

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.01.0084

论著

法米替尼治疗晚期实体瘤患者的药代动力学及安全性

唐银梅,冯元莹,白桂颖,王璇,赵伟鹏,张杰,史业辉

(天津医科大学肿瘤医院乳腺内科,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,乳腺癌防治教育重点实验室,天津 300060)

摘要 目的:研究法米替尼 15、20、25 mg 剂量组在晚期实体瘤患者的药代动力学特征和安全性。方法:32 例晚期或转移的实体瘤患者接受 15、20、25 mg/d 治疗,比较每个剂量组单次给药和多次给药后原型药物法米替尼及代谢物 SHR116637 的达峰时间(T_{max})、血药峰浓度(C_{max})等相关药代动力学的参数变化,观察治疗期间法米替尼在实体瘤患者中的不良事件/严重不良事件的发生率。结果:各剂量组单次给药后,血浆中法米替尼和代谢物 SHR116637 在 6 h 达峰,低、中、高剂量组 $t_{1/2}$ 分别为 (73.6 ± 12.3) 、 (75.8 ± 17.0) 、 (65.8 ± 23.8) h;代谢物 SHR116637 的体内暴露量 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-4} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均随剂量增加而增加。多次给药后血浆中法米替尼及代谢物 SHR116637 T_{max} 与单次给药相比略有延迟。多次给药后法米替尼和代谢物 SHR116637 均有一定程度的蓄积,但以代谢物 SHR116637 中 15 mg 剂量组最明显,蓄积指数 R_{AC-AUC} 和 $R_{AC-C_{max}}$ 分别为 6.45 ± 2.82 和 5.37 ± 2.39 。单次给药阶段受试者无严重不良事件发生;在多次给药阶段共有 2 例受试者发生呼吸衰竭和心力衰竭。结论:单次给药后法米替尼在体内分布很广且消除较慢;多次给药后代谢物 SHR116637 有一定蓄积,3 种剂量的法米替尼的安全性和耐受性良好。

关键词 法米替尼;晚期实体瘤;药代动力学;安全性

中图分类号 R73

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)01-0084-05

Pharmacokinetics and safety of famitinib in the treatment of patients with advanced solid tumors

TANG Yinmei, FENG Yuanying, BAI Guiying, WANG Xuan, ZHAO Weipeng, ZHANG Jie, SHI Yehui

(Department of Breast Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To investigate the pharmacokinetic profile and safety of the 15, 20, and 25 mg dose groups of famitinib in patients with advanced solid tumors. **Methods:** Thirty-two patients with progressive or metastatic solid tumors were treated with 15, 20, or 25 mg/d. The changes in parameters associated to pharmacokinetics such as time to peak (T_{max}) and peak blood concentration (C_{max}) of the prototype drug famitinib and metabolite SHR116637 were compared after single and multiple dosing in each dose group. The incidence of adverse events/serious adverse events with famitinib in patients with solid tumors during treatment was observed. **Results:** After a single administration in each dose group, famitinib and metabolite SHR116637 in plasma peaked at 6 h, and the $T_{1/2}$ in the low-, medium-, and high-dose groups were (73.6 ± 12.3) , (75.8 ± 17.0) , and (65.8 ± 23.8) h, respectively. The *in vivo* exposure of metabolite SHR116637 AUC_{0-24} , AUC_{0-4} , and $AUC_{0-\infty}$ all increased with increasing dose. The median T_{max} of famitinib and metabolite SHR116637 in plasma after multiple administrations was slightly delayed compared to a single administration. After multiple doses, there was an accumulation of famitinib and its metabolite SHR116637. The accumulation was most noticeable in the group that received 15 mg of the metabolite SHR116637. The accumulation indices R_{AC-AUC} and $R_{AC-C_{max}}$ were 6.45 ± 2.82 and 5.37 ± 2.39 , respectively. No serious adverse events occurred in subjects during the single-dose phase; a total of 2 subjects experienced respiratory failure and heart failure during the multiple-dose phase. **Conclusion:** Famitinib is widely distributed and slowly eliminated in the body after a single dose. Following multiple administrations, metabolite SHR116637 has a certain accumulation. The safety and tolerance of all three doses of famitinib are good.

