

肿瘤与心血管疾病关系的研究进展*

亓晓涵¹ 王福¹ 孙慧¹ 王淑亚¹ 刘楠¹ 满艺龙¹ 张佳兴¹ 才晓君¹

[提要] 心血管疾病和肿瘤是当前世界范围内威胁人类生命健康的主要原因。越来越多的证据表明,心血管疾病与肿瘤之间存在着双向关系。我们已知肿瘤的治疗会导致多种心血管疾病,心血管疾病是肿瘤幸存者死亡的主要原因。最近的研究显示,患有心血管疾病的患者,如心肌梗死、心力衰竭、心房颤动、高血压等患者,肿瘤的发病率也较普通人明显升高。本文将对二者之间关系的最新研究进展及其相关的作用机制做一综述,并探讨其对于临床的意义。

[关键词] 肿瘤;心肌梗死;心力衰竭;心房颤动;高血压

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.014

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Progress on the relationship between tumors and cardiovascular diseases

QI Xiaohan WANG Fu SUN Hui WANG Shuya LIU Nan MAN Yilong
ZHANG Jiaying CAI Xiaojun

(Department of Cardiology, Jinan Central Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan, 250013, China)

Corresponding author: CAI Xiaojun, E-mail: cxj1618@zxyy.com

Summary Cardiovascular disease and tumor are the main cause threatening human life and health worldwide. Recently, accumulating studies have shown that there is a bidirectional relationship between cardiovascular disease and tumors. It has known that the treatment of tumors may result in various cardiovascular diseases and the cardiovascular diseases remain the main causes of death among cancer survivors. Recent studies have provided evidence that the incidence rate of cancer is higher in patients with cardiovascular diseases (such as myocardial infarction, heart failure, atrial fibrillation, and hypertension). This article aims to review the latest research progress of the relationship between cardiovascular disease and tumor, explore the related mechanisms, and discuss the clinical significance.

Key words tumor; myocardial infarction; heart failure; atrial fibrillation; hypertension

心血管疾病是全世界范围内致死、致残的首要原因,威胁着全世界 1.26 亿人的健康,约占世界人口的 1.72%。发病率通常始于第 4 个 10 年,并随着年龄的增长而增加。并且,心血管疾病的全球流行率正在上升^[1]。而肿瘤是全球第 3 大非传染性疾病致死原因,随着人口的增长以及老龄化,肿瘤预计将成为 21 世纪世界各国人民的头号死因^[2]。近年来人们对心血管疾病和肿瘤的研究逐步深入,我们发现二者之间存在着密切联系,不仅具有共同的危险因素,而且相互影响、相互促进。

1 抗肿瘤治疗相关的心血管损伤

随着人们对于肿瘤研究的深入,肿瘤的治疗不断进步,肿瘤患者的短期和长期无复发生存率逐步提高,肿瘤幸存者人数大幅增加^[3]。人们逐渐认识到抗肿瘤治疗所带来的副作用,其中,心血管疾病成为肿瘤幸存者死亡的主要原因^[4]。一项对于乳腺癌幸存者长达 25 年的随访中^[5],共发生了 916 例死亡,其中 249 例与心血管疾病有关,与未患肿瘤的女性相比,乳腺癌幸存者的死亡风险更高,而与确诊时间、肿瘤分期、雌激素受体状态和确诊时的年龄(≥ 70 岁)无关。这一现象不仅存在于心血管高风险的中老年人群,也同样存在于儿童及青年。研究评估了美国约 160 000 例肿瘤患者,结果显示,青年肿瘤幸存者比普通人群和儿童肿瘤幸存者死于心血管疾病的概率更大^[6]。由此我们可以得知,心血管疾病威胁着各个年龄段肿瘤患者的生

*基金项目:国家重大新药创制科技重大专项(No:2020ZX09201025);山东省医药卫生科技发展计划项目(No:202003011255)

¹山东大学齐鲁医学院 济南市中心医院心内科(济南,250013)

通信作者:才晓君,E-mail:cxj1618@zxyy.com

活质量和预期寿命。

1.1 化疗

1.1.1 蒽环类药物 化疗是抗肿瘤治疗中应用最广泛、最常见的传统治疗手段,其通过干扰肿瘤细胞的高代谢需求和有丝分裂活性来杀死肿瘤细胞的化合物。其中,蒽环类药物是最常见、最有效的化疗药物之一,其抗肿瘤作用机制主要包括以下3点^[7]:①通过插入到DNA或RNA链的碱基对之间,抑制DNA或RNA的合成;②通过抑制拓扑异构酶,从而影响DNA的转录和复制;③通过诱导自由基的产生引起氧化应激反应,从而导致细胞损伤。蒽环类药物的细胞靶点主要是心肌细胞,此外,心脏祖细胞、心脏成纤维细胞和内皮细胞也被确定为潜在的额外靶点^[8]。其对心血管系统的损伤机制与其抗肿瘤作用有相似之处,主要包括氧化应激、拓扑异构酶的抑制、心肌细胞凋亡、钙调节失调、炎症递质激活、诱导心血管细胞衰老等^[9]。

