

• 综 述 •

顺铂心脏毒性的研究进展

崔亚萌¹, 齐 新^{2*}, 魏丽萍², 刘 玥²

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津市人民医院, 天津 300121

摘 要: 作为广谱的细胞毒性抗肿瘤药物, 顺铂具有显著的临床疗效, 但随着剂量增加出现的心脏毒性反应明显增加了肿瘤患者心血管疾病的风险。目前顺铂产生心脏毒性的机制主要包括细胞毒作用、氧化应激与炎症、心肌细胞凋亡和相关信号通路。重视顺铂心脏毒性的机制, 加强对化疗患者心脏的监护与管理, 积极研发特效的心脏保护剂, 以提高化疗的质量。主要对顺铂产生心脏毒性的临床表现、病理特征、作用机制、药物相互作用及临床防护措施的研究进展进行综述。

关键词: 顺铂; 心脏毒性; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)02-0351-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.044

Research progress on cardiotoxicity induced by cisplatin

CUI Ya-meng¹, QI Xin², WEI Li-ping², LIU Yue²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Union Medicine Center, Tianjin 300121, China

Abstract: As a commonly used cytotoxic antitumor drug, cisplatin has a major clinical efficacy. However, dose-dependent cardiotoxicity significantly increased the risk of cardiovascular disease. The mechanism of cardiotoxicity induced by cisplatin mainly includes cytotoxic effect, oxidative stress and inflammation, myocardium cell apoptosis, and related signaling pathways. The mechanism of cardiotoxicity induced by cisplatin is valued, the monitoring and management of heart of chemotherapy patients is strengthened, and new protective drugs to improve quality of chemotherapy are developed. Research progress on clinical manifestation, pathological characteristics, mechanism, drug interactions, and clinical preventive measures were summarized in this paper.

Key words: cisplatin; cardiotoxicity; mechanism; research progress

化学疗法是肿瘤治疗的主要手段之一, 但很多化疗药物(包括蒽环类、烷化剂、顺铂、抗细胞微管剂、抗代谢类及分子靶向药物)均被证实存在一定程度的心脏毒性。作为广谱的细胞毒性药物, 顺铂具有显著的临床疗效和低廉的价格, 是化疗中不可缺少的药物, 但随着剂量增加出现的心血管毒性反应同肾毒性、耳毒性和神经毒性一样日渐受到重视。近年来已有顺铂治疗中出现的心功能不全^[1-2]、心动过缓^[3]、心绞痛^[4]、急性心肌梗死^[5]、心律失常^[6]、栓塞事件^[7]的病例报道, 这不仅限制了顺铂在临床中

的应用, 也极大地增加了肿瘤生存患者心血管疾病的风险, 影响其生活质量。目前顺铂心脏毒性的机制尚不明确, 也没有确切的药物证实能够作为顺铂心脏毒性的保护剂。为避免或减轻化疗过程中对心脏造成严重损伤, 提高化疗的质量, 本文对顺铂产生心脏毒性的临床表现、病理特征、作用机制、药物相互作用及临床防护措施的研究进展进行综述。

1 临床表现

目前认为顺铂心脏毒性呈剂量、浓度相关性, 即根据给药总量、给药方式分为急性心脏毒性和慢

收稿日期: 2016-11-16

基金项目: 天津市卫生计生委科技基金资助项目(2015KG110)

