



(OSID码)

· 医学循证 ·

右丙亚胺预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性有效性的 Meta 分析

郑丽, 顾玲琪, 袁年平, 沈倩影, 刘锐, 刘露露, 张琳

【摘要】 目的 评价右丙亚胺(DZR)预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性的有效性。方法 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Controlled Register of Trials 及 EMBASE 等数据库,检索时间从建库至2019年5月,筛选DZR预防乳腺癌患者蒽环类药物所致心脏毒性有效性的临床随机对照试验(RCTs)。对照组患者采用以蒽环类药物为基础的化疗方案,干预组患者在对照组治疗基础上预防性使用DZR。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析;比较两组患者临床心脏毒性发生率、亚临床心脏毒性发生率,化疗后心肌肌钙蛋白T(cTnT)、脑钠肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平及左心室射血分数(LVEF),无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、完全应答率(CR)及部分应答率(PR)。结果 (1)最终纳入10篇文献,共包括1672例患者。(2)Meta分析结果显示,干预组患者临床心脏毒性发生率[RR=0.17, 95%CI(0.09, 0.32)]、亚临床心脏毒性发生率[RR=0.33, 95%CI(0.26, 0.43)]及化疗后cTnT[MD=-18.27, 95%CI(-22.52, -14.03)]、BNP[MD=-70.14, 95%CI(-94.51, -45.76)]、CK-MB[MD=-7.92, 95%CI(-12.31, -3.53)]水平低于对照组,化疗后LVEF[MD=0.11, 95%CI(0.05, 0.16)]高于对照组(P<0.05)。两组患者PFS[HR=0.97, 95%CI(0.73, 1.29)]、OS[HR=1.04, 95%CI(0.88, 1.23)]、CR[RR=1.04, 95%CI(0.68, 1.57)]及PR[RR=0.88, 95%CI(0.74, 1.05)]比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论 现有文献证据表明,DZR可有效减轻乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性,且不会影响蒽环类药物化疗效果。

【关键词】 乳腺癌;右丙亚胺;蒽环类;心脏毒性;化疗效果;Meta分析

【中图分类号】 R 737.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.y02

郑丽, 顾玲琪, 袁年平, 等. 右丙亚胺预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性有效性的 Meta 分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(12): 1-5. [www.syxnf.net]

ZHENG L, GU L Q, YUAN N P, et al. Effectiveness of dexrazoxane in the prevention of cardiac toxicity caused by chemotherapy of anthracyclines in patients with breast cancer: a Meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(12): 1-5.

Effectiveness of Dexrazoxane in the Prevention of Cardiac Toxicity Caused by Chemotherapy of Anthracyclines in Patients with Breast Cancer: a Meta-analysis

ZHENG Li, GU Lingqi, YUAN Nianping, SHEN Qianying, LIU Rui,

LIU Lulu, ZHANG Lin

Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Care Center Affiliated to Nantong University, Nantong 226018, China

Corresponding author: ZHANG Lin, E-mail: juezhangyan@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of dexrazoxane (DZR) in the prevention of cardiac toxicity caused by chemotherapy of anthracyclines in patients with breast cancer. **Methods** Computer was used to search databases (such as CNKI, Wanfang Data, CBM, PubMed, Cochrane Controlled Register of Trials and EMBASE) to screen RCTs about effectiveness of DZR in the prevention of cardiac toxicity caused by chemotherapy of anthracyclines in patients with breast cancer from creating databases to May 2019. Patients in control group were treated by chemotherapy based on anthracyclines, while patients in intervention group preventively used DZR based on that of control group. RevMan 5.3.0 software was used to carry out the Meta-analysis, incidence of clinical cardiac toxicity and subclinical cardiac toxicity, cTnT, BNP, CK-MB and LVEF after chemotherapy, as well as progression-free survival (PFS), overall survival (OS), complete response rate (CR) and partial response rate (PR) were compared between the two groups. **Results** (1) A total of 10 literatures were enrolled, including 1,672 patients. (2) Meta-analysis results showed that, intervention group showed statistically significantly lower incidence of clinical cardiac toxicity [RR=0.17, 95%CI(0.09, 0.32)] and subclinical cardiac toxicity [RR=0.33, 95%CI