活性氧类的产生和脂质过氧化是蒽环类药物引起心脏毒性最常见的机制,由于心肌中抗氧化酶水平较低,因此心脏更容易受到氧化应激的影响^[10]。线粒体是其亚细胞靶点之一,在线粒体中,产生活性氧的酶通过电子还原,将存在于阿霉素(一种蒽环类药物)中的醌类物质转化为半醌类物质,半醌再转化为超氧阴离子,在铁催化的Fenton反应中,大量的超氧阴离子会产生高度活性和有毒的羟基自由基,损伤心肌细胞^[11]。由于心肌细胞中线粒体数量较多,产生的氧化应激反应更强,更易受到损伤^[10]。

蒽环类药物通过抑制拓扑异构酶-II β ,诱导心肌细胞的DNA双链断裂和转录组改变,影响DNA修复,导致心肌细胞坏死和凋亡。此外,有研究发现阿霉素对拓扑异构酶的抑制显示出对心肌细胞线粒体的特殊偏好^[12]。

心肌细胞凋亡被认为是阿霉素致心血管损伤的主要驱动因素,新的研究表明,线粒体依赖的铁蛋白在阿霉素诱导的心肌病的进展中起关键作用,铁蛋白作用是阿霉素相关心脏毒性中调节细胞死亡的主要形式^[13]。阿霉素诱发的氧化应激反应通过外源性和内源性凋亡途径直接诱导大量心肌细胞凋亡,导致严重的心功能障碍^[14]。此外,阿霉素还可以通过不直接参与活性氧产生和氧化应激的机制诱导细胞凋亡^[15]。

钙离子在调节心肌收缩的过程中发挥着关键的作用,而阿霉素在细胞内产生的活性氧和过氧化氢会破坏正常钙稳态。其相关机制包括诱导肌浆网钙的释放、抑制肌膜上的钠钙交换通道以及激活钙蛋白酶等,此外,阿霉素还可以增强线粒体对细胞内钙的敏感性^[16]。

炎症细胞因子通过影响心率产生负性肌力作

用,并诱导有害的左心室重构,从而导致多种心脏疾病。而阿霉素可以诱导肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等促炎细胞因子的产生,并伴有白细胞介素-10(一种抗炎细胞因子)的减少,这可能是心肌功能损害的原因,最终可能导致心肌病^[17]。

细胞衰老是早期心血管疾病的重要机制之一,而阿霉素能够诱导不同类型的心血管细胞衰老,包括心室肌细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、内皮祖细胞和心脏前体细胞。阿霉素诱导心血管细胞衰老的相关机制主要包括DNA损伤、氧化应激、端粒功能障碍以及阿霉素诱导的表观遗传学改变。除了蒽环类药物以外,氟嘧啶类、博来霉素、阿西替尼、聚乙二醇干扰素等化疗药物也会诱导心血管细胞衰老,这可能是肿瘤幸存者过早发生心血管疾病的原因^[9]。

根据抗肿瘤治疗后心血管疾病发生的时间,蒽环类药物导致的心血管毒性可以分为急性和慢性。蒽环类药物相关的急性心血管毒性较为罕见,主要是窦性心动过速,其他还包括阵发性室上性心动过速、传导阻滞和室性心律失常等,会导致心悸、昏厥和晕厥,甚至心脏停搏。在病理学上表现为心肌细胞损伤、炎症浸润和间质水肿^[18]。慢性心血管毒性比较常见,包括心力衰竭、心肌病、心室功能障碍、心律失常等。其心脏毒性与药物积累剂量相关,组织病理学特征是空泡形成、肌原纤维脱落、坏死和纤维化^[19]。

1.1.2 非蒽环类药物 非蒽环类化疗药物主要有烷化剂化疗药、抗微管化疗药以及抗代谢化疗药。环磷酰胺是应用最广泛的烷化剂之一,在临床上用于治疗多种血液系统肿瘤,对乳腺癌、肺癌、神经母细胞瘤等均有一定疗效,其心脏毒性与剂量相关。环磷酰胺通过肝脏的代谢产生醛磷酰胺,醛磷酰胺再分解成磷酰胺芥末和丙烯醛,丙烯醛作用于心肌细胞和内皮细胞,进而引起氧化应激、心肌炎症、心肌细胞凋亡、内皮损伤、心型脂肪酸结合蛋白的改变以及ATP合成受损,最终导致心脏损伤。临床表现主要为心律失常、心包填塞和心力衰竭^[20-21]。铂类化疗药引起心脏毒性的机制包括对心肌细胞的直接毒性、促进炎症反应、促进活性氧的产生和血栓形成^[22-23],临床表现有血栓栓塞、冠心病、心律失常和高血压等^[24]。

