

肿瘤心脏病学研究进展与临床药师的价值[△]

周蒴惠^{*}, 王春晖^{#1}, 吕迁洲, 李晓宇^{#2} (复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0129-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.001



摘要 肿瘤心脏病学作为整合恶性肿瘤与心血管疾病两个领域的新兴交叉学科,在我国的发展方兴未艾。目前,抗肿瘤药所致心血管不良反应仍是该学科的研究重点,尤以蒽环类等化疗药、人表皮生长因子受体2抑制剂等靶向治疗药物和免疫检查点抑制剂等免疫治疗药物引发的心血管毒性为代表。对抗肿瘤药心血管毒性的一级预防和早期治疗是改善肿瘤患者预后的重要手段。随着肿瘤心脏病学学科的进展,基础研究逐渐通过转化医学的形式落实到临床实践,患者的获益不仅局限于抗肿瘤治疗心血管毒性的缓解与改善,还包括肿瘤患者基础心血管疾病治疗计划的优化与调整。临床药师在肿瘤心脏病学多学科诊疗团队中,可以通过减少用药错误、警示药物相互作用、提供药物基因组学信息、治疗药物管理等形式,协助临床团队制定和调整患者的诊疗计划,实现个体化和精准化诊疗,减毒增效。

关键词 肿瘤心脏病学; 临床药学; 多学科诊疗; 药品不良反应

Research Progress in the Discipline of Onco-Cardiology and the Value of Clinical Pharmacists[△]

ZHOU Sunhui, WANG Chunhui, LYU Qianzhou, LI Xiaoyu (Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT Onco-cardiology is an emerging interdisciplinary that integrates the fields of malignant tumors and cardiovascular diseases, and its development in China is in the ascendant. At present, cardiovascular adverse reactions caused by antineoplastic drugs are still the research focus in this discipline, especially cardiovascular toxicity caused by chemotherapeutic drugs such as anthracyclines, targeted therapeutic drugs such as human epidermal growth factor receptor 2 inhibitors and immunotherapy drugs such as immune checkpoint inhibitors. Primary prevention and early treatment for cardiovascular toxicity of antineoplastic drugs are important measures to improve the prognosis of patients with onco-cardiological disease. With the progress of discipline of onco-cardiology, basic research is gradually implemented into clinical practice in the form of translational medicine, patients benefit not only limited to the remission and improvement of cardiovascular toxicity from antineoplastic therapy, but also the optimization and adjustment of treatment plan for basic cardiovascular disease in tumor patients. In the onco-cardiological multidisciplinary treatment teams, clinical pharmacists can assist clinical teams in formulating and adjusting patients' treatment plans by reducing medication errors, warning drug interactions, providing pharmacogenomic information and therapeutic drug management, so as to carry out individualized and precise treatment, reduce toxicity and increase effectiveness.

KEYWORDS Onco-cardiology; Clinical pharmacy; Multi-disciplinary treatment; Adverse drug reactions

目前,恶性肿瘤和心血管疾病是两种威胁人类健康的主

要慢性疾病。尽管随着诊疗技术的不断发展,恶性肿瘤患者的生存期不断延长,5年生存率逐渐提高,部分恶性肿瘤的预后情况明显改善^[1]。然而,有研究结果显示,心血管疾病已成为肿瘤患者除复发转移外的第二大死因^[2]。在真实世界中,恶性肿瘤和心血管疾病的高危人群有重合,两种疾病具有共同的危险因素,且抗肿瘤药物也具有潜在的心血管毒性。因此,肿瘤治疗导致的心血管不良事件和肿瘤合并心血管疾病患者的治疗,逐渐进入了学界视野。随着恶性肿瘤与心血管疾病两个领域的交集日益增加,肿瘤心脏病学已成为新兴的一门交叉学科,采用多学科诊疗的手段,从交叉融合的角度去

[△] 基金项目:上海市临床重点专科项目(No. shslczdsk06504);上海市医苑新星青年医学人才培养资助计划(沪卫人事[2022]65号);中国医药教育协会药事管理模式创新与药物临床综合评价研究专项课题(No. 2022-ZXKT041-10);复旦大学附属中山医院管理科学基金项目(No. 2021ZSGL08)

^{*} 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:21211030118@m.fudan.edu.cn

[#] 通信作者1:主管药师。研究方向:肿瘤临床药学、药源性疾病。E-mail:wang.chunhui@zs-hospital.sh.cn

[#] 通信作者2:主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:医院药学管理与肿瘤临床药学。E-mail:li.xiaoyu@zs-hospital.sh.cn

诊治该类患者,已被验证能有较好的临床获益。肿瘤心脏病学的相关文献报道主要集中在以下方面:(1)抗肿瘤药物导致心血管毒性的预警评估、诊治及相关病理生理机制研究;(2)肿瘤患者原发或继发性心血管疾病的诊疗证据研究;(3)两种疾病共同的危险因素及流行病学调查;(4)两种疾病状态对彼此治疗方案造成影响的研究等。

