

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.06.018

伊马替尼治疗胃肠道间质瘤的心脏毒性及其机制的研究进展

卓光鑽¹综述,王宁²,王雅杰²审阅(1. 第二军医大学长海医院研究生管理大队,上海200433; 2. 第二军医大学长海医院肿瘤科,上海200433)

[摘要] 酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼是治疗胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的主要药物之一,然而部分患者服用伊马替尼后会出现严重的心脏毒性,其发生机制尚不清楚。目前研究认为,内质网应激介导的不同信号转导通路在伊马替尼致心脏毒性中发挥了重要作用,而这些信号通路又通过c-Abl与线粒体信号通路发生作用。伊马替尼竞争性结合酪氨酸激酶区ATP结合位点,引起心肌细胞能量代谢异常,增加了氧化应激,使c-Abl表达及PDGFR磷酸化异常,而c-Abl和PDGFR介导的信号转导通路异常与伊马替尼心脏毒性的发生密切相关。

[关键词] 伊马替尼;胃肠道间质瘤;心脏毒性;内质网应激;线粒体信号通路

[中图分类号] R735; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)06-0673-05

Mechanism of tyrosine kinase inhibitor imatinib and imatinib-induced cardiotoxicity in treatment of gastrointestinal stromal tumors: Recent progress

ZHUO Guang-zuan¹, WANG Ning², WANG Ya-jie²(1. School of Undergraduates, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Oncology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, is one of the major drugs for treating gastrointestinal stromal tumor (GIST). However, some patients suffer severe cardiotoxicity after imatinib treatment, with unclear mechanism. Studies have suggested that the different signal transduction pathways mediated by the endoplasmic reticulum stress play a central role in imatinib-induced cardiotoxicity, and these signal pathways can interact with the mitochondrial signal pathway through c-Abl. Competitive binding of imatinib to the ATP binding site in tyrosine kinase domain cause abnormal myocardial energy metabolism and increase oxidative stress, and the sustained oxidative stress lead to abnormal expression of c-Abl and phosphorylation of PDGFR, meanwhile, c-Abl and PDGFR-mediated signal transduction pathway abnormalities is closely associated with imatinib induced cardiotoxicity.

[Key words] imatinib; gastrointestinal stromal tumor; cardiotoxicity; endoplasmic reticulum stress; mitochondrial signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(6): 673-677]

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一组起源于胃肠道间质干细胞的肿瘤,其存在c-Kit基因功能获得性突变,可检测到c-Kit突变基因的表达产物KIT蛋白^[1-3]。某些缺乏c-Kit基因突变的GIST存在同源的酪氨酸激酶基因血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptors- α , PDGFR α)突变,以此可将GIST与平滑肌及神经源性肿瘤鉴别开来。但是GIST的治疗一直是个难题,中位生存期仅9~18个月,直到Blanke等^[4-5]发现伊马替尼(imatinib mesylate;商品名格列卫,Glivec)可显著延长局部晚期和转移性GIST的

中位生存期和手术患者的无瘤生存期,改善GIST患者的生活质量,伊马替尼成为靶向治疗史上的一个里程碑。然而,在应用过程中,人们逐渐发现伊马替尼可能导致严重的心脏毒性,目前机制尚不明确。

[基金项目] 上海市重点学科建设项目资助(No. B905)。Project supported by the Shanghai Leading Academic Discipline Foundation (No. B905)

[作者简介] 卓光鑽(1985-),男,福建省三明市人,主要从事胃肠道肿瘤综合治疗方面的研究。E-mail: zhuo_gz@126.com

[通信作者] 王宁(WANG Ning, corresponding author), E-mail: winnewan@126.com

本文对伊马替尼治疗 GIST 出现的心脏毒性及其发生机制的研究进展做一综述。

1 伊马替尼治疗 GIST 的心脏毒性

伊马替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 能抑制 KIT、PDGFR α 、PDGFR β 、c-Abl、Arg(Abl-related gene, Abl 相关基因) 的活性, 目前主要应用于治疗不能切除和 (或) 已经发生转移的 GIST 及费城染色体阳性的慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 等疾病。