作者简介: 崔亚萌, 研究方向为心血管疾病的基础与临床。E-mail: 6726392cuicui@sina.com

*通信作者 齐 新, 教授, 博士生导师, 研究方向为心血管疾病的基础与临床。E-mail: qixinx2011@126.com

性心脏毒性。急性心脏毒性表现为患者在给药后短期内出现胸痛、心悸、急性心肌梗死、血压升高以及血流动力学紊乱等一系列表现。一项回顾性研究发现在顺铂治疗中出现心脏不良反应的患者 77% 表现为急性心脏毒性^[8]。Chowdhury 等^[9]报道了在接受顺铂治疗过程中, 67% 患者于监护中发现无症状性室上性心动过速或室性心动过速, 此类心律失常停药后多可自行缓解。另外, 临床上顺铂短期治疗中出现的显著的 QT 间期延长已受到重视, 因为这可能并发恶性室性心律失常^[10]。顺铂慢性心脏毒性主要表现在剂量累积产生的慢性心功能不全, 心肌缺血、心室肥厚。一项研究对接受包括顺铂在内的化疗药物治疗的睾丸癌患者随访至少 10 年, 发现 6% 患者发生急性心肌梗死和心绞痛, 7.1% 被确诊为冠心病, 33% 患者存在左室舒张功能障碍^[11]。在顺铂慢性心脏毒性大鼠模型的研究中, 经 Langendorff 离体心脏灌流系统检测证实顺铂可显著降低冠脉血流量和心率, 增加左室收缩压和左室收缩最大速率^[12], 这可能是顺铂相关的不稳定性心绞痛、冠脉栓塞事件发生的原因之一。

2 病理特征

大鼠单剂量腹腔注射诱导急性心毒性病理切片证实顺铂可诱导心肌细胞坏死, 出现细胞核固缩, 间质水肿, 细胞空泡变性, 并伴有巨噬细胞和淋巴细胞浸润^[13]。而在慢性心毒性切片中可见心肌纤维排列紊乱, 部分肌纤维断裂, 成纤维细胞增殖, 细胞核空泡样变, 胞质坏死区域内可见不同程度增多的嗜伊红细胞; 整个心肌脉管系统可见扩张、充血、出血, 心肌小动脉和微动脉管腔增厚、闭塞, 主动脉及冠状动脉切片可见内膜损伤甚至缺失, 中膜平滑肌增殖, 管腔狭窄, 外膜可见不同程度水肿^[12, 14]。由此可见, 顺铂对心脏毒性作用呈明显的剂量和浓度相关性, 并且, 对心肌细胞及血管内皮细胞都能够产生不同程度的打击。

3 作用机制

对于顺铂产生心脏毒性的具体作用机制尚不十分明确, 现有的研究证实顺铂产生心脏毒性是多因素共同参与的结果, 包括顺铂的细胞毒作用、氧化应激与炎症、心肌细胞凋亡和相关信号通路, 这些因素相互影响, 互为因果, 共同导致心脏毒性的发生发展。

3.1 细胞毒作用

以往的研究认为顺铂进入细胞后, 在含水环境

中受 DNA 静电力影响向细胞核迁移, 与细胞 DNA 形成顺铂加合物, 通过抑制肿瘤细胞 DNA 复制与转录达到抗肿瘤效果。但近年研究证实顺铂在进入细胞后仅有 1% 与细胞核 DNA 结合, 大部分药物与细胞内磷脂质、膜蛋白、细胞骨架、RNA 及线粒体 DNA 结合^[15]。Preston 等^[16]在研究中发现包括铂类在内的细胞毒药物作用于线粒体 DNA 比细胞核 DNA 更加敏感; 有研究利用离心技术除去头颈部肿瘤细胞中细胞核, 发现细胞质仍对顺铂呈剂量相关性敏感, 并伴有 caspase 3 和细胞色素 C (cyt-C) 的相关性升高^[13], 这些结果在小鼠肿瘤细胞线粒体中同样得到证实。心肌细胞因旺盛的能量代谢而较其他细胞具有更多的线粒体, 但包括顺铂在内的细胞毒性药物的攻击, 造成心肌细胞能量代谢障碍, 并最终走向凋亡或坏死。

