

# 阿帕替尼治疗乙型病毒性肝炎相关性晚期肝细胞癌的疗效观察

张伟 苏方 汪子书

蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科 233004

通信作者:汪子书,Email: wzshahbb@163.com

**【摘要】** 目的 观察阿帕替尼治疗乙型病毒性肝炎相关性晚期肝细胞癌的临床疗效。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 5 月蚌埠医学院第一附属医院收治的 72 例乙型病毒性肝炎相关性晚期肝细胞癌患者的临床资料,其中 37 例患者口服阿帕替尼治疗,为阿帕替尼组,35 例患者应用 FOLFOX4 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)姑息性化疗,为 FOLFOX4 组。比较两组患者的客观缓解率、疾病控制率、血清甲胎蛋白变化、临床症状改善率、Karnofsky 功能状态(KPS)评分改善率、中位无进展生存期、中位总生存期及不良反应发生率。结果 阿帕替尼组患者的客观缓解率为 27.03% (10/37),高于 FOLFOX4 组的 17.14% (6/35),但差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.017, P = 0.313$ );阿帕替尼组患者的疾病控制率为 64.86% (24/37),高于 FOLFOX4 组的 48.57% (17/35),但差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.948, P = 0.163$ )。治疗 16 周后,阿帕替尼组患者的血清甲胎蛋白水平为(280 ± 20)ng/ml,显著低于 FOLFOX4 组的(450 ± 20)ng/ml,差异有统计学意义( $t = 36.049, P < 0.001$ );阿帕替尼组患者的 KPS 评分改善率为 86.49% (32/37),明显优于 FOLFOX4 组的 57.14% (20/35),差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.720, P = 0.006$ );阿帕替尼组患者的临床症状改善率为 72.97% (27/37),明显优于 FOLFOX4 组的 42.86% (15/35),差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.712, P = 0.010$ )。阿帕替尼组患者的中位无进展生存期为 6.2 个月,较 FOLFOX4 组的 2.8 个月明显延长,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.815, P = 0.028$ );阿帕替尼组患者的中位总生存期为 10.9 个月,较 FOLFOX4 组的 6.6 个月明显延长,差异有统计学意义( $\chi^2 = 26.429, P < 0.001$ )。阿帕替尼的不良反应主要为高血压、蛋白尿及手足综合征,FOLFOX4 方案的不良反应主要为白细胞减少、神经毒性及肝功能损害;两组不良反应多数为 1 或 2 级,给予对症治疗后得到缓解和改善。结论 阿帕替尼治疗乙型病毒性肝炎相关性晚期肝细胞癌安全有效,能够明显延长患者的生存期,明显提高患者生命质量和改善其临床症状。

**【关键词】** 癌,肝细胞;乙型肝炎;疗效;阿帕替尼

基金项目:国家自然科学基金(81702450)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.006

## Effects of apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B

Zhang Wei, Su Fang, Wang Zishu

Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

Corresponding author: Wang Zishu, Email: wzshahbb@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B. **Methods** The clinical data of 72 patients with advanced hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2015 to May 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 37 patients were treated with apatinib once a day, as apatinib group; 35 patients were treated with FOLFOX4 (oxaliplatin + calcium folinate + 5-fluorouracil) palliative chemotherapy, as FOLFOX4 group. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), serum alpha fetal protein (AFP), improvement of clinical symptoms, Karnofsky functional status (KPS) score improvement rate, median progression-free survival (PFS), median overall survival (OS), and the incidence of adverse reactions from both groups were contrastively analyzed. **Results** The ORR of apatinib group (27.03%, 10/37) was higher than that of FOLFOX4 group (17.14%, 6/35), and DCR (64.86%, 24/37) was also higher than that of FOLFOX4 group (48.57%, 17/35). However, there were no

