抗肿瘤方案所致心血管疾病防治的临床试验注册现况分析

雷云飞[1]，白 璐[1]，沈凡盟[1]，潘晨亮[2]，赵 晶[2]，王小娟[2]，白 明[2]

1 兰州大学 第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2 兰州大学第一医院 心内科，甘肃 兰州 730000

摘要：目的 分析世界卫生组织国际临床试验注册平台注册的有关抗肿瘤方案引起的心血管疾病防治相关临床试验。**方法** 检索世界卫生组织国际临床试验注册平台数据库中2014年1月1日—2024年12月31日肿瘤心脏病学相关临床试验，描述性汇总分析试验特征。**结果** 纳入156项临床试验，其中干预性试验144项（92.3%），观察性试验12项（7.7%），样本总量28 313例；研究覆盖中国、美国、伊朗等27个国家；随机平行对照试验116项（74.4%），其他40项（25.6%）；设置盲法77项（49.4%），开放51项（32.7%），未说明28项（17.9%）；抗肿瘤方案以蒽环类药物为主54项（33.5%），跑步、游泳等运动用于防治心血管并发症方面41项（25.5%），卡维地洛14项（8.7%），沙库巴曲/缬沙坦6项（3.7%）等；主要的研究类型为药物预防62项（39.7%），药物治疗16项（10.3%），联合防治5项（3.2%）。**结论** 防治抗肿瘤治疗导致的心血管疾病临床试验注册数量总体较低，以单中心、干预性、随机平行对照试验、蒽环类药物治疗肿瘤方案以及药物预防试验为主，大部分为随机对照试验并设置了盲法，但注册研究完整度和内容质量有待提升。

关键词：心血管疾病；放化疗；免疫检查点抑制剂；免疫治疗；临床试验注册

中图分类号：R541 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20250866

Analysis of the current status of clinical trial registrations on the prevention and management of cardiovascular diseases induced by anti-tumor therapies

LEI Yunfei[1], BAI Lu[1], SHEN Fanmeng[1], PAN Chenliang[2], ZHAO Jing[2], WANG Xiaojuan[2], BAI Ming[2]

1 The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 Cardiovoascular Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To analyze clinical trials related to the prevention and treatment of heart disease caused by anti-tumor regimens registered in the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) to provide reference for related clinical research. **Methods** All clinical trials related to cardiology oncology in the ICTRP database were searched from January 1, 2014 to December 31, 2024, and their trial characteristics summarized and analyzed descriptively. **Results** A total of 156 clinical trials were included: 144 interventional trials (92.3%) and 12 observational trials (7.7%), with a total sample size of 28 313 cases. The studies covered 27 countries, including China, the United States and Iran. There were 116 randomized parallel controlled trials (74.7%) and 40 other trials (25.6%). There were 77 blind trials (49.4%), 51 open trials (32.7%), and 28 unspecified trials (17.9%). The treatment of tumors was mainly based on anthracyclines in 54

收稿日期：2025-06-17 **修回日期：**2025-09-17 **接受日期：**2025-10-11

基金项目：甘肃省联合科研基金重大资助项目（24JRRA908）；兰州市科技计划资助项目（2021-RC-91）

作者简介：白 明，男，主任医师，教授，博士研究生导师，博士，研究方向为冠心病、复杂心律失常、结构性心脏病诊疗、心血管危重症和肿瘤心血管疾病，e-mail：baim@lzu.edu.cn，通信作者

trials (33.5%), and exercise was used to prevent and treat cardiovascular toxicity in 41 trials (25.5%), followed by carvedilol in 14 trials (8.7%), sacubitril/valsartan in 6 trials (3.7%), etc. The main research types were drug prevention in 62 trials (39.7%), drug treatment in 16 trials (10.3%), and combined prevention and treatment in 5 trials (3.2%). **Conclusion** The number of registered clinical trials for the prevention and treatment of cardiovascular disease caused by cancer treatment was generally low, mainly single-center, interventional, randomized parallel controlled trials, anthracycline drug treatment regimens and drug prevention experiments. Most of them were randomized controlled trials with blinding, but the completeness and content quality of the registered studies need to be improved.

