

# 蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗导致乳腺癌患者心脏毒性的相关危险因素研究<sup>△</sup>

朱小丽<sup>1\*</sup>, 吕琛<sup>2</sup>, 杜雪亭<sup>1</sup>, 焦甲勋<sup>3</sup>, 高玲娜<sup>1</sup>, 孙霞<sup>4</sup>, 马红芳<sup>1#</sup> (1. 衡水市人民医院药学部, 河北衡水 053000; 2. 衡水市人民医院肿瘤内科, 河北衡水 053000; 3. 衡水市人民医院骨肿瘤科, 河北衡水 053000; 4. 衡水市人民医院超声科, 河北衡水 053000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)03-0338-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.019

**摘要** 目的:探讨蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗导致乳腺癌患者心脏毒性的相关危险因素。方法:选择2017年4月至2020年1月该院采用蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者169例,观察其心脏毒性发生情况,分为心脏毒性组与非心脏毒性组。记录并分析两组患者的年龄、体重指数、肿瘤分期、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、联合放疗和蒽环类药物种类等因素的差异。通过Logistic回归,分析蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗后乳腺癌患者出现心脏毒性的危险因素。结果:169例采用蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者中,发生心脏毒性患者57例,心脏毒性发生率为33.73%。心脏毒性组与非心脏毒性组患者在高脂血症史、联合放疗和蒽环类药物种类方面的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步分析发现,相对于无高脂血症的患者,高脂血症患者发生心脏毒性的风险增加( $OR = 5.068, 95\%CI = 2.209 \sim 11.628$ );相对于无联合放疗的患者,左胸放疗患者发生心脏毒性的风险增加( $OR = 3.734, 95\%CI = 1.448 \sim 9.628$ );相对于使用表柔比星治疗的患者,使用吡柔比星治疗的患者发生心脏毒性的风险更小( $OR = 0.407, 95\%CI = 0.182 \sim 0.911$ )。结论:采用蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者心脏毒性发生率较高。表柔比星治疗、高脂血症史和左胸放疗史是蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗导致乳腺癌患者心脏毒性的独立危险因素。

**关键词** 蒽环类药物; 曲妥珠单抗; 心脏毒性; 乳腺癌; 危险因素分析

## Risk Factors of Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer After Sequential Trastuzumab Therapy with Anthracyclines<sup>△</sup>

ZHU Xiaoli<sup>1</sup>, LYU Chen<sup>2</sup>, DU Xueting<sup>1</sup>, JIAO Jiayun<sup>3</sup>, GAO Lingna<sup>1</sup>, SUN Xia<sup>4</sup>, MA Hongfang<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui 053000, China; 2. Dept. of Medical Oncology, People's Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui 053000, China; 3. Dept. of Osteon oncology, People's Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui 053000, China; 4. Dept. of Ultrasound, People's Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui 053000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the related risk factors of cardiotoxicity in patients with breast cancer after sequential trastuzumab therapy with anthracyclines. **METHODS:** Totally 169 patients with breast cancer undergoing sequential trastuzumab therapy with anthracyclines in this hospital from Apr. 2017 to Jan. 2020 were extracted to be divided into the cardiotoxicity group and the non-cardiotoxicity group according to the incidence of cardiotoxicity. The age, body mass index, tumor stage, history of hypertension, history of diabetes, history of hyperlipidemia, combined radiotherapy, categories of anthracyclines and other factors of two groups of patients were recorded and analyzed. Risk factors of cardiotoxicity in patients with breast cancer after sequential trastuzumab therapy with anthracyclines were analyzed by logistic regression. **RESULTS:** Among 169 patients with breast cancer after sequential trastuzumab therapy with anthracyclines, 57 patients developed cardiotoxicity, with the incidence of 33.73%. There were statistically significant differences between the cardiotoxicity group and the non-cardiotoxicity group in the history of hyperlipidemia, combined radiotherapy and categories of anthracyclines ( $P < 0.05$ ). Further analysis showed that patients with hyperlipidemia had an increased risk of cardiotoxicity compared with those without hyperlipidemia ( $OR = 5.068, 95\%CI = 2.209 \sim 11.628$ ). Patients treated with left thoracic radiotherapy had an increased risk of cardiotoxicity compared with those without combined radiotherapy ( $OR = 3.734, 95\%CI = 1.448 \sim 9.628$ ). Compared

