

[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(7):66-70.

[9] TOBYN M J, JOHNSON J R, DETTMAR P W. Factors affecting *in vitro* gastric mucoadhesion II. Physical properties of polymers [J]. *Eur J Pharma Biopharma*,1996,42:56.

[10] 李志平,杜文华. 胃内滞留制剂的研究进展[J]. 国外医学药学分册,2004,31(2):112-116.

[11] 陆伟跃,潘俊,刘敏. 阿昔洛韦生物黏附微球的动物胃黏膜表面粘附能力和体外缓释效果[J]. 中国药理学杂志,2000,35(5):313-317

[12] 廖娟,杜青,莫良侃. 吡啶美辛生物黏附微囊的性质考察 [J]. 中国医院药学杂志,2005,25(10):920-922

[13] DESHPANDE A A, SHAH N H, RHODES C T, *et al.* Development of a novel controlled-release system for gastric retention [J]. *Pharm Res*,1997,14:815.

[14] PRED A M, LEUCUTA S E. Oxprenolol-loaded bioadhesive microspheres: preparation and *in vitro/in vivo* characterization [J]. *Microencapsulation*,2003,20(6):777-789.

[15] CHO E S Y, NEUCLECK B L, WELAGE L S, *et al.* Novel method to assess gastric emptying in humans: the Pellet Gastric Emptying Test [J]. *Eur J Pharm Sci*,2001,14(4):347-353.

# 紫杉醇心脏毒性研究进展

杨兴艳,薛月珍

(上海交通大学医学院附属第六人民医院妇产科,200002)

**[摘要]** 紫杉醇主要通过促进微管聚合、诱导细胞凋亡及体内免疫调节、抑制血管生成等机制发挥抗肿瘤作用。该药目前主要与其他药物联合用于肿瘤的化疗。该文详细介绍了紫杉醇与多柔比星、表柔比星、铂类化合物等联合应用时的心脏毒性,对紫杉醇心脏毒性发生率、临床特征、危险因素和防治进行综述。

**[关键词]** 紫杉醇;心脏毒性

**[中图分类号]** R286;R965

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2009)08-1064-04

过去研究肿瘤化疗引起的不良反应主要集中在消化道、血液系统及肝肾毒性等方面,对心脏毒性作用的研究主要集中在少数药物如蒽环类药物上,对其他药物的心脏毒性作用研究较少。据报道,非蒽环类药物的心脏毒性作用多为个案报道和少量的临床试验数据。目前化疗药物心脏毒性作用的机制还不明确,即使是研究最多的蒽环类药物也只是停留在假说水平。有学者认为,化疗药物引起的心脏毒性作用是由于药物直接引起的,而另外观点认为化疗药物引起的心脏毒性是多因素共同作用的结果,不仅取决于患者是否原有心脏基础性疾病,而且受到使用化疗药物载体的影响。

紫杉醇(taxol,TAX)是一种具有独特结构和独特作用机制的抗肿瘤药物,该药是从红豆杉属植物紫杉中提取并开发利用的天然广谱抗癌新药。最早由短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)的树皮中分离出,分子质量为853.92,分子式 $C_{47}H_{51}NO_{14}$ ,高度亲脂性,不溶于水,血浆蛋白结合率89%~98%,终末半衰期平均值为5.3~17.4h,主要经肝脏代谢,少量经肾脏清除。自1992年FDA批准上市以来,TAX独特的抗肿瘤作用日益受到世界各国研究人员的重视<sup>[2]</sup>,现已广泛应用于临床,并成为多种肿瘤的一线化疗药物。

TAX抗癌机制独特并且疗效确切,已成为迄今发现的最具有应用价值的抗癌药物之一,其心脏毒性作用比较少见,但有报道<sup>[1]</sup>该药可引起无症状的心电图异常、血压改变、心律失常

常、心肌炎、心包炎、心包填塞、急性心肌梗死、心力衰竭、休克、慢性心肌病等一系列心脏改变,使患者心功能降低,从而影响疗效,降低患者生活质量,这些改变可发生在用药期间或在用药后数年才表现出来。因此,尽早发现TAX的心脏毒性作用,及时采取有效措施,减少心脏并发症的发生,在肿瘤治疗中具有重要意义。TAX的心脏毒性与其所使用的载体密切相关<sup>[1]</sup>。鉴于目前心血管疾病和肿瘤疾病发生率不断增加,研究化疗药物心脏毒性的工作将对今后心血管病及肿瘤化疗具有重要指导意义,笔者在本文中从TAX的作用机制、临床应用、心脏毒性作用及其防治进行综述。

