

[文章编号] 1671-587X(2024)03-0854-10

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240333

血管内皮生长因子及其受体抑制剂相关性高血压病理生理机制 及临床诊疗的研究进展

张莉, 夏彬凤, 黄慧慧, 王茹, 孔敏, 尹霞
(吉林大学第一医院心血管内科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 肿瘤治疗相关心血管毒性(CTR-CVT)逐渐成为影响肿瘤幸存者预后的关键因素。以血管内皮生长因子(VEGF)为靶点研发的VEGF及其受体抑制剂(VEGFIs)作为新型抗肿瘤药物现已广泛应用于临床,可延长肿瘤患者的生存周期,改善患者预后,但VEGFIs诱导的高血压作为其最常见的CTR-CVT,可能会限制和影响其应用并引起严重心血管疾病(CVD)。对应用VEGFIs治疗的肿瘤患者应密切监测血压,早期评估,优化管理,使患者获得最佳的抗肿瘤疗效和最低的CTR-CVT风险。现就VEGFIs相关性高血压的临床表现、发病机制、诊断和治疗策略进行综述,旨在为临床医生更好地管理和应对VEGFIs相关性高血压提供参考。

[关键词] 抗肿瘤药物; 血管内皮生长因子及其受体抑制剂; 血管内皮生长因子受体抑制剂; 肿瘤治疗相关心血管毒性; 高血压

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Research progress in pathophysiological mechanism and clinical diagnosis and treatment of hypertension associated with vascular endothelial growth factor and its receptor inhibitors

ZHANG Li, XIA Binfeng, HUANG Huihui, WANG Ru, KONG Min, YIN Xia

(Department of Cardiovascular Medicine, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Cancer therapy-related cardiovascular toxicity(CTR-CVT) is gradually becoming a critical factor affecting the prognosis of cancer survivors. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptor inhibitors(VEGFIs), developed as novel anti-cancer drugs targeting VEGF, are now widely used in clinical practice. They can extend the survival period of the cancer patients and improve the prognosis of the patients. However, the hypertension induced by VEGFIs, as the most common CTR-CVT, may limit and impact their use and leads to severe cardiovascular diseases(CVD). It is essential to closely monitor blood pressure in the cancer patients treated with VEGFIs, conduct early assessments, and optimize the management to achieve the best anti-cancer efficacy and minimize the risk of CTR-CVT. This review discusses the clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and treatment strategies of VEGFIs-related hypertension, in order to provide better guidances for managing and addressing VEGFIs-related hypertension for the clinicians.

KEYWORDS Antineoplastic drug; Vascular endothelial growth factors and its receptor inhibitor;

[收稿日期] 2023-02-03

[基金项目] 吉林省卫健委卫生健康科技能力提升项目(2022LC103); 吉林省科技厅自然科学基金项目(20200201609JC)

[作者简介] 张莉(1995-),女,山东省临沂市人,在读硕士研究生,主要从事高血压和冠心病诊治方面的研究。

[通信作者] 尹霞,教授,硕士研究生导师(E-mail: jdyxyx@jlu.edu.cn)

Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor; Cancer therapy-related cardiovascular toxicity; Hypertension

近年来, 肿瘤学领域快速发展, 新型抗肿瘤药物层出不穷, 以血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号转导通路为靶点研制的新型抗肿瘤药物 VEGF 及其受体抑制剂 (VEGF and its receptor inhibitors, VEGFIs) 现已广泛应用于临床。在高效抗肿瘤的同时, 也暴露出一些短期或长期的心血管毒性, 并引起广泛关注。欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 于 2022 年发布了首部肿瘤心脏病学指南^[1], 并提出了肿瘤治疗相关心血管毒性 (cancer therapy-related cardiovascular toxicity, CTR-CVT) 这一概念。研究^[2]表明: CTR-CVT 是影响肿瘤幸存者临床预后的重要因素, 越来越多的肿瘤幸存者死于 CTR-CVT 而非肿瘤复发, 因此重视抗肿瘤治疗引起的潜在负面影响对于维护肿瘤患者心血管健康至关重要。肿瘤心脏病学指南^[1]也首次提供了基线 CTR-CVT 风险评估方法及相应的干预管理策略, 旨在最大程度地改善抗肿瘤治疗患者的心血管结局。在应用 VEGFIs 治疗的患者中, 高血压是发病最多也是导致其他 CTR-CVT 风险增加的主要疾病^[3]。VEGFIs 诱导高血压仍存在争议, 如高血压的出现是否代表预后较好, 患者预后差异是否与血压升高程度及既往高血压病史等问题仍有待进一步探讨。随着全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 的广泛开展, 众多学者也开始在基因领域探寻 VEGFIs 相关性高血压的更多病因证据^[4-5]。近年来国内外对 VEGFIs 相关性高血压的研究多偏向于管理策略, 而对其病理生理机制的报道不够全面, 国内外结合新指南对 VEGFIs 相关性高血压的综述报道较少^[6-7]。现结合新指南及最新研究进展, 就 VEGFIs 相关性高血压的临床表现、发病机制、与药物疗效的关系、诊断、用药前风险评估、治疗及管理策略进行综述, 以期为中心血管及肿瘤科医生更好地治疗和管理 VEGFIs 相关性高血压提供参考。

1 VEGF 和 VEGFIs

VEGF 是一种促进血管生成的信号蛋白, 在血管系统、淋巴系统和肾小球滤过屏障的发育及功能形成中起重要作用^[8]。VEGF 家族由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子

