

抗肿瘤血管生成靶向药物心血管不良反应研究进展

杨柳¹, 郭亚焯², 廖子君²

1. 西安医学院研究生处, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省肿瘤医院内一科, 陕西 西安 710061

摘要: 抗血管生成靶向药物目前已广泛用于多种晚期实体肿瘤的姑息治疗, 其常见不良反应主要包括腹泻、恶心、疲劳、手足综合征、厌食症、口腔炎、血小板减少、皮疹和中性粒细胞减少等; 最严重的不良反应主要表现在心血管方面, 如高血压、血栓栓塞、心力衰竭和 QT 间期延长。本文就抗肿瘤血管生成靶向药物在心血管方面引起不良反应的机制及相应防治策略做一阐述。

关键词: 抗血管生成靶向药物; 高血压; 血栓栓塞; 心力衰竭; QT 间期延长

中图分类号: R 730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0849-04

肿瘤血管新生是由 Folkman^[1] 于 1971 年首先提出, 其后肿瘤血管生成的基础研究逐步深入, 且目前抗肿瘤新生血管生成已作为晚期肿瘤重要治疗手段之一。众多研究表明, 肿瘤血管生成在肿瘤生长、局部浸润、远处转移中发挥着重要作用。

肿瘤新生血管与正常血管在结构上有显著差异, 形成了具有特征性的肿瘤微环境 (TME)^[2], 在血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 构成的信号通路中, 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 通过分别抑制 VEGF 受体 (VEGFRs)、血小板衍生生长因子受体 (PDGF-Rs) 和酪氨酸激酶受体 (c-Kit) 的活性而阻止肿瘤血管新生^[3]。

VEGFR-TKIs 目前已广泛用于多种晚期实体肿瘤的治疗^[4], 尽管接受 VEGFR-TKIs 治疗的患者总体生存时间相对较短, 但因其心血管系统等不良反应, 增加了死亡风险。据报道, 心血管不良反应的总体发生率约为 3.2%^[5], 虽然发生率较低, 但应引起临床医生高度重视, 尤其是那些合并心血管疾病的老年肿瘤患者。本文对肿瘤血管生成靶向药物心血管不良反应的研究进展综述如下。

1 概述

血管生成是多种血管生成因子参与的一个十分复杂的生物学过程, 目前发现的血管生成因子主要有 VEGF、胎盘生长因子 (PGF)、血小板源生长因子 (PDGF)、转化生长因子 (TGF- β)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管生成素 (Ang) 等^[6], 其中研究最深入的是 VEGF 及 VEGFR。目前, 临床上应用的 VEGFR-TKIs 很多, 如阿帕替尼、索拉菲尼、舒尼替尼、阿西替尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、卡博替尼、帕纳替尼、乐伐替尼、西地尼布、凡德他尼、瓦他拉尼、替沃扎尼等^[6]。尽管 VEGFR-TKIs 作用的受体靶点 (R1、R2、R3) 有所差异, 但均可引起心血管不良反应, 如高血压、血栓栓塞、心力衰竭和 QT 间期延长^[7]。

2 心血管不良反应种类

2.1 高血压 高血压是 VEGFR-TKIs 临床常见副作用, VEGFR-TKIs 引起高血压的机制目前尚不明了。VEGF 对维持正常血压具有重要的作用, 临床前动物试验及体内试验均表明, VEGF 可调节血压。VEGF 可诱导血管内皮细胞释放一氧化氮 (NO) 和前列腺素 (PGI₂) 等物质, 促进血管舒张; 而阻断 VEGFR 信号将减少血管舒张因子的产生, 从而导致血管阻力和血压升高。硝酸盐的主要代谢产物为 NO, NO 的稳定代谢产物为 NO₂ 和 NO₃, 一般用 NOx 代表 NO₂ 和 NO₃ 的总和。在 VEGFR-TKIs 治疗的转移性肾细胞癌患者中, 通过收集尿液检测 NOx 的值发现^[8], NOx 水平升高, 硝酸盐水平在这些患者中水平降低, 但不具有统计学意义, 当停止治疗时恢复基线水平。

