

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.008

心血管疾病专题

恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险特征及早期预测模型分析

姜芸, 王泳梅, 李佳蔚, 吴莉



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C537)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤心脏病科(姜芸、李佳蔚、吴莉), 重症医学科(王泳梅)

通信作者: 姜芸, E-mail: 18690259929@163.com

【摘要】 目的 分析恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险特征, 并建立早期预测模型。方法 选择 2023 年 5 月—2024 年 5 月新疆医科大学附属肿瘤医院就诊的恶性肿瘤患者 320 例, 均予患者表柔比星化疗。根据是否发生心脏损伤分为心脏损伤组和无心脏损伤组。比较 2 组的一般资料、心电图等项目; 多因素 Logistic 回归分析相关指标与恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的关系, R 软件建立并验证各因素预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的列线图预测模型。结果 320 例患者中, 失联 18 例; 出现心脏损伤 62 例(20.53%) 列为心脏损伤组; 剩余 240 例患者为无心脏损伤组。心脏损伤组年龄、伴高血压患者所占比率、表柔比星累积量、化疗次数和合并放疗患者所占比率均高于无心脏损伤组 ($t/\chi^2/P = 6.001/ < 0.001, 6.580/0.010, 7.631/ < 0.001, 7.117/ < 0.001, 6.380/0.012$); 多因素 Logistic 回归分析示, 年龄大、伴高血压、化疗次数多、表柔比星累积量高、联合放疗是恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.088(1.037 \sim 1.142), 2.473(1.084 \sim 5.642), 1.676(1.373 \sim 2.046), 1.012(1.007 \sim 1.016), 2.154(1.021 \sim 4.545)$]; 将影响恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的因素纳入列线图, 预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险相关因素的 C-index 为 0.912。结论 用表柔比星累积量、化疗次数等因素构建的列线图对预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导的心脏毒性风险有一定的作用, 有助于早期调整治疗方案, 预防心脏毒性的发生。

【关键词】 恶性肿瘤; 表柔比星; 心脏毒性; 预测模型**【中图分类号】** R541; R979.1**【文献标识码】** A

Risk characteristics and early prediction model of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant tumors

Jiang Yun*, Wang Yongmei, Li Jiawei, Wu Li. * Department of Oncology and Cardiology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C537)

Corresponding author: Jiang Yun, E-mail: 18690259929@163.com

【Abstract】 Objective The risk characteristics of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant tumors were analyzed and an early prediction model was established. **Methods** From May 2023 to May 2024, 320 patients with malignant tumors in the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University were selected for analysis. All patients were treated with epirubicin chemotherapy. They were divided into cardiac injury group and control group according to whether heart injury occurred. General data, electrocardiogram and other items were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the relationship between relevant indicators and the risk of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant tumors, and R software was used to establish and verify the nomogram prediction model of each factor to predict the risk of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant tumors. **Results** Of the 320 patients, 18 lost contact; Sixty-two cases (20.53%) were classified as heart injury group, among which T wave or ST segment changes were the highest, followed by EF changes. The remaining 240 patients were the control group. The age, the proportion of patients with hypertension, the accumulation of epirubicin, The Times of chemotherapy and the proportion of patients with radiotherapy in the heart injury group were higher than those in the control group ($t/\chi^2/P = 6.001/ < 0.001, 6.580/0.010, 7.631/ < 0.001, 7.117/ < 0.001, 6.380/0.012$). Multivariate Logistic regression analysis showed that higher age, hypertension, the accumulation of epirubicin, the number of chemotherapy, and combined radiotherapy were independent risk

factors for the risk of epirubicin induced cardiotoxicity in patients with malignant tumors [$OR(95\% CI) = 1.088(1.037 - 1.142), 2.473(1.084 - 5.642), 1.676(1.373 - 2.046), 1.012(1.007 - 1.016), 2.154(1.021 - 4.545)$]. The factors influencing the risk of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant tumors were included in the column diagram, and the C-index of the factors predicting the risk of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with malignant tumors was 0.912.

Conclusion The column graph constructed by the accumulation of epirubicin and the number of chemotherapy plays a certain role in predicting the risk of epirubicin-induced cardiotoxicity in malignant tumor patients, which helps to adjust the treatment regimen early and prevent the occurrence of cardiotoxicity.