抗微管化疗药主要有长春碱类和紫杉烷类,目前常用于乳腺癌、卵巢癌和非小细胞肺癌的治疗,通过在细胞内结合微管促进微管的聚合和失活,抑制细胞分裂,从而抑制肿瘤细胞的生长。紫杉烷类引起心血管毒性的机制目前还不明确,可能与破坏心脏的浦肯野纤维进而破坏传导系统有关,常导致心脏传导异常^[25]。最近的研究表明,紫杉烷类和长春碱类引起的需要住院的心血管不良事件中,报

道最多的分别是高血压和心力衰竭,其次是静脉血栓栓塞^[26]。

在抗代谢化疗药物中,5-氟尿嘧啶(5-FU)和卡培他滨心脏毒性最强。5-FU及其代谢产物可引起冠状动脉血管平滑肌氧化应激,导致血管痉挛和血栓形成,还可通过破坏线粒体功能和激活细胞凋亡诱导心肌细胞直接损伤。常导致心绞痛、室性心动过速、心肌梗死、心肌病和心力衰竭^[27-28]。

1.2 放疗

放疗也是治疗肿瘤的主要手段,心脏是放疗过程中最关键的剂量限制器官之一^[29]。放疗相关的心血管系统损伤包括冠状动脉的损伤、瓣膜疾病、心力衰竭、心包疾病、传导系统疾病等^[30]。电离辐射通过诱导DNA损伤、氧化应激、细胞过早衰老、细胞死亡和炎症等方式损伤血管内皮细胞,从而导致心脏组织的微血管和大血管损伤,而冠状动脉由高度辐射敏感和脆弱的内皮细胞组成,因此,暴露在辐射场中的冠状动脉易发生早期复杂的动脉粥样硬化和弥漫性冠状动脉病变,这些病变部位往往在开口或近端^[31-32]。放疗还会引起瓣膜组织增厚、纤维化、回缩和钙化,从而导致反流和狭窄^[33],主动脉瓣是受影响最大的瓣膜,其次是二尖瓣^[34]。除此之外,放疗可直接影响心肌细胞,促进心肌纤维化,进而导致心肌收缩或舒张功能障碍^[29,35]。放疗导致的心包损伤和传导系统障碍也是常见的放疗后并发症,其中右束支传导阻滞是最常见的传导异常^[36]。

1.3 靶向治疗

随着靶向药物广泛应用于各种肿瘤的治疗中,其心脏毒性逐渐显现。目前常见的靶向药物有酪氨酸激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂、单克隆抗体以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂等,这些靶向药物通过干扰特定的分子途径发挥其作用,但其干扰肿瘤细胞信号通路的同时也会干扰心肌细胞的信号通路,从而导致心力衰竭、高血压、动脉血栓形成和心律失常等心血管疾病。伊布替尼是一种新型酪氨酸激酶抑制剂,相关心脏毒性包括心律失常、高血压、心肌病和心力衰竭等^[37]。最常见的伊布替尼相关心律失常是心房颤动^[38]。为了探究发病机制,有研究者建立了伊布替尼诱导的房颤小鼠模型,该模型的致心律失常机制可能与心房的结构重塑和钙处理障碍有关^[39],其分子机制可能与伊布替尼干扰PI3K-Akt途径有关^[40]。伊布替尼除了引起房性和室性心律失常外,还会引起QT间期缩短,一项回顾性研究表明,伊布替尼暴露后,绝对QT间期和校正QT间期均显著缩短,而QT离散度显著增加,这些发现可能指向伊布替尼相关心律失常的共同潜在电生理机制^[41]。另外,最新研究表明,伊布替尼会加速高血压的发展和恶化^[42],相

