本文引用:杨金伟,马楠楠,屈重阳,等. 曲妥珠单抗对人表皮生长因子受体-2 阳性乳腺癌患者的心血管毒性研究进展[J]. 新乡医学院学报,2022,39(4):396-400,封三. DOI:10.7683/xxyxyxb.2022.04.020.

【综述】

曲妥珠单抗对人表皮生长因子受体-2 阳性乳腺癌患者的心血管毒性研究进展

杨金伟[1,2], 马楠楠[1,2], 屈重阳[1,2], 杜梦楠[1,2], 张 莹[1,2]
(1. 天津中医药大学第一附属医院,天津 300381;2. 国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300381)

摘要: 曲妥珠单抗作为人表皮生长因子受体-2(HER-2)的特异性拮抗剂,可延长 HER-2 阳性乳腺癌患者的生存期,目前已成为 HER-2 阳性乳腺癌患者治疗的基础选择药物。曲妥珠单抗总体安全性较好,但临床中引起的心血管毒性事件也不容忽视。本文综述了曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌患者治疗中所致心血管毒性的临床表现、发生率、发生机制、高危因素、监测及防治,以期为临床安全用药提供参考。

关键词: 曲妥珠单抗;乳腺癌;心血管毒性;人表皮生长因子受体-2
中图分类号: R737.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)04-0396-06

Research progress on cardiovascular toxicity of trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer

YANG Jinwei[1,2], MA Nannan[1,2], QU Chongyang[1,2], DU Mengnan[1,2], ZHANG Ying[1,2]
(1. *The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin* 300381, *China*; 2. *National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin* 300381, *China*)

Abstract: Trastuzumab, as a specific antagonist of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), can prolong the survival of patients with HER-2 positive breast cancer. Trastuzumab has now become the basic drug of choice for the treatment of patients with HER-2 positive breast cancer. The overall safety of trastuzumab is good, but the clinical cardiovascular toxicity events cannot be ignored. This article reviews the clinical manifestations, incidence, mechanism, high-risk factors, monitoring and prevention of trastuzumab-induced cardiovascular toxicity in patients with HER-2 positive breast cancer, in order to provide a reference for clinical safe drug use.

Key words: trastuzumab; breast cancer; cardiovascular toxicity; human epidermal growth factor receptor-2

乳腺癌在女性恶性肿瘤发病率中位居首位,严重威胁着女性生命健康[1]。根据乳腺癌形成的原因在分子水平的不同,将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性以及三阴性 4 种类型,其中 HER-2 阳性乳腺癌发病率占乳腺癌总体发病率的 25% ~30%,与其他乳腺癌患者相比,该类型肿瘤浸润程度高,复发转移时间早,预后不佳[2]。

曲妥珠单抗是一种抗 HER-2 的单克隆抗体,通过与肿瘤细胞表面 HER-2 受体结合,阻断人体表皮生长因子与 HER-2 结合,从而影响肿瘤细胞生长信号的传递,达到控制肿瘤增殖、延缓复发转移的目的[3]。国内外最新指南均推荐抗 HER-2 靶向治疗作为各期 HER-2 阳性乳腺癌患者的首选治疗方案[4-5]。

近年来,HER-2 阳性乳腺癌患者接受抗 HER-2 靶向治疗比例明显增加,生存质量也得到大幅度提高[6]。但曲妥珠单抗相关心血管毒性(trastuzumab-related cardiotoxicity, TRC)风险仍不可忽视,其直接影响靶向抗肿瘤治疗进程,甚至危及生命。本文就曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌患者靶向治疗过程中出现心血管毒性的临床表现、发生概率、发生机制、高危因素及防治策略等方面进行综述,以期为临床安全用药提供参考。

1 TRC 诊断标准及临床表现

1.1 TRC 诊断标准 美国心脏评估委员会提出满

DOI: 10.7683/xxyxyxb.2022.04.020
收稿日期: 2021-04-18
基金项目: 天津市科委慢病防治重大专项(编号:17ZXMFSY00190);天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题(编号:2017003)。
作者简介: 杨金伟(1994-),女,河北沧州人,硕士研究生在读,研究方向:中医肿瘤学。
通信作者: 张 莹(1977-),女,天津人,硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合肿瘤学;E-mail:982589125@qq.com。

