

索拉非尼心脏毒性的分子机制及防治策略研究进展

Research progress on the molecular mechanisms of sorafenib – induced cardiotoxicity and preventive strategies

刘志伟¹, 戴子茹², 李新忠²,
汤爽², 孙东升¹, 王敏²,
肖航², 李文兰¹, 孙桂波³

(1. 哈尔滨商业大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076; 2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193; 3. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所海南分所, 海南 海口 570311)

LIU Zhi – wei¹, DAI Zi – ru²,
LI Xin – zhong², TANG Shuang²,
SUN Dong – sheng¹, Wang Min²,
XIAO Hang², LI Wen – lan¹,
SUN Gui – bo³

(1. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, Heilongjiang Province, China; 2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China; 3. Hainan Branch, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Haikou 570311, Hainan Province, China)

基金项目: 海南省重点研发基金资助项目 (ZDYF2022SHFZ325)

作者简介: 刘志伟(2001 –), 男, 硕士研究生, 主要从事中药药理研究

通信作者: 李文兰, 研究员, 博士生导师
MP: 13936169153
E – mail: lwldzd@163.com
孙桂波, 研究员, 博士生导师
MP: 18600609235
E – mail: sunguibao@126.com

摘要: 索拉非尼作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 是晚期肝细胞癌、肾细胞癌及分化型甲状腺癌的核心治疗药物, 但其心脏毒性显著限制临床应用, 主要表现为高血压、心肌缺血、心力衰竭、心律失常及血栓 / 出血事件等, 严重影响患者预后。本文深入探讨了索拉非尼诱导心脏毒性的分子机制, 包括氧化应激与线粒体功能障碍、自噬失衡、核糖核酸(RNA)结合基序蛋白20(RBM20)介导的基因剪接异常、钙稳态失衡与心肌电生理异常等关键通路; 同时系统总结了临床防治策略, 涵盖高血压、心力衰竭等不良反应的预防、监测、干预与治疗措施。本研究为阐明索拉非尼心脏毒性的病理机制、优化临床用药安全性及改善患者生存质量提供了重要理论依据与实践参考。

关键词: 索拉非尼; 心脏损伤; 氧化应激; RNA 结合基序蛋白20; 钙稳态失衡

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2025. 22. 016

中图分类号: R979. 1

文献标志码: A

文章编号: 1001 – 6821 (2025) 22 – 3255 – 07

Abstract: As a multi – target tyrosine kinase inhibitor, sorafenib is the core therapeutic drug for advanced hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma and differentiated thyroid cancer. However, its cardiotoxicity significantly limits clinical application, mainly manifests in hypertension, myocardial ischemia, heart failure, arrhythmia, and thrombosis/hemorrhage events, which seriously affect the patient's prognosis. This paper deeply explores the molecular mechanisms of sorafenib inducing cardiotoxicity, including key pathways such as oxidative stress and mitochondrial dysfunction, autophagy imbalance, ribonucleic acid binding motif protein 20 (RBM20) mediated gene splicing abnormalities, calcium homeostasis imbalance and myocardial electrophysiological abnormalities; at the same time, a systematic summary of clinical prevention and treatment strategies, covering monitoring and intervention measures for adverse reactions such as hypertension and heart failure, as well as research progress in experimental therapeutic drugs.

Key words: sorafenib; cardiotoxicity; oxidative stress; RNA – binding motif protein 20; calcium homeostasis imbalance

索拉非尼作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制肿瘤细胞增殖及血管生成发挥抗肿瘤作用, 已成为广泛用于晚期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 和分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 的核心治疗药物^[1–2]。然而, 索拉非尼的心脏毒性问题显著限制了其临

床应用。其所致心脏毒性主要表现为高血压、心力衰竭和心肌缺血等严重心血管不良事件,对患者预后产生严重影响。临床研究表明,索拉非尼的心脏毒性引起的高血压发生率高达 17.9%^[3]。心肌缺血或梗死的发生率达 3%,长期安全性分析显示治疗相关心肌缺血为 2%,左心室收缩功能障碍为 1%^[4]。这些心血管不良事件可能导致治疗中断或剂量调整,进而显著影响癌症治疗效果和患者依从性。针对索拉非尼的心脏毒性;当前研究与治疗现状聚焦于预防、监测,干预和治疗。预防需评估患者心血管风险并优化基础状态;干预可调整剂量、暂停药物或使用心脏保护药物;治疗需针对严重毒性启动抢救,必要时永久停药^[5]。目前其毒性机制、风险评估及干预策略的研究尚存不足,本文将系统回顾研究进展,分析潜在机制与临床挑战,为安全用药提供依据。

