

DOI: 10.13376/j.cblls/2022087

文章编号: 1004-0374(2022)07-0790-16

肿瘤与心力衰竭相关性研究进展

杜艳涛¹, 吴涛^{2*}

(1 宁波大学医学院附属医院, 宁波市医学科学研究所, 宁波 315020;

2 宁波大学医学院附属医院, 心血管内科, 宁波 315020)

摘要: 肿瘤和心力衰竭是全球死亡率最高的两类常见疾病。流行病学数据显示, 肿瘤患者心力衰竭发生率逐年攀升, 心力衰竭患者肿瘤易患性也逐年增高, 提示二者存在密切相关性 with 潜在的关联机制。二者关联机制涉及神经内分泌激活、慢性炎症、氧化应激等病理生理学机制以及共同的危险因素。该文将对肿瘤与心力衰竭的临床相关性和关联机制进行综述, 以期对肿瘤心脏病学的基础研究和临床实践提供线索和思路。

关键词: 肿瘤; 心力衰竭; 相关性; 机制

中图分类号: R541.6; R730.2 **文献标志码:** A

The research progression of the relationship between cancer and heart failure

DU Yan-Tao¹, WU Tao^{2*}

(1 Ningbo Institute of Medical Science, The Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315020, China; 2 Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315020, China)

Abstract: Cancer and heart failure are both the most common diseases with the highest mortality rates worldwide. Epidemiological data show that the incidence of heart failure in cancer patients is gradually increasing, and the incidence of new-onset cancer in patients with heart failure is also increasing year by year, indicating a close correlation and intrinsic link between cancer and heart failure. The correlation mechanisms are referred to several common pathophysiological mechanisms, including neuro-hormonal activation, inflammation, and oxidative stress, in combination with risk factors. We herein review the clinical relevance and the correlation mechanisms of cancer and heart failure, which are expected to provide clues and ideas on the basic research and clinical practice of oncocardiology.

Key words: cancer; heart failure; relationship; mechanism

肿瘤和心力衰竭是全世界发病率和死亡率最高的两种常见疾病。既往两种疾病被认为是独立的, 但常常在同一患者中共存, 且可能互相增加对方的发生风险^[1]。一方面, 肿瘤患者在放疗治疗过程中可能会出现心脏毒性, 使得心力衰竭的发病率逐年升高; 另一方面, 流行病学研究显示, 心力衰竭患者肿瘤发病风险也在升高。这提示二者存在密切相关性以及潜在的共同机制。迄今为止, 人们对二者发病的共同机制和内在联系仍然知之甚少^[2]。本文将从二者的临床相关性、关联的发病机制, 包括部分明确的药物毒性机制和潜在的双向交流机制

(神经内分泌紊乱、氧化应激、慢性炎症、肠道菌群和代谢产物移位、微囊泡介导的异常细胞间通讯)等展开综述。探讨肿瘤与心力衰竭发病的相关性和共处的内环境, 有助于解释二者发病的共同机制, 并优化临床预防、诊断以及治疗策略。

收稿日期: 2022-01-05; 修回日期: 2022-06-10

基金项目: 宁波市自然科学基金项目(2018A610394);

浙江省医药卫生科学基金项目(2019KY613)

*通信作者: E-mail: wutao@nbu.edu.cn

1 肿瘤与心力衰竭的临床相关性

1.1 心力衰竭患者肿瘤发生风险

随着对心力衰竭病理生理学认识的提高, 以及早期诊断、药物和器械治疗的进展, 其预后得到部分改善。然而, 流行病学研究显示, 与普通人群相比, 心力衰竭患者患癌风险增加, 预后进一步恶化^[3]。近 10 年来, 回顾性队列研究^[4-5]、前瞻性队列研究^[6-9]以及荟萃分析^[10]均显示, 心力衰竭显著增加肿瘤发生风险。这些研究数据提示, 心力衰竭可能是致癌因素和危险因素。然而, 2020 年发表的病例对照研究显示, 心力衰竭增加肿瘤发生风险[风险比(HR) 1.38, 95% 置信区间(CI) 1.36-1.40], 但在校正合并症后肿瘤发生风险明显降低[1.14, 1.12-1.16]; 缺血性心脏病患者在矫正合并症因素之后, 肿瘤发生风险仅轻度增加[1.05, 1.02-1.08]; 因此, 该研究认为心力衰竭轻度增加肿瘤发生风险, 且主要由合并症驱动^[11]。此外, PHS 研究(医师健康研究 I 和 II)显示心力衰竭与肿瘤发生风险无关^[12], 但该研究存在明显局限性: 首先是存在选择偏倚, 入选者仅限于男性医师, 观察结果无法推广到女性; 其次是对心力衰竭的监测主要通过参与者自我报告来进行。最新荟萃分析显示, 心力衰竭患者前列腺癌和乳腺癌发生风险并没有显著增加, 现有证据仍不能确定心力衰竭为肿瘤的危险因素; 研究者也指出, 由于已发表研究之间的高度异质性, 结果可能存在偏倚,

应对其谨慎解释^[13]。目前, 关于心力衰竭患者肿瘤发生风险的研究结果并不一致; 心力衰竭是否增加肿瘤发生风险, 是否是肿瘤的危险因素, 尚需更多的大样本前瞻性临床试验和长期随访来揭示。现将目前检索到的心力衰竭患者肿瘤发生风险的部分相关文献总结于表 1。

1.2 肿瘤患者心力衰竭发生率

近年来, 随着肿瘤早期诊断方法、靶向疗法的进步以及免疫检查点抑制剂的使用, 肿瘤患者存活率明显得到改善; 然而, 越来越多研究显示肿瘤患者心力衰竭发生率非常高, 导致肿瘤患者预后不良。肿瘤患者心力衰竭发生率升高, 一方面归因于肿瘤治疗过程中的心脏毒性反应; 另一方面, 肿瘤自身通过系统性改变驱动心脏恶病质, 导致心力衰竭的发生^[14]。肿瘤患者在放化疗治疗过程中出现心脏毒性, 特别是心力衰竭, 受到临床医生及研究者的重点关注。肿瘤治疗如化学疗法、放射疗法、免疫抑制疗法都可能引起严重的心脏毒性反应和心力衰竭的发生。蒽环类药物是一类治疗实体瘤和血液系统恶性肿瘤的化疗药物, 包括多柔比星、柔红霉素、表柔比星和伊达比星, 可导致心脏毒性和心力衰竭的发生, 其中多柔比星是使用最广泛的蒽环类药物之一, 对其心脏毒性和心力衰竭的研究也最多。回顾性研究显示, 多柔比星诱导的心力衰竭总体发生率为 2.2%, 心力衰竭的发生率与多柔比星总累积剂量相关: 随着累积剂量的增加, 心力衰竭发生风

表1 心力衰竭患者肿瘤发生风险

年份	作者	研究类型	HR(95%CI)	研究结论	参考文献
2013	Hasin T等	病例对照研究	1.68(1.13-2.50)	心力衰竭增加肿瘤发生风险	[4]
2016	Banke A等	前瞻性队列研究	1.24(1.15-1.33)	心力衰竭增加肿瘤发生风险	[6]
2016	Hasin T等	前瞻性队列研究	2.16(1.39-3.35)	心力衰竭增加肿瘤发生风险	[7]
2018	Selvaraj S等	前瞻性队列研究	0.92(0.80-1.08)	心力衰竭与男性医生肿瘤风险增加无关	[12]
2020	Zhang H等	荟萃分析	1.22(1.13-1.33)	心力衰竭增加癌症发生风险	[10]
2020	Schwartz B等	病例对照研究	1.38(1.36-1.40)	心力衰竭轻度增加癌症发生风险, 主要	[11]
			1.14(1.12-1.16)(校正并发症后)	由并发症驱动	
			1.05(1.02-1.08)(缺血性心脏病校正并发症后)		
2021	Kwak S等	前瞻性队列研究	1.64(1.61-1.68)	心力衰竭增加癌症发生风险	[8]
2021	Roderburg C等	回顾性队列研究	1.76(1.71-1.81)(总体)	心力衰竭增加癌症发生风险	[5]
			1.85(1.77-1.92)(女性)		
			1.69(1.63-1.76)(男性)		
2021	Leedy DJ等	前瞻性队列研究	1.28(1.11-1.48)	心力衰竭增加癌症发生风险	[9]
2022	Zheng X等	荟萃分析	1.23(0.92-1.64)(乳腺癌)	心力衰竭与癌症发生风险无关	[13]
			0.86(0.70-1.05)(前列腺癌)		

