

studies of loop diuretics for safer clinical practice [J]. *Pharmaceutics* 2020 ,12(11) : 1092.

[34] 张迪 ,黄海 ,张丽 ,等.渗透压摩尔浓度法快速测定注射用丙戊酸钠的含量 [J]. *中南药学* ,2020 ,18(7) : 1178–1180.

[35] 张迪 ,黄海 ,张丽 ,等.冰点下降法快速测定门冬氨酸钾注射液的含量 [J]. *药物分析杂志* ,2013 ,33(9) : 1633–1635.

[36] 宋华先 ,林金平 ,林静文 ,等.磷脂中微量组分对载药脂肪乳质量的影响 [J]. *中国新药杂志* ,2016 ,25(12) : 1339–1342.

[37] 马爱玲 ,张海峰 ,赵宁民 ,等.丙泊酚注射液与依托咪酯脂肪乳注射液的配伍稳定性考察 [J]. *中国医院药学杂志* ,2013 ,33(21) : 1822–1824.

[38] 方孝华 ,鸦胆子油乳注射液质量与稳定性初步考察 [J]. *海峡药学* ,2005 ,17(5) : 30–31.

[39] 梅冬雪 ,杨友剑 ,刘小丹 ,等.榄香烯乳状注射液临床配伍稳定性研究 [J]. *煤炭与化工* ,2023 ,46(5) : 138–142.

[40] DRISCOLL D F , ETZLER F , BARBER T A , et al. Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction [J]. *Int J Pharm* , 2001 ,219(1/2) : 21–37.

[41] REBER E , NEYER P , SCHONENBERGER K A , et al. Physicochemical stability and compatibility testing of voriconazole in all-in-one parenteral nutrition admixtures [J]. *Pharmaceutics* 2021 ,13(9) : 1447.

[42] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典(二部)* [M]. 北京: 中国医药科技出版社 ,2020: 1402–1405.

[43] GONYON T , CARTER P W , DAHLEM O , et al. Container effects on the physicochemical properties of parenteral lipid emulsions [J]. *Nutrition* 2008 ,24(11/12) : 1182–1188.

[44] TELESSY IG , BALOGH J , CSEMPESZ F , et al. Comparison of the physicochemical properties of MCT-containing fat emulsions in total nutrient admixtures [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces* ,2009 ,72(1) : 75–79.

[45] 刘海雄 ,邓树荣.多种脂肪乳注射液在全营养混合液中稳定性比较 [J]. *中国药业* ,2022 ,31(22) : 50–53.

[46] 余利军 ,崔雪梅 ,杨岩 ,等.不同生产厂家中/长链脂肪乳注射液在全肠外营养液中的稳定性和相容性研究 [J]. *中国医院药学杂志* ,2020 ,40(20) : 2137–2142.

[47] 陈立亚 ,于宝珠 ,赵慧芳. Zeta 电位及其在药分散体系研究中的应用 [J]. *药物分析杂志* ,2006 ,26(2) : 281–285.

[48] DETTLAFF K , GOSTYNSKA A , ZIOLKOWSKA N , et al. Y-Site compatibility studies of ketoprofen with parenteral nutrition admixtures for central and peripheral administration [J]. *Pharmaceutics* 2022 ,14(12) : 2570.

[49] 姜国伟 ,张雨涵 ,常庆 ,等.集中调配成品输液给药时滞问题及其对策 [J]. *医药导报* ,2022 ,41(9) : 1397–1400.

