

吉西他滨引起心脏毒性的研究现状

唐雨琦 关旭敏 方凤奇 刘基巍 夏云龙

(大连医科大学附属第一医院心内科, 辽宁 大连 116000)

【摘要】随着肿瘤心脏病这一新兴学科的发展,人们对化疗引起的心脏毒性及相关机制逐渐重视。吉西他滨作为阿糖胞苷的类似物,在肿瘤治疗中常需大剂量持续静脉给药,在部分患者中可能引起一系列不良反应包括心脏毒性。吉西他滨引起的心脏毒性主要表现为心律失常、心力衰竭和心肌梗死,机制涉及炎症-纤维化、电生理紊乱和信号通路的改变等。现参考国内外文献,对吉西他滨引起心脏毒性的临床表现及相关机制进行阐述,以期临床实践提供新思路。

【关键词】吉西他滨;心脏毒性;肿瘤心脏病学

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.09.002

Cardiotoxicity Induced by Gemcitabine

TANG Yuqi, GUAN Xumin, FANG Fengqi, LIU Jiwei, XIA Yunlong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

【Abstract】 With the development of cardio-oncology, more and more attention has been paid to the cardiac toxicity and related mechanisms caused by chemotherapy. Gemcitabine, an analogue of cytarabine, is used via large doses of continuous intravenous administration in treatment of cancer, which may lead to side effects including cardiotoxicity in some patients. Cardiotoxicity induced by gemcitabine could be manifested as arrhythmia, heart failure and myocardial infarction, and the mechanisms involve inflammation, fibrosis, electrophysiological disorder, signal pathway changes, etc. In this paper, we reviewed the clinical manifestations and related mechanisms of cardiotoxicity induced by gemcitabine in order to provide new ideas for clinical practice.

【Key words】 Gemcitabine; Cardiotoxicity; Cardio-oncology

吉西他滨(gemcitabine, GEM)为一种阿糖胞苷的类似物,是细胞周期特异性嘧啶类抗代谢肿瘤药,主要用于治疗胰腺癌、成人急性粒细胞性白血病和单核细胞白血病等,其机制是杀伤DNA合成期(S期)细胞,也可阻止G1期/S期交接点的细胞进展。该药在体内半衰期较短,一般为32~90 min,所以必须大剂量持续静脉给药才能维持有效的药用浓度,而这种持续给药可能会带来毒副作用。由于心肌细胞代谢率高,凋亡机制复杂和再生能力低下,使得心肌对细胞毒性药物的敏感性普遍提高,并且应对严重损伤的修复能力有限,因此心脏一旦出现GEM毒性作用^[1],容易发生心律失常和心力衰竭(心衰)等。为将GEM更好地应用于肿瘤治疗,监测并规避心脏风险,现将相关案例及机制综述如下。

1 流行病学报道

相关文献指出GEM II期试验(表1^[2-11])并未显示出严重心脏毒性的充分证据^[2],同时结合既往临床工作

者的经验及相关研究,GEM化疗有关的心脏毒性相对少见;然而,随着它在临床的广泛应用,一些与使用GEM有关的心脏毒性病例已有报道^[3-4]:GEM I期试验^[12]表明心律失常、左室射血分数下降和渗出性心包炎发生率分别为0.7%~1.4%、0.2%和0.2%,由此可见心律失常性的发生较为多见,有关案例及研究如下。

1.1 心律失常

根据目前的临床病例报道,GEM导致心律失常的情况相对略多。Tayer-Shifman等^[4]报道1例老年女性转移性乳腺癌患者,在接受GEM化疗(1 000 mg/m²,总剂量1 400 mg 静脉注射,分别于第1天和第8天使用,每3周为1周期)第3周期时突发全身无力和胸痛,继而心动过速(心率:150次/min);心电图提示室上性心动过速,停用GEM化疗后心动过速不再发作。Ferrari等^[3]报道1例老年女性患者,使用GEM单药化疗(1 200 mg/m²,连续使用8 d,每3周为1周期),第3周期GEM静脉使用12 h

