

· 综述 ·

## 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的临床应用与研究进展

龚晓斌,刘诗怡,夏天一,位 华,陈万生(第二军医大学附属长征医院药材料,上海 200003)

**[摘要]** 抗血管生成靶向治疗是近年来肿瘤治疗的研究热点。其中,血管新生抑制剂阿帕替尼是我国自主研发的 1.1 类新药。临床前研究和临床试验研究表明,阿帕替尼对胃癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤均具有显著的抑制活性,其安全性和有效性良好。然而,阿帕替尼的相关研究显示,目前仍存在作用机制不十分明确等问题。因此,开展进一步研究以不断提高药物的安全性、有效性和经济性,是阿帕替尼广泛应用于临床的前提。总结阿帕替尼在国内外研究现状,从作用机制、药动学过程、临床疗效、安全性和生物标志物等角度进行归纳,探讨了近年来阿帕替尼研究的热点与争议问题,实现对阿帕替尼的临床应用前景展望。

**[关键词]** 阿帕替尼;血管内皮细胞生长因子受体-2;靶向治疗

**[中图分类号]** R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)02-0103-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.002

## Clinical application and research progress of apatinib in cancer treatment

GONG Xiaobin, LIU Shiyi, XIA Tianyi, WEI Hua, CHEN Wansheng (Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[Abstract]** Antiangiogenic target therapy has been a hot topic in cancer treatment recently. Apatinib is a category 1.1 new medication developed domestically. It effectively inhibits angiogenic and exhibits promising anti-tumor activity in preclinical studies. Apatinib has been successfully applied in clinical trials of multiple malignancies, such as gastric cancer, lung cancer and breast cancer with satisfactory safety and efficacy profile. However, its mechanism of action is still not fully understood. Further researches should be carried on to improve its safety, effectiveness and marketability. This review summarized the mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety and biomarkers, discussed the recent progress, hot issues and clinical prospects of apatinib.

**[Key words]** apatinib; VEGFR2; targeted therapy

阿帕替尼(apatinib, YN968D1),化学名 N-[4-(1-脞基-环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺,是我国首个完全自主研发的 1.1 类抗肿瘤新药,也是全球第一个在晚期胃癌患者中被证实为安全有效的小分子抗血管生成靶向药物。初步研究认为,阿帕替尼主要通过高效抑制血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)发挥抑制肿瘤生长活性<sup>[1-3]</sup>。在晚期胃癌的临床研究中,阿帕替尼延长了患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS),且安全性较好<sup>[1,4]</sup>,该药已于 2014 年由国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准上市,用于晚期胃或胃-食管结合部腺癌的

三线或三线以后治疗。此外,阿帕替尼在其他实体瘤的临床研究中也展现了较好的抗肿瘤活性,正在开展多项临床研究。笔者查阅近年来国内外相关文献,针对阿帕替尼治疗恶性肿瘤的研究进展进行归纳和总结,以期为其临床合理使用提供参考。

### 1 作用机制

#### 1.1 VEGF/VEGFR 介导的血管新生与肿瘤生长

研究表明,当肿瘤生长到 0.2~2 mm 时,将刺激血管新生,满足其对血液和能量的需求,抗血管新生也因此成为治疗肿瘤的一种手段<sup>[5,6]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)及 VEGFR 介导的信号通路在促进血管新生中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。其中,VEGFA 和 VEGFR2 分别为 VEGF 和 VEGFR 家族中最重要的成员,与血管新生密切相关<sup>[7,8]</sup>。当 VEGFA 与 VEGFR2 结合后,可激活 VEGFR2 发生二聚化并与 ATP 结合引起自身交互磷酸化和细胞内酪氨酸

**[基金项目]** 上海市科学技术委员会项目(13DZ1930600)

**[作者简介]** 龚晓斌,硕士研究生,Email:xiaobin\_88@126.com

**[通讯作者]** 位 华,副主任药师,研究方向:生药学、临床药学,Email:wh7975@163.com

残基 (tyrosine residue, Tyr) 的磷酸化, 通过 Tyr951、Tyr1175 等激活一系列下游信号通路, 引起细胞的通透性、增殖、迁移和凋亡等性质发生变化, 引起血管新生并最终促进肿瘤生长<sup>[9-12]</sup>。