基金项目: 江苏省重点研发计划(社会发展)项目(BE2015655)

226018 江苏省南通市, 南通大学附属妇幼保健院药事科

通信作者: 张琳, E-mail: juezhangyan@163.com

(0.26, 0.43)] compared with those in control group, as well as statistically significantly lower cTnT [MD=-18.27, 95%CI (-22.52, -14.03)], BNP [MD=-70.14, 95%CI (-94.51, -45.76)] and CK-MB [MD=-7.92, 95%CI (-12.31, -3.53)] after chemotherapy, but showed statistically significantly higher LVEF after chemotherapy [MD=0.11, 95%CI (0.05, 0.16)] (P<0.05); however, there was no statistically significant difference in PFS [HR=0.97, 95%CI (0.73, 1.29)], OS [HR=1.04, 95%CI (0.88, 1.23)], CR [RR=1.04, 95%CI (0.68, 1.57)] or PR [RR=0.88, 95%CI (0.74, 1.05)] between the two groups (P>0.05). **Conclusion** Available literature evidence shows that, DZR can effectively relieve the cardiac toxicity caused by chemotherapy of anthracyclines in patients with breast cancer, without obvious influence on the chemotherapeutic efficacy of anthracyclines.

【Key words】 Breast cancer; Dexrazoxane; Anthracyclines; Cardiac toxicity; Chemotherapy effect; Meta-analysis

《2015年中国癌症统计数据》^[1]显示,乳腺癌是我国女性发病率最高的恶性肿瘤,并位居女性所有癌症死亡率第五名。蒽环类药物是目前临床上治疗乳腺癌的最常用药物^[2],其不仅在乳腺癌术后辅助化疗中占据重要地位,还是乳腺癌新辅助化疗的一级推荐药物^[3-4],但蒽环类药物可引起骨髓抑制和心脏毒性等毒副作用,其中以心脏毒性最为严重,因此使用蒽环类药物治疗期间必须至少每3个月评估1次左心室射血分数(LVEF)^[5]。

VAN DALEN等^[6]研究表明,右丙亚胺(dexrazoxane, DZR)可有效预防蒽环类药物所致心脏毒性,但该研究未对恶性肿瘤患者进行分类且未纳入我国相关临床试验。目前,有关DZR预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性有效性及安全性的系统评价较少见。本研究采用Meta分析方法,旨在评价DZR预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性有效性,以期为临床医师、药师选用DZR预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials及EMBase等数据库,检索时间从建库至2019年5月,检索方式为主题词与自由词结合。中文检索词:“右丙亚胺”“右雷佐生”“蒽环类”“乳腺癌”;英文检索词:“dexrazoxane”“ICRF-187”“ADR-529”“anthracyclines”“breast cancer”“breast carcinoma”。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 文献纳入标准 (1)研究类型:临床随机对照试验(RCTs),语种限中英文。(2)研究对象:首次确诊为乳腺癌且无其他恶性肿瘤病史患者。(3)干预措施:对照组患者采用以蒽环类药物为基础的化疗方案,干预组患者在对照组治疗基础上预防性使用DZR。(4)结局指标:主要结局指标:临床或亚临床心脏毒性发生率,化疗后心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes, CK-MB)水平及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);次要结局指标:无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、完全应答率(complete response rate, CR)及部分应答率(partial response rate, PR)。

1.2.2 文献排除标准 (1)对照组患者使用其他预防心脏毒性的药物;(2)动物实验;(3)重复文献。

1.3 文献筛选与资料提取 由两名评价员根据文献纳入与排除标准独立检索数据库并筛选文献,如遇分歧则通过讨论协商解决;需要注意的是,同一课题组不同阶段的研究报告,如果观察指标一致则纳入最新研究报告。由两名评价员独立提取资料并交叉核对,内容包括第一作者、发表年份、国家、疾病信息、例数、干预措施及结局指标。

