

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.030>

## 甲磺酸阿帕替尼在实体恶性肿瘤中的研究进展

张前鹏<sup>1</sup> 综述 成德雷<sup>2</sup> 审校(1. 和县人民医院肿瘤内科, 安徽 马鞍山 238200; 2. 安徽省立医院介入科, 中国科学技术大学  
第一附属医院, 合肥 230001)

**[摘要]** 在正常的生理条件下, 新生血管的形成可以为周围组织提供能量及氧气, 从而保证血流灌注。但在肿瘤患者中, 血管新生出现失控, 并加剧疾病进展及预后恶化。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFR)为诱导新生血管生成的重要调控途径。甲磺酸阿帕替尼作为国产自主研发出的抗血管生成药物, 其本质为小分子的络氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)抑制剂, 其通过特异性地抑制VEGFR-2通路发挥抗血管生成作用, 进而达到抗肿瘤的作用。目前国内相关指南已将其列入, 特别是对于初始化疗治疗失败的晚期胃癌, 其他如肺癌、乳腺癌、原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等相关临床研究正在积极开展。

**[关键词]** 甲磺酸阿帕替尼; 抗血管生成; 实体肿瘤

## Research progress of mesylate apatinib in the treatment of solid malignant tumor

ZHANG Qianpeng<sup>1</sup>, CHENG Delei<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, Hexian People's Hospital, Ma'anshan Anhui 238200; 2. Department of Intervention, Anhui Provincial Hospital, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

**Abstract** In physiological conditions, angiogenesis is a process responsible for the generation of new blood vessels in order to provide oxygen and nutrients to peripheral tissues and to maintain correct levels of perfusion. However, when the same process becomes uncontrolled such as in the case of cancer, the formation of new blood vessels becomes a pathological factor, which dramatically worsens patients' clinical outcomes. The angiogenic process is majorly regulated by the interactions between tissue vascular endothelial growth factor (VEGF) and their soluble ligands (VEGFRs). Mesylate apatinib, as a domestically developed anti-angiogenesis drug, is a small-molecule tyrosine kinase (TK) inhibitor, which can exert its anti-angiogenesis effect and thereby achieve anti-tumor effect by specifically inhibiting VEGFR-2 pathway. It is now included in domestic guidelines, especially for the advanced gastric cancer. Clinical researches such as lung cancer, breast cancer, hepatocellular carcinoma (HCC) are under way.

**Keywords** mesylate apatinib; anti-angiogenesis; solid tumor

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-05

通信作者 (Corresponding author): 成德雷, Email: 1914989044@qq.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省自然科学基金 (178085QH218)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Anhui Province, China (178085QH218).

肿瘤的药物治疗经过单药化疗到联合化疗,再到现在的靶向治疗,经历了漫长的探索及研究。1971年Folkman<sup>[1]</sup>提出肿瘤的发生、发展离不开肿瘤细胞的生成这一观点后,人们开始把抗肿瘤的眼光投向抗血管生成这一领域,并取得了很大进展,例如作用于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的贝伐珠单抗<sup>[2]</sup>;作用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)从而减少VEGF生成的西妥昔单抗<sup>[3]</sup>;通过抑制形成血管的内皮细胞迁移从而达到抑制肿瘤新生血管生成的重组人血管内皮抑制素<sup>[4]</sup>等。甲磺酸阿帕替尼为一种新型的小分子酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)抑制剂,通过与VEGFR-2特异性结合,阻断VEGF/VEGFR通路,从而发挥抗血管生成作用,达到抗肿瘤效果。该药已于2014年10月被国家食品药品监督管理局(state food and drug administration, CFDA)批准应用于胃癌及胃食管连接处腺癌的二线及以上用药。随后关于其单药或联合用药应用于其他恶性肿瘤的临床研究大量开展,本文就其研发背景、作用机制、临床研究进展以及不良反应作一综述。

## 1 分子基础及药理机制

VEGF亚型可分为VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D以及胎盘生长因子(placenta growth factor, PlGF),相同的受体家族包括VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3,其本质为一种具有TK活性的II型跨膜蛋白<sup>[5]</sup>。在上述3种受体家族中,VEGFR-2通常存在于骨髓来源的内皮祖细胞及血管内皮细胞<sup>[6]</sup>,当VEGF与VEGFR-2二聚结合后,后者羧基末端的TK区域出现自磷酸化,随后几种不同的信号通路被激活:1)Ras/Raf/MEK/Erk通路,诱导内皮细胞增殖;2)P38-MAPK通路,诱导内皮细胞迁移;3)PI3K/AKT/mTOR通路,提高内皮细胞存活率及血管内皮通透性<sup>[7-8]</sup>。另外,有研究<sup>[9]</sup>证明:虽然VEGFR-2与VEGF之间的亲和力劣于其他受体,但VEGFR-2与VEGF的结合具有更强的激酶活性。

提及甲磺酸阿帕替尼,不得不提起vatalanib(PTK787),该药物为早年瑞士诺华公司与德国scheringAC公司合作研发的一种小分子抗血管生成剂,在其开放的单中心研究<sup>[10]</sup>中,1 000 mg/d D1~14方案下其对VEGFR家族的TK活性均有一定的抑制作用,但在后期的临床实验中未表现出明显的生存获益。甲磺酸阿帕替尼在原有PTK787

