

## 抗肿瘤药所致心律失常的研究进展

陈媛 夏超睿 李景东

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科 生物靶向治疗研究湖北省重点实验室 心血管疾病免疫诊疗湖北省工程研究中心,湖北 武汉 430022)

**【摘要】** 抗肿瘤药如化学治疗药物、靶向药物和免疫治疗药物等均可引起不同程度的心律失常,如心房颤动、窦性心动过缓、QT 间期延长和室性心律失常等。抗肿瘤药所致心律失常在肿瘤患者中的发生率日益增加,并在肿瘤心脏病学中占有重要地位,而且肿瘤患者心律失常的发病情况较一般患者更为复杂,因此需根据患者的病因与病情慎重安排合理的心律失常诊治方案。现简要阐述抗肿瘤药所致心律失常及其潜在发生机制,期望有助于肿瘤患者在心律失常发生前后的临床管理并改善患者预后。

**【关键词】** 肿瘤;心律失常;化学治疗;靶向治疗;免疫治疗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.014

## Antineoplastic Drugs Induced Arrhythmia

CHEN Yuan, XIA Chaorui, LI Jingdong

(Department of Cardiology; Hubei Key Laboratory of Biological Targeted Therapy; Hubei Engineering Research Center for Immunological Diagnosis and Therapy of Cardiovascular Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

**【Abstract】** The antitumor drugs, including chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, can cause various arrhythmias, including atrial fibrillation, sinus bradycardia, QT prolongation and ventricular arrhythmia. On the one hand, the incidence of antitumor drug-induced arrhythmias is increasing in tumor patients and plays an important role in tumor cardiology. On the other hand, the onset of arrhythmias in tumor patients is more complicated than in other patients. Therefore, it is necessary to carefully determine the correct diagnosis and treatment scheme for arrhythmias according to the etiology and condition of patients. This review briefly elaborates on the arrhythmias caused by antitumor drugs and their potential mechanisms, hoping to provide suggestions for clinical management of antitumor drug-induced arrhythmias and improve patient's prognosis.

**【Key words】** Tumor; Arrhythmia; Chemotherapy; Targeted therapy; Immunotherapy

心血管疾病是肿瘤人群的第二大死因,仅次于恶性肿瘤复发<sup>[1]</sup>。因此,临床上发展出一门新兴学科,即肿瘤心脏病学,探讨伴有心血管疾病的肿瘤患者的诊断与治疗,旨在保证肿瘤治疗效果最大化时降低患者的心血管疾病风险<sup>[2]</sup>。抗肿瘤治疗所诱发的心律失常是肿瘤心脏病学的主要研究方向之一,心脏传导系统任何部位的损害均可能会造成各种不同程度的心律失常,如心房颤动(房颤)、心房扑动(房扑)、室性早搏、室上性心动过速等<sup>[2]</sup>。

本文对临床常用的抗肿瘤药,包括化学治疗(化疗)药物、靶向药物和免疫治疗药物所导致的心律失常及其潜在发病机制进行简要总结,并结合最新的《ESC 2022 心脏肿瘤学指南》进一步概述了癌症治疗

相关心血管毒性(cancer therapy related cardiovascular toxicity, CTR-CVT)所致心律失常的预后与临床管理方案。

### 1 化疗药物所致心律失常

#### 1.1 烷基化剂

烷基化剂能将烷基添加到 DNA 分子的鸟嘌呤碱基上,导致细胞功能受损并停止增殖<sup>[3]</sup>,可用于多种肿瘤的治疗。常用的烷基化剂药物有环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安和顺铂等。其中,苯丁酸氮芥是最常见的引起房颤的药物,发生率为 6.6%<sup>[4]</sup>;环磷酰胺会导致心肌炎伴心律失常,包括室性早搏和室性心动过速等<sup>[5]</sup>;顺铂会引起房颤和室上性心动过速,可能与继发性低镁血症有关<sup>[6]</sup>;异环磷酰胺常引起恶性室性

心律失常,尤其是在合并有充血性心力衰竭的患者中<sup>[7]</sup>。烷基化剂引起的微血管病变或一过性的冠状动脉痉挛也可损害浦肯野系统,导致传导阻滞<sup>[8]</sup>。

