

· 标准与规范 ·

# 心脏生物标志物用于肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理中国专家共识(2024 版)

中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会

中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学组

通信作者:夏云龙, 大连医科大学附属第一医院心内科, 大连 116000, Email: yunlong\_xia@126.com; 周洲, 中国医学科学院阜外医院检验医学中心, 北京 100037, Email: zhouzhou@fuwaihospital.org; 崔巍, 中国医学科学院肿瘤医院检验科, 北京 100021, Email: wendycuiwei@hotmail.com

**【摘要】** 近年来,恶性肿瘤治疗水平不断发展,肿瘤患者生存期明显延长,肿瘤更多以慢性病的形式长期存在,肿瘤治疗相关心血管毒性日益凸显,严重影响肿瘤患者的有效治疗和生存期,肿瘤心脏病学作为一个新兴学科备受关注。然而,肿瘤患者的心血管疾病常常起病隐匿,早期识别与诊治往往被忽视。合理应用心脏生物标志物对患者肿瘤治疗全程进行心血管疾病危险分层、早期识别和筛查,以及提高肿瘤患者心血管疾病早期诊治水平十分重要。为此,中华医学会心血管病分会肿瘤心脏病学组联合中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会组织相关领域专家编写本共识,旨在为临床医师合理应用心脏生物标志物对肿瘤治疗相关心血管毒性进行规范筛查和管理提供依据。

**【关键词】** 心脏病学; 肿瘤; 肿瘤心脏病学; 心脏生物标志物; 肿瘤治疗相关心血管毒性

## Chinese expert consensus on cardiac biomarkers for monitoring and management of cardiovascular toxicity in cancer therapy (2024 edition)

Cardiovascular Expert Committee of Chinese Medical Doctor Association of Laboratory Medicine; Section of Cardio-Oncology Group of Chinese Society of Cardiology

Corresponding authors: Xia Yunlong, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, China, Email: yunlong\_xia@126.com; Zhou Zhou, Laboratory Medicine Center, Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China, Email: zhouzhou@fuwaihospital.org; Cui Wei, Department of Laboratory Medicine, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China, Email: wendycuiwei@hotmail.com

**【Abstract】** In recent years, the treatment of malignant tumors has continually advanced, significantly extending the survival period of cancer patients. Tumors are increasingly present as chronic diseases over the long term, and the cardiovascular toxicity associated with cancer treatment has become increasingly prominent, severely affecting the effective treatment and survival of cancer patients. As a result, cardio-oncology has gained considerable attention as an emerging discipline. However, cardiovascular diseases in cancer patients often have an insidious onset, and early identification and treatment are frequently overlooked. Throughout the course of cancer treatment, it is crucial to reasonably apply cardiac biomarkers for risk stratification, early identification, and screening of cardiovascular diseases in patients, as well as to improve the early diagnosis and treatment levels of cardiovascular diseases in cancer patients. To this end,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240510-01091

收稿日期 2024-05-10 本文编辑 梁明修

引用本文:中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会,中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学组.心脏生物标志物用于肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理中国专家共识(2024 版)[J].中华医学杂志, 2024, 104(36): 3371-3385. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240510-01091.



中华医学杂志社  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Cardio-Oncology Group, Chinese Society of Cardiology in conjunction with Cardiovascular Expert Committee, China Medical Doctor Association of Laboratory Medicine, organized experts in relevant fields to compile this consensus. It aims to provide a basis for clinicians to standardize the screening and management of cardiovascular toxicity related to cancer treatment through the reasonable application of cardiac biomarkers.

**【Key words】** Cardiology; Neoplasms; Cardio-oncology; Cardiac biomarkers; Cancer therapy-related cardiovascular toxicity

肿瘤心脏病学是指由于肿瘤疾病的特殊性,肿瘤合并心血管疾病(CVD)以及肿瘤治疗导致心血管不良事件风险发生的诊疗策略往往较普通CVD人群存在较大差异,为此专门研究肿瘤患者CVD而提出的新兴交叉学科。欧洲心脏病学会(ESC)肿瘤心脏病学协作组联合欧洲血液学协会、欧洲放射肿瘤学会、国际肿瘤心脏病学会(ICOS)联合发布了《2022 ESC 肿瘤心脏病指南》(以下简称“指南”)<sup>[1]</sup>,对肿瘤心脏病学的基本概念、学科定位、发展方向及各类肿瘤治疗相关心血管毒性(CTR-CVT)进行了详细梳理。肿瘤心脏病学的指导原则是临床多学科的整合,推荐的治疗策略需充分考虑安全性(CVD角度)及有效性(肿瘤学角度)。与普通人群的CVD不同,肿瘤患者的CVD常常起病隐匿,临床表现多不典型,早期识别与诊断存在困难。合理应用心脏生物标志物对患者在肿瘤治疗全程进行心血管疾病危险分层、筛查和识别,以及对提高肿瘤患者心血管疾病早期诊断水平十分重要。本共识旨在为临床医师合理应用心脏生物标志物对CTR-CVT进行筛查和管理提供参考。

## 一、本共识制订方法学

### (一)共识发起机构与专家组成员

本共识制订由中华医学会心血管病分会肿瘤心脏病学组联合中国医师协会检验医师分会心血管专业委员会发起,邀请国内心血管病学、肿瘤学、检验医学以及肿瘤心脏病学等领域42名资深专家成立工作组。共识制订工作于2022年12月启动,于2024年3月定稿。

### (二)共识使用者与应用目标人群

本共识适用于各级医疗机构和管理机构组织开展已知或具有重要应用前景的心脏生物标志物在肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理指导工作。本共识的使用者包括但不限于各级医疗机构肿瘤心脏病相关医务工作者。共识推荐意见的应用目标人群为潜在肿瘤治疗相关心血管毒性患者。

### (三)关键问题遴选与确定

通过系统检索肿瘤心脏病学领域已发表的指

南、共识、综述类文献及部分专家述评,工作组根据我国心脏生物标志物在肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理过程中的关键临床问题,确定共识的初步框架,根据每一轮咨询中专家们的讨论和反馈意见,进一步明确本共识的关键方向。

### (四)证据检索

共识制订工作组成立了证据检索与评价小组,针对最终纳入的关键问题,按照人群、干预、对照和结局原则进行文献检索。在制定推荐意见时,专业委员会使用了基于所有可用数据的循证方法,首先检索国内外数据库PubMed、中国知网及万方数据库中近20年相关文献,文献类型包括指南/共识/专家意见、系统综述/回顾分析、随机对照试验、队列研究等形成共识文献库。此外,工作组还对心脏生物标志物在肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理相关综述指南的参考文献进行检索,参考了《2022 ESC 肿瘤心脏病指南》<sup>[1]</sup>《美国心脏协会(AHA)心脏生物标志物在肿瘤患者中的应用前景科学声明》<sup>[2]</sup>《心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用中国专家共识》<sup>[3]</sup>《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版)》<sup>[4]</sup>《2020 ESC/心力衰竭协会(HFA)血清生物标志物在肿瘤治疗中心血管毒性监测中的作用声明》<sup>[5]</sup>等相关国际最新指南或共识。证据检索截止日期为2024年2月29日。

### (五)推荐分类与证据级别

推荐分类与证据级别通过专家会议讨论形成共识内容及相关治疗建议。本共识中的推荐分类及证据级别主要参考了国际心脑血管病指南和常用标准,直至达成共识(表1、2)。

### (六)推荐意见形成

专家组基于证据评价小组提供的国内外证据,同时考虑我国潜在肿瘤治疗相关心血管毒性患者的真实临床情况及干预措施的效益风险后,初步拟定肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理关键问题的推荐意见。2023年3—12月共开展了四轮的讨论沟通,向42名专家发出邀请,对共识推荐进行



表 1 推荐类别分类、定义及相关术语

| 推荐类别   | 定义  | 术语      |
|--------|---|---------|
| I 类    | 有证据已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗              | 推荐/建议   |
| II 类   | 有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗              |         |
| II a 类 | 有关的证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的         | 应该考虑    |
| II b 类 | 有关的证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效,应用这些操作或治疗可能是合理的  | 可以考虑    |
| III 类  | 有证据已证实和(或)一致公认为无用和(或)无效,甚至对一些病例可能有害的操作或治疗 | 不推荐/不建议 |

表 2 证据水平分类及定义

| 证据水平 | 定义                            |
|------|-------------------------------|
| A    | 资料来源于多项随机对照研究或荟萃分析            |
| B    | 资料来源于单项随机对照研究或多项非随机对照研究       |
| C    | 仅为专家共识、建议、小型临床研究、回顾性研究或注册登记研究 |

讨论、反馈和修改,对有争议的推荐意见多次讨论,最终均达成共识。

本共识不具备强制性,不作为医疗事故鉴定和医学责任认定依据,仅供医疗机构涉及肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理相关医护人员参考。