3.2 氧化应激与炎症

正常人体内存在抗氧自由基系统, 包括超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-px) 和过氧化物酶 (POD), 它们通过各自的反应清除氧自由基 (ROS)。顺铂化疗过程中 ROS 在形成脂质自由基后引发脂质过氧化反应增强, 导致心肌组织中丙二醛 (MDA) 的量增多, SOD 系统活性降低, 谷胱甘肽 (GSH) 水平降低, 从而导致心肌细胞损伤。脂质过氧化反应同时可使细胞膜通透性增加, Ca^{2+} 内流增加, 造成细胞内钙超载; 其次, ROS 可以直接损伤线粒体, 使线粒体通透性转换孔 (mPTP) 开放导致线粒体膜电位下降, 线粒体肿胀、断裂, cyt-C 释放入胞浆, 激活 caspase 级联反应, 启动心肌细胞的凋亡, 这与体内外实验中 ROS 直接或间接诱导心肌细胞凋亡的结果一致; 再次, 氧化应激可以激活 p53, 而后者反过来可以直接激活 Bax, 促进细胞凋亡。已有一些研究在顺铂诱导心毒性模型中运用抗氧化药物如水飞蓟宾、 α -硫辛酸和丙酰左旋肉碱可以有效的改善顺铂产生的血流动力学的改变, 降低抗氧化酶的活性, 稳定线粒体膜电位, 增加 ATP 的合成, 抑制心肌细胞凋亡^[17-18]。研究表明核因子 Nrf2/血红素氧化酶-1 (HO-1) 通路在抗氧化应激、抗炎过程中发挥重要作用, 当受到氧化应激刺激时, Nrf2 由胞浆转移入核, 启动抗氧化应激蛋白的基因转录, 进而提高细胞的抗炎、抗氧化应激能力, 这不仅在缺氧/复氧细胞模型中得到证实, 在顺铂诱导的小鼠心毒性模型中也得到验证^[15]。不仅如此, Lee 等^[19]在

顺铂诱导的肾毒性和肝毒性模型中证实人参皂苷 Rg₃ 可以通过降低 Nrf2 介导的 HO-1 的表达, 进而清除 ROS。

当受到有毒物质的侵袭后, 细胞或组织产生炎症反应是必不可少的。不少研究证实心肌细胞受到顺铂毒性作用后产生大量炎症因子和趋化因子, 造成核转录因子 (NF- κ B) 核转位, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的产生增加, 中性粒细胞的浸润, 最终造成心肌细胞和组织的损伤^[9, 20]。减轻心肌细胞与组织炎症可能有助于缓解顺铂心脏毒性^[17]。

3.3 心肌细胞凋亡

死亡受体信号转导通路是诱导细胞凋亡的主要途径之一, 目前已知的死亡受体介导的信号转导途径包括肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 途径、Fas (又称 CD95 或 Apo-1) /Fas L 途径和 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 3 种。众所周知, Fas 通路的激活是包括顺铂在内的细胞毒药物共同的作用机制, 即 Fas L/Fas R 相结合, 募集结合蛋白 FADD 与之结合形成死亡受体复合物, 进而导致 caspase-8 前体的自我激活, 引发凋亡^[21]。但对于 Fas 通路调控心肌细胞凋亡的机制受到质疑, 首先在于心肌细胞通常对 Fas 介导的凋亡并不敏感, 这和 Park 等^[22]在顺铂诱导的 LLC-PK1 细胞模型研究中的观点一致, 他认为顺铂诱导的由 Fas 通路调控的细胞凋亡可能只在某些特定的细胞, 如白血病、肺癌、卵巢癌细胞等, 并且在研究中发现低剂量顺铂 (8~10 μ mol) 可以激活细胞内源性线粒体凋亡通路, 使 cyt-C 释放入胞质, 与凋亡激活因子连接, 启动下游 caspase-9 触发凋亡, 而高剂量顺铂 (300~1 000 μ mol) 则激活细胞 Fas 通路, 进而活化 caspase-8, 这与 Lieberthal 等^[23]早期提出的观点一致。因此, 顺铂产生心脏毒性的机制与线粒体凋亡通路 (又称内源性凋亡通路) 密不可分。

