

酪氨酸激酶抑制剂致心脏毒性机制的研究进展

Mechanisms of tyrosine kinase inhibitors – induced cardiotoxicity: A research update

左康家^{1a}, 张晓丽^{1a}, 梅永明^{1a},
张 瑶^{1a}, 王晓春^{1b}

(1. 遵义医科大学 附属医院, a. 临床医学公共
实验中心; b. 老年医学科, 贵州 遵义 563000)

ZUO Kang – jia^{1a}, ZHANG Xiao – li^{1a},
MEI Yong – ming¹, ZHANG Yao^{1a},
WANG Xiao – chun^{1b}

(1. a. The Public Experimental Center of
Medicine; b. Department of Geriatrics,
Affiliated Hospital of Zunyi Medical
University, Zunyi 563000, Guizhou
Province, China)

基金项目: 贵州省科技厅基础研究计划项目(黔
科合基础 – ZK[2023]一般 553); 遵
义市科技计划项目(遵市科合 HZ 字
(2023)201 号)

作者简介: 左康家(1991 –), 男, 实验师, 主要从
事抗肿瘤药物心血管毒性研究

通信作者: 王晓春, 副主任医师

Tel: (0851)28608094

E – mail: 2001ji20108@163.com

摘要: 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)是一类肿瘤治疗靶向药物,其通过特异性阻断 EGFR、VEGFR、BCR – ABL 等信号通路发挥抗肿瘤作用。该类药物的临床应用显著改善了肿瘤患者的生存期,然而,TKIs 在抗肿瘤时常诱发左室功能障碍、恶性心律失常等心脏毒性,这些心脏毒性已成为临床治疗过程中的重要挑战。TKIs 致心脏毒性的机制涉及靶点依赖性损伤、非靶点损伤效应及电生理紊乱等。近年来,一些新兴机制被发现与 TKIs 导致的心脏毒性有关,包括代谢重编程、非编码 RNA 调控、肠道菌群 – 心脏轴等。本文旨在系统回顾 TKIs 致心脏毒性的作用机制,为未来探究 TKIs 致心脏毒性的新兴机制提供方向,新型干预药物的研发提供理论基础。

关键词: 酪氨酸激酶抑制剂; 心脏毒性; 代谢重编程; 非编码 RNA; 肠道菌群 – 心脏轴

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.010

中图分类号: R979.1; R1 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)10-1409-08

Abstract: Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are targeted anticancer drugs that block signaling pathways like EGFR, VEGFR, and BCR – ABL. While they have greatly improved cancer patient survival, frequently cause cardiotoxic effects such as left ventricular dysfunction and life – threatening arrhythmias—problems that pose a growing challenge in clinical practice. The mechanisms behind this toxicity include on – target damage, off – target effects, and electrical disturbances in the heart. Newly discovered mechanisms—such as metabolic reprogramming, non – coding RNA regulation, and the gut microbiota – heart axis—have also been linked to TKIs – induced cardiotoxicity. This article aims to systematically review the mechanism of TKIs – induced cardiotoxicity, provide directions for future exploration of the emerging mechanisms of TKIs – induced cardiotoxicity, and provide a theoretical basis for the development of new intervention drugs.

Key words: tyrosine kinase inhibitors; cardiotoxicity; metabolic reprogramming; non – coding RNA; gut microbiota – cardiac axis

酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)是改变了恶性肿瘤治疗格局的一类靶向药物,显著改善肿瘤患者的生存质量和预后^[1]。TKIs 通过特异性阻断表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、BCR – ABL(breakpoint cluster region –

Abelson)等相关通路来发挥抗肿瘤效应^[2]。自首个 TKIs—伊马替尼被批准用于治疗慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)以来,5 年生存率从化疗时代的不足 30% 跃升至 90% 以上^[3-5],目前已有至少 50 种 TKIs 用于治疗 CML、非小细胞肺癌、胃肠道间质瘤和人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阳性乳腺癌等,成为癌症治疗的核心手段之一^[6]。尽管 TKIs 在恶性肿瘤的治疗中具有不可否认的生存获益优势,但其治疗过程中诱导的心血管不良事件却威胁着患者的生命安全,其潜在的心脏毒性风险越来越引起临床医生的关注。研究表明,接受 TKIs 治疗的患者中,约 23% 出现高血压^[7],并且,左室功能障碍、恶性心律失常和心力衰竭等风险也逐渐增加^[8-9]。因此,对 TKIs 致心脏毒性的机制研究至关重要。近年来,代谢重编程、非编码 RNA 调控、肠道菌群-心脏轴等在 TKIs 介导的心脏毒性中发挥着重要的作用。本文旨在整合近年来 TKIs 心脏毒性的相关机制研究,阐述 TKIs 致心脏毒性的作用,为未来防治 TKIs 致心脏毒性新型干预药物的研发提供新的理论基础。