二、肿瘤治疗相关心血管毒性

(一)概述

恶性肿瘤与 CVD 是全球疾病负担最重的两类疾病<sup>[6]</sup>,二者常伴有共同的危险因素。肿瘤可侵犯心脏、血管及其附属结构,多数化学治疗(化疗)药物具有心血管致病性,放射治疗(放疗)可直接造成心脏和血管损伤,近年兴起的靶向治疗、免疫检查点抑制剂(ICIs)等诱导的心血管不良事件临床亦不鲜见<sup>[5,7]</sup>。CTR-CVT 主要包括肿瘤治疗相关心功能不全(CTRCD)、冠状动脉疾病、瓣膜性心脏病、心律失常、高血压、血栓栓塞性疾病、出血并发症、周围动脉疾病、肺动脉高压及心包疾病 10 个类别<sup>[1]</sup>。

(二)心脏生物标志物在肿瘤治疗相关心血管毒性诊疗中的应用

个体化筛查监测是 CTR-CVT 早发现、早诊治的基础<sup>[8]</sup>。鉴于 CVD 与肿瘤存在诸多共同致病基础,而许多生物标志物是某些基本病理生理学过程的中间产物,如 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)与炎症反应,利钠肽与神经内分泌异常激活,半乳糖凝集素-3(Galectin-3)与细胞增殖等,这些病理生理过程在 CVD 和肿瘤的发生发展中常常并行存在,故此类生物标志物水平的变化可能对两类疾病的发生发展具有双重提示作用。

事实上,理想的生物标志物应当能从疾病诊

断、危险分层、病情评估、疗效观察和预后判断等多个维度为临床医师提供参考,甚至在一些情况下可作为治疗靶标。其测量方法需稳定可靠,兼备较强的灵敏度、特异度,且价格不能过于昂贵。目前只有为数不多的几个心脏生物标志物如心肌肌钙蛋白(cTn)、利钠肽在识别心肌损伤、评估心脏负荷等方面能满足上述要求<sup>[9]</sup>,宜在高风险患者中推广<sup>[2]</sup>。

(三)肿瘤患者基线风险评估指导肿瘤治疗相关心血管毒性的筛查和管理

对肿瘤患者进行肿瘤治疗前 CVD 风险评估时,应在充分考虑经典 CVD 危险因素的基础上,将肿瘤本身特点、肿瘤治疗方案纳入考量。对于所有计划接受潜在心血管毒性治疗的肿瘤患者都必须进行基线评估,基线评估主要包括病史采集(年龄、性别、基因)、CVD 危险因素、既往 CVD 病史、既往心血管毒性治疗、心电图、经胸超声心动图(TTE)和心脏生物标志物,其中 B 型利钠肽(BNP)/N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)及 cTn 基线测量尤为重要,有助于明确患者在肿瘤治疗前的心血管风险以及肿瘤治疗期间与之后的监测和随访强度。基线风险评估根据具体肿瘤药物进行细致的危险分层可使用欧洲心脏病学会心力衰竭协会-国际肿瘤心脏病学会(HFA-ICOS)基线心血管风险评估表进行计算<sup>[10]</sup>,本共识基于实用性,将 HFA-ICOS 基线心血管风险评估表做以归纳简化,肿瘤患者基线危险分层(低、中、高、极高风险)可以参照表 3 进行评定。

需要注意,肿瘤患者 CTR-CVT 应进行动态评估,其绝对风险取决于肿瘤患者基线危险因素,并且随着肿瘤治疗时间而发生变化。当肿瘤患者基线合并 CVD 时,生物标志物基线水平可能会升高,通过监测生物标志物动态变化可帮助临床医师识别是患者原本就合并 CVD 还是后续肿瘤治疗所导致的心肌损伤,为后续个体化监测、治疗、管理 CTR-CVT 提供帮助。

(四)肿瘤治疗相关心血管毒性的预防

CTR-CVT 的一级预防旨在避免或降低不伴



表 3 肿瘤治疗相关心血管毒性基线危险因素

| 风险程度 | 治疗相关危险因素  | 患者相关危险因素  |
|------|---|---|
| 低风险  | 应用低剂量 AC 方案化疗(如阿霉素 $<200\text{ mg/m}^2$ , 表阿霉素 $<300\text{ mg/m}^2$ );应用心肌毒性较小的脂质体剂型;应用曲妥珠单抗前未应用 AC 药物  | 18~50 岁   |
| 中风险  | 中等剂量 AC 方案化疗(如阿霉素 $200\sim400\text{ mg/m}^2$ , 表阿霉素 $300\sim600\text{ mg/m}^2$ );应用 AC 方案化疗后应用曲妥珠单抗;应用 VEGF 酪氨酸激酶抑制剂;应用第 2 代或第 3 代 Bcr-abl 酪氨酸激酶抑制剂;应用蛋白酶体抑制剂;联用 ICI                                    | 51~64 岁;合并 1~2 个 CVD 危险因素,如高血压、糖尿病/胰岛素抵抗、血脂异常、吸烟、肥胖   |
| 高风险  | 同时应用 AC 方案和曲妥珠单抗;大剂量 AC 方案化疗(阿霉素 $\geq 400\text{ mg/m}^2$ , 表阿霉素 $\geq 600\text{ mg/m}^2$ );中等剂量 AC 方案化疗联合左胸部放疗;AC 方案化疗后 cTn 升高;大剂量放疗(包含心脏的左胸部放疗,放疗剂量 $>30\text{ Gy}$ );曾接受 AC 方案化疗的患者,应用 VEGF 酪氨酸激酶抑制剂 | $\geq 65$ 岁;合并 $\geq 2$ 个 CVD 危险因素,如高血压、糖尿病/胰岛素抵抗、血脂异常、吸烟、肥胖;接受肿瘤治疗前已出现 LVEF 下降,或 LVEF 接近参考范围低限(LVEF 50%~54%) |
| 极高风险 | 既往蛋白酶体抑制剂相关心血管毒性  | 合并 CVD,如 HF、心肌病、冠心病、外周血管疾病、严重的心脏瓣膜病、心律失常(房颤、房扑、室速等)   |

注:AC 为蒽环类;VEGF 为血管内皮细胞生长因子;ICIs 为免疫检查点抑制剂;cTn 为心肌肌钙蛋白;CVD 为心血管疾病;LVEF 为左室射血分数;HF 为心力衰竭

CVD 的患者因肿瘤治疗而发生的心血管损伤。在肿瘤治疗前、治疗期间和治疗后推荐<sup>[11]</sup>:(1)当需要进行蒽环类(AC)方案化疗时,对于高风险和极高风险的成年肿瘤患者,应考虑应用右雷佐生及脂质体 AC 药物;(2)对于接受 AC 方案化疗和(或)抗人表皮生长因子受体 2(HER2)治疗或接受可能导致心力衰竭(HF)的靶向肿瘤药物治疗的高风险和极高风险患者,应考虑将他汀类药物和 HF 治疗药物[血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)/和 $\beta$ -受体阻滞剂]用于一级预防<sup>[1,12]</sup>。

CTR-CVT 的二级预防是指对既往存在 CVD 患者的干预,包括既往存在的 CTR-CVT,以及肿瘤治疗过程中新发的 CTR-CVT。推荐根据相应适用的指南,在肿瘤治疗之前、期间和之后进行 CVD 管理<sup>[1]</sup>。

### 三、cTn、利钠肽

#### (一)cTn、利钠肽基本特征

1. cTn:Tn 是由 TnC、TnT 和 TnI 3 个亚基组成的一种异三聚体复合物。由于 TnC 是钙离子的结合亚基,在骨骼肌和心肌中的 TnC 是相同的,缺乏特异性,导致 cTnC 不适合用于临床诊断。cTnT 和 cTnI 作为心脏特有的结构蛋白,与骨骼肌中对应的蛋白基因的染色体位置不同,编码的氨基酸顺序和分子量都不全相同,具有独特的抗原表位及高度心肌特异性。

cTnI 和 cTnT 在临床应用时各具特点。当心肌损伤时 cTn 最快可在 2~4 h 释放入血并被检测到,在 10~15 h 达峰,根据损伤程度可在 5~14 d 恢复至基线水平。cTnT 在心肌梗死后可快速达峰,随后缓慢降低。下降过程中(第 4~5 天),由于含 cTnT

