

## 具有潜在 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌及肝癌患者心血管疾病分布的横断面调查研究

王帅 高睿媛 刘飞 夏云龙

(大连医科大学附属第一医院心血管内科, 辽宁 大连 116011)

**【摘要】目的** 众多研究发现血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂的应用增加了甲状腺癌及肝癌患者继发心血管疾病的风险,但对该类癌症患者在启动化疗前心血管疾病基线资料的研究却鲜有报道。本研究旨在探讨具有潜在 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌及肝癌患者在启动抗癌治疗前心血管相关合并症的分布情况。**方法** 本研究回顾性纳入 2015 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日就诊于大连医科大学附属第一医院,并且首次诊断为甲状腺癌或肝癌的患者,收集两组的基线资料、心血管合并症及危险因素等。**结果** 最终共纳入 3 247 例甲状腺癌或肝癌患者,两类癌症患者在应用 VEGF 抑制剂前已合并较高的心血管疾病风险,主要为高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、心房颤动和心力衰竭。其中患病率最高的是高血压,且甲状腺癌患者中高血压的患病率(23.2%)略低于肝癌患者(25.2%),冠心病、心房颤动和心力衰竭的患病率在两组中无明显差异。从心血管疾病相关的危险因素来看,血脂代谢紊乱的患者占比十分显著(59.7%),其余危险因素占比从高到低依次为吸烟(24.9%)、饮酒(19.3%)及糖尿病(16.1%)。高血压患者中Ⅲ级(76.5%)及心血管风险分层为很高危(85.7%)的患者占比最多。患有高血压的癌症患者合并尿酸和肌酐增高,同时诊断为冠心病及心房颤动的风险均显著增高( $P < 0.05$ )。有 34.5% 的甲状腺癌或肝癌患者在启动化疗前未达到目标血压。**结论** 在启用 VEGF 抑制剂前,甲状腺癌及肝癌患者已合并较高的心血管疾病风险,其中高血压最为常见。与不合并高血压患者相比,合并高血压的癌症患者多合并其他心血管疾病及心血管疾病相关危险因素,然而相当一部分高血压患者的血压控制未达推荐标准,这在未来可能限制 VEGF 抑制剂的使用及治疗效果。

**【关键词】** 甲状腺癌;肝癌;心血管疾病;高血压;血管内皮生长因子

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.020

## Distribution of Cardiovascular Comorbidities in Thyroid Cancer and Hepatocellular Carcinoma Patients with Potential Indications for VEGF Inhibitors

WANG Shuai, GAO Ruiyuan, LIU Fei, XIA Yunlong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China)

**【Abstract】Objective** Numerous studies have found that the use of endothelial growth factor(VEGF) inhibitors increases the risk of secondary cardiovascular disease(CVD) in thyroid cancer(TC) and hepatocellular carcinoma(HCC) patients. However, the distribution of CVD comorbidities in cancer patients at baseline before initiation of chemotherapy is rarely reported. The purpose of this study was to investigate the distribution of CVD comorbidities in TC and HCC patients before the initiation of anticancer therapy. **Methods** A total of 3 247 newly diagnosed with TC or HCC patients registered from January 1, 2015 to December 31, 2020 were included. Baseline data, CVD comorbidities and CVD risk factors were retracted for medical records. **Results** A total of 3 247 cases of TC and HCC patients were included, and they carried a high burden of CVD-related comorbidities before application of VEGF inhibitors, mainly hypertension, coronary atherosclerotic heart disease(CHD), atrial fibrillation and heart failure. The highest prevalence was hypertension, and the prevalence of hypertension in TC patients was slightly lower than HCC patients (23.2% vs 25.2%). However, the prevalence rates of CHD, atrial fibrillation and heart failure were not significantly different between the two groups. In terms of risk factors associated with CVD, the prevalence of lipid metabolic disorders was significant (59.7%). The other risk factors were smoking (24.9%), alcohol consumption (19.3%) and diabetes (16.1%). In this study, hypertension patients with grade Ⅲ and very high CVD risk level account 76.5% and 85.7% respectively. Cancer patients with hypertension were associated with increased uric acid and creatinine, and the risk of CHD and atrial fibrillation was significantly higher ( $P < 0.05$ ). Among the TC or HCC patients with hypertension, 34.5% did not reach the target blood pressure. **Conclusion** TC and HCC patients were associated with a high risk of CVD before the application of VEGF inhibitors, and