(placental growth factor, PLGF) 5 种分泌蛋白组成。肿瘤发生时, 肿瘤细胞及其周围间质分泌 VEGF, 其生物学效应主要由 2 种受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTK), 即 VEGFR-1 和 VEGFR-2 介导。VEGF 与其受体结合后激活细胞内 VEGF 信号级联反应, 驱动新生血管生成, 增加血管通透性及肿瘤生长所需的营养供应, 促进肿瘤细胞的生长、增殖和扩散^[9]。研究^[10]表明: VEGF 在调节肿瘤诱导的免疫抑制和促进肿瘤的免疫逃逸方面也起到关键作用。

针对上述机制, 以阻止血管内皮细胞增殖、干扰肿瘤血管生成、促进血管正常化和改善肿瘤微环境为研发思路研制的 VEGFIs 成为目前抗肿瘤领域中的主流新型药物。临床常用的 VEGFIs 主要包括两大类: 第一类为抗 VEGF 及 VEGFR 的大分子单克隆抗体, 如贝伐单抗和雷莫芦单抗。贝伐单抗作为第一个被美国食品和药品监督管理局批准的抗血管生成靶向药物, 用于临床转移性结直肠癌的一线治疗, 贝伐单抗是一种重组人源化单克隆 IgG1 抗体, 通过与 VEGF 高亲和力结合发挥其抗肿瘤作用; 第二类为小分子的血管受体蛋白激酶抑制剂, 如酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs), 主要通过抑制 VEGFR 和表皮生长因子受体等蛋白质酪氨酸激酶途径发挥其抗肿瘤作用。TKIs 又可分为多靶点 TKIs (索拉非尼、帕唑帕尼、乐伐替尼、舒尼替尼和阿帕替尼) 及单靶点 TKIs (吉非替尼和伊马替尼)。目前 VEGFIs 广泛应用于多种晚期实体肿瘤的治疗, 如转移性结直肠癌、转移性乳腺癌、转移性肾细胞癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、宫颈癌、卵巢癌及胶质母细胞瘤等, 并表现出较好的疗效。

2 VEGFIs 相关性高血压

高血压是应用 VEGFIs 治疗中报道最多的心血管不良事件, 由于其缺乏特异性临床症状和测量不及时等原因, VEGFIs 相关性高血压的实际发生率较高。

2.1 VEGFIs 相关性高血压的最新诊断标准 美国国立卫生研究院的癌症研究所制定的《抗肿瘤治疗相关常见不良反应事件评价标准》(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

定义了抗肿瘤治疗相关高血压分级,目前已更新至CTCAE 5.0版本^[1]。该标准不仅可评估血压水平,还能够针对治疗过程中的血压波动情况及高血压危象等危及生命的状况加以衡量和评估。在新的分级标准中,1级高血压定义为收缩压120~139 mmHg或舒张压80~89 mmHg,此阶段暂无需医学干预;2级高血压定义为收缩压140~159 mmHg或舒张压90~99 mmHg,反复或持续(≥ 24 h)症状性舒张压升高 > 20 mmHg或血压 $> 140/90$ mmHg,针对2级高血压患者需予以单药治疗;3级高血压定义为收缩压 ≥ 160 mmHg或舒张压 ≥ 100 mmHg,针对3级高血压患者需予以多种药物联合治疗或进一步强化治疗;若出现危及生命的情况,如恶性高血压、一过性或持久性神经功能缺损和高血压危象,则定为4级高血压,此时需予以紧急治疗。

2.2 VEGFIs相关性高血压的影响因素 VEGFIs相关性高血压的发生受多种因素影响。研究^[11]表明:存在高血压病史或其他心血管病史的患者,更易引起新发高血压或既往高血压加重。VEGFIs相关性高血压的发生因具体药物不同存在较大差异,如大分子VEGF抗体贝伐单抗,其诱导高血压发生率为21%~43%,其中3级和4级高血压发生率为6%~10%^[4, 8];而大分子VEGFR抗体雷莫芦单抗,其诱导高血压发生率较贝伐单抗降低,为11%~38%,其中3级和4级高血压发生率为6%~16%^[12];对于VEGF捕获剂阿柏西普,诱导高血压发生率可达35%~50%,其中3级和4级高血压发生率为14%~22%^[13]。对于小分子TKIs类药物,高血压发生率也存在较大差异,其中阿西替尼^[14-15]、乐伐替尼^[8, 16]、瑞戈非尼^[17-18]和帕唑帕尼^[19-20]相关性高血压的发生率相对较高,分别为22%~84%、42%~70%、28%~68%和32%~57%,其中3级和4级高血压的发生率分别为5%~24%、18%~34%、10%~13%和5%~8%;而索拉非尼^[15, 21]、舒尼替尼^[15, 22]、凡德他尼^[19, 23]和卡博替尼^[19, 24]诱导高血压的发生率相对较低,其治疗3级高血压的发生率为4%~31%、20%~45%、18%~30%和23%~33%,4级高血压的发生率为5%~7%、7%~19%、3%~10%和7%~15%。即使服用同一种药物,不同剂量和方案也存在较大的差异。HONG等^[25]在多变量分析中发现:年龄 ≥ 60 岁及口服TKIs药物治疗是新发高血压的独立危险因素,除转移性结直肠癌以外的肿瘤类型也

