

## 肿瘤相关高血压的血压管理的研究进展

蒋弼斌 黄佳宇 陈文佳

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】**近年来众多研究证实长期使用抗高血压药物治疗及高血压本身会导致肿瘤发病风险增加,同时在应用抗肿瘤药过程中也会导致高血压的发生。然而,目前仍缺乏有关肿瘤患者合并高血压的最佳血压管理方法。现强调高血压与肿瘤之间的关系,并讨论接受抗肿瘤治疗的肿瘤患者的血压控制目标以及评估和管理策略。肿瘤患者的血压达标对于降低抗肿瘤治疗引起的心脏毒性和心血管疾病的风险至关重要。

**【关键词】**高血压;肿瘤;抗肿瘤治疗;血压管理

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.014

### Blood Pressure Management of Tumor-Associated Hypertension

JIANG Biying, HUANG Jiayu, CHEN Wenjia

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】**In recent years, many studies have confirmed that long-term use of anti-hypertensive drugs and hypertension itself will lead to an increased risk of tumor, at the same time, it will also lead to the occurrence of hypertension during the use of anti-tumor drugs. However, there is still a lack of optimal blood pressure management methods for cancer patients with hypertension. This review highlights the relationship between hypertension and tumor and discusses the objectives of blood pressure control, evaluation and management strategies for tumor patients treated with anti-tumor drugs. It is of utmost importance to maintain optimal blood pressure control in the tumor patients to reduce the risk of cardiotoxicity and cardiovascular disease caused by anti-tumor therapy.

**【Keywords】**Hypertension; Tumor; Anti-tumor therapy; Blood pressure management

心血管疾病和肿瘤的发病率在全球范围内不断增加。心血管疾病目前是肿瘤患者生存率降低和死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。近年来,高血压与肿瘤的关系一直是研究的热点。一方面,肿瘤疾病本身及抗肿瘤药会导致高血压;另一方面,众多研究证实高血压及抗高血压药也会增加肿瘤的发生。同样,抗肿瘤治疗相关高血压的血压管理也是一个具有挑战性的临床问题,现主要总结肿瘤与高血压的关系以及抗肿瘤药相关高血压患者的血压管理,为该类患者提供个体化降压治疗方案,以改善患者生活质量和延长生存期。

#### 1 肿瘤可引起高血压的发生

神经内分泌性肿瘤是一种相对罕见且可纠正的高血压病因,手术切除该类肿瘤可使血压恢复正常。嗜铬细胞瘤和副神经节瘤是一种罕见的产生儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤,过量的儿茶酚胺会导致与出

汗、头痛和心悸相关的继发性高血压,尽管该类肿瘤大多数是良性的,但 10% ~ 15% 的嗜铬细胞瘤和 20% ~ 50% 的副神经节瘤也可能是恶性的<sup>[2]</sup>。原发性醛固酮增多症也是继发性高血压的常见病因,在一项纳入 1 125 例原发性醛固酮增多症患者的前瞻性研究<sup>[3]</sup>中,4.8% 的新诊断高血压患者发现了醛固酮腺瘤。库欣综合征是一种罕见的由于皮质-肾上腺腺瘤分泌皮质醇增多所产生的多形性临床综合征,极高水平的皮质醇可与盐皮质激素受体结合,导致钠潴留、容量扩张和高血压<sup>[4]</sup>。神经内分泌肿瘤最具代表性的临床特征是类癌综合征,它主要与胃肠道类癌、支气管类癌以及胰腺类癌有关,很少与肾脏或卵巢类癌有关,其中,高血压危象是类癌综合征的典型特征之一<sup>[5]</sup>。原发性甲状旁腺功能亢进症通常可归因于甲状旁腺腺瘤或增生导致的自主分泌甲状旁腺激素过

基金项目:国家自然科学基金(81800419);黑龙江省自然科学基金青年科学基金(QC2017104);哈尔滨医科大学附属第一医院科研创新基金(2019M08)