## 1.2 蒽环类药物

蒽环类药物可干扰 DNA 的复制与转录从而抑制肿瘤生长,代表性药物有阿霉素和柔红霉素等<sup>[9]</sup>。一项前瞻性研究<sup>[10]</sup>显示,在服用蒽环类药物后,65.5% 的患者表现出了不同程度的心律失常,其中房颤最为常见,约 10% 的患者在第一个疗程时即可发生房颤,其他心律失常还有室性早搏、房性早搏和窦性心动过速等。蒽环类药物所引起的心律失常可发生于服药过程中或服药不久后且往往可逆,但其发生机制尚不清楚,多数被认为是继发于阿霉素或柔红霉素所致的心肌病<sup>[11]</sup>。

## 1.3 抗代谢药物

抗代谢药物干扰 DNA 生成而抑制细胞分裂,进而抑制肿瘤的生长,常用药物有甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、氟达拉滨和卡培他滨等。有研究<sup>[12]</sup>表明,5-FU 会导致内皮素-1 水平升高,使血管收缩并出现心血管系统症状。5-FU 能引起显著性心电图改变,诱发窦性心动过缓/过速、房颤、室上性心动过速、室性心动过速和心源性猝死,主要发生机制可能是心肌缺血<sup>[12]</sup>。卡培他滨是 5-FU 的一种前体药,其心律失常发生率与 5-FU 相似<sup>[13]</sup>。吉西他滨能作用于窦房结和房室结,导致室上性心动过速、房颤和房扑等心律失常<sup>[14]</sup>。

## 1.4 有丝分裂抑制剂

有丝分裂抑制剂通过稳定微管阻止细胞分裂抑制肿瘤生长,常见的药物包括长春碱类(长春新碱和长春花碱)和紫杉烷类(紫杉醇和多西他赛)。紫杉醇常引起一过性窦性心动过缓,与偶发的一过性完全性房室传导阻滞和束支传导阻滞相关,但较少引起 QT 间期延长、室上性和室性心动过速<sup>[15]</sup>。紫杉醇导致心律失常的机制尚未完全阐明,可能与冠状动脉痉挛和心肌的低氧敏感性增强有关<sup>[16]</sup>。

## 1.5 蛋白酶体抑制剂

蛋白酶体抑制剂可阻止 P53 蛋白等促凋亡因子降解而增强肿瘤细胞的程序性死亡过程,常用药物包括硼替佐米和卡非佐米。蛋白酶体抑制剂引发心律失常的机制可能是通过诱发心力衰竭实现。此外,蛋白酶体抑制剂诱导了平滑肌细胞的凋亡进而导致了动脉粥样硬化斑块的破裂,这可能也促进了心律失常的发生<sup>[17]</sup>。

## 1.6 组蛋白脱乙酰酶抑制剂

组蛋白脱乙酰酶抑制剂通过诱导细胞周期停滞

和凋亡而抑制肿瘤细胞增殖<sup>[18]</sup>,常用药物包括罗米地辛和帕比司他。组蛋白脱乙酰酶抑制剂可引起室上性和室性心动过速、房颤,也能延长 QT 间期甚至导致心源性猝死,其机制可能是阻断人类 ether-a-go-go 相关基因钾通道,进而减弱了延迟整流钾电流亚型  $I_{Kr}$  的大小,导致心室动作电位尤其是复极期的延长<sup>[19]</sup>。

## 1.7 血管内皮生长因子抑制剂

血管内皮生长因子抑制剂常用于治疗不能手术切除的肝细胞癌、晚期肾细胞癌和分化型甲状腺癌等,常用药物为索拉非尼。索拉非尼与 5-FU 联合使用时,房颤的发生率为 5.1%,但心律失常的发生机制并不清楚<sup>[20]</sup>。

## 2 免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体 T 细胞治疗所致心律失常

免疫疗法是一类新型的肿瘤治疗方式,通过利用免疫系统功能发挥抗肿瘤作用,包括细胞因子、抗体、疫苗和细胞疗法等。嵌合抗原受体 T 细胞治疗是另一种新型免疫疗法,能将基因工程的自体细胞重新定向到靶向癌细胞表面抗原而破坏肿瘤生长<sup>[21]</sup>。虽然免疫疗法引起的心律失常并不多见,但心律失常一旦发生则十分致命。有研究<sup>[22]</sup>表明,在免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)所引起的心血管疾病中,传导系统疾病占 10%,但在死亡患者中为 50%。ICI 引起的最常见的心律失常是房颤,也会引起伴有高度房室传导阻滞的患者发生心动过缓<sup>[23]</sup>。值得注意的是,即使患者十分年轻且无房颤病史,嵌合抗原受体 T 细胞治疗也会引起患者发生房颤<sup>[24]</sup>。

