

1 例阿帕替尼在晚期非小细胞肺癌老年患者的临床药学监护

应晶晶, 徐科滨, 邬亚妙(中国科学院大学宁波华美医院临床药理学室, 浙江 宁波 315010)

摘要: **目的** 探讨新型抗肿瘤药物阿帕替尼在晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)老年患者中的治疗与药学监护。**方法** 通过药学查房、医师-药师双师门诊等方式, 临床药师参与 1 例阿帕替尼在晚期 NSCLC 中的治疗, 结合药物特性及患者伴有高血压、老年等特殊情况, 提出用药建议、指导患者用药, 积极处理药物相关不良反应及对未出现的不良反应提出预防监护措施。**结果** 经过实施个体化药学监护, 患者咳嗽咳痰等临床症状明显好转, 肺部 CT 显示肿瘤病灶明显减小且患者生存质量较好, 患者得到有效治疗。**结论** 临床药师深入临床实践, 对患者药物治疗过程进行药学监护, 能更好地发挥自身的价值, 尤其在参与新药临床治疗中更为重要。

关键词: 阿帕替尼; 老年患者; 非小细胞肺癌; 高血压; 蛋白尿; 手足反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)13-1627-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.13.017

引用本文: 应晶晶, 徐科滨, 邬亚妙. 1 例阿帕替尼在晚期非小细胞肺癌老年患者的临床药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1627-1632.

Pharmacist-managed Apatinib Treatment of One Elderly Patient with Advanced NSCLC

YING Jingjing, XU Kebin, WU Yamiao(Department of Clinical Pharmacy, HuaMei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the treatment and pharmaceutical care of apatinib in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **METHODS** Clinical pharmacists participated in the treatment of a case of apatinib in advanced NSCLC by means of pharmaceutical rounds and doctor-pharmacist outpatient service. Combined with the characteristics of drugs and the special conditions of patients with hypertension and old age, put forward suggestions for drug use, guided patients to use drugs, actively dealt with drug-related adverse reactions and put forward preventive and monitoring measures for the non-existent adverse reactions. **RESULTS** Through the individualized pharmaceutical care of the patients, the patients' clinical symptoms such as cough and expectoration were significantly improved. Lung CT showed that the tumor focus was significantly reduced and the patients' quality of life was good, and the patients were effectively treated. **CONCLUSION** Clinical pharmacists go deep into clinical practice, take part in the pharmaceutical care of patients in the process of drug treatment which can better play their own value especially for the treatment experience of new drugs.

KEYWORDS: apatinib; elderly patient; NSCLC; hypertension; proteinuria; HFSR

肺癌的发病率和死亡率在全球排名第一, 是全球肿瘤相关死亡的主要原因, 5 年生存率仅约 20%^[1]。目前, 含铂类两药的联合化疗仍然是一线标准化疗, 但是一些患者因化疗不耐受或耐药而无法进行。随着人类癌症基因组的解码和针对驱动突变的疗法的出现, 靶向药物与常规化学治疗相比具有更高的反应率和更少的毒性^[2], 主要作用于肿瘤形成过程的相关分子, 针对特异性的如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合、鼠肉瘤病毒基因(kirster rat sarcoma viral oncogene, KRAS)突变等位点的治疗能够显著延长患者的生存时间^[3]。而

对于基因检测野生型的患者, 抗血管生成药物是值得考虑的范围, 因恶性肿瘤的生长和转移离不开新生血管^[4]。本研究就近期在笔者所在医院收治的阿帕替尼在 1 例晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者 EGFR 野生型的老年且伴有高血压基础疾病患者中治疗及药学监护予以报道。

1 病史摘要

1.1 一般情况

患者, 男, 81 岁。意识清晰, 脉搏 47 次/分, 呼吸 19 次/分, 血压 130/70 mmHg, 体温 36.4 °C, 自主体位, 体质量 56 kg, 身高 160 cm, 21.9 kg·m⁻², 查体合作。营养风险无, PS 评分 0 分。