1 索拉非尼心脏不良反应临床表现

1.1 高血压

索拉非尼通过抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等靶点,干扰血管生成和内皮功能,可能导致血管收缩和血压升高^[6]。临床研究表明,高血压是索拉非尼最常见的心血管不良反应之一,在接受索拉非尼治疗的患者中发生率高达 17.9%,其中部分患者可能出现严重高血压或高血压危象;轻中度高血压通常可通过抗高血压药物管理,但严重病例可能需要调整剂量或暂停治疗^[3]。

1.2 心肌缺血与心肌梗死

索拉非尼可能通过抑制 VEGFR 和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR),影响冠状动脉血流和心肌供血,导致心肌缺血;少数病例报道了索拉非尼治疗期间发生心肌梗死的情况,特别是在有心血管疾病史的患者中;这种毒性虽然发生率较低(约 1%~3%),但后果严重,可能危及生命^[7-8]。

1.3 心力衰竭与左心室功能障碍

索拉非尼相关心力活性氧(reactive oxygen species, ROS)衰竭发生率约 1%~4%,长期用药或老年患者更易出现,需通过心脏超声监测^[9]。其中右心衰竭主要表现为体循环淤血(颈静脉怒张、肝肿大、腹水、下肢水肿等),急性发作可伴低血压、意识模糊及心律失常;左心衰竭早期为运动耐力下降、劳力性呼吸困难,严重时出现肺水肿、端坐呼吸等,超声心动图可见左心室射血分数(ejection fraction, LVEF) < 50%及室壁运动异常^[10]。

1.4 出血事件发与血栓形成

索拉非尼可能通过抑制血管生成、干扰血管内皮功能及影响血小板功能,增加出血(含罕见的心包积液/出血)与血栓形成(如肺栓塞、深静脉血栓)风险,两类事件发生率约 5%~10%,需密切监测凝血功能^[11-12]。

2 索拉非尼心损伤分子机制

2.1 氧化应激与线粒体功能障碍

索拉非尼引发的氧化应激导致 ROS 水平显著升高,这与心脏毒性机制的多个方面相关联^[13]。例如暴露于索拉非尼的心肌细胞中,氧化应激增强,同时钙稳态遭到破坏——表现为舒张期细胞内钙水平的升高以及钙瞬变的改变,这些变化可能直接导致心室功能障碍^[14]。心肌细胞内 ROS 的增加进一步促进了细胞死亡途径的激活,这使得氧化应激成为介导细胞损伤的关键因素。

在索拉非尼相关心脏毒性中,线粒体途径是氧化应激作用的主要靶点。研究证实,索拉非尼可直接损害线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)中复合物 I(还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)脱氢酶)、II(琥珀酸脱氢酶)和 III(细胞色素 bc1 复合体)的功能^[15]。导致线粒体呼吸效率下降及 ATP 合成能力受限,进而引发心肌细胞能量代谢障碍,影响心脏正常收缩功能。提示心肌细胞更易因索拉非尼暴露发生线粒体结构与功能的不可逆损伤。

氧化应激还可通过激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)加剧心脏损伤。在氧化应激条件下, CaMK II 活性过度增强,一方面促进心肌细胞钙超载,如通过增强肌浆网钙通兰尼碱受体 2(ryanodine receptor 2, RyR2)的舒张期泄漏,另一方面破坏线粒体的动态平衡,如促进线粒体裂变、抑制融合,双重作用导致心肌细胞结构与功能进一步受损^[16]。

索拉非尼与其他信号通路的交叉作用进一步增加了心脏毒性的复杂性。例如,其可抑制蛋白激酶 B/雷帕霉素哺乳动物靶蛋白(protein kinase B / mammalian target of rapamycin, AKT/mTOR)等对细胞存活至关重要的信号通路活性,削弱心肌细胞的生存能力;同时,抑制 neuregulin-1/ErbB4/ErbB2 信号通路可能导致心肌细胞旁分泌功能障碍,加剧心脏损伤^[17]。此外,内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)通路也被证实参与索拉非尼诱导的心脏不良反应,其与氧化应激的相互作用(如 ERS 通过激活 ASK1-JNK 通路促进 ROS 生成)形成了“氧化应

激-内质网应激”的正反馈循环^[18]。

总的来说,氧化应激作为索拉非尼心脏毒性的核心驱动因素,通过与线粒体功能障碍、CaMKII 激活、自噬失衡、AKT/mTOR 抑制及内质网应激等机制的交叉调控,形成多维度损伤网络,最终导致心肌细胞凋亡、能量代谢障碍及心脏功能异常。

2.2 自噬失衡

自噬作为细胞清除受损细胞器(如线粒体、内质网)及错误折叠蛋白的核心稳态机制,对维持心肌细胞结构完整性与功能稳定性至关重要。在索拉非尼暴露下,自噬动态平衡的破坏成为心脏毒性的关键病理环节,其失衡模式具有心肌细胞特异性,与肿瘤细胞的自噬调控存在显著差异。

