

新型抗肿瘤药物对肺动脉高压的差异化作用研究进展[△]

张从金*,李卫平,钱火连,钱青,王强[#](陆军军医大学第二附属医院药剂科,重庆 400037)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)06-0758-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.21



摘要 肺动脉高压(PH)是一种严重而罕见的慢性心肺疾病,现有的血管扩张疗法只能改善症状,不能靶向或从根本上逆转疾病,且长期预后不佳。近年来研究发现,部分新型抗肿瘤药物(NADs)能够减轻PH症状,如伊马替尼、吉非替尼、索拉非尼、奥拉帕利、哌柏西利、依维莫司、利妥昔单抗等;但又有部分NADs会诱发PH或使PH症状加重,如达沙替尼、洛拉替尼、卡非佐米、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、纳武利尤单抗等;而拉帕替尼、芦可替尼、硼替佐米等对PH的作用存在争议。临床在使用NADs治疗PH时应进行个体化用药,并注意密切监测。

关键词 新型抗肿瘤药物;肺动脉高压;伊马替尼;纳武利尤单抗

Research progress on the differential effects of novel anti-tumor drugs on pulmonary hypertension

ZHANG Congjin, LI Weiping, QIAN Huolian, QIAN Qing, WANG Qiang (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT Pulmonary hypertension (PH) is a severe and rare chronic cardiopulmonary disorder for which existing vasodilator therapies can only alleviate symptoms, rather than target or fundamentally reverse the disease. Additionally, the long-term prognosis remains poor. Recent studies have found that some novel anti-tumor drugs (NADs) can relieve PH, such as imatinib, gefitinib, sorafenib, olaparib, piperacillin, everolimus, rituximab, etc. However, some NADs can induce PH or exacerbate its symptoms, including dasatinib, lorlatinib, carfilzomib, bevacizumab, trastuzumab, nivolumab, etc. The effects of lapatinib, ruxolitinib, and bortezomib on PAH are controversial. Individualized medication should be adopted in clinical practice when using NADs for treatment, with close monitoring being essential.

KEYWORDS novel anti-tumor drugs; pulmonary arterial hypertension; imatinib; nivolumab

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种严重而罕见的慢性心肺疾病,其特征是肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAEC)和平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC)的异常增殖和血管重塑,进而导致肺血管阻力升高、右心衰竭甚至死亡^[1]。《2022 欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会肺动脉高压诊断与治疗指南》(以下简称《指南》)将PH分成5类:(1)动脉性PAH,如特发性PAH(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)、全身疾病相关性PAH等;(2)左心疾病相关PH,如射血分数降低或保留的心力衰竭、瓣膜性心脏病等;(3)肺部疾病或缺氧引起的

PH;(4)肺动脉阻塞相关PH,如慢性血栓栓塞性PH(pulmonary hypertension chronic thromboembolic, CTEPH);(5)多因素或原因不明导致的PH^[2]。目前PH的主要疗法是单独或联合使用肺血管扩张剂,然而,血管扩张疗法只能在一定程度上改善PH症状,并不能靶向或从根本上逆转疾病,且长期预后不佳,迫切需要对因的药物治疗新方案^[3]。

国家卫生健康委《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》将抗肿瘤药物中小分子靶向药物(如伊马替尼、达沙替尼等)和大分子单克隆抗体类药物(如利妥昔单抗、纳武利尤单抗等)定义为新型抗肿瘤药物(novel anti-tumor drugs, NADs)^[4]。近年来的研究发现,PH和某些恶性肿瘤在导致PASMC增殖和血管病变方面共享一些生长因子和蛋白激酶信号传导途径^[5]。由此推测,PH有可能从靶向这些途径的NADs中获益。但目前已开展的NADs对PH治疗作用的基础或临床研究结

[△] 基金项目 重庆市自然科学基金项目(No. CSTB2023NSCQ-ZDX0012)

* 第一作者 药师。研究方向:医院药学。E-mail: zhangcj@tmmu.edu.cn

[#] 通信作者 副主任药师,博士。研究方向:医院药事管理。E-mail: wang60921717@tmmu.edu.cn

果显示,部分NADs能够减轻PH症状,而另一部分则会诱发PH或使PH症状加重,表明NADs对PH的作用具有差异化,其机制尚不明确^[6]。基于此,本文对NADs治疗或诱导PH的研究进行了梳理,综述了NADs对PH的差异化作用,旨在为阐明PH的病理机制和开发新的治疗策略提供依据。

