

## 酪氨酸激酶抑制剂抗肿瘤治疗相关心脏毒性研究进展

袁铭, 刘彤\*

(天津医科大学第二医院心脏科, 天津市科委心血管疾病离子和分子功能重点实验室, 天津心脏病学研究所, 天津 300211)

**[摘要]** 与传统化疗相比, 靶向治疗可抑制与肿瘤发生和转移相关信号通路中的关键分子, 从而成为一种新的抗肿瘤治疗策略。酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 是目前治疗肾细胞癌、胃肠道间质瘤和胰腺癌等的多靶点抗肿瘤药物, 可靶向抑制癌基因相关受体酪氨酸激酶 (RTK)。值得注意的是, 排除恶性肿瘤本身导致的死亡, 治疗引起的相关不良心血管事件亦成为肿瘤患者死亡的主要原因。重点介绍几种小分子酪氨酸激酶抑制剂 (舒尼替尼、索拉菲尼、帕唑帕尼和阿西替尼) 相关的心脏毒性的发生率, 包括左室功能不全、缺血性心肌病、高血压和血栓栓塞事件, 并探讨这几种药物导致心脏毒性的可能分子机制。

**[关键词]** 肿瘤; 酪氨酸激酶抑制剂; 心脏毒性

**[中图分类号]** R541.9; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 07-0512-05

## Research Advance in Cardiotoxicity Associated with Tyrosine Kinases Inhibitor Therapy

YUAN Ming, LIU Tong

(Department of Cardiology, Second Hospital of Tianjin Medical University; Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease; Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China)

**[Abstract]** Compared with traditional chemotherapy, targeted cancer therapy is a novel strategy that inhibits the key molecules in signalling pathways involved in carcinogenesis and tumor metastasis. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are multi-targeted anti-cancer agents for the treatment of renal cell carcinoma, gastrointestinal stromal tumor and pancreatic cancer, and can exert targeted inhibition on oncogene-associated receptor tyrosine kinase (RTK). Interestingly, besides death related to the malignancy itself, chemotherapy-related adverse cardiovascular events are the leading cause of death in cancer patients. In this review, we focused on several small-molecule TKIs (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib) and the incidence of cardiotoxicities associated with their use, including left ventricular dysfunction, ischemic cardiomyopathy, hypertension and thromboembolic events, and summarized the potential molecular mechanisms of their adverse cardiovascular effects.

**[Key words]** tumor; tyrosine kinase inhibitor; cardiotoxicity

中国肿瘤整体发生率呈逐年增长趋势, 化疗是现代医学中最早、最常用的抗肿瘤方案之一, 其副作用较多; 此外, 放射治疗、手术、靶向治疗以及免疫抑制治疗可能会对心血管系统产生不利影响<sup>[1]</sup>。传统化疗药物副作用包括胃肠道症状、脱发以及致命的骨髓抑制等, 新型靶向药物通过干扰信号通路中的关键分子来抑制肿瘤的发生和转移, 副作用相对较少但也不容忽视。随着靶向药物的临床应用越来越普遍, 其相关心脏毒性引起了肿瘤科医生和心血管科医生的广泛关注<sup>[2]</sup>。

心脏毒性是抗肿瘤治疗中一种常见的不良反应, 根据抗肿瘤药物导致心脏毒性是否可逆, 可以将抗肿瘤

药物分为 I 型 (传统型) 和 II 型 (靶向型) 两大类。蒽环类药物是 I 型药物的代表, 蒽环类药物治疗与左室功能不全 (LVD) 和充血性心力衰竭 (CHF) 显著相关, 在接受过蒽环类药物治疗的患者中, 亚临床 LVD 的发生率高达 36%。I 型药物对心肌细胞的超微结构造成不可逆的损伤, 如空泡形成, 排列紊乱, 甚至坏死。曲妥珠单抗是 II 型药物的代表药物, 可导致心功能不全、心律失常等不良心脏事件。据报道, 单用曲妥珠单抗或联合用药所致心功能不全的发生率达 3%~64%, II 型药物可使心肌细胞发生良性超微结构改变, 心功能损伤可逆<sup>[3]</sup>。

