

前列腺癌患者内分泌治疗与心血管疾病之间关系的研究进展

金萍 韩煦 杨晓蕾 夏云龙

(大连医科大学附属第一医院心血管病医院, 辽宁 大连 116011)

【摘要】 雄激素能刺激前列腺肿瘤细胞的生长和分裂。前列腺癌的内分泌治疗主要是降低血液中的雄激素水平或在细胞水平拮抗雄激素的作用。随着内分泌治疗药物广泛而持久的应用,对其心血管毒副作用的研究也不断深入。但目前仍缺乏来自前瞻性设计临床试验的可靠安全的数据支撑。此外,现已发表的关于前列腺癌患者内分泌治疗和心血管疾病之间关系的研究结论相互矛盾。因此,现总结临床常见的新旧内分泌治疗药物如促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂、雄激素受体抑制剂、CYP17 抑制剂等与心血管疾病之间的关系。

【关键词】 前列腺癌;心血管疾病;内分泌治疗;雄激素剥夺治疗;促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂;阿比特龙;恩杂鲁胺

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.01.013

An Overview of Endocrine Therapy and Cardiovascular Disease in Patients with Prostate Cancer

JIN Ping, HAN Xu, YANG Xiaolei, XIA Yunlong

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

【Abstract】 Androgens stimulate the growth and division of prostate cancer cells. Endocrine therapy for prostate cancer is mainly to reduce androgens in the serum or antagonize the effect of androgens at the cellular level. The widespread and prolonged use of hormonal treatments has led to increased interest in their potential associated risks of cardiovascular toxicities. But there is still a lack of reliable safety data from prospectively designed clinical trials. Published data on the association between endocrine therapy and cardiovascular disease in patients with prostate cancer are conflict. In this review, we summarize the relationship between clinical common new and old endocrine therapy agents such as gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists, androgen receptor inhibitors, CYP17 inhibitors and cardiovascular disease.

【Key words】 Prostate cancer; Cardiovascular disease; Endocrine therapy; Androgen-deprivation therapy; Gonadotropin-releasing hormone agonist/antagonist; Abiraterone; Enzalutamide

据 2020 年全球癌症统计结果显示,全球范围内前列腺癌(prostate cancer, PC)新增 1 414 259 例,位居男性癌症发病率第二,占比 14.1%,死亡人数 375 304 例,位居男性癌症死亡率第五,占比 6.8%^[1]。PC 是老年男性中最常见的肿瘤,随年龄增加,其发病率逐渐增高。PC 的发病率和死亡率在大多数国家呈下降或稳定趋势,在发达国家下降较明显,但其在中国发病率仍逐年上升^[2]。美国癌症人口的死因分析显示,男性 PC 患者中有 17.6% 死于癌症本身,有 16.6% 死于心血管疾病(cardiovascular disease, CVD),其中 77.3% 死于心脏病,且随着癌症治疗方案的不断改善,肿瘤患者生存期延长,CVD 逐渐成为 PC 患者除癌症本身以外最主要的死因^[3-4]。2021 年《中国心血管健康与疾病报告》发布,该报告指出,中国正面临人口老

龄化和代谢危险因素持续流行的双重压力,CVD 负担仍将持续增加。根据世界卫生组织的定义,CVD 是指心脏和血管的疾病,包括:冠心病——心肌供血血管的疾病;脑血管疾病——大脑供血血管的疾病;周围末梢动脉血管疾病——手臂和腿部供血血管的疾病;风湿性心脏病——由链球菌造成风湿热对心肌和瓣膜的损害;先天性心脏病——出生时存在的心脏结构畸形;深静脉血栓和肺栓塞——腿部出现血凝块,可脱落并移动至心脏和肺部。近年来随着内分泌治疗(endocrine therapy, ET)药物的广泛应用,更多晚期 PC 患者的寿命得以延长。由于其在提高癌症存活率与增加 CVD 风险之间互相矛盾,且有大量证据表明低睾酮水平与 CVD 独立相关,更需大量的心脏-肿瘤相关的临床数据来充分评估其利弊,从而作出更准确的选