significant difference in ORR and DCR between the two groups ( $\chi^2 = 1.017, P = 0.313; \chi^2 = 1.948, P = 0.163$ ). After 16 weeks of treatment, serum AFP of apatinib group [(280 ± 20) ng/ml] was significantly lower than that in FOLFOX4 group [(450 ± 20) ng/ml,  $t = 36.049, P < 0.001$ ]. Improvement rate of KPS score (86.49%, 32/37) was significantly more than that of FOLFOX4 group (57.14%, 20/35;  $\chi^2 = 7.720, P = 0.006$ ). Improvement rate of clinical symptoms (72.97%, 27/37) was significantly more than that of FOLFOX4 group (42.86%, 15/35;  $\chi^2 = 6.712, P = 0.010$ ). The mean PFS of apatinib group was 6.2 months, which was significantly longer than that of FOLFOX4 group (2.8 months,  $\chi^2 = 4.815, P = 0.028$ ). The mean OS of apatinib group was 10.9 months, which was significantly longer than that of FOLFOX4 group (6.6 months,  $\chi^2 = 26.429, P < 0.001$ ). In apatinib group, the main adverse reactions were hypertension, proteinuria and hand-foot syndrome; and in FOLFOX4 group, the main adverse reactions were leukopenia, neurotoxicity and liver function damage. Moreover, the adverse reactions in both groups were mostly 1 or 2 grade, which could be relieved or improved through symptomatic treatment. **Conclusion** Apatinib is safe and effective in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B. It can significantly prolong the life of patients and improve the quality of life and the clinical symptoms of patients.

**【Key words】** Carcinoma, hepatocellular; Hepatitis B; Efficacy; Apatinib

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81702450)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.006

我国的原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者多合并有乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎以及肝硬化等肝病背景,而且被确诊时往往已处于局部晚期或远处转移,失去了手术和介入治疗等局部治疗机会,自然生存期约 3~4 个月,预后较差。对于晚期 HCC 的治疗方法,主要有系统性化疗、分子靶向药物治疗、免疫治疗以及中医药治疗等。《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》<sup>[1]</sup> 推荐 FOLFOX4 化疗方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)为治疗晚期 HCC 的常用系统性治疗方案,也是临床上认可度较高的治疗原发性 HCC 的化疗方案<sup>[2]</sup>,但系统性化疗的客观缓解率较低,且不良反应较多。目前以索拉非尼为主的分子靶向治疗已成为晚期 HCC 的标准治疗方案<sup>[3]</sup>,但索拉非尼对晚期 HCC 患者的生存获益不明显,而且价格昂贵,导致其临床应用受到很大的限制。

大多数 HCC 是典型的富血管恶性肿瘤,其发生、发展、转移以及侵袭与血管生成密切相关。血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 与 HCC 的发生、发展及预后密切相关<sup>[4]</sup>。阿帕替尼 (apatinib, YN968D1) 是一种新型小分子 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂,高度选择性地抑制 VEGFR-2 的酪氨酸激酶活性,阻止 VEGFR-2 介导的下游信号转导<sup>[5]</sup>,抑制肿瘤血管生成,抑制肿瘤细胞生长以及促进肿瘤细胞凋亡,从而达到抗肿瘤的作用。本研究观察阿帕替尼治疗乙型肝炎相关性晚期 HCC 的临床疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科 2015 年

1 月至 2017 年 5 月期间收治的初治乙型病毒性肝炎相关性晚期 HCC 患者,共 72 例。所有病例都是经病理学诊断标准或临床诊断标准确诊的晚期 HCC,并同时满足以下标准:乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 阳性;Karnofsky 功能状态 (KPS) 评分  $\geq 70$  分;肝癌巴塞罗那 (BCLC) 分期为 C 期;肝功能为 Child-Pugh A 级;合并高血压病的患者在抗肿瘤治疗前需达到收缩压  $< 150$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 及舒张压  $< 100$  mm Hg;既往未接受过系统性化疗和分子靶向药物治疗。本研究经医院伦理委员会审批通过。依据患者的治疗方案将患者分为阿帕替尼组 37 例和 FOLFOX4 组 35 例。两组患者均为无法或不愿意进行手术、介入治疗以及放疗的患者。阿帕替尼组患者口服阿帕替尼片治疗;FOLFOX4 组应用 FOLFOX4 方案姑息性化疗。患者主要临床症状包括肝区隐痛、乏力纳差、上腹部饱胀。两组患者的性别、年龄、临床症状、KPS 评分、甲胎蛋白水平、肿瘤长径总和以及肿瘤负荷差异均无统计学意义,见表 1。