△ 基金项目:2021年度河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20211195)

\* 副主任药师。研究方向:肿瘤临床药学。E-mail:zhuxiaoli\_1984@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:mahongfang789@sina.com

with patients received epirubicin, patients received pirarubicin had a lower risk of cardiotoxicity ( $OR = 0.407$ ,  $95\%CI = 0.182-0.911$ ). **CONCLUSIONS:** The incidence of cardiotoxicity in patients with breast cancer after sequential trastuzumab therapy with anthracyclines is higher. Treatment with epirubicin, history of hyperlipidemia and history of left thoracic radiotherapy are independent risk factors for cardiotoxicity in patients with breast cancer after sequential trastuzumab therapy with anthracyclines.

**KEYWORDS** Anthracycline; Trastuzumab; Cardiotoxicity; Breast cancer; Analysis of risk factors

乳腺癌的发病率在我国女性恶性肿瘤中居首位,2015年我国女性乳腺癌新发病例占女性全部恶性肿瘤新发病例的17.1%<sup>[1]</sup>。20%~30%的乳腺癌患者人表皮生长因子受体2(HER-2)存在过度表达<sup>[2]</sup>。HERA研究结果证实,曲妥珠单抗用于HER-2阳性早期乳腺癌术后辅助治疗,可显著增加治愈机会,显著降低复发和病死风险,是HER-2阳性早期乳腺癌辅助治疗的标准药物<sup>[3]</sup>。研究结果证实,曲妥珠单抗联合化疗能够显著升高HER-2阳性乳腺癌患者的心脏毒性发生率,曲妥珠单抗单药治疗的心脏毒性发生率约为2%~7%,曲妥珠单抗联合紫杉醇约为2%~13%,而曲妥珠单抗与蒽环类药物联合应用时的心脏毒性发生率为28%<sup>[4-7]</sup>。本研究通过对蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗出现心脏毒性的乳腺癌患者的具体情况进行汇总统计分析,揭示蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗导致乳腺癌患者心脏毒性的相关危险因素,旨在为今后临床诊疗中对于蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗所致心脏毒性的防治提供更多理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以2017年4月至2020年1月我院接受蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者169例为研究对象。纳入标准:女性患者;经组织病理学检查确诊为乳腺癌,并且免疫组织化学/荧光原位杂交试验结果显示HER-2阳性;使用蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗;无器质性心脏病史,化疗前超声心动图未见异常。排除标准:伴有其他恶性肿瘤者;由于疾病进展更换其他治疗方案或死亡的患者;因主观或客观原因未能完成超声心动图监测者。患者均已签署知情同意书,且本研究通过我院医学伦理委员会审查。

### 1.2 方法

化疗方案:蒽环类药物联合环磷酰胺序贯紫杉醇和曲妥珠单抗。用法与用量:蒽环类药物[注射用吡柔比星(规格:10 mg)50 mg/m<sup>2</sup>;注射用表柔比星(规格:10 mg)90 mg/m<sup>2</sup>;多柔比星脂质体注射液(规格:10 mL:20 mg)30 mg/m<sup>2</sup>],注射用环磷酰胺(规格:200 mg)600 mg/m<sup>2</sup>,均于化疗第1日静脉滴注给药,21 d为1个周期,共4个周期。紫杉醇注射液(规格:5 mL:30 mg)175 mg/m<sup>2</sup>,序贯于蒽环类药物与环磷酰胺联合化疗4个周期完成后,化疗第1日静脉滴注给药,21 d为1个周期,共4个周期。注射用曲妥珠单抗(规格440 mg)首次8 mg/kg,再次6 mg/kg,序贯于蒽环类药物与环磷酰胺联合化疗4个周期完成后,化疗第1日静脉滴注给药,21 d为1个周期,共治疗17个周期。