## 1.2 抗肿瘤作用机制

Tian 等<sup>[3]</sup> 研究显示, 在细胞外, 阿帕替尼可以抑制 VEGFR2、RET、c-KIT 和 c-SRC 激酶, 其 IC<sub>50</sub> 值分别为 1、13、429 和 530 nmol/L, 但对 EGFR、HER2 和 FGFR1 无效, 即阿帕替尼可以选择性抑制 VEGFR2; 在细胞内, 其主要通过选择性抑制 VEGFR2 介导的出芽式血管生成发挥抗肿瘤作用, 并在对大鼠动脉环的作用研究中得到了验证。该机制与阿帕替尼在临床个案研究结果相一致<sup>[13-16]</sup>, 也得到了业内普遍认可<sup>[2]</sup>。但该作用机制仍存在争议<sup>[17]</sup>; 目前 VEGF/VEGFR 信号通路抑制剂针对晚期胃癌的 II/III 期临床试验报告结果如表 1 所示, 除阿帕替尼外, 小分子抑制剂中, 仅当索拉菲尼与多西他赛、顺铂联用时能提高客观缓解率 (objective response rate, ORR), 适于开展进一步研究; 单抗中,

雷莫芦单抗能延长患者 OS 和 PFS, AVAGAST 试验中, 贝伐单抗虽未能延长患者的 OS, 但其 PFS 得到了显著延长 (6.7 mon vs 6.3 mon,  $P=0.0037$ )。对贝伐单抗和雷莫芦单抗的 4 项 III 期临床试验的分层研究显示, 人种差异是导致患者个体间差异的重要因素, 亚洲患者对贝伐单抗和雷莫芦单抗均不敏感, 该因素也很可能是导致针对中国患者的 AVATAR 试验结果阴性和主要针对高加索患者的索拉菲尼联合多西他赛、顺铂试验结果阳性的主要原因<sup>[27-29]</sup>。在阿帕替尼的 III 期临床试验中, 实验对象为中国患者, 且该试验结果显示小分子抑制剂阿帕替尼能显著延长患者的生存期, 提示阿帕替尼可能仍存在未被发现的抗肿瘤作用机制。另有研究表明, 当与其他常规化疗药物联合应用时, 阿帕替尼可以通过抑制 ABCB1 和 ABCG2 的外排活性, 延缓常规抗肿瘤药物的耐药性<sup>[30,31]</sup>。

## 2 药动学

体外酶孵育研究表明, 阿帕替尼 (M<sub>0</sub>) 主要经

表 1 靶向 VEGF/VEGFR 通路治疗晚期胃癌的 II/III 期临床研究

药物	靶点	临床试验阶段	联合方案	病例数 (治疗组: 对照组)	首要终点	结果
舒尼替尼 <sup>[18]</sup>	VEGFR2 等	II 期, 单臂	BSC	52	ORR	3.9%
舒尼替尼 <sup>[19]</sup>	VEGFR2 等	II 期, 单臂	BSC	78	ORR	2.6%
舒尼替尼 <sup>[20]</sup>	VEGFR2 等	II 期	D	107 (1:1)	TTP	3.9 mon vs 2.6 mon, $P=0.206$
索拉菲尼 <sup>[21]</sup>	VEGFR2 等	II 期, 单臂	O	40	PFS	3 mon
索拉菲尼 <sup>[22]</sup>	VEGFR2 等	II 期, 单臂	DC	44	ORR	41% *
贝伐单抗 (AVAGAST) <sup>[23]</sup>	VEGFA	III 期	XC	774 (1:1)	OS	12.1 mon vs 10.1 mon, $P=0.1002$
贝伐单抗 (AVATAR) <sup>[24]</sup>	VEGFA	III 期	XC	202 (1:1)	OS	10.5 mon vs 11.4 mon, $P=0.5567$
雷莫芦单抗 (REGARD) <sup>[25]</sup>	VEGFR2	III 期	BSC	355 (2:1)	OS	5.2 mon vs 3.8 mon, $P=0.047$ *
雷莫芦单抗 (RAINBOW) <sup>[26]</sup>	VEGFR2	III 期	P	665 (1:1)	OS	9.6 mon vs 7.4 mon, $P=0.017$ *
阿帕替尼 (NCT01512745) <sup>[1]</sup>	VEGFR2 等	III 期	BSC	273 (2:1)	OS	6.5 mon vs 4.7 mon, $P=0.0149$ *