1 肿瘤心脏病学学科发展与研究概述

肿瘤心脏病学在近年来逐渐兴起,但研究领域广泛,国内外学科差距正逐渐缩小(见图1)。目前最受关注的仍然是抗肿瘤药物所致心血管毒性,包括心肌功能障碍与心力衰竭、冠心病、心律失常、高血压、血栓栓塞性疾病、外周血管疾病与脑卒中、肺动脉高压、瓣膜病、心包疾病等,有关这些心血管毒性的病理生理机制也有许多基础研究,包括自由基生成造成氧化应激损伤、线粒体呼吸功能抑制、铁代谢异常、钙离子稳态异常、内皮细胞功能障碍、心肌细胞凋亡/自噬、拓扑异构酶造成DNA损伤、心肌细胞关键蛋白表达能量代谢变化、毒性代谢物产生和肌小节结构破坏等^[3]。《中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南(2021)》将具有剂量依赖性的心力衰竭和不可逆性心肌损伤等心血管毒性归类为I型不良反应,多由多柔比星、氟尿嘧啶

等化疗药引起;与之相对的II型不良反应则更多表现为可逆的心肌损伤或心肌收缩力短暂丧失,往往不具备剂量依赖性,由曲妥珠单抗等单克隆抗体和厄洛替尼等酪氨酸激酶抑制剂等靶向制剂引起。冠状动脉痉挛和心肌缺血是氟尿嘧啶类相关心血管毒性的常见表现,发生率为1.74%~2.75%,无心血管毒性预防治疗和食管癌等特定肿瘤是高危因素,氟尿嘧啶的毒性略强于前药卡培他滨^[3-4]。抗肿瘤药物所致心律失常,以心房颤动最为常见,药物警戒研究结果显示,伊布替尼和来那度胺引起心房颤动的风险较高^[5]。QT间期延长是抗肿瘤药物(如奥希替尼)所致心律失常的另一种高危表现,因其可引发尖端扭转型室性心动过速、心室颤动甚至患者死亡^[6]。高血压是贝伐珠单抗和安罗替尼等抗血管生成药物所致心血管毒性的主要表现之一,多种药物联合治疗引起高血压危险的风险更高^[7]。免疫检查点抑制剂引起的心肌炎尽管发生率低(0.06%~1%)^[8],但死亡率可达39.7%~51%^[9-10]。在联合多种免疫治疗的肿瘤患者中,心肌炎发生率和死亡率显著升高^[11],当下已成为肿瘤心脏病学领域除蒽环类心脏毒性外的另一研究热点。除心肌炎外,免疫治疗也可引发心律失常、心包炎、心肌病等心血管毒性,同样应受到重视^[12]。



图1 肿瘤心脏病学学科发展历史

Fig 1 History of development of onco-cardiology discipline

抗肿瘤药物如蒽环类、氟尿嘧啶类的心血管毒性呈现累积剂量依赖性,在累积剂量超过阈值时,心血管不良反应发生率显著升高,这限制了药物的临床应用^[13]。抗肿瘤药物的心血管毒性还受到除累积剂量以外的其他药物代谢动力学参数的影响,蒽环类药物持续静脉滴注的心血管毒性可能因为对血压的功能性补偿而低于静脉注射;而氟尿嘧啶类药物持续静脉滴注的心血管毒性发生率则高于静脉注射^[14-15]。联合用药时的给药顺序也会影响心血管毒性,多柔比星先于曲妥珠单抗给药、紫杉醇先于多柔比星给药对心脏更安全^[16-17]。性别对心血管毒性的影响也有相关研究,使用蒽环类治疗的女童更易发生心肌收缩力的下降^[18],而使用免疫检查点抑制剂的男性患者更易发生免疫相关心肌炎^[19]。患者的基础疾病也会增加抗肿瘤药物心血管毒性风险,如心脏基础疾病、肥胖、糖尿病和肿瘤转移等^[20]。

肿瘤与心血管疾病之间的联系并不局限于抗肿瘤治疗

对心血管带来的负面影响,也与报道提示心血管疾病治疗药物与肿瘤的关系,如与血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)相比,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)导致肺癌发生的风险更高^[21];赖诺普利可以通过增加基质金属蛋白酶2的表达刺激黑色素瘤细胞的侵袭^[22]。ARB与胃癌进展存在显著关联^[23],但可能延长结直肠癌患者的无进展生存期^[24];与其他ARB类相比,缬沙坦导致肿瘤发生的风险更低^[25]。钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)很可能通过抑制钙信号介导的细胞凋亡而增加前列腺癌的风险^[26]。利尿剂可能会增加乳腺癌等实体瘤的发生、发展与死亡风险^[27];其中,氢氯噻嗪与皮肤癌风险表现出一定的剂量相关性^[28]。尽管具体的心血管疾病用药与恶性肿瘤的发生和进展之间可能存在的相关性仍存在争议,需要更深入的研究和更丰富的证据来为临床诊疗提供支持,但目前的研究结果仍

