

阿帕替尼上市后的ADR文献分析^Δ

金秉巾*, 吴雪花, 王欣, 张轶惟, 松长青, 王亚峰[#](青海省人民医院药学部, 西宁 810007)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0837-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.12



摘要 目的 探讨阿帕替尼所致药物不良反应(ADR)的特点及规律,为其临床安全用药提供参考。方法 检索自阿帕替尼2014年上市以来,中国知网、万方医学网、维普及PubMed等中英文数据库中关于其ADR及安全性评估的个案和群体报道,经筛选后对文献资料进行提取及分析。结果 共纳入病例101例,涉及ADR 221例次。发生ADR的患者中,男女比例为1.24:1,年龄以51~70岁最多,给药剂量以500 mg及以上者居多,但其中给予小剂量阿帕替尼并联合使用了其他抗肿瘤药物的患者也较易发生ADR。ADR的种类以1~2种居多,而种类最多者可高达6种。该药的ADR多发生在用药后30 d内,累及器官/系统以心血管系统损害、皮肤及其附件损害、胃肠系统损害和泌尿系统损害为主,主要临床表现为高血压/加重、手足综合征、腹痛腹泻和蛋白尿等,其严重ADR以高血压/加重、手足综合征和骨髓抑制多见。多数ADR均可通过停药、减量及对症处理实现好转/痊愈。4例死亡患者均存在基础病,且美国东部肿瘤协作组评分均 ≥ 2 分。特殊ADR(如可逆性后部脑病综合征、精神异常和认知障碍等)多由阿帕替尼自身引起,亦存在阿帕替尼与原发疾病或基础疾病共同引起的可能。结论 高龄、剂量较大、联合用药、存在基础病及体力状态不佳是使用阿帕替尼患者发生ADR的高危因素。建议对所有使用该药患者的血压、尿蛋白及手足皮肤进行日常监测,并注意特殊ADR的发生,以便及时发现并给予有效干预,从而避免ADR加重及继发其他ADR。

关键词 阿帕替尼;药物不良反应;文献分析;安全用药;胃癌;食管胃结合部腺癌

Literature analysis of ADR after the listing of apatinib

JIN Bingjin, WU Xuehua, WANG Xin, ZHANG Yiwei, SONG Changqing, WANG Yafeng (Dept. of Pharmacy, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the characteristics and regulations of adverse drug reactions (ADR) caused by apatinib, and to provide a reference for the safe use of apatinib in clinic. **METHODS** Case and group reports on ADR and safety evaluation of apatinib were retrieved from Chinese and English databases such as CNKI, Wanfang medical network, VIP and PubMed since its listing in 2014, literature data were extracted and statistically analyzed after screening. **RESULTS** Totally 101 cases were included, involving 221 ADR. In the above cases, the male-to-female ratio was 1.24:1, with the highest proportion of patients aged 51 to 70 years, most of the patients were given a dose of 500 mg or more, and the patients given low dose of apatinib combined with other antitumor drugs were also likely to have ADR. One to two types of adverse reaction were the most common, while the types could reach up to six. Most ADR occurred within 30 days after medication, and the systems/organs involved were mainly the cardiovascular system damage, skin and its accessories damage, gastrointestinal system damage and urinary system damage; the main clinical manifestations were hypertension/aggravation, hand-foot syndrome, abdominal pain diarrhea and albuminuria, etc. Hypertension/aggravation, hand-foot syndrome and myelosuppression were the most common serious ADR. Most ADR could be improved/cured by suspension of administration, dose downregulation and symptomatic treatment. All 4 patients who died had underlying diseases, and their ECOG scores all ≥ 2 points. Special ADR (such as reversible posterior encephalopathy syndrome, psychiatric disorders, and cognitive impairment) were mostly caused by apatinib itself, or may be caused by apatinib in combination with the primary or underlying disease. **CONCLUSIONS** Advanced age, large dose, combination medication, underlying diseases and poor physical condition might be the high risks for ADR caused by apatinib. It is recommended to monitor the blood pressure, urine protein and skin of hands and feet of all patients with medication on a daily basis, pay attention to the occurrence of special ADR, and timely detect abnormal states and give effective intervention, so as to avoid the aggravation of ADR and other secondary ADR.