注: \* 表示与对照组或既往研究比较, 该方案能改善患者预后; BSC: 最佳支持治疗; D: 多西他赛; O: 奥沙利铂; X: 卡培他滨; C: 顺铂; P: 紫杉醇; TTP: 疾病进展时间

CYP3A4/5、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP2E1 代谢生成 E-3-羟基阿帕替尼 (M<sub>1-1</sub>)、Z-3-羟基阿帕替尼 (M<sub>1-2</sub>) 和阿帕替尼-25-N-氧化物 (M<sub>1-6</sub>), 其中 CYP3A4/5 为最主要的代谢酶; 再由 UGT2B7 代谢生成 E-3-羟基-阿帕替尼-O-葡萄糖醛酸结合物 (M<sub>9-2</sub>)<sup>[32]</sup>。

体内药动学 (pharmacokinetics, PK) 研究显示, 阿帕替尼进入人体后, 大部分通过原型排出体外。健康受试者单次口服阿帕替尼后, 96 h 内约 69.8% (59.0% 原型和 10.8% 代谢产物) 经粪便排泄, 7.0% (几乎没有原型) 经尿液排泄。另给予结直肠癌患者

连续服用阿帕替尼 28 d, 阿帕替尼原型及主要代谢产物的主要药动学参数<sup>[32]</sup> 见表 2。在连续给药 28 d 后, 各主要成分暴露量均高于第 1 天, 但 Li 等<sup>[33]</sup> 对阿帕替尼原型暴露量的研究发现, 自第 6 天起, 其暴露量不再明显增加, 提示虽然阿帕替尼有抑制自身代谢酶的作用<sup>[34]</sup>, 但不存在体内蓄积现象, 无须在治疗中对给药剂量进行调整。此外, Yu 等<sup>[35]</sup> 通过群体药动学研究表明, 阿帕替尼在不同类型肿瘤患者体内的 PK 过程不尽相同, 尤其在胃癌患者中, 其生物利用度显著低于其他实体瘤患者。因此, 其他实体瘤患者服用阿帕替尼时需要剂量进行适当调整。

表2 结直肠癌患者口服阿帕替尼后主要成分的药动学参数( $\bar{x} \pm s$ )

时间	参数	M <sub>0</sub>	M <sub>1-1</sub>	M <sub>1-2</sub>	M <sub>1-6</sub>	M <sub>9-2</sub>
d1	t <sub>max</sub> /h	2.9±1.4	5.2±4.8	5.0±4.8	7.7±6.3	10.2±3.7
	c <sub>max</sub> /(nmol/L)	3 819±2 204	849±268	339±131	375±172	1 543±819
	AUC <sub>0~24 h</sub> /(nmol·h/L)	30 941±18 794	12 458±4 380	4 796±2 049	6 605±2 806	27 276±14 147
d28	t <sub>max</sub> /h	4.7±2.2	7.2±6.2	7.0±6.1	5.5±2.4	11.3±6.9
	c <sub>max</sub> /(nmol/L)	3 935±2 211	1 470±418	571±162	786±210	2 843±1 226
	AUC <sub>0~24 h</sub> /(nmol h/L)	46 285±17 883	26 014±8 895	10 001±4 107	14 596±4 090	57 631±24 888
d28/d1	c <sub>max</sub> ratio	1.16±0.82	1.78±0.79	1.76±0.97	2.41±1.75	1.84±1.13
	AUC <sub>0~24 h</sub> ratio	1.77±1.17	2.18±1.13	2.20±1.38	2.51±1.79	2.17±1.35

