

女性乳腺癌相关性心房颤动的研究现状

杨仙¹ 陈芸霖² 殷跃辉^{1,2} 易鑫¹ 杨敏¹ 崔犇¹

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】 心房颤动 (AF) 和乳腺癌均为临床常见疾病, 发病率及患病率均呈上升趋势。研究表明, 女性乳腺癌患者比一般人群存在更高的 AF 风险, 但二者之间的机制尚不完全明确。另外, 女性是 AF 患者发生卒中的危险因素之一, 乳腺癌的存在会增加缺血风险及出血风险, 使抗凝效果难以预测, 且目前对于乳腺癌合并 AF 患者抗凝方案尚无权威指南明确推荐。现就女性乳腺癌相关性 AF 的流行病学、机制、抗凝治疗等相关研究进行综述。

【关键词】 心房颤动; 乳腺癌; 机制; 抗凝

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.002

Research Status of Female Breast Cancer-Associated Atrial Fibrillation

YANG Xian¹, CHEN Yunlin², YIN Yuehui^{1,2}, YI Xin¹, YANG Min¹, CUI Ben¹

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)

【Abstract】 Atrial fibrillation and breast cancer are both common clinical diseases, and their incidence and prevalence are increasing. Studies have shown that women with breast cancer have a higher risk of atrial fibrillation than the general population, but the mechanism is not completely clear. In addition, women are one of the risk factors for stroke in patients with atrial fibrillation, and the presence of breast cancer will increase the risk of ischemia and bleeding, making it difficult to predict the anticoagulant effect. At present, there is no authoritative guideline to recommend anticoagulant regimen for patients with breast cancer and atrial fibrillation. This article reviews the epidemiology, mechanism and anticoagulant therapy of female breast cancer-associated atrial fibrillation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Breast cancer; Mechanism; Anticoagulation

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床上最常见的持续性心律失常, 影响了全球 2% ~ 4% 的成年人^[1]。2020 年 GLOBOCAN 报告^[2]显示, 乳腺癌已经超越肺癌成为全球女性最常见的恶性肿瘤, 其病例数约占同年女性新发癌症总数的 1/4。随着人们对肿瘤心脏病学兴趣的增长, 越来越多证据表明, 女性乳腺癌患者 AF 风险高于普通人群, 但二者之间的联系机制尚不完全明确。既往研究^[3]提示, AF 的发生可能与恶性肿瘤的治疗有关, 如手术、化学治疗 (化疗) 和放射治疗 (放疗) 等, 以及二者的共同危险因素和病理生理途径。此外, 女性是 AF-CHA₂DS₂-VASc 评分中的危险因素之一, 乳腺癌的高凝状态会使缺血风险进一步增加, 但恶性肿瘤本身的代谢紊乱及抗癌药物的使用会增加出血风险, 使此类患者的缺血及出血风险难以预测。目前, 乳腺癌合并 AF 患者的抗凝策略尚无

定论, 仍是临床上亟待解决的难题。

1 流行病学研究

乳腺癌和 AF 的共病率正逐渐增加, 女性乳腺癌确诊后会表现出更高的 AF 风险。以色列北部的一项队列研究^[4]表明, 新发乳腺癌在诊断后的前 90 d 内发生 AF 的风险增加 (调整后 $HR = 3.40$, 95% CI 2.06 ~ 5.61)。D'Souza 等^[5]报道了丹麦早期乳腺癌患者的 AF 发生率在乳腺癌确诊后 6 个月 ~ 3 年呈增加趋势。Guha 等^[6]对 85 423 例年龄 ≥ 66 岁的美国女性乳腺癌患者进行的回顾性研究发现, 乳腺癌诊断后新发 AF 的发生率在 30 d 为 0.6% (95% CI 0.5% ~ 0.7%), 6 个月为 2.1% (95% CI 1.9% ~ 2.4%), 1 年为 3.3% (95% CI 3.0% ~ 3.5%), 而非乳腺癌组新发 AF 年发生率为 1.8% (95% CI 1.6% ~ 2.0%); 而且, 该研究中乳腺癌组的 AF 患病率 (14.5%) 远高于年龄 ≥

基金项目: 国家自然科学基金 (82200365); 中国博士后科学基金 (2021M700631); 重庆博士后研究项目特别资助 (2020149)