对提示特定患者人群的心血管疾病治疗致癌风险具有一定的价值。

2 肿瘤心脏病学学科进展与患者获益

抗肿瘤治疗能显著延长恶性肿瘤患者的生存期,但治疗药物的心血管毒性却增加了患者额外心血管疾病发病率和死亡率,且可导致治疗中断。肿瘤心脏病学研究的开展能使具有潜在心血管不良反应风险的肿瘤患者的临床治疗安全性得以保障。

蒽环类药物是治疗乳腺癌和淋巴瘤的传统化疗药之一,虽然都有心血管毒性,但程度各异:蒽环类药物的亲脂性和碱性越强,对心肌细胞毒性可能越大,但在内皮细胞中暂未发现类似联系^[29]。药物剂型同样会影响蒽环类药物的心血管毒性,通过脂质体包封等方式对药物剂型进行修饰是降低其心血管毒性的重要手段,多柔比星脂质体在多项基础与临床研究中都表现出和多柔比星普通剂型同等的抗肿瘤活性和更小的心血管毒性^[30]。除了传统的脂质体等修饰方式,铁蛋白纳米笼中的蒽环类药物心血管毒性实验也在小鼠模型中获得良好的结果^[31],蒽环类药物纳米制剂研发有着广阔的发展空间。

除了药物剂型改良可以减轻蒽环类药物的心血管毒性,许多药物经过基础实验、临床试验验证,已被指南推荐作为预防与治疗的选择,如右雷佐生、ACEI/ARB类和 β 受体阻断剂。右雷佐生已被国家药品监督管理局和美国食品药品监督管理局批准用于接受多柔比星治疗的乳腺癌患者,但不建议用于多柔比星治疗起始阶段。《CSCO 乳腺癌诊疗指南(2022)》以1A类证据推荐首次使用蒽环类药物治疗的乳腺癌患者应用右雷佐生,而《美国国立综合癌症网络(NCCN)2022第4版乳腺癌指南》则并未给出右雷佐生用于缓解蒽环类药物治疗乳腺癌心血管毒性的推荐意见,中美乳腺癌指南的不同推荐意见可能与右雷佐生在使用蒽环类药物的乳腺癌人群中的心脏保护作用仍存在一定争议有关^[32-33]。右雷佐生在淋巴瘤临床指南中的推荐情况则恰好相反,《CSCO 淋巴瘤诊疗指南(2022)》并未提及右雷佐生的心脏保护作用,但《NCCN 2022第5版淋巴瘤指南》则阐明右雷佐生作为心血管保护药物的功能和使用时机,但指出成人不推荐在一线治疗时联合使用右雷佐生;此外,尽管系统评价结果提示右雷佐生在儿童中可能具有较高的继发性恶性肿瘤风险^[34],但考虑到有多中心研究结果显示其在儿童急性淋巴细胞白血病一线治疗期间的心脏保护作用^[35],仍然推荐临床权衡利益后使用。《CSCO 软组织肉瘤指南(2022)》以1A类证据支持右雷佐生预防心血管毒性,尽管其可能加重患者的骨髓抑制^[36]。不断进行的临床研究正在试图确证辅酶 Q_{10} 、N-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂和铁螯合剂的心脏保护作用。除了已被写入指南和进入临床研究阶段的药物,对蒽环类药物急性或慢性心血管毒性预防或逆转的候选药物的更多探索尚处于细胞和动物实验阶段,包括以减弱慢性毒性为主的烟酰胺、

他汀类/Rac1抑制剂,以减弱急性毒性为主的丹参酸、恩格列净等,以及综合控制毒性的白藜芦醇、左西孟坦和我国传统中草药。

以氟尿嘧啶和卡培他滨为代表的氟尿嘧啶类药物相关心血管毒性的发生率仅次于蒽环类药物^[37]。氟尿嘧啶类药物对心肌细胞的细胞毒性作用往往是由氧化应激和继发线粒体功能障碍介导的^[38]。2015年12月,美国已批准三乙酸尿苷用于氟尿嘧啶或卡培他滨超量使用或出现早发性、严重或危及生命的心血管毒性或中枢神经毒性^[39]。临床研究结果显示,舌下含服硝酸甘油也可改善氟尿嘧啶类药物的心血管毒性^[40]。基础研究结果则提示,秋水仙碱、波生坦、非诺贝特等可抑制或预防氟尿嘧啶类药物的心脏毒性。

