

胰岛素样生长因子 2 受体在曲妥珠单抗治疗乳腺癌 相关心脏毒性中的作用与机制研究

柴雪祯¹ 曹中伟²

(1. 内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古自治区人民医院甲状腺乳腺外科, 内蒙古 呼和浩特 010010)

【摘要】 心脏毒性是曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者最常见的副作用,但其具体机制目前尚不清楚。胰岛素样生长因子 2 受体(IGF-2R)是一种广泛表达的多功能跨膜蛋白,其表达水平与心肌细胞病理损害的严重程度密切相关,且 IGF-2R 在乳腺癌患者的血清中表达含量增加。现综述曲妥珠单抗与 IGF-2R 各自引发心脏毒性的机制,并分析二者间潜在的关联性,为阐明曲妥珠单抗引发心脏毒性的机制提供新思路。

【关键词】 乳腺癌;曲妥珠单抗;人表皮生长因子受体 2;胰岛素样生长因子 2 受体;心脏毒性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.01.012

Role and Mechanism of Insulin-Like Growth Factor 2 Receptor in Cardiotoxicity Associated with Trastuzumab Treatment of Breast Cancer

CHAI Xuezheng¹, CAO Zhongwei²

(1. College of Graduate Studies, Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010110, Inner Mongolia, China;
2. Department of Thyroid and Breast Hernia Surgery, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Huhhot 010010, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 Cardiotoxicity is the most frequent side effect of trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer, but the exact mechanism is currently unknown. Insulin-like growth factor 2 receptor (IGF-2R) is a widely expressed multifunctional transmembrane protein, and its expression level is closely related to the severity of pathological damage of cardiomyocytes, and increased expression of IGF-2R in the serum of breast cancer patients. This article reviews the mechanism of cardiotoxicity induced by trastuzumab and IGF-2R respectively, and analyzes the potential correlation between them, providing new ideas for elucidating the mechanism of cardiotoxicity induced by trastuzumab.

【Keywords】 Breast cancer; Trastuzumab; Human epidermal growth factor receptor-2; Insulin-like growth factor 2 receptor; Cardiotoxicity

目前乳腺癌的发病率依旧逐年升高且发病年龄越来越年轻化,甚至一度超越肺癌成为“全球第一大癌”^[1]。在 15%~30% 的乳腺癌患者中,人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 基因过表达或扩增,这类乳腺癌复发率高、预后差、生存期短、总生存率低,被认为是最危险的乳腺癌亚型^[2]。近些年来基于靶向药物曲妥珠单抗在临床的应用,使得 HER-2 阳性乳腺癌患者总体生存率得到改善。但由于 HER-2 基因广泛存在于人体细胞中,心肌细胞中也同样存在 HER-2 基因,其正常表达与心肌细胞纤维小梁形成、心脏形态学发生、心肌细胞在损伤应激环境下的存活、心肌细胞分化成熟等生物

学过程密切相关^[3],因此在 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗中,特异性阻断 HER-2 基因使乳腺癌的进展得到控制,但同时阻断了其对心肌细胞的保护作用,从而导致心肌细胞发生损伤^[4]。一项荟萃^[5]分析中,曲妥珠单抗治疗导致 13.3% 的患者出现无症状的左心室功能不全和 1.9% 的患者出现严重的症状性心力衰竭。而曲妥珠单抗所导致的心脏毒性案例数在实际临床应用中可能远比回顾性分析得出的试验数据要多,因此为了给患者带来更好的远期生存获益,其对于心脏毒性的作用机制仍值得继续深入研究。

胰岛素样生长因子 2 受体 (insulin-like growth factor 2 receptor, IGF-2R) 是一种广泛表达的多功能跨

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2024-21-18)

