

# Recent Advances in the Treatment of Cardiac Dysfunction Induced by Antineoplastic Drugs

Yaxin Qiao, Yan Gao

Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shanxi  
Email: 2335912874@qq.com

Received: May 19<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jun. 3<sup>rd</sup>, 2020; published: Jun. 10<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

The main burden of cardiovascular disease is the world of human disease, cardiovascular disease upward trend in the future will continue for a long time, with the improvement of the morbidity and treatment of tumor, cardiac insufficiency caused by antitumor drugs is increasing, the heart will not that would give for disease control and prevention of cardiovascular disease in heavy burden. The early toxicity of heart is diagnosed by laboratory and imaging examination. This article reviews the heart failure caused by anti-tumor drugs from the aspects of metabolism, early diagnosis, early prevention and drug treatment, so as to provide reference value for the diagnosis, treatment and prognosis improvement of patients with such cardiac insufficiency.

## Keywords

Anti-Tumor Therapy, Heart Failure, Early Prevention, Drug Treatment

---

# 抗肿瘤药物所致心功能不全最新药物治疗进展

乔雅馨, 高 燕

延安大学附属医院心血管内科, 陕西 延安  
Email: 2335912874@qq.com

收稿日期: 2020年5月19日; 录用日期: 2020年6月3日; 发布日期: 2020年6月10日

---

## 摘 要

心血管疾病是全世界人类疾病的主要负担, 在未来心血管疾病的上升趋势仍将持续很长时间, 随着肿瘤

的发病率及治疗率的提高, 抗肿瘤药物导致的心功能不全所占比例越来越大, 这将给心血管疾病的疾控预防造成重大负担。临床中主要通过实验室及影像学检查, 对心脏早期毒性作出一定的诊断。本文就抗肿瘤药物所致的心力衰竭, 从代谢、早期诊断、早期预防及药物治疗等方面进行综述, 为此类心功能不全患者的诊治和预后的改善提供参考价值。

## 关键词

抗肿瘤治疗, 心力衰竭, 早期预防, 药物治疗

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心血管疾病是全世界人类疾病的主要负担, 到 2060 年将继续成为主要疾病负担, 很大比例的心力衰竭(Heart failure, HF)是由于药物的使用和滥用造成的, 而大多数的研究药物未能达到任何临床意义[1]。在北美, 癌症和心血管疾病是导致死亡的两大主要原因, 随着癌症治疗的进展使得癌症幸存者数量的显著增加, 继而癌症治疗的所引起的长期心血管毒性将不能被忽视[2]。本文就对化疗药物引起的心功能不全的最新药物研究进展进行综述。

## 2. 心功能不全的代谢紊乱

心肌细胞的能量代谢是心肌收缩的重要动力, 它由三部分组成: 底物摄取和利用、能量产生和能量转移和利用。心肌细胞底物利用包括消耗游离脂肪酸(FA)和葡萄糖, 这两种底物分别通过  $\beta$  氧化或糖酵解代谢为乙酰辅酶 A, 在衰竭的心脏, 晚期心力衰竭 FA 的消耗减少了[3], 但在疾病的早期阶段似乎没有变化或略有增加[4]。有趣的是葡萄糖消耗在心力衰竭的第一阶段增加[5], 而在进展期逐渐减少。在健康的心脏中, 丙酮酸脱氢酶在乙酰辅酶 a 的生成中起着关键作用, 乙酰辅酶 a 最终进入三羧酸循环, 而在 HF 中其功能受损, 糖酵解和 FA 氧化与葡萄糖氧化中丙酮酸脱氢酶活性有密切的联系。在心力衰竭中, 线粒体活动受损, 伴有糖酵解的代偿性活动和更高的乳酸产量, 这对已经衰竭的心脏是有害的[6]。

此外, 在心肌缺血和心衰的细胞和动物模型中, 一些线粒体解偶联蛋白(UCP)的表达发生相关改变, 如 UCP2 和 UCP3, 已被描述[7]。这一发现与更大的热量产生有关, 不利于 ATP 合成, 尤其是在 FA 水平升高和葡萄糖转运体 4 水平降低的情况下。