### 1.2 方法

《HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议》中提出,若乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 相关性 HCC 患者检测 HBV DNA 阳性,均口服恩替卡韦抗病毒治疗<sup>[6]</sup>。临床研究推荐单药阿帕替尼剂量和用法为 750 mg, 1 次/d, 口服<sup>[7]</sup>。抗肿瘤治疗前检查心电图、胸腹部螺旋 CT 平扫及增强、血常规、肝肾功能电解质、血清甲胎蛋白以及 HBV DNA,作为基线资料;之后每 2 周定期复查。FOLFOX4 组所有患者均接受标准 FOLFOX4 方案姑息性化疗,即奥沙利

**表 1** 72 例初治的乙型病毒性肝炎相关性晚期 HCC 患者的临床资料

临床资料	阿帕替尼组 (n = 37)	FOLFOX4 组 (n = 35)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	50.40 $\pm$ 2.20	49.60 $\pm$ 2.55	-1.427	0.158
性别(例)				
男	25	21	0.447	0.504
女	12	14		
临床症状(例)				
肝区隐痛	23	20	1.040	0.594
上腹部饱胀	8	6		
乏力纳差	6	9		
KPS 评分(例)				
70 ~ 90	32	29	0.183	0.669
> 90	5	6		
甲胎蛋白(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	530 $\pm$ 20	540 $\pm$ 25	1.879	0.064
肿瘤长径总和(cm, $\bar{x} \pm s$ )	6.92 $\pm$ 2.87	7.30 $\pm$ 2.46	0.602	0.549
肿瘤负荷(例)				
门静脉侵犯	13	10	0.356	0.551
肝外转移(肺、淋巴结)	24	25		

注: HCC 为肝细胞癌; KPS 评分为 Karnofsky 功能状态评分; FOLFOX4 方案为奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶

铂 85 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 2 h, 第 1 ~ 2 天; 5-氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 继以 5-氟尿嘧啶 600 mg/m<sup>2</sup>, 持续静脉滴注 22 h, 第 1 ~ 2 天。每 2 周重复, 4 周为 1 个周期, 共 4 个周期。化疗前常规应用昂丹司琼预防呕吐。注意观察 FOLFOX4 组患者 HBV 的激活, 检测 HBV DNA。阿帕替尼组患者给予阿帕替尼片, 初始剂量为 750 mg, 餐后服用, 1 次/d, 共 16 周。当患者发生与奥沙利铂、5-氟尿嘧啶及阿帕替尼相关的不良反应, 如呕吐、中性粒细胞减少、高血压、蛋白尿、手足综合征以及肝损害等, 需要及时处理; 不能耐受时, 根据不良反应程度调整剂量或者停药。应用阿帕替尼 1 个月或化疗 2 周期后评价临床疗效。

### 1.3 观察指标

观察两组患者的客观缓解率、疾病控制率、血清甲胎蛋白的变化、生命质量改善率、临床症状改善率、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)、中位总生存期(overall survival, OS)以及不良反应。

### 1.4 近期疗效评价

1.4.1 疗效评价: 采用最新修订的实体瘤疗效评价标准(mRECIST), 分为 ① 完全缓解(complete response, CR): 所有靶病灶动脉期强化消失; ② 部分缓解(partial response, PR): 所有目标病灶的长径总和

减少  $\geq 30\%$ ; ③ 疾病进展(progressive disease, PD): 所有目标病灶的长径总和增加  $\geq 20\%$ , 并且长径总和增加的绝对值  $> 15$  mm, 或出现新的病灶; ④ 病情稳定(stable disease, SD): 病灶变化介于 PR 和 PD 之间<sup>[8]</sup>。客观缓解率 = (CR + PR)/总例数  $\times 100\%$ ; 疾病控制率 = (CR + PR + SD)/总例数  $\times 100\%$ 。

1.4.2 生命质量评价: 根据患者一般情况及生活能力进行 KPS 评分用来评定患者的生命质量<sup>[9]</sup>, 治疗 16 周后较治疗前 KPS 评分升高  $\geq 10$  分为有效; KPS 评分降低  $\geq 10$  分为无效; 介于二者之间为稳定; 生命质量改善为有效和稳定。

