

# 脑钠肽早期诊断化疗相关心脏毒性的研究进展

陆翔<sup>1,2</sup>, 陶敏<sup>2</sup>

(1. 嘉兴市第一医院, 浙江嘉兴 314001; 2. 苏州大学附属第一医院, 江苏苏州 215006)

**摘要:** 化疗引起的心脏毒性难以治愈, 是导致肿瘤幸存者死亡的重要原因。早期诊断心脏毒性是获得治愈的关键, 但是当前常规检测手段(如心脏超声)的早期诊断能力较差。脑钠肽在诊断心力衰竭方面有较好的灵敏度和特异性。本文综述近年来关于脑钠肽在早期诊断化疗相关心脏毒性方面的研究进展。

**关键词:** 脑钠肽; 化学药物治疗; 心脏毒性

中图分类号: R730.53 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2017)04-0327-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B015

## Brain Natriuretic Peptide in Early Diagnosis of Chemotherapy-associated Cardiac Toxicity

LU Xiang<sup>1,2</sup>, TAO Min<sup>2</sup>

(1. Jiaxing First Municipal Hospital, Jiaxing 314001, China; 2. The Affiliated First Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China)

**Abstract:** The cardiac toxicity associated with chemotherapy is difficult to cure, and it may become the cause for death for cancer survivors. Early diagnosis is important for cardiac toxicity, so it is crucial to find an effective diagnostic method. Serum brain natriuretic peptide (BNP) level has high sensitivity and specificity in diagnosis of heart failure. This article provides an overview of research progress on serum BNP for early diagnosis of cardiac toxicity in chemotherapy.

**Subject words:** brain natriuretic peptide; chemotherapy; cardiac toxicity

随着肿瘤发病率的升高和肿瘤治疗效果的改善, 新发肿瘤患者及肿瘤治疗后生存者逐年增多, 化疗相关心脏毒性正逐渐成为影响其生命和生存质量的重要因素。早期诊断心脏毒性是获得治愈的关键, 但是当前常规检测手段(如心脏超声)在早期诊断方面灵敏度较差, 难以满足临床要求。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是心室肌细胞分泌的一种多肽, 被用于诊断心力衰竭, 近年来的研究显示其在化疗相关心脏毒性的早期诊断方面可能比常规手段更具优越性, 本文对此进行综述。

## 1 BNP 的生成和清除

BNP 又称 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide),

通讯作者: 陶敏, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 苏州大学附属第一医院肿瘤科, 江苏省苏州市十梓街 188 号(215006); E-mail: taomin@suda.edu.cn

收稿日期: 2016-09-10; 修回日期: 2016-11-16

是利钠肽家族的成员。1988 年日本学者 Sudoh 等<sup>[1]</sup>首次报道从猪脑中分离出 BNP。其后的研究发现 BNP 主要由心室肌细胞分泌, 心室负荷和室壁张力的改变是刺激 BNP 分泌的主要条件。此外, 在急性心肌梗死时梗塞灶周围心肌细胞的 BNP 分泌水平也会明显上升, 临床上根据这些特性将 BNP 用于诊断心力衰竭, 其他影响 BNP 分泌的因素有高血压、肾功能衰竭、心律失常、慢性阻塞性肺病和糖尿病等。

心室肌细胞合成并存储 BNP 原(proBNP), 当心室负荷和室壁张力改变时将 proBNP 分泌入血。proBNP 随后被分解为 BNP 和氨基末端 proBNP(N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide, NT-proBNP)。BNP 具有生物学活性, 而 NT-proBNP 无生物学活性。从诊断心衰角度而言, 无论检测 BNP 还是 NT-proBNP, 诊断效果是一致的<sup>[2]</sup>, 两者的差异主要由不同的清除途径引起。BNP 的清除途径有两条: 通过胞吞作用进入细胞内被溶酶体降解或通过中性肽链

内切酶降解; NT-proBNP 通过肾小球滤过被清除。由于两者的清除途径不同, 导致半衰期不同: BNP 的半衰期是 22min, 而 NT-proBNP 的半衰期为 120min, 由此导致血中 BNP 浓度低于 NT-proBNP。BNP 的波动较为灵敏, 而 NT-proBNP 相对稳定。当前的研究既有以 BNP 为检测对象的, 也有以 NT-proBNP 为检测对象的, 在分析研究结果时需要考虑这种差异的影响。Liang 等<sup>[3]</sup>运用药代动力学—药效学模型研究了 17 例接受多柔比星化疗的乳腺癌患者血液中 NT-proBNP 浓度的变化, 发现 3 种不同的变化类型: ①NT-proBNP 浓度仅有微小波动; ②NT-proBNP 在化疗后 24h 显著升高, 在 48h 回落; ③NT-proBNP 持续升高。掌握这些变化规律对开展相关研究十分重要。