择。现主要针对 PC 患者的 ET 与 CVD 之间的关系进行概述。

1 ET 药物及对心血管的影响

PC 通过雄激素促进肿瘤细胞的生长和分裂,ET 旨在减少体内雄激素浓度,使其趋近于零,以减缓肿瘤的进展。1941 年,Huggins 和 Hodges 两位教授率先证实双侧睾丸切除或应用雌激素可降低患者血清酸性磷酸酶水平,从而减缓 PC 的进展,有利于患者生存,并描述了 PC 的雄激素依赖性质,自此打开 PC 的 ET 的大门。ET 又称雄激素剥夺治疗 (androgen-deprivation therapy, ADT),一直是晚期 PC 治疗的基石,包括局部晚期、复发、高危及转移性前列腺癌 (metastatic prostate cancer, mPC)^[5]。mPC 大体可分为两种:未接受 ET 且对雄激素敏感的 mPC,即转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) 和对 ET 不再敏感的 mPC,即转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。

多项研究^[5-7]表明,比较接受与不接受 ADT 患者的不良事件发生情况,前者冠心病、心源性猝死和卒中风险等都明显增加,且前者第 1 年内出现 CVD 的风险最高。尤其在老年患者中,长期接受 ADT 与 CVD 发病率明显相关^[8]。且既往存在 CVD 史是 ET 后出现致命或非致命性心血管事件最主要的危险因素^[9]。CVD 的死亡风险在整个癌症治疗过程中都十分突出。虽然 ADT 会导致患者各种类型 CVD 风险明显增加,但 ADT 仍是目前 mPC 唯一有效的治疗方法,在选择 ADT 时应考虑患者的 CVD 风险,尤其对老年和重症患者,及早充分评估其获益与风险,当弊大于利时,需延迟甚至不进行 ET,而当利大于弊时,ET 也不应成为治疗禁忌。

1.1 手术去势

过去通常使用双侧睾丸切除术或雌激素治疗 PC。但由于双侧睾丸切除所带来的消极心理影响及雌激素的心血管毒性,二者的应用逐渐被促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 激动剂或拮抗剂及其他类型 ET 药物和新型抗雄激素类药物所取代。

双侧睾丸切除术通常是治疗全身骨转移患者的金标准,它能快速降低血液中的雄激素水平,使血清睾酮水平在 24 h 内下降 95% 左右并维持低水平状态,费用低且并发症相对较少,但其作用机制不可逆且对卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 的产生或抑制无影响,FSH 可能继续刺激 PC 细胞的生长。在青年男性中,也会导致性欲丧失与性功能下降,产

生一定的心理和生理障碍^[10]。在对双侧睾丸切除术后的患者进行随访,发现这类患者的死亡率也偏高^[11]。

但有研究^[12]显示应用 ET 药物如 GnRH 激动剂和抗雄激素类药物与双侧睾丸切除术相比,患者的心肌梗死及卒中风险明显增加,故在有很高 CVD 风险患者中可选择手术治疗,以降低 CVD 风险。

1.2 雌激素治疗

已证实雌激素治疗存在严重的心脏毒性及血栓栓塞风险^[13],其中一项关于 915 例 mPC 患者肠外雌激素治疗的研究^[14]显示,33% 的患者在治疗期间发生心血管事件,有缺血性心脏病病史的患者与无缺血性心脏病病史的患者相比,发生缺血性心脏病的频率明显更高 (16% vs 5%, $P = 0.008$)。

在一项关于双侧睾丸切除术与雌激素治疗对 CVD 影响的试验^[15]中,结果显示与双侧睾丸切除术相比,雌激素治疗明显有更高的 CVD 风险。且在治疗的第 1 年,二者治疗效果无明显差异,但与雌激素治疗相关的心血管并发症 (包括心血管死亡和非致命性心血管并发症) 明显多于睾丸切除术^[16]。

