

甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期肝癌的研究进展

江慢迪, 孙志为*

云南省第一人民医院 云南昆明

【摘要】甲磺酸阿帕替尼为中国研发的抗血管生成靶向药,抑制 VEGFR-2,破坏了其与酪氨酸激酶 ATP 间的结合,导致酪氨酸激酶无法被激活,达到阻止恶性肿瘤血管形成的功效。此文总体概述与阿帕替尼治疗末期肝癌相关的基本和临床科学研究工作的现况与发展,使之后的研究有所参照。

【关键词】阿帕替尼; 原发性肝癌; 现状及进展

Research progress in the treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Apatinib Mesylate

Mandi Jiang, Zhiwei Sun*

First People's Hospital of Yunnan Province Kunming, Yunnan

【Abstract】 Apatinib Mesylate, an anti-angiogenic target drug developed in China, inhibits VEGFR-2 and destroys its binding to tyrosine kinase AT-P, thus preventing tyrosine kinase from being activated and preventing malignant tumor angiogenesis. This article gives a general overview of the current status and development of basic and clinical research related to the treatment of advanced liver cancer with Apatinib, so as to provide references for future studies.

【Keywords】 Apatinib; Hepatocellular Carcinoma; Study and Development

前言

现阶段世界致死病症中,因肝癌疾病而葬生的例数位居第二。原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的早期患者并无典型病症但是恶性程度很高,当病患显现出病症并就医时已经进入中后期阶段,诊治后很难获得令人满意的效果。治疗首选外科手术(肝切除术等),之外一部分病患可选用非手术局部疗法包括介入、射频消融疗法及放疗等。即使可以进行外科手术和非手术局部疗法,复发机率也较高。对于非手术指征以及治疗后复发转移者,须采用姑息性系统疗法。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是治疗 HCC 的有效方法,也是目前正推广的一种疗法,其主要的原理是使用栓塞剂来封闭恶性肿瘤主要的供血血管,减少或阻断肿瘤的血液供应,引发恶性肿瘤缺血缺氧的坏死。正常肝组织供血多由门静脉完成,而肝恶性肿瘤供血多由肝动脉完成,故 TACE 疗法更对地针对恶性肿瘤组织发挥作用^[1],若 TACE 辅以局部化疗药品治疗,药品浓度升高,更

强地破坏恶性肿瘤细胞。TACE 疗法能明显地抑制肿瘤生长,且不良反应发生率较低,故在中晚期 HCC 病患中颇受欢迎。在 TACE 治疗过程中,肿瘤组织原有血供受到阻碍,接着出现缺血缺氧状态,这有可能会激发恶性肿瘤细胞调控开始,肿瘤新生血管生成也增多,无法出现预期效果。若联合使用抗血管生成药,这一情况可能发生逆转^[2]。

阿帕替尼是中国自主研发的靶向药,在实际临床使用中已产生较好的临床疗效^[3]。阿帕替尼的作用主要有以下几个方面:(1)通过抑制血管内皮细胞增殖实现抑制新生血管形成的作用。(2)通过阻断 VEGF 的作用来实现 VEGF 对树突状细胞(DC 细胞)分泌功能的抑制作用的解除,来实现免疫系统继续攻击恶性肿瘤的作用。(3)通过抑制 VEGFR-2 下游的磷酸化激酶来实现肿瘤细胞对铂类药物敏感度的增加。TACE 疗法产生缺血缺氧的微环境会使恶性肿瘤组织 VEGF 及涉及因子高度表达,在缺血缺氧时,肿瘤生长减慢,对化疗药物的敏感度降低,此与阿帕替尼的作用有着密切的联系。阿帕替尼能

*通讯作者: 孙志为

够抑制新生血管形成, 但其不能作用于已成形的血管; 而 TACE 能够栓塞已形成血管, 却不能作用于新生血管, 当两者联合应用时能够相互弥补各自的不足, 协同作用, 增强效果^[4]。

1 药理与药物代谢动力学研究

1.1 药理

甲磺酸阿帕替尼 ($C_{24}H_{23}N.CH_4SO_3$), 命名: N-[4-(氰基环戊基)苯基][2-[(4-吡啶甲基)氨基](3-吡啶)]甲酰胺, 其通过相对特异性竞争细胞内与 VEGFR-2 的 ATP 结合位点, 阻止下游信号传递, 充分起到抗恶性肿瘤血管形成的效用^[5]。