在心肌细胞中,索拉非尼可特异性抑制细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路的磷酸化激活,直接阻断自噬起始复合物的磷酸化组装过程。这导致:①自噬体成核与延伸受阻,微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 表达量仅上调;②自噬溶酶体融合障碍,溶酶体相关蛋白转运效率下降,自噬底物蛋白 p62 (sequestosome 1, SQSTM1/p62) 在心肌细胞中累积上调^[19]。表明自噬的抑制加剧了细胞凋亡,特别是在心肌细胞中。由于心肌细胞高度依赖自噬清除氧化损伤的线粒体(线粒体自噬),p62 积累会导致受损线粒体无法及时降解,ROS 泄漏增加,进而通过激活 Bcl-2 相关 X 蛋白/Bcl-2 同源拮抗剂/杀伤蛋白介导的线粒体凋亡通路,加速心肌细胞死亡。

索拉非尼可同步抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase / protein kinase b, PI3K/AKT) 信号通路,间接降低雷帕霉素哺乳动物靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的磷酸化水平,理论上可解除其对 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 的抑制,激活自噬。但是,心肌细胞与肿瘤细胞的通路优先级存在本质差异:静息状态下,心肌细胞依赖 ERK1/2 通路维持线粒体稳态,因此 ERK1/2 抑制对自噬的阻断作用强于 PI3K/AKT 通路的激活效应。PI3K/AKT 通路的微弱激活无法补偿自噬体成熟障碍,最终表现为心肌细胞自噬流整体受损,与肿瘤细胞中“PI3K/AKT 主导的自噬抑制”形成机制分异^[3]。此外,索拉非尼可通过抑制内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78 (binding immunoglobulin protein, BiP),触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),激活肌醇需

求酶 1 α -X 盒结合蛋白 1 (inositol-requiring enzyme 1 α -X-box binding protein 1, IRE1 α -XBP1) 与蛋白激酶 R 样内质网激酶-真核起始因子 2 α (protein kinase r-like endoplasmic reticulum kinase-eukaryotic initiation factor 2 α , PERK-eIF2 α) 通路。其中,PERK-eIF2 α 的磷酸化激活可上调 Beclin-1、ATG5 等自噬相关基因的转录,在自噬早期促进自噬体成核。但需注意,持续 ER 应激会引发损伤模式转换:心肌细胞中白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子大量释放,通过以下途径放大心脏毒性:①过度自噬消耗心肌细胞内细胞器资源,加速细胞凋亡;②炎症因子激活 NF- κ B 通路,抑制线粒体复合物 IV 活性,协同氧化应激加剧能量代谢障碍;③白细胞介素 6 通过 JAK-STAT 通路抑制自噬受体蛋白(如视神经蛋白)表达,进一步阻断线粒体自噬清除,形成“自噬紊乱-炎症损伤”的恶性循环^[20]。

2.3 RBM20 介导的基因剪接异常

RBM20 是心脏特异性高表达的 RNA 结合蛋白,通过识别肌联蛋白等基因 pre-mRNA 中的 CU 富集元件,招募剪接体复合物调控选择性剪接^[21]。以肌联蛋白为例:肌联蛋白作为心肌肌节的核心分子,其肌联蛋白 N2B 亚型结构域的可变剪接由 RBM20 直接调控——RBM20 可促进肌联蛋白基因第 41 号外显子跳跃,使心肌细胞表达 N2B 型肌联蛋白异构体(占人心肌肌联蛋白的 80%),维持心肌细胞低顺应性、高收缩力的力学特性^[22]。当 RBM20 功能异常(如索拉非尼诱导其表达下调),肌联蛋白剪接模式紊乱,导致心肌细胞硬度降低、被动张力异常,触发心肌功能障碍(如扩张型心肌病表型)^[23]。

索拉非尼可通过双重机制干扰 RBM20 介导的基因剪接调控:一方面,抑制 RBM20 启动子区的转录因子结合,导致心肌细胞中 RBM20 蛋白表达量下调;另一方面,通过激活泛素-蛋白酶体通路,加速 RBM20 蛋白降解^[3]。RBM20 功能受损直接导致肌联蛋白等基因剪接异常:肌联蛋白异构体比例失衡,破坏心肌肌节的收缩-舒张偶联结构,使心肌细胞被动张力增加、主动收缩力下降^[24]。与此同时,索拉非尼通过抑制线粒体复合体 III,增加活性氧产生,造成线粒体结构和功能异常,降低三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成能力^[13],还抑制心脏保护性环氧二十碳三烯酸合成花生四烯酸环氧合酶,减少保护性脂质介质生成,进一步加剧心脏损伤^[14];这些因素共同作用,致使心肌细胞出现肌节蛋白表达紊乱、肌节延长、收缩力下降

