

结直肠癌化疗药物的心脏毒性和干预策略研究进展

李宗生, 胡雅宁, 陈传军*

内蒙古医科大学第三附属医院 内蒙古包钢医院 心内科, 内蒙古 包头 014010

摘要: 结直肠癌是严重威胁人们健康的重大疾病。结直肠癌常用化疗药物 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂的心脏毒性机制更复杂, 临床表现更具变异性。5-氟尿嘧啶可引发从心绞痛到致命性心肌梗死的冠状动脉痉挛, 其前体药物卡培他滨在带来用药便利的同时, 亦存在直接心肌损伤的风险, 而奥沙利铂所致严重心律失常的病例报告也提示其心脏安全性不容忽视。总结了结直肠癌常用化疗药物 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂的心脏毒性特征和机制, 探讨了心脏毒性的全程监测和干预策略, 为提升结直肠癌化疗相关心脏毒性的防控水平提供循证依据和思路借鉴。

关键词: 5-氟尿嘧啶; 卡培他滨; 奥沙利铂; 结直肠癌; 心脏毒性; 干预策略

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)05 - 1511 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.047

Research progress on cardiotoxicity and intervention strategies of chemotherapy drugs for colorectal cancer

LI Zongsheng, HU Yaning, CHEN Chuanjun

Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baogang Hospital of Inner Mongolia, Baotou 014010, China

Abstract: Colorectal cancer is a major disease that seriously threatens people's health. The cardiotoxicity mechanisms of commonly used chemotherapy drugs for colorectal cancer, such as 5-fluorouracil, capecitabine, and oxaliplatin, are more complex and the clinical manifestations are more variable. 5-Fluorouracil can cause coronary artery spasms ranging from angina to fatal myocardial infarction. While its precursor drug capecitabine brings convenience to medication, there is also a risk of direct myocardial damage. Case reports of severe arrhythmia caused by oxaliplatin also suggest that its cardiac safety cannot be ignored. This article summarizes the cardiotoxicity characteristics and mechanisms of commonly used chemotherapy drugs for colorectal cancer, including 5-fluorouracil, capecitabine, and oxaliplatin. It explores the full monitoring and intervention strategies for cardiotoxicity, providing evidence-based evidence and reference for improving the prevention and control of chemotherapy related cardiotoxicity in colorectal cancer.

Key words: 5-fluorouracil; capecitabine; oxaliplatin; colorectal cancer; cardiotoxicity; intervention strategy

结直肠癌是严重威胁人们健康的重大疾病。近年来, 基于氟尿嘧啶类和奥沙利铂的化疗方案极大地提升了结直肠癌患者的生存率, 但随之而来的治疗相关毒性, 尤其是心脏毒性, 正成为肿瘤学家和心脏病学家共同面临的严峻挑战^[1]。如何在有效抗肿瘤的同时保障患者的心血管安全是实现结直肠癌“全程管理、优质生存”目标的核心议题之一。与广为人知的蒽环类药物心肌病不同, 结直肠癌常用化疗药物 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂的心

脏毒性机制更复杂, 临床表现更具变异性。5-氟尿嘧啶可引发从心绞痛到致命性心肌梗死的冠状动脉痉挛, 其前体药物卡培他滨在带来用药便利的同时, 亦存在直接心肌损伤的风险, 而奥沙利铂所致严重心律失常的病例报告也提示其心脏安全性不容忽视^[2]。这些毒性反应可能急性发生, 也可能延迟出现, 且常因患者高龄、合并心血管基础疾病等危险因素而加剧, 给临床识别和处理带来极大困难。当前防控体系主要面临 3 大瓶颈: 其一, 预警

收稿日期: 2025-12-29

基金项目: 中国金属学会冶金安全与健康分会健康卫生科研项目 (jkws202304); 包头市卫生健康科技计划项目 (Wsjkkj2022078)