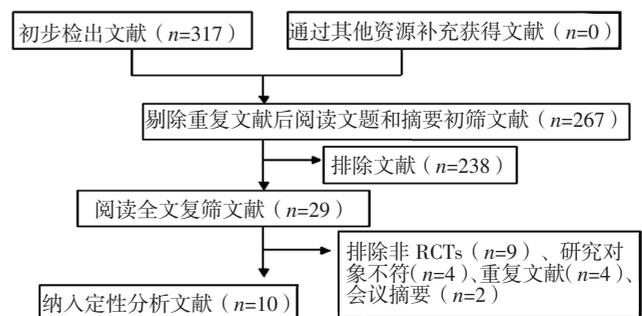
1.4 质量评价 按照Cochrane系统评价员手册5.1.0版偏倚风险评估工具评价纳入文献的方法学质量^[7]。

1.5 统计学方法 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析,计数资料采用RR或HR及其95%CI表示,计量资料采用MD及其95%CI表示。各文献间统计学异质性分析采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.10$,并采用 I^2 定量分析统计学异质性, $P \leq 0.10$ 、 $I^2 \geq 50\%$ 提示各文献间有统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析; $P > 0.10$ 、 $I^2 < 50\%$ 提示各文献间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析。采用Harbord检验分析发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 初步检出317篇文献,根据文献纳入与排除标准最终纳入10篇文献^[8-17],其中6篇^[12-17]来自中国、2篇^[8, 10]来自美国(文献[10]包括两项RCT)、1篇^[9]来自意大利、1篇^[11]来自捷克;共包含1672例患者,其中干预组833例、对照组839例。文献筛选流程见图1,纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入文献的质量评价 10篇文献中6篇^[8-11, 14, 16]报告了随机方法的产生,4篇^[12-13, 15, 17]仅提及随机但未描述随机方法;3篇文献^[8-10]正确描述了分配隐藏;1篇文献^[11]为开放标签,1篇文献^[10]实施双盲,两篇文献^[8-9]实施单盲,6



注:RCTs=临床随机对照试验

图1 文献筛选流程
Figure 1 Literature screening process

篇文章^[12-17]盲法不清楚; 8篇文章^[8-14, 16]完整报告了研究结果; 除1篇文章^[10]无其他偏倚外, 其他文献均不清楚其他偏倚来源, 详见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床和亚临床心脏毒性发生率 7篇文章^[8-13, 15]报道了临床心脏毒性发生率, 各文献间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.58$), 采用固定效应模型进行Meta分析; 结果显示, 干预组患者临床心脏毒性发生率低于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=0.17, 95\%CI(0.09, 0.32)$], $P<0.00001$, 见图3)。

6篇文章^[8-12, 15]报道了亚临床心脏毒性发生率, 各文献间无统计学异质性 ($I^2=30\%, P=0.20$), 采用固定效应模型进行Meta分析; 结果显示, 干预组患者亚临床心脏毒性发生率低于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=0.33, 95\%CI(0.26, 0.43)$], $P<0.00001$, 见图3)。

2.3.2 化疗后cTnT、BNP、CK-MB水平 3篇文章^[13-14, 16]报道了化疗后cTnT水平, 各文献间有统计学异质性 ($I^2=91\%, P<0.00001$), 采用随机效应模型进行Meta分析; 结果显示, 干预组患者化疗后cTnT水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-18.27, 95\%CI(-22.52, -14.03)$], $P<0.00001$, 见图4)。
3篇文章^[14, 16-17]报道了化疗后BNP水平, 各文献间有统计学异质性 ($I^2=94\%, P<0.00001$), 采用随机效应模型进行Meta分析; 结果显示, 干预组患者化疗后BNP水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-70.14, 95\%CI(-94.51, -45.76)$],