## 3. 心力衰竭的非药物性治疗及检测

### 3.1. 心脏在同步化治疗

Singh 等研究报道[8], 化疗引起的心肌病(Chemotherapeutic cardiomyopathy, CHIC)患者, 在 CRT 植入 6 个月后, 达到了心脏再同步化治疗(Cardiac resynchronization therapy, CRT)的 I 或 II 级适应症, 左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)和心衰症状改善, 在这项研究中, 83% 的患者接受了蒽环类药物, 并且他们的研究表明, 从最后一次癌症诊断开始, 心力衰竭诊断的中位时间为 13.8 年, LVEF 有所改善。

### 3.2. 心脏 MRI

心脏 MRI (cMRI)作为超声心动图的补充影像, 已得到越来越多的应用。cMRI 在心内膜边界显示方面具有较高的准确性, 被认为是测量左心室(LV)和右心室容量和功能的金标准, 对于新诊断或先前诊断为心功能障碍的患者, cMRI 可用于确认诊断, 并可用于组织鉴定以排除其他形式的心肌病[9] [10]。蒽环类药物是最常见的引起心功能不全的抗肿瘤药物, 在类似新型的抗肿瘤药物如曲妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂等都可引起心功能不全。近年来, cMRI 已成功应用 T1 测图检测蒽环类药物诱导的心肌纤维化, 并伴随 LVEF 下降, lustberg 在他的研究中发现[11], 在蒽环类药物治疗后, 心肌 T2 的主要结果发生了改变, 早期心肌 T2 成像增加显示炎症变化, 晚期伴随着 LVEF 的下降, T2 变化与其呈明显的相关性[12], 但此项实验缺乏长期随访。此外, CMRI 还可能发现心肌异常包块、心包病变过程和/或瓣膜异常背后的病因。

### 3.3. 超声心动图

经胸超声心动图是一种无创且经济有效的方法, 是目前心脏功能监测的重要手段, 对于潜在的心脏毒性, 可以在肿瘤治疗的整个过程进行监测, 使用便捷且无放射毒性, 更适于长期随访研究。LVEF 是目前最广泛用于量化心脏功能的指标, 但其他新兴指标, 如多普勒导出的指标、斑点跟踪成像(Spot tracking imaging, STI)和三维(3D)导出的参数, 可能提供额外的价值, 以检测微妙的心脏损伤正在受到越来越多的关注[10]。三维超声心动图(3DE)对心脏肿瘤学很有意义, 因为它可以对 LVEF 随时间的变化进行一系列的单次处理, 与二维超声心动图相比, 3DE 能提供更准确的左室容积和左室血流曲线。STI 是对空间某点进行各个方向的跟踪及测量, 与角度无关, 具有更好的空间分辨率, 对信号噪声的敏感度低, 并且时间分辨率有限[13], 但目前关于此项的前瞻性研究较少。目前超声心动图全球纵向应变(Global longitudinal strain, GLS)已被推荐作为一种手段, 以跟踪有化疗相关的左室收缩期功能障碍风险的患者, GLS 是由散斑跟踪得到的, 能够客观、可靠地作为非稳态收缩函数, 它可以随着年龄、性别和左室负荷条件的不同而变[14]。在应用超声心动图进行心功能监测时, 应使用同一台机器进行检测, 以减少误差因素, 因为不同厂家生产或同一厂家所生产的不同批号的机器, 所用参数将有所不同。

### 3.4. 实验室检查

#### 3.4.1. 肌钙蛋白

肌钙蛋白作为心脏毒性的早期标志物的作用已被广泛研究。化疗期间肌钙蛋白的增加可以在治疗结束后对心脏风险进行准确的分层:肌钙蛋白没有增加的患者很大可能不会出现左心室功能障碍, 心脏事件的发生率非常低。另一方面, 肌钙蛋白增加的患者, 特别是如果这种增加是持续性的, 就有很高的风险发展为左心室功能障碍和主要心脏事件[12] [14] [15]。然而, 在化疗后的不同时间段可检测到肌钙蛋白的变化, 可能是由于不同的治疗方案下肌钙蛋白释放的动力学不同。