共同第一作者: 杨仙, 陈芸霖

通信作者: 殷跃辉, E-mail: yinyh63@163.com

65 岁女性一般人群(8.5%)^[7]。一项中国上海的单中心研究^[8]纳入了 706 例乳腺癌患者,其 AF 患病率为 2.97%,高于中国一般女性人群的 1.70%。由此可见,女性乳腺癌与 AF 在流行病学上存在一定的相关性。

2 乳腺癌相关性 AF 发生机制

2.1 共同危险因素

2.1.1 年龄

高龄是 AF 不可逆转的主要危险因素,AF 的发病率随年龄的增长而增加,这可能与高龄引起心肌纤维化及窦房结功能减退有关。乳腺癌的发病高峰多在绝经后,高龄也是其不可避免的危险因素。一项基于人口的癌症数据分析^[9]对全球乳腺癌发病率和死亡率进行了评估,发现中国乳腺癌的年龄标准化发病率和死亡率在 2000—2012 年期间均明显上升。高龄是乳腺癌和 AF 的共同危险因素,可能在乳腺癌患者 AF 的发生中起着潜在作用。

2.1.2 肥胖

一项荟萃分析^[10]发现,体重增长和较高的体脂率增加了绝经后妇女患乳腺癌的风险,其中雌激素受体阳性亚型与肥胖相关的证据最强。肥胖也是 AF 发生的危险因素,肥胖的存在会引起炎症、左心房扩大、心肌脂质增加、间质纤维化、电活动传导减慢及异质性增加,导致自发性和诱导性 AF 增加^[11]。持续的肥胖可能通过影响瞬时外向钾电流和 L 型钙离子通道的表达,引起心房不应期缩短^[12],导致心房电重构而诱导 AF。

2.2 病理生理途径

2.2.1 炎症

恶性肿瘤本身是炎症聚集体,C 反应蛋白、白细胞介素等炎症因子均存在于恶性肿瘤中,其可能通过调节心房电生理变化及心肌纤维化等,诱导心房电与结构重构,触发 AF。另外,肿瘤相关成纤维细胞是乳腺癌微环境中最突出的细胞类型,是介导肿瘤炎症的关键,可通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体介导促炎信号释放,诱导心肌纤维化^[13]。而且,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体激活的触发物(如肽聚物、氧化线粒体 DNA)以及其引起的氧化应激和细胞质钙水平的增加均与 AF 特别相关^[14]。因此,炎症是乳腺癌和 AF 的共同病理生理状态,乳腺癌的炎症状态会促进 AF 的发生。

2.2.2 氧化应激

氧化应激是肿瘤发展和化疗反应的重要表现,可能导致肿瘤患者新发 AF 的风险增加。髓过氧化物酶是一种促氧化酶,可通过诱导心肌纤维化而诱发和维

持 AF。另外,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是心肌超氧化物产生的重要来源,其活性过高时,活性氧生成增加,通过介导氧化应激,改变钾、钙等离子通道活性,诱发心房氧化损伤和电生理重构,增加 AF 易感性^[15]。

2.2.3 自主神经系统

心脏受到丰富的自主神经支配,其中位于心房的神经固有神经与房性心律失常密切相关。自主神经系统激活时会引起交感神经兴奋,释放肾上腺素,通过蛋白激酶 A 信号通路,激活蛋白激酶 A,进而影响钠、钾、钙等离子通道,引起心房电生理变化,诱发 AF^[16]。另外, β 肾上腺素能刺激可增加 Ca^{2+} /钙调蛋白结合,激活钙调神经磷酸酶,通过改变基因转录,诱导肥大和促纤维化基因表达程序,导致心房结构重构^[16]。因此,乳腺癌中可引起自主神经系统激活的因素,如疼痛、发热、感染、紧张情绪等均可通过上述机制引起心房结构和电重构,诱发和维持 AF。