是高血压加重的另一项独立危险因素。应用固醇类、非甾体类抗炎药物、疼痛和应激管理均会影响VEGFIs相关性高血压的发生发展^[6]。

VAN等^[26]针对VEGFIs相关性高血压患者进行多因素Logistic回归分析,结果显示:基线血压正常为独立危险因素,即基线收缩压 < 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),基线舒张压 < 90 mmHg的患者发生VEGFIs相关性高血压的风险明显升高,而基线估计的肾小球滤过率 < 60 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻²是VEGFIs相关性高血压发病的一个危险因素,同时年龄和扑热息痛使用史与VEGFIs相关性高血压发生无相关性。

VEGFIs相关性高血压可发生于治疗过程中的任何阶段,但多出现于肿瘤治疗启动后的数日,且呈剂量依赖性可逆性,可随VEGFIs停药或减量而逆转和回落^[27]。VEGFIs相关性高血压多表现为轻中度高血压,可通过降压药物实现有效的血压控制而无需中断抗癌疗程,因严重高血压而停用VEGFIs者较少。研究^[3]显示:VEGFIs相关性高血压与左心室功能障碍、心力衰竭、血栓形成和缺血、心脏节律紊乱及校正的QT(corrected QT, QTc)延长等CTR-CVT相关疾病的发生发展有密切关联。研究^[4]显示:女性肿瘤患者应用贝伐单抗后高血压患病率高于男性,但目前关于性别差异的研究较少,女性是否为CTR-CVT的危险因素仍待进一步探讨。

QUINTANILHA等^[28]针对398例接受贝伐单抗治疗的肿瘤患者进行血浆蛋白测定和分析,结果显示:血管生成素2、VEGF-A和血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)水平较低与3级高血压风险增加具有相关性,且三者对其均有独立影响,因此提出血管生成素2、VEGF-A和VCAM-1水平可以作为新的生物学标记物预测贝伐单抗相关性高血压的发生风险。QUINTANILHA等^[4]对1 039例接受贝伐单抗治疗的欧洲患者进行大规模的GWAS荟萃分析,结果显示:KCNAB1基因中的单核苷酸多态性rs6770663(A>G)具有统计学意义($P=4.16 \times 10^{-6}$),其中G等位基因与高血压发生风险增加有关;rs6770663与贝伐单抗诱导的高血压发生存在关联性[比值比(odds ratio, OR)=1.81, $P=7.73 \times 10^{-8}$],接近全基因组显著性阈限 5×10^{-8} 。此项GWAS荟萃分析为临床预测贝伐单抗诱导的

高血压提供了参考,也为进一步评估药物安全提供了新的参考。

3 VEGFs相关性高血压发病机制

VEGFs诱发高血压的确切机制尚未完全阐明,目前普遍认为是多种病理生理机制综合作用的结果,其发生机制可能包括一氧化氮(nitric oxide, NO)生成减少、内皮素1(endothelin-1, ET-1)分泌增加、微血管稀疏化、氧化应激增加、肾损伤和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活等。

3.1 NO生成减少 血管内皮细胞在基础状态下可通过VEGF与VEGFR-2结合,进而激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路,使内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)基因转录增加,促使NO释放增加,以维持血管通透性、保证内皮存活率、舒张血管并维持血压稳定。应用VEGFs后NO通路被抑制,eNOS活性降低,NO释放减少,血管舒张功能减弱,从而导致高血压^[29]。临床研究^[6]表明:出现VEGFs相关性高血压的患者,血浆中NO及其代谢产物水平降低,撤药后回升,血压降低。同时,腺苷也可通过腺苷受体信号传导通路增加eNOS依赖性NO的产生。LI等^[5]首次利用基因测序技术研究贝伐单抗相关性高血压患者的遗传变异,结果显示:富含rs9381299的患者SLC29A1表达增加,SLC29A1可以编码调节腺苷水平的平衡核苷转运蛋白1(equilibrative nucleoside transporter-1, ENT-1),ENT-1表达水平升高,腺苷水平降低,因此富含rs9381299的SLC29A1过表达患者对应用贝伐单抗后引起的NO降低更为敏感,血管舒张不良和血压升高更明显,为后续进一步的基因研究提供思路。

3.2 ET-1水平升高 ET-1是目前已知最有效的血管收缩物质,其生物学效应是由内皮素受体A(endothelin receptor A, ET_A)和内皮素受体B(endothelin receptor B, ET_B)介导,其中ET_A主要位于血管平滑肌细胞上,介导强有力的血管收缩。应用VEGFs时,NO通路被抑制的同时ET-1通路被激活,并通过ET_A引起血管强力收缩^[30]。研究^[31-32]表明:应用VEGFs时血浆ET-1水平明显升高,其变化趋势与血压波动一致,与VEGFs呈剂量依赖性,证实VEGFs相关性高血压与内皮细胞

分泌ET-1有关,但目前其具体机制尚未完全明确。

3.3 微血管稀疏化 微血管是高血压靶器官损害的重要靶点,也是高血压发病的重要原因。VEGF在维持毛细血管和小动脉网的完整性方面发挥重要作用。应用VEGFs可引起微血管稀疏,即小动脉和毛细血管空间密度降低、绝对数目减少或功能减低,同时阻碍侧支循环建立,共同导致微血管表面积减小、微循环障碍及外周血管阻力增加,导致血压升高。研究^[31, 33]表明:接受VEGFs治疗的患者出现不同程度和不同部位的毛细血管网密度降低,证明了微血管稀疏化在VEGFs相关性高血压中的作用。