【Key words】 Malignant tumor; Epirubicin; Cardiotoxicity; Prediction model

表柔比星作为一种常见化疗药物^[1-2],因其抗肿瘤效果显著而被广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗中^[3]。但表柔比星有一定的心脏毒性,可严重影响患者治疗效果^[4]。表柔比星引发的心脏毒性主要表现在心功能和心脏结构方面,可导致心脏损伤和心力衰竭等^[5],且此药的心脏毒性呈剂量依赖性,当总剂量累积 $>900 \text{ mg/m}^2$ 时进展性充血性心力衰竭发生率明显升高^[6]。心脏毒性不仅可导致治疗中断,还能威胁患者生命安全^[7],因此,如何有效识别和预测表柔比星引起的心脏毒性,是当前临床研究中的一个重要课题。

近年来,随着生物标志物和医学影像技术的快速发展,使用这些技术对表柔比星相关心脏毒性进行早期诊断和风险评估有了一定可能性;但目前仍缺乏操作快捷、效能优异的新型标志物,通过分析患者生化指标和治疗情况等多方面数据,可有效地识别出高风险患者,从而实现个体化的治疗方案调整和预防措施的控制。本研究通过观察恶性肿瘤患者应用表柔比星后心脏毒性的发生情况,分析影响恶性肿瘤患者发生心脏毒性的相关因素,建立关于心脏毒性发生的风险预测模型并进行验证,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2023 年 5 月—2024 年 5 月新疆医科大学附属肿瘤医院就诊的恶性肿瘤患者 320 例为研究对象,其中失访 18 例,剩余 302 例中出现心脏损伤 62 例(20.53%)列为心脏损伤组,其余 240 例患者为无心脏损伤组。2 组性别、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但心脏损伤组年龄、伴高血压比率、表柔比星累积量、化疗次数和合并放疗比率均高于无心脏损伤组($P < 0.05$ 或 < 0.01),见表 1。本研究经医院伦理委员会审查批准(20230317005),全部患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经组织病理证实为恶性肿瘤,需要给予表柔比星静脉滴注化疗者;②符合表柔比星化疗的适应证,能接受此化疗,并为首次进行表柔比星化疗者;③年龄 18 ~ 70 岁;

④临床资料完整,可配合试验。(2)排除标准:①既往有心血管疾病者;②化疗前检查心脏彩色超声、心电图或心肌相关血清学指标有异常者;③同时接受手术、内分泌治疗者;④合并肝、肾等功能不全者;⑤有严重的风湿免疫性疾病或血液疾病者;⑥精神异常不能合作者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 心脏毒性发生标准:记录整个治疗过程中发生心脏毒性情况。以《葱环类药物心脏毒性防治指南》^[8]作为心脏毒性的评定标准,包括:(1)心电图方面。采用邦健 iE12 数字式心电图机(深圳邦健生物医疗设备股份有限公司)检测,非特异性 T 波改变或 ST 段改变,QRS 波低电压,窦性心动过缓或过速(心率 $< 60 \text{ 次/min}$ 或 $> 100 \text{ 次/min}$),房室传导阻滞或束支传导阻滞,窦性心律不齐,早搏或房颤等。(2)心脏多普勒超声。采用飞利浦 SONOS4500 型心脏彩超诊断仪(荷兰皇家飞利浦电子公司)检测,计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等,LVEF 绝对值 $< 55\%$ 或较基线值下降 $> 10\%$ 。(3)心肌酶谱和肌钙蛋白。患者于入院第 2 天清晨空腹 8 h 后抽取肘静脉血 5 ml,采用 Mindray BS-200 全自动生化分析仪/试剂盒(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司)检查心肌酶谱和肌钙蛋白,以乳酸脱氢酶 $> 220 \text{ U/L}$ 、肌酸激酶 $> 225 \text{ U/L}$ 、肌酸激酶同工酶 $> 25 \text{ U/L}$ 、肌钙蛋白 I $> 0.06 \mu\text{g/L}$ 判定。

1.3.2 心脏毒性风险特征早期预测模型建立:对比 2 组患者的一般资料和相关血清学指标,并筛选出与恶性肿瘤患者应用表柔比星后诱导心脏毒性风险相关的独立相关因素。基于相关影响因素构建恶性肿瘤患者应用表柔比星诱导心脏毒性风险概率的模型方程,最终形成列线图预测模型。