心脏毒性诊断标准:(1)左心室射血分数(LVEF)降低的心脏病,表现为整体功能降低或室间隔运动明显降低;(2)充

血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)相关的症状;(3)CHF相关的体征,如第3心音奔马律、心动过速,或两者都有;(4)LVEF较基线降低至少5%至绝对值<55%,伴随CHF症状,或LVEF降低至少10%至绝对值<55%,未伴随有CHF症状或体征<sup>[8]</sup>。入组患者根据有无心脏毒性进行分组,为心脏毒性组( $n = 57$ )和无心脏毒性组( $n = 112$ )。记录两组患者的年龄、体重指数(BMI)、肿瘤分期、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、联合放疗和蒽环类药物种类等临床资料。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件统计分析数据。计数资料以例数或%表示。采用单因素分析,进行 $\chi^2$ 检验或Fisher检验,再根据其结果,以差异有统计学意义的指标为自变量,以是否发生心脏毒性为因变量,进行Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 心脏毒性发生率

使用蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者共有169例,其中57例发生心脏毒性,心脏毒性发生率为33.73%。

### 2.2 心脏毒性影响因素分析

2.2.1 单因素分析:心脏毒性组与非心脏毒性组患者在高脂血症史、联合放疗和蒽环类药物种类方面的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而两组患者在年龄、BMI、肿瘤分期、糖尿病史和高血压史方面的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2.2.2 多因素Logistic回归分析:以单因素分析中筛选出的 $P < 0.05$ 的因素为自变量,包括高脂血症史(无高脂血症史=0,有高脂血症史=1)、联合放疗(未放疗=0,右胸放疗=1,左胸放疗=2;设置哑变量,以未放疗为参照)和蒽环类药物种类(表柔比星=0,吡柔比星=1,多柔比星脂质体=2;设置哑变量,以表柔比星为参照),以是否发生心脏毒性为因变量(未发生心脏毒性=0,发生心脏毒性=1),进行二分类Logistic回归分析。结果显示,相对于无高脂血症的患者,高脂血症患者发生心脏毒性的风险增加( $OR = 5.068$ ,  $95\%CI = 2.209 \sim 11.628$ );相对于无联合放疗的患者,左胸放疗患者发生心脏毒性的风险增加( $OR = 3.734$ ,  $95\%CI = 1.448 \sim 9.628$ );相对于使用表柔比星治疗的患者,使用吡柔比星治疗的患者发生心脏毒性的风险更小( $OR = 0.407$ ,  $95\%CI = 0.182 \sim 0.911$ ),见表2。

## 3 讨论

蒽环类药物为细胞周期非特异性化疗药,其所致心脏毒性为I型,为不可逆性损伤,其机制可能与氧化应激相关:蒽环类药物的蒽醌基因在体内经过一系列反应,能够产生超氧离子,而超氧离子能够使心脏抗氧化系统功能失衡,从而引起心脏功能不全<sup>[9]</sup>。曲妥珠单抗所致心脏毒性为II型,为可逆

表 1 描述性统计资料分析

Tab 1 Descriptive statistics analysis

项目	内容	心脏毒性组 (n=57)	无心脏毒性组 (n=112)	$\chi^2$	P
年龄/例(%)	≤53岁	36 (63.16)	63 (56.25)	0.743	0.389
	>53岁	21 (36.84)	49 (43.75)		
BMI/例(%)	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	1 (1.75)	5 (4.46)	4.655	0.183
	18.5~<24.0 kg/m <sup>2</sup>	24 (42.11)	42 (37.50)		
	24.0~<28.0 kg/m <sup>2</sup>	28 (49.12)	45 (40.18)		
	≥28.0 kg/m <sup>2</sup>	4 (7.02)	20 (17.86)		
临床分期/例(%)	I期	7 (12.28)	15 (13.39)	4.009	0.381
	II期	33 (57.89)	73 (65.18)		
	III期	16 (28.07)	21 (18.75)		
	IV期	1 (1.75)	3 (2.68)		
高血压史/例(%)	是	13 (22.81)	22 (19.64)	0.230	0.631
	否	44 (77.19)	90 (80.36)		
糖尿病史/例(%)	是	2 (3.51)	8 (7.14)	0.362	0.547
	否	55 (96.49)	104 (92.86)		
高脂血症史/例(%)	是	24 (42.11)	14 (12.50)	18.996	<0.001
	否	33 (57.89)	98 (87.50)		
蒽环类药物种类/例(%)	多柔比星	29 (50.88)	79 (70.54)	7.014	0.030
	表柔比星	22 (38.60)	23 (20.54)		
	多柔比星脂质体	6 (10.53)	10 (8.93)		
联合放疗/例(%)	左胸放疗	15 (26.32)	13 (11.61)	9.041	0.011
	右胸放疗	13 (22.81)	17 (15.18)		
	未放疗	29 (50.88)	82 (73.21)		