的相关片段进一步酶解而出现轻度二次升高,称为“双峰现象”<sup>[3]</sup>。其中高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTn)检测技术的发展可准确定量非常低浓度的 cTn,只要达到且超过 99% 健康人群即可发现,在心肌细胞损伤 1 h 内即可检测到<sup>[13]</sup>。目前广泛接受的 hs-cTn 检测的定义:“指南可接受”指的是在 50% 以上表观健康人群中检测到 cTn,且参考范围上限第 99 百分位值的检测变异系数 $\leq 10\%$ ;“临床适用”指的是 $10\% < \text{变异系数} \leq 20\%$ <sup>[14]</sup>。hs-cTn 自问世以来尚未有指南定义的健康个体,以建立“正确”的第 99 百分位值。美国临床实验室标准协会和国际临床化学联合会建议应根据不同亚类(性别、年龄、种族、标本类型)建立各自的第 99 百分位值<sup>[15]</sup>。选择能够优先识别比较稳定的氨基酸序列的抗体,有助于 cTn 免疫检测的标准化,利于提高灵敏度和特异度。各种检测方法使用针对不同抗原决定簇的 cTn 抗体,其免疫反应必然各自不同<sup>[16]</sup>。在比较研究 hs-cTnI 和 hs-cTnT 变化时,应考虑不同厂商之间的差异,第 99 百分位参考上限具有方法学特异性<sup>[13]</sup>。随着高灵敏度 cTn 检测方法的发展,除心肌缺血和梗死外,其他可导致肿瘤患者 cTn 水平升高的主要原因包括急性冠状动脉综合征、应用 AC 等化疗方案、急性肺栓塞、ICI 治疗相关心肌炎、房性或室性快速性心律失常、急性心包炎、应激性心肌病、浸润性心肌病等<sup>[17]</sup>。因此,在判定 CTR-CVT 发生与否要与以上情况相鉴别,cTn 动态监测结合临床情况是明确心肌损伤原因的重要手段。若 cTn 水平高于参考范围上限,且变化幅度 $>20\%$ ,应考虑为急性心肌损伤;如持续升高状态,且增幅变化 $<20\%$ ,则可能为慢性心肌损伤<sup>[3]</sup>。



cTn 是检测心肌损伤的金标准,由于 cTn 的灵敏度、特异度高于磷酸肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶和天冬氨酸转氨酶等标志物,是目前 CTR-CVT 应用最广泛的生物标志物<sup>[18]</sup>,对诊断心肌梗死具有高灵敏度和特异度,可在发生不可逆的 CTRCD 之前,可检测到 cTn 水平升高,提示临床医师需优化诊疗,防治肿瘤患者早期 CTR-CVT 的发生发展<sup>[19]</sup>。

生物标志物和 TTE 监测 CTR-CVT 互补。在监测 CTR-CVT 方面,左室射血分数(LVEF)水平降低发生较晚,整体纵向应变(GLS)作为早期心肌功能异常的灵敏指标,可以预测未来 CTRCD 风险的发生<sup>[20]</sup>。国际超声心动图协会以及美国临床肿瘤学会均推荐肿瘤患者进行 GLS 测定,GLS 与基线值相比下降>15% 提示异常,且有研究认为接受潜在心血管毒性化疗的患者中 GLS 测定比 LVEF 更灵敏<sup>[21]</sup>。研究表明 cTn 水平升高的患者发生 CTRCD 风险相应升高<sup>[22]</sup>,通过将 cTnI 与 GLS 检测相结合,可将 CTR-CVT 的预测灵敏度提升至 87%(GLS 为 74%,cTnI 仅为 48%)<sup>[20]</sup>。另外,超声心动图多普勒参数——Tei 指数、二尖瓣环收缩期峰值速度联合血清 hs-cTnT 可监测早期 AC 药物引起的心血管毒性<sup>[23]</sup>。

2. 利钠肽:利钠肽家族包括 A 型(ANP)、BNP、C 型(CNP)、D 型(DNP)和血管钠肽(VNP)等,ANP 和 BNP 是反映血管内压力和容积的标志物<sup>[24]</sup>,同时也是检测 CTR-CVT 的重要指标。当心肌细胞受到牵拉刺激后,首先分泌 B 型利钠肽原前体(pre-proBNP),随后形成 B 型利钠肽原(proBNP),proBNP 在内切酶的作用下裂解为有利钠、利尿、扩血管等生物活性的 BNP 和无活性的 NT-proBNP。临床实验室检测的利钠肽相关项目包括 BNP、NT-proBNP、proBNP 和心房利钠肽前体中间片(MR-proANP),后两种项目目前国内没有开展。BNP/NT-proBNP 对于心脏功能的临床评估价值基本相同,但又存在一些差异,NT-proBNP 体外稳定性优于 BNP,不易受抗凝剂、采集容器、体位和昼夜节律变化的影响<sup>[25]</sup>。BNP 由血清中的利钠肽受体 C 和中性内肽酶降解,NT-proBNP 在肌肉、肝脏等组织器官中降解,BNP 具有生物活性,对心脏功能的反应、即时性更强,NT-proBNP 受沙库巴曲缬沙坦、重组人脑利钠肽等抗 HF 药物影响较小。目前在 ESC 和 AHA 指南中,BNP 及 NT-proBNP 是对所有疑似 HF 患者推荐的首选标志物,并被写入最新 HF 指

南诊断定义<sup>[26-27]</sup>。需注意,在老年或女性患者中利钠肽基线水平会有所提高,肥胖则会使利钠肽基线水平下降<sup>[28]</sup>。

利钠肽是 CTR-CVT 的独立预测因子。众多研究表明,利钠肽与肿瘤治疗引起的 CTRCD 发生发展密切相关。但肿瘤患者利钠肽升高的原因包括心源性因素(HF、急性冠状动脉综合征、肺栓塞、心肌炎、肥厚型或限制型心肌病、心脏瓣膜病、房性或室性快速性心律失常、心脏电复律、涉及心脏的外科手术、肺动脉高压等)和非心源性因素(高龄、缺血性脑卒中、蛛网膜下腔出血、肝肾功能不全、副肿瘤综合征、慢性阻塞性肺疾病、严重感染、贫血、严重的代谢和激素异常等),但这些因素可能会降低利钠肽对于 CTR-CVT 诊断的准确性<sup>[29]</sup>。

(二)cTn、利钠肽在特定肿瘤治疗及随访中的监测作用

1. AC:AC 方案化疗对实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤具有良好疗效,可随累积剂量增加出现不可逆的心血管损伤,如阿霉素累积剂量 300 mg/m<sup>2</sup> 引起 HF 的发生率为 1.7%,400 mg/m<sup>2</sup> 为 5%,500 mg/m<sup>2</sup> 为 16%,550 mg/m<sup>2</sup> 为 26%<sup>[8]</sup>。AC 方案所致不同形式的心血管毒性主要包括急性、亚急性或慢性的血管毒性<sup>[30]</sup>,具体也可细分为早发型和迟发型心血管毒性<sup>[31]</sup>。结合心脏生物标志物(cTn 和利钠肽)和 TTE(LVEF 和 GLS)的临床评估对于识别 AC 所致有/无症状的 CTRCD 具有较高的阴性预测价值<sup>[5,32]</sup>。

(1)早发型 AC 方案化疗相关心血管毒性:用于监测 AC 方案化疗引起的心血管毒性的典型生物标志物是 cTn 及利钠肽。研究发现,AC 方案化疗后 cTn 水平升高在预测 LVEF 降低方面发挥着至关重要的作用<sup>[22]</sup>。另外,与 cTn 水平短暂升高相比,cTn 水平持续升高与 CTRCD 及更高的主要不良心血管事件(MACE)发生率相关<sup>[19]</sup>。

BNP/NT-proBNP 检测是评估检测接受 AC 方案化疗的肿瘤患者心血管毒性的另一个重要的心脏生物标志物。BNP/NT-proBNP 的增加也与 LVEF 降低有关,其水平升高可以比 TTE 更早地发现 CTRCD,因此 BNP/NT-proBNP 可能有助于识别 AC 方案化疗患者早期心血管毒性的发生。在 AC 方案化疗期间,BNP>100 ng/L 是 HF 的预测指标,使用 BNP 临界值 30 ng/L[接近 ESC 排除 HF 的临界值(35 ng/L)]排除远期 HF 的阴性预测水平可达到 98%<sup>[33]</sup>。另有研究发现在 AC 方案化疗前,





NT-proBNP 水平升高是肿瘤患者全因死亡的独立预测因子<sup>[34]</sup>, AC 方案化疗后 NT-proBNP 水平升高与肿瘤患者短期预后存在显著的相关性。

(2) 迟发型 AC 化疗相关心血管毒性: 目前心脏生物标志物对于判断迟发型 AC 方案化疗心血管毒性的证据尚存在争议<sup>[35]</sup>。因此, 心脏生物标志物对于判断迟发型 AC 方案化疗引起的心血管毒性的有效性尚需更多临床证据。

**推荐意见 1:** 推荐在 AC 方案化疗前, 无论基线心血管风险高低, 均建议行基线 cTn 及 BNP/NT-proBNP 测定。( I , A )

**推荐意见 2:** 推荐监测心脏生物标志物同时结合影像学监测, 首选的监测方法是 TTE 评估 LVEF 及 GLS。( I , A )

**推荐意见 3:** 在急性和早发型 AC 心血管毒性监测中, cTn 优于 BNP/NT-proBNP, 而在迟发型 AC 心血管毒性监测中, BNP/NT-proBNP 优于 cTn。( I , B )

**推荐意见 4:** 对于低、中风险患者, 推荐 AC 方案化疗第 2、4、6 周期前, 末次化疗后 3 个月行 cTn、BNP/NT-proBNP、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 测定。对于高、极高风险患者, 推荐 AC 方案化疗每个周期前, 末次化疗后 3、12 个月行 cTn、BNP/NT-proBNP、CK-MB 测定。( I , A )