后出现呼吸困难和心悸,心电图提示心房颤动(房颤)伴快速心室率。Santini等^[5]推测GEM和其脱氨代谢产物二氟脱氧胞苷对心肌细胞和传导束有直接的毒性作用,即过度刺激窦房结或引起其他室上传导系统的紊乱。Sauer-Heilborn等^[13]报道1例非小细胞肺癌的老年女性患者,在第6次应用GEM(1 000 mg/m²,分别于第1天、第8天和第15天使用,静脉输注30 min,28 d为1个周期)时突发心室扑动和心源性休克,经心脏电复律后上

述症状消失,同时终止GEM的应用。刘静等^[14]发表了1篇GEM过敏导致呼吸和心搏骤停的案例:1例72岁肺癌术后的男性患者输注GEM数分钟后,突发呼吸困难,随之呼吸和心搏骤停,立即行心肺复苏,更换输液器和液体以及吸痰,给予肾上腺素、尼可刹米、洛贝林、地塞米松和盐酸异丙嗪静脉注射,约2 min后心搏和呼吸恢复。以上表明,人体内GEM积累到一定量时可能诱发心律失常,且首发心律失常往往具有可逆性。

表1 GEM单药治疗相关心脏毒性案例

作者	人口统计学	GEM剂量	治疗时间	不良反应	冠状动脉疾病史	发作时间	预后
Khan等 ^[2]	56岁男性,胰腺癌	1 000 mg/m ²	第2周期(2月)	心肌病/心衰	既往无充血性心衰/冠状动脉病史	2个月	停用GEM,症状部分好转
Ferrari等 ^[3]	73岁女性,非小细胞肺癌	1 200 mg/m ²	第3周期	房颤	无房颤史	静脉输注12 h后	幸存,停用GEM
Ferrari等 ^[3]	72岁女性,转移性肺腺癌	1 200 mg/m ²	第1周期	房颤	无房颤史	静脉输注18 h后	幸存,房颤间断发作3次后停用GEM
Tayer-Shifman等 ^[4]	67岁女性,转移性乳腺导管癌	1 000~1 400 mg/m ²	第3周期	室上性心动过速/房室结折返性心动过速	否	静脉输注数小时后	幸存,停用GEM
Santini等 ^[5]	78岁男性,胰腺癌	未知	第1周期	房颤	房颤	静脉输注18~22 h后	幸存,房颤间断发作6次后停用GEM
Ozturk等 ^[6]	59岁女性,转移性平滑肌肉瘤	900 mg/m ²	8 d	冠状动脉痉挛	是	静脉输注30 min后	幸存,停用GEM
Bdair等 ^[7]	43岁女性,转移性非小细胞肺癌	1 000 mg/m ²	28 d	非ST段抬高心肌梗死、室性心动过速	是	静脉输注3 d后	幸存,停用GEM
Kalapura等 ^[8]	54岁男性,转移性胰腺癌	1 900 mg	第5周期	非ST段抬高心肌梗死	否	静脉输注6 h后	幸存,第7周期时症状再发
Tavil等 ^[9]	65岁男性,非小细胞肺癌	1 200 mg/m ²	第2周期	房颤	无房颤史	静脉输注7 h后	幸存,停用GEM
Ciotti等 ^[10]	70岁男性,转移性胰腺癌	未知	第1周期	房颤	无房颤史	静脉输注6 d后	GEM继续治疗时,房颤复发
Yajima等 ^[11]	82岁女性,晚期胰腺癌	16 800 mg	2年	心衰	未知	2年后	停用GEM

注:房颤:心房颤动。

1.2 心衰和心肌病

从目前临床报道的GEM导致心衰的情况看,部分患者可导致心衰,在及时发现并停药,同时予以心衰治疗后,多数患者的心功能可恢复。Alam等^[15]报道了1例63岁男性胰腺癌患者,予以GEM(1 000 mg/m²,分别于第1天、第8天和第15天使用,每4周为1个周期)第5周期时出现肺水肿和心衰症状,心脏超声提示左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为38%,轻度左房扩大,轻度二尖瓣和三尖瓣反流,故终止了第五周期的辅助化疗,2个月后复查心脏超声显示

LVEF为67%。综上,GEM诱发的心衰主要表现为可逆性肺水肿以及LVEF的下降。

Montastruc等^[16]借助法国药物警戒数据库(French Pharmacovigilance Database, FPVD)进行了药物与扩张型心肌病的研究。FPVD收录了从1990年1月1日—2007年6月30日的药物不良反应,共计258 729例,其中47例(男性22例,平均年龄49岁)被定义为扩张型心肌病。该数据库中GEM相关的药物不良反应565例,而与之相关的扩张型心肌病有2例,报告比值比14.1($P < 0.01$, 95% CI 3.4~57.7),即GEM与扩张型心

