

内皮细胞与心肌细胞交互对话参与阿霉素心脏毒性的研究进展

Research progress of the involvement of the cross-talk between endothelial cells and cardiomyocytes in doxorubicin-induced cardiotoxicity

瞿礼萍¹, 闵志强¹, 张 琨¹,
彭 希¹, 刘晓帅², 邹文俊¹

(1. 成都中医药大学 药学院, 四川 成都 611137;
2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 运营管理部, 四川 成都 610072)

QU Li-ping¹, MIN Zhi-qiang¹,
ZHANG Cheng¹, PENG Xi¹,
LIU Xiao-shuai², ZOU Wen-jun¹

(1. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, Sichuan Province, China; 2. Operations Management Department, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274324); 四川省自然科学基金杰出青年科学基金资助项目 (2024NSFJQ0045)

作者简介: 瞿礼萍(1984-), 女, 副教授, 主要从事临床中药学方面的研究

通信作者: 刘晓帅, 副研究员

MP: 18030800607

E-mail: meiy2001@163.com

摘要:阿霉素广泛应用于多种恶性肿瘤的一线治疗方案,但剂量依赖性、不可逆性心脏毒性(DIC)严重限制了其临床应用,是长期困扰临床的难题。本文综合国内外肿瘤心脏病学最新临床指南,总结了DIC的防治现状,并跳出传统侧重阿霉素直接损伤心肌细胞引起DIC的观点,综述了近年关于心脏血管内皮细胞与心肌细胞间交互对话参与DIC的研究进展,提示心脏血管内皮细胞在心脏发育和功能维持中发挥关键作用。阿霉素不仅能先于心肌细胞直接损伤心脏内皮细胞,还可破坏其与心肌细胞间的旁分泌信号和物理屏障,造成细胞间交互对话异常,最终影响心肌细胞存活与功能并导致DIC。

关键词:阿霉素心脏毒性;心肌细胞;内皮细胞;旁分泌;物理屏障

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.023

中图分类号:R979.1 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)03-0410-06

Abstract: Doxorubicin is widely used as a first-line therapeutic option in the treatment of several malignant tumors, but its clinical application is severely limited by the dose-dependent and irreversible cardiotoxicity, which has been a long-standing clinical challenge. We analyze the latest clinical guidelines on oncological cardiology and summarize the current status of doxorubicin-induced cardiotoxicity (DIC) prevention and treatment. On this basis, we have gone beyond the traditional view of direct damage to cardiomyocytes, and reviewed the research progress in recent years on the cross-talk between cardiac vascular endothelial cells and cardiomyocytes involved in DIC. The results suggest that cardiac endothelial cells play a key role in the development and maintenance of cardiac function. Doxorubicin not only directly damages these cells, but also disrupts the paracrine signals and physical barriers between them and cardiomyocytes, ultimately leading to an imbalance in cell communication and affecting cardiomyocyte survival and function, resulting in DIC.

Key words: doxorubicin-induced cardiotoxicity; cardiomyocyte; endothelial cell; paracrine; physical barriers

肿瘤筛查与治疗技术的进步,使得恶性肿瘤患者生存期不断延长,但抗肿瘤治疗相关心血管毒性(cancer therapy-related cardiovascular toxicity, CTR-CVT)也日益凸显,并发展成为幸存者仅次于肿瘤本身的第2大死因^[1-3]。阿霉素引起的剂量依赖性、不可逆性心

脏毒性 (doxorubicin - induced cardiotoxicity, DIC) 在 CTR - CVT 中最具有代表性,是该病临床治疗中的限制因素,但发生机制尚未阐明,仅有右丙亚胺获批用于预防 DIC。研究表明,传统侧重直接损伤心肌细胞的观点难以完全解释 DIC 的复杂机制,非心肌细胞在其中可能十分关键^[4-5]。本文综述 DIC 临床防治现状及心脏血管内皮细胞与心肌细胞间交互对话参与 DIC 的研究进展,以增进对 DIC 发生机制的理解,并为早期监测与防治策略开发提供参考。