1 TKIs 致心脏毒性的临床表现

1.1 心脏结构与功能损伤

研究显示,伊马替尼、舒尼替尼可能通过抑制血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR),干扰心肌细胞修复机制,导致心肌纤维化和心脏肥大^[10-11]。TKIs 对心脏功能的损害主要表现为左室射血分数下降和舒张功能障碍^[12]。一项对 10 647 名接受 TKIs 治疗的各种恶性肿瘤患者的临床试验荟萃分析显示,无症状左室功能障碍的综合发生率为 2.4%^[13];另一项对 6 935 名患者的荟萃分析结果表明,接受舒尼替尼治疗的患者中,4.1% 的患者发生充血性心力衰竭^[14],而索拉非尼在临床试验中导致 2.7% 左右的心肌缺血^[15];阿昔替尼可能通过抑制 VEGF 信号通路导致冠状动脉微循环障碍,引发心肌缺血和收缩功能受损^[16]。上述研究表明,TKIs 引起的心脏结构损伤主要表现在心肌细胞死亡、心脏纤维化,进而引起心脏舒缩功能降低。提示在使用该类药物时对患者心脏功能的监测应作为新常态。

1.2 心脏血管毒性

TKIs 常见的血管毒性包括高血压、血管内皮功能障碍及血栓形成等。研究表明,血管内皮细胞中 VEGF 通路的抑制可导致高血压、血管通透性改变、出血和血栓形成^[17],这可能与抑制内皮一氧化氮合酶

(nitric oxide synthase, eNOS)、减少一氧化氮(NO)产生、氧化应激、内皮素系统激活等有关。一项回顾性研究表明在一线化疗后接受阿昔替尼治疗的晚期肾癌患者,结果显示,尽管 63.6% 的患者基线时有高血压,但 81.8% 的患者出现了阿昔替尼诱导的高血压、36.4% 的患者出现了需要紧急治疗的 3 级高血压^[18],并且 TKIs 诱导的高血压是肾细胞癌患者预后不良的危险因素^[19],在 lenvatinib 治疗肝癌的第 1 周,血压升高,特别是夜间血压的上升幅度明显高于日间血压,约 48% 的患者在治疗 1 周时根据第动态血压监测结果需要强化治疗高血压^[20]。提示接受 TKIs 治疗的肿瘤患者均应适当监测和管理血压。一项荟萃分析结果表明,接受二代 BCR-ABL TKIs(如尼洛替尼)治疗的患者中,23.3% 的患者至少出现 1 次动脉阻塞事件,包括心肌梗死、脑梗塞等^[21]。提示,在采用二代 BCR-ABL TKIs 进行抗癌治疗时,预防性干预可能对减少动脉阻塞事件的发生具有重要的现实临床意义。

1.3 心脏电生理异常

研究表明,接受 TKIs 治疗的部分患者临床上常出现心律失常,包括 QT 间期延长、房颤(atrial fibrillation, AF)等^[22]。研究发现大多数 TKIs(吉非替尼、伊马替尼、索拉非尼等)显著增加了 QT 间期。回顾性研究表明,接受尼罗替尼、达沙替尼等治疗的 618 名癌症患者,28.8% 的患者报告有 QT 间期延长,5% 的患者出现了危及生命的并发症,包括尖端扭转型室性心动过速和心源性猝死^[23]。此外,伊鲁替尼治疗慢性淋巴细胞白血病期间的 AF 发生率较高^[24]。依鲁替尼治疗中,16.3% 患者新发 AF,14.3% 患者出现高负担 AF,这促进了患者主要不良心血管事件和死亡率的发生^[25]。提示,在采用 TKIs 进行治疗时,定期进行心电图检测、甚至在高危人群进行早期干预对恶性心律失常的发生或延缓其进展对患者的总体生存期及生活质量具有重要作用,同时,需开展大规模多中心随机研究为临床提供更加坚实的证据,基于此后续还可依靠人工智能大模型对用药患者进行预测,提高早期辨识率,为早期临床干预提供依据。

1.4 其他心脏毒性

研究表明,TKIs 除了导致高血压、动脉硬化、AF 外,还与心肌炎、心包填塞等相关。一项病例报告研究表明,3 例接受伊鲁替尼的患者发生了危及生命的心肌炎、大量心包积液和胸腔积液^[26]。此外,其他研究也报告了伊马替尼治疗后导致的心包积液^[27]。尽

管该类特殊的心脏毒性报告较少,但因其发病急,病情危重,仍然值得临床医师关注。

2 不同类别 TKIs 的毒性谱差异

2.1 VEGFR - TKIs

舒尼替尼、索拉非尼等常用于肾细胞癌、肝癌等实体肿瘤的治疗^[28]。据报道,VEGFR - TKIs 心脏毒性的发生率在 3% - 30%,其常见的不良反应为高血压,约 19% - 47% 的患者发生 VEGF 抑制相关的高血压,1% - 10% 的患者出现有症状的心力衰竭,且发生充血性心力衰竭的风险增加 2.69 倍^[29],VEGFR - TKIs 作用于 VEGF 受体细胞,影响微血管内皮细胞的存活,其最常见的不良反应是高血压^[30]。因此,VEGFR - TKIs 类药物在发挥抗肿瘤作用的同时,通过影响微血管内皮细胞功能,显著增加了心血管不良反应(尤其是高血压和心力衰竭)的风险,因此在临床应用时需加强心血管监测与管理。