险持续增加^[15]。当多柔比星累积剂量达到 400 mg/m² 时, 充血性心力衰竭发生率达到 5%; 多柔比星累积剂量在 700 mg/m² 时, 充血性心力衰竭发生率高达 48%^[16]。近年来免疫疗法和靶向治疗药物, 如抗人表皮生长因子受体 2 (HER2) 抑制剂、血管内皮生长因子 (VEGF) 抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)、免疫检查点抑制剂 (ICI)、蛋白酶体抑制剂 (PIs) 均可导致心脏毒性反应及心力衰竭^[17]。使用最广泛的靶向药物曲妥珠单抗是一种 IgG 单克隆抗体, 能可逆性抑制心脏组织 HER2 受体从而导致心功能障碍。研究显示, 曲妥珠单抗单药治疗时心功能障碍发生率为 3%~7%, 联合紫杉醇治疗时心功能障碍发生率为 13%, 同时联合蒽环类、环磷酰胺治疗时心功能障碍发生率高达 27%^[18]。其他靶向药物如贝伐单抗是一种人源化抗 VEGF 单克隆抗体, 是第一个被开发的靶向血管生成的抑制剂, 可阻断血管内皮生长因子 -A 异构体与其受体结合, 主要用于卵巢癌和结直肠癌的治疗。大型荟萃分析显示, 接受贝伐单抗治疗的转移性乳腺癌患者慢性心力衰竭 (CHF) 总体发生率为 1.6%, 比对照组 CHF 总体发生风险增加近 5 倍^[19]。此外, 放射治疗也可导致心力衰竭、心包炎、冠脉疾病、心律失常、心肌病、瓣膜功能障碍等并发症。表 2 总结归纳了不同肿瘤治疗方案心力衰竭的发生率。

1.3 肿瘤与心力衰竭的临床关系

肿瘤和心力衰竭的临床联系非常复杂, 体现在二者的预防 (危险因素)、诊断、治疗、预后等方面。第一, 心力衰竭和肿瘤具有相似的危险因素, 例如高血压、吸烟、肥胖、糖尿病、饮酒、遗传等^[37]。美国麻省总医院研究团队通过分析大型健康数据发现, 传统的心血管疾病风险因素, 如年龄、男性、吸烟和糖尿病, 都与肿瘤风险增加存在独立相关性^[38]。两者危险因素有很大部分的重叠, 而且常常合并存在, 提示心力衰竭和肿瘤可能存在共同的触发机制^[1]。第二, 二者具备类似的临床表现, 如疲劳、呼吸困难、体重减轻、肌肉萎缩和水肿, 这些症状常常被误认为心力衰竭, 导致心力衰竭患者新发肿瘤诊断的延误。近期有学者提出进展期肿瘤是一种心力衰竭综合征的假设, 其临床表现独立于抗肿瘤治疗的心脏毒性作用, 包括: 存在临床心力衰竭样综合征, 以及此类患者中存在高负荷的心律失常^[39]。第三, 心力衰竭常规治疗可能有助于无症状肿瘤的发现, 例如隐性结肠肿瘤因抗栓治疗导致肠道出血, 进而能获得早期诊断^[40]。第四, 与抗肿瘤治疗

相关的心脏毒性风险可能会暴露或恶化已经存在的心力衰竭, 有助于心力衰竭的诊断, 但不利于肿瘤的治疗^[40]。第五, 肿瘤和心力衰竭合并存在时影响最佳治疗方案实施, 导致死亡率升高。2021 年的一项队列研究评估了肿瘤对心力衰竭患者临床预后的影响以及特定类型癌症对不同心力衰竭亚群的预后影响: 共纳入 7 106 例心力衰竭患者, 其中 1 564 例 (22%) 诊断为恶性肿瘤; 并发肿瘤的心力衰竭患者年龄较大, 有更多的合并症; Kaplan-Meier 存活率分析表明, 恶性肿瘤与存活率降低直接相关, 且与死亡率增加相关 [HR 1.36, 95%CI 1.21-1.54, $P < 0.001$]; <70 岁的患者死亡风险的增加最高 [HR 2.07, 95% CI 1.54-2.80, $P < 0.001$]; 该研究显示, 恶性肿瘤在心衰患者中较常见, 心力衰竭合并恶性肿瘤的患者预后较差, 在年轻患者中肿瘤对预后的影响更大^[41]。第六, 肿瘤患者可能死于心血管疾病, 反之亦然。研究者对 SEER 数据库中 120 万例肿瘤患者随访 14 年, 观察到 47 万例死亡, 这些死亡病例中有 21% 与肿瘤本身无关, 其中肺癌 10%、结肠癌 25%、女性乳腺癌 28%、前列腺癌 45% 与肿瘤无关, 非肿瘤死因中心血管疾病最常见^[42]。

2 肿瘤与心力衰竭关联的发病机制

随着肿瘤心脏病这一门交叉学科的诞生, 肿瘤与心力衰竭的相关研究越来越多; 然而, 二者关联的发病机制仍不清楚。研究显示, 传统心血管疾病风险、10 年动脉粥样硬化性心血管疾病风险评分、脑钠肽水平与肿瘤风险增加相关, 降低心血管疾病危险因素以及采取健康生活方式可以降低患癌风险, 有助于降低肿瘤的易感性^[38]。因此, 识别和查找心力衰竭患者肿瘤易感性的危险因素, 探索两者共同的发病机制与内在关联, 成为热点研究领域之一。

肿瘤和心力衰竭关联的发病机制涉及: (1) 肿瘤患者心力衰竭发生机制, 包括药物毒性机制和肿瘤本身致心力衰竭机制; (2) 心力衰竭患者易患肿瘤的发病机制; (3) 肿瘤与心力衰竭的共同发病机制或双向交流机制。肿瘤治疗过程中引发心脏毒性的机制受到广泛关注, 由此引发心力衰竭的机制研究最多; 此外, 肿瘤本身导致心力衰竭的机制以及心力衰竭患者肿瘤易患性机制也在持续研究中, 而共同发病机制或双向交流机制研究尚处于起步阶段^[43]。对两者共同通路的交流机制, 近年来有研究人员提出了分子介导的系统性串扰机制^[44]。此外, 两者双向交流机制涉及共同的危险因素、共处的内

表2 抗肿瘤治疗与心力衰竭发生率

治疗类型	药品名	肿瘤类型	心力衰竭发生率	NYHA心功能分级	心力衰竭诊断/监测指标	参考文献
HER2抑制剂	多柔比星	NI	总体: 2.2% 累积剂量: 400 mg/m ² , 3% 累积剂量: 550 mg/m ² , 7% 累积剂量: 700 mg/m ² , 18%	NI	LVEF	[15]
		乳腺癌、小细胞肺癌	总体: 5.1% 累积剂量: 400 mg/m ² , 5% 累积剂量: 550 mg/m ² , 26% 累积剂量: 700 mg/m ² , 48%	NI	LVEF	[16]
	多柔比星	软组织肉瘤	标准剂量: 3.42% 过量: 4.17%	NI	症状与体征	[20]
	多柔比星	乳腺癌	总体发生率: 10.4% 早期发生率: 2.9% 晚期发生率: 7.6%	NI	NI	[21]
	NI	乳腺癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、卵巢癌等	总体: 9% 乳腺癌: 9.7% 非霍奇金淋巴瘤: 6.2%	NYHA I-II级: 81% NYHA III-IV级: 19%	LVEF	[22]
	多柔比星	乳腺癌、血液系统恶性肿瘤、妇科恶性肿瘤和肉瘤	总体: 4% 乳腺癌: 3.4% 血液系统恶性肿瘤: 6.2% 妇科恶性肿瘤: 6.6% 肉瘤: 3.8%	NI	ICD编码	[23]
	曲妥珠单抗	乳腺癌	8%	NI	NI	[24]
	曲妥珠单抗	乳腺癌	14% HFpEF: 2/92 HFtEF: 3/92	NI	症状和LVEF	[25]
	曲妥珠单抗	乳腺癌	心脏毒性: 16.6% LVEF下降≥10%: 15.1% LVEF<50%: 5.9%	NYHA II级: 4.5% NYHA III-IV级: 0.5%	LVEF	[26]
	VEGF抑制剂	曲妥珠单抗	乳腺癌	左室功能障碍(LVD): 17.7% LVEF下降10%~50%: 11.8%	NI	LVEF
贝伐单抗		乳腺癌	左心室功能障碍: 2% 心力衰竭: 1%	NYHA III-IV级: 1%	LVEF	[28]
贝伐单抗		乳腺癌	1.6%	NI	LVEF	[19]

表2 抗肿瘤治疗与心力衰竭发生率(续表)