等结构与功能异常,恶化血流动力学。

2.4 钙稳态失衡与心肌电生理异常

索拉非尼通过干扰心肌细胞钙动力学诱发心脏毒性,核心表现为快速可逆的负性肌力作用,其机制与胞质钙稳态失衡密切相关。具体来看,索拉非尼可降低肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)钙负荷及磷酸化磷酸受纳蛋白(phospholamban, PLB)水平,而 PLB 的磷酸化状态是调控肌浆网钙 ATP 酶活性的关键:PLB 磷酸化时能解除对肌浆网钙 ATP 酶(sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} - ATPase, SERCA)的抑制,促进肌浆网钙重摄取;其去磷酸化则会直接导致 SERCA 活性下降,进而引发钙瞬态异常,最终影响心肌收缩功能^[20]。与此同时,索拉非尼可激活 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(CaMK II)通路,该激酶通过调节心肌收缩性和兴奋性参与心脏生理功能调控,其活性增强会促进舒张期钙从 SR 异常泄漏,进而形成钙超载;这种钙稳态失衡可诱发心肌细胞电活动紊乱,为致心律失常基质的形成提供条件,甚至可能引发致命性心律失常^[25]。基于人诱导多能干细胞衍生心肌细胞(human induced pluripotent stem cell, hiPSC - CMs)的

研究进一步证实,索拉非尼可下调 RNA - 146a(microRNA - 146a, *miR* - 146a)的表达,而该 RNA 是维持心肌细胞钙处理功能的重要分子,其表达抑制会导致 PLB 和锚蛋白 2(ankyrin 2, ANK2)表达上调,这两种蛋白的异常积累会加剧钙稳态失衡和收缩功能障碍,且实验证实敲低这些蛋白可显著减轻索拉非尼诱导的负性肌力作用,明确验证了其介导毒性的关键角色^[26]。

长期暴露于索拉非尼还会诱导钙处理蛋白表达的适应性异常重塑,尤其影响钙离子通道,导致舒张期钙水平持续升高和收缩功能进行性恶化^[27]。更复杂的是,索拉非尼可升高心肌细胞 ROS 水平,引发的氧化应激不仅直接损伤心脏组织,还能通过促进钙经 RyR2 通道泄漏及损害线粒体功能进一步加剧钙处理障碍,形成“氧化应激 - 钙紊乱”的恶性循环,最终导致心肌细胞坏死或凋亡^[28]。见表 1。

3 索拉非尼心脏毒性防治策略

3.1 心脏毒性的预防:降低风险基线

在开始索拉非尼治疗前,应重点关注两部分人群:①患者是否曾有高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常等心血管疾病史;②是否存在糖尿病、高脂血症、

表 1 索拉非尼心脏毒性分子靶点

Table 1 Sorafenib cardiac toxicity molecular targets

机制类别	核心分子 / 通路关键效应
氧化应激与线粒体功能障碍	1. 氧化应激相关通路:通过引发氧化应激,激活细胞凋亡途径,破坏钙稳态 ^[13] ; 2. 线粒体呼吸链通路:损害线粒体电子传递链功能,影响线粒体呼吸及 ATP 合成 ^[15] ; 3. CaMK II 相关通路:氧化应激下 CaMK II 活性增强,促进钙超载并破坏线粒体动态 ^[16] ; 4. AKT/mTOR 通路:损害其活性,影响细胞存活和生长 ^[3] ; 5. 内质网应激通路(IRE1 α - XBP1 轴):激活该轴,参与心脏不良反应 ^[18] ;
自噬失衡	1. ERK1/2 通路:抑制该通路,损害自噬,加剧细胞凋亡 ^[3] ; 2. PI3K/AKT/mTOR 通路:抑制 PI3K/AKT,间接降低 mTORC1 磷酸化,激活 ULK1 促进自噬,同时该通路受 ERK1/2 抑制影响,导致心肌细胞自噬受损 ^[3] ; 3. 内质网应激通路:抑制 GRP78,激活该通路,促进自噬体形成,引发炎症因子上调 ^[20] ; 4. 炎症相关通路:上调白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子,加重心脏毒性 ^[20] ;
RBM20 介导的基因剪接异常	1. 基因剪接通路:降低 RBM20 表达,影响肌联蛋白等靶基因的正常剪接,导致心肌细胞功能障碍 ^[21] ; 2. 线粒体功能相关通路:抑制线粒体复合体 III,增加活性氧产生,影响线粒体结构和功能及 ATP 生成 ^[13] ; 3. 脂质介质合成通路:抑制 CYP2J,减少保护性脂质介质生成,加剧心脏损伤 ^[14] ;
钙稳态失衡与心肌电生理异常	1. 钙处理相关通路:导致 PLB 去磷酸化,降低 SERCA 活性,影响钙瞬态反应和心肌收缩力 ^[20] ; 2. CaMK II 相关通路:激活该通路,促进舒张期钙从肌浆网泄漏,引发钙超载和电生理异常 ^[25] ; 3. microRNA 调控通路:下调 microRNA - 146a,使其对 PLB、ANK2 的调控异常,导致钙稳态受损和收缩功能障碍 ^[26] ; 4. 离子通道相关通路:长期使用导致钙离子通道、RyR2 等离子通道重塑,影响钙稳态和心肌功能 ^[28] ;