1.3.3 随访:在 2 组患者出院以后每 2 周通过门诊、电话或再次住院随访 1 次,直至化疗结束,每次住院或在患者出现胸闷、心慌等心脏不适症状时监测心电图、心脏彩色超声、心肌酶谱和肌钙蛋白等项目。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析数据。

表 1 无心脏损伤组与心脏损伤组恶性肿瘤患者临床资料比较

Tab.1 Clinical data comparison of malignant tumor patients between the group without cardiac injury and the group with cardiac injury

项 目		无心脏损伤组(n=240)	心脏损伤组(n=62)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	40(16.67)	11(17.74)	0.041	0.840
	女	200(83.33)	51(82.26)		
年龄(岁)		48.79 ± 9.04	56.37 ± 8.15	6.001	<0.001
病程($\bar{x} \pm s$,年)		1.09 ± 0.31	1.14 ± 0.27	1.161	0.247
心率($\bar{x} \pm s$,次/min)		69.89 ± 9.01	70.26 ± 8.28	0.293	0.770
伴高血压[例(%)]		39(16.25)	19(30.64)	6.580	0.010
伴糖尿病[例(%)]		46(19.17)	11(17.74)	0.065	0.798
伴脑梗死[例(%)]		30(12.50)	7(11.29)	0.067	0.796
伴高脂血症[例(%)]		83(34.58)	21(33.87)	0.011	0.916
表柔比星累积量($\bar{x} \pm s$,mg)		280.28 ± 82.58	374.34 ± 100.49	7.631	<0.001
化疗次数($\bar{x} \pm s$,次)		5.41 ± 1.62	7.16 ± 2.09	7.117	<0.001
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)		120.73 ± 10.95	121.28 ± 11.36	0.350	0.727
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)		64.81 ± 9.07	65.39 ± 8.52	0.454	0.650
肿瘤类型[例(%)]	乳腺恶性肿瘤	166(69.17)	43(69.35)	0.044	0.997
	宫颈癌或子宫内膜恶性肿瘤	35(14.58)	9(14.52)		
	消化道恶性肿瘤	30(12.50)	8(12.90)		
	其他	9(3.75)	2(3.23)		
肿瘤分期[例(%)]	I 期	12(5.00)	3(4.84)	0.882	0.829
	II 期	98(40.83)	25(40.32)		
	III 期	121(50.42)	30(48.39)		
	IV 期	9(3.75)	4(6.45)		
病理分级[例(%)]	I 级	27(11.25)	7(11.29)	0.005	0.997
	II 级	179(74.58)	46(74.19)		
	III 级	34(14.17)	9(14.52)		
联合化疗[例(%)]	联合 1 种	129(53.75)	34(54.84)	0.024	0.878
	联合 ≥2 种	111(46.25)	28(45.16)		
联合放疗[例(%)]		75(31.25)	30(48.39)	6.380	0.012
联合靶向治疗[例(%)]		81(33.75)	23(37.10)	0.244	0.621

计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析相关指标与恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险之间的关系;R 软件建立各因素对恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性的列线图预测模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 心脏毒性发生情况 302 例患者中出现心脏损伤 62 例(20.53%),其中以 T 波或 ST 段改变发生率 30 例(48.39%)最高,其次为 LVEF 改变 21 例(33.87%),窦性心律不齐、心动过速或心动过缓 12 例(19.35%),早搏或房颤 9 例(14.52%),房室传导阻滞或束支传导阻滞 5 例(8.06%),QRS 波低电压 7 例(11.29%),心肌酶谱或肌钙蛋白异常 8 例(12.90%)。

2.2 2 组血清学指标比较 2 组患者血常规、血糖、血脂、肝肾功能等血清学指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 无心脏损伤组与心脏损伤组恶性肿瘤患者血清学检查比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serological tests between malignant tumor patients without cardiac injury and cardiac injury groups

