

阿帕替尼临床应用的研究进展

窦佳, 邢彤, 苏乌云*

(内蒙古医科大学附属医院 肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特)

摘要:万物生长靠太阳, 肿瘤生长靠血供。任何细胞及组织的生长和发育均离不开血供, 肿瘤细胞的生长、浸润及迁移亦更如此。因此, 抑制肿瘤新生血管的生成, 成为治疗肿瘤的一种有效手段, 从而使得抗血管靶向治疗受到越来越广泛的关注。阿帕替尼正是一种新型小分子抗血管生成抑制剂, 其通过特异性抑制血管内皮生长因子受体 2(VEGFR-2) 的酪氨酸激酶活性, 从而达到抑制肿瘤血管生成, 进而发挥抗肿瘤的作用。阿帕替尼在胃癌的治疗中发现了一定的疗效, 随后在肺癌、乳腺癌、肝癌以及其他恶性肿瘤中也发现了一定的应用前景。本文将对阿帕替尼的研究背景及抗肿瘤机制、药代动力学、多种实体肿瘤治疗中的临床研究现状、不良反应, 以及该药在抗肿瘤临床应用的前景与展望进行综述。

关键词:阿帕替尼; VEGFR-2; 恶性肿瘤; 不良反应

中图分类号: R730.53

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.040

本文引用格式: 窦佳, 邢彤, 苏乌云. 阿帕替尼临床应用的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(72): 97-99, 101.

Progress in Clinical Application of Apatinib

DOU Jia, XING Ze, SU Wu-yun*

(Department of oncology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia)

ABSTRACT: Everything grows by the sun, and tumor growth depends on blood supply. The growth and development of any cell and tissue are inseparable from blood supply, and the growth, infiltration and migration of tumor cells are also more so. Therefore, inhibiting the formation of tumor neovascularization has become an effective means for treating tumors, and thus anti-vascular targeted therapy has received more and more attention. Apatinib is a novel small molecule anti-angiogenesis inhibitor that inhibits tumor angiogenesis by specifically inhibiting the tyrosine kinase activity of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2). Anti-tumor effect. Apatinib initially found a certain effect in the treatment of gastric cancer, and then found some application prospects in lung cancer, breast cancer, liver cancer and other malignant tumors. This article will review the research background, pharmacokinetics, anti-tumor mechanism, clinical research status, adverse reactions of apatinib in order to deepen the anti-tumor clinical effect of the drug. Understanding of the application.

KEY WORDS: Apatinib; VEGFR-2; Malignant neoplasms; Research status; Adverse reactions

0 引言

目前肿瘤的发病率逐年上升, 治疗恶性肿瘤方式多种多样, 主要包括手术、放化疗、靶向、内分泌治疗及免疫治疗等。对于恶性肿瘤晚期或者曾经已接受多次化疗但治疗效果不佳的恶性肿瘤病人, 已经失去了局部手术治疗的机会, 且其身体的耐受性极低, 不适合进行常规毒性大的化疗, 或难以满足内分泌治疗的标准。因此, 对于上述患者, 寻找疗效好、耐受性可、毒副作用小的新药, 是我们首要解决的问题。阿帕替尼作为 VEGFR-2 为靶点的抗肿瘤分子药物, 具有良好的抗癌效果、毒副作用轻, 从而使许多研究者关注、研究及应用。

我国食品药品监督管理局对阿帕替尼于 2014-10 正式批准用于治疗既往至少受过 2 线化疗后进展或复发的晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌患者^[1]。本文将对阿帕替尼的研究背景及作用机制、药代动力学、多种恶性肿瘤的临床研究现状、不良反应进行综述, 从而加深对该药在治疗肿瘤方面的认识。