Keywords: cardiovascular disease; chemoradiotherapy; immune checkpoint inhibitor; immunotherapy; clinical trial registration

癌症患者的死亡并非全部由癌症直接引起，超过40%癌症患者死亡原因是心血管疾病（cardiovascular disease, CVD），CVD和肿瘤是当今人类死亡的两个最重要因素[1]。一方面，肿瘤与CVD之间存在共同危险因素（高龄、肥胖、吸烟等）和病理机制（炎症、免疫、代谢等），使临床工作中肿瘤合并CVD的问题日益凸显，因抗肿瘤治疗导致CVD的发生率提升，影响癌症患者生活质量及5年生存率，由此研究抗肿瘤与CVD相关的一门新兴学科——肿瘤心脏病学应运而生[2]；中国虽然起步较晚，但近年来发展迅速，相关临床研究也在不同机构开展，尤其肿瘤心脏病学中癌症治疗引起的心血管毒性的预防和治疗相关临床研究为其热点之一，本文检索了在世界卫生组织国际临床试验注册平台WHO（WHO international clinical trials registry platform, WHO-ICTRP) 注册的有关防治抗肿瘤方案引起的CVD相关临床试验，分析其研究目的、课题设计等特征，为相关临床研究提供参考，也为该类疾病的临床治疗和预防提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 文献来源

本研究从WHO-ICTRP数据库检索2014年1月1日—2024年12月31日注册的所有肿瘤心脏病学相关的临床试验。分别检索了“tumor”“cancer”和“oncology”，以筛选与心脏相关的研究；也检索了“heart”和“cardio”，以筛选与肿瘤相关的研究。最后将这些结果合并，确保涵盖所有相关的研究数据，汇总检索结果。

1.2 纳入、排除标准

纳入所有关于防治抗肿瘤方案引起的非血栓性CVD的研究，无论采用何种试验设计或是否已完成；排除重复注册、已撤销的临床试验。

1.3 数据的规范与数据库的建立

设计资料提取表，提取内容包括：注册研究的基本信息，包括注册号、注册题目、注册时间、研究机构等；注册的设计信息包括研究类型、研究设计、样本量、干预措施、对照措施、盲法、结局指标等；经费支持情况；其他信息包括伦理情况、注册态等。

1.4 数据的统计分析

运用Microsoft 365和GraphPad Prism 10软件整理数据并描述分析，定性数据采用频数和百分比描述分析。

2 结果

2.1 筛选结果

见图1。

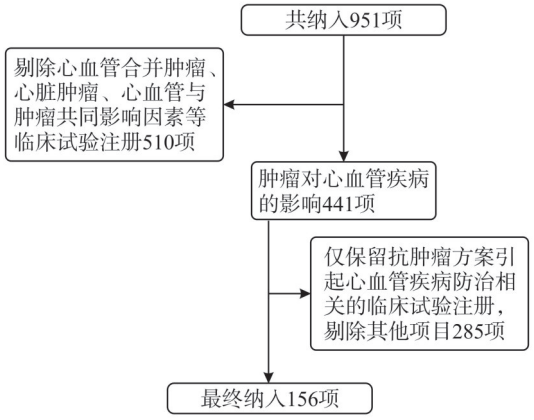


图1 筛选过程

2.2 临床试验注册数量的发展趋势

共纳入的156项相关试验。从2016年开始，

相关研究数量逐渐增加，2023年达峰值25项（16.0%）；2014年的研究数量最少，仅3项（1.9%），总体来看，相关研究注册数量虽呈现一定增长趋势，但整体数量仍保持在较低水平，见图2。