## 2 化疗相关心脏毒性的危害性

化疗引起的心脏毒性是肿瘤患者面临的一大问题。例如, 一项 Meta 分析显示蒽环类药物会引起 6% 的有症状性心脏毒性和 18% 的无症状性心脏毒性<sup>[4]</sup>。另一项对 63 566 例老年乳腺癌患者长达 9 年的随访研究发现, 心血管疾病相关死亡率为 15.9%, 高于乳腺癌本身所致死亡 (15.1%)<sup>[5]</sup>。关于心脏毒性的定义在各研究中有所不同, 但通常包括心包积液、主动脉瓣关闭不全、左心室射血分数小于 50%、充血性心力衰竭、非扩张型心肌病等<sup>[6,7]</sup>。

常见可引起心脏毒性的化疗药物有: 蒽环类药物如阿霉素、烷化剂如环磷酰胺、紫杉类药物如紫杉醇、抗代谢类药物如氟尿嘧啶, 其中以蒽环类药物引起的心脏毒性最为常见。近 30 年来, 研究者们合成了 2000 种以上的蒽环类衍生物, 但仍未发现无心脏毒性的先导化合物<sup>[8]</sup>。蒽环类药物引起心脏毒性的机制尚未明确, 存在多种假说如氧化应激损伤假说、Ca<sup>2+</sup>通道假说<sup>[9]</sup>、细胞凋亡假说<sup>[10]</sup>等。按症状出现时间将心脏毒性分为急性、慢性和迟发性三种。急性心脏毒性在给药后的几小时或几天内发生, 发生率小于 1%, 常表现为心内传导紊乱和心律失常, 极少数病例表现为心包炎和急性左心衰。慢性心脏毒性发生在化疗后的 1 年以内, 发生率为 1.6%~2.1%, 表现为左心室功能障碍, 最终可导致心衰。迟发性心脏毒性发生在化疗后 1 年以上, 甚至在化疗后 20 年才出现, 发生率为 1.6%~5%, 表现为心衰、心肌病和心律失常等。因此建议研究化疗相关心脏毒性的随访期

在 1 年以上。

## 3 当前心脏毒性检测方法的局限性

化疗相关心脏毒性目前尚无有效治疗手段, 早期诊断和早期治疗是避免出现临床症状的关键。早期使用心脏保护剂可以延迟心脏毒性的发生, 或使某些可逆性心脏毒性被治愈。但是当前常规检测手段难以对心脏毒性进行早期诊断, 使得早期治疗变得困难。心电图是化疗期间常用的心脏检测之一, 心脏毒性的心电图变化出现较早, 最常见的是非特异性 ST-T 改变、心动过速、期前收缩等, 此类改变影响因素较多, 且多为一过性表现, 临床诊断价值不大。左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 是常用的监测心脏功能的指标, 可以评估心脏收缩功能, 然而由于心肌储备功能及心脏代偿能力的影响, 常易造成对急性心脏损害的低估, 在早期诊断中缺乏敏感性与特异性<sup>[11,12]</sup>。心内膜活检是诊断心脏毒性的金标准, 但其有创性限制了临床应用。

常规检测手段的局限性促使研究者寻找新的诊断方法, 包括三维超声、肌钙蛋白、BNP/NT-proBNP 等<sup>[13]</sup>。研究发现, 在化疗过程中 BNP 升高早于心肌肌钙蛋白的升高, 提示 BNP 可在心肌不可逆坏死之前早期诊断心脏毒性<sup>[14]</sup>。在一项针对白血病患儿的 研究中, 研究者纳入了 75 例接受阿霉素化疗的患儿和 81 例接受阿霉素+心脏保护剂右丙亚胺的患儿, 在化疗前、化疗过程中和化疗结束后检测血 NT-proBNP 水平, 发现化疗会导致 NT-proBNP 升高, 而右丙亚胺似乎有助于降低化疗后 NT-proBNP 的升高率 (20% vs 48%,  $P=0.07$ )<sup>[15]</sup>, 提示早期诊断和早期治疗的重要性。相比常规检测手段, 检测 BNP/NT-proBNP 的优点包括检测方法简单廉价、检测结果相对稳定、不依赖操作者的经验技巧、操作者间误差较少等。如果 BNP/NT-proBNP 检测技术可用于早期诊断心脏毒性, 则可使高危患者早期获得心脏保护剂治疗, 降低心脏毒性风险。