Nrf-2 是抗氧化酶转录的再生因子, 在内皮细胞中起重要的细胞保护作用。最近, Neves 等^[9] 在瓦他拉尼处理过的小鼠体内研究发现, 瓦他拉尼通过诱导 NADPH 氧化酶 (Nox) 的激活和 Nrf-2 调节的抗氧化系统下调引起血压升高; 同时在血管平滑肌细胞中, 也观察到瓦他拉尼与 Nox 的相互作用, 导致血管收缩。这项研究提示, Nox 和抗氧化酶可能为 TKIs 诱导的血管功能障碍的新靶点。

另一个参与高血压发展的分子是内皮素-1, 此为一种强效血管收缩剂, 在使用 VEGFR-TKIs 抑制剂治疗期间其血压水平升高。有研究表明, 在舒尼替尼治疗期间使用内皮素受体拮抗剂可预防高血压^[10-11]。NO 降低了内皮素-1 在动脉内皮细胞中的释放, 因此 NO 的减少亦可能促进内皮素-1 的产生而引起高血压^[11]。钙是调节血管收缩的关键因素, VEGFR-TKIs 影响血管张力和血压的另一种潜在机制可能与 Ca²⁺ 浓度变化有关, VEGFR-TKIs 可激活 Ca²⁺ 通道, 触发血管收缩^[12]。

目前, 关于 VEGFR-TKIs 引起的高血压的监测和治疗尚无规范或指南推荐。美国国家癌症研究所心血管不良反应小组

建议,治疗的第一个周期期间应每周监测一次血压,直至血压达到稳定水平;对于存在高危因素的患者,应至少每 2~3 周重新评估血压水平。VEGFR-TKIs 治疗的患者建议血压控制在 140/90 mm Hg 水平,有高血压病史的患者在坚持药物治疗的前提下将血压控制在 130/80 mm Hg 水平^[13]。SPRINT 试验数据表明,控制收缩压小于 120 mm Hg 而不是标准的收缩压小于 140 mm Hg,可降低心肌梗死、急性冠脉综合征、中风、心力衰竭和心血管疾病死亡等风险的发生^[14]。VEGFR-TKIs 引起的高血压影响了抗肿瘤治疗的进程,但有研究表明,使用降压药物后并没有降低抗肿瘤药物的作用。因此,应积极合理地应用降压药物治疗 VEGFR-TKIs 引起的高血压。为改善内皮功能并减少病理性血管生成的总体目标,众多学者认为,ACEI 类抑制剂和/或氨氯地平是使用 VEGFR-TKIs 引起新发高血压患者首选的一线治疗药物;对于顽固性高的血压控制,可使用利尿剂和硝酸盐类药物^[15];阿托伐他汀和氨氯地平联合使用已被证明可改善 VEGFR-TKIs 引起的高血压^[16]。

2.2 血栓栓塞 血栓栓塞事件被认为是与 VEGFR-TKIs 相关的主要心血管不良反应之一,VEGFR-TKIs 诱导静脉栓塞(venous thromboembolic events, VTE)和动脉栓塞(arterial thromboembolic events, ATEs)的具体机制尚不明确。有证据表明,其机制可能与抗 VEGF 作用直接相关,抗 VEGF 治疗导致内皮功能障碍和血管内膜缺损,暴露内皮下胶原蛋白,诱导组织因子激活,导致血栓事件发生^[17]。VEGF 与 VEGFR 在内皮细胞(ECs)上的相互作用诱导 NO 和 PGI₂ 的产生,这两种物质对 ECs 的存活、增殖和迁移以及血管舒张和防止血细胞黏附在 ECs 内膜上均很重要。因此,抑制 VEGF 通路可能损害血管生成,破坏血管完整性,并干扰 ECs 与血小板和周围组织的正常相互作用^[18];抗 VEGF 还可能通过过量产生促红细胞生成素而增加红细胞压积和血液黏度,促进促凝剂从肿瘤释放到血液中^[19]。

虽然 VEGFR-TKIs 与血栓和出血并发症相关,但血栓事件的风险占主导地位。动脉血栓风险大于静脉血栓栓塞的风险,使用 VEGFR-TKIs 患者的 ATEs 风险提高了 2~3 倍^[20]。此外,肿瘤类型、VEGFR-TKIs 和抗肿瘤药物的使用与发生动脉栓塞的风险不同^[17]。这些发现将有助于医生认识到与 VEGFR-TKIs 相关的血栓形成事件的风险,并将有助于调整剂量和使用时间来适应个别患者。目前尚不清楚的是,对这些患者进行严格的血压控制是否会减少事件的发生,并改善整体结果^[21]。近期发生动脉血栓事件的患者,建议终止 VEGFR-TKIs 治疗;对于考虑使用 VEGFR-TKIs 治疗的患者目前尚无明确的防治措施^[15]。