KEYWORDS apatinib; adverse drug reactions; literature analysis; safe medication; gastric cancer; adenocarcinoma of gastroesophageal junction

^Δ 基金项目 四川省区域创新合作项目(No.2022YFQ-0072)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 249084622@qq.com

[#] 通信作者 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 医院药学。E-mail: wyf8289@163.com

胃癌和食管胃结合部腺癌在全球新发的恶性肿瘤中居第5位,在恶性肿瘤诱发的相关死亡原因中居第4位,每年约有100万人因此死亡^[1]。尽管近年来多学科和多模式合作参与治疗胃癌和食管胃结合部腺癌取得

了进展,但是其预后仍然不佳,患者的中位生存期不足3年,5年生存率仅为38.7%^[2]。阿帕替尼单药用于既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃癌或食管胃结合部腺癌患者,能高度选择性竞争细胞内血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合位点,阻断下游信号转导,进而起到抑制肿瘤组织新血管生成和抗肿瘤细胞增殖的作用^[3]。此外,在临床实际应用中发现,该药对胆囊癌、晚期乳腺癌、晚期非小细胞肺癌、晚期卵巢癌均有一定的治疗作用^[4]。

随着阿帕替尼的临床应用日益广泛、适应证逐渐扩大和联合用药情况日趋增多,其药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)报道呈增加趋势,其常见的ADR主要有手足综合征、高血压、蛋白尿、骨髓抑制及上消化道出血等;同时,某些临床研究也报道了其特殊的ADR,如认知障碍、肾病综合征及阴道出血等^[5]。因此,有必要对阿帕替尼上市后的ADR文献报道进行系统统计和分析,探讨其致ADR的特点和规律,为临床安全用药提供参考。本研究对使用阿帕替尼后发生ADR患者的年龄及性别构成、用药情况(包括用法用量和联合用药)、ADR情况[包括ADR种类、发生时间、累及器官/系统及其临床表现、严重程度分级、临床处理及转归、好转(痊愈)后阿帕替尼使用情况及关联性评价]进行了较为深入的分析和讨论,并对死亡病例和特殊ADR情况进行了探讨,旨在为临床安全使用该药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究以“阿帕替尼”“艾坦”为中文主题词检索中国知网、维普、万方医学网及中国生物医学文献数据库等中文数据库,以“apatinib”为英文主题词检索PubMed、Embase及Web of Science等外文数据库,发表时间选择从该药上市(2014年12月13日)至今,收集相关文献,按照预先设定的纳入和排除标准进行文献筛选。

1.2 文献纳入标准和排除标准

本研究的纳入标准为:(1)使用阿帕替尼治疗肿瘤的临床研究或病例报道,且涉及ADR的内容;(2)阿帕替尼致ADR的个案或群体报道;(3)阿帕替尼的疗效观察及安全性评估个案或群体报道;(4)ADR符合美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(4.0版)^[6]或《药品不良反应报告和监测管理办法》^[7]或阿帕替尼说明书内标注的ADR。

本研究的排除标准为:(1)综述性文献及重复报道病例;(2)联合用药或无法确定ADR与阿帕替尼直接相关的病例报道;(3)病情诊断、用药剂量、ADR发生时间等阿帕替尼用药相关信息不完整致无法进行数据统计分析的报道。

1.3 方法

采用回顾性研究方法,筛选出关于阿帕替尼致ADR的相关文献,对纳入病例进行信息提取并应用Excel软件记录患者年龄、性别、用药情况、ADR发生时间、ADR累及器官/系统及其临床表现、ADR临床处理方法、ADR评价与转归等有效信息。最后采用SPSS 25.0软件对上述信息进行描述性分析。