足以下任意一条标准即可诊断为 TRC[7]:(1)以左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降、室间隔功能明显降低或心脏整体功能显著减弱为特征的心肌病变;(2)出现症状性充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF):呼吸困难、胸痛、水肿等;(3)单一或同时出现 CHF 的相关体征:第三心音、奔马律、心动过速等;(4)同时伴有 CHF 症状和体征,LVEF 至少下降 5% 且小于 55% 或不伴有症状和体征 LVEF 至少下降 10% 且小于 55%。此外,关于 TRC 毒性轻重程度分级,临床中常参考纽约心脏病协会所制定的心脏功能分级标准进行评定[8]。

1.2　TRC 临床表现　TRC 临床表现形式多样,包括无症状的 LVEF 下降、心动过速、胸痛、CHF 及心源性死亡等,其中以无症状的 LVEF 降低最为多见,严重者发生 CHF 或心源性死亡[8]。

2　TRC 在 HER-2 阳性乳腺癌患者中的发生率

ADVANI 等[9]研究发现,使用曲妥珠单抗的 HER-2 阳性乳腺癌患者 LVEF 下降≥15% 的发生率为 9.6% ~18.7%,是未接受曲妥珠单抗治疗患者的 1.5 ~2.0 倍;使用曲妥珠单抗治疗患者的 CHF 或心源性死亡的发生率为 0.6% ~3.4%,是未经曲妥珠单抗治疗患者的 4.6 ~5.6 倍,说明曲妥珠单抗会增加 HER-2 阳性乳腺癌患者心血管毒性的发生风险。VALICSEK 等[10]对接受曲妥珠单抗治疗 1 a 的乳腺癌患者(47 例早期乳腺癌和 31 例晚期乳腺癌)进行回顾性分析,发现无论早期或晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者在用药期间均检测到明显的心脏异常,所占比例分别为 44.7%、41.9%。巴西一项多中心、前瞻性研究对 109 例使用曲妥珠单抗方案治疗的早期或转移性 HER-2 阳性乳腺癌患者进行观察以评估 TRC 发生情况,结果显示,58 例(53.2%)患者出现 TRC,34 例(31.2%)患者因心血管毒性而中断用药,其中约 1/3 患者因无法耐受而更换其他靶向抗肿瘤方案[11]。

3　TRC 发生机制

由于心脏活检标本极其有限,TRC 的发生机制仍不明确。目前的研究认为,靶向抗 HER-2 所致心血管毒性可能与以下机制相关:(1)HER-2 信号通路异常。HER-2 可促进心肌细胞生长增殖,对心脏起到保护作用。心肌细胞的完整性和稳定性均依赖于 HER-2 信号的有效转导。而曲妥珠单抗通过与 HER-2 受体结合,抑制 HER-2 信号转导通路,从而引起活性氧过量聚积,心肌细胞不能存活于过量有机氧中而受到破坏甚至引起心脏功能不全,这是 HER-2 抑制剂所致心脏毒性的主要原因[12]。(2)神经调节蛋白通路异常。生理条件下,冠状动脉微血管内皮和心内膜所释放的神经调节蛋白与 HER-2/HER-4异二聚体结合,可增加抑制活性氧合成的通路,并通过抑制细胞坏死而维持心肌细胞活性。而抗 HER-2 药物导致神经调节蛋白通路异常,使活性氧过度生成,从而破坏心脏血管内皮细胞完整性,影响心肌细胞血供,弱化了对心肌细胞的保护作用[13]。(3)线粒体功能障碍。线粒体正常功能的发挥在维持心肌细胞新陈代谢平衡、保持细胞内环境稳态、调节细胞生长周期等方面具有重要意义。曲妥珠单抗作为一种分子靶向药物能破坏心肌细胞线粒体正常的氧化防御功能,诱导活性氧在线粒体内大量积蓄,促进凋亡蛋白 Bax 过度表达,从而活化线粒体凋亡途径,引起线粒体生理功能缺失,开放线粒体通透性转换孔,使心肌细胞进入不可逆的凋亡及坏死状态,最终造成心脏功能紊乱[14-15]。因此,特异性作用于 HER-2 的曲妥珠单抗可能会诱发严重的心血管毒性反应。但应注意的是,曲妥珠单抗与蒽环类药物所诱导的心血管毒性有所区别:蒽环类化学治疗药物通过促进自由基的形成,促进心肌细胞氧化应激,导致不可逆转的心肌损伤,有剂量累积效应,复发风险较高[16];曲妥珠单抗则是通过阻断 HER-2 信号传导致使心肌细胞受到损害,其损伤呈可逆性且与药物剂量无关[17]。