2.3 心力衰竭 VEGFR-TKIs 相关的心脏毒性范围从无症状的左室收缩功能障碍(LVSD),到心力衰竭、心源性休克、死亡^[22-23],其中有 3%~8% 的患者出现 HF^[24]。Di Lorenzo 等^[25]研究显示,冠心病和高血压是 VEGFR-TKIs 导致心力衰竭的最重要预测因素。通过 AMP 激酶抑制和线粒体功能障碍从而改变心脏能量,与抑制 VEGF、PDGFR 和 c-Kit 通路相关的作用是引起心力衰竭的主要机制^[26-27]。其他研究报道表明,抑制下游 Raf/MEK/ERK 通路可能介导了心脏毒性^[28]。

在一项小鼠实验舒尼替尼相关心肌病的研究发现,舒尼替尼通过诱导心脏细胞衰竭引起心血管不良反应,并且发现通过与沙利度胺联合使用可降低其心血管不良反应^[29]。在 VEGF 合成基因编码缺失的小鼠中进行的实验研究显示^[30],心肌毛细血管稀疏,收缩反应降低。内皮自分泌和旁分泌 VEGF 信号被认为对心肌微血管系统的稳定性和心肌功能起着至关重要的作用^[4]。心脏生物标志物在预测和诊断 VEGFR-TKIs 相关心脏毒性方面的作用仍未明确。值得注意的是,在接受舒尼替尼治疗的患者的前瞻性评估中^[31],18.9% 的患者出现高敏感性肌钙蛋白或 B 型利钠肽升高,但这与超声心动图检测到的 LVEF 下降并不相符。

小分子 VEGFR-TKIs 在恶性肿瘤中广泛应用可引起各级别的心力衰竭,然而发展成威胁生命的充血性心力衰竭的风险比较低^[22]。在接受 VEGFR-TKIs 治疗时出现 HF 的患者,应接受传统的抗心力衰竭治疗,包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗药等^[7]。专门保护心肌细胞线粒体的药物,如具有抗氧化活性的 β 受体阻滞剂卡维地洛和通过激活线粒体 ATP 敏感的钾离子通道辛伐他汀,在预防 VEGFR-TKIs 诱导的心脏毒性方面的疗效也值得评价^[32-33]。目前,对所有接受 VEGFR-TKIs 的患者都已提出了仔细的临床评估、常规心电图和超声心动图的建议,但老年患者或存在心血管并发症的高危患者需要进行严格的定期监测^[34]。为了减轻心脏毒性,决定停用、延缓或改变 VEGFR-TKIs 种类及剂量是一个复杂的过程,需要仔细权衡潜在的肿瘤治疗与心脏效应之间的关系,因此专业的心脏病肿瘤管理是至关重要的。

2.4 QT 间期延长 在心电图中,QT 间期的测定从 QRS 波的开始到 T 波的结束,女性正常 QT 间期为 450~470 ms,男性正常 QT 间期为 430~450 ms,QT 间期 >500 ms 可发生致命性心律失常^[35]。经 VEGFR-TKIs 治疗的患者中,有 4.4% 的患者出现了全级 QT 间期延长,0.8% 的患者出现了严重心律失常^[36]。在一项对大约 2.9 万名癌症患者经 VEGFR-TKIs 治疗的荟萃分析中发现^[37],QT 间期延长的风险较高($RR = 6.25$, 95% $CI: 3.44 \sim 11.38$, $P < 0.001$)。VEGFR-TKIs 诱导的 QT 间期延长的机制是由于 PI3K 信号通路的自噬作用,从而影响多个离子通道,而不仅仅是钾离子通道。药物诱导的 PI3K 抑制导致动作电位持续时间(action potential duration, APD)延长,并通过 PI3K 通路产生的第二信使的加入使 APD 正常化^[38]。