通信作者:陈文佳, E-mail: chenwenjia0725@163.com

多。Schiff 等<sup>[6]</sup>研究发现, 甲状旁腺腺瘤导致的高血压可通过甲状旁腺切除术治愈。

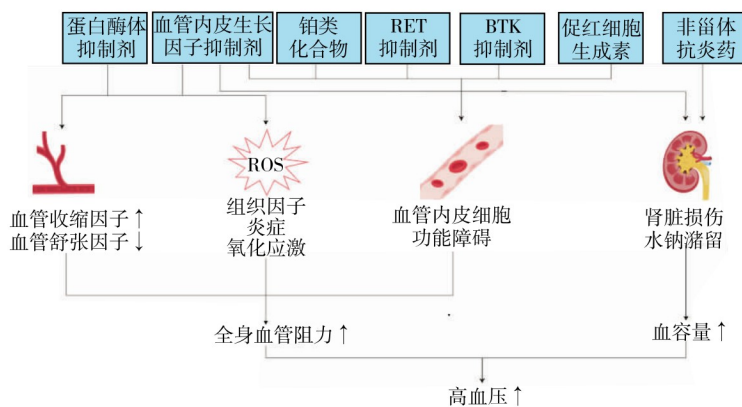
## 2 抗肿瘤治疗相关高血压

随着不同抗肿瘤药物治疗方案的出现, 肿瘤患者的生存率不断升高。但随之而来的心脏毒性也越来越明显, 大多数研究认为高血压发病风险的增加可能主要与抗肿瘤治疗有关, 而非肿瘤本身(表 1)。在对

25 000 多例不同类型肿瘤患者的回顾性分析<sup>[7]</sup>中, 大约 1/3 的患者在随访期间出现了新发高血压, 在所有类型的肿瘤中, 抗肿瘤治疗会使高血压发病风险增加 2.0~3.5 倍。因此, 高血压是抗肿瘤药治疗过程中最常见的并发症, 抗肿瘤药通过多种途径导致高血压的发生(图 1)。

表 1 抗肿瘤治疗相关高血压的临床研究

参考文献	研究类型	药物	人数/例	研究结果
[8]	荟萃分析	贝伐单抗	20 050 药物组(10 394) 对照组(9 656)	与对照组相比, 药物组动脉血压升高风险较高( $RR = 4.73, 95\% CI 4.15 \sim 5.39$ )
[9]	临床试验	卡非佐米	2 044 对照组(1 032) 药物组(1 012)	与对照组相比, 药物组高血压发病率为 18.5%, 其中 3 级高血压发病率为 5.9%
[10]	临床试验	顺铂	4 136 对照组(2 847) 手术组(242) 放疗组(547) 化疗组(500)	与手术组相比, 53% 接受累积剂量超过 850 mg 顺铂的患者在中位随访 11 年期间发生高血压; 与健康对照组相比, 化疗治疗的患者在随访时收缩压和舒张压升高, 高血压患病率更高
[11]	临床试验	塞尔帕替尼	162	在接受药物治疗患者所发生不良事件中, 43% 的患者出现了新发高血压。最常见的 3 级以上的不良事件也是高血压
[12]	临床试验	伊布替尼	562	在接受药物治疗患者中 71% 血压正常的患者出现新的高血压, 83% 的高血压患者出现高血压恶化



注: RET, 受体酪氨酸; BTK, Bruton 酪氨酸激酶; ROS, 活性氧。

图 1 各类抗肿瘤药和辅助治疗致高血压的作用机制

### 2.1 血管内皮生长因子抑制剂与高血压

在大多数恶性肿瘤患者中, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂是最常用的抗肿瘤药。一项纳入约 20 000 例不同肿瘤类型患者的荟萃分析<sup>[8]</sup>结果显示, 服用高剂量贝伐单抗方案的患者发生更多的心血管不良事件, 多以显著的血压升高为主, 在所有类型的肿瘤中高血压的风险都有所增加, 其中乳腺癌的相对风险最高。目前认为 VEGF 抑制剂主要通过导致血管收缩因子内皮素-1 增加, 而血管舒张因子(NO)减少而引起血压升高。此