4　HER-2 阳性乳腺癌患者发生 TRC 的高危因素

心血管不良事件是乳腺癌患者死亡的重要原因[18],TRC 发生危险因素较多,故抗 HER-2 靶向治疗全程中应始终贯穿对心血管毒性的风险评估。既往报道表明,长期使用曲妥珠单抗、联合蒽环类药物、高龄、合并基础心脏疾病是 HER-2 阳性乳腺癌患者发生 TRC 的高危因素[19-20]。此外,高血压、肥胖、血脂异常、糖尿病、放射治疗等也会增加 TRC 发生风险[21-22]。

4.1　长期使用曲妥珠单抗　CAMERON 等[23]选择了 5 102 例 LVEF≥55% 的 HER-2 阳性乳腺癌患者为研究对象,患者在接受初始治疗后被随机分为曲妥珠单抗治疗 1 a 组、2 a 组及观察组(未接受曲妥

珠单抗治疗),结果发现,各组 10 a 无病生存期分别为 69%、69%、63%,心脏毒性发生率分别为 4.4%、7.3%、0.9%,说明曲妥珠单抗用药时间延长并未带来更多的临床获益,反而明显增加了心脏毒性的发生风险。田方圆等[24]共纳入 4 个曲妥珠单抗不同给药疗程治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者的随机对照试验,包括 9 466 例患者,meta 分析结果发现,HER-2 阳性乳腺癌患者使用曲妥珠单抗治疗 6 个月、12 个月或 24 个月,有效率及病死率比较差异无统计学意义;但在心脏毒性方面,与 6 个月组患者比较,12 个月组患者出现因心脏毒性提前停药、心功能不全、LVEF <50% 的比例更高;与 12 个月组相比,24 个月组患者 LVEF <50% 的发生率更高;因此,缩短曲妥珠单抗的用药时间并不会降低其治疗效果,但可以降低心脏毒性的发生率,与 CAMERON 等[23]所得出的结论一致。尽管为期 1 a 的曲妥珠单抗靶向治疗会带来一定的心血管毒性,但基于对总体安全性及有效性的考量,目前仍将其作为 HER-2 阳性乳腺癌患者的一线治疗方案。

4.2 联合蒽环类药物 有研究报道,同时使用曲妥珠单抗与蒽环类,或序贯曲妥珠单抗治疗或与蒽环类药物末次化学治疗的间隔期太短均可能增加 HER-2 阳性乳腺癌患者心脏不良事件的发生率[25]。SLAMON 等[26]通过对 HER-2 阳性乳腺癌患者进行 10 a 随访发现,使用曲妥珠单抗和蒽环类药物联合治疗的患者 LVEF 下降 >10% 的发生率为 19.2%,是单用蒽环类药物风险的 1.6 倍,是单用曲妥珠单抗的 2.0 倍;CHF 发生率为 2.0%,是单用蒽环类药物的 2.8 倍,是单药曲妥珠单抗治疗的 5.0 倍。ANASTASIOU 等[27]纳入 46 例以蒽环类药物为基础化学治疗后序贯以曲妥珠单抗为基础治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者为研究对象,通过评估基线时间、蒽环类药物治疗结束、曲妥珠单抗治疗 3 个月和曲妥珠单抗治疗结束时的肱动脉血流介导的血管扩张(brachial flow mediated dilatation,FMD)、颈动脉-股动脉脉搏波速度(carotid-femoral pulse wave velocity,cf-PWV)和增强指数(augmentation index,AIx),探讨曲妥珠单抗联合蒽环类药物对患者血管内皮功能和动脉硬化的影响,结果发现,在蒽环类药物化学治疗后序贯以曲妥珠单抗的治疗方案会显著损伤 HER-2 阳性乳腺癌患者血管内皮功能并增加血管毒性。