2.2 EGFR - TKIs

EGFR 是肿瘤细胞增殖和存活的重要调节因子,在多种肿瘤中高表达,与不良预后相关。吉非替尼、奥希替尼等可抑制 EGFR 的激酶活性,阻断其下游信号通路,发挥抗肿瘤作用,广泛应用于非小细胞肺癌^[30]。据报道,奥希替尼相关的心脏毒性率为 4.7% - 21.64%^[31],差异较大的原因可能与人群特征和给药时间等有关。常见的心脏毒性为 QT 间期延长(发生率约 10%),其次为左心室射血分数下降和心力衰竭^[32],且这些心脏毒性症状可单独或同时发生。针对 EGFR - TKIs 引起的单一或多种心脏毒性谱,提示临床医生更应重视,尽可能的早期识别,减轻因药物剂量累积导致的突发性心脏事件。

2.3 BCR - ABL - TKIs

包括一代伊马替尼、二代尼洛替尼、达沙替尼和三代普纳替尼等,主要用于治疗慢性髓性白血病。伊马替尼是首个被批准用于治疗 CML 的 TKIs,极大程度地提高了 CML 患者的 10 年总生存率,然而多数患者因其极大的耐药性而被迫停药。与伊马替尼相比,达沙替尼、普纳替尼具有更大的血管毒性。在 PACE 试验的中位随访 12 个月时,6% 的患者发生冠状动脉事件,3% 的患者发生脑血管事件,4% 的患者发生外周血管事件;在 28 个月时,累积事件分别为 10%、7% 和 7%,并且心血管事件发生的信号以普纳替尼剂量依赖性方式发生。此外,有 1/4 的患者出现治疗后高血压;严重动脉闭塞事件的 5 年发生率高达 26%,而伊马替尼的事件发生率仅 2.1%^[33-34]。

2.4 多靶点 TKIs

安罗替尼是一种新型多靶点 TKIs,广泛应用于肿瘤患者。研究表明,安罗替尼通过上调 ANP、BNP、c - Myc 和 Cleaved Caspase3 水平、增加活性氧聚集和激活内质网应激而诱导心肌细胞凋亡^[35]。回顾性研究表明,接受安罗替尼治疗的患者中,97% 的患者出现治疗后高血压,40% 的患者进展为 3 级高血压,且一氧化氮、内皮素 - 1、微血管稀疏、选择性血管收缩和肾损伤的改变被认为是安罗替尼诱导高血压的潜在机制^[36-37],此外,安罗替尼可能通过内皮细胞功能受损诱发心绞痛、心肌梗死等冠脉疾病^[38]。对于多靶点 TKIs 临床应用,由于其药物靶点较多,同时亦可通过作用非癌组织中相应的靶标,这所导致的药物毒性损失范围更广,对心脏而言内皮细胞的损伤,心肌细胞的死亡可导致心脏舒缩功能障碍,长此以往,心脏泵功能逐渐降低,甚至导致急性或末期心力衰竭。相较于单一靶点 TKIs 药物,分辨药物导致的心脏毒性或其他组织的细微变化,觉醒抗癌治疗策略的整体观念。这就对临床工作者提出了更高的要求,如何更早、更高效的识别并果断干预可能是后续研究者进行研究的方向。

3 TKIs 致心脏毒性的剂量依赖性与个体差异性

研究表明,TKIs 在安全性和有效性方面存在高度个体间差异。动物实验研究表明,高剂量舒尼替尼导致的血压升高更显著^[39]。最近一项通过综合转录组学、机制数学建模和培养的人心肌细胞生理分析等多种互补的方法研究了 TKIs 诱导的心脏毒性机制,结果表明不同细胞系在离子通道的上调或下调方面存在差异,解释了 TKIs 处理的细胞对低钾血症的反应不同,说明个体间的差异会影响 TKIs 诱导不同的心脏毒性反应^[40]。WANG 等^[41]研究选取 8 种有不同程度心脏毒性报道的 TKIs,分析人心肌细胞在不同剂量和时间下对 TKIs 的表型和转录组反应,结果显示舒尼替尼、索拉非尼等导致的心脏毒性与剂量依赖和个体差异相关,并且具有潜在心血管风险的患者更易发生心脏毒性事件^[42],上述研究提示临床实践需个体化评估治疗风险。

4 TKIs 导致心脏毒性的分子机制

4.1 靶点依赖性损伤

4.1.1 VEGFR 信号通路抑制

VEGFR - TKIs 通过抑制血管内皮生长因子受体抑制肿瘤血管生成,从而发挥抗肿瘤效应,但其对心血管系统的破坏同样显著。生理状态下,VEGFR 信号通路通过激活 PI3K/Akt/eNOS 途径促进内皮细胞

分泌一氧化氮(NO)^[43],维持毛细血管密度和心肌灌注^[44],反之,在TKIs抗肿瘤过程中可能通过抑制PI3K/Akt/eNOS信号通路从而影响心脏功能。临床研究发现,接受舒尼替尼治疗的患者冠状动脉血流储备显著降低^[45],且与心脏舒张功能下降呈正相关^[46]。研究表明,VEGFR还可通过抑制血小板衍生生长因子受体影响心肌细胞功能。某些假说认为VEGFR通路抑制引起高血压与内皮素1释放增加、血管稀疏、系膜细胞生存降低和动脉僵硬增加有关,同时认为使用钙通道阻滞剂有助于舒尼替尼导致的血压升高^[29],并且联合使用NO供体(如硝酸异山梨酯)可部分恢复心肌灌注^[47],提示VEGFR-NO轴可能成为心脏毒性的一个干预靶点,对于该信号通路在心脏毒性中的作用,结合当前网络药理学技术在实践中的应用,在后续研究中可通过网络药理学可能探索多种或多靶点有效药物应用于此。

4.1.2 EGFR/ErbB2 通路抑制

ErbB2,即人表皮生长因子受体2(又称HER2),被NRG-1等配体激活,在20%-25%的乳腺癌中过表达,靶向HER2的药物治疗后显著提高了乳腺癌等患者的生存率^[48]。然而,其导致的心脏毒性往往导致患者被迫停药。EGFR-TKIs导致的心脏毒性以QT间期延长、左室射血分数下降和心力衰竭为主,相关学者认为其机制可能与抑制ErbB2(或HER2)、PI3K/Akt通路等相关^[49]。研究表明,靶向HER2的药物抑制HER2/NRG1二聚体的形成,导致心肌细胞线粒体ROS增加,抑制PI3K/Akt和Ras/MAPK通路,导致细胞凋亡^[48]。EGFR/ErbB2通路抑制后引起的ROS升高,经典信号通路PI3K/Akt和Ras/MAPK通路的抑制为解释EGFR-ErbB2心肌细胞凋亡以及后续心脏毒性的研究提供了参考,该靶点依耐性损伤是否与心脏内信号传导机制的互作或者串扰有关,那么是否还有更多的未被揭示的关联度更密切的传导机制参与心脏损伤的过程可能为后续阐释这一损伤过程中的病理生理机制提供思路;更深入的研究是,探索心脏组织中有无与之相拮抗的信号,对正反两向机制的探索可能为后续心脏保护制剂的研发提供更多的基础理论参考。

4.2 非靶点依赖性机制

4.2.1 氧化应激与细胞凋亡

研究表明,吉非替尼致Caspase-3和p53的mRNA和蛋白质表达水平呈浓度依赖性增加,氧化应激标记物和活性氧也增加,且吉非替尼抑制体外和体内大鼠心肌细胞EGFR活性和Akt细胞含量,增加

PTEN和FoxO3a基因表达和细胞含量,促进心肌细胞肥大和凋亡^[50-51]。奥希替尼可降低心肌细胞活力、诱导凋亡,降低小鼠射血分数,还会增加心脏脑钠肽表达和凋亡相关蛋白比值,同时电生理研究显示奥希替尼处理的小鼠出现2:1房室传导阻滞和房颤易感性增加,其机制可能与奥希替尼显著抑制促存活的ERK信号通路直接诱导细胞凋亡有关^[52]。

氧化应激作为抗癌药物心脏毒性机制中的经典,常导致细胞凋亡,但是作为经典,氧化应激参与包括细胞凋亡、铁死亡等在内的多种细胞死亡的,未来可能会有更多的细胞死亡方式被发现,那么对于阐明TKIs引起氧化应激参与心脏毒性的机制任重道远。

4.2.2 自噬与内质网应激

研究表明,与BCR-ABL-TKIs相关的心脏毒性可直接或间接导致线粒体损伤和功能障碍,内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、线粒体应激、心肌细胞线粒体呼吸链损伤、线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)和其他激酶的产生增加被认为是BCR-ABL-TKIs导致心脏毒性的潜在机制^[53]。此外,达沙替尼和索拉非尼通过凋亡和自噬在心脏毒性中起主要作用^[54]。普纳替尼等可诱导大鼠原代心肌细胞内质网应激,在大鼠心脏中激活内质网应激下游的IRE1 α -XBP1s轴,诱导瞬时活性氧生成,随后发生脂质过氧化^[41]。

4.2.3 炎症反应

TKIs通过靶向治疗发挥抗癌作用,但其诱导的全身免疫炎症反应却是心脏毒性重要的非靶点机制。研究发现,接受TKIs治疗的非小细胞肺癌患者外周血中促炎因子、白介素IL-17A、IL6和NLRP3水平升高,且与肿瘤进展和不良预后相关^[55],一项针对舒尼替尼通过激活NF- κ B信号通路上调NLRP3表达致心肌损伤^[56]。动物研究表明普纳替尼引起心脏毒性的机制可能通过激活NLRP3/IL-1 β 信号通路,导致全身炎症和过度的心功能障碍。TANG等^[57]研究表明,普纳替尼可使大鼠肠系膜动脉内皮细胞中赖氨酸乙酰转移酶7表达上调,通过H3K14乙酰化和NF- κ B信号通路导致内皮细胞衰老和炎症反应,进而引起血管毒性和高血压,上述研究提示抑制TKIs引起的炎症反应可能成为TKIs治疗过程中减轻心脏毒性的途径。

