

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

抗肿瘤药物相关性心血管疾病的发生机制研究进展

谭文勇, 申维玺

引用本文:

谭文勇, 申维玺. 抗肿瘤药物相关性心血管疾病的发生机制研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(11): 837-840.

TAN Wenyong, SHEN Weixi. Pathogenesis of Anti-cancer Drugs-induced Cardiovascular Diseases: The State-of-the-art[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(11): 837-840.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0422>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

抗肿瘤治疗所致心脏疾病的研究进展

Progress in Anticancer Therapy-related Cardiac Diseases

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 831-836 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0993>

预防放疗相关性心血管毒性反应的技术实现

Technical Prevention of Radiation-induced Cardiovascular Toxicity

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 847-851 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0887>

肿瘤专科医院院际会诊特点分析

Characteristics of Interhospital Consultation in Cancer Specialized Hospitals

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 792-795 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0204>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805-810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>

放射性心脏损伤的病理基础及生物学机制

Pathological and Biological Mechanisms of Radiation-induced Heart Disease

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 66-68 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.014>



杂志官网



微信公众号

抗肿瘤药物相关性心血管疾病的发生机制研究进展

谭文勇^{1,2}, 申维玺¹

Pathogenesis of Anti-cancer Drugs-induced Cardiovascular Diseases: The State-of-the-art

TAN Wenyong^{1,2}, SHEN Weixi¹

1. Department of Oncology, Shenzhen Hospital, Nanfang Medical University, Shenzhen 518101, China; 2. Department of Oncology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China

Abstract: Among the death cause of cancer, the malignancies themselves were the top cause and the anti-cancer therapy-associated heart cardiovascular disease was the second one. Both cancer and cardiovascular disease are the common chronic non-communicable diseases. And various anti-cancer drugs would inevitably induce some cardiovascular events. These anti-cancer drugs include the traditional cytotoxic agents, molecularly targeted drugs and immunological checkpoint inhibitors. In this review, the possible pathogenesis of anti-cancer drug-induced cardiovascular diseases will be discussed, which will be useful for the cancer research and oncological clinical practice.

Key words: Drug therapy; Molecularly targeted drugs; Immunological therapy; Cardiovascular disease

摘要: 在肿瘤患者的死亡原因中, 恶性肿瘤本身导致的死亡为首位原因, 其次为抗肿瘤治疗相关性心血管疾病。肿瘤和心血管疾病作为最主要的慢性非传染性疾病, 抗肿瘤药物治疗可能导致多种心血管事件, 并日益受到关注。抗肿瘤药物包括化疗药物、分子靶向药物和免疫检查点抑制剂, 多数可引起不同程度的心血管疾病, 称为抗肿瘤药物治疗相关性心脏病。本文重点讨论各种抗肿瘤药物引发心血管疾病的发病机制, 为肿瘤研究和临床实践提供参考。

关键词: 药物治疗; 分子靶向药物; 免疫治疗; 心血管疾病

中图分类号: R730.6

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

随着癌症的早期诊断和治疗技术的提高, 有越来越多带瘤生存的肿瘤患者, 在美国2016年估计达到1 900万带瘤生存者^[1]。由于肿瘤诊疗技术的飞速发展, 我国带瘤生存患者将会越来越多^[2]。除了恶性肿瘤本身导致的患者死亡外, 心血管疾病是肿瘤患者死亡的主要原因^[3]。抗肿瘤药物(包括化疗药物、分子靶向药物和免疫检查点抑制剂)或放射治疗均可导致不同程度的心血管损伤, 称为抗肿瘤药物治疗相关性心脏病(anti-cancer therapy induced cardiovascular diseases, ACTiCVDs), 从而表现为患者死于不同程度的心血管疾病, 且药物治疗和放疗具有协同作用^[4]。本文重点讨论目前临床常用的抗肿瘤药物如蒽环类、烷化剂、铂

类、紫杉类、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)等导致心血管损伤及潜在发病机制。

1 抗肿瘤药物相关性心血管损伤类型

不同的抗肿瘤药物导致心血管损伤主要集中在以下5个方面: 心脏舒缩功能障碍、高血压、心肌缺血、心律失常、血栓形成^[5-6]。根据抗肿瘤药物所致心血管损伤的病理生理反应是否可逆, 将抗肿瘤药物分为I型和II型两大类。I型抗肿瘤药物导致心血管不可逆性损伤, 多数传统化疗药物如蒽环类、紫杉类等; II型抗肿瘤药物导致心血管可逆性损伤, 靶向药物曲妥珠单抗^[7-8]、ICIs、抗肿瘤相关的内分泌治疗药物等。根据抗肿瘤药物相关性心血管损伤是否可逆进行分类, 尽管比较简单, 但是有其临床实用性^[5]。有文献已经对不同抗肿瘤药物ACTiCVD的发生概率进行了比较全面的总结^[5], 本综述将重点关注抗肿瘤药物ACTiCVD的发病机制。