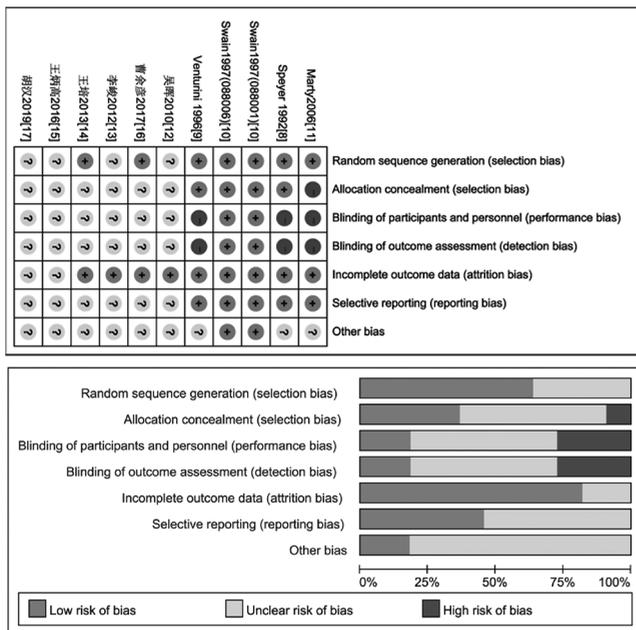


Figure 2 Cochrane assessment result for the risk of bias

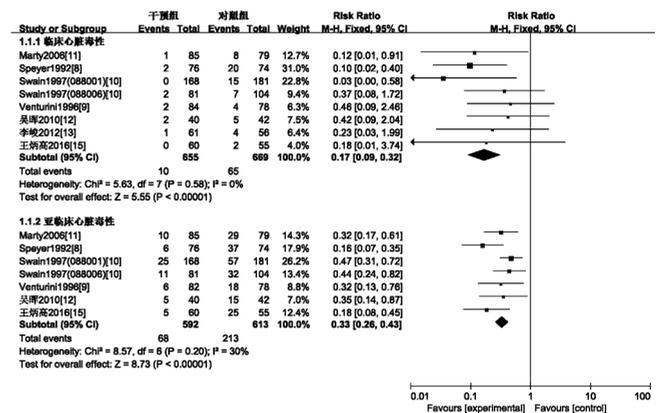


Figure 3 Forest plot for comparison of incidence of clinical and subclinical cardiac toxicity between control group and intervention group

Table 1 Basic features of the involved literatures

第一作者	发表年份	国家	疾病信息	例数 (例)		干预措施	结局指标
				干预组	对照组		
SPEYER ^[8]	1992	美国	乳腺癌	76	74	D 平均累积剂量为 407.4 mg/m ²	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
VENTURINI ^[9]	1996	意大利	晚期乳腺癌	84	78	CEF 方案 (600 mg/m ² +60 mg/m ² +600 mg/m ²), 未接受蒽环类辅助治疗的患者给予高剂量 E (1200 mg/m ²)	①②③④
SWAIN (088001) ^[10]	1997	美国	晚期乳腺癌	168	181	FDC 方案 (其中 D 累积剂量为 100-2700 mg/m ²)	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
SWAIN (088006) ^[10]	1997	美国	晚期乳腺癌	81	104	D 累积剂量为 300 mg/m ²	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
MARTY ^[11]	2006	捷克	晚期/转移性乳腺癌	85	79	D 或 E 累积剂量为 608 mg/m ² (244-900 mg/m ²)	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
吴晖 ^[12]	2010	中国	乳腺癌 (I、II a、II b 期)	40	42	以 E 为基础的术后辅助化疗	①②
李峻 ^[13]	2012	中国	乳腺癌 (II a、II b 期)	61	56	TE 方案 (75 mg/m ² +75 mg/m ²)	①③⑤⑥
王培 ^[14]	2013	中国	乳腺癌 (PS 评分 ≤ 2 分)	61	61	CEF 方案 (75 mg/m ² +60 mg/m ² +500 mg/m ²); TDC 方案 (75 mg/m ² +50 mg/m ² +500 mg/m ²)	③④⑥
王炳高 ^[15]	2016	中国	老年乳腺癌	60	55	CTHPF 方案	①②
曹余彦 ^[16]	2017	中国	乳腺癌 (PS 评分 ≤ 2 分)	49	49	CDF 方案 (500 mg/m ² +75 mg/m ² +500 mg/m ²) 或 TE 方案 (75 mg/m ² +60 mg/m ²)	③④⑤⑥
胡汉 ^[17]	2019	中国	乳腺癌 (II、II a、II b、III a 期)	68	60	CET 方案 (600 mg/m ² +100 mg/m ² +75 mg/m ²)	④⑥