治疗类型	药品名	肿瘤类型	心力衰竭发生率	NYHA心功能分级	心力衰竭诊断/监测指标	参考文献
酪氨酸激酶抑制剂(TKI)	帕唑帕尼	软组织肉瘤	3.9%	NI	LVEF、BNP	[29]
	舒尼替尼	肾癌、前列腺癌、肺癌	2.7%	NI	症状、LVEF、BNP	[30]
	舒尼替尼	胃肠道间质瘤	8%	NI	症状、LVEF	[31]
	德瓦鲁单抗、纳武利尤单抗、派姆单抗	子宫内膜癌、肺癌、食管癌	1.5%	NI	NI	[32]
免疫检查点抑制剂(ICIs)	德瓦鲁单抗(HFrEF); 2.8%					
	纳武利尤单抗(HFrEF); 1.8%					
	派姆单抗; 2.5%					
蛋白酶抑制剂(PIs)	卡非佐米	多发性骨髓瘤	7.2%	NI	NI	[33]
	卡非佐米	多发性骨髓瘤	4.1%	NI	NI	[34]
放射疗法	放疗	乳腺癌	HFpEF: 64%; HFrEF: 31%	NI	计算机断层	[35]
	放疗	非小细胞肺癌	7.6%	NI	UCG、血液指标、症状	[36]

注: LVEF, 左室射血分数; HFrEF, 射血分数低下的心力衰竭; HFpEF, 射血分数保留的心力衰竭; BNP, 脑钠肽; NI, No Information, 原文献未获得或未提供相关详细信息。

环境(神经内分泌紊乱、慢性炎症、氧化应激等)、肠道菌群及代谢产物移位、微囊泡以及心脏分泌蛋白等。肿瘤和心力衰竭关联的部分发病机制总结见表3,双向关联机制模式图见图1。

2.1 药物毒性机制

蒽环类药物(ANTs)是研究最多的心脏毒性药物,其心脏毒性的具体机制仍不清楚。心肌细胞通常被认为是ANTs毒性作用的主要细胞靶点,其他细胞如心脏祖细胞、心脏成纤维细胞和内皮细胞也被认为是潜在的ANTs的靶标,也可以通过microRNA(miRNA)和其他细胞信号介导的旁分泌作用参与心肌细胞的损伤^[74]。目前认为ANTs心脏毒性的主要机制是通过氧化应激产生活性氧(ROS)导致心肌细胞损伤和(或)死亡^[46]。ANTs还可以通过拓扑异构酶2 β 介导DNA断裂、线粒体功能障碍和心肌能量代谢紊乱,进而引起心力衰竭^[49]。ANTs倾向于在线粒体中积累^[75];近年来,ANTs心脏毒性的线粒体机制越来越受到关注,其主要机制是通过线粒体电子传递链、NADPH氧化酶(NOX)和一氧化氮合酶(NOS)的影响形成ROS,过量的ROS导致线粒体功能障碍、内质网应激、钙释放和DNA损伤,从而导致心肌细胞功能障碍或细胞死亡;线粒体机制还可以通过改变能量产生、线粒体动力学或诱导线粒体氧化/硝化应激,最终导致心肌细胞死亡^[50]。此外,ANTs通过与铁调节蛋白(IRP)相互作用来破坏铁代谢,促进转铁蛋白受体(TfR)的表达并抑制铁蛋白的表达,导致铁摄取增加而铁储存减少,造成铁超载和铁死亡;通过抑制自噬和阻断自噬体和溶酶体之间的融合来破坏自噬和线粒体自噬,阻止受损细胞成分有效清除,加剧ANTs的心脏毒性^[51]。Wallace等^[76]总结了多柔比星(DOX)的线粒体毒性机制,即DOX氧化还原循环机制:线粒体呼吸链中线粒体复合物I将DOX还原为半醌自由基,随后迅速再氧化,生成超氧阴离子自由基;超氧阴离子直接破坏脂质和蛋白质或转化为其他活性氧物质,通过氧化应激介导线粒体毒性。DOX对心磷脂有很强的亲和力^[77-78],可导致心磷脂不能与关键的线粒体蛋白(细胞色素C)锚定,导致Caspase依赖性凋亡;此外,还可导致线粒体呼吸链复合体I、III和IV解体,形成线粒体膜通透性转换孔(mPTP),引起线粒体和细胞质肿胀,导致细胞坏死;同时,线粒体通透性的改变还可使其失去维持内膜电化学梯度的能力^[76,79]。此外,DOX还可以通过影响心肌细胞核拓扑异构酶2 β 引发核

损伤,诱导p53激活间接干扰线粒体^[80]。除了ANTs外,抗肿瘤药物如酪氨酸激酶受体抑制剂(RTKIs)、蛋白酶体抑制剂(PIs)也可以通过线粒体损伤机制介导心脏毒性的发生^[50]。曲妥珠单抗、索拉非尼和舒尼替尼可阻断神经调节蛋白-1/ErbB4/ErbB2、血管内皮生长因子(VEGF)/VEGF受体和血小板衍生生长因子(PDGF)/PDGF受体通路,导致心力衰竭的发生^[49]。而蒽环类和曲妥珠单抗可通过影响心脏祖细胞群诱导心力衰竭的发生^[49]。

2.2 肿瘤本身导致心力衰竭的机制

肿瘤患者心力衰竭发生机制除了放化疗引起的心脏毒性机制外,肿瘤本身也可以导致心力衰竭的发生。轻链型(AL)淀粉样变性是临床上最常见的一种系统性淀粉样变性,继发于浆细胞恶性肿瘤免疫球蛋白轻链过度产生,可导致严重心力衰竭的发生,射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)是其最常见的表现之一^[58]。类癌心脏病是由神经内分泌肿瘤(NETs)释放血管活性介质(如血清素、缓激肽和组胺)引起心内膜心肌纤维化、三尖瓣反流,进而右心室失代偿、右心衰竭造成的^[59]。此外,恶性肿瘤可以通过释放心脏毒性癌代谢物影响心脏功能。在部分髓性白血病患者中发现异柠檬酸脱氢酶突变,这种突变导致恶性细胞中D-2-羟基戊二酸的积累和释放,从而损害心脏的三羧酸循环和收缩功能^[60]。肿瘤还可以通过恶病质导致心力衰竭的发生。日本研究人员通过植入一种源自人胃癌细胞的细胞系(85As2细胞)建立一种新的癌症恶病质小鼠模型,观察到小鼠发生与临床患者相似的厌食、体重减轻和去脂体重下降;恶病质小鼠出现严重的心脏萎缩,左室射血分数(LVEF)随着恶病质的进展而显著降低;自愿轮式跑步(VWR)可以抑制恶病质小鼠食物摄入量减少和骨骼肌重量减轻,并通过抑制心脏重量减轻而改善LVEF;该研究表明癌症恶病质可引起心功能不全,运动可能对癌症恶病质引起的心功能不全具有治疗作用^[63]。

2.3 心力衰竭导致肿瘤机制

部分流行病学和临床研究显示,心力衰竭患者患癌风险增加,并提出心力衰竭可能是一种致癌危险因素,以及心力衰竭易患癌症的假设。为了寻找心力衰竭致癌假设的证据,研究人员开发了心力衰竭和肿瘤的实验模型^[66]。Meijers等^[66]对心力衰竭与肿瘤发生的因果关系进行了调查:对易发生肠癌的APC^{min}小鼠造成大面积前壁心肌梗死诱发心力衰竭,然后测量肿瘤生长情况,结果显示心力衰竭

