

# 胃癌晚期患者 CYP3A5\*3 基因多态性与阿帕替尼单药治疗不良反应的相关性研究

孟安娜, 李 杨 (南京医科大学附属南京医院 / 南京市第一医院药学部, 南京 210006)

**摘要:** **目的** 探讨胃癌晚期患者细胞色素 P450 3A5\*3 (CYP3A5\*3) 基因多态性与阿帕替尼单药治疗不良反应的关系。**方法** 选取南京市第一医院 2020 年 1 月 ~ 2022 年 6 月接受阿帕替尼单药治疗的胃癌晚期患者 86 例。采集患者 2ml 外周静脉血, 采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应 (PCR-RFLP) 联合测序法鉴定患者 CYP3A5\*3 的基因型, 分析其与阿帕替尼所致不良反应的相关性。**结果** 86 例患者中, 突变杂合子型 (AG 型) 29 例, 突变纯合子型 (GG 型) 51 例, 突变型占比 93.02%。携带 CYP3A5\*3 GG 基因型的患者高血压和白细胞减少的发生率明显高于 AA+AG 基因型患者 ( $\chi^2=6.154, 6.947, P=0.043, 0.027$ )。阿帕替尼治疗相关的其他不良反应未发现与 CYP3A5\*3 基因型的相关性 ( $P > 0.05$ )。此外, 未发现 CYP3A5\*3 基因型与严重不良反应的相关性 ( $P > 0.05$ )。**结论** CYP3A5\*3 GG 基因型明显增加阿帕替尼单药治疗所致的高血压和白细胞减少发生风险, 未发现其与严重不良反应发生风险的相关性。

**关键词:** 细胞色素 P450 3A5\*3; 基因多态性; 胃癌; 阿帕替尼; 不良反应

**中图分类号:** R735.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-001-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.001

## Correlation between CYP3A5\*3 Gene Polymorphism and Adverse Reactions of Apatinib Monotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer

MENG Anna, LI Yang (Department of Pharmacy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/  
Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between cytochrome P450 3A5\*3 (CYP3A5\*3) gene polymorphism and adverse reactions of apatinib monotherapy in advanced gastric cancer patients. **Methods** A total of 86 patients with advanced gastric cancer who received apatinib monotherapy at Nanjing First Hospital from January 2020 to June 2022 were selected, and 2 ml of peripheral venous blood from patients was collected. The genotype of CYP3A5\*3 was identified using PCR-RFLP combined sequencing method, and its correlation with adverse reactions was analyzed by apatinib. **Results** Among the 86 patients, there were 29 cases of mutant heterozygous genotype (AG genotype) and 51 cases of mutant homozygous genotype (GG genotype), with a mutation type accounting for 93.02%. The incidence of hypertension and leukopenia in patients with the CYP3A5\*3 GG genotype was significantly higher than in patients with the AA+AG genotype ( $\chi^2=6.154, 6.947, P=0.043, 0.027$ ). Other adverse reactions related to apatinib treatment were not found to be associated with the CYP3A5\*3 genotype ( $P>0.05$ ). In addition, no correlation was found between severe adverse reactions and the CYP3A5\*3 genotype ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The CYP3A5\*3 GG genotype significantly increased the risk of hypertension and leukopenia caused by apatinib monotherapy, and no correlation was found with the risk of serious adverse reactions.