ATP: Adenosine triphosphate; CaMKII: Calcium/Calmodulin - dependent Protein Kinase II; PI3K/AKT/mTOR: Phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase b/mammalian target of rapamycin; AKT/mTOR: Protein Kinase B/Mammalian Target of Rapamycin; IRE1 α - XBP1 axis: Inositol - Requiring Enzyme 1 α - X - Box Binding Protein 1 axis; ERK1/2: Extracellular Signal - Regulated Kinase 1/2; mTORC1: Mammalian Target of Rapamycin Complex 1; ULK1: UNC - 51 - Like Kinase 1; ERK1/2: Extracellular Signal - Regulated Kinase 1/2; PI3K/AKT/mTOR: Phosphatidylinositol 3 - Kinase/Protein Kinase B/Mammalian Target of Rapamycin; GRP78: Glucose - Regulated Protein 78; RBM20: RNA Binding Motif Protein 20; CYP2J: Cytochrome P450 2J; PLB: Phospholamban; SERCA: Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase; miRNA: microRNA; miR - 146a: microRNA - 146a; ANK2: Ankyrin B; RyR2: Ryanodine Receptor 2.

肥胖、吸烟等心血管危险因素;此外,既往接受过蒽环类药物或胸部放疗的患者也应视为高风险人群^[20]。

用药前常规完善心电图、超声心动图(评估左心室射血分数)、血压监测、血脂及血糖检测,以明确心脏功能基线^[29]。射血分数评估心功能的关键指标,正常射血分数通常 $>50\%$ 。对于严重心功能不全(射血分数 $<50\%$)、未控制的高血压(收缩压 >160 mmHg或舒张压 >100 mmHg)或急性冠脉综合征患者,需谨慎评估用药必要性,必要时应推迟治疗,直至基础疾病得到有效控制^[30]。

用药过程中,应避免与其他具有心脏毒性的药物联用:例如蒽环类化疗药(如阿霉素)、曲妥珠单抗等^[31]。若因治疗必须联合使用,应缩短监测间隔并密切关注患者心功能变化^[32]。同时,慎用可能升高血压的药物:如非甾体抗炎药,以防叠加高血压风险^[20]。

此外,还需指导患者低盐饮食、规律运动(避免剧烈运动)、戒烟限酒,以减少心血管负担^[33]。强调血压自我监测的重要性,并教会患者识别心悸、胸痛、呼吸困难等早期心脏毒性症状^[34]。

3.2 心脏毒性的监测:早期识别异常

在治疗初始阶段(前6周),应每周监测血压;待血压稳定后,可每2~4周监测1次;对于血压波动较大或高风险患者,可考虑动态血压监测^[20]。对于高风险患者,心功能监测频率需进一步强化,可缩短至每1~2个月进行心功能监测,此外,需常规随访心电图,若患者出现胸痛、胸闷、心悸等症状,应立即开展心肌酶谱(如肌钙蛋白I/T)、冠脉CT或冠状动脉造影检查^[29-34]。

对于高风险人群,可同步监测B型钠尿肽或N末端B型钠尿肽前体^[29];这些生物标志物的升高可能提示早期心功能损伤,尤其在射血分数尚未明显下降时具有预警价值。而针对低风险患者(无基础心脏病、基线检查正常):仅需常规监测血压、ECG及症状即可^[33]。而针对高风险患者(有基础心脏病或危险因素):需强化监测频率,联合超声心动图和生物标志物进行全面评估^[-32-33]。

3.3 心脏毒性的干预:及时阻断进展

基于患者心血管风险等级,建立分层量化监测体系,明确各层级监测指标组合、频率及预警阈值,提升临床可操作性:对于高风险人群(有心血管病史/基线射血分数 $<53\%$ /既往蒽环类用药史):每4周检测B型钠尿肽(预警阈值: >100 pg $\cdot$ mL⁻¹) + 肌钙蛋白I(预警阈值: >0.04 ng $\cdot$ mL⁻¹);每8周行心脏超声,整体纵向应变预警阈值为较基线下降 $>10\%$;每12周复查动态心电图,警惕心律失常;中风险人群(有糖

尿病/高血压等危险因素):每8周检测B型钠尿肽 + 肌钙蛋白I;每12周行心脏超声,整体纵向应变预警阈值为较基线下降 $>15\%$;每16周复查常规心电图;低风险人群(无基础病/基线检查正常):每12周检测B型钠尿肽;每16周行心脏超声;每20周复查常规心电图,仅当出现心悸、胸痛等症状时加测肌钙蛋白^[5]。