Key words famitinib; advanced solid tumors; pharmacokinetics; safety

受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)是一个跨膜蛋白家族,在许多细胞生物过程中至关重要,包括增殖、分化、迁移、血管生成和细胞存活

等^[1]。许多肿瘤的发生、发展都与酪氨酸激酶的异常表达密切相关。舒尼替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有强大的抗血管生成作用和抗肿瘤活性,已于 2006 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于肾细胞癌和胃肠道间质瘤^[2]的治疗。临床研究表明,单独应用舒尼替尼对多种恶性实体肿瘤包括肾癌、对伊马替尼耐药的胃肠道间质瘤和晚期胰腺神

基金项目 天津市教科研计划项目(2016YD03)

作者简介 唐银梅(1993-),女,硕士在读,研究方向:HER2 阳性乳腺癌的靶向治疗;通信作者:史业辉,E-mail:shiyehui@tjmuch.com。

经内分泌肿瘤等有效^[2-4]。但舒尼替尼的严重或危及生命的不良事件已被报道,甚至FDA也在舒尼替尼中增加了一个关于肝毒性的“黑匣子”警告的标签^[5]。法米替尼是一种新型的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,对多种RTK表现出优异的抑制活性,包括干细胞因子受体、血管内皮生长因子受体(VEGFR)等。动物研究还表明,在人类肿瘤异种移植模型中,与单独使用5-氟尿嘧啶等化疗药物相比,法米替尼在抑制肿瘤生长方面的效力更高^[6]。由于I期临床剂量所采用的是不同小规格的剂量组合(1、4、12 mg),且剂量并未涵盖III期注册研究所有剂量。因此本研究以同位素内标为参照,开展法米替尼15、20、25 mg剂量组在晚期实体瘤患者的药代动力学特征和安全性,旨在完善药代特征描述并为临床应用提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究中,46例受试者签署了知情同意书进行筛选,10例受试者不符合入选/排除标准,4例受试者撤回了知情同意,最后32例受试者经筛选合格进行了入组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 70 岁,组织学确诊并且经标准治疗无效或目前无标准治疗手段的晚期或转移的实体瘤患者。(2)ECOG体力状况评分:0~1分。(3)预计生存期 ≥ 3 个月。(4)主要器官功能良好,首次用药7 d内相关指标符合以下标准:①中性粒细胞计数 $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ 或 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。②血小板计数 $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ 或 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 。③血红蛋白 $\geq 90\text{ g/L}$ (14 d内未输血)。④血清总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN)。⑤血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN。⑥血谷丙转氨酶(ALT)和血谷草转氨酶(AST)分别 $\leq 2 \times$ ULN;如存在肝转移,则为 $\leq 5 \times$ ULN。排除标准:(1)签署知情同意书前3周内接受过同类VEGFR类小分子酪氨酸激酶抑制剂(如法米替尼、索拉非尼、舒尼替尼、瑞戈非尼等)治疗的患者。(2)患有高血压且经两种降压药物治疗无法获得良好控制者(收缩压 $>140\text{ mmHg}$,舒张压 $>90\text{ mmHg}$, $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)。(3)已知或怀疑对法米替尼或同类药物过敏。该研究方案已获得天津医科大学肿瘤医院医学伦理委员会批准(E2016151)。所有患者都对该研究提供了书面知情同意书。

1.2 研究方法 本研究为一项开放性临床试验。代谢产物SHR116637有药效活性,评估法米替尼15、20与25 mg/d及代谢物SHR116637单次与多次给药的药代动力学特征与药代动力学参数。单次给药主要参数:(1)药物浓度-时间曲线。(2)消除半衰期($t_{1/2}$)。(3)体内平均滞留时间(MRT)。(4)表观分布容积(V_d/F)。(5)全身清除率(CL/F)。(6)达峰浓度