肌病的相关性存在统计学意义。

1.3 冠心病和血管毒性

Katircibaşı等^[17]发表了一篇有关GEM诱发冠状动脉痉挛的案例：一位拟定行6个周期卡铂联合GEM治疗的64岁转移性卵巢癌患者，在第2周期静脉输注GEM 30 min后突发胸痛伴下壁导联ST段抬高、侧壁导联ST段压低以及进行性加重的呼吸短促。该患者有高血压病史和缺血性心脏病家族史，入院时肌钙蛋白轻度升高（ $1.7 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$ ），初步诊断：急性下壁心肌梗死。予以普通肝素和阿司匹林对症治疗。冠状动脉造影未见异常；经胸心脏超声检查：下壁运动功能减弱，射血分数：40%~50%，瓣膜正常，未见心包积液。该患者接受抗凝和抗栓治疗后，胸痛症状和异常的ST段逐渐消失，射血分数升至60%。虽然心肌缺血的潜在机制不为人知，但冠状动脉痉挛的可能性极大。短暂的冠状动脉痉挛可能会引起心绞痛（稳定或不稳定），持续性痉挛则可能会导致急性心肌梗死，但其他可能引起冠状动脉缺血的机制如内皮功能失调和冠状动脉内血栓等有待进一步的研究证实。

与GEM治疗相关的血管毒性可表现为血栓性微血管病变、坏死性血管炎和毛细血管渗漏综合征等^[18]，其主要机制是内皮损伤导致的高渗状态。在接受GEM治疗的患者中，逐渐加重的外周水肿及伴随的血清白蛋白下降可能是毛细血管渗漏综合征的预测因子。

2 GEM的心脏毒性机制

2.1 炎症、纤维化和电生理紊乱作用

如前所述，抗肿瘤药物引起的心脏毒性常以心律失常的形式最先出现。Frustaci等^[19]认为房颤是由于炎症-纤维化机制所致，并且在无其他心血管疾病的房颤患者心房中检测到炎症浸润。Toll样受体（TLR）和核苷结合寡聚域样受体（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR）识别系统是人体内两个重要的固有免疫识别系统，分别通过不同机制介导GEM相关的心脏毒性。

2.1.1 NOD样受体蛋白炎症小体

NLR家族蛋白成员众多，能分别与凋亡相关斑点样蛋白（ASC）及无活性的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1结合构成炎症小体，即NOD样受体蛋白（NLRP）1、NLRP2和NLRP3炎症小体等。Bruchard等^[20]发现GEM和5-氟尿嘧啶主要通过化疗所致胞浆中溶酶体通透性增加而释放的组织蛋白酶B来激活NLRP3炎症小体（图1A）。该炎症小体可调控其下游炎症因子白介素-1 β 和白介素-18的成熟和分泌，最终通过炎症反应参与房颤的发生^[21]。

Yao团队^[22]提出NLRP3激活介导房颤的作用机制

是多因素的（图1A）：一方面心肌细胞中过度活跃的NLRP3信号通路上调了心肌细胞中RyR2的表达以及RyR2介导的肌质网中 Ca^{2+} 的释放，进而激活细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换体引起舒张期膜去极化即延迟后去极化。延迟后去极化是1个动作电位复极完成后接着出现的振荡电位，当振荡电位达到阈电位值，可形成自发性快速性心律失常。NLRP3信号通路还可强化KCNA5的转录 [KCNA5编码心房特异性电压门控钾通道（Kv1.5）]，促进超速延迟整流钾电流（ I_{Kur} ）、乙酰胆碱敏感的钾通道（ $I_{K,Ach}$ ），从而缩短心房有效不应期和动作电位时程，促进折返环路的形成。另一方面心房肌细胞中的NLRP3炎症小体可增加半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1所介导的心肌细胞凋亡，从而激活心肌的成纤维细胞。随后心肌细胞和成纤维细胞各自分泌炎症因子、胶原蛋白1和半乳凝素3，形成纤维化即房颤维持的基质。