外还会同时引起氧化应激、微血管稀薄、肾损伤和淋巴管生成减少等, 这些都会造成血压升高<sup>[13]</sup>。

### 2.2 蛋白酶体抑制剂与高血压

蛋白酶体抑制剂通过破坏蛋白酶体的活性诱导肿瘤细胞死亡, 作为靶向化疗药物可显著提高多发性骨髓瘤患者的生存率。然而, 蛋白酶体抑制剂在治疗肿瘤的同时也会增加高血压的患病风险。在分析评估 2 000 多例使用卡非佐米的多发性骨髓瘤患者心血管不良事件发生率的临床试验<sup>[9]</sup>中, 接受卡非佐米治疗的患者高血压发生率显著升高, 其

中 3 级高血压发生率为 5.9%。有研究<sup>[14]</sup>认为蛋白酶体功能受损可增加细胞内氧化应激,并且影响血管舒张,这可能是蛋白酶体抑制剂导致高血压的原因。

### 2.3 铂类化合物与高血压

铂类化合物(顺铂、卡铂和奥沙利铂)广泛用于睾丸癌、卵巢癌、结直肠癌、膀胱癌、肺癌以及间皮瘤的治疗。一项纳入 1 289 例单侧睾丸癌患者的研究<sup>[10]</sup>中,与其他治疗方式的患者和健康组相比,在 5~20 年后,使用顺铂为基础化疗治疗的治愈患者高血压患病率显著升高。但目前对于铂类化合物与高血压的大多数相关研究主要局限于治疗数年后,而尚无在应用铂类抗肿瘤治疗期间或在治疗不久后对血压的影响的研究。尽管针对铂类化合物致高血压机制的研究<sup>[15]</sup>多是在体外观察,更需在临床研究中进行验证,但这些机制都可能与内皮功能障碍相关,从而导致高血压。

### 2.4 其他抗肿瘤药与高血压

在甲状腺癌和非小细胞肺癌中发现了受体酪氨酸(receptor tyrosine, RET)的突变,这是一种潜在的治疗靶点。在一项对 162 例 RET 异常甲状腺癌患者应用 RET 抑制剂治疗的研究<sup>[11]</sup>中,43% 的患者出现了新发高血压。Bruton 酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂用于各种 B 细胞恶性肿瘤,在一项包括 562 例接受 BTK 抑制剂治疗的患者的研究<sup>[12]</sup>中,71% 血压正常的患者出现新发高血压,83% 的高血压患者出现高血压恶化。但这两类抑制剂导致高血压的潜在机制还有待进一步研究。目前已有多种抗肿瘤药应用于临床,但其他类型抗肿瘤药是否会导致高血压的发生尚未被研究,因此,针对不同肿瘤类型及不同抗肿瘤药的致高血压作用仍需大量的临床研究。

### 2.5 抗肿瘤辅助药物与高血压

抗肿瘤的一些辅助药物治疗主要有皮质类固醇、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、非甾体抗炎药、钙调磷酸酶抑制剂等,这些辅助药物与抗肿瘤药同时使用时,可促进高血压的发展或加重已控制的高血压。临床上 EPO 可用于肿瘤化疗导致贫血的治疗,研究证明 EPO 受体在血管内皮细胞和平滑肌细胞上表达,因此应用期间可导致血管收缩引起血压升高<sup>[16]</sup>。非甾体抗炎药临床上可用于癌痛等的治疗,其可通过引起水钠潴留、导致肾损伤和降低前列腺素水平而引起血压升高<sup>[17]</sup>。因此,当这些药物用于抗肿瘤治疗方案时,需特别注意是否可与导致血压升高的抗肿瘤药联合使用,并定期监测血压。

## 3 抗肿瘤治疗相关高血压的管理

### 3.1 抗肿瘤治疗相关高血压的分级

不同于原发性高血压的分级,目前抗肿瘤治疗相关高血压分级主要依据美国国家癌症研究所提出的常见不良事件评价标准 5.0 版本<sup>[18]</sup>,高血压的分级诊断标准分别为:1 级高血压指收缩压(systolic blood pressure, SBP)为 120~139 mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa)或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)为 80~90 mm Hg。2 级高血压指(1)SBP 为 140~159 mm Hg 或 DBP 为 90~99 mm Hg(治疗前血压正常);(2)反复或持续( $\geq 24$  h)症状性 DBP 升高 $> 20$  mm Hg 或血压 $> 140/90$  mm Hg;(3)需单药治疗。3 级高血压指 SBP $\geq 160$  mm Hg 或 DBP $\geq 100$  mm Hg 以及需多种药物联合或强化降压治疗。4 级高血压指血压升高已威胁生命(如恶性高血压、一过性或持久性神经功能受损、高血压危象),需紧急治疗。5 级高血压指血压升高导致死亡。

### 3.2 抗肿瘤治疗相关高血压的降压靶值

越来越多的肿瘤患者在治疗过程中出现心血管事件特别是血压升高,这也促进了一些心脏肿瘤学立场的声明和指南的发展。《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》<sup>[19]</sup>指出,抗肿瘤药本身或该药物与其他药物之间发生相互作用而引起血压升高,当血压 $> 140/90$  mm Hg 时即考虑药物性高血压。原则上,一旦确诊高血压与用药有关,应尽量停用这类药物或启动抗高血压药治疗。2010 年美国国家癌症研究所关于 VEGF 抑制剂治疗患者血压的初始评估、监测和管理提出建议<sup>[20]</sup>,在开始抗肿瘤治疗之前,所有患者都应进行全面的心血管健康评估,应用 VEGF 抑制剂的患者起始降压阈值为 140/90 mm Hg,并且在抗肿瘤治疗开始前应努力达到这一血压目标。对于高血压合并糖尿病和/或慢性肾脏病的患者,目前的公共卫生指南建议目标血压应低于 130/80 mm Hg。同样,2016 年《加拿大心血管学会癌症治疗心血管并发症评价和管理指南》<sup>[21]</sup>提出,对于已有高血压的患者或肿瘤治疗相关高血压患者,开始、维持或强化降压治疗至关重要。所有患者目标血压均应小于 140/90 mm Hg,糖尿病患者应小于 130/80 mm Hg。2016 年欧洲心脏病学会<sup>[22]</sup>提出如果启动抗高血压药治疗后血压未得到控制,可考虑调整降压治疗方案或停用抗肿瘤药。一旦血压得到控制,就可重新开始使用抗肿瘤药,以达到最大的抗肿瘤效果。

### 3.3 抗肿瘤治疗相关高血压的抗高血压药选择

对于存在其他心血管危险因素的血压正常的肿瘤患者,或使用心脏毒性化疗药物治疗使血压升高,

但不超过 140/90 mm Hg 且无额外心血管危险因素的患者,可进行生活方式干预,尤其是限制钠盐的摄入<sup>[23]</sup>。目前对于抗肿瘤治疗相关高血压的常用抗高血压药包括血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、利尿剂和 $\beta$ 受体阻滞剂,此外也有证据<sup>[24]</sup>表明硝酸酯类药物也可用于降压治疗。虽然有人担心使用 ACEI 等药物理论上降低血压的同时会抵消 VEGF 抑制剂的抗肿瘤作用,但在临床实践中尚未观察到这一点,因此建议对肿瘤合并高血压患者进行降压治疗<sup>[23]</sup>。