(C_{max})、达峰时间(T_{max})。多次给药主要参数:(1)药物浓度-时间曲线。(2) T_{max} 。(3)稳态谷浓度($C_{\text{ss, min}}$)。(4)稳态峰浓度($C_{\text{ss, max}}$)。(5)消除半衰期($t_{1/2}$)。(6)稳态血浆浓度-时间曲线下面积(AUC_{ss})。(7)全身清除率(CL/F)。记录不良事件及严重不良事件的发生率。

1.2.1 法米替尼给药方案 法米替尼用法和用量:空腹,口服给药,每日1次。单次给药:受试者于给药前1日晚起开始禁食10 h,不禁水过夜,第1天(单次给药当天)早晨采集空白血样后口服法米替尼,用240 mL温水送服。按照前期试验结果^[7],法米替尼的半衰期为33 h,5个半衰期需168 h以上,故单次给药后洗脱至少7 d进行多次给药。多次给药:每日1次,连续给药28 d为1个周期。如果受试者能耐受且从中获益可以继续接受免费治疗,直至病情进展、不可耐受、受试者主动要求退出或研究者判断受试者不再适合接受研究药物治疗。

1.2.2 药代动力学(pharmacokinetics, PK)采血与浓度测定 为了确定法米替尼单次给药和多次给药阶段的PK特征,每例受试者进行了PK采血。单次给药阶段:第1天给药前15 min内和给药后1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72、96、120、144 h采集血样(3 mL);连续给药阶段:在第13天给药前15 min、第14天给药前15 min内以及给药后1、2、3、4、5、6、8、12和24 h收集血液样品(3 mL)。样本采集至肝素抗凝管中,4℃,3 500 r/min离心10 min,取血浆分装,于-80℃低温冰箱保存。采用经过验证的高效液相色谱-质谱联用检测法(LC-MS/MS)检测血浆样品中法米替尼及其主要代谢物M3(SHR116637)的血药浓度^[8]。

1.2.3 不良事件判定 按“肯定有关、可能有关、可能无关、肯定无关、无法判定”5级分类法对不良事件和试验用药之间可能存在的关联做出评估。本研究中定义“肯定有关”、“可能有关”和“无法判定”均列为研究药物相关不良事件。不良事件根据药物临床试验质量管理规范进行判定。

1.3 统计学处理 本研究的主要分析为描述性统计汇总,不涉及正式的假设检验。使用WinNonlin 7.0软件计算个体PK参数并分剂量组对单、多次给药后血浆中法米替尼及其代谢物SHR-116637的主要PK参数进行描述性统计汇总。按照剂量组列表本次试验所发生的不良事件,对受试者例数及百分数进行描述性统计。

2 结果

2.1 入组患者人口统计学和基线特征 患者人口统计学和基线特征如表1所示。受试者大部分为女性(30例,93.8%),中位年龄54(33~65)岁,主要为

乳腺癌(84.4%)。疾病临床分期均为晚期(Ⅲ期3例,Ⅳ期29例),所有受试者均接受过至少1次化疗治疗,68.8%的受试者接受过既往放疗,87.5%的受试者接受过手术。

表1 人口统计和基线特征[n(%),M(P₂₅,P₇₅)]

Tab.1 Demographics and baseline characteristics
[n(%),M(P₂₅,P₇₅)]