1 对PH具有改善作用的NADs

NADs一般以肿瘤分子病理过程的关键调控分子为靶点来阻止肿瘤细胞生长和转移^[7]。对PH具有改善作用的NADs主要有伊马替尼、索拉非尼等,详见表1。在NADs治疗PH的临床试验中,招募的患者大部分为动脉性PH,如IPAH;少数为肺动脉阻塞相关PH,如CTEPH。NADs对其他PH亚型的治疗作用尚不明确。

表1 对PH具有改善作用的NADs

类别	抗肿瘤靶点	药名	研究类型	抗PH靶点	文献来源
小分子靶 向药物	<i>Bcr/Abl</i> 融合基因	伊马替尼	Ⅲ期临床试验	血小板衍生生长因子	[8-9]
		EGFR	吉非替尼	动物(小鼠、大鼠)实验	EGFR
	厄洛替尼	厄洛替尼	动物(小鼠、大鼠)实验	EGFR	[10]
		达可替尼	动物(大鼠)实验	PI3K/Akt/mTOR信号通路	[11]
		埃克替尼	动物(大鼠)实验	EGFR/Akt/ERK信号通路	[12]
多激酶	索拉非尼	索拉非尼	Ⅱ期临床试验	丝氨酸/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶	[13]
		瑞戈非尼	动物(小鼠、大鼠)实验	ERK、JNK/MAPK信号通路	[14]
PARP	奥拉帕利	动物(大鼠)实验	PARP1/PKM2信号通路	[15]	
CDK4/6	哌柏西利	动物(大鼠)实验	CDK	[16]	
mTOR	依维莫司	Ⅱ期临床试验	Akt/mTOR信号通路	[17-18]	
单克隆抗体药物	CD20受体	利妥昔单抗	Ⅱ期临床试验	B细胞	[19]

EGFR:表皮生长因子受体;PI3K:磷脂酰肌醇3激酶;Akt:蛋白激酶B;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;ERK:胞外信号调节激酶;JNK:c-Jun氨基端激酶;MAPK:丝裂原激活的蛋白激酶;PARP:聚腺苷二磷酸核糖聚合酶;PKM2:丙酮酸激酶M2;CDK:周期蛋白依赖性激酶;CD20:CD20抗原。

1.1 *Bcr/Abl*融合基因酪氨酸激酶抑制剂

*Bcr/Abl*融合基因是由9号染色体的*Abl*基因和22号染色体的*Bcr*基因易位形成的融合基因,其编码的蛋白可持续激活酪氨酸激酶,导致细胞异常增殖和癌变。伊马替尼是第一代*Bcr/Abl*融合基因酪氨酸激酶抑制剂,在小鼠实验模型中,其可抑制血小板衍生生长因子以及受体酪氨酸激酶c-KIT,抑制肺动脉重塑^[8]。多项Ⅱ~Ⅲ期临床研究评估了口服伊马替尼的疗效,提示伊马替尼可改善严重PH患者的血流动力学和运动耐力;但因伊马替尼组患者的不良事件(如硬膜下血肿)多发,治疗PH的伊马替尼口服制剂开发被停止^[9]。目前,新制剂伊马替尼干粉吸入剂已进入临床试验阶段^[9]。

1.2 EGFR抑制剂

近年来,表皮生长因子已被证实是PH病理机制中的重要参与者,抑制EGFR可对抗肺血管重塑^[10]。第一代EGFR抑制剂吉非替尼和厄洛替尼对野百合碱

(monocrotaline, MCT)诱导的PH大鼠有改善作用,但对慢性低氧(chronic hypoxia, CHP)诱导的PH大鼠没有改善效果^[10]。第一代EGFR抑制剂埃克替尼可减弱MCT诱导的PH大鼠肺血管重塑,这种作用可能与抑制EGFR/Akt/ERK信号通路,从而预防PASMCM功能障碍有关^[11]。达可替尼是第二代EGFR抑制剂,其不仅在抑制PASMCM增殖方面与吉非替尼、厄洛替尼无显著差异,而且能够通过调控PASMCM中的PI3K/Akt/mTOR信号传导,从而抑制缺氧诱导的PH大鼠PASMCM的迁移和细胞周期进程,并促进自噬^[12],延缓肺血管重塑和PH的发展。