4.3 高龄 高龄是 HER-2 阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗治疗过程中产生心血管不良事件的高危因素之一。德国一项观察性研究分析了 3 940 例年龄≥65 岁的 HER-2 阳性乳腺癌患者的临床资料,结果发现,11% 的老年患者因发生心脏不良事件而中断曲妥珠单抗治疗,较年轻患者风险更高(P <0.05),≥64 岁患者的 3 a 总生存率显著低于年轻患者(94.2% vs. 96.8%,P <0.05),提示 HER-2 阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗治疗所致相关心血管毒性的风险会随着年龄的增长而显著增加[28]。

4.4 合并基础心脏疾病 LYON 等[29]对使用曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者进行心血管风险评估,发现合并基础心脏疾病的 HER-2 阳性乳腺癌患者更易发生 TRC,其中合并心力衰竭或心肌病者为 TRC 极高危人群,伴心肌梗死、稳定性心绞痛、严重心脏瓣膜疾病、治疗前 LVEF <50% 中任一疾病者为 TRC 高危人群,而治疗前合并 LVEF 50% ~54% 或心律失常(心房颤动、心房扑动、室性心动过速、心室颤动)者为发生 TRC 中危人群。上述研究显示,合并基础心脏疾病的 HER-2 阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗治疗所致相关心血管毒性的风险会增加。

4.5 高血压、肥胖、糖尿病、血脂异常及放射治疗 VALICSEK 等[10]研究发现,高血压、肥胖、放射治疗是 HER-2 阳性乳腺癌患者发生 TRC 的影响因素。一项回顾性队列研究显示,伴有肥胖、血脂异常或糖尿病的 HER-2 阳性乳腺癌患者更易发生心功能障碍,同时具备肥胖和血脂异常患者发病率达 67%,肥胖和糖尿病患者为 69%,同时具备以上 3 个危险因素的患者发病率为 72%,提示对于合并有糖尿病、血脂异常、肥胖的 HER-2 阳性乳腺癌患者,在接受曲妥珠单抗治疗时应更积极地进行心脏毒性预防及筛查[30]。上述研究表明,高血压、肥胖、糖尿病、血脂异常及接受放射治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗治疗所致相关心血管毒性的风险会增加。

综上所述,临床实践中为保证 HER-2 阳性乳腺癌患者安全高效的治疗,使用曲妥珠单抗治疗方案时应充分评价其危险因素,识别心血管不良事件高危患者,给予合理的心血管监测、评估及管理措施,从而减少 TRC 的发生。

5 HER-2 阳性乳腺癌患者发生 TRC 的防治策略

5.1 加强心血管毒性监测

5.1.1 影像学监测 TRC 反映在心电图上可表现为心律失常、ST 段下移、T 波异常等[31],但心电图对

于早期心脏毒性的特异性及敏感性较差。超声心动图具有无创、普适、便捷等优点,以此评估 LVEF 可作为监测 TRC 的参考指标,但 LVEF 对早期心脏损伤敏感性较低,容易漏诊,从而导致患者错过最佳治疗时期[32]。临床中可推广二维斑点追踪显像技术,其测得的左心室联合右心室应变参数较传统超声心动图参数能更早、更敏感地发现临床患者心肌损伤,诊断灵敏性达 98%,特异性达 75%[33]。心脏磁共振成像具有空间分辨率高的优点,能准确检测到 LVEF 的细微变化及心包病变,其检测结果成为测定左心室容积和功能的金标准[34]。

