

甲磺酸阿帕替尼治疗恶性肿瘤的研究进展

王 敏 综述,饶智国 杨 波 审校

(武汉总医院,湖北 武汉 430000)

摘 要:分子靶向治疗在恶性肿瘤的治疗中占重要地位,甲磺酸阿帕替尼(apatinibmesylate)是一种新型的抗肿瘤分子靶向药,其机制为作用于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)信号通路。全文就甲磺酸阿帕替尼抗肿瘤作用机制、临床试验及基础研究等方面的研究进展进行综述。

关键词:甲磺酸阿帕替尼;肿瘤血管生成;血管内皮细胞生长因子受体-2;靶向治疗

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)02-0151-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B014

Research Progress of Apatinib in Treatment of Malignancies

WANG Min,RAO Zhi-guo,YANG Bo

(General Hospital of Wuhan,Wuhan 430000,China)

Abstract:Molecular targeted therapy plays an important role in the treatment of malignant tumors. Apatinib mesylate is a new anticancer drugs,targeting vascular endothelial growth factor (VEGF),and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) signal pathway. This article reviews the latest progress in basic research and clinical trials of mesylate apatinib,and the related mechanisms.

Subject words: apatinib mesylate ;tumor angiogenesis;vascular endothelial growth factor receptor 2;targeted therapy

甲磺酸阿帕替尼(apatinib mesylate)化学名为Ⅳ-[4-(1.氰基环戊基)苯基]-2-[(4.吡啶甲基)氨基]-3.吡啶甲酰胺甲磺酸盐,是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI),最先由美国 Advenchen 公司开发,后由江苏恒瑞医药股份有限公司、韩国 Bukwang 公司和美国 LSK 公司联合研究。甲磺酸阿帕替尼可高度选择性地结合并抑制血管内皮细胞生长因子受体-2 (VEGFR-2),从而抑制肿瘤血管生成,抑制肿瘤生长^[1-3]。

1 抗肿瘤作用背景及抗血管生成机制

1971 年 Folkman^[4]最先提出肿瘤的生长离不开血管生成,为肿瘤的发生、发展打下了基础,为肿瘤的治疗提供了新的方向。多数恶性肿瘤的发生、发展

与肿瘤的血管生成密不可分。已有研究证实,VEGF 和 VEGFR-2 介导的信号转导通路是调控肿瘤血管生成的关键环节。

VEGFR-2 与肿瘤血管病理性生成密切相关。VEGFR-2 被认为是肿瘤血管生成的关键因子并成为抗肿瘤治疗的新靶点。目前 VEGFR 家族包括 VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR/Flk-1)、VEGFR-3(Flt-4)及 VEGFR 共受体神经毡蛋白 1 和 VEGFR 共受体神经毡蛋白 2^[5,6]。VEGF 及 VEGFR2 相结合后使得细胞内域酪氨酸激酶发生自磷酸化,引起下游信号通路被激活,随着信号通路的激活,内皮细胞增殖,肿瘤微血管数量增多^[7,8]。因此,甲磺酸阿帕替尼作为一种新型的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可高度选择性的竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点,阻断下游信号的传导,来竞争性的抑制 VEGF 与 VEGFR-2 的结合及 VEGFR-2 的自动磷酸化,抑制肿瘤组织的新生血管的生成,从而发挥强有力的抗

通讯作者:饶智国,主任医师,硕士生导师,博士;武汉总医院肿瘤科,湖北省武汉市武珞路 627 号(430000);E-mail:raozhiguo@hotmail.com

收稿日期:2017-04-05;**修回日期:**2017-07-10

肿瘤作用^[1-3,9]。

由 VEGF 介导的抗凋亡机制通路的信号传导主要通过 VEGFR1/2-磷脂酶 C-ERK1/2 途径实现的。阿帕替尼与由 VEGF 介导的抗凋亡机制通路的研究中, Peng 等^[10,11]研究结果显示阿帕替尼可通过抑制该通路介导的瘤组织磷酸化 VEGFR2, 以及 P13K-AKT-mTOR 的表达, 阻滞细胞增殖、生长, 诱导细胞凋亡。