1.2 药品在人体内的代谢情况

阿帕替尼口服后平均约 2.9h 后可达血浆峰值浓度(C_{max}), 而且可吸收程度不受食物的影响。阿帕替尼多依赖还原性辅酶 II 在肝内进行氧化分解。人体内的主要代谢方式包括吡啶-2,5-N-氧化化学反应、N-去烷基化化学反应、环戊基-3-羟基化化学反应及脱氧反应等, 最终会产生几种主要代谢物, 当中顺式-3-羟基-阿帕替尼-O-葡萄糖苷酸 (M9-2) 的稳态下暴露量为药物原形时暴露量的 125%, 在代谢物中不能忽略。另外, 顺式-3-羟基阿帕替尼(M1-1)是阿帕替尼发挥其抗血管生成作用的重要一环^[6]。药物代谢过程中尚未发现显著性别方面的差异。

另外有科学研究注意到, 阿帕替尼在人体内、外科学实验中代谢特点有所不同, 人体内科学实验中 M1-1 的产出相对多, 但在体外人肝微粒体孵化实验中却是以 M1-2 居多, 涉及过程不清楚, 需进一步科学研究^[7]。

1.3 药品的排出

阿帕替尼排出量平均值约为给药剂量的(76.8±14.9)%, 其中(69.8±16.1)%药物由粪便排出, (7.02±1.77)%由尿排出; 59%口服剂量药品结构上未转变由粪便排泄, 在尿液中未检出药物原形成分; 药物排泄也尚未发现显著性别不同^[8]。

2 临床前的研究

2.1 对新生血管的抑制作用

只需 1 微摩尔/升的阿帕替尼即可抑制人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)管腔的形成, 这是通过抑制 HUVEC 的移动实现的。此外, 阿帕替尼还可以对鼠颈动脉环周围微血管生长产生明显抑制效果, 这些效果类似舒尼替尼的效用^[9]。

2.2 对恶性肿瘤细胞生长的抑制作用来促成恶性肿瘤细胞死亡

阿帕替尼具有广泛的抗肿瘤效用, 在多种恶性肿瘤细胞实验里显露出确切的抗肿瘤生长特点。在肝癌层面, 姜增凯等^[10]注意到阿帕替尼抑制人肝癌细胞株 HepG2 的生长和移动的表达是通过上调 RNA 在 p53、caspase-3 等的形式上来实现的; 杨朝旭等^[11]注意到阿帕替尼抑制多种肝癌细胞增殖的效用与细胞本身的 VEGFR-2 表达水平有正相相关。阿帕替尼使细胞周期发生转变的作用是通过影响细胞周期调定点蛋白的表达来实现的。在其他类型恶性肿瘤层面, Peng 等^[12]注意到阿帕替尼抑制肝外胆管癌细胞的增殖作用是通过切断肝外胆管癌细胞内的 VEGF 信号通路的自分泌过程来实现的; 梁树等^[13]注意到阿帕替尼抑制白血病细胞 HL-60 细胞的增殖作用是通过下调 Akt/Erk1/2 信号通路的表达来实现的。

2.3 多药耐药(MDR)

ATP 结合盒式蛋白(ABC)蛋白大家族可以弱化药物的细胞毒效用, 其通过把化学治疗药品从细胞内排出来实现, ABC 转运体引发 MDR^[14-15]。根据相似的基因序列, 现已确实 49 种 ABC 的转运体^[16], 发现 ABCB1 和 ABCC1 等是恶性肿瘤细胞发生 MDR 的关键因素。

2.4 和另外抗肿瘤药品的共同作用

林岩^[17]把阿帕替尼(200mg/kg)和榄香烯用于小鼠肝癌 H22 皮下移植瘤模型的治疗, 结果显示抑瘤率降低, 药物相互间的作用显现出拮抗效用, 所以研究者得出结论: 阿帕替尼和榄香烯注射液一起使用不能使抗肿瘤活性增加。联合用药有一定程度的药品选择的必要性, 需展开一步步的筛选。现今阿帕替尼与细胞毒化疗药品的联合用药的科学研究仍处于初步开展阶段, 实验数据十分不充分, 之后相关的科学研究更进一步的进行不可或缺。

3 肝癌临床研究

3.1 不同剂量的阿帕替尼治疗肝癌的效果比较

秦叔逵等^[18]积极展开了针对 HCC 的 II 期多中心研究工作, 表明口服阿帕替尼(850mg 和 750mg 剂量组)在基本状况尚可的 HCC 患者中临床有效率基本一致: 850mg 和 750mg 组的 mTTP 与 mOS 均无明显不同(4.2 个月 vs.3.3 个月, $P>0.05$; 9.7 个月

vs.9. 8 个月, $P>0.05$); 两组 DCR 分别为 48. 6%、37. 3%($P>0.05$), ORR 分别为 8. 6%、0($P>0.05$); 两组不良事件发生率大致相同。考虑到肝癌患者大多有基础肝病, 之后研究工作的阿帕替尼口服量建议为 750mg qd。