基金项目: 中国科学院大学宁波华美医院“华美研究基金”(2019HMKY40, 2019HMKY19); 浙江省药学会医院药学专项(2018ZYY35)

作者简介: 应晶晶, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0574)83870894 E-mail: ying0616@126.com

1.2 现病史

2015年9月外院体检发现“右下肺占位”，胸部CT：右肺下叶软组织影，大小35 mm×4 mm，侵犯胸膜，右肺上叶磨玻璃样结节，恶性可能，双肺多发小结节，不排除转移。CT引导下经皮肺穿刺活检，病理：非小细胞癌，倾向腺癌。肺癌分期CT2NxM1(UICC肺癌分期标准第8版)。

1.3 个人史

吸烟史10支/天，30余年，已戒15余年。否认饮酒史。

1.4 既往史

患者高血压20余年，规律服用“苯磺酸氨氯地平5 mg qm po”，血压控制稳定；2013年外院行“胃癌切除术”，病理为“一点癌”，长期规律服用“奥美拉唑10 mg qd po”；2015年外院行“右中肺癌射频消融术”，术后病理不详。

2015.09—2015.12 外院行“培美曲塞”单药化疗5次SD；

2016.01—2016.09 起盲吃“吉非替尼片”靶向治疗，具体不详；

2016.09 复查PET/CT提示PD；

2016.09.23 起行肺转移灶姑息性放疗95%PTV 60Gy/30fx，1月后复查PD。

2016.10.11，2016.10.28，2016.11.29 分别采用不同组织标本进行基因检测，包括各类常见基因如EGFR、ALK、KRAS等NCCN指南涵盖的常见基因进行检测，结果均阴性。

2 药物治疗与分析讨论

2.1 给药前的药学监护

2.1.1 药物治疗方案讨论 临床药师与医师在药物方案讨论中考虑患者病理类型腺癌、基因检测未发现常见位点突变，因此含铂类联合化疗方案为目前标准治疗方案，但患者及家属明确拒绝化疗并希望靶向口服药物治疗。临床药师故而建议可考虑抗肿瘤血管新生的药物，因新生成的血管为肿瘤的进一步生长提供了必不可少的营养供应和代谢产物的排出，肿瘤也通过血管播散途径转移到机体的其他部位^[5]。研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFR)传导系统是肿瘤血管生成中主要的信号通路^[6]，尤其是VEGFR-2所介导的信号级通路是其中关键的调解途径，可以调控血管内皮细胞的增殖、迁移、存活以及通透性的改变，在促

进血管生成中发挥了重要的作用^[7]。

阿帕替尼的化学结构与ATP类似，即N-[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，能够高度选择性竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点-酪氨酸激酶，致使无法磷酸化，从而阻断下游信号转导，抑制肿瘤组织新血管生成^[8]。其在晚期胃癌被证实安全有效，是晚期胃癌标准化疗失败后，可明显延长生存期的单药^[9]。2014年10月17日经原国家食品药品监督总局(CFDA)批准作为国家1.1类新药上市的口服药物，批准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腺癌或胃-食管结合部腺癌患者。阿帕替尼具有抑制肿瘤血管生成的作用，在肺癌、宫颈癌、结直肠癌等不同的瘤种中进行了临床研究^[10-11]。2012年中国临床肿瘤学会(CSCO)年会报道，Zhang等^[12]采取随机、双盲、安慰剂对照，以PFS为主要终点，DCR、ORR、OS等以及用药安全性作为次要终点做了阿帕替尼在NSCLC中的II期临床试验研究，将纳入136例的二线化疗失败的NSCLC患者以2:1随机分为阿帕替尼750 mg qd组($n=91$)、安慰剂对照组($n=45$)，结果显示，经FAS分析，阿帕替尼组的mPFS明显延长(4.7个月 vs 1.9个月， $HR=0.278$ ， $95\%CI: 0.170\sim 0.455$ ， $P<0.0001$)；ORR、DCR均显著提高(12.22% vs 0.00% ， $P=0.0158$ ； 68.89% vs 24.44% ， $P<0.0001$)。基于较好的II期临床试验研究数据，在肺癌的治疗中继续开展了III期临床试验。另外阿帕替尼在肺癌的临床治疗中也有相关的报道^[13-14]。