基础上进行了改良,将后者的苯环改变为吡啶基团,使改良后的化学结构水溶性及渗透性更强;新加入的多脂肪酸基团使药物的亲脂性增加,进一步提高了其与受体的亲和力,为其临床疗效提供了分子学基础。

## 2 临床疗效

### 2.1 胃癌

胃癌作为最常见的恶性肿瘤之一,其病死率在所有癌症中排第三<sup>[11]</sup>。虽然目前多种不同机制的药物可应用于胃癌,但对于转移患者其效果仍不理想<sup>[12]</sup>:传统化疗其5年生生存率仅为10%,对于转移性患者,其总生存时间(overall survival, OS)甚至不足1年<sup>[13]</sup>。在Li等<sup>[14]</sup>的关于甲磺酸阿帕替尼I期临床实验中,其主要目的是确定最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD),剂量限制性毒性(dose-restricted toxicity, DLT)以及其药代动力学(pharmacokinetics, PK)特性,并为晚期实体肿瘤患者的后续II期试验设置推荐剂量。此外, Li等<sup>[14]</sup>还对该药物的抗肿瘤活性进行了评价,共46名患者参与,结果显示:最常见的肿瘤位置为胃肠道恶性肿瘤,剂量增加方案包括5个剂量等级,范围从250~1 000 mg,并依次进行爬坡实验。阿帕替尼最常见的不良事件与其他抗血管生成药物的典型不良事件相同:约50%的患者出现蛋白尿,70%的患者出现高血压,46%的患者出现手足皮肤反应(hand foot skin reaction, HFSR),研究指出通过抗高血压药物以及局部治疗可有效控制高血压和HFSR。DLT为1 000 mg/d,主要是高血压和HFSR,MDT为850 mg/d。另外对27例患者进行了PK分析,其早期吸收的半衰期为9 h。在反应方面,37名患者评估为最佳总体反应,部分缓解(partial response, PR)7例(18.9%),疾病稳定(stable disease, SD)24例(64.9%),8周时疾病控制率(disease control rate, DCR)为83.8%。在7例达到PR的患者中,有1例胃癌患者被记录在案。在I期数据的基础上,团队进行了随后的II期随机双盲安慰剂对照试验<sup>[15]</sup>,该研究的主要终点为疾病无进展生存时间(progression-free survival, PFS),次要研究终点为DCR、客观缓解率(objective response rate, ORR)、OS以及生活质量(quality of life, QoL),144名二线及二线以上标准化疗失败后的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者纳入分组,并被随机分配到安慰剂组(A组)、阿帕替尼850 mg/d(B组)或阿帕替尼425 mg, 2次/d(C组)。接受至少

2个周期治疗的患者中, A组占50%, B组占74.5%, C组占69.6%。3组中位PFS对比显示: A组42 d, B组110 d, C组96 d。中位OS对比显示: A组75 d, B组145 d, C组128 d。与A组相比, 均具有明显差异。三组的ORR及DCR分别为: A组0%, 10.42%; B组6.38%, 51.06%; C组13.04%, 34.78%。另外结果显示不良反应是可以耐受的, 也可通过临床治疗达到改善。疲劳是常见的不良反应, 在A, B, C三组中, 疲劳发生率分别为10.4%, 17.0%, 15.2%, 血液学毒性相对少见。3级或4级不良事件的发生率约2%, 主要为HFSR和高血压。另外研究同样显示: C组不良反应发生率更高(95.65%), 故在随后的III期临床实验中, 采用850 mg/d药物剂量。在Li等<sup>[16]</sup>的盲、随机的III期临床研究中, 267例二线及以上标准化疗失败的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者以2:1随机分配方式进行分组, 其中甲磺酸阿帕替尼组176例, 安慰剂对照组91例, 研究主要终点为OS及PFS, 次要研究终点为ORR, DCR以及QoL。与安慰剂组相比, 阿帕替尼组的中位OS显著改善[6.5(95%CI: 4.8~7.6)个月 vs 4.7(95%CI: 3.6~5.4)个月;  $P=0.0149$ ], 同时中位PFS亦明显改善[2.6(95%CI: 2.0~2.9)个月 vs 1.8(95%CI: 1.4~1.9)个月;  $P<0.01$ ]; 两组DCR为42.05% vs 8.79%; ORR为2.84% vs 0.00%, 同样明显提高, 两组QoL评分无明显差异( $P>0.05$ )。值得一提的是, 该项研究的初步结果于2014年美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上报道, 并于同年10月17日由CFDA正式批准用于治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌。虽然在Chen等<sup>[17]</sup>关于其对于难治性晚期胃癌的成本-效果分析中显示: 与安慰剂相比, 使用阿帕替尼治疗可增加0.09个质量调整生命年(quality adjusted life years, QALYs), 增加成本为8 113.86美元, 对于国内患者来说不是一个特别划算的选择。然而, 由于其积极的临床价值, 阿帕替尼仍考虑为一种可供选择的方

案, 特别是对于接受2种系统化疗后疾病仍进展或复发的晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者, 其纳入医保之后更具有优势。

