

抗肿瘤化疗药物对心脏毒性的研究进展

王 刚¹, 刘生祥²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第三医院, 浙江 杭州 310005)

摘要:心脏毒性是抗肿瘤化疗过程中一种严重的并发症,对肿瘤患者的预后和生存有着显著的影响。如何降低化疗药物对心脏的毒副作用,提高患者生存质量,改善预后,已成为肿瘤科和心内科医生共同研究和探讨的课题。本文对常用化疗药物心脏毒副作用的临床表现和机制,化疗过程中产生心脏毒性的监测预防以及产生心脏毒性后的治疗方面进行综述,以期避免或减少抗肿瘤药物对肿瘤患者的心脏损伤,改善患者预后。

关键词:心脏毒性;抗肿瘤;化学药物治疗

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)12-1010-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.12.B013

Progress in Cardiotoxicity of Anticancer Drugs

WANG Gang¹, LIU Sheng-xiang²

(1. Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310005, China)

Abstract: Cardiotoxicity is a kind of serious complications of antineoplastic chemotherapy drugs. It has a significant influence on the prognosis and survival quality of patients with chemotherapy. The doctors in oncology and cardiology work together to reduce the side effects of chemotherapy drugs on the heart and to improve the prognosis of patients. This paper reviews the clinical manifestations and the mechanism of chemotherapy drugs in cardiotoxicity. It suggests the methods of prevention and treatment of cardiotoxicity on anticancer drugs in order to improve the prognosis of patients with chemotherapy.

Subject words: cardiotoxicity; anticancer; chemotherapy

化学药物治疗已在抗肿瘤综合治疗过程中得到了广泛的应用,为控制肿瘤患者病情发展、延长寿命、提高生存质量起到了十分重要的作用,但是化疗药物引起的毒副作用也引起了广泛的关注。引起心脏毒性的药物能直接抑制或损伤心肌细胞,导致心脏传导收缩功能障碍。众所周知,心肌细胞是稳定性细胞,再生能力弱,受损后恢复较为困难,化疗药物引起心脏的毒性反应,轻则影响生活质量,重则威胁生命安全,在临床上应该引起足够的重视^[1]。

1 常用化疗药物致心脏毒性的临床表现和机制

化疗药物引起心脏毒性作用的临床表现是复杂的,其作用机制更是各不相同。常见的临床表现包括

胸闷、心悸、呼吸困难、心电图异常、心肌酶谱的改变,甚至出现心力衰竭。除了患者和药物本身因素外,临床上没有引起足够的重视,也是造成心脏毒性发生的重要原因。常见引起心脏毒性的抗肿瘤化疗药物包括蒽环类、烷化剂(环磷酰胺、异环磷酰胺、顺铂等)、抗细胞微管剂(长春碱类、紫杉醇)、抗代谢类(氟尿嘧啶、卡培他滨)以及分子靶向药物如曲妥单抗等。

1.1 蒽环类药物

蒽环类药物是临床上应用最为广泛的抗肿瘤药物之一,也是引起心脏毒性最主要的化疗药物。美国国家健康与营养调查(NHANES)对1 807例癌症幸存者的7年调查随访发现,33%患者死于并发的的心脏疾病,其中51%是因蒽环类化疗药物诱发的心脏毒性事件^[2]。

蒽环类药物引起的心脏毒性,按照出现时间的早晚可分为急性、亚急性和迟发性^[3]。急性心脏毒性可在给药后数小时内发生,主要表现为心脏节律的改变,包括室上性心动过速、室性异位心律。心电图表现为非特异性QRS波低电压、QT间期延长及ST-

基金项目:浙江省自然科学基金(Y2101078)

通讯作者:刘生祥,主任医师,教授,硕士生导师,博士;浙江中医药大学附属第三医院心血管内科,浙江省杭州市西湖区莫干山路219号(310005);E-mail: drlsx@hotmail.com

收稿日期:2014-11-11; **修回日期:**2015-01-14

T 改变等。亚急性心脏损害可在给药数天到数周后出现,表现为急性左心衰、心肌炎、心包炎等。迟发性心脏毒性指完成化疗 1 年后发生,多发生在化疗结束后的几年甚至十几年,主要表现为隐匿性心室功能障碍、充血性心力衰竭及心律失常^[4]。