最终经院内多学科讨论拟选“阿帕替尼”进行治疗，并经患者家属签署《药品超说明书使用知情同意书》后使用。该药物在老年患者并伴有高压基础疾病的针对性治疗缺乏经验，因此临床药师的参与更助于药物的安全治疗。

2.1.2 药物剂量的制定 该药物说明书内针对胃癌的剂量为850 mg 每日1次，尚无针对老年肺癌患者的剂量指导。临床药师根据患者高龄、肺癌、伴有高血压的特殊情况结合该药物在肺癌治疗的前期临床研究数据，制定了剂量爬坡的个体化给药方式^[15]：以250 mg为初始剂量，1周后调整到500 mg 观察患者耐受情况，耐受良好者升剂量至750 mg，1/2级不良反应者维持500 mg，3/4级不良反应者降至250 mg 剂量维持。并对该患者

250 mg 剂量初始给予 1 周后评估, 患者耐受情况总体良好, 主治医师考虑患者 81 岁高龄并伴有高血压, 因此不再提高给药剂量, 并维持 250 mg 剂量, 待治疗 28 d 后评估治疗效果较好, 后未进行原计划剂量爬坡。

2.1.3 药物重整 首先患者自行规律服用“奥美拉唑”, 未发现明显 PPI 适应证, 建议停药, 医师采纳并停用; 另患者平日服用“苯磺酸氨氯地平”, 目前血压控制稳定。

2.1.4 排除禁忌证 患者 ECOG 评分 1 分, WBC: $7.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, PLT: $200 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT: $3.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 无活动性出血, 未发现明显溃疡、肠穿孔、肠梗阻等药物禁忌疾病。血压控制稳定; 肝肾功能以及心功能正常; 凝血功能指标基本正常等, 排除药物禁忌证。

2.1.5 药物相互作用 阿帕替尼主要由 CYP3A4 代谢, 其次经 CYP2D6、CYP2C9 和 CYP2E1 代谢^[16]。与 CYP3A4 的强抑制剂(伊曲康唑、克拉霉素、伏立康唑等)同时应用时, 可能会增加阿帕替尼的血浆浓度; 与 CYP3A4 的诱导剂(地塞米松、苯妥英、卡马西平、利福平等)同时应用时, 可能减低阿帕替尼的血浆浓度。当需与其他药物联用时, 建议选择可替代的对 CYP3A4 酶无抑制或无诱导的药物, 如果必须与 CYP3A4 酶强抑制剂或诱导剂同时应用, 需要结合临床观察考虑是否进行剂量调整^[15]。

首先, 患者因高血压长期规律服用苯磺酸氨氯地平, 临床药师查阅文献发现氨氯地平主要通过 CYP3A4 介导代谢^[17], 因此在联合阿帕替尼过程中, 可能会引起药物对该酶的竞争作用而影响血药浓度。另综合考虑阿帕替尼可能引起蛋白尿的不良反应, 因此临床药师建议对高血压药物进行调整, 推荐 ARB 或者 ACEI 类药物控制血压, 医师为避免患者血压波动, 治疗初期考虑维持原药并密切监测血压, 根据情况及时调整。

其次, 药物重整时奥美拉唑已停用, 但考虑患者曾于 2013 年行“一点癌”切除术, 若以后治疗过程中需使用 PPI 药物时, 临床药师建议可选非酶代谢途径的雷贝拉唑或者二相代谢的泮托拉唑。

