

UPLC-MS/MS 检测大鼠血浆中阿帕替尼的浓度及其药动学研究

吴悦, 王陈翔, 周子晔, 余尔茜, 张秀华* (温州医科大学附属第一医院, 浙江 温州 325015)

摘要: 目的 采用 UPLC-MS/MS 建立快速检测大鼠血浆中阿帕替尼浓度的方法, 并应用于药动学研究。方法 大鼠血浆样本用乙腈沉淀蛋白, 液质联用技术检测浓度, 流动相为乙腈-水(含 0.1% 甲酸), 梯度洗脱, 流速为 $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 柱温 40°C , 内标为氯唑沙宗; 质谱条件: 电喷雾离子化源(ESI), 负离子监测模式, 检测离子对阿帕替尼为 m/z 396.2 $\rightarrow$ 210.0 和 m/z 396.2 $\rightarrow$ 158.0, 氯唑沙宗 m/z 168.0 $\rightarrow$ 132.0。结果 阿帕替尼和内标氯唑沙宗的保留时间分别为 1.07 min 和 1.40 min, 线性范围为 $10\sim 2\,000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.993$), 检测限为 $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 准确度为 90.65%~111.50%, 基质效应为 89.14%~104.65%, 平均回收率 >86%, 日内、日间精密度 RSD 均 <10%。常温下放置 24 h、冻融 2 次和 -80°C 冻存 30 d 的 RSD 均 <10%。药动学研究结果显示, 大鼠单次灌胃阿帕替尼 $76.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $\text{AUC}_{(0-t)}$ 为 $(6\,114.41 \pm 645.99) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{CL}_{z/F}$ 为 $(12.21 \pm 1.08) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $V_{z/F}$ 为 $(75.70 \pm 38) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $T_{1/2}$ 为 $(4.23 \pm 1.94) \text{ h}$, $T_{\max}$ 为 $(2 \pm 0.71) \text{ h}$, $C_{\max}$ 为 $(1\,377.7 \pm 284.54) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结论 该方法操作简便, 重复性好, 准确可靠, 适用于大鼠血浆中阿帕替尼的浓度检测及其药动学研究。

关键词: 阿帕替尼; 超高效液相色谱串联质谱法; 浓度; 药动学

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)02-0152-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.02.005

引用本文: 吴悦, 王陈翔, 周子晔, 等. UPLC-MS/MS 检测大鼠血浆中阿帕替尼的浓度及其药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 152-156.

Concentration Determination of Apatininb in Rat Plasma by UPLC-MS/MS and Its Application to Pharmacokinetics Study

WU Yue, WANG Chenxiang, ZHOU Ziyue, YU Erqian, ZHANG Xiuhua* (The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325015, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a UPLC-MS/MS method for rapid determination of apatinib concentration in rat plasma and apply to pharmacokinetics study. **METHODS** Rat plasma samples were prepared with acetonitrile to precipitate the protein. The apatinib concentration in rat plasma was determined by liquid chromatography-mass spectrometry. The mobile phase was acetonitrile-water (containing 0.1% formic acid). Gradient elution with a flow rate of $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, column temperature was 40°C , chlorzoxazone was used as internal standard. Mass spectrometry conditions: Electrospray ionization source(ESI), negative ion detection mode, detection pairs were m/z 396.2 $\rightarrow$ 210.0 and m/z 396.2 $\rightarrow$ 158.0 for apatinib, m/z 168.0 $\rightarrow$ 132.0 for chlorzoxazone. **RESULTS** The retention time of apatinib and internal standard chlorzoxazone were 1.07 min and 1.40 min, respectively. The linear range was 10 to $2\,000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.993$) and the limit of quantification was $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The accuracy of the method was in the range of 90.65 %–111.50 %, and the matrix effect was 89.14 %–104.65 %. Mean recoveries of apatinib in rat plasma were >86%. RSD of intra-day and inter-day precision were both <10%. The RSDs of stabilities of 24 h kept in room temperature, froze-thaw 2 times, 30 d froze in -80°C were all <10 %. Pharmacokinetic study showed that after the rats received a single administration of apatinib with $76.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the $\text{AUC}_{(0-t)}$ was $(6\,114.41 \pm 645.99) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, and $\text{CL}_{z/F}$ was $(12.21 \pm 1.08) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $V_{z/F}$ was $(75.70 \pm 38) \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, $T_{1/2}$ was $(4.23 \pm 1.94) \text{ h}$, $T_{\max}$ was $(2 \pm 0.71) \text{ h}$, $C_{\max}$ was $(1\,377.7 \pm 284.54) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. **CONCLUSION** The method established is easy to operate, reproducible, accurate and reliable. It is suitable for the determination of apatinib concentration in plasma and can applied to its pharmacokinetics study.