3.4 氧化应激增加 氧化应激指体内氧自由基生成增加和清除能力减弱,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)蓄积,引起氧化损伤。氧化应激增加和抗氧化机制紊乱是导致血管功能障碍进而发展为高血压的重要原因。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶是体内重要的产生血管ROS的酶,可产生超氧阴离子和过氧化氢等多种与高血压发生发展密切相关的ROS,ROS过量产生和灭活减少是血管功能障碍的关键。研究^[34]表明:VEGFs通过增加NADPH氧化酶活性,引起体内氧化应激增加,ROS蓄积,大量的超氧化物与NO结合产生过氧亚硝酸根,减少NO的产生,引起血管损伤及血压升高。

3.5 肾损伤 VEGF广泛表达于肾脏组织。研究^[35]表明:VEGF信号通路在维持肾小球结构功能完整性和内稳态方面具有重要作用。肾小球的结构和功能完整主要依赖于滤过膜,滤过膜自内向外依次由毛细血管内皮细胞层、基底膜层和肾小囊脏层上皮细胞层,即足细胞层,共3层结构组成。肾脏中VEGF大部分由足细胞合成,少部分由肾小管上皮细胞合成。足细胞合成VEGF并通过旁分泌的方式穿过基底膜并与内皮细胞表达的VEGFR-2结合发挥作用,对维持肾小球内皮细胞的完整性及滤过屏障的功能具有重要作用。肾小管上皮细胞产生的VEGF可通过自分泌作用促进小管细胞自身增殖,维持管周毛细血管网的结构和功能稳定,减少肾纤维化^[36]。研究^[37-38]证实:应用VEGFs可引起肾小球内皮细胞损伤并导致肾血栓性微血管病、高血压和蛋白尿等发生,还可以阻断肾素酪氨酸磷酸化,导致足细胞足突消失,破坏滤过屏障的

完整性并影响滤过系数。应用 VEGFs 会引起通路下游 NO 产生减少, ET-1 水平升高, 引起肾血管收缩、肾血流量减少和滤过压降低。ET-1 水平升高还可以对足细胞功能产生抑制作用, 进而导致肾小球损伤和蛋白尿及血压升高^[32]。但目前对于 VEGFs 相关性高血压与蛋白尿间的关联性尚不明确, 需要进一步研究。

3.6 RAAS 激活 循环 RAAS 在维持体液和电解质平衡中起关键作用, 但在 VEGFs 相关性高血压中的作用目前仍存在争议。研究^[39]显示: 与假治疗对照组和 VEGFs 联合雷米普利组比较, 单用 VEGFs 治疗的小鼠前 3 周血压和血管紧张素 II 水平明显升高。THIJS 等^[40]针对舒尼替尼相关性高血压患者进行分析, 结果显示: 醛固酮水平升高与患者治疗 2 周后的血压升高显著相关。GENNARI-MOSER 等^[41]研究显示: VEGF 可以增强醛固酮合酶活性, 选择性刺激醛固酮产生而非依赖 RAAS。KAPPERS 等^[42]研究发现: 血压升高与血浆肾素和醛固酮水平无关联。因此对于 RAAS 在 VEGFs 相关性高血压中的作用仍需深入的研究和探索。

3.7 盐敏感性 盐敏感性高血压是指因摄入钠盐过多而引起的血压升高。正常状态下, 摄入高盐后, 皮肤间质和淋巴系统产生局部高渗, 诱导巨噬细胞表达张力反应性增强因子结合蛋白的转录因子, 该转录因子可以保护细胞在高渗状态下免受损伤, 通过分泌 VEGF-C 激活皮肤淋巴管生成, 并通过 VEGF-C/VEGFR-3 信号传导通路促进淋巴管扩张和 eNOS 的表达, 使机体在高盐负荷下维持血压稳定^[43]。研究^[44]表明: 应用 VEGFs 后, 阻断了 VEGF 信号通路, 阻碍淋巴管生成并导致盐敏感性高血压发生。

3.8 其他 细胞内游离钙离子 (calcium ion, Ca^{2+}) 水平升高可能与 VEGFs 相关性高血压的发病有关联^[45]。平滑肌细胞内游离 Ca^{2+} 是调节血管收缩的关键因素, VEGFs 可以改变 Ca^{2+} 通道活性, 引起小动脉平滑肌细胞内游离 Ca^{2+} 水平升高, 引起血管收缩和血压升高。研究^[43]显示: VEGFs 相关性高血压与子痫前期高血压的临床和病理生理学相似, 且该类患者体内可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1, sFlt1) 呈高表达, VEGF 呈低表达, 可能是由于 sFlt1 阻断了 VEGF 通路, 引起 VEGF 失衡及内皮细胞功能障碍, 进而导致高血压。

4 VEGFs 相关性高血压与抗肿瘤疗效的关系

高血压作为 VEGFs 治疗有效性的指标及其与抗肿瘤治疗结局预后的相关性是目前研究的热点问题。研究^[45]表明: 高血压可以反映 VEGFs 的抗肿瘤疗效, 应用 VEGFs 后出现高血压, 停药后血压又快速恢复, 反映出 VEGFs 的直接靶向作用。LOMBARDI 等^[46]发现: 应用贝伐单抗进行一线治疗无高血压病史的转移性结直肠癌患者, 出现 ≥ 2 级高血压与其无进展生存期 (progression free survival, PFS) 及总生存期 (overall survival, OS) 延长显著相关, ≥ 2 级高血压的发生是其独立的预后因素, 调整时间依赖性后仍得出相同的结论; 既往有高血压病史的患者和治疗后从未发生 ≥ 2 级高血压的患者在 PFS 和 OS 上无显著差异。OSUMI 等^[47]对接受 VEGFs 治疗的转移性结直肠癌患者研究发现: 在治疗的前 4 个周期内, 发生高血压和中性粒细胞减少患者的 PFS 明显延长。研究^[48]显示: VEGFs 治疗后收缩压升高 > 20 mmHg 或舒张压升高 > 10 mmHg 与患者疾病进展时间明显增加有关。DUFFAUD 等^[49]发现: 帕唑帕尼诱发高血压的发生率与临床结局无关联。通过 PFS 或 OS 判断, 早期高血压的发生与贝伐单抗治疗获益均无相关性^[50]。