与化疗药不同,靶向药物的心血管不良反应往往可逆。《CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南(2021)》推荐ACEI/ARB类、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂或 β 受体阻断剂可用于无症状性心功能不全和急性心力衰竭,但具体给药方案尚不明确。关于ACEI/ARB类对预防和改善心功能不全的不同药物选择、剂量和组合的临床试验正在进行中,有待相关临床证据的进一步完善^[41]。而基础实验结果已显示,氨氯地平、赖诺普利和缬沙坦可提高曲妥珠单抗心血管毒性模型实验动物的射血分数、保护心肌细胞^[42]。恩格列净、人参皂苷、虎杖苷等基于对DNA损伤、铁死亡、促凋亡蛋白的保护,可预防或缓解曲妥珠单抗的心脏毒性。

内分泌治疗是前列腺癌、乳腺癌等性激素相关肿瘤综合治疗的重要组成部分。芳香化酶抑制剂、促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)等内分泌治疗药物与血脂异常、代谢综合征有关,这些不良反应可能归因于具有心血管保护作用的雌激素血清浓度下降,导致动脉粥样硬化和高血压等一系列心血管疾病^[43]。规律服用阿司匹林对使用GnRHa治疗的前列腺癌患者心血管不良事件的发生有抑制效果^[44]。

对于免疫相关性心肌炎,受限于有限的临床证据和病理生理机制研究,相关诊疗策略仍在摸索阶段,大剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂是重症心肌炎的主要治疗手段。选择何种免疫抑制剂的决策目前仍主要基于推测其获批适应证与免疫相关性心肌炎的共同通路或靶点^[45]。基础实验结果已提示,肿瘤坏死因子 α 抑制剂、Janus激酶抑制剂、西红花苷等具有治疗潜力^[46-47]。

除了药物干预,基于运动的心脏康复方案对预防或缓解抗肿瘤药物(蒽环类、卡培他滨和曲妥珠单抗)的心血管毒性亦有报道^[48-50]。罹患肿瘤心脏病患者的经济负担和生活质量也不容乐观,合并心力衰竭等心血管疾病的肿瘤患者往往住院时间更长、费用更高。药物经济学研究结果显示,基于肿瘤心脏病学指导,有针对性的心脏保护策略比标准治疗具有更好的成本效益,采用以左心室射血分数定义的心脏保护策略能为肿瘤心脏病患者带来更长的质量调整生命年^[51]。

3 药师在肿瘤心脏病学中的作用与价值

目前,药物治疗仍然是恶性肿瘤治疗的主要手段,化疗、靶向治疗、免疫治疗都具有一定的心血管毒性,但肿瘤对心血管疾病造成的影响并不仅局限于抗肿瘤药物导致的心血管毒性,肿瘤本身也会从不同方面影响原发性心血管疾病的治理。原发性高血压患者中,肿瘤与非肿瘤队列间存在不同的冠心病风险,肿瘤队列中 ACEI/ARB 使用者发生心血管事件的风险两倍于非肿瘤队列^[52],且罹患肿瘤对高血压患者降压治疗依从性存在负面影响^[53],这都需要药师进行干预,对治疗方案进行调整和随访。此外,用药错误至今在临床实践中仍无法避免,药师干预可以减少心血管药物的用药错误^[54]。肿瘤患者的用药错误并不一定都与抗肿瘤药物有关,治疗患者其他基础疾病(如心血管疾病)的联合用药发生错误也很常见^[55]。药师可以通过提前排除风险因素,对已发生的用药错误进行及时处置、报告、监测和进一步防范,来减少用药错误^[56]。

肿瘤心脏病患者中老年人群多,易合并多种基础疾病,需要多种药物联合治疗,在治疗过程中需要注意和避免药物相互作用^[57]。这对肿瘤和心血管疾病的影响往往是双向的。地尔硫草或维拉帕米等抑制肝药酶 CYP3A4 的心血管药物可能会影响需要代谢激活的口服抗肿瘤药物(如卡培他滨及其他以前药形式给药的酪氨酸激酶抑制剂),抗肿瘤药物(如吉非替尼和伊马替尼)也可增加作为 CYP2D6 底物的美托洛尔的血浆药物浓度-时间曲线下面积水平^[58]。除了代谢环节,抗肿瘤药物和心血管药物相互作用也会通过影响药物的吸收、分布和排泄体现,如环磷酰胺和阿糖胞苷会改变强心药地高辛的吸收情况^[59];卡培他滨会通过对接浆蛋白的竞争性结合影响抗凝血药华法林的疗效,导致凝血指标的改变和出血事件的发生;除了酮洛芬、氟比洛芬和吡罗昔康之外的非甾体抗炎药对近端肾小管转运的影响可能会导致甲氨蝶呤的蓄积和危及生命的药品不良反应^[60]。抗肿瘤药物与心血管系统用药对彼此治疗作用的影响还可能依托于药效学相互作用。阿比特龙等影响盐皮质激素代谢的药物与可能延长 QT 间期的心血管系统用药联合使用,可能会显著增加尖端扭转型室性心动过速的风险^[61-62]。药物联合应用也可能影响患者预后,如保钾利尿降压药依普利酮与阿比特龙合用,可能影响前列腺癌的进展^[63];治疗癌性疼痛的非甾体抗炎药与 ACEI 合用时,可能增加急性肾损伤风险^[64]。作为跨专科的药物治疗专家,对药物相互作用的评估与监护是临床药师在肿瘤心脏病多学科团队中体现专业价值的重要部分。