项 目	无心脏损伤组(n=240)	心脏损伤组(n=62)	t 值	P 值
白细胞($\times 10^9/L$)	6.10 ± 1.54	5.98 ± 1.49	0.551	0.582
红细胞($\times 10^{12}/L$)	3.81 ± 0.69	3.78 ± 0.75	0.300	0.765
血小板计数($\times 10^9/L$)	179.75 ± 34.84	180.37 ± 35.51	0.124	0.901
血红蛋白(g/L)	126.95 ± 10.10	127.37 ± 9.34	0.296	0.767
白蛋白(g/L)	39.39 ± 4.61	38.90 ± 4.57	1.647	0.101
血糖(mmol/L)	4.92 ± 1.07	5.04 ± 1.13	0.778	0.437
三酰甘油(mmol/L)	1.62 ± 0.37	1.53 ± 0.35	1.726	0.085
胆固醇(mmol/L)	5.77 ± 0.98	5.57 ± 1.05	1.411	0.159
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	19.84 ± 4.82	20.04 ± 5.12	0.288	0.774
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	16.23 ± 4.11	15.75 ± 4.27	0.843	0.417
肌酐(mmol/L)	49.69 ± 10.03	50.17 ± 9.78	0.338	0.736
尿素氮($\mu\text{mol/L}$)	6.16 ± 1.80	6.08 ± 1.73	0.314	0.753
凝血酶原时间(s)	11.34 ± 2.11	11.21 ± 2.05	0.435	0.664

2.3 恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险多因素 Logistic 回归分析 以恶性肿瘤患者表柔比星诱导

心脏毒性风险为因变量(赋值:是“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄大、伴高血压、化疗次数多、表柔比星累积量高、联合放疗是恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的独立危险因素 ($P < 0.05$ 或 0.01),见表 3。

表 3 恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of epirubicin induced cardiotoxicity risk in malignant tumor patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	0.084	0.025	11.715	0.001	1.088	1.037 ~ 1.142
伴高血压	0.905	0.421	4.630	0.031	2.473	1.084 ~ 5.642
化疗次数多	0.516	0.102	25.712	<0.001	1.676	1.373 ~ 2.046
表柔比星累积量多	0.012	0.002	26.912	<0.001	1.012	1.007 ~ 1.016
联合放疗	0.767	0.381	4.057	0.044	2.154	1.021 ~ 4.545

2.4 恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的各因素列线图模型及校正曲线 把影响恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的各因素纳入列线图,见图 1。预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险相关因素的 C-index 为 0.912,校正曲线显示列线图模型预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险与内部抽样相关性好,见图 2。

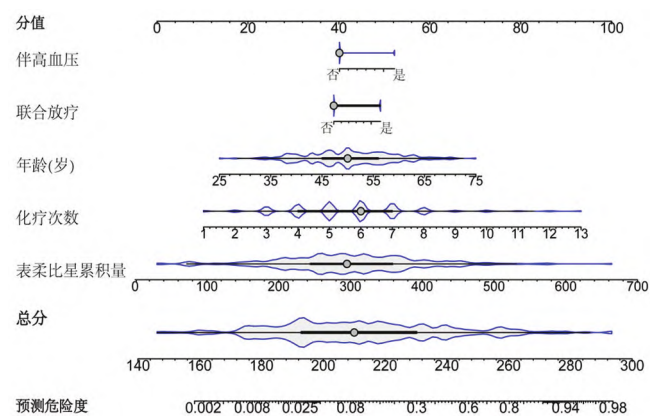


图 1 预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的列线图模型

Fig. 1 A Column chart model for predicting the risk of epirubicin induced cardiotoxicity in malignant tumor patients

3 讨论

目前表柔比星在血液系统恶性肿瘤及实体恶性肿瘤中广泛应用,如乳腺癌、宫颈癌、白血病等^[9]。以蒽环类药物为基础的联合治疗仍是目前临床上多种恶性

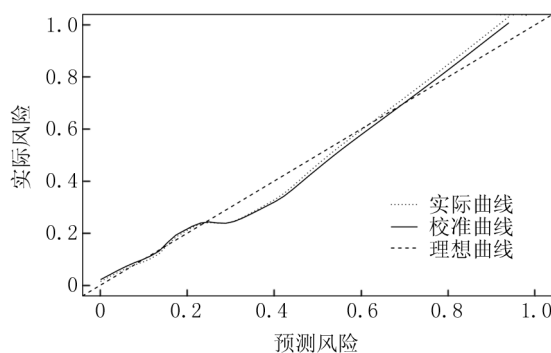


图 2 列线图模型预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险内部验证的校准曲线

Fig. 2 Calibration curve for internal validation of the column chart model for predicting the risk of cardiac toxicity induced by doxorubicin in patients with malignant tumors