5 VEGFs 相关性高血压的管理及治疗

5.1 积极改善生活方式 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 与肿瘤存在共同的危险因素, 如年龄、性别、高血压、高脂血症、糖尿病、肥胖、吸烟和冠心病病史或家族史等^[51]。患者先前存在的心血管危险因素 (cardiovascular risk factors, CVRF) 导致 CTR-CVT 发生率明显升高, 积极管理和降低 CVRF、均衡膳食、戒烟限酒、控制钠盐摄入量 (每日 < 6 g)、减轻焦虑和精神压力及制定个体化运动方案以保证适当的体育锻炼既有助于肿瘤治疗, 又可降低 CTR-CVT 发生率^[52]。因此, 改善生活方式应从启动 VEGFs 治疗前开始, 并贯穿抗肿瘤治疗的全过程。

5.2 VEGFs 治疗前的 CVD 风险评估、肾功能评估和目标血压控制 临床医生在抗肿瘤治疗开始前, 应详细询问患者病史, 在不延误肿瘤治疗的前提下, 系统评估患者风险, 识别潜在高危患者, 优化抗癌策略, 预防严重 CTR-CVT 发生^[53]。

2022 年 ESC 肿瘤心脏病指南推荐应用心力衰

竭协会-国际心脏肿瘤学会基线心血管毒性风险分层 (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society baseline cardiovascular toxicity risk stratification, HFA-ICOS) 风险评估工具进行 CTR-CVT 的治疗前风险评估^[1]。根据指南建议, 可对应用 VEGFIs 治疗的患者进行治疗前基线 CVD 风险评估, 具体如下: ①对既往 CVD 病史进行评估, 心力衰竭、心肌病或癌症治疗相关心功能障碍, 心肌梗死、经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植、稳定型心绞痛和动脉血管疾病评为极高危险因素; 静脉血栓形成, 如深静脉血栓形成或肺栓塞及 QTc \geq 480 ms 评为高风险因素; 450 ms \leq 男性 QTc $<$ 480 ms、460 ms \leq 女性 QTc $<$ 480 ms 及心律失常, 如心房颤动、心房扑动、室性心动过速或心室颤动等评为中度风险因素 2 分。②对 LVEF 进行评估: LVEF $<$ 50% 评为高风险因素, LVEF 为 50%~54% 评为中度风险因素 2 分。③对心脏相关生物标志物进行评估, 基线肌钙蛋白升高和基线利钠肽, 包括脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和氨基末端脑利钠肽前体 (N terminal-pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平升高评为中度风险因素 1 分。④对年龄和心血管危险因素进行评估, 年龄 \geq 75 岁和高血压评为高风险因素; 年龄为 65~74 岁、慢性肾病、蛋白尿、高脂血症及糖尿病评为中度风险因素 1 分。⑤对既往暴露史进行评估, 既往服用蒽环类药物评为高风险因素和既往有左胸或纵隔放射治疗史评为中度风险因素 1 分。⑥对生活方式危险因素进行评估, 目前吸烟或有吸烟史和肥胖, 即体质量指数 (body mass index, BMI) $>$ 30 kg \cdot m⁻² 评为中度风险因素 1 分。依据上述 6 项对应用 VEGFIs 者进行治疗前 CTR-CVT 评估。低危定义为无风险因素或中度风险因素 1 分; 中危定义为中度风险因素总计 2~4 分; 高危定义为中度风险因素累计 \geq 5 分或具有任意一条高风险因素; 极高危定义为具有任意一条极高风险因素。基线评估确定为 CTR-CVT 高危或极高危的患者, 建议行基线经胸超声心动图并及时请具有处理肿瘤患者 CVT 专业知识的心脏病学专家制定相关策略^[54]; 已知高血压病史的患者, 应在 VEGFIs 治疗之前控制血压; 对中危患者应给予密切的心脏监测, 并严格管理传统的 CVRF; 对于低危患者应在抗癌治疗中密切随访, 若出现 CTR-CVT 及新的或不受控制的 CVRF, 应由肿瘤心脏病学专科医生进

行评估以决定 VEGFIs 是否需减量或停用^[1]。

在开始 VEGFIs 治疗前, 最佳目标血压应控制在 $<$ 130/80 mmHg, 无法达到严格的血压控制而急需抗肿瘤治疗时, 至少应将血压控制在 $<$ 140/90 mmHg; 对于已存在 CVD、糖尿病或蛋白尿的患者, 应严格按 $<$ 130/80 mmHg 的目标进行控制, 以确保 VEGFIs 治疗前处于最佳心血管状态^[55]。

VAN 等^[26]研究发现: 估算肾小球滤过率 $<$ 60 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻²是 VEGFIs 相关性高血压的独立危险因素, 考虑与肾脏清除率降低导致血药浓度升高及药物诱发毒性风险增大有关, 因此在抗肿瘤治疗前应进行严格的肾功能评估, 以决定是否延缓抗肿瘤药物应用。