3.2 阿帕替尼与索拉非尼比较

抗血管生成药品在肝癌治疗的领域持续发展, 索拉非尼早就在包括中国在内的 180 多个国家 / 地区准许上市, 属一线药物。上述阿帕替尼治疗肝癌的 II 期研究结果与索拉非尼的 II 期相比并不逊色^[19], 两者 mTTP 大致相同, 而阿帕替尼的 mOS 还具备相对占有优势。索拉非尼是多激酶抑制剂^[20], 阿帕替尼则是 VEGFR-2 抑制剂, 阿帕替尼与 VEGFR-2 酪氨酸激酶结合的亲和性高达 10 倍^[21]。阿帕替尼的靶向结合率较高, 早期应用可使体内 VEGFR 水平在 TACE 术后得到较快的控制, 由此很大程度上会带来更好的联合作用。

3.3 阿帕替尼与局部治疗、系统化疗等多种手段相结合的效果

Kou^[22]等报道 1 例晚期 HCC 患者在使用肝动脉栓塞治疗(TACE)和化疗期间联合口服 500mg 阿帕替尼, 患者在 7 个周期系统疗法完结后恶性肿瘤体积变小突出, 血清 AFP 指标大大降低, 根据 RECIST 国际标准评价其功效为部分缓解 (PR), 无进展生存时间 (PFS) 为 8 个月; 黎启菊^[23]积极展开了肝动脉灌注吉西他滨后栓塞联合阿帕替尼治疗晚期肝癌的功效以及存活质量研究, 结果表明: 此疗法总有效率干预组为 84.8%、对照组为 54.5%, 生存质量干预组较高, $P<0.05$ 。两组的毒副反应均在对症治疗有所减轻, 较高的用药安全性, 较高的生存质量; 万源^[24]等开展了关于载药微球栓塞 (DEB-TACE) 联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期 HCC 的近期疗效的研究, 患者均使用 HepaSphere 载药微球进行栓塞并均使用阿帕替尼联合治疗, 栓塞技术成功率为 100%。分析 11 例患者 AFP 并对治疗反应进行影像学评价, 根据 RECIST, mRECIST 及 EASL 标准, 客观缓解率 (ORR) 分别是 36.4%、63.6%、72.7%, 疾病控制率 (DCR) 分别为 90.7%、72.7%、81.8%。本组病例均采用 DEB-TACE 疗法替代 C-TACE, 去除了病灶内碘油的沉积对存活恶性肿瘤评价的干扰, 故可以更清楚地显现恶性肿瘤残

留病变的情况。此研究的肝功能随访数据指出, DEB-TACE 后患者均能在 4-8 周内肝功能完全恢复到术前水平。专家提出: DEB-TACE 为可评价可重复性更高的 TACE 治疗技术, 更适合在中晚期病例中使用^[25]。综上所述阿帕替尼可与局部治疗、系统化疗等多种手段结合以提升功效。

3.4 阿帕替尼与中医的结合

马耀凯等^[26]展开了健脾解毒方联合甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期原发性肝癌临床疗效的研究, 研究根据合理扶正, 适当祛邪的原则, 采用以健脾为基础的健脾解毒方联合甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期 HCC, 研究显示中药组及联合组可明显提高患者 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、NK 细胞水平 ($P<0.05$), 从而增强患者自身的免疫功能, 进一步发挥机体抗肿瘤的能力, 继而降低 AFP 水平, 并有效减轻了阿帕替尼不良反应的发生率, 达到了协同增效减毒的目的, 取得了良好的临床疗效。

4 药物安全性与耐受性

阿帕替尼的常见的不良反应包含白血液学方面和非血液学方面, 有些病患还可因疾病进展出现肝衰竭^[18]。

抑制血管内皮生成可能导致高血压的发生, 作用在血管平滑肌的 NO 释放减少, 诱发血管收缩, 进而使血压升高^[27]。此类药物最常见的不良反应是高血压。I 期研究工作中, 服用阿帕替尼者高血压的总发生率为 69.5%, 其中 3~4 级为 6.5%; 但之后 II、III 期研究工作中高血压的总发生率有所降低^[8]。

血管通透性的调节的改变可能引起蛋白尿的发生^[28]。当肾小球滤过膜通透性增加, 蛋白质在肾小球滤液中增多, 肾小管重吸收能力不能代偿, 肾性蛋白尿发生。I 期研究工作中, 服用阿帕替尼者蛋白尿的发生率为 34.8%, 其中 3~4 级的发生率为 13%; 在之后 II、III 期研究工作中蛋白尿总发生率均少于一半^[8]。