指标	15 mg (n=9)	20 mg (n=8)	25 mg (n=15)	合计 (n=32)
年龄	53(47.0,63.5) 61(46.3,62.8) 54(49.0,56.0) 54(48.3,61.0)			
性别				
男性	0	1(12.5)	1(6.7)	2(6.3)
女性	9(100.0)	7(87.5)	14(93.3)	30(93.8)
病理诊断				
乳腺癌	9(100.0)	6(75.0)	13(86.7)	28(87.5)
肺腺癌	0	1(12.5)	1(6.7)	2(6.3)
胰腺癌	0	1(12.5)	0	1(3.1)
转移性胰腺癌	0	0	1(6.7)	1(3.1)
组织学分型				
未分化	0	0	0	0
低度分化	0	1(12.5)	1(6.7)	2(6.3)
中度分化	2(22.2)	2(25.0)	1(6.7)	5(15.6)
高度分化	0	0	0	0
无法评估	7(77.8)	5(62.5)	13(86.7)	25(78.1)
临床分期				
I	0	0	0	0
II	0	0	0	0
III	1(11.1)	1(12.5)	1(6.7)	3(9.4)
IV	8(88.9)	7(87.5)	14(93.3)	29(90.6)
既往治疗				
手术	9(100.0)	7(87.5)	12(80.0)	28(87.5)
放疗	5(55.6)	6(75.0)	11(73.3)	22(68.8)
化疗	9(100.0)	8(100.0)	15(100.0)	32(100.0)
化疗史(次)				
1~2	1(11.1)	1(12.5)	0	2(6.3)
3	1(11.1)	0	1(6.7)	2(6.3)
4	0	2(25.0)	1(6.7)	3(9.4)
>4	7(77.8)	5(62.5)	13(86.7)	25(78.1)

表2 单次给药后血浆中法米替尼和代谢物 SHR116637 的 PK 参数[M(P₂₅,P₇₅), $\bar{x}\pm s$]

Tab.2 PK parameters of famitinib and metabolite SHR116637 in plasma after a single dose[M(P₂₅,P₇₅), $\bar{x}\pm s$]

剂量 例 (mg) 数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (h×ng/mL)	AUC ₀₋₁ (h×ng/mL)	AUC _{0-∞} (h×ng/mL)	t _{1/2} (h)	MRT(h)	CL/F(L/h)	V _d /F(L)
法米替尼									
15 9	23.50±6.58	5.98(5.97,7.00)	352.00±84.40	877.00±204.00	956.00±232.00	41.00±11.10	54.90±13.90	16.60±4.48	962.00±273.00
20 8	22.40±5.69	5.98(5.01,6.01)	335.00±86.30	915.00±255.00	1019.00±292.00	44.70±6.79	61.30±8.95	21.40±7.10	1381.00±565.00
25 15	36.70±11.10	6.00(6.00,8.00)	558.00±159.00	1370.00±362.00	1497.00±395.00	41.60±14.70	57.10±19.30	17.90±5.34	1109.00±677.00
SHR116637									
15 9	1.34±1.03	6.03(5.97,8.00)	22.40±17.00	81.00±56.90	108.00±73.80	73.60±12.30	105.00±21.00	—	—
20 8	1.47±0.75	5.98(5.00,7.97)	22.70±11.20	82.30±36.50	112.00±50.10	75.80±17.00	110.00±23.00	—	—
25 15	1.80±0.78	6.00(6.00,8.00)	30.00±12.90	106.00±48.40	140.00±72.70	65.80±23.80	97.30±39.10	—	—

注:C_{max}:达峰浓度;T_{max}:达峰时间;AUC:药时曲线下面积;t_{1/2}:消除半衰期;MRT:体内平均滞留时间;CL/F:全身清除率;V_d/F:表观分布容积

2.2.2 多次给药后血浆中法米替尼和代谢物 SHR-116637 的 PK 特征 低、中、高 3 个剂量组多次给药后,血浆中法米替尼和代谢物 SHR116637 的 T_{max} 与单次给药相比略有延迟,C_{max}、稳态暴露量(AUC_{ss})

随给药剂量增加而逐渐升高;多次给药后法米替尼和代谢物 SHR116637 在体内存在一定程度的蓄积,以代谢物 SHR116637 蓄积程度更明显,见图 2、表 3。

2.2 单次和多次给药后血浆中法米替尼和代谢物 SHR116637 的 PK 特征
2.2.1 单次给药后血浆中法米替尼和代谢物 SHR-116637 的 PK 特征 单次口服法米替尼后,血浆中原型药物和代谢物 SHR116637 的 T_{max} 在 6 h 内达峰。原型药体内分布广泛且消除慢。低、中、高剂量组单次给药后代谢物 SHR116637 总体暴露量(以 AUC₀₋₁ 计)分别相当于原型药物法米替尼的 9.91%、9.65%和 8.30%,见图 1、表 2。