此外, 阿帕替尼还可以抑制 PDGFR- β , c-Kit, Ret 以及 c-src 等酪氨酸激酶发挥抑制肿瘤细胞的增殖、迁移, 降低肿瘤组织微血管密度等作用^[3,12]。研究还显示阿帕替尼可以抑制 Akt 及 ERK1/2 的磷酸化, 并可上调细胞周期抑制蛋白 p21, p27 及下调细胞素 Cyclin B1, cdc2, 引起细胞周期阻滞于 G₂/M 期, IC₅₀ 的阿帕替尼还可作用于线粒体途径而诱导肿瘤细胞的凋亡^[13]。

2 临床疗效

2.1 晚期非小细胞肺癌

晚期肺癌因失去手术时机, 治疗主要以化疗、放疗及生物治疗为主。在与紫杉醇单药治疗晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的临床疗效对比研究中, 李旭等^[14]发现甲磺酸阿帕替尼片治疗组患者治疗后 CEA、CYFRA21-1、VEGF 以及 MMP-9 值均优于紫杉醇单药化疗组 ($P < 0.05$), 总有效率观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。陈二洪等^[15]用阿帕替尼联合常规化疗方案 (紫杉醇 135~145 mg/m², 顺铂 25 mg/m², 3 周为 1 个疗程) 治疗二线或二线上治疗失败的晚期肺癌的临床研究中, 发现联合组总缓解率、生活质量及卡氏评分均高于常规化疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。该项临床研究表明甲磺酸阿帕替尼用于二线或二线上治疗失败的晚期肺癌仍具有一定临床疗效, 安全性高。

2.2 晚期乳腺癌

阿帕替尼用于晚期乳腺癌的临床试验中, Fan 等^[16]研究显示 p-VEGFR2 及蛋白尿与 PFS 及临床获益率有关, 可能作为判断阿帕替尼治疗晚期乳腺癌潜在的临床疗效及预后标志物。Hu 等^[17]研究表明甲磺酸阿帕替尼在乳腺癌的治疗中存在潜在疗效。

2.3 晚期胃癌

阿帕替尼在晚期胃癌中显示了良好的抗肿瘤活性。在 I/II 期试验基础上, 阿帕替尼的 III 期临床试验 (NCT01512745) 旨在探究单药阿帕替尼作用于二线治疗失败的晚期胃癌患者^[18,19]。结果显示阿帕替尼组和安慰剂组患者的 mOS 分别为 195d 和 140d, mPFS 分别为 78d 和 53d, ORR 分别为 2.84% 和 0, 且常见的临床药物不良反应可控。III 期临床试验结果令人满意, 阿帕替尼可为二线化疗失败的晚期胃癌患者提供新的治疗选择。阿帕替尼的胃癌 III 期临床研究受到国际认可, 入选 2014 年 ASCO 口头报告。

有研究报道甲磺酸阿帕替尼治疗的晚期胃癌的患者, 病情得到有效控制, 病灶出现液化, 转移灶获得稳定或好转, 癌性腹水得到了一定的控制, 生存质量有所提高^[20-22]。这些病例报道表明晚期胃癌患者接受单药甲磺酸阿帕替尼治疗时可能生存获益。王博等^[23]探讨阿帕替尼的临床疗效及预后因素的研究, 推测胃癌 AFP 阳性的患者可能是阿帕替尼的获益人群。高金平等^[24]探讨阿帕替尼联合替吉奥胶囊治疗晚期老年或瘦弱的胃癌患者的临床研究, 结果显示两药联合组与单药替吉奥胶囊组的有效率分别为 43.8% 与 26.7%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且两组间药物的不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。文峰等^[25]进一步观察阿帕替尼片联合替吉奥胶囊和奥沙利铂注射剂治疗晚期胃癌的临床疗效和安全性, 更进一步表明阿帕替尼联合常规化疗药治疗晚期老年或体弱胃癌患者疗效确切、安全。甲磺酸阿帕替尼单药或是联合其他抗肿瘤药物均可使胃癌患者临床获益, 不但安全有效, 使患者的 OS 及 PFS 延长, 且依从性较好。

2.4 结直肠癌

涂艳等^[26]在阿帕替尼治疗直肠癌肺转移有效的 1 例报告中显示, 直肠癌肺转移患者多线化疗进展后使用甲磺酸阿帕替尼治疗一周后影像学评估有效。这表明甲磺酸阿帕替尼对于直肠癌肺转移患者有生存获益。丁露等^[27]进行单药阿帕替尼与奥沙利铂+卡培他滨化疗治疗晚期结肠癌临床疗效评价, 观察发现两组客观缓解率及疾病控制率相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明临床治疗晚期结肠癌, 阿帕替尼与奥沙利铂+卡培他滨化疗均可行, 尤其是对晚期不可耐受化疗的结肠癌患者。

2.5 晚期肝癌

在一项应用阿帕替尼治疗晚期肝细胞肝癌(HCC)的Ⅱ期临床试验中^[28],入组121例患者分两个试验组:850mg组(70/121)与750mg组(51/121)。结果850mg组与750mg组的中位TTP分别为4.2个月和3.3个月,中位OS分别为9.7个月和9.8个月,RR分别为8.6%和0,DCR分别为48.57%和37.25%。现已启动甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝细胞肝癌患者的Ⅲ期临床研究,计划入组360例患者,主要终点为OS,正在顺利进行中。

HCC患者早期常无临床症状,临床确诊时往往已经进展到中晚期,失去了手术治疗的机会,经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是近年来治疗中晚期HCC的有效手段。有研究发现单药甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝癌患者,临床疗效确切,且可延长患者生存期,安全性高^[29,30]。李威等^[31]探讨TACE联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期HCC的临床疗效及机制,联合组的疾病控制率及总生存率均优于TACE治疗组($P<0.05$),且治疗后联合组血清VEGF、MMP-9水平显著降低($P<0.05$),推断其机制可能与抑制肿瘤新生血管生成有关。这些临床研究表明甲磺酸阿帕替尼使中晚期肝癌患者的临床获益,且联合TACE治疗疗效可能更加显著。

2.6 其他肿瘤

有研究报道^[2],在一项胃肠间质瘤(GIST)一线治疗失败的患者研究中,服用甲磺酸阿帕替尼后,PR长达24个月,由此推断GIST的患者可能是甲磺酸阿帕替尼的获益人群。Ji等^[32]报道,晚期恶性纤维组织细胞瘤患者使用阿帕替尼后病情得到部分缓解。用阿帕替尼治疗进展性碘盐难治性甲状腺癌(radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAI-DTC)的短期疗效评估中,林岩松等^[33]发现有8例Tg可评价的患者,达到“生化部分缓解”;有10例可评价患者ORR及DCR分别达90%和100%。张鑫等^[34]观察发现阿帕替尼治疗进展性RAI-DTC具有快速、持久的血清学及影像学反应,Tg_{yn}和TL_{yn}呈正相关,且Tg较TL更为敏感,应作为RAI-DTC靶向治疗评估的客观指标。该研究推测甲磺酸阿帕替尼治疗RAI-DTC安全且临床疗效快速有效。

3 基础研究

王永莎等^[35]研究发现阿帕替尼对肿瘤细胞增殖有直接的抑制作用,从细胞凋亡、VEGFR-2浓度、MVD-CD31的表达、SUV值发现,同时用药组均比其他用药组药效佳。姜增凯等^[31]等推测阿帕替尼可能是通过上调p53, caspase-3和caspase-8的表达抑制人肝癌细胞HepG2的生长和迁移愈合。安改丽等^[36]研究发现阿帕替尼和顺铂联合应用能够在体外协同抑制食管癌ECA109细胞增殖,促进其凋亡,其作用机制可能与下调AKT、VEGF有关。近期研究发现阿帕替尼可通过抑制MAPK/Erk、PI3K/Akt信号转导通路来诱导细胞凋亡,从而达到抑制结肠癌HCT-116细胞增殖的目的^[37]。

4 不良反应及处理

阿帕替尼最常见的不良反应有手足综合征、高血压、出血、蛋白尿,而声音嘶哑、皮疹、疼痛、疲乏、肝功损害、腹泻、黏膜溃疡、呼吸困难、感染、呕吐、声音嘶哑、白化病、厌食等较少见^[1,38]。

为预防手足综合征用药期间可嘱患者口服维生素B6片100mg,2次/d,并外用尿素软膏治疗。高血压为最常见的不良反应,对于原有高血压病的患者,在给予阿帕替尼前,应用降压药,预先使血压降至140/90mmHg;血压正常的患者,不推荐预防性降压治疗。在临床治疗的过程中,应动态监测血压,酌情使用降压药或及时调整用药剂量。使用VEGFR抑制剂类抗肿瘤药物均有增加出血的风险,服药期间患者应每周复查血常规,监护有无血尿、黑便、咳血、鼻腔及牙龈出血等。蛋白尿一般在服药后3周左右出现,对于肾功能不全的患者,服用阿帕替尼时需要谨慎和密切监测,特别是肾功能不全3期或以上患者应慎用^[1]。建议定期检查患者的尿常规,动态监测血压、肾功能和蛋白尿情况,一旦出现肾功能损伤或者肾病综合征,必须立即停药,并且积极进行支持对症治疗^[1]。

5 小结

综上所述,阿帕替尼作为口服小分子抗血管生

成抑制剂新药, 临床研究已证明阿帕替尼安全、有效, 可以给患者带来明显的生存获益, 不良反应发生率低且可控, 患者医从性、耐受性良好。阿帕替尼目前已批准用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗。阿帕替尼在其他肿瘤的临床试验正在积极招募及进行中, 期待阿帕替尼有更多的临床治疗新进展。

参考文献:

- [1] Qin SK, Li J. Expert consensus on clinical application of Apatinib in the treatment of gastric cancer [J]. Chinese Clinical Oncology, 2015, 20 (9): 841-846. [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.]
- [2] Yu JZ, Hou HL, Zhang XC. Progress in gastric cancer therapy through targeting VEGF/VEGFR pathway [J]. Chinese Clinical Oncology, 2016, 21(6): 564-568. [余仔军, 侯和磊, 张晓春. 靶向 VEGF/VEGFR 通路治疗胃癌的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(6): 564-568.]
- [3] Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo [J]. Cancer Sci, 2011, 102(7): 1374-1380.
- [4] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications. [J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [5] Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(6): 385-403.
- [6] Ruixuan G, Jin L. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(1): 117-122.
- [7] Longo R, Gasparini G. Challenges for patient selection with VEGF inhibitors [J]. Cancer Chemother Pharma, 2007, 60(2): 151-170.
- [8] Koch S, Claesson-Welsh L. Signal Transduction by vascular endothelial growth factor receptors [J]. Vascul Pharmacol, 2012, 56(5-6): 20-24.
- [9] Scott AJ, Messersmith WA, Jimeno A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors [J]. Drugs Today (Barc), 2015, 51(4): 223-229.
- [10] Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17220-17229.
- [11] Peng S, Zhang Y, Peng H, et al. Intracellular autocrine VEGF signaling promotes EBDC cell proliferation, which can be inhibited by Apatinib [J]. Cancer Lett, 2016, 373(2): 193-202.
- [12] Ding J, Chen X, Dai X, et al. Simultaneous determination of apatinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012, 895-896: 108-115.
- [13] Rahimi N. Vascular endothelial growth factor receptors: molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials [J]. Exp Eye Res, 2006, 83(5): 1005-1016.
- [14] Li X, Zhang CC, Tan HY, et al. Clinical observation of Apatinib mesylate in treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmacology, 2016, 36(2): 91-93. [李旭, 张翠翠, 谭红叶, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2): 91-93.]
- [15] Chen EH, Chen ZC, Chen ML, et al. Clinical effect evaluation of Apatinib mesylate tablets in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. China Modern Medicine, 2017, 24(13): 91-93. [陈二洪, 陈志成, 陈敏玲, 等. 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果评价 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(13): 91-93.]
- [16] Fan M, Zhang J, Wang Z, et al. Phosphorylated VEGFR2 and hypertension: potential biomarkers to indicate VEGF-dependency of advanced breast cancer in anti-angiogenic therapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 143(1): 141-151.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Du J, Liu BR. Clinical observation of Apatinib in the treatment of chemotherapy resistant advanced gastric cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2016, 24 (13): 2100-2104. [杜娟, 刘宝瑞. 阿帕替尼治疗晚期化疗耐药胃癌的临床体会 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(13): 2100-2104.]
- [21] Pei K, Ji X, Li HJ, et al. Advanced gastric cancer treated by Apatinib: one case report [J]. Journal of Chinese Oncology, 2016, 22(4): 336-338. [裴可, 姬翔, 李慧杰, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌 1 例报告 [J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(4): 336-338.]

