

综述

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂心脏毒性作用的研究进展[▲]

黄芹 刘宇 秦丽娜

(重庆大学附属肿瘤医院药学部,重庆市 400030)

【摘要】 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂是治疗B淋巴细胞恶性肿瘤的重要靶向药物。由于BTK在机体内分布广泛,BTK抑制剂常因靶上效应或脱靶效应而产生心脏毒性,导致药物减量或治疗中断。因此,本文探讨BTK抑制剂引发心脏毒性的潜在机制,分析目前已上市的三代BTK抑制剂引发心脏毒性的临床表现与特点,并针对BTK抑制剂引发的心脏毒性提出应对策略,以期减少心脏毒性的发生,使肿瘤患者获益更大。

【关键词】 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂;心脏毒性;靶上效应;脱靶效应;应对策略;综述

【中图分类号】 R 96 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)09-1350-04

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.09.18

布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)是一种非受体型酪氨酸激酶,属于Tec激酶家族,广泛存在于除T淋巴细胞和浆细胞外的所有造血细胞中。BTK是介导B淋巴细胞受体信号通路的关键激酶,参与B淋巴细胞的增殖、发育、趋化和黏附等过程^[1]。BTK抑制剂在体内可作用的靶点众多,被广泛应用于治疗多种血液系统疾病,包括慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤,并可显著改善患者的预后^[2]。随着BTK抑制剂的不断更新及其在癌症治疗中的广泛应用,其心脏毒性作用及心脏毒性作用导致的剂量减量或治疗中断逐渐受到学者们的关注^[3-4]。因此,分析BTK抑制剂的作用机制有助于预防和处理其可能引发的心脏毒性,使更多肿瘤患者从BTK抑制剂治疗中受益。本文从BTK抑制剂所致心脏毒性的作用机制角度出发,系统性综述其临床表现及药物间相互作用,并提出相应的可行应对策略。

1 BTK抑制剂引起心脏毒性的作用机制

BTK主要包含5个不同的蛋白相互作用域,分别为氨基末端的PH结构域、TH结构域、SH3结构域、SH2结构域及羧基末端的SH1/TK催化结构域,BTK与B淋巴细胞受体的相互作用是BTK抑制剂发挥抗肿瘤作用的关键^[2]。然而,BTK在造血细胞中的广泛

表达及药物选择性等特点,均可能导致BTK抑制剂的靶上效应和脱靶效应,进而引发心脏毒性。BTK抑制剂的靶上效应和脱靶效应,与磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路异常、钙离子调节异常、心房细胞纤维化相关^[5]。伊布替尼能特异性抑制BTK,用于治疗CLL,其心脏毒性被认为是靶上效应作用所致。Jiang等^[6]使用经食管爆裂刺激来构建小鼠房颤模型,发现经伊布替尼预处理的小鼠的房颤发生率、左心房直径和心肌纤维化程度较对照小鼠(以常用制剂载体一羟丙基- β -环糊精进行预处理)明显增加,其引发心脏毒性的机制与钙离子调节障碍所致的动作电位持续时间缩短和钙瞬变持续时间延长有关。PI3K/AKT信号通路可通过减轻氧化应激、炎症反应和心房组织纤维化等多种机制,发挥心脏保护作用^[7]。McMullen等^[8]发现,新生大鼠心室肌细胞暴露于伊布替尼时,PI3K蛋白表达和AKT激活受到抑制,导致钠离子内流增强,动作电位持续时间延长,促进心房颤动的发生。Yan等^[9]发现,伊布替尼通过抑制PI3K/AKT通路,上调人肺微血管上皮细胞中血管紧张素转化酶蛋白的表达,从而提高微循环中血管紧张素II水平,诱导房颤的发生。Honda等^[10]发现,缺乏BTK的线粒体的活性氧表达水平较正常线粒体高。Yang等^[11]的研究结果显示,经过伊布替尼处理的小鼠,活性氧及相关蛋白的表达明显升高,随着活性氧的产生,钠离子/钙调蛋白依赖性

▲基金项目:重庆市沙坪坝区技术创新与应用发展项目(2023119)

第一作者简介:黄芹,本科,中级中药师,研究方向为抗肿瘤药物的监测与临床综合评价。

通信作者简介:秦丽娜,本科,中级中药师,研究方向为中药活性成分发现与抗肿瘤作用机制研究。

蛋白激酶 II 被激活,导致钙离子浓度增加,从而加重心肌损伤。C末端 Src 激酶(C-terminal Src kinase, CSK)在心房细胞中的表达高于其他心肌细胞,Xiao 等^[12]发现长期使用 BTK 抑制剂时,CSK 通过对 Src 家族酪氨酸激酶(Src family tyrosine kinase, SFK)羧基末端的磷酸化,抑制 Src 的活性,形成负反馈调节,从而增强 SFK 的活性,诱发心房细胞纤维化,增加房颤的易感性。