作者简介: 李宗生, 男, 主要从事及心血管临床药学研究。E-mail: li18947210630@163.com

*通信作者: 陈传军, 男, 主要从事及心血管临床药学研究。E-mail: wp040727@126.com

滞后, 现有生物标志物对亚临床期损伤的敏感性有限; 其二, 风险评估粗放, 缺乏整合药物、患者基因表型和基础状态的精准分层工具; 其三, 干预被动, 多局限于毒性发生后的停药或对症处理, 缺乏前瞻性、针对性的防护手段。这凸显了深化机制研究和推动管理范式变革的紧迫性。本文总结了结直肠癌常用化疗药物 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂的心脏毒性特征和机制, 探讨了心脏毒性的全程监测和干预策略, 为提升结直肠癌化疗相关心脏毒性的防控水平提供循证依据和思路借鉴。

1 心脏毒性特征和机制

1.1 5-氟尿嘧啶的心脏毒性特征和机制

5-氟尿嘧啶是仅次于蒽环类药物的第 2 大化疗相关心脏毒性风险药物, 其毒性可呈急性或迟发性表现。研究表明, 高剂量 5-氟尿嘧啶可激活蛋白酶 C, 诱导内皮依赖性血管收缩, 导致血管痉挛^[1]。另一项研究显示, 5-氟尿嘧啶诱导的心脏毒性患者血清内皮素-1 水平显著升高, 从而引起内皮素失衡。但 5-氟尿嘧啶引起与结直肠癌治疗相关心脏毒性的确切机制复杂, 可能涉及对维持心脏健康至关重要的各种信号传导途径的调节, 干扰 ErbB2/神经调节蛋白-1 (NRG1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板源性生长因子 (PDGF)、BRAF/Ras/Raf/MEK/ERK、磷脂酰肌醇 3 激酶/腺苷酸活化蛋白酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AMPK/mTOR) 等维持心脏稳态的关键信号通路, 引发氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应和细胞凋亡, 最终损害心脏组织。5-氟尿嘧啶引起的心脏毒性常见的临床表现以心绞痛 (占 40%~68%) 为主, 其次为呼吸困难、心律失常、高血压。心电图特征性改变包括 ST 段偏移、右束支传导阻滞和房颤, 严重者可进展为急性心肌梗死、应激性心肌病、心力衰竭甚至猝死。5-氟尿嘧啶具有复发性心脏毒性的风险。1 项病例系列研究报道, 5-氟尿嘧啶再给药后心绞痛或心电图变化的复发率为 90%^[2]。此外, 1 项对 377 例病例的回顾性研究发现, 13% 的再治疗患者死于 5-氟尿嘧啶诱导的心脏毒性, 而初次暴露后的死亡率为 8%^[3-4]。目前尚不清楚这些死亡是否仅由心脏事件或其他治疗相关并发症引起。5-氟尿嘧啶诱导的心脏毒性风险因素涵盖合并化疗和放疗的多模式治疗、给药方式差异、既存心血管疾病、患者性别和年龄等多重因素。5-氟尿嘧啶相关心脏毒性的发生率为 1.2%~18%, 其机制可能与冠状动脉痉挛导

致的心肌缺血有关^[5], 且该发生率与给药方式、基础心脏病密切相关, 如持续输注较推注给药更易引发心脏毒性, 典型病例包括 1 例无冠心病危险因素的年轻结直肠癌患者, 在给药方式由输注转为推注后发生急性心脏骤停, 经处理后仍可维持 5-氟尿嘧啶治疗。研究显示伴心脏基础疾病患者发生心脏毒性的风险较健康人群激增 15.7 倍, 且毒性反应程度更重, 但值得注意的是, 超过 50% 的心脏毒性病例发生在无心脏病患者中, 如既往无心脏病基础的 72 岁结肠癌患者使用 5-氟尿嘧啶后突发 ST 段抬高型心肌梗死, 经多学科会诊结果确认为药物性冠脉痉挛^[6-7]。匹配对照研究揭示, 胃肠道癌患者接受 5-氟尿嘧啶治疗后心肌梗死风险较非癌症人群升高, 虽总体发生率仅为 0.9%^[8], 但性别差异显著: 女性结直肠癌心血管事件率达 30%, 显著高于男性的 11.6% ($P < 0.05$)。临床观察发现, 心脏毒性多集中于化疗早期 (≤ 3 周期), 含贝伐单抗/帕尼单抗方案风险尤甚, 其中贝伐单抗通过抑制心肌细胞活力、促凋亡机制加剧心脏毒性。高龄 (≥ 60 岁) 与高身体质量指数 (BMI) (> 22.97) 作为新确认的危险因素, 提示临床需加强此类患者在化疗初期的心血管监测^[9]。基于上述证据, 建议对高龄、高 BMI 患者实施 5-氟尿嘧啶方案时, 在治疗早期阶段需强化心血管评估频次以防控风险。这些发现支持在接受基于 5-氟尿嘧啶的化疗的患者中实施风险降低策略的案例。