图2　临床试验注册数量的发展趋势

2.3　临床试验注册地区

纳入的156项独立试验共涉及27个国家。因部分国际多中心试验在多个国家展开，按地域分布统计共计162项。在排名靠前的国家中，中国29项（17.90%）、美国26项（16.05%）、伊朗19项（11.73%）；澳大利亚15项（9.26%）、加拿大10项（6.17%）、埃及8项（4.94%）、西班牙、巴西、波兰、意大利和德国均为5项（各3.09%），见图3。

2.4　临床试验注册研究设计方案与盲法使用情况

纳入的156项研究类型以干预性研究为主，共计144项（92.3%），观察性研究共12项（7.7%）。研究设计方案涵盖10类，其中随机平行对照试验占主导地位，共116项（74.4%），其次为单臂试验、队列研究和非随机对照试验等。针对盲法的统计情况，设盲试验77项（49.4%），其中双盲试验40项（25.6%）为主要的设盲措施；此外，28项（17.9%）未说明盲法情况，见图4。

2.5　临床试验阶段

在纳入的156项研究中，共有81项（51.90%）明确说明了研究阶段。在这些研究中，Ⅱ期临床试验29项（35.80%），Ⅲ期临床试验28项（34.57%），Ⅳ期临床试验15项（18.52%），Ⅰ期5项（6.17%），0期4项（4.94%），见图5。

2.6　临床试验注册平台情况

该领域的临床试验注册涉及11个注册平台，其中美国临床试验注册中心数量最多为85项（54.49%），其次为中国临床试验中心与伊朗临床试验注册中心均为19项（12.18%），见图6。

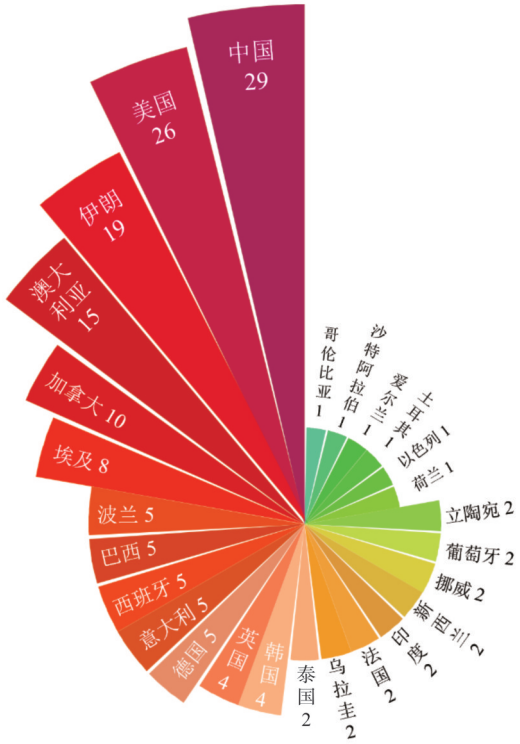


图3　临床试验注册地区

图4　临床试验设计方案与盲法使用情况

	项目	数量/项	占比/%
设计方案	随机平行对照	116	74.4
	单臂	14	9.0
	队列	6	3.8
	非随机对照	9	5.8
	病例对照	3	1.9
	随机对照	3	1.9
	随机交叉对照	2	1.3
	随机置换区组对照	1	0.6
	随机因子对照	1	0.6
	横断面	1	0.6
盲法类型	开放	51	32.7
	双盲	40	25.6
	单盲	14	9.0
	三盲	13	8.3
	四盲	8	5.1
	盲法	2	1.3
	未说明	28	17.9