药物基因组学是研究基因序列多态性与药物发挥效应之间关系的学科,通过个体化精准医疗手段,最大限度降低不良反应风险。肿瘤和心血管疾病是药物基因组学在临床应用较广的治疗领域,临床药师提供受基因组学影响的治疗药物的信息,能为患者带来临床获益^[65-66]。不同肿瘤和肿瘤患者个体都有独特的基因组特征,既与抗肿瘤治疗效果有关,又与药物

心血管毒性等不良反应发生率或严重程度有关。例如,患者对他莫昔芬存在较大的个体差异,在亚洲人群中, *CYP2D6* * 4、*CYP2D6* * 10、*CYP2D6* * 41 和 *CYP2C9* * 2 等基因型提示他莫昔芬治疗的不良临床结局^[67];华法林与卡培他滨联合应用时,由于卡培他滨代谢物可能抑制华法林代谢进程,华法林和卡培他滨慢代谢型患者可能更易出现凝血参数改变和出血^[68]。明确药物基因组学结果可以帮助药师和临床诊疗团队为患者设计个性化治疗计划^[67]。

2007 年,临床就对老年肿瘤患者的多重药物治疗,尤其是心血管系统用药的跨学科管理提出了需求,能够提供个体化药理学监护服务的专科临床药师在肿瘤心脏病学领域将大有可为。伊拉克的一项前瞻性研究评估了心血管科药师参与肿瘤患者心血管相关药物干预的效果,证明药师是肿瘤心脏病诊疗团队能够有效管理更多患者的关键^[69]。药师对患者综合药物管理计划的干预与整合也能给患者带来帮助。加拿大的全国性调查也肯定了临床药师在急性白血病患者心血管相关药物管理,如阻止不必要停药、治疗药物调整等方面的重要作用^[70];土耳其药师通过对成年患者进行低血压和心动过缓监测,以识别药物治疗相关问题和改善患者用药安全^[71]。专科临床药师能辅助基层全科医师进行合并肿瘤与慢性心脏病的心血管药物治疗管理^[72];社区药师在肿瘤患者的随访中可以独立实现对肿瘤相关静脉血栓栓塞事件的管理^[73]。高度复杂的治疗方案和不良反应可导致肿瘤患者依从性不佳,而药师可以通过简化调整药物治疗方案等手段消除服药相关障碍,提高患者依从性,从而改善患者的治疗效果^[74]。此外,新型冠状病毒感染疫情使线上诊疗和互联网医院蓬勃发展,临床药师作为肿瘤心脏病学线上诊疗团队成员,可以提供心力衰竭、高血压和高脂血症等疾病的个体化药理学监护服务,以及管理复杂治疗方案中潜在的药物相互作用^[75]。

我院临床药师从 2018 年 4 月起在国内最早作为核心成员全程参与肿瘤心脏病多学科门诊诊疗团队,迄今累计接诊患者 700 余例,提供药品不良反应的鉴别与处理、心血管系统基础疾病治疗方案调整、合并基础疾病患者的抗肿瘤治疗方案制定与风险评估、药物相互作用警示与建议等药学服务,总结临床实践经验,发表了多篇论文^[76-78],作为副主编出版了《简明肿瘤心脏病学临床指导手册》和《肿瘤心脏病学真实世界病例索囊》,参与免疫检查点抑制剂引起心肌炎的专家共识制定。临床药师也注重科研和科普两翼齐飞,除了参与国家自然科学基金项目心肌细胞焦亡促进免疫相关心肌炎分子机制等基础研究外,还积极为患者进行肿瘤心脏病学科普宣教。

4 总结

尽管起步相对较晚,但经过几年的建设,肿瘤心脏病学学科在我国已经有了一定的发展基础,已完成若干基础实验、临床试验、诊疗指南和专家共识。但我国肿瘤心脏病学诊疗模式仍亟待进一步完善和优化,基于我国人群的大型流行病学研

究或真实世界研究缺乏,针对特定肿瘤人群或治疗药物的诊疗指南或专家共识有待补充。多学科诊疗是肿瘤心脏病学领域的主要医疗模式,临床药师在为肿瘤心脏病患者服务的多学科团队中具有重要价值。然而,我国心血管专业和抗肿瘤专业临床药师仅分别占9%和8%,相比占据药师队伍总数近50%的抗感染专业药师明显不足^[79]。若想在未来进一步发挥临床药学在肿瘤心脏病诊疗中的作用,需要在重点专科的人才培养上进一步努力。

参考文献

[1] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.