1 DIC 及其临床防治最新现状

根据 2022 年欧洲心脏病学会《肿瘤心脏病学指南》^[6],阿霉素化疗引起的心脏毒性主要分为急性、早发性慢性进展型和迟发性慢性进展型这 3 类。急性心脏毒性通常在单次输注药物后发生,表现为早期出现心房颤动症状,多为一过性左心室功能障碍,发生率低于 1%。早发性慢性进展型心脏毒性是 DIC 最常见的类型,常表现为扩张型心肌病引起的心力衰竭,多在阿霉素化疗后的 1 年内发生。而迟发性慢性进展型心脏毒性则一般在化疗后数年发生,平均中位数为阿霉素化疗后 7 年,临床表现与早发性慢性进展型相似。目前,临床对于 DIC 的主要监测与管理策略主要基于两方面的指南。一是抗肿瘤治疗与心血管毒性临床防治指南,自 2016 年以后,欧美相继发布了相应的纲领性指南,2021 年中国临床肿瘤学会发布《肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南》,2022 年欧洲心脏病学会正式发布了首部《肿瘤心脏病学指南》,2023 年中国临床肿瘤学会在 2021 年版指南基础上更新并更名为《肿瘤心脏病学指南》。另一方面则是重点关注蒽环类药物心脏毒性的指南,由于我国临床应用广泛,早在 2013 年已发布《蒽环类药物心脏毒性防治指南》,并于 2020 年进行了更新。

目前,国内外指南普遍推荐限制阿霉素的累积剂量作为预防心脏毒性的首选策略,但同时也不可避免地减弱了抗肿瘤效果,并非理想方案。其次是建议用脂质体阿霉素。基于 2004 年至 2022 年美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (Food and Drug Administration adverse event reporting system, FAERS) 的真实世界研究结果显示,脂质体阿霉素会引起掌跖感觉丧失性红斑 (palmar - plantar erythrodysesthesia, PPE) 和间质性肺病等新的毒性问题,其与传统阿霉素相关的 PPE 和间质性肺病相对比值比和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 分别为 36.13 (32.60 ~ 40.06)、6.16 (5.69 ~ 6.68) 及 13.49 (12.00 ~ 15.17)、6.81 (6.44 ~ 7.19)^[7]。第 3 种策略是用心脏保护药,包括

右丙亚胺及传统的心力衰竭治疗药物,如血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗药和 β - 受体阻滞药。但这些措施的证据级别较低,多为 C 级,效益/风险比仍存在争议。Cochrane 系统评价显示,右丙亚胺在预防儿童患者发生 DIC 方面并未显示出明显效果,相对危险度 (risk ratio, RR) 为 0.20 (95% CI = 0.01 ~ 4.19),且与继发性恶性肿瘤有关 (RR = 3.08, 95% CI = 1.13 ~ 8.38)^[8]。一项析因临床研究也显示,美托洛尔在改善患者接受阿霉素化疗后的左心室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF) 方面,与安慰剂相比并无显著性差异 (平均分别为 1.6% 和 1.8%, 95% CI 分别为 0.4% ~ 2.8% 和 0.7% ~ 3.0%, $P > 0.05$)^[9]。同样,随机、双盲、安慰剂对照试验研究亦提示,卡维地洛在降低蒽环类药物心脏毒性发生率方面也未显示出优势,其与安慰剂组的发生率分别为 14.5% 和 13.5% ($P > 0.05$)^[10]。尽管过去几十年来 DIC 的研究取得了一定进展,但仍然缺乏有效的防治策略,迫切需要创新思路和方法研制新型防治药物^[11]。