2.2 给药后药物不良反应监护

2.2.1 高血压 高血压患者使用阿帕替尼, 血压监测应从用药前开始, 使血压得以良好控制

(<140/90 mmHg)才能应用。对于血压正常的患者, 不推荐预防性降压治疗。患者肺腺癌伴有高血压, 基线血压: 130/70 mmHg。血压监测应贯穿于整个治疗过程, 尤其是治疗初期的 2 周内, 要求进行每日监测^[18-20]。该患者治疗前 2 周血压情况尚可。见图 1。

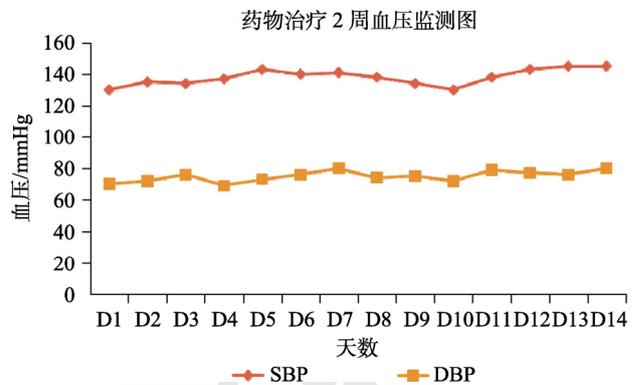


图 1 药物治疗 2 周后血压监测图
Fig. 1 Blood pressure monitoring within two weeks of medication

临床药师宣教家属当患者血压 >140/90 mmHg 或出现与血压升高相关的症状时(如明显头痛、头晕、视觉障碍等)回院就诊。

该患者在药物治疗 6 周复诊诉发现少量泡沫尿, 偶诉头痛, 血压出现轻度升高现象, 偶尔 >140/90 mmHg 目标血压。临床药师在与医师的双师联合门诊中向医师推荐使用 ACEI 或者 ARB 药物, 医师将苯磺酸氨氯地平调整为缬沙坦 80 mg qm po, 之后血压控制稳定, 基本维持在 <140/90 mmHg。

2.2.2 手足皮肤反应(hand-foot-skin reaction, HFSR) HFSR 是靶向治疗药物多激酶抑制剂治疗后最常见的皮肤毒性反应^[21], >95%患者发生于治疗开始 45 d 内, 手足的受力区往往症状更严重, 患者在使用 4 周随访, 手指端应力处皮肤微红。使用前, 临床药师提前告知患者可能出现的手足不良反应, 且相关研究显示出现 HFSR 的患者疗效可能更好。所以在出现反应时患者接受度较好, 应用尿素霜涂抹一段时间, 后面治疗中未出现其他 HFSR。

阿帕替尼引起的 HFSR 多在服药后 2~3 周发生, 支持对症治疗常可减轻或缓解。在阿帕替尼 II/III 期临床研究中, 发生率为 27.35%, 其中 3 级的发生率为 7.62%, 未见 4 级 HFSR, 阿帕替尼引起的 HFSR 往往与用药的剂量相关。

2.2.3 蛋白尿 蛋白尿一般在阿帕替尼服药后 3 周左右发生, 通常无症状, 系可逆性的, 可以通过暂停给药或剂量下调而缓解, 无严重的肾脏损伤发生, 一般不需特殊处理。

临床药师在患者出院时嘱咐患者阿帕替尼的治疗初期前 2 个月内每 2 周检查 1 次尿常规和(或)24 h 尿蛋白定量, 之后每 4 周检查 1 次, 并且每日观察小便情况, 如发现泡沫尿应立即去医院进行尿常规及肾功能检查。该患者在治疗 6 周左右, 24 h 尿蛋白定量为 $0.2\sim 1.0\text{ g}\cdot(24\text{ h})^{-1}$, 血肌酐: $82\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 内生肌酐清除率: $49.47\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。对于抗血管生成抑制剂诱发的蛋白尿, 目前尚无明确的治疗方法, 但是基于 ACEI 及 ARB 类药物可以降低肾小管内压力, 进而减轻蛋白尿, 同时降低可能的心脏不良事件, 可以酌情使用^[22]。患者缬沙坦治疗后首次影像学评估疗效较好且蛋白尿程度较轻, 因此阿帕替尼的剂量不做调整, 继续维持原剂量服用。并建议患者多食青菜、水果, 以供给充足的维生素。