5.1.2　生物标志物监测　B 型利钠肽对心功能不全有预测作用,其较超声心动图的 LVEF 指标能更早检测到心肌损伤[13]。肌钙蛋白对细微的心肌坏死具有高度敏感性和特异性,成为监测心脏功能不全的重要指标[35]。心肌酶水平变化在反映心肌细胞损伤中也发挥重要作用。曾慧等[31]通过监测 98 例 HER-2 阳性乳腺癌患者在单用曲妥珠单抗治疗前、中、后的心肌酶发现,在使用曲妥珠单抗治疗中,血清肌酸激酶(creatine kinase,CK)、肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase MB,CK-MB)、肌钙蛋白 I 水平均有不同程度的升高,升高总发生率分别为 4.08%、10.24%、12.24%,CK 和 CK-MB 同时升高的发生率为 2.04%,说明对于接受曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者进行心肌酶水平监测可以在一定程度上避免严重心血管事件的发生。

5.2　停止或优化治疗方案　根据专家共识,对于无症状性心功能障碍的患者,可继续行抗 HER-2 治疗并密切监测 LVEF 水平,如 LVEF 绝对值下降≥16%或低于正常范围且下降≥10%,应立即中断抗 HER-2 治疗,并于 3~4 周复查 LVEF 决定是否继续使用抗 HER-2 治疗,一旦 LVEF 水平无改善、持续下降或发生有症状的充血性心力衰竭,应及时治疗心力衰竭,并建议终止抗 HER-2 治疗[36]。

蒽环类药物诱发心脏毒性风险与累积剂量成正相关,联合曲妥珠单抗后心脏毒性风险显著上升,临床中应避免二者的协同损害作用。脂质体阿霉素在心肌细胞中累积剂量少,较常规阿霉素显示出更低的心脏毒性,因此对于心脏毒性发生高风险或需要更高剂量蒽环类药物的乳腺癌患者,可考虑使用脂质体阿霉素替代常规阿霉素[37]。

5.3　药物干预措施　欧洲心脏病学会指南推荐对于 TRC 的心血管保护剂为血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、β 受体阻滞剂或他汀类药物,对于合并体液潴留的患者,可加用利尿剂[7]。FLORIDO 等[25]研究发现,在接受曲妥珠单抗治疗出现心血管事件时,应用血管紧张素转换酶抑制剂Ⅰ和 β 受体阻滞剂可明显降低心血管不良事件发生率。

5.4　中医药防治　中医根据 TRC 症状及体征将其归属于中医学“胸痹”“心悸”等范畴,目前已有相关临床研究证实中医药在改善 TRC 临床症状、降低 TRC 发生率、保护心肌细胞功能、提高患者免疫功能等方面发挥重要作用。

张洋等[38]以曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者为对照组,试验组在此基础上配合口服加味生脉饮,分别于靶向治疗前和治疗后 3、6 个周期后对患者中医症状、LVEF、CK、CK-MB、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LD)水平进行评估,记录心脏毒性事件和心肌酶谱异常率,发现试验组患者在治疗 3、6 个周期后 LVEF 均显著高于对照组,血清 CK-MB、LD 水平均显著低于同期对照组,心肌酶谱异常率均显著低于对照组,试验组患者的心脏毒性事件发生率(3.3%)显著低于对照组(10.0%),说明加味生脉饮能够改善 HER-2 阳性乳腺癌患者靶向治疗的临床症状,一定程度抑制 LVEF 降低和 CK-MB、LD 升高,减轻 TRC 毒性。姚铁柱等[39]以接受曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯治疗的乳腺癌患者为对照组,治疗组患者在序贯治疗基础上加用心麦隆注射液,结果显示,治疗组全血高、中、低切黏度和血浆黏度均显著低于对照组,且中医症状积分及肌钙蛋白 I、心型游离脂肪酸结合蛋白、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 水平均显著低于对照组,说明心麦隆注射液可明显改善乳腺癌患者 TRC 临床症状和心肌受损状态,降低血液黏度、肿瘤坏死因子-α 及白细胞介素-6 水平。张至惠等[40]观察了补肾活血汤联合曲妥珠单抗对 HER-2 阳性乳腺癌患者的临床疗效,其中观察组患者予补肾活血汤联合曲妥珠单抗治疗,对照组患者单纯采用曲妥珠单抗进行治疗,结果发现,观察组患者心脏毒性发生率(31.71%)显著低于对照组(53.66%),且观察组患者的治疗有效率及免疫功能均显著高于对照组,提示中药复方补肾活血汤可降低 HER-2 阳性乳腺癌患者 TRC 发生率并提高患者免疫功能。

