

• 综述 •

ADT 对前列腺癌伴 CVD 患者的心血管作用研究进展

秦子家¹ 尹思文¹ 何卫阳^{1Δ}

[摘要] 前列腺癌是全世界男性最常见的恶性肿瘤之一。目前前列腺癌的治疗方法主要包括手术、放疗、化疗以及内分泌治疗。雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 作为进展期前列腺癌的一线治疗方案,近年来陆续有文献报道其增加了患者死于心血管病的风险。本文拟对 ADT 方案及它们的心血管不良反应作一综述。

[关键词] 前列腺癌;雄激素剥夺治疗;心血管不良反应

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.10.015

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Cardiovascular side effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with CVD

QIN Zijia YIN Siwen HE Weiyang

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Corresponding author: HE Weiyang E-mail: drhe@hospital.cqmu.edu.cn

Summary Prostate cancer is one of the most prevalent malignant tumors in man around the world. Its therapeutic schemes include radical prostatectomy, radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy. Androgen deprivation therapy (ADT) is the first-line adjuvant therapy option for patients with advanced prostate cancer. However, ADT has been reported to be responsible for some cardiovascular deaths in patients. In this article, various ADT options and their corresponding cardiovascular side effects are summarized as follows.

Key words prostate cancer; androgen deprivation therapy; cardiovascular side effects

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,根据 2020 年的数据显示,发达国家中前列腺癌的发病率占所有男性新发肿瘤的 21%,居首位;其死亡率也占到了男性癌症患者总死亡率的 10%^[1]。在中国,随着近年来生活水平的逐渐提高,前列腺癌在中国的发病率也呈现逐年升高的趋势,报告显示前列腺癌新确诊病例数在国内已超过每年 5%^[2]。前列腺癌已成为现代男性健康的主要威胁之一。

雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 是治疗晚期前列腺癌或转移性激素敏感性前列腺癌的金标准^[3],能够有效地提高前列腺癌患者的生存率。近年来,关于癌症患者伴心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 预后的研究已成为热点,根据临床数据显示前列腺癌患者伴 CVD 的死亡率达到 16.3%,高居第 3 位^[4]。而同样的一项关于前列腺癌患者死亡因素的研究中也发现

CVD 是排在第 1 位的死亡因素^[5]。

ADT 是否与前列腺癌伴 CVD 患者的高死亡率相关这一问题,近年来已成为研究热点。虽然大部分的研究支持这一观点,但同时也有研究发现其对于治疗去势抵抗前列腺癌合并 CVD 患者并无特殊不良心血管作用^[6-8]。本文旨在将 ADT 对前列腺癌伴 CVD 患者的心血管作用的研究进展做系统性概述。

1 ADT 的介绍

雄性激素在体内的分泌主要是通过下丘脑-垂体-性腺完成的,由下丘脑分泌的促性腺激素释放激素 (gonadotrophin releasing hormone, GnRH) 刺激垂体前叶分泌促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH),再由 LH 刺激睾丸分泌睾酮,睾酮在 5- α 还原酶的作用下生成双氢睾酮,最后作用于雄激素受体,可刺激前列腺的增长。此过程还可通过少量由肾上腺分泌的少量睾酮完成。只要能影响

¹ 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 (重庆, 400016)

^Δ 审校者

通信作者:何卫阳, E-mail: drhe@hospital.cqmu.edu.cn

这些通路的环节,就可达到 ADT 的效果,这主要是通过药物治疗(GnRH 抑制剂、激动剂、抗雄激素治疗、CYP17 抑制剂)等而实现(表 1)。

表 1 ADT 药物及其 CVD 不良反应机制

药物种类	代表	致 CVD 作用机制
GnRH 激动剂	戈舍瑞林	性腺功能减退所致
GnRH 抑制剂	地加瑞克	性腺功能减退所致
抗雄激素类	比卡鲁胺	过多盐皮质激素前体生成
	氟他胺	
	恩扎鲁胺(第二代)	
CYP-17 抑制剂	阿比特龙	