2 心脏血管内皮细胞与心脏功能维持及 DIC 的联系

心脏是由多种细胞类型组成的多细胞器官。心肌细胞是心脏的核心细胞类型,虽然占心肌总体积的 75%,但在细胞总数中仅占 30%,剩余的 70% 均为非心肌细胞,包括内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞等。它们在结构和功能上与心肌细胞有着密切的联系^[12]。心脏作为高度需氧器官,拥有丰富的毛细血管网络,位于血管腔内侧的内皮细胞不仅数量最多,而且也与心肌细胞距离最近 ($< 2 \sim 3 \mu\text{m}$),内皮细胞与心肌细胞间的相互作用对心肌细胞存活和舒缩功能至关重要^[13]。心血管生理病理学研究表明,血管内皮细胞除了作为屏障和促进氧气交换外,还能通过物理接触、旁分泌、内分泌等机制与心肌细胞进行“对话”,对心脏的发育、收缩性能和节律性具有重要意义^[14]。DIC 的发生是多分子、多因素共同参与的复杂过程,被认为存在独立于阿霉素抗肿瘤作用的其他机制^[15]。传统观点多将 DIC 归因于氧化应激致脂质、DNA 和蛋白质损伤,从而引起心肌细胞的死亡和功能异常。尽管围绕心肌线粒体损伤、自噬、凋亡、铁死亡等机制进行了大量研究,但迄今为止,尚未能转化为有效的防治策略。越来越多研究者开始提出这类仅关注阿霉素直接损伤心肌细胞的传统观点难以完全解释其复杂机制,并认为心脏微环境可能在 DIC 中扮演关键角色。因此,研究焦点逐渐转向非心肌细胞及其与心肌细胞的交互对话 (cross - talk)^[16]。血管内

皮细胞因其在心脏发育和功能维持中的关键作用,已成为 DIC 研究的热点,也是阿霉素心脏毒性相关研究关注最多的非心肌细胞之一^[17]。

3 心脏血管内皮细胞受损及与心肌细胞交互对话失衡在 DIC 中的作用

阿霉素诱导产生过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)进而触发氧化应激反应,是 DIC 发生的关键动因^[18-19]。研究显示,ROS 和 RNS 不仅攻击心肌细胞,还直接损伤心脏血管内皮细胞,尤其是干扰内皮细胞的旁分泌信号,导致与心肌细胞的分子交流和信号传递出现异常。此外,它们还可破坏血管内皮的紧密连接,造成内皮细胞与心肌细胞之间的交互对话失衡,最终引起心肌细胞的死亡和功能障碍,从而导致 DIC 的发生。

3.1 心脏血管内皮损伤可能是 DIC 的早期表现和标志

由于阿霉素注射后,心脏血管内皮细胞比心肌细胞更早地接触药物。DIC 的始动因素可能是内皮细胞损伤。临床研究中,阿霉素首剂化疗前后血浆内皮功能障碍标志物与乳腺癌患者发生心脏毒性的风险呈正相关($P < 0.05$)^[20]。发生 DIC 的癌症幸存者血浆中血小板反应素-1 和人 $\alpha 1$ 抗胰糜蛋白水平明显高于 LVEF $\geq 60\%$ 的对照组患者,且皮尔逊相关性分析显示二者与 LVEF 之间呈负相关($r = -0.410$, $P < 0.05$; $r = -0.747$, $P < 0.001$)^[21]。以反应性充血指数(reactive hyperemia index, RHI)反映内皮功能,亦发现患者 RHI 在化疗期间持续降低(由基线 2.79 ± 0.14 降至化疗后 2.08 ± 0.18),出现早期、持续内皮功能障碍,而 LVEF 在化疗结束后亦出现明显降低[由基线 (60.24 ± 1.57)% 降至化疗后 (57.42 ± 1.07)%],提示化疗可更早地导致患者血管内皮毒性^[22]。动物和细胞实验研究也呈现出类似的结果,阿霉素可明显降低动物心脏内皮细胞标志物 CD31 表达(阳性细胞百分比平均值从约 6% 降至 2%, $P < 0.05$),诱发细胞凋亡(阳性细胞数平均提高 3 倍, $P < 0.05$),影响内皮细胞的成管能力,从而破坏它们对心肌细胞的正常保护和支持性作用^[23];用 1 、 $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿霉素处理新生 C57BL/6J 小鼠原代心脏微血管内皮细胞(cardiac microvascular endothelial cells, CMECs)48 h 后,显微镜下其管状结构形成明显减少,成管数量从平均值 27 分别降至 13、9 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.001$)^[24]。HOFFMAN 等^[25]观察到类似结果,肺和肝内皮细胞并未表现出明显的变化($P > 0.05$),