2. 抗 HER2 靶向治疗: 以曲妥珠单抗为主的抗 HER2 靶向疗法通常与化疗相结合, 可显著改善 HER2 阳性乳腺癌患者的复发率及总体生存率<sup>[36]</sup>, CTRCD 及 HF 是抗 HER2 靶向治疗最常见的心血管毒性, 其所致心血管损伤多可在及时干预后部分或完全缓解, 具有可逆性。在接受曲妥珠单抗治疗的早期及转移性 HER2 阳性乳腺癌患者中, 通过 cTnI 检测曲妥珠单抗诱导的心血管毒性发生率为 17%<sup>[37]</sup>。

早期 HER2 阳性乳腺癌患者在开始肿瘤治疗后 3 个月即可检测到 hs-cTnI 水平升高, 高水平 hs-cTnI 可预测 CTRCD 发生发展<sup>[20]</sup>。HERA 试验中通过测量接受曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者的 cTn 和 NT-proBNP<sup>[38]</sup>, 19% 的患者在 AC 方案化疗后和曲妥珠单抗治疗前检测到基线 cTn 水平升高, cTn 水平升高可预测随后在曲妥珠单抗治疗期间 LVEF 的降低, 有效地支持 AC 方案化疗与曲妥珠单抗对心肌细胞的损伤存在协同作用。需注意, 在曲妥珠单抗治疗期间, 连续 BNP/NT-proBNP 测定在预测 LVEF 的后续降低方面

比 cTn 更灵敏<sup>[39]</sup>。转移性 HER2 阳性乳腺癌患者在长期接受曲妥珠单抗治疗中, 通过 cTn 和 BNP/NT-proBNP 测定可观察到晚期心功能降低<sup>[40]</sup>。

**推荐意见 5:** 推荐高、极高风险患者抗 HER2 靶向治疗前, 需行基线 cTn、BNP/NT-proBNP 测定。( I , A )

**推荐意见 6:** 推荐监测心脏生物标志物同时结合影像学监测, 首选的监测方法是 TTE 评估 LVEF 及 GLS。( I , A )

**推荐意见 7:** 对于 HER2 靶向治疗前行 AC 方案化疗的低、中风险患者, 需行 cTn 基线测定。( I , A )

**推荐意见 8:** 对于低、中风险患者, 推荐 HER2 靶向治疗期间每 3 个周期, 末次化疗后 12 个月行 cTn、BNP/NT-proBNP 测定。对于高、极高风险患者, 推荐 HER2 靶向治疗期间每 2~3 个周期, 末次化疗后 3、12 个月行 cTn、BNP/NT-proBNP 测定。( I , A )

**推荐意见 9:** AC 方案化疗联合曲妥珠单抗建议将推荐意见 4、8 相结合, 个体化制定更为严密的心脏生物标志物随访监测策略。( II a , B )

3. 血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 抑制剂治疗: 靶向 VEGF 抑制剂治疗与 CVD 密切相关, 主要表现为高血压、CTRCD<sup>[41]</sup>。VEGF 抑制剂相关高血压呈剂量依赖性、可逆性, 表现为用药后短期内即可发生高血压, 减量或者停用 VEGF 抑制剂后血压逐渐回落, 多数可通过降压药物有效控制<sup>[42]</sup>。另外, 抗 VEGF 治疗也可能对心肌细胞产生直接毒性或导致微血管功能受损, 造成心肌缺血及动静脉血栓事件的发生。心脏生物标志物与靶向抗 VEGF 的治疗所致心血管毒性的研究仍在进行中。基于现有临床研究, 目前没有证据支持在接受抗 VEGF 治疗期间的肿瘤患者中常规监测 cTn。而 BNP/NT-proBNP 水平的升高通常反映心室壁应力增加, BNP/NT-proBNP 水平变化可能先于 LVEF 降低或 HF 发生, 具有一定的预测作用<sup>[43]</sup>。

**推荐意见 10:** 推荐抗 VEGF 治疗之前, 除低风险患者外, 常规行基线 cTn、BNP/NT-proBNP 测定。( I , A )

**推荐意见 11:** 对于中风险患者, 推荐抗 VEGF 治疗第 1 年每 4 个月行 1 次 BNP/NT-proBNP 测定。对于高、极高风险患者, 推荐抗 VEGF 治疗后 4 周, 第 1 年每 3 个月行 1 次 BNP/NT-proBNP 测定。( I , A )

4. 蛋白酶体抑制剂: 蛋白酶体是负责降解功能不全或非必要蛋白质的复合物, 在心肌细胞中具有



重要的维持功能,如果这种维持功能受损,可能会导致心血管毒性的产生及增加 CTRCD 发生风险<sup>[44]</sup>。在蛋白酶体抑制剂治疗的骨髓瘤患者中,大多数 MACE 主要发生在治疗的前 3 个月,BNP/NT-proBNP 的升高尤为常见,预示后续 MACE 事件的发生具有较高风险,而 cTn 水平升高发生频率较低<sup>[45]</sup>。最新研究表明,在蛋白酶体抑制剂治疗期间,NT-proBNP 从基线水平增加到 >5 000 ng/L 可预测死亡风险,而在接受卡非佐米或硼替佐米治疗的复发多发性骨髓瘤患者中,NT-proBNP 水平升高可预测后续 MACE 发生<sup>[46-47]</sup>。HF(尤其是射血分数保留型 HF)是心脏淀粉样变的常见表现,其也是蛋白酶体抑制剂治疗的一个重要不良反应。在一项针对使用卡非佐米治疗的骨髓瘤患者的安全性分析中,7.2% 的患者出现新发 HF<sup>[48]</sup>。

**推荐意见 12:** 推荐所有患者在接受蛋白酶体抑制剂治疗前行基线 BNP/NT-proBNP 测定。(I, A)

**推荐意见 13:** 心脏淀粉样变患者在接受蛋白酶体抑制剂治疗前基线、治疗期间每 3~6 个月测定 cTn、BNP/NT-proBNP。(I, B)

**推荐意见 14:** 在卡非佐米或硼替佐米治疗的前 6 个周期中,推荐所有患者每个周期行 1 次 BNP/NT-proBNP 测定;在伊沙佐米治疗期间,推荐所有患者每 2 个月行 1 次 BNP/NT-proBNP 测定。(I, A)

5. ICI: ICI 在各种肿瘤治疗中显著改善肿瘤患者预后,但也可导致免疫相关的心血管不良事件,多由 T 细胞活化后对正常组织的过度免疫反应导致,包括心肌炎、血管炎、心包炎、心律失常、非炎症性 CTRCD 及 HF,其中以心肌炎最为常见。ICI 相关心肌炎具有出现症状较早(初次接触 ICI 后的中位时间为 30 d),高死亡风险(死亡率为 50%)的特点<sup>[49]</sup>。虽然心肌内膜活检是 ICI 相关心肌炎诊断的金标准,但因是侵入性操作,并且存在炎症细胞浸润的异质分布,诊断准确性低<sup>[50]</sup>。cTn 作为非侵入性指标,具有高灵敏度、特异度,其水平升高可作为 ICI 相关心肌炎诊断的关键指标<sup>[51]</sup>。然而,在 ICI 相关心肌炎的大型研究中,只有 94% 的患者出现 cTn 水平升高,存在 6% 的临床病例通过活检证实为 cTn 水平正常的 ICI 治疗相关心肌炎<sup>[52]</sup>,约 70% 的心肌炎患者出现 BNP/NT-proBNP 水平升高。怀疑 ICI 相关心肌炎诊断需结合心电图、TTE 及心脏生物标志物、炎症标志物、D-二聚体结果,必要时

行心脏核磁。若 ICI 相关心肌炎诊断成立(除亚临床心肌损伤外),需立即停用 ICI,肿瘤心脏病学多学科团队介入指导治疗。糖皮质激素作为 ICI 相关心肌炎治疗的首选及核心方案,早期、足量的应用糖皮质激素有助于改善 ICI 相关心肌炎预后,规律减量糖皮质激素直至 cTn、BNP/NT-proBNP 恢复到基线水平后方可停用。ICI 相关心肌炎诊断请参阅《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识》<sup>[4]</sup>。此外,ICI 可加速冠状动脉斑块破裂、冠状动脉内血栓形成,从而导致急性冠状动脉综合征。对于 ICI 相关急性冠状动脉综合征的诊断与非肿瘤患者相同,仍基于症状、心电图及 cTn 连续监测,并结合冠状动脉 CT 及冠脉造影结果<sup>[1]</sup>。

**推荐意见 15:** 推荐 ICI 治疗之前,常规行基线 cTn、BNP/NT-proBNP 测定,同时进行基线心脏风险评估,包括采集临床病史和心血管危险因素、心电图、TTE,并考虑测定 CK-MB 及自身免疫抗体。(I, A)

**推荐意见 16:** 推荐所有新发心脏相关临床症状的患者,均需暂停 ICI 治疗,直至排除心肌炎诊断,并启动肿瘤心脏病学多学科团队会诊制定个体化监测及治疗方案。(I, B)

**推荐意见 17:** 对确定为 ICI 相关的亚临床心肌损伤,推荐将 cTn 和心电图监测频率增加至每周 1 次,直至 cTn 水平恢复到基线或保持相对稳定且无新出现的心电图或影像学异常,可将监测频率降低到每个治疗周期前 1 次。(I, B)