2 ADT 和 CVD 的联系

2.1 GnRH 激动剂和 CVD

GnRH 通过调节促黄体生成素的分泌来调节睾酮的含量,从而影响睾酮的分泌。持续地兴奋 GnRH 受体会导致受体的脱敏,从而抑制睾酮的合成。GnRH 激动剂(GnRH agonist, GnRHa)是 ADT 的一线治疗方案,因为它避免了由睾丸切除术等带来的身心不适^[9]。研究显示 GnRHa 如醋酸亮丙瑞林等药物所导致的性腺功能减退可导致缺血性心脏病、心肌炎和心脏性猝死^[10-11],对于血管疾病来说,它增加了外周血管病和静脉血栓栓塞的风险^[12]。在 Haque 等^[13]研究对比了总计 31 255 例前列腺癌患者,结果发现在 7527 例 GnRHa 药物使用者中,CVD 的发病率相对于 23 728 例非使用者高出 27%,这一差距主要是体现在既往无 CVD 病史的患者中($HR = 1.81, 95\% CI: 1.40 \sim 2.32$),但对于既往有 CVD 病史的患者而言,ADT 的应用并未增加患者出现心力衰竭的风险。研究指出,当患者使用 GnRHa 药物治疗前列腺癌时,临床医师最应注意的 CVD 事件主要是心律失常和心脏传导功能障碍。在瑞典的一项研究中,研究人员更深入地探究了二者之间的关系^[14]。在总计 41 362 例前列腺癌患者中,共有 25 955 例患者接受了 GnRHa 治疗,他们患 CVD 风险相比对照组有了显著增高($HR = 1.21, 95\% CI: 1.18 \sim 1.25, P < 0.05$),这一差距主要体现在药物的早期使用中。在开始治疗的前 6 个月,CVD 的发病率和死亡率急剧上升,而后开始下降,提示在此类患者的早期随访过程中,应将 CVD 事件的预测及防范纳入随访指标。对于具体 CVD 风险的预测指标,Margel 等^[15]提出,在心脏标志物中,脑钠肽前体($P = 0.008$)以及高敏肌钙蛋白($P = 0.004$)的基线水平和 CVD 事件的发生呈成正相关。然而此项研

究样本量不足,且作者仅说明了二者的正相关性,并未阐明其动态变化情况是否与 CVD 的发生及严重程度相关,因此这些指标是否能用于 CVD 事件的预测还有待深入研究。

另外,GnRHa 是目前治疗前列腺癌去势的首选药物,大多研究都致力于探索其是否可导致患者 CVD 风险增高,尚缺乏指导临床上如何检测及预防患者 CVD 发生的研究。关于 GnRHa 药物的使用,临床共识是采取持续用药的方法,但近年来关于间断 ADT 治疗的应用也得到重视,目前关于二者诱发患者 CVD 风险的对比还有待后续研究印证。

2.2 GnRH 抑制剂与 CVD

GnRH 抑制剂最初是用于替代激动剂的药物,它能更快地抑制 LH 和睾酮的分泌、更好地抑制疾病的发展,同时对前列腺特异性抗原(PSA)的进展也有更好的控制效果,相较于 GnRHa 来说也延长了治疗后 PSA 再次升高的时间。关于 GnRH 抑制剂是否也降低了 CVD 的发生率,目前尚无统一共识,但大部分临床研究都认为 GnRH 对 CVD 发生率有降低作用。Abufaray 等^[16]对近年来共包含 1646 例 GnRH 抑制剂与 986 例 GnRH 激动剂使用者的 8 项随机临床试验做了分析,在 12~14 个月的随访中,GnRH 抑制剂的使用降低了 CVD 事件的发生率。Davey 等^[17]对于英国 2010—2017 年前列腺癌患者的分析指出,地加瑞克的使用相较于 GnRHa 类药物减少了 CVD 事件的发生($6.9\% vs 17.7\%, P = 0.01$),其中,心力衰竭与心律失常发病率的减少最为显著。然而,George 等^[18]在将欧洲更多国家的数据库纳入研究后,得出了相反的结论,GnRH 抑制剂的使用不但并未显著减少 CVD 的发生,反而增加了患者出现急性心肌梗死($HR = 1.62, 95\% CI: 1.11 \sim 2.35$)及心律失常的风险($HR = 1.55, 95\% CI: 1.11 \sim 2.15$)。

目前 GnRH 抑制剂并未作为前列腺癌患者的一线用药,出于便捷性和降低并发症考虑,许多患者在使用地加瑞克作为一线治疗方案的 3 个月内或 1 年后都将用药方案改为了 GnRHa 药物,且现在的研究都表明患者出现 CVD 事件的时间都在用药后 1 年以上。因此,是否需要延长 GnRH 抑制剂的使用时间以减少 CVD 的发生还有待研究。