5 新兴机制

5.1 代谢重编程

代谢重编程指肿瘤的代谢特性在肿瘤进展中发

生改变。近年来研究表明,索拉非尼可通过扰乱心肌细胞能量代谢诱发心肌功能障碍^[58]。TKIs 对人体心肌细胞反应不同,索拉非尼治疗后,氧化磷酸化下调,导致线粒体能量学严重缺陷,细胞通过上调需氧糖酵解来适应,这提示心肌细胞对 TKIs 有代谢重编程的适应性反应^[59]。CML 小鼠研究表明,TKIs 治疗导致祖细胞糖酵解和氧化磷酸化动态变化,并且影响代谢基因的表达。TKIs 治疗后的糖酵解关键步骤(Hk1、Hk2、Pfk1 和 Ldhd)、TCA 循环(Pdk1 和 Idh3a)、谷氨酰胺分解(Gls)、FAO(Acadl、Acadm、Acat1 和 Acly)以及葡萄糖和谷氨酰胺转运(Slc38a1 和 Slc2a3)的特定基因的表达降低,与 HIF-1 活性的增强相关^[59-60]。TKIs 能够引起心肌细胞的代谢重塑,扰乱能量代谢生理过程,对线粒体的毒性作用导致活性氧过剩、ATP 产生减少,能量供应不足,进而导致细胞内钙超载,最终导致心房肌细胞代谢重塑、电信号传导重塑、机械性重塑,从而诱导房颤、高血压及收缩功能障碍等^[61]。上述研究提示代谢干预可能成为心脏毒性防治策略之一,代谢组学、蛋白组学等的盛行对研究 TKIs 心脏毒性这一过程提供了更为强有力的技术支撑。

5.2 非编码 RNA 调控

基因组生物学的研究进展表明,大部分基因被转录成非编码 RNA(ncRNA),这些 RNA 被认为对肿瘤、心血管疾病有重要作用^[62]。研究显示,PI3K/AKT 信号通路 EGFR-TKIs 导致的心脏毒性有关,该通路的上游受体、调节因子和下游分子可以受 lncRNA 调节,该调节信号可能导致耐药和心肌功能受损^[63]。氧化应激和 DNA 损伤被认为是癌症不同治疗中介导心脏毒性的关键因素,microRNA(miRNA)是细胞增殖、细胞死亡和细胞凋亡的关键调节因子,其失调与心脏重塑和毒性有关^[64]。目前关于 VEGFR-TKIs 非编码 RNA 调控心脏毒性的直接证据甚少,但间接证据显示靶向 VEGF 抗肿瘤药物贝伐珠单抗降低心肌细胞氧化应激和细胞凋亡相关的 14-3-3 γ 的表达,且与 MiR-140-5p、MiR-9 显著相关^[65]。上述结果提示,非编码 RNA 在 TKIs 中的调控作用可能为后续研究的升华提供思路,同时,microRNA 作为相对稳定的小分子,未来作为 TKIs 心脏毒性的早期、进展期筛查标志物和治疗靶点具有广阔前景,而这依赖于基础科研与临床实践的有效衔接,基础科研的不断探索,特别是大规模临床实验的筛选验证,为未来转化研究夯实基础。

5.3 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶激活

ROCK(Rho-associated protein kinase, Rho 相关激酶)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞迁移、血管收缩、炎症反应等生理和病理过程中发挥关键作用。研究表明,与接受伊马替尼和对照组的患者相比,接受二代和三代 TKIs 患者的 ROCK 活性高出 1.6 倍,这与 Ph(+)白血病患者心脏毒性发生率增加相关,使用 ROCK 抑制剂逆转了内皮通透性和内皮一氧化氮合酶相关的内皮功能障碍,可能改善 BCR-ABL 心脏毒性^[66]。研究表明,达沙替尼和普纳替尼以 ROCK 依赖性方式损害了内皮细胞功能,并且 ROCK 抑制是保护内皮免受这些药物不利影响的潜在靶点。因此,外周血单核细胞的 ROCK 活性可能是 BCR-ABL TKIs 治疗患者出现心血管风险的生物标志物^[67]。

5.4 肠道菌群-心脏轴

肠道微生物群-药物相互作用与癌症治疗疗效和相关不良事件有关。研究发现伊马替尼导致患者肠道菌群多样性和组成发生改变,一些有益菌(如双歧杆菌属、乳杆菌属)的丰度降低,而一些条件致病菌(如肠球菌属、葡萄球菌属)的丰度增加^[68]。肠道微生物群相关代谢产物(如胆汁酸、氧化三甲胺等)对 EGFR 通路、VEGF 通路的活性具有调节作用,补充益生菌后有助于提高 TKIs 疗效^[69]。肠道菌群及其代谢产物在心血管疾病发生发展中具有重要作用,其中氧化三甲胺可通过激活炎症小体和 NF- κ B 信号通路,加速动脉粥样硬化,而短链脂肪酸(SCFAs)参与心肌修复、血压调节和炎症控制,对心脏健康有重要作用^[70]。此外,肠道菌群还可通过影响自主神经系统、血小板聚集和内皮功能障碍等间接影响心血管健康^[71]。研究证实,TKIs 通过肠道微生物相关通路增加心脏内源性代谢产物,如索拉非尼、厄洛替尼通过肠道菌群相关途径导致心脏 6-羟基烟酸、牛磺酸等减少,进而导致收缩功能障碍^[72],但关于 TKIs 引起肠道菌群变化进而导致心脏微细结构和功能的相关研究较少,未来仍需进一步验证,特别是当前转录组、代谢组以及蛋白质组学等技术的快速发展可能为这一亟待探索的新领域提供强有力的支撑,为开发新机制的防治手段提供基础理论。

