

曲妥珠单抗致 HER2 阳性乳腺癌患者 心脏毒性的研究进展

程跃启,王斐,于理想,郑超,余之刚

(山东大学第二医院乳腺疾病诊疗中心,山东 济南 250033)

摘要:曲妥珠单抗是一种靶向人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的人源化单克隆抗体,在 HER2 阳性乳腺癌的临床治疗中表现出显著效果,但其临床应用可能引发左室射血分数降低、充血性心力衰竭及心律失常等心脏毒性问题。本文旨在综述当前关于曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌诱导心脏毒性发生的相关研究进展,以及如何监测和预防相关心脏毒性的发生,以期对未来基础研究方向选择及临床优化曲妥珠单抗用药管理策略提供依据。

关键词:乳腺癌;人表皮生长因子受体 2;曲妥珠单抗;心脏毒性;危险因素

中图分类号:R541;R737.9;R992

文献标志码:A

Progress in the study of trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer patients

CHENG Yueqi, WANG Fei, YU Lixiang, ZHENG Chao, YU Zhigang

(Breast Disease Diagnosis and Treatment Center, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

Abstract: Trastuzumab is a humanised monoclonal antibody that targets the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and has shown significant efficacy in the clinical treatment of HER2-positive breast cancer. However, its clinical use may lead to cardiotoxicity issues such as reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF), congestive heart failure (CHF) and arrhythmias. The aim of this article is to review current research on trastuzumab-induced cardiotoxicity in the treatment of HER2-positive breast cancer and strategies for monitoring and preventing cardiotoxicity. The aim is to provide a basis for selecting future directions in basic research and optimising clinical management strategies for the use of trastuzumab.

Key words: Breast cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Trastuzumab; Cardiotoxicity; Risk factors

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,并且是女性肿瘤相关死亡的主要原因^[1]。约 15%~20%的乳腺癌患者人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)蛋白过表达或基因扩增,这类患者具有更差的预后和更高的复发风险^[2]。曲妥珠单抗是一种靶向 HER2 受体的单克隆抗体,其临床应用显著提高了 HER2 阳性乳腺癌患者的生存率^[3]。心肌细胞表达 HER2 受体,对心肌细胞的增殖和再生至关重要,既是胚胎和

新生儿阶段心肌发育所必需的,也能够出生后通过特定信号通路重新激活心肌细胞的增殖和再生潜力^[4]。

然而,随着曲妥珠单抗在临床上的广泛应用,其心脏毒性问题也逐渐受到关注。临床研究显示,曲妥珠单抗治疗诱导的心脏毒性(trastuzumab-induced cardiotoxicity, TIC)临床表现包括左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降^[5-8]、心律失常^[9-11]、心力衰竭^[12],甚至心源性死亡等^[13],见表 1。

表1 曲妥珠单抗相关临床研究心脏事件汇总
Table 1 Summary of cardiac events in trastuzumab-related clinical studies