有研究人员尝试减轻这种治疗方法带来的心血管相关副作用,但见效甚微,故雌激素治疗已逐渐被取代。

1.3 GnRH 激动剂或拮抗剂

GnRH 激动剂和拮抗剂作用于不同的 GnRH 受体,分别通过干扰 GnRH 受体通路诱导 GnRH 降低或阻断 GnRH 受体信号来发挥作用,间接或直接抑制黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和 FSH 的分泌,从而抑制血清睾酮的产生。GnRH 激动剂是临床上最常用的 ET 药物,有 3%~4% 的患者使用 GnRH 拮抗剂作为初始治疗。初始 GnRH 激动剂治疗会产生大量 LH 和 FSH,导致雄激素水平激增,所以通常在应用 GnRH 激动剂前提前给予短期 (3~4 周) 抗雄激素类药物 (如比卡鲁胺等) 以预防睾酮水平激增引起的严重心血管事件,而应用 GnRH 拮抗剂可直接达到去势水平。一些临床研究^[17-18]已证明,在应用 GnRH 激动剂或拮抗剂最初的几个月里可导致去脂体重 (瘦体重) 减少 5% 左右,脂肪增加 10% 左右,尤其在老年患者中这些变化更为明显。同时,总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白和甘油三酯水平的升高也与 ADT 相关^[17,19]。此外,最近的几个报告也显示 ADT 和代谢综合征之间有很强的联系,即使间歇性 ADT 也是如此^[20]。这些变化伴随着动脉粥样硬化引起高血压,细胞因子、脂联素和纤维蛋白原水平升高,造成机体长期处于慢性炎症环境,可能导致动脉粥样硬化斑块的

形成和不稳定,最终增加脑血管意外、外周动脉疾病和静脉血栓栓塞的风险^[21]。

多项研究^[22-24]显示 GnRH 激动剂或拮抗剂可延长 QT 期间(心电图 QRS 波群起点至 T 波终点的时间,表示心室除极和复极的总时间)。QT 间期经校正后称为 QTc,是尖端扭转型室性心动过速(torsade de pointes, TdP)的预测指标。但关于 ADT 导致 TdP 和猝死仅限于个别病例报告。ADT 引起 QTc 间期延长的机制可能是通过抑制睾酮与心脏离子通道之间的相互作用,最终影响心室复极^[25]。但有研究提出相反的结论,一项针对 100 例老年 PC 患者(平均年龄 82.2 岁)进行的回顾性研究^[26]显示,接受抗雄激素治疗与未接受抗雄激素治疗两组之间 QT 间期长度无显著差异。这可能与肿瘤分期,抗雄激素类药的种类及作用机制、作用时间以及个体差异等因素有关。

在既往有冠心病或心力衰竭病史的 PC 患者中应用 GnRH 激动剂,可使其心血管相关死亡率增加。同样 GnRH 激动剂也可使患者卒中风险增加,一项关于 ADT 与卒中相关的荟萃分析显示,ADT 组比对照组卒中风险增加 12%;对所有患者进行亚组分析时发现卒中与 GnRH 激动剂单药显著相关,GnRH 激动剂联合口服抗雄激素组与睾丸切除术组结果亦有统计学意义,但单独使用口服抗雄激素类药组未发现显著意义^[27]。2015 年 Bosco 等^[7]对 ADT 与任何类型 CVD 结局进行荟萃分析,结果显示与未接受 ADT 的男性相比,经双侧睾丸切除术、GnRH 激动剂和抗雄激素治疗的 PC 患者的各种 CVD 风险都有所升高,其中 GnRH 激动剂治疗的 PC 患者的 CVD 相对危险度最高,且发现其与心肌梗死及卒中之间的相关性更强。许多研究表明,ADT 与较高的心血管发病率和死亡率有关,而 CVD 史是增加 GnRH 激动剂所致 CVD 不良事件的主要原因之一。一项回顾性研究纳入 9 596 例 mPC 患者,均在诊断后 6 个月内接受 ADT,其中 7 029 例(73.9%)接受 GnRH 激动剂治疗,2 981 例(31.1%)接受双侧睾丸切除术。结果显示,5 年死亡率分别为:PC 特异性死亡率为 55.3%,CVD 相关死亡率为 9.8%,其他原因死亡率为 12.1%。其中年龄较大和病情较重的患者死于 CVD 的风险较高。基线心血管共病患者的 5 年 CVD 死亡率为 14.8%。对于纳入研究的 PC 患者总体,5 年 CVD 相关死亡率随年龄和查尔森共病指数升高而升高,基线心血管共病存在是心血管相关死亡率的最强预测因子,相对危险度为 1.7^[9]。对于既往有动脉粥样硬化性心脏病的 PC 患者,GnRH 激动剂导致 CVD 的机制可能与药物导致现有动脉粥样硬化斑块不稳定有关。斑块中 CD3⁺T 细

胞表达 GnRH 受体,应用 GnRH 激动剂会破坏斑块的稳定性,且激活的 T 细胞释放细胞因子以及刺激巨噬细胞分泌胶原蛋白酶,引起斑块破裂,造成严重心血管事件^[28]。