**Keywords:** CYP3A5\*3; gene polymorphism; gastric cancer; apatinib; adverse reaction

阿帕替尼是我国自主研发的小分子血管内皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂, 通过竞争细胞内血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 的 ATP 结合位点, 抑制肿瘤组织新生血管的生成, 发挥抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。临床研究发现, 阿帕替尼三线治疗晚期胃癌可明显延长患者的中位无进展生存期和中位总生存期<sup>[2]</sup>。

阿帕替尼在体内代谢广泛, 细胞色素 P450 3A4

(CYP3A4) 和细胞色素 P450 3A5 (CYP3A5) 为其主要代谢酶。文献<sup>[3]</sup>报道中国人已发现的 CYP3A4 等位基因突变频率为 0.5% ~ 3.1%, CYP3A5\*3 的基因多态性发生率为 71% ~ 76%。目前阿帕替尼所致不良反应与基因多态性的研究主要集中在 VEGFR2 多态性方面<sup>[4-7]</sup>, CYP3A5\*3 基因多态性与阿帕替尼不良反应的关系报道较少<sup>[8-9]</sup>。鉴于此, 本研究拟探索 CYP3A5\*3 基因多态性与胃癌晚期患

**基金项目:** 江苏省南京药学会常州四药医院药学科科研项目 (NO.2019YX013); CYP3A4\*1G/18B 及 CYP3A5\*3 基因多态性对晚期胃癌患者阿帕替尼稳态血药浓度及不良反应影响的研究。

**作者简介:** 孟安娜 (1992-), 女, 硕士, 药师, 主要从事抗肿瘤临床药学工作, E-mail: 445603172@qq.com。

**通讯作者:** 李杨, 副主任药师, 研究方向: 临床药学与合理用药, E-mail: yangli2008pharma@163.com。

者阿帕替尼单药治疗所致不良反应的相关性,以期  
为临床安全使用阿帕替尼提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究,收集 2020  
年 1 月 ~ 2022 年 6 月就诊于南京市第一医院接受  
阿帕替尼单药治疗的胃癌晚期患者 86 例。入组标  
准:①组织学或病理学确诊为晚期胃癌;②既往未  
服用过阿帕替尼且本研究中接受阿帕替尼单药治  
疗。排除标准:①服药前两周内及服药期间使用影  
响 CYP3A 肝药酶活性药物的患者;②其他各项检  
查指标不符合入组标准的情况,如治疗前存在蛋白  
尿、高血压等。所有入组患者服用阿帕替尼的剂量  
均为 500mg,每日一次。记录入组患者的一般人口  
学资料,包括年龄、性别、身高、体重、烟酒史、  
服药史等。本研究经医院伦理委员会审核通过,所  
有患者治疗前均签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 血液基因组 DNA 提取试剂盒、  
NDA Marker(天根生化科技有限公司);PCR Buffer,  
dNTP, DNA MarkerTaqDNA 聚合酶、CYP3A5\*  
3 引物和测序引物(上海生工生物工程公司);  
9700 型 PCR 仪、ABI 3730XL 型测序仪(美国 ABI  
公司)。

## 1.3 研究方法

1.3.1 样本采集和 CYP3A5\*3 基因型检测:患者  
每日口服阿帕替尼 500mg,第 6 天早晨抽取患者  
静脉血 2ml,置 EDTA 抗凝管中,抽提血样基因  
组 DNA,置 -80℃冰箱保存待用。CYP3A5\*3 的  
多态性使用 PCR-RFLP 法检测。根据 CYP3A5\*3 基  
因目标序列及多态性位点,设计合成上游引物:  
5'-CATGACTTAGTAGACAGATGAC-3';下游引物:  
5'-GGTCCAAACAGGGAAGAAATA-3'。使用 PCR  
仪进行扩增,具体为:95℃预变性 2 min,95℃变  
性 20s,55℃退火 20s,72℃延伸 30s,最后 72℃  
延伸 10min,共 35 个循环。PCR 扩增产物大小  
293bp,设计测序引物:5'-CTTCAATTTTTCAC  
TACCTAATATTC-3',纯化后使用 3730XL 测序仪单  
向测序,利用 Chromas 软件与 Genebank 中的序列  
比对验证患者的基因型。