2023 美国心脏协会癌症治疗相关高血压科学声明解读

韩丽珠 ,尹琪楠 ,边原 ,吕子彦 ,黄雪飞 ,雷洋 ,陈岷

(四川省医学科学院 · 四川省人民医院 / 电子科技大学附属医院药学部 · 个体化药物治疗四川省重点实验室 , 成都 610072)

摘要 2023 年 1 月 ,美国心脏协会(AHA) 发布癌症治疗相关高血压科学声明 ,对其发病机制和临床管理进行综述。现代抗癌治疗多以心血管毒性为代价 ,其中高血压是最常见的副作用之一 ,尤其是血管内皮生长因子抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和蛋白酶体抑制剂。癌症治疗相关高血压通常是剂量限制性 ,并且在中断或停止治疗后通常是可逆的。高血压的确切分子机制尚不清楚 ,近期研究表明 ,一氧化氮减少、内皮素-1 增加、氧化应激、内皮功能障碍、交感神经外流增加和微血管稀疏具有重要作用。结合国际心脏肿瘤学会(IC-OS) 的建议 ,该文对癌症治疗相关高血压的诊断及管理进行解读 ,目前尚无针对癌症治疗相关高血压患者的降压药物循证证据 ,故遵循普通人群高血压指南 ,并且需要多学科合作优化管理 ,以确保癌症治疗的最佳治疗效果 ,同时最大限度地减少心血管毒性。

关键词 抗高血压药物; 癌症治疗; 高血压

中图分类号 R972.4; R544.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2024) 02-0155-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.02.002

开放科学(资源服务) 标识码(OSID)



Interpretation of 2023 AHA Scientific Statement: Cancer Therapy Related Hypertension

HAN Lizhu ,YIN Qinan ,BIAN Yuan ,LYU Ziyang ,HUANG Xuefei ,LEI Yang ,CHEN Min(*Department of Pharmacy & Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province ,Sichuan Provincial People's*

Hospital/Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China ,Sichuan Academy of Medical Sciences ,Chengdu 610072 ,China)

ABSTRACT In January 2023 ,the American Heart Association (AHA) released A Scientific Statement: Cancer Therapy Related Hypertension ,provided an overview of the mechanisms and clinical management of anticancer therapy related hypertension.Contemporary anticancer drugs are mostly at the expense of cardiovascular toxicities ,one of the most common side effects is hypertension ,especially vascular endothelial growth factor inhibitors ,as well as tyrosine kinase inhibitors and proteasome inhibitors.Cancer therapy related hypertension is often dose limiting ,and is usually reversible after interruption or discontinuation of treatment.The exact molecular mechanisms underlying hypertension are unclear ,recent discoveries indicate an important role for decreased nitric oxide ,increased endothelin-1 ,endothelial dysfunction ,increased sympathetic outflow ,and microvascular rarefaction.Based on the International Cardio Oncology Society (IC-OS) ,this article provides an interpretation of the diagnosis and management of hypertension related to cancer treatment.Insufficient evidence exists supporting an antihypertensive medication strategy specific to patients with anticancer therapy induced hypertension ,therefore ,antihypertensive management should follow current guidelines for the general population.. Multidisciplinary cooperation is needed to optimize management to ensure the optimal therapeutic effect from cancer treatment while minimizing competing cardiovascular toxicities.

KEY WORDS Antihypertensive drugs; Cancer therapy; Hypertension

高血压在癌症患者中比一般人群更常见 ,从抗癌治疗开始并持续终身 ,可能导致癌症治疗中断 ,并且增加患心血管疾病(cardiovascular disease ,CVD) 和死亡的风险^[1]。癌症治疗相关高血压的管理主要依靠医生临床经验 ,目前尚无试验数据支持其特定药物或治疗目标^[2]。美国心脏协会(American Heart Association ,AHA) 的科学声明对抗癌治疗相关高血压的发病机制和临床管理进行综述 ,笔者在本文将对这些内容进行解读 ,旨在为我国抗癌治疗相关高血压管理提供借鉴。

