

# 得了肿瘤,为何却死于心脏病

●丁思月

近日,上海交通大学医学院附属仁济医院心内科主任卜军在《中华医学杂志》发表了题为《肿瘤心脏病学:新兴交叉学科的机遇与挑战》的论文。卜军指出,抗肿瘤治疗领域的发展突飞猛进,使肿瘤幸存者的数量日益增加。肿瘤治疗相关心血管毒性(CTR-CVT)已成为严重影响肿瘤患者生活质量与生存期的重要原因。

卜军介绍,心血管疾病和肿瘤是当今造成人类死亡的两大最主要慢病。一方面,肿瘤幸存者数量急剧增长,伴随着新型抗肿瘤药物导致的心血管并发症也在增加;另一方面,肿瘤与心血管疾病之间存在共同危险因素(高龄、肥胖、吸烟等)和病理机制(炎症、免疫、代谢等),使临床工作中肿瘤合并心脏病的问题日益凸显,由此一门新兴学科——肿瘤心脏病学(Cardio-Oncology)应运而生。

## 肿瘤心脏毒性机制

那么,为何抗肿瘤治疗会影响心脏功能?

《2023 CSCO 肿瘤心脏病学指南》中介绍,肿瘤治疗相关心脏功能不全障碍(CTRCD)涵盖了广泛的因肿瘤治疗(包括化疗、靶向药物、免疫治疗和放疗)所带来的心脏表现,如心脏损伤、心肌病和心力衰竭。CTR-CVT包括CTRCD、冠状动脉疾病、瓣膜性疾病、心律失常、高血压、血栓形成和血栓栓塞性疾病、外周动脉疾病与卒中、周围动脉疾病、出血并发症、肺动脉高压、心包疾病等。

大连医科大学附属第一医院肿瘤学教研室主任刘基巍介绍,目前已知抗肿瘤药物可通过多种通路和机制对心脏造成损害,例如经典的细胞毒性化疗药物,包括蒽环类药物,会诱导线粒体凋亡途径和自由基的产生。蒽环类药物的心脏毒性潜力可通过同时或顺序作用靶向酪氨酸激酶受体的抗体,特别是曲妥珠单抗。刘基巍表示,蒽环类药物造成的心脏损伤对基线心功能正常的患者而言,早期可以耐受,只有当数年后发生心机的二次损伤(比如心肌缺血缺氧、高血压、感染等)、心肌细胞

有限的修复能力无法代偿时才会显现出相关症状。在蒽环类药物治疗期间可以定期监测心脏生物标志物,以监测可能的心脏损伤。

5-氟尿嘧啶是一种广泛使用的化疗药物,对血管内皮有直接的毒性作用,涉及内皮一氧化氮合酶,并通过蛋白激酶C导致冠状动脉痉挛和内皮非依赖性血管收缩。此外,化疗对凝血系统的影响可以促进血管中的血液凝固,进而导致血栓形成。例如烷化剂顺铂可以引发血小板聚集,促进血小板形成血栓,并激活血小板中的花生四烯酸途径。

维洛替尼、依鲁替尼、凡德他尼、尼罗替尼等靶向药物会造成心律失常、QT间期延长。连续的心电图检查应该对这些患者进行全面的监测。

免疫检查点抑制剂造成心血管毒性主要表现为急性、罕见的特性,定期的心脏标志物监测被推荐用于这类药物造成的亚临床或隐性性心肌炎。

## 常见肿瘤相关心脏病

“常见肿瘤相关心脏病主要有五类。”刘基巍介绍道。

第一,化疗相关性心脏毒性。尽管任何化疗药物都可能导致心脏损伤,但最常与细胞毒性心脏损伤直接相关的疗法包括蒽环类、蒽醌类、单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂、烷化剂和干扰素 $\alpha$ 给药。蒽环类药物如阿霉素或表柔比星,会抑制DNA聚合酶和DNA片段化。蒽环类药物的心脏毒性作用被认为与氧自由基和脂质过氧化引起的心肌细胞损伤有关。当蒽环类药物与其他具有潜在心脏毒性的化疗药物联合使用时,心脏毒性也可能增加。在化疗相关毒性上,化疗药物可分为剂量依赖型和不依赖剂量型,如米托蒽醌和曲妥珠单抗。