[2] BOHDAN M, KOWALCZYS A, MICKIEWICZ A, et al. Cancer therapy-related cardiovascular complications in clinical practice: current perspectives[J]. J Clin Med, 2021, 10(8): 1647.

[3] ZAFAR A, DROBNI Z D, LEI M, et al. The efficacy and safety of cardio-protective therapy in patients with 5-FU (Fluorouracil)-associated coronary vasospasm[J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0265767.

[4] LU Y J, DENG S Z, DOU Q Y, et al. Treatment-related coronary disorders of fluoropyrimidine administration: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 885699.

[5] ALEXANDRE J, SALEM J E, MOSLEHI J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 7(4): 312-320.

[6] WALIANY S, ZHU H, WAKELEE H, et al. Pharmacovigilance analysis of cardiac toxicities associated with targeted therapies for metastatic NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(12): 2029-2039.

[7] GUO X D, QIAN X Y, JIN Y, et al. Hypertension induced by combination therapy of cancer: a systematic review and meta-analysis of global clinical trials[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 712995.

[8] GANATRA S, NEILAN T G. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Oncologist, 2018, 23(8): 879-886.

[9] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.

[10] FAN Q Q, HU Y, YANG C Q, et al. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105866.

[11] CONE E B, HAEUSER L, REESE S W, et al. Immune checkpoint inhibitor monotherapy is associated with less cardiac toxicity than combination therapy[J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0272022.

[12] WANG F F, WEI Q, WU X N. Cardiac arrhythmias associated with immune checkpoint inhibitors: a comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 986357.

[13] 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.

[14] KAMENDI H, ZHOU Y, CROSBY M, et al. Doxorubicin: comparison between 3-h continuous and bolus intravenous administration paradigms on cardio-renal axis, mitochondrial sphingolipids and pathology[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 289(3): 560-572.

[15] 王春晖, 吕迁洲, 吴薇. 临床药师参与胃肠道双原发性肿瘤合并心脏基础疾病患者化疗的药学实践[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 110-112, 116.

[16] KERTMEN N, AKSOY S, UNER A, et al. Which sequence best protects the heart against trastuzumab and anthracycline toxicity? An electron microscopy study in rats[J]. Anticancer Res, 2015, 35(2): 857-864.

[17] SAAD S Y, NAJJAR T A O, ALASHARI M. Cardiotoxicity of doxorubicin/paclitaxel combination in rats: effect of sequence and timing of administration[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2004, 18(2): 78-86.

[18] LIPSHULTZ S E, LIPSITZ S R, MONE S M, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer[J]. N Engl J Med, 1995, 332(26): 1738-1743.

[19] CHAN J S K, LAKHANI I, LEE T T L, et al. Cardiovascular outcomes and hospitalizations in Asian patients receiving immune checkpoint inhibitors: a population-based study [J]. Curr Probl Cardiol, 2023, 48(1): 101380.

[20] ZHANG M L, YANG H G, XU C C, et al. Risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer treatment: a meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 899782.

[21] WU Z C, YAO T K, WANG Z L, et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2022: 1-9. DOI: 10.1038/s41416-022-02029-5. Epub ahead of print.

[22] BECKER Y, STOCK C. The ACE inhibitor lisinopril stimulates melanoma cell invasiveness by inducing MMP2 secretion[J]. Cell Physiol Biochem, 2022, 56(5): 457-483.

[23] MEHRDAD S A, MIRZAVI F, SEYEDI S M R, et al. The effect of angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on progression of gastric cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(10): 983-988.

[24] DENG Y J, XIE Y X, WANG M, et al. Effects of antihypertensive drugs use on risk and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of 37 observational studies[J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 670657.

[25] JEON H L, LEE S H, NAM J H, et al. Cancer risk associated with the use of valsartan in Korea: a nationwide cohort study[J]. Cancer Epidemiol, 2022, 80: 102245.

[26] ROTSHILD V, RABKIN N, MATOK I. The risk for prostate cancer with calcium channel blockers: a systematic review, meta-analysis,