关机制目前还不明确。

免疫检查点抑制剂是一类新型的抗肿瘤治疗药物,目前已广泛应用于肿瘤晚期的治疗,它通过抑制程序性死亡受体1(programmed death receptor-1,PD-1)、程序性死亡配体1(programmed death ligand-1,PD-L1)以及细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4,CTLA-4)来逆转T细胞对肿瘤细胞的免疫耐受,促进T细胞抗肿瘤活性,从而发挥其抗肿瘤作用^[43]。近年来,免疫检查点抑制剂引起的心血管不良反应受到人们的广泛关注,其心脏毒性虽不常见,但往往是严重的并发症,死亡率相对较高。临床前研究支持PD-1、PD-L1和CTLA-4信号通路在心脏免疫干扰中起关键作用,该通路的终止导致自身免疫性心肌炎和心力衰竭^[44]。在临床前模型中,T细胞介导的心脏抗原反应也通过自身抗体独立机制促进获得性疾病进展和心力衰竭,病理改变为心肌炎症细胞浸润和心肌纤维化^[45]。心肌炎、传导障碍和室性心律失常是最常见的毒性反应,除此之外,还包括急性心肌梗死、非炎症性左心室收缩功能障碍、Takotsubo综合征和心包炎等^[46]。免疫检查点抑制剂相关的心肌炎可伴有急性心力衰竭、肺水肿,严重者可发生心源性休克、多器官衰竭和室性心律失常,并可导致死亡^[47]。

除抗肿瘤治疗所带来的心脏毒性外,肿瘤本身所导致的心血管损伤也是肿瘤患者心血管发病率高的因素之一。肿瘤诱发的慢性炎症状态、氧化应激、改变的端粒长度、肠道微生物群、不确定潜能的克隆性造血^[48-50],以及肿瘤导致的代谢综合征^[51]等均会促进冠状动脉粥样硬化,从而诱发心血管疾病。除此之外,还有罕见的肺肿瘤栓塞引起的急性心肌梗死等^[52-53]。除了这些已知原因导致的心血管疾病,还有其他肿瘤自身引起的心血管疾病需要我们进一步探索。

2 心血管事件后的肿瘤发生风险

肿瘤与心血管疾病的关系是双向的,抗肿瘤治疗会导致多种心血管疾病,而最近几年的研究显示,心血管事件发生后,心血管疾病患者患肿瘤的风险也较普通人群明显升高。研究使用捷克共和国随机选择的代表性人群(25~64岁),约7000人20年随访数据,验证了其心血管评分风险模型,并从中发现,识别为心血管疾病高风险或极高风险的中年个体中,肿瘤发病率和肿瘤死亡率都会增加^[54]。

2.1 心肌梗死

丹麦进行了1项为期16年的全国性队列研究,包括所有年龄在30~99岁,无肿瘤及心肌梗死病史的2 871 168例丹麦居民,根据随访期间是否发生心肌梗死进行分组,结果表明,与未发生心肌

梗死的人群相比,发生心肌梗死的人群中肿瘤和死亡的发生率均较高^[55]。另有研究显示^[56],与无心肌梗死的受试者相比,发生心肌梗死的受试者患肿瘤的风险比高 46%。在此研究中还发现心肌梗死患者发生肿瘤的风险呈双相风险模式,即在心肌梗死诊断后的前 6 个月内,短暂的肿瘤危险比增加 2.2 倍,伴随着心肌梗死发生后的 6 个月至 3 年的时间段里,心肌梗死与肿瘤之间没有任何关联,而在心肌梗死诊断 3 年后,发生心肌梗死的人群肿瘤的风险比较对照组高 60%。并且心肌梗死后女性肿瘤危险比要高于男性。

研究证明了心肌梗死在小鼠模型中通过先天免疫重编程促进乳腺癌的发展,并增加人类乳腺癌的复发风险^[57]。在乳腺癌小鼠模型中,心肌梗死通过表观遗传重编程骨髓库中的 Ly6Chi 单核细胞,使其具有免疫抑制表型,该表型在循环和肿瘤中均维持在单核细胞的转录水平。与此同时,心肌梗死增加了循环中 Ly6Chi 单核细胞水平和肿瘤的募集,加速了肿瘤生长。心肌梗死是加速乳腺癌生长的急性病理应激源,通过诱导全身宿主反应,由先天免疫系统集中调节,诱导全身稳态改变,从而驱动有害的跨疾病沟通,促进肿瘤生长。

2.2 心力衰竭

已有许多的流行病学研究表明,与非心力衰竭患者相比,心力衰竭患者发生肿瘤的风险更高^[58-60]。有统计分析了自 2002~2018 年在心力衰竭门诊就诊的患者(共 1876 例)的死亡模式,结果表明在全死因分析中,935 例已知死因死亡,59.6%的死因来自心血管疾病,40.4%的死因来自非心血管疾病^[61]。而在非心血管死亡中,肿瘤是最常见的死亡原因。其中,肺癌是最常见的肿瘤类型,其次是泌尿生殖道和结直肠癌。众所周知,心血管疾病与肿瘤之间有许多共同的危险因素^[50],包括炎症、肥胖、高血脂、糖尿病、吸烟等。但一项根据 N-端脑钠肽前体(N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平进行的 Kaplan-Meier 分析显示,即使在调整心力衰竭和肿瘤之间的共同风险因素后,心力衰竭患者发生肿瘤的风险也会增加^[62]。