2.3 肿瘤相关治疗

2.3.1 手术

手术是乳腺癌患者发生继发性 AF 的常见诱因之一。Guzzetti 等^[17]进行的病例对照研究表明,与非肿瘤手术的患者相比,接受乳腺癌手术的患者 AF 患病率增加(2.0% vs 0.6%)。Guha 等^[6]对乳腺癌患者进行的队列研究表明,与局部肿块切除术等简单手术相比,乳腺癌改良根治术等复杂手术具有更高的 AF 发生风险。手术诱发的心肌离子通道相互作用、高炎症水平、过度氧化应激及术后低氧血症都可能是术后 AF 的潜在机制^[18]。

2.3.2 化疗及靶向治疗

心脏毒性可能是癌症患者抗癌治疗最显著的不良反应之一,乳腺癌患者多见于顺铂、环磷酰胺、吉西他滨、曲妥珠单抗等。顺铂的心脏毒性主要在于 DNA 损伤,其次还可能诱导氧化应激和线粒体功能障碍,引起钠、钙等离子稳态改变,促进炎症反应,诱导心肌纤维化^[19]。环磷酰胺与顺铂类似,另外其还可通过激活 p53 和 p38 丝裂原激活蛋白激酶途径,导致心肌细胞凋亡、炎症和肥厚^[20]。吉西他滨也与新发 AF 有关^[21],这可能与心肌细胞中高能磷酸盐化合物的耗尽导致的缺氧有关^[22]。曲妥珠单抗是一种抗人表皮生长因子受体-2 的人源化单克隆抗体,是人表皮生长因子受体-2 阳性乳腺癌治疗的关键。一项基于诸多临床研究的荟萃分析^[23]证实曲妥珠单抗增加了乳腺癌患者 AF 的易感性。在小鼠模型中,曲妥珠单抗改变了 DNA 修复和基因表达,促进了心肌的氧化应激和细胞凋亡,诱导心脏毒性^[24],触发 AF。

2.3.3 放疗

放疗是肿瘤患者发生 AF 的另一危险因素^[25]。暴露于电离辐射会增加血管水平发生炎症的风险,促进心肌纤维化,且电离辐射会以剂量依赖的方式增加心力衰竭和缺血性心脏病的风险^[25],以上都是 AF 的既定危险因素。Guha 等^[6]对乳腺癌患者进行的队列研究表明,植入放疗在 AF 发展中比束放疗风险低,可能是由于放射质粒植入乳房后的心脏剂量较低。

2.3.4 止痛治疗

癌症晚期通常需使用缓解癌性疼痛的药物,包括非甾体类抗炎药物(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)和阿片类药物,这二者都与 AF 发生有关。Chokesuwattanaskul 等^[26]研究了 NSAID 与 AF 的关联,表明使用 NSAID 的患者比未使用 NSAID 的患者 AF 发生风险更高,这可能是因为 NSAID 阻断了前列腺素合成,通过肾素-血管紧张素系统扩张血容量,增加左心房压力,导致心房结构重构;通过肾远曲小管排钾减少,引起高钾血症,增加心肌细胞复极异质性,导致心房电重构。Lee 等^[27]进行的回顾性研究表明,使用吗啡的乳腺癌患者 AF 发生风险明显高于未使用者,但潜在机制有待进一步研究阐明。

因此,乳腺癌相关治疗(手术、化疗、靶向治疗、放疗、止痛)可能会通过上述机制诱导心房电和结构重构,增加乳腺癌患者发生 AF 的风险。而且它们之间的共同危险因素(年龄、肥胖)及病理生理状态(炎症、氧化应激、自主神经系统紊乱)也可能是乳腺癌患者发生 AF 的重要机制。

3 AF 合并乳腺癌患者的抗凝治疗

抗凝治疗是 AF 治疗的基石,在乳腺癌合并 AF 患者中也不例外,但目前缺乏指导恶性肿瘤患者 AF 治疗的具体指南。尽管如此,《2019 AHA/ACC/HRS 心房颤动患者管理指南》的最新报告^[28]提出了,与所有 AF 患者一样,肿瘤背景下的 AF 患者若男性 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分或女性 ≥ 3 分,建议长期抗凝。《2022 ESC 心脏肿瘤病学指南》^[29]支持上述建议,并进一步完善了此类患者的抗凝建议,仍参照《2020 ESC 心房颤动诊断和管理指南》^[1],当男性 1 分、女性 2 分时,也必须考虑长期抗凝;但抗凝药物的选择需根据个体化病情而定。