表3 肿瘤与心力衰竭关联的发病机制

类型	发病机制	参考文献
药物毒性机制	拓扑异构酶2 β : 介导DNA断裂, 导致线粒体功能障碍和活性氧(ROS)的产生	[45]
	氧化应激: 通过活性氧直接损伤心肌细胞	[46-48]
肿瘤本身致心力衰竭机制	线粒体功能障碍: 线粒体生物能量学、线粒体DNA复制、线粒体氧化/硝化应激、细胞死亡、线粒体动力学失调	[49-50]
	系统性炎症	[47]
	铁代谢: 铁过载、铁死亡	[51]
	心肌萎缩、程序性细胞死亡、细胞凋亡、焦亡、铁死亡、坏死性凋亡	[52]
	内皮功能障碍	[53]
	自噬和线粒体自噬	[54-55]
	抑制HER2信号转导, 抑制下游PI3K/AKT、mTOR和Ras/RAF/MEK/ERK信号转导, 抑制心肌细胞生长和存活、代谢改变、血管生成减少、收缩功能受损、钙处理改变、自噬减少和线粒体功能障碍	[17]
	VEGF/VEGFR抑制剂/酪氨酸激酶抑制剂(TKI)	[56]
	免疫检查点抑制剂(ICIs)	[57]
	蛋白酶体抑制剂(PIs)	[17]
心力衰竭致肿瘤发病机制	(1) T细胞多克隆扩增和潜在的抗原特异性细胞免疫反应: T细胞系统性过度增殖、浸润心脏, 造成心肌细胞损伤; 自反应T细胞克隆和浸润直接导致组织损伤	[58]
	(2) 自身抗体产生: 针对cTnI的自身抗体的产生可能通过长期刺激心肌细胞中Ca ²⁺ 的流入而引起心肌病	[59]
	(3) 相关因子表达增加: 趋化因子轴分子如CXCR3-CXCL9/CXCL1和CCR5/CCL5表达增加, 可能促进T细胞的全身增殖和趋化性; 细胞功能介质的表达, 增加CD8 ⁺ T细胞的活性	[60]
	(4) 相关基因表达上调: 参与抗原传递途径的基因上调可能发挥作用	[61]
	(5) 通过特殊信号通路: 通过NLRP3/IL-1 β 和MyD88通路诱导细胞毒性	[62-63]
	PIs抑制26S蛋白酶的 β -亚基催化活性, 降低其分解和回收错误折叠蛋白质的能力, 导致错误折叠蛋白质和细胞蛋白毒性的积累, 导致蛋白质稳态异常、内皮功能障碍、血管舒缩张力异常、心肌细胞凋亡、收缩功能障碍	[64]
	免疫球蛋白轻链过度产生	[3, 65]
	血管活性介质	[66]
	异柠檬酸脱氢酶突变导致致癌代谢物d-2-羟基戊二酸(D2-HG)增加, 造成心脏收缩功能障碍	[67]
	促炎细胞因子、自噬、活性氧、泛素化	[44]
双向交流机制	心脏萎缩	[2, 68-69]
	Hippo-Yorkie (Yki)途径	[70]
心力衰竭致肿瘤发病机制	共同危险因素、神经内分泌激活、低度慢性炎症、氧化应激、免疫反应激活	[71-73]
	心脏分泌蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 (IL-6)、IL-1和血管内皮生长因子	
双向交流机制	高血压、糖尿病、肥胖、吸烟、性别、遗传	
	生长因子、趋化因子、激素、代谢物等	
双向交流机制	神经内分泌、氧化应激、慢性炎症	
	肠道菌群易位、代谢产物引发炎症与氧化应激	
双向交流机制	肠道菌群	
	微囊泡	

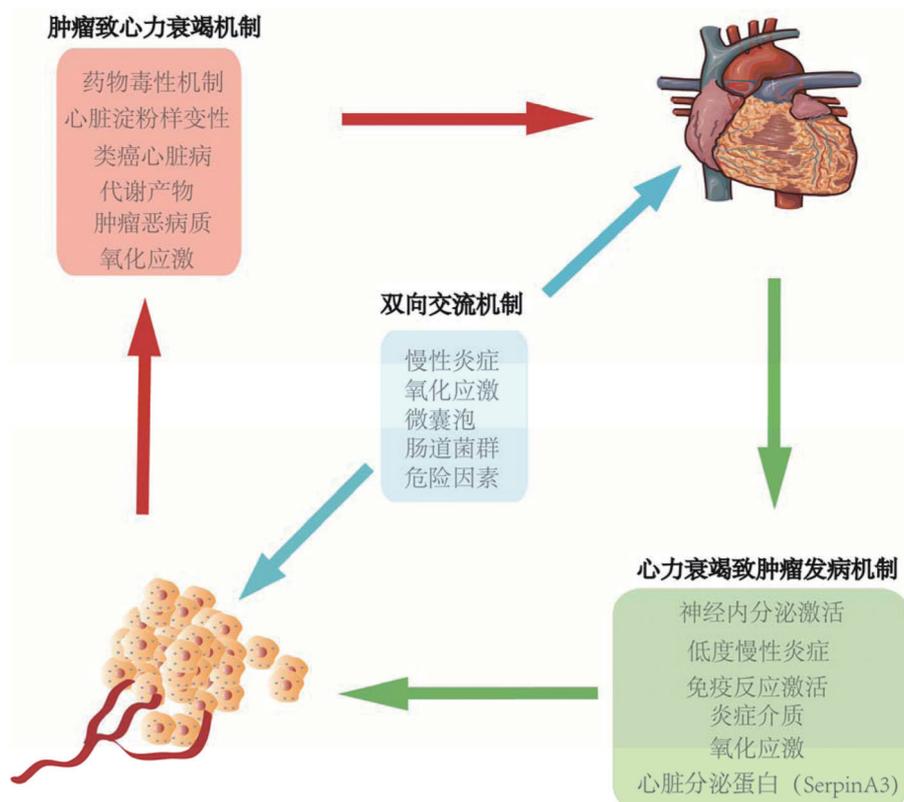


图1 肿瘤与心力衰竭关联的发病机制

小鼠肠道肿瘤负荷显著增加 2.4 倍 ($P < 0.0001$)；研究还发现，心力衰竭患者体内有 5 种心脏分泌蛋白 (Serpina1、Serpina3、纤连蛋白、铜蓝蛋白和对氧磷酶 1) 分泌增加，其中 Serpina3 显著促进人结肠癌 (HT-29) 细胞的增殖。该研究证明，心力衰竭可通过衰竭心脏分泌的循环因子加速肿瘤的生长，特别是 Serpina3。前瞻性队列研究显示，心血管疾病患者慢性全身性低度炎症是肿瘤发展的刺激因素^[81]。因此，慢性低度全身炎症被认为是连接心力衰竭和致癌作用的主要病理生理过程，可能构成肿瘤发生的基质。低度慢性炎症状态下，血液循环中存在大量促炎介质和炎症细胞，炎症产生 ROS 和活性氮 (RNS)，造成 DNA 双链断裂和基因组不稳定，导致肿瘤的发生^[82]。心力衰竭相关炎症可直接影响肿瘤的发生，与肿瘤相关炎症一起塑造肿瘤微环境，增强肿瘤干细胞增殖和自我更新，并刺激血管生成和上皮间质转化^[65]。除了循环因子、炎症参与肿瘤发病外，共同危险因素、神经内分泌系统激活、氧化应激、免疫系统等均参与心力衰竭导致肿瘤的发病机制^[2-3, 68]。

2.4 肿瘤与心力衰竭双向交流机制

近年来，研究人员对肿瘤与心力衰竭的双向交

流机制越来越关注^[43, 68, 83]，其涉及共同的危险因素、共处的内环境 (神经内分泌、慢性炎症、氧化应激等)、肠道菌群、微囊泡以及心脏分泌蛋白等。其中，关于共同危险因素已在前文进行过介绍，在此不再赘述。下文将对神经内分泌激活、慢性低水平炎症、氧化应激、肠道菌群及代谢产物移位、微囊泡及心脏分泌蛋白进行系统阐述。

2.4.1 神经内分泌紊乱

在心力衰竭发病机制中发挥重要作用的神经内分泌调节系统包括：交感神经系统 (SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和利钠肽系统 (NPS)。SNS 和 RAAS 过度激活是心力衰竭的标志，可导致心脏重构和心功能恶化；NPS 则在心力衰竭中发挥重要的调节和保护作用。另一方面，神经内分泌系统激活也与肿瘤的发展有关^[68, 84]。

SNS 过度激活与心力衰竭发生发展、病情恶化密切相关。心力衰竭早期，SNS 激活有利于心功能的代偿和维持；心力衰竭进展过程中，SNS 持续过度激活，导致水钠潴留、心脏重构和失代偿性心力衰竭，并形成心功能恶化与交感神经系统激活的恶性循环。SNS 的过度激活也参与肿瘤的发生发展。SNS 通过交感神经末梢局部释放儿茶酚胺神经递质

到组织微环境, 激活 β 肾上腺素能受体及 G 蛋白偶联受体介导的信号级联反应, 参与调节肿瘤进展过程, 包括肿瘤细胞增殖、细胞外基质侵袭、血管生成、基质金属蛋白酶激活以及炎症和趋化细胞因子的表达^[85-87]。SNS 参与对肿瘤微环境的调节, 其促癌作用主要通过癌细胞表达的 β -肾上腺素能受体介导, 促进肿瘤生长, 诱导血管和淋巴管的形成, 并促进细胞外基质的重塑, 最终导致组织侵袭和体内转移^[88]。

β 受体阻滞剂可抑制交感神经过度激活, 改善心力衰竭症状, 减少患者住院率并提高生存率, 已成为心力衰竭治疗的一线药物。临床前期研究显示, β 受体阻滞剂能够显著抑制乳腺癌^[89]和急性淋巴细胞白血病模型^[90]的肿瘤生长和(或)转移。还有研究显示, β 受体阻滞剂抑制胰腺癌的侵袭和增殖, 可用作预防和治疗胰腺癌的新型策略^[91]。