5.3 VEGFIs 治疗中的降压策略和用药选择

2018 年 ESC/ESH 高血压管理指南^[3]提出: 肿瘤患者出现血压 \geq 140/90 mmHg 或舒张压较治疗前升高 \geq 20 mmHg 时, 应启动或优化降压治疗。2022 年 ESC 肿瘤心脏病指南^[1]建议: 当收缩压 \geq 160 mmHg 和 (或) 舒张压 \geq 100 mmHg 时, 推荐应用血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 联合二氢吡啶类钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB), 如硝苯地平、氨氯地平和非洛地平等, 进行降压治疗; 若血压值未达 160/100 mmHg, 可先行 ACEI 或 ARB 单药治疗, 血压控制不佳时加用二氢吡啶类 CCB。ACEI 或 ARB 不仅可以保护靶器官和减少心血管不良事件的发生, 还能够改善 VEGFIs 导致的蛋白尿或微量白蛋白尿, 显著改善多种肿瘤患者的预后, 而二氢吡啶类 CCB 还可显著降低高血压患者脑卒中风险, 但心力衰竭和心动过速者慎用^[56]。在大量的临床研究^[26, 57]中, ACEI、ARB 和二氢吡啶类 CCB 均显示出较好的降压效果。

若上述方案使用后血压仍未得到有效控制, 可考虑应用 β 受体阻滞剂 (卡维地洛等)、保钾利尿剂 (螺内酯等)、硝酸酯类药物和胍苯哒嗪^[1]。高选择性 β_1 受体阻滞剂不良反应少, 主要通过抑制交感神经过度激活、拮抗 RAAS 系统、减缓心率和降低心肌收缩力发挥降压作用, 具有良好的靶器官保护作用, 可降低不良心血管事件发生风险, 尤其适用于房颤、射血分数降低性心衰和近期心肌梗

死患者。在 VEGFIs 相关性高血压中, 考虑 β 受体阻滞剂可强化 NO 信号通路并具有血管舒张作用, 因此可作为二线用药^[58]。但目前关于 β 受体阻滞剂与 VEGFIs 相关高血压的临床研究较少, 仍需要大量的探索。WALIANY 等^[57] 研究显示: 保钾利尿剂具有明显的降压效果, 可使收缩压平均降低 9.9 mmHg, 舒张压平均降低 4.8 mmHg。袢利尿剂因其可加重腹泻、脱水及电解质紊乱并导致 BNP 延长而不作为一线用药, 但其可减少钠的重吸收, 对 VEGFIs 相关性盐敏感性高血压有一定作用, 因此不应完全规避^[58]。噻嗪类利尿药如氢氯噻嗪, 主要通过利钠利尿和降低容量负荷发挥降压作用, 是单纯收缩期高血压患者的最优选择, 也是难治性高血压的基础用药之一。研究^[59] 显示: 氢氯噻嗪能够增加皮肤癌和唇癌发生风险, 因此对于皮肤癌、唇癌及免疫功能低下的高血压患者应避免使用氢氯噻嗪。

磷酸二酯酶-5 抑制剂(西地那非等)可以作为降压治疗的新选择, 但目前尚无足够证据支持。其他治疗选择还包括限盐和 ET-1 受体拮抗剂等。而对于非二氢吡啶类 CCB, 如维拉帕米和地尔硫卓等, 因其可与 VEGFIs 竞争性结合细胞色素 P450 中亚型 3A4 (CYP3A4) 的同工酶位点, 影响 VEGFIs 在肝脏内的分解代谢, 使血药浓度升高和增加药物诱发毒性的风险, 应避免使用^[55]。

肿瘤心脏病学指南^[1] 建议当患者收缩压 ≥ 180 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg 时, 应推迟或暂停应用引起血压升高的抗肿瘤药物, 将血压控制在 $< 160/100$ mmHg 时可重新启动抗肿瘤治疗, 并考虑药物减量。对于治疗期间的血压目标, 建议控制在 $< 130/80$ mmHg。

5.4 VEGFIs 治疗后的血压管理 接受 VEGFIs 治疗的肿瘤幸存者, 在不同阶段均可能出现不同程度的血压升高。虽以初期升高最为常见, 但美国心脏协会关于肿瘤治疗相关性高血压的科学声明^[60] 中指出: 肿瘤幸存者较普通人群更易患高血压, 因此各阶段均需密切监测血压。2018 年 ESC/ESH 高血压管理指南^[3] 建议: 在首个治疗周期的初始阶段每周测量 1 次诊室血压, 此后每 2~3 周测量 1 次诊室血压, 当第一周期完成且血压基本平稳后, 可在定期临床评估时关注血压。家庭血压监测 (home blood pressure monitoring, HBPM) 或动态血压监测 (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)

能够更真实地反映患者血压水平, 预测 CVD 发病及死亡风险, 应推荐应用 VEGFIs 治疗的肿瘤幸存者采用 HBPM 或 ABPM 进行后续的血压评估, 并定期完善心力衰竭相关项目筛查。

6 总结与展望

综上所述, VEGFIs 的广泛应用显著提高了抗肿瘤疗效, 但高血压作为其最常见的 CTR-CVT, 可能会限制和影响其应用并引发严重 CVD, 因此早期发现、主动监测和及时干预有望使患者在抗肿瘤治疗中获得最佳利益。VEGFIs 相关性高血压确切的病理生理机制可通过基因分析找寻更多的病因证据。高血压作为衡量药物疗效的指标及预测 VEGFIs 疗效的其他因子尚需进一步研究。基线血压水平对 VEGFIs 相关性高血压的影响尚未完全阐明, 但应对所有应用 VEGFIs 治疗的患者进行血压监测。而 VEGFIs 相关性高血压的性别差异可能为性激素受体靶向抗肿瘤药提供参考。在治疗药物选择上, ACEI、ARB 和二氢吡啶类 CCB 目前已被证实具有良好的疗效, 未来有待更多的前瞻性研究探讨其他降压药物的治疗效果。对于 VEGFIs 相关性高血压, 心内科和肿瘤科医师均应积极了解其特殊性, 在 VEGFIs 治疗的各个阶段应密切监测血压, 严控风险因素, 跨学科合作制定个体化抗癌策略, 最大限度地减少 CTR-CVT 发生, 改善肿瘤治疗患者的心血管结局, 使抗肿瘤治疗获得最佳效果。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