注:53岁为中位年龄

Note: 53 is median age

表 2 心脏毒性影响因素的多元 Logistic 回归分析

Tab 2 Multiple Logistic regression analysis of influencing factors of cardiotoxicity

变量	B	SE	Wals	P	OR	95% CI	
						下限	上限
高脂血症史	1.623	0.423	14.692	<0.001	5.068	2.210	11.620
联合放疗			8.067	0.018			
联合放疗(1)	0.666	0.464	2.055	0.152	1.946	0.783	4.835
联合放疗(2)	1.317	0.483	7.431	0.006	3.734	1.448	9.628
蒽环类药物种类			6.581	0.037			
蒽环类药物种类(1)	-0.899	0.411	4.780	0.029	0.407	0.182	0.911
蒽环类药物种类(2)	0.195	0.637	0.093	0.760	1.215	0.348	4.237
常数项	-0.924	0.380	5.903	0.015	0.397	—	—

注:“—”表示无相关数据

Note:“—” indicates no relevant data

沉积及心肌细胞间质的纤维化<sup>[17]</sup>。文献报道,高脂血症与化疗后 LVEF 水平降低有关<sup>[18]</sup>。研究结果显示,采用蒽环类药物治疗的乳腺癌患者中,接受他汀类药物治疗者的心脏毒性发生率较未接受他汀类药物治疗者低<sup>[19]</sup>。他汀类药物具有抗炎、抗氧化和调节血脂的作用,能够通过抑制 Rho GTP 酶,干扰蒽环类药物诱导的心肌细胞凋亡,达到预防心脏毒性的作用<sup>[20]</sup>。他汀类药物对于曲妥珠单抗所致心脏毒性的保护机制尚不明确,但是临床研究结果显示,他汀类药物可降低曲妥珠单抗所致 LVEF 水平降低的发生率<sup>[21]</sup>。本研究中,多因素 Logistic 回归分析结果显示,患有高脂血症患者的心脏毒性为非高脂血症患者的 5.068 倍。因此,在患者化疗期间,应严格监测,并使用他汀类药物控制患者血脂水平,以降低患者心血管事件的发生率。

放射性心脏损伤是肿瘤患者非癌性死亡原因之一,既往放疗过的患者,其蒽环类药物致心脏毒性的发生率明显升高<sup>[22]</sup>。Yavas 等<sup>[23]</sup>的动物研究结果显示,15 Gy 照射能够导致大鼠胸主动脉的形态和功能被破坏,而 15 Gy 照射联合曲妥珠单抗组大鼠的心脏舒张功能障碍进一步加重,提示曲妥

珠单抗可能是曲妥珠单抗能够抑制 HER-2 蛋白,引起心肌纤维损伤,使心肌细胞兴奋-收缩耦联受到抑制;Erk1/2 的磷酸化过程受到影响,使心肌纤维细胞的稳定性变差,导致心肌细胞出现可逆性损伤<sup>[10-11]</sup>。曲妥珠单抗联合蒽环类药物化疗能够显著增加 HER-2 阳性乳腺癌患者的心脏毒性,两者协同产生心脏毒性的作用机制尚不清楚,可能与蒽环类药物能够导致 HER-2 表达上调有关<sup>[12]</sup>。HER-2 阳性乳腺癌患者最常见的治疗方案为蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗,回顾性研究结果显示,曲妥珠单抗序贯蒽环类药物治疗能够使复发风险及死亡率降低,但是 CHF 的发生率升高<sup>[13]</sup>。本研究中,169 例采用蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者中,57 例发生心脏毒性,心脏毒性发生率为 33.73%,提示使用该方案治疗时应密切监测心脏毒性的发生情况。本研究中还发现,相对于使用表柔比星治疗的患者,使用吡柔比星治疗的患者发生心脏毒性的风险小。石秀焕等<sup>[14]</sup>经研究发现,环磷酰胺+吡柔比星+氟尿嘧啶方案与环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶方案相比,前者的心脏毒性较小。