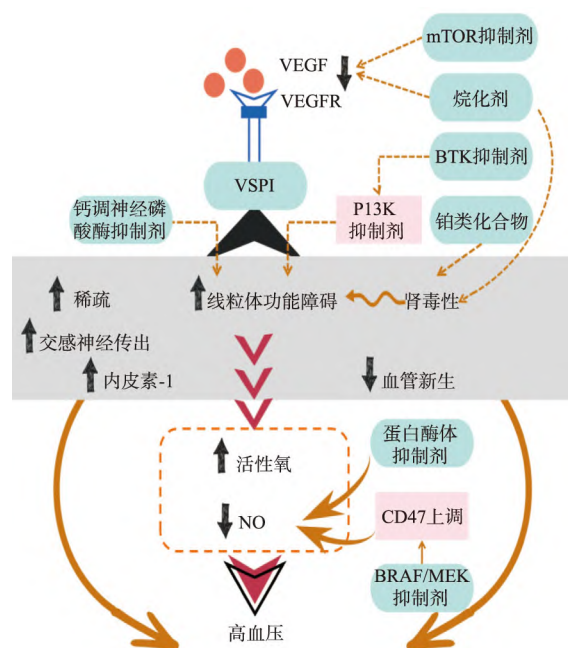
1 流行病学

癌症和 CVD 是全球发病和死亡的主要原因 ,其中高血压是 CVD 发展的重要危险因素。全球高血压患者数量持续上升 ,2019 年成人高血压患者已达 13 亿例。在已知高血压患者中 ,近 50% 的患者血压控制不理想。癌症发病率同样呈上升趋势 ,据全球癌症观察站估计 ,从 2020 年的 1 930 万例新发癌症病例 ,到 2040 年将增加至 2 800 万例以上。高血压与癌症发病风险密切相关 ,尤其是高血压患者更容易患肾细胞癌。癌症患者和癌症幸存者的高血压患病率高于普通人群 ,高血压也是这些人群中最常见的共病 ,患病率高达 38%。癌症合并高血压的高发以及癌症患者心血管风

险增加 ,很可能是因为存在共同的危险因素和病理生理机制 ,包括吸烟、糖尿病、慢性肾病、缺乏运动、肥胖、氧化应激和炎症。此外 ,许多抗癌药物通过多种机制导致血压升高。

2 引起高血压的抗癌药物及其潜在机制

多种抗癌药物可导致高血压 ,潜在机制见图 1。



CD47: 分化簇 47; PI3K: 磷酸肌醇 3-激酶; VEGF: 血管内皮生长因子; VEGFR: 血管内皮生长因子受体。

图 1 主要类别的抗癌治疗导致高血压的可能机制

CD47: cluster of differentiation 47; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor.

Fig.1 Putative mechanisms by which major classes of anticancer therapies cause hypertension

收稿日期 2023-05-12 修回日期 2023-07-16

基金项目 * 国家重点研发计划(2020YFC2005506) ; 个体化药物治疗四川省重点实验室开放课题(2021ZD01) ; 四川省干部保健科研课题(川干研 2021-226) ; 四川省科技厅自然科学基金(2022NSFSC0818) 。

作者简介 韩丽珠(1989-) ,女 ,四川内江人 ,主管药师 ,硕士 ,主要从事临床药学研究。ORCID: 0000-0001-6873-3356 , E-mail: 425416876@qq.com。

通信作者 边原(1983-) ,男 ,天津人 ,副主任药师 ,硕士 ,主要从事临床药学研究。ORCID: 0000-0003-2365-9177 ,电话: 028-87393405 ,E-mail: 85778860@qq.com。

2.1 血管内皮生长因子信号通路抑制剂(vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors, VSPIs) VSPIs 通过抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 或拮抗酪氨酸激酶受体发挥抗肿瘤作用。代表药物有贝伐珠单抗、索拉非尼、舒尼替尼、尼洛替尼、培唑帕尼、达沙替尼、瑞戈非尼、卡赞替尼、仑伐替尼、普纳替尼、阿昔替尼、替沃扎尼、凡德他尼、雷莫西尤单抗。主要用于肾细胞癌、肝细胞癌、甲状腺癌、胃肠道间质瘤。VSPIs 的不良心血管影响中, 高血压最常见, 可导致患者血压持续急剧升高。VSPIs 导致高血压的发病率为 20%~90%, 并随 VSPIs 效力和剂量而变化。一项纳入 29 000 例癌症患者的荟萃分析结果显示, VEGF 酪氨酸激酶抑制剂组患者患高血压的相对风险比对照组高 3.8 倍^[3]。VSPIs 相关高血压停药可逆, 因此被认为是治疗效果的预测因子。

