

肿瘤化疗心肌损伤机制及其与肠道菌群相关性的研究进展

田振宇 刘燕娥 朱丹 曹宝山 崔鸣

(北京大学第三医院心血管内科 肿瘤化疗与放射病科, 北京 100191)

【摘要】近年来,新型抗肿瘤药不断涌现,但在恶性肿瘤得到有效控制的同时,随着抗肿瘤药的大量使用,越来越多的患者出现心血管系统并发症。关于肿瘤化疗相关心肌损伤机制尚未完全阐明,近期比较热门的肠道微生物也可能参与到化疗心肌损伤的发生和发展中来。现对不同化疗药物造成心肌损伤的机制及未来可能的发展方向进行综述。

【关键词】化疗;心肌损伤;肠道微生态

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.004

Mechanism of Myocardial Injury Induced by Tumor Chemotherapy and Its Correlation with Intestinal Microbiota

TIAN Zhenyu, LIU Yan'e, ZHU Dan, CAO Baoshan, CUI Ming

(Department of Cardiology, Tumor Chemotherapy and Radiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】 In recent years, new anti-tumor drugs have been emerging continuously, but while the malignant tumors are being effectively controlled, with the extensive use of tumor drugs, more and more patients have developed cardiovascular system complications. The mechanism of myocardial injury related to tumor chemotherapy has not been fully elucidated, and the most popular intestinal microbes may also participate in the occurrence and development of myocardial injury associated with chemotherapy. This paper will review the mechanisms of myocardial injury caused by different chemotherapeutic agents and possible future directions.

【Key words】 Chemotherapy; Myocardial injury; Intestinal microecology

近年来,新型抗肿瘤药层出不穷,显著改善了恶性肿瘤患者的预后,但在恶性肿瘤得到有效控制的同时,随着抗肿瘤药的广泛应用,如蒽环类药物、免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)、单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)等,具有明显的心脏毒性^[1-2]。这些药物通过直接损伤心肌细胞或引起血液高凝状态、血流动力学改变,导致患者罹患心血管疾病或原有的心血管疾病进行性加重,包括但不限于冠状动脉异常、心脏电生理异常、心包炎、心功能不全等表现^[3]。在癌症的治疗中,不同类型的药物通过各自的作用机制引起心脏毒性,且有着很高的不良事件发生率。在观察性研究中,与癌症治疗相关的心功能不全的发生率为26%^[4]。因此,在过去的20~30年中,尽管癌症患者的死亡率明显下降,但癌症治疗带来的心脏毒性,却成为癌症患者死亡的主要原因^[5]。现对不同化疗药物造成心肌损伤的机制及未来可能的发展方向进行

综述。

1 化疗相关心肌损伤的定义和分类

美国食品药品监督管理局将蒽环类药物的心脏毒性定义为,当基线左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常时,LVEF下降>20%,或当基线LVEF异常时,LVEF下降>10%^[6]。

从病理角度出发,化疗药物的心脏毒性分为两类。I型心脏毒性与剂量相关,可导致永久性和不可逆转的心肌损害,心肌细胞超微结构中会出现空泡,肌原纤维杂乱,并出现缺失;II型心脏毒性为可逆性的心脏损害,非剂量相关,无明显的超微结构异常。

病理生理上,不同药物引起心脏损伤的原因不尽相同,除传统化疗药物如蒽环类药物以外,分子靶向药物如贝伐单抗、伊马替尼等也可引起癌症患者心力衰竭、QT间期延长等。传统的化疗手段可通过引起心肌炎症或损伤心肌细胞表面受体来损害心肌细胞。

基金项目:国家自然科学基金(82070272)

通信作者:崔鸣, E-mail: mingcui@bimu.edu.cn

2 不同化疗药物引起心肌损伤的机制与特点

2.1 蒽环类药物

蒽环类药物目前已成为实体肿瘤和血液系统肿瘤化疗方案的主要组成部分之一。蒽环类化合物具有平面结构,可通过非共价相互作用嵌入 DNA,阻止 DNA 和 RNA 进一步合成,导致心肌细胞死亡和线粒体突变^[7],也可通过毒化拓扑异构酶来破坏 DNA,拓扑异构酶是解开 DNA 进行复制和合成的关键酶,从而导致生长停滞和细胞程序性死亡。目前,针对蒽环类药物致心脏损伤机制的研究已广泛开展,但尚未完全阐明^[8],目前主要有以下几个方面。