阿帕替尼阻断信号通路, 内皮细胞与血管修复功能受影响可能引起手足皮肤反应 (HFSR)^[29]。HFSR 特征性表现为两侧手足弯曲处皮肤角化, 受力处甚是突出, 此外手足形态变化 (红斑、肿胀、起疱、皲裂等), 手足感觉障碍 (麻木感、烧灼感等)。I 期研究工作中, HFSR 的总发生率是 45.6%, 在之

后 II、III 期研究工作中发生率均低于一半^[8]。

除了上述常见的不良反应以外, 其他不良反应还有出血、乏力、腹泻、感染、呼吸困难、声音嘶哑、皮肤白化症以及皮疹等, 但均程度轻微、可控, 经过对症治疗后可缓解。而在真实世界的临床实践中, 任何不良反应均有可能导致治疗中止, 严重者甚至会引起患者死亡。赵成龙^[30]报道了 1 例阿帕替尼致患者出血的病例, 黑便发生在服药半个月后。杨晓瑞^[31]报道了 1 例阿帕替尼致患者出血的病例, 休克发生在服用 10 天后。仍需更进一步地进行非干涉性的大样本观察研究。

需要注意, 脱靶效应^[32]也可导致药物产生一定的毒副作用。所以怎样筛选出更为精准的生物学靶点应成为下一步研究的热点之一。现有学者^[33]对 ECOG 评分、恶性肿瘤组织 VEGF 表达和阿帕替尼临床疗效间的相关性展开研究, 得出结论, 患者最终的 DCR 与以上指标均有相关性, 但上述论点尚需大样本临床研究证明。

5 小结

阿帕替尼通过抑制 VEGFR-2 的酪氨酸激酶, 阻止下游信号传导进而产生高效的抗肿瘤血管生成的效果。一系列临床试验已证实阿帕替尼在 HCC 等多种恶性肿瘤的使用中均显现相对较高的疗效。关于阿帕替尼的研究多数样本量小, 且尚未找出精确生物学靶点来预知临床效果, 故仍需大量临床研究验证。

有关阿帕替尼的研究学习, 仍需解决以下几个问题: (1) 如何使用高新技术手段, 更深层次探究相关生物标记物, 从而达到精准化分子靶向疗法。

(2) 如何使阿帕替尼与手术、系统化疗、放疗、其他分子靶向药物、中医或免疫治疗等相结合, 寻求最佳的联合方案, 进而提高临床疗效, 降低不良反应的发生率。虽然有部分学者已进行了初步的探究, 但尚缺少更高级别的临床研究依据, 需研究人员在此投入更多的关注。(3) 如何使阿帕替尼的效果与安全得到平衡。阿帕替尼引起的不良反应发生率较高, 虽大部分情况可逆, 但仍有一些病患因不能耐受而停止服用甚至死亡^[8]。(4) 患者在使用阿帕替尼后虽有部分病灶内部有变性坏死和形成空洞等影像学改变, 但是病灶体积的缩小程度却不明显^[34-35]。因此若仅使用实体瘤疗效评价标准 (RECIST 标准)