1.4.3 临床症状改善程度: 显效为临床症状(肝区隐痛、乏力纳差、上腹部饱胀)消失; 有效为临床症状减轻; 稳定为临床症状无变化; 无效为临床症状加重。临床症状改善为显效和有效。

### 1.5 随访和生存分析

出院后进行随访, 末次随访时间为 2018 年 5 月 30 日, 终点为随访末期或死亡。PFS 为患者自治疗开始至 PD 的时间; OS 为自患者治疗开始至死亡或末次随访时间。

### 1.6 不良反应评价

依据世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性及亚急性毒副反应评定标准分为 0 ~ 4 级<sup>[10]</sup>。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析, 正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 采用  $t$  检验; 计数资料以例数和百分率描述, 采用  $\chi^2$  检验; 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 采用 log-rank 检验进行生存率比较。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效评价

2.1.1 两组患者的客观缓解率和疾病控制率: 治疗 16 周后, 对两组的近期疗效进行评价, 结果显示阿帕替尼组 CR 0 例、PR 10 例、SD 14 例、PD 13 例, 客观缓解率为 27.03% (10/37), 疾病控制率为 64.86% (24/37); FOLFOX4 组 CR 1 例、PR 5 例、SD 11 例、PD 18 例, 客观缓解率为 17.14% (6/35), 疾病控制率为 48.57% (17/35); 两组患者客观缓解率和疾病控制率比较, 差异均无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.017, P = 0.313; \chi^2 = 1.948, P = 0.163$ )。

2.1.2 两组患者治疗前及治疗 16 周后血清甲胎蛋白水平的变化: 治疗前, 阿帕替尼组和 FOLFOX4 组患者血清甲胎蛋白分别为 (530  $\pm$  20) ng/ml、(540  $\pm$  25) ng/ml, 差异无统计学意义 ( $t = 1.879, P = 0.064$ ); 治疗 16 周后, 阿帕替尼组和 FOLFOX4 组患



者血清甲胎蛋白分别为 (280 ± 20) ng/ml、(450 ± 20) ng/ml, 阿帕替尼组患者血清甲胎蛋白水平显著低于 FOLFOX4 组患者, 差异有统计学意义 ( $t = 36.049, P < 0.001$ )。

2.1.3 两组患者的生命质量评定: 根据治疗前后 KPS 评分变化评定生命质量, 阿帕替尼组有效 20 例、稳定 12 例、无效 5 例, FOLFOX4 组有效 12 例、稳定 8 例、无效 15 例, 阿帕替尼组 KPS 评分改善率为 86.49% (32/37), 明显优于 FOLFOX4 组的 57.14% (20/35), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.720, P = 0.006$ )。

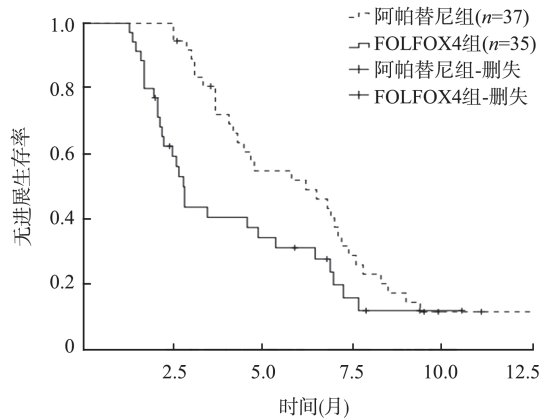
2.1.4 两组患者的临床症状变化: 临床症状方面, 阿帕替尼组显效 10 例、有效 17 例、稳定 7 例、无效 3 例, FOLFOX4 组显效 4 例、有效 11 例、稳定 9 例、无效 11 例, 阿帕替尼组临床症状改善率为 72.97% (27/37), 明显优于 FOLFOX4 组的 42.86% (15/35), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.712, P = 0.010$ )。