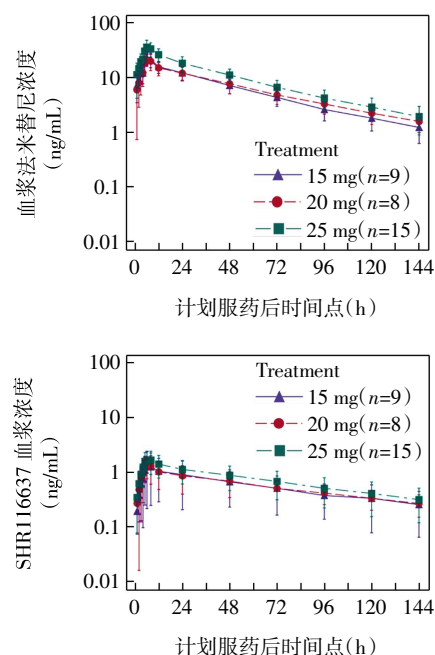
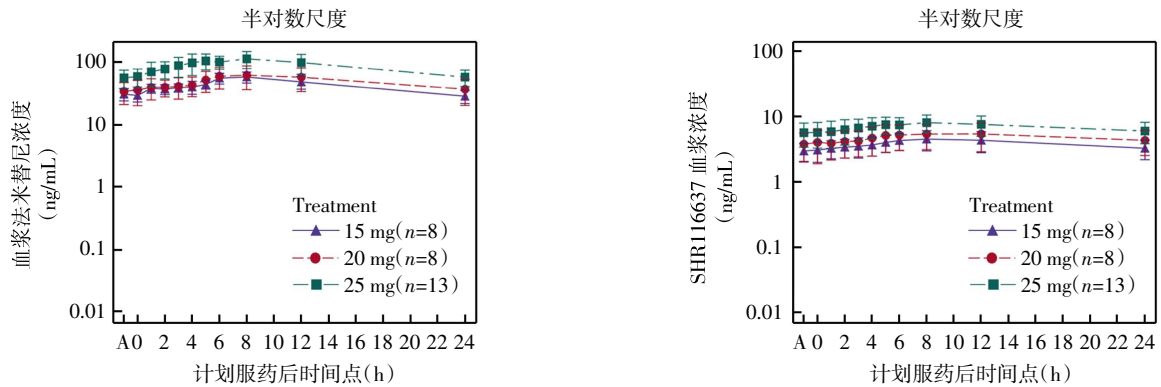


图1 单次给药阶段法米替尼及代谢物 SHR116637 平均血药浓度-时间曲线

Fig.1 Average plasma concentration-time curve of famitinib and metabolite SHR116637 in single administration stage



注:A 为 C1D13(第 1 周期第 13 天) 0 h

图 2 多次给药法米替尼及代谢物 SHR116637 平均血药浓度-时间曲线

Fig.2 Average plasma concentration-time curve of famitinib and metabolite SHR116637 in multiple dosing stages

表 3 多次给药后血浆中法米替尼 PK 参数[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.3 PK parameters of famitinib and metabolite SHR116637 in plasma after multiple dosing [$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