伊马替尼的抗肿瘤机制包括: 抑制肿瘤细胞的损伤修复, 使细胞阻滞在 G₁ 期, 诱导细胞凋亡, 抗新生血管形成等。伊马替尼不仅代表着一类作用机制全新的抗肿瘤药物进入临床, 且预示了药物作用靶趋向于分子水平, 而这正是最大限度提高药物治疗效果并降低其毒性和不良反应的最有效途径。随着临床应用的增多, 大量的临床观察发现, 这些“靶向”药物对肿瘤组织的选择性也只是相对的, 有时对机体正常组织的损伤也很严重^[6]。如伊马替尼在有效控制 GIST 病情进展的同时, 患者可能会出现水钠潴留、色素减退、皮肤过敏、肾功能损伤、充血性心力衰竭和Ⅲ度房室传导阻滞等毒性作用, 尤以心脏毒性最为严重, 甚至可能危及生命^[7-9]。如何最大程度地降低伊马替尼对心脏的毒性, 确保治疗的有效性和安全性, 显得十分重要。

伊马替尼对心血管系统产生的不良反应主要包括: 心功能衰竭, 传导系统异常, QT 间期延长, 急性冠脉综合征, 心肌损伤, 动脉血栓和高血压等^[7-8, 10-12]。总体而言, 以心脏舒张功能异常或者心肌病变导致的心功能衰竭最为常见。一些临床研究^[9, 11, 13]陆续报道, 不少 GIST 患者服用药物期间出现左室射血分数明显下降及充血性心力衰竭, 但伊马替尼的心脏毒性发生率尚无大规模多中心的数据统计资料。2006 年 Khakoo 等^[14]发现, 在 224 例接受伊马替尼治疗的人员中, 1 年内有 2.7% (6 例) 的受试人员发生了心力衰竭, 其中 1 例死亡。在安德森癌症中心 (MDACC) 临床试验^[15]中, 1 276 例伊马替尼单药治疗患者发生充血性心力衰竭的发生率为 1.7% (22 例)。近年来, 人们已经对伊马替尼治疗 GIST 所致心脏毒性的机制进行了一系列研究^[16-18], 但目前仍不很明确。

2 伊马替尼的心脏毒性与内质网应激的关系

内质网应激是细胞抵抗外界刺激和细胞应激损

伤的重要机制。应激因素通过活化内质网膜上的跨膜蛋白激活应激信号, 抑制蛋白质的合成。一定程度的应激有助于保护细胞功能并维持细胞生存; 但是应激过度时, 应激信号从内质网转导到胞质和胞核, 将使细胞凋亡^[19-21]。近年来研究^[12, 22-24]发现, 伊马替尼所致的心脏损伤如心肌肥大、心肌缺血、心肌病以及心力衰竭等均与内质网应激关系密切。内质网膜上三个重要的跨膜蛋白参与了应激信号的转导: I 型内质网转膜蛋白激酶 (type-1 ER transmembrane protein kinase, IRE1)、双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶 (PKR like ER kinase, PERK) 和活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)。这三种跨膜蛋白可以感知内质网应激信号, 由内质网膜向细胞核和细胞质转导应激信号。

根据信号转导通路和效应不同, 内质网应激的信号途径分两类: (1) 活化的 PERK 和 IRE1 使翻译起始因子 2 (eukaryotic initiation factor-2 α , eIF2 α) 磷酸化, 导致细胞周期蛋白 D1 翻译下调, 抑制蛋白质的合成。(2) 内质网应激强度或者时间过长时, 内质网稳态不能维持, IRE1 通过应激活化蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein, CHOP) 等途径诱导细胞凋亡。JNK 分布在细胞质中, 具有丝氨酸和酪氨酸双重磷酸化功能, 在细胞外信号转导至核转录因子中起重要作用^[12]。许多研究^[25-27]已证实 JNK 信号途径在应激反应中与细胞凋亡有关。