为进一步提高疗效并改善预后, 已有学者尝试阿帕替尼联合化疗或其他治疗, 在2017年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会(ASCO-GI)上, 国内的2项研究进行了报告, 一为阿帕替尼联合替吉奥或紫杉醇作为不可切除胃癌转化治疗的II期临床研究<sup>[18]</sup>: 33例肝、腹膜或腹主动脉旁淋巴结单一转移且Her-2阴性胃癌患者纳入研究, 主要研究终点为R0切除率, 入组患者术前接受2个疗程甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥或紫杉醇方案化疗, 术后完成3个周期替吉奥联合阿帕替尼方案辅助化疗, 结果显示: 在所有28例可评估患者中, ORR达75%, DCR为92.9%, 其中PR 21例, SD 4例; 在另一项报告<sup>[19]</sup>中, 7例多线治疗后进展的晚期胃癌患者纳入研究, 其中阿帕替尼联合POF(紫杉醇+亚叶酸钙+5-氟+奥沙利铂)方案3例、阿帕替尼联合紫杉醇方案4例, 结果显示: PR 2例, SD 4例, PFS 124 d, OS 194 d, ORR为28.6%, DCR为85.7%。虽然样本量较少, 但联合用药的可行性得以证明。近期, 相关体内及体外模型亦证实了阿帕替尼可增强胃癌患者对5-FU尿嘧啶及紫杉醇的化学敏感性<sup>[20]</sup>。相关临床汇总见表1。

## 2.2 肺癌

肺癌作为全球发病率最高的恶性肿瘤, 同时也是肿瘤相关死亡的最常见因素<sup>[21]</sup>, 在国内70%以上患者为非小细胞性肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[22]</sup>, 且大部分已达晚期, 随着分子靶向治疗的快速进展, 特别是血清EGFR及间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变患者, 部分患者可有明显生存收益, 但考虑到国内受检率低下, 对于基因型阴性患者, 其治疗方案的选择仍存在挑战。

表1 阿帕替尼治疗胃癌的相关临床汇总

Table 1 Relevant clinical summary of apatinib in the treatment of gastric cancer

第一作者	发表年份	样本量/例	给药剂量和方式	总体反应率(ORR)/%	中位OS/月	中位PFS/月
Li <sup>[14]</sup>	2010	46	250~1 000 mg/d, 口服	18.92	—	—
Li <sup>[15]</sup>	2013	48	850 mg/d, 口服, 1次/d	6.38	4.83	3.83
		48	425 mg/d, 口服, 2次/d	13.04	4.27	2.88
Li <sup>[16]</sup>	2016	181	850 mg/d, 口服, 1次/d	2.84	6.5	2.6
Lin <sup>[19]</sup>	2017	7	850 mg/d, 口服, 1次/d	28.6	6.47	4.13

在Zhang等<sup>[23]</sup>的多中心、随机、双盲的II期临床研究中, 所有136例二线治疗失败的NSCLC患者, 随机分成2组, 其中阿帕替尼750 mg 1次/d (以下简称“qd”)组91例, 安慰剂对照组45例, 研究终点为疾病进展或不能耐受, 其主要终点为PFS, 次要终点为OS, ORR, DCR及QoL, 结果显示: 阿帕替尼组PFS 4.7个月, 较安慰剂对照组的1.7个月明显延长( $P<0.0001$ ), ORR以及DCR也明显改善(12.00% vs 0%,  $P=0.0158$ ; 68.89% vs 24.44%,  $P<0.0001$ )。在Song等<sup>[24]</sup>的研究中: 浙江肿瘤医院2014至2015年共42例二线或三线治疗失败的NSCLC患者纳入研究, 所有患者采用阿帕替尼500 mg qd方案, 结果显示: CR 0例, PR 4例, SD 22例, 疾病进展16例, ORR 9.5%, DCR 61.9%, 中位PFS和OS分别为4.2个月和6.0个月, 且一般可耐受。在Xu等<sup>[25]</sup>的研究中, 同样应用阿帕替尼500 mg/d qd方案治疗, 25例NSCLC患者接受治疗, 其中13例二线治疗患者, 中位PFS为7.37(95%CI: 0.01~14.72)个月, 而12例三线或三线以上治疗的患者中位PFS为5.17(95%CI: 1.78~8.55)个月, 所有患者ORR为8.0%, DCR为68.0%, 中位PFS为5.17(95%CI: 0.76~9.57)个月。对于三线以上EGFR野生型的NSCLC患者, 在Fang等<sup>[26]</sup>的研究中, 36例患者接受治疗, 结果显示: PR 6例, SD 21例, ORR 16.7%, DCR 75%, 中位PFS和OS分别为4.5个月和8.2个月, 提示对于该类患者的治疗可选择阿帕替尼。在Wu等<sup>[27]</sup>的一项开放式、单臂II期临床试验(NCT02515435)中, 主要终点是ORR, 次要终点包括DCR, PFS和OS, 阿