ACEI 通常作为抗肿瘤治疗相关高血压的首选,特别是合并有心力衰竭或蛋白尿的患者。在一项纳入 303 例接受舒尼替尼或帕佐帕尼治疗的转移性肾细胞癌患者的研究<sup>[25]</sup>中,应用 ACEI 治疗肿瘤相关高血压可提高患者的生存率。事实上,蛋白尿是 VEGF 抑制剂一种相对常见的不良反应,ACEI 可显著改善 VEGF 抑制剂引起的结构性或功能性血管稀疏,以及肾小球滤过率下降和肾脏水钠潴留增加。CCB 由于能促进多种肿瘤细胞的凋亡、抑制增殖和防止侵袭转移,也常作为治疗肿瘤相关高血压的一线选择<sup>[26]</sup>。二氢吡啶类 CCB 如氨氯地平,可降低血管中动脉平滑肌细胞的收缩能力,并且可有效地抵消 VEGF 抑制剂导致的 NO 生成减少。但应避免应用非二氢吡啶类 CCB,因为非二氢吡啶类 CCB 如地尔硫草或维拉帕米,可加速代谢 VEGF 抑制剂,导致血浆中 VEGF 水平的潜在升高<sup>[27]</sup>。同样,也有研究<sup>[28]</sup>证明,二氢吡啶类 CCB 在治疗与顺铂等烷化剂相关的高血压中最为有效。对于抗肿瘤治疗相关高血压患者,噻嗪类利尿剂的单一治疗往往不足以达到最佳的血压控制。一项观察应用抗肿瘤药而出现高血压的患者应用抗高血压药的回顾性队列研究<sup>[29]</sup>发现,虽然噻嗪类利尿剂是最常用的初始药物,但患者往往需额外的抗高血压药治疗。并且 VEGF 抑制剂可产生严重的腹泻和潜在的脱水风险,同时利尿剂又有消耗电解质和出现 QT 间期延长的风险,因此建议谨慎使用利尿剂,不应将其作为一线治疗。目前关于 $\beta$ 受体阻滞剂治疗肿瘤相关高血压的临床研究较少,有研究<sup>[30]</sup>证明,在肿瘤和免疫细胞上可检测到 $\beta$ 肾上腺素能受体, $\beta$ 受体阻滞剂可能通过改变肿瘤微环境来对抗疾病的进展和转移,对肿瘤患者发挥保护作用。此外有研究认为硝酸酯类药物可通过产生 NO 而使血管舒张,并在肿瘤相关高血压中发挥较强的降压作用。有病例报告<sup>[31]</sup>报道了使用硝酸异山梨酯成功治疗 VEGF 抑制剂诱发的难治性高血压,但对于抗肿瘤治疗中加入口服硝酸盐是否会

影响其抗肿瘤效果,有待于进一步研究。从理论上讲,硝酸盐可通过增加 NO 的释放来逆转 VEGF 抑制剂导致的 NO 信号通路的抑制,但考虑到其他选择的可能性,应避免这类特殊的抗高血压药与抗肿瘤药长期服用。

### 3.4 抗肿瘤治疗相关高血压的随访

在积极接受抗肿瘤药治疗的患者中,血压升高可能在几小时或几天内发生,也可能需 1 年的时间才会发现。因此,在高血压的诊断和管理过程中,诊室血压测量、家庭血压监测和 24 小时动态血压监测是常选用的 3 种方式。目前建议在第一个抗肿瘤治疗周期或第一期治疗期间,家庭血压监测为首选方式。自我评估血压监测可有效控制血压或降低血压,常见的家庭血压监测评估方式应基于早晚分别测量 2 次血压(至少间隔 1 min 进行的 2 次测量),至少 7 d 的监测期。对于每个监测期,应获取所有 SBP 和 DBP 读数的平均值以评估血压。如果血压保持在正常范围内,在整个治疗期间监测的频率可降低到每周 1~3 次<sup>[32]</sup>。动态血压监测可提供 24 h 的平均血压值,评估 24 h 内血压变异性,且稳定性和重复性均较高。使用 24 小时动态血压监测可早期发现未控制的高血压,一项前瞻性研究<sup>[33]</sup>对使用舒尼替尼治疗第一个周期的患者进行 24 小时动态血压监测,发现动态血压监测可提高晚期肾癌患者高血压诊断的准确性,从而协助患者尽早开始启动降压治疗或调整抗高血压药的联合应用,并有效预防了抗肿瘤治疗相关高血压导致的一系列急性并发症,同时也防止抗肿瘤治疗的不必要中断。研究<sup>[34]</sup>表明,在肿瘤患者中,白大衣高血压和隐匿性高血压的患病率可能更高。白大衣高血压患病率的增加被认为是与肿瘤诊断相关的高度焦虑和对预后的恐惧。隐蔽性高血压患病率增加的原因可能是抗肿瘤治疗的不良反应延迟。因此,在肿瘤患者的管理中纳入动态血压监测和家庭血压监测至关重要。