QT 间期延长是一种浓度依赖的药理作用,100 mg 剂量的凡德他尼相对风险为 4.40,300 mg 剂量的凡德他尼相对风险为 10.53,这表明更高剂量的凡德他尼发生 QT 间期延长的风险越高,Ghatalia 等^[39]也观察到了这一现象。有研究显示,严重心律失常的发生率似乎并没有随着 QT 间期的延长而升高^[40]。由于许多 VEGFR-TKIs 是由细胞色素(cytochrome, CYP)P450 代谢的,其同工酶 CYP3A4 抑制剂具有显著的潜力来增加 VEGFR-TKIs 的浓度和毒性,包括 QT 间期延长^[41]。与舒尼替尼联合使用时,延长 QT 间期的最常见药物是多潘立酮或洛哌丁胺^[42]。然而,QT 延长的发生率不受治疗时间影响^[43]。尽量减少使用与 VEGFR-TKIs 相互作用增加 QT 间期

延长的药物,尽早让肿瘤临床专业药剂师参与,纠正 VEGFR-TKIs 患者低镁血症、低钾血症、低钙血症的电解质异常,可降低 QT 间期延长发生的风险^[39]。心动过缓时,应谨慎使用 VEGFR-TKIs^[44]。舒尼替尼、帕唑帕尼,尤其是凡德他尼延长 QT 间期,增加了致命性心律失常的风险,这些药物在 QT 延长或伴有抗心律失常治疗、心动过缓或电解质异常的情况下需谨慎使用,而凡德他尼则应完全避免使用^[45]。

3 问题与展望

随着更多种类的 VEGFR-TKIs 靶向药物在各种肿瘤中的应用,其相关的心血管系统不良反应得到高度重视与充分认识。由于 TK 信号转导的复杂性以及 TKIs 抑制靶点的广泛性,目前对其作用机制的认识还很有限,指导评估危险因素、预防和治疗 VEGFR-TKIs 相关心血管系统不良反应的最佳方法也是有限的。目前建议在开始使用 VEGFR-TKIs 前,对患者进行严格的血压测量、心电图和心脏成像的基线评估,预防各种心血管病发生的风险。肿瘤专业医生应与心脏病专业医生密切互动,相互协作防治心血管系统的不良反应,促使患者从 VEGFR-TKIs 的癌症治疗中获得最佳的疗效,同时将心血管系统不良反应降至最低。

参考文献

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182 - 1186.
- [2] Mahdi A, Darvishi B, Majidzadeh-A K, et al. Challenges facing anti-angiogenesis therapy: The significant role of hypoxia-inducible factor and MET in development of resistance to anti-vascular endothelial growth factor-targeted therapies [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5655 - 5663.
- [3] Simon T, Gagliano T, Giamas G. Direct Effects of Anti-Angiogenic Therapies on Tumor Cells: VEGF Signaling [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(3): 282 - 292.
- [4] Pucci G, Milan A, Paini A, et al. Acute blood pressure elevation associated with biological therapies for cancer: a focus on VEGF signaling pathway inhibitors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(5): 433 - 442.
- [5] Rhea IB, Oliveira GH. Cardiotoxicity of Novel Targeted Chemotherapeutic Agents [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2018, 20(7): 53.
- [6] Galvano A, Guarini A, Iacono F, et al. An update on the conquests and perspectives of cardio-oncology in the field of tumor angiogenesis-targeting TKI-based therapy [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(6): 485 - 496.
- [7] Dobbins SJH, Cameron AC, Petrie MC, et al. Toxicity of cancer therapy: what the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors [J]. *Heart*, 2018, 104(24): 1995 - 2002.
- [8] Robinson ES, Khankin EV, Choueiri TK, et al. Suppression of the nitric oxide pathway in metastatic renal cell carcinoma patients receiving vascular endothelial growth factor-signaling inhibitors [J]. *Hypertension*, 2010, 56(6): 1131 - 1136.
- [9] Neves KB, Rios FJ, Mey LVD, et al. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibition Induces Cardiovascular Damage via Redox-Sensitive Processes [J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 638 - 647.
- [10] Salani D, Taraboletti G, Rosanò L, et al. Endothelin-1 induces an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(5): 1703 - 1711.
- [11] Lankhorst S, Danser AH, van den Meiracker AH. Endothelin-1 and antiangiogenesis [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(3): R230 - 234.
- [12] Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, et al. Recent Advances in Hypertension and Cardiovascular Toxicities With Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition [J]. *Hypertension*, 2017, 70(2): 220 - 226.
- [13] Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial Assessment, Surveillance, and Management of Blood Pressure in Patients Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibitors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9): 596 - 604.
- [14] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103 - 2116.
- [15] Touyz RM, Herrmann S, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-Focus on Hypertension and Arterial Thrombotic Events [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(6): 409 - 425.
- [16] Jukema JW, van der Hoorn JW. Amlodipine and atorvastatin in atherosclerosis: a review of the potential of combination therapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(2): 459 - 468.
- [17] Liu B, Ding F, Zhang D, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a meta-analysis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(3): 487 - 495.
- [18] Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(6): C1375 - 1386.
- [19] Tam BY, Wei K, Rudge JS, et al. VEGF modulates erythropoiesis through regulation of adult hepatic erythropoietin synthesis [J]. *Nat Med*, 2006, 12(7): 793 - 800.
- [20] Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 53: 120 - 127.
- [21] Choueiri TK, Schutz FAB, Youjin J, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2280 - 2285.
- [22] Ghalata P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94(2): 228 - 237.
- [23] Ky B, Vejpongsa P, Yeh ETH, et al. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies [J]. *Circ Res*, 2013, 113(6): 754 - 764.
- [24] Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy [J]. *Precision Oncology*, 2018, 2(1): 13.