通信作者:曹中伟, E-mail: caozhongwei9999@163.com

膜蛋白,同时也被称为“清除受体”,其在血清中的含量比血浆中高 10%,且无性别差异,可通过内化和溶酶体降解来稳定局部胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 浓度^[6]。通过酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测技术可对血清中 IGF-2R 的含量进行测定。部分研究表明,IGF-2R 与 IGF-2 结合后,不仅可在 IGF-2 的降解中发挥作用,而且可触发细胞内信号通路,有助于调节多种生理功能,如钙离子内流、乙酰胆碱释放和细胞迁移。此外,在 IGF-2R 的胞质结构域内存在一个假定的 G 蛋白结合位点,这表明 IGF-2R 能通过调节小的 G 蛋白,激活其信号传导通路,从而调节细胞代谢、发育和生长等多种生理功能。近年来,部分学者发现 IGF-2R 参与了心肌细胞损伤的过程,且参与了乳腺癌患者化疗药物所引发的心脏毒性,现对 IGF-2R、乳腺癌化疗药物曲妥珠单抗所致的心肌损伤进行综述,以期为今后曲妥珠单抗治疗所带来的心脏毒副作用的研究提供新的思路。

1 IGF-2R 概述

IGF-2R 由 15 个同源的细胞外重复结构域组成,是 IGF 发挥其生物学效应的重要受体,属于酪氨酸激酶受体家族。人体内 IGF-2R 主要由肝脏产生,IGF-2R 可结合多种配体,包括 IGF-1、IGF-2、甘露糖-6-磷酸蛋白、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和组织蛋白酶 D 的潜在形式,以及许多其他生长调节分子,如维甲酸、尿激酶型纤溶酶原激活物受体和神经调节蛋白。IGF-2R 具有多种生理功能,包括溶酶体酶的细胞内运输、TGF- β 的激活和 IGF-2 的降解^[7]。

2 IGF-2R 引起心肌细胞损伤的机制

2.1 IGF-2R 信号通路的过度激活

研究^[8]发现,在心肌细胞肥大的早期阶段 IGF-2R 表达上调,且过表达的 IGF-2R 与梗死心肌呈显著正相关。并且在病毒性心肌炎急性期心肌损伤时,IGF-2R 表达上调。心肌开始修复的同时 IGF-2R 表达逐渐下降,当下调 IGF-2R 表达时,将导致心肌细胞对凋亡刺激的敏感性降低,表明 IGF-2R 参与了心肌细胞的生长、凋亡及损伤^[9-10]。有研究^[11]发现,当 IGF-2 与细胞膜上的 IGF-2R 结合后,与受体偶联的磷脂酶 C 蛋白的 α 亚基活化,激活下游的磷脂酶 C,可引起心肌细胞损伤和凋亡。此外,IGF-2R 也可能参与了钙调神经磷酸酶的激活,进而促进心肌细胞线粒体依赖性凋亡^[12]。因此人们开始探索 IGF-2R 信号通路在心肌细胞损伤中的进一步作用。

当 IGF-2R 信号通路过度激活时可诱导心肌细胞肥大并上调心房钠尿肽和脑钠肽的表达,主要通过调节 G α_q 及其下游效应因子蛋白激酶 C α 和 Ca²⁺-钙调

蛋白依赖性蛋白激酶 II 的活性来实现,这一通路可能参与了病理性心脏重构和从适应性心肌肥厚到心力衰竭的进展^[6];IGF-2R 信号通路过度激活也可导致心肌细胞线粒体过度裂变造成线粒体的破碎,其主要机制是 IGF-2R 可激活细胞外信号调节激酶,促进动态相关蛋白 Drp1 磷酸化并转位至线粒体,诱导了线粒体膜电位的丧失从而导致线粒体碎裂,线粒体丢失和细胞死亡最终降低了心肌细胞的存活率;IGF-2R 信号通路过度激活还可能触发线粒体自噬,IGF-2R 可使 JNK 介导的 Bcl-2 基因在丝氨酸 87 位点处发生磷酸化,使其与 Beclin 1 分离,游离的 Beclin 1 可触发自噬膜延伸,从而触发了 Rab9 依赖性自噬体的形成,IGF-2R 也可通过促进 ULK1/Beclin 1 依赖性自噬膜的形成,直接激活 Beclin 1 依赖性自噬,触发线粒体自噬,最终降低了心肌细胞的存活率^[13]。