剂量(mg)	例数	$C_{ss, min}$ (ng/mL)	$C_{ss, max}$ (ng/mL)	$T_{ss, max}$ (h)	AUC_{ss} (h \times ng/mL)	$R_{AC, AUC}$	$R_{AC, C_{max}}$	CL/F(L/h)	V_d/F (L)
法米替尼									
15	8	27.80 \pm 5.21	58.90 \pm 10.50	7.97(6.01, 8.00)	1 013.00 \pm 200.00	2.90 \pm 0.75	2.58 \pm 0.66	15.30 \pm 2.68	347.00 \pm 60.50
20	8	33.20 \pm 14.60	64.30 \pm 23.80	5.98(5.23, 7.98)	1 174.00 \pm 462.00	3.53 \pm 1.17	2.95 \pm 1.02	20.40 \pm 10.10	645.00 \pm 352.00
25	12	54.30 \pm 16.20	121.70 \pm 34.30	8.00(4.00, 8.00)	2 062.00 \pm 610.00	3.43 \pm 0.92	3.08 \pm 0.87	13.20 \pm 3.91	335.00 \pm 136.00
SHR116637									
15	8	3.01 \pm 1.05	4.69 \pm 1.38	8.00(6.48, 11.00)	98.30 \pm 34.70	6.45 \pm 2.82	5.37 \pm 2.79	—	—
20	8	3.73 \pm 1.73	5.70 \pm 2.49	7.98(5.74, 11.97)	115.00 \pm 54.30	5.61 \pm 3.08	4.57 \pm 2.28	—	—
25	12	5.40 \pm 2.10	8.22 \pm 2.45	8.00(4.00, 8.00)	168.00 \pm 56.50	5.69 \pm 1.50	4.66 \pm 1.25	—	—

注: C_{max} :达峰浓度; T_{max} :达峰时间; AUC :药时曲线下面积;CL/F:全身清除率; V_d/F :表观分布容积; RAC :药物蓄积比

2.3 不良事件

2.3.1 单次给药不良事件 单次给药组中,共发生 5 例次 3 级及以上药物相关的不良事件,分别为:血压升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、血红蛋白降低,其中血压升高最为常见,共发生 3 例次,15 mg 剂量组 2 例次,20 mg 剂量组 1 例次。单次给药阶段未出现因不良事件导致停药或退组的受试者。

2.3.2 多次给药不良事件 多次给药组中,共发生 24 例次 3 级及以上药物相关的不良事件,血压升高最常见,其次为中性粒细胞减少、血小板降低、白细胞降低等。2 例受试者因呼吸衰竭(1 例,20 mg)和心力衰竭(1 例,25 mg)死亡,考虑与研究药物相关。

3 讨论

Xie 等^[9]研究了法米替尼在实体瘤患者体内的代谢及生物转化机制,发现法米替尼在人体内吸收缓慢,单次口服 20 mg 法米替尼后原型药和主要代谢产物 M3(SHR116637)达峰时间为(6.75 \pm 2.38) h 和(7.75 \pm 2.71) h, C_{max} 分别为(21.7 \pm 7.78)、(0.96 \pm 0.36) ng/mL。本研究中单次给药剂量 20 mg 法米替尼后原型药和代谢物 SHR116637 均在 5.98 h 内达峰, C_{max} 分别为(22.40 \pm 5.69)、(1.47 \pm 0.75) ng/mL。多次给药后法米替尼与代谢物 SHR116637 均存在一定程度的蓄积,且以代谢物 SHR116637 中 15 mg 剂

量组最为明显,蓄积指数 $R_{AC, AUC}$ 和 $R_{AC, C_{max}}$ 分别为 6.45 \pm 2.82 和 5.37 \pm 2.39,该蓄积可能与较短的给药时间间隔(24 h)和较长的消除半衰期有关。对于多次给药,本研究考察的是连续服药 14 d 的 PK, Zhou 等^[7]研究考察的是连续服药 28 d 的 PK,在同等剂量下(25 mg),两个研究的原型药物法米替尼在受试者体内的稳态达峰时间基本一致,就稳态下暴露量(C_{max} 和 AUC)而言,本研究中多次给药 25 mg 法米替尼后,原型药的 C_{max} 为(121.70 \pm 34.30) ng/mL, AUC_{ss} 为(2 062.00 \pm 610.00) h \times ng/mL 结果略高于 Zhou 等研究结果[多次给药剂量 25 mg,原型药 C_{max} 为(70.5 \pm 26.60) ng/mL, AUC_{0-24} 为(1 173 \pm 486) h \times ng/mL]。考虑到本试验的样本量有限,受试者疾病状态不同以及个体差异等,将在后续临床研究中进一步收集更多数据,通过群体药代动力学分析,考察可能影响法米替尼 PK 的内外在因素,如人口统计学、疾病状态、合并用药、肝肾功能等。