总之,TKIs 致心脏毒性是一个由靶点抑制启动、经氧化应激枢纽放大、并借代谢重塑及系统因子持续演进的级联交互过程。首先,TKIs 通过抑制 VEGFR、EGFR/ErbB2 等靶点,阻断 PI3K/Akt/

eNOS 等通路,直接导致线粒体活性氧(ROS)爆发;ROS 升高作为核心枢纽,一方面激活 Caspase-3/p53 通路诱导凋亡、触发内质网应激及自噬性细胞死亡],另一方面通过 NF- κ B/NLRP3 信号轴启动炎症反应,释放的促炎因子又可反过来进一步增加 ROS 生成,形成氧化应激-炎症正反馈循环。在持续损伤下,心肌细胞发生代谢重编程导致能量代谢障碍,同时非编码 RNA(miRNA)通过表观调控参与凋亡及氧化应激相关基因的表达,两者共同将急性损伤推向慢性功能障碍。此外,TKIs 异常激活 ROCK 激酶破坏内皮屏障并反馈增强氧化应激,而肠道菌群代谢产物(如氧化三甲胺)则通过血液循环远程激活 NF- κ B/NLRP3 通路,构成系统性放大网络。综上,TKIs 致心脏毒性的各机制间并非孤立,而是通过“ROS-炎症”反馈、代谢-表观交互及全身性信号串联形成多层级的交互网络。

6 总结与展望

肿瘤靶向治疗时代,TKIs 导致的心脏毒性是不可忽视的重要临床问题。目前临床防治策略仍以对症处理为主,但基于机制研究的精准干预措施(靶向 NLRP3 或 miRNA)已显现出向临床运用转化的潜力。本文比较系统地综述了从氧化应激等经典机制到新兴通路的研究进展,揭示了多靶点作用与多器官交互影响的复杂性,代谢重编程、非编码 RNA 调控及肠道菌群-心脏轴等机制的发现,为探究 TKIs 的心脏毒性相关机制提供了全新视角,对 TKIs 心脏毒性的预测和个体化防治提供了新的思路。未来研究应整合代谢组、单细胞转录组多组学技术和新的药物毒理类器官模型,以加速临床应用的转化,同时,通过大规模前瞻性研究对新型生物标志物进行验证,探索基于新兴靶点的抗炎药物联合代谢调节剂联合治疗策略,以期为患者高质量远期预后提供具有现实临床意义的可靠证据。

参考文献:

[1] EKRAM J, RATHORE A, AVILA C, *et al.* Unveiling the Cardiotoxicity Conundrum: Navigating the Seas of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies [J]. *Cancer Control*, 2024, 31: 10732748241285755.

[2] HUANG L, JIANG S, SHI Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020) [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):143.

[3] DRUKER B J, GUILHOT F, O'BRIEN S G, *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23):2408-2417.

[4] HOCHHAUS A, LARSON R A, GUILHOT F, *et al.* Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10):917-927.

[5] CORTES J E, JIANG Q, WANG J, *et al.* Treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia in patients randomized to dasatinib or imatinib after suboptimal responses to 3 months of imatinib therapy: Final 5-year results from DASCERN [J]. *Haematologica*, 2024, 109(10):3251-3260.

[6] SHYAM SUNDER S, SHARMA U C, POKHAREL S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: Pathophysiology, mechanisms and clinical management [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):262.

[7] LIU B, DING F, LIU Y, *et al.* Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):67661-67673.

[8] KENIGSBERG B, WELLSTEIN A, BARAC A. Left Ventricular Dysfunction in Cancer Treatment: Is it Relevant? [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(2):87-95.

[9] GANATRA S, SHARMA A, SHAH S, *et al.* Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(12):1491-1500.

[10] TOUYZ R M, HERRMANN J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018, 2:13.

[11] PACKARD R. Cardiac fibrosis in oncologic therapies [J]. *Curr Opin Physiol*, 2022, 29:100575.

[12] KARAKULAK U N, ALADAG E, HEKIMSOY V, *et al.* Four-Dimensional Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Systolic Functions in Patients with Chronic Myeloid Leukaemia Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(3):216-223.

[13] DOBBIN S, PETRIE M C, MYLES R C, *et al.* Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(1):71-100.

[14] RICHARDS C J, JE Y, SCHUTZ F A, *et al.* Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25):3450-3456.

[15] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.

[16] TAN S, DAY D, NICHOLLS S J, *et al.* Atherosclerotic Cardiovascular Risk with Combination Avelumab and Axitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29):3467-3469.

[17] BARACHINI S, BUDA G, PETRINI I. Cardiovascular Toxicity of Antineoplastic Treatments in Hematological Diseases: Focus on Molecular Mechanisms to Improve Therapeutic Management [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(6):1574.

[18] KADOWAKI H, ISHIDA J, AKAZAWA H, *et al.* Axitinib Induces and Aggravates Hypertension Regardless of Prior Treatment With Tyrosine Kinase Inhibitors [J]. *Circ Rep*, 2021, 3(4):234-240.