### 3 临床疗效

#### 3.1 胃癌

多中心随机、双盲、对照Ⅱ/Ⅲ期胃癌临床试验表明,阿帕替尼能显著延长患者的PFS和OS。Ⅱ期临床试验中<sup>[4]</sup>,141名发生转移的晚期胃癌患者分为安慰剂组(A组,n=48),阿帕替尼850 mg, qd组(B组,n=47)和阿帕替尼口服425 mg, bid组(C组,n=46),28 d为一个疗程,PFS和OS分别为首要和次要研究终点。结果显示,中位无进展生存期(mPFS)分别为1.4、3.7和3.2 mon,中位生存期(mOS)分别为2.5、4.83和4.27 mon。B、C组可以有效延长患者的PFS( $P<0.01$ )和OS( $P<0.01$ ),而B、C两组间没有显著性差异,提示阿帕替尼可以有效抑制肿瘤生长;Ⅲ期临床研究中<sup>[1]</sup>,267名发生转移的晚期胃癌患者分为给药组(n=176)和安慰剂组(n=91),OS和PFS分别为首要和次要研究终点。结果显示,安慰剂组的mOS和mPFS分别为4.7和1.8 mon,给药组的mOS和mPFS分别为6.5和2.6 mon,表明阿帕替尼可以有效延长晚期胃癌患者的OS( $P=0.0156$ )和PFS( $P<0.01$ ),可用于胃癌的治疗。目前,对晚期胃癌患者的临床观察认为阿帕替尼可以改善该类患者的预后。

#### 3.2 乳腺癌

已有文献<sup>[36-38]</sup>报道了阿帕替尼在晚期乳腺癌中的3项多中心、单臂Ⅱ期临床试验,结果均显示阿帕替尼可以有效治疗乳腺癌,改善患者预后。

Hu等报道了一项针对非三阴性乳腺癌<sup>[36]</sup>和一项针对三阴性乳腺癌<sup>[37]</sup>的Ⅱ期临床试验。非三阴性乳腺癌研究<sup>[36]</sup>中给予38名发生转移的乳腺癌患者阿帕替尼,500 mg, qd,PFS为首要研究终点,ORR、OS和疾病控制率(disease control rate, DCR)作为次要研究终点。最终36名患者可进行疗效评价,结果显示,其mPFS和mOS分别为4.0和10.3 mon,ORR和DCR分别为16.7%和66.7%,

表明疗效明显且安全可控,可用于改善患者预后。三阴性乳腺癌研究<sup>[37]</sup>的对象为84名发生转移的乳腺癌患者,实验分为2个阶段;Ⅱ<sub>a</sub>阶段给予25名患者口服阿帕替尼,750 mg, qd;鉴于Ⅱ<sub>a</sub>期试验中患者出现的严重不良反应,Ⅱ<sub>b</sub>期临床研究将59名受试者的阿帕替尼剂量调整为500 mg, qd。研究以PFS为首要研究终点,OS为次要研究终点。最终对Ⅱ<sub>a</sub>阶段(22名)和Ⅱ<sub>b</sub>阶段(56名)可进行疗效评价的患者信息进行统计分析,结果显示,其mPFS分别为4.6和3.3 mon,mOS分别为9.3和10.6 mon,提示阿帕替尼(初始剂量:500 mg, qd)可以改善三阴性乳腺癌患者的预后,适合开展后续研究。

Fan等<sup>[38]</sup>报道了一项Ⅱ期临床试验,对60名晚期三阴性乳腺癌患者和20名晚期非三阴性乳腺癌患者进行研究。该试验分为Ⅱ<sub>a</sub>期和Ⅱ<sub>b</sub>期2个阶段,阿帕替尼的初始剂量分别为750 mg, qd和500 mg, qd。首要研究终点为PFS,次要研究终点为ORR、临床受益率(clinical benefit rate, CBR)等。结果显示,mPFS和mOS分别为3.8和10.6 mon,ORR和CBR分别为17.5%和37.5%,提示阿帕替尼(初始剂量:500 mg, qd)在乳腺癌治疗中安全可控、疗效确切,可开展后续研究。