6　结语

曲妥珠单抗可明显改善 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后,但 TRC 是抗 HER-2 治疗中最主要不良

反应,主要表现为无症状的 LVEF 下降、心动过速、胸痛、CHF 及心源性死亡,多数患者在药物治疗或停止曲妥珠单抗后症状得以好转。在用药过程中应注重对用药时间过长、联合蒽环类化学治疗、高龄、既往心血管疾病等含高危因素患者进行监测,注意其潜在的心血管毒性。未来曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌患者治疗的临床试验中需要进一步关注 TRC 检测、预防及治疗,尤其是中医药在防治 TRC 方面显示出一定的优势,值得深入推广及使用。

参考文献:

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
ZHENG R S,SUN K X,ZHANG S W,*et al*. Report of cancer epidemiology in China,2015[J]. *Chin J Oncol*,2019,41(1):19-28.

[2] MILLER K,CORTES J,HURVITZ S A,*et al*. HERMIONE:a randomized phase 2 trial of MM-302 plus trastuzumab versus chemotherapy of physician′s choice plus trastuzumab in patients with previously treated, anthracycline-naïve, HER2-positive, locally advanced/metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*,2016,16:352.

[3] AN J,SHEIKH M S. Toxicology of trastuzumab:an insight into mechanisms of cardiotoxicity[J]. *Curr Cancer Drug Targets*,2019,19(5):400-407.

[4] GRADISHAR W J,ANDERSON B O,ABRAHAM J,*et al*. Breast cancer,version 3. 2020,NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2020,18(4):452-478.

[5] 许凤锐,江泽飞. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌诊疗新进展及解析[J]. 中华医学杂志,2020,100(30):2324-2327.
XU F R,JIANG Z F. Key points of diagnosis and treatment for HER2 positive breast cancer[J]. *Natl Med J China*,2020,100(30):2324-2327.

[6] LI J,WANG S,WANG Y,*et al*. Disparities of trastuzumab use in resource-limited or resource-abundant regions and its survival benefit on HER2 positive breast cancer:a real-world study from China[J]. *Oncologist*,2017,22(11):1333-1338.

[7] ZAMORANO J L,LANCELLOTTI P,RODRIGUEZ MUNOZ D,*et al*. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines:the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*,2016,37(36):2768-2801.

[8] 胡志强,余文韬,姚文秀,等. 抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展[J]. 中国药房,2020,31(2):250-256.
HU Z Q,YU W T,YAO W X,*et al*. Research progress on cardiotoxicity induced by antitumor drugs and its preventive measures[J]. *China Pharm*,2020,31(2):250-256.

[9] ADVANI P P,BALLMAN K V,DOCKTER T J,*et al*. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial[J]. *J Clin Oncol*,2016,34(6):581-587.

[10] VALICSEK E,KOSZO R,DOBI A,*et al*. Cardiac surveillance findings during adjuvant and palliative trastuzumab therapy in patients with breast cancer[J]. *Anticancer Res*,2015,35(9):4967-4973.

[11] GRAZZIOTIN L R,PICON P D. Observational study of trastuzumab-related cardiotoxicity in early and metastatic breast cancer[J]. *J Oncol Pharm Pract*,2017,23(4):264-272.

[12] DENEGRI A,MOCCETTI T,MOCCETTI M,*et al*. Cardiac toxicity of trastuzumab in elderly patients with breast cancer[J]. *J Geriatr Cardiol*,2016,13(4):355-363.

[13] 曾化桂. HER-2 阳性乳腺癌抗 HER-2 药物治疗的心脏毒性研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(4):362-368.
ZENG H G. Progression of cardiotoxicity due to anti-HER-2 medication on patients with HER-2 positive breast cancer[J]. *Chin Clin Oncol*,2017,22(4):362-368.

[14] 何丹,丁瑞麟. 分子靶向药物心脏毒性线粒体机制的研究进展[J]. 四川生理科学杂志,2019,41(4):309-312.
HE D,DING R L. Advances on the mitochondrial mechanism of cardiotoxicity of targeted drugs[J]. *Sichuan J Physiol Scien*,2019,41(4):309-312.