人类激酶共有 518 种, 其中 90 种是酪氨酸激酶 (TK)<sup>[4]</sup>, 它们在维持细胞生长、分化、迁移和凋亡等动态平衡中发挥着核心作用<sup>[5-6]</sup>。TK 在肿瘤形成过程中也发挥重要作用, 将 TK 作为主要靶点已成为抗肿瘤治疗的新策略。抑制 TK 主要通过以下 2 种途径, 即单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase

**接受日期:** 2018-07-09

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 81570298); 天津市自然科学基金 (No. 16JCZDJC34900)

**\*通讯作者:** 刘彤, 教授;

**研究方向:** 心脏起搏与电生理, 肿瘤心脏病学;

**Tel:** 022-88328617; **E-mail:** liutongdoc@126.com

inhibitor, TKI), 单克隆抗体与细胞外 TK 受体结合, 阻断其功能; 小分子 TKI 与三磷酸腺苷 (ATP) 结合位点相互作用, 抑制细胞内蛋白激酶的活化。

小分子 TKI 的设计理念源自 ATP 类似物可阻断肿瘤细胞中受体酪氨酸激酶 (RTK) 的催化位点这一概念, 其对 TK 的 ATP 结合口袋有非常高的亲和力, 通过与 TK 的 ATP 结合口袋结合从而竞争性抑制酶的活性, 使得底物蛋白不能进入激酶位点或被磷酸化, 进而抑制细胞增殖。小分子 TKI 已彻底改变了包括慢性粒细胞性白血病、胃肠道间质瘤 (GIST)、肺癌和肾癌在内的多种恶性肿瘤的临床疗效<sup>[7-9]</sup>。然而, 由于 RTK 在维持正常细胞稳态中的重要作用, 小分子 TKI 可能导致多种心血管毒性, 包括 QT 间期延长、高血压、左室射血分数 (LVEF) 下降、充血性心力衰竭、急性冠状动脉综合征和心肌梗死等<sup>[10-11]</sup>, 但其相关心脏毒性的风险相对较低且耐受性良好。由于不良反应常为可逆性, 且缺乏累积剂量依赖性效应, 小分子 TKI 被暂定为 II 型药物。当然, 其分类尚需更多的活检资料及研究来确定<sup>[3]</sup>。本文将重点介绍几种典型的小分子 TKI——舒尼替尼、索拉菲尼、帕唑帕尼和阿西替尼相关心脏毒性的发生率, 包括左心室功能不全、缺血性心肌病、高血压和血栓栓塞事件, 并探讨这些药物发生心血管不良反应的可能分子机制。

## 1 舒尼替尼

舒尼替尼 (SU11248) 是一种口服小分子多靶点受体 TKI, 具有抗肿瘤和抗血管生成的双重作用, 于 2006 年获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于不能手术的晚期肾细胞癌 (RCC)、晚期胰腺内分泌肿瘤、慢性粒细胞白血病和伊马替尼耐药 GIST 等<sup>[12]</sup>, 于 2007 年 10 月在中国批准上市, 用于治疗晚期 RCC。舒尼替尼可靶向抑制血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、肥大/干细胞生长因子受体 (SCFR 或 c-Kit 或 CD117) 及 Fms 样酪氨酸激酶-3 (FLT-3) 等受体。

### 1.1 心脏毒性的发生率

舒尼替尼具有良好的耐受性, 其引发的不良事件被认为是可控的。其常见的心血管副作用包括高血压、QT 间期延长、血栓形成、LVD 和心力衰竭。一项针对接受舒尼替尼治疗的 GIST 患者的回顾性研究发现, 高达 20% 接受舒尼替尼治疗的患者 LVEF 显著下降, 高