帕替尼的平均计量为(477.0±85.3) mg/d, 结果显示: 所有38例患者ORR 13.2%, DCR 63.2%, 中位PFS为3.06(95%CI: 2.20~4.14)个月, 中位OS为7.69(95%CI: 5.36~无法估计)个月。阿帕替尼的联合化疗在晚期肺癌中的应用, 国内亦进行了相关研究。在Jiang等<sup>[28]</sup>的多中心前瞻性研究中, 12例可评估的患者均为晚期腺癌, 主要终点为PFS, 次要终点包括ORR, DCR, OS和不良反应(adverse events, AE), 采用多西他赛联合低剂量阿帕替尼(250 mg/d)方案治疗, 结果显示中位PFS为2.29个月, ORR为33.33%, DCR为66.67%, 6个月OS率为80%。主要AE包括: 白细胞减少7例(58.33%), HFSR 5例(41.67%), 腹泻4例(33.33%)。其中3级AEs中, 白细胞减少4例(33.33%), HFSR 1例(8.33%), 提示联合用药对于二线及以上晚期非小细胞肺癌治疗的有效性及其安全性。在Tang等<sup>[29]</sup>的关于阿帕替尼联合多西他赛或培美曲塞治疗20例转移性NSCLC的回顾性研究中, ORR为30%, 其中PR 6例, SD 10例, PD 4例, 结果亦显示了联合治疗的有效性及其安全性。同时, 其联合放疗用于NSCLC也提示具有一定的前景<sup>[30]</sup>。在Yan等<sup>[31]</sup>的回顾性研究中, 阿帕替尼作为广泛期小细胞肺癌诱导化疗后的维持治疗, 结果显示: 中位PFS为8.3个月, 中位OS为17.0个月, 而相关不良反应一般可耐受, 提示该药物亦可使小细胞肺癌患者获益。对于PD-1/PD-L1阻断剂, 相关实验<sup>[32]</sup>亦显示阿帕替尼可通过改善肿瘤的微环境, 增强该类药物对肺癌的抗肿瘤作用, 为PD-1/PD-L1阻断联合低剂量阿帕替尼治疗肺癌提供了理论基础。相关临床汇总见表2。

表2 阿帕替尼治疗肺癌的相关临床汇总

Table 2 Relevant clinical summary of apatinib in the treatment of lung cancer

第一作者	发表年份	n	给药方式和剂量	ORR/%	中位OS/月	中位PFS/月
Zhang <sup>[23]</sup>	2012	91	750 mg/d, 口服, 1次/d	12.00	—	4.70
Song <sup>[24]</sup>	2017	50	500 mg/d, 口服, 1次/d	9.52	6.00	4.20
Fang <sup>[26]</sup>	2017	36	250~500 mg/d, 口服	16.70	8.20	4.50
Xu <sup>[25]</sup>	2018	25	500 mg/d, 口服, 1次/d	8.00	—	5.17
Wu <sup>[27]</sup>	2018	38	477.0 ± 85.3 mg/d, 口服	13.20	7.69	3.06
Jiang <sup>[28]</sup>	2019	14	250 mg/d, 口服, 1次/d	33.33	—	2.29
Tang <sup>[29]</sup>	2019	20	250 mg/d, 口服, 1次/d	30.00	—	—
Yan <sup>[31]</sup>	2019	23	250 mg/d, 口服, 1次/d	—	17.00	8.30

### 2.3 乳腺癌

乳腺癌作为全球女性中发病率最高的恶性肿瘤<sup>[21]</sup>, 其抗血管药物的临床应用较为曲折, 特别是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2011年撤销了作用于VEGF的贝伐珠单抗的临床适应证。关于甲磺酸阿帕替尼对于乳腺癌的临床研究, 目前比较有代表性的主要有2项研究: 在一项II期临床研究<sup>[33]</sup>中, 研究对象为三阴性患者, 分为IIA期和IIB期, IIA期首先在25例既往使用蒽环类药物和/或紫杉烷类药物治疗的患者中进行, 所有患者接受阿帕替尼治疗4个疗程, 具体计量为750 mg/d, 结果显示: 22例可评估患者中, PR 8例, SD 5例, PFS与OS分别为4.6个月和8.3个月。随后, 启动了共59例患者的IIB期研究, 阿帕替尼采用500 mg/d, 在56例可评估患者中, ORR为10.7%, 临床获益率(clinical benefit rate, CBR)为25.0%, 中位PFS和OS分别为3.3(95%CI: 1.7~5.0)个月和10.6(95%CI: 5.6~15.7)个月。在另一项开放性、多中心、单臂研究<sup>[34]</sup>中, 研究对象为非三阴性乳腺癌患者, 结果显示: 38例患者中位PFS为4.0(95%CI: 2.8~5.2)个月, 36例可评估患者中, ORR为16.7%(6/36), DCR为66.7%(24/36), 中位OS为10.3(95%CI:

9.1~11.6)个月, 最常见的3/4级治疗相关不良反应为高血压(20.5%)、手足综合征(10.3%)和蛋白尿(5.1%)。同时, Gao等<sup>[35]</sup>亦指出阿帕替尼可通过抑制VEGFR-2增强顺铂对三阴性乳腺癌的抗肿瘤活性。