#### 3.4.2. 脑钠肽

心脏生物标志物如 n-末端前脑钠肽(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)和肌钙蛋白在抗肿瘤药物引起的心肌损伤中的作用已经被证实[15]。急性 NT-proBNP 反应分为三种类型: 无变化、短暂增加后 72 小时恢复到基线水平或持续增加, 在 Shuang 的研究中[15], 监测到血浆 NT-proBNP 在 4 h 至 35 h 内逐渐增加, 然后逐渐减少, 但是此实验对 NT-proBNP 的监测仅持续到用药后 48 h。而 Geeta 研究发现[12], 接受高剂量与低剂量蒽环类药物的患者肌钙蛋白 I(cTnI)、肌钙蛋白 T(cTnT)和 C 反应蛋白(CRP)浓度明显升高, 而 BNP、NT-proBNP 水平的升高没有明显的剂量依赖性, 由此可见循环生物标志物水平的基线或早期变化不能诊断左室收缩或舒张功能的早期损害。

### 3.4.3. 其他监测项目

在 hao 的研究中[16]发现在阿霉素(Doxorubicin, DOX)诱导的小鼠心衰模型中 microRNA-375 (miR-375) 表达增加, 并且给予体外培养的 H9c2 大鼠心肌细胞和成年鼠心肌细胞给与阿霉素处理后 miR-375 的表达增加, 而再给予 miR-375 抑制剂后, 心衰小鼠体内的 NT-proBNP、cTnI、cTnT、肌酸激酶的升高程度被抑制, 这些结果为我们提供预防心肌毒性的新的探索点。最近, 超重和肥胖作为心脏毒性发展的加重因素的影响已被强调, 动物模型显示, 超重和肥胖会增加心脏毒性的风险[17], 提示我们在癌症治疗过程中重视体重管理, 加强体重监测。Shao 的研究发现[18], Toll 样受体(TLRs)是一种先天免疫因子, 在 DOX 治疗的心脏功能障碍患者中, TLR2 和 TLR3 分别上调和下调, 这可能提示 TLR2-TLR3 失衡在 DOX 诱导的心力衰竭中的预测作用, 提示我们使用 TLR2 抑制剂可能对心衰心脏具有保护作用。在 S. F. HE 的研究中发现[19], m-阿片受体蛋白的免疫反应信号在正常心脏组织中几乎不可见, 但在 DOX 诱导的衰竭大鼠心脏的所有样本中却很明显, m-阿片受体蛋白在 DOX 诱导的衰竭心脏中的相对表达水平较正常心脏显著升高 6.1 倍, 同时研究表明 DOX 治疗后 1 周后 LVEF 与基线水平无显著差异, 但在 DOX 注射后 8 周后该值显著降低。同样, m-阿片受体 mRNA 在 DOX 处理后 1 周未见明显变化, 而 m-阿片受体 mRNA 在 DOX 处理后 8 周显著升高, 表明心脏 m-阿片受体蛋白的上调与 LVEF 的升高有很强的相关性( $\gamma = -0.68$ )。