本研究共设置 15、20、25 mg 3 个剂量组。各剂量组单次给药及多次给药后法米替尼的安全性和耐受性在可接受范围内,并且 3 个剂量组的不良事件发生率没有显著的剂量-效应关系。本研究中单次和多次口服法米替尼后,血压升高是与药物相关最常见的不良事件之一,发生率分别为 9.4%、

40.6%,这与前期 I 期^[7-8]耐受性研究中观察到药物相关的不良事件相吻合。据报道多激酶抑制剂(如舒尼替尼和索拉非尼)在治疗肿瘤过程中出现血压升高,与其对 VEGFRs 的抑制作用有关^[10]。临床中,在有效控制血压的同时要慎用硝苯地平 and 氨氯地平钙离子拮抗剂,一方面该类药物对 CYP3A4 代谢酶有弱抑制性,另一方面 CYP3A4 主要参与法米替尼代谢清除,这可能会引起法米替尼暴露量的增加。其次,中性粒细胞减少(15.6%)在多次给药后也很常见,但是与常规化疗药物引起的中性粒细胞减少相比,下降程度较轻,对患者影响较小。Donskov 等^[11]发现在舒尼替尼治疗期间出现中性粒细胞减少和高血压,或在较小程度上发生手足综合征,预示着结局改善。在本研究中,单次和多次给药阶段也发生 ST-T 段改变、疲劳、腹泻、手足综合征等不良反应,但是症状较轻、患者可耐受且停药后很快恢复。

本研究结果表明法米替尼的耐受性良好,相关不良反应是可预测和可控的,为法米替尼在临床上的合理应用奠定基础。但由于纳入的病例较少,且以乳腺癌为主,法米替尼在其他肿瘤中的应用尚需更多的临床验证。

参考文献:

- [1] LEMMON M A, SCHLESSINGER J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases [J]. Cell, 2010, 141(7): 1117-1134.
- [2] FAIVRE S, DEMETRI G, SARGENT W, et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(9): 734-745.
- [3] DEMETRI G D, REICHARDT P, KANG Y K, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2013, 381(9863): 295-302.
- [4] RAYMOND E, DAHAN L, RAOUL J L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med, 2011, 364(6): 501-513.
- [5] EISEN T, STERNBERG C N, ROBERT C, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(2): 93-113.
- [6] GE S, ZHANG Q, HE Q, et al. Famitinib exerted powerful antitumor activity in human gastric cancer cells and xenografts [J]. Oncol Lett, 2016, 12(3): 1763-1768.
- [7] ZHOU A, ZHANG W, CHANG C, et al. Phase I study of the safety, pharmacokinetics and antitumor activity of famitinib [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(5): 1043-1053.
- [8] 周爱萍, 张雯, 常春晓等. 苹果酸法米替尼 I 期临床人体耐受性研究初步总结 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(17): 1678-1682, 1690.
- [9] XIE C, ZHOU J, GUO Z, et al. Metabolism and bioactivation of famitinib, a novel inhibitor of receptor tyrosine kinase, in cancer patients [J]. Br J Pharmacol, 2013, 168(7): 1687-1706.
- [10] Bæk MøLLER N, BUDOLFSEN C, GRIMM D, et al. Drug-induced hypertension caused by multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, lenvatinib and axitinib) in renal cell carcinoma treatment [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4712.
- [11] DONSKOV F, MICHAELSON M D, PUZANOV I, et al. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as efficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients [J]. Br J Cancer, 2015, 113(11): 1571-1580.

(2023-04-12 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文 \bar{x} , 卡方的符号是希腊字母 χ^2 , 自由度的符号是希腊文“ ν ”, 样本的相关系数是英文“ r ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 等等,不采用 Ca^{++} 、 P^{--} 、 Al^{+3} 、 O^{-2} 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如 ^{131}I 、 ^{32}P 。表示激发状态的 m 写在右上角,例如: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{133\text{m}}\text{In}$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 131 碘、 133 铟 m 等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写,RNA 应大写。

本刊编辑部