基金项目:辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC2002096)

通信作者:夏云龙, E-mail:yunlong\_xia@126.com

hypertension was the most common comorbidity. TC and HCC patients with hypertension have a higher risk of co-prevalence of other CVD and related risk factors comparing with patients without hypertension. However, a considerable number of hypertension patients do not meet the recommended standard for blood pressure control, and this may limit the use of VEGF inhibitors and the therapeutic effect in the future.

【Key words】Thyroid cancer; Hepatocellular carcinoma; Cardiovascular disease; Hypertension; Vascular endothelial growth factor

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂的应用极大地改善了甲状腺癌及肝癌患者的预后<sup>[1-2]</sup>, 但同时 VEGF 抑制剂所诱发的心血管毒性也日益凸显<sup>[3]</sup>。研究发现 25%~66% VEGF 抑制剂相关的致死性事件与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 有关, 主要为高血压、动脉血栓栓塞和心肌梗死等<sup>[4]</sup>。其中高血压报道得最多, 几乎所有接受 VEGF 抑制剂治疗的患者在治疗 1 周内都会出现血压升高, 通常呈剂量依赖性和一过性, 有些甚至会有恶性高血压的发生<sup>[5]</sup>。

癌症与 CVD 有着诸多共同的风险因素, 研究发现部分首次诊断为癌症的患者已合并一种或多种 CVD<sup>[6]</sup>。在进行抗癌治疗前对具有潜在 CVD 高危患者的识别有助于对该类患者在抗癌治疗启动前及期间实施更加积极及合理的预防及干预策略<sup>[7]</sup>, 进而有效地预防 CVD 相关并发症的发生及发展。然而, 对于具有潜在 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌及肝癌患者在启动抗癌治疗前常见 CVD 合并症的分布情况却鲜有报道。因此, 本研究旨在探讨首诊为甲状腺癌及肝癌患者的 CVD 合并症及危险因素的分布情况。

## 1 对象与方法

### 1.1 纳入标准与排除标准

纳入于 2015 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日在大连医科大学附属第一医院住院并初次诊断为甲状腺癌或肝癌的患者。纳入标准包括年龄  $\geq 18$  岁且具有潜在 VEGF 抑制剂适应证。排除转移性癌、有抗癌治疗史或数据资料缺失的患者。最终纳入 3 247 例患者, 其中包括甲状腺癌患者 1 171 例, 肝癌患者 2 076 例。

### 1.2 临床资料收集

本研究依托大连医科大学附属第一医院电子病历数据库及医渡云大数据平台。通过云平台抽取首诊癌症患者的所有诊断数据, 并收集患者的基线资料 (性别、年龄和血压等)、生活方式 (如饮酒和吸烟)、生化指标 (血脂、尿酸和肌酐水平等) 以及其他 CVD 危险因素 (如糖尿病和血脂代谢紊乱等) 等数据信息。

### 1.3 基本定义

高血压定义为收缩压 (SBP)  $\geq 140$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 舒张压 (DBP)  $\geq 90$  mm Hg 和/或目前使用抗高血压药<sup>[8]</sup>。根据《中国高血压防治指南

2018 年修订版》对高血压患者进行血压分级和心血管危险分层<sup>[9]</sup>。血脂异常定义为总胆固醇  $\geq 6.24$  mmol/L, 低密度脂蛋白  $\geq 4.16$  mmol/L, 高密度脂蛋白  $< 1.04$  mmol/L 或目前正在使用降脂药物<sup>[10]</sup>。糖尿病的诊断标准为空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L, 或目前应用胰岛素和/或口服降糖药物<sup>[11]</sup>。是否合并冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、心力衰竭 (心衰) 及心房颤动 (房颤) 的诊断基于病历的诊断记录。

### 1.4 统计方法

连续变量用均值  $\pm$  标准差表示, 分类数据用频率和百分比表示。采用独立样本 *t* 检验对甲状腺癌和肝癌患者伴有高血压和无高血压两组的连续数据进行差异性统计学分析, 用卡方检验对两组分类资料的统计学差异进行分析。采用年龄和性别校正的二元逻辑分析, 探讨不同癌症患者中高血压与 CVD 及相关危险因素之间的关系。双侧检验  $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。所有统计学分析均采用 SPSS 软件进行。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤患者 CVD 合并症的分布情况

基线资料特征如表 1 所示, 在 3 247 例患者中, 女性占总人数的 41.8%, 人群平均年龄为 (61.66  $\pm$  13.01) 岁。癌症患者有很高的 CVD 合并症比例, 其中高血压是最常见的心血管合并症 (24.5%), 其他合并症, 如冠心病 (4.8%)、房颤 (2.6%) 和心衰 (1.8%) 也占一定比例。从心血管危险因素来看, 血脂代谢紊乱的患者占比十分显著 ( $> 50\%$ )。其余危险因素占比依次是吸烟 (24.9%)、饮酒 (19.3%) 及糖尿病 (16.1%)。

上述基线资料及合并症的分布在两种癌症中不尽相同。如表 1 所示, 甲状腺癌患者的平均年龄明显低于肝癌患者 [(55.79  $\pm$  14.00) 岁 vs (64.98  $\pm$  11.13) 岁,  $P < 0.001$ ], 女性患者占比更高 (75.9% vs 22.6%,  $P < 0.001$ )。甲状腺癌患者高血压的患病率 (23.2%) 略低于肝癌患者 (25.2%), 冠心病 (4.9% vs 4.8%,  $P = 0.899$ ), 心衰 (1.4% vs 2.1%,  $P = 0.126$ ) 和房颤 (2.0% vs 2.9%,  $P = 0.093$ ) 在甲状腺癌及肝癌患者中的分布差异不大, 无统计学差异。血脂代谢紊乱 (66.0% vs 48.5%,  $P < 0.001$ ) 及糖尿病 (19.1% vs 10.8%,  $P < 0.001$ ) 在肝癌患者中的占比明显高于甲状腺癌患者。肝癌患者中吸烟及饮酒的患者占比均明显高于甲状腺癌患者 ( $P < 0.001$ )。

表 1 首诊甲状腺癌与肝癌患者的基线资料

临床资料	总数( <i>n</i> = 3 247)	甲状腺癌( <i>n</i> = 1 171)	肝癌( <i>n</i> = 2 076)	<i>P</i> 值
年龄/岁	61.66 ± 13.01	55.79 ± 14.00	64.98 ± 11.13	<0.001
女性/[ <i>n</i> (%) ]	1 358(41.8)	889(75.9)	469(22.6)	<0.001
吸烟/[ <i>n</i> (%) ]	789(24.9)	77(6.8)	712(35.0)	<0.001
饮酒/[ <i>n</i> (%) ]	598(19.3)	49(4.4)	549(27.8)	<0.001
SBP/mm Hg	125.18 ± 12.51	124.45 ± 12.21	125.59 ± 12.66	0.014
DBP/mm Hg	77.29 ± 7.42	77.41 ± 6.96	77.22 ± 7.67	0.508
合并症/[ <i>n</i> (%) ]				
糖尿病	523(16.1)	127(10.8)	396(19.1)	<0.001
高血压	795(24.5)	272(23.2)	523(25.2)	0.211
冠心病	156(4.8)	57(4.9)	99(4.8)	0.899
心衰	60(1.8)	16(1.4)	44(2.1)	0.126
房颤	84(2.6)	23(2.0)	61(2.9)	0.093
血脂代谢紊乱	1 938(59.7)	568(48.5)	1 370(66.0)	<0.001
甘油三酯/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.41 ± 1.04	1.74 ± 1.29	1.24 ± 0.83	<0.001
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.76 ± 0.95	3.03 ± 0.82	2.62 ± 0.99	<0.001
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.05 ± 0.38	1.20 ± 0.33	0.97 ± 0.38	<0.001

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇。

## 2.2 高血压的分级以及心血管风险分层的分布

大多数癌症患者的高血压分级以Ⅲ级为主,而心血管危险分层也以高危和很高危为主。在本研究中,合并Ⅲ级高血压的癌症患者占总高血压患者的76.5%,而诊断为Ⅰ级和Ⅱ级高血压的癌症患者分别占4.7%和18.9%(表2)。高血压患者心血管风险分层为高危以及很高危的患者占比分别为9.7%和85.7%,而中危和低危的高血压患病率明显较低,分别为3.9%和0.8%。同样,甲状腺癌患者(75.7%)和肝癌患者(76.9%)中Ⅲ级高血压的癌症患者占比最大,其次为Ⅱ级和Ⅰ级。高血压患者心血管风险分层的分布也与总体趋势相似,甲状腺癌患者高危及很高危的患者分别占11.0%和83.1%,肝癌患者高危及很高危的患者分别占9.0%和87.0%。

表 2 高血压患者的分级及心血管危险分层分布特点

项目	总数 ( <i>n</i> = 3 247)	甲状腺癌 ( <i>n</i> = 1 171)	肝癌 ( <i>n</i> = 2 076)
高血压( <i>n</i> )	795	272	523
高血压分级/[ <i>n</i> (%) ]			
Ⅰ级	37(4.7)	17(6.3)	20(3.8)
Ⅱ级	150(18.9)	49(18.0)	101(19.3)
Ⅲ级	608(76.5)	206(75.7)	402(76.9)
心血管危险分层/[ <i>n</i> (%) ]			
低危	6(0.8)	3(0.1)	3(0.6)
中危	31(3.9)	13(4.8)	18(3.4)
高危	77(9.7)	30(11.0)	47(9.0)
很高危	681(85.7)	226(83.1)	455(87.0)

## 2.3 癌症患者合并高血压的危险因素

表3显示了不同癌症中高血压的存在与其他CVD及危险因素之间的关系。年龄和性别校正的二元逻辑回归分析显示,甲状腺癌患者合并冠心病(*OR* = 6.403,95% *CI* 3.389 ~ 12.097)或房颤(*OR* = 7.100,95% *CI* 2.174 ~ 23.188)的患者合并高血压的风险显著增加,肝癌组合并冠心病(*OR* = 10.059,95% *CI* 6.011 ~ 16.833)、房颤(*OR* = 3.642,95% *CI* 2.113 ~ 6.277)及心衰(*OR* = 3.401,95% *CI* 1.787 ~ 6.473)的患者同时合并高血压的可能性明显增加。此外,在两种癌症中,合并糖尿病与同时诊断为高血压的风险显著相关(*P* < 0.05)。饮酒、高甘油三酯、高尿酸及高肌酐水平与两种癌症患者合并高血压均显著相关(*P* < 0.05)。高密度脂蛋白水平降低及吸烟与甲状腺癌患者合并高血压风险增加显著相关(*P* < 0.05)。而吸烟、血脂代谢紊乱以及总胆固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白水平在肝癌患者中未见与高血压明显相关。

## 2.4 高血压患者的血压控制情况

在所有的高血压患者中,有65.2%的患者血压水平达到了目标值(SBP < 140 mm Hg 且 DBP < 90 mm Hg)。在未达正常血压目标范围的患者中,有31.4%的患者SBP未达标,8.9%的患者DBP未达标。

在合并高血压的甲状腺癌及肝癌患者中,血压控制不佳的患者多为高血压Ⅲ级,且多合并高危或很高危的心血管风险(表4和表5)。

表 3 癌症患者高血压的相关因素

项目	甲状腺癌			肝癌		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
冠心病	6.403	3.389 ~ 12.097	<0.001	10.059	6.011 ~ 16.833	<0.001
心衰	2.706	0.825 ~ 8.878	0.101	3.401	1.787 ~ 6.473	<0.001
房颤	7.100	2.174 ~ 23.188	0.001	3.642	2.113 ~ 6.277	<0.001
血脂代谢紊乱	1.781	1.197 ~ 2.652	0.004	0.880	0.656 ~ 1.180	0.393
总胆固醇	1.000	0.996 ~ 1.004	0.932	1.002	1.000 ~ 1.005	0.109
LDL-C	0.999	0.993 ~ 1.006	0.846	1.003	0.999 ~ 1.006	0.181
HDL-C	0.980	0.964 ~ 0.998	0.025	1.000	0.990 ~ 1.009	0.934
甘油三酯	1.003	1.001 ~ 1.004	0.004	1.004	1.002 ~ 1.006	<0.001
糖尿病	5.158	3.391 ~ 7.849	<0.001	3.827	3.014 ~ 4.860	<0.001
吸烟	2.572	1.375 ~ 4.813	0.003	1.099	0.865 ~ 1.396	0.440
饮酒	2.254	1.115 ~ 4.557	0.024	1.364	1.061 ~ 1.753	0.016
尿酸	1.883	1.344 ~ 2.640	<0.001	1.402	1.135 ~ 1.734	0.002
肌酐	1.009	1.003 ~ 1.016	0.007	1.003	1.002 ~ 1.004	<0.001

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

表 4 不同分级高血压患者的血压控制情况

血压控制情况	总数 (n = 795)	甲状腺癌			肝癌		
		I (n = 17)	II (n = 49)	III (n = 206)	I (n = 20)	II (n = 101)	III (n = 402)
达到目标血压/[n(%)]	518(65.2)	14(82.4)	42(85.7)	136(66.0)	20(100)	74(73.2)	232(57.8)
SBP ≥ 140 mm Hg/[n(%)]	250(31.4)	3(17.6)	6(12.2)	61(29.6)	0(0)	24(23.8)	156(38.8)
DBP ≥ 90 mm Hg/[n(%)]	71(8.9)	0(0)	1(2.0)	23(11.2)	0(0)	5(5.3)	42(10.5)

表 5 不同心血管危险分层高血压患者的血压控制情况

血压控制情况	总数 (n = 795)	甲状腺癌		肝癌	
		I + II (n = 16)	III + IV (n = 256)	I + II (n = 21)	III + IV (n = 502)
达到目标血压/[n(%)]	518(65.2)	14(87.5)	169(66.0)	20(95.2)	315(62.7)
SBP ≥ 140 mm Hg/[n(%)]	250(31.4)	2(12.5)	83(32.4)	1(4.8)	164(32.7)
DBP ≥ 90 mm Hg/[n(%)]	71(8.9)	0(0)	21(8.2)	0(0)	50(10.0)

### 3 讨论

本研究的主要发现是具有潜在 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌及肝癌患者在启动抗癌治疗前就已合并很高的心血管相关的疾病负担, 其中高血压最为常见。高血压分级为 III 级和心血管风险水平为很高危的患者占比最大。与不合并高血压的患者相比, 高血压患者多同时合并其他 CVD 和心血管相关危险因素。此外, 笔者发现相当一部分患者血压控制未达标, 这表明对于癌症患者的心血管危险评估及管理有待进一步提高。

近年来, 随着抗癌治疗手段的不断进步, 带病生存的癌症患者显著增多<sup>[12]</sup>。CVD 逐步取代癌症本身成为癌症患者的主要死亡原因之一, 可能的原因是癌症患者本身合并存在多种 CVD 的危险因素<sup>[13]</sup>, 同时抗肿瘤药可造成严重的心血管毒性<sup>[14]</sup>。笔者的研究

发现首诊的甲状腺癌和肝癌患者已有着很重的 CVD 负担, 主要为高血压、冠心病、房颤和心衰。在笔者的研究中, 高血压诊断的主要依据是患者的病历, 考虑到部分肿瘤科医生在癌症患者住院期间对高血压的诊断不体现在出院诊断中, 所以实际高血压患病率应远高于 24.5%, 远超一般人群的高血压患病率<sup>[15]</sup>。与本研究结论类似, 既往研究发现癌症患者合并高血压的比例远高于一般人群<sup>[16]</sup>。高血压会导致 CVD 发生风险显著增加<sup>[17]</sup>, 同时也可能限制 VEGF 抑制剂的治疗效果, 从而导致用药剂量减少甚至治疗停药。既往一项研究显示应用 VEGF 抑制剂的癌症患者有 25%~66% 的死亡可归咎于 VEGF 抑制剂相关的心脏毒性, 如高血压、动脉血栓栓塞和心肌梗死等事件<sup>[4]</sup>。

众多研究和荟萃分析指出高血压可能增加癌症发生的风险, 但内在的病理生理机制不甚清楚<sup>[18]</sup>。研

究表明高血压可能影响肝癌的发生及发展<sup>[19]</sup>,机制可能与高血压患者氧化应激<sup>[20]</sup>和脂质过氧化<sup>[21]</sup>有关,这在肝癌的发病机制中也起着关键作用<sup>[22]</sup>。然而,其生物学机制仍存在争议,目前尚不清楚。高血压与癌症之间是否存在因果关系尚不确定,因此需进行后续的研究来调查二者之间可能的内在联系。此外,甲状腺癌患者常合并甲状腺功能亢进,常导致高血压的发生风险增加<sup>[23]</sup>。本研究涉及的所有合并高血压的癌症患者中,高血压Ⅲ级和心血管危险分层为高危及很高危心血管风险水平的占比明显高于高血压Ⅱ级、Ⅰ级及危险分层为低危或中危,其中很高危、高危、中危、低危风险的占比分别为 85.7%、9.7%、3.9% 和 0.8%,以上提示癌症患者合并高血压有较高的 CVD 风险。一个可能原因是患有高血压的癌症患者本身合并其他 CVD 合并症的比例较高,包括糖尿病、房颤和冠心病。另一个可能的原因是伴随高血压的癌症患者存在多种危险因素,如糖耐量受损和血脂异常,既往报道发现这些因素也与癌症发生风险显著相关<sup>[24]</sup>。

根据目前诊疗建议,对于应用 VEGF 抑制剂治疗的患者,血压控制目标一般应 < 140/90 mm Hg,如果同时合并有糖尿病和/或慢性肾脏病则应 < 130/80 mm Hg<sup>[25]</sup>。然而,目前还无针对癌症患者抗癌治疗前高血压管理的相关共识或指南。笔者的研究发现,在积极的抗癌治疗之前,超过 34% 的患者血压未达到推荐的 SBP < 140 mm Hg 或 DBP < 90 mm Hg 的目标,这可能是由于肿瘤科医生对心血管风险评估的重要性认识不足,这一发现表明,癌症患者 CVD 风险的评估和管理仍需优化。在本研究中,癌症患者在住院期间有较高的 CVD 合并症比例,尤其是合并高血压的患者,血压水平控制不达标也可能使癌症患者的治疗更加复杂<sup>[17]</sup>,这提示对癌症患者血压的管理需进一步细化。此外,本研究还表明,癌症合并高血压的患者有较高比例的心血管危险因素,包括糖尿病、血脂异常、高尿酸血症和肌酐升高,而尿酸和肌酐水平的升高也是高血压患者心血管风险的独立危险因素<sup>[24]</sup>。因此,在化疗前及化疗期间应密切评估和关注血压及其他 CVD 合并症情况。

由于癌症临床试验的进行通常排除有 CVD 史的患者,且大多数癌症临床试验并未前瞻性地评估心脏状况,也并未就 CVD 风险进行评估,因此,在真实世界中,治疗前即存在心血管事件可能性的比例会更高。而高血压、吸烟、血脂异常和胰岛素抵抗等情况都会通过不同的作用机制引发动脉粥样硬化,从而增加患者 CVD 的患病风险,同样需得到关注及评估。医疗工

作者需确定患者的心血管事件风险,从而指导精准治疗,在药物选择方面纳入个体化方法,尤其是对于需应用 VEGF 抑制剂治疗的肿瘤患者,VEGF 抑制剂的应用本身就存在可能导致心血管并发症的风险,故对于未应用该类药物前即存在上述合并症的患者应更全面地进行评估,并且注意吸烟、饮酒和高血糖等可控因素的干预,从而避免心血管合并症的发生以及由此导致的 VEGF 抑制剂应用剂量的减低甚至停药,以期收到更好的肿瘤治疗效果。

本研究有几个局限性。首先,笔者无关于肿瘤病理学类型和分期的资料,这可能导致笔者纳入部分无 VEGF 抑制剂适应证的患者。其次,心血管合并症的确定基于病历的诊断记录,有可能低估合并症的患病率。最后,数据来源为单中心且样本量相对较小。

#### 4 结论

综上所述,具有潜在应用 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌和肝癌患者通常在启动抗癌治疗前已伴随较高的 CVD 风险,其中高血压、冠心病、房颤和心衰是合并率较高的合并症,以高血压最为常见。在高血压患者中,分级为Ⅲ级和心血管风险水平分层为高危及很高危的患者所占比例最大。此外,相比不合并高血压的癌症患者,合并高血压的癌症患者有更高的 CVD 合并症风险。然而,相当一部分患者未接受任何降压治疗,住院期间的血压管理也未得到优化,这在未来可能限制 VEGF 抑制剂的使用或治疗效果。因此文章建议肿瘤科医生在治疗患者的同时应重视 CVD 风险的评估和管理,并与心内科医师紧密合作,共同建立健全肿瘤住院患者心血管合并症及危险因素的管理策略,及时调整和完善治疗方案,从而为该类药物预后的改善提供助力。

#### 参考文献

- [1] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [2] Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(2):134-141.
- [3] Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018, 2:13.
- [4] Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor(VEGF) inhibitors[J]. *EJC Suppl*, 2013, 11(2):172-191.
- [5] Wulkersdorfer B, Zeitlinger M, Schmid M. Pharmacokinetic aspects of vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(1):47-77.
- [6] Johnson CB, Davis MK, Law A, et al. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7):900-907.
- [7] Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position

- statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):1945-1960.
- [8] 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.
- [9] Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension—A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(3):182-241.
- [10] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults( Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285(19):2486-2497.
- [11] Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, et al. American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers[J]. *Circulation*, 2013, 127 (16): 1730-1753.
- [12] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5):363-385.
- [13] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer[J]. *Circulation*, 2016, 133(11):1104-1114.
- [14] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 309-325.
- [15] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of Hypertension in China: Results From the China Hypertension Survey, 2012—2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [16] Milan A, Puglisi E, Ferrari L, et al. Arterial hypertension and cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(10):2269-2277.
- [17] Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101145.
- [18] Seo JH, Kim YD, Park CS, et al. Hypertension is associated with oral, laryngeal, and esophageal cancer: a nationwide population-based study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):10291.
- [19] Kasmari AJ, Welch A, Liu G, et al. Independent of cirrhosis, hepatocellular carcinoma risk is increased with diabetes and metabolic syndrome[J]. *Am J Med*, 2017, 130(6):746. e1-746. e7.
- [20] Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(4):358-367.
- [21] Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(8):579-591.
- [22] Mossenta M, Busato D, Dal Bo M, et al. Glucose metabolism and oxidative stress in hepatocellular carcinoma: role and possible implications in novel therapeutic strategies[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1668.
- [23] Berta E, Lengyel I, Halmi S, et al. Hypertension in thyroid disorders[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:482.
- [24] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer[J]. *Circulation*, 2016, 133(11):1104-1114.
- [25] Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9): 596-604.

收稿日期:2021-05-24

## 投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题需简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词最少 3 个。
- (3) 缺少前言,或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 本刊参考文献有固定格式,请按本刊固定格式书写。

本刊编辑部