多项研究报告,高血压、糖尿病和高脂血症与蒽环类药物所致心脏毒性的发生显著相关<sup>[15-16]</sup>。心脏毒性的产生原因可能是高血压、糖尿病或高脂血症能够导致心血管部位的脂质

损伤,其机制可能是曲妥珠单抗能够抑制 HER-2 蛋白,引起心肌纤维损伤,使心肌细胞兴奋-收缩耦联受到抑制;Erk1/2 的磷酸化过程受到影响,使心肌纤维细胞的稳定性变差,导致心肌细胞出现可逆性损伤<sup>[10-11]</sup>。曲妥珠单抗联合蒽环类药物化疗能够显著增加 HER-2 阳性乳腺癌患者的心脏毒性,两者协同产生心脏毒性的作用机制尚不清楚,可能与蒽环类药物能够导致 HER-2 表达上调有关<sup>[12]</sup>。HER-2 阳性乳腺癌患者最常见的治疗方案为蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗,回顾性研究结果显示,曲妥珠单抗序贯蒽环类药物治疗能够使复发风险及死亡率降低,但是 CHF 的发生率升高<sup>[13]</sup>。本研究中,169 例采用蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者中,57 例发生心脏毒性,心脏毒性发生率为 33.73%,提示使用该方案治疗时应密切监测心脏毒性的发生情况。本研究中还发现,相对于使用表柔比星治疗的患者,使用吡柔比星治疗的患者发生心脏毒性的风险小。石秀焕等<sup>[14]</sup>经研究发现,环磷酰胺+吡柔比星+氟尿嘧啶方案与环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶方案相比,前者的心脏毒性较小。

多项研究报告,高血压、糖尿病和高脂血症与蒽环类药物所致心脏毒性的发生显著相关<sup>[15-16]</sup>。心脏毒性的产生原因可能是高血压、糖尿病或高脂血症能够导致心血管部位的脂质

珠单抗可能会使高剂量胸部放疗的血管损伤进一步加重。陈心华等<sup>[24]</sup>通过对比联合放疗组与单纯化疗组乳腺癌患者的心脏毒性,发现联合放疗组患者心电图改变发生率为 32.5%,单纯化疗组为 12.9%,表明联合放疗能够显著增加蒽环类药物致心脏毒性的发生风险。一项中位随访 20 年的队列研究中发现,在调整了其他干扰因素的情况下,与非放疗患者相比,高剂量放疗的乳腺癌患者发生心力衰竭的风险能够增加 2.8~4.7 倍<sup>[25]</sup>。本研究中,多因素 Logistic 回归分析结果显示,左胸放疗患者的心脏毒性为无放疗患者的 3.734 倍,而右胸放疗患者的心脏毒性与无放疗患者相近。分析原因,可能是乳腺癌患者行左胸放疗时,心脏收到的平均照射剂量较右胸放疗更高。研究结果证实,纵隔或左胸放疗(剂量≥30 Gy)可致心脏毒性的发生,关于放疗对乳腺癌患者心脏毒性的研究结果显示,左胸放疗的乳腺癌患者,其心血管疾病死亡风险为右胸放疗患者的 1.10 倍<sup>[26-27]</sup>。

本研究结果显示,高脂血症史、左胸放疗史能够增加蒽环类药物序贯曲妥珠单抗治疗导致乳腺癌患者的心脏毒性发生风险,使用吡柔比星治疗发生心脏毒性的风险较表柔比星小。

因此,对于存在高血脂症史及计划放疗的患者,建议在蒽环类药物序贯曲妥珠单抗化疗时,蒽环类药物选择心脏毒性较小的吡柔比星,或者更换其他一线化疗方案。但是,本研究样本量较少,上述结论需进一步研究验证。

## 参考文献

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

[2] KRISHNAMURTI U, SILVERMAN J F. HER2 in breast cancer: a review and update[J]. *Adv Anat Pathol*, 2014, 21(2): 100-107.