2 BTK 抑制剂所致心脏毒性的临床表现与特点

2.1 一代 BTK 抑制剂 伊布替尼是首个可口服的不可逆 BTK 抑制剂,其特异性较差,对含有半胱氨酸 481(cysteine 481, Cys481)残基的激酶[表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、白细胞介素 2 诱导的 T 细胞激酶(interleukin 2 inducible T cell kinase, ITK)、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、Tec 酪氨酸激酶(Tec tyrosine kinase, TEC)等]均具有不同程度的抑制作用,导致心脏毒性^[4,13]。关于采用伊布替尼治疗复发难治性典型霍奇金淋巴瘤与 CLL 的临床研究显示,患者持续接受伊布替尼治疗 3~8 个月后,新发心房颤动的发生率约为 16%^[14],且心房颤动的发生多见于老年患者(年龄 ≥ 65 岁)^[14-15]。在一项纳入了 562 例接受伊布替尼治疗的 B 淋巴细胞恶性肿瘤患者的研究中,78.3% 的患者在中位随访时间 30 个月时出现新发高血压或高血压恶化^[16]。此外,伊布替尼的室性心律失常和心源性猝死发生率为 0.6%~0.79%^[14,17-18],伊布替尼的出血发生率约为 55%,其中 3 级及以上出血约占 4.5%^[19]。

2.2 二代 BTK 抑制剂 与伊布替尼相比,第二代 BTK 抑制剂(如阿卡替尼、泽布替尼)在选择性和结合效力方面有所提升,对 EGFR、HER2、ITK、TEC 等信号通路无明显抑制作用,其有效半抑制浓度均大于 1 000 nmol/L^[20],心脏毒性普遍弱于伊布替尼^[21]。阿卡替尼的心房颤动累积发生率约为 9.4%,而泽布替尼的心房颤动发生率更低,约为 5.2%^[22]。目前关于阿卡替尼引发室性心律失常的报告较少,而在一项纳入了 290 例接受阿卡替尼治疗的 B 细胞淋巴瘤患者的研究中,共有 8 例患者发生室性心律失常、1 例患者发生猝死^[23]。在引发高血压方面,在连续接受阿卡替尼治疗 1 年的患者中,约 48.9% 的患者出现新发高血压或高血压恶化,而接受泽布替尼治疗的患者的高血压发生率则略低,为 14.9%^[4,24]。二代 BTK 抑制剂引发的心力衰竭鲜有报告,发生率低于 1%^[25]。一项回顾性研究结果显示,在阿卡替尼中位治疗暴露

时间为 40.8 个月的患者中,83% 的患者至少出现过一次出血性不良事件,但并未出现导致停药的不良事件^[26]。

2.3 三代 BTK 抑制剂 匹妥布替尼是一种高选择性、非共价结合的新型 BTK 抑制剂。与前两代 BTK 抑制剂不同,吡妥布替尼不依赖于与 Cys481 的结合来发挥抗肿瘤作用,而是通过形成氢键与 BTK 蛋白结合,从而抑制 B 淋巴细胞受体信号通路的传导,因此对 Cys481 突变导致的耐药病例也有效^[27]。匹妥布替尼最常见的不良反应为乏力、腹泻和中性粒细胞减少。与前两代 BTK 抑制剂相比,匹妥布替尼的心脏毒性明显减弱,在早期研究中,匹妥布替尼的高血压发生率低于 5%,心房颤动或心房扑动发生率低于 3%,任何级别出血发生率约为 11.4%,3 级及以上出血发生率为 1.8%^[4,28]。