2.2 布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK) 抑制剂 BTK 抑制剂代表药物有伊布替尼、阿卡替尼, 主要用于慢性淋巴细胞性白血病、套细胞淋巴瘤。伊布替尼有不同程度的促高血压作用。一项纳入 562 例伊布替尼治疗项目研究显示, 71% 基线血压正常患者新发高血压, 83% 高血压患者高血压进一步恶化^[4]; 荟萃分析显示, 伊布替尼组患高血压的风险增加 2.8 倍^[5]。BTK 抑制剂相关高血压的机制尚不清楚, 但热休克蛋白 70 信号通路的减少和磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 依赖性一氧化氮(nitric oxide, NO) 生成的抑制可能具有重要作用。

2.3 蛋白酶体抑制剂 蛋白酶体抑制剂如硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米, 主要用于多发性骨髓瘤。均可导致心血管不良事件, 尤其是卡非佐米。在 ENDEAVOR 试验(卡非佐米和地塞米松与硼替佐米和地塞米松治疗复发或难治性多发性骨髓瘤) 中, 卡非佐米组高血压发生率为 32%, 硼替佐米组为 10%^[6]。一项 70 例卡非佐米治疗多发性骨髓瘤患者研究中, 33% 患者出现不良心血管事件, 其中 91% 患者高血压无法控制^[7]。停药后高血压可逆转。蛋白酶体抑制剂通过增加活性氧的产生和抑制抗氧化途径介导氧化应激。通过与蛋白酶体的 20S 蛋白水解核心结合, 抑制其催化活性, 导致细胞内聚集蛋白的累积, 从而对肿瘤细胞产生毒性。这也导致心血管不良影响, 包括内皮功能障碍和 NO 生物利用降低。

2.4 铂类化合物 铂类化合物(顺铂、卡铂、奥沙利铂) 主要用于间皮瘤、睾丸癌、膀胱癌、妇科癌、结肠癌和肺癌。相关高血压常为迟发反应, 可能发生于癌症治疗多年后。一项中位随访 11 年的睾丸癌幸存者研

究中, 顺铂治疗患者高血压发生率为 53%, 是对照组的 2.3 倍^[8]。即使在药物暴露 13 年后, 循环中也能检测到顺铂, 这可能是慢性内皮损伤和功能障碍的原因。循环中铂浓度的增加与高血压风险的增加相关。顺铂在肾脏中积累可达到血清浓度的 5 倍, 近端肾小管是顺铂诱导肾损伤的主要部位。顺铂肾毒性呈剂量依赖性, 机制包括细胞线粒体损伤、氧化应激、细胞凋亡和 NO 生物利用度降低。

2.5 烷化剂 烷化剂如白消安、异环磷酰胺和环磷酰胺, 主要用于血液病和实体器官恶性肿瘤, 是与高血压相关的经典化疗药物, 常存在联用糖皮质激素的混淆因素。白消安可导致高达 36% 的成年和 58% 的儿童出现高血压^[9], 异环磷酰胺导致癌症儿童高血压患病率为 15%^[10]。接受环磷酰胺治疗的乳腺癌患者 VEGF 浓度降低与内皮功能障碍相关, 可以部分解释环磷酰胺相关高血压。此外, 直接的血管毒性和肾毒性可能促进血压升高。

2.6 钙调神经磷酸酶抑制剂 钙调神经磷酸酶抑制剂如他克莫司和环孢素, 主要用于干细胞移植后, 导致患者高血压进展或血压控制不佳。在骨髓移植患者中, 环孢素成为主要治疗药物后, 高血压诊断率增加 30%~60%^[11]。钙调神经磷酸酶抑制剂可引起广泛的血管收缩、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、氧化应激、内皮素-1 生成和交感神经系统活性增加, 还抑制 NO 合成和 NO 介导的血管舒张。