**推荐意见 18:** 推荐在激素减量期间每周随访症状、体征、心电图及 cTn、BNP 或 NT-proBNP,同时推荐在激素停用后的 3 个月内,至少每 2~3 周进行上述随访。(I, B)

**推荐意见 19:** ICI 相关心血管毒性作用的心脏生物标志物随访监测策略见表 4。(I, A)

6. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T): CAR-T 作为一种新型肿瘤疗法,诱导肿瘤细胞发生细胞焦亡的同时可引起巨噬细胞、内皮细胞、树突状细胞等释放 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、干扰素(IFN)- $\gamma$  等炎症因子,导致细胞因子释放综合征(CRS)的发生。而 CAR-T 治疗相关的心血管毒性事件常伴随着 CRS 出现,CRS 被认为是导致 CAR-T 治疗相关心血管毒性发生的原因<sup>[53-54]</sup>。CAR-T 所致心血管毒性包括低血压、心肌收缩功能障碍、校正后 QT 间期延长及心律失常。研究表明,在 CAR-T 治疗的患者中,有多达 54% 的患者 cTn 水平





表 4 ICI 相关心血管毒性作用的生物标志物监测策略

| 监测人群                    | 监测策略   |
|-------------------------|--|
| 心血管疾病风险基线评估(所有患者)       | (1)临床病史和危险因素评估;(2)心电图;(3)cTn;(4)BNP或NT-proBNP;(5)TTE;(6)考虑测定CK-MB及自身免疫抗体   |
| ICIs 治疗期间监测(高风险、极高风险患者) | (1)推荐接受首剂 ICIs 注射 7 d 后随访症状、体征、心电图及 cTn、BNP 或 NT-proBNP;(2)如果 ICIs 治疗 2、3、4 周期前行心电图和 cTn 检查正常,减少至每 3 个化疗周期行心电图和 cTn 检查直至完成治疗来监测亚临床 ICIs 相关 CV 毒性;(3)考虑对高危患者进行 TTE 检查(ICIs 治疗 2 周期后),如果患者在基线时存在左心室或右心室功能异常,应考虑每 3~6 个月复查 TTE;(4)推荐需长程(>12 个月)ICIs 治疗的患者每 6~12 个月行 CV 风险评估;(5)如果新发 cTn、BNP 或 NT-proBNP 升高,心电图或 TTE 异常,肿瘤心脏病学专家会诊 |
| 所有患者                    | (1)如果出现新发心脏症状(如胸痛、呼吸困难、心悸或晕厥),急查心电图、TTE、cTn、BNP 或 NT-proBNP;(2)如有任何新发异常,肿瘤心脏病学专家会诊   |

注:cTn 为心肌肌钙蛋白;BNP 为 B 型利钠肽;NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽原;TTE 为经胸超声心动图;CK-MB 为肌酸激酶同工酶 MB;ICIs 为免疫检查点抑制剂;CV 为心血管

升高,28% 的患者出现 LVEF 降低<sup>[55]</sup>。另外,因 LVEF<40% 是 CAR-T 治疗的一个相对禁忌,需通过 TTE 评估 LVEF,从而排除明显的心包积液和心脏结构异常<sup>[56]</sup>。美国移植和细胞疗法协会(ASTCT)制定了 CRS 标准化分级的指导原则共识<sup>[57]</sup>,如 CRS 诊断成立,予托珠单抗治疗,当两剂托珠单抗不能控制 CRS 时,应使用地塞米松。

**推荐意见 20:** CAR-T 治疗前,推荐行基线 cTn、BNP/NT-proBNP 测定。(Ⅰ, A)

**推荐意见 21:** 推荐基线 TTE 评估 LVEF 及 GLS,同时测量心电图。(Ⅰ, A)

**推荐意见 22:** CAR-T 治疗当天,治疗后 3 和 7 d 推荐行 cTn、BNP/NT-proBNP 检测。(Ⅱa, B)

**推荐意见 23:** 对于 CAR-T 治疗过程中 ASTCT>2 的 CRS 患者,推荐更为密切的 cTn、BNP/NT-proBNP 以及 TTE 监测。(Ⅱa, B)

7. 放射治疗:放疗的心血管毒性主要源自射线对放射野内及其周边正常组织的损伤,发生机制主要与炎症迁延所致心肌及血管壁纤维化,内皮损伤所致微循环障碍、动脉粥样硬化及血栓形成等因素有关。心肌损伤程度与放射剂量、范围、放疗技术息息相关,可能会发展为急性或慢性缩窄性心包炎、限制性心肌病、瓣膜病、冠状动脉疾病、心律失常、颈动脉疾病和其他血管疾病<sup>[58]</sup>。在放疗之后可见 cTnT 和 cTnI 水平升高,其与放射剂量呈正相关,与放射剂量<10 Gy 的患者相比,放射剂量>10 Gy 增加非小细胞肺癌患者的 MACE 风险,放疗后 5 年 MACE 的发生率约为 5%<sup>[59]</sup>。放疗往往导致迟发型心血管毒性,HF 发生的时间为(5.8±3.4)年<sup>[60]</sup>,后期 BNP/NT-proBNP 水平增加有助于识别迟发型 CTRCD 患者<sup>[58]</sup>。

**推荐意见 24:** 推荐放疗前的肿瘤患者行基线 cTn、BNP/NT-proBNP 测定。(Ⅰ, A)

**推荐意见 25:** 推荐放疗后 24 h 和 1 个月行 cTn、BNP/NT-proBNP 测定。(Ⅱa, B)

**推荐意见 26:** 推荐放疗后每 2 年监测 cTn、BNP/NT-proBNP,以便早期发现迟发型心血管毒性。(Ⅰ, B)

8. 其他:造血干细胞移植(HSCT)治疗是众多血液系统恶性肿瘤的潜在治愈性疗法,全面的心血管评估(包括 BNP/NT-proBNP、心电图和 TTE)已成为 HSCT 前风险评估的核心内容<sup>[61]</sup>。对于接受 HSCT 的患者,推荐所有患者行基线 BNP/NT-proBNP 测量,高风险患者需在 HSCT 治疗 3、12 个月后每年行 BNP/NT-proBNP 监测。

恶性肿瘤在应激性心肌病(TTS)患者中发病率,是导致病情恶化的危险因素,恶性肿瘤本身、肿瘤治疗(氟尿嘧啶、ICIs、VEGF 抑制剂)是 TTS 的触发或易感因素<sup>[62-63]</sup>。推荐疑似 TTS 的肿瘤患者应行包括病史采集、心电图、TTE、心脏生物标志物(cTn 和 BNP/NT-proBNP)和心脏 MRI 检查,多数患者需要行冠状动脉造影以排除急性心肌梗死<sup>[64-65]</sup>。

### (三)cTn、利钠肽异常处理建议

肿瘤治疗前,肿瘤患者需行基线风险评估,高风险、极高风险患者需肿瘤心脏病多学科团队会诊,评估是否可以应用一线肿瘤治疗或调整为二线无心血管毒性肿瘤治疗方案。

肿瘤治疗中,根据肿瘤药物分类、危险分层需个体化动态监测心脏生物标志物。若 cTn、BNP/NT-proBNP 水平升高,需肿瘤心脏病学多学科团队会诊,结合心电图、TTE,评估是否应停止肿瘤治疗,并及时启动心脏保护治疗[ACEI/ARB/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂和(或)β-受体阻滞剂和(或)螺内酯和(或)钠-葡萄糖协同转运蛋白2],





何时再次启动肿瘤治疗需肿瘤心脏病多学科团队共同决策<sup>[66-67]</sup>。需注意,cTn异常需考虑鉴别心肌梗死和心肌炎,必要时行影像学进一步检查<sup>[68]</sup>。如果心脏影像学或生物标志物不能确认诊断,推荐怀疑ICIs相关心肌炎的患者应考虑心内膜心肌活检。对于确诊ICIs相关心肌炎患者,需中断ICIs治疗并尽快接受大剂量皮质类固醇治疗。另外,BNP/NT-proBNP水平异常的肿瘤患者的后续管理策略主要依赖于LVEF测量,在肿瘤心脏病多学科团队协作诊疗及指南指导的药物治疗基础上<sup>[1,69]</sup>,对于LVEF>50%的患者可继续行肿瘤治疗,LVEF<50%的患者则考虑将一线肿瘤治疗调整为二线无心血管毒性肿瘤治疗方案。