不能更好地反映药品功效。相比之下, 欧洲肝脏研究协会标准 (EASL) 及改良疗效评价标准 (mRECIST 标准) 更精准^[24]。

参考文献

- [1] Wu H, Ding ZH, Hu DQ, et al. Central role of lactic acidosis in cancer cell resistance to glucose deprivation-induced cell death[J]. *J Pathol*, 2012, 227(2): 189-199.
- [2] 金鑫荔, 卢伟. TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2017, 14(4): 200-204.
- [3] 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.
- [4] 杨庆, 潘松松, 施昌盛, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌的效果及对患者血清 VEGF 和 MMP-9 的影响[J/CD]. *中华介入放射学电子杂志*, 2019, 7(2): 111-116.
- [5] Chen P, Iruela Arispe L, Lou L, et al. VEGFR inhibitor YN968D1 xenograft dose response studies against human colon cancer Ls174t and HT29[J]. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 2006, 47(9): 1764-1769.
- [6] 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): 1195-121.
- [7] 丁玉芳, 陈笑艳, 谢岑, 等. UPLC/Q-TOFMS 法检测和鉴定阿帕替尼在肿瘤患者血浆和尿中代谢产物[C/OL]. 北京: 2011 年中国药学会暨第 11 届中国药师周, 2011[2016-10-12]. <http://cpfd.cnki.cn/Article/CPFDT0TAL-YY-WS201111002396.htm>.
- [8] 冯久桓, 秦叔逵, 王琳. 甲磺酸阿帕替尼的研究现状与进展[A]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(4): 345-356.
- [9] Tian S, Quan HT, Xie CY, 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*, 102(7): 1374-1380.
- [10] 姜增凯, 叶晓歌, 陈琴华. 阿帕替尼对肝癌细胞增殖和迁移能力的影响研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(15): 1422-1424.
- [11] 杨朝旭, 孙飘扬, 秦叔逵. 小分子 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼对肝癌细胞的抑制作用及其机制的研究[C/OL]. 北京: 第十五届全国临床肿瘤学大会暨 2012CSCO 学术年, 2012 [2016-10-15].
<http://d.wanfangdata.com.cn/Conference/7981174>.
- [12] Peng S, Zhang YY, Peng H, et al. Intracellular autocrine VEGF signaling promotes EBDC cell proliferation, which can be inhibited by Apatinib[J]. *Cancer Letters*, 2016, 373(2): 193-202.
- [13] 梁树, 童秀珍, 符立悟. 小分子酪氨酸激酶抑制剂 Apatinib 对白血病 HL-60 细胞株抑制增殖作用及机制 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(5): 871-874.
- [14] Ozben T. Mechanisms and strategies to overcome multiple drug resistance in cancer[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(12): 2903-2909.
- [15] Percz-Tomas R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(16): 1859-1876.
- [16] Szakacs G, Paterson JK, Ludwig JA, et al. Targeting multidrug resistance in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(3): 219-234.
- [17] 林岩. 榄香烯注射液联合甲磺酸阿帕替尼抗肝癌的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [18] 秦叔逵, 白玉贤, 欧阳学农, 等. 阿帕替尼一线治疗晚期肝细胞癌的前瞻性、随机、开放、全国多中心 II 期临床试验[A]. 南京 南京中医药大学附属八一医院全军肿瘤中心 中山大学学报 2017.
- [19] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4293-4300.
- [20] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14): 2117-2127.
- [21] Sui P, Zhang Y, Hong P, et al. Intracellular autocrine VEGF signaling promotes EBDC cell proliferation, which can be inhibited by Apatinib [J]. *Cancer Letters*, 2016, 373(2): 193-202.
- [22] Kou BS, Zhang Y, Shao WB, et al. Significant efficacy and well safety of apatinib in an advanced liver cancer patient: a case Report and literature review [J/OL]. *Oncotarget*, 2017 [2017-02-15].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28103584>.
- [23] 黎启菊. 肝动脉灌注吉西他滨后栓塞联合甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝癌的疗效及生存质量分析[A]. 四川凉山彝族自治州第一人民医院肿瘤科 医学前沿 2018.
- [24] 万源, 陈斌, 李楠, 等. 载药微球栓塞联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效[A]. 广州 中山大学附属第一医院放射介入科, 2019.
- [25] Johannes L, Katarina M, Thomas V, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(1): 41-52.
- [26] 马耀凯, 方世明, 陈龄. 健脾解毒方联合甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期原发性肝癌临床疗效[A]. 河北中医. 1002-2619(2018)11-1682-05.
- [27] 杨柳青, 陈映霞, 秦叔逵, 等. 肿瘤抗血管生成药物致高血压的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(7): 603-607.
- [28] 马兴群, 成远, 陈映霞. VEGF 信号通路抑制剂相关蛋白尿的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(4): 357-362.
- [29] McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al. Regorafenib associated hand foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2017-2026.
- [30] 赵成龙, 傅昌芳. 阿帕替尼致消化道出血[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(100): 221.
- [31] 杨晓瑞, 梁明杰, 王伟兰. 从 1 例溃疡型胃癌患者

- 上消化道出血探讨抗血管生成药物的安全应用[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(5): 280-283.
- [32] Daniel GR. On-target and off-target-based toxicologic effects[J]. Toxicol Pathol, 2013, 41(2): 310-314.
- [33] 贾卡. 甲磺酸阿帕替尼疗效预测因子的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [34] 张宁刚, 王育生. 甲磺酸阿帕替尼片治疗原发性肝癌肺转移 1 例报道 [J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(10): 913-915.
- [35] 涂艳, 彭枫, 罗德云. 阿帕替尼治疗直肠癌肺转移有效 1 例报告[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(5): 818.

收稿日期: 2020 年 12 月 2 日

出刊日期: 2020 年 12 月 30 日

引用本文: 江慢迪, 孙志为, 甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期肝癌的研究进展[J]. 国际医药研究前沿, 2020, 4(1): 1-6.

DOI: 10.12208/j.imrf.20200001

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2020 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS