

• 综述 •

蒽环类和曲妥珠单抗致乳腺癌患者心脏毒性的药物防治研究进展

王松, 蒋刚[△]

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 临床药学部

[摘要] 蒽环类药物和曲妥珠单抗在乳腺癌的治疗中发挥了重要作用,但是二者的使用会导致心脏毒性的发生,而心血管疾病是乳腺癌幸存者主要死亡原因之一,因此如何有效预防蒽环类药物和曲妥珠单抗对心脏造成的损伤,是临床密切关注的课题。关于右雷佐生对心脏的保护作用已有大量研究证实,故本文综述了除右雷佐生以外,其他用于蒽环类和曲妥珠单抗致乳腺癌患者心脏毒性防治的药物研究进展。

[关键词] 蒽环类药物;曲妥珠单抗;心脏毒性;乳腺癌

[中图分类号] R737.9;R730.53 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.014

引文格式:Wang S, Jiang G. Advances in the prevention and treatment of cardiotoxicity induced by anthracycline and trastuzumab in breast cancer patients[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(2):173-177. [王松,蒋刚. 蒽环类和曲妥珠单抗致乳腺癌患者心脏毒性的药物防治研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2021,34(2):173-177.]

Advances in the Prevention and Treatment of Cardiotoxicity Induced by Anthracycline and Trastuzumab in Breast Cancer Patients

Wang Song, Jiang Gang

Department of Clinical Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author:Jiang Gang, E-mail:jiang379@139.com

[Abstract] Anthracyclines and trastuzumab have played important roles in the treatment of breast cancer, but their use can cause cardiotoxicity. Cardiovascular disease is one of the main causes of death for breast cancer survivors, so how to effectively prevent heart damage caused by anthracyclines and trastuzumab is a clinical issue of close concern. There have been relevant studies confirming the protective effect of dexrazoxane on the heart. Therefore, this article reviewed drugs in the prevention and treatment of cardiac toxicity caused by anthracyclines and trastuzumab in breast cancer patients.

[Key words] Anthracyclines; Trastuzumab; Cardiotoxicity; Breast cancer

乳腺癌现已成为女性中发病率最高的肿瘤,也是导致女性癌症相关性死亡的主要原因^[1],数据显示2018年全球大约有210万新确诊的乳腺癌患者,在女性肿瘤发病率中乳腺癌占比为24.2%,为女性癌症患者中发病率的第一位^[2]。近几年由于前期筛查的增加,辅助全身治疗的应用和相关靶向药物的研发,已显著降低了乳腺癌患者的死亡率^[3]。但是伴随着存活率的提高,研究发现心血管疾病是乳腺癌幸存者死亡的主要原因,这可能与治

疗时使用的蒽环类药物和靶向药物曲妥珠单抗相关^[4]。关于铁螯合剂右雷佐生的心脏保护作用已有大量研究证实,且被纳入指南作为心脏保护剂使用,因此本文对除右雷佐生以外,其他具有潜在预防蒽环类和曲妥珠单抗致乳腺癌患者心脏毒性的药物进行综述。

1 蒽环类药物和曲妥珠单抗致心脏毒性机制

1.1 蒽环类药物

蒽环类药物所致的心脏毒性是一种剂量依赖性毒性,并且随着累积剂量的增加,心脏毒性风险呈指数增加,会导致结构性心肌细胞改变和细胞死亡,且

[收稿日期] 2020-01-02 [修回日期] 2020-04-26

[通讯作者] [△]蒋刚, E-mail:jiang379@139.com

是不可逆的^[5]。目前关于蒽环类药物导致心脏毒性的机制仍未完全明了,已提出的主要包括:1)通过蒽环类药物醌部分的氧化还原循环和蒽环类-铁配合物形成有毒的自由基和活性氮,导致亚硝化应激和线粒体功能障碍;2)通过抑制拓扑异构酶 2 β 直接破坏 DNA;3)破坏心肌细胞的主要生存级联反应信号,神经调节蛋白-1/酪氨酸激酶受体;4)肌动蛋白纤溶和钙螯合增加导致肌原纤维不稳定,可能导致舒张功能障碍;5)对心肌祖细胞的直接细胞毒性作用^[6-7]。