免疫疗法所引起的心律失常可单独出现,也可与心肌炎同时发生,但其发生机制尚不清楚,这或许与 ICI 引起的心肌广泛炎性浸润、纤维化、电解质失衡或左心功能不全有关<sup>[25]</sup>。房室结区和间隔内的传导系统炎症会导致房室传导阻滞,心肌炎性浸润会导致室性心律失常<sup>[23]</sup>。有研究<sup>[26]</sup>则认为,ICI 治疗所引起的心律失常是癌症和药物所引起的心血管系统功能恶化所导致。

## 3 靶向药物所致心律失常

### 3.1 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗是一种抑制人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的单抗,用于治疗 HER2 阳性乳腺癌和胃肠道肿瘤<sup>[27]</sup>。HER2 是一种能促进细胞增殖的酪氨酸激酶,在乳腺癌细胞中过度表达时会增强肿瘤侵袭性<sup>[27]</sup>。曲妥珠单抗可极大地改善 HER2 阳性乳腺癌患者的预后,但因其心脏毒性作用常导致乳腺癌治疗中断,使肿瘤易于进展或复发<sup>[27]</sup>。有研究<sup>[28]</sup>发现,在接受曲妥珠单

抗治疗的 300 例乳腺癌患者中,9 例发生了不明原因的心律失常。另一项研究<sup>[29]</sup>发现,在接受曲妥珠单抗治疗的 27 例转移性 HER2 阳性乳腺癌患者中,1 例发生了严重的窦性心动过缓,5 例有其他不明原因的心律失常。另一项纳入了 253 例患者的曲妥珠单抗治疗早期 HER2 阳性乳腺癌的前瞻性队列研究<sup>[30]</sup>发现,该队列中 1 例患者发生了无症状左束支传导阻滞,2 例患者出现了无症状右束支传导阻滞。虽然已有证据表明曲妥珠单抗对窦房结具有负性变时作用,但其是否对心脏离子通道和跨膜离子电流有调节作用尚不清楚,因此曲妥珠单抗引发心律失常的机制有待进一步的研究<sup>[27]</sup>。

### 3.2 酪氨酸激酶抑制剂

超过 50% 的原癌基因和癌基因产物具有酪氨酸蛋白激酶活性,故酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 可通过竞争性抑制 ATP 结合位点而抑制肿瘤的增殖,因而被广泛用于肿瘤靶向治疗<sup>[31-32]</sup>。截至 2020 年,美国食品和药物管理局共批准了 30 多种不同的 TKIs 药物用于临床治疗<sup>[33]</sup>。TKIs 在肿瘤治疗上取得了巨大的成功,但由于药物选择性差、耐药性等原因,心血管系统的毒性反应并不罕见。TKIs 所致心律失常急性事件 (如尖端扭转/QT 间期延长) 的发生率显著高于其他抗癌药物所致心律失常 (6.8% vs 1.4%)。QT 间期的延长、多形性室性心动过速以及心源性猝死风险增加与 TKIs 的使用也存在显著相关性<sup>[34]</sup>。

大多数 TKIs 常在治疗开始时以浓度依赖性方式不同程度地延长 QT 间期,这也常会导致治疗的中断<sup>[15]</sup>。部分 TKIs 也可诱发房颤、缓慢性心律失常和室性心律失常<sup>[35]</sup>。TKIs 引起心律失常的机制尚不清楚,但可能与其阻断人类 ether-a-go-go 相关基因钾通道、延长心室动作电位有关<sup>[36]</sup>。

### 3.3 细胞周期蛋白依赖性激酶

细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 4 和 CDK6 的抑制剂可引起 QTc 间期延长,但不同 CDK 药物所致的心律失常风险存在较大差异<sup>[37]</sup>。瑞博西尼是致心律失常风险最高的药物,随着药物浓度升高,患者的 QTc 间期进行性延长,倘若在治疗前 4 周内中断治疗,延长的 QTc 间期可恢复。在接受瑞博西尼 (与芳香酶抑制剂或氟维司群合用) 治疗后,6% 的晚期乳腺癌患者的 QTc 值较基线增加 > 60 ms,1% 的患者 QTc 值 > 500 ms<sup>[19]</sup>。瑞博西尼与他莫昔芬联合使用时的 QTc 间期延长 (增加 > 60 ms 或持续时间 > 500 ms) 发生率约是瑞博西尼单一药物治疗时的 3 倍。但帕博西尼和玻玛西林似乎不会导致显