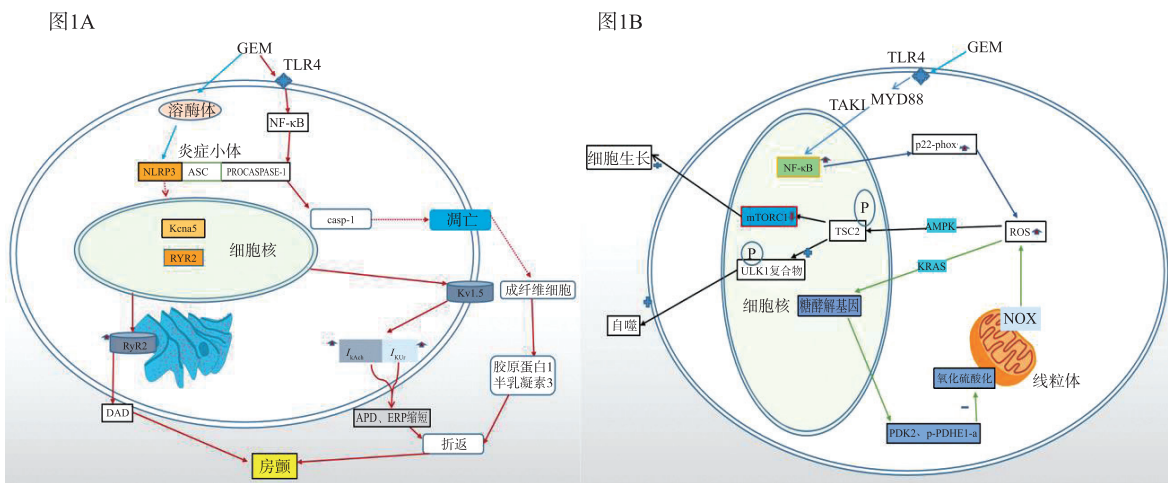
2.1.2 TLR

心肌细胞主要存在TLR2和TLR4，同时肿瘤细胞广泛表达TLR4。以往研究提示核因子 κB （NF- κB ）通路激活也与房颤发生相关^[23]（图1）。GEM可引起TLR4表达增加，进而上调细胞核内NF- κB 信号通路，促使炎症发生，最后发展为心肌纤维化，而心肌纤维化是房颤发展的理想基质^[24]。

TLR4信号转导通路包括髓系分化初级应答基因（MYD88）依赖途径和MYD88非依赖途径。在MYD88依赖途径中，TLR4寡聚化后募集接头蛋白TIRAP和MYD88。进而下游白介素-1受体关联激酶4和转化生长因子- β 激酶1依次被募集并活化，转化生长因子- β 激酶1又进一步激活NF- κB 通路，最终导致炎症和细胞自噬。有研究表明谷胱甘肽前体可通过p65-NF- κB 的S-谷胱甘肽化作用抑制NF- κB 的活化，从而减弱GEM诱导的炎症细胞因子的表达，这也支持导致房颤的炎症假说^[23]。

2.2 Ras蛋白/腺苷酸活化蛋白激酶信号通路

GEM可分别通过NADPH氧化酶（NADPH oxidase, NOX）和NF- κB 通路激活的p22-phox产生活性氧物质（ROS）^[25]。Zhao等^[26]提出GEM诱导的ROS可激活Ras蛋白/腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）信号通路。而Ras蛋白基因的激活是通过上调糖酵解基因的表达^[26]，增加丙酮酸脱氢酶2和磷酸化丙酮酸脱氢酶1- α 的水平，干扰氧化磷酸化，抑制线粒体功能，促进代谢向糖酵解转变（图1B）。心肌细胞线粒体膜内呼吸链受损和ATP耗竭，可能导致心肌细胞舒张期胞质中的 Ca^{2+} 无法通过肌质网的钙泵（ Ca^{2+} -ATP酶）活动被回收，从而引起心肌舒张功能障碍。此外，ROS引起的脂质过氧化一旦启动就会产生自由基，使线粒体膜损伤导致细胞色素C释放并激活心肌细胞凋亡级联反应^[27]。