心力衰竭促进肿瘤生长的机制与交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和利钠肽系统的过度活化有关^[63-65]。交感神经系统通过肿瘤相关巨噬细胞促进肿瘤扩散^[66],通过释放前列腺素 E2 和刺激血管内皮生长因子 C(VEGF-C)的表达以响应 β -肾上腺素能受体刺激,从而增强肿瘤周围和肿瘤内淋巴和血管密度,促进肿瘤的生长^[67]。RAAS 的激活也被证明与肿瘤血管生成和血管生成因子表达增加、侵袭性、转移和总体不良预后密切相

关^[68]。除此之外,心力衰竭导致机体呈慢性炎症状态^[69]也可能与肿瘤的发生相关。另外,Meijers 等^[70]的研究证明了心力衰竭的存在与肿瘤生长增强有关,与血流动力学损伤无关,心力衰竭可能通过循环因子刺激肿瘤生长。

2.3 心房颤动

肿瘤在心房颤动(房颤)患者与普通人群之间的风险差异目前流行病学资料较少,仍需大规模的数据分析去验证。一项荟萃分析结果表明,与无房颤患者相比,新发房颤患者的肿瘤风险高约 24%,但仅限于最初诊断的 90 d 内,尤其是肺癌^[71]。这可能与房颤患者使用抗心律失常药物有关,Biggar 等^[72]的研究表明,地高辛具有雌激素样作用,可显著增加女性房颤患者患乳腺癌的风险,但胺碘酮的长期使用与肿瘤的风险无关^[73]。房颤患者因长期口服抗凝剂治疗,因此出血的风险较高。有研究发现^[74],在服用抗凝剂治疗的房颤患者中,与未出血的患者相比,出血患者被诊断为肿瘤的风险高出 3 倍,并且这种联系的强度随着出血的严重程度而增加,尤其是对于消化系统、泌尿生殖系统的肿瘤和肺癌。研究表明,在非瓣膜性房颤患者中,口服抗凝剂的使用与肿瘤的总体发病率无关^[75]。因此我们可以推断,抗凝剂本身与肿瘤的发病率并不相关,但抗凝剂导致的出血风险的增加可以让我们更早的发现肿瘤,提高肿瘤的诊断率,这可以应用到肿瘤筛查上。

2.4 高血压

最近一项韩国的大规模研究评估了高血压前期对肿瘤风险的影响,该研究包括 371 762 例受试者(≥ 40 岁),他们没有高血压和肿瘤病史,在平均(10.06 \pm 1.86)年的随访期间,有 35605 例(9.58%)受试者患上了肿瘤。研究结果表明,在男性中,肿瘤风险随着血压的升高而显著增加,并且在高血压范围内增加,而不是在高血压之前的范围内增加^[76]。原发性高血压的发病机制包括水钠潴留、交感神经系统与 RASS 系统激活、血管内皮功能障碍等,上文已述,交感神经系统与 RAAS 系统的激活可促进肿瘤生成^[74],除此之外,关于抗高血压药物是否会增加患癌风险目前还存在争议^[77]。

为了评估高血压与肾癌风险的关联,对韩国 974 645 例参与者进行了为期 8 年的调查随访,结果发现,高血压与肾癌风险增加之间存在关联,肾癌的风险随着收缩压或舒张压的升高而显著增加,且呈剂量依赖关系^[78]。他们还发现,使用药物的高血压患者比不使用药物的患者的肿瘤风险更高,而使用两种及以上抗高血压药物的患者比使用一类药物的患者患肾癌的风险更高。在使用一种抗高血压药物的患者中,使用 β 受体阻滞剂或利尿剂的受试者的肾癌校正风险比高于使用 α 受体阻滞

剂、钙通道阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂与血管紧张素受体阻滞剂的患者。还有一些大规模研究表明,高血压与膀胱癌^[79]、口腔、喉癌和食管癌的风险相关^[80]。除此之外,高血压与乳腺癌风险之间也存在关联,有学者对其进行了全面的系统回顾与荟萃分析^[81],结果显示,患有高血压的女性患乳腺癌的风险可能会增加15%。并且在绝经后妇女中存在正相关,这可能与绝经前和绝经后妇女的雌激素代谢途径不同有关^[82]。

3 总结与展望

肿瘤与心血管疾病之间存在着密切的联系,二者不仅有共同的危险因素,还相互影响,甚至相互促进。二者之间的关系让我们意识到,对于各个年龄段的肿瘤患者,在进行治疗的前期、过程中及治疗后都要注意心脏毒性监测^[83-85],早发现心血管损伤,确定哪些肿瘤患者在继续接受肿瘤治疗的同时可能受益于心脏保护治疗,以及对肿瘤治疗导致的迟发的心血管损伤进行监测和随访。对于那些生存期长、发病年龄小的符合心脏康复条件的肿瘤患者^[86],我们建议应对其进行心脏康复,提高患者心功能,提前预防潜在的心血管损伤。而对于心血管疾病患者,更要注意肿瘤的筛查,做好早诊早治,提高患者生存率及生活质量,减轻家庭负担。目前国内关于心血管疾病人群中肿瘤发病率的大规模临床研究较少,需要更多的循证医学证据,其相关作用机制国内外研究均较少,还需要我们进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study [J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9349.