#### 3.3 肺癌

Zhang等<sup>[39]</sup>在2012年ASCO大会上展示了一项多中心、随机、对照Ⅱ期临床试验,将135个晚期非鳞癌非小细胞肺癌的患者按2:1的比例随机分为阿帕替尼(750 mg, qd)组和安慰剂组。结果显示,两组的mPFS分别为4.7和1.9 mon( $P<0.0001$ ),DCR分别为68.9%和24.4%( $P<0.0001$ ),缓解率分别为12.2%和0%( $P=0.0158$ ),表明阿帕替尼对晚期肺癌患者有较好的治疗效果,适合开展后续研究。

#### 3.4 肝癌

Qin<sup>[40]</sup>报道了阿帕替尼治疗晚期肝癌的Ⅱ期临

床试验,试验将 121 名患者随机分为 2 组,分别给予阿帕替尼 850 mg, qd( $n=70$ )和 750 mg, qd( $n=51$ ),疾病进展时间(time to progression, TTP)和 OS 分别为首要和次要研究终点。结果显示,两组 mTTP 分别为 4.2 和 3.3 mon, mOS 分别为 9.7 和 9.8 mon。提示阿帕替尼可延长晚期肝癌患者生存期,且 2 种剂量(750 mg, qd 和 850 mg, qd)均可用于开展后续研究。

#### 4 安全性

阿帕替尼临床试验中,受试患者的日剂量为 500~850 mg,整体耐受情况良好,发生率最高的非血液系统不良反应为手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)、高血压和蛋白尿,但通过剂量调整和积极的对症治疗,大多得到缓解<sup>[1, 4, 36-40]</sup>。值得注意的是,在阿帕替尼临床研究中,仍有值得研究的死亡病例报道:2 例晚期乳腺癌患者在阿帕替尼试验中死亡,研究者 Fan 等怀疑其与治疗药物有关<sup>[38]</sup>;另有 1 例晚期胃癌患者在治疗中发生出血和胃穿孔并最终死亡,研究者 Li 等认为与阿帕替尼耐药性的出现和血管新生抑制剂的不良反应相关<sup>[41]</sup>。尽管目前对于阿帕替尼的研究中,鲜有严重出血导致死亡的不良反应报道,但靶向 VEGF/VEGFR 信号通路的血管新生抑制剂(如贝伐单抗)在肿瘤治疗中有增加胃穿孔的可能<sup>[41]</sup>,而进行阿帕替尼的临床试验前,对患者入组标准进行了严格设定,因此该类严重不良反应发生率不高;此外,尽管 VEGF/VEGFR 信号通路的靶向抑制剂在用药前期可有效抑制血管新生,但随后会通过促进缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ )、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)/成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等信号通路激活,促进上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等途径改变肿瘤微环境,诱导肿瘤耐药的形成,并引起肿瘤复发和转移<sup>[42, 43]</sup>。最终表现为一旦患者疾病发生耐药和进展,血管新生抑制剂延长患者 OS 的作用将迅速减弱,该现象在阿帕替尼和雷莫芦单抗的临床研究中也得到了有效验证,其临床研究表明,给药组与对照组 PFS 的差异较 OS 的差异更为显著<sup>[1, 23]</sup>。因此笔者认为,尽管阿帕替尼在临床试验中展现了较好的安全性,但实际应用中仍需对出血等不良反应加以重视,且当患者发生耐药后,必须高度关注患者的疾病进展情况。

#### 5 生物标志物

尽管目前 Roviello 等<sup>[44]</sup>报道称未发现阿帕替尼治疗相关的生物标志物,但其他几项研究表明存在潜在的生物标志物,有助于确定获益人群。上述研究结果提示,基于药物基因组学、药动学和蛋白表达水平,有助于评估和预测阿帕替尼对肿瘤患者的疗效。但是,对于阿帕替尼毒性的生物标志物目前研究较少,有待进一步挖掘。