研究名称	治疗方案	样本量	心脏监测方法	心脏事件定义	心脏事件	发生率
BCIRG 006 ^[5]	AC-T vs. AC-TH vs. TCH	3 222	超声心动图;MUGA扫描	LVEF 较基线下降>10%,且 LVEF 绝对值低于 50%;症状性/无症状性充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF); 心源性死亡	CHF;症状性/非症状性 LVEF 下降>10%	11.2% vs. 18.6% vs. 9.4%
NSABP B-31 ^[6]	AC-T vs. AC-TH	1 830	MUGA 扫描	CHF 的体征或症状;LVEF 下降至少 5% 至低于 55%,伴有 CHF 的体征或症状,或 LVEF 下降至少 10%至低于 55%,但无 CHF 的体征或症状	心脏相关的死亡; CHF; 症状性或无症状性的 LVEF 下降	1.3% vs. 4.0%
NCCTG N9831 ^[7]	AC-T vs. AC-TH vs. AC-TH-H	1 944	超声心动图;MUGA 扫描	CHF;心源性死亡	LVEF 下降;CHF	9.6% vs. 14.6% vs. 18.7%
HERA ^[8]	1 年曲妥 vs. 2 年曲妥 vs. 对照	5 099	心电图;超声心动图;MUGA 扫描	LVEF 较基线下降>10%,且 LVEF 绝对值低于 50%;症状性/无症状性 CHF;心源性死亡	心源性死亡;CHF; 无症状性 LVEF 下降	4.4% vs. 7.3% vs. 0.9%
Short-HER ^[9]	1 年曲妥 vs. 9 周曲妥	1 254	超声心动图	LVEF 从基础值降低>15 个百分点,或 LVEF 降低>10%但绝对值低于 50%,或有症状的充血性心力衰竭,或其他心脏不良反应 2 级或以上根据 NCI CTCAE 第 3 版	没有心源性死亡,仅有 2~4 级心脏事件	13.1% vs. 4.3%
PHARE ^[10]	1 年曲妥 vs. 半年曲妥	3 380	超声心动图;MUGA 扫描	症状性心脏事件、LVEF 降低至<50% (这种降低与基线值无关)、LVEF 下降>15%、LVEF 绝对值>50%、LVEF 降低>10%、LVEF 绝对值<50%	CHF; 症状性/非症状性 LVEF 下降>10%	6.55% vs. 3.96%
NeoALT-TO ^[11]	拉帕替尼 vs. 曲妥 vs. 拉帕+曲妥	455	超声心动图;MUGA 扫描	LVEF 降低>10%,LVEF 绝对值<50%	LVEF 下降	0.6% vs. 1.3% vs. 2.6%
H0648g ^[12]	AC/T vs AC-H/TH	469	根据症状,心功能不全按 NYHA 标准分类	超声心动图,症状评估	症状性/无症状性心功能不全	5.2% vs. 21.8%
M77001 ^[13]	T vs. TH	186	超声心动图;MUGA 扫描	LVEF 降低≥15%;CHF	无症状性 LVEF 下降;症状性 CHF	10.5% vs. 20.1%

明确 TIC 的发生机制、危险因素及其防治策略, 策略等方面进行综述,旨在为临床医生提供更全面的对于提高患者的治疗效果及生存质量具有重要意义。视角,进而优化 HER2 阳性乳腺癌患者的治疗和管因此,本文拟对 TIC 的机制、风险因素以及防治 理,见图 1。

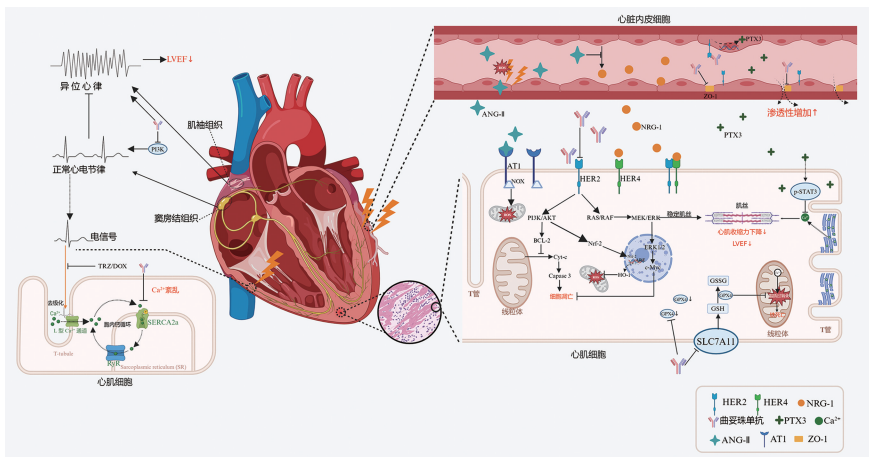


图1 曲妥珠单抗诱导心脏毒性发生的机制
Figure1 Mechanisms for the development of TIC

1 TIC 的机制

1.1 曲妥珠单抗直接作用于心肌细胞引起心脏毒性

心肌细胞表面表达 HER2 受体,曲妥珠单抗可以通过靶向心肌细胞表面的 HER2 受体从而抑制下游信号通路诱导心脏毒性,或通过诱导细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生及促进铁死亡,引起心脏毒性。