1.2 卡培他滨的心脏毒性特征和机制

卡培他滨作为氟嘧啶类口服化疗药物, 主要用于乳腺癌、结直肠癌治疗, 其本质为需经代谢激活的化疗前药, 在肿瘤细胞内通过胸苷磷酸化酶转化为活性形式 5-氟尿嘧啶, 特异性干扰 DNA 合成和细胞分裂以杀伤癌细胞。相较于 5-氟尿嘧啶全身暴露风险, 卡培他滨因肿瘤组织高表达代谢酶而提升靶向性, 故被列为晚期结直肠癌一线治疗方案^[10]。它的心脏毒性机制包括内皮依赖性机制、内皮非依赖性机制。内皮功能障碍导致血管管腔调节受损, 导致一氧化氮 (NO) 减少和内皮素增加, 从而促进血管收缩和冠状动脉痉挛。在内皮非依赖性机制中, 平滑肌功能障碍导致血管收缩, 但内皮 NO 释放保留^[11-12]。尽管既往研究认为卡培他滨的总体不良反应发生率较低, 但其心脏毒性尤其突出^[13], 数据显示, 卡培他滨的症状性心脏毒性发生率约为 5%, 显著高于 5-氟尿嘧啶的 1%~5%。然而 1 项涵

盖 21 216 例结直肠癌患者的全港性倾向评分匹配队列研究表明, 氟嘧啶类药物并未显著增加主要不良心血管事件、心血管死亡或特定心血管疾病的风险^[10], 且 5-氟尿嘧啶与卡培他滨组间心血管事件发生率无统计学差异^[14]。关于卡培他滨的心脏毒性机制, 现有研究提出直接、间接双重作用路径: 直接心肌毒性源于代谢产物 α -氟- β -羟基丙酸和氟乙酸盐对心肌细胞的直接损伤^[15], 同时 5-氟尿嘧啶可破坏冠状动脉内皮功能, 引发远端血栓和心肌炎; 间接毒性则通过内皮非依赖性血管收缩、蛋白激酶 C 激活和环氧合酶途径活化等机制诱发冠脉痉挛^[16]。临床表现以胸痛为主, 亦可出现心律失常、低血压、心包炎、应激性心肌病乃至心脏骤停, 首剂相关症状常于用药后 12 h 显现, 但亦有延迟至数天后发作的案例^[17-18]。回顾性研究显示, 5.9% 患者使用卡培他滨后出现心脏毒性反应, 其中 2.3% 患者为严重事件^[19], 典型病例包括 39 岁结肠癌女性治疗期间 QTc 延长至 559 ms, 并继发室颤 (停药后恢复至 414 ms), 以及 45 岁胰腺神经内分泌肿瘤男性患者用药后突发劳力性胸痛, 尽管初始心电图和心肌酶正常, 但结合时序关联和症状特征, 最终通过停药实现症状缓解^[20]。值得注意的是, 卡培他滨相关心脏电生理异常具有可逆性, 如 19.2% 治疗组患者出现 QT 间期延长。机制研究进一步揭示该药可通过抑制一氧化氮合成、增强内皮素-1 分泌等途径导致内皮功能障碍和血管平滑肌异常收缩, 从而加剧血管痉挛风险^[21]。上述证据链凸显临床实践中对疑似卡培他滨诱导心脏毒性病例需及时停药干预, 而非过度依赖额外心脏检查的必要性^[22]。