1.2 曲妥珠单抗

与蒽环类药物不同,曲妥珠单抗导致的心脏毒性不是剂量依赖性的,其特征不在于心肌细胞产生功能障碍而不是坏死,通常认为中断治疗后心脏功能可部分恢复。目前认为曲妥珠单抗心脏毒性最可能的机制是它干扰了神经调节蛋白/酪氨酸激酶的信号传导,使得人类表皮生长因子受体-(human epidermal growth factor receptor, HER)2 无法形成异二聚体,从而导致 HER-3 和 HER-4 的活性受到抑制,导致整个心肌细胞的防御和能量产生系统无法有效运行,导致心脏毒性的发生^[8]。同时由于神经调节蛋白-1 的信号传导途径也被蒽环类药物所改变^[9],这可能是蒽环类药物和曲妥珠单抗具有协同心脏毒性的原因。

2 蒽环类药物和曲妥珠单抗致乳腺癌患者心脏毒性防治药物

2.1 他汀类药物

临床前研究表明他汀类药物可抵消蒽环类药物引起的持续存在的心脏应激反应,同时可减弱蒽环类药物刺激导致的线粒体过度增殖,从而实现对心肌细胞的保护作用^[10]。细胞实验发现这可能与他汀类药物介导的细胞外信号调节激酶 5 的激活和心脏内皮细胞通透性的降低有关^[11]。一项纳入 129 例接受曲妥珠单抗联合或不联合蒽环类药物治疗的乳腺癌患者的回顾性病例对照研究中,根据患者是否服用他汀类药物分为对照组和他汀组,中位随访时间为 11 个月,结果显示对照组的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低显著($P < 0.001$),他汀组的 LVEF 则未见明显改变($P = 0.27$)^[12]。一项 51 名受试者(包括乳腺癌、白血病、淋巴瘤)参与的前瞻性研究中,通过测量使用蒽环类药物之前和化疗后 6 个月的心脏参数,对受试者的年龄、性别、糖尿病、高血压、高脂血症的影响因素

进行调整后,发现接受他汀类药物治疗的受试者化疗后 6 个月的 LVEF 保持不变,而未接受他汀类药物治疗的受试者的 LVEF 则有降低($P = 0.03$)^[13]。

现有研究表明接受蒽环类和(或)曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者,同时使用他汀类药物在短期内可降低心脏毒性的发生率,但现无长期随访的相关报道,无法确定其对患者的长期无心脏毒性生存时间的影响。

2.2 β -受体阻滞剂

卡维地洛兼有 α_1 -受体阻滞和非选择性 β -受体阻滞作用,具有抗氧化特性和螯合铁能力^[14]。研究发现卡维地洛能够减少化疗后患者心肌细胞中自由基的释放和细胞凋亡,表明其具有心脏保护作用^[15-16]。一项纳入 70 名接受蒽环类药物治疗的乳腺癌患者,为期 4 个月的随机、双盲、对照实验结果显示:化疗期间每天接受 6.25 mg 卡维地洛治疗的干预组,其心脏超声检查相关应变率参数无明显降低,而对照组中则显著降低($P < 0.001$),但两组的 LVEF 改变无明显差异($P = 0.945$)^[17]。另一项纳入 200 名接受蒽环类药物治疗的乳腺癌患者,为期 6 个月的随机、双盲、对照实验也发现卡维地洛对 LVEF 降低的早期发作率没有影响,但是卡维地洛的使用显著降低了肌钙蛋白 I 水平和舒张功能障碍($P < 0.05$)^[18]。但另一项纳入 91 名接受蒽环类药物治疗的乳腺癌患者,为期 6 个月的随机、单盲、对照临床实验结果则显示,安慰剂组的 LVEF 相比较于卡维地洛组显著降低($P < 0.001$)^[19]。在一项长达两年的双盲、多中心、随机对照实验中,通过评估接受 12 个月曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者的心脏毒性,发现接受卡维地洛治疗的患者无心脏毒性生存期显著长于安慰剂组($P = 0.009$)^[20]。

奈必洛尔是第三代 β -受体阻滞剂,其作为高度选择的 β_1 受体阻滞剂,可以直接刺激一氧化氮合酶,使局部一氧化氮水平增高,具有抗氧化、抗凋亡和舒张血管的作用^[21]。动物实验表明奈必洛尔对蒽环类药物所诱导的心脏毒性具有明显的保护作用,这可能是通过对半胱氨酸蛋白酶-3、内皮型一氧化氮合成酶,诱导型一氧化氮合成酶和肿瘤坏死因子- α 的调节介导实现的^[22]。在一项纳入 60 名接受蒽环类药物治疗的乳腺癌患者的随机对照实验中,治疗组($n = 30$)化疗期间每天服用奈必洛尔 5 mg,对照组($n = 30$)未服用奈必洛尔,经过 6 个周期的蒽环类药物化疗后,在治疗组中未观察到左室收缩和舒张功能的明显改变,而在对照组中发现左室收

缩功能降低,表明预防性使用奈必洛尔可以有效保护心肌细胞免受蒽环类药物对乳腺癌患者的心脏毒性作用^[23]。

目前关于卡维地洛预防蒽环类药物所致乳腺癌患者心脏毒性的总体结果显示短时间内卡维地洛的使用对心脏有益,但关于其能否维持 LVEF 水平说法不一。在两年的长期实验中发现卡维地洛的使用可以延长接受曲妥珠单抗治疗后乳腺癌患者的无心脏毒性生存期。在短期观察中奈必洛尔可以预防蒽环类药物导致的左室收缩和舒张功能障碍,但需要进行更长时间的随访来确证其对终点结局指标的影响。

2.3 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂

血管紧张素转换酶抑制剂是临床常用治疗心衰的药物,一项为期 6 个月的大型临床观察性研究发现,66 岁及以上患有乳腺癌的患者接受曲妥珠单抗和(或)蒽环类药物治疗时,血管紧张素转换酶抑制剂的使用可降低心脏毒性风险以及降低心脏全因死亡率^[24]。依那普利是第二代血管紧张素转换酶抑制剂,临床前研究表明依那普利可以通过保留心脏细胞的线粒体功能和下调自由基的生成来改善蒽环类药物导致的心脏毒性^[25]。在一项纳入 69 例接受蒽环类药物治疗的受试者(其中 60 例为乳腺癌患者),为期 6 个月的随机对照临床实验中,患者随机分为安慰剂组($n=35$)和接受依那普利治疗组($n=34$),以 LVEF、肌钙蛋白、CK-MB 的改变对心脏功能进行评估,实验观察到与接受蒽环类药物治疗前的基线相比,安慰剂组的 LVEF 值下降水平明显高于依那普利组($P<0.001$),且安慰剂组肌钙蛋白和 CK-MB 水平明显高于依那普利组($P=0.005$)^[26]。

在一项纳入 130 例早期乳腺癌患者的随机、对照、双盲实验中,受试者接受蒽环类药物(伴或不伴曲妥珠单抗)治疗的疗程为 10~61 周。将受试者以 1:1:1:1 随机分配,接受如下治疗组合:坎地沙坦+美托洛尔、坎地沙坦+安慰剂、美托洛尔+安慰剂、安慰剂+安慰剂,通过比较疗程结束后与治疗前的基线指标,观察到血管紧张素受体阻滞剂坎地沙坦可防止蒽环类药物(伴或不伴曲妥珠单抗)辅助治疗所导致的 LVEF 降低($P=0.026$),没有观察到美托洛尔对 LVEF 总体下降的影响^[27]。但另一项为期 4 年的随机、对照临床试验发现,对于接受曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者,坎地沙坦不能有效预防 LVEF 降低的发生^[28]。

以上试验表明在短期观察中,接受蒽环类药物治疗的乳腺癌患者,依那普利和坎地沙坦的使用可以有效地预防 LVEF 的降低,以及肌钙蛋白、CK-MB 的上升。但是在长期试验中坎地沙坦并不能有效预防曲妥珠单抗所导致的 LVEF 降低的发生。

2.4 其他

2.4.1 维生素 C 维生素 C 是良好的抗氧化剂,动物实验发现维生素 C 可预防蒽环类药物的心脏毒性,Akolkar 等^[29-30]对此做了一系列研究后指出,维生素 C 可以有效缓解蒽环类药物所诱导的心肌细胞的变化,其主要通过减少氧化/亚硝化应激、炎症和细胞凋亡以及改善维生素 C 转运蛋白,从而改善蒽环类药物导致的心脏收缩和舒张功能障碍以及心肌结构损伤。Wang 等^[31]发现维生素 C 与白藜芦醇联用可以增强心肌保护,改善能量代谢,减弱蒽环类药物的心脏毒性。但目前尚无维生素 C 相关的临床实验报道,有待进一步探索。