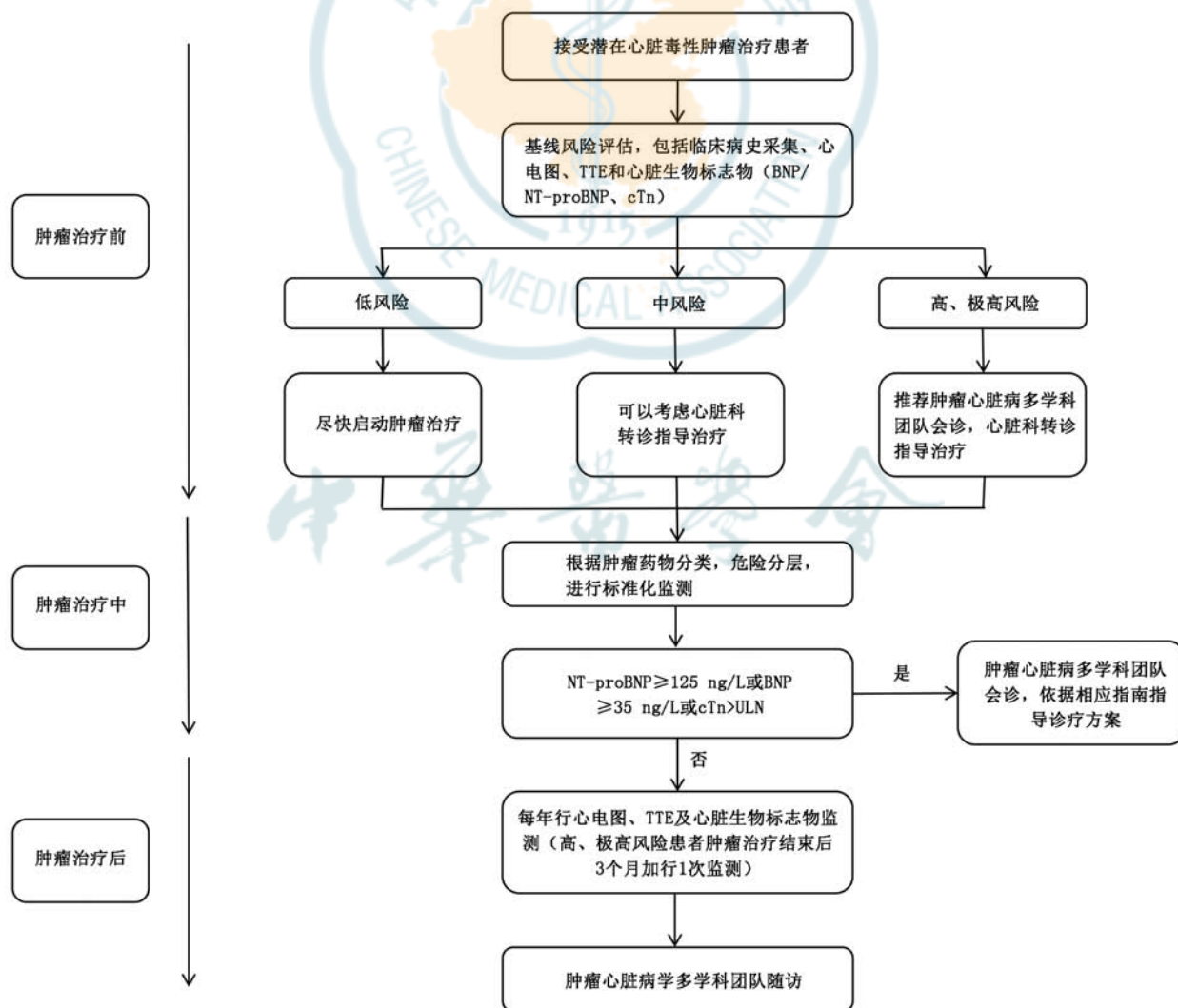
肿瘤治疗后,需行肿瘤心脏病学多学科团队随访,在肿瘤治疗结束后每年对肿瘤幸存者行心血管风险评估(高、极高风险患者肿瘤治疗结束后3个

月加行1次监测评估)。在肿瘤治疗全程,接受潜在心血管毒性肿瘤治疗患者的cTn、BNP/NT-proBNP异常处理流程见图1。

#### 四、新型生物标志物

最佳生物标志物的选择、采样时间、测定方法、CTR-CVT对于肿瘤治疗决策的影响以及对心血管事件和肿瘤预后的评估,均需要深入探讨。目前许多研究正在探索新型生物标志物,目的是提前识别肿瘤治疗全程可能发生CTR-CVT风险的患者,制定早于目前cTn和BNP/NT-proBNP提供的预警、发现亚临床心血管毒性的信息,指导临床医师及时调整心脏保护策略。

生长刺激表达基因2蛋白(ST2)及生长分化因子15(GDF-15)作为新型生物标志物的代表,在未来肿瘤心脏病学领域充满期待。ST2是IL-1受体家族成员之一,它具有跨膜(ST2L)和可溶性(sST2)



注:TTE为经胸超声心动图;BNP为B型利钠肽;NT-proBNP为N末端B型利钠肽原;cTn为心肌肌钙蛋白;ULN为参考范围上限

图1 接受潜在心血管毒性肿瘤治疗患者的管理流程



两种形式<sup>[70]</sup>。由于 sST2 水平能够反映心脏基质重构和心肌纤维化,因此是临床上反映急性和慢性 HF 预后的新型生物标志物<sup>[71]</sup>。ST2 与其他心脏生物标志物联合使用,可提高单一生物标志物预测心肌损伤的预后能力,既往指南推荐 ST2 和 NT-proBNP 作为心肌纤维化或损伤的生物标志物进行危险分层<sup>[72]</sup>。虽然 ST2 在 HF 领域已证明其预测价值,但在一项对接受 AC 方案和曲妥珠单抗治疗患者的研究中,ST2 水平在治疗期间未发生变化<sup>[20]</sup>,没有显示出相应的预测价值<sup>[73]</sup>,未来其在肿瘤心脏病学领域仍需要更多临床研究进一步证实。

GDF-15 是转化生长因子- $\beta$  细胞因子超家族成员之一<sup>[74]</sup>,当缺血、损伤、机械牵张、氧化/亚硝化应激和炎症反应刺激时 GDF-15 释放增加<sup>[75]</sup>。房颤患者的卒中评分量表是近年提出的新兴评分工具,模型中 GDF-15 是房颤患者出血风险的预测因子<sup>[76]</sup>。GDF-15 同时与急性冠状动脉综合征及 HF 患者的死亡风险相关<sup>[73]</sup>,其在未来肿瘤心脏病学领域的应用价值同样值得进一步探索。

在开始应用具有潜在心血管毒性的肿瘤治疗时,髓过氧化物酶(MPO)、可溶性酪氨酸激酶-1、胎盘生长因子(PlGF)、GDF-15、Galectin-3、精氨酸一氧化氮代谢产物、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、糖原磷酸化酶同功酶 BB(GPBB)和拓扑异构酶 2 $\beta$  等新型生物标志物水平已被证实明显增加<sup>[77]</sup>。微小 RNA(microRNA)可能是反映炎症导致 CTR-CVT 的重要生物标志物(表 5)。全基因组关联研究(GWAS)有助于发现 AC 诱发心血管毒性高风险患者的单核苷酸多态位点(SNPs)。此外,多重生物标志物组合策略具有改善亚临床心血管毒性检测的潜力,适用于复杂的数据分析,包括人工智能可以预测特定肿瘤治疗方案中发生 CTR-CVT 的模式。但目前尚没有足够证据支持这些新型生物标志物的常规检测,未来需要更多的研究证据支持。

## 五、展望

心脏生物标志物可作为 CTR-CVT 诊断、监测、随访的重要工具,但目前临床上以 cTn 和 BNP/NT-proBNP 为主的监测策略仍不十分理想,在肿瘤治疗全程的效用存在不一致性。目前新型生物标志物的研发已成为国际上肿瘤心脏病学研究的热点领域,多数研究聚焦于最佳生物标志物的选择、采集时间、检测方法以及对潜在心血管毒性肿瘤治疗的临床决策、CVD 和肿瘤预后的影响等领

域,旨在更早地识别和干预 CTR-CVT。

精准医学时代高通量组学技术的发展为 CTR-CVT 生物标志物的研发提供了新思路。全基因组关联研究发现遗传易感性与 AC 方案化疗耐受剂量有关,特定的单核苷酸多态性和基因突变可用于识别 AC 方案化疗和抗 HER2 靶向药物心血管毒性高风险人群<sup>[89-91]</sup>。转录组分析显示 AC 方案化疗后外周血单核细胞 DNA 碱基氧化应激相关基因表达增加<sup>[92]</sup>。同样,蛋白质组学、代谢组学以及新兴的免疫组学亦开始应用于心脏生物标志物的研发。技术平台方面采用核酸适配体的新一代高通量筛选平台逐渐取代质谱检测平台在发现新的生物标志物方面具有巨大潜力。然而,需要关注到不同组学技术的差异,基因组和转录组检测的是 mRNA 以及基因表达调节因子的丰度变化,具有一定的不确定性;相比较,蛋白质组更能够动态反映基因和内环境的变化,代谢组检测的最终下游代谢产物变化相对于蛋白组和转录组被放大,与表型更接近,但数据分析更具挑战性<sup>[93]</sup>。另外,诱导多能干细胞是对生物标志物的补充,通过结合 CRISPR-Cas9 基因编辑建立对个体特殊遗传背景的药物效应模型,对基因组学进行功能性评估<sup>[94]</sup>。