2 结果

本研究通过主题词检索收集到阿帕替尼ADR相关文献1340篇,按照纳入和排除标准筛选出有效文献91篇,其中中文文献67篇、外文文献24篇,个案报道84篇、疗效观察研究7篇(包括随机对照试验2篇),共涉及101例病例、221例次ADR。

2.1 发生ADR患者的年龄及性别情况

101例患者中,男性56例(55.45%),女性45例(44.55%),男女比例为1.24:1。年龄方面,最小16岁,最大91岁,平均年龄(56.06±15.28)岁,51~70岁年龄段发生ADR较多(53.46%)。具体分布见表1。

表1 阿帕替尼所致ADR发生患者的年龄及性别分布

年龄/岁	ADR/例			构成比/%
	男	女	合计	
≤20	2	1	3	2.97
21~30	1	5	6	5.94
31~40	1	3	4	3.96
41~50	9	10	19	18.81
51~60	13	11	24	23.76
61~70	18	12	30	29.70
71~80	9	3	12	11.88
≥81	3	0	3	2.97
合计	56	45	101	100

2.2 用药情况

发生ADR的101例患者中,阿帕替尼均为每日1次,口服,符合其说明书用法用量中对于给药途径及给药频次的规定。

初始剂量方面,阿帕替尼说明书中推荐患者服用850 mg,而本研究收集的文献中患者以服用500 mg(59.41%)最多,其次是850 mg(16.83%)和250 mg(15.84%)。在联合用药是否对阿帕替尼初始剂量的选择存在影响方面,服用最大剂量(850 mg)患者中的联合用药占比最低(4/17, 23.53%),而服用最小剂量(250 mg)患者中的联合用药占比最高(7/16, 43.75%)。具体分布见表2。

表2 患者服用阿帕替尼的初始剂量分布

阿帕替尼初始剂量/mg	发生ADR的患者数/例(%)	联合用药的患者数/例(%)
850	17(16.83)	4(23.53)
750	2(1.98)	-
500	60(59.41)	17(28.33)
425	6(5.94)	-
250	16(15.84)	7(43.75)
合计	101(100)	28(27.72)

2.3 ADR发生情况

2.3.1 不同患者发生ADR的种类数

101例患者共计发生ADR 221例次。其中,发生1~2种ADR的患者最多,为70例;4例患者发生的ADR种类最多,均为6种。具体分布见表3。

表3 阿帕替尼所致ADR种类在患者中的分布

ADR种类数/种	发生ADR的患者数/例	发生ADR例次
6	4	24
5	4	20
4	9	36
3	14	42
2	29	58
1	41	41
合计	101	221

2.3.2 ADR的发生时间

221例次ADR中,发生时间最短的为用药后2 h 50 min,最长为用药后第383天,中位时间为27 d。其中,在30 d内发生的ADR最多,为133例次(60.18%),超过总数的一半。

2.3.3 ADR累及器官/系统及其临床表现

221例次ADR中,以心血管系统损害最多(21.72%),主要临床表现为高血压发生/加重;其次为皮肤及其附件损害(18.10%)和胃肠系统损害(16.74%),主要临床表现为手足综合征和腹痛腹泻。上述3种损害的例次超过总例次的一半(56.56%)。具体分布见表4。