2.4.2 桔梗 桔梗含有多种对人体有益的活性成分^[32],研究发现桔梗具有强的抗氧化剂作用,可以维持心肌细胞中一氧化氮(nitric oxide, NO)水平^[33],而心肌细胞中 NO 的改变与癌症治疗相关的心脏功能障碍密切相关^[34]。因此在中国进行了一项单中心、随机、对照、双盲实验,拟评估桔梗对接受蒽环类药物治疗为基础的早期乳腺癌患者的心脏保护作用,该实验计划纳入 120 名患者,主要研究结果为心力衰竭(临床或亚临床)^[35],但是目前该实验正在进行中,后续报道尚未发表。

2.4.3 甜菜根汁 既往研究显示甜菜根汁具有较好的抗氧化特性^[36],在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞实验中发现甜菜根汁可以降低蒽环类化疗药物诱导的心肌细胞的死亡率^[37]。

2.4.4 丹皮酚 丹皮酚是牡丹皮的活性成分,可增强抗肿瘤药物的抗肿瘤活性,对心血管系统具有保护作用^[38],临床前研究发现丹皮酚可以协同增强蒽环类药物对乳腺癌细胞的抗肿瘤活性同时通过抑制核因子激活的 B 细胞的 K-轻链增强途径减轻蒽环类药物诱导的心脏毒性^[39-40]。

以上 4 种药物均具有预防蒽环类药物所致心脏毒性的潜在研究价值,但是目前仍主要停留在动物或细胞实验阶段,尚无相关临床试验结果的报道。

3 总结

蒽环类药物和曲妥珠单抗是乳腺癌患者治疗的常用药物,但二者所诱导的心脏毒性仍然是临床面

临的一个重大挑战,通过文献综述,我们总结了预防乳腺癌患者蒽环类和曲妥珠单抗心脏毒性的药物防治研究进展。其中他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂已有相关临床试验研究,但目前存在的主要问题是研究的样本量较小,观察时间较短,需要进行长期临床试验来进一步评估它们对乳腺癌患者长期无心脏毒性生存时间的影响,以及其对乳腺癌的治疗效果是否存在影响,同时关于其预防蒽环类药物和曲妥珠单抗所致心脏毒性的确切机制有待进一步明确。维生素 C、桔梗、甜菜根汁、丹皮酚这 4 种天然化合物具有预防蒽环类药物所致心脏毒性的潜在研究价值,但仍需进一步通过临床试验进行验证。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 李杰,张雪,李道娟,等. 2011~2015 年河北省肿瘤登记地区女性乳腺癌发病死亡分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(11):962-968.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.
- [3] Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, *et al.* Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol,2018,22(7):2175-2185.
- [4] Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, *et al.* Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: A systematic review[J]. Breast Cancer Res Treat,2017,164(3):537-555.
- [5] Jensen BV. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer[J]. Semin Oncol,2006,33(3 Suppl 8):S15-21.
- [6] McGowan JV, Chung R, Maulik A, *et al.* Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity[J]. Cardiovasc Drug Ther,2017,31(1):63-75.
- [7] Ghigo A, Li M, Hirsch E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. Biochim Biophys Acta,2016,1863(7):1916-1925.
- [8] Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, *et al.* Trastuzumab cardiotoxicity: From clinical trials to experimental studies[J]. Brit J Pharmacol,2017,174(21):3727-3748.
- [9] Dokmanovic M, King KE, Mohan N, *et al.* Cardiotoxicity of ErbB2-targeted therapies and its impact on drug development, A spotlight on trastuzumab[J]. Expert Opin Drug Met,2017,13(7):755-766.
- [10] Henninger C, Huelsenbeck S, Wenzel P, *et al.* Chronic heart damage following doxorubicin treatment is alleviated by lovastatin[J]. Pharmacol Res,2015,91:47-56.
- [11] Wilkinson EL, Sidaway JE, Cross MJ. Statin regulated ERK5 stimulates tight junction formation and reduces permeability in human cardiac endothelial cells[J]. J Cell Physiol,2018,233(1):186-200.
- [12] Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, *et al.* Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy[J]. Can J Cardiol,2019,35(2):153-159.
- [13] Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, *et al.* Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function[J]. Can J Cardiol,2015,31(3):302-307.
- [14] Kalay N, Basar E, Ozdogru I, *et al.* Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol,2006,48(11):2258-2262.
- [15] Jhorawat R, Kumari S, Varma SC, *et al.* Preventive role of carvedilol in adriamycin-induced cardiomyopathy[J]. Indian J Med Res,2016,144(5):725-729.
- [16] El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, *et al.* Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. J Card Fail,2012,18(8):607-613.
- [17] Tashakori Beheshti A, Mostafavi Toroghi H, Hosseini G, *et al.* Carvedilol administration can prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity: A double-blind randomized trial[J]. Cardiology,2016,134(1):47-53.
- [18] Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MRJ, *et al.* Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: The CECCY trial[J]. J Am Coll Cardiol,2018,71(20):2281-2290.
- [19] Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, *et al.* Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. J Cardiovasc Pharm,2017,69(5):279-285.
- [20] Guglin M, Krischer J, Tamura R, *et al.* Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. J Am Coll Cardiol,2019,73(22):2859-2868.
- [21] Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence[J]. Drugs,2015,75(12):1349-1371.
- [22] Mohamed EA, Kassem HH. Protective effect of nebivolol on doxo-