心脏毒性的血清生物标志物作为心脏毒性的早期预测因子具有重要意义, 因为它们可以更容易地在接近癌症治疗的时间内进行测量, 并可能通过标准化测定提供更高的准确性。

## 4. 心力衰竭的药物治疗

### 4.1. 神经内分泌阻滞剂

神经内分泌阻滞剂, 包括血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂和  $\beta$  受体阻滞剂, 已被证明能够降低心衰所有阶段的死亡率和发病率, 并防止从无症状向有症状的左心室功能障碍的过渡方面有效[20]。依那普利在第一次肌钙蛋白升高后开始使用, 并持续使用一年, 能够预防化疗后左心室功能障碍和心脏事件的发展。在 Gupta 的研究中[21], 接受蒺环类药物治疗的患者被随机分为两组, 实验组给予依那普利治疗, 对照组给予安慰剂, 治疗 6 个月后检测两组心脏生物标志物的水平均升高, 但安慰剂组增高更明显, 当观察两组 LVEF 时, 两组的数值都下降了, 但是安慰剂组的下降更明显, 这一结果表明, 在接受蒺环类药物治疗的患者中使用依那普利对早期发现的心功能不全有一定的保护作用。在另一项临床试验中[15], 研究人员测试了依那普利对血浆 NT-proBNP 浓度的影响, 经过 6 个月的持续治疗, 他们观察到, 与对照组相比, 依那普利组的 NT-proBNP 降低了 34%。Geeta 的早期临床实验表明[12], 美托洛尔可减弱 cTnI 和 cTnT 反应, 对早期心脏毒性损伤具有有益作用, 坎地沙坦对心肌损伤、功能、炎症或纤维化的生物标志物循环水平无明显影响, 而这两种药物对 LVEF 没有明显影响, 然而, 在获得较长期的随访数据之前, 尚不能得出结论, 认为肌钙蛋白衰减随美托洛尔治疗时间的增加而增加。在 Beekhout 的研究中[22], 则得到相反的结果, 心衰事件风险与 cTnI、proBNP 基线水平无关, 在对使用坎地沙坦预防曲妥单抗引起的心脏毒性的 2 年随访中, 并未发现坎地沙坦对曲妥单抗引起的心功能的下降有改善作用。同时坎地沙坦对 cTnI、proBNP 的水平也无明显影响。另一项研究提示卡维地洛首次治疗可能有益于改善 LVEF 并减少心脏世界, 但如果及早发现心功能障碍并及时开始 ACEI 治疗, LVEF 完全恢复且相关心脏事件减少可能会实现[23]。但总的来说, 大量研究支持神经内分泌阻滞剂可能在预防左心室功能障碍中发挥有益作用。

### 4.2. 右丙亚胺(右雷佐生)

右丙亚胺是目前 FDA 批准的唯一一种心脏保护剂, 专门用于抗肿瘤药物引起的心脏毒性的预防, 它

是一种铁螯合分子,一旦进入心肌细胞便迅速转化为其活性形式,就会抵消药物-铁复合物的形成和随后活性氧的形成[24]。实验发现它能预防 DOX 诱导的 DNA 双链断裂,对心肌细胞提供了保护作用[25]。

### 4.3. 其他药物

抗肿瘤药物所致的心脏毒性机制其中之一就是活性氧的产生,引起心肌细胞的损伤。褪黑激素具有明显的抗氧化作用,在研究中发现它能明显改善阿霉素引起的小鼠体重、心脏重量、心重比的降低,对心肌细胞有保护作用[26]。在某项研究中发现,参麦注射液对蒽环类药物诱导的小鼠心肌炎症反应有明显的改善作用,并提出参麦对心肌组织保护的主要机制可能与抗氧化损伤和抑制全身炎症反应有关[27]。也有少量报道证明不同剂量的芦丁能明显抑制顺铂引起的丙二醛水平升高和谷胱甘肽水平降低,从而具有抗氧化和心脏保护作用,剂量在 100 mg/kg 时保护作用最明显[28]。Xia 的研究提出,附子和干姜均可不同程度从心脏功能、心肌酶活性、组织病理学损伤和关键酶活性方面改善蒽环类药物诱导的小鼠心衰模型,并且此作用呈一定的剂量依赖性,附子与干姜配伍使用效果更明显[29]。