Kerkelä 等^[11]研究发现, 伊马替尼所致的心脏毒性的可能机制是激活了内质网应激途径, 使其通过 PERK 磷酸化保护性地下调一般蛋白的表达, 上调应激反应保护蛋白的表达以保护细胞存活。并且发现, 如果内质网应激时间持续过长, JNK 表达增加, 进而导致细胞凋亡。但也有人得出不同的结果, 如 Han 等^[28]发现, 伊马替尼能减轻内质网应激反应, 应用伊马替尼后, 小鼠体内的内质网应激标记物 PERK 和 eIF2 α 的磷酸化水平及 TRB3、CHOP 和 JNK 的表达水平均有所下降, 对于细胞起了保护的作用。由此推测, 内质网应激对细胞的效应取决于应激信号的强度和持续时间。伊马替尼的剂量和作用时间不同, 可能对心肌细胞产生不同的效应, 因此伊马替尼和心脏毒性间关系, 可能和不同程度的内质网应激信号诱发的不同信号通路的活化有关^[11, 17, 28-32]。

3 伊马替尼的心脏毒性与线粒体凋亡通路的关系

正常情况下, 心肌细胞收缩需要大量的 ATP, 线

粒体的 ATP 储备在细胞凋亡中起决定性作用。如果能量产生中止,储存的 ATP 仅能够维持心肌细胞数秒钟的代谢需求。由此可见,心肌细胞对于能量缺乏异常敏感,线粒体功能轻微异常就可能引起心肌细胞的重大变化。如果能量储存不充分,心肌细胞会出现凋亡/死亡的混合特征。通过检测 ATP 绝对值以及 ADP/ATP 比值可以衡量细胞的能量状态^[33]。线粒体跨膜电位可反映线粒体功能活性,正常的线粒体跨膜电位是维持线粒体氧化磷酸化、产生 ATP 的先决条件,是线粒体功能所必需。线粒体内膜电位丧失导致线粒体膜通透性的转变,启动细胞凋亡程序。线粒体膜电位降低是细胞凋亡早期的不可逆事件,且出现在细胞核变化之前。细胞色素 C 从线粒体释放是启动细胞凋亡的关键步骤,细胞色素 C 释放,引起 Caspase 级联反应,激活了一系列细胞内的水解酶,最终导致细胞凋亡^[34-35]。

Kerkelä 等^[11]对伊马替尼治疗后出现心衰的 10 例患者进行心肌活检,发现心肌细胞线粒体功能明显异常,表现为膜电位丢失、细胞色素 C 释放、ATP 浓度下降。Will 等人^[36]在研究 TKI 对离体大鼠心脏的作用时也发现了类似的结果,并且发现,伊马替尼并非直接作用于心肌细胞线粒体,而是通过其他的信号通路转导而引发以上变化的,其中详细的过程有待于进一步的探索。由此可见,线粒体功能异常与伊马替尼致心脏毒性之间相关明确。然而,这两者究竟何者为因、何者为果,尚无法明确。

4 伊马替尼作用靶点 c-Abl 和内质网应激的关系

伊马替尼在抑制肿瘤细胞信号转导的同时,也会通过特定靶点介导心肌损伤。伊马替尼致心脏毒性并非是一种非特异作用,更可能是特定地抑制了心脏某个酪氨酸激酶。由于成人心肌细胞不表达 KIT 蛋白,所以推测 c-Abl 和 PDGFR 介导的信号转导通路异常可能与伊马替尼所致的心脏毒性关系更为密切。

非受体酪氨酸激酶 c-Abl 是一种细胞原癌基因,在进化上高度保守。c-Abl 在哺乳动物细胞中广泛表达,含有多个重要的结构域,可分布于细胞的不同部位,而且不同的细胞类型中其分布可不同。c-Abl 的分布不同,发挥的生物学功能也不尽相同。

c-Abl 参与调控氧化应激引起的细胞凋亡,c-Abl 与 Abl 相关蛋白 Arg 在氧化应激中被激活,形成二聚体,对细胞凋亡是必需的^[32]。在生理条件下,c-Abl 的活性区域被遮蔽,无激酶活性,活化后将导致线粒体膜通透性发生改变^[37-39],细胞则可能走向

两种结局:凋亡或者转化^[25]。体外研究^[11,40-41]证明,伊马替尼对表达正常型 c-Abl 激酶的心肌细胞会产生毒性作用,不影响表达突变型 c-Abl 激酶的心肌细胞。因此,伊马替尼可能通过抑制心肌细胞上的 c-Abl 激酶,影响细胞内蛋白质合成,致使心肌细胞损伤。另外,c-Abl 还参与内质网应激引起的细胞凋亡^[42-43]。由此可以推测,c-Abl 可能是内质网和线粒体凋亡信号相互交叉和联系的中介分子之一。伊马替尼竞争性结合酪氨酸激酶区 ATP 结合位点,引起心肌细胞中 ATP-ADP 能量代谢异常,增加了氧化应激,持续的氧化应激通过内质网信号通路诱导细胞凋亡^[12,44]。此外,伊马替尼可能使 c-Abl 在细胞中的亚定位发生改变,使细胞氧化应激压力变化,活化内质网信号通路和 c-Abl 相关的信号通路,最终根据伊马替尼剂量和作用时间决定心肌细胞发生损伤或凋亡。

有研究^[45]认为,所介导的信号通路不同,c-Abl 激酶在细胞内的作用也会有很大的不同,c-Abl 激酶还可通过下列三条通路促进细胞存活、抑制凋亡:(1)活化 JAK/STAT5 通路,促进抗凋亡蛋白 Bcl-xL 表达;(2)活化 Raf/ERK 通路,促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达;(3)活化 PI3K/Akt 通路,抑制促凋亡因子 FOXO3a 和 Bad 活性。但这些观点与 Yamaguchi 等^[42,44]的研究结论相左。因此,c-Abl 激酶在伊马替尼诱发 GIST 患者心脏毒性过程中的作用及其机制尚不明确。

5 伊马替尼作用靶点 PDGFR 与伊马替尼致心脏毒性的关系

PDGFR 是伊马替尼作用的另外一个靶点。Schellings 等^[23]发现,伊马替尼对高血压小鼠的心脏有保护作用,伊马替尼抑制 PDGFR β 磷酸化,进而削弱了下游 ERK1/2 活化,因此可拮抗血管紧张素 II 对心肌的损伤。但这一结果与 Chen、Kerkelä 等^[12,29,32]认为伊马替尼会影响心脏功能的结论相悖。总之,伊马替尼对心脏到底是否有毒性作用及其可能的机制尚有争议。通过综合分析,可能是不同研究所用的伊马替尼剂量不同所致。Schellings 等^[29]使用 30 mg/(kg·d);Kerkelä 等^[29-30,32]则是使用 50、100 和 200 mg/(kg·d),明显高于其他研究所采用的剂量。Kerkelä 等^[11]发现,伊马替尼相关心功能衰竭患者中,70% 曾使用伊马替尼日剂量 600 mg 或者 800 mg,高于常规日剂量的 400 mg。但到底是否与伊马替尼剂量有关,还有待于动物实验和临床研究进一步验证。虽然国内外研究均提示,

伊马替尼相关的心脏毒性可能与 c-Abl 介导的信号通路密切相关^[11,35,46], 但其中的精确调节机制, 包括 PDGFR 是否与心脏毒性有关、有哪些关键基因参与等问题至今仍未得到解决。

6 结语

伊马替尼为晚期、转移性 GIST 患者带来了福音, 然而可能出现的严重心脏毒性又会影响患者的预后。目前对于伊马替尼所致心脏损伤的具体机制仍有很多未解之谜, 如内质网应激的强度和作用时间与伊马替尼所致心脏毒性的因果关系如何? 不同的伊马替尼剂量是否对心脏产生不同的效应? 伊马替尼致心脏毒性是否与 PDGFR、c-Abl 介导的信号通路以及两者之间的交互作用有关? c-Abl 在细胞中的亚定位及其与心脏毒性间的关系如何? 内质网应激作为多种应激过程的共同通路, 参与了机体内源性防御及伊马替尼等药物所致心脏毒性的发生, 具有重要的生理及病理意义, 对伊马替尼所致心脏毒性中内质网应激及其相关信号通路、关键分子进行研究, 有助于预防和治疗伊马替尼所致的心脏毒性, 并为新药的研制等提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis [J]. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6): 507-519.
- [2] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 1998, 279(5350): 577-580.
- [3] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(23): 4342-4349.
- [4] Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4): 620-625.
- [5] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4): 626-632.
- [6] Hasinoff BB. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 244(2): 190-195.
- [7] Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors [J]. *Acta Oncol*, 2009, 48(7): 964-970.
- [8] Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, Rovira M, Bosch X. Cardiotoxicity of tyrosine-kinase-targeting drugs [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2010, 8(1): 11-21.
- [9] Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(1): 14-25.
- [10] Force T, Kerkela R. Cardiotoxicity of the new cancer therapeutics - mechanisms of, and approaches to, the problem [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(17/18): 778-784.
- [11] Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate [J]. *Nat Med*, 2006, 12(8): 908-916.
- [12] Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiomyopathy associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics [J]. *Circulation*, 2008, 118(1): 84-95.
- [13] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurawski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib [J]. *Lancet*, 2007, 370(9604): 2011-2019.
- [14] Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: A multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor [J]. *Cancer*, 2008, 112(11): 2500-2508.
- [15] Henkes M, Kuip H, Aulitzky WE. Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: Focus on imatinib (Gleevec, Gleevectrade mark) [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(1): 163-187.
- [16] Wolf A, Couttet P, Dong M, Grenet O, Heron M, Junker U, et al. Imatinib does not induce cardiotoxicity at clinically relevant concentrations in preclinical studies [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(9): 1180-1188.
- [17] Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: Analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005 [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(6): 974-978.
- [18] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 368(9544): 1329-1338.
- [19] Francis J, Ahluwalia MS, Wetzler M, Wang E, Paplham P, Smiley S, et al. Reversible cardiotoxicity with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2010, 8(2): 128-135.
- [20] Reynoso D, Nolden LK, Yang D, Dumont SN, Conley AP, Zhou K, et al. Synergistic induction of apoptosis by the Bcl-2 inhibitor ABT-737 and imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumor cells [J]. *Molecul Oncol*, 2010, [Epub ahead of print].

- [21] Trent JC, Patel SS, Zhang JH, Araujo DM, Plana JC, Lenihan DJ, et al. Rare incidence of congestive heart failure in gastrointestinal stromal tumor and other sarcoma patients receiving Imatinib Mesylate [J]. *Cancer*, 2010, 116: 184-192.
- [22] Toth A, Nickson P, Mandl A, Bannister ML, Toth K, Erhardt P. Endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic target in heart diseases [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2007, 7 (3): 205-218.
- [23] Qi X, Vallentin A, Churchill E, Mochly-Rosen D. DeltaPKC participates in the endoplasmic reticulum stress-induced response in cultured cardiac myocytes and ischemic heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(4): 420-428.
- [24] Minamino T, Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(6): 1105-1110.
- [25] Tournier C, Hess P, Yang DD, Xu J, Turner TK, Nimmual A, et al. Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway [J]. *Science*, 2000, 288 (5467): 870-874.
- [26] Lu GD, Shen HM, Chung MCM, Ong CN. Critical role of oxidative stress and sustained JNK activation in aloe-emodin-mediated apoptotic cell death in human hepatoma cells [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(9): 1937-1945.
- [27] Tiberio P, Cavadini E, Abolafio G, Formelli F, Appierto V. Identification of the first non-peptidic small molecule inhibitor of the c-Abl/14-3-3 protein-protein interactions able to drive sensitive and imatinib-resistant leukemia cells to apoptosis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(20): 6133-6137.
- [28] Han MS, Chung KW, Cheon HG, Rhee SD, Yoon CH, Lee MK, et al. Imatinib mesylate reduces endoplasmic reticulum stress and induces remission of diabetes in db/db mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58(2): 329-336.
- [29] Schellings MW, Baumann M, van Leeuwen RE, Duisters RF, Janssen SH, Schroen B, et al. Imatinib attenuates end-organ damage in hypertensive homozygous TGR(mRen2)27 rats [J]. *Hypertension*, 2006, 47(3): 467-474.
- [30] Schellings MW, Löwenberg B, Pinto YM, Strebhardt K. Another look at imatinib mesylate [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11): 1183.
- [31] Lassila M, Allen TJ, Cao Z, Thallas V, Jandeleit-Dahm KA, Candido R, et al. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5): 935-942.
- [32] Schemuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2811-2821.
- [33] Gordon LI, Burke MA, Singh AT, Prachand S, Lieberman ED, Sun L, et al. Blockade of the erbB2 receptor induces cardiomyocyte death through mitochondrial and reactive oxygen species-dependent pathways [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(4): 2080-2087.
- [34] Force T, Krause DS, van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(5): 332-344.
- [35] Zhang R, Lee IK, Kang KA, Piao MJ, Kim KC, Kim BJ, et al. Cytoprotective effects of triphlorethol-A against formaldehyde-induced oxidative damage and apoptosis: Role of mitochondria-mediated caspase-dependent pathway [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2010, 73(21-22): 1477-1489.
- [36] Will Y, Dykens JA, Nadanaciva S, Hirakawa B, Jamieson J, Marroquin LD, et al. Effect of the multitargeted tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, sunitinib, and sorafenib on mitochondrial function in isolated rat heart mitochondria and H9c2 cells [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 106(1): 153-161.
- [37] Cao C, Leng Y, Li C, Kufe D. Functional interaction between the c-Abl and Arg protein-tyrosine kinases in the oxidative stress response [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(15): 12961-12967.
- [38] Dreassi E, Zizzari AT, Falchi F, Schenone S, Santucci A, Maga G, et al. Determination of permeability and lipophilicity of pyrazolo-pyrimidine tyrosine kinase inhibitors and correlation with biological data [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(9): 3712-3717.
- [39] Kumar S, Bharti A, Mishra NC, Raina D, Kharbanda S, Saxena S, et al. Targeting of the c-Abl tyrosine kinase to mitochondria in the necrotic cell death response to oxidative stress [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(20): 17281-17285.
- [40] Qiu Z, Cang Y, Goff SP. c-Abl tyrosine kinase regulates cardiac growth and development [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(3): 1136-1141.
- [41] Healy EF, Johnson S, Hauser CR, King PJ. Tyrosine kinase inhibition: Ligand binding and conformational change in c-Kit and c-Abl [J]. *FEBS Letters*, 2009, 583(17): 2899-2906.
- [42] Yamaguchi T, Miki Y, Yoshida K. The c-Abl tyrosine kinase stabilizes Ptx1 in the apoptotic response to DNA damage [J]. *Apoptosis*, 2010, 15(8): 927-935.
- [43] Ito Y, Pandey P, Mishra N, Kumar S, Narula N, Kharbanda S, et al. Targeting of the c-Abl tyrosine kinase to mitochondria in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(18): 6233-6242.
- [44] Shaul Y, Yehoyada MB. Role of c-Abl in the DNA damage stress response [J]. *Cell Res*, 2005, 15(1): 33-35.
- [45] Plattner R, Kadlec L, DeMali KA, Kazlauskas A, Pendergast AM. c-Abl is activated by growth factors and Src family kinases and has a role in the cellular response to PDGF [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(18): 2400-2411.
- [46] Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics [J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 21-34.

[收稿日期] 2010 - 06 - 12

[修回日期] 2010 - 11 - 05

[本文编辑] 王莹