注: D=多柔比星, C=环磷酰胺, E=表柔比星, F=氟尿嘧啶, T=多西他赛, THP=吡柔比星, DZR=右丙亚胺, PS=体力状态; ①为临床心脏毒性发生率, ②为亚临床心脏毒性发生率, ③为化疗后心肌肌钙蛋白 T 水平, ④为化疗后脑钠肽水平, ⑤为化疗后肌酸激酶同工酶水平, ⑥为化疗后左心室射血分数, ⑦为无进展生存期, ⑧为总生存期, ⑨为完全应答率, ⑩为部分应答率

P<0.000 01, 见图 4)。两篇文献^[13, 16]报道了化疗后 CK-MB 水平, 两篇文献间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.83$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 干预组患者化疗后 CK-MB 水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-7.92, 95\%CI (-12.31, -3.53)$], $P=0.000 4$, 见图 4)。

2.3.3 化疗后 LVEF 4 篇文献^[13-14, 16-17]报道了化疗后 LVEF, 各文献间有统计学异质性 ($I^2=97\%, P<0.000 01$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 干预组患者化疗后 LVEF 高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=0.11, 95\%CI (0.05, 0.16)$], $P<0.000 1$, 见图 5)。

2.3.4 PFS 和 OS 3 篇文献^[8, 10-11]报道了 PFS, 各文献间有统计学异质性 ($I^2=68\%, P=0.03$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 两组患者 PFS 比较, 差异无统计学意义 [$HR=0.97, 95\%CI (0.73, 1.29)$], $P=0.84$, 见图 6)。3 篇文献^[8, 10-11]报道了 OS, 各文献间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.68$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 两组患者 OS 比较, 差异无统计学意义 [$HR=1.04, 95\%CI (0.88, 1.23)$], $P=0.65$, 见图 6)。

2.3.5 CR 和 PR 4 篇文献^[8-11]报道了 CR, 各文献间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.60$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 两组患者 CR 比较, 差异无统计学意义 [$RR=1.04, 95\%CI (0.68, 1.57)$], $P=0.86$, 见图 7)。4 篇文献^[8-11]报道了 PR, 各文献间无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.82$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 两组患者 PR 比较, 差异无统计学意义 [$RR=0.88, 95\%CI (0.74, 1.05)$], $P=0.17$, 见图 7)。

2.4 发表偏倚 Harbord 检验结果显示, 报道临床心脏毒性发生率的文献无明显发表偏倚 ($t=1.01, P=0.35$)。

3 讨论

蒽环类药物是乳腺癌新辅助化疗方案的重要药物, 可提高患者病理完全缓解率。MULROONEY 等^[18]研究结果显示, 与未接受蒽环类药物化疗的患者相比, 接受蒽环类药物累积剂量 $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ 的患者临床、亚临床心脏毒性发生风险升高 23 倍, 提示蒽环类药物存在严重的心脏毒性, 但目前研究表明, 部分不含蒽环类药物的新辅助化疗方案尚不能改善患者远期

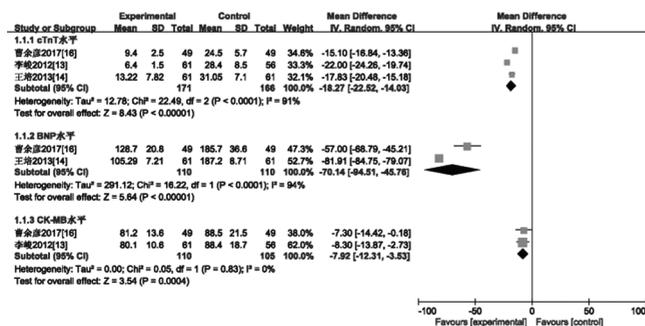


图 4 对照组和干预组患者化疗后 cTnT、NT-proBNP 及 CK-MB 水平比较的森林图
Figure 4 Forest plot for comparison of cTnT, NT-proBNP and CK-MB between control group and intervention group after chemotherapy