3 药物相互作用

多数 BTK 抑制剂在口服后吸收迅速,血浆蛋白结合率约为 90%,主要通过细胞色素 P450 家族 3 亚家族 A(cytochrome P450 family 3 subfamily A, CYP3A)酶系代谢^[29-30]。因此,CYP3A 诱导剂或抑制剂(卡马西平、伏立康唑、克拉霉素等)可显著影响 BTK 抑制剂的血药浓度,应避免二者联用;如必须使用中效 CYP3A 诱导剂或抑制剂(波生坦、氟康唑、红霉素等),可参考相关指南适当调整 BTK 抑制剂的剂量,而与弱效 CYP3A 诱导剂或抑制剂(环孢素、胺碘酮等)联合使用时,应加强药物浓度监测^[31]。在治疗剂量方面,BTK 抑制剂可抑制 P 糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)的转运,因此与治疗指数窄的 P 糖蛋白或 BCRP 底物类药物(如地高辛或甲氨蝶呤)联合使用时,会增加后者的血药浓度,故二者的给药时间应至少间隔 6 h;BTK 抑制剂还可全身性抑制 BCRP,从而增加 BCRP 介导肝脏外排药物的暴露量^[32-33]。此外,阿卡替尼的溶解度会随 pH 值的增加而降低,因此应避免与质子泵抑制剂(艾司奥美拉唑、泮托拉唑等)联合使用,可以选择 H₂受体拮抗剂^[34-35]。高脂饮食会显著增加伊布替尼的血药浓度,而泽布替尼、奥布替尼则不受饮食影响^[36]。在心脏毒性方面,当 BTK 抑制剂与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)联合使用时,其引发致命的心脏毒性事件的概率提高到 40%^[37]。除此之外,应避免与非甾体抗炎药、华法林及鱼油等药物联合使用,以降低出血风险^[14]。

4 BTK 抑制剂引发心脏毒性的应对策略

BTK 抑制剂引发心脏毒性的临床特点见表 1。心脏毒性是导致 BTK 抑制剂治疗过程中需要停药或减量的重要因素,因此,建议在使用 BTK 抑制剂之前对患者进行严格的心脏功能及危险因素评估,包括了解心血管病史、血压监测、心电图检查、肌红蛋白水平检测等,并在治疗过程中持续进行血药浓度动态监测^[38]。其次,应监测患者的电解质水平,并及时纠正电解质紊乱,特别是钠离子、钙离子等对心脏

节律有显著影响的电解质^[38]。还应充分考虑药物间的相互作用,避免药物联合使用造成的 BTK 抑制剂各项药代动力学参数发生明显改变,尤其尽量避免与容易引发心脏毒性的药物联合使用,以免加重不良反应^[39]。此外,对于新发的心脏相关不良反应患者,建议多学科会诊进行风险评估,并对需要停药的患者及时停药。当出现心脏相关不良反应时,应及时参考相关指南共识,及时给予对症治疗,并在充分评估患者状态后考虑何时重启治疗^[4,40]。

表 1 BTK 抑制剂引发心脏毒性的临床特点

药物名称	作用靶点	心房颤动发生率	高血压发生率	出血风险发生率	室性心律失常发生率
伊布替尼	EGFR、HER2、ITK、TEC	16.0%	78.3%	55.0%	0.6%
泽布替尼	EGFR、HER2、ITK、TEC	5.2%	14.9%	14.3%	—
阿卡替尼	EGFR、HER2、ITK、TEC	9.4%	48.9%	83.0%	2.8%
吡妥布替尼	BTK	<3.0%	<5.0%	11.4%	—

5 小结与展望

心脏毒性的发生是阻碍癌症治疗进程的重要因素,无论是传统化疗药物,还是小分子靶向酪氨酸激酶抑制剂或免疫检查点抑制剂,均存在引发心脏毒性的风险。一代、二代 BTK 抑制剂为共价不可逆型抑制剂,虽然可以通过提高药物浓度来提高药效,但这也导致了脱靶效应的风险增加。三代 BTK 抑制剂为非共价可逆结合型抑制剂,克服了一代、二代 BTK 抑制剂的缺点,并对因相关基因突变而耐药的患者也有效,未来将有更大的应用前景。

尽管新一代 BTK 抑制剂仍存在不可忽视的心脏毒性,但了解其引发心脏毒性的机制,并采取合理用药和动态监测等有效手段,可避免不良反应的发生,从而提高肿瘤患者的治疗依从性和治疗效果。目前关于风险预测和不良反应管理的研究数据与临床现实仍存在差距,但随着对 BTK 抑制剂的深入研究和新一代药物的开发,患者的获益将更大。

参 考 文 献

- [1] Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, et al. Discovery of GDC-0853: a potent, selective, and noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor in early clinical development[J]. J Med Chem, 2018, 61(6): 2227-2245.
- [2] McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease[J]. Immunology, 2021, 164(4): 722-736.
- [3] Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, et al. Pulmonary complications of Bcr - Abl tyrosine kinase inhibitors [J]. Eur Respir J. 2020, 56(4): 2000279.
- [4] Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, et al. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: cardio oncology state-of-the-art review [J]. JACC Cardio Oncol, 2023, 5(5): 570-590.
- [5] Lu Z, Wu CY, Jiang YP, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase signaling and alteration of multiple ion currents in drug-induced long QT syndrome [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(131): 131ra50.
- [6] Jiang L, Li LI, Ruan YF, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium [J]. Heart Rhythm, 2019, 16(9): 1374-1382.
- [7] Begg GA, Holden AV, Lip GY, et al. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation [J]. Int J Cardiol. 2016, 220: 155-161.
- [8] McMullen JR, Boey EJH, Ooi JYY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling [J]. Blood, 2014, 124(25): 3829-3830.
- [9] Yan S, Xu W, Fang N, et al. Ibrutinib-induced pulmonary angiotensin-converting enzyme activation promotes atrial fibrillation in rats [J]. iScience, 2024, 27(2): 108926.
- [10] Honda F, Kano H, Kanegane H, et al. The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils [J]. Nat Immunol, 2012, 13(4): 369-378.
- [11] Yang XY, An N, Zhong CM, et al. Enhanced cardiomyocyte reactive oxygen species signaling promotes ibrutinib-induced atrial fibrillation [J]. Redox Biol, 2020, 30: 101432.