2.7　临床试验样本量及安慰剂使用情况

纳入的研究样本量共计28 313例，其中药物预防试验的样本量最多，为10 585例，样本量区间为0~1 100例；其次为非药物预防试验，样本

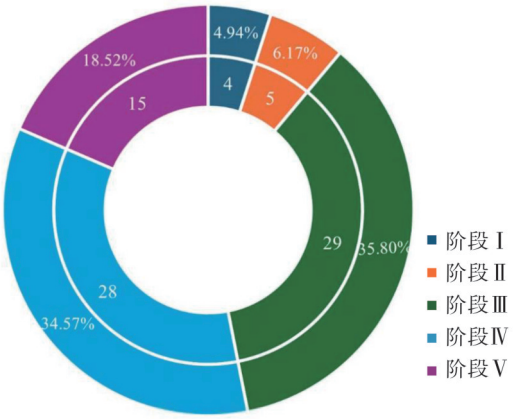


图5 研究所处阶段

量为10 530例，样本量区间为0~6 000例，其中样本量为0的情况可能是研究者在注册时误将当前招募人数填报为样本量。此外，共有50项（32.1%）临床试验使用了安慰剂，106项未提及，见图7。

2.8 临床试验中心情况

纳入的156项临床研究中，单中心试验109项（69.9%），国内多中心试验31项(19.9%)，国际多中心试验8项(5.1%)，未说明空白8项(5.1%)。

2.9 防治抗肿瘤方案引起的CVD防治类型以及数量

在纳入的156项研究中，预防类研究105项（67.3%），其中，药物预防研究62项（39.7%），非药物预防研究43项（27.6%）。此外，药物治疗研究16项（10.3%），支持治疗研究13项（8.3%），康复治疗研究3项（1.9%），非药物治疗研究3项（1.9%）等，见图8。

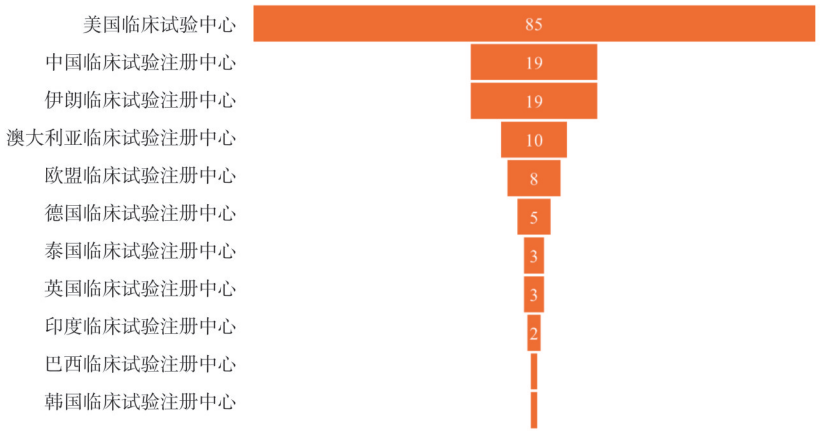


图6 相关临床试验在注册分中心注册数量

图7 临床试验样本量

项目	样本区间	样本量/例
药物预防	[0,1 000]	1 0 585
非药物预防	[0,6 000]	1 0 530
非药物治疗	[2,20]	34
药物治疗	[30,500]	1 808
非药物防治(预防与治疗)	[50,2 100]	2 350
药物防治(预防与治疗)	[60,140]	572
支持治疗	[1,152]	750
康复治疗	[50,100]	222
卫生服务研究	100	100
药物与非药物联合预防	840	840
药物联合预防	[32,262]	354
药物联合治疗	168	168

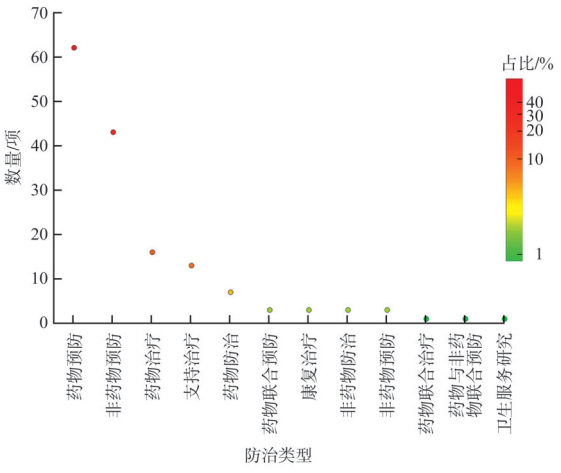


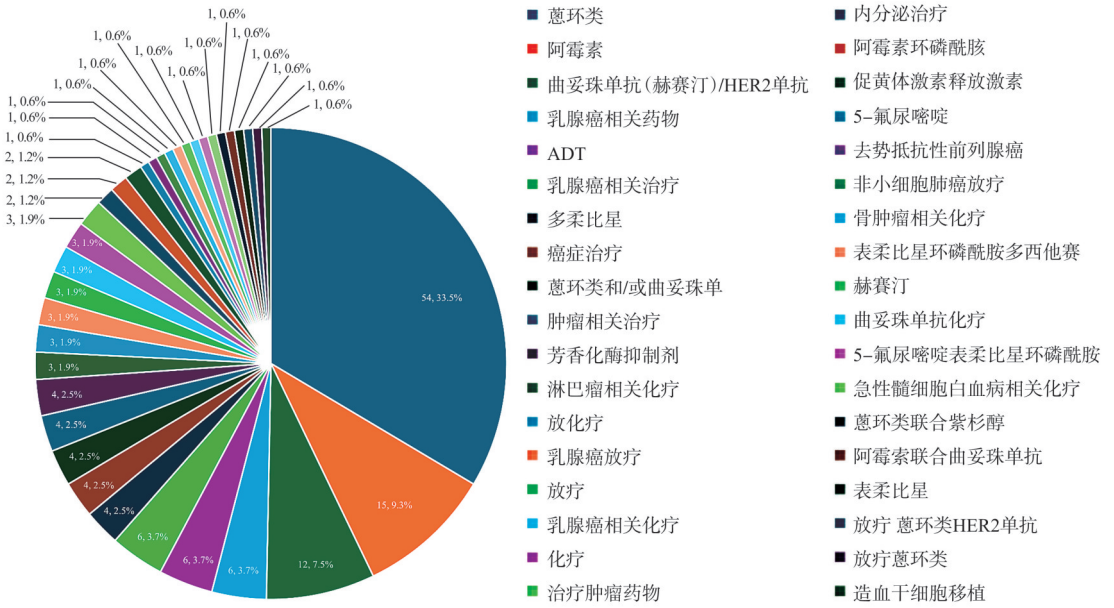
图8 防治类型以及数量

2.10 关于抗肿瘤治疗方案出现的频数

本研究共纳入156项独立临床研究。对治疗方案进行统计时，部分研究包含联合用药总频数为161项次。蒽环类药物是主要研究背景54项（33.5%），其次为阿霉素15项（9.3%），曲妥珠单抗/表皮生长因子受体2单抗研究12项(7.5%)。值得注意的是，在大部分临床试验中，无论是放疗、化疗还是靶向治疗均与乳腺癌相关，见图9。

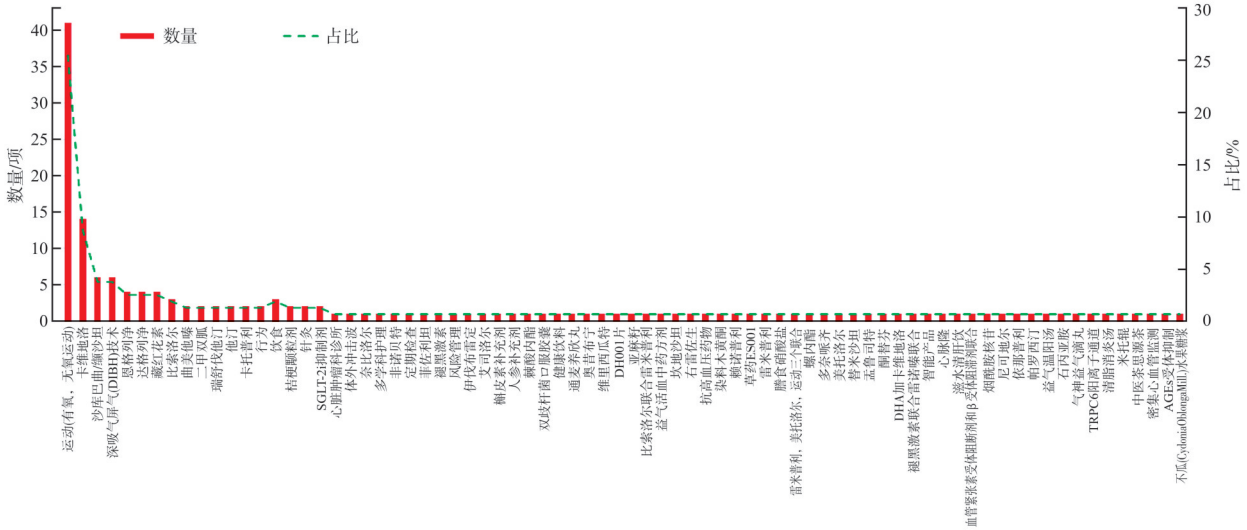
2.11　关于治疗心脏毒性方案出现的频数

在纳入的156项临床研究中，为确保分类准确，将未明确规定的联合方案（并列独一项）拆开，而明确规定的联合方案仍计为一项，统计最终频数为161项。药物为主要的干预措施共98项（60.9%）；卡维地洛14项（8.7%），沙库巴曲/缬沙坦6项（3.7%），联合干预措施方面包括褪黑激素联合雷诺嗪、雷米普利联合美托洛尔、运动等联合防治措施；在所有防治措施中，运动41项（25.5%），见图10。



ADT　雄激素剥夺疗法；HER2　表皮生长因子受体2。

图9　抗肿瘤治疗方案出现的频数



DH001片　活性成分来源于中药五味子的活性单体；DHA　Omega-3多不饱和脂肪酸；TRPC6　非选择性阳离子通道蛋白。

图10　治疗心脏毒性方案出现的频数

3　讨论

自20世纪90年代以来，新技术新方法在癌症治疗领域广泛应用，癌症患者五年生存率显著提升。然而，治疗导致的CVD发病率逐年增高[3]，促使癌症治疗相关心脏毒性的防治成为肿瘤心脏病学研究热点[4]。中国肿瘤心脏病学2016年起步，近几年发展迅速，总体临床试验注册数量位于全球首位，到2023年达到小高峰。说明中国临床医

生以及研究人员对于肿瘤心脏病学有很高的关注度，并且在防治领域积极探索高效、创新的干预策略。

临床试验注册制度提升了研究信息的透明度、标准化和研究质量，已逐渐成为临床研究的主流[5]。在本研究中，随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）123项（78.8%）为主要设计方案，RCT是循证医学最高级别的证据。在设盲方面，有40项（25.6%）为双盲设计，8项（5.1%）为四盲设计，共77项（49.4%）临床试验使用了盲法以减少试验的偏倚。样本量也是决定临床试验成功以及准确性的重要因素，因此研究人员在计划试验时，应根据研究类型提前估算样本量，以提高研究的质量和效率[6]，并在注册时阐明样本量来源；本次统计显示，多中心试验39项（25.0%），其中国际多中心（multiregional clinical trial, MRCT）8项（5.1%），而单中心数量109项（69.9%），多中心在确保临床试验结果的可靠性和控制偏倚方面发挥着重要作用，使结果更有可信度，分中心首席研究员负责协助发现项目实施中的问题，及时报告偏倚和违规行为，该方法不仅确保多中心项目的科学质量和安全，而且可保证计划满足科学和伦理要求[7]；MRCT是指使用相同方案在世界多个地区同时进行的临床研究，大大减少了不必要的重复测试，提高了效率并加速了试验；与此同时，地区监管要求、种族考虑以及组织实施方面的差异也给MRCT的实施带来了重大挑战[8]。多中心研究数量较少，而MRCT更是少之又少，这可能与审批过程中的繁琐有关，建议有关部门简化流程、鼓励更多高质量多中心及MRCT的临床试验开展。虽在本次研究中未发现伦理问题，但在追求高质量临床试验的过程中，伦理问题也是不可忽视的重要部分。随着国内法律法规和临床研究管理体系的不断完善，伦理审查的规范性、科学性与效率不断提升，为高质量临床试验的持续开展奠定坚实基础[9]。

过去，抗癌治疗对心脏的影响一直被忽视，直到近年才逐渐受到关注。由欧洲心脏病学会等相关学会参与制订的《2022年心脏肿瘤学指南》，为接受癌症治疗的患者在心血管管理方面提供了系统有益指导[10]。癌症治疗一直是医学研究的重点领域，其中，蒽环类药物（如阿霉素、柔红霉素、表红霉素等）广泛用于多种恶性肿瘤的治疗，并且已成为多种恶性肿瘤（如霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨肉瘤、软组织肉瘤等）的标准一线治疗方案，但治疗造成的心脏毒性作用未得到及时重视。本次注册临床试验分析显示，多数研究是在蒽环类药物背景下开展的，蒽环类药物是引起心脏毒性的主要药物，并且越来越多的临床实践中发现心血管毒性与剂量密切相关，该毒性可在治疗期间或多年后出现[11-12]。

目前，右雷佐生/地拉唑嗪是美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）唯一批准用于预防蒽环类药物所致心肌病的药物[13]，但其治疗效果存在一定局限性。因此，现有临床注册试验涵盖了多种干预手段，包括药物治疗、中医、饮食调理及运动等，这些措施对心血管毒性的防治均显示出积极效果。β受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂被证实可抑制心脏重塑、改善心功能并降低患者死亡率，同时被建议作为癌症治疗中的心脏保护措施[14-15]。多项临床研究和Meta分析显示，卡维地洛对蒽环类药物相关心肌病具有潜在保护作用；但由于缺乏针对该适应症的大规模Ⅲ期临床试验数据支持，目前尚未获得FDA的正式批准。此外，钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂（如恩格列净）亦显出能够减轻化疗相关心脏毒性，但其对抗肿瘤疗效的影响仍需进一步验证[16]。近年来，有研究[17]表明肠道菌群失衡与多种疾病密切相关，通过调节肠道菌群来预防或缓解心脏毒性成为新的研究方向，但具体机制尚未完全阐明。研究[18-19]已证实，深吸气屏气技术能够有效减轻放疗导致的心脏损伤，以参麦注射液为代表的中药也能有效缓解化疗引发的心脏毒性。临床注册试验中防治措施呈现多元化趋势，如游泳、瑜伽以及针灸等非药物治疗展现出积极效果，因此，非药物治疗也是重要研究方向。综上，深入探讨这些干预机制不仅可为心血管毒性防治提供新的研究思路，形成良性循环，还能够推动整体的肿瘤心脏学研究进展。

总之，在肿瘤治疗所致CVD的防治领域，临

床试验注册数量虽总体较低，但呈上升趋势，说明研究者的注册意识明显增强。目前临床试验注册以预防性研究为主，而治疗性的研究相对较少。具体的措施中，运动和药物治疗占主要部分，食物以及中药相关干预研究较少。值得注意的是，目前注册临床研究存在地域以及种族差异；大部分注册试验仍属于单中心设计，并且注册信息不全甚至不准确的问题较为突出。虽然临床研究注册不断增加，但主要集中在Ⅱ、Ⅲ期临床试验，仍处于药物上市前阶段，整体临床实践还有待提升。因此，研究者应该注意这些问题，提高临床试验结果的可靠性，减少偏倚；同时通过完善注册流程、推动多中心合作、丰富干预手段、优化随访与数据分析，为肿瘤治疗相关心脏毒性的预防与管理提供更加坚实的循证基础。