RAAS 在心脏重构和心力衰竭发病过程中发挥重要的调节作用。RAAS 持续激活, 引发心脏重构, 最终失代偿导致心力衰竭^[2]。在 RAAS 中, 血管紧张素 II (Ang II) 主要通过血管紧张素 II 受体 1 型 (AT1R) 和 2 型 (AT2R) 介导发挥作用^[92-93]。AT1R 激活增加醛固酮, 发挥调节电解质平衡的作用^[94]; AT2R 激活介导 Ang II -MAPK 和 TGF- β 1-Smad 信号转导, 与心力衰竭的抗炎作用有关^[95]。另一方面, 阻断 RAAS 可能与恶性肿瘤的发病率、进展和死亡率之间存在联系^[96]。研究显示, AT1R 在多种肿瘤进展期表达升高, 对预后有不良影响^[97]。AT1R 参与肿瘤的进展、血管形成和转移, 而 AT2R 抑制肿瘤的生长^[96]。2017 年, 研究人员在系统评价中发现, 肿瘤患者使用 RAAS 抑制剂治疗可使肿瘤复发风险降低 40%, 死亡风险降低 25%^[98]。另有荟萃分析显示, RAAS 抑制剂可以提高肿瘤患者存活率并降低肿瘤进展风险, 进而改善肿瘤预后^[99]。一项回顾性研究对接受化疗或生物治疗的乳腺癌或结直肠癌患者进行分析, 结果显示: RAAS 抑制剂显著降低心力衰竭风险 (HR: 0.809, $P = 0.032$), 而 β 受体阻滞剂 (奈比洛尔) 与心力衰竭风险降低不相关 (HR: 0.584, $P = 0.069$)^[100]。然而, 关于 RAAS 抑制剂与肺癌发生风险的研究结果不一致, RAAS 抑制剂可以增加肺癌发生风险, 也可以降低肺癌发生风险, 也可能与肺癌发生风险无关^[101]。2021 年, 研究人员对当前已有证据进行评估, 进一步探索 RAAS 阻断与新发肺癌的潜在联系, 结果显示: 使用 RAAS 抑制剂与肺癌的发生风险增加无关, 而对晚期非小

细胞肺癌的治疗结果似乎有积极影响^[102]。

NPS 在心力衰竭中发挥重要的调节作用, 具有利尿、利钠、扩张血管、降低外周阻力、增加心输出量等作用, 同时抑制 SNS 和 RAAS, 抑制心肌纤维化、预防心室重构等。目前, 利钠肽系统 (BNP、NT-proBNP) 已被广泛用于心力衰竭的诊断、治疗和预后, 钠肽类似物 (如重组脑钠肽) 也已被用于心力衰竭的临床治疗。另一方面, 利钠肽与恶性肿瘤的发生风险、进展有关。一项时间跨度为 10 年的研究显示, 利钠肽水平增加预示患癌风险增加: 动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 风险评分每增加 5%, 癌症风险将增加 16%; 利钠肽水平最高的前 1/3 受试者的患癌风险比后 1/3 受试者高 40%^[38]。利钠肽可减少小细胞肺癌和鳞状细胞肺癌细胞的数量, 并在体内和体外抑制胰腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌和前列腺腺癌等肿瘤的进展^[103]。利钠肽发挥抗癌作用的潜在机制是抑制 GDP-Ras 转化为 GTP-Ras, 进而抑制 Ras-MEK1/2-ERK1/2 信号通路; 此外, 利钠肽抑制 Ras-MEK1/2-ERK1/2 激酶级联与 VEGF、 β -连环蛋白、JNK、WNT 和 STAT3 通路之间的交联, 从而抑制原癌基因 c-FOS 和癌细胞核中的 c-JUN^[104-105]。利钠肽系统也可以作为标志物预测肿瘤患者心脏毒性反应如心功能不全的发生风险。一项前瞻性队列研究显示, NT-proBNP 可预测化疗治疗相关心功能不全 (CTRCD) 的发生风险; 该研究入选 323 例接受蒽环类药物或曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者, 最长随访时间为 3.7 年, 结果显示 NT-proBNP 基线水平与 CTRCD 的发展密切相关: NT-proBNP 相对于基线值每增加一倍, CTRCD 的风险就会增加 56%^[106]。

2.4.2 氧化应激

氧化应激是体内氧化与抗氧化作用的失衡状态。持续氧化应激可导致慢性炎症, 介导大多数慢性疾病, 包括肿瘤、糖尿病以及心血管、神经系统和肺部疾病。氧化应激在肿瘤和心力衰竭的发生和进展中发挥重要作用。氧化应激具有多种促肿瘤作用, 而 ROS 在细胞内信号级联中充当次级信使, 诱导和维持癌细胞的致癌表型, 例如增加 DNA 突变或诱导 DNA 损伤、基因组不稳定和细胞增殖; 同时, 氧化应激还可以通过 ROS 诱导细胞衰老和凋亡发挥抗肿瘤作用^[107]。正如前文所述, 氧化应激是蒽环类药物心脏毒性的重要机制之一, ROS 积累是蒽环类药物心脏毒性发生和进展的关键步骤。蒽环类药物与拓扑异构酶 2 β 相互作用可导致线粒

体功能障碍, 产生 ROS 介导的氧化应激^[80], 破坏钙稳态, 抑制 ATP 生成, 引发炎症^[108], 进而促进细胞凋亡和心脏重塑^[109]。近年来, 研究人员首次在化疗和恶病质之前的小鼠和黑腹果蝇模型中证实肿瘤可以导致心功能障碍, 他们发现 Hippo-Yorkie (Yki) 信号途径可以调节 ROS 水平, 而同时在恶病质心脏中同样可以观察到心脏组织中 ROS 水平明显增加, 说明 ROS 在心功能障碍中发挥重要作用^[64]。氧化应激在心脏重构和心力衰竭的病理生理学中也发挥重要作用^[110]。心脏线粒体功能障碍是心力衰竭的标志, 也是氧化应激的主要原因, 氧化应激导致心肌组织损伤和炎症, 从而导致心力衰竭的进展^[111]。鉴于氧化应激同时在肿瘤与心力衰竭发生、发展中发挥重要作用, 且通过动物模型诱导肿瘤的过程中可导致心功能障碍, 提示氧化应激可能是两者共同的发病机制, 为进一步的研究以及治疗靶点的选择提供了思路和线索。

2.4.3 慢性炎症

炎症同时与心力衰竭、肿瘤密切相关。心力衰竭和肿瘤的共同发病基础是相同的病理环境, 而这种环境以慢性低度炎症状态为特征^[111]。正如前文所述, 心力衰竭和肿瘤有许多共同的危险因素, 例如高血压、吸烟、肥胖、糖尿病和老龄化, 这些危险因素与炎症通路的激活有关^[112]。肥胖是心血管疾病和肿瘤的共同危险因素, 肥胖和超重患者恶性肿瘤的发生风险增加, 可能是慢性低度炎症状态导致 DNA 损伤、突变造成的^[113]。心力衰竭促进炎症因子分泌, 心力衰竭患者炎症因子水平更高^[43]。而炎症为肿瘤发生提供内在环境, 在肿瘤发展的不同阶段发挥关键作用, 促进肿瘤的发展^[68]。研究发现, 部分肿瘤是由感染或慢性炎症性疾病所致, 如人乳头瘤病毒 (HPV) 和宫颈癌、幽门螺杆菌和胃癌、EB 病毒 (EBV) 和淋巴瘤。CANTOS (Canakinumab 抗炎性血栓形成结果研究显示, 人白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的单克隆抗体 (Canakinumab) 可以在降脂药治疗基础上进一步降低心肌梗死患者不良心血管事件的发生, 这为动脉粥样硬化的炎症假说提供了直接证据^[114]。另一项关于 CANTOS 队列的研究显示, 靶向 IL-1 β 免疫通路的 Canakinumab 抗炎治疗可以显著降低肺癌发病率和肺癌死亡率^[115]。上述研究提示, 炎症同时参与肿瘤、心血管疾病的发病过程, 是二者共同的发病机制之一。抗炎疗法可以降低肿瘤风险进一步支持了低度慢性炎症具有致癌潜力的假设, 为研发新的治疗靶点提供了证据。