张莉参与论文选题、文献检索、论文撰写和修改, 夏彬凤、黄慧慧、王茹和孔敏参与论文选题及文献检索, 尹霞参与论文选题和论文审核。

[参考文献]

- [1] LYON A R, LÓPEZ-FERNÁNDEZ T, COUCH L S, 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.
- [2] TOTZECK M, SCHULER M, STUSCHKE M, et al. Cardio-oncology-strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease[J]. *Int J Cardiol*,

- 2019, 280: 163-175.
- [3] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104.
- [4] QUINTANILHA J C F, WANG J, SIBLEY A B, et al. Bevacizumab-induced hypertension and proteinuria: a genome-wide study of more than 1000 patients[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(2): 265-274.
- [5] LI M G, MULKEY F, JIANG C, et al. Identification of a genomic region between SLC29A1 and HSP90AB1 associated with risk of bevacizumab-induced hypertension: CALGB 80405 (alliance)[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19): 4734-4744.
- [6] 杨晓蕾, 管博, 吕海辰, 等. 抗癌药物血管内皮生长因子抑制剂相关高血压的管理策略[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(10): 957-962.
- [7] CALETTI S, PAINI A, COSCHIGNANO M A, et al. Management of VEGF-targeted therapy-induced hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(8): 68.
- [8] VERSMISSEN J, MIRABITO COLAFELLA K M, KOOLEN S L W, et al. Vascular Cardio-Oncology: Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors and hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5): 904-914.
- [9] CIGNARELLA A, FADINI G P, BOLEGO C, et al. Clinical efficacy and safety of angiogenesis inhibitors: sex differences and current challenges [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4): 988-1003.
- [10] RAMJIWAN R R, GRIFFIOEN A W, DUDA D G. Anti-angiogenesis for cancer revisited: is there a role for combinations with immunotherapy? [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2): 185-204.
- [11] IVANYI P, BEUTEL G, DREWES N, et al. Therapy of treatment-related hypertension in metastatic renal-cell cancer patients receiving sunitinib [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(2): 280-290.e3.
- [12] ROVIELLO G, PACIFICO C, CORONA P, et al. Risk of hypertension with ramucirumab-based therapy in solid tumors: data from a literature based meta-analysis[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(4): 518-523.
- [13] QI W X, SHEN Z, TANG L N, et al. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(4): 231-240.
- [14] QI W X, HE A N, SHEN Z, et al. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(3): 348-357.
- [15] BÆK MØLLER N, BUDOLFSEN C, GRIMM D, et al. Drug-induced hypertension caused by multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, lenvatinib and axitinib) in renal cell carcinoma treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4712.
- [16] WU H X, DING X Y, ZHANG Y C, et al. Incidence and risk of hypertension with lenvatinib in treatment of solid tumors: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Hypertens*, 2022, 24(6): 667-676.
- [17] CHEN J X, WANG J H. Risk of regorafenib-induced cardiovascular events in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2018, 97(41): e12705.
- [18] WANG Z X, XU J, NIE W W, et al. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(2): 225-231.
- [19] MILLING R V, GRIMM D, KRÜGER M, et al. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3258.
- [20] PINKHAS D, HO T, SMITH S. Assessment of pazopanib-related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development[J]. *Cardiooncology*, 2017, 3: 5.
- [21] YANG X W, PAN X, CHENG X S, et al. Risk of hypertension with sorafenib use in patients with cancer: a meta-analysis from 20, 494 patients [J]. *Am J Ther*, 2017, 24(1): e81-e101.
- [22] MOTZER R, ALEKSEEV B, RHA S Y, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14): 1289-1300.
- [23] QI W X, SHEN Z, LIN F, et al. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 919-930.
- [24] CHOUEIRI T K, HESSEL C, HALABI S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 94: 115-125.
- [25] HONG S, DANIELS B, VAN LEEUWEN M T, et al.