2.7 B 型纤维肉瘤(fibrosarcoma B-type, BRAF) / 丝裂原活化激酶激酶(mitogen-activated kinase kinase, MEK) 抑制剂 BRAF/MEK 抑制剂代表药物有维莫非尼、达拉非尼、康奈非尼、曲美替尼、比美替尼、卡比替尼。常联合用于 BRAF 突变的黑色素瘤和结肠直肠癌。高血压是 BRAF/MEK 抑制剂最常见的心血管不良事件。荟萃分析显示, 接受 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗患者罹患高血压率为 19.5%, 仅接受 BRAF 抑制剂单药治疗的患者为 14%^[12]。BRAF/MEK 抑制剂相关高血压可能是由于 NO 生物利用度降低, 抑制 BRAF 和 MEK, 上调黑色素瘤细胞中分化簇 47(cluster of differentiation 47, CD47) 的表达, CD 47 通过血栓反应蛋白-1 抑制 NO/cGMP 信号通路, 导致 NO 生物利用度降低, 引起血管收缩和血压升高。

2.8 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂 哺乳动物 mTOR 抑制剂代表药物有依维莫司和西罗莫司, 主要用于肾细胞癌、乳腺癌和胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, PNET)。依维莫司用于转移性肾细胞癌患者, 高血压

发生率为 10%^[13]。对肿瘤细胞的体外研究表明, mTOR 抑制导致 VEGF 分泌减少。因此, mTOR 的抑制可能具有类似于 VSPIs 的促高血压作用。依维莫司与 VSPI 仑伐替尼联用高血压发生率为 41%, 重度高血压发生率 14%^[13]。

2.9 转染重排(rearranged during transfection, RET) 激酶抑制剂 RET 激酶抑制剂塞普替尼用于甲状腺癌, 43% 患者发生高血压, 21% 患者血压 > 160/100 mmHg^[14]。在 ARROW 试验(高选择性 RET 激酶抑制剂普拉替尼治疗甲状腺癌、非小细胞肺癌和其他晚期实体肿瘤患者的 1/2 期研究) 中, 21% 接受普拉替尼治疗的患者发生高血压^[15]。RET 激酶抑制剂促高血压作用的机制尚不清楚。

2.10 聚 ADP-核糖聚合酶抑制剂 聚 ADP-核糖聚合酶抑制剂中仅尼拉帕利与促高血压作用相关。在 NOVA(尼拉帕利对铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗) 试验中, 19% 接受尼拉帕利治疗患者发生高血压, 安慰剂组为 5%^[16]。在 NORA 试验(尼拉帕利与安慰剂用于铂敏感卵巢癌患者的维持治疗研究) 中, 尼拉帕利治疗组 11% 出现高血压, 而安慰剂组仅 1%^[17]。当尼拉帕利联合 VSPI 贝伐珠单抗治疗卵巢癌时, 56% 患者发生高血压^[17-18]。尼拉帕利诱发高血压的机制尚不清楚。

2.11 内分泌治疗(抗雄激素/芳香化酶抑制剂) 促性腺激素释放激素激动剂直接抑制雄激素的生成和信号传导, 与不良心血管影响相关, 包括血脂水平升高、胰岛素敏感性降低和肥胖。雄激素合成抑制剂阿比特龙、亮丙瑞林和雄激素受体拮抗剂恩扎卢胺都与高血压有关。阿比特龙通过抑制细胞色素 P₄₅₀ 酶抑制睾酮的生成, 从而导致盐皮质前体累积, 具有促高血压作用。恩扎卢胺诱发高血压的机制尚不清楚。一项纳入 8 660 例前列腺癌患者的荟萃分析评估阿比特龙和恩扎卢胺的心血管毒性, 高血压和重度高血压发生率与安慰药组分别为 15% 和 4%, 阿比特龙组分别为 26% 和 7%, 明显更高; 与安慰药(分别 4% 和 2%) 比较, 恩扎卢胺(分别为 11% 和 5%) 的结果相似^[19]。