曲妥珠单抗可以通过靶向 HER2 受体,阻止 HER2 与 NRG-1/HER4 形成二聚体,抑制 HER2 下游 PI3K/AKT 和 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路的激活而引起心脏毒性^[14]。PI3K/AKT 通路在维持心肌细胞生存和功能中起关键作用,正常情况下,AKT 被激活后可以上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,下调促凋亡蛋白 Bcl-xs,阻止线粒体释放细胞色素 C 来抑制内源性凋亡的发生,从而保护心肌细胞^[15]。而当曲妥珠单抗作用于心肌细胞后,抗凋亡蛋白的表达被抑制,促凋亡蛋白的表达上调^[16],这种凋亡相关蛋白的失衡致使线粒体功能障碍并诱导了心肌细胞的凋亡。除 PI3K/AKT 信号通路外,曲妥珠单抗还能作用于 HER2 下游的 RAS/RAF/MEK/ERK 通路诱导心脏毒性。ERK 可以稳定肌原纤维结构^[17],曲妥珠单抗作用于心肌细胞后,细胞内 ERK 水平下降,导致心肌纤维化、肌原纤维丢失,引起心肌细胞结构的破坏^[18],提示曲妥珠单抗通过下调 ERK 使心肌细胞结构破坏导致心脏毒性。另外,ERK 还可激活促进细胞转录的因子^[17],活化的 ERK 进入细胞核内激活 c-Myc,该因子可抑制细胞凋亡,促进细胞存活^[19],但曲妥珠单抗阻止了该通路并诱导了细胞的凋亡。因此,曲妥珠单抗通过抑制 HER2 下游的 PI3K/AKT 和 ERK 通路,引起心肌细胞功能和结构的改变而引起心脏毒性。

曲妥珠单抗促进心肌细胞 ROS 的产生引发心脏毒性。Shirasaki 等^[20]的研究表明当 AKT 被抑制时,核呼吸因子 2 活性也下降,其下游的抗氧化应激蛋白血红素加氧酶-1 表达减少,导致线粒体内 ROS 产生增多,诱导线粒体的损伤^[21]。此外,心肌细胞内过多的 ROS 产生使整体心脏处于氧化应激状态,导致循环中血管紧张素 II (angiotensin II, ANG II) 水平升高^[22],ANG II 结合心肌细胞表面的血管紧张素受体 1 结合并激活胞内的 NADPH 氧化酶,从而促进线粒体生成更多的 ROS^[23]。这形成了一个恶性循环,进一步增加了线粒体 ROS 的产生,并加速

心肌细胞的凋亡。

此外,曲妥珠单抗加剧心肌细胞铁代谢紊乱和脂质过氧化,使心肌细胞发生铁死亡而引起心脏毒性。Sun 等^[24]的研究发现,曲妥珠单抗以剂量和时间依赖性方式降低心肌细胞中 GPX4 表达和 GSH/GSSG 比率,导致心肌细胞线粒体中 ROS 和铁水平的增加,而铁死亡抑制剂 Fer-1 逆转了这一过程。Ye 等^[25]的研究显示,在曲妥珠单抗作用于心肌细胞时,心肌细胞出现线粒体萎缩、线粒体膜密度增加以及线粒体嵴减少等形态学变化,还观察到 Ptg2 mRNA 的表达显著上调,均为铁死亡的特征改变。说明铁死亡在 TIC 中发挥重要作用,但目前尚缺乏针对铁死亡途径预防和治疗 TIC 的研究。

深入了解这些机制有助于科研工作者有针对性地开发相应药物以有效预防和治疗 TIC,并有助于在临床中减轻患者心脏毒性的作用。

1.2 曲妥珠单抗通过影响心脏内皮细胞诱导心脏毒性

心脏内皮细胞(cardiac endothelial cells, CECs)在心脏中含量丰富^[26]。与心肌细胞相似,CECs 同样表达 HER2 受体^[27],在 TIC 中发挥重要作用。

从功能上,曲妥珠单抗干扰 CECs 分泌细胞因子的功能而引起心脏毒性。Xu 等^[28]向脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)培养基中加入曲妥珠单抗处理,随后留取上清处理心肌细胞,发现曲妥珠单抗阻断内皮细胞 HER2 受体后,引发内皮细胞释放 PTX3 因子,PTX3 可进入心肌细胞并降低胞内钙离子浓度,进而导致心肌细胞收缩力减低。由于 HUVECs 与 CECs 在功能和形态上具有高度相似性,但仍存在差异,因此有必要进一步通过实验探讨曲妥珠单抗对 CECs 的具体作用。另外,CECs 可以分泌神经调节蛋白-1(neuregulin-1, NRG-1),其在维持心脏组织结构和正常功能中扮演着关键角色^[29]。曲妥珠单抗诱导心肌细胞内 ROS 产生,使心肌细胞处于氧化应激状态,促使循环中 ANG II 上调^[22],上调的 ANG II 可抑制 CECs 释放 NRG-1^[30],NRG-1 下调后 HER4 激活减少,无法形成 HER2/4 二聚体而激活下游信号通路^[29],从而诱导心脏毒性的发生。