Hu 等<sup>[37]</sup>对阿帕替尼原型和代谢产物 M<sub>1</sub> 的总暴露量进行考察,PR 患者的谷浓度显著高于 SD、PD 患者( $P=0.032$ ),表明其临床疗效呈剂量依赖性。对肿瘤组织 pVEGFR2 表达量进行分析,结果显示,pVEGFR2 与 PFS 高度相关,pVEGFR2 的表达量越高,PFS 越久( $P=0.014$ ),该研究结果与 VEGF/VEGFR 信号通路其他靶向抑制剂的临床试验结果相符。

Fan 等<sup>[38]</sup>对血浆和组织中多种细胞因子的表达量进行检测,并将年龄、ECOG 评分和是否绝经等协变量纳入考察范围,通过 Cox 回归模型进行分析。结果显示,组织中 pVEGFR2 的高表达( $P=0.013$ )和治疗引发的高血压( $P=0.038$ )为与临床 PFS 相关的 2 个独立因素,提示在晚期乳腺癌患者的临床治疗时,pVEGFR 高表达和临床治疗中继发高血压的患者可能对阿帕替尼更敏感。

Lin 等<sup>[45]</sup>报道了阿帕替尼治疗 1 例 KIF5B-RET 融合突变的肺癌患者,表明阿帕替尼不仅具有抑制血管新生的活性,还可以通过 RET/Src 通路发挥抗肿瘤活性,并提示 KIF5B-RET 可能是阿帕替尼治疗方案的潜在生物标志物。

#### 6 结语

阿帕替尼自 2014 年研发上市以来,在胃癌与其他多种实体肿瘤的临床与临床前研究中取得瞩目成果,能够有效改善患者预后,具有广阔的临床应用前景。然而,虽然治疗效果显著,阿帕替尼的药物作用机制尚存在争议。阿帕替尼是否存在抑制 VEGF 之外的抗肿瘤机制仍有待进一步研究确认。此外,阿帕替尼初步临床(前)应用显示,阿帕替尼药动学参数个体差异大、肿瘤异质性明显,可诱发潜在出血等不良反应,制约了其进一步临床应用。因此,笔者认为阐明阿帕替尼的作用机制,既是实现基础研究向临床研究转化的理论基础,亦是充分了解阿帕替尼有效性与安全性的前提条件。与此同时,运用生物信息学与分析测试方法,发掘与阿帕替尼疗效、预

后、不良反应等相关的生物标志物,可辅助临床诊断,为实现阿帕替尼安全、有效、可控的临床应用,提供新的视角与有力保障。

### 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1): 117-122.
- [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] 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.
- [5] Roskoski R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 62(3): 179-213.
- [6] Folkman J, Merler E, Abernathy C, *et al*. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis [J]. *J Exp Med*, 1971, 133(2): 275-288.
- [7] Sia D, Alsinet C, Newell P, *et al*. VEGF signaling in cancer treatment [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(17): 2834-2842.
- [8] Muller YA, Li B, Christinger HW, *et al*. Vascular endothelial growth factor: crystal structure and functional mapping of the kinase domain receptor binding site [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(14): 7192-7197.
- [9] Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, *et al*. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition [J]. *Cell signal*, 2007, 19(10): 2003-2012.
- [10] Olsson AK, 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.
- [11] Vesely DL. Family of peptides synthesized in the human body have anticancer effects [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(4): 1459-1466.
- [12] Koch S, Tugues S, Li X, *et al*. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors [J]. *Biochem J*, 2011, 437(2): 169-183.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Zhou N, Liu C, Hou H, *et al*. Response to apatinib in chemotherapy-failed advanced spindle cell breast carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 72373-72379.
- [16] 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.
- [17] Ilson DH. Targeting the vascular endothelial growth factor pathway in gastric cancer: a hit or a miss? [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1431-1432.
- [18] Moehler M, Mueller A, Hartmann JT, *et al*. An open-label, multicentre biomarker-oriented AIO phase II trial of sunitinib for patients with chemo-refractory advanced gastric cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(10): 1511-1520.
- [19] Bang YJ, Kang YK, Kang WK, *et al*. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(6): 1449-1458.
- [20] Yi JH, Lee J, Lee J, *et al*. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(9): 1469-1474.
- [21] Martin-Richard M, Gallego R, Pericay C, *et al*. Multicenter phase II study of oxaliplatin and sorafenib in advanced gastric adenocarcinoma after failure of cisplatin and fluoropyrimidine treatment. A GEMCAD study [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(6): 1573-1579.
- [22] Sun W, Powell M, ODwyer PJ, *et al*. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18): 2947-2951.
- [23] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, *et al*. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30): 3968-3976.
- [24] Shen L, Li J, Xu J, *et al*. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study) [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1): 168-176.
- [25] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, *et al*. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 31-39.
- [26] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, *et al*. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235.