- and meta-regression[J]. *Ann Pharmacother*, 2023, 57(1): 16-28.
- [27] XIE Y X, WANG M, XU P, et al. Association between antihypertensive medication use and breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 609901.
- [28] SCHNEIDER R, REINAU D, STOFFEL S, et al. Risk of skin cancer in new users of thiazides and thiazide-like diuretics: a cohort study using an active comparator group[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(2): 343-352.
- [29] MATYJASZCZYK-GWARDA K, WÓJCIK T, ŁUKAWSKA M, et al. Lipophilicity profiling of anthracycline antibiotics by micro-emulsion electrokinetic chromatography-effects on cardiotoxicity and endotheliotoxicity[J]. *Electrophoresis*, 2019, 40(23-24): 3108-3116.
- [30] LI X R, CHENG X H, ZHANG G N, et al. Cardiac safety analysis of first-line chemotherapy drug pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 96.
- [31] ANDREATA F, BONIZZI A, SEVIERI M, et al. Co-administration of H-ferritin-doxorubicin and Trastuzumab in neoadjuvant setting improves efficacy and prevents cardiotoxicity in HER2 + murine breast cancer model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11425.
- [32] KAPLAN O, BOZDAG KAPLAN N. Evaluation of dexrazoxane effect on preventing acute cardiac arrhythmia in patients with breast cancer treated with neoadjuvant/adjuvant anthracycline-based chemotherapy[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14705.
- [33] WANG Y, LU C Q, LI H E, et al. 3D-STI evaluation of the effect of dexrazoxane on the mechanical properties of right ventricular myocardium in breast cancer patients treated with pirarubicin[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 1187-1197.
- [34] DE BAAT E C, MULDER R L, ARMENIAN S, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 9(9): CD014638.
- [35] GETZ K D, SUNG L, ALONZO T A, et al. Effect of dexrazoxane on left ventricular systolic function and treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2398-2406.
- [36] SPALATO CERUSO M, NAPOLITANO A, SILLETTA M, et al. Use of cardioprotective dexrazoxane is associated with increased myelotoxicity in anthracycline-treated soft-tissue sarcoma patients[J]. *Chemotherapy*, 2019, 64(2): 105-109.
- [37] LABIANCA R, BERETTA G, CLERICI M, et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients[J]. *Tumori*, 1982, 68(6): 505-510.
- [38] ESKANDARI M R, MOGHADDAM F, SHAHRAKI J, et al. A comparison of cardiomyocyte cytotoxic mechanisms for 5-fluorouracil and its pro-drug capecitabine[J]. *Xenobiotica*, 2015, 45(1): 79-87.
- [39] TRAYNOR K. FDA approves therapy to treat overdose of fluorouracil, capecitabine[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(3): 100, 102.
- [40] JENSEN S A, SØRENSEN J B. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(4): 487-493.
- [41] 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.
- [42] OLORUNDARE O E, ADENEYE A A, AKINSOLA A O, et al. Therapeutic potentials of selected antihypertensive agents and their fixed-dose combinations against trastuzumab-mediated cardiotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 610331.
- [43] LIN E, GARMO H, HAGSTRÖM E, et al. Association between atherogenic lipids and GnRH agonists for prostate cancer in men with T2DM: a nationwide, population-based cohort study in Sweden[J]. *Br J Cancer*. 2022. DOI: 10.1038/s41416-022-02091-z. Epub ahead of print.
- [44] CHANG W T, HONG C S, HSIEH K L, et al. Regular use of aspirin is associated with a lower cardiovascular risk in prostate cancer patients receiving gonadotropin-releasing hormone therapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 952370.
- [45] LIU Q, YU Y Y, LIN J Y, et al. Treatment strategy for myocarditis in patients using immune checkpoint inhibitors or combined anti-vascular endothelial growth factor therapy by clinical severity[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157: 10-20.
- [46] ZHANG H, LIN J Y, SHEN Y H, et al. Protective effect of crocin on immune checkpoint inhibitors-related myocarditis through inhibiting NLRP3 mediated pyroptosis in cardiomyocytes via NF-κB pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1653-1666.
- [47] MICHEL L, HELFRICH I, HENDGEN-COTTA U B, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(4): 316-329.
- [48] ANTUNES P, ESTEVES D, NUNES C, et al. Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 433.
- [49] LESTUZZI C, STOLFO D, DE PAOLI A, et al. Cardiotoxicity from capecitabine chemotherapy: prospective study of incidence at rest and during physical exercise[J]. *Oncologist*, 2022, 27(2): e158-e167.
- [50] HOJAN K, PROCYK D, HORY? SKA-K? STOWICZ D, et al. The preventive role of regular physical training in ventricular remodeling, serum cardiac markers, and exercise performance changes in breast cancer in women undergoing trastuzumab therapy-an REH-HER study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1379.
- [51] DE MELLO SAMPAYO F, FIUZA M, PINTO F, et al. Cost-effectiveness of cardio-oncology clinical assessment for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity[J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 40(7): 475-483.
- [52] REDING K W, ARAGAKI A K, CHENG R K, et al. Cardiovascular outcomes in relation to antihypertensive medication use in women with