从结构上,曲妥珠单抗影响 CECs 细胞间紧密连接形成,致使内皮细胞屏障功能丧失而引起心脏毒性。Hoffman 等^[31]向小鼠腹膜内注射曲妥珠单抗,发现曲妥珠单抗处理后心肌广泛纤维化,血管通透性检测提示心脏血管通透性增加,在体外细胞分析中显示,CECs 间连接蛋白 ZO-1 表达减少,意味

着曲妥珠单抗治疗损伤 CECs 屏障功能,导致心血管系统渗漏而引起心肌细胞的损伤。Wilkinson 等^[32]对曲妥珠单抗处理后的人 CECs 间的紧密连接相关蛋白表达情况以及细胞通透性进行分析,同样发现内皮细胞间紧密连接相关蛋白 ZO-1 表达水平显著降低,细胞间隙通透性增加,说明曲妥珠单抗可干扰 CECs 紧密连接的形成,影响其屏障功能,从而导致细胞旁通透性增加,引起心脏微血管渗漏,进而损伤心肌细胞。

1.3 曲妥珠单抗通过影响心脏传导系统产生心脏毒性作用

曲妥珠单抗能通过影响心脏传导系统进而诱导心脏毒性,常表现为心律失常,如心动过速、过缓以及束支传导阻滞等,尽管研究报道的诱发心律失常性心脏毒性事件的发生率较低^[33],但仍值得关注。研究显示,253 例接受曲妥珠单抗治疗的早期 HER2 阳性乳腺癌患者中有 3 例出现了束支传导阻滞^[34],此外,一项观察性研究比较了接受曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性早期乳腺癌患者与未接受曲妥珠单抗治疗的 HER2 阴性早期乳腺癌患者,发现 HER2 阳性乳腺癌患者中发生 QT 间期延长的比率明显高于对照组^[35]。

曲妥珠单抗干扰窦房结、心房及肌袖中 PI3K 因子活性,增加与心肌袖相关的心律失常风险。心肌肌袖是胚胎发育中残存的,从心房延伸并缠绕于肺静脉或腔静脉壁上的心肌组织所形成^[36],具有电活动的主动性,是多种规则或不规则异位心律的来源^[37]。Chang 等^[38]使用曲妥珠单抗处理离体的兔肺静脉-窦房结组织并记录心电活动,发现曲妥珠单抗通过抑制窦房结与肌袖细胞中 PI3K 活性,降低了窦房结心电自律性,使窦房结无法抑制来自于肌袖的异位电活动,导致了异位心律失常的发生。PI3K 对心电正常产生具有重要作用,Pretorius 等^[39]通过将表达扩张型心肌病的转基因小鼠与 PI3K 低表达的转基因小鼠杂交,发现子代中 PI3K 低表达的扩张型心肌病小鼠直接发生了房颤,证明 PI3K 的缺失与异常心律产生之间的相关性,但该研究并未深入探索 PI3K 与房颤之间的关系,具体机制仍有待进一步研究。

曲妥珠单抗还能通过诱导心肌细胞内离子紊乱进而导致心律失常。心电的产生取决于心脏各种肌浆或线粒体离子通道的功能,这些离子通道与各种去极化或复极化电流的产生有关,同时维持细胞离子平衡,心肌离子紊乱会导致多种心律失常的发生^[40]。Altomare 等^[41]通过将曲妥珠单抗与蒽环类

药物单独或联合注射入小鼠腹腔内,发现曲妥珠单抗可使蒽环类药物处理过的小鼠心肌细胞发生钙离子紊乱及心律失常,但在未经蒽环类药物处理的小鼠中,单用曲妥珠单抗仅引起了心肌细胞钙离子降低,而无心律失常的发生。产生这种现象可能是曲妥珠单抗与蒽环类药物作用于不同的钙离子通道,产生不同的心电作用,但该研究并未深入探究。综上,曲妥珠单抗对心肌细胞钙离子紊乱的影响及其与心律失常的关系是目前需要解决的问题。