2.2 两组患者生存期比较

阿帕替尼组的中位 PFS 为 6.2 个月 (95% CI 为 3.7 ~ 8.7 个月), FOLFOX4 组的中位 PFS 为 2.8 个月 (95% CI 为 2.5 ~ 3.1 个月), 阿帕替尼组患者的中位 PFS 较 FOLFOX4 组明显延长, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.815, P = 0.028$ )。阿帕替尼组患者的中位 OS 为 10.9 个月 (95% CI 为 9.7 ~ 12.0 个月), FOLFOX4 组的中位 OS 为 6.6 个月 (95% CI 为 6.2 ~ 7.0 个月)。阿帕替尼组患者的中位 OS 较 FOLFOX4 组明显延长, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 26.429, P < 0.001$ ), 见图 1、2。

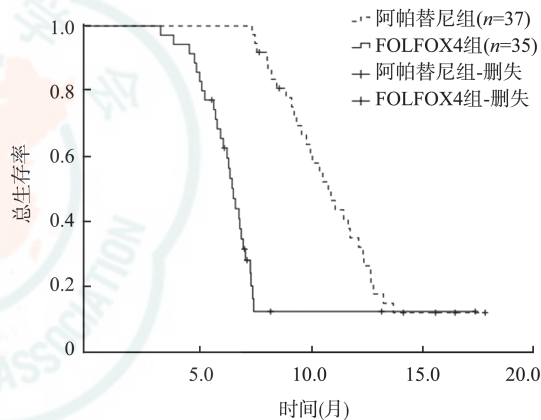
2.3 两组患者的不良反应

阿帕替尼组的蛋白尿、高血压、手足综合征发生率均明显高于 FOLFOX4 组 (均  $P < 0.05$ ); FOLFOX4 组的神经毒性和肝功能损害发生率均明显高于帕替尼组 (均  $P < 0.05$ ); 两组患者的白细胞减少发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。阿帕替尼常见的重要不良反应为蛋白尿、高血压和手足综合征, 多数为 1 或 2 级, 均未出现 4 级不良反应, 对症治疗后得到缓解和改善, 见表 2。



注:HCC 为肝细胞癌;FOLFOX4 方案为奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶

图 1 两组乙型肝炎相关性晚期 HCC 患者无进展生存曲线比较



注:HCC 为肝细胞癌;FOLFOX4 方案为奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶

图 2 两组乙型肝炎相关性晚期 HCC 患者总生存曲线比较

3 讨论

晚期 HCC 的内科治疗主要有全身化疗、分子靶向药物治疗以及免疫治疗等。由于 HCC 的异质性, 晚期患者更需要精准治疗, 尤其是分子靶向药物治疗具有重要意义。

阿帕替尼是一种新型小分子 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂, 可抑制酪氨酸激酶的活性, 抑制血管内皮

表 2 两组乙型肝炎相关性晚期 HCC 患者不良反应的比较 [例 (%)]

组别	蛋白尿	高血压	手足综合征	白细胞减少	肝功能损害	神经毒性
阿帕替尼组 (n=37)	15 (40.54)	13 (35.14)	10 (27.03)	14 (37.84)	5 (13.51)	2 (5.41)
FOLFOX4 组 (n=35)	1 (2.86)	2 (5.71)	0 (0)	21 (60.00)	12 (34.29)	9 (25.71)
$\chi^2$ 值	14.777	9.439	8.842	3.536	4.303	5.731
P 值	<0.001	0.002	0.003	0.060	0.038	0.017

注:HCC 为肝细胞癌;FOLFOX4 方案为奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶

生长因子(VEGF)与 VEGFR-2 结合,进而抑制肿瘤新生血管的生成,降低肿瘤微血管的密度,从而抑制肿瘤细胞的侵袭能力,对多种恶性肿瘤都有较好的临床疗效<sup>[11]</sup>。阿帕替尼还可通过信号传导通路所产生的细胞毒性作用,抑制恶性肿瘤细胞的活性和转移。有研究报道,阿帕替尼可显著延长中晚期恶性肿瘤患者的 PFS 和 OS<sup>[12]</sup>。阿帕替尼单药一线治疗晚期 HCC 是有效的,其疗效可能优于索拉非尼,安全性较好,不良反应可以耐受;临床研究推荐单药阿帕替尼片的剂量和用法为 750 mg,1 次/d,口服<sup>[7]</sup>。本研究观察阿帕替尼片单药治疗乙型病毒性肝炎相关性晚期 HCC 的结果显示,阿帕替尼组患者的客观缓解率和疾病控制率稍高于 FOLFOX4 组,但差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗 16 周后,阿帕替尼组患者的血清甲胎蛋白水平显著低于 FOLFOX4 组;阿帕替尼组患者的 KPS 评分改善率及临床症状改善率明显优于 FOLFOX4 组(均  $P < 0.05$ )。阿帕替尼组患者的中位 PFS 和中位 OS 较 FOLFOX4 组明显延长,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。阿帕替尼的不良反应主要为高血压、蛋白尿及手足综合征<sup>[13]</sup>;而 FOLFOX4 方案的不良反应主要为白细胞减少、神经毒性及肝功能损害。两组患者均为常见的不良反应,对症治疗后可以缓解和改善。