关于 GnRH 激动剂与拮抗剂在抑制睾酮时伴随的心血管风险的差异的研究很少,甚至互相矛盾。2014 年 Albertsen 等^[29]将 6 项随机试验进行荟萃分析,纳入患者为有动脉粥样硬化性心脏病基础病的 PC 患者,结果显示与 GnRH 激动剂组相比,在 GnRH 拮抗剂组的患者中,动脉粥样硬化性心脏病事件风险降低 44%,心血管事件曲线在 ADT 初始治疗后 3~6 个月开始分离,并持续至治疗后一年。最近一项有关欧洲人群观察性研究^[30]显示,与 GnRH 激动剂相比,GnRH 拮抗剂所伴随的 CVD 风险更高,其中急性心肌梗死风险增加 30%,心律失常风险增加 74%。但也有队列研究^[11]显示二者之间差异无统计学意义。最近一项国际性、随机、开放、盲法、前瞻、多中心的研究^[31],比较 GnRH 拮抗剂(地加瑞克)和 GnRH 激动剂(亮丙瑞林)对晚期 PC 患者心血管事件的影响,其中纳入的患者在诊断前 12 个月内发生过主要不良心血管事件,虽然该项研究提前终止,未得出二者的相对风险,也仅纳入了既往有 CVD 史的 PC 患者,且观察期为 12 个月,但这是第一次评估男性 PC 患者心血管主要终点事件的前瞻性研究,代表了肿瘤心脏病学的发展,关于二者的比较还需进一步研究。

1.4 抗雄激素治疗

抗雄激素类药有非类固醇类和类固醇类两种,非类固醇类如比卡鲁胺和氟他胺等,类固醇类如孕酮等,均竞争性地作用于雄激素受体,阻断雄激素发挥作用。但类固醇类抗雄激素类药由于同时具有糖皮质激素和孕激素活性,有很强的肝脏和心脏毒性,临床上很少单独应用。比卡鲁胺是目前最常用的非类固醇类抗雄激素类药,并抑制雄激素基因的表达和细胞生长,其可单独使用,也可与 GnRH 激动剂联合使用,达到完全雄激素阻断。从目前的研究结果来看,比卡鲁胺存在一定的 CVD 风险。但与 GnRH 激动剂/拮抗剂或双侧睾丸切除术相比,单独使用比卡鲁胺不会增加任何类型 CVD 风险及卒中风险,这或许与比卡鲁胺并不降低循环血液中的睾酮水平有关。但当比卡鲁胺与 GnRH 激动剂联合使用,即所谓的完全雄激素阻断,增加了患者的 CVD 如心肌梗死等的风险^[11],二者之间可能存在交互作用而促进 CVD 进展。

1.5 新型 PC ET 药物

mCRPC 是晚期 PC 肿瘤细胞适应了低睾酮环境而导致的一种致命状态。一般来说,发生 mPC 的患者在

对 ADT 反应 3 ~ 8 年后才会发生 mCRPC^[32]。mCRPC 预后差,平均生存时间为 12 ~ 18 个月^[33-34]。这种情况下,醋酸阿比特龙和恩杂鲁胺这两种新型抗雄激素类药物被普遍用于一线治疗,且已证明其有改善生存及提高生活质量的作用。尽管阿比特龙和恩杂鲁胺能有效抑制敏感型 PC 细胞,但它们通常被用于对 GnRH 激动剂或拮抗剂治疗无效的 PC 或 mPC。

1.5.1 阿比特龙

由胆固醇合成雄激素和双氢睾酮的过程中需多种酶的参与,其中代谢酶 CYP17A1 (cytochrome P450 17A1) 是细胞色素 P450 酶的一种亚型,是在肾上腺、睾丸和 PC 组织水平产生雄激素的关键酶,也是近年来去势抵抗性 PC 药物治疗的重要靶点之一。代表药物醋酸阿比特龙,是一种不可逆、选择性的 CYP17 抑制剂,它通过抑制代谢酶 CYP17A1 的活性,直接抑制胆固醇中雄激素的合成以及间接阻断下游雄激素的合成,减少肾上腺及前列腺中雄激素的生成,产生抗肿瘤效应。有研究^[35-36]显示,在多西紫杉醇化学治疗(化疗)后或 ET 的 mPC 患者中应用醋酸阿比特龙,均可显著延长其总的生存期并减缓影像学进展。同时阿比特龙对 CYP17 的抑制使促肾上腺皮质激素迅速增多,随后阻断上游盐皮质激素的产生,引起具有高度活性的盐皮质激素类固醇前体增多,使水钠潴留、高血压和低钾血症的风险增加^[37],联合使用低剂量的外源糖皮质激素可减少其并发症,且不会导致 QT/QTc 间期延长,即不会影响心室复极。因此,应更加密切监测有潜在 CVD 风险的 PC 患者。有关阿比特龙给药期间使用糖皮质激素对心血管系统的长期毒性尚不清楚,还需在未来的临床试验中继续进行评估。