如果发生 >2 级的蛋白尿, 建议暂停阿帕替尼用药, 等待恢复正常。如果恢复用药后再次出现 >2 级的蛋白尿, 可以下调 1 个剂量单元后继续阿帕替尼用药; 如果蛋白尿仍然持续存在和加重, 则建议停药。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。

2.2.4 舌根痛 患者在使用 8 周的复诊, 主诉舌根痛, 口干。医师进行口腔舌根部位探查未发现明显破损、溃疡等明显疼痛原因, 五官科医师检查后排除器质性原因, 疑为阿帕替尼不良反应, 但是查阅文献未发现阿帕替尼与舌根痛的相关报道。建议给予“塞来昔布”对症治疗, 但不应长期使用, 因与所有非甾体抗炎药一样, 塞来昔布可导致高血压或使已有的高血压加重。另外, 患者 2013 年行胃癌部分切除术, 塞来昔布长期使用可引起胃或肠道的出血、溃疡和穿孔的风险。患者复诊时表明塞来昔布可缓解舌根痛, 阿帕替尼剂量未因舌根痛而调整。

2.3 其他未出现仍应关注的不良反应

2.3.1 出血 出血一般在服药后第 1 周期内发生。阿帕替尼治疗晚期胃癌的 II/III 期临床研究中, 试验组和对照组中消化道出血的发生率分别为 2.24% 和 3.60%, 没有明显差异, 虽未发现阿帕替尼能够明显增加出血倾向, 但是根据阿帕替尼

的作用机制以及其他抗血管生成药物的应用经验, 因此须高度关注出血风险。

该患者在阿帕替尼用药前及用药后 1 周监测了凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和国际标准化比率(international normalized ratio, INR), 未发现明显出血倾向及其有关症状。之后每月进行一次凝血功能的监测, 并告知患者家属密切关注是否有出血情况。考虑患者既往胃癌病史, 嘱咐观察大便颜色。如果发生上消化道大出血, 必须立即停用阿帕替尼, 按照临床常规积极治疗出血。

2.3.2 乏力 乏力是肿瘤患者的常见症状, 发生率为 70%~100%。虽然该患者的使用过程中并无明显出现该不良反应, 患者年事较高乏力判断不明显。

乏力产生的因素有肿瘤自身的因素: 晚期肿瘤患者出现的恶液质、疼痛、营养及能量代谢异常; 血生化指标异常、贫血等神经内分泌异常, 炎症调节因子失调, 患者心理因素, 褪黑激素分泌及昼夜节律失调。另外手术、化疗、放疗及生物调节剂治疗都会造成不同程度的乏力, 也可能是继发于甲状腺功能减退、抑郁、贫血或疼痛等原因, 应予鉴别诊断和相应处理。

2.3.3 腹泻 通常腹泻发生比较早, 服药后数日即可发生。阿帕替尼 II/III 期临床研究中, 腹泻的发生率为 10.31%, 其中 3~4 级腹泻发生率为 1.35%。本患者没有发生腹泻不良反应。

对于 1~2 级腹泻, 一般无需调整阿帕替尼的剂量, 可以建议患者: 调节饮食, 多喝水和进食清淡、易消化、富含维生素的食物, 去除有关诱因或相关因素, 包括避免摄入可导泻的饮食(如油腻、辛辣食物和咖啡等)或服用胃肠动力药和大便软化剂, 增加纤维素摄入和应用微生态药物(如双歧杆菌三联活菌散)等。