1 研究背景及作用机制

肿瘤生长的一个前提是内部血管的生成, 因其能提供充足的养料, 这些养料又将为肿瘤细胞的生长、浸润、转移提供物质基础, 故阻碍及抑制血管的生成对于治疗恶性肿瘤起着至关重要的作用。现已知的内源性血管形成诱导因子至少有 20 种以上, 但在调节肿瘤血管形成过程中尤以 VEGF 和 VEGFR 介导的信号传输通路发挥着重要的作用。VEGFR 家族包括 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 以及 VEGFR 共受体神经毡蛋白 1 和 2^[2-4], 其作用为调控有丝分裂、血管形成及 VEGF 表达, 而起重要作用是 VEGFR-2。不仅如此, 阿帕

作者简介: 第一作者简介: 窦佳, 女, 在读硕士研究生, 医师, 研究方向: 肿瘤内科, 工作单位: 内蒙古医科大学附属医院, 单位级别 (三级甲等)。第二作者简介: 邢彤, 女, 主治医师, 研究方向: 肿瘤内科。通讯作者*: 苏乌云, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤内科。

替尼还可阻断下游细胞外信号相关的激酶磷酸化通过结合 VEGFR-2, 从而达到治疗肿瘤的目的^[5]。来源于 Lavatinib 的 Apatinib 通过活体试验证明其在抗异种移植瘤方面的效果明显优于 Lavatinib^[6]。另外, 体外实验提示其也可阻碍 Ret、c-Kit 及 c-src 的磷酸化, 抑制人脐静脉血管内皮细胞的迁移、增殖及鼠动脉环的形成, 而且通过线粒体途径同样可以促进肿瘤细胞的凋亡。而且多项实验也证实了阿帕替尼单用或联合化疗药物对多种恶性肿瘤的裸鼠移植瘤存在生长抑制作用^[7]。

2 药代动力学

2.1 体内代谢及排泄

阿帕替尼在口服约 2.9 小时后达血药浓度高峰, 而且吸收效果与用药顺序或食物的影响。Li 等研究表明阿帕替尼有显著个体差异且与剂量相互依赖, 其在患者体内几乎不蓄积^[8]。阿帕替尼在人体内主要的药酶代谢是通过细胞色素 P450 酶系统的 CYP3A4/5, 其主要代谢产物有顺式-3-羟基-阿帕替尼 (M-1)、反式-3-羟基-阿帕替尼 (M1-2)、阿帕替尼-25-IV 一氧化物 (M1-6) 和顺式-3-羟基-阿帕替尼 O-葡萄糖醛酸结合物 (M9-2) 4 种代谢产物。对 VEGFR-2、PDGFR-B 以及 c-Kit 激酶活性抑制作用最强的为 M-1^[9]。口服给药后的其生物利用度约为 15% 左右^[10]。服用其 4 天后, 大约有 80% 的药物通过粪便及尿液排泄, 尤以粪便为主^[11]。

2.2 药物间的相互作用

Peng 等研究提示了其在药物代谢方面有显著的个体差别, 且 RTK 的治疗指数极低, 临床实践中通常采用联合其他种类药物共同作用^[12]。Zhou 等根据其代谢的关键酶 P450 酶系统研究表明, 阿帕替尼对于 CYP1A2、CYP2D4、CYP3A3 种酶的活性存在显著的影响, 而对于 CYP2C11 的酶活性影响甚微^[13]; 梁蔚婷等研究报道, 阿帕替尼对大鼠肝微

粒体酶 CYP3A1 无明显作用^[14];魏艳丽等研究报道,阿帕替尼与卡维地洛联合可使 CYP2D6 和 CYP2C9 酶的活性受到抑制,同时人及大鼠肝微粒体中卡维地洛代谢物明显减少^[15];与此同时, CYP3A4 的强抑制剂伊曲康唑和强诱导剂利福平与阿帕替尼相互作用的药代动力学研究正在展开^[16-17]。

3 实体肿瘤治疗中的临床研究现状

3.1 胃癌

胃癌是常见的消化系统的恶性肿瘤,生活节奏的加快,饮食的无规律性及大量食用烧烤、辛辣等刺激性食物,均可导致胃癌发病^[18]。化疗为晚期胃癌的基础治疗手段,但其耐药性及严重的毒副作用,均导致治疗效果不佳^[19]。