这提示阿霉素对心脏内皮细胞的损伤具有特异性。在低累积剂量阿霉素干预大白猪后,即使心脏血流储备(coronary flow reserve, CFR)未表现出明显变化(由基线值 3.69 ± 1.57 降至干预后 3.13 ± 0.82 , $P > 0.05$),组织学检查亦可见心肌微血管损伤;随着阿霉素累积剂量增加,微血管受损范围扩大并伴有血管周围纤维化,CFR 出现显著降低(由 3.69 ± 1.57 降至 3.13 ± 0.82)^[26],提示阿霉素能导致心肌微血管早期损伤,且先于心功能障碍发生,微血管状态具有作为 DIC 早期标志的研究潜力。体外实验在不诱导心肌细胞和内皮细胞凋亡的情况下,同样可观察到低浓度阿霉素($0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)能促进内皮细胞成管能力下降($P < 0.05$)等功能缺陷^[27]。LUU 等^[28]通过构建 EC-*IFT88*^{-/-}小鼠造成心脏内皮初级纤毛不全,发现与野生型小鼠[LVEF (55.2 ± 2.5)%]相比,阿霉素可引起这类小鼠更严重的心功能下降[LVEF (45.7 ± 2.8)%, $P < 0.05$]、组织纤维化改变和生存率降低($P < 0.05$),提示心脏内皮细胞初级纤毛保持完整、能够有效激发流体剪切力作用下的内皮细胞信号对于保护 DIC 的重要性。以上研究表明,阿霉素不仅直接损伤心脏内皮细胞,影响这些细胞的自身功能,而且还与阿霉素诱导的心脏毒性具有直接联系。

3.2 阿霉素破坏心脏内皮旁分泌信号而影响心肌细胞存活与功能

大量的心血管生理病理研究揭示了心脏内皮细胞在调节心脏功能中的重要作用,它们可释放一氧化氮(nitric oxide, NO)、神经胶质蛋白-1(nuregulin-1, NRG-1)、前列环素(prostaglandin I_2 , PGI $_2$)等生物活性因子,并通过旁分泌途径与心肌细胞进行交互对话和细胞通讯,进而调节心肌细胞的存活与功能^[29-30]。越来越多证据也提示内皮细胞的旁分泌信号在 DIC 中同样发挥着关键作用。阿霉素诱导产生的过量 ROS 可抑制内皮细胞合成 PGI $_2$ 、NO 等活性分子,影响腺苷酸环化酶/环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、鸟苷酸环化酶/环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)等信号通路,导致心肌细胞死亡和收缩功能障碍^[14]。血流介导的血管扩张(flow-mediated dilation, FMD)是一种无创性 NO 介导的内皮依赖性扩张测量方法,可反映体内 NO 生物利用率,常被临床用于反映患者血管内皮功能情况。临床横断面研究显示肿瘤患者阿霉素化疗 1 个月后血流介导的 FMD 比对照组低 65%,同时伴随着血流诱导的 NO 生成消失^[31]。ANASTASIOU 等^[32]进