[15] VARGA Z V,FERDINANDY P,LIAUDET L,*et al*. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2015,309(9):H1453- H1467.

[16] 石远凯,巴一,冯继锋,等. 中国蒽环类药物特性专家共识[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(3):109-112.
SHI Y K,BA Y,FENG J F,*et al*. Expert consensus on characteristics of anthracyclines in China[J]. *Chin J Clin Oncol*,2018,45(3):109-112.

[17] NEMETH B T,VARGA Z V,WU W J,*et al*. Trastuzumab cardiotoxicity:from clinical trials to experimental studies[J]. *Br J Pharmacol*,2017,174(21):3727-3748.

[18] 李小敏,姜馨. 乳腺癌相关心血管疾病的研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志,2020,20(4):3501-3504.
LI X M,JIANG X. Research progress of cardiovascular damage related to breast cancer[J]. *Mol Cardiol China*,2020,20(4):3501-3504.

[19] 徐虹,冀学宁. 曲妥珠单抗在 Her-2 阳性乳腺癌治疗中的心脏毒性[J]. 中国实用医药,2019,14(13):183-186.
XU H,JI X N. Cardiotoxicity of trastuzumab in Her-2 positive breast cancer[J]. *China Pract Med*,2019,14(13):183-186.

[20] 陈浩然,孔令泉,吴凯南. 乳腺癌靶向治疗相关心脏毒性防治的研究进展[J]. 中国临床新医学,2019,12(4):361-365.
CHEN H R,KONG L Q,WU K N. Advances in the prophylaxis and treatment of cardiotoxicity associated with targeted therapy of breast cancer[J]. *Chin J New Clin Med*,2019,12(4):361-365.

[21] 董超,杨润祥. 乳腺癌药物治疗所致的心脏毒性与对策[J]. 中国临床医生杂志,2017,45(4):1-3.
DONG C,YANG R X. Cardiotoxicity and countermeasures caused by drug therapy of breast cancer[J]. *Chin J Clin*,2017,45(4):1-3.

[22] DEMPSEY N,ROSENTHAL A,DABAS N,*et al*. Trastuzumab-induced cardiotoxicity:a review of clinical risk factors,pharmacologic prevention,and cardiotoxicity of other HER2-directed thera-

pies[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2021,188(1):21-36.

[23] CAMERON D,PICCART-GEBHART M J,GELBER R D,*et al*. 11 years′ follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer:final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. *Lancet*,2017,389(10075):1195-1205.

[24] 田方圆,张莹,陈昭燕,等.降低曲妥珠单抗使用时间对 HER-2 阳性乳腺癌患者影响的系统评价[J].药物流行病学杂志,2019,28(1):10-14.
TIAN F Y,ZHANG Y,CHEN Z Y,*et al*. Effectiveness of reducing trastuzumab use time on HER-2 positive breast cancer patients:a systematic review[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*,2019,28(1):10-14.

[25] FLORIDO R,SMITH K L,CUOMO K K,*et al*. Cardiotoxicity from human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) targeted therapies[J]. *J Am Heart Assoc*,2017,6(9):e006915.

[26] SLAMON D,EIERMANN W,ROBERT N,*et al*. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*,2011,365(14):1273-1283.

[27] ANASTASIOU M,OIKONOMOU E,VOGIATZI G,*et al*. Differential effect of anthracycline and trastuzumab cancer therapeutic related vascular toxicity in patients with breast cancer[J/OL]. *Eur Heart J*,2020,41(S2):ehaa946.3287[2020.11.25]. https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3287.

[28] DALL P,LENZEN G,GOHLER T,*et al*. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer:results from an observational study in Germany[J]. *J Geriatr Oncol*,2015,6(6):462-469.

[29] LYON A R,DENTS,STANWAY S,*et al*. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies:a position statement and new risk assessment tools from the cardio-oncology study group of the heart failure association of the european society of cardiology in collaboration with the international cardio-oncology society[J]. *Eur J Heart Fail*,2020,22(11):1945-1960.

[30] KOSALKA P,JOHNSON C,TUREK M,*et al*. Effect of obesity,dyslipidemia,and diabetes on trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer[J]. *Curr Oncol*,2019,26(3):e314-e321.