- p>and without cancer: results from the women's health initiative[J].
-
- Oncologist, 2020, 25(8): 712-721.
- [53] SHIN D W, PARK J H, PARK J H, et al. Antihypertensive medication adherence in cancer survivors and its affecting factors: results of a Korean population-based study [J]. Support Care Cancer, 2010, 19(2): 211-220.
- [54] FERRACINI A C, RODRIGUES A T, DE BARROS A A, et al. Prescribing errors intercepted by pharmacist intervention in care of patients hospitalised with breast and gynaecological cancer at a Brazilian teaching hospital[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2018, 27(1): e12767.
- [55] WEBER L, LANGEBRAKE C, PICKSAK G, et al. Medication errors in cancer therapy: reports from German hospital pharmacists between 2008 and 2019 [J]. J Oncol Pharm Pract, 2022; 10781552221135130. DOI: 10.1177/10781552221135130. Epub ahead of print.
- [56] 合理用药国际网络(INRUD)中国中心组临床安全用药组, 中国药理学学会药源性疾病专业委员会, 中国药学会医院药专业委员会, 等. 中国用药错误管理专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(6): 321-326.
- [57] AKBULUT M, URUN Y. Onco-cardiology: drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145: 102822.
- [58] WESSLER J D, GRIP L T, MENDELL J, et al. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(25): 2495-2502.
- [59] BJORNSSON T D, HUANG A T, ROTH P, et al. Effects of high-dose cancer chemotherapy on the absorption of digoxin in two different formulations [J]. Clin Pharmacol Ther, 1986, 39(1): 25-28.
- [60] TRACY T S, WORSTER T, BRADLEY J D, et al. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis[J]. Br J Clin Pharmacol, 1994, 37(5): 453-456.
- [61] KHAN A, KNEALE B. Life threatening torsades de pointes due to abiraterone-induced hypokalemia in a patient with metastatic prostate cancer[J]. N Z Med J, 2016, 129(1445): 124-127.
- [62] KIM P, MASHA L, OLSON A, et al. QT prolongation in cancer patients[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 613625.
- [63] END D, MOLINA A, TODD M, et al. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100[J]. Cancer Res, 2013, 73(9): 2926.
- [64] LEETE J, WANG C, LÓPEZ-HERNÁNDEZ F J, et al. Determining risk factors for triple whammy acute kidney injury[J]. Math Biosci, 2022, 347: 108809.
- [65] HAYASHI M, BOUSMAN C A. Experience, knowledge, and perceptions of pharmacogenomics among pharmacists and nurse practitioners in Alberta hospitals[J]. Pharmacy (Basel), 2022, 10(6): 139.
- [66] HOCKINGS J K, CASTRILLON J A, CHENG F X. Pharmacogenomics meets precision cardio-oncology: is there synergistic potential? [J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(R2): R177-R185.
- [67] WANG T Y, ZHOU Y T, CAO G S. Pharmacogenetics of tamoxifen therapy in Asian populations: from genetic polymorphism to clinical outcomes[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(8): 1095-1111.
- [68] SAIF M W. An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited[J]. Clin Colorectal Cancer, 2005, 5(3): 175-180.
- [69] YASEEN I F, FARHAN H A. Cardiovascular drug interventions in the cardio-oncology clinic by a cardiology pharmacist: ICOP-pharm study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 972455.
- [70] DURAND M, LACARIA K, SIDSWORTH M, et al. Management of cardiovascular health in acute leukemia: a national survey[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(12): 2982-2992.
- [71] UMAR R M, APIKOGLU-RABUS S, YUMUK P F. Significance of a clinical pharmacist-led comprehensive medication management program for hospitalized oncology patients[J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42(2): 652-661.
- [72] CHOU C, HOHMANN N S, HASTINGS T J, et al. How comfortable are primary care physicians and oncologists prescribing medications for comorbidities in patients with cancer? [J]. Res Social Adm Pharm, 2020, 16(8): 1087-1094.
- [73] EASAW J C, MCCALL S, AZIM A. ClotAssist: a program to treat cancer-associated thrombosis in an outpatient pharmacy setting[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(4): 818-823.
- [74] GIL-GUILLEN V F, Balsa A, BERNÁRDEZ B, et al. Medication non-adherence in rheumatology, oncology and cardiology: a review of the literature of risk factors and potential interventions [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(19): 12036.
- [75] BROWN S A, PATEL S, RAYAN D, et al. A virtual-hybrid approach to launching a cardio-oncology clinic during a pandemic [J]. Cardiooncology, 2021, 7(1): 2.
- [76] 王春晖, 李静, 吴薇, 等. 曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性肿瘤患者的心脏安全性评价[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(4): 265-272.
- [77] 王春晖, 程蕾蕾, 李静, 等. 基于单中心的肿瘤心脏病多学科门诊患者流行病学调查[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2): 173-176.
- [78] 陈灿, 李倩雯, 王春晖, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂和 β 受体阻滞剂对乳腺癌患者曲妥珠单抗心脏毒性预防作用的 meta 分析[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(9): 462-470.
- [79] 徐佳, 唐波, 杨志玲, 等. 临床药师行业现状及职业发展需求调查[J]. 医药导报, 2023, 42(1): 132-138.

(收稿日期:2023-01-18 修回日期:2023-02-10)