1.3 多激酶抑制剂

激酶信号通路的失调是许多肿瘤组织以及PH的关键特征,酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶在PAEC增殖、PASMCM重塑和心肌肥大中起重要作用^[13]。索拉非尼是酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,Ⅱ期临床研究表明,索拉非尼对难治性PH有良好的治疗效果,为治疗PH和相关的右心重塑提供了新的选择^[14]。瑞戈非尼是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其在MCT或CHP诱导的PH大鼠模型中均表现出功能改善作用,表明瑞戈非尼可以用作PH的抗重塑疗法;进一步的研究证实,瑞戈非尼对心脏功能和肺血管重塑的有益作用是通过抑制ERK和JNK/MAPK信号通路介导的^[13]。

1.4 PARP抑制剂

奥拉帕利是一种口服PARP抑制剂,用于卵巢癌的治疗。在MCT或CHP诱导的PH大鼠模型中,奥拉帕利可抑制PARP,降低细胞和组织中PARP1和PKM2的表达,切断PARP1/PKM2信号通路,减少糖酵解和促炎因子的释放,从而减轻肺动脉不良重塑,对PH发挥改善作用,并能预防右心室肥厚,改善右心室功能^[15]。

1.5 CDK4/6抑制剂

哌柏西利是一种合成的选择性CDK4/6抑制剂,被批准用于治疗晚期乳腺癌。在MCT或CHP诱导的PH大鼠模型中,哌柏西利可阻断CDK过度激活,选择性抑制并阻断PAEC和PASMCM细胞周期进程,干扰肺血管系统的结构重塑过程,最终逆转右心室收缩压的升高,缓解右心肥大,恢复心脏指数并减轻肺血管重塑^[16]。

1.6 mTOR抑制剂

依维莫司是一种口服活性免疫抑制剂和抗增殖剂,其在体内可与mTOR结合,抑制造血细胞和非造血内皮细胞、PASMCM和成纤维细胞中生长因子介导的细胞增殖,从而阻碍针对蛋白质合成和细胞生长的几种信号传导途径,并导致细胞周期停滞^[17]。一项Ⅱ期临床试验研

究了依维莫司在10名对标准治疗药物无反应的晚期PH患者中的安全性和有效性,2名患者因不良反应提前退出试验,剩余8名患者中7名患者病情得到有效控制,1名无明显改善。该学者推测,依维莫司尽早使用和足够长时间治疗会产生更大的效果^[18]。

1.7 CD20受体抑制剂

利妥昔单抗是一种针对CD20受体的单克隆抗体,主要靶向免疫系统的B细胞。一项II期临床试验表明,利妥昔单抗可通过耗竭B细胞对全身性硬化症相关PH发挥治疗作用^[19]。B细胞耗竭疗法是全身性硬化症相关PH的一种潜在有效且安全的辅助治疗方法。由此可见,利妥昔单抗有望成为难治性全身性硬化症伴重度PH的患者的合理选择。

2 对PH有诱导作用的NADs

药物诱导的PH是PH的一个未被充分认识的潜在病因,占有PH的10%左右,其预后与其他原因引起的PH相似^[20]。《指南》将药物诱导的PH归类于PAH,此类PH大部分是轻症或可逆转,停药即可改善。症状严重或具有中高危特征的患者需要对症治疗,包括抗凝、利尿、吸氧以及靶向治疗等^[2]。现有研究发现的具有诱导PH作用的NADs主要有达沙替尼、克唑替尼、卡非佐米、纳武利尤单抗等,详见表2。

表2 对PH有诱导作用的NADs

类别	靶点	药名	试验类型	文献来源	
小分子靶向药物	Bcr/Abl融合基因	达沙替尼	病例报告	[21-22]	
		博舒替尼	病例报告	[23]	
		泊那替尼	病例报告	[24]	
		尼洛替尼	病例报告	[24]	
		洛拉替尼	病例报告	[25]	
	ALK	布格替尼	病例报告	[25]	
		克唑替尼	病例报告	[26]	
		卡非佐米	病例报告	[27]	
		蛋白酶体	贝伐珠单抗	病例报告	[28-29]
			曲妥珠单抗	病例报告	[30]
恩美曲妥珠单抗	病例报告		[31]		
单克隆抗体药物	PD-1/PD-L1	纳武利尤单抗	病例报告	[32]	
		帕博利珠单抗	病例报告	[32]	
		阿替利珠单抗	病例报告	[33]	
		度伐利尤单抗	病例报告	[34]	