2.4.4 肠道菌群和代谢产物

越来越多证据显示, 肠道菌群参与心力衰竭和肿瘤的发病与进展。肠道菌群通过肠道菌群易位、代谢产物引发炎症与氧化应激参与心力衰竭的发病与进展。发生心力衰竭时: (1) 肠道缺血和水肿, 肠道屏障功能受损, 肠道微生物和代谢物通过受损肠道屏障进入血液循环, 导致局部和全身炎症反应; (2) 肠道环境改变可影响其常驻微生物种群组成; (3) 肠道微生物还可以通过饮食代谢物直接或间接影响宿主, 发挥内分泌器官的作用^[116]。研究显示, 在心力衰竭患者粪便中可以检测到更多的病原微生物, 如念珠菌、弯曲杆菌、志贺氏菌和耶尔森氏菌, 这些微生物与心力衰竭的严重程度相关^[117]。越来越多证据显示, 肠道菌群可以通过生物活性代谢产物, 如三甲胺 (TMA)/ 三甲胺 N-氧化物 (TMAO)、短链脂肪酸 (SCFA) 和胆汁酸参与心力衰竭的病理生理机制^[116, 118]。其中, TMAO 直接影响心肌肥大和纤维化、诱导炎症反应、加剧线粒体功能障碍, 从而导致心室重构和心力衰竭的发展^[118]。

肠道菌群也参与肿瘤的发病与进展。胃癌患者中, 幽门螺杆菌通常会释放毒力因子 (Cag A、Vac A) 破坏内质网, 引发胃癌细胞的细胞自噬和缺氧应激^[119]。核梭杆菌、脆弱拟杆菌、弯曲菌和变形菌均在结肠癌的发生和发展中发挥作用^[119]。在肝癌中, 胃肠道细菌的代谢产物 (如次生基质以及磷壁酸和脂多糖等结构成分) 通过肝脏门静脉进入肝脏, 对肝脏不同类型的细胞产生广泛影响, 并对肿瘤的进展和免疫逃逸发挥调节作用^[119]。在胰腺癌中, 胃肠道菌群如克劳斯芽孢杆菌、链霉菌和伪黄单胞菌可以上调细胞毒性 T 淋巴细胞 (CD8⁺ T cell) 并下调辅助性 T 细胞 (Treg cell) 以及骨髓来源的抑制性细胞 (MDSC), 从而改善抗肿瘤免疫; 变形菌则经肠道通过胰管转移到胰腺肿瘤, 代谢本已活化的药物吉西他滨 (gemcitabine), 并降低其治疗的有效性^[119]。

近年来对肠道菌群的研究如火如荼, 肠道菌群被描述为心力衰竭和肿瘤之间的交汇点。在肠道菌群产生的短链脂肪酸 (SCFA) 中, 丁酸盐 (BUT) 一方面通过产生抗炎分子、调节血管生成、限制多柔比星的心脏毒性、减少亚硝化和氧化应激、抵消线粒体功能障碍等途径对心脏产生保护作用^[120]; 另一方面, 其衍生物可以通过增强多柔比星的抗癌细胞毒性作用^[121]、抑制内质网应激引发的凋亡信号转导以及抑制组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 活性等途径来抑制多柔比星诱导的心脏细胞凋亡和心肌功能障碍

碍^[122]。多柔比星还可以诱导小鼠肠道菌群失调,使用丁酸盐可以减轻多柔比星诱导的炎症状态^[123]。这些研究提示肠道菌群作为心力衰竭和肿瘤之间的交汇点,可能是两者的共同发病机制之一。对肠道菌群在肿瘤心脏病学领域的研究,有助于进一步阐明肠道菌群在心力衰竭和肿瘤发病机制中的作用,有助于系统性地维持微环境的稳态,有助于遏制肿瘤的进展和减少心力衰竭的发生。肠道微生物组可作为心血管疾病和肿瘤新的、潜在的、共同的治疗靶点。

2.4.5 微囊泡介导的细胞间通讯异常

细胞外微囊泡 (excellular vesicles, EVs) 是近年来的研究热点之一,几乎各种类型的活细胞均可以分泌 EVs (直径为 30~2 000 nm)^[124]。根据大小和产生机制,可以大致将 EVs 分为外泌体、微囊泡和凋亡小体^[124],其中外泌体的直径为 30~100 nm^[125-126]。多种生物大分子,包括受体、转录因子、酶、胞外基质蛋白、脂质体、核酸 (DNA、mRNA 和 miRNA) 以及膜表面蛋白,构成了外泌体的完整结构^[125, 127-128]。目前外泌体代表了一种新的细胞间通讯模式,广泛参与机体生理与病理过程,包括心力衰竭和肿瘤。

心力衰竭时各种细胞通过旁分泌释放 EVs 传递修复信号,如心肌祖细胞 (CPCs) 分泌的 EVs 可以降低终末期心力衰竭患者促炎因子 (IgG1、IgG4、IgM、IL-1 α 、IL-6、TNF- α) 的水平^[129-130]。与之相反,循环细胞 (包括血小板和红细胞) 分泌的 EVs 与心力衰竭的高凝性有关,可能会诱发房颤,导致左室射血分数的降低^[131]。CPCs 来源的 EVs 含有一系列独特的生物活性 miRNAs,如 miR-373 和 miR-21,它们通过靶向相关的促纤维化基因,如 TGF- β 、GDF-11、ROCK-2 等,抑制抗纤维化作用并改善梗死区域的纤维化^[132-133]。此外,外泌体携带的 miRNAs 在心力衰竭过程中也发挥重要作用。本课题组对外泌体 miRNAs 在心力衰竭中的作用进行了初步研究,结果显示外泌体 miR-92b-5p 可以作为心力衰竭的诊断标志物^[134-135]。

研究发现,肿瘤衍生的外泌体在肿瘤发展过程中发挥着关键作用。外泌体是肿瘤微环境 (TME) 的重要组成部分,可作为癌细胞与构成 TME 的周围细胞之间的信号分子^[136]。肿瘤细胞来源的外泌体 (tumor derived exosomes) 可重塑 TME。结肠癌细胞分泌的外泌体 miR-25-3p 可以通过靶向 KLF2 和 KLF4,调节 VEGFR2、ZO-1、Occludin 和 Claudin5,并进一步促进血管渗透,为肿瘤远端转移至肝脏创

造所需的微环境^[137]。外泌体及其内容物还可作为肿瘤预后标志物、治疗靶点甚至抗癌药物载体。大量的研究发现,EVs 携带的因子可通过上皮间充质转化促进肿瘤的发生、转移和抗药性^[125, 138]。目前,在肿瘤治疗领域中外泌体已被成功用作药物和功能 RNA 递送载体^[139],其可被细胞吸收并稳定转运药物,如治疗性 miRNA 和蛋白质^[140]。

由此可见,外泌体在心力衰竭和肿瘤病理生理过程中均发挥重要作用。外泌体可以介导心血管系统的修复、心脏重塑,也可以介导 TME 的变化,诱导肿瘤的发生和转移。然而,外泌体在肿瘤心脏病学领域的研究才刚刚起步,作为交叉学科的交汇点,目前仅有少量研究。例如,胚胎干细胞来源外泌体和胚胎干细胞可改善多柔比星诱导的细胞焦亡和心脏重塑^[71]。PD-1 抑制剂 (免疫检查点抑制剂) 处理的巨噬细胞来源的外泌体通过调节 miR-34a-5p/PNUTS 信号通路发挥促衰老作用^[72]。阿米洛利通过抑制肿瘤来源的外泌体释放,改善肿瘤恶病质和肌肉萎缩,缓解癌症恶病质进展^[73]。外泌体作为细胞间的通讯机制以及治疗领域的药物载体,其在肿瘤与心力衰竭共同发病机制以及治疗领域的价值需要深入探索;特别是目前肿瘤心脏病学研究的热点——抗癌药物的毒性机制,外泌体在其中发挥的作用与机制值得深入探究。

3 总结与展望

肿瘤与心力衰竭密切相关,二者在发病过程中不仅具有相同的危险因素,而且具有类似的内环境,二者共同促进肿瘤与心力衰竭的发生与进展。肿瘤与心力衰竭互相增加患病风险,提醒心脏病学家与肿瘤学家需要密切合作,重视对二者共同发病机制的研究,重视心力衰竭患者中高危易患肿瘤者的筛查,重视肿瘤患者心力衰竭的早期识别,并研究如何降低两种疾病相互诱发的风险。当二者共存时,治疗难度更大,死亡风险更高,预后也更差。目前,肿瘤心脏病学领域存在许多悬而未决的问题,心脏病学家和肿瘤学家需要共同面对挑战,优化临床管理,以期改善患者的预后,这也是肿瘤心脏病学学科使命之一。

[参 考 文 献]

- [1] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*, 2016, 133: 1104-14
- [2] Cai H, Men H, Cao P, et al. Mechanism and prevention