第二,心肌缺血性事件。与抗肿瘤治疗相关的心脏缺血最常见于接受嘌呤类似物治疗的患者,如5-氟尿嘧啶、拓扑异构酶抑制剂和抗肿瘤抗生素。接受大剂量5-氟尿嘧啶治疗的患者可能会出现冠状动脉内皮功能障碍和冠状动脉血栓形成。此外,长春碱治疗也与心肌缺血、血管闭塞并发症和心



图片来源:摄图网

肌梗塞有关。

第三,心律失常。心律失常往往是心脏毒性的直接结果,如蒽环类药物的使用与心脏缺血或与化疗相关的代谢变化有关。复极异常伴QT间期延长可能是离子通道阻滞所致化疗的直接结果。在三氧化二砷用于治疗急性早幼粒细胞白血病中,有多达40%的患者QT间期延长与使用砷有关。此外,化疗引起的复极异常也可能是化疗引起的肝脏代谢变化以及与QT延长相关的其他药物清除率变化的结果。

第四,血栓形成。肿瘤化疗可能具有导致血栓形成倾向。肿瘤状况可能与高凝状态有关,而化疗药物可能会导致血管损伤和局部高凝状态。

第五,放疗性心肌损伤。除常见的化疗外,放疗也可能增加心脏毒性的风险。心脏的放射损伤不仅包括缩窄性心包炎和心肌纤维化,还包括瓣膜和冠状动脉病变、心包纤维增厚。“当然,近年来随着放射治疗方法的改变,心包炎的发生率有所下降。有研究显示,接受放射治疗的霍奇金淋巴瘤和乳腺癌患者死于缺血性心脏病的风险更高。”刘基巍说。

## 需培养亚专科医师

“随着肿瘤患病率的上升以及肿瘤幸存者数量的持续增加,前来心血管内科就诊的患者人数必将进一步增加。”卜军解释道,在需要进行冠心病再血管化手术的患者中,越来越多的人同时合并近期或曾经患有肿瘤的病史。在心内科就诊的心功能不全患者中,与肿瘤治疗相关的心功能不全也越来越普遍。这些情况导致越来越多的患者寻求心血管科门诊的帮助。

“考虑到肿瘤患者总体生存率的提高,我们需要警惕对肿瘤患者心血管保

护的‘治疗歧视’,让他们可以从适当的的心脏治疗中获得心脏保护的疗效和预后改善。与此同时,也要谨慎权衡,避免对生存期有限的患者进行无效且价格昂贵的过度干预。”卜军表示,现阶段迫切需要开展临床研究,以指导和优化心脏保护药物的使用。在肿瘤治疗的每个阶段,都需要有明确的心血管疾病早期预防和诊治策略。需要独立评估、改善心血管危险因素,在使用具有心血管毒性反应的抗肿瘤治疗药物时,评估是否需要同时启动心脏保护策略,最大限度地减少肿瘤患者的心血管不良事件发生。

此外,卜军还提到了肿瘤心脏病学亚专科医师培养问题。“由于肿瘤心脏病学是一门新兴学科,教育和培训机会相对有限,不论在国内还是国外,关于肿瘤心脏病学亚专科医师的培养模式尚在摸索中。”他指出,在肿瘤心脏病学教育与培训中,肿瘤心脏病学作为医学生培养和未来发展的一个亚专业方向具有合理性与必要性。

卜军表示,在心脏科医师中培养愿意专注于肿瘤心脏病学亚专业的专科医师是可行的方案。我国可以借鉴现有的国际肿瘤心脏病学亚专业培训体系,结合国情开展医师培训和患者宣教活动。针对有志于从事肿瘤心脏病学专业的心脏科、肿瘤科医师,由于转诊到肿瘤心脏科或门诊的主要原因是基线风险高和出现抗肿瘤治疗并发症的患者进行治疗前和治疗中评估及随访,因此需对相关专家普及各种与抗肿瘤治疗相关的心血管毒性反应方面的知识。培训内容主要是心脏、肿瘤及其预后、抗肿瘤治疗策略、心血管全周期检测等,培训对象可以覆盖任何与肿瘤心脏病治疗相关的其他医疗工作者,如影像学医师、护理人员、康复团队等。