ALK:间变性淋巴瘤激酶;VEGF:血管内皮生长因子;HER2:人表皮生长因子受体2;PD-1/PD-L1:程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1。

2.1 Bcr/Abl融合基因酪氨酸激酶抑制剂

达沙替尼是第二代Bcr/Abl融合基因酪氨酸激酶抑制剂,第六届世界PH研讨会(2018年)明确指出达沙替尼可以诱导PH^[21]。达沙替尼与PH演变之间的因果关系可能涉及多种机制,其中被广泛认可的机制是达沙替尼脱靶导致c-Src激酶受到抑制,进而导致PASMC增殖,

并释放出活性氧导致PAEC凋亡^[22]。此外,第二代Bcr/Abl融合基因酪氨酸激酶抑制剂博舒替尼、尼洛替尼和第三代Bcr/Abl融合基因酪氨酸激酶抑制剂泊那替尼也有诱发PH的病例报告^[23-24]。

2.2 ALK抑制剂

几项观察性研究报告,有接受ALK抑制剂(洛拉替尼、布格替尼、克唑替尼等)治疗的肺癌患者发生了PH^[25]。动物实验也证实,克唑替尼可导致大鼠易患或加重现有的PH,其机制可能与克唑替尼通过脱靶效应抑制了多个与PH的发展密切相关的靶点(如Src、Abl等),从而导致PAEC损伤有关^[26]。

2.3 蛋白酶体抑制剂

卡非佐米是一种合成的蛋白酶体抑制剂,是复发难治性多发性骨髓瘤的首选治疗方案,药品说明书中记录其诱导的PH发生率高达2%。Mcgregor等^[27]报告了1例多发性骨髓瘤老年男性患者在经历多种治疗失败后使用卡非佐米治疗4周后出现急性呼吸困难,随后被发现患有严重的PH并导致急性右心室衰竭,但在停用卡非佐米后,其右心室功能得到恢复。由此可见,卡非佐米引起的PH可能是可逆的。

2.4 VEGF抑制剂

Liotta等^[28]报道,2例接受贝伐珠单抗治疗复发性卵巢癌的患者发生了PH,可见贝伐珠单抗可诱发PH。Winter等^[29]在敲除小鼠VEGFR-2基因后,发现VEGF信号传导中断可导致肺增殖性动脉病变,其可能的原因是VEGF信号传导中断导致PAEC生长失调,驱动了PH的血管病变。

2.5 HER2受体抑制剂

恩美曲妥珠单抗是一种用于治疗HER2阳性晚期乳腺癌的新型药物。Szmit等^[30]报道了1例女性患者在使用曲妥珠单抗后发生了PH,经药物治疗后可恢复。Kwon等^[31]报道了1例使用恩美曲妥珠单抗治疗乳腺癌的患者,在治疗期间发生中重度PH,停药后症状消失,该药诱导PH的机制可能是通过破坏细胞骨架微管和促进PAEC凋亡引起远端小血管病变导致的。

2.6 PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂

一项药物警戒研究确定了42例PH与使用PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂相关,其中38例(90.5%)患者使用了PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂单药治疗,有21例(50%)患者使用了纳武利尤单抗治疗^[32]。此外,帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗相关的PH也有报道^[33]。PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂诱导PH的机制可能是靶点局部存在大量过表达PD-L1的细胞,同时T

细胞的异常激活使得肺动脉血管系统中产生了大量炎症细胞因子,从而引起血管重塑并增加肺血管阻力^[34]。

3 对PH作用有争议的NADs

部分NADs对PH有改善作用还是诱导作用,目前尚存在争议,涉及药物主要有小分子靶向药物拉帕替尼、芦可替尼和硼替佐米(表3)。这些争议主要因为药物在动物实验得出的结果与真实世界不一致造成的。

表3 对PH作用有争议的小分子靶向药物

靶点	药品名称	研究类型	文献来源
EGFR/HER2	拉帕替尼	动物实验病例报告	[4,10]
JAK	芦可替尼	动物实验病例报告	[35-37]
蛋白酶体	硼替佐米	动物实验病例报告	[38-40]

