

# 化疗药物致心脏毒性的可能机制及干预措施

权力 张艳达 赵健 贺治青 丁茹 梁春

**【摘要】** 化疗是肿瘤治疗的重要手段,但化疗药物在提高恶性肿瘤患者生存率的同时也具有心脏毒性。对于化疗药物所致心脏毒性的机制、监测、治疗等方面研究已有很大进展。目前已探明的主要机制有诱导心肌细胞凋亡、产生活性氧、改变线粒体功能、诱导基质重构等。干预化疗所致心血管毒性的药物,也基本通过改变以上机制起作用。

**【关键词】** 化疗药物;心脏毒性;阿霉素

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.02.009

肿瘤心脏病学快速发展使医务工作者对化疗药物所致心血管不良事件的认识更加深入。各种肿瘤治疗方法在改善患者生存率的同时,可能引起一系列心血管不良事件,如心力衰竭、心肌缺血、心肌炎、心包炎、血栓栓塞、心律失常和放射性心血管疾病等<sup>[1-2]</sup>,其中由化疗所致的心血管不良事件显著增加,恶性肿瘤患者因化疗药物引起心脏损伤的死亡风险已超过了癌症复发的风险<sup>[3]</sup>。化疗药物不仅可以促进心肌细胞死亡和纤维化,还会引起心肌病、心力衰竭,诱发心律失常等。阿霉素(Dox)引起心脏损伤的总体发生率可达 8%~26%,在 Dox 所致的心脏损伤事件中约 3.2%为急性心功能不全,包括室性或室上性心律失常、心脏传导阻滞、心室功能障碍等,约 20%为左室射血分数(LVEF)下降。曲妥珠单抗引起心脏损伤的总体发生率为 7%~28%,大部分为 LVEF 下降。紫杉醇引起心脏损伤的总体发生率为 5%~30%,大部分为心脏传导阻滞<sup>[4]</sup>。

## 1 化疗药物的心脏毒性

Calvillo-Argüelles 等<sup>[5]</sup>发现曲妥珠单抗可引起乳腺癌患者心血管损伤,累积发生率可达 35%。Dolladille 等<sup>[6]</sup>研究了免疫检查点抑制剂(ICD)治疗的肿瘤患者的心脏不良事件情况,发现治疗时长在 90 d 以上的心脏不良事件多为左室收缩功能不全和心力衰竭。此外,化疗还可导致外周血管受累。

Visvikis 等<sup>[7]</sup>发现使用 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂(FOLFOX)或奥沙利铂和卡培他滨(XELOX)化疗方案治疗结直肠癌,可导致患者大动脉僵硬,收缩压明显升高。

化疗药物不仅可导致心血管系统损伤,还会显著降低心血管损伤后修复能力。Favreau-Lessard 等<sup>[8]</sup>通过 Dox 干预免疫缺陷小鼠,发现低剂量 Dox (0.5 mg/kg)即可导致显著的心脏毒性,且使小鼠心脏冠状动脉密度降低,直径较小的冠状动脉密度降低更为显著。采用流式细胞仪分析,可见 Dox 处理也使内皮和心脏祖细胞的数量显著降低。化疗药物引起心脏毒性的分子机制尚不完全清楚。

## 2 化疗药物引起心肌毒性的可能机制

### 2.1 诱导心肌细胞凋亡

在探究化疗药物所致心脏毒性的研究中,Dox 的研究最为深入。Dox 是一种典型的蒽环类抗生素,可抑制 RNA 和 DNA 的合成,对各种生长周期的肿瘤细胞都有杀灭作用,是治疗多种癌症(乳腺癌、霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤细胞白血病)最有效的药物之一。Wang 等<sup>[9]</sup>发现 Dox 可通过诱导细胞毒性作用和凋亡作用治疗乳腺癌。Dox 最基本的药理作用是插入 DNA 并抑制拓扑异构酶 I/II 活性,导致 DNA 损伤和活性氧(ROS)的形成,进一步激活半胱氨酸蛋白酶,最终导致细胞凋亡<sup>[10]</sup>。针对细胞程序性死亡受体-1(PD-1)和程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)轴的药物,也可通过介导肿瘤细胞程序性死亡达到治疗肿瘤的目的,该类药物可利用人体自身免疫系统,即通过阻止 PD-1 受体和 PD-L1 配体的结合,恢复 T 细胞的正常识别和防御功能,消除肿瘤<sup>[11]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金(81473445, 91539118, 81611130092),上海市中西医临床协作试点项目(ZY2018-2020-FWTX-1102),上海市科学委员会中医引导类项目(17401934200)

