

· 药物与临床 ·

安罗替尼在治疗癌症患者中高血压的发生率和发生风险: 一项系统评价和 Meta 分析

廖小兰^{1,3}, 汪滢¹, 黄爱文¹, 郭秀强^{1,3}, 赖彦岚^{1,3}, 宋洪涛² (中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院: 1. 临床药学科, 2. 药剂科, 福建 福州 350025, 3. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016)

[摘要] 目的 为了明确癌症患者应用安罗替尼后高血压发生率和发生风险, 同时比较安罗替尼与其他血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂之间高血压发生率的差异。方法 检索 Pubmed、Cochrane Library、Embase、ASCO、中国知网、万方、维普和中国生物医学文献服务系统数据库, 收集与安罗替尼相关的前瞻性 II 期和 III 期且有准确记录高血压不良反应发生情况的临床试验, 采用 R 软件(3.6.0 版本)对安罗替尼高血压不良反应发生率和发生风险进行 Meta 分析, 使用 SPSS 软件(26.0 版本)比较安罗替尼与其他 VEGFR 抑制剂之间高血压发生率的差异。结果 来自 13 项研究的 1387 名癌症患者被纳入 Meta 分析。使用安罗替尼的高血压总发生率约为 47.1%(95% CI: 37.7%~56.6%), 高等级高血压发生率约为 10.6%(95% CI: 7.4%~14.2%), 与安慰剂相比, 安罗替尼可显著增加高血压发生风险(RR=5.58, 95% CI: 2.29~13.60, $P<0.01$) 以及高等级高血压发生风险(RR=27.78, 95% CI: 3.56~216.86, $P<0.01$)。另外, 安罗替尼高等级高血压发生率与阿昔替尼(RR=0.79, 95% CI: 0.61~1.02, $P=0.066$) 和卡赞替尼(RR=0.87, 95% CI: 0.67~1.13, $P=0.290$) 相似, 其余均高于其他 VEGFR 抑制剂。结论 在使用安罗替尼的癌症患者中, 高血压发生率较高, 且显著增加发生高血压风险, 建议临床对血压进行密切监测并及时治疗。

[关键词] 安罗替尼; 癌症; 血管内皮生长因子受体抑制剂; 高血压; 荟萃分析

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2020)06-0552-06

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202008069

Incidence and risk of hypertension in cancer patients receiving anlotinib: Review and Meta-analysis

LIAO Xiaolan^{1,3}, WANG Ying¹, HUANG Aiwen¹, GUO Xiuqiang^{1,3}, LAI Yanlan^{1,3}, SONG Hongtao² (1. Department of Clinical Pharmacy, 2. Department of Pharmacy, No. 900 Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Fuzhou 350025, China, 3. College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the overall incidence and risk of hypertension in the treatment of cancer patients who receive anlotinib and compare the differences between anlotinib and other VEGFR inhibitors. **Methods** Pubmed, Embase, Cochrane Library, ASCO, CNKI, Wangfang, VIP and CBM databases were searched. Eligible studies were phase II and III prospective clinical trials on cancer patients who received anlotinib and had the hypertension data available. Meta-analysis for the incidence and risk of anlotinib was performed by using R software (version 3.6.0). SPSS software (version 26.0) was used to compare the difference between anlotinib and other VEGFR inhibitors. **Results** A total of 1387 cancer patients from 13 clinical trials were included in the Meta-analysis. The overall incidences of all grade and high grade hypertension in cancer patients who received anlotinib were about 47.1% (95%CI: 37.7%–56.6%) and 10.6% (95%CI: 7.4%–14.2%). The use of anlotinib was associated with significantly increased risk of all grade (RR=5.58, 95%CI: 2.29–13.60, $P<0.01$) and high grade hypertension (RR=27.78, 95%CI: 3.56–216.86, $P<0.01$). In addition, the incidence of high grade hypertension associated with anlotinib was similar to axitinib (RR=0.79, 95%CI: 0.61–1.02, $P=0.066$) and cabozantinib (RR=0.87, 95%CI: 0.67–1.13, $P=0.290$). The incidences of rest of other VEGFR inhibitors were lower than that of anlotinib. **Conclusions** There is a high incidence and significant risk of developing hypertension in cancer patients receiving anlotinib. Adequate monitoring and timely treatment of hypertension is recommended.