- [25] Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multi-center analysis [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(9): 1535 - 1542.
- [26] Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15): 1457 - 1467.
- [27] Thomas F, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(2): 111 - 126.
- [28] Cheng H, Kari G, Dicker AP, et al. A novel preclinical strategy for identifying cardiotoxic kinase inhibitors and mechanisms of cardiotoxicity [J]. *Circ Res*, 2011, 109(12): 1401 - 1409.
- [29] Chintalgattu V1, Rees ML, Culver JC, et al. Coronary microvascular pericytes are the cellular target of sunitinib malate-induced cardiotoxicity [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(187): 187ra69.
- [30] Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP, et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function [J]. *Proc Natl Acad Sci US A*, 2001, 98(10): 5780 - 5785.
- [31] Narayan V, Keefe S, Haas N, et al. Prospective evaluation of sunitinib-induced cardiotoxicity in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3601 - 3609.
- [32] Schmidinger M, Zielinski CG, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32): 5204 - 5212.
- [33] Carreira RS, Monteiro P, Goncalves LM, et al. Carvedilol: just another Beta-blocker or a powerful cardioprotector? [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2006, 6(4): 257 - 266.
- [34] Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(1): 1 - 10.
- [35] Duan J, Tao J, Zhai M, et al. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(39): 25738 - 25749.
- [36] Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer? Therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(20): 2536 - 2551.
- [37] Totzeck M, Mincu RI, Mrotzek S, et al. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: A meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(5): 482 - 494.
- [38] Locatelli M, Criscitiello C, Esposito A, et al. QTc prolongation induced by targeted biotherapies used in clinical practice and under investigation: a comprehensive review [J]. *Target Oncol*, 2015, 10(1): 27 - 43.
- [39] Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(2): 296 - 305.
- [40] Liu Y, Liu Y, Fan ZW, et al. Meta-analysis of the risks of hypertension and QTc prolongation in patients with advanced non-small cell lung cancer who were receiving vandetanib [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(5): 541 - 547.
- [41] Bowlin SJ, Fang X, Wenyi W, et al. Twelve-month frequency of drug-metabolizing enzyme and transporter-based drug-drug interaction potential in patients receiving oral enzyme-targeted kinase inhibitor antineoplastic agents [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(2): 139 - 148.
- [42] Kruse V, Somers A, Van Bortel L, et al. Sunitinib for metastatic renal cell cancer patients: observational study highlighting the risk of important drug-drug interactions [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(3): 259 - 265.
- [43] Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(24): 2231 - 2247.
- [44] Shim JV, Chun B, van Hasselt JGC, et al. Mechanistic systems modeling to improve understanding and prediction of cardiotoxicity caused by targeted cancer therapeutics [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 651.
- [45] Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy [J]. *Precis Oncol*, 2017, 1(1): 31.

收稿日期: 2019 - 10 - 28 修回日期: 2019 - 12 - 28 编辑: 石嘉莹