3.4 心脏毒性的治疗:针对严重并发症

当出现严重心脏毒性(如急性心肌梗死、心力衰竭、恶性高血压)时,需立即启动针对性治疗,必要时停用索拉菲尼。恶性高血压(≥ 3 级):应立即静脉使用降压药物(如硝普钠、乌拉地尔)快速控制血压,目标为1 h内将血压降至160/100 mmHg以下,并在24~48 h内逐步降至正常范围^[20]。若血压难以控制或已出现靶器官损害,应考虑永久停用索拉菲尼。急性心肌缺血/梗死:应立即停用索拉菲尼。给予抗血小板治疗(阿司匹林 + 氯吡格雷)、抗凝(低分子肝素)、硝酸酯类药物缓解症状。同时紧急行冠脉造影评估血管狭窄程度,必要时进行经皮冠状动脉介入治疗。后续肿瘤治疗需多学科会诊(心内科 + 肿瘤科),评估是否换用其他心脏毒性较低的药物^[32]。研究提示,索拉菲尼诱导的心肌缺血可能与冠状动脉痉挛有关,少数病例中也观察到冠状动脉狭窄^[35]。心力衰竭(射血分数 $<40\%$):也应永久停用索拉菲尼。给予心力衰竭标准化治疗:利尿剂(如呋塞米)、 β 受体阻滞剂(如美托洛尔)、醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯)^[4]。严重者需住院治疗,必要时使用正性肌力药物(如多巴酚丁胺)或机械辅助装置;心力衰竭管理流程中,ACEI/ARB和 β 受体阻滞剂是基石药物,当射血分数

表2 索拉菲尼心脏毒性防治中的治疗药物

Table 2 Therapeutic drugs in the prevention and treatment of cardiotoxicity of sorafenib

治疗药物	作用
卡托普	控制索拉菲尼诱导的高血压 ^[20]
氯沙坦	逆转了索拉菲尼-诱发心脏参数的变化 ^[36]
呋塞米	减少液体潴留,缓解心脏负荷 ^[4]
β 受体阻滞剂	如卡维地洛降低心率和血压 ^[20]
多巴酚丁胺	增强心脏收缩力 ^[4]
醛固酮拮抗剂	如螺内酯治疗晚期心力衰竭 ^[4]
阿司匹林	预防动脉血栓事件 ^[35]
恩格列净	减轻索拉菲尼诱导的心肌炎症和毒性 ^[37]
ATF4	抑制铁死亡来预防索拉菲尼诱导的心脏毒性 ^[2]
靶向ATF3	抑制ATF3,提高Slc7a11表达,降低索拉菲尼诱导的心脏毒性 ^[38]
橙皮素	抑制TLR4/NLRP3信号通路 ^[39]
美托洛尔	逆转索拉菲尼的心脏毒性 ^[20]

ATF4: Activating transcription factor 4; ATF3: Activating transcription factor 3; Slc7a11: Solute carrier family 7 member 11.

低于35%时,还可考虑矿物皮质激素受体拮抗剂和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂^[9]。

4 讨论

索拉非尼作为晚期肝细胞癌、肾细胞癌及分化型甲状腺癌治疗的核心靶向药物,其抗肿瘤疗效已得到充分证实,但心脏不良反应的高发性与严重性显著制约了临床应用。本文系统梳理了索拉非尼心脏毒性的临床表现、分子机制及防治策略,揭示出其心脏毒性是多维度病理过程共同作用的结果。

在临床表现上,索拉非尼心脏不良反应以高血压为最常见类型(发生率30%~80%),同时可引发心肌缺血/梗死、心力衰竭、血栓/出血事件等严重并发症,部分病例甚至进展为心源性休克,直接威胁患者生命。

分子机制层面,索拉非尼心脏毒性的核心在于多通路的协同紊乱,以氧化应激为核心纽带。ROS早期抑制ERK1/2,阻碍自噬起始复合物组装,同时异常激活Beclin-1致自噬失衡,受损线粒体堆积又反向促ROS生成;ROS还借CaMKII磷酸化、CHIP泛素化双重抑制RBM20,致Titin剪接异常。自噬失衡引发的炎症与RBM20异常导致的肌节损伤协同,加剧钙稳态失衡,形成“氧化应激-自噬-RBM20-钙紊乱”的级联反馈,最终导致心肌功能衰竭。

临床防治方面,当前策略已形成“预防-监测-干预-治疗”的完整体系:在预防阶段,通过基线心血管风险评估筛选高风险人群,并强化基础疾病管控;监测阶段依托血压监测、心脏超声及生物标志物实现早期预警;干预阶段依据毒性分级实施个体化方案,包括采用ACEI控压、辅酶Q10等心肌保护措施;治疗阶段则针对恶性高血压、急性心梗等急危重症启动多学科协作紧急处理,必要时永久停药。