- strategy of a bidirectional relationship between heart failure and cancer. *Exp Ther Med*, 2021, 22: 1463
- [3] Cuomo A, Pirozzi F, Attanasio U, et al. Cancer risk in the heart failure population: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Curr Oncol Rep*, 2020, 23: 7
- [4] Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 881-6
- [5] Roderburg C, Loosen SH, Jahn JK, et al. Heart failure is associated with an increased incidence of cancer diagnoses. *ESC Heart Fail*, 2021, 8: 3628-33
- [6] Banke A, Schou M, Videbaek L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18: 260-6
- [7] Hasin T, Gerber Y, Weston SA, et al. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68: 265-71
- [8] Kwak S, Kwon S, Lee SY, et al. Differential risk of incident cancer in patients with heart failure: a nationwide population-based cohort study. *J Cardiol*, 2021, 77: 231-8
- [9] Leedy DJ, Reding KW, Vasbinder AL, et al. The association between heart failure and incident cancer in women: an analysis of the women's health initiative. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23: 1712-21
- [10] Zhang H, Gao Y, Wang L, et al. Does heart failure increase the risk of incident cancer? A meta-analysis and systematic review. *Heart Fail Rev*, 2020, 25: 949-55
- [11] Schwartz B, Schou M, Gislason GH, et al. Prevalence and incidence of various cancer subtypes in patients with heart failure vs matched controls. *Int J Cardiol*, 2020, 316: 209-13
- [12] Selvaraj S, Bhatt DL, Claggett B, et al. Lack of association between heart failure and incident cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71: 1501-10
- [13] Zheng X, Li N, Zhang Y, et al. Is heart failure a new risk factor for incident cancer? *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 828290
- [14] Kazemi-Bajestani SM, Becher H, Fassbender K, et al. Concurrent evolution of cancer cachexia and heart failure: bilateral effects exist. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5: 95-104
- [15] Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979, 91: 710-7
- [16] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003, 97: 2869-79
- [17] Hahn VS, Zhang KW, Sun L, et al. Heart failure with targeted cancer therapies: mechanisms and cardioprotection. *Circ Res*, 2021, 128: 1576-93
- [18] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 1215-21
- [19] Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 632-8
- [20] Tian Z, Yang Y, Zhang F, et al. High cumulative doxorubicin dose for advanced soft tissue sarcoma. *BMC Cancer*, 2020, 20: 1139
- [21] Qin A, Thompson CL, Silverman P. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. *J Cancer Surviv*, 2015, 9: 252-9
- [22] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 2015, 131: 1981-8
- [23] Kim YA, Cho H, Lee N, et al. Doxorubicin-induced heart failure in cancer patients: a cohort study based on the Korean National Health Insurance Database. *Cancer Med*, 2018, 7: 6084-92
- [24] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001, 344: 783-92
- [25] Perone F, Zamora Aunon P, Rodriguez L, et al. Cardiac monitoring during trastuzumab therapy in metastatic breast cancer: early incidence of cardiac dysfunction. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2022, doi: 10.4081/monaldi.2022.2163
- [26] Battisti NML, Andres MS, Lee KA, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the heart failure association-international cardio-oncology society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 188: 149-63
- [27] Yao RJR, Gibson J, Simmons C, et al. Management strategies and clinical outcomes in breast cancer patients who develop left ventricular dysfunction during trastuzumab therapy. *Cardiooncology*, 2021, 7: 12
- [28] Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 933-42
- [29] Wang X, Nakano K, Shiga T, et al. Assessment of pazopanib-related heart failure in patients with advanced soft tissue sarcoma- a single institute analysis. *Circ J*, 2022, doi: 10.1253/circj.CJ-21-0808
- [30] Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*, 2008, 112: 2500-8
- [31] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007, 370: 2011-9
- [32] Brumberger ZL, Branch ME, Klein MW, et al. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors. *Cardiooncology*, 2022, 8: 3
- [33] Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*, 2013, 98: 1753-61
- [34] Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018, 4: e174519
- [35] Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after

- contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation*, 2017, 135: 1388-96
- [36] Degens J, De Ruyscher D, Houben R, et al. Are patients with stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy at risk for cardiac events? results from a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2020, 10: e036492
- [37] Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res*, 2019, 115: 844-53
- [38] Lau ES, Paniagua SM, Liu E, et al. Cardiovascular risk factors are associated with future cancer. *JACC CardioOncol*, 2021, 3: 48-58
- [39] Anker MS, Sanz AP, Zamorano JL, et al. Advanced cancer is also a heart failure syndrome: a hypothesis. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23: 140-4
- [40] Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20: 879-87
- [41] Shuvy M, Zwas DR, Keren A, et al. Prevalence and impact of concomitant malignancy on outcomes among ambulatory heart failure population. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51: e13373
- [42] Brown BW, Brauner C, Minnotte MC. Noncancer deaths in white adult cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85: 979-87
- [43] Bertero E, Ameri P, Maack C. Bidirectional relationship between cancer and heart failure: old and new issues in cardio-oncology. *Card Fail Rev*, 2019, 5: 106-11
- [44] Brancaccio M, Pirozzi F, Hirsch E, et al. Mechanisms underlying the cross-talk between heart and cancer. *J Physiol*, 2020, 598: 3015-27
- [45] Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, 2018, 104: 971-7
- [46] Sterba M, Popelova O, Vavrova A, et al. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18: 899-929
- [47] Rocca C, Pasqua T, Cerra MC, et al. Cardiac damage in anthracyclines therapy: focus on oxidative stress and inflammation. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32: 1081-97
- [48] Carrasco R, Castillo RL, Gormaz JG, et al. Role of oxidative stress in the mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: effects of preventive strategies. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8863789
- [49] Mercurio V, Pirozzi F, Lazzarini E, et al. Models of heart failure based on the cardiotoxicity of anticancer drugs. *J Card Fail*, 2016, 22: 449-58
- [50] Rocca C, De Francesco EM, Pasqua T, et al. Mitochondrial determinants of anti-cancer drug-induced cardiotoxicity. *Biomedicines*, 2022, 10:
- [51] Huang J, Wu R, Chen L, et al. Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 811406
- [52] Antoniak S, Phungphong S, Cheng Z, et al. Novel mechanisms of anthracycline-induced cardiovascular toxicity: a focus on thrombosis, aortic atrophy, and programmed cell death. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 817977
- [53] Grakova EV, Shilov SN, Kopeva KV, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: the role of endothelial dysfunction. *Cardiology*, 2021, 146: 315-23
- [54] Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncotarget*, 2017, 8: 46663-80
- [55] Abdullah CS, Alam S, Aishwarya R, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration. *Sci Rep*, 2019, 9: 2002
- [56] Dobbin SJH, Petrie MC, Myles RC, et al. Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135: 71-100
- [57] Rong F, Ji K, Weng Y, et al. The mechanism and management of adverse cardiac reactions induced by immune checkpoint inhibitors therapy. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 8367651
- [58] Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J*, 2021, 11: 90
- [59] Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, et al. Carcinoid heart disease: pathophysiology, pathology, clinical manifestations, and management. *Cardiology*, 2021, 146: 65-73
- [60] Karlstaedt A, Zhang X, Vitrac H, et al. Oncometabolite D-2-hydroxyglutarate impairs α -ketoglutarate dehydrogenase and contractile function in rodent heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: 10436-41
- [61] Vudatha V, Devarakonda T, Liu C, et al. Review of mechanisms and treatment of cancer-induced cardiac cachexia. *Cells*, 2022, 11: 1040
- [62] Springer J, Tschirner A, Haghikia A, et al. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J*, 2014, 35: 932-41
- [63] Nonaka M, Ueno S, Uezono Y. Cardio-oncology-elucidation of the mechanism of cardiac dysfunction caused by cancer therapy and cancer cachexia. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2020, 155: 165-70
- [64] Karekar P, Jensen HN, Russart KLG, et al. Tumor-induced cardiac dysfunction: a potential role of ros. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10: 1299
- [65] Ausoni S, Azzarello G. Development of cancer in patients with heart failure: how systemic inflammation can lay the groundwork. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 598384
- [66] Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, et al. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation*, 2018, 138: 678-91
- [67] Samanta AK, Ali E. Homogeneous enzyme immunoassay of estriol using lysozyme. *Indian J Med Res*, 1988, 87: 615-9
- [68] Bertero E, Canepa M, Maack C, et al. Linking heart failure to cancer: background evidence and research perspectives. *Circulation*, 2018, 138: 735-42
- [69] de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, et al. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart*