利益冲突声明　所有作者均不存在利益冲突。

作者贡献声明　雷云飞、白璐、沈凡盟：提出概念、基本框架、研究方向，设计研究思路、研究方案、实施研究过程并参与撰写论文；潘晨亮、赵　晶：文献调研与整理、确定研究对象范围、收集数据、采集、清洗与分析数据；王小娟：起草论文、修订论文、审核论文；白明：论文最终版本修订。

参 考 文 献

[1] ELAD B, HABIB M, CASPI O. Cardio-oncology rehabilitation-present and future perspectives[J]. Life (Basel), 2022, 12(7): 1006.

[2] 姜萌，卜军. 肿瘤心脏病学研究年度进展：2022[J]. 中华医学杂志，2023，103(6)：457-460.

[3] ALVAREZ-CARDONA J A, RAY J, CARVER J, et al. Cardio-oncology education and training: jacc council perspectives[J]. Journal of the American college of cardiology, 2020, 76(19): 2267-2281.

[4] LYON A R, DENT S, STANWAY S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the cardio-oncology study group of the heart failure association of the european society of cardiology in collaboration with the International Cardio-oncology Society[J]. European journal of heart failure, 2020, 22(11): 1945-1960.

[5] ZARIN D A, TSE T, WILLIAMS R J, et al. Trial reporting in clinicaltrials.gov-the final rule[J]. New England journal of medicine, 2016, 375(20): 1998-2004.

[6] 朱熠冰，席修明. 现今临床研究方法学对随机对照试验结果的影响[J]. 中华重症医学电子杂志，2020，6(4)：365-369.

[7] 韩月浩，冯龙飞. 建立数据监查委员会对多中心临床试验的价值[J]. 中国合理用药探索，2021，18(1)：34-37.

[8] 贾硕鹏，黄慧瑶，冷烨，等. 国际多中心临床试验在中国实施的监管历程和科学性挑战[J]. 癌症，2023，42(12)：607-613.

[9] 梁欣，肖妍，张亚同，等. 药物临床试验伦理审查常见问题及分析[J]. 中国药事，2023，37(12)：1369-1374.

[10] LYON A R, LÓPEZ-FERNÁNDEZ T, COUCH L S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-oncology Society (IC-OS)[J]. European heart journal, 2022, 43(41): 4229-4361.

[11] RUSSO M, DELLA SALA A, TOCCHETTI C G, et al. Metabolic aspects of anthracycline cardiotoxicity[J]. Current treatment options in oncology, 2021, 22(2): 18.

[12] CAMILLI M, CIPOLLA C M, DENT S, et al. Anthracycline cardiotoxicity in adult cancer patients: Jacc cardiooncology state-of-the-art review[J]. Jacc cardiooncol, 2024, 6(5): 655-677.

[13] JIRKOVSKÝ E, JIRKOVSKÁ A, BAVLOVIČ-PISKÁČKOVÁ H, et al. Clinically translatable prevention of anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane is mediated by topoisomerase Ⅱ beta and not metal chelation[J]. Circulation: heart failure, 2021, 14(11): e008209.

[14] LIVI L, BARLETTA G, MARTELLA F, et al. Cardioprotective strategy for patients with nonmetastatic breast cancer who are receiving an anthracycline-based chemotherapy: a randomized clinical trial[J]. Jama oncology, 2021, 7(10): 1544-1549.

[15] CURIGLIANO G, LENIHAN D, FRADLEY M, et al. Esmo guidelines committee management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: esmo consensus recommendations[J]. Annals of oncology, 2020, 31(2): 171-190.

(下转第83页)