在2017年一项阿帕替尼应用于转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)的非临床试验<sup>[36]</sup>中, 45例患者的中位PFS, OS和中位治疗失败时间(time to failure, TTF)分别为4.90, 10.3和3.93个月, 既往应用过蒽环类药物、年龄 $\geq$ 60岁、手足综合征是PFS延长的独立预后因素, 证实阿帕替尼在非临床试验环境中对MBC的令人鼓舞的疗效和安全性。近期一项研究<sup>[37]</sup>回顾性比较了阿帕替尼联合卡培他滨与单药卡培他滨在晚期三阴性乳腺癌三线治疗的临床疗效, 结果显示: 联合用药较单药效果更佳, PFS明显延长( $P<0.01$ ), ORR及DCR也有一定的提升, 而不良反应相似。在Zhu等<sup>[38]</sup>的最新研究中, 发现阿帕替尼联合化疗可使既往应用过蒽环类或紫杉类药物失败的晚期乳腺癌患者获益, ORR 23.2%, 中位PFS为4.4个月, 中位OS为11.3个月, 而不良反应一般可耐受, 研究还发现蛋白尿为该患者OS及PFS的独立预后因素。相关临床汇总见表3。

表3 阿帕替尼治疗乳腺癌的相关临床汇总

Table 3 Relevant clinical summary of apatinib in the treatment of breast cancer

第一作者	发表年份	样本量/例	给药方式和剂量	ORR/%	中位OS/月	中位PFS/月
Hu <sup>[33]</sup>	2014	25	750 mg/d, 口服, 1次/d	36.36	8.3	4.6
		59	500 mg/d, 口服, 1次/d	10.70	10.6	3.3
Hu <sup>[34]</sup>	2014	38	500 mg/d, 口服, 1次/d	16.70	10.3	4.0
Li <sup>[37]</sup>	2018	22	500 mg/d, 口服	40.90	—	5.5
Zhu <sup>[38]</sup>	2019	85	450/500 mg/d, 口服, 1次/d	23.20	11.3	4.4

### 2.4 原发性肝细胞癌

肝癌是全世界发病率最高的恶性肿瘤之一, 据统计, 每年有78万新发病例, 排在男性肿瘤第5位, 女性第9位, 同时, 全世界每年约有75万人死于该病, 仅次于肺癌<sup>[11]</sup>。原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占有肝癌病例的85%~90%, 中国HCC患病数占全世界的50%以上<sup>[39]</sup>。HCC作为一种典型的富血管性肿瘤, 其肿瘤组织中VEGF受体表达水平较高<sup>[40]</sup>, 且新

生肿瘤血管的生成在HCC的发生、发展、转移以及肿瘤分期和预后密切相关<sup>[41-42]</sup>, 这为阿帕替尼治疗HCC提供了理论基础。在秦叔逵等<sup>[43]</sup>开展的阿帕替尼治疗晚期HCC的前瞻性、开放、随机、全国多中心II期临床试验中, 未经系统治疗的121例晚期HCC患者纳入研究, 其中750 mg/d方案组51例, 850 mg/d方案组70例, 结果显示: 750 mg剂量组和850 mg剂量组的中位TTF分别为3.32和4.21个月, 中位OS分别为9.82和9.71个月,

ORR分别为2%和10%，DCR分别为64.7%和58.6%，两组之间的差异无统计学差异，并提出推荐750 mg/d方案作为后续的III期临床实验的给药剂量。该临床疗效可以与全球第一个也是唯一一个被监管机构批准作为晚期HCC患者标准治疗的药物——索拉非尼相媲美<sup>[44]</sup>。甚至在个别报道中，对于索拉非尼耐药的患者，应用阿帕替尼仍能获益<sup>[45]</sup>。近期，在Xu等<sup>[46]</sup>使用阿帕替尼联合抗PD-1抗体SHR-1210治疗晚期HCC和胃癌/食管胃连接癌的开放性研究中，阿帕替尼的推荐剂量为250 mg/d，16例可评估的晚期肝癌，PR达50%；联合经导管的肝动脉化疗性栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)<sup>[47-48]</sup>和射频消融<sup>[49]</sup>亦可提高疗效，延长患者生存期。

## 2.5 其他实体肿瘤

对于结直肠肿瘤，目前尚无大数据的临床实验，在中国人民解放军总医院的回顾性研究<sup>[50]</sup>中，36例转移性结直肠癌纳入研究，对PFS，OS，DCR，ORR和治疗相关不良事件进行了回顾和评估：中位PFS为3.82个月，OS未达到，DCR为83.8%，ORR为13.9%，与阿帕替尼相关的不良反应一般可接受，3/4级不良事件发生率为27.8%。在Chen等<sup>[51]</sup>的单臂II期临床实验中，26例难治转移性结直肠癌纳入研究，结果显示：中位PFS为3.9个月，中位OS为7.9个月。一项II期单臂、前瞻性研究<sup>[52]</sup>主要分析了阿帕替尼联合口服依托泊苷治疗铂耐药的难治性卵巢癌的临床疗效，结果显示：35例患者中，ORR为54%，最常见的3/4级不良事件为中性粒细胞减少(17例)、疲劳(11例)、贫血(10例)和黏膜炎(8例)，但一般可耐受。林岩松等<sup>[53]</sup>应用关于阿帕替尼治疗进展性碘难治性甲状腺癌的I期患者中，结果较为理想：服药8周后，80%患者甲状腺球蛋白水平平均出现不同程度下降，PR 9例，SD 1例，ORR 90%，DCR 100%。对于甲状腺未分化癌，Feng等<sup>[54]</sup>证实了阿帕替尼亦可诱导肿瘤细胞的自噬和凋亡。在神经胶质瘤<sup>[55]</sup>和鼻咽癌<sup>[56]</sup>的个案报道中，阿帕替尼联合用药亦可改善生存。Wang等<sup>[57]</sup>在实验水平证实了阿帕替尼对非霍奇金淋巴瘤具有抗肿瘤作用。在李盛龙等<sup>[58]</sup>关于阿帕替尼联合化疗治疗骨肉瘤、软组织肉瘤合并肺转移的临床疗效分析中，阿帕替尼组原发病灶最大直径与常规治疗组分别减小