2.3 抗雄激素治疗

抗雄激素治疗主要有两代。一代抗雄激素治疗药物主要包括比卡鲁胺、氟他胺等药物,通常与 GnRH 兴奋剂或激动剂合用。虽然有研究表明在符合纳入标准的 7637 例前列腺癌的患者中,使用一代抗雄激素治疗药物并有 CVD 病史的患者发生充血性心力衰竭的危险较未使用组高出 30% ($HR = 1.27, 95\% CI: 1.06 \sim 1.51$),并且他们发生心律失常($HR = 1.44, 95\% CI: 1.02 \sim 2.01$)以及

传导系统紊乱($HR = 3.11, 95\%CI: 1.22 \sim 7.91$)的风险都有所增加^[19]。但由于患者同时使用了其他药物,所以并不能由此说明一代抗雄激素治疗药物的使用增加了患者的心血管风险。

二代抗雄激素治疗药物主要以恩扎鲁胺为代表,作为一种强力的口服雄激素抑制剂,其提高患者生存率的效力相对于安慰剂增加了 73%^[20],对比第一代抗雄激素治疗药物它同样有优越的疗效。在一项多中心、随机对照、双盲的二期试验中,研究者们发现恩扎鲁胺在治疗非转移性或转移性去势抵抗性前列腺癌时较比卡鲁胺相比将疾病的进展及死亡率降低 76%^[21]。在 2018 年,Shore 等^[22]在对比恩扎鲁胺与比卡鲁胺对于 mCRPC 的疗效的试验中发现虽然恩扎鲁胺对患者的预后有良好的效果,但是同时也增加了高血压(7% vs 4%)、充血性心力衰竭(2% vs 1%)以及心肌肥厚(3% vs 0)的发生。对 PREVAIL 试验结果的 5 年生存分析显示,对于 75 岁以上的老年患者,恩扎鲁胺的使用相较于对照组增加了 CVD 的发生(4.3% vs 2.0%),无论有无 CVD 危险因素^[23];对于有 CVD 危险因素的患者,恩扎鲁胺的使用同样增加了患病风险(2.6% vs 1.1%);在对照组中,既往恩扎鲁胺使用者同样是 CVD 的高危人群(7.2% vs 3.0%)。在恩扎鲁胺使用者中,CVD 相较于对照组也造成了更多的死亡(1.6% vs 0.4%)。现在对于恩扎鲁胺的研究大都证实了其诱发高血压的作用,因此在治疗伴高血压的前列腺癌患者时,应对其风险进行妥善评估。

恩扎鲁胺对于既往有 CVD 的患者同样有更高的危险。2020 年的一项研究首次将 65 岁以上患有 CVD 及进展期前列腺癌的患者纳入临床研究,发现他们的生存率在首次开始用药的 6 个月之内就有了差异。既往患有 1~2 种 CVD 的患者比普通患者的死亡率高出了 16%($RR = 1.16, 95\%CI: 1.00 \sim 1.36$),而患 3~4 种 CVD 的患者则更高($RR = 1.56, 95\%CI: 1.29 \sim 1.88$)^[24]。

值得注意的是,抗雄激素药物通常被用于治疗去势抵抗性前列腺癌,此类患者相比于一般前列腺癌患者来说需要接受更长时间的 ADT 治疗,这也使得他们更容易罹患高血脂、代谢综合征等病症,从而增加 CVD 事件的发生。关于抗雄激素药物的心血管不良反应,还需要更多真实世界研究的数据进一步证实。以后在使用此类药物时,或许 MDT 讨论更能为患者选择最优方案。

2.4 CYP-17 抑制剂与 CVD

阿比特龙通过其对于 17- α 羟化酶(CYP-17)的不可逆阻断作用能够选择性地抑制肾上腺分泌雄激素,从而减少雄激素的分泌,提高前列腺癌患者的总体生存率^[25-27]。但由于阿比特龙只是抑制了

产生睾酮和皮质醇前体的酶而非通路本身,可导致睾酮和皮质醇降低,使得 ACTH 丧失了来自皮质醇的负反馈调节,从而产生了大量的盐皮质激素前体,最终导致醛固酮体内含量的升高^[28],导致体内水钠潴留。

基于阿比特龙的作用机制,它会诱发 CVD 也就不足为奇了。Lee 等^[29]通过一项 meta 分析发现,在总纳入人数为 7103 例的 7 项随机临床试验中,阿比特龙的使用导致了更多的任意等级的心脏不良事件($RR = 1.34, 95\%CI: 1.05 \sim 1.73$),对于严重的心脏不良事件也同样有促进作用($RR = 1.71, 95\%CI: 1.16 \sim 2.53$);但相比于恩扎鲁胺,接受阿比特龙发生任意等级高血压的概率更小(99.43% vs 84.84%);发生严重高血压的概率同样更小(89.71% vs 85.12%)。

为了研究阿比特龙的长期使用是否能增加患者的心血管风险,研究人员评估了 2011—2015 年 51 例老年前列腺癌患者的生存状况,在这组患者中患高血压者占 41%,缺血性心脏病占 12%,卒中占 9%,血脂异常占 18%。结果显示并无一例心血管事件(即出现临床症状需要用药的 CVD),患者的左心室射血分数也未见明显改变。仅有 18% 的患者出现了体液潴留,16% 的患者新出现了 1~2 级高血压^[30]。

综上所述,CYP-17 抑制剂阿比特龙较之前药物相比对于伴 CVD 的前列腺癌患者有着更好的预后,或许会成为未来临床选择用药方案的参考。

2.5 ADT 使用者的管理

ADT 已成为前列腺癌患者的标准治疗方案之一,但是其广泛应用所带来的 CVD 也成为新的挑战,在治疗前列腺癌的同时与心内科医生的密切合作也许会带来更好的改变。在一项由 AHA、ACS、AUA 和 ASRO 发表的联合声明中,肯定了 ADT 对 CVD 的影响^[30]。编者认为 ADT 使用者最早在 3 个月之内就可出现 CVD 症状,因此对于高危患者,一旦开始使用 ADT 药物,就应严格追踪患者的情况;但对于是否应对于此类患者预防性应用 CVD 的治疗药物或者预防性检测,声明给出了否定的答案。

关于如何减少 ADT 使用者的心血管风险,AHA、ACS、AUA 给出了他们的“ABCDE”方案,即 A(awareness and aspirin)、B(blood pressure)、C(cholesterol and cigarette)、D(diet&diabetes)、E(exercise)^[30]。即提高患者关于 CVD 症状及体征的了解,酌情使用阿司匹林,降低患者的死亡率^[31];ACEI 的应用将患者血压降低至 140/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)的安全范围;对此类患者进行戒烟教育以及应用他汀类药物降低血脂;对于血糖异常患者推荐持续检测血糖,调整饮食;以及

强调了运动的作用。对于有条件的患者每周应至少进行 150 min 的舒缓运动(如慢走、游泳),或者 75 min 的较高强度运动(如跑步)^[32]。

3 总结

综上所述,在所有的 ADT 方案中,GnRH 抑制剂和激动剂可能会增加既往患 CVD 的前列腺癌患者的 CVD 风险,而 CYP-17 抑制剂与抗雄激素药虽然降低了患者的心血管事件,但在高血压与房颤的发生率上有所提高。目前,我国对于前列腺癌患者使用 ADT 所带来的心血管风险上的研究还相当局限,不少研究都存在样本量少、随访时间短、失访率高等问题。作为未来我国男性健康的首要威胁之一,现在迫切需要更多地针对前列腺癌患者心血管风险评估与干预的前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究,对医生的临床用药提供指导,从而降低相关风险,提高生活质量,改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Mottet N, De Santis M, Briers E, et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard [J]. *Eur Urol*, 2018, 73(3): 316-321.
- [4] Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(48): 3889-3897.
- [5] Merriel S, Martins T, Bailey S. Exploring the Causes of Death Among Patients With Metastatic Prostate Cancer-A Changing Landscape [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2120889.
- [6] Liang Z, Zhu J, Chen L, et al. Is androgen deprivation therapy for prostate cancer associated with cardiovascular disease? A meta-analysis and systematic review [J]. *Andrology*, 2020, 8(3): 559-574.
- [7] 徐涛, 王晓峰. 前列腺癌治疗的“范式转变”——雄激素剥夺治疗应关注心血管的损害 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(4): 501-50.
- [8] 杨丁源, 李俊, 邱明星. 醋酸阿比特龙治疗去势抵抗性前列腺癌合并心血管疾病患者的安全性及生活质量评价 [J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(3): 188-191.
- [9] 李世海, 李强, 张卫东, 等. 前列腺癌长期持续内分泌治疗的临床特点及预后因素分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(11): 891-896.
- [10] Lepor H, Shore ND. LHRH Agonists for the Treatment of Prostate Cancer; 2012 [J]. *Rev Urol*, 2012, 14(1-2): 1-12.
- [11] Thomsen FB, Sandin F, Garmo H, et al. Gonadotropin-releasing Hormone Agonists, Orchiectomy, and Risk of Cardiovascular Disease: Semi-ecologic, Nationwide, Population-based Study [J]. *Eur Urol*, 2017, 72(6): 920-928.
- [12] Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis [J]. *Eur Urol*, 2015, 68(3): 386-396.
- [13] Haque R, Ulcickas Yood M, Xu X, et al. Cardiovascular disease risk and androgen deprivation therapy in patients with localised prostate cancer: a prospective cohort study [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(8): 1233-1240.
- [14] O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(11): 1243-1251.
- [15] Margel D, Ber Y, Peer A, et al. Cardiac biomarkers in patients with prostate cancer and cardiovascular disease receiving gonadotrophin releasing hormone agonist vs antagonist [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(1): 177-185.
- [16] Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, et al. Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(1): 44-53.
- [17] Davey P, Kirby MG. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice [J]. *World J Urol*, 2021, 39(2): 307-315.
- [18] George G, Garmo H, Scailteux LM, et al. Risk of cardiovascular disease following gonadotropin-releasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: Real-world evidence from five databases [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(9): 2203-2211.
- [19] Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2465-2474.
- [20] Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer; The STRIVE Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2098-2106.
- [21] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(5): 424-433.
- [22] Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2): 153-163.

