道和骨髓抑制为主,但亦偶可见低血压、心悸等。

## 1.6 靶向药物

曲妥珠单抗为Her-2过度表达的乳腺癌及胃癌的代表性治疗药物,心脏毒性为其主要不良反应,多表现为无症状性LVEF下降,少数为CHF。约80%患者停药或抗心力衰竭治疗后心功能好转<sup>[12]</sup>。Baratta等<sup>[13]</sup>研究表明曲妥珠单抗心脏毒性发生率为20%,而一项仅对乳腺癌患者进行的研究显示其

发生率为10%<sup>[14]</sup>。一项纳入58个研究、近29000例女性乳腺癌患者的荟萃分析显示,曲妥珠单抗心脏毒性发生率与使用药物时间呈正相关,且联合紫杉醇类、蒽环类药物化疗组、高龄组、合并代谢性基础疾病组发病率均较单用曲妥珠单抗组高<sup>[15]</sup>。

贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)重组的单克隆抗体,其心脏毒性主要有高血压、CHF,少数会发生心肌梗死。高血压为其最常见的心脏毒性反应,可发生在治疗过程中的任何阶段,且与剂量相关,其总体发生率为4%~35%<sup>[16]</sup>。

舒尼替尼、安罗替尼作为VEGF酪氨酸激酶抑制剂(VEGF tyrosine kinase inhibitor, VEGF-TKI)的代表药物,其常见心脏毒性也表现为高血压和CHF,少数可出现QT间期延长的恶性心律失常。其中CHF发生率较高,但作用可逆,停药对症处理后可好转。其机制可能与非选择性抑制VEGF通路和众多下游靶点有关。一项应用安罗替尼治疗非小细胞肺癌的临床试验研究表明,55%患者出现高血压,其中3~4级高血压发生率为10%<sup>[17]</sup>。

厄洛替尼、吉非替尼等小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)的心脏毒性报道较少。厄洛替尼可导致胸痛,与吉西他滨联合用药时血管疾病风险增高。

## 1.7 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)通过激发或提高免疫应答达到抗肿瘤目的。ICI心脏毒性常表现为乏力、胸痛、心律失常等非特异性症状,心肌炎最常见并具有致命性。其机制尚不明确,近年研究发现可能与心脏和肿瘤有相同T细胞识别抗原有关<sup>[18]</sup>。研究显示使用ICI后心肌炎的发生率存在差异,有研究显示发生率<0.02%,也有研究显示其发生率接近1%,而联合治疗时其心肌炎发生率明显高于单药治疗<sup>[19]</sup>。ICI治疗出现心肌炎的时间也存在差异,有研究显示平均时间为用药后34d,81%出现在用药后3个月内<sup>[20]</sup>。而另一项101例严重心肌炎病例研究则显示<sup>[21]</sup>,出现严重心肌炎的中位时间是27d,最短5d,病死率达46%。该项研究同时显示单用程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂组病死率为36%,而联合伊匹木单抗病死率更高,为67%<sup>[21]</sup>。除心肌炎外,另有文献报道了1例患者应用nivolumab治疗后心电图出现明显异常,伴有右束支阻滞,后进展为持续性室性心动过速且心肌损伤

标志物水平异常。而与 ipilimumab 相关的非心肌炎心脏毒性还包括心包炎、心包填塞和 Takotsubo 样综合征<sup>[22]</sup>。

## 2 抗肿瘤药心脏毒性的监测及风险评估

心电图、LVEF、脑钠肽、肌钙蛋白检查均是评估心脏功能的重要方法,连续检测左心室功能最重要<sup>[23]</sup>。心血管危险因素评估有助于识别高危患者、筛查出心脏毒性亚临床患者,从而降低心脏毒性发生率。蒽环类心脏毒性最重要的危险因素为药物累积剂量。阿霉素剂量为 400 mg/m<sup>2</sup> 时心力衰竭风险为 3%~5%, 550 mg/m<sup>2</sup> 时风险为 7%~26%, 700 mg/m<sup>2</sup> 时风险上升至 18%~48%<sup>[24]</sup>。因此对于接受蒽环类药物、曲妥珠单抗治疗的患者,治疗结束后应每 2 年评估 1 次心脏功能。其他危险因素还包括给药途径、药物类型、联合用药、心血管基础疾病、纵隔放疗史、年龄、吸烟等。

## 3 抗肿瘤药心脏毒性的防治

### 3.1 优化方案

控制药物剂量,如多柔比星累积剂量<550 mg/m<sup>2</sup>,表柔比星累积剂量<900 mg/m<sup>2</sup>。改变给药途径,如持续静脉输注阿霉素 96 h 较静脉推注产生的心脏毒性显著降低且不影响疗效<sup>[25]</sup>。改变药物类型,如脂质体多柔比星可有效降低心脏毒性。联合用药,如紫杉醇联合曲妥珠单抗可加重心肌损害;应用如顺铂等可致 QT 间期延长及室性心律失常的药物时应限制使用昂丹司琼。

### 3.2 其他心血管用药

卡维地洛是具抗氧化作用的 β 受体阻滞剂。研究显示蒽环类药物治疗者应用卡维地洛 6 个月后, LVEF 水平基本不变,安慰剂组 LVEF 降低<sup>[26]</sup>。预防性使用阿托伐他汀、培哚普利及比索洛尔也可防治蒽环类药物导致的 LVEF 下降<sup>[27]</sup>。加用磷酸肌酸可降低心脏毒性发生率,有效地减少蒽环类药物的影响<sup>[28]</sup>。