蒽环类药物引起心脏毒性机制尚未完全明确,最新研究显示蒽环类药物的心脏毒性机制与氧自由基有关,并确定拓扑异构酶 2 β (Top2 β)作为心脏的主要分子靶点^[2]。

1.2 烷化剂

1.2.1 环磷酰胺(CTX)

环磷酰胺(CTX)是一种强效免疫抑制剂,临床上应用十分广泛,其心脏毒性事件报道较少,多发生在大剂量使用时。临床表现为心包炎、心律失常,心电图提示 QRS 波群波幅降低和 ST 段抬高及 T 波倒置^[5]。CTX 诱发的心脏毒性机制尚未完全阐明,研究显示 CTX 及其代谢产物可直接损伤血管内皮,引起毛细血管微血栓的形成和内皮通透性的升高,使含有高浓度药物的血液外渗,产生心肌细胞的损伤,同时血浆蛋白和红细胞漏至心肌间质,引起纤维蛋白的沉积和局灶性出血,而大量含丰富蛋白质的液体渗入心包腔造成心包积液,导致难治性充血性心衰^[6]。同时,CTX 的利尿作用导致一过性水潴留也可能促进心力衰竭的发生。

1.2.2 异环磷酰胺

异环磷酰胺常用于治疗软组织肉瘤,较少有心脏毒性的报道。国外有报告显示,使用高剂量的异环磷酰胺化疗,可导致严重的可逆性心功能障碍,表现为呼吸困难、肺水肿、心律失常和充血性心力衰竭^[7]。心电图可出现 QRS 波减少、ST 段改变及 T 波异常。其毒性机制可能与药物代谢产物清除迟缓毒害心脏有关。

1.2.3 顺铂

顺铂可诱发高血压,增加心脏负荷,临床上可出现室上性心动过速、心动过缓、ST-T 改变、急性心肌缺血、左束支传导阻滞等。其机制是通过生成超氧自由基、氢氧自由基等引发脂质过氧化,以及通过阳离子代谢物损伤线粒体 DNA,对心脏蛋白代谢产生直接影响,引起心脏兴奋性、传导性异常^[8]。

1.3 抗细胞微管剂

1.3.1 长春碱类

长春碱类药物具有较强的抗肿瘤药理活性,但

也存在细胞毒性强及水溶性差等问题,可引起高血压、心肌缺血、心绞痛及其他血管闭塞性疾病。长春碱类心脏毒性机制尚未完全阐明,可能与血管内皮细胞功能损伤导致心肌细胞受损,引起细胞周期停滞有关^[9]。

1.3.2 紫杉醇

紫杉醇(taxol, TAX)是一种应用广泛的抗肿瘤药物,已成为多种肿瘤的一线化疗药。其引起的心脏毒性作用较少见,但有研究显示 TAX 可引起心律失常、心肌炎、心包炎、急性心肌梗死、慢性心肌病等心脏改变。TAX 引起的心脏毒性早期表现往往不典型,通常在停药后可恢复正常^[10]。TAX 引起的心脏毒性机制可能与联合用药后导致药物清除率降低有关,也有研究显示 TAX 能诱导阿霉素产生阿霉素醇作用于心脏,引起心脏毒性^[11]。

1.4 抗代谢类

1.4.1 氟尿嘧啶

氟尿嘧啶类药物可引起冠状动脉血栓、动脉炎症、血管痉挛等,其中氟尿嘧啶(5-Fu)引起的心肌缺血现象最为常见,可导致心律失常、心绞痛、心肌梗死或心源性休克。心电图可表现为 ST 段抬高或下移、T 波倒置。氟尿嘧啶导致心脏毒性的具体机制说法不一,可能与药物导致的冠状动脉痉挛有关,有学者提出 5-Fu 有直接的心脏毒性,对凝血系统和自身免疫反应都有影响^[12]。还有学者提出氟尿嘧啶和其代谢产物累积可导致二氢嘧啶脱氢酶缺陷,从而导致其心脏毒性的发生^[13]。