阿帕替尼在晚期胃癌的Ⅱ/Ⅲ期临床试验中,显示了较强的抗肿瘤功效,获得了较长的生存获益。例如:一项对阿帕替尼 OS 及 PFS 的Ⅱ期临床研究表明阿帕替尼组与安慰剂组对比, OS 及 PFS 均显示出显著的统计学意义,从而证明了阿帕替尼可以为患者带来获益。另外其他的研究者对阿帕替尼进行了Ⅲ期研究也得出了相同的研究结论^[20-21]。另外,对甲胎蛋白阳性的患者使用阿帕替尼治疗后阿帕替尼 DCR 显著高于对照组。同时,井小会、朱华云分别研究了阿帕替尼联合其他抗肿瘤药物均可使晚期胃癌患者临床获益^[22-23],故可得出结论:阿帕替尼安全有效、用药方便,也延长了患者的 OS 及 PFS,提高 ORR 及 DCR,从而使患者获益。

据我国对于阿帕替尼治疗胃癌的专家共识推荐阿帕替尼剂量为 850 mg/d,对于 ECOG 评分 > 2 分、四线化疗以后、胃内原发癌灶没有切除、骨髓功能储备差、年老体弱或瘦小的女性患者,考虑其安全性,可从 500 mg/d 开始,口服 7-14 天后据患者病情变化情况调整剂量^[1]。

同时进行中的胃癌的Ⅳ期临床研究有望更好的评价阿帕替尼的有效性,可以为胃癌晚期的患者提供更合适的理论支持^[24]。

3.2 肺癌

肺癌是威胁人类健康的重大疾病之一,而非小细胞肺癌约占到了绝大部分,约 85%,且大部分患者就诊时已处于晚期,5 年生存率不尽人意,仅达 5%^[25]。治疗晚期 NSCLC 治疗的基础方案为铂类为主的双药化疗,但治疗效果逐渐到达瓶颈阶段,明显未达到我们所预期的效果^[26]。长期应用后,耐药等因素使得药效逐渐减低,需要调整治疗方案,来尽可能地提升生存质量并延长患者的存活期,而阿帕替尼正为最佳选择。

多项研究表明:阿帕替尼在晚期 NSCLC 的Ⅱ期临床试验中其展现了极佳的治疗效果。一项对晚期非鳞 NSCLC 患者的Ⅱ期临床研究:进行标准化疗及 EGFR-TKI 治疗且二线及其以上治疗失败后使用阿帕替尼的研究结果显示中位 PFS、DCR 和 RR 均高于对照组^[27]。另一项对晚期 NSCLC Ⅱ期临床研究表明其结果显示癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段水平平均优于对照组^[28]。此外, Fang 等研究表明采用阿帕替尼治疗可能使驱动基因阴性患者获益^[29]。而赵明芳的一项研究显示阿帕替尼联合其他抗肿瘤药物均可使晚期 NSCLC 患者临床获益^[30]。

随着阿帕替尼在晚期肺癌中的Ⅱ期临床试验良好效果,Ⅲ期临床研究也逐渐展开。

3.3 乳腺癌

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一。由于其肿瘤特性的存在,发现时患者已处于晚期,无法行手术治疗。晚期乳腺癌化疗及内分泌治疗效果均差,结合其较易发生转移的特点,通常难以治愈。

阿帕替尼在乳腺癌中的临床研究有很多。其中一项临床研究:Hu 等研究阿帕替尼可为乳腺癌患者带来益处^[31]。另一项临床研究:HuXC 等研究了经激素受体评估后符合激素受体 (HR) 阳性、HER-2 阳性表达,曾经至少有一类激素或抗 HER-2 药物治疗失败的患者,其结果表明,不论是 mPFS、mOS 还是 CR、PR、SD、ORR、DCR 均高于常规化疗^[32]。鉴