尽管现有研究已取得一定进展,仍存在诸多待解决的问题:如各分子机制间的级联反应细节(如氧化应激如何精确调控自噬与RBM20剪接)尚未完全阐明;临床缺乏特异性生物标志物与个体化风险预测模型,难以实现精准防控;实验性治疗药物的临床转化仍需验证其与索拉非尼的代谢兼容性 & 长期安全性。

未来研究应聚焦三方面:一是利用单细胞测序、共培养模型等技术解析机制间的交叉调控网络,明确关键干预靶点;二是通过多中心队列研究开发“分子标志物+临床特征”的联合预测模型,提升风险分层精度;三是推动实验性药物的临床试验,探索其与索拉非尼联用的最佳方案,为临床提供更精准的心脏保护策略。四是开发特异性更高的生物标志物,并推进个体化治疗方案的精准实施。

综上,索拉非尼心脏毒性的研究需进一步整合基础机制与临床实践,通过深化机制认知、优化防治手段、推动药物研发,最终实现抗肿瘤治疗与心血管安全的平衡,为改善患者生存质量与预后提供科学依据。

参考文献:

- [1] 刘建军, 占波, 陈志钢, 等. 索拉非尼对肝癌大鼠癌组织中血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(17): 2631—2634.
- [2] JIANG H, WANG C, ZHANG A, *et al.* ATF4 protects against sorafenib-induced cardiotoxicity by suppressing ferroptosis [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113280, 2022-06-17 [2025-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35724508>.
- [3] LIU S, YUE S, GUO Y, *et al.* Sorafenib induces cardiotoxicity through RBM20-mediated alternative splicing of sarcomeric and mitochondrial genes [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2023, 198: 107017, 2023-11-23 [2025-04-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38006979>.
- [4] DENG Z, XIAO S, HE Y Y, *et al.* Sorafenib-induced cardiovascular toxicity: A cause for concern [J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2025, 410: 111388, 2025-01-29 [2025-07-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39889871>.
- [5] MAKAVOS G, IKONOMIDIS I, PALIOS J, *et al.* Cardiac imaging in cardiotoxicity: A focus on clinical practice [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(5): 1175—1187.
- [6] MOLLER N B, BUDOLFSEN C, GRIMM D, *et al.* Drug-induced hypertension caused by multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, lenvatinib and axitinib) in renal cell carcinoma treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4712.
- [7] NDJITOYAP NDAM A W, HELLES M L, KOWO P M, *et al.* Acute coronary syndrome occurring in a sub-Saharan patient treated with a reduced dose of sorafenib for an unresectable hepatocellular carcinoma: Case report [J]. *Open J Gastroenterol*, 2020, 10(3): 45—51.
- [8] CHOWDHURY M, OSBORN E A. Physiological assessment of coronary lesions in 2020 [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2020, 22(1): 1.
- [9] TSUTSUI H. Recent advances in the pharmacological therapy of chronic heart failure: Evidence and guidelines [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238: 108185, 2022-04-09 [2025-05-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35413307>.
- [10] PALAZZUOLI A, RUOCCO G, AMBROSIO A P. Heart failure and left ventricular ejection fraction: A necessary but imperfect partnership [J/OL]. *Heart Fail Rev*, 2025, 2025-09-27 [2025-09-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41015636>.
- [11] FALCO L, TESSITORE V, CICCARELLI G, *et al.* Antioxidant properties of oral antithrombotic therapies in atherosclerotic disease and atrial fibrillation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(6): 1185.
- [12] FRANCZYK B, RYSZ J, LAWINSKI J, *et al.* Cardiotoxicity of selected vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with renal cell carcinoma [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1): 181.