线粒体凋亡通路在哺乳动物细胞凋亡的过程中发挥核心作用, 这在线粒体丰富的心肌细胞中尤为重要, 此通路受到 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 家族中的唯 BH3 域蛋白的调控、激活。该类蛋白因只存在一个 BH3 结构域而命名, 包括 Bid、Bad、Noxa、Bim、Puma、Bik 等。目前认为 Bcl-2 家族调节凋亡的机制可能分为膜通透性转换孔 (PT) 依赖和非 PT 孔依赖两种途径: 在不同凋亡信号的刺激下, 唯 BH3 蛋白活化并移动到线粒体表面, 与 Bcl-2 抗凋亡成员结合使其构象发生改变, 进而通过或不通过

PT 孔释放 cyt-C, 活化 caspase 9 和 caspase 3 启动凋亡。Huang 等^[24]在氧糖剥夺/复氧 H9C2 心肌细胞模型中发现 Bim 依赖 caspase 3 促进线粒体凋亡, 而沉默 Bim 则能减轻细胞毒性, 证明了 Bim 在心肌线粒体凋亡途径中的重要性; 另一个 Bcl-2 亚家族成员 BNIP3 蛋白被证实能够促进缺血再灌注损伤小鼠心肌细胞凋亡, 进而加剧左室收缩和舒张功能障碍, 而 BNIP3 基因敲除小鼠则呈现相反的结果。因此, 通过敲除基因 BNIP3 阻止缺血性心脏病心肌细胞凋亡对于改善患者心功能, 延缓心室重构可能存在一定意义^[25]。

3.4 相关信号通路

近年来研究显示丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路家族中的细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路、c-Jun 氨基酸末端激酶 (JNK) 和 P38 激酶信号通路在细胞凋亡过程中发挥重要作用。ERK 信号通路的激活介导细胞凋亡已经在顺铂诱导的多种细胞模型中得到验证, 包括人宫颈癌 HeLa 细胞^[26-27]、HK-2 近端肾小管上皮细胞模型^[28]和血小板模型^[29]。虽然 ERK 信号通路在顺铂诱导的心脏毒性模型中的作用尚未得到证实, 但其通过激活 ERK 信号通路诱导肿瘤细胞凋亡的机制却是毋庸置疑的, 因此, 不能排除顺铂在诱导肿瘤细胞凋亡的同时达到一定浓度后可能过度激活 ERK 信号通路进而诱导正常心肌细胞凋亡, 即凋亡过度。虽然这有可能会影响抗肿瘤治疗的效果, 但治疗前心血管疾病风险的评估却是必要的。另外, 研究证实蛋白激酶 (AKT/PKB) 信号通路、P38 激酶信号通路及 JNK 信号通路、P53 基因在顺铂诱导细胞凋亡的肾毒性模型中分别发挥不同作用^[17], 但在心脏毒性中的作用尚不确切。

4 药物相互作用

心脏毒性最早因阿霉素化疗失败而发现, 此后的几十年随着阿霉素毒性机制的逐步明确, 从第 1 个心脏保护剂右丙亚胺的发现, 到 2012 年欧洲临床肿瘤学会 (ESMO) 发布化疗药、靶向剂及放疗心血管毒性防治指南^[30], 化疗药物产生心脏毒性已经受到全世界关注。目前对于顺铂心脏毒性仅限于动物、细胞研究和临床案例报道, 对于其作用于心脏、血管损伤的机制多认为与细胞、线粒体 DNA 损伤, 氧化应激, 细胞凋亡有关, 并且针对不同机制进行了相关药物的研究, 如白藜芦醇、夹竹桃麻素、 α -硫辛酸、丙酰左旋肉碱可通过抗氧自由基保护心肌^[12, 15-16, 31]; 花青素

可以通过调节 ERK、AKT 信号通路抑制 ROS 介导的细胞 DNA 的损害^[25]；*N*-乙酰半胱氨酸可以增加顺铂慢性心毒性大鼠的冠脉血流量和心率，修复大鼠心肌组织的损伤^[11]。但需要注意的是，首先，这些研究多采用正常动物或细胞模型，在研究保护作用时未考虑其对癌细胞的影响；其次，这些药物目前仅限于动物、细胞模型研究，其在人体内能否发挥同样的保护作用并应用于临床仍需要更多的临床研究和数据支持；再次，应考虑它们发挥保护作用是否影响抗癌效果。因为有些药物发挥保护作用的机制可能与顺铂抗癌作用的机制、通路相反，因此可能会影响顺铂抗癌的临床疗效，这也是今后的研究需要注意的方面。