于以上阿帕替尼的Ⅱ期研究结果提示给予阿帕替尼治疗可使得晚期乳腺癌患者获益。

目前采用阿帕替尼联合化疗药物治疗的乳腺癌的Ⅱ期研究正在进行,这表明阿帕替尼联合化疗将会为晚期乳腺癌患者带来希望。

3.4 结直肠癌

结直肠癌是常见的消化系统的恶性肿瘤,其致病可能与高脂及低纤维素饮食有关。结肠癌首先采取手术治疗,但手术治疗尚无法完全治愈,此时化疗的进行就成了治疗的关键,但是治疗效果欠佳,研发新的药物是进一步延长患者存活期和改善生活质量的方向。

在Ⅰ期临床研究中阿帕替尼治疗结肠癌的效果远高于瑞格非尼^[33]。一项二线失败的晚期结直肠癌患者的Ⅱ期临床研究结果推荐阿帕替尼低剂量使用可减少副反应,但治疗效果不变^[34]。此外, Sun 等研究表明对于二线及二线以上化疗失败的晚期大肠癌患者,阿帕替尼单药治疗后显示出较好的生存获益^[35]。

鉴于上述研究结果显示阿帕替尼将会为经多线化疗后,耐受性差的晚期结直肠癌患者带来福音,但仍需要对此类研究继续进行,来达到更好的治疗效果。

3.5 原发性肝癌

原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,以肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 为主要的病理类型约占 90%,其发病率、死亡率、复发率高^[36]。早期患者往往无症状或症状不明显;多数患者在晚期或发生远处转移时才就诊。其治疗手段包括外科手术及非手术局部治疗(消融、介入以及放疗等)。对于无手术和非手术指征以及治疗后复发转移者,必须采用姑息性系统(全身)治疗^[37]。

鉴于其主要病理类型为肝细胞癌,针对 HCC 我们进行了Ⅱ期多中心临床研究,并证实了不同剂量组阿帕替尼对于初治、基础状况的晚期 HCC 临床有效率基本相同,并建议以 750mgqd 作为治疗剂量^[38]。李威等研究了 TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期 HCC 的结果表明联合组的疾病控制率及总生存率均优于 TACE 治疗组,且治疗后联合组血清 VEGF、MMP-9 水平明显减低 ($P < 0.05$)^[39]。

阿帕替尼在治疗中晚期 HCC 的Ⅱ期研究的治疗初见效果,目前已启动了Ⅲ期临床研究,研究结果值得期待。

3.6 其他恶性肿瘤

Zhang 等报道 2 例复发难治性神经胶质瘤患者使用阿帕替尼后可达 CR,其中 1 例患者 PFS 长达 1 年之久^[40]。张鑫等发现阿帕替尼对于进展性 RAIR-DTC 具有快速、持久的血清学及影像学反应^[41]。Cong 等报道了阿帕替尼联合替莫唑胺治疗 1 例 Kit 基因突变的晚期恶性黑色素瘤患者 1 个月,疗效评估达 PR,其 PFS 达 1 年以上^[42]。Ji 等报道使用阿帕替尼治疗晚期恶性纤维组织细胞瘤患者病情部分缓解^[43]。乔云等使用阿帕替尼联合 MASCT 治疗 4 例骨与软组织肉瘤, CR、PR 分别为 1 例、3 例,而 PFS 最长达 9 个月^[44]。此外,多项临床研究及病例报道显示,阿帕替尼在食管癌、卵巢癌、前列腺癌、肾癌、梭形细胞乳腺癌等多种晚期恶性肿瘤的治疗中均显示出较好的治疗效果。

4 不良反应

综合前人的研究结果来看,阿帕替尼具有较好的耐受性,且不良反应大多数是可预测及可控的,其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、疲乏、肝功损害、腹泻、黏膜溃疡等副反应等少见,通过暂停用药、改变剂量及对症处理后大部分的不良反应可以得到控制及改善^[1]。