[2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[3] Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology-strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 280: 163-175.

[4] Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, et al. Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers: a gap in survivorship care? [J]. *J Cancer Surviv*, 2013, 7(2): 253-261.

[5] Ramin C, Schaeffer ML, Zheng Z, et al. All-Cause and cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors in CLUE II, a Long-Standing Community-Based cohort [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(2): 137-145.

[6] Wang L, Wang F, Chen L, et al. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer; an American population-based cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(1): 101-109.

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

[8] Cappetta D, Rossi F, Piegari E, et al. Doxorubicin targets multiple players: A new view of an old problem [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 127: 4-14.

[9] Abdelgawad IY, Sadak KT, Lone DW, et al. Molecular mechanisms and cardiovascular implications of cancer therapy-induced senescence [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107751.

[10] Renu K, Abilash VG, Tirupathi Pichiah PB, et al. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy-an update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818: 241-253.

[11] Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, et al. Anthracyclines/trastuzumab: New aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(6): 326-348.

[12] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Nat Med*, 2012, 18(11): 1639-1642.

[13] Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9): 100.

[14] Zhao L, Qi Y, Xu L, et al. MicroRNA-140-5p aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting myocardial oxidative stress via targeting Nrf2 and Sirt2 [J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 284-296.

[15] Zhang X, Hu C, Kong CY, et al. FNDC5 alleviates oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating AKT [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 540-555.

[16] Wenningmann N, Knapp M, Ande A, et al. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular-mechanisms, preventive strategies, and early monitoring [J]. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(2): 219-232.

[17] Pecoraro M, Del Pizzo M, Marzocco S, et al. Inflammatory mediators in a short-time mouse model of doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 293: 44-52.

[18] Herrmann J, Lerman A, Sandhu N P, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(9): 1287-1306.

[19] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8): 474-502.

[20] Iqbal A, Iqbal M K, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced car-

- diotoxicity: Old drug with a new vision[J]. *Life Sci*, 2019, 218: 112-131.
- [21] Dionisio F, Araújo AM, Duarte-Araújo M, et al. Cardiotoxicity of cyclophosphamide's metabolites: an in vitro metabolomics approach in AC16 human cardiomyocytes[J]. *Arch Toxicol*, 2022, 96(2): 653-671.
- [22] Bayrak S, Aktaş S, Altun Z, et al. Antioxidant effect of acetyl-L-carnitine against cisplatin-induced cardiotoxicity[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520951393.
- [23] Qian P, Yan L J, Li Y Q, et al. Cyanidin ameliorates cisplatin-induced cardiotoxicity via inhibition of ROS-mediated apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1959-1965.
- [24] Madeddu C, Deidda M, Piras A, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy[J]. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)*, 2016, 17 Suppl 1: S12-S18.
- [25] Jain D, Russell R, Schwartz RG, et al. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(5): 36.
- [26] Batra A, Patel B, Addison D, et al. Cardiovascular safety profile of taxanes and vinca alkaloids: 30 years FDA registry experience[J]. *Open Heart*, 2021, 8(2): 100.
- [27] More L A, Lane S, Asnani A. 5-FU cardiotoxicity: Vasospasm, myocarditis, and sudden death[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(3): 17.
- [28] Shiga T, Hiraide M. Cardiotoxicities of 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(4): 27.
- [29] Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(8): 721-740.
- [30] Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, et al. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease[J]. *Heart*, 2018, 104(20): 1647-1653.
- [31] Kim L, Loccoh EC, Sanchez R, et al. Contemporary understandings of cardiovascular disease after cancer radiotherapy: a focus on ischemic heart disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(11): 151.
- [32] Ramadan R, Baatout S, Aerts A, et al. The role of connexin proteins and their channels in radiation-induced atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(7): 3087-3103.
- [33] McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2): 167-175.
- [34] Hamood R, Hamood H, Merhasin I, et al. Risk of cardiovascular disease after radiotherapy in survivors of breast cancer: A case-cohort study[J]. *J Cardiol*, 2019, 73(4): 280-291.
- [35] Desai M Y, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of Radiation-Associated cardiac disease: JACC scientific expert panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(7): 905-927.
- [36] Kirova Y, Tallet A, Aznar MC, et al. Radio-induced cardiotoxicity: From physiopathology and risk factors to adaptation of radiotherapy treatment planning and recommended cardiac follow-up[J]. *Cancer Radiother*, 2020, 24(6-7): 576-585.
- [37] Sestier M, Hillis C, Fraser G, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitors and cardiotoxicity: more than just atrial fibrillation[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(10): 113.
- [38] Fradley MG, Gliksman M, Emole J, et al. Rates and risk of atrial arrhythmias in patients treated with ibrutinib compared with cytotoxic chemotherapy[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(4): 539-544.
- [39] Jiang L, Li L, Ruan Y, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(9): 1374-1382.
- [40] McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling[J]. *Blood*, 2014, 124(25): 3829-3830.
- [41] Fradley MG, Welter-Frost A, Gliksman M, et al. Electrocardiographic changes associated with ibrutinib exposure[J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1148367072.
- [42] Lee DH, Hawk F, Seok K, et al. Association between ibrutinib treatment and hypertension[J]. *Heart*, 2022, 108(6): 445-450.
- [43] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: Clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223-249.
- [44] Tarrío ML, Grabie N, Bu DX, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis[J]. *J Immunol*, 2012, 188(10): 4876-4884.
- [45] Gröschel C, Sasse A, Röhrborn C, et al. T helper cells with specificity for an antigen in cardiomyocytes promote pressure overload-induced progression from hypertrophy to heart failure[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15998.
- [46] Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 25: 100420.
- [47] Lyon AR, Yousaf N, Battisti N, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e447-e458.
- [48] Masoudkabar F, Sarrafzadegan N, Gotay C, et al. Card-

- iovascular disease and cancer: evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 343-351.
- [49] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 111-121.
- [50] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1104-1114.
- [51] de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, et al. The metabolic syndrome in cancer survivors[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 193-203.
- [52] Liu J, Chen H, Xie X, et al. Lung tumor presenting with acute myocardial infarction and lower extremity arterial embolism[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 482.
- [53] Kushiya S, Ikura Y, Iwai Y. Acute myocardial infarction caused by coronary tumour embolism[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(48): 3690.
- [54] Wohlfahrt P, Bruthans J, Krajčoviechová A, et al. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and 20-year risk of cardiovascular mortality and cancer[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 79: 63-69.
- [55] Malmborg M, Christiansen CB, Schmiegelow MD, et al. Incidence of new onset cancer in patients with a myocardial infarction—a nationwide cohort study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 198.
- [56] Rinde LB, Småbrekke B, Hald EM, et al. Myocardial infarction and future risk of cancer in the general population—the Tromsø Study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(3): 193-201.
- [57] Koelwyn GJ, Newman A, Afonso MS, et al. Myocardial infarction accelerates breast cancer via innate immune reprogramming [J]. *Nat Med*, 2020, 26(9): 1452-1458.
- [58] Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(10): 881-886.
- [59] Banke A, Schou M, Videbaek L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure; a long-term follow-up study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(3): 260-266.
- [60] Hasin T, Gerber Y, Weston S A, et al. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(3): 265-271.
- [61] Moliner P, Lupón J, de Antonio M, et al. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades; less sudden death but cancer deaths on the rise [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1259-1266.
- [62] Casparie M, Tiebosch A T, Burger G, et al. Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive[J]. *Cell Oncol*, 2007, 29(1): 19-24.
- [63] Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, et al. Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer? [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(9): 831-836.
- [64] Bertero E, Ameri P, Maack C. Bidirectional relationship between cancer and heart failure: Old and new issues in cardio-oncology [J]. *Card Fail Rev*, 2019, 5(2): 106-111.
- [65] Bertero E, Canepa M, Maack C, et al. Linking heart failure to cancer: Background evidence and research perspectives[J]. *Circulation*, 2018, 138(7): 735-742.
- [66] Galdiero M R, Garlanda C, Jaillon S, et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(7): 1404-1412.
- [67] Armaiz-Pena GN, Gonzalez-Villasana V, Nagaraja AS, et al. Adrenergic regulation of monocyte chemoattractant protein 1 leads to enhanced macrophage recruitment and ovarian carcinoma growth[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4266-4273.
- [68] George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(11): 745-759.
- [69] Suthahar N, Meijers WC, Silljé H, et al. From inflammation to Fibrosis—Molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(4): 235-250.
- [70] Meijers WC, Maglione M, Bakker S, et al. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors [J]. *Circulation*, 2018, 138(7): 678-691.
- [71] Zhang M, Li L, Zhao Q, et al. The association of New-Onset atrial fibrillation and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 1-8.
- [72] Biggar R J, Wohlfahrt J, Oudin A, et al. Digoxin use and the risk of breast cancer in women [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2165-2170.
- [73] Siemers L A, Macgillivray J, Andrade J G, et al. Chronic amiodarone use and the risk of cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *CJC Open*, 2021, 3(1): 109-114.
- [74] Raposeiras Roubín S, Abu Assi E, Barreiro Pardal C, et al. New cancer diagnosis after bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(22): e016836.
- [75] Abrahami D, Renoux C, Yin H, et al. The association between oral anticoagulants and cancer incidence among individuals with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(10): 1384-1394.
- [76] Lee SH, Lee HA, Lee SS, et al. Clinical impact of prehypertension on the risk of cancer in male and female subjects [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9974.

• 病例报告 •

三维食管超声指导下经导管主动脉瓣置换术治疗 感染性心内膜炎致主动脉瓣关闭不全 1 例*

李昱茜¹ 孟欣¹ 白炜¹ 曹亮¹ 杜蒙蒙¹

[提要] 经导管主动脉瓣置换术(TAVR)是一种择期手术。本例患者因感染性心内膜炎所致急性主动脉瓣穿孔脱垂,合并多器官功能衰竭,紧急行 TAVR。术前未进行多层螺旋 CT 检查。通过三维经食管超声心动图(TEE)对患者主动脉根部结构进行分析测量,完成瓣膜尺寸的选择。TEE 在整个手术过程中监测和指导瓣膜释放,并在手术后立即评估疗效。术后 9 个月随访,超声心动图示患者恢复良好。

[关键词] 三维经食管超声;感染性心内膜炎;主动脉瓣关闭不全;经导管主动脉瓣置换术

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.015

[中图分类号] R542.5 **[文献标志码]** D

Aortic valve insufficiency caused by infective endocarditis was treated by transcatheter aortic valve replacement under the guidance of three-dimensional transesophageal echocardiography: one case report

LI Yuxi MENG Xin BAI Wei CAO Liang DU Mengmeng

[Department of Ultrasound Medicine, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University(Xijing Hospital), Xi'an, 710032, China]

Corresponding author: MENG Xin, E-mail: mxfmmu@163.com

Summary Transcatheter aortic valve replacement(TAVR) is an elective operation. In this case, the patient had acute aortic valve perforation and prolapse caused by infective endocarditis, combined with multiple organ failure, so TAVR was performed urgently. Multislice CT examination was not performed before operation. The patient's aortic root structure was analyzed and measured by three-dimensional transesophageal echocardiography(3D-TEE) to complete the selection of valve size. TEE monitored and guided the valve release throughout the operation, and evaluate the efficacy immediately after operation. The patient recovered well in follow-up 9 months.

*基金项目:陕西省创新能力支撑计划-科技创新团队项目(No:2020TD-034)

¹空军军医大学第一附属医院(西京医院)超声医学科(西安,710032)

通信作者:孟欣,E-mail:mxfmmu@163.com

引用本文:李昱茜,孟欣,白炜,等. 三维食管超声指导下经导管主动脉瓣置换术治疗感染性心内膜炎致主动脉瓣关闭不全 1 例[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(7):592-595. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.015.

[77] Tadic M, Cuspidi C, Belyavskiy E, et al. Intriguing relationship between antihypertensive therapy and cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 501-511.

[78] Kim CS, Han KD, Choi HS, et al. Association of hypertension and blood pressure with kidney cancer risk: a nationwide population-based cohort study[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1439-1446.

[79] Kok VC, Zhang HW, Lin CT, et al. Positive association between hypertension and urinary bladder cancer: epidemiologic evidence involving 79, 236 propensity score-matched individuals[J]. *Ups J Med Sci*, 2018, 123(2): 109-115.

[80] Seo JH, Kim YD, Park CS, et al. Hypertension is associated with oral, laryngeal, and esophageal cancer: a nationwide population-based study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10291.

[81] Han H, Guo W, Shi W, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44877.

[82] Folklerd E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis[J]. *Breast*, 2013, 22 Suppl 2: S38-43.

[83] 陈雨卉, 王运松, 夏云龙. 恶性肿瘤相关性心房颤动的研究现状[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(2): 177-181.

[84] 黄磊, 解玉泉. 免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(5): 410-414.

[85] 董斐斐, 傅维佳, 秦永文, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 83-85.

[86] 何虹燕, 李骁, 李真, 等. 《2019 美国心脏协会肿瘤心脏病患者心脏康复治疗声明》解读[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(10): 1036-1040.

(收稿日期:2021-10-28)