## 4 BNP/NT-proBNP 针对新发肿瘤患者早期诊断心脏毒性的研究

这类研究的一般模式为: 首先纳入新发肿瘤患

者,在化疗尚未实施前检测基线 BNP/NT-proBNP 水平,同时采用常规检测手段(如心脏超声、心电图等)检测患者心功能。在化疗过程中定期监测 BNP/NT-proBNP 变化。在化疗结束后随访期内继续检测患者心功能。在随访结束时根据患者心功能情况分为有心脏毒性组、无心脏毒性组,对比两组在基线和化疗期间的 BNP/NT-proBNP 水平来研究其有无早期诊断心脏毒性的能力。如 Kittiwara-wut 等<sup>[16]</sup>研究了 52 例乳腺癌患者,在化疗前、第 1 次化疗末、第 4 次化疗末检测 NT-proBNP,以心脏超声作为评估心功能的金标准。化疗方案为多柔比星+环磷酰胺 4 个周期。第 4 次化疗末有 11 例患者出现 1 级或 2 级心脏毒性(无临床症状),其余患者心功能正常,以此将患者分成心脏毒性组和无心脏毒性组,两组的基线 NT-proBNP 无差异,第 1 次化疗末心脏毒性组的 NT-proBNP 浓度明显高于无心脏毒性组,提示第 1 次化疗末 NT-proBNP 水平可作为早期诊断心脏毒性的指标。在另一项相似的研究<sup>[17]</sup>中共有 59 例患者接受了蒽环类药物化疗,在化疗前、化疗开始 12 周、36 周分别检测 NT-proBNP;在 36 周时共有 8 例患者出现无症状性心脏毒性。比较两组数据,化疗开始 12 周时心脏毒性组的 NT-proBNP 明显高于无心脏毒性组。Malik 等<sup>[18]</sup>对 33 例患者的研究发现,化疗期间 BNP 持续升高组的患者在随访 6 个月时左心室舒张期直径较化疗前有缩短表现,认为持续监测 BNP 有助于早期诊断心功能不全。张思洁等<sup>[19]</sup>对 50 例乳腺癌患者进行研究,在化疗前后分别测定 BNP 和心电图,发现心脏毒性组的基线 BNP 水平高于无心脏毒性组,认为 BNP 作为蒽环类药物心脏毒性的早期诊断指标有一定价值。上述研究的随访期均少于 1 年,不能检测到部分慢性心脏毒性和全部的迟发性心脏毒性病例。

Romano 等<sup>[20]</sup>将随访时间延长至 1 年,共纳入 71 例接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者,在化疗前、化疗过程中及随访期间检测 NT-proBNP 和心脏超声。根据随访期间 NT-proBNP 变化情况,患者被分成 2 组:A 组(NT-proBNP 正常或短暂升高后下降)、B 组(NT-proBNP 持续升高)。随访结束时 A 组左心室功能明显好于 B 组,提示 NT-proBNP 持续升高者有较大的心脏毒性风险。Francesca 等<sup>[21]</sup>进行的一项前瞻性研究亦随访了 1 年时间,样本扩大至

100 例。通过检测化疗前、化疗开始 3 个月、6 个月、1 年时的 NT-proBNP,发现 NT-proBNP 升高和心脏毒性发生相关,且早于 LVEF 的下降。Lenihan 等<sup>[22]</sup>的研究详细定义了心脏不良事件,包括 LVEF 下降、心脏不适症状、心电图异常、肌钙蛋白升高等,通过对 109 例接受阿霉素化疗患者的 1 年随访,共发现 11 例心脏不良事件,所有这些患者在发生心脏不良事件前至少有 1 次被检测到 BNP>100pg/ml,而仅有 3 例患者的 LVEF 下降至符合心脏毒性的诊断标准,提示 LVEF 的敏感性较 BNP 差,BNP 或许能更好地早期诊断心脏毒性。Feola 等<sup>[23]</sup>将随访时间延长至 2 年,同样发现基线和化疗后 1 个月 BNP 水平较高的患者在化疗后 2 年时出现心脏毒性的概率较大。在另一项更长随访时间、更大样本量的前瞻性研究中,共有 333 例癌症患者参与实验,化疗结束时第一次统计发现基线 BNP 浓度无法诊断心脏毒性<sup>[24]</sup>,而平均随访 3.7 年后再次统计发现,基线 BNP 较高是远期慢性心功能不全的独立预测因子;基线 BNP>30pg/ml 时远期慢性心功能不全的风险开始增高,但存在较多假阳性情况,当基线 BNP>100pg/ml 时远期出现慢性心功能不全的风险明显升高<sup>[25]</sup>。