芳香化酶抑制剂包括非甾体类(阿那曲唑和来曲唑) 和甾体类(依西美坦), 与心血管风险之间的关系存在争议, 一些研究发现其高血压风险及心血管相关死亡增加。给予阿那曲唑、来曲唑、依西美坦后高血压发生率分别为 13%、8% 和 10%。

2.12 用于癌症管理的辅助治疗 癌症的辅助治疗药物也可能导致不良的血压影响。皮质类固醇可以单独或在其他促高血压治疗中引起血压显著升高。外源性

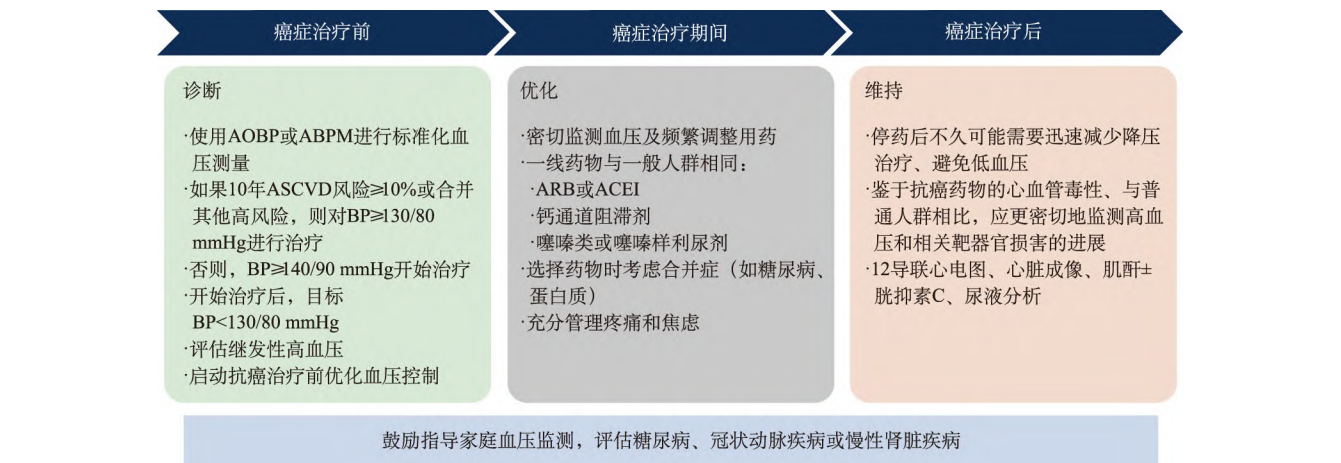
促红细胞生成素和非甾体抗炎药经常导致血压升高。

3 癌症治疗相关高血压的诊断与管理

高血压是癌症患者治疗期间和治疗后心脏毒性和心血管事件的一个主要危险因素。因此, 确定诊断和治疗的阈值尤为重要。首先需要准确测量血压, 测量前注意控制癌症患者疼痛和焦虑。条件允许的情况下初次血压升高时进行 24 h 动态血压监测。若需长期频繁测量血压, 如开始 VSPIs 治疗或调整剂量期间, 使用经校验的设备进行家庭血压监测。启动促高血压抗癌治疗前必须进行基线测量。