表4 阿帕替尼所致ADR累及器官/系统及其临床表现

累及器官/系统	ADR/例次(%)	临床表现(例次)
心血管系统损害	48(21.72)	高血压发生/加重(40)、心脏毒性(6)、心包填塞(1)、主动脉夹层(1)
皮肤及其附件损害	40(18.10)	手足综合征(31)、皮疹(7)、破溃(1)、脱屑(1)
胃肠系统损害	37(16.74)	腹痛腹泻(8)、消化道出血(7)、恶心呕吐(6)、厌食(5)、口腔溃疡(5)、肛周溃疡(2)、咽部疼痛(1)、十二指肠穿孔(1)、胃瘫(1)、支气管-食管瘘(1)
泌尿系统损害	24(10.86)	蛋白尿(19)、颜面部水肿(2)、尿路刺激(1)、肾病综合征(1)、血肌酐升高(1)
神经系统损害	21(9.50)	头晕(10)、头痛(4)、脑白质后部综合征(3)、精神异常(1)、认知障碍(1)、声音嘶哑(1)、嗜睡(1)
血液系统损害	19(8.60)	骨髓抑制(15)、皮下出血(4)
全身性损害	17(7.69)	乏力(16)、高热(1)
肝胆系统损害	9(4.07)	药物性肝损伤(9)
呼吸系统损害	3(1.36)	肺间质纤维化(2)、气促(1)
内分泌紊乱	2(0.90)	甲状腺功能减退(2)
生殖系统损害	1(0.45)	阴道出血(1)
合计	221(100)	

2.3.4 ADR严重程度分级

根据ADR严重程度分级标准^[9],221例次ADR中,以中度(2级,41.18%)和重度(3级,36.65%)ADR居多,而危及生命的ADR(4级)有3例次,与ADR相关的死亡(5级)有3例次。87例次3级及以上ADR中,发生频率最高的是高血压/加重(26例次,29.89%),随后为手足综合征(16例次,18.39%)和骨髓抑制(13例次,14.94%)。具体分布见表5。

表5 阿帕替尼所致ADR的严重程度分级情况

分级	ADR/例次(%)	3级及以上ADR的具体表现(例次)
1级	43(19.46)	—
2级	91(41.18)	—
3级	81(36.65)	高血压发生/加重(26)、手足综合征(16)、骨髓抑制(10)、脑白质后部综合征(3)、肝功能损害(3)、消化道出血(2)、乏力(2)、蛋白尿(2)、皮疹伴破溃/水疱疼痛(2)、口腔黏膜炎/溃疡伴疼痛(2)、其他(13)
4级	3(1.36)	骨髓抑制(3)
5级	3(1.36)	心脏毒性(1)、肺间质纤维化(1)、肝功能损害(1)
合计	221(100)	

2.3.5 ADR临床处理及转归

221例次ADR的临床处理及转归中,未停药对症治疗后好转/治愈50例次(22.62%),停药/减量对症治疗后好转/治愈131例次(59.28%),停药/减量后自行好转/治愈21例次(9.50%),未停药/减量可耐受15例次(6.79%),ADR相关性死亡4例次(1.81%)。

未停药对症治疗后好转/痊愈的50例次ADR中,以2级ADR最多(24例次);停药/减量对症治疗后好转/痊愈的131例次ADR中,以3级ADR最多(61例次);停药/减量后自行好转/痊愈的21例次ADR中,以2级ADR为主(14例次);未停药/减量可耐受的15例次ADR中,以1级ADR为主(9例次)。具体分布见表6。

表6 阿帕替尼所致ADR的临床处理及转归分布

临床处理及转归	ADR/例次(%)	ADR分级(例次)
未停药对症治疗后好转/痊愈	50(22.62)	1级(11)、2级(24)、3级(15)
停药对症治疗后好转/痊愈	104(47.06)	1级(16)、2级(38)、3级(48)、4级(2)
减量对症治疗后好转/痊愈	27(12.22)	1级(4)、2级(10)、3级(13)
停药后自行好转/痊愈	7(3.17)	2级(7)
减量后自行好转/痊愈	14(6.33)	1级(3)、2级(7)、3级(4)
未停药/减量可耐受	15(6.79)	1级(9)、2级(5)、3级(1)
死亡	4(1.81)	4级(1)、5级(3)
合计	221(100)	

2.3.6 患者ADR好转/痊愈后阿帕替尼的使用情况

221例次ADR中,患者因发生ADR而停止服用阿帕替尼或减少阿帕替尼给药剂量的有120例次(54.30%),其中减量后维持当前剂量的情况最多(32/120,26.67%),其次为停药后恢复原剂量(28/120,23.33%)及停药后未再使用(27/120,22.50%)。64例次未停药/减量的ADR中,以2级ADR最多(28例次);减量和停药的120例次ADR中,以3级ADR最多(51例次);而停药ADR中的3级ADR和减量ADR中的3级ADR例次比值为2:1,且4级和5级ADR仅存在于停药ADR中。具体分布见表7。

2.3.7 ADR与阿帕替尼的关联性评价

根据ADR关联性评价标准^[9],本研究对221例次ADR与阿帕替尼的关联性进行评价,结果为:“很可能”127例次(57.47%),包括未再次使用可疑药品(30例次)及再次使用可疑药品未再次出现同样ADR(97例次);“可能”64例次(28.96%),包括新的ADR(18例次)及未停药或减量(46例次);“肯定”30例次(13.57%)。

表7 患者ADR好转/痊愈后阿帕替尼的使用情况

项目	ADR/例次(%)	ADR分级(例次)
减量后恢复原剂量	9(4.07)	1级(2),2级(3),3级(4)
减量后维持当前剂量	32(14.48)	1级(5),2级(14),3级(13)
停药后恢复原剂量	28(12.67)	1级(6),2级(8),3级(14)
停药后恢复的剂量小于原剂量	24(10.86)	1级(6),2级(8),3级(9),4级(1)
停药后未再使用	27(12.22)	1级(2),2级(10),3级(11),4级(1),5级(3)
未停药/减量	64(28.96)	1级(19),2级(28),3级(17)
未提及	37(16.74)	-
合计	221(100)	

2.4 死亡病例的ADR情况

101例患者中,发生ADR相关性死亡4例,涉及ADR 6例次。具体情况见表8。

表8 阿帕替尼所致死亡病例的ADR具体情况

患者编号	性别	年龄	诊断	既往史	ECOG评分	用药情况	ADR情况	关联性评价
1	女	53	原发性肝癌Ⅳ期	慢性乙型肝炎,轻度肝损害	2	阿帕替尼初始剂量为500 mg, po, qd, 同时行保肝治疗; 46 d后肝功能恶化, 暂停阿帕替尼; 65 d后肝功能好转, 阿帕替尼减量至250 mg, 同时行保肝治疗	150 d后死于肝功能衰竭	肯定(ADR再次出现)
2	男	72	左肺小细胞肺癌广泛期	多线多程化疗; 左胸腔及心包积液	2	阿帕替尼初始剂量为500 mg, po, qd, 联合单药化疗1个周期; 20 d后阿帕替尼减量至250 mg	35 d后死于心律失常及呼吸衰竭	关联性为可能(未停药或减量); 呼吸衰竭的关联性为可能(未知ADR)
3	女	53	左肺腺癌Ⅳ期	多线多程化疗, 靶向治疗	3	阿帕替尼初始剂量为850 mg, po, qd	38 d后死于肺间质纤维化	可能(未知ADR)
4	女	58	胃癌术后Ⅳ期	多线多程化疗; 恶性胸腔, 心包积液	3	阿帕替尼初始剂量为850 mg, po, qd; 143 d后联合单药化疗4个周期; 225 d后因患者高血压而将阿帕替尼减量至425 mg	252 d后死于呼吸衰竭及Ⅳ度骨髓抑制	呼吸衰竭的关联性为可能(未知ADR); Ⅳ度骨髓抑制的关联性为肯定(ADR再次出现)

ECOG: 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group)。

2.5 特殊ADR情况

101例患者共发生特殊ADR 18例次。具体见表9。

表9 阿帕替尼所致特殊ADR

累及系统/器官	特殊ADR(例次)	可能引发该(类)ADR的相关因素
神经系统损害	可逆性后部脑病综合征(3)	阿帕替尼
	精神异常(1) 认知障碍(1)	
痿或穿孔	支气管、食管痿(1) 胃痿(1)	阿帕替尼与原发疾病(喉癌、胃癌、胃窦癌)共同引起的可能性大
	十二指肠穿孔(1)	
泌尿系统损害	血肌酐升高(1) 肾病综合征(1)	阿帕替尼与既往疾病(高血压)共同引起的可能性大
	尿路刺激(1)	
内分泌紊乱	甲状腺功能减退(2)	阿帕替尼
呼吸系统损害	肺间质纤维化(2)	阿帕替尼
其他	阴道出血(1)	阿帕替尼
	急性心包填塞(1) 主动脉夹层(1)	

3 讨论

本研究发现,发生ADR的患者中,年龄以51~70岁最多,给药剂量以500 mg及以上者居多,但其中给予小剂量阿帕替尼并联合使用了其他抗肿瘤药物的患者也较易发生ADR。4例因ADR死亡的患者均存在基础病,且ECOG评分均≥2分。这提示高龄、剂量较大、联合用药、存在基础病及体力状态不佳是使用阿帕替尼患者发生ADR的高危因素。

本研究结果显示,口服阿帕替尼初始剂量为250~850 mg/d者均可见ADR报道,提示阿帕替尼所致ADR无明显剂量依赖性。患者初始剂量以500 mg最多,而非说明书中推荐的850 mg,这多与个体化用药有关,符合《阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识》中对于体力状态评分≥2分、四线化疗以后、年老体弱或瘦小的女性患者等,可以适当降低起始剂量的推荐^[8];也有医师明确表示,根据既往用药经验,患者常常不能耐受850 mg的剂量,从而选择降低初始剂量^[9];这同时与患者因联合用药而降低阿帕替尼的初始剂量有关。

本研究发现,阿帕替尼引起的ADR主要发生在用药后30 d之内,发生时间最短的为2 h 50 min,最长为用药后383 d,提示阿帕替尼所致ADR可能出现在用药后的任何时间,临床应对此引起重视。另外,本研究发现甲状腺功能减退的ADR发生于用药30 d后。甲状腺功能异常是酪氨酸激酶抑制剂最常见的内分泌系统ADR,这与目前多数酪氨酸激酶抑制剂为多靶点激酶抑制剂、生物学效应存在部分重叠有关^[10-11]。

本研究表明,阿帕替尼引起的ADR可累及全身多个系统,尤以心血管系统、皮肤及其附件、胃肠系统及泌尿系统损害居多,临床表现以高血压发生/加重、手足综合征、蛋白尿、乏力及骨髓抑制位居前列。需要注意的是,本研究还发现了肺间质纤维化、精神异常、认知障碍、尿路刺激、十二指肠穿孔、胃痿及食管痿等特殊ADR,可能为该药新的ADR。虽然该药已过新药监测期,临床使用仍需持续关注其安全性。

从ADR严重程度分级来看,阿帕替尼引起的ADR以2~3级居多。重度ADR病例,除药物因素外,多考虑与患者的原发疾病、基础疾病和体力状况等紧密相关,且均通过对症处理、减量或停药处理后好转/痊愈,这提示阿帕替尼引起的ADR大多在可控范围内。

本研究所发现的特殊ADR,就神经系统损害而言,包括3例可逆性后部脑病综合征、1例精神异常和1例认知障碍。可逆性后部脑病综合征是一种以头痛、精神和意识障碍、癫痫及视力受损为主的病症,一般因恶性高血压、子痫或应用某些药物引起。随着新型抗肿瘤药物的广泛应用,该ADR报道开始多见,目前其发生机制尚不完全明确,多考虑与新型抗肿瘤药物致内皮功能异常有关^[12]。精神异常和认知障碍在文献报道中均以单一

症状作出判定,本研究对其进行综合评估后,发现其可能亦为可逆性后部脑病综合征。其他诸如痿或穿孔的ADR则主要发生在原发肿瘤处,与肿瘤在阿帕替尼抗血管生成的作用下坏死后发生穿孔或形成痿相符合,且肿瘤位置特殊、负荷较大者更易发生痿或穿孔^[13]。

综上所述,对高龄、用药剂量较大、联合用药、存在基础病及体力状态不佳的患者,尤其需要做好阿帕替尼的用药监护。上述患者易发生ADR,且易发生不止1种ADR或者严重ADR。建议对所有用药患者的血压、尿蛋白及手足皮肤进行日常监测,并注意可逆性后部脑病综合征等特殊ADR的发生,以便及时发现并给予有效干预,从而避免ADR加重及继发其他ADR。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.

[2] PETRELLI F, GHIDINI M, BARNI S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2):245-254.

[3] XIE C F, ZHOU X, LIANG C H, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):266.

[4] 曹竣博,王莫然,王硕,等.一种新型靶向药物甲磺酸阿帕替尼的研究进展[J]. *广东化工*, 2022, 49(5):64-66.

CAO J B, WANG M R, WANG S, et al. Research progress of apatinib mesylate as a new targeted drug for the treatment of surgical diseases such as gallbladder cancer [J]. *Guangdong Chem Indus*, 2022, 49(5):64-66.

[5] CHEN D S, ZHONG X Z, LIN L, et al. Comparative efficacy and adverse reactions of apatinib-chemotherapy combinations versus chemotherapy alone for treatment of advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9):6703-6711.

[6] DUECK A C, MENDOZA T R, MITCHELL S A, et al. Validity and reliability of the US National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8):1051-1059.

[7] 中华人民共和国卫生部,国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL].(2004-03-04)

[2023-07-21].<http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/200804/8fd34a2690c04eeeb266856bf364931e.shtml>. Ministry of Health of the People's Republic of China, State Food and Drug Administration. Measures for the reporting and monitoring of adverse drug reactions[EB/OL]. (2004-03-04) [2023-07-21]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/200804/8fd34a2690c04eeeb266856bf364931e.shtml>.

[8] 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 S K, LI J. Expert consensus on clinical application of apatinib in the treatment of gastric cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2015, 20(9):841-847.

[9] 朱盼荣,梁利军,夏铀铀,等.阿帕替尼联合多靶点抗原肽自体免疫细胞治疗肾癌后腹膜淋巴结转移一例[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(3):315-317.

ZHU P R, LIANG L J, XIA Y Y, et al. A patient with renal carcinoma and retroperitoneal lymph node metastasis treated by apatinib combined with multiple antigen stimulating cellular therapy[J]. *Chin J Cancer Biother*, 2018, 25(3):315-317.

[10] 王伟星,胡毅,饶智国,等.阿帕替尼治疗患者出现甲状腺功能减退2例[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(22):1167-1168.

WANG W X, HU Y, RAO Z G, et al. Two cases of hypothyroidism in patients treated with apatinib[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2017, 44(22):1167-1168.

[11] GABORA K, PICIU A, BĂDULESCU I C, et al. Current evidence on thyroid related adverse events in patients treated with protein tyrosine kinase inhibitors[J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(4):562-569.

[12] 叶红,李军杰,武力勇.重视新型抗肿瘤药物相关可逆性后部脑病综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(5):225-227.

YE H, LI J J, WU L Y. Emphasize the reversible posterior encephalopathy syndrome associated with new anti-tumor drugs[J]. *Adverse Drug React J*, 2021, 23(5):225-227.

[13] 梁雪峰,盛立军,王文辉,等.阿帕替尼三线治疗胃癌致胃痿一例报告[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(3):213-214,220.

LIANG X F, SHENG L J, WANG W H, et al. A case report of apatinib in the third-line treatment of gastric fistula caused by gastric cancer[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2018, 25(3):213-214,220.

(收稿日期:2023-08-31 修回日期:2024-03-18)

(编辑:胡晓霖)