肿瘤如血液系统恶性肿瘤或乳腺癌、宫颈癌等实体恶性肿瘤的一线化疗方案^[10],也可与分子靶向药物联用,有较强的广谱抗肿瘤作用,临床疗效确切^[11]。但可引起心脏毒性、骨髓抑制等多种不良反应^[12]。表柔比星作为第二代蒽醌类药物,相对于阿霉素等第一代蒽醌类药物,在加强抗肿瘤效果的同时降低了心脏毒性,但仍有很多患者出现心脏损伤,严重影响患者的健康和预后,特别是随着剂量的增加,心脏毒性发生概率也逐渐增加^[13-15]。如何早期发现并预防表柔比星的心脏毒性风险对恶性肿瘤患者的治疗有重要意义,也是临床研究的重点内容。目前临床研究多重点关注蒽醌类药物引起心脏毒性风险的危险因素^[16],较少研究出现心脏毒性风险的预测模型。

本研究结果发现,纳入研究 302 例患者中有 62 例出现心脏损伤,心脏损伤发生率为 20.53%。说明应用表柔比星出现心脏毒性的风险仍较高,早期预测对恶性肿瘤患者减少心脏毒性发生风险有较高的临床价值。观察心脏损伤发生类型发现,T 波或 ST 段改变发生率最高、其次为 LVEF 改变。蒽环类药物引起的心脏毒性分为急性、慢性和迟发性,与剂量有明显相关性,主要表现在心功能的改变上^[17],故心脏损伤的类型以 ST-T 改变及 LVEF 下降等心肌缺血或心功能受损为主。

本研究中 2 组临床资料比较发现,心脏损伤组年龄、表柔比星累积量等均高于无心脏损伤组。说明年龄、高血压、表柔比星剂量等与心脏损伤的发生密切相关。有研究发现^[18],年龄大是心脏毒性的独立危险因素,特别是 ≥ 60 岁的患者,其心脏毒性发生率是 < 60 岁患者的 4 倍以上。主要原因是随着年龄的增长,心

脏功能和血管状态等逐渐下降,应用有心脏毒性的药物后出现心脏毒性的概率明显升高^[19]。而高血压患者出现心脏毒性的概率也远高于非高血压患者,主要与长期高血压患者血管、心脏结构改变有关,更容易出现心脏损伤^[20]。研究证明^[21],蒽环类药物发生心脏毒性有明显的剂量—效应线性关系,蒽醌类药物的累计剂量一直被认为是心脏毒性发生的主要危险因素,累计剂量 ≥ 160 mg 的恶性肿瘤患者心脏毒性发生率是累计剂量 < 160 mg 患者的 5.175 倍^[22]。因此心脏损伤组患者的表柔比星累积量、化疗次数均高于无心脏损伤组。随着化疗次数的增多,表柔比星的累积量逐渐增加,对心脏的毒性作用也在逐渐增强。而联合放疗的患者,由于血管内皮细胞对射线十分敏感^[23],射线可直接引起血管内皮细胞的损伤,也可通过激活 I-B 激酶,释放出核因子 B,导致炎症因子的产生和分泌,促进血管的损伤和心肌纤维化的产生^[24];同时再加上表柔比星的心脏毒性作用,使得心脏损伤的概率明显升高^[25]。

多因素 Logistic 回归分析显示,表柔比星累积量大、化疗次数多等是恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的独立危险因素。提示上述因素与恶性肿瘤患者应用表柔比星发生心脏毒性风险有明确的相关性。特别是表柔比星的累积量、化疗次数等因素,在化疗过程中需严格计算剂量和化疗次数,减少心脏毒性的发生。相比年轻患者,身体功能下降且合并有高血压等基础疾病的高龄患者,应用表柔比星后更易发生心脏毒性,临床用药时需更重视老年恶性肿瘤患者在使用表柔比星时心脏功能的监测与保护。吴玉婷等^[26]研究也发现,年龄、伴高血压、表柔比星累积量是表柔比星出现心脏毒性风险的危险因素,与本研究类似。把影响恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险的因素纳入列线图,预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导心脏毒性风险相关因素的 C-index 为 0.912。说明上述因素对表柔比星发生心脏毒性风险有良好的预测性,早期监控有助于减少恶性肿瘤患者心脏毒性的发生。

综上所述,用表柔比星累积量、化疗次数等因素构建的列线图对预测恶性肿瘤患者表柔比星诱导的心脏毒性风险有一定的作用,有助于早期调整治疗方案,预防心脏毒性的发生。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