一项回顾性研究^[38]显示阿比特龙在既往有 CVD 的患者中出现心血管事件概率较低,表明阿比特龙是相对安全的,对心血管合并症患者耐受性良好,但其样本量小,该结论还需进一步验证。但阿比特龙在雄激素剥夺的基础上增加了高度活性盐皮质激素前体,因此与其他 ADT 相比,可能具有其他风险。Bretagne 等^[39]对此进行了一项回顾性研究,研究得出相比于其他类型的 ET 药物,阿比特龙与心律失常和心力衰竭高度相关。且在阿比特龙心脏毒性的试验中,试验组液体潴留率和低钾血症发生率显著高于安慰剂组,这可能是阿比特龙组较安慰剂组严重心脏不良事件(如肺水肿、心力衰竭、急性冠脉综合征、窦性心动过缓伴晕厥等)发生率更高的原因^[40]。当为了达到全激素阻断效应时,常需 ADT 联合阿比特龙进行治疗,但有研究显示,ADT 与阿比特龙联合应用有增加心律失常风险的倾向,其原因是过量的盐皮质激素合成、低钾血

症以及 ADT 的固有风险,如长 QT 间期综合征、TdP 和心房颤动等^[41-42]。同样一项关于 mHSPC 转移性激素敏感型 PC 的荟萃分析^[41]显示,阿比特龙联合 ADT 比单独 ADT 有更多的 III ~ IV 级急性心脏不良事件和心律失常事件(大部分为心房颤动),但无其他毒性或死亡。当阿比特龙与 ADT 联合使用时,需进一步研究心房颤动的实际发生率和严重程度来验证 ADT 的心脏安全性。

1.5.2 恩杂鲁胺

恩杂鲁胺是二代口服雄激素受体拮抗剂,对雄激素受体的亲和力比现有的抗雄激素类药物如比卡鲁胺高出 5 ~ 8 倍。已有证据表明无论是在多西紫杉醇治疗前还是在治疗后,恩杂鲁胺对 PC 患者总的生存期均有显著改善,也可减慢肿瘤影像学进展,延迟 mPC 患者开始化疗的时间^[43]。一项在斑马鱼体内使用恩杂鲁胺的研究^[44]显示,当与钾通道阻滞剂特非那定联合使用时,心率降低和死亡率升高呈剂量依赖性,进一步支持 ADT 和钾通道阻滞剂之间的相互作用。

与阿比特龙这类雄激素合成抑制剂相比,恩杂鲁胺的优点在于无需联合使用激素,减少了许多由类固醇激素所引起的不良反应。部分晚期 PC 化疗失败后应用恩杂鲁胺的数据显示其各种级别高血压的发生率都偏低^[45]。但关于阿比特龙与恩杂鲁胺二者心血管毒性的研究^[46]结果表明阿比特龙与 3 级高血压和 CVD 明显相关,而恩杂鲁胺仅与 3 级高血压明显相关,但目前尚无关于二者心血管毒性直接比较的数据。另一项关于不同新型抗雄激素类药物对心肌梗死及卒中的风险评估,该研究纳入了 6 294 例同时接受 ADT 和阿比特龙或恩杂鲁胺治疗的 mCRPC 患者,其中 4 017 例(63.8%)患者使用阿比特龙,2 217 例(32.2%)患者使用恩杂鲁胺,在研究期间,发生了 255 例(6.3%)主要终点事件。其多因素分析显示,与恩杂鲁胺组相比,阿比特龙组心肌梗死或卒中的风险增加 31%^[32]。这意味着恩杂鲁胺的安全性更高,提示其可能更适合高 CVD 风险的 PC 患者。这对于需考虑基线心血管共病的肿瘤医生来说非常重要,这样他们可制定出更准确的个体化治疗方案。