血压 [ $> 150/100$  mmHg ( $1$  mmHg =  $0.133$  kPa)] 的发生率高达 47%, 8% 的患者出现临床症状显著加重的充血性心力衰竭; 许多患者直至治疗 2 年后才发生心血管不良反应, 存在心力衰竭、冠心病、低身体质量指数 (BMI) 等心血管病史或曾接受过心脏毒物暴露的患者风险更高<sup>[10, 13-14]</sup>。由于高血压是抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物使用过程中经常出现的不良反应, 建议在任何包括抗 VEGF 药物的治疗方案中都应严密监测患者的血压水平。另有研究显示, 舒尼替尼可以导致 QT 间期延长及心律失常<sup>[15]</sup>。除了上述常见的心脏毒性外, 最近有研究报道, 舒尼替尼治疗中也存在罕见的急性主动脉夹层现象<sup>[16]</sup>。

### 1.2 心脏毒性的可能机制

舒尼替尼诱导心脏损伤的完整分子机制尚不明确。目前已知的主要机制包括抑制 VEGFR 和 PDGFR 通路; 次要机制包括内皮素-1 系统的激活, SCFR 和一磷酸腺苷依赖的蛋白激酶 (AMPK) 的抑制等。

**1.2.1 抑制 VEGFR** VEGF 家族成员可与靶细胞表面的 RTK 结合, 通过转磷酸化作用进行二聚化和活化。VEGF 通过刺激血管生成, 从而促进肿瘤发展和转移, 其在心脏损伤后通过形成侧支循环以绕过阻塞血管而显示心肌保护作用, 最终增加心脏血液供应<sup>[17-19]</sup>。在非缺血性心肌病的动物模型中, 过度表达 VEGF 可以减轻细胞凋亡, 抑制凋亡信号通路并延缓心动过速心肌病的发展<sup>[20]</sup> (见图 1)。VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 均可被舒尼替尼所抑制。舒尼替尼可抑制肿瘤的血管生成和血液供应, 能量代谢旺盛的心脏通常更容易受到血液供应改变而导致损伤, 因此心血管系统对舒尼替尼损伤的敏感性高于其他器官。在小鼠模型中 VEGF-VEGFR 通路的抑制可导致毛细血管密度降低, 心脏代偿性肥厚能力下降, 导致左心室扩张和收缩功能障碍<sup>[17-18]</sup>。VEGF 是缺氧诱导因子 (HIF)-1 $\alpha$  的下游, HIF-1 $\alpha$  一旦激活就会导致细胞损伤。HIF 的长期激活会引起扩张型心肌病、与心内膜下心肌损伤相关的充血性心力衰竭、心肌细胞退化和纤维化, 以及肺淤血和肝淤血等<sup>[21]</sup>。

**1.2.2 抑制 PDGFR** 细胞表面 RTK-PDGFR 是调节细胞增殖和分化的重要因子, PDGFR 也在心肌细胞中表达。PDGFR 是舒尼替尼的作用靶点, 其在缺血性损伤的心脏保护中发挥作用, 也是在压力超负荷情况下血管生成所必需物质<sup>[22]</sup>。在小鼠动物模型中, 与对照组相

比, 暴露于经腹主动脉缩窄后负荷增加的心脏特异性缺失 *PDGFR-b* 的小鼠左心室扩张更严重, 心功能更差; *PDGFR-b* 基因敲除小鼠促存活信号通路激活受损, 压力超负荷后细胞凋亡增加, 促血管生成基因表达减少, 这些结果表明, *PDGFR-b* 在压力超负荷存在下对血管生成和心脏保护功能有重要影响<sup>[22]</sup>。