2 TIC 的危险因素

除曲妥珠单抗药物本身可以通过以上多种机制诱导患者出现心脏毒性外,不同 HER2 阳性乳腺癌患者出现 TIC 的风险也不尽相同。例如高龄患者、既往高血压等基础疾病史、吸烟等个人史或遗传因素等均有可能是 TIC 的风险因素,这强调了在临床治疗中应尤其注重个体化治疗。

首先,高龄可能是 TIC 的一个重要风险因素。老年患者由于心血管系统的脆弱性,在使用曲妥珠单抗时面临更高的心脏毒性风险。Aladwani 等^[42]进行的一项前瞻性观察研究纳入了 93 例接受不同化疗方案联合曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者,并将患者分为年龄 <60 岁和 ≥ 60 岁的两个队列,结果显示,老年和年轻患者曲妥珠单抗治疗后中位 LVEF 分别降低约 14%和 10%($P=0.22$),在校正体能状态、合并症和疾病分期等因素后,Logistic 回归分析结果显示,高龄是唯一与 LVEF 下降 $\geq 10\%$ 显著相关的因素($OR=4$; $P=0.012$)。Chavez-MacGregor 等^[43]的研究纳入 9 535 例平均年龄为 71 岁的老年乳腺癌患者以探究老年患者与曲妥珠单抗治疗相关的充血性心力衰竭的发生率和危险因素,结果显示曲妥珠单抗治疗的患者心脏毒性的发生率远高于未使用的患者(29.4% vs. 18.9%, $P<0.001$),并且在使用曲妥珠单抗的患者中,年龄超过 80 岁的患者心脏毒性发生率较对照组患者高 1.53 倍。这些研究表明,高龄是 TIC 的一个重要风险因素。

其次,患者基础疾病和吸烟等也是 TIC 发生的危险因素。Gunalidi 等^[44]对 111 例接受曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者进行了回顾性分析,结果显示,高血压($OR=4.81$, $P=0.002$)、冠心病病史($OR=8.22$, $P=0.0001$)以及吸烟($OR=3.11$, $P=0.03$)等因素与 TIC 显著相关。此外,肥胖也被认为是 TIC 的潜在风险因素。Kaboré 等^[45]在另一项研究中,对 929 例接受曲妥珠单抗治疗患者的基线特

征进行了调整后,通过多因素分析发现,肥胖是 TIC 的独立风险因素 ($OR = 3.02, P = 0.03$)。

此外,曲妥珠单抗治疗方案会影响其心脏毒性的发生,包括与蒽环类药物及放疗配伍或更长时间应用曲妥珠单抗等。Hamirani 等^[46]进行回顾性分析探究接受蒽环类药物和/或曲妥珠单抗的 HER2 阳性乳腺癌患者 LVEF 变化和危险因素,发现与单独使用蒽环类药物治疗的患者相比,同时使用曲妥珠单抗和蒽环类药物的患者 LVEF 下降更明显 ($36\% \text{ vs. } 9.5\%, P < 0.001$),表明联合这两种药物是诱导心脏毒性的风险因素。Zhang 等^[47]通过回顾性分析 420 例乳腺癌患者的化疗数据,多因素分析结果显示左胸壁放疗是 TIC 的独立危险因素 ($OR = 1.976, P = 0.019$)。在 Short-HER 研究及 PHARE 研究中,比较了短期与长期曲妥珠单抗治疗效果,并对治疗方案诱导的心脏毒性进行分析,发现 TIC 累积发生率在治疗时间较长的患者组中更高^[9-10],这提示我们在不影响曲妥珠单抗治疗效果的同时,对于某些 TIC 高危患者可以适当减少曲妥珠单抗治疗时间。

多种临床因素均能促进 TIC 的发生,对于合并有这些危险因素的乳腺癌患者,在进行曲妥珠单抗靶向治疗过程中应进行全面监测和评估,对于预测和预防心脏问题、优化治疗方案、提高患者治疗安全性和生活质量、降低医疗成本具有关键意义。

3 TIC 的监测与防治

当前曲妥珠单抗仍是治疗 HER2 阳性乳腺癌的基石药物,但其诱导心脏毒性,在一定程度上限制了临床应用。为了及时发现并管理这种潜在风险,系统监测和预防策略的制定至关重要。