3.1 EGFR抑制剂

多种生长因子已被证实在PH的形成中起关键作用。在MCT或CHP诱导的PH大鼠模型中,拉帕替尼对PH有改善作用^[10]。与之相反,Alkhatib等^[4]开展的回顾性研究发现,长期使用拉帕替尼治疗的27名患者中有6名患者发生了PH,停药后症状消失。该学者认为拉帕替尼的长期使用可能与PH的发生相关。

3.2 JAK1/2抑制剂

芦可替尼是一种选择性JAK1/2抑制剂,被获准用于治疗骨髓纤维化。Low等^[35]报道了1例骨髓纤维化患者使用芦可替尼治疗6周后引发PH的病例,经验证,该PH并非由骨髓纤维化诱导,而是与芦可替尼相关。与之矛盾的是,Miyawaki等^[36]报道的1例骨髓纤维化相关PH患者在使用芦可替尼治疗后PH症状得到改善;Karpov等^[37]研究发现,芦可替尼可降低CTEPH大鼠的肺动脉压,改善其右心肥大。

3.3 蛋白酶体抑制剂

在MCT或CHP诱导的PH大鼠模型中,硼替佐米可通过恢复线粒体融合蛋白2的表达和活性,促进一氧化氮的产生来改善缺氧诱导的PASMC增殖^[38]。与之相反,Akosman等^[39]报道的1例多发性骨髓瘤男性在使用硼替佐米治疗后发生急性PH,停药后症状迅速消失。该学者认为硼替佐米诱导PH的机制可能与硼替佐米导致促炎细胞因子的过量产生或积累有关。另一份研究报告显示,硼替佐米诱导PH的发生率为2.8%^[40]。

4 讨论

4.1 NADs对PH产生差异化作用的原因分析

PH是一种危及生命的多因素疾病,其致病因素/途径包括遗传、炎症和免疫、各种神经体液的信号通路、线粒体功能障碍等^[7]。不同的NADs只针对多种致病因素/途径中的小部分产生作用,这可能是NADs对PH产生差异化作用的原因之一。此外,Cornet等^[41]研究发现,在

35种参与PH病理生理学的蛋白激酶中,有5种与多靶点蛋白激酶抑制剂的诱导作用显著相关;部分NADs对抗肿瘤靶点的特异性不够,对许多靶点以外的其他蛋白激酶或非蛋白激酶也具有不同的特异性和亲和力,这可能也是其对PH产生差异化作用的一个重要原因。Michelakis等^[42]研究发现,早期PH的特征是内皮层细胞凋亡增加,晚期PH的特征却是细胞凋亡受到抑制、内膜和中间层增殖增加。这种PH的双相细胞凋亡模式可能也是导致NADs对PH产生差异化作用的又一原因。

4.2 NADs对PH发生差异化作用的应对策略

本文综述发现,一部分NADs对PH具有良好的治疗作用,尤其是在多种疾病并发的复杂难治性PH中,因此可以尝试对这部分患者应用合适的NADs进行治疗。此外,同一种药物对不同的患者可能产生不同甚至相反的作用,临床使用时需要针对个体情况,包括遗传因素、免疫反应、病程进展等进行综合考量,必要时借助基因检测等手段来确定治疗药物。另外,高特异性是药物研发的新方向。理想的药物应该能够封闭次要靶点,只作用于主要靶点,从而提高抗肿瘤效率,降低NADs对PH的诱导作用,减轻毒副作用;或者只激活具有治疗PH作用的靶点,对因治疗PH。由此可见,研发高特异性药物可能成为PH药物研发的新思路。

4.3 NADs诱导PH的药学监护

虽然《指南》没有提到在开始使用NADs之前是否应筛查PH,但如果患者在治疗中出现PH相关症状,临床应尽快进行超声心动图评估,以判断是否发生PH。对于新诊断的PH患者,建议在治疗期间减少NADs的剂量或停药,并随时监测相应症状变化。对于发生过NADs诱导PH的患者,不论轻症或重症,都应在3~4个月内再次评估PH相关症状^[43]。此外,多学科治疗和密切的临床随访对于确保PH消退和早期发现PH复发具有重要意义。