[31] 曾慧,唐雪苗.曲妥珠单抗在乳腺癌患者治疗中的心脏毒性[J].实用医学杂志,2017,33(12):2056-2058.
ZENG H,TANG X M. Cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients[J]. *J Pract Med*,2017,33(12):2056-2058.

[32] 高晓丽.抗肿瘤药的心脏毒性[J].西南医科大学学报,2019,42(5):483-488.
GAO X L. Cardiotoxicity of antitumor drugs[J]. *J Southwest Med Univ*,2019,42(5):483-488.

[33] 蒋瑶,牟霜,谭开彬.二维斑点追踪成像评价乳腺癌曲妥珠单抗化疗亚临床心脏毒性的价值[J].临床超声医学杂志,2020,22(1):33-37.
JIANG Y,MOU S,TAN K B. Evaluation of subclinical cardiotoxicity associated with trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer by two-dimensional speckle tracking imaging[J]. *J Clin Ultrasound in Med*,2020,22(1):33-37.

[34] LOFFLER A I,SALERNO M. Cardiac MRI for the evaluation of oncologic cardiotoxicity[J]. *J Nucl Cardiol*,2018,25(6):2148-2158.

[35] 黄平,高柳村,邵喜英,等.曲妥珠单抗相关心脏毒性监测研究进展[J].转化医学电子杂志,2017,4(4):74-77. DOI:10.3969/j.issn.2095-6894.2017.04.09.
HUANG P,GAO L C,SHAO X Y,*et al*. Research progress on monitoring trastuzumab related cardiotoxicity[J]. *E-J Transl Med*,2017,4(4):74-77. DOI:10.3969/j.issn.2095-6894.2017.04.09.

[36] 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组,中国乳腺癌靶向治疗药物安全性管理共识专家组.中国乳腺癌靶向治疗药物安全性管理专家共识[J].中国癌症杂志,2019,29(12):993-1006.
BREAST ONCOLOGY GROUP OF ONCOLOGY BRANCH OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION,EXPERT GROUP OF CONSENSUS EXPERT GROUP ON DRUG SAFETY MANAGEMENT OF TARGETED THERAPY FOR BREAST CANCER IN CHINA. Expert consensus on the safety management of targeted therapy for breast cancer in China[J]. *China Oncol*,2019,29(12):993-1006.

[37] 俸艳英.乳腺癌治疗相关心脏毒性及防治研究进展[J].中国癌症防治杂志,2019,11(6):540-544.
FENG Y Y. Research progress of breast cancer treatment-related cardiotoxicity and its prevention and treatment[J]. *Chin J Oncol Prev Treat*,2019,11(6):540-544.

[38] 张洋,刘晓菲,朱睛,等.加味生脉饮对 HER-2 阳性乳腺癌赫赛汀所致心脏毒性防治作用研究[J].现代中西医结合杂志,2020,29(24):2640-2643,2683.
ZHANG Y,LIU X F,ZHU Q,*et al*. Study on the prevention and treatment effect of Jiawei Shengmaiyin on the cardiotoxicity caused by Herceptin in HER-2 positive breast cancer[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*,2020,29(24):2640-2643,2683.

[39] 姚铁柱,徐志宏,马景涛,等.心脉隆注射液对曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯化疗乳腺癌患者致心脏毒性气虚血瘀证的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(6):154-158.
YAO T Z,XU Z H,MA J T,*et al*. Protection effect of Xinmailong Injection in treating breast cancer patients with myocardial damage caused by sequential chemotherapy of trastuzumab and anthracyclines[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*,2016,22(6):154-158.

[40] 张至惠,胡述博,王志峰,等.补肾活血汤联合曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌临床疗效及对患者免疫功能的影响[J].世界中医药,2019,14(4):993-996.
ZHANG Z H,HU S B,WANG Z F,*et al*. Clinical effects of Bushen Huoxue Decoction combined with trastuzumab in treating HER-2 positive advanced breast cancer and its effects on patient′s immune function[J]. *World Chin Med*,2019,14(4):993-996.

(本文编辑:郭　潇)