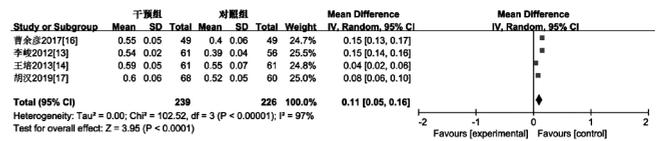


图 5 对照组和干预组患者化疗后 LVEF 比较的森林图
Figure 5 Forest plot for comparison of LVEF between control group and intervention group after chemotherapy

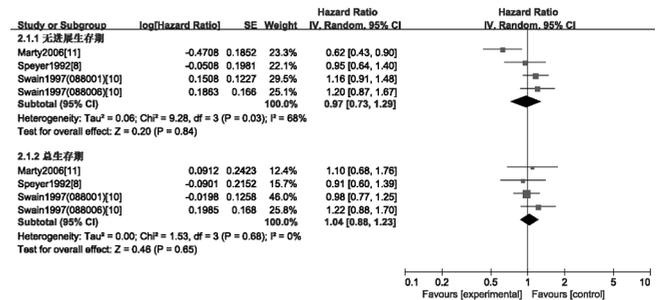


图 6 对照组和干预组患者 PFS 和 OS 比较的森林图
Figure 6 Forest plot for comparison of PFS and OS between control group and intervention group

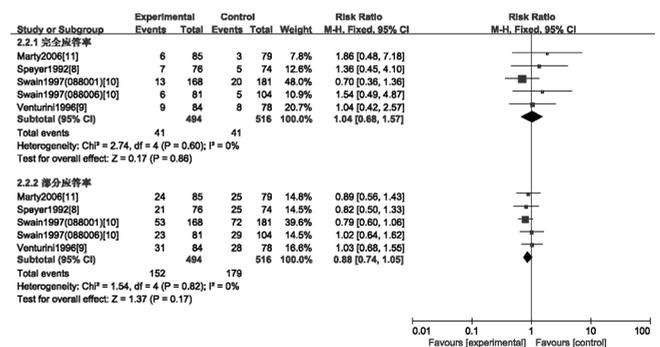


图 7 对照组和干预组患者 CR 和 PR 比较的森林图
Figure 7 Forest plot for comparison of CR and PR between control group and intervention group

生存结局^[3]。蒽环类药物导致的心脏毒性呈剂量依赖性, 第 1 次使用就可能造成心脏损伤, 因此尽早监测并积极预防蒽环类药物化疗所致心脏毒性具有重要意义^[19]。

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)》^[5]指出, 乳腺癌患者使用蒽环类药物化疗期间发生有临床症状的心脏毒性或无症状但 LVEF<45% 或 LVEF 较基线值下降 >15%, 则需要检测 cTnT, 必要时停药并充分评估患者心脏功能, 且后续治疗应慎重。2017 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 《成人癌症幸存者心功能障碍预防和监测临床实践指南》^[20]建议, 对接受大剂量蒽环类药物化疗的患者应考虑使用 DZR 或持续输注脂质体制剂, 但尚无证据证明上述方法可有效降低接受低剂量蒽环类药物化疗患者的心脏毒性发生风险。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)》^[5]指出, 尽管早期有临床试验显示, 同时使用 DZR 和蒽环类药物可能会降低化疗的客观有效率, 但 Meta 分析结果显示, DZR 并未降低化疗效果, 反而可降低约 70% 的心力衰竭发生率。

左心室收缩功能是评估化疗药物所致心脏毒性的常用方法,而LVEF与心肌收缩能力有关,心肌收缩能力越强则每搏输出量越多、LVEF越高;cTnT是目前判定心肌梗死的常用生物学标志物,具有较高的灵敏度和特异度^[21];BNP是判定心力衰竭的重要指标,而CK-MB是心肌损伤的特异性标志物。本Meta分析结果显示,干预组患者临床心脏毒性发生率、亚临床心脏毒性发生率及化疗后cTnT、BNP、CK-MB水平低于对照组,而化疗后LVEF高于对照组,提示DZR可有效降低乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性;本Meta分析结果还显示,两组患者PFS、OS、CR及PR间无统计学差异,提示DZR不影响乳腺癌蒽环类药物化疗效果。