2.2 与血管紧张素 II 相关的心肌细胞损伤

当心肌细胞损伤,血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 表达含量增加时,IGF-2R 的表达含量也随之增加,并且当 IGF-2 和 IGF-2R 被阻断时,Ang II 的有害作用在心肌母细胞凋亡中似乎被极大地抑制,此外 Ang II 还可通过与 Ang II 1 型受体结合并激活下游的 c-Jun 氨基端激酶,降解热休克转录因子 2 (heat shock transcription factor 2, HSF2) 和沉默信息调节因子 1,从而导致 IGF-2R 的表达增强,进一步促进了心肌细胞肥大和凋亡^[14],并且发现在 Ang II 的刺激下,HSF2 表达上调^[15],过表达的 HSF2 可与 IGF-2R 的启动子结合,增加 IGF-2R 和其下游肥大标志物心房钠尿肽的表达,最终导致心肌细胞肥大,引起心脏功能障碍^[16]。

在针对 HER-2 阳性乳腺癌患者治疗的临床工作中,曲妥珠单抗与蒽环类药物的联合应用往往不可避免^[17],因而产生心脏毒性的风险也随之增加。曲妥珠单抗可通过增加心肌细胞氧化应激反应、抑制干扰神经调节蛋白 1 (neuregulin-1, NRG-1)/HER-2 信号通路、上调 Ang II 的水平、下调 DNA 拓扑异构酶 II β 的表达、激活核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 炎症小体等途径来增强多柔比星治疗后引发的心脏毒性。近年来,有研究^[18]发现,IGF-2R 参与了多柔比星所致心脏毒性的过程,并显著上调了心肌肥厚标志物心房钠尿肽和肌钙蛋白 I 的表达。那么 IGF-2R 是否参与曲妥珠单抗增强多柔比星所致心脏毒性的过程,IGF-2R 是否同时也参与曲妥珠单抗所致心脏毒性的过程,仍需进一步探索。

3 曲妥珠单抗概述

曲妥珠单抗 (赫赛汀) 是第一个针对 HER-2 的人源化单克隆抗体^[19],其使用时报道的最常见不良反应

为心脏毒性,包括:左心室功能障碍(无症状性左室射血分数下降)、充血性心力衰竭、心律失常、病态窦房结综合征、心房扑动以及可逆性心肌炎症和水肿等。其中以左室射血分数下降最为显著,充血性心力衰竭较为少见^[20]。据报道,曲妥珠单抗单独使用时心脏毒性风险为 4%,与抗肿瘤药物如蒽环类药物、环磷酰胺联合使用时为 27%,但其导致严重后果(如死亡或永久性残疾)并不常见。目前无报道称其对心脏的影响具有剂量依赖性,而且有相关研究认为曲妥珠单抗产生的心脏影响通常部分可逆,在标准治疗或停用曲妥珠单抗后,心功能等级和左室射血分数通常会有改善^[21]。