1.3 奥沙利铂的心脏毒性特征和机制

奥沙利铂作为烷化剂通过交联 DNA 及其相关蛋白抑制细胞增殖, 从而导致癌细胞的破坏, 现已成为结直肠癌治疗的首选药物, 目前它的不良反应主要报道的是周围神经毒性、骨髓抑制和胃肠道反应^[23], 其心脏毒性机制和临床特征研究尚不充分。尽管卡培他滨心脏毒性在过去 20 年因病例报告积累而渐受关注, 但奥沙利铂相关数据仍显匮乏。动物实验揭示, 奥沙利铂可扰乱心肌细胞能量代谢, 加速糖酵解和乳酸蓄积, 引发局灶性坏死伴中性粒细胞浸润, 提示其潜在心肌损伤风险。虽然奥沙利铂的心脏不良反应发生率显著低于传统心脏毒性药物葱环类或 5-氟尿嘧啶, 但随着单药或联合方案的广泛应用, 其引发的急性冠脉痉挛、三度房室阻

滞等严重心脏事件病例持续增加。如 64 岁胃腺癌女性患者接受含奥沙利铂方案化疗至第 6 周期时突发血流动力学紊乱, 经影像学确诊为 Takotsubo 综合征^[24]。另有 1 例 76 岁食管胃交界腺癌男性患者既往非 ST 段抬高型心肌梗死病史, 奥沙利铂给药后新发三度房室阻滞, 停药后传导异常完全逆转, 此为首例奥沙利铂致完全性房室阻滞的报道^[25]。这些案例凸显合并心血管基础疾病的肿瘤患者群体脆弱性, 强调化疗前需系统评估心脏状态, 治疗中实施动态监测以规避医源性损害。值得注意的是, 2015 年奥沙利铂被纳入 CredibleMeds 数据库 QT 间期延长和尖端扭转型室速风险药物清单, 但其致心律失常机制尚未完全阐明。尽管联合 5-氟尿嘧啶的辅助治疗研究显示长期心脏功能、血管反应等指标未现恶化趋势, 但随着结直肠癌生存期延长, 抗癌药物相关心脏毒性的早期识别和管理对提升患者生活质量至关重要。当前亟待深入解析奥沙利铂心脏毒性机制: 除代谢紊乱假说外, 其是否通过直接内皮损伤、离子通道干扰或神经激素途径诱发血管痉挛、电生理异常仍需进一步探索, 这将为风险预测模型构建、个体化防护策略制定提供依据^[26]。

2 心脏毒性的全程监测和干预策略

2.1 生物标志物动态监测体系的构建

基于现有证据, 建议对接受含氟嘧啶类方案的结直肠癌患者构建系统性心脏毒性全程监测体系。该体系启动于治疗前, 旨在通过心脏生物标志物 (包括心肌肌钙蛋白 T、脑利钠肽/利钠肽、C 反应蛋白) 检测和经胸超声心动图检查建立心脏功能和风险基线水平; 治疗过程中需对上述指标进行动态监测, 以实现对延迟性心脏毒性的早期预警^[27-28]。在各类生物标志物中, 心肌肌钙蛋白是预测心脏事件的核心指标。周期性的检测 (如每个周期化疗后 72 h、30 d) 有助于识别肌钙蛋白持续升高 (> 80 ng/L) 等高危预警信号^[29], 研究证实, 肌钙蛋白的持续释放与第一年内发生主要心脏毒性事件的风险显著相关 (概率可达 85%)^[30]。

1 项针对 703 例癌症患者的前瞻性研究提供了有力证据: 肌钙蛋白持续异常 (至化疗后 1 个月) 的患者, 其 1 年内主要心脏事件发生率远高于一过性升高或未升高者, 证实了肌钙蛋白作为强预测因子的价值^[31]。脑利钠肽对预测左心室功能损害具有补充价值, 尤其在化疗后早期难以获取肌钙蛋白标本, 或针对中低剂量化疗所致的心肌功能障碍时,