超声心动图是评估 LVEF 最常用的工具,但传统超声心动图在灵敏度上存在局限,并且通常在患者心功能受到严重损伤时才能检测到 LVEF 下降^[48]。二维斑点追踪超声心动图通过实时追踪心肌组织舒缩产生的回声斑点来反映心肌组织的运动和形变,这种运动和形变被称为整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS),是评估心肌功能的关键指标,已被证明在监测心功能方面具有较高的敏感性和特异性^[49]。有研究纳入接受曲妥珠单抗治疗且采用 2 维、3 维超声及 GLS 评估心功能的乳腺癌患者,发现 GLS 心肌应变成像能够比 2 维及 3 维 LVEF 测量更早地识别曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者左心室功能障碍,这强调了 GLS 在早期识别

和预防 TIC 中的潜在价值^[50]。虽然众多研究均表示 GLS 是一个更优秀的指标,但由于其耗时,且对操作者要求高而难以推行,因此,通过培训、技术改进和多学科合作,GLS 有望在未来的临床实践中发挥更大作用。

血清心肌损伤标志物也被用于早期诊断心脏毒性的发生。有研究纳入 1 294 例患者进行 meta 分析以探究高敏感性心肌肌钙蛋白 T (high-sensitivity cardiac troponin T, cTnT) 在心脏毒性早期诊断中的作用,结果显示 hs-cTnT 水平升高对早期诊断心脏毒性具有很高的价值 ($AUC = 0.90$)^[51]。但由于心肌损伤标志物受机体代谢、检测仪器等影响较大,在临床应用中是否能早期发现 TIC 仍需研究。

心脏核磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR) 被认为是评估左心室容积和 LVEF 的参考标准,在测量准确性与可重复性方面均优于超声心动图^[52]。特征追踪 (feature tracking, FT) 作为一种新的 CMR 技术^[53],能够获取心脏的整体应变、应变率、扭转等参数,以此来对心肌运动和变形能力进行定量评估。徐淑菲等^[54]通过 CMR 对 73 例乳腺癌患者化疗期间心功能进行了评估,结果发现 FT 相较于常规心功能指标能更敏感地发现亚临床心功能损伤。因此,在临床中对于发生 TIC 高危人群均可考虑采用 CMR 进行心功能的评估,以减少心功能的损伤。

在关注心脏毒性监测的同时,不能忽视心脏毒性的预防和治疗。目前,血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, ACEI/ARB) 和 β 受体阻滞剂 (beta-blockers, BBs) 被用于治疗疑似心脏毒性的患者,并展示出一定的治疗效果。Lewinter 等^[55]通过对 1 362 例患者进行荟萃分析,发现 ACEI/ARBs 可以减轻曲妥珠单抗治疗期间 LVEF 的下降。Pituskin 等^[56]在一项前瞻性试验中,将曲妥珠单抗治疗的阳性早期乳腺癌患者随机分配接受 BBs 药物培哚普利、比索洛尔或安慰剂组,结果显示 BBs 的使用是患者 LVEF 维持的独立预测因子。曲妥珠单抗辅助治疗的同时,预防性使用他汀类药物和体育锻炼也被认为有助于降低心脏毒性风险^[57-58]。然而,这些治疗手段的长期效果和安全性仍需通过更多研究来验证。