## 1 TAX抗肿瘤机制

**1.1 促进微管聚合** 微管由 $\alpha$ 、 $\beta$ 两条微管蛋白构成,微管在维持正常细胞功能,包括有丝分裂过程中染色体移动、细胞形成调控、激素分泌和细胞受体的固定等方面具有重要作用。微管蛋白系统可影响微管蛋白的装配和解聚,从而导致微管束的排列异常,形成星状体,使纺锤体失去正常功能,导致瘤细胞死亡。在正常情况下,微管和微管蛋白二聚体之间存在动态平衡,TAX可与微管蛋白的特异性位点结合并促进微管的聚合,影响微管的功能,并且在抑制细胞有丝分裂时不影响肿瘤细胞遗传物质的合成,不损伤DNA分子。TAX通过促进微管聚合<sup>[3]</sup>,形成稳定的微管聚合物并抑制其解聚,从而使游离的微管数量显著减小,抑制纺锤体向两极分离,进而抑制增殖细胞的有丝分裂,延长细胞的有丝分裂过程,导致有丝分裂终止,使细胞周期阻滞于G<sub>2</sub>/M期并诱导细胞凋亡,最后导致肿瘤细胞死亡。TAX与微管蛋白N端第31位氨基酸和第217~第231位氨基酸结合具有依赖性和可逆性,诱导形成的微管较短,屈

**[收稿日期]** 2008-10-26

**[作者简介]** 杨兴艳(1972-),男,贵州镇宁人,主治医师,学士,主要从事妊娠合并心脏病研究。电话:(0)13316989377, E-mail:wanglil7@163.com。

回性增大。微管网的正常动态再生影响有丝分裂过程,致染色体断裂,细胞复制和移行能力下降,广泛细胞核损伤,胞质分裂受抑,形成多核细胞。

**1.2 诱导细胞凋亡及体内的免疫调节功能** 一般认为,TAX 对有丝分裂和细胞凋亡的影响均与其细胞毒活性相关<sup>[4]</sup>。其可能机制是 TAX 下调 bcl2 蛋白、上调 bax 蛋白,诱导 bcl2 磷酸化,使其失去抗凋亡能力,bcl 2 与 bax 的结合能力下降,游离 bax 或 bax 同源二聚体浓度升高,诱导肿瘤细胞凋亡,并且使其细胞凋亡发生于细胞分裂高峰期<sup>[5]</sup>。TAX 通过作用于巨噬细胞,导致肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 受体减少以及同时促进白细胞介素 1 (IL-1) 等及  $\alpha$  干扰素 (IFN- $\alpha$ ), IFN- $\beta$  的释放<sup>[6]</sup>,从而抑制或杀伤肿瘤细胞。

**1.3 抑制血管生成** 肿瘤血管减少与肿瘤细胞凋亡、坏死相关。TAX 的抗血管作用是由于改变细胞周期的分布,使细胞阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期,并可能在此期诱导其凋亡。杀灭肿瘤所引起的肿瘤细胞促血管生成作用的减少是由于杀灭肿瘤细胞引起<sup>[7]</sup>。TAX 能明显抑制 Met-1 乳腺癌细胞表达血管内皮细胞生长因子,下调实体瘤内的微血管曲度和微血管密度,他们认为抗血管生成可能是 TAX 的另一作用方式。TAX 具有显著的抑制血管生成作用,其机制可能是通过抑制血管内皮细胞生长因子来抑制内皮细胞的运动和迁移,从而抑制新血管生成。

## 2 TAX 的临床应用进展

作为一种全身治疗手段,化疗在宫颈癌的综合治疗中起到越来越重要的作用。化疗药物通过诱导细胞凋亡而引起 DNA 损伤发挥抗癌作用<sup>[4]</sup>。细胞凋亡是细胞主动参与的基因介导下的自杀性死亡。研究表明,对靶细胞凋亡的诱导能力常常是筛选抗癌敏感性化疗药物最客观的指标。随着我国人口老龄化,宫颈癌、心血管疾病发生率居高不下,肿瘤患者并发心脏疾病日益增多,宫颈癌合并心血管疾病是化疗药物引起心脏毒性的高危因素,这些药物的应用及人们对生活质量越来越高的要求,使化疗药物引起的心脏毒性越来越受到关注。

