

乳腺肿瘤心脏病学建立及多学科协作的意义

李 浩(综述), 孔令泉, 吴凯南(审校)

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科

作者简介: 李 浩(1996-), 男, 在读研究生, 研究方向: 乳腺癌基础与临床研究。E-mail: hansli666@foxmail.com

通讯作者: 孔令泉(1973-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 乳腺肿瘤内分泌代谢病学研究。E-mail: huihuikp@163.com

[摘要] 乳腺癌是女性常见恶性肿瘤, 心血管疾病也是女性的常见疾病。有研究显示, 心脑血管疾病已成为绝经后早期乳腺癌患者首要死亡原因。肿瘤治疗中潜在的心血管毒性及其所致心血管事件已成为肿瘤幸存者常见的健康隐患。为此, 一门新兴的交叉学科-肿瘤心脏病学应运而生。乳腺癌治疗中的心脏保护应该体现在全治疗过程。然而, 目前国内外科或肿瘤科医师对肿瘤患者的心脏损害关注不够, 干预时机较晚, 有必要加强对乳腺肿瘤心脏病学宣教。该文将介绍乳腺肿瘤心脏病学建立及多学科协作的意义。

[关键词] 乳腺癌; 心血管疾病; 乳腺肿瘤心脏病学

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)01-0094-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.01.28

Establishment of breast oncocardiology and significance of multidisciplinary collaboration on treatment of breast cancer LI Hao, KONG Ling-quan, WU Kai-nan. Department of Endocrine and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[Abstract] Breast cancer and cardiovascular diseases are common diseases in women. It is reported that cardiovascular diseases are the main cause of death in the patients with postmenopausal breast cancer. Potential cardiovascular toxicity and cardiovascular events have become common health risks for cancer survivors. For this reason, a burgeoning interdisciplinary, oncocardiology, comes into being. Cardiac protection of breast cancer patients should be considered in the whole course of treatment. However, the current domestic surgeons and oncologists do not pay enough attention to the cardiac damage in the cancer patients' treatment. It is necessary to strengthen the propaganda and education of breast oncocardiology. In this paper, we introduce the significance of establishment of breast oncocardiology and the multidisciplinary collaboration.

[Key words] Breast cancer; Cardiovascular diseases; Breast oncocardiology

乳腺癌和心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是威胁妇女生命和健康的两大“杀手”, 但这两个学科领域的交叉与合作尚未引起临床的重视。在欧美国家, CVD是首位致死病因。据统计, 美国每30位妇女有一位死于乳腺癌, 而每2.5位妇女就有一位死于CVD^[1]。在欧洲, <75岁妇女中, 44%的死亡是由CVD造成的^[2]。随着乳腺癌诊疗水平的提高, 疗效不断改善, 寿命明显延长, 多数乳腺癌患者逐渐以一种慢性病的模式长期生存。有报道在绝经后乳腺癌治疗期间, 其半数以上患者死于非肿瘤原因, 其中心血管疾病是主要死因^[3,4]。肿瘤治疗中潜在的心血管毒性及其所致心血管事件已成为肿瘤幸存者常见的健康隐患。鉴于恶性肿瘤的特殊性, 该类患者的心血管系统干预策略较普通人群有

很大差别。为此, 一门新兴的交叉学科——肿瘤心脏病学(oncocardiology)应运而生。乳腺癌治疗中的心脏保护应该体现在全治疗过程。乳腺外科或肿瘤科医师重视的程度决定了心血管医师能否及时进行评估和干预。现今外科或肿瘤科医师对心脏损害关注不够, 干预时机较晚。2013年欧洲心脏病学会(ESC)发布心血管医师核心课程中, 已将肿瘤心脏病学列入必修课, 并制定了详细的培训目标、必须掌握的技能等详细内容。然而, 中国目前该类培训尚属空白。因此有必要在乳腺外科或肿瘤科医师以及心血管医师中加强乳腺肿瘤心脏病学宣传与教育。

1 CVD已成为绝经后乳腺癌患者的首要死亡原因

CVD是在乳腺癌“全程”诊治管理中遇到的突

出问题。有研究显示:乳腺癌患者较普通人群患心血管疾病风险显著增加(26.19% vs 21.8%, $P < 0.01$)。一项来自美国监测、流行病学与最终结果数据库(SEER)的 63 566 例老年女性乳腺癌心脑血管疾病调查的回顾性队列研究显示:老年女性因乳腺癌复发导致的病死率为 15.1%,而心脑血管疾病导致的病死率却高达 15.9%。可见心脑血管疾病已成为绝经后早期乳腺癌患者首要死亡原因^[3,4]。正常女性伴血脂高危风险者 10 年心血管相关死亡为 10%,美国 >20 岁的女性中高胆固醇血症的发生率为 14.4%^[5]。研究显示^[3],血脂异常与乳腺癌之间存在相关性。乳腺癌患者尤其是绝经后患者中有较高比例的血脂异常,但多无明显症状而未受关注。乳腺癌患者具有显著增高的心血管疾病风险,CVD 在乳腺癌患者死因中所占的比重随着乳癌确诊年数逐年增加,在初治 10 年后因心血管疾病致死风险将超过癌症及其它任何因素^[6]。因此,乳腺癌治疗后需密切监测心血管异常和危险因素。全程全方位管理乳腺癌时,对于绝经后早期乳腺癌患者心血管事件的管理尤为重要,“以疾病为核心的多学科诊疗”到“以患者为中心的全程全方位管理”的优化策略亟待探索和规范。

2 乳腺癌急病期治疗对心血管系统的影响

乳腺癌治疗后长期生存者,其治疗过程中发生心脏损伤事件是正常人的 8 倍,而急性期监测发现是避免致死性心肌损害的关键,对接受有潜在心血管毒性治疗或者存在有心血管疾病危险因素的乳腺癌患者,临床及早预防、及早发现、及早治疗心脏损害尤为关键^[7]。乳腺癌确诊后的治疗模式包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗等综合治疗,不同方式可能会不同程度增加患者心血管疾病的风险。其中,抗肿瘤治疗导致的心血管毒性反应包括:心律失常、冠状动脉疾病、心功能不全与心力衰竭、高血压、血栓性疾病、周围血管疾病、卒中、肺动脉高压、心瓣膜疾病等^[8]。化疗导致的心血管疾病多源于两类,一类是化疗药物对心脏结构与功能的直接损伤;另一类是化疗导致原有心血管疾病的恶化^[9]。特别是对于存在有传统心血管疾病危险因素的人群,更容易发生心血管不良反应。化疗中的蒽环类药物是乳腺癌治疗的主要药物之一,其心脏毒性呈剂量依赖性,随着蒽环类药物累积剂量的增加,心衰发生率随之增加。蒽环类药物导致心衰的发生率最高可达 48%,氟尿嘧啶类药物引起心肌缺血的发生率可达 10%,根据使用药物的剂量、时间

及用药方式不同而有所波动^[10]。化疗所致心律失常的发生率约 16% ~ 36%^[11,12],在患者预后改善的当今更应注意防止心律失常的发生,避免患者因心律失常而影响抗癌治疗或直接导致猝死^[13]。乳腺癌靶向治疗引起的心血管毒性反应也比较常见,发生率为 2% ~ 19%。研究显示与未用曲妥珠单抗治疗者相比,曲妥珠单抗治疗者发生慢性心衰、冠状动脉疾病及高血压等心血管疾病的风险增加。乳腺癌放疗期间心脏电离辐射暴露可导致缺血性心脏病的发生率增加。放疗对微血管的损伤导致侧支循环减少,对大血管则加速其动脉粥样硬化的发生,从而导致心肌缺血缺氧,症状可在数年或数十年内出现^[7]。有研究表明心电图在放疗后的异常发生率高达 28.7% ~ 61.5%,而原有异常的心电图在放疗后也会加重^[14,15]。因此在乳腺癌急病期治疗的各个阶段,需要临床医师高度警惕,监测和治疗心脏的不良反应。通过心内科医师会诊,积极干预患者的生活方式,尽量使乳腺癌患者的心脏毒性降至最低。

3 乳腺癌慢病期血脂异常对心血管系统的影响

绝经后患者体内雌激素水平显著降低,从而导致绝经后乳腺癌患者胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平升高,部分表现为高密度脂蛋白的轻度降低。罗清清等^[16]研究发现,与绝经后的乳腺良性疾病患者相比,首次确诊的绝经后乳腺癌患者,其高甘油三酯血症的比例(21.4%)显著增高($P < 0.05$)。但绝经前患者则未表现出相关性(16.8% vs 16.0%)。提示绝经后女性乳腺癌患者伴有较高比例的血清 TG 升高。血脂异常是内分泌治疗常见的不良反应之一,同时血脂异常导致罹患心血管疾病的风险增加。绝经后早期乳腺癌患者大部分为激素受体依赖性乳腺癌^[17],而以阿那曲唑为代表的内分泌治疗可以使雌激素的水平下降约 90%,将会对雌激素敏感的靶器官造成影响,包括对血脂的影响。ATAC 试验比较了阿那曲唑和 TAM 在绝经后乳腺癌患者辅助治疗的疗效及不良反应,随访 100 个月结果表明,高胆固醇血症的发生率明显高于 TAM 组(9% vs 3%, $P < 0.05$)^[18]。BIG1-98 试验结果显示接受来曲唑治疗的患者比 TAM 组治疗的患者患有更高的高脂血症风险。ALEX 试验报道了阿那曲唑、来曲唑和依西美坦对脂质代谢的影响,研究表明甾体和非甾体类芳香化酶抑制剂(AI)对血脂的影响不同,甾体类 AI 依西美坦对血脂的负面影响相对较小^[4]。血脂是一项可控制、可逆转的指标,如及早发现并处理,可改善患者的预后。乳腺癌患者均应通过定期

血脂检测,早期发现血脂异常者,这是预防 ASCVD 的重要措施;从生活方式干预、控制危险因素和规范诊疗入手,努力提高人群血脂异常防治的知晓率、治疗率和控制率水平^[2,19,20]。对于乳腺癌患者尤其是绝经后患者的 CVD 干预需先评价 ASCVD 综合风险,同时推荐运用《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》及《中国绝经后妇女血脂管理指南 2014 版》的 ASCVD 血脂异常危险分层方案进行评估,并通过改善生活方式或调脂药物治疗达到理想的血脂水平。对检查发现有血脂异常的乳腺癌患者,可建议去心血管内科或内分泌内科门诊随访治疗血脂异常。

4 乳腺肿瘤心脏病学的建立及多学科协作的意义

肿瘤治疗中潜在的心血管毒性及其所致心血管事件已成为肿瘤幸存者常见的健康隐患。鉴于恶性肿瘤的特殊性,该类患者的心血管系统干预策略较普通人群有很大差别。为此,一门新兴的交叉学科——肿瘤心脏病学(oncocardiology),尤其是乳腺肿瘤心脏病学(breast oncocardiology),应运而生。这为规范肿瘤心脏病患者的风险评估及诊治,解决疑难重症肿瘤心脏病患者的临床问题,更加精准的对乳腺癌患者进行治疗,有着重要的临床意义。乳腺肿瘤心脏病学涵盖两类患者:(1)乳腺癌治疗所导致的心血管疾病的患者,如出现心律失常、心衰、血栓等,(2)乳腺癌患者原本已患心血管疾病^[21]。现今肿瘤科及外科医师对心脏损害关注尚不够,干预时机较晚。国外肿瘤心脏病学门诊和/或病房已成立,中国的肿瘤心脏病学门诊和/或病房才刚刚起步。若综合医院在观念和理念改变后,建立肿瘤心脏病学救治单元以及相应的诊疗流程则相对容易。我国部分医院已经开始了肿瘤心脏病学门诊和/或病房的设立,优化相关患者的诊疗手段和流程。该新型学科涉及肿瘤外科、肿瘤内科、肿瘤放疗科、心血管科、精神心理科、血液科、影像科、血管外科、呼吸内科等多个学科,良好的团队协作才能使该学科成长壮大,真正能为患者解决问题。由于研究对象的广泛性和特殊性,肿瘤心脏病的含义不仅局限于医学本身,还涉及伦理学、社会学乃至经济学等诸多人文社会科学。作为一门新兴的交叉学科,肿瘤心脏病学的发展不仅需要肿瘤学家与心血管病学家团结协作,更需要来自社会各界的关注、支持与帮助。

5 结语

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,心血管疾病也是女性的常见疾病。随着乳腺癌诊疗水平的提高,生存期明显延长,肿瘤患者的心血管系统并发症

已成为肿瘤幸存者非癌症致死的主要原因。在乳腺癌的急病治疗期与慢病期,都存在潜在的与治疗相关的心血管毒性,可导致乳腺癌患者出现早期或晚期心血管系统并发症,包括心功能不全与心力衰竭、心律失常、冠状动脉疾病等一系疾病,严重者可致患者死亡。国外肿瘤心脏病学门诊和(或)病房已成立,中国的肿瘤心脏病学门诊和(或)病房才刚刚起步,肿瘤科及外科医师对心脏损害关注尚不够,干预时机较晚。本文旨在呼吁加强对乳腺肿瘤心脏病学关注,乳腺肿瘤心脏病学建立及多学科协作对乳腺癌患者综合治疗的改善有着重要意义。

参考文献

- 1 Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update; a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. Circulation, 2009, 119(3):480–486.
- 2 Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias[J]. Eur Heart J, 2016, 37(39):2999–3058.
- 3 Chan DS, Norat T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease[J]. Curr Treat Options Oncol, 2015, 16(5):22.
- 4 孔令泉,李欣,厉红元,等.关注乳腺癌患者血脂异常的诊治与防治[J].中华内分泌外科杂志,2017,11(2):1–4.
- 5 Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American heart association[J]. Circulation, 2016, 133(4):e38–360.
- 6 Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(3):R64.
- 7 Zagar TM, Cardinale DM, Marks LB. Breast cancer therapy-associated cardiovascular disease[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(3):172–184.
- 8 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.
- 9 Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29):3673–3680.
- 10 Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil[J]. Ann Oncol. 2002, 13(5):797–801.
- 11 Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review[J]. Drug Saf, 2015, 38(2):129–152.
- 12 Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(24):2231–2247.
- 13 Martel S, Maurer C, Lambertini M, et al. Breast cancer treatment-

induced cardiotoxicity [J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16 (9): 1021 - 1038.

14 Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma [J]. Acta Oncol, 2003, 42 (5 - 6): 605 - 619.

15 Giraud P, Cosset J M. Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data [J]. Bull Cancer, 2004, 91 (Suppl 3): 147 - 153.

16 罗清清, 孔令泉. 乳腺癌患者中代谢综合征发病状况的临床初步研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.

17 DeSantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast Cancer Statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin. 2014, 64 (1): 52 - 62.

18 Buzdar A, Howell A, Cuzick J, et al. Comprehensive side effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial [J]. Lancet Oncol, 2006, 7 (8): 633 - 643.

19 赵水平. 《中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)》要点与解读 [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44 (10): 827 - 829.

20 孔令泉, 吴凯南主编. 乳腺肿瘤肝病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2017: 140 - 149.

21 孔令泉, 吴凯南主编. 乳腺肿瘤心脏病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2018: 1 - 5.

[收稿日期 2017 - 10 - 23] [本文编辑 谭毅 吕文娟]

新进展综述

糖化血红蛋白与糖尿病肾病

伍晓聪 (综述), 武 革 (审校)

基金项目: 广东省医学科研基金立项项目 (编号: A2017341); 大学生科技创新培育专项资金 (“攀登计划” 专项资金) 立项项目 (编号: pdjh2017b0229)

作者单位: 524001 湛江, 广东医科大学附属第一医院内分泌科
作者简介: 伍晓聪 (1991 -), 男, 在读研究生, 研究方向: 内分泌与代谢学。E-mail: 15811707751@163.com
通讯作者: 武 革 (1957 -), 女, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 内分泌与代谢学。E-mail: wuge427427@126.com

【摘要】 糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病最常见的微血管病变之一, 是导致终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 及相关死亡的主要原因。DKD 发病机制目前尚未十分明确, 但糖尿病患者长期血糖控制不佳是 DKD 发生、发展的主要决定因素。糖化血红蛋白 (glycolated hemoglobin, HbA1c) 作为反映糖尿病患者血糖控制情况的 “金标准”, 研究表明其不仅有可能成为独立预测 DKD 的风险因素, 而且在 DKD 早期筛查诊治起重要作用; HbA1c 平稳且达标是影响 DKD 进展及预后的重要因素。

【关键词】 糖化血红蛋白; 糖尿病; 糖尿病肾病

【中图分类号】 R 587.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674 - 3806 (2018) 01 - 0097 - 04
doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2018.01.29

Glycolated hemoglobin and diabetic kidney disease WU Xiao-cong, WU Ge. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD), one of the most common microvascular complications of diabetes, is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD) and death. The pathogenesis of DKD is not yet clear, but poorly controlled frequent high blood glucose leads to occurrence and development of DKD. Glycolated hemoglobin (HbA1c) is the “gold standard” that reflects the control of blood glucose in diabetic patients. HbA1c is not only likely to be an independent predictor of DKD, but also plays an important role in early diagnosis and treatment of DKD. Well-controlled HbA1c is an important factor affecting the progress and prognosis of DKD.

【Key words】 Glycolated hemoglobin (HbA1c); Diabetes; Diabetic kidney disease (DKD)

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是指糖状态下出现的肾脏损害, 病变可累及肾血管、肾小球、肾小管等, 临床表现主要为持续性蛋白尿和表现在肾脏的糖尿病微血管病变, 系长期慢性高血