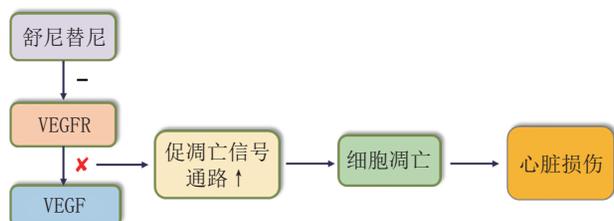


图1 舒尼替尼抑制 VEGF-VEGFR 通路  
Figure 1 Sunitinib inhibits VEGF-VEGFR pathway

**1.2.3 抑制 AMPK 和线粒体功能** 舒尼替尼对心肌细胞和心脏微血管内皮细胞的能量生成也有损害作用。AMPK 对心脏至关重要, 原因是心脏需要持续不间断的高能量供给来完成其功能。当细胞能量水平降低时, AMPK 被激活以通过分解代谢途径刺激 ATP 产生, 同时抑制无效的能量消耗途径<sup>[23]</sup>。舒尼替尼可阻碍小鼠心肌细胞在体内和体外对 AMPK 活性的恢复, 致其能量耗竭而导致细胞死亡<sup>[24]</sup>。舒尼替尼治疗的 RCC 患者和舒尼替尼治疗的小鼠心脏中均可见线粒体功能异常, 表现为线粒体肿胀、致密物沉积及基质空化等<sup>[25]</sup>。在乳鼠心肌细胞中发现线粒体膜电位下降以及细胞内 ATP 的消耗<sup>[25]</sup>。舒尼替尼处理的大鼠心肌细胞中复合体 I 和 II 依赖的呼吸率显著减少, 并且心脏微血管内皮细胞中的线粒体膜电位丧失<sup>[26]</sup>。然而, 线粒体损伤的具体分子机制尚不清楚。

## 2 索拉菲尼

索拉菲尼 (商品名为多吉美) 是另一种针对 VEGFR-2、PDGFR、Ras 相关因子 1 (RAF-1)、原癌基因 *B-Raf*、FLT-3 和 c-Kit 的多靶点小分子 TKI。索拉菲尼在 2005 年被 FDA 批准用于 RCC、肝细胞肝癌和高分化甲状腺癌的治疗<sup>[27]</sup>, 2006 年 9 月在国内被批准用于治疗晚期 RCC。索拉菲尼具有双重抗肿瘤作用, 一方面通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号转导通路直接抑制肿瘤的生长, 另一方面通过抑制 VEGFR 和 PDGFR 而阻断肿瘤新生血管的生成, 阻断肿瘤细胞的营养供给而达到抑制肿瘤生长的目的。

## 2.1 心脏毒性的发生率

目前对索拉菲尼心脏毒性的研究不如对舒尼替尼的研究深入, 其常见的副作用包括高血压、缺血性心脏病、LVD 等。与舒尼替尼类似, 高血压是其最常见的心血管不良反应。高血压早期干预对减少随后发生的心肌病和心力衰竭的风险至关重要。美国国家癌症研究所药物督导委员会的血管生成工作组建议在治疗前及治疗期间定期监测血压, 早期每周 1 次, 随后每 2~3 周进行 1 次血压监测。在药物治疗过程中, 对于大多数患者, 目标血压应低于 140/90 mmHg, 对于患有糖尿病或慢性肾炎的患者而言, 目标血压应低于 130/80 mmHg。索拉菲尼治疗的肾透明细胞癌患者包括心肌梗死在内的急性冠脉综合征发生率为 2.9%, 而安慰剂组中仅 0.4%<sup>[28]</sup>。在对接受肝细胞癌治疗的患者进行的荟萃分析显示, 接受包括索拉菲尼在内的小分子 TKI 治疗的患者心力衰竭风险比未接受治疗的患者高 2.7 倍 (2.39% vs 0.75%,  $P < 0.001$ )<sup>[29]</sup>。另有一项研究显示, 在肝细胞癌患者中, 2.7% 的索拉菲尼组患者发生心肌缺血, 安慰剂组仅 1.3%<sup>[30]</sup>。