## 5. 结果与展望

随着癌症的发病率越来越高,抗肿瘤药物的使用率也将会随之增加,癌症患者的心脏毒性问题与长期预后将会引起广泛关注。更多的研究强调心脏毒性的早期发现、早期诊断及早期干预,从而提高病人的长期生存率及生活质量,但也有一部分声音反对过度检查及治疗,对病人造成额外的经济负担。目前,大多数研究都是回顾性、单中心、小样本的研究,缺乏长期随访以及原始数据的部分缺失,都会对实验结果产生影响。因此,对于抗肿瘤药物导致心功能不全的预防和治疗等方面需进行更多大样本的前瞻性研究。此外,在未来我们需要更多的从分子机制以及基因组学等更深层面探索心脏毒性的发生发展,以期开发出更有价值的心脏保护手段,为此类患者的早期诊断、治疗提供更有意义的参考价值。

## 参考文献

- [1] Sultan, F., Kaur, R., Mir, A.H., *et al.* (2020) Rosuvastatin and Retinoic Acid May Act as “Pleiotropic Agents” against  $\beta$ -Adrenergic Agonist-Induced Acute Myocardial Injury through Modulation of Multiple Signalling Pathways. *Chemi-co-Biological Interactions*, **318**, Article ID: 108970. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108970>
- [2] Dent, S.F., Suter, T.M., Lopez-Fernández, T., Opolski, G., Menna, P. and Minotti, G. (2019) Cardio-Oncology in Clinical Studies and Real Life. *Seminars in Oncology*, **46**, 421-425. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.01.004>
- [3] Deidda, M., Mercurio, V., Cuomo, A., *et al.* (2019) Metabolomic Perspectives in Antitubercular Cardiotoxicity and Cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 4928. <https://doi.org/10.3390/ijms20194928>
- [4] Kerner, J., Huang, H., Vazquez, E., Reszko, A., Martini, W.Z., Hoppel, C.L., Imai, M., Rastogi, S., Sabbah, H.N., *et al.* (2004) Moderate Severity Heart Failure Does Not Involve a Down-Regulation of Myocardial Fatty Acid Oxidation. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, **287**, H1538-H1543. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00281.2004>
- [5] Nascimben, L., Ingwall, J.S., Lorell, B.H., *et al.* (2004) Mechanisms for Increased Glycolysis in the Hypertrophied Rat Heart. *Hypertension*, **44**, 662-667. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000144292.69599.0c>
- [6] Fillmore, N. and Lopaschuk, G.D. (2013) Targeting Mitochondrial Oxidative Metabolism as an Approach to Treat Heart Failure. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research*, **1833**, 857-865. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2012.08.014>
- [7] Akhmedov, A.T., Rybin, V. and Marín-García, J. (2015) Mitochondrial Oxidative Metabolism and Uncoupling Proteins in the Failing Heart. *Heart Failure Reviews*, **20**, 227-249. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9457-4>
- [8] Schwartz, A.M., Westerman, S. and Mandawat, A. (2020) Cardiac Resynchronization Therapy for Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *JAMA*, **323**, 1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1394>
- [9] Barish, R., Gates, E. and Barac, A. (2019) Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *Cardiology Clinics*, **37**, 407-418. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.07.005>
- [10] Kang, Y. and Scherrer-Crosbie, M. (2019) Echocardiography Imaging of Cardiotoxicity. *Cardiology Clinics*, **37**,