对儿童患者进行的研究也显示在化疗期间 BNP 升高者,化疗后出现心脏毒性的风险相对较高<sup>[26]</sup>。Pongprot 等<sup>[27]</sup>对 30 例儿童癌症患者进行的蒽环类化疗显示,NT-proBNP 可用于早期诊断心脏毒性,建议在化疗开始前、阿霉素累积剂量超过 200mg/m<sup>2</sup> 及此后每增加 100mg/m<sup>2</sup> 时检测 NT-proBNP,如果 NT-proBNP>226pg/ml,需要进行心脏超声检查。

另一些研究提出了相反观点,如 Sawaya 等<sup>[28]</sup>对 43 例乳腺癌患者进行蒽环类药物化疗+赫赛汀靶向治疗,在化疗前、化疗开始 3 个月、6 个月分别检测 NT-proBNP 和心脏超声。在化疗开始 6 个月时共有 9 例出现心脏毒性,NT-proBNP 不能早期诊断心脏毒性,该研究者在另一项包含 78 例 Her-2 阳性乳腺癌患者的研究中,对所有患者进行 EC\*4 序贯紫杉醇\*12 周+赫赛汀 1 年的治疗,在化疗前、第 4 次化疗末、第 8 次化疗末检测 NT-proBNP,随访 15 个月,发现基线、第 4 次化疗末 NT-proBNP 均无法早期诊断心脏毒性<sup>[29]</sup>。Yu 等<sup>[30]</sup>在对 69 例 Her-2 阳性转移性乳腺癌患者使用紫杉醇加曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗的研究中发现,仅 2 例患者出现 BNP>100pg/

ml 的情况,与 LVEF 下降无关。在一项对 19 例儿童急性白血病患者进行的研究亦显示,监测 NT-proBNP 未能早期诊断心脏毒性<sup>[31]</sup>。出现阴性结果的原因尚不明确,但不排除随访时间相对较短的可能。目前关于心脏毒性的检测普遍以 LVEF 作为金标准<sup>[32]</sup>,但由于心脏功能的代偿能力,使 LVEF 具有滞后效应,短期随访时无法准确判断患者是否存在心脏毒性,导致随访结束患者分组时出现误差,影响了对 BNP/NT-proBNP 的判断。另外,研究人群的年龄和心脏基础情况、肿瘤类型、阿霉素累积剂量、血液检测时点和频率、心脏毒性的定义、BNP/NT-proBNP 阈值、有无放疗<sup>[33]</sup>及赫赛汀<sup>[34]</sup>等其他影响心脏功能药物的使用等均可能引起结果的不一致。例如 Silva 等<sup>[35]</sup>进行的一项研究发现,NT-proBNP 可以早期诊断仅接受化疗者的心脏毒性,而不能诊断化疗+他莫昔芬治疗者的心脏毒性,因为他莫昔芬具有心脏保护作用,可以抵消化疗所致的心脏毒性。因此在使用 NT-proBNP 早期诊断乳腺癌患者的化疗相关心脏毒性时,需要综合考虑他莫昔芬对结果的干扰。

## 5 BNP/NT-proBNP 针对肿瘤幸存者早期诊断心脏毒性的研究

对已经完成化疗数年的肿瘤幸存者,约有 18% 存在无症状的心脏毒性<sup>[4]</sup>,通过检测 BNP/NT-proBNP 进行早期诊断,使早期治疗成为可能。这类研究的一般模式为:纳入已经确诊为恶性肿瘤并经历了化疗的患者和健康对照者,患者的末次化疗时间距离检测 BNP/NT-proBNP 在 1 年以上,同时采用常规手段检测心功能情况,排除有临床症状的心脏毒性患者。通过对比 BNP/NT-proBNP 水平和常规手段检测的心功能情况来研究其早期诊断能力。如 Mladosievicova 等<sup>[36]</sup>报道了一项关于 69 例白血病患儿的的研究,所有患儿完成化疗至少 5 年,无心脏毒性症状,被分为蒽环类药物化疗组(36 例)和非蒽环类药物化疗组(33 例),同时纳入 44 名健康儿童作对照。检测发现蒽环类药物化疗组的 NT-proBNP 水平明显高于非蒽环类药物化疗组和健康对照组,蒽环类药物化疗组的 LVEF 明显低于非蒽环类药物化疗组,蒽环类药物化疗组患儿的 E 波减速时间(E-wave deceleration time)明显长于非蒽环类药物化疗组。提示 NT-proBNP 可以