作者单位:200003 上海,海军军医大学附属长征医院心内科

通信作者:梁春, E-mail: chunliang@smmu.edu.cn

由于化疗药物诱导凋亡的组织特异性较差,在造成肿瘤细胞凋亡的同时也会导致其他组织细胞凋亡,其中以心肌细胞凋亡尤为明显。Zhang 等<sup>[10]</sup>发现心肌线粒体中的拓扑异构酶-2b 可被 Dox 抑制,在抑制的过程中有大量 ROS 产生,进而导致心肌细胞凋亡。Xia 等<sup>[12]</sup>发现 Dox 在早期即可导致心脏质量减少,该现象由心脏细胞数量减少及细胞体积减小共同导致,Dox 可通过叉头转录因子 O1 信号通路促进凋亡靶基因——细胞死亡调解子抗体(Bim)的转录,从而诱发心肌细胞细胞凋亡。Wang 等<sup>[9]</sup>发现抑制转化生长因子(TGF)- $\beta$  激活激酶-1(TAK1)可进一步抑制核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路的活化,增强 Dox 诱导心肌细胞损伤和凋亡的能力。除 Dox 外,Tay 等<sup>[11]</sup>发现使用针对 PD-1/PD-L1 轴的 ICI 治疗肿瘤患者时,ICI 可通过阻断 PD-1 受体增强 T 细胞对心肌细胞的反应,造成心肌细胞炎症反应和凋亡,使患者发生心肌炎。上述研究表明,化疗药物可通过诱导心肌细胞凋亡产生心脏毒性。

## 2.2 引起心肌细胞线粒体功能障碍

化疗药物可通过诱导线粒体自噬影响线粒体功能。Abdullah 等<sup>[13]</sup>发现 Dox 可诱导线粒体自噬标记物——微管相关蛋白 1 轻链 3 的积累,从而降低心脏三磷酸腺苷(ATP)水平并显著抑制心肌线粒体氧耗率。Li 等<sup>[14]</sup>进一步研究发现 Dox 可通过抑制液泡 ATP 酶(V-ATPase)活性,介导自噬标志物的大量积累。V-ATPase 是一种质子泵,可在细胞器中产生并维持 pH 梯度,抑制该质子泵可进一步诱导线粒体自噬。Li 等<sup>[15]</sup>还发现 Dox 还可激活磷脂酰肌醇 3-激酶  $\gamma$ /蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白级联反应,该通路最终也会诱导线粒体自噬。

NF- $\kappa$ B 信号通路和 Bcl-2/Bnip3 在 Dox 引起的线粒体功能紊乱和细胞死亡中也起到关键作用。Dhingra 等<sup>[16]</sup>发现 NF- $\kappa$ B 信号在基础状态下转录时可抑制心肌细胞 Bnip3 激活。经 Dox 治疗后 NF- $\kappa$ B 信号显著降低,导致 Bnip3 基因的激活及线粒体损伤,具体表现为钙内流、通透性转换孔开放、核 HMGB1 丢失、ROS 产生和细胞死亡。因此,维持 NF- $\kappa$ B 信号通路并抑制 Bnip3 激活,有助于减少使用 Dox 化疗患者的线粒体功能障碍和心力衰竭。

## 2.3 化疗药物导致心脏损伤的其他机制

除了上述主要机制外,Chan 等<sup>[17]</sup>发现 Dox 可增强心肌细胞氧化应激和基质金属蛋白酶-2

(MMP-2)的活性。MMP-2 在心肌肌节蛋白水解和细胞外基质重构中起重要作用,其激活可导致心肌细胞减少或脱落增加,伴随间质水肿和胶原纤维紊乱增加以及肌节退行性变(肌节长度缩短、Z 盘更弥漫和不明显、M 线解体和肌丝明显紊乱)。当该通路被抑制后,以上损伤可改善,表明 Dox 可通过上调 MMP-2 活性增加间质胶原沉积,导致心肌损伤。Hu 等<sup>[18]</sup>发现 Dox 可抑制心肌细胞 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路,激活 Wnt/平面细胞极性-c-Jun 氨基末端激酶(Wnt/PCP-JNK)信号通路,使用该通路的抑制剂——分泌卷曲相关蛋白 1(sFRP1)可以抑制 Wnt/PCP-JNK 途径,减少 Dox 的影响,提示 sFRP1 可能是干预 Dox 所致心脏损伤的新靶点。

还有研究证实了肿瘤患者基因多态性与化疗所致心脏毒性的相关性。Tan 等<sup>[19]</sup>通过分析人表皮生长因子受体 2 基因(HER2)阳性乳腺癌患者心脏损伤的危险因素,发现 HER2 密码子 655 A>G 可作为心脏损伤风险增加的独立预测因子,即 HER2 密码子第 655 位为 AG/GG 的患者,其化疗所致心脏毒性的风险较密码子为 AA 的患者更高。Garcia-Pavia 等<sup>[20]</sup>通过分析多种伴有癌症治疗诱发的心肌病患者基因特征,发现具有肌联蛋白截短变异体(TTNtvs)的患者,更易出现心力衰竭、心房颤动和心肌修复能力下降,表明 TTNtvs 可增加心脏事件的风险。