[Key words] anlotinib; cancer; VEGFR inhibitors; hypertension; Meta-analysis

[作者简介] 廖小兰, 硕士研究生, 研究方向: 药物警戒, Email: 15259676260@126.com

[通信作者] 宋洪涛, 博士生导师, 主任药师, 研究方向: 药物基因组学与药物警戒, Email: sohoto@vip.163.com

盐酸安罗替尼(AL3818)商品名福可维,是我国自主研发的1.1类新药。安罗替尼是一种以血管内皮生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血小板衍生生长因子(PDGFR)、干细胞因子(c-kit)受体为靶点的新型口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)^[1]。截止目前安罗替尼已获国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于三线治疗非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),以及二线治疗软组织肉瘤(STS)。同时,安罗替尼单药或联合放化疗、PD-1/PDL-1治疗恶性肿瘤的多个临床试验正在开展中。预计会有越来越多的患者使用安罗替尼,因此亟需了解其不良反应特性。

与大部分VEGFR抑制剂相同,高血压也是安罗替尼常见的不良反应之一,然而,在临床试验中高血压发生率报道具有很大的差异。先前的荟萃分析(Meta-analysis)表明,使用VEGFR抑制剂与高血压发生风险增加相关^[2-7],但目前国内外暂无关于安罗替尼高血压发生率和发生风险的Meta分析报道。由于高血压控制不佳可能导致剂量下调、严重的心血管事件甚至危及生命的后果,所以确定与安罗替尼相关的高血压发生率和发生风险十分重要。本研究拟对已发表的临床试验进行Meta分析,以确定其总体发生率和风险。同时探索VEGFR抑制剂之间高血压发生的差异,这可能会为理解其潜在机制以及制定治疗策略提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

英文以“anlotinib”“AL3818”“clinical trial”等为检索词,检索Pubmed、Cochrane Library、Embase数据库,同时检索美国临床肿瘤学会(ASCO)获得会议论文,通过ClinicalTrials.gov网站获得相关临床试验信息。中文以“安罗替尼”“福可维”“AL3818”“临床试验”等为检索词,检索中国知网、万方、维普和中国生物医学文献服务系统数据库。检索时间为建库至2020年7月,收集国内外公开发表的与安罗替尼相关的临床试验。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:①前瞻性II期和III期临床试验;②受试者经病理组织学或细胞学检查证实为癌症患者;③试验组使用安罗替尼单药;④结局指标至少包含以下其中一种:发生所有等级或高等级(≥ 3 级)高血压事件。

排除标准:①重复发表的文献;②动物实验;③I期临床试验;④回顾性研究;⑤观察性研究;⑥病例报道;⑦试验组联合用药;⑧未详细报道本研究定义的结局指标;⑨通讯或评论;⑩同一试验的亚组分析。

1.3 数据提取和临床结局指标

由2名研究者独立进行文献筛选和数据提取,并进行交叉核对,如出现分歧则通过讨论或咨询第三方解决。对于每一项研究提取以下信息:第一作者姓名、恶性肿瘤种类、试验阶段和类型、治疗方案和对照方案、纳入分析的患者人数及总人数以及发生高血压事件的人数等。纳入的研究根据美国国家癌症研究所的统一评价标准(3.0或4.0版本;<http://ctep.cancer.gov>)对高血压事件进行评估和记录,高等级(≥ 3 级)为严重的不良事件。

1.4 统计学分析

采用R软件(3.6.0版本)中的meta程序包进行Meta分析,根据提取到的数据,计算与安罗替尼相关的高血压发生率及其95%置信区间(CI)。为了准确计算相对风险(RR)及其95%CI,仅纳入对照组为安慰剂的随机对照试验(RCT)的数据。采用 I^2 和 Q 统计量评估纳入研究的异质性, $I^2 \geq 50\%$, $P < 0.05$ 表明异质性较大,采用随机效应模型进行合并分析,反之,使用固定效应模型进行合并分析。应用SPSS软件(26.0版本),分析比较安罗替尼与各种VEGFR抑制剂的高血压发生率。双侧 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初筛后共获得文献170篇,经阅读文题和摘要后筛选出15篇文献,仔细阅读全文后,纳入符合入选标准的文献13篇。文献筛选流程图见图1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的13项研究均为英文文献,包括6篇前瞻性单臂II期临床试验,6篇II期RCT临床试验,1篇III期RCT临床试验,共纳入1387名(安罗替尼:1187人,安慰剂:200人)癌症患者进行Meta分析。纳入研究的基本特征详见表1。

2.3 所有等级高血压发生率

纳入11项研究共1035例病例用于分析,各个研究所有等级高血压发生率在13.3%~67.7%,发生率最低的是用于SCLC的II期RCT临床试验^[8],发生率最高的是用于NSCLC的III期RCT临床试验^[9]。Meta分析显示纳入研究之间具有异质性