- atic review and meta-analysis[J]. *Am J Infect Control*, 2018, 46(12):e81-e90.
- [37] Maharjan G, Khadka P, Siddhi Shilpakar G, et al. Catheter-Associated Urinary Tract Infection and Obstinate Biofilm Producers[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2018, 2018:7624857.
- [38] Subramanian P, Shanmugam N, Sivaraman U, et al. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterised patients in Pondicherry, India[J]. *Australas Med J*, 2012, 5(7):344-348.
- [39] Holá V, Ruzicka F, Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 59(3):525-528.
- [40] Baan AH, Vermeulen H, van der Meulen J, et al. The effect of suprapubic catheterization versus transurethral catheterization after abdominal surgery on urinary tract infection; a randomized controlled trial[J]. *Dig Surg*, 2003, 20(4):290-295.
- [41] Bochicchio GV, Joshi M, Shih D, et al. Reclassification of urinary tract infections in critically ill trauma patients; a time-dependent analysis [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2003, 4(4):379-385.
- [42] Cardosi RJ, Cardosi RP, Grendys EC Jr, et al. Infectious urinary tract morbidity with prolonged bladder catheterization after radical hysterectomy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(2):380-383; discussion 383-384.
- [43] Esclarín De Ruz A, García Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury[J]. *J Urol*, 2000, 164(4):1285-1289.
- [44] Rogers RG, Kammerer-Doak D, Olsen A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the effect of nitrofurantoin monohydrate macrocrystals on the development of urinary tract infections after surgery for pelvic organ prolapse and/or stress urinary incontinence with suprapubic catheterization [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(1):182-187.
- [45] van der Kooi TI, de Boer AS, Manniën J, et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(2):271-278.
- [46] Wilde MH, Carrigan MJ. A chart audit of factors related to urine flow and urinary tract infection [J]. *J Adv Nurs*, 2003, 43(3):254-262.

(收稿日期:2021-10-28)

(上接第 799 页)

- [23] Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial[J]. *Eur Urol*, 2020, 78(3):347-357.
- [24] Lu-Yao G, Nikita N, Keith SW, et al. Mortality and Hospitalization Risk Following Oral Androgen Signaling Inhibitors Among Men with Advanced Prostate Cancer by Pre-existing Cardiovascular Comorbidities [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(2):158-166.
- [25] Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):983-992.
- [26] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4):352-360.
- [27] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2):138-148.
- [28] Donnell A, Judson I, et al. Hormonal impact of the 17 alpha-hydroxylase/C(17, 20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(12):2317-2325.
- [29] Lee HY, Chen HL, Teoh JY, et al. Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system; a systematic review with pairwise and network meta-analyses[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(1):244-252.
- [30] Verzoni E, Grassi P, Ratta R, et al. Safety of long-term exposure to abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer and concomitant cardiovascular risk factors[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2016, 8(5):323-330.
- [31] Jacobs EJ, Newton CC, Stevens VL, et al. Daily aspirin use and prostate cancer-specific mortality in a large cohort of men with nonmetastatic prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33):3716-3722.
- [32] Harrison MR, Jones LW. Exercise as treatment for androgen deprivation therapy-associated physical dysfunction: ready for prime time? [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(5):873-874.

(收稿日期:2021-11-29)