3.1 维生素 K 拮抗剂

华法林是临床上广泛使用的维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)类抗凝药物,也是预防 AF 栓塞事件的主要抗凝药物。Connolly 等^[30]进行的 INVICTUS 研究表明,在风湿性心脏病相关性 AF 患者中 VKA 比利伐沙班导致的心血管事件或死亡的复合

发生率更低,且没有更高的出血率,再次证明 VKA 是瓣膜性 AF 抗凝的唯一选择。但 VKA 始终存在局限:(1)华法林主要通过细胞色素 P450 酶系统代谢,凡能影响该途径的药物和食物均会与华法林产生相互作用,影响抗凝效果;(2)华法林治疗窗窄,国际标准化比值必须维持在 2.0~3.0,需频繁监测,依从性下降;(3)肿瘤患者易出现恶病质、肝肾功能障碍、化疗后恶心呕吐等,都会影响抗凝效果;(4)出血问题,尤其是在转移性疾病中。

3.2 低分子量肝素

长期以来,建议合并静脉血栓栓塞的肿瘤患者优先选择低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)。LMWH 也常用于住院 AF 患者的抗凝治疗,但 LMWH 对 AF 患者卒中或全身性栓塞的预防疗效尚未确定,其使用仅基于其在静脉血栓栓塞中已被证实的有效性和安全性^[29]。《2022 ESC 心脏肿瘤病学指南》^[29]建议存在严重肾功能不全(肌酐清除率 < 15 mL/min)、非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)药物-药物相互作用、血小板计数 $< 50\ 000/\mu\text{L}$ 的 AF 患者,可考虑选择 LMWH。但 LMWH 是针剂,需每日 2 次皮下注射,不便于长期使用,依从性低。

3.3 NOAC

NOAC 包括 Xa 因子抑制剂(艾多沙班、阿哌沙班和利伐沙班)和直接凝血酶抑制剂(达比加群)。

ENGAGE AF-TIMI 48 试验^[31]的亚组分析比较了艾多沙班与华法林在活动性恶性肿瘤合并 AF 患者中的疗效和安全性,结果显示,在 1 153 例新发或复发的恶性肿瘤(胃肠道肿瘤、前列腺癌、肺癌等)合并 AF 患者中,高剂量艾多沙班(60 mg,每日 1 次口服)比华法林在卒中、系统性栓塞、心肌梗死的复合终点中更有优势。ARISTOTLE 试验^[32]评价了阿哌沙班与华法林的疗效和安全性,对 1 236 例合并有活动或既往肿瘤病史(前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌等)的 AF 患者进行的亚组分析显示,在 AF 合并活动性肿瘤患者中,阿哌沙班比华法林能更有效地降低栓塞、心肌梗死和死亡的联合终点,出血风险也明显下降。ROCKET AF 研究^[33]对利伐沙班和华法林进行了综合分析,合并肿瘤(前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌等)的 AF 患者使用利伐沙班和华法林的疗效和安全性与非肿瘤患者相似,抗凝疗效不劣于华法林。达比加群是目前临床批准的唯一一种可逆结合凝血酶活性位点的直接凝血酶抑制剂,但 RE-LY 研究^[34]没有对 AF 合并肿瘤患者进行亚组分析,故无法评价其在 AF 合并肿瘤患者中的疗效。

在恶性肿瘤患者的静脉血栓栓塞治疗中, NOAC 具有与 LMWH 类似的有效性和安全性, 以及更优越的便利性^[35-37]。而且, NOAC 是乳腺癌合并 AF 患者在辅助激素治疗期间进行抗凝治疗的一种有效和安全的选项^[38]。因此, NOAC 不仅是 AF 抗凝的新宠儿, 也将成为乳腺癌合并 AF 患者预防全身栓塞事件的新选择。