1.3.2 随访和不良反应评价:查阅纳入研究患者住  
院期间不良反应的发生情况、严重程度及出院期间  
每周的电话随访结果。随访内容包括患者每周血  
细胞检测、尿常规检查、每 2 周生化检查及血压等监  
测结果。根据广东省药学会推荐的方法评价阿帕替  
尼与不良反应的相关性,同时根据美国国立癌症研  
究所常见不良反应事件评价标准对不良反应的严重  
程度进行分级<sup>[10-11]</sup>。患者住院及随访期间出现的  
不良反应参照药品说明书进行处置,具体包括暂停服

药、对症治疗和/或减量直至永久停用阿帕替尼等。  
本研究的末次随访时间为 2022 年 11 月。

1.4 统计学分析 使用 SPSS26.0 统计软件对数据  
进行分析处理。基因型分布采用 Hardy-Weinberg 遗  
传平衡定律(HWE)检验;不同基因型之间的组间  
基线特征,不良反应发生率的比较采用  $\chi^2$  检验;检  
验水准  $\alpha$  取 0.05,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 入组患者 CYP3A5\*3 基因型检测情况 CYP3A5\*3  
位点有 A 和 G 两种等位基因,纳入研究的 86 例患  
者中,根据 PCR-RFLP 和直接测序法确定野生型患  
者(AA 型)6 例,突变杂合子型患者(AG 型)29  
例,突变纯合子型患者(GG 型)51 例,突变型占  
比 93.02%。A, G 等位基因的频率分别为 23.84%  
和 76.16%,分布符合 HWE 遗传平衡( $\chi^2=0.414$ ,  
 $P=0.813$ )。

2.2 CYP3A5\*3 基因多态性与入组患者基线资料 见  
表 1。入组患者按照性别、年龄和体力评分进行分  
层,不同基因型患者临床基础资料比较差异均无统  
计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 CYP3A5\*3 基因多态性与患者基线资料分析

类别		CYP3A5*3 (n=86)			$\chi^2$	P
		AA	AG	GG		
性别	男	4	17	29	0.216	0.898
	女	2	12	22		
年龄(岁)	< 60	2	10	16	2.723	0.959
	≥ 60	4	19	35		
体力评分	0 ~ 1	3	8	9	3.608	0.165
	2	3	21	42		

2.3 CYP3A5\*3 基因多态性与阿帕替尼不良反应的  
关系分析 见表 2。86 例入组患者中,对治疗和随  
访期间出现的不良反应及其严重程度进行记录,使  
用卡方检验,结果显示 GG 基因型患者阿帕替尼所  
致的高血压和白细胞减少不良反应发生率明显高于  
AA+AG 基因型,差异具有统计学意义( $\chi^2=6.154$ ,  
6.947, 均  $P < 0.05$ )。

2.4 CYP3A5\*3 基因多态性与阿帕替尼所致严重  
不良反应的关系分析 见表 3。纳入研究的患者共  
计 28 人次出现严重不良反应(III ~ IV 级),包括血  
液学不良反应 9 人次,非血液学不良反应 19 人次。  
统计学未发现 CYP3A5\*3 基因型与 III ~ IV 级不良  
反应存在相关性( $P > 0.05$ )。

2.5 纳入研究患者不良反应的处置和结局 患者治  
疗期间发生的不良反应根据严重程度参考药品说明  
书处置。I ~ II 级不良反应无需停药。III ~ IV 级不  
良反应均暂停服药,对于多次出现的 III 级或首次出

现的 IV 级不良反应，后续均下调一个剂量服药。

表 2 不同 CYP3A5\*3 基因多态性与阿帕替尼不良反应的比较分析

不良反应类型	AA+AG (n=35)		GG (n=51)		$\chi^2$	P
	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV		
高血压	10	3	25	8	6.154 <sup>f</sup>	0.043
蛋白尿	5	0	8	1	0.714 <sup>f</sup>	1
手足综合征	4	1	13	4	3.744 <sup>f</sup>	0.159
白细胞减少	4	1	15	6	6.947 <sup>f</sup>	0.027
血小板减少	3	0	8	2	2.025 <sup>f</sup>	0.375
腹泻	3	0	7	1	1.178 <sup>f</sup>	0.712
消化道出血	1	0	1	0	0.073 <sup>f</sup>	1
甲减	1	0	2	0	0 <sup>a</sup>	1
转氨酶升高	3	0	5	1	0.732 <sup>f</sup>	1