一步发现乳腺癌患者接受阿霉素化疗后,基线 FMD 与 LVEF 的降低在化疗 3 个月和 6 个月均呈现出显著相关性(均 $P < 0.05$),提示 NO 生物利用率的标志物可能在预测 DIC 中具有潜在的临床价值。动物实验中,动态比较不同累积剂量阿霉素导致小鼠心脏内皮损伤和心肌毒性的结果显示,注射 2 周后小鼠腹主动脉脉搏波速度明显增高($P < 0.05$),乙酰胆碱诱发的血管内皮依赖性舒张作用降低($P < 0.01$),NO 合成减少($P < 0.01$),至 6 周后出现 LVEF 明显下降(平均降低 10%, $P < 0.05$),并持续至 15 周^[21]。磷酸二酯酶 10A(phosphodiesterase 10A, PDE10A)能水解 cAMP 和 cGMP。CHEN 等^[33]研究发现,敲除 PDE10A 基因小鼠和 PDE10A 抑制药可上调 cAMP 和 cGMP 信号通路,显著缓解阿霉素诱导的心肌组织学改变、心脏质量/胫骨长比值增大、凋亡率升高、血浆肌钙蛋白 I 水平升高(均 $P < 0.05$)。内皮细胞释放的 NRG-1 在保护 DIC 方面也有积极作用,添加 NRG-1 能明显逆转 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿霉素诱导的大鼠原代心肌细胞活性降低($P < 0.01$)^[34],敲除 NRG-1 基因则可通过抑制 NRG-1 与心肌细胞来源的受体酪氨酸蛋白激酶(receptor tyrosine-protein kinase erbB-4, ErbB4)结合,干预 ErbB2/ErbB4 异源二聚体自身和反式磷酸化过程,引起下游信号变化,进而影响心肌细胞存活和收缩力并加重 DIC^[35]。研究表明,阿霉素对心脏内皮细胞的损伤不仅影响内皮功能,还干扰内皮细胞与心肌细胞间的信号传递,从而影响心脏的结构和功能^[36]。内皮旁分泌信号介导的内皮细胞与心肌细胞交互对话是 DIC 发生的重要一环。

3.3 阿霉素破坏血管内皮紧密连接进而促进心肌细胞暴露并加速心脏毒性发生

内皮细胞位于血管腔内侧,它们之间形成的紧密连接(tight junction, TJ)结构是血管内物质与外界组织动态交流的屏障,维持着血管完整性并调节分子的细胞外运输。阿霉素对心脏血管内皮细胞的影响是多方面的,除了前述对细胞旁分泌信号的干扰,还可能通过破坏心脏血管内皮与心肌细胞之间的物理接触,导致细胞间的交流失衡。在体外实验中,ELIESMAZIAH 等^[37]研究发现,阿霉素对心肌细胞的毒性在心肌细胞与内皮细胞共培养时可明显减轻,其半数抑制浓度值从 $7.46 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降低至 $0.92 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,心肌肌钙蛋白 I 的水平由 $7.6 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 降至 $3.89 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ (均 $P < 0.01$)。用 $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿霉素处理人 CMECs 6 h,在不诱导细胞凋亡的情况下,亦可观察到闭锁小带蛋白 1(zonula occludens 1, ZO-1)表达的降

低和细胞通透性增高(约 1.3 倍, $P < 0.05$)^[38]。基于荷瘤小鼠模型的研究提示,累积剂量 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的阿霉素可显著增加通透性实验中小鼠心脏组织的伊文思蓝渗漏量($P < 0.01$),从对照组的平均值约 $8 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 组织增加到约 $32 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 组织,同时还能降低小鼠心脏 ZO-1、闭合蛋白、紧密连接蛋白、连接黏附分子 A 等 TJ 相关蛋白的表达($P < 0.05$, $P < 0.01$)^[25]。WILKINSON 等^[39]借助基因沉默和过表达技术进一步研究发现,阿霉素抑制人 CMECs 的 TJ 相关蛋白、升高血管血皮通透性的作用与其抑制细胞外信号调节激酶 5 的活化有关。在动物模型中亦能观察到类似的心脏毛细血管通透性增高现象,给予大鼠累积 $18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 阿霉素后,可见动物的平均表面通透性指数(permeability-surface-area-product, PSP)明显升高(对照组和阿霉素组分别为 (0.035 ± 0.013) 和 $(0.066 \pm 0.023) \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, $P < 0.001$),且 PSP 的变化与动物左心室功能下降明显相关($P < 0.05$)^[40]。以上研究结果表明,由 TJ 构成的心脏血管内皮屏障亦在阿霉素诱导心脏毒性中扮演重要角色。