0.31和0.12 cm，差异无统计学意义( $P=0.542$ )，阿帕替尼组肺转移瘤最大直径中位数下降0.59 cm，明显高于常规治疗组的0.18 cm( $P=0.027$ )，阿帕替尼组和常规治疗组的中位PFS分别为9.6和8.3个月。

## 3 不良反应及处理

在上述的临床实验中，阿帕替尼主要的临床不良反应多可控且耐受，其主要包括血液学毒性和非血液学毒性，血液学毒性包括中性粒细胞减少、血红蛋白减少和血小板减少，非血液学毒性主要包括厌食乏力、腹泻、高血压、蛋白尿、HFSR、出血。血液学的不良反应主要依据化疗后骨髓抑制的原则进行处理；厌食乏力可予以甲地孕酮及其他复合维生素进行改善。对于轻度腹泻，可予以改善饮食等方式进行调节，对于重者可酌情应用胃肠菌群调节剂、胃肠黏膜保护剂或者洛哌丁胺等药物；高血压的出现可能与血管平滑肌NO释放量减少，诱发血管收缩有关<sup>[59]</sup>，对于血压大于140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)患者，建议遵循《中国高血压防治指南2010》<sup>[60]</sup>，对于合并蛋白尿患者，推荐应用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin-receptor blockade, ARB)类药物，不推荐应用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂<sup>[61]</sup>；蛋白尿的发生可能与血管通透性相关<sup>[62]</sup>，该症状多发生于服药后3周左右，且一般无症状且可逆；HFSR主要表现为足底、手掌等受力部位出现皮肤角质变化，主要临床表现为手足麻木、肿胀、灼烧感、红斑肿胀、起泡、皮肤变硬等，严重可影响日常生活，其发生机制可能与抑制VEGFR通路后，导致内皮细胞及血管修复功能抑制有关<sup>[63]</sup>。主要治疗包括：日常防护，避免摩擦、高温日晒、辛辣刺激；药物处理，含尿素霜、尿素软膏、水杨酸制剂、皮质类固醇成分的乳霜润滑，硫酸镁外敷等；足疗师修剪治疗，当出现重度皮肤改变时则需要暂停服药<sup>[64]</sup>。出血的发生可能与血管内皮细胞的再生功能障碍、血小板功能障碍相关<sup>[65]</sup>，有出现过严重消化道出血的报道<sup>[66]</sup>，故需要特别重视。另外，在阿帕替尼应用于乳腺癌过程中，出现过1例严重的呼吸困难<sup>[33]</sup>；在应用于HCC患者中，出现1例高血氨性脑病<sup>[67]</sup>。常见不良反应及其发病机制、处理原则见表4。

表4 阿帕替尼的相关不良反应及其发病机制、处理原则

Table 4 Relevant adverse events, pathogenesis and management principles of apatinib

不良反应	发生机制	处理措施
血液学毒性：粒细胞减少、血红蛋白减少和血小板减少	骨髓抑制	刺激造血、成分输血
厌食乏力	疾病本身及肿瘤的相关治疗	予以甲地孕酮及其他复合维生素进行改善
腹泻	具体原因不明，可能与疾病本身、菌群失调及饮食相关	轻度腹泻，可予以改善饮食等方式进行调节，对于重者可酌情应用胃肠菌群调节剂、胃肠黏膜保护剂或者洛哌丁胺等药物
高血压	可能与血管平滑肌NO释放量减少，诱发血管收缩关 <sup>[59]</sup>	血压大于140/90 mmHg患者，合并蛋白尿建议应用ACEI，ARB类药物 <sup>[60-61]</sup>
蛋白尿	血管通透性 <sup>[62]</sup>	一般无症状且可逆的，可通过停药或剂量下调恢复
手足皮肤反应	内皮细胞及血管修复功能抑制 <sup>[63]</sup>	包括日常防护：避免摩擦、避免高温日晒，避免辛辣刺激；药物处理：含尿素霜、尿素软膏、水杨酸制剂、皮质类固醇成分的乳霜润滑，硫酸镁外敷等；足疗师修剪治疗 <sup>[64]</sup>
出血	可能与血管内皮细胞的再生功能障碍、血小板功能障碍相关 <sup>[65]</sup>	停药

## 4 结语

甲磺酸阿帕替尼，作为一种特异性VEGFR-2拮抗剂，其在胃癌中的应用已达成共识，HCC的III期临床实验正在开展，其在乳腺癌、肺癌等多种实体肿瘤中亦开展了较为广泛的临床研究，临床疗效及安全性均得到肯定。为进一步提高整体治疗效果，其联合治疗模式在广泛探索中，阿帕替尼联合PD-1及PD-L1阻断剂在晚期HCC和胃癌/食管胃连接癌的相关临床研究已开展，在肺癌中的理论基础也已证实，我们期待更广泛、深入的临床实验的开展，为所有实体肿瘤患者带来希望。