1.4.2 卡培他滨

卡培他滨是氟尿嘧啶(5-Fu)的前体药物,是一种口服有效的氟尿嘧啶类似物,卡培他滨和其前体化合物可诱发心脏毒性,引起急性冠脉综合征、心律失常、心源性休克,甚至猝死^[14]。Koca 等^[15]的一项针对 52 例癌症患者的化疗研究显示,卡培他滨无论是作为单药或联合其他药物进行治疗,心脏事件平均发生率为 34.6%,其中有 32.6%的患者出现心电图改变,包括 PR 间期和 QT 间期的延长。卡培他滨引起的心脏毒性机制尚不清楚,但有研究显示与药物导致的冠状动脉痉挛密切相关。

1.5 靶向治疗药物

曲妥珠单抗(赫赛汀)是人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过度表达的乳腺癌靶向治疗的代表性药物,其对肿瘤

细胞具有高度亲和性和靶向性,而对正常细胞的杀伤作用较小,已广泛应用于各期 HER-2 阳性的乳腺癌治疗^[16]。曲妥珠单抗引起的心脏毒性反应多数是可逆的,主要表现为无症状性左室射血分数下降及慢性心力衰竭。付强等^[17]对首次应用曲妥珠单抗辅助治疗的 26 例 HER-2 阳性乳腺癌患者长期心脏毒性观察中,随访 79~104 个月,中位随访 90 个月,有 2 例出现症状性左心射血分数下降,其中 1 例伴有高血压的患者出现了心衰症状。曲妥珠单抗安全性良好,引起的心脏毒性事件较少发生,其心脏毒性虽为可逆性,但对既往有心脏病、高血压的患者应谨慎使用、严密监测。研究证明,筛查曲妥珠单抗引起的心脏毒性可通过射血分数进行评估。

2 心脏毒性的监测

积极有效地监测患者的心脏功能变化,调整临床用药,优化治疗方案,在不影响抗肿瘤疗效的同时,将心脏毒性的发生率降到最低。美国心脏协会(AHA)明确指出,在采取蒽环类药物治疗时,要密切监测、动态观察心功能变化。目前,监测心脏毒性的方法有很多,包括心肌酶谱、多肽类激素、心电图、超声心动图、心脏磁共振等,每种检测方法都各有利弊,临床医生应根据实际需要选择最佳检测方案。

2.1 心肌肌钙蛋白

心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)可用于监测心肌损伤,是一种具有高度特异性和灵敏度的血清学指标,血浆中的肌钙蛋白浓度能较早反映早期化疗药物的心脏毒性^[18]。Dolci 等^[19]研究发现,患者在接受蒽环类抗肿瘤药物化疗后,血清 cTnT 早在出现心肌病临床症状 3 个月前即有显著变化,其血清水平的增高不仅与疾病的严重程度有关,而且还预示着化疗后重大心脏事件的发生,可用来预测晚期左室扩张和左室壁变薄的可能性。Hussein 等^[20]用蒽环类抗生素、紫杉醇和赫赛汀治疗乳腺癌,期间测量血液生物标志物以及心室收缩功能,结果显示 cTnI 升高,乳腺癌患者心肌收缩力及左室射血分数(LVEF)受到抑制。这说明心肌肌钙蛋白在对蒽环类等抗肿瘤药物治疗后的心脏毒性起到了很好的监测作用,并且可以帮助指导治疗以避免心脏毒副作用的发生。

2.2 B 型脑钠肽(BNP)与 N-端脑钠肽前体(NT-proBNP)

B 型脑钠肽(BNP)是一种由 32 个氨基酸残基组成的多肽类容量敏感性激素,主要由心室肌细胞合成和分泌,可以作为心力衰竭的标志物。血清中脑钠肽(BNP)与机体潜在的心功能失代偿及心脏收缩功能障碍有关^[21]。Erkus 等^[22]对接受含蒽环类药物化疗白血病患者研究表明,随着蒽环类药物累积剂量的增加,患者血清 BNP 浓度显著增高。N-端脑钠肽前体(NT-proBNP)是由心肌细胞合成并在血液中释放的天然激素,清除较慢,可累积较高的浓度,半衰期长且稳定,随心肌损伤程度加重而升高。NT-proBNP 可以诊断轻度的收缩或舒张性心力衰竭以及无症状性左室功能异常。

2.3 心电图(ECG)

心电图检查是临床常规的检查项目,简单、方便而且十分重要,能及时发现化疗药物引起的心律失常、心肌缺血和心肌梗死。Minow 等^[23]研究发现,化疗药物多柔比星可导致肢体导联 QRS 波振幅的改变,这种改变可能与左心室功能降低有关。当肢导联中 QRS 波电压降低大于或等于正常值的 30% 时仍继续应用多柔比星,临床上出现充血性心力衰竭的机率会大大增加。