注：MYD88：髓系分化初级应答基因；TAK1：转化生长因子-β激酶1；NF-κB：核因子κB；ROS：活性氧；NOX：NAD(P)H氧化酶；casp-1：胱天蛋白酶-1；DAD：延迟后去极化；RyR2：阿诺碱钙离子通道受体2；APD：动作电位时程；ERP：有效不应期；AMPK：腺苷酸活化蛋白激酶；KRAS：Ras蛋白；p-PDHE1-α：磷酸化丙酮酸脱氢酶1-α；PDK2：丙酮酸脱氢酶2；mTORC1：雷帕霉素复合物1；ULK1复合物：ULK1-ATG13-FIP200。

图1 GEM相关心脏毒性机制

Mihaylova等^[28]提出GEM通过AMPK途径不仅促进细胞生长，还可激活自噬。AMPK通过直接使丝氨酸上第1387位马铃薯球蛋白抑癌基因磷酸化，抑制雷帕霉素复合物1靶点，促进细胞生长；同时AMPK可能通过直接磷酸化ULK1复合物（ULK1-ATG13-FIP200）的第317位丝氨酸进而促进自噬。目前GEM相关心脏毒性的Ras蛋白和AMPK信号通路作用机制仍不明确，需进一步的临床试验和基础实验的深入研究。

3 防治策略

从目前的临床观察来看，初发的GEM所致的心脏毒性具有可逆性，故早期识别尤为重要。“早期发现”理论上指的是发现早期功能性心脏毒性，此阶段心肌细胞无形态学损伤并且具有可逆性，临床上表现为无症状或亚临床性心脏毒性^[29-30]。心脏损伤的标志物可用于早期发现、风险分层和监测化疗相关的心脏毒性，如肌钙蛋白和脑钠肽等，然而有研究表明以上标志物与心脏功能失调不存在严格的正相关^[31]，但在监测肿瘤治疗引起的心脏毒性方面更具阴性预测价值^[32]。GEM在临床的使用较为普遍，但尚无致死性心脏毒性的报道。研究以往病例发现在停用GEM后，短期内患者的心脏毒性症状能得到一定程度的改善。同时临床工作中可参考以下措施，从而减小GEM所致的心脏毒性：（1）限制药物剂量；（2）持续输注策略；（3）脂质体递送系统^[33]；（4）GEM与紫衫醇联合应用^[34]；（5）GEM增效剂^[35]，如蜂毒肽、熊果酸和绿原酸等；（6）右丙亚胺^[36]作为一种铁螯合剂，其心脏保护机制主要是可与铁结合，减少GEM诱导的ROS的产生；（7）β受体阻滞剂（如卡维地洛）可抑制氧自由基的形成和脂质过氧化^[37]；（8）他汀类

药物可抑制氧化应激及细胞凋亡。

4 小结与展望

肿瘤患者化疗可能导致心脏继发损害（心肌病、心肌缺血、心律失常、心包疾病和血栓性疾病等）的风险并不低^[30]，GEM的心脏毒性虽不十分常见，且缺乏该药物大样本的临床流行病学统计以及引起心肌毒性机制方面的深入研究，但因其抗肿瘤作用显著且近年来在临床的使用较为普遍，故GEM相关的心脏毒性逐渐引起临床的关注。本文探讨了GEM相关心脏毒性的临床表现、作用机制以及其防治策略，期望为GEM在肿瘤患者未来的临床应用中提供更好的思路。

参考文献

- [1] Gintant G, Burridge P, Gepstein L, et al. Use of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in preclinical cancer drug cardiotoxicity testing: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circ Res*, 2019, 125(10):75-92.
- [2] Khan MF, Gottesman S, Boyella R, et al. Gemcitabine-induced cardiomyopathy: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8:220.
- [3] Ferrari D, Carbone C, Codecà C, et al. Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity[J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(3):359-361.
- [4] Tayer-Shifman OE, Rottenberg Y, Shuvy M. Gemcitabine-induced supraventricular tachycardia[J]. *Tumori*, 2009, 95(4):547-549.
- [5] Santini D, Tonini G, Abbate A, et al. Gemcitabine-induced atrial fibrillation: a hitherto unreported manifestation of drug toxicity[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(4):479-481.
- [6] Ozturk B, Tacoy G, Coskun U, et al. Gemcitabine-induced acute coronary syndrome: a case report[J]. *Med Princ Pract*, 2009, 18(1):76-80.
- [7] Bclair FM, Graham SP, Smith PF, et al. Gemcitabine and acute myocardial