5 总结与展望

目前越来越多的有关阿帕替尼的研究正在进行,2018 年 3 月 24 日, CSCO 肿瘤研究基金评审会,评审通过了海军军

医大学附属长征医院杨诚的《阿帕替尼治疗复发难治性脊索瘤的前瞻性、单中心 I/II 期临床研究》;医学科学院肿瘤医院李肖的《阿帕替尼在腹腔粘连中的作用及机制研究》;复旦大学附属中山医院许雪峰的《阿帕替尼对胰腺神经内分泌肿瘤的三维体外培养模型的作用机理及效果研究》;中山大学肿瘤防治中心郑云的《阿帕替尼联合肝动脉灌注化疗与单纯肝动脉灌注化疗用于晚期肝细胞癌患者的前瞻性随机对照研究》;华中科技大学同济医学院附属同济医院熊慧华的《阿帕替尼联合培美曲塞二线治疗复发/转移性宫颈癌的有效性、安全性及生物标记研究》等^[45],期待这些研究结果的发布为阿帕替尼的临床应用提供更广阔的前景和依据。

综上所述,阿帕替尼作为一种口服的新型小分子抗血管生成抑制剂,对不同恶性肿瘤的治疗都展现出较好的发展前景。阿帕替尼不论是单用或与化疗联用都有不错的发展前景,基于目前已有的临床研究,证明阿帕替尼在多种恶性肿瘤的治疗中都带来了可观的疗效及生存获益,其不良反应发生率,且患者的医从性及耐受性良好。因此,未来还可以考虑将其与内分泌、其他类型的靶向治疗或放疗联用以总结出新型的恶性肿瘤治疗策略。虽然初步的研究结果鼓舞人心,但总体来说,这些临床研究招募的患者数目较少,模式较单一,仍缺乏更为大型的临床试验数据支持且其缺乏特异性的生物指标用来筛选对治疗敏感的患者和预测治疗的疗效。