KEYWORDS: apatinib; UPLC-MS/MS; concentration; pharmacokinetics

阿帕替尼是一种新型口服的酪氨酸激酶抑制剂, 选择性作用于血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[1], 其作用机制是通过抑制 VEGF 介导的内皮细胞迁移和增殖, 从

而阻止新生血管在肿瘤组织中的形成^[2-3]。该药目前用于三线治疗晚期胃腺癌和胃-食管结合部腺癌, 疗效确切, 并大幅度改善了该癌症患者的生存质量^[4]。在阿帕替尼的长期治疗过程中, 癌症患

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY519)

作者简介: 吴悦, 女, 硕士生 Tel: 18367852320 E-mail: wenyilexyw@163.com
E-mail: wzzhangxiuhua@126.com

*通信作者: 张秀华, 女, 硕士, 主任药师 Tel:

者可能因为并发症而接受其他药物治疗,如抗菌药物、抗凝药、镇痛药等^[5]。在使用抗肿瘤药物的化疗过程中,药动学的微小变化可能会导致严重的不良反应^[6]。当阿帕替尼和同一代谢途径的药物联合使用时,出现相互作用的概率大增,可能产生不可预计的临床后果^[7]。此外,阿帕替尼在体内主要通过 CYP450 代谢^[8],不同患者之间的 CYP450 酶存在较大的表型差异,因此有必要对阿帕替尼的血药浓度进行监测,为临床个体化给药、确保治疗安全有效提供依据。

本研究通过 UPLC-MS/MS 建立了大鼠血浆中阿帕替尼的检测方法,采用负离子监测模式,一步沉淀法处理血浆,方法简便易操作,结果准确可靠,并将其运用于大鼠体内阿帕替尼的药动力学研究,以期为临床使用该药时药物相互作用、代谢多态性等个体化治疗监测提供方法学基础,为合理用药提供依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

ACQUITY 超高效液相色谱串联 XEVO 三重四级杆质谱联用仪(美国 Waters 公司); Milli-Q 纯水机(美国 Millipore 公司); Multifuge XIR 低温高速离心机(德国 Thermos 公司); MS-105DU 电子天平(瑞士梅特勒托利多公司); QL-861 漩涡振荡器(海门其林贝尔仪器公司)。

1.2 试剂和药品

阿帕替尼对照品(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:HRXS-201711-000142;纯度 98%); 氯唑沙宗(美国 Sigma 试剂公司,批号:SLBD9318V;纯度 98%); 甲醇、乙腈(色谱醇,美国 Merck 公司); 甲酸(色谱纯,美国 ACS 公司),其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

清洁级 SD 大鼠,体质量 280~320 g,由温州医科大学提供,动物合格证号:SCXK(浙)2015-0001,动物使用许可证号:SYXK(浙)2015-0009。常规饲料喂养,自由饮水,1 周后给药,试验前 12 h 禁食。

2 方法与结果

2.1 液相条件

色谱柱为 Waters BEH C₁₈ 柱(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm); 流动相为乙腈(A)-水(含 0.1%甲酸)(B),流速为 0.3 mL·min⁻¹,柱温 40 °C,进样量为 1 μL,内标为氯唑沙宗,梯度洗脱: 0~0.5 min, 44%B,

0.5~1.0 min, 44%→74%B, 1.0~2.0 min, 74%B, 2.0~2.5 min, 74%→44%B, 2.5~3.0 min, 44%B。

2.2 质谱条件

电喷雾离子化源(ESI),负离子检测模式。扫描范围 m/z 100~500。毛细管电压 3.0 kV,源温度 600 °C,脱溶剂气温度 600 °C,锥孔气流量 150 L·h⁻¹,脱溶剂气流量 800 L·h⁻¹,氩气流量 0.15 mL·min⁻¹。阿帕替尼和内标氯唑沙宗的检测参数见表 1。

表 1 阿帕替尼和内标氯唑沙宗的检测参数

Tab. 1 Detection parameters of apatinib and internal standard chlorzoxazone

检测目标物	母离子 m/z	子离子 m/z	电压/V	碰撞能量/eV
阿帕替尼(定量)	396.2	210.0	60	22
阿帕替尼(定性)	396.2	158.0	60	36
氯唑沙宗(内标)	168.0	132.0	60	18

2.3 标准溶液的配制

精密称取阿帕替尼对照品 10 mg 置于 10 mL 量瓶中,加 10 mL 甲醇溶解,即得阿帕替尼浓度为 1.0 mg·mL⁻¹ 的对照品贮备液。精密称取氯唑沙宗 10 mg 置于 10 mL 量瓶中,用甲醇溶解得质量浓度为 1.0 mg·mL⁻¹ 的内标贮存溶液。取 10 μL 内标贮存溶液置于 200 mL 量瓶中,加入乙腈稀释至刻度,摇匀即得含氯唑沙宗浓度为 50 ng·mL⁻¹ 的乙腈溶液,用于沉淀血浆蛋白。

2.4 血浆处理方法

取大鼠血浆样品 100 μL,加入 300 μL 含氯唑沙宗的乙腈溶液,涡旋 1 min,将样品在 4 °C 下 15 000 r·min⁻¹ 离心 10 min。移取 100 μL 上清液于进样瓶中,1 μL 进样检测。

2.5 方法学考察

2.5.1 系统适应性及专属性考察 检测采用负离子监测模式,阿帕替尼检测离子对分别为 m/z 396.2→210.0(定量)和 m/z 396.2→158.0(定性),内标氯唑沙宗检测离子对为 m/z 168.0→132.0,见图 1。分别选取 6 份不同大鼠的空白血浆,加入 300 μL 乙腈溶液(不含氯唑沙宗)沉淀后按“2.4”项下方法处理后进样,发现空白基质不干扰阿帕替尼和氯唑沙宗的测定;大鼠空白血浆加入阿帕替尼对照品溶液,按“2.4”项下方法处理后进样,发现阿帕替尼与内标氯唑沙宗完全分离,阿帕替尼的保留时间为 1.07 min,氯唑沙宗的保留时间为 1.40 min,见图 2。

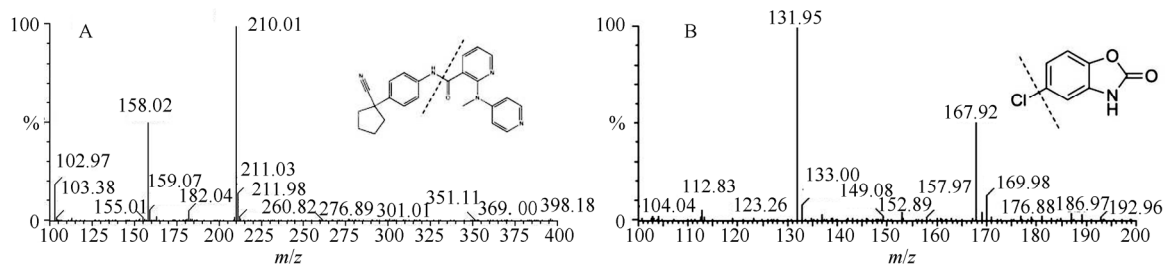


图1 质谱裂解图

A-阿帕替尼; B-氯唑沙宗。

Fig. 1 Mass spectrometric pyrolysis map

A-apatinib; B-chlorzoxazone.

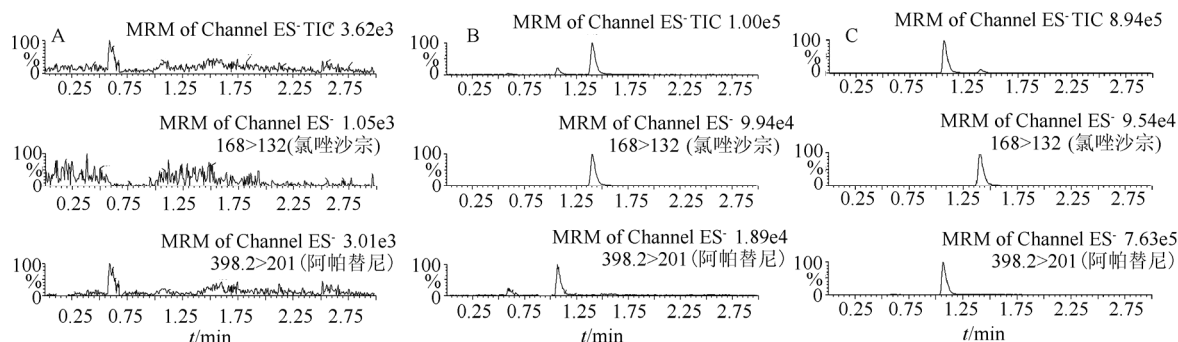


图2 大鼠血浆中阿帕替尼和氯唑沙宗检测色谱图

A-空白血浆; B-空白血浆+阿帕替尼; C-给药后大鼠血浆样本; 1-总离子流图; 2-氯唑沙宗; 3-阿帕替尼。

Fig. 2 LC-MS chromatograms of apatinib and chlorzoxazone

A-blank plasma; B-blank plasma plus apatinib; C-rat plasma sample after administration; 1- total ion chromatogram; 2-chlorzoxazone; 3-apatinib.

2.5.2 标准曲线和定量下限 分别精密吸取“2.3”项下对照品贮备液 10, 50, 100, 500, 1 000, 2 000 μL 于 6 个 50 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 配成浓度为 0.2, 1, 2, 10, 20 和 40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列对照品溶液, 取空白血浆 95 μL , 加入 5 μL 上述对照品溶液涡旋混匀, 配成浓度为 10, 50, 100, 500, 1 000 和 2 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的阿帕替尼血浆标准溶液, 按“2.4”项下方法处理血浆样本进样, 记录峰面积(图 2)。以阿帕替尼的浓度 C 为横坐标, 目标峰面积和内标峰面积的比值 R 为纵坐标, 以 $1/C$ 为权重系数, 用最小二乘法进行线性回归, 得到回归方程为 $R=0.005\ 5C+0.018\ 9$, 阿帕替尼在 10~2 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好, $r^2=0.993$ 。以 $S/N>10$ 测得阿帕替尼的定量下限为 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 以 $S/N>3$ 测得阿帕替尼的检出限为 1 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.5.3 精密度与准确度 配制 4 个浓度为 10, 20, 1 000 和 1 800 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的阿帕替尼标血浆准溶液, 各浓度平行配制 5 份, 按“2.4”项下方法处理, 进样测定, 根据已建立的标准曲线计算阿帕替尼的浓度, 将实际测得的浓度与理论浓度进行比较, 即为阿帕替尼的准确度; 另分别在 1 d 内配制 4 个

浓度各 5 份血浆标准和连续 5 d 每日配制 4 个浓度各 1 份血浆标准, 按“2.4”项下方法处理, 进样测定, 各平行样本之间进行 RSD 分析, 即为阿帕替尼的日内和日间精密度。阿帕替尼的准确度和日内、日间精密度的结果见表 2, 准确度范围为 90.65%~111.50%, 日内、日间精密度均 $<10\%$ 。

表 2 大鼠血浆中阿帕替尼的准确度和日内、日间精密度实验结果($n=5$)

Tab. 2 Result of accuracy, intro-day and inter-day precision of apatinib in rat plasma($n=5$)

浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	准确度/%	日内精密度/%	日间精密度/%
10	98.14 $\pm$ 9.12	9.30	8.16
20	98.76 $\pm$ 6.41	4.11	5.63
1 000	97.46 $\pm$ 5.79	3.18	2.91
1 800	100.2 $\pm$ 6.54	4.83	6.84

2.5.4 基质效应和提取回收率 配制 3 个浓度为 20, 1000 和 1800 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的阿帕替尼血浆标准溶液, 各浓度平行配制 5 份, 按“2.4”项下方法处理, 进样测定, 记录阿帕替尼的峰面积 A_1 。另取空白血浆 95 μL , 加入 300 μL 乙腈沉淀并涡旋 1 min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 15 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清

液加入相应浓度的阿帕替尼对照品溶液和氯唑沙宗对照品溶液，配制浓度为 20，1000 和 1800 ng·mL⁻¹ 的阿帕替尼溶液，取 1 μL 进样检测，记录峰面积 A2，计算血浆标准峰面积 A1 和已处理空白血浆配制的标准品溶液峰面积 A2 的比值，即为回收率。配制浓度为 20，1000 和 1800 ng·mL⁻¹ (平行 6 份) 的阿帕替尼对照品溶液，直接进样测定，记录峰面积 A3，将已处理空白血浆配制的标准品溶液峰面积 A2 与相应浓度标准品处理后进样的峰面积 A3 比较，计算基质效应。结果见表 3，基质效应的范围为 89.14%~104.65%，表明基质基本不干扰检测，平均回收率>86%，均符合生物样品分析方法要求。

2.5.5 稳定性试验 配制浓度为 20，1000 和 1800 ng·mL⁻¹ 的阿帕替尼血浆标准溶液，各浓度平行 5 份，分别置于室温下，3，6，12，24 h，按“2.4”项下方法处理，进样测定，结果各浓度的 RSD 均<7%，表明血浆中阿帕替尼在室温 24 h 内稳定。另配制 3 个浓度各 5 份血浆标准，于-80℃冰箱内冻融 2 次后，按“2.4”项下方法处理，进样测定，结果各浓度的 RSD 均<10%，表明阿帕替尼在冻融条件下稳定。另取 3 个浓度各 5 份血浆标准，置于-80℃冰箱中保存，分别于第 0，5，10，15，30 天解冻，按“2.4”项下方法处理，进样测定，结果各浓度的 RSD 均<10%，表明阿帕替尼在-80℃条件下 1 个月内稳定，稳定性试验结果见表 3。

表 3 大鼠血浆中阿帕替尼的基质效应、回收率和稳定性实验结果($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Matrix effect, recovery rate and stability of apatinib in rat plasma($\bar{x} \pm s$)

浓度/ ng·mL ⁻¹	回收率/% (n=5)	基质效应/% (n=6)	稳定性 RSD/%(n=5)		
			室温 24 h	冻融 2 次	-80℃
20	86.72±5.81	97.18±4.23	6.49	9.30	9.44
1000	89.09±3.24	97.76±3.09	4.93	9.25	9.31
1800	86.48±4.43	95.71±5.20	5.82	6.65	6.60

2.6 大鼠体内阿帕替尼药动学研究

5 只 SD 大鼠单次灌胃给予阿帕替尼 76.5 mg·kg⁻¹，分别于给药后 10 min、0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 和 24 h，经大鼠尾静脉取血 0.3 mL 置于肝素化的 EP 管中，8000 r·min⁻¹ 离心 10 min，移取血浆于另一 EP 管中，于-80℃冷冻保存。灌胃给药后，大鼠体内阿帕替尼的平均

血药浓度-时间曲线见图 3。DAS 3.0 软件计算药动学参数，AUC_(0-t) 为(6114.41±645.99)ng·mL⁻¹·h，CL_{Z/F} 为(12.21±1.08)L·h⁻¹·kg⁻¹，V_{Z/F} 为(75.70±38)L·kg⁻¹，T_{1/2} 为(4.23±1.94)h，T_{max} 为(2±0.71)h，C_{max} 为(1377.7±284.54)μg·L⁻¹。

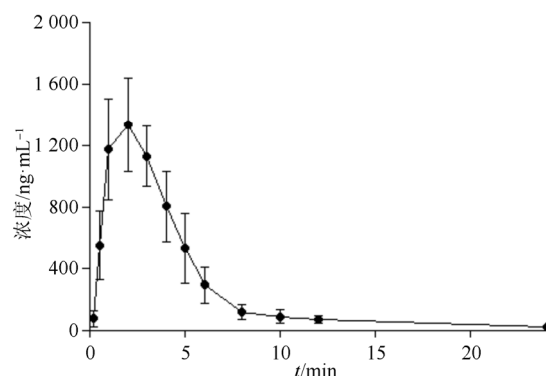


图 3 大鼠单次灌胃阿帕替尼 76.5 mg·kg⁻¹ 后平均血药浓度-时间曲线

Fig. 3 Mean plasma concentration-time profiles of apatinib in rats after a single administration of apatinib with 76.5 mg·kg⁻¹