## 2.2 可能机制

已经阐明, 索拉菲尼引起心脏毒性可能是由于其抑制了 RAF-1 和 B-RAF 激酶, 从而影响了心肌细胞的存活<sup>[31]</sup>。RAF-1 激酶使 AMPK 通路中的一系列激酶磷酸化, 包括 MEK1 和 ERK1, 其可增强心肌细胞肥大和存活 (见图 2)。RAF-1 激酶还抑制由细胞凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 以及磷酸化蛋白激酶 (MST2) 介导的细胞死亡途径。ASK1 和 MST2 都是促凋亡激酶且在氧化应激诱导的损伤中起作用。心脏中 RAF-1 的缺失可导致心室扩张, 心肌收缩力下降和心肌细胞死亡增加。当缺失 RAF-1 的小鼠心脏压力超负荷时, 心肌细胞死亡增加, 提示 RAF-1 激酶可能具有心脏保护作用<sup>[30]</sup>。由于心肌细胞比其他细胞有更多的能量需求, 因此对能量的缺乏特别敏感。索拉菲尼治疗后心脏毒性的发生机制可能部分归因于对 VEGF 的抑制, 研究发现, 抑制 VEGFR 和 PDGFR 对心血管系统具有明显损害作用。

## 3 帕唑帕尼

帕唑帕尼是一种新型 TKI, 于 2009 年 10 月被美国 FDA 批准用于晚期 RCC 的治疗, 在中国上市时间较晚, 2017 年 3 月被批准用于治疗晚期 RCC。此外, 帕唑帕尼还被批准用于治疗软组织肉瘤。此药物主要通

过抑制细胞表面的 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) -1、FGFR-3 以及跨膜糖蛋白 RTK 等发挥作用<sup>[32]</sup>。帕唑帕尼的疗效与舒尼替尼相似。

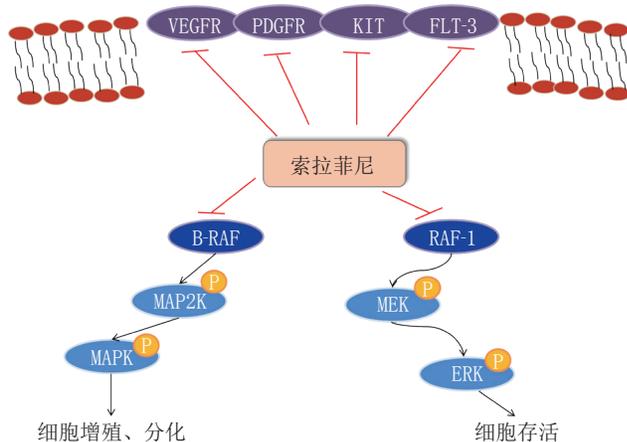


图2 索拉菲尼抑制多种酪氨酸激酶

Figure 2 Sorafenib inhibits multiple tyrosine kinases

与其他 VEGF 通路抑制剂类似, 帕唑帕尼的主要心血管副作用包括高血压、LVD、心律失常、缺血性心脏病和血栓栓塞性疾病等。一项研究显示, 57% 的患者使用帕唑帕尼后出现高血压<sup>[33]</sup>。另一项随机双盲临床试验发现, 使用帕唑帕尼后 6.6% 的患者发生 LVEF 下降, 而安慰剂对照组中仅 2.4% 患者发生 LVEF 下降<sup>[34]</sup>。

帕唑帕尼诱导心血管损伤的具体分子机制尚不明确。目前已知的主要机制包括抑制 VEGFR 和 PDGFR 通路。

#### 4 阿西替尼

阿西替尼是一种 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3

特异性酪氨酸激酶抑制剂。美国 FDA 于 2012 年批准阿西替尼上市, 2015 年 4 月阿西替尼在中国正式上市, 是治疗晚期 RCC 的二线用药。与其他 VEGF 靶向酪氨酸激酶抑制剂相似, 阿西替尼可增加高血压风险, 高血压发生率超过 40%, 3 级高血压发生率达 16%<sup>[35]</sup>。阿西替尼还可增加患者的血栓栓塞事件风险, 并与 LVD 相关<sup>[36]</sup>。