- [13] MA W, LIU M, LIANG F, *et al.* Cardiotoxicity of sorafenib is mediated through elevation of ROS level and CaMKII activity and dysregulation of calcium homeostasis [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 126(2): 166–180.
- [14] ZHANG Y, YAO B, GUO Y, *et al.* Sorafenib reduces the production of epoxyeicosatrienoic acids and leads to cardiac injury by inhibiting CYP2J in rats [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223: 116169, 2024 – 03 – 27 [2025 – 04 – 16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38548244>.
- [15] BOUITBIR J, PANAJATOVIC M V, KRAHENBUHL S. Mitochondrial toxicity associated with imatinib and sorafenib in isolated rat heart fibers and the cardiomyoblast H9c2 cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2282.
- [16] GRABOWSKA M E, CHUN B, MOYA R, *et al.* Computational model of cardiomyocyte apoptosis identifies mechanisms of tyrosine kinase inhibitor – induced cardiotoxicity [J/OL]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 155: 66–77, 2021 – 03 – 03 [2025 – 03 – 12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33667419>.
- [17] BOTTINOR W, PARIKH A, JAHANGIR E. Emerging cancer therapies and cardiovascular risk [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(4): 837–845.
- [18] WANG H, WANG Y, LI J, *et al.* Three tyrosine kinase inhibitors cause cardiotoxicity by inducing endoplasmic reticulum stress and inflammation in cardiomyocytes [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 147.
- [19] LIANG F, ZHANG K, MA W, *et al.* Impaired autophagy and mitochondrial dynamics are involved in sorafenib – induced cardiomyocyte apoptosis [J/OL]. *Toxicology*, 2022, 481: 153348, 2022 – 10 – 06 [2025 – 05 – 12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36209947>.
- [20] LI J, ZHANG L, GE T, *et al.* Understanding sorafenib – induced cardiovascular toxicity: Mechanisms and treatment implications [J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 829–843, 2024 – 03 – 18 [2025 – 05 – 06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38524877>.
- [21] GREGORICH Z R, ZHANG Y, KAMP T J, *et al.* Mechanisms of RBM20 cardiomyopathy: Insights from model systems [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2024, 17(1): e004355, 2024 – 01 – 30 [2025 – 06 – 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38288598/>.
- [22] LI N, HANG W, SHU H, *et al.* RBM20, a therapeutic target to alleviate myocardial stiffness via titin isoforms switching in HFpEF [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 928244, 2022 – 06 – 16 [2025 – 05 – 06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35783855>.
- [23] VAKHRUSHEV Y, KOZYREVA A, SEMENOV A, *et al.* RBM20 – associated ventricular arrhythmias in a patient with structurally normal heart [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(1): 94.
- [24] CELIK S, HYREFELT L, CZUBA T, *et al.* Antisense transcripts regulate titin alternative splicing and sarcomere function in human induced pluripotent stem cell – derived cardiomyocytes [J]. *Circulation*, 2022, 127(4): 629–642.
- [25] SONG Z, SONG H, LIU D, *et al.* Overexpression of MFN2 alleviates sorafenib – induced cardiomyocyte necroptosis via the MAM – CaMKII δ pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1267–1285.
- [26] YANG H Y, LIN F Z, YANG H W, *et al.* The effect of Sirt1 deficiency on Ca²⁺ and Na⁺ regulation in mouse ventricular myocytes [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6762–6772.
- [27] ZHANG W, DONG E, ZHANG J, *et al.* CaMKII, ‘jack of all trades’ in inflammation during cardiac ischemia/reperfusion injury [J/OL]. *J Mol Cell Cardiol*, 2023, 184: 48–60, 2023 – 10 – 07 [2025 – 04 – 16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37813179>.
- [28] MCMULLEN C J, CHALMERS S, WOOD R, *et al.* Sunitinib and imatinib display differential cardiotoxicity in adult rat cardiac fibroblasts that involves a role for calcium/calmodulin dependent protein kinase II [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 630480, PMC7882511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33598481>.
- [29] BERGLER – KLEIN J. Cardiotoxicity—current recommendations of prevention and treatment [J]. *memo – Magazine of European Medical Oncology*, 2021, 15(1): 67–71.
- [30] RAISI – ESTABRACH Z, MURPHY A C, RAMALINGAM S, *et al.* Cardiovascular considerations before cancer therapy: Gaps in evidence and JACC: Cardiooncology expert panel recommendations [J]. *JACC CardioOncol*, 2024, 6(5): 631–654.
- [31] SALEH Y, ABDELKARIM O, HERZALLAH K, *et al.* Anthracycline – induced cardiotoxicity: Mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(5): 1159–1173.
- [32] SLIVNICK J, VALLAKATI A, ADDISON D, *et al.* Personalized approach to cancer treatment – related cardiomyopathy [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, 17(2): 43–55.
- [33] BROBERG A M, GEISLER J, TUOHINEN S, *et al.* Prevention, detection, and management of heart failure in patients treated for breast cancer [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, 17(6): 397–408.
- [34] KOLBUS J, ADEOLA M T, TIPTON J M, *et al.* Enhancing nurse competence in early recognition of cardiotoxicity [J]. *Cardiooncology*, 2024, 10(1): 62.
- [35] SAYEGH N, YIRERONG J, AGARWAL N, *et al.* Cardiovascular toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(4): 269–280.
- [36] 曹培, 张志清. 基于代谢组学的抗癌药物心脏毒性研究状况 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(05): 752–756.
- [37] LIU C H, HO Y C, LEE W C, *et al.* Sodium – glucose co – transporter – 2 inhibitor empagliflozin attenuates sorafenib – induced myocardial inflammation and toxicity [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(11): 4844–4858.
- [38] LI Y, YAN J, ZHAO Q, *et al.* ATF3 promotes ferroptosis in sorafenib – induced cardiotoxicity by suppressing Slc7a11 expression [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 904314, 2022 – 09 – 23 [2025 – 06 – 06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36210815>.
- [39] ZAAFAR D, KHALIL H M A, RASHEED R A, *et al.* Hesperetin mitigates sorafenib – induced cardiotoxicity in mice through inhibition of the TLR4/NLRP3 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0271631, 2022 – 08 – 09 [2025 – 06 – 06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944026/>.