目前,国外一些研究开始探索通过整合临床风险因素、影像学参数、生物标志物和组学数据来建立 CTR-CVT 风险模型,具有广阔的应用前景<sup>[95]</sup>。未来,基于人工智能的复杂数据分析、新型成像技术、传感器和由计算算法辅助的可穿戴技术将为心脏生物标志物提供新方向。

## 六、小结

心脏生物标志物在肿瘤心脏病学领域具有重要的应用前景。精准医学时代,CTR-CVT 的早期诊断、治疗和预后评估都需要肿瘤科医师、心血管医师、检验医师以及肿瘤心脏病学多学科团队的密切合作,平衡患者肿瘤治疗的风险和获益,进一步推动和促进肿瘤心脏病学领域规范化诊断与治疗的发展。

## 本共识制订专家委员会名单

**主要执笔专家:**刘莹(大连医科大学附属第一医院心内科);李悦(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科);张宇辉(中国医学科学院阜外医院心内科);李士军(大连医科大学附属第一医院检验科)

**核心专家(按姓氏汉语拼音排序):**陈佳艺(上海交通大学医学院附属瑞金医院放射治疗科);程蕾蕾(复旦大学附属中山医院心内科);崔巍(中国医学科学院肿瘤医院检验科);





表5 肿瘤治疗相关心血管毒性的新型生物标志物

| 项目                | 病理生理机制                              | 临床应用  |
|-------------------|-------------------------------------|---|
| 血色素过氧化物酶超家族       |                                     |   |
| MPO               | 脂质代谢、炎症反应、氧化损伤                      | 为接受阿霉素和曲妥珠单抗治疗后的乳腺癌患者评估心血管毒性最有临床应用前景的新型生物标志物 <sup>[78]</sup>  |
| 细胞外基质代谢及纤维化的生物标志物 |                                     |   |
| ST2               | 心血管应激及纤维化                           | 反映急性和慢性 HF 预后的新型生物标志物,作为心肌纤维化或损伤的生物标志物进行危险分层 <sup>[20, 71]</sup>  |
| IL-6              | 促炎细胞因子                              | 反映 CAR-T 治疗后患者严重心血管事件(心力衰竭、心源性休克和心肌梗死) <sup>[54]</sup>  |
| CRP               | 促炎细胞因子                              | 放射治疗后水平升高与心脏收缩和舒张功能障碍和心脏储备减少有关 <sup>[79]</sup>  |
| PIGF              | 能够刺激内皮细胞生长、迁移、存活,通过促进血管生成起到心脏保护作用   | 可能为 AC 所致心血管毒性的潜在生物标志物 <sup>[80]</sup>  |
| GDF-15            | 炎症、氧化/亚硝化应激、炎症反应                    | 可能为 AC 所致心血管毒性的潜在生物标志物 <sup>[81]</sup>  |
| Galectin-3        | 促进巨噬细胞的迁移、成纤维细胞的增殖和胶原形成             | 评估 AC 和曲妥珠单抗导致的心血管毒性 <sup>[81]</sup>  |
| H-FABP            | 参与长链脂肪酸摄取、转运,参与心肌细胞能量代谢,保护细胞膜和酶不受影响 | 可能是检测 ICI 相关亚临床心肌损伤的一种比传统心脏生物标志物更灵敏的生物标志物 <sup>[82]</sup>   |
| GPBB              | 对心肌缺血缺氧敏感                           | 在心肌损伤早期(<4 h)即可释放入血,亦是急性心肌损伤早期诊断的潜在指标 <sup>[83]</sup>   |
| microRNA          |                                     |   |
| miR-22/miR-495    | 心肌肥厚                                | 评估 HF 患者临床预后 <sup>[84-85]</sup>   |
| miR-433           | 心肌纤维化                               | 评估 HF 患者临床预后 <sup>[86]</sup>  |
| miR-146a          | 通过下调 ErbB4 激活凋亡通路                   | 评估 AC 诱导的心血管毒性 <sup>[87]</sup>  |
| miR-222           | 抑制心肌细胞的自噬                           | 评估 miR-222 对 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效和安全性的预测价值具有双刃剑作用,低水平 miR-222 对患者更易达到病理完全缓解,且无病生存和总生存期更优,但高水平 miR-222 患者不易出现 LVEF 下降 <sup>[88]</sup> |

注:MPO为髓过氧化物酶;ST2为生长刺激表达基因2蛋白;IL-6为白细胞介素6;CRP为C反应蛋白;PIGF为胎盘生长因子;GDF-15为生长分化因子15;Galectin-3为半乳糖凝集素-3;H-FABP为心脏型脂肪酸结合蛋白;GPBB为糖原磷酸化酶同工酶BB;microRNA为微小RNA;HF为心力衰竭;CAR-T为嵌合抗原受体T细胞疗法;AC为蒽环类;ICIs为免疫检查点抑制剂;HER2为人表皮生长因子受体2

方凤奇(大连医科大学附属第一医院肿瘤科);李士军(大连医科大学附属第一医院检验科);李悦(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科);梁军(北京大学国际医院肿瘤医学中心);蔺亚晖(中国医学科学院阜外医院临床检验科);刘海霞(重庆大学附属肿瘤医院);刘基巍(大连医科大学附属第一医院肿瘤科);刘彤(天津医科大学第二医院心内科);刘莹(大连医科大学附属第一医院心内科);陆劲松(上海交通大学医学院附属仁济医院);邵群(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院心内科);王晓稼(中国科学院大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤内科);王学锋(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科);夏云龙(大连医科大学附属第一医院心内科);张梅(山东大学齐鲁医院心内科);张宇辉(中国医学科学院阜外医院心内科);张源明(新疆医科大学附属肿瘤医院);张真路(武汉亚洲心脏病医院检验医学中心);张志仁(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科);周洲(中国医学科学院阜外医院检验医学中心)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈佳艺(上海交通大学医学院附属瑞金医院放射治疗科);陈剑玲(遵义医科大学

附属医院心内科);程蕾蕾(复旦大学附属中山医院心内科);崔巍(中国医学科学院肿瘤医院检验科);方凤奇(大连医科大学附属第一医院肿瘤科);黄慧玲(中山大学附属第一医院心内科);姜永生(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科);李士军(大连医科大学附属第一医院检验科);李悦(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科);梁军(北京大学国际医院肿瘤医学中心);蔺亚晖(中国医学科学院阜外医院临床检验科);刘海霞(重庆大学附属肿瘤医院);刘基巍(大连医科大学附属第一医院肿瘤科);刘彤(天津医科大学附属第二医院心内科);刘莹(大连医科大学附属第一医院心内科);陆劲松(上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺疾病诊治中心);马飞(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科);曲秀娟(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科);邵群(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院心内科);孙鸣宇(北部战区总医院心内科);王晓稼(中国科学院大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤内科);王学锋(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科);王延凤(中国医学科学院肿瘤医院综合科);韦玉山(大连医科大学附属第一医院循证医学

与临床统计中心);夏云龙(大连医科大学附属第一医院心内科);邢雁伟(中国中医科学院广安门医院心内科);于世英(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心);于楠(辽宁省肿瘤医院影像科);翟玫(中国医学科学院阜外医院心内科);张波(大连医科大学附属第一医院心内科);张海涛(中国医学科学院阜外医院心内科);张会来(天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科);张梅(山东大学齐鲁医院心内科);张宇辉(中国医学科学院阜外医院心内科);张源明(新疆医科大学附属肿瘤医院);张真路(武汉亚洲心脏病医院检验医学中心);张志仁(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科);赵洛沙(郑州大学第一附属医院心内科);周洲(中国医学科学院阜外医院检验医学中心);周子华(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科);朱天刚(北京大学人民医院心内科)

**学术秘书:**张新鑫(大连医科大学附属第一医院心内科);张艳丽(大连医科大学附属第一医院心内科);姜凤全(大连医科大学附属第一医院检验科);吕海辰(大连医科大学附属第一医院心内科);王阿曼(大连医科大学附属第一医院肿瘤科);李佳(大连医科大学附属第一医院肿瘤科)

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41):4229-4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- [2] Zaha VG, Hayek SS, Alexander KM, et al. Future Perspectives of Cardiovascular Biomarker Utilization in Cancer Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. *Circulation*. 2021;144(25):e551-e563. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001032
- [3] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. 心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(37): 2947-2961. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210519-01166.
- [4] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20): 1027-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148.
- [5] Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):1966-1983. DOI: 10.1002/ehf.2017.
- [6] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- [7] Zhou X, Yao Z, Bai H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1265-1274. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00333-8.
- [8] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- [9] Wang XY, Zhang F, Zhang C, et al. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:2018035. DOI: 10.1155/2020/2018035.
- [10] Lyon AR, Dent S, 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. DOI: 10.1002/ehf.1920.
- [11] Visseren F, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- [12] Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(6):528-536. DOI: 10.1001/jama.2023.11887.
- [13] Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Use of a New High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay in Patients with Suspected Myocardial Infarction[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(11): 1426-1436. DOI: 10.1373/clinchem.2019.304725.
- [14] Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(7): 1303-1306. DOI: 10.1373/clinchem.2009.128363.
- [15] Sandoval Y, Apple FS, Saenger AK, et al. 99th Percentile Upper-Reference Limit of Cardiac Troponin and the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(9):1167-1180. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa158.
- [16] 贾克刚. 高敏肌钙蛋白检测及临床应用有待解决的问题[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(7): 485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.07.002.
- [17] Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(11):623-634. DOI: 10.1038/nrcardio.2013.129.
- [18] Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26): 2538-2547. DOI: 10.1056/NEJMoa0805299.
- [19] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy[J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 2749-2754. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
- [20] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with