注：治疗期间每例患者出现某不良反应记为 1 次，发生率高且对临床治疗影响较大的不良反应按照严重程度进行分级。f 表示采用 Fisher 精确检验；a 表示采用连续性修正。

表 3 不同 CYP3A5\*3 基因多态性与阿帕替尼严重不良反应的比较分析

不良反应类型	III ~ IV		$\chi^2$	P
	AA+AG	GG		
高血压	3	8	0.412 <sup>a</sup>	0.521
蛋白尿	0	1	0.694 <sup>f</sup>	1
手足综合征	1	4	0.252 <sup>a</sup>	0.616
白细胞减少	1	6	1.172 <sup>a</sup>	0.279
血小板减少	0	2	1.405 <sup>f</sup>	0.512
腹泻	0	1	0.694 <sup>f</sup>	1
转氨酶升高	0	1	0.694 <sup>f</sup>	1

注：治疗期间每例患者出现某不良反应记为 1 次，发生率高且对临床治疗影响较大的不良反应按照严重程度进行分级。f 表示采用 Fisher 精确检验；a 表示采用连续性修正。

本研究中，2 例患者出现 IV 级白细胞减少，在暂停用药的基础上对症治疗后予减量阿帕替尼至 250mg 治疗。2 例患者出现 IV 级高血压不良反应，减量后仍反复出现 III 级不良反应，最终停药。其余患者在采取暂停服药、对症治疗和 / 或降低一个服药剂量后不良反应均不同程度缓解。

3 讨论

晚期胃癌整体预后不佳，传统化疗药物进入瓶颈期，免疫治疗单药在整体人群中疗效不佳，靶向药物选择有限。研究显示阿帕替尼三线及以上治疗晚期胃癌，较安慰剂组可以明显延长患者的中位无进展生存期、提高疾病控制率<sup>[2]</sup>。晚期胃癌的治疗目标为提高患者生活质量、延长生存时间，接受阿帕替尼三线及以上治疗的患者体力评分和 / 或脏器功能均可能出现一定程度的下降，因此阿帕替尼治疗前进行疗效和 / 或不良反应的预测具有较大意义。

基因多态性是预测治疗药物疗效和 / 或不良反应的方法之一。目前预测阿帕替尼疗效和 / 或不良反应的研究主要集中在 VEGFR2 和 CYP450 多态性方面。研究发现，阿帕替尼在晚期非小细胞肺癌患者后线治疗中 VEGFR2-906T > C 位点 CC/TC 基因型患者疗效较差，未发现 -906T > C 位点和不良反应的相关性<sup>[5]</sup>。有研究报道，阿帕替尼治疗肝细胞癌的不良反应中，蛋白尿可以潜在地预测更好的无进展生存期，腹泻是总生存期的潜在预测因子，高血压是无进展生存期和总生存期的潜在预测因子<sup>[12]</sup>。

CYP3A4 和 CYP3A5 是阿帕替尼代谢的主要肝药酶，鉴于 CYP3A4 在中国人群中报道突变频率较低，因此本研究未检测患者 CYP3A4 的基因多态性<sup>[13]</sup>。CYP3A5 基因多态性分布有着明显的种族和地域差异。NEYSHABURINEZHAD 等<sup>[14]</sup>报道，在高加索人中，CYP3A5\*3 突变频率为 95.5%；黑种人，CYP3A5\*3 的突变频率为 57.3%。平军娇等<sup>[15]</sup>人的研究中纳入 155 例患者，CYP3A5\*3 杂合突变型 A/G 占 36.8%，纯合突变型 G/G 占比 51.6%。本研究中，杂合突变型占比 33.7%，纯合突变型占比 59.3%，与平军娇等<sup>[15]</sup>人的研究结果基本一致。