- [8] Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, *et al.* Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms [J]. *Gut*, 2008, 57(11):1616-1627.
- [9] Zheng L, Chen J, Ma Z, *et al.* Capsaicin enhances anti-proliferation efficacy of pirarubicin via activating TRPV1 and inhibiting PCNA nuclear translocation in 5637 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1):881-887.
- [10] Wu TT, Peters AA, Tan PT, *et al.* Consequences of activating the calcium-permeable ion channel TRPV1 in breast cancer cells with regulated TRPV1 expression [J]. *Cell Calcium*, 2014, 56(2):59-67.
- [11] Miao X, Liu G, Xu X, *et al.* High expression of vanilloid receptor-1 is associated with better prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 186(1):25-32.
- [12] Lazzeri M, Vannucchi MG, Spinelli M, *et al.* Transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) expression changes from normal urothelium to transitional cell carcinoma of human bladder [J]. *Eur Urol*, 2005, 48(4):691-698.
- [13] Bode AM, Cho YY, Zheng D, *et al.* Transient receptor potential type vanilloid 1 suppresses skin carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3):905-913.

[收稿日期] 2017-12-01 [修回日期] 2018-01-04

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 107 页)

- [27] Tarazona N, Gambardella V, Huerta M, *et al.* Personalised treatment in gastric cancer: myth or reality? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(7):41.
- [28] Park DJ, Thomas NJ, Yoon C, *et al.* Vascular endothelial growth factor a inhibition in gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1):33-42.
- [29] Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, *et al.* Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVA-GAST randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2119-2127.
- [30] Tong XZ, Wang F, Liang S, *et al.* Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs in side population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(5):586-597.
- [31] Mi YJ, Liang YJ, Huang HB, *et al.* Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20):7981-7991.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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):31-37.
- [35] Yu M, Gao Z, Dai X, *et al.* Population pharmacokinetic and covariate analysis of apatinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in healthy volunteers and patients with solid tumors [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(1):65-76.
- [36] Hu X, Cao J, Hu W, *et al.* Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:820.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Zhang L, Shi M, 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 suppl):7548.
- [40] Qin S. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase II randomized, open-label trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 suppl):4019.
- [41] Li XF, Tan YN, Cao Y, *et al.* A case report of gastrointestinal hemorrhage and perforation during apatinib treatment of gastric cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39):e1661.
- [42] Ding C, Zhang C, Zhang M, *et al.* Multitarget inhibitors derived from crosstalk mechanism involving VEGFR2 [J]. *Future Med Chem*, 2014, 6(16):1771-1789.
- [43] Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, *et al.* Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: Antiangiogenesis revisited [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):167-170.
- [44] Roviello G, Ravelli A, Fiaschi AI, *et al.* Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(8):887-892.
- [45] Lin C, Wang S, Xie W, *et al.* Apatinib inhibits cellular invasion and migration by fusion kinase KIF5B-RET via suppressing RET/ Src signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37):59236-59244.

[收稿日期] 2017-11-05 [修回日期] 2018-01-09

[本文编辑] 李睿旻