4 结 语

曲妥珠单抗治疗为 HER2 阳性乳腺癌患者带来

诸多获益,然而其可能通过作用于心肌细胞或心脏内皮细胞等多个层面,直接或间接影响心脏功能,从而诱导心脏毒性。此外,患者高龄、肥胖、高血压病等多种自身基础状况因素也会促进 TIC 的发生,而目前尚无针对 TIC 的特异性药物。因此,应有针对性地开发和应用相关药物对心脏毒性进行治疗及预防,以及对于存在心脏毒性风险因素的患者群体制定个性化的心功能监测计划,以确保在发挥曲妥珠单抗治疗优势的同时,最大程度地降低其对心脏的潜在风险,以更好地提高患者的生存质量。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Martin AP, Downing J, Cochrane M, et al. Trastuzumab uptake in HER2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 130: 92-107. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.07.012.
- [3] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122-131.
- [4] D'Uva G, Aharonov A, Lauriola M, et al. ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(5): 627-638.
- [5] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14): 1273-1283.
- [6] Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3792-3799.
- [7] Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 581-587.
- [8] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1195-1205.
- [9] Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study? [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12): 2328-2333.
- [10] Pivot X, Suter T, Nabholz JM, et al. Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(13): 1660-1666.
- [11] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9816): 633-640.
- [12] 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.
- [13] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(19): 4265-4274.
- [14] Ebrahim N, Al Saihati HA, Mostafa O, et al. Prophylactic evidence of MSCs-derived exosomes in doxorubicin/trastuzumab-induced cardiotoxicity: beyond mechanistic target of NRG-1/erb signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5967. doi: 10.3390/ijms23115967.
- [15] Miyamoto S, Murphy AN, Brown JH. Akt mediated mitochondrial protection in the heart: metabolic and survival pathways to the rescue[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2009, 41(2): 169-180.
- [16] Mohan N, Jiang JS, Dokmanovic M, et al. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers[J]. *Antib Ther*, 2018, 1(1): 13-17.
- [17] Jiang ZG, Zhou MD. Neuregulin signaling and heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2010, 7(1): 42-47.
- [18] Pentassuglia L, Timolati F, Seifriz F, et al. Inhibition of ErbB2/neuregulin signaling augments paclitaxel-induced cardiotoxicity in adult ventricular myocytes[J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313(8): 1588-1601.
- [19] Mebratu Y, Tesfaigzi Y. How ERK1/2 activation controls cell proliferation and cell death: Is subcellular localization the answer? [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(8): 1168-1175.
- [20] Shirasaki K, Taguchi K, Unno M, et al. NF-E2-related factor 2 promotes compensatory liver hypertrophy after

- portal vein branch ligation in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 59(6): 2371-2382.
- [21] Murakami S, Kusano Y, Okazaki K, et al. NRF2 signaling in cytoprotection and metabolism[J]. *Br J Pharmacol*, 2023. doi:10.1111/bph.16246.
- [22] Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress [J]. *Circ Res*, 2000, 87(10): 840-844.
- [23] Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, et al. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: a 'dual-hit' [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2011, 16(3): 70-74.
- [24] Sun L, Wang H, Yu SS, et al. Herceptin induces ferroptosis and mitochondrial dysfunction in H9c2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2): 17. doi:10.3892/ijmm.2021.5072.
- [25] Ye T, Yang W, Gao TL, et al. Trastuzumab-induced cardiomyopathy via ferroptosis-mediated mitochondrial dysfunction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 206: 143-161. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.06.019.
- [26] Pinto AR, Ilinykh A, Ivey MJ, et al. Revisiting cardiac cellular composition[J]. *Circ Res*, 2016, 118(3): 400-409.
- [27] Dugaucquier L, Feyen E, Mateiu L, et al. The role of endothelial autocrine NRG1/ERBB4 signaling in cardiac remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(2): 443-455.
- [28] Xu ZF, Gao ZZ, Fu HX, et al. PTX3 from vascular endothelial cells contributes to trastuzumab-induced cardiac complications [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(5): 1250-1264.
- [29] Wang Y, Wei JL, Zhang P, et al. Neuregulin-1, a potential therapeutic target for cardiac repair [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 945206. doi:10.3389/fphar.2022.945206.
- [30] 陈威丞, 芮蕾, 温汉春, 等. 血管紧张素 II 对人心脏微血管内皮细胞神经调节蛋白 1 表达和分泌的影响 [J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(3): 18-19.
- CHEN Weicheng, RUI Lei, WEN Hanchun, et al. Effects of angiotensin II on expression and secretion of neuregulin-1 in human cardiac microvascular endothelial cells[J]. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy*, 2015, 24(3): 18-19.
- [31] Hoffman RK, Kim BJ, Shah PD, et al. Damage to cardiac vasculature may be associated with breast cancer treatment-induced cardiotoxicity [J]. *Cardiooncology*, 2021, 7(1): 15. doi:10.1186/s40959-021-00100-3.
- [32] Wilkinson EL, Sidaway JE, Cross MJ. Cardiotoxic drugs Herceptin and doxorubicin inhibit cardiac microvascular endothelial cell barrier formation resulting in increased drug permeability[J]. *Biol Open*, 2016, 5(10): 1362-1370.
- [33] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies; cardiotoxicity and arrhythmia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8): 474-502.
- [34] Piotrowski G, Gawor R, Stasiak A, et al. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2 — a prospective study[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2): 227-235.
- [35] Tanriverdi O, Meydan N, Barutca S. Long-term effect of trastuzumab on QT dispersion in adjuvant treatment for patients with Her2 receptor positive breast cancer: a pilot study[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5): 3265-3271.
- [36] Yoshida A, Kamata T, Iwasa T, et al. Myocardial sleeve tissues in surgical lung specimens[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(10): 1427-1432.
- [37] 杨延宗. 肌袖性房性心律失常——一种独特的房性心律失常? (I) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2002, 6(2): 111-115.
- YANG Yanzong. Myocardial sleeve mediated atrial tachyarrhythmias—a specific atrial arrhythmia? (I) [J]. *Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias*, 2002, 6(2): 111-115.
- [38] Chang JH, Cheng CC, Lu Y, et al. Trastuzumab increases pulmonary vein arrhythmogenesis through modulating pulmonary vein electrical and conduction properties via phosphatidylinositol 3-kinase signaling [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(7): 865-870.
- [39] Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(3): 998-1009.
- [40] Clusin WT. Calcium and cardiac arrhythmias: DADs, EADs, and alternans[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2003, 40(3): 337-375.
- [41] Altomare C, Lodrini AM, Milano G, et al. Structural and electrophysiological changes in a model of cardiotoxicity induced by anthracycline combined with trastuzumab [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 658790. doi:10.3389/fphys.2021.658790.
- [42] Aladwani A, Mullen A, Alrashidi M, et al. Comparing trastuzumab-related cardiotoxicity between elderly and younger patients with breast cancer: a prospective cohort study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(24): 7643-7653.
- [43] Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(33): 4222-4228.
- [44] Gunaldi M, Duman BB, Afsar CU, et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: an observational single-centre study[J].