收稿日期: 2018-03-29; 修回日期: 2018-07-23

作者单位: 1. 518101 深圳, 南方医科大学深圳医院肿瘤科; 2. 518020 深圳, 深圳市人民医院肿瘤科

作者简介: 谭文勇(1974-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤放疗和内科治疗的基础与临床研究

2 化疗药物致心血管损伤机制

2.1 蒽环类化疗药物

蒽环类化疗药物包括阿霉素、表阿霉素，主要用于乳腺癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病等，心脏不良反应为其剂量限制性毒性，主要表现为心肌病和心衰。蒽环类化疗药物抗癌作用机制包括：

(1) 嵌入DNA双链的碱基并形成稳定复合物，抑制DNA复制与蛋白质合成；(2) 产生活性氧物质，导致DNA损伤和脂质过氧化；(3) 抑制拓扑异构酶Ⅱ，启动DNA损伤；影响DNA超螺旋转化为松弛状态，从而阻碍DNA复制与转录；(4) 与DNA较链、结合、烷基化；(5) 干扰DNA连接酶和解旋酶的活性；(6) 直接与细胞膜磷脂双分子层结合，影响细胞膜的正常功能^[9]。蒽环类化疗药物代谢途径包括两电子还原、单电子还原和去糖基化，约50%的阿霉素主要以原型排出^[9]。

不同蒽环类化疗药物的代谢途径略有差异，其心脏毒性程度也有所不同。蒽环类药物心脏毒性反应的发生机制尚不完全清楚，药物可进入心肌细胞并发挥其毒性效应，并在心肌细胞内抑制拓扑异构酶Ⅱ β 和产生过多的活性氧物质（氧化应激），从而导致脂质过氧化、细胞核和线粒体DNA损伤、干扰铁和钙的自稳态、心肌能量衰竭，最终导致心肌细胞功能异常、凋亡、死亡^[10]。此外，蒽环类药物也可作用于心肌祖细胞，从而影响心肌细胞的修复。蒽环类药物也可活化心肌细胞的应急和生存途径，该途径在神经调节蛋白/人表皮生长因子受体2信号通路中较为重要。因此蒽环类药物联合曲妥珠单抗克隆抗体时心脏毒性反应增加，发生左室功能不全的风险增高^[9]。

与人体其他组织器官相比，蒽环类药物心脏毒性较大的原因可能包括：(1) 蒽环类药物在心肌细胞内聚集更为明显；(2) 心肌细胞的抗氧化能力较低（如过氧化氢酶表达水平低）；(3) 心肌细胞的线粒体丰富（占心肌细胞的40%，产生90%的能量）。然而，蒽环类的心脏毒性反应通常是多重机制、多重打击的共同作用结果^[10]。

2.2 非蒽环类化疗药物

其他的化疗药物包括烷化剂、铂类、抗代谢类药物、抗生素类、抗微管类药物。尽管导致心血管毒性反应的机制各异，不同药物对心肌细胞的损伤和导致心包的炎性反应具有共同特性^[11]：大剂量环磷酰胺可导致心脏结构的永久性损伤，如急性心包炎，导致心包填塞或心率失常。其可能的机制包括：(1) 环磷酰胺导致血管内皮细胞

损伤，继而有毒的代谢产物——乙醛丙烯醛外渗至血管外，引起心肌细胞直接损伤、间质出血、水肿^[11]；(2) 可激活心肌细胞的氧化应激途径，通过损伤心肌细胞内的线粒体膜引起细胞呼吸异常；(3) 形成毛细血管内微小栓塞；(4) 可导致严重但可逆性心肌细胞削减。

顺铂的心血管毒性反应为心电图异常、心绞痛、急性心梗、高血压、低血压、心律失常、心肌炎、心肌病、充血性心衰，也可导致肿瘤患者的血栓形成风险增加。可能的机制是：(1) 顺铂直接对心肌细胞产生毒性；(2) 产生活性氧物质，引起心肌细胞的线粒体氧化应激系统被激活、线粒体的超微结构异常，从而导致心肌细胞的收缩功能降低^[12]；(3) 导致血小板活化、聚集，血管内皮细胞的完整性改变；(4) 可增加血管假性血友病因子，导致低镁血症及血管痉挛，启动抗血管生成活性^[11]。

抗代谢类药物如5-氟尿嘧啶可引起心绞痛样胸痛、急性心肌梗死、心律失常、室性心动过速、心衰、心源性休克、Q-T间期延长。可能机制包括冠状动脉血栓、炎性反应、痉挛，其中氟尿嘧啶的代谢产物 α -氟- β 丙氨酸发挥重要作用^[13]。此外，参与卡培他滨代谢的胸苷磷酸化酶具有促血管生成作用。

抗生素类如米托蒽醌可导致心律失常、慢性充血性心衰，可能的机制与心肌细胞内铁代谢异常、氧活性物质形成相关、心肌线粒体功能降低。博来霉素可导致心包炎和冠心病，其潜在机制是博来霉素对冠状动脉内皮细胞的炎性反应，导致血管内皮功能异常，并加速冠状动脉粥样硬化的病理生理过程^[11]。

抗微管类药物（紫杉醇）可导致房室阻滞、室性心动过速、心肌缺血。心律失常或传导系统疾病的潜在机制是紫杉醇可直接作用于房室传导系统、心脏以外的自主神经系统。紫杉醇含有较高浓度的聚氧乙烯蓖麻油，从而诱导组胺释放，激活心脏特异性受体，导致心肌耗氧量增加、冠状动脉收缩。多西他赛可导致充血性心衰和心肌缺血的发生，但确切的机制不清楚^[11]。

不同化疗药对心脏损伤程度不一样，其发生机制也有较大的差异。化疗药物导致心脏损伤的主要部位包括心肌细胞、血管内皮细胞、心脏传导系统等，其中对心肌细胞的损伤尤为明显。化疗药物可以导致心肌细胞的细胞膜、线粒体等细胞器功能异常，也可干扰心肌细胞的核酸代谢。

3 分子靶向药物

癌症的发生发展是一系列调控细胞生长、分化等通路的基因调控网络异常驱动所引发的细胞恶变、代谢改变等。近年来,针对不同细胞信号通路研发了多种不同的分子靶向药物,这些靶向药物通过减弱细胞分化与增殖,从而延长肿瘤患者的生存期。目前常用的靶向药物包括作用于抗血管生成药物(贝伐珠单抗、舒尼替尼、索拉菲尼、凡德他尼)、HER2抑制剂(曲妥珠单抗、拉帕替尼、酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼、厄洛替尼、舒尼替尼、索拉菲尼)、转染重排基因抑制剂(凡德他尼)、间变性淋巴瘤激酶抑制剂(克唑替尼)等^[8]。这些药物可能引起不同程度的高血压、左室功能障碍、心衰、Q-T间期延长、心动过缓等。

作用于血管内皮生长因子及受体的靶向药物引起的主要不良反应是高血压。血管内皮生长因子的主要作用是调节一氧化氮释放而维持血管自稳态。一氧化氮作为扩血管物质可提高血管舒张性和渗透性。血管内皮生长因子抑制剂可导致一氧化氮的产生减少、血管张力增加,也导致新生血管的生成减少,从而导致外周血管阻力增加,血压升高^[14]。小分子酪氨酸激酶抑制剂(索拉菲尼、舒尼替尼、帕唑帕尼)为多靶点药物,可通过抑制血管生成,导致外周血管阻力增加^[15],导致高血压。

作用于HER2的药物曲妥珠单抗、拉帕替尼等可导致心功能不全,这些药物不引起心脏超微结构的改变,因而是可逆的。其心脏毒性的发病机制尚不完全清楚,在心脏的胚胎发育动物模型和肥厚性心脏组织中,HER2呈高表达。HER2敲除的小鼠模型的心脏收缩和舒张功能收缩降低,表现出扩张性心肌病的临床特征。曲妥珠单抗和拉帕替尼潜在的分子机制可能是心肌细胞的周期受到影响,从而导致收缩功能下降^[16-17]。

小分子酪氨酸激酶抑制剂如伊马替尼,作为治疗慢性白血病和胃肠间质瘤的有效药物,可导致心室功能异常。动物研究提示心肌细胞内质网系统活化,导致细胞色素c释放、细胞三磷酸腺苷(ATP)减少,从而引起心肌细胞凋亡或死亡^[18]。