## 参考文献

- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- Presta LG, Chen H, O'connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(20): 4593-4599.
- Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5): 341-354.
- 罗兴洪, 刘武. 恩度[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(21): 1893-1895. LUO Xinghong, LIU Wu. Endostar[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2006, 15(21): 1893-1895.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9 (6): 669-676.
- Longo R, Gasparini G. Challenges for patient selection with VEGF inhibitors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 60(2): 151-170.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 1011-1027.
- Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition[J]. *Cell Signal*, 2007, 19 (10): 2003-2012.
- Ebos JM, Bocci G, Man S, et al. A naturally occurring soluble form of vascular endothelial growth factor receptor 2 detected in mouse and human plasma[J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(6): 315-326.
- Jost LM, Gschwind HP, Jalava T, et al. Metabolism and disposition of vatalantib (PTK787/ZK222584) in cancer patients[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(11): 1817-1828.
- Torre LA, Freddie BP, Rebecca L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- Petrioli R, Francini E, Roviello F, et al. Sequential treatment with epirubicin, oxaliplatin and 5FU (EOF) followed by docetaxel,

- oxaliplatin and SFU (DOF) in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer: a single-institution experience[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(5): 941-947.
13. Lordick F, Allum W, Carneiro F, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(6): 692-700.
  14. Li J, Zhao X, Chen L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 529.
  15. Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225.
  16. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454.
  17. Chen HD, Zhou J, Wen F, et al. Cost-effectiveness analysis of apatinib treatment for chemotherapy-refractory advanced gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(2): 361-368.
  18. Cheng XD, Yu ZY, Du Y, et al. Phase II study of conversion therapy using S1/paclitaxel chemotherapy plus apatinib in unresectable gastric cancer (Ahead-G325 trial)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 4): a53.
  19. Lin RB, Zhao S, Li H, et al. A pilot study of apatinib reversing paclitaxel resistance in heavily pretreated advanced gastric cancer (AGC)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 4: a89.
  20. Xu Z, Hu C, Chen S, et al. Apatinib enhances chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel and 5-fluorouracil[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4905-4915.
  21. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
  22. Zhi XY, Zou XN, Hu M, et al. Increased lung cancer mortality rates in the Chinese population from 1973-1975 to 2004-2005: an adverse health effect from exposure to smoking[J]. *Cancer*, 2015, 121(17): 3107-3112.
  23. Zhang L, Shi M, Huang C, et al. A phase II multicenter placebo-controlled trial of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after two previous treatment regimens[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: a7548.
  24. Song Z, Yu X, Lou G, et al. Salvage treatment with apatinib for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1821-1825.
  25. Xu J, Liu X, Yang S, et al. Clinical response to apatinib monotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(3): 264-269.
  26. Fang S, Zhang M, Wei G, et al. Apatinib as a third- or further- line treatment in patients with advanced NSCLC harboring wild-type EGFR[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(6): 7175-7181.
  27. Wu F, Zhang S, Xiong A, et al. A phase ii clinical trial of apatinib in pretreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(6): e831-e842.
  28. Jiang Q, Zhang NL, Ma DY, et al. Efficacy and safety of apatinib plus docetaxel as the second or above line treatment in advanced nonsquamous NSCLC: a multi center prospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(26):e16065.
  29. Tang J, Li XY, Liang JB, et al. Apatinib plus chemotherapy shows clinical activity in advanced NSCLC: a retrospective study[J]. *Oncol Res*, 2019, 21, 27(6): 635-641.
  30. 刘国慧, 王春波, 鄂明艳. 放疗联合阿帕替尼治疗非小细胞肺癌的机制及研究前景[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(12): 847-851.  
LIU Guohui, WANG Chunbo, E Mingyan. Mechanism and prospect of radiotherapy combined with apatinib in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20(12): 847-851.
  31. Yan X, Wang Q, Wang H, et al. Apatinib as maintenance therapy in extensive-stage small-cell lung cancer: results from a single-center retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(1): 235-240.
  32. Zhao S, Ren S, Jiang T, et al. Low-Dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630-643.
  33. Hu X, Zhang J, Xu B, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8): 1961-1969.
  34. Hu X, Cao J, Hu W, et al. Multicenter phase II study of Apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 820.
  35. Gao Z, Shi M, Wang Y, et al. Apatinib enhanced anti-tumor activity of cisplatin on triple-negative breast cancer through inhibition of VEGFR-2[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(7): 152422.
  36. Lin Y, Wu Z, Zhang J, et al. Apatinib for metastatic breast cancer in non-clinical trial setting: satisfying efficacy regardless of previous anti-angiogenic treatment[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317711033.
  37. Li YH, Zhou Y, Wang YW, et al. Comparison of apatinib and capecitabine (Xeloda) with capecitabine (Xeloda) in advanced triple-negative breast cancer as third-line therapy: a retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(36): e12222.
  38. Zhu A, Yuan P, Wang J, et al. Apatinib combined with chemotherapy in patients with previously treated advanced breast cancer: an observational study[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 4768-4778.