4 讨论

CTR-CVT 不断推动临床肿瘤学与心血管病学紧密合作,应运产生肿瘤心脏病学这一新兴交叉学科。由于发现最早、临床应用广泛及剂量累积性等特点,以阿霉素为代表的蒽环类药物心脏毒性是肿瘤心脏病学和各类 CTR-CVT 中研究最为丰富的领域。这类剂量累积性心脏毒性通常是不可逆的,临床上常以 LVEF 作为监测的主要手段。然而,一旦发现 LVEF 降低,心脏毒性往往已经难以逆转,因此预防和降低早期心脏毒性的风险具有重要临床意义。本文综述近些年的研究进展,提示心脏内皮细胞与心肌细胞间的交互对话在 DIC 中发挥关键作用。阿霉素诱导的心脏血管内皮细胞损伤可能先于心肌细胞发生,而且不仅影响心脏内皮功能,还可破坏心脏内皮细胞与心肌细胞间的旁分泌信号和物理屏障,导致细胞间的交流失衡,进而影响心肌细胞的存活与功能,最终造成 DIC。更重要的是,心脏血管内皮损伤对 DIC 的早期发现和预防具有重要价值,从血管内皮功能障碍角度出发,可能为 DIC 早期监测标志物和预防策略的开发提供新的思路和线索。未来研究应充分重视心脏内皮细胞及其与心肌细胞的交互对话失衡这一 DIC 的关键促成因素,并结合临床和基础研究,力求探索有效的早期监测和防治新策略。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1):12—49.
- [2] 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. *中国肿瘤*, 2024, 33(3):165—174.
- [3] HUBBERT L, MALLIOS P, KARLSTRÖM P, et al. Long-term and real-life incidence of cancer therapy-related cardiovascular toxicity in patients with breast cancer: A Swedish cohort study [J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1095251. 2023-04-19 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37152049/>.
- [4] XIE S, YANG Y, LUO Z, et al. Role of non-cardiomyocytes in anticancer drug-induced cardiotoxicity: A systematic review [J]. *iScience*, 2022, 25(11):105283.
- [5] KÜÇÜK P, ABBEY L, SCHMITT J, et al. Cardiomyocytes, cardiac endothelial cells and fibroblasts contribute to anthracycline-induced cardiac injury through RAS-homologous small GTPases RAC1 and CDC42 [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2024, 203: 107165. 2024-03-30 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38561112/>.
- [6] EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology [EB/OL]. 2022-08-26 [2024-04-28]. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardio-oncology-guidelines>.
- [7] SU H, JIA J, MAO Y, et al. A real-world analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for liposomal and conventional doxorubicins [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):5095.
- [8] DE BAAT E C, MULDER R L, ARMENIAN S, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 9(9):CD014638.
- [9] GULATI G, HECK S L, REE A H, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): A 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(21):1671—1680.
- [10] AVILA M S, AYUB - FERREIRA S M, DE BARROS WANDERLEY M R, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: The CECCY trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20):2281—2290.
- [11] WITTELES R M, REDDY S A. ESC cardio-oncology guidelines: A triumph—but are we overscreening? [J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 5(1):133—136.
- [12] YANG X, CHENG K, WANG L Y, et al. The role of endothelial cell in cardiac hypertrophy: Focusing on angiogenesis and intercellular crosstalk [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114799. 2023-07-01 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37121147/>.
- [13] TALMAN V, KIVEL R. Cardiomyocyte-endothelial cell interactions in cardiac remodeling and regeneration [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:101. 2018-07-26 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30175102/>.
- [14] GOGIRAJU R, BOCHENEK M L, SCH FER K. Angiogenic endothelial cell signaling in cardiac hypertrophy and heart failure [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 20. 2019-03-06 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895179/>.
- [15] QIU Y, JIANG P, HUANG Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Mechanisms, monitoring, and prevention [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1242596. 2023-12-19 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38173817/>.
- [16] LINDERS A N, DIAS I B, LÓPEZ FERNÁNDEZ T, et al. A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging [J/OL]. *NPJ Aging*, 2024, 10: 9. 2024-01-23 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38263284/>.
- [17] LUU A Z, CHOWDHURY B, AL-OMRAN M, et al. Role of endothelium in doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6):861—870.
- [18] KONG C Y, GUO Z, SONG P, et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: Oxidative stress and cell death [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2):760—770.
- [19] RAWAT P S, JAISWAL A, KHURANA A, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111708. 2021-05-13 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34243633/>.
- [20] TODOROVA V K, HSU P C, WEI J Y, et al. Biomarkers of inflammation, hypercoagulability and endothelial injury predict early asymptomatic doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9):2933—2945.
- [21] BOSMAN M, KRÜGER D, VAN ASSCHE C, et al. Doxorubicin-induced cardiovascular toxicity: A longitudinal evaluation of functional and molecular markers [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(15):2579—2590.
- [22] BOSMAN M, BOEN H, FRANSSEN C, et al. Doxorubicin induces measurable vascular toxicity: Assessment in a clinical and preclinical study [J/OL]. *Cardiovasc Res*, 2022, S1: cvac066.181. 2022-06-01 [2024-04-28]. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac066.181>.
- [23] WANG L, WANG L, ZHOU X, et al. Qishen yiqi dropping pills ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice via enhancement of cardiac angiogenesis [J/OL]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2435—2444. 2019-04-03 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943187/>.
- [24] HE J, HOU L, LIU Q, et al. Irisin links Claudin-5 preservation and Mfn2-mediated mitochondrial dynamics to resist doxorubicin-induced cardiac endothelial damage [J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 696: 149501. 2024-01-09 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38232667/>.
- [25] HOFFMAN R K, KIM B J, SHAH P D, et al. Damage to cardiac vasculature may be associated with breast cancer treatment-induced cardiotoxicity [J]. *Cardiooncology*, 2021, 7(1):15.
- [26] GALÁN - ARRIOLA C, VILCHEZ - TSCHISCHKE J P, LOBO - GONZALEZ M, et al. Microcirculation injury is involved in anthracycline-induced cardiac toxicity [J/OL]. *Eur Heart J*,