数个小分子酪氨酸激酶抑制剂如索拉菲尼、凡德他尼、克唑替尼可导致心律失常,其中以Q-T间期延长较为常见,而Q-T间期延长增加室性心动过速的风险。在心电图上,Q-T间期的长短与心室去极化和复极相关,其可能的机制是上述抗肿瘤药物影响心室的复极化,主要干扰人ether-a-go-go相关基因2(hERG2)的亚单位——延迟整流钾通

道亚基的正常功能,从而导致心肌动作电位的第2(平台期)、3期(快速复极化末期)延长^[19]。

4 免疫检查点抑制剂

近十年来,免疫治疗是抗肿瘤药物的重要进展,明显改善了部分晚期恶性肿瘤(黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、卵巢癌和血液肿瘤)患者的生存期^[20]。其中ICIs是目前比较常用的免疫治疗药物,基本上均为单克隆抗体。如作用于细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)的药物如易普利姆玛(ipilimumab, 施贵宝公司)、作用于细胞程序死亡蛋白1(programmed cell death 1, PD-1)如纳武单抗(nivolumab, 施贵宝公司)和健泽得(pembrolizumab, 默克公司)及作用于PD-1配体(PD-L1)的药物如阿特珠单抗(atezolizumab, 罗氏公司)、durvalumab(阿斯利康公司)和巴文西亚(avelumab, 默克-辉瑞公司)^[20]。

免疫检查点主要维持机体自我耐受,而ICIs的使用改变了宿主的免疫耐受,从而导致全身多个器官的自身免疫或炎症反应即免疫相关性不良反应^[20]。临床上,ICIs相关性心脏毒性事件主要包括心衰、心脏骤停、心肌病、心肌炎、心肌纤维化^[21]。施贵宝公司药物安全性数据表明纳武单抗单药使用发生严重心肌炎的概率为0.09%(18/20594),联合易普利姆玛用药则为0.27%(8/2974)^[22]。ICIs导致心脏毒性的可能机制包括:(1)心肌中的PD-1和PD-L1抗原被克隆性T细胞识别,活化的T淋巴细胞可产生干扰素 γ 、粒酶B和肿瘤坏死因子 α ,从而导致心脏损伤^[20];(2)抗PD-L1药物也参与心脏缺血再灌注损伤和心肌梗死的病理生理过程^[23]。

5 内分泌药物

乳腺癌和前列腺癌通常接受内分泌治疗,如部分绝经后的乳腺癌患者可以考虑接受芳香化酶抑制剂治疗5~10年。然而,与三苯氧胺相比,芳香化酶抑制剂心血管事件的风险增加19%,其中缺血性心脏病的发生风险增加30%;与不接受辅助内分泌治疗相比,三苯氧胺降低心血管事件的风险33%。可能的原因包括三苯氧胺降低低密度脂蛋白、增加载脂蛋白A,改善血脂水平,从而达到保护心脏的作用。三苯氧胺降低血脂的分子机制主要是通过固醇-D8,7异构酶和乙酰辅酶A转移酶,三苯氧胺也通过细胞因子TGF- β 介导的抗炎效应;具有抗氧化功能,阻止低密度脂蛋白发生有害性氧化^[24]。

前列腺癌的内分泌治疗同样也有心血管疾病风险。如没有心血管疾病史的前列腺癌患者,接受抗雄激素治疗心衰的发生风险增加81%,而在有心血管疾病病史的患者,心律失常和传导系统疾病的风险分别增加44%和211%^[25]。可能的原因是抗雄激素治疗(主要是促性腺激素释放激素激动剂)可影响血脂代谢,导致低密度脂蛋白增加、胰岛素敏感度降低^[26]。此外,抗肿瘤治疗的相关药物,如升高白细胞的药物,如粒细胞集落刺激因子,具有心脏保护作用;而较常用的止吐药物如5-羟色氨酸受体拮抗剂,其中多拉司琼可导致心脏传导时间延长,在临床实践中不可低估。