其预测效能可能更优^[32-33]。然而,脑利钠肽/利钠肽水平受年龄、性别、肾功能、肥胖等因素影响,在预测抗癌治疗相关心脏毒性方面的可靠性有待商榷^[34-35]。此外,C反应蛋白的升高与心力衰竭、左心室射血分数降低相关,其主要临床用途在于识别全身性炎症反应和相关严重临床表现。但其特异性较低,限制了在心脏毒性专项评估中的应用价值^[36]。

2.2 药物调整和心血管保护性治疗

若出现心功能障碍相关表现,应立即停止药物治疗。如5-氟尿嘧啶所致心脏毒性症状在停药后通常可缓解,从而避免进一步损伤。此外,传统心血管药物如血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂可用于降低心脏毒性风险^[37]。 β 受体阻滞剂通过阻断 β -肾上腺素能受体发挥作用,抑制交感神经递质的作用,从而降低心率,产生镇静效果,并最终降低血压。这类药物可预防左室射血分数(LVEF)下降和心力衰竭症状的进展。作为抗癌治疗相关心功能障碍的首选药物, β 受体阻滞剂兼具抗高血压和抗心律失常的双重心脏保护作用,有助于维持心血管功能稳定^[38]。研究表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂可有效防治此类心脏毒性。RAAS抑制剂在蒽环类药物所致心脏毒性的发生机制中起关键作用^[39]。研究表明,RAAS抑制剂可有效防治蒽环类药物心脏毒性^[40]。另有664例患者的前瞻性研究显示,在严格心脏监测下,通过剂量调整和抗心绞痛药物的联合应用可获得临床获益^[20]。回顾性研究证实硝酸甘油可有效缓解相关症状^[39-40]。然而,预防性使用钙通道阻滞剂对心脏毒性未见显著影响。

2.3 天然化合物的辅助保护潜力

自然疗法在疾病防治领域具有悠久的历史。特定药用植物富含类黄酮等心脏保护成分,其抗氧化特性可显著降低心血管风险。研究表明,黄酮类化合物通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等多重机制发挥抗肿瘤作用。值得注意的是,来自黑种草提取物的百里醌在5-氟尿嘧啶诱导的心脏毒性模型中展现出显著保护效应:5-氟尿嘧啶可导致实验大鼠出现体质量减轻、心电图异常、心肌损伤标志物水平升高、氧化应激失衡(表现为丙二醛和髓过氧化物酶含量增加、硝酸盐水平上升、谷胱甘肽过氧化物酶活性降低)以及特征性心肌病理改变。百里醌呈现剂量相关保护作用,其中高剂量组能显著改善心电图参数,并逆转心肌组织损伤。但需特别关注

的是,高剂量百里醌可能产生细胞毒性,临床应用需严格评估风险效益比^[41]。黄芩素作为一类具有心脏保护活性的类黄酮化合物,表现出双重药理作用:一方面通过增强卡培他滨对MCF-7细胞的细胞毒作用、诱导G₀/G₁期细胞周期阻滞、促进凋亡来增强抗肿瘤疗效,另一方面可显著减轻卡培他滨诱导的心脏毒性。机制研究表明:卡培他滨通过激活氧化应激反应、Toll样受体4/髓分化因子88/核因子- κ B(TLR4/Myd88/NF- κ B)信号通路、内质网应激途径导致心肌损伤;而黄芩素则通过特异性抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路、减轻内质网应激发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡等多重保护效应^[19],这些发现为联合应用天然活性成分以平衡化疗疗效和心脏安全性提供了新思路,但需强调的是,其临床转化仍需系统评估剂量-效应关系、潜在不良反应风险。

3 结语

本文总结了结直肠癌常用化疗药物5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂的心脏毒性特征、分子机制和危险因素,并探讨了全程监测和干预策略。现有证据表明,氟尿嘧啶类药物主要通过冠状动脉痉挛、直接心肌损伤、内皮功能障碍等机制诱发心脏毒性,而奥沙利铂虽报道较少,但其致心律失常、心肌损伤风险亦需警惕。高龄、肥胖、心血管病史、合并用药是重要的危险因素。