## 3 化疗药物导致心脏毒性的监测和评估

一些经典的用于诊断心肌损害的指标,如心肌肌钙蛋白(cTn)、脑钠肽(BNP)等,可用于化疗患者心血管不良事件的监测。肌钙蛋白复合物是骨骼肌和心肌细胞细丝的组成部分,cTnI 和 cTnT 亚基已被广泛用于化疗药物所致心肌细胞死亡(心肌梗死、心肌创伤等)相关的诊断;BNP 可用于化疗所致心脏疾病的辅助诊断和预后评估,指导制定充血性心力衰竭治疗方案。

还有很多研究尝试寻找新的生物标志物来诊断化疗药物引起的心脏不良事件,如髓过氧化物酶(MPO)<sup>[21]</sup>和一些微小 RNA(miRNA)<sup>[22]</sup>等。血液中的 MPO 大多来源于巨噬细胞,它是促发炎症反应和氧化应激反应的关键酶。MPO 也可作为一氧化氮(NO)的催化剂,在 MPO 作用下,NO 可被清除导致其生物利用度降低。Ky 等<sup>[21]</sup>分析了接受 Dox、曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者与心脏毒性相关的多个血浆标志物的水平,发现 MPO 水平与心

脏毒性相关性最强;miRNA 是基因表达的重要调节因子,其在各种疾病诊断、治疗中的研究也在不断扩大。Hawkins 等<sup>[22]</sup>分析了放疗患者血浆中 miRNA 水平变化,发现应用 14 种 miRNA 可对癌症患者的心脏危险程度进行分层,也可评估治疗结束后患者心脏损伤的程度。

然而,当以上指标出现显著变化时患者常已表现出明显的心脏毒性,寻找在心脏毒性事件早期即可发生变化的指标很重要。Finkelman 等<sup>[23]</sup>研究了精氨酸-NO 代谢产物与癌症治疗相关心功能不全(CTRCD)的关系,发现血浆精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、不对称二甲基精氨酸、对称二甲基精氨酸和 N-单甲基精氨酸水平与 CTRCD 相关。Awadalla 等<sup>[24]</sup>对比了使用 ICI 后发生心肌炎和不发生心肌炎患者的超声心动图中整体纵向应变(GLS)参数,发现在射血分数下降之前,GLS 值即已下降,GLS 值与 ICI 心肌炎的主要不良心脏事件(即心源性休克、心脏骤停、完全性心脏传导阻滞和心源性死亡等)的严重程度呈负相关。Pereira 等<sup>[25]</sup>分析了经 Dox 处理的 Wistar 大鼠心脏、肝脏和肾脏中的线粒体,发现肝和肾中存在线粒体复合物 II 改变,心脏中则存在线粒体复合物 I、III、IV 改变,这些改变在 Dox 处理后 24 h 即可出现,表明上述线粒体复合物可用于临床早期监测。

#### 4 化疗药物致心脏毒性的保护性干预研究

一些指南和专家共识推荐使用右丙亚胺(DZR)防治蒽环类药物所致的心脏毒性<sup>[26]</sup>。DZR 是螯合剂乙二胺四乙酸的类似物,具有清除自由基和抗氧化的作用,是目前唯一被批准的可有效预防蒽环类药物所致心脏毒性的药物<sup>[27]</sup>。

Lam 等<sup>[28]</sup>发现一种细胞色素 P450 家族 1 (CYP1)抑制剂齿阿米素可以防止 Dox 引起的心脏损伤,表明 CYP1 是 Dox 诱导的心脏损伤的重要分子,抑制 CYP1 途径可作为临床心脏保护的新型治疗策略。Shi 等<sup>[29]</sup>制备了一种口服生物利用度高的甘草苷元亚微乳(Lq-SE),可降低 Dox 处理的小鼠模型的心肌酶释放,抑制心脏组织病理改变,并通过调节 ROS 水平,提高抗氧化酶活性,抑制还原性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)——NOX4 和 NOX2 蛋白表达,显著降低氧化应激。此外,Lq-SE 通过有丝分裂原激活蛋白激酶/NF- $\kappa$ B 信号途径显著改善炎症反应及心肌细胞凋亡。Jain 等<sup>[30]</sup>使用 HqC2 心肌细胞探究姜黄素对 Dox 心肌

损伤作用的影响,发现姜黄素对 Dox 诱导的心肌损伤具有时间依赖性,即使用姜黄素平行治疗可增强 Dox 诱导的心肌细胞毒性,而使用姜黄素预处理则可抑制 Dox 诱导的心肌细胞损伤。然而,以上药物尚未大规模应用于临床治疗,其临床疗效仍需进一步探究。