- [12] Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of C-terminal Src kinase[J]. *Circulation*, 2020, 142(25):2443-2455.
- [13] Yun S, Vincelette ND, Acharya U, et al. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(1):31-37.e13.
- [14] Kozarac S, Vukovic V, Fradley M, et al. BTKi-induced cardiovascular toxicity in CLL: risk mitigation and management strategies[J]. *Blood Rev*, 2025, 70:101268.
- [15] Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, et al. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(31):3453-3462.
- [16] Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation[J]. *Blood*, 2019, 134(22):1919-1928.
- [17] Lampson BL, Yu LJ, Glynn RJ, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib[J]. *Blood*, 2017, 129(18):2581-2584.
- [18] Boriani G, Menna P, Morgagni R, et al. Ibrutinib and Bruton's tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: focus on atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmias/sudden cardiac death[J]. *Chemotherapy*, 2023, 68(2):61-72.
- [19] Lipsky AH, Farooqui MZH, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib[J]. *Haematologica*, 2015, 100(12):1571-1578.
- [20] Shirley M. Bruton tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: their use and differential features[J]. *Target Oncol*, 2022, 17(1):69-84.
- [21] Frustaci AM, Deodato M, Zamproga G, et al. Next generation BTK inhibitors in CLL: evolving challenges and new opportunities[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5):1504.
- [22] Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(9):1553-1562.
- [23] Bhat SA, Gambriel J, Azali L, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation[J]. *Blood*, 2022, 140(20):2142-2145.
- [24] Chen ST, Azali L, Rosen L, et al. Hypertension and incident cardiovascular events after next-generation BTKi therapy initiation[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):92.
- [25] Brown JR, Byrd JC, Ghia P, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients[J]. *Haematologica*, 2022, 107(6):1335-1346.
- [26] Kumar PS, Wiczer T, Rosen L, et al. Evaluation of bleeding events in patients receiving acalabrutinib therapy[J]. *Leukemia*, 2023, 37(7):1554-1557.
- [27] Thompson PA, Tam CS. Pirtobrutinib: a new hope for patients with BTK inhibitor-refractory lymphoproliferative disorders[J]. *Blood*, 2023, 141(26):3137-3142.
- [28] Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study[J]. *Lancet*, 2021, 397(10277):892-901.
- [29] Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(5):835-847.
- [30] Isaac K, Mato AR. Acalabrutinib and its therapeutic potential in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a short review on emerging data[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:2079-2085.
- [31] Chen L, Li C, Bai H, et al. Use of modeling and simulation to predict the influence of triazole antifungal agents on the pharmacokinetics of zanubrutinib and acalabrutinib[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:960186.
- [32] Korprasertthaworn P, Chau N, Nair PC, et al. Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes by kinase inhibitors: effects of dabrafenib, ibrutinib, nintedanib, trametinib and BIBF 1202[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 169:113616.
- [33] Zhang H, Ou YC, Su D, et al. *In vitro* investigations into the roles of CYP450 enzymes and drug transporters in the drug interactions of zanubrutinib, a covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(6):e00870.
- [34] Chen BY, Zhou DS, Wei H, et al. Acalabrutinib CYP3A-mediated drug-drug interactions: clinical evaluations and physiologically based pharmacokinetic modelling to inform dose adjustment strategy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(8):3716-3729.
- [35] A. Cool, T. Nong, S. Montoya, et al. BTK inhibitors: past, present, and future[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(8):691-707.
- [36] Scheers E, Leclercq L, de Jong J, et al. Absorption, metabolism, and excretion of oral ¹⁴C radiolabeled ibrutinib: an open-label, phase I, single-dose study in healthy men[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(2):289-297.
- [37] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):e447-e458.
- [38] 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.
- [39] Alexandre J, Moselehi JJ, Bersell KR, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 189:89-103.
- [40] Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1):336-345.

(收稿日期:2025-05-07 修回日期:2025-07-12)