39. Amarapurkar D, Han K, Chan H, et al. Application of surveillance programs for hepatocellular carcinoma in the Asia-pacific region[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(6): 955-961.
40. Yamaguchi R, Yano H, Nakashima Y, et al. Expression and localization of vascular endothelial growth factor receptors in human hepatocellular carcinoma and non-HCC tissues[J]. *Oncol Rep*, 2000, 7(4): 725-729.
41. Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, et al. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(5): 292-301.
42. Song P, Gao J, Inagaki Y, et al. Biomarkers: evaluation of screening for and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Japan and China[J]. *Liver Cancer*, 2013, 2(1): 31-39.
43. 秦叔逵, 白玉贤, 欧阳学农, 等. 阿帕替尼一线治疗晚期肝细胞癌的前瞻性、随机、开放、全国多中心II期临床试验[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(12): 1057-1065.
- QIN Shukui, BAI Yuxian, OUYANG Xuenong, et al. Apatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, multicentre, phase II clinical trial[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 22(12): 1057-1065.
44. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34.
45. Han Z, He Z, Wang C, et al. The effect of apatinib in the treatment of sorafenib resistant metastatic hepatocellular carcinoma: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(49): e13388.
46. Xu J, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 antibody shr-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 515-523.
47. Chen S, Yu W, Zhang K, et al. Comparison of the efficacy and safety of Transarterial chemoembolization with and without Apatinib for the treatment of BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1131.
48. Yang Z, Chen G, Cui Y, et al. The safety and efficacy of TACE combined with apatinib on patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(3): 321-327.
49. Xie H, Tian ST, Yu HP, et al. A new apatinib microcrystal formulation enhances the effect of radiofrequency ablation treatment on hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3257-3265.
50. Gou M, Si H, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of apatinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a real-world retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4602.
51. Chen X, Qiu T, Zhu Y, et al. A single-arm, phase II study of apatinib in refractory metastatic colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2019, 24(7): 883-e407.
52. Lan CY, Wang Y, Xiong Y, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AEROC): a phase 2, single-arm, prospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1239-1246.
53. 林岩松, 王宸, 李慧, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗进展性碘难治性甲状腺癌的短期疗效及安全性初步报告[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(9): 721-726.
- LIN Yansong, WANG Chen, LI Hui, et al. The preliminary report about the efficacy and safety evaluation of apatinib in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer within 8 weeks[J]. *China Oncology*, 2016, 26(9): 721-726.
54. Feng H, Cheng X, Kuang J, et al. Apatinib-induced protective autophagy and apoptosis through the AKT-mTOR pathway in anaplastic thyroid cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1030.
55. 张俊平. 阿帕替尼治疗胶质母细胞瘤1例[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(24): 1112-1113.
- ZHANG Junping. Treatment of glioblastoma with apatinib: a case report[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 43(24): 1112-1113.
56. 张昊, 吴坤, 吴媛, 等. 阿帕替尼联合替吉奥治疗鼻咽癌1例报道[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(9): 709-709.
- ZHANG Hao, WU Kun, WU Yuan, et al. Apatinib combined with S-1 for nasopharyngeal carcinoma: one case report[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2018, 45(9): 709-709.
57. Wang Y, Deng M, Chen Q, et al. Apatinib exerts anti-tumor activity to non-Hodgkin lymphoma by inhibition of the Ras pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843: 145-153.
58. 李盛龙, 杨乾坤, 陈朋, 等. 骨与软组织肉瘤伴肺转移患者应用阿帕替尼联合化疗的临床疗效[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(4): 309-314.
- LI Shenglong, YANG Qiankun, CHEN Peng, et al. Clinical efficacy and safety of apatinib combined with chemotherapy for osteosarcoma and soft tissue sarcoma with pulmonary metastasis[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(4): 309-314.
59. 杨柳青, 陈映霞, 秦叔逵, 等. 肿瘤抗血管生成药物致高血压的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(7): 603-607.
- YANG Liuqing, CHEN Yingxia, QIN Shukui, et al. Clinical observation on hypertension induced by anti-angiogenic agents for cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2014, 19(7): 603-607.
60. 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616.
- Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2011, 39(7): 579-616.
61. Kappers MH, van Esch JH, Sleijfer S, et al. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibitor: clinical and mechanistic

- aspects[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(12): 2297-2309.
62. Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF—a signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier[J]. *Nephron Physiol*, 2007, 106(2): 32-37.
63. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2017-2026.
64. 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9): 841-847.
- QIN Shukui, LI Jing. The clinical application of apatinib in the treatment of gastric cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2015, 20(9): 841-847.
65. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis[J]. *Nat Rev cancer*, 2007, 7(6): 485-487.
66. 黄芳芳, 闫欢, 邓壮红, 等. 甲磺酸阿帕替尼致严重消化道出血[J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(2): 135-137.
- HUANG Fangfang, YAN Huan, DENG Muhong, et al. Acute gastrointestinal hemorrhage due to apatinib[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2017, 19(2): 135-137.
67. Liu Y, Chen X, Gao X, et al. Apatinib-induced hyperammonemic encephalopathy[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019: 1078155219846253.

**本文引用:** 张前鹏, 成德雷. 甲磺酸阿帕替尼在实体恶性肿瘤中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 172-181. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.030

**Cite this article as:** ZHANG Qianpeng, CHENG Delei. Research progress of mesylate apatinib in the treatment of solid malignant tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(1): 172-181. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.030