- [19] GADD M, PRANAVAN G, MALIK L. Association between tyrosine – kinase inhibitor induced hypertension and treatment outcomes in metastatic renal cancer [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2020, 3(5): e1275.
- [20] SAITO K, FUJII H, KONO K, *et al.* Changes in blood pressure during treatment with the tyrosine kinase inhibitor lenvatinib [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(1):325–331.
- [21] LI S, HE J, ZHANG X, *et al.* Cardiovascular adverse events in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib: A systematic review, Meta – analysis and integrative bioinformatics analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:966182.
- [22] SCOTT S S, GREENLEE A N, MATZKO A, *et al.* Intracellular Signaling Pathways Mediating Tyrosine Kinase Inhibitor Cardiotoxicity [J]. *Heart Fail Clin*, 2022, 18(3):425–442.
- [23] ABU RMILAH A A, LIN G, BEGNA K H, *et al.* Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(11):3160–3167.
- [24] MULDER T A, PEÑA – PÉREZ L, BERGLÖF A, *et al.* Ibrutinib Has Time – dependent On – and Off – target Effects on Plasma Biomarkers and Immune Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Hemasphere*, 2021, 5(5):e564.
- [25] GAMBRIL J A, GHAZI S M, SANSOTERRA S, *et al.* Atrial fibrillation burden and clinical outcomes following BTK inhibitor initiation [J]. *Leukemia*, 2024, 38(10):2141–2149.
- [26] ERBLICH T, MANISTY C, GRIBBEN J. Pericarditis and Cardiac Tamponade in Patients Treated with First and Second Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: An Underappreciated Risk [J]. *Case Rep Hematol*, 2024, 2024:2312182.
- [27] DONOVAN D J, SISKIND T, THANJAN M T, *et al.* Chylous pericardial effusion with cardiac tamponade in a child treated with imatinib [J]. *Cardiol Young*, 2023, 33(7):1217–1219.
- [28] LI W, FENG C, DI W, *et al.* Clinical use of vascular endothelial growth factor receptor inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 200:112482.
- [29] FRANCYK B, RYSZ J, ŁAWIŃSKI 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.
- [30] LAMB Y N. Osimertinib: A Review in Previously Untreated, EGFR Mutation – Positive, Advanced NSCLC [J]. *Target Oncol*, 2021, 16(5):687–695.
- [31] BAK M, PARK H, LEE S H, *et al.* The Risk and Reversibility of Osimertinib – Related Cardiotoxicity in a Real – World Population [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(2):167–176.
- [32] EWER M S, EWER S M. Perspective on the Cardiotoxicity of Third – Generation Targeted EGFRs in the Treatment of NSCLC [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(10):100233.
- [33] MANOUCHEHRI A, KANU E, MAURO M J, *et al.* Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events: From Mechanism to Patient Care [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2):301–308.
- [34] WU M D, MOSLEHI J J, LINDNER J R. Arterial Thrombotic Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1):3–10.
- [35] YANG L, ZHOU X, SUN J, *et al.* Reactive oxygen species mediate anlotinib – induced apoptosis via activation of endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):766.
- [36] ZHAO S, WANG P, YIN F, *et al.* Cardiovascular toxicity associated with the multitargeted tyrosine kinase inhibitor anlotinib [J]. *Tumori*, 2023, 109(2):186–196.
- [37] LV B, CHEN J, LIU X L. Anlotinib – Induced Hypertension: Current Concepts and Future Prospects [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(3):216–224.
- [38] LIU G, CHEN T, DING Z. Anlotinib – induced acute myocardial infarction: A case report and literature review [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4):3203–3207.
- [39] LANKHORST S, SEEVERS D, MARKÓ L, *et al.* Salt Sensitivity of Angiogenesis Inhibition – Induced Blood Pressure Rise: Role of Interstitial Sodium Accumulation? [J]. *Hypertension*, 2017, 69(5):919–926.
- [40] SHIM J V, XIONG Y, DHANAN P, *et al.* Predicting individual – specific cardiotoxicity responses induced by tyrosine kinase inhibitors [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1158222.
- [41] 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.
- [42] WONG J, SOH C H, WANG B, *et al.* Long – term risk of heart failure in adult cancer survivors: A systematic review and Meta – analysis [J]. *Heart*, 2024, 110(19):1188–1195.
- [43] FELIERS D, CHEN X, AKIS N, *et al.* VEGF regulation of endothelial nitric oxide synthase in glomerular endothelial cells [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(4):1648–1659.
- [44] KUPPUSWAMY S, ANNEX B H, GANTA V C. Targeting Anti – Angiogenic VEGF165b – VEGFR1 Signaling Promotes Nitric Oxide Independent Therapeutic Angiogenesis in Preclinical Peripheral Artery Disease Models [J]. *Cells*, 2022, 11(17):2676.
- [45] SEN F, YILDIZ I, BASARAN M, *et al.* Impaired coronary flow reserve in metastatic cancer patients treated with sunitinib [J]. *J BUON*, 2013, 18(3):775–781.
- [46] CATINO A B, HUBBARD R A, CHIRINOS J A, *et al.* Longitudinal Assessment of Vascular Function with Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(3):e004408.
- [47] MENG Z, GAI W, SONG D. Postconditioning with Nitrates Protects Against Myocardial Reperfusion Injury: A New Use for an Old Pharmacological Agent [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e923129.
- [48] YANG Z, WANG W, WANG X, *et al.* Cardiotoxicity of Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Targeted Drugs for Breast Cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:741451.
- [49] WU J, LU A D, ZHANG L P, *et al.* Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor – acute myeloid leukemia [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019, 40(1):52–57.
- [50] ALHOSHANI A, ALANAZI F E, ALOTAIBI M R, *et al.* EGFR Inhibitor Gefitinib Induces Cardiotoxicity through the Modulation of