蒽环类药物诱导活性氧的产生。蒽环类药物可直接与三价铁离子反应,产生自由基和乙醇加合物,此外,蒽环类药物与线粒体呼吸链和其他含细胞色素的酶相互作用,产生活性氧。蒽环类药物相关的心磷脂被还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原,任何一种机制形成的自由基都会损害多种细胞成分,包括细胞膜的脂质、蛋白质和核酸。在分离的细胞中,活性氧在蒽环类药物诱导的细胞死亡中起着关键作用^[9]。

蒽环类药物的心脏毒性可是急性的,也可是慢性的,可是早发的,也可是晚发的。急性心脏毒性是一种相当罕见的短暂副作用,通常发生在治疗后 1~2 周内,一般以非特异性心电图异常为特征,如 QRS 波群电压降低、QT 间期延长和室上性心律失常。早期心脏毒性是最常见的一种,表现为一种亚临床左心室功能障碍,98% 的病例发生在疗程开始后的第一年内^[10]。相反,晚期效应通常发生在化疗后数年(平均为 7 年),且晚期效应造成的心肌病、心力衰竭通常对传统的针对心力衰竭的治疗不太敏感^[11]。

2.2 ICI

ICI 广泛应用于多种实体肿瘤中,尤其是在微卫星高度不稳定表型的实体肿瘤中效果更明显^[12]。然而,随着接受治疗的患者数量的增加,与 ICI 使用相关的不良事件给肿瘤专科医生带来了新的挑战,特别是心血管系统的并发症,成为临床上较为棘手的难题^[13],ICI 主要造成患者心肌炎的发生,严重心肌炎最早可在第一次 ICI 剂量后发生,中位时间为首次应用 ICI 后 30 d。心肌炎预示着不良结局,50% 的病例会导致死亡。依据目前的研究,ICI 相关性心肌炎的发病机制大致如下。

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 和程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 基因缺失可导致临床前模型中的自身免疫性心肌炎 PD-1 和 CTLA-4 通路在循环系统炎症的病理生理学中起重要作用。在

系统性血管炎的研究领域中,已证实编码 PD-1 和 CTLA-4 的基因的单核苷酸多态性与出现各种形式血管炎的患者在血管水平上的 T 细胞亢进有关,在大动脉炎患者的大动脉中显示出高水平的炎性标志物,募集 CD4⁺T 细胞、巨噬细胞和多核巨细胞^[14-15]。因此,目前多认为 PD-1 和 CTLA-4 通路参与了 ICI 相关心肌炎的发展。

2.3 靶向药物

靶向药物可能通过影响许多心肌细胞信号转导的靶点,导致心肌细胞丢失和心脏功能下降。以曲妥单抗为例,曲妥单抗是一种与人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 胞外区结合的单克隆抗体。HER-2 是跨膜表皮生长因子受体酪氨酸激酶 (ErbB) 的一部分,有助于生长、增殖和修复。HER-2 阳性的肿瘤细胞具有高度增殖的表型,在 30% 的乳腺癌患者中发现 HER-2 阳性细胞具有更强的扩散能力和刺激血管生成的能力^[16]。这就是抑制 HER-2 信号可改善 HER-2 阳性乳腺癌患者预后的原因。

现有研究表明,曲妥单抗可阻断神经调节蛋白-1 (neuregulin-1, NRG-1) 介导的 HER-2 激活,从而降低心肌细胞的基本细胞内能力,如维持肌节结构和功能的能力,以及清除具有恒定 ATP 需求的细胞中 ATP 产生的促凋亡氧化产物的能力。此外,氧化应激导致血管紧张素 II 表达上调。血管紧张素 II 是 NRG-1 的抑制剂,可阻止其与其他 ErbB 家族受体结合,以补偿 HER-2 的阻断,导致该途径受到更多的抑制,从而引起更多的氧化应激。另外,它还可激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,导致线粒体功能障碍和细胞死亡。血管紧张素 II 还通过血管紧张素 II 1 型受体诱导细胞凋亡^[17]。

2.4 含铂化疗药物

以铂为基础的化合物具有强烈的肾毒性、神经毒性和耳毒性。它们还与代谢综合征的发展、血管损伤导致高血压、血栓栓塞事件的增加以及广泛的心脏不良影响有关。目前国内外有多例关于顺铂所致心脏毒性的个案报道。Hu 等^[18]在 2018 年报道了 1 例 53 岁的宫颈癌患者,在接受顺铂治疗 3 周后, LVEF 从 70% 降至 48%。

铂类化合物可通过心血管疾病危险因素如高血压和高脂血症等产生间接影响,也可通过线粒体功能障碍、活性氧的过量产生甚至心肌细胞的坏死和凋亡而造成心肌损伤^[19]。其较少引起心功能不全,主要造成 LVEF 的亚临床下降。

2.5 TKI

TKI 类药物主要通过影响血糖、血脂等心血管危

险因素进而影响心血管疾病的发生和发展。如尼洛替尼在治疗 3 个月后就会触发血浆胆固醇水平的升高,进而影响到心血管系统。

此外第三代 TKI ponatinib 与急性缺血事件的高发生率有关。有研究^[20]假设 ponatinib 会引起内皮相关的血管性血友病因子过多和继发性血小板粘连。

3 化疗所致心肌损伤机制的展望

综上所述,目前针对化疗所致心肌损伤的机制尚未完全阐明,针对其防治措施也十分有限,因此急需进一步探索可能与化疗心肌损伤的发生和发展相关的机制。笔者抛开常规思路,检索了较新的探索心血管疾病的相关发病机制的研究。

最近的研究表明肠道微生物区系参与了多种慢性疾病的发展,如针对炎症性肠病、肝硬化、关节炎和 2 型糖尿病的相关研究^[21]均证实肠道菌群的改变参与了疾病的病理生理过程。在心脏方面,已有动物心脏模型证明了共生微生物区系对缺血性心脏病、高血压和心肌梗死的保护作用^[22]。因此,肠道菌群的破坏亦可诱导心血管疾病。心血管疾病的进展,也有肠道微生物群的参与。

3.1 肠道微生物与心血管疾病的关系

目前的很多研究证实肠道微生物的紊乱可导致心血管疾病,对肠道菌群的干预也可减少心脏的损伤。Lam 等^[23]在动物实验中为 Dahl S 大鼠喂食市场上可买到的含有抑制瘦素的植物乳杆菌的益生菌产品,发现心肌梗死减少 29%,缺血后机械功能恢复速度加快 23%。表明肠道微生物区系变化和心肌梗死之间的机制联系,并且益生菌的补充剂可减少心肌梗死范围。这说明,肠道微生态的失衡,也参与到了心血管疾病的病理生理过程中。依据目前的研究,肠道微生物失调,可能通过以下机制影响心血管系统。

肠道是影响体重和能量动态平衡调节的重要环境因素。肠道微生物的平衡与 2 型糖尿病、胰岛素抵抗和肥胖等密切相关,而上述与人体代谢相关的疾病或异常状态,是发生心血管疾病的高危因素^[24]。

慢性心力衰竭患者肠道内病原体,如大肠埃希菌、念珠菌种类繁多,通透性增加,这与静脉充血、疾病严重程度和炎症有关。由于感染性因素,生物失调会激活全身炎症。心脏病后肠道屏障受损导致细菌产物,特别是脂多糖移位到体循环中,并发展为代谢性内毒素血症和炎症^[25]。微生物衍生的内毒素可能转移到血液循环中,刺激炎症级联反应,最终导致动脉粥样硬化的发展。内毒素不仅触发全身促炎细胞因子的产生,对心肌细胞产生负面影响,导致内皮功能障碍,减少外周血流量,而且还通过诱导心脏炎症

反应直接损害心脏功能,从而损害心肌细胞,降低心肌收缩能力。虽然这一机制在失代偿性心力衰竭中明显存在,但轻度代偿性心力衰竭患者的肠道通透性也会增加,在疾病的早期阶段,很可能存在一定程度的肠道“渗漏”导致全身炎症^[26]。

饮食中的磷脂酰胆碱代谢产物包括胆碱、氧化三甲胺和甜菜碱也是心血管疾病的其他重要危险因素。在肠道中,L-肉碱或磷脂酰胆碱,可被微生物群转化为三甲胺(trimethylamine, TMA)。TMA 自由进入血液循环,通过肝脏黄素单加氧酶氧化形成三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)。然后, TMAO 影响巨噬细胞、肝脏和肠道中胆固醇和甾醇的新陈代谢。由于肠道微生物区系失调导致 TMAO 水平升高和尿毒症毒素的产生, TMAO 与血小板相互作用,诱导血小板高反应性,从而增加血栓形成的可能性。导致动脉粥样硬化斑块的进展,进而促进心血管疾病和慢性肾脏病的发生和发展。心血管疾病患者体循环中细菌 DNA、内毒素和 TMAO 浓度增加,以及动脉粥样硬化斑块中不同细菌组成和多样性的存在,表明肠道微生物区系的变化与心血管疾病的发病率相关。动物实验证明肠道微生物区系的代谢物与心肌梗死的严重程度相关^[27]。

3.2 化疗对于肠道微生态的影响

既然肠道微生物的失衡可促进心血管疾病的进展,那么任何引起肠道菌群失调到一定程度的因素,都可能间接导致心脏的损伤,研究^[28]发现,化疗患者肠道微生物群落存在严重的成分和功能失衡。癌症治疗后粪便微生物区系会发生明显的改变。在接受化疗的患者中,化疗药物能对肠道的上皮细胞产生破坏,造成肠道的菌群失调,致使肠道菌群异位,肠道菌群结构遭到严重的破坏,具体表现为厌氧菌(即拟杆菌、梭状芽孢杆菌、普拉梭菌和双歧杆菌等)和链球菌的数量显著减少。而肠球菌的数量急剧增加^[29]。

化疗对肠道微生态产生影响,可进一步引起一系列的病理生理过程,一项针对化疗引起的疼痛的研究表明,肠道微生物区系促进了化疗诱导的机械性痛敏的发展^[30],此外化疗后部分细菌种类被耗尽,可能导致幸存者心理和认知问题^[28]。了解导致幸存者心理和认知功能障碍的生物行为机制将有助于制定有针对性的干预措施。

因此笔者相信,化疗可通过破坏肠道微生态的正常菌落,进而影响心血管系统的正常组织结构,产生化疗所致心肌损伤^[31]。目前有动物实验证实了这一猜想。

Huang 等^[32]通过小鼠实验,证实了甘草异黄酮光

甘草定 (glabridin, GLA) 通过调节肠道微生物区系和结肠巨噬细胞极化来预防阿霉素引起的小鼠心脏毒性。实验结果表明:GLA 可减少阿霉素引起的心肌酶 (包括转氨酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶和肌酸激酶-MB) 的渗漏。GLA 能下调心肌组织中促凋亡蛋白 Bax, 裂解半胱氨酸蛋白酶 9 和半胱氨酸蛋白酶 3, 上调抗凋亡蛋白造血细胞特异性蛋白相关蛋白 X-1 (hematopoietic cell-specific protein-associated protein X-1, HAX-1) 和 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 基因。GLA 调节了阿霉素诱导的肠道微生物区系失调, 从而降低了 M1/M2 结肠巨噬细胞的比例, 同时降低粪便和外周血中的脂多糖水平, 上调丁酸水平, 而丁酸盐则能降低 M1/M2 比值和心肌酶漏出量。最终病理证实了经 GLA 处理的小鼠, 心肌纤维化面积明显减少。GLA 通过调节肠道微生物区系和结肠巨噬细胞极化来预防阿霉素所致的心脏毒性, 可能成为治疗阿霉素所致心脏毒性的一种潜在的治疗策略^[32]。

An 等^[33]发现, 接受肠道菌群移植的阿霉素治疗的小鼠表现出心功能改善、肠道损伤减少和微生物区系平衡恢复, 肠道菌群移植可减轻阿霉素对心脏和肠道的副作用, 并为预防化疗引起的心力衰竭和肠道损伤提供一种治疗策略。

3.3 胃肠道肿瘤和肠道菌群的相互作用

大量研究^[34]证实肠道菌群失调通过不同的途径, 如调节人体代谢、参与免疫过程和炎症反应等, 促进了胃肠道恶性肿瘤的起病过程。特别是胃肠道肿瘤患者在起病前, 肠道菌群已经因各种原因发生了变化, 一项关于结肠癌的病例对照研究^[35]表明, 在 131 例个体中, 结肠癌与乳杆菌科菌落水平显著降低相关, 与梭杆菌、卟啉单胞菌、棕榈酰鞘磷脂和对羟基苯甲醛水平较高相关。后续在此基础上使用化疗等抗肿瘤治疗, 对于肠道菌群的结构就会造成进一步破坏^[36]。因此, 胃肠道肿瘤本身就与肠道菌群互相产生作用, 这提示后续针对肠道微生物参与肿瘤治疗相关心肌损伤的研究设计中, 应考虑到胃肠道肿瘤的影响。

目前很多化疗方案或多或少会影响到心血管系统, 引起一系列的心血管疾病, 只有探明机制, 才能有针对性地进行防治, 改善肿瘤患者的生活质量。现有的研究探索了多种机制, 但有效的治疗手段在临床实践中仍不尽完善, 本文除分门别类总结了各类常见化疗药物心血管毒性的发生机制, 亦根据新的针对肠道微生态的研究, 为未来针对化疗所致心肌损伤的机制与防治的探索提供了新的思路, 不仅蒽环类药物, 多种肿瘤治疗药物均有可能通过类似途径造成心脏损伤, 针对肠道菌群干预的手段可能覆盖多种化疗方案。

参考文献

- [1] Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(2):296-305.
- [2] Lipshultz SE, Cohen H, Colan SD, et al. The relevance of information generated by in vitro experimental models to clinical doxorubicin cardiotoxicity [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(8):1454-1458.
- [3] Babiker HM, McBride A, Newton M, et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: a review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 126:186-200.
- [4] Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, et al. Breast cancer therapy-related cardiac dysfunction in adult women treated in routine clinical practice: a population-based cohort study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(19):2239-2246.
- [5] Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(5):365-375.
- [6] 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.
- [7] Tewey KM, Chen GL, Nelson EM, et al. Intercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II [J]. *J Biol Chem*, 1984, 259(14):9182-9187.
- [8] Nicolazzi MA, Carnicelli A, Furio M, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7):2175-2185.
- [9] Geisberg CA, Sawyer DB. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12(6):404-410.
- [10] Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults [J]. *Semin Oncol*, 1998, 25(4 suppl 10):72-85.
- [11] Abu-Khalaf MM, Juneja V, Chung GG, et al. Long-term assessment of cardiac function after dose-dense and -intense sequential doxorubicin (A), paclitaxel (T), and cyclophosphamide (C) as adjuvant therapy for high risk breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 104(3):341-349.
- [12] Dolladille C, Akroun J, Morice PM, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(48):4964-4977.
- [13] Ghidini M, Fusco N, Salati M, et al. The emergence of immune-checkpoint inhibitors in colorectal cancer therapy [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9):1021-1033.
- [14] Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(4):837-845.
- [15] Kamesh L, Heward JM, Williams JM, et al. CT60 and +49 polymorphisms of CTLA-4 are associated with ANCA-positive small vessel vasculitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(12):1502-1505.
- [16] 周扬, 刘宁波, 黄飞, 等. 人类表皮生长因子受体-2 单抗抑制高表达人类表皮生长因子受体-2 肿瘤生长 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(7):1111-1114.
- [17] Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity [J]. *ESMO Open*, 2016, 1(4):e000073.
- [18] Hu Y, Sun B, Zhao B, et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: a case report and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52):e13807.
- [19] Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study [J]. *J Clin*

- Oncol, 2010, 28(30):4649-4657.
- [20] Latifi Y, Moccetti F, Wu M, et al. Thrombotic microangiopathy as a cause of cardiovascular toxicity from the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor ponatinib [J]. *Blood*, 2019, 133(14):1597-1606.
- [21] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, 474(11):1823-1836.
- [22] Zhou X, Li J, Guo J, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1):66.
- [23] Lam V, Su J, Koprowski S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats [J]. *FASEB J*, 2012, 26(4):1727-1735.
- [24] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1):55-71.
- [25] Zabell A, Tang WH. Targeting the microbiome in heart failure [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(4):27.
- [26] Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut microbiome—A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: state-of-the-art review [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 152:105-117.
- [27] Lam V, Su J, Hsu A, et al. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0160840.
- [28] Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(5):515-528.
- [29] Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis—Current evidence and potential clinical applications [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(5):409-421.
- [30] Shen S, Lim G, You Z, et al. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(9):1213-1216.
- [31] Deleemans JM, Chleilat F, Reimer RA, et al. The chemo-gut study: investigating the long-term effects of chemotherapy on gut microbiota, metabolic, immune, psychological and cognitive parameters in young adult cancer survivors; study protocol [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):1243.
- [32] Huang K, Liu Y, Tang H, et al. Glabridin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through gut microbiota modulation and colonic macrophage polarization in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:107.
- [33] An L, Wuri J, Zheng Z, et al. Microbiota modulate Doxorubicin induced cardiotoxicity [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 166:105977.
- [34] Meng C, Bai C, Brown TD, et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2018, 16(1):33-49.
- [35] Sinha R, Ahn J, Sampson JN, et al. Fecal microbiota, fecal metabolome, and colorectal cancer interrelations [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e152126.
- [36] Tourelle KM, Boutin S, Weigand MA, et al. The association of gut microbiota and complications in gastrointestinal-cancer therapies [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(10):1305.

收稿日期:2022-09-18

《心血管病学进展》对来稿中表格制作的要求

表格可用全线表、省线表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成:(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有一个表格则表序编为表1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格内包含两个数据,其中一个数据应用括号,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求:(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性质不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“±”或“~”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释 *P* 值是不够的,应将检验方法、计算结果及 *P* 值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。