当前我国和主要的国际高血压临床实践指南对于高血压的定义为收缩压(systolic blood pressure, SBP) $\geq$ 140 mmHg 和(或) 舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq$ 90 mmHg^[2-5], 其中 2018 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC) 建议 BP 正常高值[SBP 130~139 mmHg 和(或) DBP 85~89 mmHg]合并 ASCVD 风险 > 10% 或确诊 CVD、慢性肾衰竭或糖尿病, 考虑进行药物治疗^[4]。2017 年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC) / AHA 将高血压定义为 SBP $\geq$ 130 mmHg 和(或) DBP $\geq$ 80 mmHg^[6]。癌症患者的高血压是一种特殊情况, 血压高可能是暂时的, 也可能是由于治疗引起的, 但发病更突然, 可能导致终末器官损伤和其他并发症。难以控制的高血压也可能导致癌症治疗无法进行。因此, 国际心脏肿瘤学会(International Cardio-Oncology Society, IC-OS) 建议癌症治疗相关高血压诊断阈值为血压 > 130/80 mmHg; 血压 > 130/80 mmHg 合并心血管疾病、蛋白尿肾病或糖尿病以及血压 $\geq$ 140/90 mmHg 应启动降压治疗; 血压 > 180/110 mmHg 建议暂停或推迟与高血压相关的癌症治疗, 直到 BP < 160/100 mmHg。紧急高血压反应定义为与急性高血压介导的器官损伤相关的极度血压升高, 包括高血压脑病、可逆性后部脑病综合征、视乳头水肿、卒中、心肌梗死、急性失代偿性心衰、主动脉夹层和急性肾损伤, 其处理同血压 > 180/110 mmHg, 在权衡利弊恢复癌症治疗前, 除控制血压外还需控制高血压并发症。过度高血压反应的患者, 如 SBP 升高 > 20 mmHg 和(或) 平均动脉血压升高 > 15 mmHg, 需要特别注意, 可能血压急剧升高并出现临床后果^[7]。

高血压患者在启动抗癌治疗前应由心脏肿瘤护理团队共同优化降压方案(图 2)。若拟行促高血压的抗癌治疗, 可能需要迅速加强降压治疗。目前尚无针对抗癌治疗相关高血压患者的降压药物循证证据, 故遵循普通人群高血压指南, 具体选择取决于患者的危险因素。与一般人群不同的是, 需慎用非二氢吡啶类钙通道阻滞



AOBP: 门诊自动血压测量; ABPM: 动态血压监测; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂; ASCVD: 粥样硬化性心血管疾病; BP: 血压。

图 2 抗癌治疗前、中、后高血压的诊断和管理建议

AOBP: automated office blood pressure; ABPM: ambulatory blood pressure monitoring; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; BP: blood pressure.

Fig.2 Suggestions for the diagnosis and management of hypertension before ,during and after the start of anticancer therapy

剂,如地尔硫草、维拉帕米,其与由 P-糖蛋白和细胞色素 P₄₅₀3A4 代谢的抗癌药物具有相互作用。进行生活方式干预的同时,还需特别注意控制癌症患者的疼痛和焦虑,排查其他可能升高血压的药物(如促红细胞生成素和皮质类固醇),治疗可能升高血压的合并症(如阻塞性睡眠呼吸暂停)。在停止抗癌治疗后需减弱降压治疗,避免低血压和缺血性事件,并且坚持家庭血压监测。癌症幸存者的高血压患病率高于普通人群,因此更应密切监测血压,包括诊室和家庭血压监测相结合。

4 总结与展望

癌症治疗相关高血压,尤其是由 VSPIs 和蛋白酶体抑制剂引起的高血压停药后可逆。癌症治疗之前、期间和之后血压控制都非常重要,鼓励进行家庭血压监测。未来癌症合并高血压的研究方向包括关于高血压和癌症常见危险因素,抗癌治疗期间和之后血压监测的最佳策略,以及癌症治疗相关高血压的诊断和管理。需要探讨癌症治疗相关高血压的分子机制,以便在优化癌症治疗的同时减少心血管毒性。

参考文献

[1] ARMSTRONG G T ,OEFFINGER K C ,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.

[2] COHEN J B ,BROWN N J ,BROWN S A ,et al. Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association [J].Hypertension ,2023 ,80 (3) : e46-e57.

[3] TOTAZECK M ,MINCU R I ,MROTZEK S , et al. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: a meta-analysis of approximately 29 000 cancer patients [J].Eur J Prev Cardiol ,2018 ,25(5) : 482-494.

[4] DICKERSON T , WICZER T , WALLER A , et al. Hypertension and incident cardiovascular events followingibrutinib initiation [J].Blood ,2019 ,134(22) : 1919 -1928.