2 小结与展望

过去几年里,对 PC 治疗药物的心血管相关毒性的研究逐渐增多。由于目前缺乏足够的前瞻性实验数据证明 PC 的治疗与 CVD 之间的关系,各项研究结果也不一致,甚至互相矛盾。ET 的类型和治疗的时间等对 CVD 发病率及死亡率亦有影响,不同实验的纳入标准、排除标准、实验方法以及诊断标准也有不同,也会影响最后的结论。就目前已公布的文章和数据来

看,长期应用 ADT 药物与心血管不良事件的发生密切相关,尤其是在基线有心血管共病和高龄患者中。PC 患者的中位年龄约为 66 岁,故诊断癌症时可能已存在诸多共病,尤以心血管共病最为常见。由癌症治疗引发的心血管不良事件结局严重而持久,仅在其临床表现出现时再进行干预似乎为时已晚。

因此,对所有接受 ET 的 PC 患者,特别是那些治疗前已合并有 CVD 的患者,应仔细了解病史,并进行基线心脏功能和内分泌功能的评估,随后长期监测心功能变化,定期复查 QT/QTc、QRS 波群宽度、ST-T、左室射血分数、心率、血压、心肌标志物、血脂、血糖和激素水平等。对 PC 患者进行早期和积极的心血管方面的预防与治疗,多学科协同制定更优的治疗方案,以期最小化心血管风险,同时最大化癌症控制效益。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(1): 38-52.
- [3] Leong DP, Fradet V, Shayegan B, et al. Cardiovascular risk in men with prostate cancer: insights from the RADICAL PC study [J]. *J Urol*, 2020, 203(6): 1109-1116.
- [4] Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(48): 3889-3897.
- [5] Ng HS, Koczwara B, Roder D, et al. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21(3): 403-410.
- [6] Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(1): 39-46.
- [7] Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis [J]. *Eur Urol*, 2015, 68(3): 386-396.
- [8] Vecchia A, Maines F, Kinspergher S, et al. Cardiovascular toxicities of systemic treatments of prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(4): 230-243.
- [9] Gandaglia G, Sun M, Popa I, et al. Cardiovascular mortality in patients with metastatic prostate cancer exposed to androgen deprivation therapy: a population-based study [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(3): e123-e130.
- [10] d'Ancona FC, Debruyne FM. Endocrine approaches in the therapy of prostate carcinoma [J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(3): 309-317.
- [11] Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: no meaningful difference between GnRH antagonist and agonists—A nationwide population-based cohort study based on 2010—2013 French Health Insurance data [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 77, 99-108.
- [12] Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(4): 704-709.
- [13] Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer [J]. *J Urol*, 2006, 175(1): 27-34.
- [14] Hedlund PO, Johansson R, Damber JE, et al. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2011, 45(5): 346-353.
- [15] Mikkola A, Aro J, Rannikko S, et al. Cardiovascular complications in patients with advanced prostatic cancer treated by means of orchiectomy or polyestradiol phosphate [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2005, 39(4): 294-300.
- [16] Mikkola AK, Ruutu ML, Aro JL, et al. Parenteral polyoestradiol phosphate vs orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national, prospective prostatic cancer study. Finnprostate Group [J]. *Br J Urol*, 1998, 82(1): 63-68.
- [17] Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association; endorsed by the American Society for Radiation Oncology [J]. *Circulation*, 2010, 121(6): 833-840.
- [18] Smith MR, Saad F, Egerdie B, et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26): 3271-3276.
- [19] Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27): 4448-4456.
- [20] Rezaei MM, Rezaei MM, Ghoreifi A, et al. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer undergoing intermittent androgen-deprivation therapy [J]. *Can Urol Assoc J*, 2016, 10(9-10): E300-E305.
- [21] Gupta D, Lee Chuy K, Yang JC, et al. Cardiovascular and metabolic effects of androgen-deprivation therapy for prostate cancer [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(10): 580-587.
- [22] Gagliano-Jucá T, Travison TG, Kantoff PW, et al. Androgen deprivation therapy is associated with prolongation of QTc interval in men with prostate cancer [J]. *J Endocr Soc*, 2018, 2(5): 485-496.
- [23] Smith MR, Klotz L, Persson BE, Olesen TK, et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer [J]. *J Urol*, 2010, 184(6): 2313-2319.
- [24] Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, et al. Hypogonadism as a reversible cause of torsades de pointes in men [J]. *Circulation*, 2018, 138(1): 110-113.
- [25] Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5): 878-894.
- [26] Lubart E, Yarovoy A, Gal G, et al. QT interval length in elderly prostatic cancer patients on anti-testosterone treatment [J]. *Isr Med Assoc J*, 2015, 17(6): 356-359.
- [27] Meng F, Zhu S, Zhao J, et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 180.
- [28] Knutsson A, Hsiung S, Celik S, et al. Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE(-/-) mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26220.
- [29] Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(3): 565-573.
- [30] George G, Garmo H, Scailteux LM, et al. Risk of cardiovascular disease following gonadotropin-releasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: real-world evidence from five databases [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(9): 2203-2211.
- [31] Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the