研究发现，阿帕替尼常见的不良反应包括高血压、蛋白尿和白细胞减少等<sup>[2]</sup>。目前关于 CYP3A5\*3 基因多态性与阿帕替尼不良反应的相关研究较少，石瑶瑶<sup>[9]</sup>的报道未发现 CYP3A5\*3 基因多态性与阿帕替尼所致严重不良反应之间的相关性。本研究发现 CYP3A5\*3 纯合突变型患者阿帕替尼所致的高血压发生率明显高于野生型和杂合子突变型，未发现阿帕替尼所致的严重不良反应与 CYP3A5\*3 基因型的相关性，结果与石瑶瑶<sup>[9]</sup>的研



究一致。LI等<sup>[16]</sup>的研究报道,阿帕替尼治疗组患者严重不良反应的发生率约69.3%,高于本研究的32.6%,可能与其研究的设计类型及入组患者服用更大剂量的阿帕替尼有关。

范芳等<sup>[17]</sup>人的研究发现,阿帕替尼III~IV级严重不良反应的发生率随着用药剂量的增加而增加,但血药浓度可能不是疗效和不良反应的预测指标,推测影响阿帕替尼不良反应的因素较多,此外也与该研究入组的阿帕替尼单药治疗患者人数较少有一定关系。鉴于高血压是胃癌患者接受阿帕替尼治疗最常见的不良反应之一,且多项研究发现老年患者血压升高可能导致可逆性的后脑白质脑病综合征<sup>[18]</sup>和缺血性脑卒中<sup>[19]</sup>,因此,开始治疗前检测患者CYP3A5\*3的基因型对预测高血压不良反应的发生风险尤其对合并有高血压基础疾病的群体具有一定指导意义。对于合并高血压的群体应控制血压低于150mmHg/100mmHg再启动治疗,从而降低高血压的发生风险。

白细胞减低为阿帕替尼较常见的不良反应,不同研究报道其发生率约22.9%~33.3%<sup>[20-21]</sup>。本研究发现CYP3A5\*3 GG基因型患者白细胞减少的发生率明显高于AA+AG型患者。考虑患者通常需服用阿帕替尼直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应,因此在用药前进行CYP3A5\*3基因型检测对安全用药具有较大参考价值。此外,蛋白尿亦为阿帕替尼的常见不良反应,治疗期间应密切监测患者的血压、三大常规等指标;加强对患者的用药监护和不良反应宣教;提高患者对不良反应的早期识别。对于治疗期间出现严重不良反应的患者需及时停药,根据后续不良反应的严重程度采取减量、对症治疗直至永久停药等处理措施,保障患者治疗的安全性和有效性。

总之,本研究初步探索了CYP3A5\*3基因多态性与胃癌晚期患者阿帕替尼单药治疗所致不良反应的关系,对临床安全、合理使用阿帕替尼具有一定指导意义。本研究亦存在一定局限性,首先样本量为86例,可能存在抽样误差;其次,未考察不同基因型患者服用阿帕替尼的疗效有无差异;第三,阿帕替尼在体内的代谢过程较为复杂,与患者个体的其他因素可能也有关系,值得今后对多种遗传多态性进行前瞻性的研究加以验证。