姜芸:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写、修改;王泳梅:资料搜集整理,分析试验数据;李佳蔚、吴莉:实施研究过

程,数据收集

参考文献

- [1] Luiz MT, Dutra JAP, Di FLD, et al. Epirubicin: Biological properties, analytical methods, and drug delivery nanosystems [J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2023, 53(5): 1080-1093. DOI: 10.1080/10408347.2021.2007469.
- [2] Kim JS, Arango AS, Shah S, et al. Anthracycline derivatives inhibit cardiac CYP2J2 [J]. *J Inorg Biochem*, 2022, 229: 111722. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111722.
- [3] Nguyen N, Lienhard M, Herwig R, et al. Epirubicin alters DNA methylation profiles related to cardiotoxicity [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(6): 173. DOI: 10.31083/j.fbl2706173.
- [4] Isemede DA, Sharma A, Bailey J. Assessing the cardiotoxicity of Epirubicin-based chemotherapy in patients with breast cancer using high-sensitivity cardiac troponin T, N-terminal pro B-type natriuretic peptide and soluble suppression of tumorigenicity-2 [J]. *Ann Clin Biochem*, 2022, 59(6): 410-419. DOI: 10.1177/00045632221131672.
- [5] 魏玥, 曲华, 彭煜暄, 等. 蒽环类药物心脏毒性的监测与防治研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 17(4): 123-128. DOI: 10.19538/j.nk2023020115.
- [6] Suero-Abreu GA, Ganatra S, Neilan TG. Cardiotoxicity monitoring in patients with cancer: Focus on safety and clinical relevance [J]. *JCO Oncol Pract*, 2021, 17(5): 237-239. DOI: 10.1200/OP.21.00075.
- [7] 郭辅定, 赖燕秋, 江洪. 蒽环类药物相关心脏毒性的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(3): 299-303, 309. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.020.
- [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. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.10.014.
- [9] Li YK, Lin R, Peng XD, et al. The role of mitochondrial quality control in anthracycline-induced cardiotoxicity: From bench to bedside [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3659278. DOI: 10.1155/2022/3659278.
- [10] Bi LL, Zhang HX, Han RL, et al. Application of a combination of echocardiographic techniques in an experimental model of epirubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(5): 841-854. DOI: 10.1007/s10554-020-01777-w.
- [11] Liu X, Chang Y, Choi SY, et al. Blocking store-operated Ca^{2+} entry to protect HL-1 cardiomyocytes from epirubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Cells*, 2023, 12(5): 723. DOI: 10.3390/cells12050723.
- [12] Li XF, Guo X, Li J, et al. Preventing effect of astragalus polysaccharide on cardiotoxicity induced by chemotherapy of epirubicin: A pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(32): e30000. DOI: 10.1097/MD.00000000000030000.
- [13] Gamble DT, Ross J, Khan H, et al. Impaired cardiac and skeletal muscle energetics following anthracycline therapy for breast cancer [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2023, 16(10): e015782. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.123.015782.
- [14] Velasco-Ruiz A, Nunez-Torres R, Pita G, et al. POLRmt as a novel susceptibility gene for cardiotoxicity in epirubicin treatment of breast cancer patients [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1942. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111942.

(下转 1465 页)