现有文献证据表明,DZR可有效减轻乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性,且不会影响蒽环类药物化疗效果;但本Meta分析仍存在以下不足:(1)纳入的文献大部分未实施双盲,方法学质量较低;(2)纳入的文献多缺乏长期随访数据,可能影响Meta分析结果的可靠性。因此,DZR预防乳腺癌患者蒽环类药物化疗所致心脏毒性的有效性尚需高质量、大样本量研究进一步证实。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] VAN DALEN E C, CARON H N, KREMER L C. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: the evidence [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43 (7): 1134-1140. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.01.040.
- [3] 胡夕春, 张剑, 陈德滇, 等. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45 (3): 120-125. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.03.198.
- [4] 中国临床肿瘤学会 (CSCO). 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南 (2018.V1) [EB/OL]. (2018-09-15) [2019-08-11]. <http://www.cSCO.org.cn/>.
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27 (9): 695-759. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.
- [6] VAN DALEN E C, CARON H N, DICKINSON H O, et al. Cardio-protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 (6): CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.
- [7] HIGGINS J P, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [EB/OL]. (2011-03) [2019-08-11]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [8] SPEYER J L, GREEN M D, ZELENIUCH-JACQUOTTE A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10 (1): 117-127. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.1.117.
- [9] VENTURINI M, MICHELOTTI A, DEL MASTRO L, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14 (12): 3112-3120. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.12.3112.
- [10] SWAIN S M, WHALEY F S, GERBER M C, et al. Cardio-protection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (4): 1318-1332.
- [11] MARTY M, ESPIÉ M, LLOMBART A, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (4): 614-622. DOI: 10.1093/annonc/mdj134.
- [12] 吴晖, 欧阳取长. 右丙亚胺对乳腺癌术后蒽环类药物化疗所致心脏毒性保护作用的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20 (14): 2188-2191, 2194.
- [13] 李峻, 肖祥胜. 右丙亚胺对接受含蒽环类药物女性乳腺癌患者的心脏保护作用前瞻性研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2012, 32 (2): 48-50, 55. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2012.02.022.048.04.
- [14] 王培, 张晟, 张霄蓓, 等. 右丙亚胺对接受含蒽环类药物化疗乳腺癌患者的心脏保护作用 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35 (2): 135-139. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-3766.2013.02.013.
- [15] 王炳高, 袁新颜, 王丽, 等. 右丙亚胺在老年乳腺癌辅助化疗中对心脏的保护作用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24 (15): 2391-2393. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.15.014.
- [16] 曹余彦, 古灿基, 郭锦全. 右丙亚胺用于乳腺癌术后化疗所致患者心脏损害的有效性和安全性 [J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32 (10): 1631-1634. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.10.019.
- [17] 胡汉, 陈春洲, 沈汉斌, 等. 右丙亚胺预处理对乳腺癌蒽环类药物化疗患者的心脏保护作用 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2019, 40 (2): 235-238. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2017.0386.
- [18] MULROONEY D A, YEAZEL M W, KAWASHIMA T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort [J]. *BMJ*, 2009, 339: b4606. DOI: 10.1136/bmj.b4606.
- [19] 杨璟, 何金龙, 李兴, 等. 右丙亚胺联合心理干预对行含蒽环类药物化疗的乳腺癌患者心脏毒性的防护作用优于单用右丙亚胺 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23 (S1): 70-71. DOI: 10.16073/j.cnki.cjpt.2016.s1.035.
- [20] ARMENIAN S H, LACCHETTI C, BARAC A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (8): 893-911. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
- [21] 赖仁纯, 王旭东, 罗广裕, 等. cTnT早期诊断蒽环类药物心脏毒性的实验研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18 (14): 1075-1079.

(收稿日期: 2019-08-16; 修回日期: 2019-11-15)

(本文编辑: 谢武英)