早期诊断肿瘤幸存者的心脏毒性。在另一项相似的研究中<sup>[37]</sup>,23 例平均年龄 17.1 岁的患者和 19 名健康对照者接受了 NT-proBNP 检测,患者完成化疗时间平均 10.5 年。结果发现心肌性能指数(myocardial performance index, MPI)升高与 NT-proBNP 升高、蒽环类药物累积剂量增加相关,提示 NT-proBNP 可用于肿瘤幸存者的长期随访。Zidan 等<sup>[38]</sup>检测了 80 例患儿的 NT-proBNP 水平,患儿接受末次化疗后至检测时的平均时间为 4 年,发现 30% 患儿 NT-proBNP 水平明显升高,与疾病诊断年龄、随访时间、阿霉素累积剂量有关,而常规心脏超声未发现异常,提示 NT-proBNP 早期诊断心脏毒性能力优于常规心脏超声。类似的小样本研究多见于儿童患者,结果提示 BNP/NT-proBNP 水平与化疗药物累积剂量呈正相关,早期诊断心脏毒性的能力优于常规手段<sup>[39,40]</sup>。

而徐欣怡等<sup>[41]</sup>对 44 例接受蒽环类药物化疗后平均 22 个月的患儿进行 NT-proBNP 检测,同时检测 20 名健康儿童,结果发现 NT-proBNP 在各组间差异无统计学意义,认为 NT-proBNP 尚不能替代心脏超声的作用。出现结果不一致的原因可能与随访时间较短、蒽环类药物累积剂量相对较小有关。

## 6 结语与展望

化疗相关心脏毒性的患者正逐渐增加,心脏损伤的不可逆性使得早期治疗变得极为重要。早期诊断是早期治疗的基础,而当前常规检测手段难以做到早期诊断,临床迫切需要新的诊断方法。通过复习上述文献发现,BNP/NT-proBNP 在早期诊断化疗相关心脏毒性方面存在争议,认为其有早期诊断能力的研究相对较多,涵盖了成人、儿童、化疗前、化疗中、远期随访等各个方面,而阴性结果相对较少。因此,BNP/NT-proBNP 在早期诊断化疗相关心脏毒性方面可能比常规手段更有优越性,值得深入研究。今后的研究方向包括:确定诊断心脏毒性的金标准、扩大研究样本数量、延长随访时间、同时检测 BNP 和 NT-proBNP 两个指标等。通过研究确定 BNP/NT-proBNP 的最佳采样时间、采样频率、诊断阈值(灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值),使研究结果转化应用于临床。