在临床管理中,构建基于心肌肌钙蛋白、脑利钠肽等生物标志物的动态监测体系,并结合超声心动图评估,有助于早期识别亚临床心脏损伤。一旦出现心脏毒性,及时停药、调整化疗方案,并联合使用血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等心血管保护药物,可有效降低风险。此外,天然活性成分百里醌、黄芩素等在研究中展现出减轻心脏毒性潜力,为未来开发辅助保护策略提供了新思路。

然而,当前对奥沙利铂等药物心脏毒性的机制认识仍不充分,临床风险评估多依赖传统危险因素,缺乏个体化预测工具。未来研究应着重深入阐明各类化疗药物心脏毒性的分子机制,尤其是离子通道干扰、能量代谢紊乱等潜在途径;在此基础上,建立基于中国人群临床特征、遗传多态性、药物暴露的精准风险预测模型;同时积极推动肿瘤心脏病学多学科协作,构建从风险评估、动态监测到干预管理的全程化心脏安全路径;此外,还需系统探索具有心脏保护作用的辅助药物(包括天然化合物)

的有效性和安全性，以期最终实现“减毒增效”的治疗目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wu K, Bhattacharya P. Reintroduction of 5-fluorouracil post-cardiac arrest secondary to chemotherapy-induced cardiotoxicity [J]. *Cureus*, 2023, 15(1): e34232.
- [2] Robben N C, Pippas A W, Moore J O. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity: An elusive cardiopathy [J]. *Cancer*, 1993, 71(2): 493-509.
- [3] Anaka M, Abdel-Rahman O. Managing 5FU cardiotoxicity in colorectal cancer treatment [J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 273-285.
- [4] Sami N, Raizada A, Phillip G J, et al. Takotsubo cardiomyopathy in a patient undergoing 5-fluorouracil infusion: Considerations for folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX) cardiotoxicity and rechallenge [J]. *Cureus*, 2025, 17(4): e82145.
- [5] Walko C M, Lindley C. Capecitabine: A review [J]. *Clin Ther*, 2005, 27(1): 23-44.
- [6] Balaji N, Dixit P, Adams A M, et al. ST-segment elevation myocardial infarction caused by 5-fluorouracil-related cardiotoxicity [J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e52813.
- [7] Garbis K, Rafiee M J, Luu J. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm: A cardiovascular magnetic resonance imaging case report [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2023, 2023(3): e202317.
- [8] Shanmuganathan J W D, Kragholm K, Tayal B, et al. Risk for myocardial infarction following 5-fluorouracil treatment in patients with gastrointestinal cancer: A nationwide registry-based study [J]. *JACC CardioOncol*, 2021, 3(5): 725-733.
- [9] Lombardi P, Aimar G, Peraldo-Neia C, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity in colorectal cancer patients: A prospective observational trial (CHECKPOINT) [J]. *Oncol Rep*, 2023, 49(2): 31.
- [10] Wong C K, Ho I, Choo A, et al. Cardiovascular safety of 5-fluorouracil and capecitabine in colorectal cancer patients: Real-world evidence [J]. *Cardio-Oncology*, 2025, 11(1): 3.
- [11] Kanduri J, More L A, Godishala A, et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity [J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(4): 399-405.
- [12] Soodi D, Cirra V K R, Naik G D, et al. Possible capecitabine-induced coronary vasospasm and myocardial infarction [J]. *Cureus*, 2025, 17(4): e81890.
- [13] Rajacinejad M, Parhizkar-Roudsari P, Khoshfetrat M, et al. Management of fluoropyrimidine-induced cardiac adverse outcomes following cancer treatment [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2024, 24(2): 184-198.
- [14] Herrmann J, Yang E H, Iliescu C A, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: The old and the new - An evolving avenue [J]. *Circulation*, 2016, 133(13): 1272-1289.
- [15] Upshaw J N, O'Neill A, Carver J R, et al. Fluoropyrimidine cardiotoxicity: Time for a contemporaneous appraisal [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(1): 44-51.
- [16] Arellano M, Malet-Martino M, Martino R, et al. The anti-cancer drug 5-fluorouracil is metabolized by the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoroacetate [J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(1): 79-86.
- [17] Sara J D, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-Fluorouracil and cardiotoxicity: A review [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758835918780140.
- [18] Refaie M M M, Abdel-Gaber S A, Rahman S A A E, et al. Cardioprotective effects of bosentan in 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity [J]. *Toxicology*, 2022, 465: 153042.
- [19] Ibrahim H A, Abd El-Alim A E F, El-Hafeez M A, et al. Baicalein prevents capecitabine-induced heart damage in female Wistar rats and enhances its anticancer potential in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Life Sci*, 2023, 319: 121523.
- [20] Kabat M, Padalkar R, Hazaveh S, et al. Capecitabine-induced-coronary-vasospasm leading to polymorphic ventricular tachycardia and cardiac arrest [J]. *Cardiooncology*, 2024, 10(1): 11.
- [21] Thalambedu N, Khan Y. Fluorouracil (5-FU)-induced cardiomyopathy [J]. *Cureus*, 2019, 11(7): e5162.
- [22] Chong J H, Ghosh A K. Coronary artery vasospasm induced by 5-fluorouracil: Proposed mechanisms, existing management options and future directions [J]. *Interv Cardiol*, 2019, 14(2): 89-94.
- [23] Yang Y, Zhao B, Gao X, et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: Clinical syndrome, molecular basis, and drug development [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 331.
- [24] Chen X, Wang H, Zhang Z, et al. Case report: oxaliplatin-induced third-degree atrioventricular block: First discovery of an important side-effect [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 900406.
- [25] Rachma B, Savitri M, Sutanto H. Cardiotoxicity in platinum-based chemotherapy: Mechanisms, manifestations, and management [J]. *Cancer Pathog Ther*, 2024, 3(2): 101-108.
- [26] Groehs R V, Negrao M V, Hajjar L A, et al. Adjuvant treatment with 5-fluorouracil and oxaliplatin does not influence cardiac function, neurovascular control, and physical capacity in patients with colon cancer [J].

- Oncologist*, 2021, 26(5): e907.
- [27] Ananthan K, Lyon A R. The role of biomarkers in cardio-oncology [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(3): 431-450.
- [28] Syahputra R A, Harahap U, Dalimunthe A, *et al*. The role of flavonoids as a cardioprotective strategy against doxorubicin-induced cardiotoxicity: A review [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1320.
- [29] Cardinale D, Sandri M T, Martinoni A, *et al*. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(5): 710-715.
- [30] Lipshultz S E, Scully R E, Lipsitz S R, *et al*. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: Long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10): 950-961.
- [31] Cetin B, Benekli M, Turker I, *et al*. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer: A multicentre study of anatolian society of medical oncology (ASMO) [J]. *J Chemother*, 2014, 26(5): 300-305.
- [32] Romano S, Fratini S, Ricevuto E, *et al*. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(11): 1663-1668.
- [33] Wieshammer S, Dreyhaupt J, Müller D, *et al*. Limitations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart disease among cancer patients who present with cardiac or pulmonary symptoms [J]. *Oncology*, 2016, 90(3): 143-150.
- [34] Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(3): 303-308.
- [35] Bando S, Soeki T, Matsuura T, *et al*. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178607.
- [36] Onitilo A A, Engel J M, Stankowski R V, *et al*. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive earlystage breast cancer: A pilot study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1): 291-298.
- [37] Lyhne J D, Hansen V B, Vestergaard L D, *et al*. Primary prevention of cardiotoxicity in cancer patients treated with fluoropyrimidines: A randomized controlled trial [J]. *Cardio-Oncology*, 2025, 11(1): 48.
- [38] Freemantle N, Cleland J, Young P, *et al*. Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis [J]. *BMJ*, 1999, 318(7200): 1730-1737.
- [39] Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M, *et al*. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1): 295-319.
- [40] Ayuna A, Abidin N. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute-, early-, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity [J]. *Egypt Heart J*, 2020, 72(1): 59.
- [41] Karim B, Arabameri M, Alimoradi F, *et al*. Protective effect of thymoquinone nanoemulsion in reducing the cardiotoxic effect of 5-fluorouracil in rats [J]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(2): e22171.

【责任编辑 解学星】