- Cardiac PTEN/Akt/FoxO3a Pathway and Reactive Metabolites Formation: *In Vivo* and *In Vitro* Rat Studies [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(7):1719—1728.
- [51] KORASHY H M, ATTAFI I M, ANSARI M A, *et al.* Molecular mechanisms of cardiotoxicity of gefitinib *in vivo* and *in vitro* rat cardiomyocyte: Role of apoptosis and oxidative stress [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 252:50—61.
- [52] LI X, LIN S, HUANG J, *et al.* Osimertinib Induces Prolongation of Action Potential Duration via Downregulation of KCNN1 Expression: Exploring the Potential Mechanisms of Arrhythmia [J]. *Heart Rhythm*, 2025, 22(10):e990—e999.
- [53] SUN S, QIN J, LIAO W, *et al.* Mitochondrial Dysfunction in Cardiotoxicity Induced by BCR – ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors – Underlying Mechanisms, Detection, Potential Therapies [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2023, 23(7–8):233—254.
- [54] VAIDYA T, KAMTA J, CHAAR M, *et al.* Systems pharmacological analysis of mitochondrial cardiotoxicity induced by selected tyrosine kinase inhibitors [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2018, 45(3):401—418.
- [55] LEE K L, LAI T C, LEE W J, *et al.* Sustaining the Activation of EGFR Signal by Inflammatory Cytokine IL17A Prompts Cell Proliferation and EGFR – TKI Resistance in Lung Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(13):3288.
- [56] QUAGLIARIELLO V, BERRETTA M, BUCCOLO S, *et al.* Polydatin Reduces Cardiotoxicity and Enhances the Anticancer Effects of Sunitinib by Decreasing Pro – Oxidative Stress, Pro – Inflammatory Cytokines, and NLRP3 Inflammasome Expression [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:680758.
- [57] TANG L L, XU X Y, ZHANG M, *et al.* KAT7 contributes to ponatinib – induced hypertension by promoting endothelial senescence and inflammatory responses through activating NF – κ B signaling pathway [J]. *J Hypertens*, 2025, 43(5):827—840.
- [58] JENSEN B C, PARRY T L, HUANG W, *et al.* Effects of the kinase inhibitor sorafenib on heart, muscle, liver and plasma metabolism *in vivo* using non – targeted metabolomics analysis [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(24):4797—4811.
- [59] WANG H, SHEEHAN R P, PALMER A C, *et al.* Adaptation of Human iPSC – Derived Cardiomyocytes to Tyrosine Kinase Inhibitors Reduces Acute Cardiotoxicity via Metabolic Reprogramming [J]. *Cell Syst*, 2019, 8(5):412—426. e7.
- [60] QIU S, SHETH V, YAN C, *et al.* Metabolic adaptation to tyrosine kinase inhibition in leukemia stem cells [J]. *Blood*, 2023, 142(6):574—588.
- [61] YUKUN LI X P A R L E A. Tyrosine Kinase Inhibitor Antitumor Therapy and Atrial Fibrillation: Potential Off – Target Effects on Mitochondrial Function and Cardiac Substrate Utilization [J]. *Cardiovascular Innovations and Applications*, 2023, 8(1):1—9.
- [62] NUKALA S B, JOUSMA J, CHO Y, *et al.* Long non – coding RNAs and microRNAs as crucial regulators in cardio – oncology [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):24.
- [63] BERNASCONI R, KUSTER G M. Non – coding RNAs and their potential exploitation in cancer therapy – related cardiotoxicity [J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(2):296—315.
- [64] PELLEGRINI L, SILENO S, D'AGOSTINO M, *et al.* MicroRNAs in Cancer Treatment – Induced Cardiotoxicity [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):704.
- [65] SUN W, XU J, WANG L, *et al.* Non – coding RNAs in cancer therapy – induced cardiotoxicity: Mechanisms, biomarkers, and treatments [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:946137.
- [66] YU B, OSMAN A, SLADOJEVIC N, *et al.* Involvement of Rho – Associated Coiled – Coil Containing Kinase (ROCK) in BCR – ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitor Cardiovascular Toxicity [J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(3):371—383.
- [67] UPSHAW J N, TRAVERS R, JAFFE I Z. ROCK and Rolling Towards Predicting BCR – ABL Kinase Inhibitor – Induced Vascular Toxicity [J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(3):384—386.
- [68] IANIRO G, ROSSI E, THOMAS A M, *et al.* Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine – kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4333.
- [69] GONG L, YANG S, HUANG J, *et al.* Modulation of gut microbiota in targeted cancer therapy: Insights on the EGFR/VEGF/KRAS pathways [J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(12):1141—1155.
- [70] WITKOWSKI M, WEEKS T L, HAZEN S L. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):553—570.
- [71] SUMIDA K, KOVESDY C P. The gut – kidney – heart axis in chronic kidney disease [J]. *Physiol Int*, 2019, 106(3):195—206.
- [72] ZHAO Q, WU Z E, LI B, *et al.* Recent advances in metabolism and toxicity of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237:108256.

(本文编辑:冀希炜 收稿时间 2026 – 03 – 31)