- ment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2022, 12 (6): 5229-5234. DOI:10.1136/bmjopen-2021-052294.
- [8] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(1):102-109. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201130-00746.
- [9] 刘汉屈,张燕芳,张帆,等. 血清 miR-124-3p, miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的关系[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(1):42-48. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.008.
- [10] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398 (10294):27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [11] Li S, Xin K, Pan S, et al. Blood-based liquid biopsy: Insights into early detection, prediction, and treatment monitoring of bladder cancer [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28 (1):28. DOI:10.1186/s11658-023-00442-z.
- [12] 陈媛媛,唐艳,李玲. circSHKBP1 通过 miR-1294 调控胃癌细胞增殖、迁移侵袭和凋亡的机制研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(11):1615-1619,1624. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2022.11.003.
- [13] Xie M, Yu T, Jing X, et al. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):112-122. DOI:10.1186/s12943-020-01208-3.
- [14] Chen F, Zhang H, Wang J. Circular RNA circSHKBP1 accelerates the proliferation, invasion, angiogenesis, and stem cell-like properties via modulation of microR-766-5p/high mobility group AT-hook 2 axis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (5):11551-11563. DOI:10.1080/21655979.2022.2068922.
- [15] Chen W, Tang D, Lin J, et al. Exosomal circSHKBP1 participates in non-small cell lung cancer progression through PKM2-mediated glycolysis[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24(8):470-485. DOI:10.1016/j.omto.2022.01.012.
- [16] Marjanovic VJ, Drakulic D, Garcia I, et al. SOX3 can promote the malignant behavior of glioblastoma cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(1):41-54. DOI:10.1007/s13402-018-0405-5.
- [17] Shen J, Zhai J, Wu X, et al. Serum proteome profiling reveals SOX3 as a candidate prognostic marker for gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12):6750-6761. DOI:10.1111/jcmm.15326.
- [18] Wang C, Yang Y, Li D, et al. Immunological roles of CCL18 in pancreatic cancer and its potential value in endometrial cancer[J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 2(5):1007-1012. DOI:10.1007/s12033-024-01205-7.
- [19] Jia X, Wei L, Zhang Z. NEAT1 overexpression indicates a poor prognosis and induces chemotherapy resistance via the miR-491-5p/SOX3 signaling pathway in ovarian cancer[J]. *Front Genet*, 2021, 12(7):6162-6170. DOI:10.3389/fgene.2022.861109.
- [20] Simpson NE, Lambert WM, Watkins R, et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21):8446-8456. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1590.

(收稿日期:2023-08-22)

(上接 1454 页)

- [15] Stansfeld A, Radia U, Goggin C, et al. Pharmacological strategies to reduce anthracycline-associated cardiotoxicity in cancer patients[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(14):1641-1650. DOI:10.1080/14656566.2022.2124107.
- [16] 孙一琦,李新刚,沈素. 以多柔比星为基础的化学药物治疗致心脏毒性相关危险因素研究进展[J]. *中南药学*, 2021, 19(3):500-506. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2021.03.022.
- [17] Tahir E, Azar M, Shihada S, et al. Myocardial injury detected by T1 and T2 mapping on CMR predicts subsequent cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with breast cancer treated by epirubicin-based chemotherapy or left-sided RT[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(3):1853-1865. DOI:10.1007/s00330-021-08260-7.
- [18] Brandao SR, Carvalho F, Amado F, et al. Insights on the molecular targets of cardiotoxicity induced by anticancer drugs: A systematic review based on proteomic findings [J]. *Metabolism*, 2022, 134:155250. DOI:10.1016/j.metabol.2022.155250.
- [19] 吕琛,杜雪亭,高玲娜,等. 吡柔比星引起乳腺癌患者心脏毒性反应的相关危险因素分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(8):588-591. DOI:10.14109/j.cnki.xyylc.2021.08.09.
- [20] Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1):295-319. DOI:10.1007/s10741-020-09977-1.
- [21] Keshavarzian E, Sadighpour T, Mortazavizadeh SM, et al. Prophylactic agents for preventing cardiotoxicity induced following anticancer agents: A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2023, 18(2):112-122. DOI:10.2174/1574887118666230118102252.
- [22] Bozza WP, Takeda K, Alterovitz WL, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Molecular insights obtained from human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) [J]. *AAPS J*, 2021, 23(2):44. DOI:10.1208/s12248-021-00576-y.
- [23] 李薇,徐晓红. 蒽环类药物引发心脏毒性的研究进展[J]. *中南药学*, 2024, 22(2):437-444. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2024.02.025.
- [24] Ben AO, Ben Nasr S, Chourabi C, et al. The predictive value of 2D myocardial strain for epirubicin-induced cardiotoxicity[J]. *J Oncol*, 2020, 2020:5706561. DOI:10.1155/2020/5706561.
- [25] 王梅,李鹏洲,童隆财,等. 盐酸多柔比星化疗的乳腺癌患者心脏毒性的发生和影响因素分析[J]. *中南药学*, 2024, 22(4):1087-1090. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2024.04.041.
- [26] 吴玉婷,陈颖,朱小丽,等. 表柔比星化疗的乳腺癌患者心脏毒性的发生及影响因素的研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(5):292-294,309. DOI:10.3969/j.issn.1672-8157.2020.05.002.

(收稿日期:2024-08-28)