其中 2 级腹泻时, 可以酌情给予洛哌丁胺、复方地芬诺酯(苯乙哌啶)、胃肠道黏膜保护剂(如八面蒙脱石散)及黄连素等治疗。

对于 3~4 级腹泻, 应该积极止泻和支持对症治疗, 注意补充水和电解质, 维持水电平衡和防止酸碱紊乱, 并补足营养; 及时停用药物至腹泻明显减轻或停止; 再恢复用药时需要适当降低阿帕替尼的剂量。

3 治疗效果

患者治疗前应明确基线肺部影像 CT, 治疗 28 d 及以后每 3 个月观察患者的影像学治疗进展

情况。患者药物治疗 28 d 复查 CT 发现病灶吸收明显,表明阿帕替尼出现疗效。在之后的每 3 个月治疗过程中,病灶控制也有不同程度的吸收或稳定。患者临床症状如咳嗽、咳痰也随之改善,总体治疗效果较好,耐受情况尚可,提高了晚期 NSCLC 老年患者的生存质量。患者体力状态及营养状况各方面较为良好。治疗过程影像学疗效显著。见图 2。

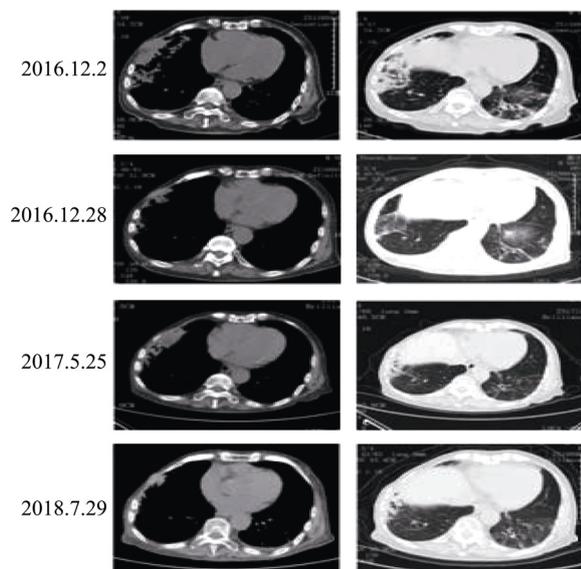


图 2 不同治疗阶段患者肺部 CT 影像
Fig. 2 CT images of patient's lungs in different stages of treatment

4 小结

从传统的含铂双药化疗到近 10 年间得以应用的分子靶向治疗以及近年来逐渐兴起的肿瘤免疫治疗,晚期 NSCLC 的治疗理念在不断地发生变化,虽然 NSCLC 的治疗手段越来越多,但是临床上仍然有患者因各种原因无法根据说明书或者指南推荐进行标准治疗,尤其对于伴有基础疾患、高龄等特殊患者的治疗经验更加缺乏,抗血管生成药等新型靶向药物批准上市时间短,临床应用数据少。因此,临床药师应经常参与该类药物的治疗过程,对药物进行综合分析、密切关注药物不良反应,通过药学查房以及医师-药师联合门诊对患者及家属进行用药指导和宣教,融入医护治疗团队中,以发挥临床药师自身的价值。

另外,从目前的研究结果来看,抗血管生成药等新型靶向药物以及新兴的肿瘤免疫治疗都可能成为临床治疗晚期 NSCLC 的重要策略。但是仍有很多问题需要在今后进行探讨,如抗血管生成

药在晚期 NSCLC 患者中的最佳给药模式还有待明确;在不同类型肿瘤中的临床疗效、给药剂量的个体化等;药物的安全性及不良反应;与其他药物之间的不良反应;药物的耐药及疗效生物标志物的探索等方面的内容目前仍处于初始阶段等,也值得临床药师及广大医务人员探究。