5 临床防护措施

顺铂心脏毒性是临床工作者亟待重视的问题之一，加强对顺铂化疗患者心脏防护措施应从以下几方面入手：首先，应个体化治疗。针对患者不同年龄、不同肿瘤、不同体质状况、不同病史进行累积剂量、给药周期、药物方案的评估，对既往存在心血管疾病，进行过放疗的患者也应结合患者病情进行给药；其次，评估、监测心功能。对心功能的评估与监测是肿瘤心脏病学临床实践的必要措施，需贯穿整个治疗过程。可通过心脏超声、心电图、心肌酶学标记物、磁共振成像对心功能的降低，心率的改变，心律失常，心肌缺血进行监测并及早发现，肌钙蛋白（cTns）对化疗药所致的心脏毒性具有一定的预测价值，对心功能的监测较心脏超声更为敏感^[32]。B 型钠尿肽与心力衰竭密切相关，可用于评价心功能。另外抗肿瘤治疗时必须同时兼顾存在的心血管疾病^[33]，如肿瘤患者同时合并高血压、高胆固醇血症，需同时进行降压、调脂治疗。除非存在禁忌，短期内行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的患者也应在一段时间内服用指南推荐的抗血小板药物；再次，根据临床需要，适当加用心脏保护药物。目前尚没有特效药物能够防治顺铂心脏毒性，但指南推荐血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂可作为肿瘤伴有冠心病、血运重建术后、心力衰竭患者心脏保护的药物^[27]。其他的心脏保护剂曲美他嗪、左卡尼汀、辅酶 Q₁₀、*N*-乙酰半胱氨酸能否改善心脏毒性尚需要更多的研究来证实。

6 结语

顺铂作为广谱的细胞毒性化疗药物具有显著的临床疗效，但剂量相关的心脏毒性不仅限制了其在

临床中的应用，也大大增加了肿瘤患者心血管疾病的发病风险。在积极研究顺铂心脏毒性的作用机制，研发特异的心脏保护剂的同时，临床肿瘤学与心血管病学医生应进行更多的沟通交流，对顺铂产生的心脏毒性给予更多的重视，优化治疗方案，动态监测心功能变化，在减轻心脏损伤的同时提高肿瘤患者的化疗质量。

参考文献

- [1] Ma H, Jones K R, Guo R, *et al*. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: role of endoplasmic reticulum stress [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(4): 460-465.
- [2] Rowinsky E K, Eisenhauer E A, Chaudhry V, *et al*. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol) [J]. *Semin Oncol*, 1993, 20(4 Suppl 3): 1-15.
- [3] Pai V B, Nahata M C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention [J]. *Drug Saf*, 2000, 22(4): 263-302.
- [4] Khan S, Chen C L, Brady M S, *et al*. Unstable angina associated with cisplatin and carboplatin in a patient with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(18): e163-e164.
- [5] Ryberg M. Recent advances in cardiotoxicity of anticancer therapies [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2012: 555-559.
- [6] 刘 敏, 庆麦芳. 顺铂的心脏毒性(附 3 例报告) [J]. 陕西肿瘤医学, 2001, 9(1): 48-49.
- [7] Moore R A, Adel N, Riedel E, *et al*. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3466-3473.
- [8] Kounis N G, Cervellin G, Lippi G. Cisplatin-induced bradycardia: cardiac toxicity or cardiac hypersensitivity and Kounis syndrome? [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 817-818.
- [9] Chowdhury S, Sinha K, Banerjee S, *et al*. Taurine protects cisplatin induced cardiotoxicity by modulating inflammatory and endoplasmic reticulum stress responses [J]. *Biofactors*, 2016; 42(6): 647-664.
- [10] Schlumbrecht M P, Hehr K. Cisplatin-induced bradycardia and the importance of the QT interval [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21(2): 157-160.
- [11] Meinardi M T, Gietema J A, van der Graaf W T, *et al*. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(8): 1725-1732.