5 结语

已有研究表明,一些信号通路是肿瘤和PH共有的,这导致NADs对PH的发生具有一定的影响,且这种影响具有差异化。部分NADs对PH的治疗作用可能为难治性PH提供新的治疗方案,但这需要更严密的临床试验进行验证;部分NADs可能会诱导PH,临床应根据患者生理状态和伴随疾病进行个体化用药,并对药物可能产生的不良反应做好预案,以获得更好的治疗效果。

参考文献

[1] GILLIES H, CHAKINALA M M, DAKE B T, et al. IMPAHT: a randomized phase 2b/3 study of inhaled ima-

- tinib for pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2024, 14(1):e12352.
- [2] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(38):3618-3731.
- [3] ZOLTY R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: the old and the new[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 214:107576.
- [4] ALKHATIB Y, ALBASHAIREH D, AL-AQTASH T, et al. The role of tyrosine kinase inhibitor “lapatinib” in pulmonary hypertension[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 37:81-84.
- [5] 国家卫生健康委. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则: 2023 年版 [EB/OL]. (2024-01-03) [2024-08-21]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygi/s7659/202401/48be6030a029446-c93b852bfd4a5fd6f6.shtml>.
National Health Commission. Clinical application guidelines for novel antitumor drugs: 2023 edition[EB/OL]. (2024-01-03)[2024-08-21]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygi/s7659/202401/48be6030a029446c93b852bfd4a5fd6f6.shtml>.
- [6] WEATHERALD J, BONDEELLE L, CHAUMAIS M C, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(4):2000279.
- [7] FALZONE L, SALOMONE S, LIBRA M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1300.
- [8] SHAH A J, BECKMANN T, VORLA M, et al. New drugs and therapies in pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5850.
- [9] HOEPER M M, BARST R J, BOURGE R C, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study[J]. *Circulation*, 2013, 127(10):1128-1138.
- [10] BHOLA K D, TEODORA C, ALEKSANDRA T, et al. Role of epidermal growth factor inhibition in experimental pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(2):158-167.
- [11] YUX F, ZHAOX J, ZHANGJ T, et al. Dacomitinib, a new pan-EGFR inhibitor, is effective in attenuating pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850:97-108.
- [12] PENG L Y, YU M, YANG M X, et al. Icotinib attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension by preventing pulmonary arterial smooth muscle cell dysfunction [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(8):775-783.
- [13] KIMURA G, KATAOKA M, INAMI T, et al. Sorafenib as a potential strategy for refractory pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 44:46-49.
- [14] VEEROJU S, KOJONAZAROV B, WEISS A, et al. Therapeutic potential of regorafenib: a multikinase inhibitor in pulmonary hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1502.
- [15] SHIMAUCHI T, BOUCHERAT O, YOKOKAWA T, et al. PARP1-PKM2 axis mediates right ventricular failure associated with pulmonary arterial hypertension[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(4):384-403.
- [16] WEISS A, NEUBAUER M C, YERABOLU D, et al. Targeting cyclin-dependent kinases for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2204.
- [17] BABICHEVA A, MAKINO A, YUAN J X. mTOR signaling in pulmonary vascular disease: pathogenic role and therapeutic target[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):2144.
- [18] SEYFARTH H J, STEFAN H, HALANK M, et al. Everolimus in patients with severe pulmonary hypertension: a safety and efficacy pilot trial[J]. *Pulm Circ*, 2013, 3(3):632-638.
- [19] ZAMANIAN R T, BADESCH D, CHUNG L, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(2):209-221.
- [20] BENZA R L, MILLER D P, BARST R J, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry [J]. *Chest*, 2012, 142(2):448-456.
- [21] TAMURA Y, TAMURA Y. Dasatinib-induced pulmonary hypertension[J]. *Intern Med*, 2022, 61(15):2245-2246.
- [22] GÜRDOĞAN M, DEMIR M, YALTA K, et al. Cancer therapy-related pulmonary hypertension: a review of mechanisms and implications for clinical practice[J]. *Anatol J Cardiol*, 2023, 27(6):299-307.
- [23] YO S, THENGANATT J, LIPTON J, et al. Incident pulmonary arterial hypertension associated with bosutinib[J]. *Pulm Circ*, 2020, 10(3):2045894020936913.
- [24] LEIVA O, BEATY W, SOO S, et al. Cancer therapy-associated pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: etiologies and prognostic implications[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, 25(3):87.
- [25] TABBÒ F, AVENI AD', TOTA D, et al. Pulmonary arte-