参考文献

- [1] 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] Ferrara N,Adamis AP.Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy[J].Nat Rev Drug Discov,2016,15(6):385-403.
- [3] Pu D,Liu J,Li Z,et al.Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1),partly related to vascular endothelial growth factor receptor2 (VEGFR2) and microvessel density,is nil independent prognostic factor for non-small cell lung cancer[J].M ed Sci Monit,2017,23:247-250.
- [4] Sun PC,Wang ZQ,Ying LY,et al.MicroRNA-497 suppresses renal cell carcinoma by targeting VEGFR-2 in ACHN cells[J].Biosci Rep,2017 [2017-10-22].
- [5] Zhang H.Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J].Drug Des Devel Ther,2015,9:6075-6081.
- [6] 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,2011,102:1374-1380.
- [7] 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 (3):108-115.
- [8] 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.
- [9] Ding JF,Chen XY,Gao ZW.Metabolism and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor apatinib in humans[J].Drug Metab Dispos,2013,41(6):1195-1210.
- [10] Geng R,Li J.Apatinib for the treatment of gastric cancer[J].Expert Opin Pharmacother,2015,16(1):117-122.
- [11] 丁珏芳,钟大放.小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床药代动力学研究进展[J].药学报,2013,48(7):1080-1090.
- [12] Peng B,Lloyd E,Schran H.Clinical pharmacokinetics of imatinib[J].Clin Pharmacokinet,2005,44(9):879-894.
- [13] Zhou YF,Wang SH,Ding T,et al.Evaluation of the effect of apatinib (YN968D1) on cytochrome P450 enzymes with cocktail probe drugs in rats by UPLC-MS/MS[J].J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2014 [2016-10-12].https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464097.
- [14] 梁蔚婷,刘韬,黄红兵,等.阿帕替尼对大鼠肝微粒体细胞色素 P4503A1 酶活性的影响研究[J].中国药房,2012,23(9):791-794.
- [15] 魏艳丽.阿帕替尼对卡维地洛体内外代谢影响研究[D].温州:温州医科大学,2015.
- [16] Jiangsu HengRui Medicine Co.,Ltd.Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of apatinib [EB/OL].[2016-10-10].https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836171.
- [17] Jiangsu HengRui Medicine Co.,Ltd.Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of apatinib [EB/OL].[2016-10-10].https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836821.
- [18] 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,2016,24:2100-2104.
- [19] Shimada H,Noie T,Ohashi M,et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. Gastric Cancer,2014,17:26-33.
- [20] 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.
- [21] 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(3):35-38.
- [22] 井小会.阿帕替尼联合替吉奥一线治疗老年晚期胃癌[J].中国实用医刊,2016,43(10):37-39.
- [23] 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.
- [24] Jiangsu HengRui Medicine Co.,Ltd. Study of apatinib tablets in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer[EB/OL].[2016-10-10].https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426-034.
- [25] Siegel R,Naishadham D,Jemal A.Cancer statistics,2013 [J].CA Cancer J Clin,2013,63(1):11-30.
- [26] 薛慧,王文武,欧阳学农.S-1 治疗晚期非小细胞肺癌的临床新进展[J].实用临床医药杂志,2011,15(3):125-127.
- [27] Zhang L,Shi MQ,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(15):7548-7548.
- [28] 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.
- [29] Fang SC,Zhang HT,Zhang YM,et al.Apatinib as post secondline therapy in EGFR wild-type and ALK-negative advanced lung adenocarcinoma[J].Oncol Targets Ther,2017,18(10):447-452.
- [30] 赵明芳.阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌一例[J].中华医学信息导报,2015,30(16):18.
- [31] 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 [2016-11-15].https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24604288.
- [32] Hu XC,Cao J,Hu WW,et al.Multicenter phase II study of Apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J].BMC Cancer,2014,14:820.
- [33] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J].Lancet,2013,26,381(9863):303-312.
- [34] Jiangsu HengRui Medicine Co.,Ltd.Dose finding and pharmacokinetics/pharmacodynamics study of apatinib in the treatment of advanced colorectal cancer [EB/OL].[2016-10-10].https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01531777.
- [35] SUN Peipei,ZHANG,ZHANG Tai,ZHANG Wenhua,SUN Zhen,WANG Fengwei.单药阿帕替尼治疗二线及二线上化疗失败的晚期大肠癌患者疗效分析[J].临床肿瘤学杂志,1009-0460 (2017)07-0646-4.
- [36] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al.Cancer statistics in China,2015[J].CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [37] 国家卫生计生委.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[EB/OL].http://www.nhfc.gov.cn/yzygj/s7659/201706/80abf02a86c048f0b130e5c298f4eece.shtm/.
- [38] Qin SK. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular

(下转第 101 页)

生改变的具体分子生物学机制及病理生理过程仍不是很清楚,需要进一步研究去探讨。

参考文献

- [1] Yılmaz M, Dağlı M N, Uku Ö, et al. Focusing on a complete blood cell parameter: mean platelet volume levels may be a predictor of coronary slow flow[J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13:255-261.
- [2] Bath P M, Butterworth R J. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 1996, 7(2):157-161.
- [3] Chu S G, Becker R C, Berger P B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2010, 8(1):148-156.
- [4] Kern A, Gil R J, Bojko K, et al. Platelet distribution width as the prognostic marker in coronary bifurcation treatment[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2017.
- [5] Chu S G, Becker R C, Berger P B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2010, 8(1):148-156.
- [6] Assiri A S, Jamil A M, Mahfouz A A, et al. Diagnostic importance of platelet parameters in patients with acute coronary syndrome admitted to a tertiary care hospital in southwest region, Saudi Arabia[J]. Journal of the Saudi Heart Association, 2012, 24(1):17-21.
- [7] Duygu H, Turkoglu C, Kirilmaz B, et al. Effect of mean platelet volume on postintervention coronary blood flow in patients with chronic stable angina pectoris[J]. Atherosclerosis Supplements, 2008,9(1):145-145.
- [8] Ghaffari S, Pourafkari L, Javadzadegan H, et al. Mean platelet volume is a predictor of ST resolution following thrombolysis in acute ST elevation myocardial infarction[J]. Thrombosis Research, 2015,136(1):101-106.
- [9] Uysal H B, Dağlı B, Akgüllü C, et al. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease[J]. Korean J Intern Med, 2016,31(6):1093-1100.
- [10] Khaspekova S G, Zyryaev I T, Yakushkin V V, et al. Relationships of glycoproteins IIb-IIIa and Ib content with mean platelet volume and their genetic polymorphisms[J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis An International Journal in Haemostasis & Thrombosis, 2013, 25(2):128-34.
- [11] Lai H, Xu R, Yang Y, et al. Association of mean platelet volume with angiographic thrombus burden and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Catheterization & Cardiovascular Interventions, 2015, 85(S1):724-733.
- [12] 周晓霞, 田昕. 血小板平均体积与老年人急性 ST 段抬高型心肌梗死近期主要心血管事件的相关性研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2016,35(1):75-78.
- [13] Kaya Z, Günebakmaz Ö, Yıldız A, et al. Mean platelet volume is not associated with coronary slow flow: a retrospective cohort study[J]. Anatolian Journal of Cardiology, 2015, 15(1):18-24.
- [14] Kurisu S, Watanabe N, Ikenaga H, et al. Increased mean platelet volume in patients with coronary artery disease and its seasonal variation[J]. International Journal of Cardiology, 2014, 172(1):e159-e161.
- [15] Günebakmaz O, Kaya M G, Kaya E G, et al. Mean platelet volume predicts embolic complications and prognosis in infective endocarditis [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2010, 14(11):e982-e985.
- [16] Ekici B, Erkan A F, Alhan A, et al. Is mean platelet volume associated with the angiographic severity of coronary artery disease? [J]. Kardiologia Polska, 2013, 71(8):832-838.
- [17] Estévez-Loureiro R, Salgado-Fernández J, Marzoa-Rivas R, et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Thrombosis Research, 2009, 124(5):536-540.
- [18] Wang X, Xu X L, Li X M, et al. Diagnostic Value of Mean Platelet Volume Combined With Troponin I for Acute Coronary Syndrome[J]. American Journal of the Medical Sciences, 2016, 352(2):159-165.
- [19] Celik T, Kaya M G, Akpek M, et al. Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. American Journal of Cardiology, 2014, 113(7):S59-S59.
- [20] Hu C P, Du Y, Zhu Y, et al. Platelet Distribution Width on Admission Predicts In-Stent Restenosis in Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Percutaneous Coronary Intervention[J]. Chin Med J, 2018, 131(7):757-763.

(上接第 99 页)

- carcinoma:A phase II randomized ,open label trial [J].J Clin Oncol,2017,32(5):a4019.
- [39] Li W,Wen ML ,Guo HQ,et al. Clinical Research of Apatinib with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. AntiTumor 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.]
- [40] Zhang H H,Chen FF, Wang Z Q, et al.Successful treatment with apatinib for refractory recurrent malignant glioma:a case series [J].Oncol Targets Ther,2017,14(10):837-845.
- [41] 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.
- [42] Tsogkas I, Knauth M, Schregel K, et al.Added value of CT perfusion compared to CT angiography in predicting clinical Outcomes of stroke patients treated with mechanical thrombectomy [J]. Eur Radiol,2016,26(11):4213-4219.
- [43] Ji GH ,Hong L, Yang P.Successful treatment of advanced malignant fibrous histiocytoma of the right forearm with apatinib :a case report[J/OL].Oncol Targets Ther, 2016 [2016-12-20].http s ://w w w . n e b i n l m . n i h . g o v / p m c / a r t i c l e s / P M C 4 7 5 1 9 0 0 .
- [44] 乔云, 惠开元, 任岩, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合多靶点抗原肽自体免疫细胞治疗骨与软组织肉瘤的临床实践 (小样本报道) [J]. 中国免疫学杂志, 2017,33(1):114-119.
- [45] 2018 年 3 月 24 日, 北京希思科临床肿瘤学基金会, CSCO- 恒瑞肿瘤研究基金资助项目评审结果公告.