### 3.3 激素和免疫抑制剂

激素治疗是 ICI 诱发心肌炎的核心方案,目前对于 1~2 级心肌炎是否需停药意见并不统一。3 级心肌炎建议永久停用 ICI,应用甲基强的松龙/泼尼松。4 级则必须永久停用 ICI 且需大剂量激素冲击治疗,效果不佳者可用吗替麦考酚酯、他克莫司等其他免疫抑制剂<sup>[29]</sup>。

综上所述,从最早的细胞毒性药物到近来发展迅速的靶向药,抗肿瘤药的心脏毒性严重影响患者

的生存质量和预后。肿瘤心脏病学为一门交叉学科,已得到越来越多的关注。如何控制肿瘤的同时更有效地防治其毒副作用以平衡肿瘤治疗风险与获益,已成为重要的研究课题,需我们进一步探索。

## 【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. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633.
- [2] Bhawe M, Akhter N, Rosen ST. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2014, 28(6): 482-490.
- [3] Thavendirathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, et al. Breast cancer therapy-related cardiac dysfunction in adult women treated in routine clinical practice: a population-based cohort study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(19): 2239-2246. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.1505.
- [4] Vejjongsap P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(9): 938-945. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167.
- [5] 石远凯, 巴一, 冯继锋, 等. 中国蒽环类药物特性专家共识 (2018 年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(3): 110-112. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.03.955. Shi YK, Ba Y, Feng JF, et al. Expert consensus on the characteristics of anthracyclines in China (2018 Edition) [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2018, 45(3): 110-112. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.03.955.
- [6] Trippett TM, Schwartz CL, Guillerman RP, et al. Ifosfamide and vinorelbine is an effective reinduction regimen in children with refractory/relapses Hodgkin lymphoma, AHOD00P1: a children's oncology group report [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(1): 60-64. DOI: 10.1002/pbc.25205.
- [7] Schlumbrecht MP, Hehr K. Cisplatin-induced bradycardia and the importance of the QT interval [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21(2): 157-160. DOI: 10.1177/1078155214522314.
- [8] Rosic G, Selakovic D, Joksimovic J, et al. The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 242: 34-46. DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.11.028.
- [9] 陈焯, 邱萌. 氟尿嘧啶类药物相关性心脏毒性诊治进展 [J]. *华西医学*, 2018, 33(4): 463-467. DOI: 10.7507/1002-0179.201804057. Chen Y, Qiu M. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: a review of diagnosis and management [J]. *West Chin Med J*, 2018, 33(4): 463-467. DOI: 10.7507/1002-0179.201804057.
- [10] Chen G, Peng JJ, Dong C, et al. Cardiotoxicity in Chinese cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a multicenter prospective observational study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 4): 553. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4\_suppl.553.

- [11] Malekinejad H, Ahsan S, Delkhosh-Kasmaie F, *et al.* Cardio-protective effect of royal jelly on paclitaxel-induced cardiotoxicity in rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(2): 221-227
- [12] 王阿曼, 方凤奇, 刘基巍, 等. 肿瘤靶向治疗的心血管毒性研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(2): 291-296. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.02.034.  
Wang AM, Fang FQ, Liu JW, *et al.* Advances in cardiovascular toxicities induced by cancer targeted therapy[J]. *J Mod Oncol*, 2018, 26(2): 291-296. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.02.034.
- [13] Baratta S, Damiano MA, Marchese ML, *et al.* Serum markers, conventional Doppler echocardiography and two-dimensional systolic strain in the diagnosis of chemotherapy-induced myocardial toxicity[J]. *Argent J Cardiol*, 2013, 81(2): 139-146.
- [14] Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, *et al.* Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 110(2): 140-150. DOI: 10.5935/abc.20180021.
- [15] Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, *et al.* Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29 000 women with breast cancer[J]. *Intern Emerg Med*, 2016, 11(1): 123-140. DOI: 10.1007/s11739-015-1362-x.
- [16] Economopoulou P, Kotsakis A, Kapisir I, *et al.* Cancer therapy and cardiovascular risk; focus on bevacizumab[J]. *Cancer Manag Res*, 2015, 7: 133-143. DOI: 10.2147/CMAR.S77400.
- [17] Han B, Li K, Zhao Y, *et al.* Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 654-661. DOI: 10.1038/bjc.2017.478.
- [18] Varricchi G, Galdiero MR, Tocchetti CG. Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors; cardio-oncology meets immunology[J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 1989-1992. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029626.
- [19] 张志仁. 免疫检查点抑制剂及其心血管不良反应研究进展[J]. *药学进展*, 2018, 42(7): 492-499.  
Zhang ZR. Research progress in cardiovascular adverse effects of immune checkpoint inhibitors[J]. *Pro Pharm Sci*, 2018, 42(7): 492-499.
- [20] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, *et al.* Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [21] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, *et al.* Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- [22] Gibson R, Delaune J, Szady A, *et al.* Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: bcr2016216228. DOI: 10.1136/bcr-2016-216228.
- [23] 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. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.078.
- [24] Barrtt-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, *et al.* Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(5): 816-827. DOI: 10.1093/annonc/mdn728.
- [25] Yang C, Liu SQ, Venkataraman S, *et al.* Structure-directing star-shaped block copolymers: supramolecular vesicles for the delivery of anticancer drugs[J]. *J Control Release*, 2015, 208: 93-105. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.027.
- [26] 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.04.030.
- [27] Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, *et al.* Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research: a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 870-877. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
- [28] 陈健康, 王春光. 磷酸肌酸对蒽环类抗生素心脏毒性保护作用的 Meta 分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(34): 8-11. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201834003.  
Chen JK, Wang CG. Meta analysis of the protective effect of phosphocreatine on cardiotoxicity induced by anthracycline [J]. *Clin Res Pract*, 2018, 3(34): 8-11. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201834003.
- [29] Thompson JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(suppl 5): 594-596. DOI: 10.6004/jncn.2018.0047.

(编辑: 王彩霞)