- rial hypertension in ALK receptor tyrosine kinase-positive lung cancer patient: adverse event or disease spread?[J]. *J Thoracic Oncol*, 2019, 14(2):e38-e40.
- [26] AWADA C, GROBS Y, WU W H, et al. R-crizotinib predisposes to and exacerbates pulmonary arterial hypertension in animal models[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(5): 2003271.
- [27] MCGREGOR P C, BOOSALIS V, ARAGAM J. Carfilzomib-induced pulmonary hypertension with associated right ventricular dysfunction: a case report[J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2021, 9:2050313X21994031.
- [28] LIOTTA M, ROSE P G, ESCOBAR P F. Pulmonary hypertension in two patients treated with bevacizumab for recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 115(2): 308-309.
- [29] WINTER M P, SHARMA S, ALTMANN J, et al. Interruption of vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling induces a proliferative pulmonary vasculopathy and pulmonary hypertension[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6):58.
- [30] SZMIT S, KURZYNA M, GLÓWCZYNSKA R, et al. Manageability of acute severe heart failure complicated with left ventricular thrombosis during therapy for breast cancer[J]. *Int Heart J*, 2010, 51(2):141-145.
- [31] KWON Y, GOMBERG-MAITLAND M, PRITZKER M, et al. Telangiectasia and pulmonary arterial hypertension following treatment with trastuzumab emtansine: a case report[J]. *Chest*, 2016, 149(4):e103-5.
- [32] PALASSIN P, MARIA A T J, LADHARI C, et al. Pulmonary hypertension reported with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(12):3093-3097.
- [33] MYLVAGANAM R, AVERY R, GOLDBERG I, et al. Adverse effects of immune checkpoint inhibitor therapies on right ventricular function and pulmonary arterial dilatation [J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(1):2045894021992236.
- [34] ZHANG J J, ZHANG S S, XU S, et al. Pulmonary arterial hypertension induced by immune checkpoint inhibitor combined therapy in a patient with intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report[J]. *Iran J Immunol*, 2023, 20(2): 240-246.
- [35] LOW A T, HOWARD L, HARRISON C, et al. Pulmonary arterial hypertension exacerbated by ruxolitinib[J]. *Haematologica*, 2015, 100(6):e244-5.
- [36] MIYAWAKI H, KIOKA H, SATO K, et al. Long-term effects of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib on pulmonary hypertension and the cardiac function in a patient with myelofibrosis[J]. *Intern Med*, 2020, 59(2):229-233.
- [37] KARPOV A A, MIHAILOVA A M, SHILENKO L A, et al. Inhibition of JAK1, 2 prevents fibrotic remodeling of pulmonary vascular bed and improves outcomes in the rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):15646.
- [38] CHEN I C, LIU Y C, WU Y H, et al. Proteasome inhibitors decrease the viability of pulmonary arterial smooth muscle cells by restoring mitofusin-2 expression under hypoxic conditions[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4):873.
- [39] AKOSMAN C, ORDU C, EROGLU E, et al. Development of acute pulmonary hypertension after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and the review of the literature[J]. *Am J Ther*, 2015, 22(3):e88-92.
- [40] JANG B, JEONG J, HEO K N, et al. Real-world incidence and risk factors of bortezomib-related cardiovascular adverse events in patients with multiple myeloma[J]. *Blood Res*, 2024, 59(1):3.
- [41] CORNET L, KHOURI C, ROUSTIT M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5):1802472.
- [42] MICHELAKIS E D. Spatio-temporal diversity of apoptosis within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension: heterogeneous BMP signaling may have therapeutic implications[J]. *Circ Res*, 2006, 98(2):172-175.
- [43] 李志勤, 范媛, 魏安华. 肺动脉高压药物治疗新靶点及免疫调节治疗策略[J]. *医药导报*, 2022, 41(2):201-206.
LI Z Q, FAN Y, WEI A H. Current status of new targeted drug treatment and the immunotherapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Her Med*, 2022, 41(2):201-206.

(收稿日期:2024-09-25 修回日期:2025-02-26)

(编辑:邹丽娟)