4 曲妥珠单抗引起心肌细胞损伤的机制

目前众多学者提出了不同的假说,但其引起心肌细胞线粒体琥珀酸脱氢酶活性下降、活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、线粒体膜电位崩溃和线粒体肿胀等组织病理学的改变已被证实。具体机制包括:(1)氧化应激学说。曲妥珠单抗可通过降低谷胱甘肽和一氧化氮等抗氧化分子的可用性,从而增高 ROS 水平使得心肌细胞氧化应激的易感性增加^[19,22]。(2)增加 Ang II 的表达。曲妥珠单抗也可通过促进内皮型一氧化氮合酶中 ROS 的增加,从而导致 Ang II 水平的增高,Ang II 抑制冠状动脉微血管中 NRG-1 活性,增高 NADPH 氧化酶水平, NADPH 氧化酶被认为是内皮细胞功能障碍的一个原因,因为它能在内皮细胞中产生大量的 ROS,这些过程最终导致内皮功能障碍,这是心力衰竭的一个重要因素^[23]。(3)干扰 NRG-1 信号通路。由于心肌细胞、内皮细胞均表达 HER-2,曲妥珠单抗可通过干扰 NRG-1 信号通路阻止 HER-2 与 NRG-1/HER-4 复合物的二聚化^[24]。曲妥珠单抗也可通过抑制 NRG-1 使 HER-2 去磷酸化,导致 PI3K/Akt、ERK/MAPK 信号通路的缺失,进而增加心力衰竭的易感性。(4)钙超载。曲妥珠单抗介导的 HER-2 信号通路失调还会导致线粒体通透性转换孔的破坏,增加钙离子过载,进一步产生 ROS 和心脏组织损伤,这些作用最终导致了心肌细胞的存活和增殖减少^[25]。(5)增加促炎因子的表达。包括肿瘤坏死因子- β 、白细胞介素-6 和 TGF- β 的过表达^[26],这可能是引起可逆性心肌炎症和水肿的原因。Sasaki 等^[27]发现 kallikrein5-PAR2 信号传导增强的促炎反应和对外部应激的易感性似乎也参与了曲妥珠单抗诱导心脏毒性的过程。(6)铁死亡。近来,有学者在曲妥珠单抗处理过的小鼠心肌细胞中发现前列腺素内过氧化物合酶 2 mRNA 显著增加,前列腺素内过氧化物合酶 2 是一种公认的铁死亡的生物学标志物,铁死亡是

不同于凋亡、坏死或自噬的一种铁依赖性氧化磷脂损伤的新型细胞死亡方式,在心肌细胞和成纤维细胞中极易发生,这一发现表明曲妥珠单抗可能通过 ErbB2/PI3K/Akt/Nrf2 通路的失活加剧线粒体氧化应激和铁死亡诱导,从而导致心肌细胞铁死亡,引起心脏毒性^[28]。(7)导致凋亡蛋白比值失衡。曲妥珠单抗的使用可引起线粒体抗凋亡蛋白(Bcl-xl)与促凋亡蛋白(Bcl-xs)的比值失衡,导致线粒体膜完整性的破坏,引起电子转运障碍、氧自由基产生和 ATP 生成减少等,最终引起心肌细胞受损^[23]。

5 总结与展望

HER-2 基因的广泛存在,使得众多学者开始探究阻断 HER-2 基因对患者所带来的副作用。众所周知,HER-2 和下游的 Akt、p70S6K 和 ERK1/2 通路参与了心肌细胞中肌动蛋白的聚合和肌原纤维蛋白的合成,并且 HER-2 还参与了抗氧化系统的调节,如谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶保护心肌细胞免受 ROS 相关的损伤^[29]。因此在 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗中,特异性阻断 HER-2 基因虽然使乳腺癌患者的生存期得到改善,但同时阻断了 HER-2 基因对心肌细胞的保护作用,从而导致心肌细胞发生损伤即心脏毒性,甚至导致患者终止治疗引起肿瘤复发。因此对于进一步明确曲妥珠单抗引发心脏毒性的产生机制变得刻不容缓。