- 2019,S1; ehz745.0183. 2019 - 10 - 01 [2024 - 04 - 28]. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:208375647>.
- [27] GASSER A, CHEN Y W, AUDEBRAND A, *et al.* Prokineticin receptor - 1 signaling inhibits dose - and time - dependent anthracycline - induced cardiovascular toxicity *via* myocardial and vascular protection [J]. *JACC CardioOncol*, 2019, 1(1): 84—102.
- [28] LUU V Z, LUU A Z, CHOWDHURY B, *et al.* Disruption of endothelial cell intralagellar transport protein 88 exacerbates doxorubicin - induced cardiotoxicity [J/OL]. *Life Sci*, 2020, 260: 118216. 2020 - 11 - 01 [2024 - 04 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768582/>.
- [29] GAMBARDELLA J, TRIMARCO B, IACCARINO G, *et al.* Cardiac nonmyocyte cell functions and crosstalks in response to cardiotoxic drugs [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1089359. 2017 - 10 - 22 [2024 - 04 - 28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29201269/>.
- [30] JUNI R P, KUSTER D W D, GOEBEL M, *et al.* Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(5): 575—591.
- [31] TERWOORD J D, HADER S N, NORWOOD TORO L E, *et al.* Circulating factors provoke endothelial dysfunction in the human microcirculation following doxorubicin chemotherapy [J/OL]. *FASEB J*, 2022, 36, S1. 2022 - 05 - 13 [2024 - 04 - 28]. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:248625473>.
- [32] ANASTASIOU M, OIKONOMOU E, ZAGOURI F, *et al.* Flow - mediated dilation of brachial artery as a screening tool for anthracycline - induced cardiotoxicity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24): 3072.
- [33] CHEN S, CHEN J, DU W, *et al.* PDE10A inactivation prevents doxorubicin - induced cardiotoxicity and tumor growth [J]. *Circ Res*, 2023, 133(2): 138—157.
- [34] LIU Y Q, YANG M, DUAN C H, *et al.* Protective role of neuregulin - 1 toward doxorubicin - induced myocardial toxicity [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 4627—4634.
- [35] VASTI C, HERTIG C M. Neuregulin - 1/erbB activities with focus on the susceptibility of the heart to anthracyclines [J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(7): 653—662.
- [36] MORBIDELLI L, DONNINI S, ZICHE M. Targeting endothelial cell metabolism for cardio - protection from the toxicity of antitumor agents [J]. *Cardiooncology*, 2016, 2(1): 3.
- [37] ELIESMAZIAH A, VIJAY P, ARAIDA H B, *et al.* Doxorubicin - induced cardiomyocyte toxicity - protective effects of endothelial cells in a tri - culture model system [J]. *J Interdiscip Nanomed*, 2018, 3(3): 122—132.
- [38] WILKINSON E L, SIDAWAY J E, CROSS M J. Cardiotoxic drugs hereceptin and doxorubicin inhibit cardiac microvascular endothelial cell barrier formation resulting in increased drug permeability [J]. *Biol Open*, 2016, 5(10): 1362—1370.
- [39] WILKINSON E L, SIDAWAY J E, CROSS M J. Statin regulated ERK5 stimulates tight junction formation and reduces permeability in human cardiac endothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 186—200.
- [40] FERNANDEZ - FERNANDEZ A, CARVAJAL D A, LEI T, *et al.* Chemotherapy - induced changes in cardiac capillary permeability measured by fluorescent multiple indicator dilution [J]. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(12): 2405—2415.