- J Oncol Pharm Pract, 2016, 22(2): 242-247.
- [45] Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study[J]. PLoS Med, 2019, 16(12): e1002989. doi:10.1371/journal.pmed.1002989.
- [46] Hamirani Y, Fanous I, Kramer CM, et al. Anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: a retrospective study[J]. Med Oncol, 2016, 33(7): 82. doi:10.1007/s12032-016-0797-x.
- [47] Zhang L, Wang Y, Meng WJ, et al. Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 14312. doi:10.1038/s41598-022-18342-1.
- [48] Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 130(3): 845-854.
- [49] Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(8): 1043-1056.
- [50] van der Linde D, van Hagen I, Veen K, et al. Global longitudinal strain: an early marker for cardiotoxicity in patients treated for breast cancer[J]. Neth Heart J, 2023, 31(3): 103-108.
- [51] Lv XF, Pan CL, Guo H, et al. Early diagnostic value of high-sensitivity cardiac troponin T for cancer treatment-related cardiac dysfunction: a meta-analysis[J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(4): 2170-2182.
- [52] Grothues F, Smith GC, Moon JCC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(1): 29-34.
- [53] Xu J, Yang WJ, Zhao SH, et al. State-of-the-art myocardial strain by CMR feature tracking: clinical applications and future perspectives[J]. Eur Radiol, 2022, 32(8): 5424-5435.
- [54] 徐淑菲, 王志学, 赵森, 等. 心脏磁共振特征追踪技术对乳腺癌患者化疗期间心脏功能的评估价值[J]. 磁共振成像, 2024, 15(5): 87-93.
XU Shufei, WANG Zhixue, ZHAO Sen, et al. Value of cardiac magnetic resonance feature tracking technique in evaluating cardiac function during chemotherapy in breast cancer patients[J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2024, 15(5): 87-93.
- [55] Lewinter C, Nielsen TH, Edfors LR, et al. A systematic review and meta-analysis of beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for preventing left ventricular dysfunction due to anthracyclines or trastuzumab in patients with breast cancer[J]. Eur Heart J, 2022, 43(27): 2562-2569.
- [56] Pituskin E, MacKey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(8): 870-877.
- [57] Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou LM, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline- or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score? matched cohort study[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(2): e018393. doi:10.1161/JAHA.119.018393.
- [58] Hojan K, Procyk D, Horyńska-Kęstowicz D, et al. The preventive role of regular physical training in ventricular remodeling, serum cardiac markers, and exercise performance changes in breast cancer in women undergoing trastuzumab therapy-an REH-HER study[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1379. doi:10.3390/jcm9051379.

(编辑:李伟)