综上,IGF-2R 可能通过以下几个方面参与曲妥珠单抗治疗乳腺癌后引发心脏毒性的过程:(1)通过 Ang II 参与心肌细胞的损伤。曲妥珠单抗可通过干扰 NRG-1 通路阻止 HER-2 与 NRG-1/HER-4 复合物的二聚化,促进血管内皮细胞中 ROS 的增加,从而导致 Ang II 水平的增高。而 Huang 等^[14]研究发现在 Ang II 的刺激下,IGF-2R 的表达会增加,IGF-2R 的表达增加会使线粒体形态和功能发生显著变化,并且可能触发线粒体自噬,从而引起心肌细胞的损伤和心力衰竭。(2)通过 TGF- β 参与心肌细胞的损伤。Kabel 等^[26]发现曲妥珠单抗治疗的小鼠心肌细胞中显示出 TGF- β 的过表达,这可能是引起可逆性心肌炎症和水肿的原因,而 IGF-2R 又可激活 TGF- β 。(3)通过 CD74/STAT1 信号通路参与心肌细胞的损伤。根据最新的一项 RNA 测序和生物信息学分析^[30],CD74/STAT1 信号通路可能在曲妥珠单抗诱导的心脏毒性中发挥重要作用。而 Huang 等^[14]研究表明 STAT1 可使 IGF-2R 表达含量增加引发心肌细胞损伤。但目前 IGF-2R 表达含量的增加是否参与了曲妥珠单抗治疗后引发的心脏毒性还未可知,国内外尚无 IGF-2R 与曲妥珠单抗治疗后引发心脏毒性的相关研究。接下来笔者团队