阿西替尼对 VEGFR 特异性很强, 尤其是对 VEGFR-3 具有高度选择性, 其诱导心肌损伤的主要机制为抑制 VEGFR<sup>[37]</sup>。

#### 5 展望

与传统的化疗方案不同, 肿瘤分子靶向治疗具有特异性抗肿瘤作用, 并且毒性明显减少, 开创了肿瘤治疗的新领域。然而, 相关药物引起的心脏毒性在临床实践中也越来越常见。迄今为止, 与靶向抗肿瘤药物所致心脏毒性的远期生存率的研究尚少见。目前尚无共识或指南来评估或监测心脏功能障碍, 但根据美国心脏病学会 (ACC) 和美国心脏协会 (AHA) 指南推荐应定期对中高危患者的心脏功能进行检查。新的成像技术, 如三维超声心动图和心脏斑点追踪成像技术, 血浆心肌损伤标志物如高敏肌钙蛋白和 N 末端脑钠肽 (NT-proBNP) 今后可能用于监测易感患者可能发生的心脏功能异常。随着靶向抗肿瘤药物在肿瘤治疗中应用范围的不断增多, 需要进一步研究探索 TKI 心血管毒性发生的可能分子机制, 采取必要的针对性预防措施, 同时促进更加安全的靶向药物的研发。

#### [ 参考文献 ]

- [1] Domercant J, Polin N, Jahangir E. Cardio-oncology: a focused review of anthracycline-, human epidermal growth factor receptor 2 inhibitor-, and radiation-induced cardiotoxicity and management[J]. *Ochsner J*, 2016, 16(3): 250-256.
- [2] Sawyers C. Targeted cancer therapy[J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 294-297.
- [3] Ewer M S, Ewer S M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(10): 564-575.
- [4] Manning G, Whyte D B, Martinez R, et al. The protein kinase complement of the human genome[J]. *Science*, 2002, 298(5600): 1912-1934.
- [5] Prenzel N, Fischer O M, Streit S, et al. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2001, 8(1): 11-31.
- [6] Slichenmyer W J, Fry D W. Anticancer therapy targeting the erbB family of receptor tyrosine kinases[J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(5 Suppl 16): 67-79.
- [7] Ciccarese C, Brunelli M, Montironi R, et al. The prospect of precision therapy for renal cell carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 49: 37-44.
- [8] Gandara D R, Riess J W, Kelly K, et al. Evolution and increasing complexity of the therapeutic landscape in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(1): 1-4.
- [9] Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, et al. Incidences and outcomes of therapy-related chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: surveillance of the CML cooperative study group[J]. *Leuk Res*, 2017, 54: 55-58.
- [10] Chu T F, Rupnick M A, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib[J]. *Lancet*, 2007, 370(9604): 2011-2019.
- [11] Dahlen T, Edgren G, Lambe M, et al. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(3): 161-166.