- Incidence and risk factors of hypertension therapy in Australian cancer patients treated with vascular signalling pathway inhibitors[J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1): 6.
- [26] VAN DORST D C H, KABADAYI S, OOMEN-DE HOOP E, et al. Treatment and implications of vascular endothelial growth factor inhibitor-induced blood pressure rise: a clinical cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(1): e028050.
- [27] COLLINS T, GRAY K, BISTA M, et al. Quantifying the relationship between inhibition of VEGF receptor 2, drug-induced blood pressure elevation and hypertension[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(4): 618-630.
- [28] QUINTANILHA J C F, LIU Y M, ETHERIDGE A S, et al. Plasma levels of angiopoietin-2, VEGF-A, and VCAM-1 as markers of bevacizumab-induced hypertension: CALGB 80303 and 90401 (Alliance) [J]. *Angiogenesis*, 2022, 25(1): 47-55.
- [29] CORTI F, SIMONS M. Modulation of VEGF receptor 2 signaling by protein phosphatases [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 107-123.
- [30] 赵小建, 王琛, 刘敏, 等. 抗血管生成靶向药物导致高血压的研究进展[J]. *临床荟萃*, 2020, 35(8): 749-754.
- [31] MUKAI M, KOMORI K, OKA T. Mechanism and management of cancer chemotherapy-induced atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(10): 994-1002.
- [32] LANKHORST S, BAELDE H J, KAPPERS M H, et al. Greater sensitivity of blood pressure than renal toxicity to tyrosine kinase receptor inhibition with sunitinib[J]. *Hypertension*, 2015, 66(3): 543-549.
- [33] MÄKI-PETÄJÄ K M, MCGEOCH A, YANG L L, et al. Mechanisms underlying vascular endothelial growth factor receptor inhibition-induced hypertension: the HYPAZ trial [J]. *Hypertension*, 2021, 77(5): 1591-1599.
- [34] NEVES K B, RIOS F J, VAN DER MEY L, et al. VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) inhibition induces cardiovascular damage via redox-sensitive processes[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 638-647.
- [35] VAN DEN MEIRACKER A H, DANSER A H. Mechanisms of hypertension and renal injury during vascular endothelial growth factor signaling inhibition[J]. *Hypertension*, 2016, 68(1): 17-23.
- [36] 蒋慧, 丁国华. VEGF对肾脏调节作用的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(11): 182-185.
- [37] IZZEDINE H, ESCUDIER B, LHOMME C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center[J]. *Medicine*, 2014, 93(24): 333-339.
- [38] ESTRADA C C, MALDONADO A, MALLIPATTU S K. Therapeutic inhibition of VEGF signaling and associated nephrotoxicities[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(2): 187-200.
- [39] BELCIK J T, QI Y, KAUFMANN B A, et al. Cardiovascular and systemic microvascular effects of anti-vascular endothelial growth factor therapy for cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(7): 618-625.
- [40] THIJS A, VAN HERPEN C, VAN DER GRAAF W T A, et al. Early rise in aldosterone is correlated with increase in blood pressure in sunitinib treated patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(8): e11.
- [41] GENNARI-MOSER C, KHANKIN E V, ESCHER G, et al. Vascular endothelial growth factor-A and aldosterone: relevance to normal pregnancy and preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2013, 61(5): 1111-1117.
- [42] KAPPERS M H, VAN ESCH J H, SLUITER W, et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels[J]. *Hypertension*, 2010, 56(4): 675-681.
- [43] PANDEY A K, SINGHI E K, ARROYO J P, et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): e1-e8.
- [44] LANKHORST S, SEVERS D, MARKÓ L, et al. Salt sensitivity of angiogenesis inhibition-induced blood pressure rise: role of interstitial sodium accumulation?[J]. *Hypertension*, 2017, 69(5): 919-926.
- [45] TOUYZ R M, LANG N N, HERRMANN J, et al. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition[J]. *Hypertension*, 2017, 70(2): 220-226.
- [46] LOMBARDI P, ROSSINI D, CRESPI V, et al. Bevacizumab-induced hypertension as a predictor of clinical outcome in metastatic colorectal cancer: an individual patient data-based pooled analysis of two randomized studies and a systematic review of the literature[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 103: 102326.
- [47] OSUMI H, SHINOZAKI E, OOKI A, et al. Early hypertension and neutropenia are predictors of treatment efficacy in metastatic colorectal cancer patients administered FOLFIRI and vascular endothelial growth factor inhibitors as second-line chemotherapy[J]. *Cancer*

- Med, 2021, 10(2): 615-625.
- [48] DUCO M R, MURDOCK J L, REEVES D J. Vascular endothelial growth factor inhibitor induced hypertension: retrospective analysis of the impact of blood pressure elevations on outcomes[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(2): 265-273.
- [49] DUFFAUD F, SLEIJFER S, LITIÈRE S, et al. Hypertension (HTN) as a potential biomarker of efficacy in pazopanib-treated patients with advanced non-adipocytic soft tissue sarcoma. A retrospective study based on European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 62043 and 62072 trials[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2615-2623.
- [50] HURWITZ H I, DOUGLAS P S, MIDDLETON J P, et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies[J]. *Oncologist*, 2013, 18(3): 273-280.
- [51] 熊宇麒, 李学军. 心血管疾病与恶性肿瘤的共同危险因素及药物的影响[J]. *药学学报*, 2020, 55(1): 1-7.
- [52] MEHTA L S, WATSON K E, BARAC A, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2018, 137(8): e30-e66.
- [53] CURIGLIANO G, LENIHAN D, FRADLEY M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 171-190.
- [54] MCDONAGH T A, 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.
- [55] VAN DORST D C H, DOBBIN S J H, NEVES K B, et al. Hypertension and prohypertensive antineoplastic therapies in cancer patients[J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 1040-1061.
- [56] PINTER M, KWANTEN W J, JAIN R K. Renin-angiotensin system inhibitors to mitigate cancer treatment-related adverse events[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16): 3803-3812.
- [57] WALIANY S, SAINANI K L, PARK L S, et al. Increase in blood pressure associated with tyrosine kinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor[J]. *JACC CardioOncol*, 2019, 1(1): 24-36.
- [58] ZAMORANO J L, 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.
- [59] DE MACEDO ANDRADE A C, FELIX F A, FRANÇA G M, et al. Hydrochlorothiazide use is associated with the risk of cutaneous and lip squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(6): 919-930.
- [60] COHEN J B, BROWN N J, BROWN S A, et al. Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American heart association [J]. *Hypertension*, 2023, 80(3): e46-e57.