NOAC 也存在劣势。(1) NOAC 的代谢途径依赖于 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 系统 (达比加群、艾多沙班、阿哌沙班和利伐沙班) 和 CYP3A4 型细胞色素 P450 (阿哌沙班、利伐沙班)^[39]。而许多化疗药物是 P-gp 及 CYP3A4 的抑制剂或诱导剂, 二者联用会影响抗凝的疗效或安全性^[40]。例如, 他莫昔芬是一种用于激素受体阳性乳腺癌的药物, 可以抑制 CYP3A4 和 P-gp 途径^[41], 与 NOAC 联用可能增加出血风险, 应避免联用。(2) NOAC 的肾脏清除率各不相同, 达比加群为 80%, 艾多沙班为 50%, 利伐沙班为 35%, 阿哌沙班为 27%^[42], 因此肾功能不全会影响 NOAC 的吸收和代谢, 使 NOAC 的药物暴露增加, 加剧出血风险。《2022 ESC 心脏肿瘤病学指南》^[29] 不建议肌酐清除率 < 15 mL/min 的患者使用 NOAC。(3) 血小板减少也应得到重视, 通常与化疗、骨髓肿瘤侵袭等有关。因此, 在使用 NOAC 时应密切监测血小板水平, 当血小板计数 < 50 000/ μ L 时, 应避免使用 NOAC^[29]。

综上, 对于女性乳腺癌合并 AF 患者而言, 瓣膜性 AF 患者抗凝的唯一选择仍是 VKA; 而非瓣膜性 AF 患者可根据病情首选 NOAC, 尤其是亚洲人群^[43]; 如果存在严重 NOAC 药物相互作用、严重肝肾功能不全、血小板减少或 NOAC 不能耐受时, 则慎用 NOAC, 优先考虑 VKA 或 LMWH; 无论选择何种抗凝药物, 其治疗方案都应实现个体化。

4 AF 合并乳腺癌患者的其他风险

乳腺癌不仅增加了 AF 的发病率, 还增加了 AF 患者的全因死亡率和心血管死亡率^[6]。(1) 女性是 CHA₂DS₂-VASc 评分的危险因素之一, 乳腺癌的高凝状态及抗癌治疗使缺血风险进一步增加^[6, 44], 导致合并乳腺癌的 AF 患者卒中风险增加;(2) 乳腺癌及抗癌治疗引起的心脏结构重构, 不仅会诱发 AF, 也会增加心力衰竭的风险^[27], 而且 AF 本身也会诱发心力衰竭, 增加死亡风险;(3) 女性的 QT 间期比男性长, 抗乳腺癌治疗 (他莫昔芬、CDK4/6 抑制剂等) 会进一步延长 QT 间期^[45], 更易导致长 QT 综合征或尖端扭转型室性心动过速, 增加死亡率。

乳腺癌增加了 AF 患者的抗凝风险, 恢复并维持窦性节律至关重要。但乳腺癌患者合并很多延长 QT

间期的因素, 如激素治疗^[45], 而胺碘酮等抗心律失常药可延长 QT 间期, 因此 AF 的复律药物使用受限, 同时其他可延长 QT 间期的药物的使用也受限。

5 小结与展望

女性乳腺癌与 AF 之间存在密切联系, 但仍需更多研究深入了解其潜在的病理及分子机制。同时, 临床医生应更加重视乳腺癌患者发生 AF 的风险, 以便尽早诊断和治疗。另外, 抗凝作为 AF 治疗的基石, 在 AF 合并恶性肿瘤的综合管理中也是重中之重, CHA₂DS₂-VASc 评分和 HAS-BLED 评分均未将恶性肿瘤作为危险因素纳入 AF 相关评估, 因此未来需要开发新的缺血及出血风险评估工具, 以考虑到恶性肿瘤共病的风险, 指导抗凝治疗。目前此类患者治疗存在许多矛盾, 更需要多学科专家 (包括肿瘤学专家、心脏病学专家和血液学专家等) 合作明确相关诊疗指南, 指导临床治疗, 改善疾病远期预后, 提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [2] 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.
- [3] Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(10): 945-953.
- [4] Saliba W, Rennett HS, Gronich N, et al. Association of atrial fibrillation and cancer: analysis from two large population-based case-control studies[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190324.
- [5] D'Souza M, Smedegaard L, Madelaire C, et al. Incidence of atrial fibrillation in conjunction with breast cancer[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(3): 343-348.
- [6] 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.
- [7] Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(35): 2746-2751.
- [8] 曾军, 曹丽娟, 汪成, 等. 基于单中心的乳腺癌合并心房颤动患病率调查[J]. *中国临床医学*, 2021, 28(2): 169-172.
- [9] Lei S, Zheng R, Zhang S, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(11): 1183-1194.
- [10] Chan DSM, Abar L, Cariolou M, et al. World Cancer Research Fund International; Continuous Update Project—Systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk[J]. *Cancer Causes Control*, 2019, 30(11): 1183-1200.
- [11] Rogers PA, Bernard ML, Madias C, et al. Current evidence-based understanding