将会对曲妥珠单抗治疗后的乳腺癌患者进行 IGF-2R 血清学含量的测定,来进一步明确 IGF-2R 是否在曲妥珠单抗治疗乳腺癌患者后引发心肌细胞损伤的过程中产生作用,进而为阐明曲妥珠单抗治疗乳腺癌后引起心脏毒性的机制提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 彭珏. 乳腺癌,全球诊断人数最多的癌症[J]. 江苏卫生保健,2021(4):19.
- [2] Leemasawat K, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, et al. Mechanisms and potential interventions associated with the cardiotoxicity of ErbB2-targeted drugs: insights from in vitro, in vivo, and clinical studies in breast cancer patients [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(8):1571-1589.
- [3] Fedele C, Riccio G, Malara AE, et al. Mechanisms of cardiotoxicity associated with ErbB2 inhibitors[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(2):595-602.
- [4] Böker C, von Figura K, Hille-Rehfeld A. The carboxy-terminal peptides of 46 kDa and 300 kDa mannose 6-phosphate receptors share partial sequence homology and contain information for sorting in the early endosomal pathway [J]. *J Cell Sci*, 1997, 110(Pt 8):1023-1032.
- [5] Caron J, Nohria A. Cardiac toxicity from breast cancer treatment: can we avoid this? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(8):61.
- [6] Chu CH, Tzang BS, Chen LM, et al. IGF-Ⅱ/mannose-6-phosphate receptor signaling induced cell hypertrophy and atrial natriuretic peptide/BNP expression via Galphaq interaction and protein kinase C- α /CaMK Ⅱ activation in H9c2 cardiomyoblast cells[J]. *J Endocrinol*, 2008, 197(2):381-390.
- [7] Leroith D, Holly JMP, Forbes BE. Insulin-like growth factors: ligands, binding proteins, and receptors[J]. *Mol Metab*, 2021, 52:101245.
- [8] Huang CY, Hao LY, Buetow DE. Hypertrophy of cultured adult rat ventricular cardiomyocytes induced by antibodies against the insulin-like growth factor (IGF)-Ⅰ or the IGF-Ⅰ receptor is IGF-Ⅱ-dependent[J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 233(1-2):65-72.
- [9] Chen Z, Ge Y, Kang JX. Down-regulation of the M6P/IGF-Ⅱ receptor increases cell proliferation and reduces apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes[J]. *BMC Cell Biol*, 2004, 5:15.
- [10] Lee SD, Chu CH, Huang EJ, et al. Roles of insulin-like growth factor Ⅱ in cardiomyoblast apoptosis and in hypertensive rat heart with abdominal aorta ligation[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(2):E306-E314.
- [11] 陈元元, 范晓晨. 胰岛素样生长因子受体在病毒性心肌炎小鼠心肌中的表达[J]. *广东医学*, 2015, 36(6):832-835.
- [12] Chu CH, Tzang BS, Chen LM, et al. Activation of insulin-like growth factor Ⅱ receptor induces mitochondrial-dependent apoptosis through G α q and downstream calcineurin signaling in myocardial cells[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(6):2723-2731.
- [13] Huang CY, Lai CH, Kuo CH, et al. Inhibition of ERK-Drp1 signaling and mitochondria fragmentation alleviates IGF-Ⅱ R-induced mitochondria dysfunction during heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 122:58-68.
- [14] Huang CY, Kuo WW, Yeh YL, et al. ANG Ⅱ promotes IGF-Ⅱ R expression and cardiomyocyte apoptosis by inhibiting HSF1 via JNK activation and SIRT1 degradation[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8):1262-1274.
- [15] Huang CY, Pai PY, Kuo CH, et al. p53-mediated miR-18 repression activates HSF2 for IGF-Ⅱ R-dependent myocyte hypertrophy in hypertension-induced heart failure[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8):e2990.
- [16] Huang CY, Kuo CH, Pai PY, et al. Inhibition of HSF2 SUMOylation via MEL18 upregulates IGF-Ⅱ R and leads to hypertension-induced cardiac hypertrophy [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 257:283-290.
- [17] Uriarte-Pinto M, Escolano-Pueyo Á, Gimeno-Ballester V, et al. Trastuzumab, non-pegylated liposomal-encapsulated doxorubicin and paclitaxel in the neoadjuvant setting of HER-2 positive breast cancer [J]. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(2):446-453.
- [18] Huang CY, Kuo WW, Lo JF, et al. Doxorubicin attenuates CHIP-guarded HSF1 nuclear translocation and protein stability to trigger IGF-Ⅱ R-dependent cardiomyocyte death[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(11):e2455.
- [19] Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity [J]. *Cancer*, 2002, 95(7):1592-1600.
- [20] Nicolazzi MA, Carniceelli A, Fuorlo M, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7):2175-2185.
- [21] Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. [2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines] [J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74(11):1193-1233.
- [22] Wu Q, Bai B, Tian C, et al. The molecular mechanisms of cardiotoxicity induced by HER2, VEGF, and tyrosine kinase inhibitors: an updated review [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(3):511-524.
- [23] Gordon LI, Burke MA, Singh AT, et al. Blockade of the erbB2 receptor induces cardiomyocyte death through mitochondrial and reactive oxygen species-dependent pathways[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(4):2080-2087.
- [24] Hedhli N, Huang Q, Kalinowski A, et al. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury[J]. *Circulation*, 2011, 123(20):2254-2262.
- [25] Shirmard LR, Shabani M, Moghadam AA, et al. Protective effect of curcumin, chrysin and thymoquinone injection on trastuzumab-induced cardiotoxicity via mitochondrial protection[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(7):663-675.
- [26] Kabel AM, Elkhoely AA. Targeting proinflammatory cytokines, oxidative stress, TGF- β 1 and STAT-3 by rosuvastatin and ubiquinone to ameliorate trastuzumab cardiotoxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93:17-26.
- [27] Sasaki R, Kurebayashi, Eguchi H, et al. Involvement of kallikrein-PAR2-proinflammatory pathway in severe trastuzumab-induced cardiotoxicity [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(10):3449-3462.
- [28] Sun L, Wang H, Yu S, et al. Herceptin induces ferroptosis and mitochondrial dysfunction in H9c2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2):17.
- [29] Ye T, Yang W, Gao T, et al. Trastuzumab-induced cardiomyopathy via ferroptosis-mediated mitochondrial dysfunction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 206:143-161.
- [30] Hou H, Xu Y, Xie M, et al. Exploring the potential molecular mechanism of trastuzumab-induced cardiotoxicity based on RNA sequencing and bioinformatics analysis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208:115388.

收稿日期:2024-06-25