2.4 超声心动图检查

超声心动图具有无辐射、可重复、廉价等优点,现已成为临床评价肿瘤化疗期间心功能的首选监测手段,可反映心脏收缩和舒张功能状况。尤其是最新的超声心动图二维斑点追踪成像(2D-STI)技术,能定性和定量显示心肌运动的速度、应变、应变率、心脏的旋转角度及旋转速度来评价心脏的收缩及舒张功能,可以用于早期心脏损害的监测^[24]。2D-STI 技术通过对左室收缩期纵向、圆周向、径向以及面积应变峰值,比较化疗前后左室心肌基底部、中间部及心尖部局部应变和总体应变的差异,并分析总体应变与左室射血分数的相关性,来评价左心室收缩和舒张功能。Yu 等^[25]研究显示,利用二维斑点追踪成像结合高灵敏度的 cTnT,可以为接受蒽环类化疗药物治疗的患者提供准确可靠的检测,能够发现细微的心肌损伤并能预测心功能不全。

2.5 心脏磁共振

心脏磁共振是一项安全、无创、无放射性的影像学检查,可应用于化疗药物使用后心肌活性的监测和评估,对化疗后治疗方案的调整有着重要的意义。

心脏磁共振成像技术是通过静息心脏磁共振测量室壁厚度改变,通过多巴酚丁胺负荷磁共振成像评估心肌收缩功能储备,对比增强心脏磁共振以及磁共振波谱来评估存活心肌,对化疗药物使用后心功能的损伤,尤其是对早期心肌细胞功能障碍的检测是一项敏感的指标^[26]。

3 心脏毒性的预防和治疗

3.1 控制危险因素

临床上尚无有效治疗心脏毒性的药物,因此有效预防成为关键。在治疗过程中,当出现心脏毒性时要停止化疗,可是这时心脏往往已经受损,最好的方案是在治疗初期就采取预防心脏受损的措施。有研究显示在达到控制肿瘤的前提下,限制化疗药物剂量的累积,是减少心脏毒性反应最有效的方法,多柔比星的累积剂量应限制在 550mg/m² 以内,表柔比星的累积剂量应小于 800mg/m²。小剂量多次输注降低药物峰浓度,或使用心脏毒性更小的药物,都可以有效地降低心脏毒性的发生率^[27]。

3.2 血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和 B-受体阻滞剂

Oliva 等^[28]的一项应用曲妥单抗治疗早期乳腺癌(EBC)和人类表皮生长因子受体 2(HER-2)过度表达的研究中,收集了 499 例女性患者,分别以血管紧张素转换酶抑制剂/受体阻滞剂(ACEI/ARBs)和/或 β 受体阻滞剂为佐剂,分为 4 组,观察 1 年的化疗过程中对心脏毒性的影响。

结果显示,既往未接受 ACEI/ARB 类药物或 β 受体阻滞剂辅助治疗的患者,心力衰竭(HF)发生率为 19%,单独接受其中一种的心力衰竭(HF)发生率为 8%($P=0.03$),两者联合应用心力衰竭(HF)发生率为 2%($P<0.01$),各组左室射血分数(LVEF)的改变都超过了 10%,结果证明在曲妥单抗治疗的 EBC 中使用 ACEI/ARB 类和 β 受体阻滞剂可降低心力衰竭的发生率。这两种药物的联合使用可以预防左室射血分数(LVEF)的降低。

3.3 右丙亚胺

右丙亚胺(DZR)是目前被证实唯一可以有效地预防蒽环类所致心脏毒性的药物,为双内酰亚胺类化合物,是一种生物活化铁螯合剂 ADR-925,能络合与蒽环类药物结合的铁,去除蒽环—铁螯合物中的

三价铁离子,减轻脂质过氧化物产生的心脏毒性,在临床上具有广泛的应用前景^[29]。美国《ACC/AHA 成人慢性心力衰竭诊断治疗指南》中明确指出,右丙亚胺对接受蒽环类药物化疗的患者具有心脏保护作用,目前在美国和欧盟等国家已经被列入了临床实践指南。Van Dalen 等^[30]的一项包括 1 619 例患者的荟萃分析,将入选患者分为右丙亚胺组和对照组,结果显示右丙亚胺可明显减轻心力衰竭($OR=0.29$, 95% $CI:0.20\sim0.41$),对心脏具有保护作用,抗肿瘤应答率及死亡率两组之间没有显著差异。