- 419-427. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.07.006>
- [11] Lustberg, M.B., Reinbolt, R., Addison, D., *et al.* (2019) Early Detection of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors with T2 Cardiac Magnetic Resonance. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **12**, e008777. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008777>
- [12] Gulati, G., Heck, S.L., *et al.* (2017) Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers during Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e006513. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006513>
- [13] Pokharel, P., Fujikura, K. and Bella, J.N. (2015) Clinical Applications and Prognostic Implications of Strain and Strain Rate Imaging. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **13**, 853-866. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1056163>
- [14] Cardinale, D.M., Barac, A., Torbicki, A., Khandheria, B.K., Lenihan, D. and Minotti, G. (2019) Cardio-Oncological Management of Patients. *Seminars in Oncology*, **46**, 408-413. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.11.002>
- [15] Liang, S., Brundage, R.C., Jacobson, P.A., *et al.* (2016) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Acute N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide after Doxorubicin Infusion in Breast Cancer. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **82**, 773-783. <https://doi.org/10.1111/bcp.12989>
- [16] Zhang, H., Tian, Y.K., Liang, D.G., Fu, Q., Jia, L.Q., Wu, D.W. and Zhu, X.Y. (2020) The Effects of Inhibition of MicroRNA-375 in a Mouse Model of Doxorubicin-Induced Cardiac Toxicity. *Medical Science Monitor*, **26**, e920557. <https://doi.org/10.12659/MSM.920557>
- [17] Kaboré, E.G., Guenancia, C., Vaz-Luis, I., *et al.* (2019) Association of Body Mass Index and Cardiotoxicity Related to Anthracyclines and Trastuzumab in Early Breast Cancer: French CANTO Cohort Study. *PLoS Medicine*, **16**, e1002989. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002989>
- [18] Shao, L., Cai, X., Zhu, H., *et al.* (2018) TLR2 and TLR3 Expression as a Biomarker for the Risk of Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Toxicology Letters*, S0378427418314693.
- [19] He, S.F., Jin, S.Y., Yang, W., *et al.* (2018) Cardiac  $\mu$ -Receptor Contributes to Opioid-Induced Cardioprotection in Chronic Heart Failure. *British Journal of Anaesthesia*, S0007091217542312. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.110>
- [20] Geeta, G., Lagethon, H.S., Hansen, R.A., *et al.* (2016) Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): A 2 × 2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *European Heart Journal*, **37**, 1671-1680.
- [21] Vineeta, G., Sunil, K.S., Vikas, A., *et al.* (2018) Role of ACE Inhibitors in Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatric Blood & Cancer*, **65**, e27308. <https://doi.org/10.1002/pbc.27308>
- [22] Boekhout, A.H., Gietema, J.A., Kerklaan, B.M., *et al.* (2016) Angiotensin II-Receptor Inhibition with Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients with Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **2**, 1030-1037.
- [23] Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomi, G., Rubino, M., Veglia, F., Fiorentini, C. and Cipolla, C.M. (2010) Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [24] Cadeddu, C., Mercurio, V., Spallarossa, P., Nodari, S., Triggiani, M., Monte, I., Piras, R., Madonna, R., Pagliaro, P., Tocchetti, C.G. and Mercurio, G. (2016) Preventing Antiblastic Drug-Related Cardiomyopathy: Old and New Therapeutic Strategies. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **17**, S64-S75. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000382>
- [25] Eth, Y., Ewer, M.S., Moslehi, J., *et al.* (2019) Mechanisms and Clinical Course of Cardiovascular Toxicity of Cancer Treatment I. *Oncology. Seminars in Oncology*, **46**, 397-402. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.10.006>
- [26] Najafi, M., Shayesteh, M.R.H., Mortezaee, K., Farhood, B. and Haghi-Aminjan, H. (2020) The Role of Melatonin on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review. *Life Sciences*, **241**, Article ID: 117173. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117173>
- [27] Zhang, S., You, Z.-Q., Yang, L., Li, L.-L., Wu, Y.-P., Gu, L.-Q. and Xin, Y.-F. (2019) Protective Effect of Shenmai Injection on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity via Regulation of Inflammatory Mediators. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **19**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2686-2>
- [28] Topal, I., *et al.* (2018) The Effect of Rutin on Cisplatin-Induced Oxidative Cardiac Damage in Rats. *The Anatolian Journal of Cardiology*, **20**, 136-142. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.32708>
- [29] Wen, J., Zou, W., Wang, R., *et al.* (2019) Cardioprotective Effects of Aconiti Lateralis Radix Praeparata Combined with Zingiberis Rhizoma on Doxorubicin-Induced Chronic Heart Failure in Rats and Potential Mechanisms. *Journal of Ethnopharmacology*, **238**, Article ID: 111880. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111880>