3 讨论

目前关于血浆中阿帕替尼检测的文献报道较少，2 篇液质联用方法均采用正离子监测模式^[9-10]，在已报道的 *m/z* 398→212 离子对下，笔者先后比较了 3 个不同品牌色谱级的乙腈和甲醇作为溶媒，均发现杂质信号对该离子对有干扰。阿帕替尼的母核结构为吡啶甲酰胺，血浆中含有酰胺结构的内源性物质与其结构相似，可能因其裂解产生信号干扰所致。而在负离子监测模式下，阿帕替尼出峰无干扰。文献报道的样本预处理方法包括乙酸乙酯提取和乙腈沉淀^[10-11]，乙酸乙酯提取费时又易对实验室造成污染，本实验先后又比较了甲醇和乙腈沉淀蛋白，甲醇沉淀回收率不如乙腈沉淀高，因此选择乙腈作为沉淀剂一步沉淀提取阿帕替尼，即使是 100 μL 的样本量也能获得较高的回收率，方法操作简便。在流动相的选择上，本实验先后考察了甲醇和乙腈作为有机相，水、0.1%甲酸水、0.3%甲酸水以及 0.5%的甲酸水作为水相，发现在乙腈和 0.1%甲酸水组成的流动相下，阿帕替尼和内标氯唑沙宗具有较好的分离度和响应值。本实验选择氯唑沙宗作为内标，试剂易得同时又能兼顾测定的准确性，而且在负离子监测模式下出峰稳定，适合作为本检测方法的内标。

按阿帕替尼治疗胃和胃-食管交界处恶性肿瘤

临床日剂量 850 mg^[12], 换算得大鼠剂量 76.5 mg·kg⁻¹ 灌胃给药。大鼠体内阿帕替尼的药动学研究发现, 阿帕替尼浓度在给药后 2 h 到达峰值, 平均达峰浓度为 1 377.7 μg·L⁻¹, 血药浓度下降较快, 8 h 后降为 117.15 μg·L⁻¹, 表观分布容积达到 75.7 L·kg⁻¹, 可能与其组织结合性较高有关。阿帕替尼主要通过 CYP3A4 酶代谢^[8], 个体之间酶基因表达差异较大, 药动学会有所改变, 进而会引起疗效和毒性的变化, 因此开展血药浓度检测和药动学观察有利于临床调整给药剂量, 制定安全有效的给药方案。

本实验采用 UPLC-MS/MS 建立大鼠血浆中阿帕替尼浓度的检测方法, 峰型较好, 样本处理方法简便, 方法学验证如线性、精密度、回收率和稳定性均符合要求, 适合应用于阿帕替尼的药动学研究, 可为临床使用时药物相互作用、代谢多态性等体内药物浓度监测和个体化治疗方案制定提供重要参考依据。

REFERENCES

- [1] 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. Doi: 10.1186/1471-2407-10-529.
- [2] 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 Science, 2011, 102(7): 1374-1380.
- [3] ZHAO D Z, HOU H L, ZHANG X C. Progress in the treatment of solid tumors with apatinib: a systematic review [J]. Onco Targets Ther, 2018(11): 4137-4147.
- [4] SCOTT L J. Correction to apatinib: A review in advanced gastric cancer and other advanced cancers [J]. Drugs, 2018(12): 1-12.
- [5] TEO Y L, HO H K, CHAN A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(2): 241-253.
- [6] TYLER T. Drug interactions in metastatic breast cancer [J]. J Oncol Pharm Pract, 2011, 17(3): 236-245.
- [7] KO Y, TAN S L, CHAN A, et al. Prevalence of the coprescription of clinically important interacting drug combinations involving oral anticancer agents in Singapore: a retrospective database study [J]. Clin Ther, 2012, 34(8): 1696-1704.
- [8] LIU X, ZHANG Y, CHEN Q, et al. Pharmacokinetic drug interactions of apatinib with rifampin and itraconazole [J]. J Clin Pharmacol, 2017, 58 (8): 1-10.
- [9] DING J, CHEN X, GAO Z, et al. 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] LIN D, WANG Z, LI J, et al. The Effect of apatinib on the metabolism of carvedilol both *in vitro* and *in vivo* [J]. Pharmacology, 2016, 97(1-2): 31.
- [11] LOU D, QIAO L M, CHENG C, et al. Determination and pharmacokinetic study of apatinib in rat plasma by UPLC [J]. J Chromatogr Sci, 2015, 54(1): 17.
- [12] CHEN L T, OH D Y, RYU M H, et al. Anti-angiogenic therapy in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: A systematic review [J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(4): 851-868.

收稿日期: 2018-06-25
(本文责编: 曹粤锋)