6 结论

多种抗肿瘤药物包括化疗药物、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂、内分泌药物等均可导致不同程度的心血管事件。多数药物导致心血管损伤的机制尚未完全清楚,主要为直接或间接作用于心血管系统,引起心脏各亚结构或功能异常,可以表现为心血管检测指标异常(亚临床)、心血管系统相关临床症状(临床),甚至抗肿瘤药物导致致死性心血管疾病(死亡)。因此,有必要关注抗肿瘤药物的心血管事件,深入研究其发生机制,探索合理的防治策略。肿瘤学和心脏病学专家需要密切配合,在制定治疗方案时需要避免“赢得战役,输掉战争”,综合考虑抗肿瘤治疗的临床获益、近期远期毒性、患者的心理状态等多方面的因素,做出合理的临床抉择。

(致谢:本文受到深圳市医疗卫生“三名工程”高层次医学团队(SZSM201612023)和深圳市临床研究基金(SZLY2018008)的资助,在此表示诚挚的谢意!)

参考文献:

- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(4): 252-71.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- Zagar TM, Cardinale DM, Marks LB. Breast cancer therapy-associated cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(3): 172-84.
- Glass CK, Mitchell RN. Winning the battle, but losing the war: mechanisms and morphology of cancer-therapy-associated cardiovascular toxicity[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 30: 55-63.
- 彭毅, 谭文勇. 抗肿瘤治疗相关的心脏血管毒性: 肿瘤心脏病学亟待跟进[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(3): 433-43. [Peng Y, Tan WY. Anti-cancer therapy associated cardiovascular to toxicities: an improving concern in the context of cardio-oncology[J]. *Lin Chuang Yu Bing Li Za Zhi*, 2015, 35(30): 433-43.]
- Tan W, Wu X, Wei S. Chemoradiotherapy-Associated Cardiovascular Toxicity: A Need of Cardio-Oncology to Improve[J]. *J Clin Exp Cardiol*, 2014, 5(05): 320. doi: 10.4172/2155-9880.1000320
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 Suppl 7: vii155-166.
- Le DL, Cao H, Yang LX. Cardiotoxicity of molecular-targeted drug therapy[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(7): 3243-9.
- Menna P, Minotti G, Salvatorelli E. In vitro modeling of the structure-activity determinants of anthracycline cardiotoxicity[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2007, 23(1): 49-62.
- Mele D, Tocchetti CG, Pagliaro P, *et al.* Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity[J]. *J Cardiovascular Med*, 2016, 17 Suppl 1 Special issue on Cardiotoxicity from Antitubercular Drugs and Cardioprotection: e3-11.
- Madeddu C, Deidda M, Piras A, *et al.* Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy[J]. *J Cardiovascular Med*, 2016, 17 Suppl 1 Special issue on Cardiotoxicity from Antitubercular Drugs and Cardioprotection: e12-e18.
- Altena R, Hummel YM, Nuver J, *et al.* Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(10): 2286-93.
- Bronckers A, Gago F, Balzarini J, *et al.* The dual role of thymidine phosphorylase in cancer development and chemotherapy[J]. *Med Res Rev*, 2009, 29(6): 903-53.
- Strevel EL, Siu LL. Cardiovascular toxicity of molecularly targeted agents[J]. *Eur J cancer*, 2009, 45 Suppl 1: 318-31.
- van Cruysen H, van der Veldt A, Hoekman K. Tyrosine kinase inhibitors of VEGF receptors: clinical issues and remaining questions[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14: 2248-68.
- Pugatsch T, Abedat S, Lotan C, *et al.* Anti-erbB2 treatment induces cardiotoxicity by interfering with cell survival pathways[J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(4): R35.
- Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15): 1457-67.
- Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, *et al.* Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate[J]. *Nat Med*, 2006, 12(8): 908-16.
- Sanguinetti MC, Mitcheson JS. Predicting drug-hERG channel interactions that cause acquired long QT syndrome[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(3): 119-24.
- Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, *et al.* Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(4): e000247.
- Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, *et al.* Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 50.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, *et al.* Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-55.
- Baban B, Liu JY, Qin X, *et al.* Upregulation of Programmed Death-1 and Its Ligand in Cardiac Injury Models: Interaction with GADD153[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124059.
- Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, *et al.* Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 487-96.
- Haque R, Ulcickas-Yood M, Xu X, *et al.* Cardiovascular disease risk and androgen deprivation therapy in patients with localized prostate cancer: a prospective cohort study[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(8): 1233-40.
- Voog JC, Paulus R, Shipley WU, *et al.* Cardiovascular Mortality Following Short-term Androgen Deprivation in Clinically Localized Prostate Cancer: An Analysis of RTOG 94-08[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(2): 204-10.

[编辑: 安凤; 校对: 邱颖慧]