## 参考文献:

- [1] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. *Nature*, 1988, 332(6159):78-81.
- [2] Clerico A, Fontana M, Zyw L, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(5):813-822.
- [3] Liang S, Brundage RC, Jacobson PA, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of acute N-terminal pro B-type natriuretic peptide after doxorubicin infusion in breast cancer[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(3):773-783.
- [4] 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.
- [5] Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe 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, 13(3):R64.
- [6] de Azambuja E, Aমেয়ে L, Diaz M, et al. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17):2517-2524.
- [7] Caram ME, Guo C, Leja M, et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(1):163-172.
- [8] Han C, Zhu X, Xu YG et al. Recent progress in research on anthracyclines[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2013, 22(3):307-312, 335.[韩崇, 朱雄, 徐云根. 蒽环类抗肿瘤化合物的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(3):307-312, 335.]
- [9] Yun CH, Chae HJ, Kim HR, et al. Doxorubicin- and daunorubicin-induced regulation of  $Ca^{2+}$  and  $H^{+}$  fluxes through human bax inhibitor-1 reconstituted into membranes[J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(3):1314-1326.
- [10] Savatier J, Rharass T, Canal C, et al. Adriamycin dose and time effects on cell cycle, cell death, and reactive oxygen species generation in leukaemia cells[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(6):791-798.
- [11] Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, et al. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24):6314-6323.
- [12] Zhang N, 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.]
- [13] Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(1):66-74.
- [14] Wang P, Zhang S, Zhang XB, et al. Protective effect of dexrazoxane on cardiotoxicity in breast cancer patients who received anthracycline-containing chemotherapy [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2013, 35(2):135-139.[王培, 张晟, 张霄蓓, 等. 右丙亚胺对接受含蒽环类药物化疗乳腺癌患者的心脏保护作用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(2):135-139.]
- [15] Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10):1042-1049.
- [16] Kittiwaraawut A, Vorasettakarnkij Y, Tanasanvimon S, et al. Serum NT-proBNP in the early detection of doxorubicin-induced cardiac dysfunction[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2013, 9(2):155-161.
- [17] Mornos C, Manolis AJ, Cozma D, et al. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by three-dimensional strain imaging in the early detection of anthracycline mediated cardiotoxicity[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2014, 55(3):235-244.
- [18] Malik A, Jeyaraj PA, Calton R, et al. Are biomarkers predictive of anthracycline-induced cardiac dysfunction? [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4):2301-2305.
- [19] Zhang SJ, Cui YZ. Significance of brain natriuretic peptide assay in anthracycline chemotherapy patients with cardiotoxicity[J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2011, 10(6):444-445.[张思洁, 崔彦芝. 脑钠肽检测在蒽环类药物化疗心脏毒性患者中的意义[J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(6):444-445.]
- [20] Romano S, Fratini S, Ricevuto E, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose an-

- thracycline cardiotoxicity in breast cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105 (11): 1663–1668.
- [21] De Iuliis F, Salerno G, Taglieri L, et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (3): 3379–3387.
- [22] Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, et al. The Utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(6): 433–438.
- [23] Feola M, Garrone O, Occelli M, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 148(2): 194–198.
- [24] Vogelsang TW, Jensen RJ, Hesse B, et al. BNP cannot replace gated equilibrium radionuclide ventriculography in monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 124(2): 193–197.
- [25] Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96736.
- [26] Tragiannidis A, Dokos C, Tsooulidou V, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiotoxicity biomarker in children with hematological malignancies [J]. *Minerva Pediatr*, 2012, 64(3): 307–312.
- [27] Pongprot Y, Sittiwangkul R, Charoenkwan P, et al. Use of cardiac markers for monitoring of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with cancer[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(8): 589–595.
- [28] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(9): 1375–1380.
- [29] Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(8): 809–816.
- [30] Yu AF, Manrique C, Pun S, et al. Cardiac safety of paclitaxel plus trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Oncologist*, 2016, 21(4): 418–424.
- [31] Ruggiero A, De Rosa G, Rizzo D, et al. Myocardial performance index and biochemical markers for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18 (5): 927–933.
- [32] Blaes AH, Rehman A, Vock DM, et al. Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline chemotherapy [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11: 591–594.
- [33] D’Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): e239–e246.
- [34] 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.
- [35] Silva FB, Romero WG, Carvalho AL, et al. Hormone therapy with tamoxifen reduces plasma levels of NT-B-type natriuretic peptide but does not change ventricular ejection fraction after chemotherapy in women with breast cancer[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(2): 154–160.
- [36] Mladosevicova B, Urbanova D, Radvanska E, et al. Role of NT-proBNP in detection of myocardial damage in childhood leukemia survivors treated with and without anthracyclines[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 86.
- [37] Yildirim A, Tunaoglu FS, Kambur K, et al. The utility of NT-proBNP and various echocardiographic methods in the determination of doxorubicin induced subclinical late cardiotoxicity[J]. *Kardiol Pol*, 2013, 71(1): 40–46.
- [38] Zidan A, Sherief LM, El-sheikh A, et al. NT-proBNP as early marker of subclinical late cardiotoxicity after doxorubicin therapy and mediastinal irradiation in childhood cancer survivors[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 513219.
- [39] Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, et al. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children[J]. *Hematology*, 2012, 17(3): 151–156.
- [40] Shimomura Y, Baba R, Watanabe A, et al. Assessment of late cardiotoxicity of pirarubicin (THP) in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(3): 461–466.
- [41] Xu XY, Huang MR, Tang JY, et al. Evaluation of early monitoring of cardiotoxicity induced by anthracyclines[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2011, 13(6): 490–494. [徐欣怡, 黄美蓉, 汤静燕, 等. 蒽环类药物心脏毒性早期监测方法的评价[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(6): 490–494.]