## 4 总结与展望

高血压和肿瘤之间有着密切的关系。随着新的抗肿瘤治疗方案的快速发展,为对抗肿瘤的生长和扩散,并延长患者的寿命,迫切需解决影响抗肿瘤治疗成功相关的合并症(如高血压)。已有大量的研究表明肿瘤本身及抗肿瘤治疗药物会不同程度地增加患者发生高血压的风险。因此,对潜在的肿瘤和非肿瘤合并症的管理必须齐头并进。目前,关于肿瘤患者的降压治疗在降低心血管风险方面的益处还缺乏相关的证据,未来需肿瘤科医生和心内科医生共同努力,通过跨学科合作来确定肿瘤患者最佳的血压控制目标,正确管理血压。

## 参 考 文 献

- [1] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 309-325.
- [2] Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, et al. Pheochromocytomas and hypertension [J]. *Curr hypertens Rep*, 2018, 20(1): 3.
- [3] Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(11): 2293-2300.
- [4] Nieman LK. Hypertension and cardiovascular mortality in patients with Cushing syndrome [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(4): 717-725.
- [5] Buonacera A, Stancanelli B, Malatino L. Endocrine tumors causing arterial hypertension: pathophysiological mechanisms and clinical implications [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2017, 24(3): 217-229.
- [6] Schiffli H, Lang SM. Hypertension secondary to PHPT: cause or coincidence? [J]. *Int J Endocrinol*, 2011, 2011: 974647.
- [7] Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, et al. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study [J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 379252.
- [8] Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of more than 20 000 patients [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e006278.
- [9] Chari A, Stewart AK, Russell SD, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(13): 1633-1644.
- [10] Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 4980-4990.
- [11] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of seliparitinib in RET-altered thyroid cancers [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(9): 825-835.
- [12] Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation [J]. *Blood*, 2019, 134(22): 1919-1928.
- [13] van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, et al. Hypertension and prohypertensive antineoplastic therapies in cancer patients [J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 1040-1061.
- [14] Herrmann J, Saguner AM, Versari D, et al. Chronic proteasome inhibition contributes to coronary atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2007, 101(9): 865-874.
- [15] Nuver J, de Haas EC, van Zweeden M, et al. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(1): 247-253.
- [16] Boyle SM, Berns JS. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD [J]. *Semin Nephrol*, 2014, 34(5): 540-549.
- [17] Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(8): 733-748.
- [18] U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2018-02-23]. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).
- [19] 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国高血压防治指南修订委员会, 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): 30-62.
- [20] Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9): 596-604.
- [21] Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7): 831-841.
- [22] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [23] Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, et al. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management [J]. *JACC CardioOncol*, 2019, 1(2): 238-251.
- [24] Guimaraes DA, Batista RIM, Tanus-Santos JE. Nitrate and nitrite-based therapy to attenuate cardiovascular remodelling in arterial hypertension [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(1): 9-17.
- [25] Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, et al. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(3): 384-390. e3.
- [26] Ivanyi P, Beutel G, Drewes N, et al. Therapy of treatment-related hypertension in metastatic renal-cell cancer patients receiving sunitinib [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(2): 280-290. e3.
- [27] Wasserstrum Y, Kornowski R, Raanani P, et al. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens [J]. *Cardiooncology*, 2015, 1(1): 6.
- [28] Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7): 852-862.
- [29] Thompson LA, Saseen JJ, O' Bryant CL, et al. Claims analysis of hypertension occurrence, severity changes and patterns of antihypertensive use in cancer patients receiving vascular endothelial growth factor inhibitors [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21(4): 258-267.
- [30] Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, et al.  $\beta$ -blockers: their new life from hypertension to cancer and migraine [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104587.
- [31] Dirix LY, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(6): 1121-1122.
- [32] Shimbo D, Artinian NT, Basile JN, et al. Self-measured blood pressure monitoring at home: a joint policy statement from the American Heart Association and American Medical Association [J]. *Circulation*, 2020, 142(4): e42-e63.
- [33] Bamias A, Manios E, Karadimou A, et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(11): 1660-1668.
- [34] Costa LJ, Varella PC, Del Giglio A. White coat effect in breast cancer patients undergoing chemotherapy [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2003, 12(4): 372-373.

收稿日期: 2023-04-24