研究表明,阿帕替尼微晶制剂(Apa-MS)是阿帕替尼的缓释系统,可以使阿帕替尼在肿瘤组织中保持长期有效,而且可以增强射频消融治疗对 HCC 的抗肿瘤作用<sup>[14]</sup>。在 SHR-1210(抗程序性细胞死亡因子-1 抗体,200 mg,每 2 周一次)联合阿帕替尼片(250 mg,1 次/d)治疗晚期 HCC 的 I 期临床研究中,被推荐的单药剂量的两种药物毒性均可控制;因此,推荐阿帕替尼片 250 mg 1 次/d 作为联合 SHR-1210 治疗晚期 HCC 的 II 期临床研究的给药方法和剂量<sup>[15]</sup>。阿帕替尼作为肝癌细胞的直接多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可能具有直接抗 HCC 的作用;因此其在 HCC 临床治疗中具有广阔的应用前景<sup>[16]</sup>。

综上所述,阿帕替尼片治疗乙型病毒性肝炎相关性晚期 HCC 安全有效,口服方便,能使患者生存获益,明显提高患者生命质量和改善临床症状,且不良反应多能缓解和改善。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

[1] 李照,朱继业.《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(9):1655-1657. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.006.

[2] Hagberg KW, Sahasrabudde VV, McGlynn KA, et al. Does angio-

tensin-converting enzyme inhibitor and  $\beta$ -blocker use reduce the risk of primary liver cancer? A case-control study using the U. K. clinical practice research datalink [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(2): 187-195. DOI: 10.1002/phar.1704.

- [3] 张晓媛,黄鹏,李燕京,等.晚期原发性肝癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(10):1655-1659. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.10.037.
- [4] Greten TF, Korangy F, Manns MP, et al. Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2008, 100(1): 19-23. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604784.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会肝病学会肝癌学组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(2): 188-192. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2013.02.035.
- [7] 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 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(12): 1057-1065. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2017.12.001.
- [8] 杨泽冉,苏天昊,尉建安,等.肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌疗效评价 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(17): 880-885. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.17.816.
- [9] 周际昌. *实用肿瘤内科学* [M]. 北京:人民卫生出版社,2005: 45-48.
- [10] 孙燕,周际昌. *临床肿瘤学分册* [M]. 北京:人民卫生出版社,2003: 110-112.
- [11] Feng X, Jiang J, Shi S, et al. Knockdown of miR-25 increases the sensitivity of liver cancer stem cells to TRAIL-induced apoptosis via PTEN/PI3K/Akt/Bad signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6): 2600-2610. DOI: 10.3892/ijo.2016.3751.
- [12] Liu H, Xu Y, Xiang J, et al. Targeting alpha-fetoprotein (AFP)-MHC complex with CAR T-cell therapy for liver cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2): 478-488. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1203.
- [13] 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, 2(9): 841-847.
- [14] Xie H, Tian S, Yu H, et al. A new apatinib microcrystal formulation enhances the effect of radiofrequency ablation treatment on hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3257-3265. DOI: 10.2147/OTT.S165000.
- [15] Xu JM, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, In press. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2484.
- [16] Li X, Xu A, Li H, et al. Novel role of apatinib as a multi-target RTK inhibitor in the direct suppression of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt A): 1693-1701. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.02.014.

(收稿日期:2018-09-30 修回日期:2018-11-25)

(本文编辑:孙娜)