- PRONOUNCE randomized trial[J]. *Circulation*, 2021, 144(16):1295-1307.
- [32] Kulkarni AA, Rubin N, Tholkes A, et al. Risk for stroke and myocardial infarction with abiraterone versus enzalutamide in metastatic prostate cancer patients[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(5):100261.
- [33] Omlin A, Pezaro C, Mukherji D, et al. Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(2):300-306.
- [34] Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, et al. Predicting time from metastasis to overall survival in castration-resistant prostate cancer: results from SEARCH [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(1):60-66. e2.
- [35] Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):983-992.
- [36] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4):352-360.
- [37] Grossebrummel H, Peter T, Mandelkow R, et al. Cytochrome P450 17A1 inhibitor abiraterone attenuates cellular growth of prostate cancer cells independently from androgen receptor signaling by modulation of oncogenic and apoptotic pathways[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(2):793-800.
- [38] Procopio G, Grassi P, Testa I, et al. Safety of abiraterone acetate in castration-resistant prostate cancer patients with concomitant cardiovascular risk factors [J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(5):479-482.
- [39] Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, et al. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: a pharmacovigilance study[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(1):9-21.
- [40] Campora S, Campazzi E, Zanardi S, et al. Association of biomarkers with serious cardiac adverse events during abiraterone acetate treatment in castration resistant prostate cancer[J]. *Transl Oncol*, 2016, 9(6):600-605.
- [41] Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84:88-101.
- [42] Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8):1243-1248.
- [43] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(5):424-433.
- [44] Melong N, Steele S, MacDonald M, et al. Enzalutamide inhibits testosterone-induced growth of human prostate cancer xenografts in zebrafish and can induce bradycardia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14698.
- [45] Joshua AM, Shore ND, Saad F, et al. Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: expanded access in North America[J]. *Prostate*, 2015, 75(8):836-844.
- [46] Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2018, 16(3):e645-e653.

收稿日期:2022-04-21

(上接第 50 页)

- [19] Sakr S, Elshawi R, Ahmed A, et al. Using machine learning on cardiorespiratory fitness data for predicting hypertension: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195344.
- [20] Sun J, McNaughton CD, Zhang P, et al. Predicting changes in hypertension control using electronic health records from a chronic disease management program[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2014, 21(2):337-344.
- [21] Mohammadi R, Jain S, Agboola S, et al. Learning to identify patients at risk of uncontrolled hypertension using electronic health records data [J]. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*, 2019, 2019:533-542.
- [22] Lacson RC, Baker B, Suresh H, et al. Use of machine-learning algorithms to determine features of systolic blood pressure variability that predict poor outcomes in hypertensive patients[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(2):206-212.
- [23] Wu X, Yuan X, Wang W, et al. Value of a machine learning approach for predicting clinical outcomes in young patients with hypertension [J]. *Hypertension*, 2020, 75(5):1271-1278.
- [24] Chunyu L, Ran L, Junteng Z, et al. Characterizing the critical features when personalizing antihypertensive drugs using spectrum analysis and machine learning methods[J]. *Artif Intell Med*, 2020, 104:101841.
- [25] Duan T, Rajpurkar P, Laird D, et al. Clinical value of predicting individual treatment effects for intensive blood pressure therapy[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019, 12(3):e005010.
- [26] Aziz F, Malek S, Mhd Ali A, et al. Determining hypertensive patients' beliefs towards medication and associations with medication adherence using machine learning methods[J]. *PeerJ*, 2020, 8:e8286.

收稿日期:2022-07-03