著性的 QTc 间期延长<sup>[38]</sup>。

## 4 抗肿瘤药所致心律失常的临床管理

### 4.1 CTR-CVT 临床管理的一般原则

《ESC 2022 心脏肿瘤学指南》强调,心脏肿瘤学学科的首要目标是在让癌症患者安全地接受尽可能好的癌症治疗的情况下,将癌症治疗过程中的 CTR-CVT 降至最低。在已知可能会引起心血管毒性的癌症治疗方案开始之前,心内科与肿瘤科医师团队应积极识别并尽可能治疗已存在的心血管疾病,排除相关的心血管疾病风险因素,并制定完善的预防和监测方案。在肿瘤治疗过程中的副作用较明显时,需开展跨学科讨论来决定是否继续或中断治疗。对于接受长期抗肿瘤治疗且合并多种心血管疾病风险因素的患者,长期的随访监测必不可少,直到抗肿瘤治疗的结束。对继发性恶性肿瘤患者,则需重新评估心血管疾病的风险<sup>[39]</sup>。

值得注意的是,肿瘤患者发生 CTR-CVT 的风险是一个动态变量,可能会因肿瘤的类型与分期的不同、肿瘤并发症的不同而有所差别。肿瘤治疗方案的不同或治疗时间窗的不同也可能产生不同的毒性效应。目前推荐使用由欧洲预防性心脏病协会与急性心血管护理协会和心血管护理及相关专业协会共同编写的风险分层方法来评估肿瘤患者治疗过程中不同阶段的 CTR-CVT 风险<sup>[40]</sup>。对于 CTR-CVT 高风险的肿瘤患者,《ESC 2022 心脏肿瘤学指南》<sup>[39]</sup> 建议患者转诊至心内科,由具有肿瘤患者管理经验的心血管专家诊治,以减少心血管疾病带来的危害;中等风险的患者则需更为细致的心血管指标监测、更为严格的心血管疾病风险因素管理,同样也可转诊至心血管内科;低风险的患者若出现了新的 CTR-CVT 因素,或难以控制的心血管疾病风险因素,同样建议转诊至心血管内科。

### 4.2 房颤/房扑

肿瘤医师需与心内科医师合作并根据患者心血管疾病情况进行抗肿瘤治疗。肿瘤患者发生房颤后要立刻控制心率和心律,例如使用  $\beta$  受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂。肿瘤患者病情异质性强,且一些药物的使用会使患者易发生凝血或出血,因此房颤诊治过程十分复杂。例如颅内肿瘤化疗引起的血小板减少与血液系统恶性肿瘤自身的凝血缺陷等可能是房颤抗凝治疗的禁忌证,某些恶性肿瘤如胰腺、卵巢和肺部的肿瘤,形成血栓的风险显著增加,因此需积极的抗凝治疗<sup>[41]</sup>。癌症患者伴发房颤时应在全面评估病情基础上进行抗凝治疗,包括评估超声心动图、癌症特有的出血和化疗风险<sup>[2]</sup>;抗凝药物的选

择包括低分子肝素、维生素 K 拮抗剂(如华法林)等<sup>[2]</sup>。目前癌症患者的房颤治疗应遵循《2020 ESC 心房颤动诊断和管理指南》。

#### 4.3 QT 间期延长

对于化疗和支持性治疗药物导致的显著 QTc 延长的诊治,目前缺乏相关指南,因此肿瘤科与心内科医师应密切合作,在癌症治疗前、治疗中和治疗后都应尽量排除引起 QTc 间期延长的危险因素例如纠正电解质异常、停用延长 QTc 的药物等<sup>[2]</sup>。对于 QT 间期延长效果未知的新疗法,应在第一次服药后和每次改变剂量后进行心电监测<sup>[42]</sup>。大多数心律失常事件发生于 QTc 值 >500 ms 时,因此当 QTc 值 >500 ms 或较基线增加 >60 ms 时,应立即中止治疗并纠正心律失常诱发因素<sup>[43]</sup>,待 QTc 恢复至安全水平后,再从低剂量开始重启治疗,并随时监测患者心律失常情况。

#### 4.4 室性心律失常

肿瘤患者的室性心律失常继发于 QT 间期的延长,尤其是对于基础状态下即存在心电图异常、运动耐量下降或伴有其他心血管疾病的患者。对于已存在 QT 间期延长的患者,应谨慎使用克唑替尼、达沙替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼和维莫拉非尼等药物,以免诱发室性心律失常。肿瘤患者室性心律失常的诊治可参照《2017 AHA/ACC/HRS 室性心律失常患者管理和心源性猝死预防指南》处理<sup>[44]</sup>。

#### 4.5 心动过缓

学界目前对癌症患者心动过缓风险的认定尚无统一认识,但确认了心动过缓的一些高危因素,例如心脏传导异常(束支或房室传导阻滞)、负性变力和变时性药物( $\beta$ 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂和地高辛等)或抗心律失常药、患者对心动过缓耐受性变差等<sup>[19]</sup>。这些患者常伴有潜在的缺血性心脏病、心肌病或心力衰竭,在使用与心动过缓相关的化疗药物时应十分谨慎,如克唑替尼、紫杉醇、帕唑帕尼和沙利度胺,并随时监测患者的心率和血压。患者出现症状性心动过缓时,原则上应停用可能引起心动过缓的药物直至心率恢复<sup>[19]</sup>。即使心率恢复后,在恢复使用可能导致心率过缓药物时更要十分谨慎,可根据指南合理减少药物剂量或联合用药,心率过缓严重者可植入起搏器<sup>[19]</sup>。若癌症患者的治疗药物无法停用,在心电监控下要尽可能使用小风险的药物。此外,医师应严密监测患者的电解质水平,尤其是血清钾离子水平,同时评估其肾脏和甲状腺功能,还应评估接受 ICI 治疗的患者的肌炎风险以避免心脏传导系统疾病<sup>[19]</sup>。

#### 4.6 心律失常对肿瘤患者预后的影响

对于癌症患者,合并房颤可使血栓栓塞的发生风险增加 2 倍,心力衰竭的发生风险增加 6 倍,而肿瘤的存在也大大增加了房颤患者出血的风险<sup>[39]</sup>。肿瘤患者术后房颤的发生可对预后产生较大的影响,有报告<sup>[45]</sup>显示,肺癌患者在肺切除术后出现的房颤增加了肺癌患者的死亡率;同样,对于接受了食管切除术的食管癌患者,房颤的出现往往也预示着较高的死亡率<sup>[46]</sup>。但也有研究<sup>[47]</sup>表明,对于乳腺癌患者,尽管诊断时的分期越高,房颤的发生率也更高,且房颤可增加 1 年内的心血管疾病死亡率,但不会增加乳腺癌相关的死亡率。室性心律失常与心动过缓是否会影响肿瘤患者的预后,目前暂缺少相关报道,因此心律失常对肿瘤预后的影响仍需进一步的研究。

#### 5 总结与展望

随着肿瘤心脏病学的发展,抗肿瘤药所致心律失常愈发受到临床研究人员的关注。抗肿瘤药所致心律失常的机制大部分仍不清楚,可能是由药物的电重构效应直接造成,也可能是药物引起的心力衰竭或心肌病间接诱发所致,因此临床诊治要根据患者心律失常的病因进行分类处理。目前,肿瘤患者心律失常的临床治疗缺乏相关指南指导,多按普通心律失常患者的治疗方案进行管理;此外,肿瘤患者多为老年人,常伴发其他多种疾病且合并服用多种药物,给心律失常的诊治带来巨大困难。因此,按心律失常肿瘤患者病情特点的针对性治疗仍需深入研究。

#### 参考文献

- [1] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(15): 1572-1582.
- [2] Essa H, Wright DJ, Dobson R, et al. Chemotherapy-induced arrhythmia-underrecognized and undertreated[J]. *Am J Med*, 2021, 134(10): 1224-1231.
- [3] Fu D, Calvo JA, Samson LD. Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 104-120.
- [4] Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, et al. Amifostine and autologous hematopoietic stem cell support of escalating-dose melphalan: a phase I study[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2004, 10(7): 473-483.
- [5] Dhesi S, Chu MP, Blevins G, et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a case report, review, and recommendations for management[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2013, 1(1): 2324709613480346.
- [6] Raja W, Mir MH, Dar I, et al. Cisplatin induced paroxysmal supraventricular tachycardia[J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2013, 34(4): 330-332.
- [7] Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(1): 31-36.
- [8] Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy[J]. *Arch Intern Med*, 1981, 141(6): 758-763.
- [9] Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention[J]. *Heart*, 2018, 104(12): 971-977.
- [10] Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. Early and late arrhythmogenic effects of

- doxorubicin[J]. *South Med J*, 2007, 100(3):262-265.
- [11] Turakhia MP, Hoang DD, Zimetbaum P, et al. Diagnostic utility of a novel leadless arrhythmia monitoring device [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(4):520-524.
- [12] Chong JH, Ghosh AK. Coronary artery vasospasm induced by 5-fluorouracil: proposed mechanisms, existing management options and future directions [J]. *Interv Cardiol*, 2019, 14(2):89-94.
- [13] Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC) [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(11):1542-1546.
- [14] Hilmi M, Ederhy S, Waintraub X, et al. Cardiotoxicity associated with gemcitabine: literature review and a pharmacovigilance study [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(10):325.
- [15] Essa H, Dobson R, Lip GYH. Chemotherapy induced arrhythmias [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80(4):531-539.
- [16] Roca E, Bruera E, Politi PM, et al. Vinca alkaloid-induced cardiovascular autonomic neuropathy [J]. *Cancer Treat Rep*, 1985, 69(2):149-151.
- [17] Xiao Y, Yin J, Wei J, et al. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e87671.
- [18] Eckschlagner T, Plch J, Stiborova M, et al. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1414.
- [19] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8):474-502.
- [20] Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(3):773-780.
- [21] Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, et al. Immunotherapy-associated cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T cell therapy: diagnostic and management challenges and strategies [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(3):11.
- [22] Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(8):1059-1068.
- [23] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1749-1755.
- [24] Brudno JN, Kochenderfer JN. Kochenderfer toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management [J]. *Blood*, 2016, 127(26):3321-3330.
- [25] Sławiński G, Wrona A, Dąbrowska-Kugacka A, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity in patients treated for non-small lung cancer: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7195.
- [26] Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(20):5218.
- [27] Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The mechanistic insights of the arrhythmogenic effect of trastuzumab [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139:111620.
- [28] Truong SR, Barry WT, Moslehi JJ, et al. Evaluating the utility of baseline cardiac function screening in early-stage breast cancer treatment [J]. *Oncologist*, 2016, 21(6):666-670.
- [29] Zhou X, Yu J, Wang W, et al. A phase I dose-escalation study of a biosimilar trastuzumab in Chinese metastasis breast cancer patients [J]. *Springerplus*, 2015, 4:803.
- [30] Piotrowski G, Gawor R, Stasiak A, et al. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2—A prospective study [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2):227-235.
- [31] Krause DS, van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2):172-187.
- [32] Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(1):5-10.
- [33] Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, et al. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(11):3160-3167.
- [34] Cheng M, Yang F, Liu J, et al. Tyrosine kinase inhibitors-induced arrhythmias: from molecular mechanisms, pharmacokinetics to therapeutic strategies [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:758010.
- [35] Ye JZ, Hansen FB, Mills RW, et al. Oncotherapeutic protein kinase inhibitors associated with pro-arrhythmic liability [J]. *JACC CardioOncol*, 2021, 3(1):88-97.
- [36] Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval) [J]. *Drug Saf*, 2013, 36(5):295-316.
- [37] Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10:1758835918793326.
- [38] Bellet M, Ahmad F, Villanueva R, et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11:1758835919833867.
- [39] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(10):e333-e465.
- [40] Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP) [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2019, 18(7):534-544.
- [41] Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(10):945-953.
- [42] Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 144(3):e41-e55.
- [43] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(41):2793-2867.
- [44] Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(10):e73-e189.
- [45] Ishibashi H, Wakejima R, Asakawa A, et al. Postoperative atrial fibrillation in lung cancer lobectomy—analysis of risk factors and prognosis [J]. *World J Surg*, 2020, 44(11):3952-3959.
- [46] Murthy SC, Law S, Whooley BP, et al. Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(4):1162-1167.
- [47] Guha A, Fradley MG, Dent SF, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(4):300-312.