- [12] Force T, Kolaja K L. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(2): 111-126.
- [13] Wu S, Chen J J, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 117-123.
- [14] Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncologica*, 2009, 48(1): 9-17.
- [15] Shah R R, Morganroth J, Shah D R. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval) [J]. *Drug Saf*, 2013, 36(5): 295-316.
- [16] Formiga M N, Fanelli M F. Aortic dissection during antiangiogenic therapy with sunitinib. A case report[J]. *Sao Paulo Med J*, 2015, 133(3): 275-257.
- [17] Oka T, Akazawa H, Naito A T, et al. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure[J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 565-571.
- [18] Rengo G, Cannavo A, Liccardo D, et al. Vascular endothelial growth factor blockade prevents the beneficial effects of beta-blocker therapy on cardiac function, angiogenesis, and remodeling in heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(6): 1259-1267.
- [19] Zentilin L, Puligadda U, Lionetti V, et al. Cardiomyocyte VEGFR-1 activation by VEGF-B induces compensatory hypertrophy and preserves cardiac function after myocardial infarction[J]. *FASEB J*, 2010, 24(5): 1467-1478.
- [20] Pepe M, Mamdani M, Zentilin L, et al. Intramyocardial VEGF-B167 gene delivery delays the progression towards congestive failure in dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2010, 106(12): 1893-1903.
- [21] Moslehi J, Minamishima Y A, Shi J, et al. Loss of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in cardiomyocytes phenocopies ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2010, 122(10): 1004-1016.
- [22] Chintalgattu V, Ai D, Langley R R, et al. Cardiomyocyte PDGFR-beta signaling is an essential component of the mouse cardiac response to load-induced stress[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 472-484.
- [23] Kerkela R, Woulfe K C, Durand J B, et al. Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off-target inhibition of AMP-activated protein kinase[J]. *Clin Transl Sci*, 2009, 2(1): 15-25.
- [24] Hasinoff B B, Patel D, O'Hara K A. Mechanisms of myocyte cytotoxicity induced by the multiple receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(6):1722-1728.
- [25] French K J, Coatney R W, Renninger J P, et al. Differences in effects on myocardium and mitochondria by angiogenic inhibitors suggest separate mechanisms of cardiotoxicity[J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38(5): 691-702.
- [26] Chiusa M, Hool S L, Truetsch P, et al. Cancer therapy modulates VEGF signaling and viability in adult rat cardiac microvascular endothelial cells and cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(5): 1164-1175.
- [27] Ratain M J, Eisen T, Stadler W M, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16): 2505-2512.
- [28] Escudier B, Eisen T, Stadler W M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 125-134.
- [29] Ghatalia P, Morgan C J, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94(2): 228-237.
- [30] Palmer D H. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2498.
- [31] Harris I S, Zhang S, Treskov I, et al. Raf-1 kinase is required for cardiac hypertrophy and cardiomyocyte survival in response to pressure overload[J]. *Circulation*, 2004, 110(6): 718-723.
- [32] Hurwitz H I, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12): 4220-4227.
- [33] Pinkhas D, Ho T, Smith S, et al. Assessment of pazopanib-related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development[J]. *Cardiooncology*, 2017, 3: 5.
- [34] van der Graaf W T, Blay J Y, Chawla S P, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- [35] Rini B I, Schiller J H, Fruehauf J P, et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11): 3841-3849.
- [36] Ovardia D, Esquenazi Y, Bucay M, et al. Association between takotsubo cardiomyopathy and axitinib: case report and review of the literature[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): e1-3.
- [37] Bronte G, Bronte E, Novo G, et al. Conquests and perspectives of cardio-oncology in the field of tumor angiogenesis-targeting tyrosine kinase inhibitor-based therapy[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(2): 253-267.



**【专家介绍】刘彤:** 天津医科大学第二医院心脏科教授, 主任医师, 科研科科长, 天津心脏病学研究所心房颤动诊疗中心副主任, 天津市 131 创新型人才(第一层次)。医学博士/博士后(美国 Cedars-Sinai 医学中心), 天津医科大学博士生导师。主要从事心脏起搏与电生理、肿瘤心脏病学的基础和临床研究。现任中华医学会心脏起搏与电生理分会委员, 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会常务委员, 中国医师协会心力衰竭专业委员会青年委员会常务委员。承担国家自然科学基金项目 3 项, 承担天津市自然科学基金重点项目 1 项, 获天津市科技进步奖 2 项, SCI 杂志发表第一作者及通讯作者文章 80 余篇, 主编及主译英文专著各 1 部, 副主编专著 2 部。