- Fail, 2019, 21: 1515-25
- [70] Tocchetti CG, Ameri P, de Boer RA, et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 1820-34
- [71] Singla DK, Johnson TA, Tavakoli Dargani Z. Exosome treatment enhances anti-inflammatory M2 macrophages and reduces inflammation-induced pyroptosis in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cells*, 2019, 8: 1224
- [72] Xia W, Chen H, Chen D, et al. PD-1 inhibitor inducing exosomal miR-34a-5p expression mediates the cross talk between cardiomyocyte and macrophage in immune checkpoint inhibitor-related cardiac dysfunction. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e001293
- [73] Zhou L, Zhang T, Shao W, et al. Amiloride ameliorates muscle wasting in cancer cachexia through inhibiting tumor-derived exosome release. *Skelet Muscle*, 2021, 11: 17
- [74] Cappetta D, Rossi F, Piegari E, et al. Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem. *Pharmacol Res*, 2018, 127: 4-14
- [75] Anderson AB, Xiong G, Arriaga EA. Doxorubicin accumulation in individually electrophoresed organelles. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 9168-9
- [76] Wallace KB, Sardao VA, Oliveira PJ. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circ Res*, 2020, 126: 926-41
- [77] Parker MA, King V, Howard KP. Nuclear magnetic resonance study of doxorubicin binding to cardiolipin containing magnetically oriented phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1514: 206-16
- [78] Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, et al. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem*, 1990, 35: 247-57
- [79] Kagan VE, Bayir HA, Belikova NA, et al. Cytochrome *c*/cardiolipin relations in mitochondria: a kiss of death. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46: 1439-53
- [80] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*, 2012, 18: 1639-42
- [81] Van't Klooster CC, Ridker PM, Hjortnaes J, et al. The relation between systemic inflammation and incident cancer in patients with stable cardiovascular disease: a cohort study. *Eur Heart J*, 2019, 40: 3901-9
- [82] Weinberg F, Ramnath N, Nagrath D. Reactive oxygen species in the tumor microenvironment: an overview. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 1191
- [83] Richards AM. Can heart failure cause cancer? *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 7-8
- [84] de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 2020, 22: 2272-89
- [85] Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 4514-21
- [86] Nilsson MB, Armaiz-Pena G, Takahashi R, et al. Stress hormones regulate interleukin-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism. *J Biol Chem*, 2007, 282: 29919-26
- [87] Lang K, Drell TL, Lindecke A, et al. Induction of a metastatogenic tumor cell type by neurotransmitters and its pharmacological inhibition by established drugs. *Int J Cancer*, 2004, 112: 231-8
- [88] Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15: 563-72
- [89] Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res*, 2010, 70: 7042-52
- [90] Lamkin DM, Sloan EK, Patel AJ, et al. Chronic stress enhances progression of acute lymphoblastic leukemia via β -adrenergic signaling. *Brain Behav Immun*, 2012, 26: 635-41
- [91] Zhang D, Ma QY, Hu HT, et al. β 2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting CREB, NF κ B and AP-1. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10: 19-29
- [92] Paz Ocaranza M, Riquelme JA, Garcia L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17: 116-29
- [93] Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Fail Rev*, 2020, 25: 31-42
- [94] Ziaja M, Urbanek KA, Kowalska K, et al. Angiotensin II and angiotensin receptors 1 and 2-multifunctional system in cells biology, what do we know? *Cells*, 2021, 10: 381
- [95] Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzebska A, Sitkiewicz D. A review of the molecular mechanisms underlying cardiac fibrosis and atrial fibrillation. *J Clin Med*, 2021, 10: 4430
- [96] George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 745-59
- [97] Ino K, Shibata K, Kajiyama H, et al. Angiotensin II type 1 receptor expression in ovarian cancer and its correlation with tumour angiogenesis and patient survival. *Br J Cancer*, 2006, 94: 552-60
- [98] Song T, Choi CH, Kim MK, et al. The effect of angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) on cancer recurrence and survival: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26: 78-85
- [99] Li XY, Sun JF, Hu SQ. The renin-angiotensin system blockers as adjunctive therapy for cancer: a meta-analysis of survival outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 1375-83
- [100] Fogarassy G, Vathy-Fogarassy A, Kenessey I, et al. Preventing cancer therapy-related heart failure: the need

- for novel studies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22: 459-68
- [101] Cronin-Fenton D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and lung cancer. *BMJ*, 2018, 363: k4337
- [102] Rachow T, Schiff H, Lang SM. Risk of lung cancer and renin-angiotensin blockade: a concise review. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147: 195-204
- [103] Vesely DL. Which of the cardiac natriuretic peptides is most effective for the treatment of congestive heart failure, renal failure and cancer? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33: 169-76
- [104] Vesely DL. Heart peptide hormones: adjunct and primary treatments of cancer. *Anticancer Res*, 2016, 36: 5693-700
- [105] Serafino A, Pierimarchi P. Atrial natriuretic peptide: a magic bullet for cancer therapy targeting wnt signaling and cellular ph regulators. *Curr Med Chem*, 2014, 21: 2401-9
- [106] Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e014708
- [107] Visconti R, Grieco D. New insights on oxidative stress in cancer. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2009, 12: 240-5
- [108] Sawyer DB, Peng X, Chen B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 53: 105-13
- [109] Lencova-Popelova O, Jirkovsky E, Mazurova Y, et al. Molecular remodeling of left and right ventricular myocardium in chronic anthracycline cardiotoxicity and post-treatment follow up. *PLoS One*, 2014, 9: e96055
- [110] Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301: H2181-90
- [111] Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27: 494-510
- [112] Kitsis RN, Riquelme JA, Lavandero S. Heart disease and cancer: are the two killers colluding? *Circulation*, 2018, 138: 692-5
- [113] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 415-45
- [114] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1119-31
- [115] Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017, 390: 1833-42
- [116] Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 137-54
- [117] Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*, 2016, 4: 220-7
- [118] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. Tmao: how gut microbiota contributes to heart failure. *Transl Res*, 2021, 228: 109-25
- [119] Matson V, Chervin CS, Gajewski TF. Cancer and the microbiome-influence of the commensal microbiota on cancer, immune responses, and immunotherapy. *Gastroenterology*, 2021, 160: 600-13
- [120] Russo M, Guida F, Paparo L, et al. The novel butyrate derivative phenylalanine-butyramide protects from doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21: 519-28
- [121] Rephaeli A, Waks-Yona S, Nudelman A, et al. Anticancer prodrugs of butyric acid and formaldehyde protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Br J Cancer*, 2007, 96: 1667-74
- [122] Daosukho C, Chen Y, Noel T, et al. Phenylbutyrate, a histone deacetylase inhibitor, protects against Adriamycin-induced cardiac injury. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42: 1818-25
- [123] Huang K, Liu Y, Tang H, et al. Glabridin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through gut microbiota modulation and colonic macrophage polarization in mice. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 107
- [124] Lotvall J, Hill AF, Hochberg F, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 26913
- [125] Azmi AS, Bao B, Sarkar FH. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32: 623-42
- [126] Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, et al. Exosome/microvesicle-mediated epigenetic reprogramming of cells. *Am J Cancer Res*, 2011, 1: 98-110
- [127] Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics*, 2010, 73: 1907-20
- [128] D'Asti E, Garnier D, Lee TH, et al. Oncogenic extracellular vesicles in brain tumor progression. *Front Physiol*, 2012, 3: 294
- [129] Cormier B, Luxereau P, Bloch C, et al. Prognosis and long-term results of surgically treated aortic stenosis. *Eur Heart J*, 1988, 9 Suppl E: 113-20
- [130] van den Hoogen P, de Jager SCA, Mol EA, et al. Potential of mesenchymal- and cardiac progenitor cells for therapeutic targeting of B-cells and antibody responses in end-stage heart failure. *PLoS One*, 2019, 14: e0227283
- [131] Wernly B, Mirna M, Rezar R, et al. Regenerative cardiovascular therapies: stem cells and beyond. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1420
- [132] Xuan W, Wang L, Xu M, et al. MiRNAs in extracellular vesicles from iPS-derived cardiac progenitor cells effectively reduce fibrosis and promote angiogenesis in infarcted heart. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 3726392
- [133] Peters MMC, Sampaio-Pinto V, da Costa Martins PA. Non-coding RNAs in endothelial cell signalling and hypoxia during cardiac regeneration. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867: 118515
- [134] Wu T, Chen Y, Du Y, et al. Serum exosomal miR-92b-5p

- as a potential biomarker for acute heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46: 1939-50
- [135] Wu T, Chen Y, Du Y, et al. Circulating exosomal miR-92b-5p is a promising diagnostic biomarker of heart failure with reduced ejection fraction patients hospitalized for acute heart failure. *J Thorac Dis*, 2018, 10: 6211-20
- [136] Li I, Nabet BY. Exosomes in the tumor microenvironment as mediators of cancer therapy resistance. *Mol Cancer*, 2019, 18: 32
- [137] Zeng Z, Li Y, Pan Y, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun*, 2018, 9: 5395
- [138] Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes: a novel pathway of local and distant intercellular communication that facilitates the growth and metastasis of neoplastic lesions. *Am J Pathol*, 2014, 184: 28-41
- [139] Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6: 287-96
- [140] Gilligan KE, Dwyer RM. Engineering exosomes for cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1122