

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂诱发心房颤动的机制研究进展

高士豪(综述), 周涛(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82160056,81960050); 贵州省科技计划项目(黔科合基础[2020]1Y293); 贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(编号:gzwkj2021-193)

作者单位: 563000 贵州,遵义医科大学(高士豪,周涛); 550002 贵阳,贵州省人民医院心外科(周涛)

作者简介: 高士豪,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:心房颤动机制研究与外科处理。E-mail:1499588115@qq.com

通信作者: 周涛,医学博士,主任医师,研究方向:心脏外科基础与临床研究。E-mail:chowtao@sina.com

[摘要] 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂通过靶向抑制 B 细胞受体通路中的 BTK 阻碍 B 细胞相关恶性肿瘤的生长,但部分患者出现与药物相关的心房颤动(AF)。AF 作为最常见的心律失常类型之一,研究其发生发展的机制在心脏相关疾病的治疗中十分重要。该文就 BTK 抑制剂诱导 AF 发生的机制研究进展作一综述。

[关键词] 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂; 心房颤动; 发病机制

[中图分类号] R 541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)02-0191-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.02.20

Progress in mechanisms of Bruton's tyrosine kinase inhibitor-induced atrial fibrillation GAO Shi-hao, ZHOU Tao. Zunyi Medical University, Guizhou 563000, China

[Abstract] Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors can inhibit the growth of B cell-related malignancies by targeting BTK in the B cell receptor pathway. However, during the use of BTK inhibitors, some patients develop drug-related atrial fibrillation (AF). AF is one of the most common types of arrhythmia, and it is very important to study the mechanisms of its occurrence and development in the treatment of heart-related diseases. This paper reviews the progress in mechanisms of BTK inhibitor-induced AF.

[Key words] Bruton's tyrosine kinase inhibitor; Atrial fibrillation (AF); Pathogenesis

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的心律失常类型之一。AF 发生的病理生理机制复杂,可归因于不同的病理因素导致的不良心房重构^[1]。目前临床上按照 AF 的持续时间分为阵发性 AF、持续性 AF 和永久性 AF。研究表明,布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂可诱导 AF 的发生^[2]。BTK 抑制剂可以靶向抑制 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)通路中 BTK 进而阻碍 B 细胞相关恶性肿瘤的生长,但在临床中发现较多患者因存在较严重的 AF 而被中断使用,其中的代表药物为依鲁替尼,研究表明使用依鲁替尼的患者中 AF 发生率高达 16%^[3]。因此,对于 BTK 抑制剂诱发 AF 的相关机制的探索,可以为 AF 发病机制的研究提供新思路。

1 AF 发生及维持的机制

AF 是一种常见的快速且不协调的心律失常类型,

诱发 AF 的有关宏观因素包括年龄、晚期心力衰竭、血栓栓塞及心脏血流动力学参数异常等^[4],这些因素可通过对激动起点和激动传导过程的影响诱发 AF。因此,一些病理生理因素导致的异位搏动和折返传导等学说被广泛接受。对于 AF 的维持,大部分学者认同与心房的电生理及心肌组织结构的重构有关^[5]。但无论是 AF 发生还是持续性 AF 的维持,具体的病理生理过程是多样且复杂的。有研究表明,临床上阵发性 AF 的发生大多可以归因于局部触发因素(异位搏动),例如左右心房、肺静脉、腔静脉、冠状静脉窦开口等部位,这些部位大多存在心肌袖,可以快速地发放冲动,驱使周围的心房组织产生 AF^[5]。以肺静脉(pulmonary vein, PV)为例,在左心房开口处的静脉壁中含有括约肌, PV 外有心肌袖缠绕,所以 PV 内存在自发、独立的电位^[6],这可能是此处异位搏动较为频发的原因。也

有研究表明,心脏自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)在心脏的异位起搏中起重要作用,心脏外在 ANS 和内在 ANS 可同时激活交感迷走神经,增加 Ca^{2+} 内流,同时缩短心房动作电位的时长,通过早期除极诱导异位兴奋,触发 PV 放电来诱导 AF 发生^[7]。一些疾病因素如二尖瓣反流、心肌梗死等可通过对局部独立电位、自主神经等方面的影响诱导 AF 发生。对于 AF 的维持,目前心房重构理论被广泛接受。心房重构包括电重构、结构重构、代谢重构、神经及激素重构等方面,其中电结构和结构重构对 AF 的维持及复发起主要作用。心房在应对高血压、心脏瓣膜病、充血性心力衰竭等情况时,会产生上述各方面的重构变化,为 AF 的发生提供了基质,而 AF 又会促进心房的重构变化,形成正反馈,维持 AF 的复发和进展。研究表明心房重构在早期主要表现在电生理及离子通道等方面的变化,比如 Ca^{2+} 通道蛋白的表达及功能障碍,引起的心肌电生理紊乱进一步加重心房组织结构损害,降低心房自我代偿储备功能,最终造成心房肌结构改变和功能障碍,其中就包括心房的大小、形状、心肌细胞及心肌纤维化等方面的变化^[8]。心房肌发生各种结构重构后也可正反馈促进电重构,如此循环往复引起阵发性 AF 进展为持续性 AF,乃至永久性 AF。