- [12] Rosic G, Selakovic D, Joksimovic J, *et al.* The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 242: 34-46.
- [13] Wang J, He D, Zhang Q, *et al.* Resveratrol protects against cisplatin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(6): 675-680.
- [14] Dasari S, Tchounwou P B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364-378.
- [15] Cullen K J, Yang Z, Schumaker L, *et al.* Mitochondria as a critical target of the chemotherapeutic agent cisplatin in head and neck cancer [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(1): 43-50.
- [16] Preston T J, Abadi A, Wilson L, *et al.* Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: potential for drug development [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 49(1/2): 45-61.
- [17] El-Sawalhi M M, Ahmed L A. Exploring the protective role of apocynin, a specific NADPH oxidase inhibitor, in cisplatin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 207: 58-66.
- [18] El-Awady el S E, Moustafa Y M, Abo-Elmatty D M, *et al.* Cisplatin-induced cardiotoxicity: mechanisms and cardioprotective strategies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 335-341.
- [19] Lee C K, Park K K, Chung A S, *et al.* Ginsenoside Rg3 enhances the chemosensitivity of tumors to cisplatin by reducing the basal level of nuclear factor erythroid 2-related factor 2-mediated heme oxygenase-1/NAD(P)H quinone oxidoreductase-1 and prevents normal tissue damage by scavenging cisplatin-induced intracellular reactive oxygen species [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(7): 2565-2574.
- [20] Ramesh G, Reeves W B. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(6): 835-842.
- [21] Friesen C, Fulda S, Debatin K M. Cytotoxic drugs and the CD95 pathway [J]. *Leukemia*, 1999, 13(11): 1854-1858.
- [22] Park M S, De Leon M, Devarajan P. Cisplatin induces apoptosis in LLC-PK1 cells via activation of mitochondrial pathways [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(4): 858-865.
- [23] Lieberthal W, Triaca V, Levine J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis [J]. *Am J Physiol*, 1996, 270(4 Pt 2): F700-F708.
- [24] Huang C, Li J, Hong K, *et al.* BH3-only protein Bim is upregulated and mediates the apoptosis of cardiomyocytes under glucose and oxygen-deprivation conditions [J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(3): 318-325.
- [25] Diwan A, Krenz M, Syed F M, *et al.* Inhibition of ischemic cardiomyocyte apoptosis through targeted ablation of Bnip3 restrains postinfarction remodeling in mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2825-2833.
- [26] Wang X, Martindale J L, Holbrook N J. Requirement for ERK activation in cisplatin-induced apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(50): 39435-39443.
- [27] Sheridan C, Brumatti G, Elgendy M, *et al.* An ERK-dependent pathway to Noxa expression regulates apoptosis by platinum-based chemotherapeutic drugs [J]. *Oncogene*, 2010, 29(49): 6428-6441.
- [28] Gao S, Chen T, Choi M Y, *et al.* Cyanidin reverses cisplatin-induced apoptosis in HK-2 proximal tubular cells through inhibition of ROS-mediated DNA damage and modulation of the ERK and AKT pathways [J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(1): 36-46.
- [29] Zhang W, Zhao L, Liu J, *et al.* Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(1): 81-91.
- [30] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 Suppl 7: vii155- vii166.
- [31] Aleisa A M, Al-Majed A A, Al-Yahya A A, *et al.* Reversal of cisplatin-induced carnitine deficiency and energy starvation by propionyl-L-carnitine in rat kidney tissues [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(12): 1252-1259.
- [32] Adamcova M, Lencova-Popelova O, Jirkovsky E, *et al.* Experimental determination of diagnostic window of cardiac troponins in the development of chronic anthracycline cardiotoxicity and estimation of its predictive value [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 358-367.
- [33] Yeh E T. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy [J]. *Annu Rev Med*, 2006, 57: 485-498.