- infarction—a case report[J]. *Angiology*, 2006,57(3):367-371.
- [8] Kalapura T, Krishnamurthy M, Reddy CV. Acute myocardial infarction following gemcitabine therapy—a case report[J]. *Angiology*, 1999,50(12):1021-1025.
- [9] Tavit Y, Arslan U, Okyay K, et al. Atrial fibrillation induced by gemcitabine treatment in a 65-year-old man[J]. *Onkologie*, 2007,30(5):253-255.
- [10] Ciotti R, Belotti G, Facchi E, et al. Sudden cardio-pulmonary toxicity following a single infusion of gemcitabine[J]. *Ann Oncol*, 1999,10(8):997.
- [11] Yajima T, Furukawa Y, Ishii Y, et al. Two cases of advanced pancreatic cancer responding to gemcitabine with long survival of 2 years[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004,31(6):953-957.
- [12] Storniolo AM, Allerheiligen SR, Pearce HL. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine[J]. *Semin Oncol*, 1997,24(2 suppl 7):S7-2-S7-7.
- [13] Sauer-Heilborn A, Kath R, Schneider CP, et al. Severe non-haematological toxicity after treatment with gemcitabine[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1999,125(11):637-640.
- [14] 刘静, 唐小丽, 谭小辉. 1例吉西他滨过敏致呼吸心跳骤停病人的护理体会[J]. *全科护理*, 2010,8(12):3193.
- [15] Alam S, Illo C, Ma YT, et al. Gemcitabine-induced cardiotoxicity in patients receiving adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer: a case series[J]. *Case Rep Oncol*, 2018,11(1):221-227.
- [16] Montastruc G, Favreliere S, Sommet A, et al. Drugs and dilated cardiomyopathies: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010,69(3):287-294.
- [17] Kattretbaşı MT, Eken A. Gemcitabine-induced coronary vasospasm: a case report[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2017,45(2):172-175.
- [18] Dasanu CA. Gemcitabine: vascular toxicity and prothrombotic potential[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2008,7(6):703-716.
- [19] Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 1997,96(4):1180-1184.
- [20] Bruchard M, Mignot G, Derangère V, et al. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth[J]. *Nat Med*, 2013,19(1):57-64.
- [21] 叶倩伶, 毛德文, 王明刚, 等. NOD样受体蛋白3炎性体在肝脏疾病发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019,35(10):2346-2350.
- [22] Yao C, Veleva T, Scott Jr L, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018,138(20):2227-2242.
- [23] Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms[J]. *Pharmacol Ther*, 2018,189:89-103.
- [24] 王山, 梁兆光. 炎症反应与心房颤动的关系[J]. *心血管病学进展*, 2019,40(5):770-773.
- [25] Ju HQ, Gocho T, Aguilar M, et al. Mechanisms of overcoming intrinsic resistance to gemcitabine in pancreatic ductal adenocarcinoma through the redox modulation[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015,14(3):788-798.
- [26] Zhao H, Wu S, Li H, et al. ROS/KRAS/AMPK signaling contributes to gemcitabine-induced stem-like cell properties in pancreatic cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019,14:299-312.
- [27] Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications[J]. *Drug Resist Updat*, 2004,7(2):97-110.
- [28] Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism[J]. *Nat Cell Biol*, 2011,13(9):1016-1023.
- [29] Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009,53(24):2231-2247.
- [30] Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010,7(10):564-575.
- [31] Sawaya H, Sebag IA, Plana JC. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012,5(5):596-603.
- [32] Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging[J]. *Circ Heart Fail*, 2016,9(1):e002661.
- [33] 刘元芬, 周咏梅. 紫杉醇与吉西他滨联合抗肿瘤作用机制及共载给药系统的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2019,28(9):1081-1086.
- [34] von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013,369(18):1691-1703.
- [35] 刘成裕, 刘广宣. 吉西他滨及其增效剂对胰腺癌细胞作用机制的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2019,34(1):261-265.
- [36] Baranski JD, Chaturvedi RR, Stevens KR, et al. Geometric control of vascular networks to enhance engineered tissue integration and function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013,110(19):7586-7591.
- [37] Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, et al. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats[J]. *Life Sci*, 1999,65(12):1265-1274.

收稿日期: 2020-03-12