- rubicin-induced cardiotoxicity in rats[J]. *Arc Med Sci*, 2018, 14 (6) : 1450-1458.
- [23] Cochera F, Dinca D, Bordejevic DA, *et al.* Nebivolol effect on doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10 : 2071-2081.
- [24] Wittayanukorn S, Qian J, Westrick SC, *et al.* Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or β -blockers in older adults with breast cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41 (9) : 909-918.
- [25] Hiona A, Lee AS, Nagendran J, *et al.* Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function [J]. *J Thorac Cardiovasc Sur*, 2011, 142 (2) : 396-403.
- [26] Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, *et al.* Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2017, 17 (2) : 130-139.
- [27] Gulati G, Heck SL, Ree AH, *et al.* Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): A 2 $\times$ 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (21) : 1671-1680.
- [28] Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, *et al.* Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2 (8) : 1030.
- [29] Akolkar G, Da Silva Dias D, Ayyappan P, *et al.* Vitamin C mitigates oxidative/nitrosative stress and inflammation in doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313 (4) : H795-H809.
- [30] Akolkar G, Bagchi AK, Ayyappan P, *et al.* Doxorubicin-induced nitrosative stress is mitigated by vitamin C via the modulation of nitric oxide synthases [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312 (4) : C418-C427.
- [31] Wang H, Cui X, Yu H, *et al.* Synergistic effects of polydatin and vitamin C in inhibiting cardiotoxicity induced by doxorubicin in rats [J]. *Fund Clin Pharmacol*, 2017, 31 (3) : 280-291.
- [32] 程晓华, 马新换. 桔梗科中药特性及化学成分和药理活性的研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13 (6) : 175-177.
- [33] Chung MJ, Kim S, Park J, *et al.* Platycodon grandiflorum root attenuates vascular endothelial cell injury by oxidized low-density lipoprotein and prevents high-fat diet-induced dyslipidemia in mice by up-regulating antioxidant proteins [J]. *Nutr Res*, 2012, 32 (5) : 365-373.
- [34] Finkelman BS, Putt M, Wang T, *et al.* Arginine-nitric oxide metabolites and cardiac dysfunction in patients with breast cancer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (2) : 152-162.
- [35] Hao W, Liu S, Qin Y, *et al.* Cardioprotective effect of platycodon grandiflorum in patients with early breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18 (1) : 386.
- [36] Kazimierczak R, Hallmann E, Lipowski J, *et al.* Beetroot (beta vulgaris L.) and naturally fermented beetroot juices from organic and conventional production: Metabolomics, antioxidant levels and anticancer activity [J]. *J Sci Food Agr*, 2014, 94 (13) : 2618-2629.
- [37] Das S, Filippone SM, Williams DS, *et al.* Beet root juice protects against doxorubicin toxicity in cardiomyocytes while enhancing apoptosis in breast cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 421 (1-2) : 89-101.
- [38] Ma L, Chuang C, Weng W, *et al.* Paeonol protects rat heart by improving regional blood perfusion during no-reflow [J]. *Front Physiol*, 2016, 7 : 298.
- [39] Wu J, Xue X, Zhang B, *et al.* Enhanced antitumor activity and attenuated cardiotoxicity of epirubicin combined with paeonol against breast cancer [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37 (9) : 12301-12313.
- [40] Wu J, Sun C, Wang R, *et al.* Cardioprotective effect of paeonol against epirubicin-induced heart injury via regulating miR-1 and PI3K/AKT pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 286 : 17-25.