PARK 等<sup>[8]</sup>使用 TP 方案,对 43 例 I b<sub>2</sub> ~ II b 期宫颈癌患者手术前给予 3 个疗程的 TP 方案化疗,化疗结束后全部接受手术。结果总有效率 90.7%,其中 39.5% 为完全反应 (CR),术后病理检查证实病灶完全消失 5 例,51.2% 为部分反应 (PR),9.3% 病情稳定。治疗过程中,17 例出现 1 ~ 2 级血液毒性,29 例出现 1 级神经毒性,与单独使用顺铂相比,毒性没有增加。但在 GOD 进行的一项 III 期临床试验中<sup>[9]</sup>,TP 的有效率 36%,TAX + 顺铂与顺铂单独使用二者之间总生存期差异无显著性,但联合化疗可改进患者肿瘤无进展生存期,TP 方案的毒性比单药顺铂毒性大,血液毒性表现为骨髓抑制、粒细胞减少。宋颖秋等<sup>[10]</sup>对 23 例复发性宫颈癌给 TP 方案化疗,结果:CR 2 例 (8.7%),PR 9 例 (39.1%),SD 8 例 (34.8%),PD 4 例 (17.4%),总有效率 (CR + PR) 47.8%。其主要不良反应出现在血液系统及消化系统。ALESSANDRO 等<sup>[11]</sup>对 219 例患者进行随机研究结果显示,TIP 方案病理反应率 (OPT) 为 48%,IP 方案的病理反应率 23% ( $P < 0.01$ ),但两个方案总生存期差异无显著性。对有反应的患者 (189 例) 进行分析,未获得满意的病理反

应的患者死亡率较获得满意的病理反应者高 ( $P < 0.01$ ),证明 TIP 方案反应率优于 IP 方案。由于目前还缺乏统一的联合治疗方案,缺乏大样本间的联合化疗方案对照研究,因此,各方案疗效及不良反应还需进一步探索。

## 3 TAX 心脏不良反应

TAX 的主要不良反应包括剂量相关的骨髓抑制、神经毒性及肝、肾和心脏毒性。最严重的不良反应为变态反应。值得注意的是,有时 TAX 引起心脏毒性在临床上症状体征表现不典型,常表现为亚临床状态,这种不典型的改变,会因为其心脏毒性是自限性的,停药后恢复了正常而被忽略。心脏毒性作用有些会发生急性心脏事件,如恶性心律失常,如室性心动过速、心室纤颤、急性心肌缺血、心肌梗死及急性心力衰竭等,也可能在化疗后的很长一段时间才表现出心脏毒性作用。大多数药物引起心脏毒性都是可逆性的,只要及时监测和发现心脏毒性表现,发生心肌缺血和心律失常等心脏毒性作用的大多数患者可得到有效治疗。因此,医生在选择药物时,应该考虑其心脏毒性,根据具体情况的病例选择合适的低心脏毒性药物。文献报道 TAX 最常见的心脏不良反应是心动过缓,但发生其他的心脏事件也常有报道<sup>[12]</sup>。

**3.1 发生率** ARBUCK 等<sup>[12]</sup>对 3 400 例使用 TAX 的患者进行心脏毒性评价,结果显示,在抗肿瘤治疗中,4 ~ 5 级心脏事件的发生率是 0.5%,无症状的心动过缓发生率最高,伴有心脏危险因素的患者心动过缓发生率明显高于无心脏危险因素的患者。

虽然有大量文献报道使用 TAX 时会引起心律失常,但大部分患者无症状,即使小部分伴有症状,但与使用 TAX 无关。TRIMBLE 等<sup>[13]</sup>研究 1 000 例使用 TAX 患者,心脏毒性发生率 14%,多为无症状的心动过缓,少数为室性心律失常,心脏传导阻滞。国内研究报道 TAX 引起的心律失常发生率为 2.7%,主要表现为无症状性心动过缓,多数发生于用药期间,认为发生心律失常可能是 TAX 影响心脏的自主节律与心脏传导有关,心电图异常低于 5%。患器质性心脏病患者使用 TAX 时,房室传导阻滞发生率高于无器质性心脏病患者。

**3.2 临床特征** 由于大多数发生心动过缓患者没有明显症状,因此临床医生常通过监测心电图、超声心动图、心肌损伤血清标志物等检查手段来证实是否发生心脏不良反应。ROWINSKY 等<sup>[14]</sup>对连续的 3 个 I 期和 1 个 II 期 TAX 试验进行研究,所有入选患者都没有相关的心脏危险因素,身体状况良好。用药后发现心脏的不良反应包括室性心律失常、房室传导阻滞、束支传导阻滞、室性心动过速和心肌缺血。这些不良反应大多数发生在使用 TAX 之后,常具有自限性,停药后可自行恢复。患者心律失常以传导障碍和心动过缓为主,部分患者出现不同程度的房室传导阻滞,其中冠心病患者 III 度房室传导阻滞发生率比其他疾病高。

**3.3 危险因素** 对于没有心脏疾病史的患者,使用 TAX 是可以耐受并且安全的<sup>[12]</sup>。若合并心脏病的患者使用 TAX 治疗时应该高度警惕有加重心脏毒性的可能。因为在以往的研究中,研究者都习惯把有心脏危险因素的患者排除在外,这导致其数据来源有限。伴有心脏危险因素的患者如缺血性心肌病、心肌

梗死、心脏传导阻滞(如 I 度房室传导阻滞、束支传导阻滞)等,以及正在使用影响心脏药物的患者(如地高辛、 $\beta$ 受体阻断药、钙通道阻滞药等),在使用 TAX 时心脏是否会受影响,目前还没有明确的结论,很难确定伴有心脏危险因素的患者在使用 TAX 时是否会导致心脏毒性增加<sup>[15-17]</sup>。

#### 4 TAX 和其他药物联合使用时的心脏毒性作用

**4.1 TAX 与多柔比星联合使用的心脏毒性作用** 药理研究证实,多柔比星与 TAX 联合使用会导致血浆和组织中多柔比星和其毒性产物<sup>[18]</sup>,如醇类代谢性产物增加。当快速静脉输入多柔比星和 TAX,或者快速输入 TAX 时,可能导致更大的心脏毒性<sup>[19]</sup>。一项研究表明,转移性乳腺癌患者用 TAX 与多柔比星联合化疗时,更容易发生充血性心力衰竭。多柔比星的心脏毒性是剂量依赖性的,多柔比星低积累剂量时患者就已经发生了心力衰竭,比推荐的最高限制积累  $500 \sim 550 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  要低得多<sup>[19]</sup>。当 TAX 静脉滴注时间  $< 3 \text{ h}$ ,或者多柔比星积累剂量  $> 360 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  时都易诱发心脏毒性。GIANNI 等<sup>[19]</sup> 研究结果显示,多柔比星积累剂量  $< 380 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  时,充血性心力衰竭(CHF)发生率与使用 TAX 的时间长短无关,与多柔比星与 TAX 的使用时间间隔也没有相关性,当多柔比星积累剂量  $< 380 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  时,患者发展为 CHF 的危险性  $\leq 5\%$ 。但值得警惕的是,当多柔比星积累剂量  $\geq 440 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  时,CHF 的发生率却高达 25%,与单独使用多柔比星时 CHF 发生率相似。另外,研究还发现,左室射血分数(LVEF)降低的患者容易发展成为 CHF,而大多数已经发生了 CHF 患者其 LVEF 并没有进一步降低,在 LVEF  $< 50\%$  的 67 例患者中,后来有 25 例恢复正常。进一步的药理研究证实 TAX 的载体 Cremophor EL 能延长多柔比星及其代谢产物在体内代谢时间,从而导致心脏毒性增加<sup>[14]</sup>。实验研究结果表明,TAX 与多柔比星联合使用可能会起协同作用而增加心肌毒性<sup>[20]</sup>。JOSEPH 等<sup>[21]</sup> 对 52 例转移性乳腺癌患者使用多柔比星和 TAX 联合化疗,CHF 发生率为 6%。多柔比星积累剂量的中位数为  $240 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 。

上述两项研究的不足之处是,一个是回顾性分析而另一个研究样本量太少。但是,也有不同的观点,认为多柔比星剂量达到  $360 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  时 CHF 的发生并没有增加。一项随机 III 期试验中<sup>[22]</sup>,所有转移性乳腺癌妇女均为首次使用蒽环类抗生素,该研究结果表明,TAX 和多柔比星联合使用时,即使多柔比星剂量达到  $360 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$  时 CHF 的发生并没有增加。另有研究报道,TAX 与 ADM 联合使用时,延长 TAX 与 ADM 使用间隔,可有效降低心脏毒性作用<sup>[23]</sup>。BIGANZOLI 等<sup>[24]</sup> 研究结果显示,转移性乳腺癌患者使用 ADM + CTX 与 ADM + TAX 两种方案在疗效上及心脏毒性作用没有差异。

**4.2 TAX 和表柔比星联合使用时心脏毒性作用** TAX 和表柔比星联合使用时可能很少影响表柔比星的代谢。GENNARI 等<sup>[25]</sup> 对 105 例使用 TAX 和表柔比星作为一线药物治疗晚期乳腺癌的患者进行心脏毒性作用评估后,认为表柔比星和 TAX 联合治疗引起心脏毒性与曾接受过放疗有关与否,因个体因素或者药物的毒性作用而引起迟发性毒性效应有关,或者是与药物间协同作用有关,目前还不清楚。另一个多中心随机 III 期试验结

果显示<sup>[26]</sup>:1 组晚期乳腺癌患者接受表柔比星和 TAX 联合治疗时,TAX 没有增加心脏毒性作用。

**4.3 TAX 与铂类化合物联合使用的心脏毒性作用** MARKMAN 等<sup>[15]</sup> 研究报道,选择 15 例合并有心脏危险因素妇科恶性肿瘤患者进行研究,以评价有基础性心脏病患者使用 TAX 的心脏毒性,所有患者接受单独 TAX 或者 TAX 与其他药物如顺铂、卡铂联合使用。结果发现,1 例发生严重的 I 型超敏反应,但没有发生严重的心脏事件,另有 1 例发生严重的心脏传导阻滞。MARKMAN 等认为,部分伴发心脏病的肿瘤患者只要在化疗期间进行严密的心脏监护,TAX 是安全的。虽然报道的病例较少,但这个结果给临床肿瘤治疗提供了一个可能的选择。

#### 5 TAX 心脏毒性的防治

**5.1 用药前心脏危险因素的筛查** 鉴于 TAX 对心脏的毒性,建议对已有房室传导阻滞或心功能不全患者应用本品时,须进行持续性心脏监护。基础预防显得至关重要,应对患者进行化疗药物引起心脏毒性危险性医学教育。用药之前认真对心脏危险因素进行评估,选择合理的治疗方案。

**5.2 化疗药物引起不良反应的治疗** 对于没有出现临床心血管症状的窦性心动过缓患者,可以继续使用 TAX,不需要调整剂量,但对于有症状的窦性心动过缓、心脏传导阻滞的患者,使用 TAX 时应给予密切监护。有些心脏损害严重病例,应该考虑安装临时或永久性心脏起搏器,或者使用心肌保护药物,以便减少化疗时对心脏的损伤。

**5.3 TAX 致心脏毒性的功能性监测** 对蒽环类药物致心脏毒性的研究发现,早期筛查心脏病危险因素可以明显减少临床并发症。心内膜心肌活检是一项检测心脏毒性最敏感和最特异的方法,但由于该检查存在创伤性而限制其广泛使用。目前推荐的非侵入性检测心肌损害最常用方法是超声心动图评估左室收缩功能、放射性核素心室显像和心电图检查。最近国外研究结果显示,舒张期功能障碍是蒽环类药物脏病变的早期表现之一,因此,在出现明显左室功能异常之前积极检查,及时采取适当措施可减少药物对心脏的毒性作用。静息心电图,活动平板运动试验心电图,24 h 动态心电图对心律失常、缺血性心脏事件具有重要价值,应根据患者具体情况,选择合适的检查方案。

**5.4 TAX 致心脏毒性的血液生化标志物监测** 心肌血清酶学检查常用 CK、LDH1、CK-MB 等指标,近几年发现,肌钙蛋白 I 和 T<sup>98</sup> 的改变要早于左室射血分数的改变,而且其诊断心肌损伤的敏感性及特异性均高于上述几种指标。因此,这两个指标在心脏毒性的早期诊断中被认为具有重要价值,是有效生物标志。B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是一种神经内分泌激素,在高液体负荷时分泌增多,研究发现,接受蒽环类药物治疗的患者左室功能受损与高水平的 BNP 浓度密切相关。

#### 6 展望

TAX 以其独特的抗肿瘤效果,已成为抗癌市场的主力军,其独特的抗肿瘤机制越来越受到世界各国的关注。随着 TAX 药理研究的不断深入,各种新剂型不断出现,其临床应用新领域也不断被发现,该药在临床上将得到更广泛应用。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.08.033

## [参考文献]

- [1] GELDERBLUM H, VERWEI J J, NOOTER K, *et al.* The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(13):1590.
- [2] ABU-KHALAF M M, JUNEJ A V, CHUNG G G, *et al.* Long-term assessment of cardiac function after dose-dense and -intense sequential doxorubicin (A), paclitaxel (T), and cyclophosphamide (C) as adjuvant therapy for high risk breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 104(3):341.
- [3] ARMSTRONG D K, BOOKMAN M A, MCGUIRE W, *et al.* A phase I study of paclitaxel, topotecan, cisplatin and filgrastim in patients with newly diagnosed advanced ovarian epithelial malignancies; a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(3):667.
- [4] YUAN J H, ZHANG R P, ZHANG R G, *et al.* Growth-inhibiting effects of taxol on human liver cancer *in vitro* and in nude mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6(2):210.
- [5] PERKINS C L, FANG G, KIM C N. The role of Apaf-1, caspase-9, and bid proteins in etoposide- or paclitaxel-induced mitochondrial events during apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(6):1645.
- [6] SYMMANS W F, VOLOM M D, SHAPIRO R L, *et al.* Paclitaxel-induced apoptosis and mitotic arrest assessed by serial fine-needle aspiration: implications for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(12):4610.
- [7] KLAUBER N, PARANGI S, FLYNN E, *et al.* Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(1):81.
- [8] PARK D C, KI J H, LEW Y O, *et al.* Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 92(1):59.
- [9] DAVID H, MOORE J A, BLESSING R P, *et al.* Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15):3113.
- [10] 宋颖秋, 李贵玲, 石星, 等. 紫杉醇联合顺铂治疗复发性宫颈癌的临床观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2006, 19(5):383.
- [11] BUDA A, ROLDANO F, NICOLETTA C, *et al.* Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18):4137.
- [12] ARBUCK S G, STRAUSS H, ROWINSKY E, *et al.* A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1993, 15:117.
- [13] TRIMBLE E L, ADAMS J D, VENA D, *et al.* Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(12):2405.
- [14] ROWINSKY E K, MCGUIRE W P, GUARNIERI T, *et al.* Cardiac disturbances during the administration of taxol[J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(9):1704.
- [15] MARKMAN M, KENNEDY A, WEBSTER K, *et al.* Paclitaxel administration to gynecologic cancer patients with major cardiac risk factors[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(11):3483.
- [16] PEREZ E A. Paclitaxel and cardiotoxicity[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(11):3481.
- [17] GOLLERKERI A. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience[J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(1):139.
- [18] VIGANO L, LOCATELLI A, GRASSELLI G. Drug interactions of paclitaxel and docetaxel and their relevance for the design of combination therapy[J]. *Invest New Drugs*, 2001, 19(2):179.
- [19] GIANNI L P, DOMBERNOWSKY G, SLEDGE A, *et al.* Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(8):1067.
- [20] MINOTTI G, SAPONIERO A, LICATA S, *et al.* Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(6):1511.
- [21] JOSEPH A, SPARANO A N, PAUL L, *et al.* Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1196[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12):2369.
- [22] BIGANZOLI L, CUFER T, BRUNING P, *et al.* Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicenter trial[J]. *Cancer*, 2003, 97(1):40.
- [23] JONES R L, EWER M S. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6(9):1249.
- [24] BIGANZOLI L, CUFER T, BRUNING P, *et al.* Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(14):3114.
- [25] GENNAR I, BARBARA S, SARA D, *et al.* Cardiotoxicity of epirubicin/paclitaxel-containing regimens: role of cardiac risk factors[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(11):3596.
- [26] BALDINI E, PROCHILO T, SALVADORI B, *et al.* Multicenter randomized phase III trial of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin followed by paclitaxel in metastatic breast cancer patients: focus on cardiac safety[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(1):45.