#### 参考文献:

- [1] 李祥,郑红梅,吴奇,等.阿帕替尼在恶性肿瘤中的研究进展[J].临床外科杂志,2017,25(4):314-315.
- [2] LI Jin, QIN Shukui, XU Jianming, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(26): 3219-3225.
- [3] LESCHÉ D, SIGURDARDOTTIR V, SETOUD R, et al. CYP3A5\*3 and PPOR\*28 genetic variants influence the required dose of tacrolimus in heart transplant recipients[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2014, 36(6): 710-715.
- [4] LIU Jiayong, ZHU Baorang, WANG Yudong, et al. The efficacy and safety of apatinib mesylate in the treatment of metastatic osteosarcoma patients who progressed after standard therapy and the VEGFR2 gene polymorphism analysis[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2020, 25(6): 1195-1205.
- [5] SONG Zizheng, ZHAO Lifeng, ZUO Jing, et al. Clinical outcomes and safety of apatinib mesylate in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer in patients who progressed after standard therapy and analysis of the KDR gene polymorphism[J]. Onco Targets and Therapy, 2020, 13: 603-613.
- [6] GENG Nan, DING Cuimin, LIU Zhikun, et al. Influence of VEGFR2 gene polymorphism on the clinical outcomes of apatinib for patients with chemotherapy-refractory extensive-stage SCLC: a real-world retrospective study[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2021, 26(4): 670-683.
- [7] YAN Zhen, GU Yuanyuan, HU Xiaodi, et al. Clinical outcomes and safety of apatinib monotherapy in the treatment of patients with advanced epithelial ovarian carcinoma who progressed after standard regimens and the analysis of the VEGFR2 polymorphism[J]. Oncology Letters, 2020, 20(3): 3035-3045.
- [8] 赵瑞华,周亚楠,李鹤,等.阿帕替尼对晚期非小细胞肺癌患者的疗效及VEGFR2-906T>C多态性位点的影响[J].中华医学杂志,2019,99(2):105-110.
- [9] ZHAO Ruihua, ZHOU Ya'nan, LI He, et al. Influence of apatinib and VEGFR2-906T>C polymorphism on clinical outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients[J]. National Medical Journal of China, 2019, 99(2): 105-110.
- [10] 石瑶瑶.阿帕替尼治疗恶性肿瘤不良反应的单中心观察性研究[D].济南:山东大学,2017:1-44.
- [11] SHI Yaoyao. Single-center observational study of adverse drug reaction of apatinib utilized in malignant tumor therapy[D]. Jinan: Shandong University, 2017: 1-44.
- [12] 曹焯,万邦喜,苏敏实.药物临床试验安全评价·广东共识(2020年版)[J].今日药学,2020,30(11):731-740.
- [13] CAO Ye, WANG Bangxi, SU Minshi. Consensus of expert on safety evaluation of drug clinical trial in Guangdong (Version 2020)[J]. Pharmacy Today, 2020, 30(11): 731-740.
- [14] U. S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27)(2023-07-18). [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf). (下转第105页)

- [12] ZHENG Qian, TIAN Geng, XU Feng, et al. The role of Elabela in kidney disease[J]. International Urology and Nephrology, 2021, 53(9): 1851-1857.
- [13] ZHANG Zhenzhou, TANG Jianqiong, SONG Jiawei, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2022, 181: 130-142.
- [14] MA Zheng, SONG Juanjuan, MARTIN S, et al. The Elabela-APJ axis: a promising therapeutic target for heart failure[J]. Heart Failure Reviews, 2021, 26(5): 1249-1258.
- [15] SUMBUL H E, GULUMSEK E, AVCI B S, et al. Serum elabela level is significantly increased in patients with acromegaly[J]. Irish Journal of Medical Science, 2023, 192(2): 665-670.
- [16] JAVAID F, PILOTTI C, CAMILLI C, et al. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 (LRG1) as a novel ADC target[J]. RSC Chem Biol, 2021, 2(4): 1206-1220.
- [17] ZOU Yonghui, XU Yi, CHEN Xiaofeng, et al. Research progress on leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1: a review[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 809225.
- [18] KAWAMOTO A, TAKENAKA K, HIBIYA S, et al. Serum leucine-rich  $\alpha$  2 glycoprotein: a novel biomarker for small bowel mucosal activity in crohn's disease[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2022, 20(5): e1196-e1200.
- [19] PANG K T, GHIM M, LIU Chenghao, et al. Leucine-rich  $\alpha$  -2-glycoprotein 1 suppresses endothelial cell activation through Adam10-mediated shedding of TNF-  $\alpha$  receptor[J]. Frontiers in Cell and developmental Biology, 2021, 9: 706143.
- [20] 霞明, 朱杰伦, 陈娟, 等. 溃疡性结肠炎患者结肠黏膜组织中 LRG1, TGF-  $\beta$  和 Smad2 表达水平及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(11): 1149-1153.
- XIA Ming, ZHU Jielun, CHEN Juan, et al. The expression levels and clinical significances of LRG1, TGF-  $\beta$  and Smad2 in the colonic mucosa tissues of patients with ulcerative colitis [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2018, 17(11): 1149-1153.
- 收稿日期: 2023-04-14  
修回日期: 2023-09-22