REFERENCES

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA: A Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] ECONOMOPOULOU P, MOUNTZIOS G. The emerging treatment landscape of advanced non-small cell lung cancer [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(8): 138.
- [3] ZHOU C C, LIU S T. Targeted therapy and precision medicine for lung cancer [J]. J Med Postgraduates(医学研究生学报), 2017, 30(11): 1132-1139.
- [4] JIANG B, ZHANG Z M. Progress in anti-angiogenesis cancer therapy and anti-angiogenesis drugs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2005, 22(5): 374-377
- [5] Harlozinska A. Progress in molecular mechanisms of tumor metas-tasis and angiogenesis [J]. Anticancer, Res, 2005, 25(5): 3327-3333.
- [6] OLSSON A K, DIMBERG A, KREUGER J, et al. VEGF receptor signalling in control of vascular function [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(5): 359-371.
- [7] LIGNET F, BENZEKRY S, WILSON S, et al. Theoretical investigation of the efficacy of antiangiogenic drugs combined to chemotherapy in xenografted mice [J]. J Theor Biol, 2013, 320: 86-99.
- [8] ZHANG H J. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. Drug Des Dev Ther, 2015(9): 6075-6081.
- [9] FENG J H, QIN S K, WANG L. Clinical and experimental progression of mesylate apatinib [J]. Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志), 2017, 22(4): 345-356.
- [10] CUI D W, JI L M, HU M, et al. Clinical investment of apatinib in neoadjuvant chemotherapy of massive cervical cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(12): 1553-1555.
- [11] TU Y, PENG F. Clinical research advances of apatinib in the treatment of malignancies [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2016, 43(12): 545-548.
- [12] ZHANG L. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II clinicalstudy of apatinib mesylate in the treatment of advanced NSCLC [C]. The 15th National Congress of Clinical Oncology and 2012 CSCO Academic Proceedings of the Annual Meeting, 2012: 24.
- [13] HAN Z Z, YI X L, YUAN S L, et al. Research advances of apatinib in the treatment of lung Cancer [J]. Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志), 2018, 23(2): 185-188.
- [14] WANG X M, ZHANG W H, DU W J, et al. Efficacy and survival analysis of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer after failure of

- first-line treatment [J]. *Chin J Lung Cancer*(中国肺癌杂志), 2017, 20(11): 761-768.
- [15] DING J F, CHEN X Y, GAO Z W, et al. Metabolism and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor apatinib in humans [J]. *Drug Metab Dispos: Biol Fate Chem*, 2013, 41(6): 1195-1210.
- [16] LIN D, WANG Z, LI J W, et al. The effect of apatinib on the metabolism of carvedilol both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharmacology*, 2016, 97(1/2): 31-37.
- [17] ZHU Y L, WANG F, LI Q, et al. Amlodipine metabolism in human liver microsomes and roles of CYP3A4/5 in the dihydropyridine dehydrogenation [J]. *Drug Metab Dispos: Biol Fate Chem*, 2014, 42(2): 245-249.
- [18] KAPPERS M H, VAN ESCH J H, SLEIJFER S, et al. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: Clinical and mechanistic aspects [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(12): 2297-2309.
- [19] RINI B I. Biomarkers: hypertension following anti-angiogenesis therapy [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2010, 8(6): 415-416.
- [20] KOSLAS N, ELENI K, PARASKEVI B, et al. Bevacizumab-induced hypertension pathogenesis and management [J]. *Bio Drugs*, 2011, 5(3): 159-169.
- [21] MCLELLAN B, CIARDIELLO F, LACOUTURE M E, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: Practical advice on diagnosis, prevention, and management [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2017-2026.
- [22] MA X Q, CHENG Y, CHEN Y X. Research progress of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor inhibitors [J]. *Chin Clin Oncol*(临床肿瘤学杂志), 2015, 20(4): 357-362.

收稿日期: 2019-08-04
(本文责编: 曹粤锋)

中国现代应用药理学
http://www.chinjmap.com