3.4 其他治疗方法

近年来针对化疗药物的心脏毒性,临床医生也做出种种探索。目前,常用保护心脏、减轻心脏毒性的药物有曲美他嗪(万爽力)、左卡尼汀、维奥欣、还原型谷胱甘肽等,其他的心脏保护剂包括辅酶 Q10、N-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂(VC 和 VE 等)以及铁螯合剂(如去铁敏和 EDTA)等,或许也具有一定的心脏保护效果,但是用于防治化疗药物所致心脏毒性尚需进一步研究。

中医中药在预防化疗药物对心脏毒性作用方面起着重要的作用,董建红等^[31]在利用参麦注射液联合香丹注射液预防蒽环类化疗药物所致心脏毒性的临床观察研究中显示,这两种中药合用可以减轻蒽环类化疗药物导致的心脏毒性程度,增强患者对蒽环类药物的耐受性。所以中医中药治疗在临床上有很大的潜力,值得进一步的探讨研究。

4 结 语

化疗药物心脏毒性的病理生理机制和可逆性的程度仍有待阐明,找出一套客观、准确、敏感、高效的检测化疗药物心脏毒性的方法,为化疗药物的心脏毒性研究开辟一条新的思路。ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂,对心脏毒性的预防治疗作用,还需要更大规模的临床试验研究。继续寻找挖掘中医中药在抗肿瘤化疗药物心脏毒性预防治疗方面的潜在优势。抗肿瘤治疗需要学科间信息交流及多学科协作,其中包括肿瘤科与心内科医师的紧密合作,只有在不同领域加强交流合作,才能为患者提供最佳的治疗方案,才能使抗肿瘤药物更加安全有效地造福于肿瘤患者。

参考文献:

- [1] Pizzino F, Vizzari G, Bomzer CA, et al. Diagnosis of chemotherapy-induced cardiotoxicity [J]. J Patient Cent Res Rev, 2014, 1(3): 121-127.
- [2] Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(9): 938-945.
- [3] Patanè S. Cardiotoxicity: anthracyclines and long term cancer survivors [J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3): 1326-1328.
- [4] Zheng MY, Chen XP. The research progress of chemotherapy drug in adverse reaction for vital organs [J]. Chongqing Medicine, 2012, 41(14): 1431-1433. [郑梦颖, 陈晓品. 化疗药物对重要脏器不良反应的研究进展 [J]. 重庆医学, 2012, 41(14): 1431-1433.]
- [5] Katayama M, Imai Y, Hashimoto H, et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy [J]. J Cardiol, 2009, 54(2): 330-334.
- [6] Gu YL, Zhu HW. Research progress on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity [J]. Acta Universitatis Medicinalis Secundae Shanghai, 2005, 24(9): 772-774. [顾颖莉, 朱汉威. 环磷酰胺心脏毒性作用的研究进展 [J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 24(9): 772-774.]
- [7] Trippett TM, Schwartz CL, Guilleman RP, et al. Ifosfamide and vinorelbine is an effective reinduction regimen in children with refractory/relapsed Hodgkin lymphoma, AHOD00P1: a children's oncology group report [J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(1): 60-64.
- [8] Demkow U, Stelmaszczyk-Emmel A. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 187(1): 64-67.
- [9] Liu XL, Sun JH. The research progress of vinblastine neural toxicity mechanism and prevention measurements [J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2012, 15(4): 626-628. [刘小兰, 孙佳红. 长春碱类神经毒性机制和防治措施的研究进展 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(4): 626-628.]
- [10] Yang XY, Xue YZ. Research progress of paclitaxel cardiotoxicity [J]. Herald of Medicine, 2009, 28(8): 1064. [杨兴艳, 薛月珍. 紫杉醇心脏毒性研究进展 [J]. 医药导报, 2009, 28(8): 1064.]
- [11] Shah K, Gupta S, Ghosh J, et al. Acute non-ST elevation myocardial infarction following paclitaxel administration for ovarian carcinoma: a case report and review of literature [J]. J Cancer Res Ther, 2012, 8(3): 442-444.
- [12] Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil [J]. Ann Oncol, 2002, 13(5): 797-801.
- [13] Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature [J]. Cardiol J, 2012, 19(5): 453-457.
- [14] Eskandari MR, 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.
- [15] Koca D, Salman T, Unek IT, et al. Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine [J]. Chemotherapy, 2011, 57(5): 381-387.
- [16] Spasojević I, Maksimović V, Zakrzewska J, et al. Effects of 5-fluorouracil on erythrocytes in relation to its cardiotoxicity: membrane structure and functioning [J]. J Chem Inf Model, 2005, 45(6): 1680-1685.
- [17] Fu Q, Xia S, Li CL, et al. Analysis of long-term cardiotoxicity of adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive breast cancer patients [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 29(23): 1952-1955. [付强, 夏曙, 黎春蕾, 等. 曲妥珠单抗辅助治疗 26 例 HER2 阳性乳腺癌患者长期心脏毒性观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 29(23): 1952-1955.]
- [18] Reagan WJ, York M, Berridge B, et al. Comparison of cardiac troponin I and T, including the evaluation of an ultrasensitive assay, as indicators of doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Toxicol Pathol, 2013, 41(8): 1146.
- [19] 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.
- [20] Hussein A, Ahmed AA, Shouman SA, et al. Ameliorating effect of DL- α -lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and cardiotoxicity in experimental animals [J]. Drug Discov Ther, 2012, 6(3): 147-156.
- [21] Zhang L, Zheng JX, Gao SJ, et al. Early detection of NT-proBNP and GPBB for cardiotoxicity induced by anthracycline in patients with mammary cancer [J]. Journal of Clinical Cardiology, 2013, 29(6): 449-451. [张宁, 郑金秀, 高社军, 等. NT-proBNP 与 GPBB 对蒽环类药物致心脏毒性的早期监测 [J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(6): 449-451.]
- [22] Erkus B, Demirtas S, Yarpuzlu AA, et al. Early prediction of anthracycline induced cardiotoxicity [J]. Acta Paediatrica, 2007, 96(4): 506-509.
- [23] Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, et al. QRS voltage change with adriamycin administration [J]. Cancer Treat Rep, 1978, 62(6): 931-934.
- [24] Li QQ, Jiang ZR, Wang XF, et al. Evaluation of left ventricular function in breast cancer patients treated with different doses of anthracycline by two-dimensional speckle tracking imaging [J]. Chinese Heart Journal, 2014, 3(1): 56-59. [李倩倩, 姜志荣, 王小凡, 等. 二维斑点追踪成像评价蒽环类化疗药物剂量对乳腺癌患者左心室功能的影响 [J]. 心脏杂志, 2014, 3(1): 56-59.]
- [25] Yu K, Leilei C, Lin L, et al. GW24-e1764 speckle tracking imaging combined with high sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during anthracycline-based chemotherapy [J]. Heart, 2013, 99(Suppl 3): A261-A262.
- [26] Lan M, He Q. Cardiac magnetic resonance imaging assessment and clinical use of myocardial viability [J]. Medical Recapitulate, 2010, 14: 51. [蓝明, 何青. 心脏磁共振显像技术对存活心肌的评估与临床应用 [J]. 医学综述, 2010, 14: 51.]
- [27] Chen JQ, Sun GP. The research progress of chemotherapy drugs in cardiac toxicity [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2012, 47(4): 477-480. [陈剑琼, 孙国平. 化疗药物的心脏毒性及研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(4): 477-480.]
- [28] Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for non-metastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? [J]. Oncologist, 2012, 17(7): 917-924.
- [29] Ma J, Qin SK, Shen ZX. Prevention and treatment guideline of anthracycline cardiotoxicity (2013) [J]. Chinese Clinical Oncology, 2013, 10: 14. [马军, 秦叔逵, 沈志祥. 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, 10: 14.]
- [30] Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 6: CD003917.
- [31] Dong JH, Zhang Y, Su XG, et al. Clinical observation of Shenmai injection combined Xiangdan injection on anthracycline cardiotoxicity prevention [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2007, 16(2): 177-178. [董建红, 张燕, 苏喜改, 等. 参麦注射液联合香丹注射液预防蒽环类化疗药物所致心脏毒性的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(2): 177-178.]