#### 5 展望

化疗药物所致心脏毒性机制主要有诱导心肌细胞凋亡<sup>[9,11-12]</sup>、产生活性氧<sup>[10]</sup>、改变线粒体功能<sup>[13-16]</sup>、诱导基质重构<sup>[17]</sup>等。未来可进一步研究如何更早、更快地筛选化疗所致心脏毒性的患者,增加化疗药物对肿瘤组织的特异性,减少对心肌细胞的损害,筛选易感个体并在此基础上实施精准医疗。

#### 参考文献

- [1] Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20):2536-2551.
- [2] Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20):2552-2565.
- [3] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(25):3910-3916.
- [4] Magdy T, Burmeister BT, Burrige PW. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing?[J]. Pharmacol Ther, 2016, 168:113-125.
- [5] Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Suntheralingam S, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity and cardiac care in patients with HER2 positive metastatic breast cancer[J]. Am J Cardiol, 2020, 125(8):1270-1275.
- [6] Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1):e000261.
- [7] Visvikis A, Kyvelou S M, Pietri P, et al. Cardiotoxic profile and arterial stiffness of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:1175-1185.
- [8] Favreau-Lessard AJ, Blaszyk H, Jones MA, et al. Systemic and cardiac susceptibility of immune compromised mice to doxorubicin[J]. Cardiooncology, 2019, 5:2.
- [9] Wang Z, Zhang H, Shi M, et al. TAK1 inhibitor NG25 enhances doxorubicin-mediated apoptosis in breast cancer cells[J]. Sci Rep, 2016, 6:32737.
- [10] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Nat Med, 2012, 18(11):1639-1642.

- [11] Tay WT, Fang YH, Beh ST, et al. Programmed cell death-1; programmed cell death-ligand 1 interaction protects human cardiomyocytes against T-cell mediated inflammation and apoptosis response in vitro[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (7):2399.
- [12] Xia P, Chen J, Liu Y, et al. Doxorubicin induces cardiomyocyte apoptosis and atrophy through cyclin-dependent kinase 2-mediated activation of forkhead box O1 [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(13):4265-4276.
- [13] Abdullah CS, Alam S, Aishwarya R, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2002.
- [14] Li DL, Wang ZV, Ding G, et al. Doxorubicin blocks cardiomyocyte autophagic flux by inhibiting lysosome acidification[J]. *Circulation*, 2016, 133(17):1668-1687.
- [15] Li M, Sala V, De Santis M C, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth [J]. *Circulation*, 2018, 138(7):696-711.
- [16] Dhingra R, Guberman M, Rabinovich-Nikitin I, et al. Impaired NF-kappaB signalling underlies cyclophilin D-mediated mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6):1161-1174.
- [17] Chan BYH, Roczakowsky A, Cho W J, et al. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodeling [J]. *Cardiovasc Res*, 2020;cvaa017.
- [18] Hu YH, Liu J, Lu J, et al. sFRP1 protects H9c2 cardiac myoblasts from doxorubicin-induced apoptosis by inhibiting the Wnt/PCP-JNK pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9):1150-1157.
- [19] Tan L, Su X, Li X et al. Correlation of HER2 codon 655 polymorphism with cardiotoxicity risk in Chinese HER2-positive breast cancer patients undergoing epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel plus trastuzumab adjuvant chemotherapy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13 (2):286-294.
- [20] Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba M A, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2019, 140(1):31-41.
- [21] Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(8):809-816.
- [22] Hawkins PG, Sun Y, Dess RT, et al. Circulating microRNAs as biomarkers of radiation-induced cardiac toxicity in non-small-cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(6):1635-1643.
- [23] Finkelman BS, Putt M, Wang T, et al. Arginine-nitric oxide metabolites and cardiac dysfunction in patients with breast cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2):152-162.
- [24] Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(5):467-478.
- [25] Pereira GC, Pereira SP, Pereira FB, et al. Early cardiac mitochondrial molecular and functional responses to acute anthracycline treatment in wistar rats[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 169(1):137-150.
- [26] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (36): 2768-2801.
- [27] van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 (6):CD003917.
- [28] Lam PY, Kutchukian P, Anand R, et al. Cyp1 inhibition prevents doxorubicin-induced cardiomyopathy in a zebrafish heart-failure model [J]. *Chembiochem*, 2020, 21 (13): 1905-1910.
- [29] Shi C, Wu H, Xu K, et al. Liquiritigenin-loaded submicron emulsion protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activity[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:1101-1115.
- [30] Jain A, Rani V. Mode of treatment governs curcumin response on doxorubicin-induced toxicity in cardiomyoblasts[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 442(1-2):81-96.

(收稿:2020-06-19 修回:2020-11-20)

(本文编辑:丁媛媛)