- anthracyclines, taxanes, and trastuzumab[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5): 596-603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
- [21] Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(9): 839-847. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2288.
- [22] Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(2): 350-361. DOI: 10.1002/ehjhf.1631.
- [23] Zhang CJ, Pei XL, Song FY, et al. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT[J]. *Echocardiography*, 2017, 34(11): 1593-1600. DOI: 10.1111/echo.13704.
- [24] Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives[J]. *Clin Physiol*, 2001, 21(6): 661-672. DOI: 10.1046/j.1365-2281.2001.00371.x.
- [25] 杨跃进, 赵雪燕. NT-proBNP 在心血管疾病诊断中的应用进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(10): 865-869. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.10.001.
- [26] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [27] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- [28] Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(21): 2269-2276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi410.
- [29] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6): 715-731. DOI: 10.1002/ehjhf.1494.
- [30] Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(10): 1447-1453. DOI: 10.1002/ehjhf.1168.
- [31] Nadruz W Jr, West E, Sengeløv M, et al. Cardiovascular phenotype and prognosis of patients with heart failure induced by cancer therapy[J]. *Heart*, 2019, 105(1): 34-41. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313234.
- [32] Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1504-1524. DOI: 10.1002/ehjhf.1957.
- [33] Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96736. DOI: 10.1371/journal.pone.0096736.
- [34] Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality[J]. *Heart*, 2015, 101(23): 1874-1880. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307848.
- [35] Leerink JM, Verkleij SJ, Feijen E, et al. Biomarkers to diagnose ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a systematic review[J]. *Heart*, 2019, 105(3): 210-216. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313634.
- [36] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101.
- [37] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25): 3910-3916. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
- [38] Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 878-884. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7916.
- [39] de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(20): 2159-2165. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.9288.
- [40] Yu AF, Manrique C, Pun S, et al. Cardiac Safety of Paclitaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer[J]. *Oncologist*, 2016, 21(4): 418-424. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0321.
- [41] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib[J]. *Lancet*, 2007, 370(9604): 2011-2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0.
- [42] Dobbin S, 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. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313726.
- [43] Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, et al. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 72-78. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.001.
- [44] Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, et al. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(6): 774-782. DOI: 10.1007/s12282-017-0778-8.
- [45] Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1946-1955. DOI: 10.1200/JCO.19.00231.
- [46] Grandin EW, Ky B, Cornell RF, et al. Patterns of cardiac toxicity



- associated with irreversible proteasome inhibition in the treatment of multiple myeloma[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(2): 138-144. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.11.008.
- [47] Hussain AS, Hari P, Brazauskas R, et al. Changes in cardiac biomarkers with bortezomib treatment in patients with advanced cardiac amyloidosis[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(11):E212-E213. DOI: 10.1002/ajh.24176.
- [48] Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies[J]. *Haematologica*, 2013, 98(11): 1753-1761. DOI: 10.3324/haematol.2013.089334.
- [49] Tan S, Day D, Nicholls SJ, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Oncology: Current Uses and Future Directions: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review [J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(5):579-597. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.09.004.
- [50] Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(35):2649-2662. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx321.
- [51] Bonaca MP, Olenchok BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):80-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
- [52] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16):1755-1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [53] Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Cancer and Heart: JACC Council Perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(25): 3153-3163. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.049.
- [54] Mahmood SS, Riedell PA, Feldman S, et al. Biomarkers and cardiovascular outcomes in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(22): 2029-2042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad117.
- [55] Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(25):3099-3108. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.
- [56] Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 259-275. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
- [57] Kennedy LB, Salama A. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
- [58] Mansouri I, Allodji RS, Hill C, et al. The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure occurrence after childhood cancer[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4):509-518. DOI: 10.1002/ehf.1376.
- [59] Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, et al. Cardiac Radiation Dose, Cardiac Disease, and Mortality in Patients With Lung Cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 2976-2987. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.500.
- [60] Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al. Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer[J]. *Circulation*, 2017, 135(15): 1388-1396. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434.
- [61] Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(4): 854-869. DOI: 10.1007/s11239-020-02344-9.
- [62] Omerovic E, Citro R, Bossone E, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome-a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology-Part 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(2): 257-273. DOI: 10.1002/ehf.2400.
- [63] Omerovic E, Citro R, Bossone E, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome-a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology-Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 4(2): 274-286. DOI: 10.1002/ehf.2368.
- [64] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22):2032-2046. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076.
- [65] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22):2047-2062. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy077.
- [66] Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, et al. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Clinical Events in Patients With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction[J]. *JACC Heart Fail*, 2024, 12(1):67-78. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.08.026.
- [67] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001062.
- [68] Zhang X, Sun Y, Zhang Y, et al. Cardiac Biomarkers for the Detection and Management of Cancer Therapy-Related Cardiovascular Toxicity[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(11):372. DOI: 10.3390/jcdd9110372.
- [69] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [70] Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7 Suppl):3B-7B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
- [71] Aimò A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4):





- 280-286. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010.
- [72] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *Circulation*, 2017, 136(6): e137-e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- [73] Richards AM. ST2 and Prognosis in Chronic Heart Failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19): 2321-2323. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2164.
- [74] Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside[J]. *Biomarkers*, 2011, 16(6):466-475. DOI: 10.3109/1354750X.2011.580006.
- [75] Xu XY, Nie Y, Wang FF, et al. Growth differentiation factor (GDF)-15 blocks norepinephrine-induced myocardial hypertrophy via a novel pathway involving inhibition of epidermal growth factor receptor transactivation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14): 10084-10094. DOI: 10.1074/jbc.M113.516278.
- [76] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [77] Demissei BG, Freedman G, Feigenberg SJ, et al. Early Changes in Cardiovascular Biomarkers with Contemporary Thoracic Radiation Therapy for Breast Cancer, Lung Cancer, and Lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(4): 851-860. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.013.
- [78] Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2):e014708. DOI: 10.1161/JAHA.119.014708.
- [79] Canada JM, Thomas GK, Trankle CR, et al. Increased C-reactive protein is associated with the severity of thoracic radiotherapy-induced cardiomyopathy[J]. *Cardiooncology*, 2020, 6:2. DOI: 10.1186/s40959-020-0058-1.
- [80] Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18):3020-3026. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1771.
- [81] Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(9): 1164-1172. DOI: 10.1373/clinchem.2015.241232.
- [82] Yuan M, Zang L, Xu A, et al. Dynamic Changes of Serum Heart Type-Fatty Acid Binding Protein in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:748677. DOI: 10.3389/fphar.2021.748677.
- [83] Horacek JM, Vasatova M, Pudil R, et al. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, 158(4): 511-517. DOI: 10.5507/bp.2014.004.
- [84] Huang ZP, Chen J, Seok HY, et al. MicroRNA-22 regulates cardiac hypertrophy and remodeling in response to stress [J]. *Circ Res*, 2013, 112(9): 1234-1243. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300682.
- [85] Colpaert R, Calore M. MicroRNAs in Cardiac Diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(7):737. DOI: 10.3390/cells8070737.
- [86] Tao L, Bei Y, Chen P, et al. Crucial Role of miR-433 in Regulating Cardiac Fibrosis[J]. *Theranostics*, 2016, 6(12): 2068-2083. DOI: 10.7150/thno.15007.
- [87] Horie T, Ono K, Nishi H, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with miR-146a-induced inhibition of the neuregulin-ErbB pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(4):656-664. DOI: 10.1093/cvr/cvq148.
- [88] Zhang S, Wang Y, Wang Y, et al. Serum miR-222-3p as a Double-Edged Sword in Predicting Efficacy and Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity for HER2-Positive Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Target Therapy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 631. DOI: 10.3389/fonc.2020.00631.
- [89] Serie DJ, Crook JE, Necela BM, et al. Genome-wide association study of cardiotoxicity in the NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(10): 378-385. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000302.
- [90] Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1079-1084. DOI: 10.1038/ng.3374.
- [91] Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2019, 140(1):31-41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
- [92] Liew CC, Ma J, Tang HC, et al. The peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool[J]. *J Lab Clin Med*, 2006, 147(3):126-132. DOI: 10.1016/j.lab.2005.10.005.
- [93] Vohra A, Asnani A. Biomarker Discovery in Cardio-Oncology[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(7): 52. DOI: 10.1007/s11886-018-1002-y.
- [94] Zaha VG, Hayek SS, Alexander KM, et al. Future Perspectives of Cardiovascular Biomarker Utilization in Cancer Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 144(25): e551-e563. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001032.
- [95] Cuocolo R, Perillo T, De Rosa E, et al. Current applications of big data and machine learning in cardiology[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(8): 601-607. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.002.