(收稿日期 2024 - 07 - 20)

· 科学文摘 ·

左氧氟沙星预防越南耐多药结核患者的临床研究

引自: FOX G J, NHUNG N V, CAM BINH N, *et al.* Levofloxacin for the prevention of multidrug - resistant tuberculosis in vietnam [J/OL]. *N Engl J Med*, 2024. 2024 - 12 - 19 [2024 - 12 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39693541/>.

该研究为一项双盲、随机、平行对照的多中心临床试验。研究对象为经越南细菌学证实的利福平耐药或多重耐药(MDR)结核病患者家庭接触者。将入组患者随机分为试验组与安慰剂组, 试验组患者每日接受左氧氟沙星治疗, 成人 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 儿童 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 安慰剂组接受同剂量的安慰剂。主要治疗终点为30个月内经细菌学证实的结核病; 次要治疗终点包括3级或4级不良事件、全因死亡和获得性耐药。

该研究共入组2 041例患者, 其中试验组1 023例患者, 对照组1 018例患者。2 041例患者中, 1 995例(97.7%)完成了30个月的随访, 发生了主要终点事件或死亡。试验组和安慰剂组分别有6例(0.6%)和11例(1.1%)患者确诊结核病[发病率比, 0.55; 95%置信区间(CI), 0.19% ~ 1.62%], 无显著性差异。2组间3级或4级不良事件发生率比较, 无显著性差异(风险差异, 1.0%; 95% CI, -0.3% ~ 2.4%)。试验组和安慰剂组分别有306例(31.9%)和125例(13.0%)患者报告了不良事件(风险差, 18.9%; 95% CI, 14.2% ~ 23.6%)。未检测到获得性氟喹诺酮类药物耐药。

尽管试验组在30个月时结核病的发病率低于安慰剂组, 但无显著性差异。

(孟海峰 摘录)