- of the epidemiology, prevention, and treatment of atrial fibrillation [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2018, 43(6):241-283.
- [12] Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Atrial fibrillation and obesity: reverse remodeling of atrial substrate with weight reduction [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(5):630-641.
 - [13] Ershaid N, Sharon Y, Doron H, et al. NLRP3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4375.
 - [14] Ajoalabady A, Nattel S, Lip GYH, et al. Inflammasome signaling in atrial fibrillation: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(23):2349-2366.
 - [15] Yoo S, Pfenniger A, Hoffman J, et al. Attenuation of oxidative injury with targeted expression of NADPH oxidase 2 short hairpin RNA prevents onset and maintenance of electrical remodeling in the canine atrium; a novel gene therapy approach to atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2020, 142(13):1261-1278.
 - [16] Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9):1500-1515.
 - [17] Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, et al. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation [J]. *Intern Emerg Med*, 2008, 3(3):227-231.
 - [18] 吕海辰, 夏云龙. 发展中的肿瘤心脏病学 [J]. *中国医刊*, 2019, 54(8):816-819.
 - [19] 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.
 - [20] Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision [J]. *Life Sci*, 2019, 218:112-131.
 - [21] Keramida K, Filippatos G, Farmakis D. Cancer treatment and atrial fibrillation: use of pharmacovigilance databases to detect cardiotoxicity [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(4):321-323.
 - [22] Menichelli D, Vicario T, Ameri P, et al. Cancer and atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms, and anticoagulation treatment [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2021, 66:28-36.
 - [23] Yuan M, Tse G, Zhang Z, et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6):e12475.
 - [24] ElZarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, et al. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79543.
 - [25] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8):474-502.
 - [26] Chokesuwattanaskul R, Chienthong K, Thongprayoon C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *QJM*, 2020, 113(2):79-85.
 - [27] Lee CW, Muo CH, Liang JA, et al. Atrial fibrillation is associated with morphine treatment in female breast cancer patients: a retrospective population-based time-dependent cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11):e3102.
 - [28] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1):104-132.
 - [29] 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*, 2022, 43(41):4229-4361.
 - [30] Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(11):978-988.
 - [31] Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16):e008987.
 - [32] Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial [J]. *Am J Med*, 2017, 130(12):1440-1448.
 - [33] Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2019, 5(2):145-152.
 - [34] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12):1139-1151.
 - [35] Mulder FI, van Es N, Kraaijpoel N, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: results from the Hokusai VTE Cancer study [J]. *Thromb Res*, 2020, 185:13-19.
 - [36] Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17):1599-1607.
 - [37] Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, et al. Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial [J]. *Chest*, 2022, 161(3):781-790.
 - [38] Pacholczak-Madej R, Bazan-Socha S, Zareba L, et al. Direct oral anticoagulants in the prevention of stroke in breast cancer patients with atrial fibrillation during adjuvant endocrine therapy: a cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 324:78-83.
 - [39] Sánchez-Fuentes A, Rivera-Caravaca JM, López-Gálvez R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and drug-food interactions: implications for clinical practice and potential role of probiotics and prebiotics [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8:787235.
 - [40] Olesen KKK, Wheeler M, Eikelboom JW. Oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation and cancer [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(2):194-196.
 - [41] Musgrave KM, Power K, Laffan M, et al. Practical treatment guidance for cancer-associated thrombosis—Managing the challenging patient: a consensus statement [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 171:103599.
 - [42] Steffel J, Verhamme P, Polpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16):1330-1393.
 - [43] Lee SR, Choi EK, Kwon S, et al. Oral anticoagulation in Asian patients with atrial fibrillation and a history of intracranial hemorrhage [J]. *Stroke*, 2020, 51(2):416-423.
 - [44] Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18):2779-2785.
 - [45] Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):878-894.

收稿日期:2022-12-08