- [22] Zhou YY, Qin SK, Wang R, et al. Apatinib in the treatment of 4 cases with advanced gastric cancer with intractable carcinomatous ascites[J]. Chinese Clinical Oncology, 2016, 21(5):476-478.[周阳阳, 秦叔逵, 汪蕊等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌伴顽固性癌性腹水 4 例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(5):476-478.]
- [23] Wang B, Song LJ, Niu PY, et al. Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2016, 24 (5):759-764.[王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(5):759-764.]
- [24] Gao JP, Han T, Pu Y, et al. Apatinib combined tegafur in treatment for elderly or emaciated patients with advanced gastric cancer [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2017, 45(1):9-12.[高金平, 韩涛, 朴瑛, 等. 阿帕替尼联合替吉奥治疗老年或瘦弱患者晚期胃癌临床研究[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(1):9-12.]
- [25] Wen F, Xiang Y, Wang L. Clinical trial of apatinib tablets in the treatment of advanced gastric cancer [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33 (7):589-591.[文峰, 向燕, 王雷. 阿帕替尼片治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(7):589-591.]
- [26] Tu Y, Peng F, Luo DY. Analysis of apatinib in the treatment of rectal cancer with lung metastasis [J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2016, 47 (5):818.[涂艳, 彭枫, 罗德云. 阿帕替尼治疗直肠癌肺转移有效 1 例报告 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2016, 47 (5):818-818.]
- [27] Ding L. Clinical observation of apocriptine in the treatment of advanced colorectal cancer[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2017(3):221-222.[丁露. 阿帕替尼治疗晚期结肠癌临床疗效观察[J]. 海峡药学, 2017(3):221-222.]
- [28] Qin S. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A phase II randomized, open-label trial[J]. Asco Meeting Abstracts, 2014, 32(15):17-20.
- [29] Liao JS, Liu Q, Li HJ, et al. Effects and safety of Apatinib mesylate in the treatment of advanced primary liver cancer[J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28 (5):714-716.[廖景升, 刘琦, 黎焕君, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌疗效及安全性观察 [J]. 海南医学, 2017, 28(5):714-716.]
- [30] Song JT, Chen YG, Xu W, et al. Effect of apatinib on treatment of 53 cases of advanced primary liver cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37 (3):557-563.[宋锦添, 陈奕贵, 许春伟, 等. 阿帕替尼治疗 53 例晚期原发性肝癌的疗效 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(3):557-563.]
- [31] Li W, Wen ML, Guo HQ, et al. Clinical Research of Apatinib with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. Anti-Tumor Pharmacy, 2017, 7(1):74-78.[李威, 满文玲, 郭欢庆, 等. TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(1):74-78.]
- [32] Ji G, Hong L, Yang P. Successful treatment of advanced malignant fibrous histiocytoma of the right forearm with apatinib: a case report[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:643-647.
- [33] Lin YS, Wang C, Li H, 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.[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.]
- [34] Zhang X, Wang C, Liang J, et al. Follow-up study on biochemical and structural response in progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients treated with apatinib [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2017, 44(8):371-376.[张鑫, 王宸, 梁军, 等. 进展性碘难治性分化型甲状腺癌患者阿帕替尼治疗后血清学及影像学指标变化[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(8):371-376.]
- [35] Wang YS, Fan J, Fu SZ, et al. Experiment of different administration sequences of apatinib and paclitaxel on lung cancer[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2016, 43(7):560-565.[王永莎, 范娟, 傅少志, 等. 阿帕替尼联合紫杉醇不同序给药治疗肺癌的实验[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(7):560-565.]
- [36] An GL, Li X, Huang SK, et al. Effect of Apatinib combined with cisplatin on the inhibition of esophageal cancer ECA109 cells and its mechanism [J]. Shaanxi Medical Journal, 2017, 46(2):148-151.[安改丽, 李旭, 黄尚科, 等. 阿帕替尼联合顺铂对食管癌 ECA109 细胞抑制作用及机制探讨[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(2):148-151.]
- [37] Yin L, Wang J, Huang FC, et al. Inhibitory effect of apatinib on HCT-116 cells and its mechanism [J]. Journal of Southern Medical University, 2017 (3):367-372.[殷亮, 王荃, 黄凤昌, 等. 甲磺酸阿帕替尼对结肠癌 HCT-116 细胞增殖的抑制作用及其机制 [J]. 南方医科大学学报, 2017(3):367-372.]
- [38] Wu J, Wang J, Cao BW. Pathogenesis and treatment principle of adverse reactions of anti-angiogenetic drugs[J]. Medical Recapitulate, 2016, 22(16):3154-3157.[吴军, 王婧, 曹邦伟. 抗肿瘤血管生成药物不良反应的发生机制及处理[J]. 医学综述, 2016, 22(16):3154-3157.]