[3] CAMERON D, PICCART-GEHART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (Hera) trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1195-1205.

[4] CHAVEZ-MACGREGOR M, ZHANG N, BUCHHOLZ T A, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(33): 4222-4228.

[5] PEREZ E A, SUMAN V J, DAVIDSON N E, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1231-1238.

[6] ROMOND E H, PEREZ E A, BRYANT J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1673-1684.

[7] EWER M S, O'SHAUGHNESSY J A. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2007, 7(8): 600-607.

[8] 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.

[9] MCGOWAN J V, CHUNG R, MAULIK A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 63-75.

[10] CHIEN K R. Herceptin and the heart—a molecular modifier of cardiac failure[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 789-790.

[11] PENTASSUGLIA L, GRAF M, LANE H D, et al. Inhibition of ErbB2 by receptor tyrosine kinase inhibitors causes myofibrillar structural damage without cell death in adult rat cardiomyocytes[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(7): 1302-1312.

[12] GIANNI L, SALVATORELLI E, MINOTTI G. Anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: synergism with trastuzumab and taxanes[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2007, 7(2): 67-71.

[13] 徐兵河,林雪挺. AC序贯紫杉醇联合曲妥珠单抗对乳腺癌患者心功能影响的随机对照研究[J]. 循证医学, 2006, 6(2): 87-89.

[14] 石秀换,李云霞,曹再华,等. 心肌灌注显像联合心肌酶监测蒽环类药物治疗乳腺癌的疗效与心脏毒性的临床观察[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(6): 550-553.

[15] ARMENIAN S H, SUN C L, SHANNON T, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6023-6029.

[16] SWAIN S M, WHALEY F S, EWER M S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2869-2879.

[17] ARMSTRONG G T, OEFFINGER K C, CHEN Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3673-3680.

[18] YOON G J, TELLI M L, KAO D P, et al. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(20): 1644-1650.

[19] HENNINGER C, FRITZ G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2564.

[20] CALVILLO-ARGÜELLES O, ABDEL-QADIR H, MICHALOWSKA M, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy [J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(2): 153-159.

[21] SEICEAN S, SEICEAN A, PLANA J C, 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.

[22] 贺飞,薄明明,梁铨,等. 蒽环类药物致乳腺癌患者急性心脏毒性的发生及影响因素的回顾性研究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(12): 1089-1092.

[23] YAVAS G, YILDIZ F, GULER S, et al. Concomitant trastuzumab with thoracic radiotherapy: a morphological and functional study [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5): 1120-1126.

[24] 陈心华,刘健,李重颖,等. 胸部放疗增加表阿霉素心脏毒性的临床分析[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(1): 70-71.

[25] VAN NIMWEGEN F A, SCHAAPVELD M, JANUS C P M, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(6): 1007-1017.

[26] HEIDENREICH P A, KAPOOR J R. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease[J]. *Heart*, 2009, 95(3): 252-258.

[27] RUTQVIST L E, ROSE C, CAVALLIN-STÅHL E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer [J]. *Acta Oncol*, 2003, 42(5/6): 532-545.

(收稿日期:2021-08-12 修回日期:2021-11-29)

(上接第337页)

[19] ZHANG L, HAO Y. The correlation of the peripheral blood NT-proBNP and NF- $\kappa$ B expression levels with the myocardial infarct area and the post-treatment no-reflow in acute myocardial infarction patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 15: 13(5): 4561-4572.

[20] LU W J, LIN K C, LIU C P, et al. Prevention of arterial thrombosis by nobiletin: in vitro and in vivo studies [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 28:1-8.

[21] MA X L, LI X, TIAN F J, et al. Upregulation of RND3 affects trophoblast proliferation, apoptosis, and migration at the maternal-fetal interface[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:153.

[22] MOU T, LUO Y, HUANG Z, et al. Inhibition of microRNA-128-3p alleviates liver ischaemia-reperfusion injury in mice through repressing the Rnd3/NF-kappaB axis[J]. *Innate Immun*, 2020, 26(6): 528-536.

(收稿日期:2021-08-11 修回日期:2021-11-01)