2 BTK 抑制剂诱导 AF 的产生

BTK 最早作为 X-连锁无丙种球蛋白血症的明确致病基因被发现^[9],此后对 BTK 的功能进行了广泛而深入地研究,发现 BTK 属于 BCR 信号通路中的关键成分。BTK 抑制剂作为针对 BTK 所设计的小分子靶向抑制剂可通过阻断 BCR 信号通路转导调控下游信号通路,BTK 抑制剂目前已成为治疗 B 细胞相关疾病的重要方法^[10]。随着 BTK 抑制剂在临床上广泛应用,研究者发现较多患者出现 AF 等不良反应,其中代表药物为依鲁替尼。Coutre 等^[11]通过对 94 例长时间服用依鲁替尼的患者的药物安全分析发现,有 11% 的患者存在药物相关性 AF。Thompson 等^[12]对使用依鲁替尼引起 AF 的 56 例慢性淋巴细胞白血病患者进行了临床研究,发现 62% 的患者经过依鲁替尼治疗后 AF 持续存在,高达 46% 的患者因为后果严重需要停用依鲁替尼。因此,深入探究 BTK 抑制剂使用过程中引起 AF 的发生机制,无论对于 BTK 抑制剂的临床应用管理还是拓展 AF 发生机制的研究思路均有重要意义。

3 BTK 抑制剂诱导 AF 发生的机制

3.1 BTK 抑制剂对心肌组织纤维化的影响

AF 的发生和维持与心房重构密切相关,其中最主要的心房

重构是电生理重构和结构重构,结构重构以心房组织的纤维化尤为重要。有研究表明,心房组织的纤维化可导致功能失调的细胞外基质增加,并与心房肥厚、细胞凋亡和心肌细胞膜的功能障碍有关^[13]。这些改变可引起心房传导变化,出现不均质传导引起的折返、心肌电传导连续性破坏及局部传导障碍等^[14],促进 AF 发生及维持。BTK 抑制剂在不同组织的纤维化过程中起到重要作用。Fisher 等^[15]的研究结果表明,依鲁替尼可以减轻移植物和宿主的纤维化,但并没有缓解反而加重了博来霉素诱导的肺部纤维化。Erickson 等^[16]的研究中,大鼠口服 BTK 抑制剂 28 d 后胰腺组织出现炎症及纤维化反应,同时在胰腺癌小鼠模型相关研究中发现 BTK 抑制剂发挥了抗纤维化作用^[17]。此外,有研究表明 BTK 的表达水平在特发性肺纤维化患者外周血 B 细胞中表达异常增高^[18]。由此可以推测 BTK 抑制剂在不同器官组织纤维化方面所发挥的作用是不确定的。Jiang 等^[19]的实验证实,研究中使用伊鲁替尼 25 mg/(kg·d) 对实验组小鼠进行干预,对照组小鼠口服 20% β 环糊精 0.3 ml/d, 4 周后实验组小鼠心房组织纤维化程度较对照组明显增高。McMullen 等^[20]的研究发现,依鲁替尼可以抑制心脏 PI3K-AKT 通路的信号转导。有研究指出,PI3K-AKT 通路作为心脏的保护通路,提高其蛋白的表达可以减轻心房组织纤维化,从而降低 AF 的发生率^[21]。还有研究表明,PI3K-AKT 通路亦可能通过炎症、氧化应激、神经内分泌等不同机制参与 AF 的发生和维持^[22]。以上研究表明 BTK 抑制剂存在诱导心肌组织纤维化的可能,该过程可能与抑制 PI3K-AKT 通路有关。

3.2 BTK 抑制剂对心肌细胞钙调控的影响

在 AF 患者心房电生理重构中,公认的重要特征为心肌细胞动作电位时程和心房不应期缩短,这主要与钙调控紊乱所导致的心肌细胞内钙超负荷有关。AF 发生时心房快速除极,伴随大量 Ca^{2+} 通过 L-型 Ca^{2+} 通道进入细胞内,细胞内钙负荷增加,超负荷的细胞内 Ca^{2+} 浓度导致 Ca^{2+} 通道失活,从而导致动作电位 Ca^{2+} 内流减少,动作电位时程缩短。另外,细胞内钙失调致使 Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 活性增加,继而诱导肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR) Ca^{2+} 通道异常活跃^[23], SR 中 Ca^{2+} 过度释放,钙库内 Ca^{2+} 减少,进一步增加细胞内 Ca^{2+} 负荷。有研究表明, CaMK II 作为连接上游有害因素[如心肌细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)]的中介物,被激活后可转化为下游的

促纤维化反应^[19]。有研究证明,短期口服依鲁替尼可以促进 SR 对胞质中 Ca^{2+} 的回收,增加心肌收缩的钙瞬变幅值。但在长期口服依鲁替尼的实验中,心肌舒张期对 Ca^{2+} 的回收减慢,钙瞬变的幅值降低,这表明依鲁替尼对于心肌组织中钙调控的急、慢性作用并不相同。该研究还证明短期给药可以促进心房肌细胞自发性钙渗漏,致使自发性电活动发生,从而诱发 AF^[24]。Jiang 等^[19]的研究也证实了这一结果。

3.3 BTK 抑制剂对心肌组织中 ROS 的影响 在心肌组织中,ROS 可以氧化修饰钙转运相关蛋白,对于维持心肌正常的机械偶联和生理应激反应有重要作用。在 Zuo 等^[25]的研究中,线粒体 ROS 的快速升高可导致钙的瞬变幅值降低,衰减时间延长,同时还能增强 CaMK II 的氧化和 RyR2 磷酸化,导致钙渗漏增加。也有研究证明 ROS 增加可引起体内抗氧化酶功能失调进而促使机体处于氧化应激状态^[26],加重心肌缺血损伤,诱导心肌细胞凋亡,在 AF 等一系列心脏疾病的病理生理过程中起重要作用。在 Honda 等^[27]对 BTK 激酶的研究中,BTK 缺乏的中性粒细胞中 ROS 水平较对照组升高 3~4 倍,因此 BTK 抑制剂可上调心肌组织中 ROS 水平,通过上述各种途径对 AF 的发生产生影响。在 Yang 等^[28]的实验中,依鲁替尼处理的小鼠 ROS 相关蛋白的表达显著增高,使用 NADPH 氧化酶抑制剂处理可有效地预防和逆转依鲁替尼所带来的 AF 的发展,同时在该研究中发现 NADPH 氧化酶作为 AF 中 ROS 增加的主要来源^[29]。依鲁替尼组小鼠相较于对照组,其心肌 NADPH 氧化酶 2 蛋白表达明显增加,较好解释了导致 ROS 增加的上游因素,表明 BTK 抑制剂可以通过促进细胞内 ROS 水平异常升高增加心肌 AF 的易感性,也是 BTK 抑制剂诱导 B 细胞相关恶性肿瘤细胞死亡的关键。因此,针对心肌组织中 ROS 为靶点的特殊治疗方案可能是治疗依鲁替尼致 AF 的新途径。

3.4 BTK 抑制剂诱发 AF 的其他机制 BTK 抑制剂致 AF 的机制远比上述所提及的更复杂多样,可以通过多途径对 AF 发生产生影响。Yang 等^[28]的实验中依鲁替尼处理的小鼠心肌组织纤维化面积明显大于对照组,ROS 相关蛋白的表达也显著增高。在对钙调控的研究中,依鲁替尼组相较于对照组自发性钙渗漏发生的频率增加,钙释放的幅值明显降低,提示 BTK 抑制剂致 AF 机制的复杂性。AF 的机制较为复杂^[30],研究表明 BTK 抑制剂可抑制 C 末端 Src 激酶(C-terminal Src kinase,CSK)介导的细胞凋亡^[31-32],参与 B 细胞介导的信号通路、Toll 样受体介导的信号通路等,各种

机制相互交叉、相互贯通形成复杂的病理生理网络。

4 结语

目前针对 BTK 所设计的小分子靶向抑制剂已成为治疗 B 细胞相关疾病的重要方法,但 BTK 抑制剂在临床应用中出现 AF 等不良反应。对 BTK 抑制剂效果 AF 机制进行研究不仅可以拓展 AF 发病机制的研究思路,为 BTK 抑制剂的临床应用管理提供依据,同时也为干预 BTK 抑制剂相关性 AF 提供潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] 杜春雨,胡立群,李红旗. 节律控制与心率控制治疗对合并房颤的射血分数保留性心衰患者的预后效果比较[J]. 中国临床新医学, 2022,15(4):310-314.
- [2] Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2018,4(12):1491-1500.
- [3] 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.
- [4] Noubiap JJ, Nyaga UF, Ndoadougue AL, et al. Meta-analysis of the incidence, prevalence, and correlates of atrial fibrillation in rheumatic heart disease[J]. Glob Heart, 2020,15(1):38.
- [5] Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation[J]. Heart, 2019,105(24):1860-1867.
- [6] 郭继鸿. 心房颤动的新理念[J]. 临床心电学杂志,2010,19(5):381-392.
- [7] 曾文辉,朱家全,梅 举,等. 心房颤动的神经机制及治疗研究进展[J]. 中国心血管病研究,2022,20(3):272-275.
- [8] Qiu D, Peng L, Ghista DN, et al. Left atrial remodeling mechanisms associated with atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Eng Technol, 2021,12(3):361-372.
- [9] Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies[J]. Mol Cancer, 2018,17(1):57.
- [10] Ponader S, Burger JA. Bruton's tyrosine kinase: from X-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies[J]. J Clin Oncol, 2014,32(17):1830-1839.
- [11] Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies[J]. Blood Adv, 2019,3(12):1799-1807.
- [12] Thompson PA, Lévy V, Tam CS, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study[J]. Br J Haematol, 2016,175(3):462-466.
- [13] 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.
- [14] Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,63(22):2335-2345.
- [15] Fisher AJ, Cipolla E, Varre A, et al. Potential mechanisms underlying TGF- β -mediated complement activation in lung fibrosis[J]. Cell

Mol Med Open Access, 2017,3(3):14.

- [16] Erickson RI, Schutt LK, Tarrant JM, et al. Bruton's tyrosine kinase small molecule inhibitors induce a distinct pancreatic toxicity in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017,360(1):226-238.
- [17] Massó-Vallés D, Jauset T, Serrano E, et al. Ibrutinib exerts potent antifibrotic and antitumor activities in mouse models of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2015,75(8):1675-1681.
- [18] Heukels P, van Hulst JAC, van Nimwegen M, et al. Enhanced Bruton's tyrosine kinase in B-cells and autoreactive IgA in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2019,20(1):232.
- [19] Jiang L, Li L, Ruan Y, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium [J]. *Heart Rhythm*, 2019,16(9):1374-1382.
- [20] McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling[J]. *Blood*, 2014,124(25):3829-3830.
- [21] Xue X, Ling X, Xi W, et al. Exogenous hydrogen sulfide reduces atrial remodeling and atrial fibrillation induced by diabetes mellitus via activation of the PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020,22(3):1759-1766.
- [22] 张续腾,刘芳,陈军,等. PI3K/AKT 信号通路在心房颤动中的研究进展[J]. *天津医药*,2022,50(5):556-560.
- [23] Greer-Short A, Musa H, Alsina KM, et al. Calmodulin kinase II regulates atrial myocyte late sodium current, calcium handling, and atrial arrhythmia[J]. *Heart Rhythm*, 2020,17(3):503-511.
- [24] 张梦夏,李林凌,彭晓东,等. 依鲁替尼促心房肌细胞钙稳态失衡致心房颤动机制的实验研究[J]. *心肺血管病杂志*,2020,39(8):989-993,1019.
- [25] Zuo S, Li LL, Ruan YF, et al. Acute administration of tumour necrosis factor- α induces spontaneous calcium release via the reactive oxygen species pathway in atrial myocytes[J]. *Europace*, 2018,20(8):1367-1374.
- [26] Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018,100:1-19.
- [27] 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.
- [28] Yang X, An N, Zhong C, et al. Enhanced cardiomyocyte reactive oxygen species signaling promotes ibrutinib-induced atrial fibrillation [J]. *Redox Biol*, 2020,30:101432.
- [29] Youn JY, Zhang J, Zhang Y, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013,62:72-79.
- [30] 徐娟,陈秋兰,李晓旋,等. 二维超声心动图结合自动功能成像技术对房颤患者左室收缩功能的初步评价[J]. *中国临床新医学*,2020,13(6):587-591.
- [31] 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.
- [32] Zimmerman SM, Peer CJ, Figg WD. Ibrutinib's off-target mechanism: cause for dose optimization[J]. *Cancer Biol Ther*, 2021,22(10-12):529-531.

[收稿日期 2022-08-23][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

高士豪,周涛. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂诱发心房颤动的机制研究进展[J]. *中国临床新医学*,2023,16(2):191-194.