(上接第4页)

- [12] GU Xiaoying, ZHANG Su, YANG Xuejiao, et al. Drug-related adverse events potentially predict the efficacy of apatinib on advanced hepatocellular carcinoma[J]. BMC Gastroenterology, 2022, 22(1): 1-9.
- [13] 郭九叶, 耿珊珊, 高月乔, 等. 北京地区新生儿细胞色素 P450 单核苷酸多态性及其代谢表型分布的研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 9-12.
- GUO Jiuye, GENG Shanshan, GAO Yueqiao, et al. Distribution of single nucleotide polymorphisms of cytochrome P450 genes and metabolic phenotypes of newborn infants in Beijing area[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 9-12.
- [14] NEYSHABURINEZHAD N, GHASIM H, ROUINI M, et al. Frequency of important CYP450 enzyme gene polymorphisms in the Iranian population in comparison with other major populations: a comprehensive review of the human data[J]. Journal of Personalized Medicine, 2021, 11(8): 804.
- [15] 平军娇, 高永双, 邓顺顺, 等. 广东省中山地区汉族精神类疾病患者药物基因型及代谢表型分布研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 15-20, 24.
- PING Junjiao, GAO Yongshuang, DENG Shunshun, et al. Research on characteristics of drug genotypes and metabolic phenotypes in Chinese Han patients with severe mental illness in Zhongshan area of Guangdong province[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 15-20, 24.
- [16] LI Jin, QIN Shukui, XU Jianming, 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]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [17] 范芳, 余炜, 刘捷, 等. 真实世界中阿帕替尼血药浓度研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13 (5) : 117-118.
- FAN Fang, YU Wei, LIU Jie, et al. The study on plasma concentration of apatinib in the real world[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2020, 13(5): 117-118.
- [18] LÜ Yajuan, ZHANG Yan, ZHANG Jiandong, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following apatinib for gastric cancer in an adult: a case report and a review of the literature[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(46): e17787.
- [19] 贾贝, 乔涌起, 范琳琳, 等. 一例贲门癌患者服用阿帕替尼发生缺血性脑卒中的病例分析 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(2): 176-180.
- JIA Bei, QIAO Yongqi, FAN Linlin, et al. Ischemic stroke due to taking apatinib in a patient with gastric cardia adenocarcinoma: a case report[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2020, 23(2): 176-180.
- [20] REN Dengfeng, WANG Guoxin, ZHANG Yu, et al. Efficacy and safety of apatinib for elderly patients with advanced or metastatic gastric cancer after failure of at least first-line chemotherapy: a multi-center, single-arm, Phase II Study. [J]. Onco Targets and Therapy, 2021, 14: 4499-4508.
- [21] ZHANG Yong, HAN Chun, LI Juan, et al. Efficacy and safety for apatinib treatment in advanced gastric cancer: a real world study[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 13208.
- 收稿日期: 2023-07-18  
修回日期: 2023-10-18