[5] CALDEIRA D ,ALVES D ,COSTA J , et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis [J].PLoS One ,2019 ,14(2) : e0211228.

[6] DIMOPOULOS M A ,GOLDSCHMIDT H ,NIESVIZKY R ,et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR) : an interim overall survival analysis of an open-label ,randomised ,phase 3 trial [J].Lancet Oncol ,2017 ,18(10) : 1327-1337.

[7] BRUNO G ,BRINGHEN S ,MAFFEI I ,et al. Cardiovascular organ damage and blood pressure levels predict adverse events in multiple myeloma patients undergoing carfilzomib therapy [J].Cancers (Basel) ,2019 ,11(5) : 622.

[8] SAGSTUEN H ,AASS N ,FOSSA S D ,et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer [J].J Clin Onco ,2005 ,23(22) : 4980-4990.

[9] COHEN J B ,GEARA A S ,HOGAN J J ,et al. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology ,diagnosis , and management [J].JACC Cardio Oncol ,2019 ,1(2) : 238-251.

- [10] KNIJNENBURG S L ,JASPERS M W ,VAN DER PAL H J , et al.Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors [J]. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ,7(9) : 1416–1427.
- [11] TEXTOR S C ,CANZANELLO V J ,TALER S J , et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation[J]. Mayo Clin Proc ,1994 ,69(12) : 1182–1193.
- [12] MINCU R I , MAHABADI A A , MICHEL L , et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J].J Am Med Assoc Netw Open 2019 ,2(8) : e198890.
- [13] MOTZER R J ,HUTSON T E ,GLEN H ,et al. Lenvatinib , everolimus and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised ,phase 2 ,open-label , multicentre trial [J]. Lancet Oncol ,2015 ,16(15) : 1473–1482.
- [14] WIRTH L J ,SHERMAN E ,ROBINSON B ,et al.Efficacy of selipergatinib in RET-altered thyroid cancers [J]. N Engl J Med 2020 ,383(9) : 825–835.
- [15] GAINOR J F ,CURIGLIANO G ,KIM D W ,et al.Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW) : a multi-cohort ,open-label ,phase 1/2 study [J].Lancet Oncol 2021 ,22(7) : 959–969.
- [16] MIRZA M R ,MONK B J ,HERRSTEDT J ,et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J].N Engl J Med 2016 ,375(22) : 2154–2164.
- [17] WU X H ,ZHU J Q ,YIN R T ,et al.Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA) : a randomized ,double-blind ,placebo-controlled phase III trial [J].Ann Oncol 2021 ,32(4) : 512–521.
- [18] ISON G ,HOWIE L J ,AMIRI-KORDESTANI L ,et al.FDA approval summary: niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinum-based chemotherapy [J]. Clin Cancer Res ,2018 , 24(17) : 4066–4071.
- [19] IACOVELLI R ,CICCARESE C ,BRIA E , et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer [J]. Clin Genitourin Cancer ,2018 ,16(3) : e645–e653.
- [20] WHO. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults [Z]. Geneva: World Health Organization 2021.
- [21] UNGER T ,BORGHI C ,CHARCHAR F , et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines [J].Hypertension ,2020 ,75(6) : 1334–1357.
- [22] WILLIAMS B ,MANCIA G ,SPIERING W ,et al.2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [J].Eur Heart J 2018 ,39(33) : 3021–3104.
- [23] 中国高血压防治指南修订委员会 ,高血压联盟(中国) ,中华医学会心血管病学分会 ,等.中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J].中国心血管杂志 ,2019 ,24(1) : 24–56.
- [24] WHELTON P K ,CAREY R M ,ARONOW W S ,et al.2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the prevention , detection , evaluation , and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J].Hypertension 2018 ,71(6) : e13–e115.
- [25] HERRMANN J ,LENIHAN D ,ARMENIAN S ,et al.Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement [J]. Eur Heart J 2022 ,43(4) : 280–299.