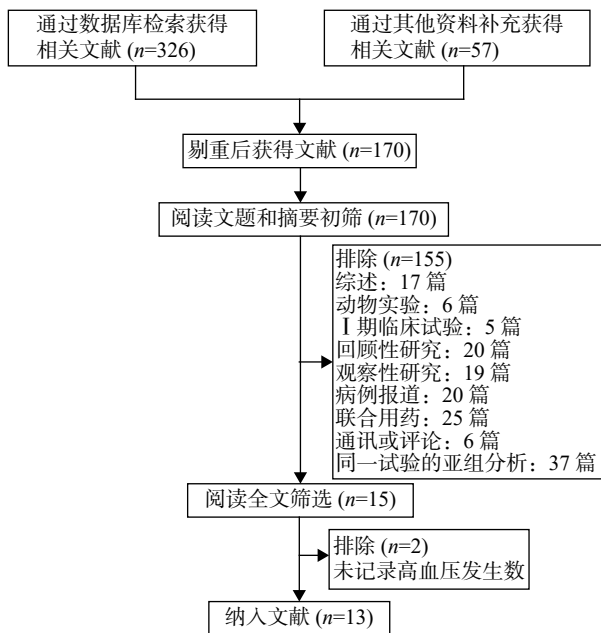


图1 文献筛选流程图

($I^2=88\%$, $P<0.01$), 因此使用随机效应模型合并, 接受安罗替尼治疗的患者所有等级高血压的总发生率约为 47.1%(95%CI:37.7%~56.6%), 结果见图 2。

2.4 高等级高血压发生率

12 项研究报道了接受安罗替尼的患者(合计 1 125 例)高等级高血压发生率, 各项研究的高等级高血压发生率在 0%~19.0% 之间。Meta 分析结果显示纳入研究之间存在异质性 ($I^2=64\%$, $P<0.01$), 因此采用随机效应模型, 合并得到安罗替尼高等级高血压总发生率约为 10.6%(95%CI:7.4%~14.2%),

结果见图 3。

2.5 发生高血压相对风险

3 项 RCT 研究详细记录了试验组和对照组高血压发生情况, 2 项对照组为安慰剂, 1 项对照组为舒尼替尼, 为了明确安罗替尼与安慰剂相比高血压发生风险, 仅纳入对照组为安慰剂的 2 项 RCT 研究。Meta 分析结果如图 4 所示, $I^2=60\%$, $P=0.11$ 提示研究存在中等异质性, 使用随机效应模型合并 ($RR=5.58$, 95%CI:2.29~13.60, $P<0.01$)。图 5 为安罗替尼与安慰剂相比发生高等级高血压的相对危险度及 Meta 分析森林图, $I^2=0\%$, $P=0.54$, 提示纳入的 2 项研究之间无异质性, 采用固定效应模型合并 ($RR=27.78$, 95%CI: 3.56~216.86, $P<0.01$)。

2.6 不同 VEGFR 抑制剂之间高血压发生率差异

比较已发表的 6 个 VEGFR 抑制剂药物高血压发生率 Meta 分析文献, 进一步探讨了安罗替尼与其他 VEGFR 抑制剂高血压发生率的差异, 表明安罗替尼高等级高血压发生率与阿昔替尼 ($RR=0.79$, 95%CI:0.61, 1.02, $P=0.066$) 和卡赞替尼 ($RR=0.87$, 95%CI:0.67, 1.13, $P=0.290$) 相似(见表 2)。

2.7 发表偏倚分析

Egger 检验和 Begg 检验结果显示, 纳入分析的发生所有等级高血压事件 (Egger 检验: $P=0.050$, Begg 检验: $P=0.243$) 和高等级高血压事件 (Egger 检验: $P=0.366$, Begg 检验: $P=0.243$) 的相关文献未见明显发表偏倚。

表 1 纳入的 13 项研究的基本信息

纳入文献	肿瘤类型	试验设计	药物名称		患者数		高血压发生数			
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	≥G3 ^①	对照组	≥G3 ^②
Wu ^[8]	小细胞肺癌	II 期 单臂	安罗替尼	NA	45	NA	6	3	NA	NA
Han ^[9]	非小细胞肺癌	III 期 RCT	安罗替尼	安慰剂	294	143	199	40	24	0
Ma ^[10]	转移性肾细胞癌	II 期 单臂	安罗替尼	NA	42	NA	19	2	NA	NA
Chi ^[11]	软组织肉瘤	II 期 单臂	安罗替尼	NA	166	NA	70	8	NA	NA
Sun ^[12]	甲状腺髓样癌	II 期 单臂	安罗替尼	NA	58	NA	23	3	NA	NA
Tang ^[13]	骨癌	II 期 单臂	安罗替尼	NA	42	NA	NR	8	NA	NA
Shan ^[14]	卵巢癌	II 期 单臂	安罗替尼	NA	14	NA	8	0	NA	NA
Zhou ^[15]	转移性肾细胞癌	II 期 RCT	安罗替尼	舒尼替尼	90	43	45	12	29	11
Han ^[16]	非小细胞肺癌	II 期 RCT	安罗替尼	安慰剂	60	57	33	6	3	0
Chi ^[17]	软组织肉瘤	II 期 RCT	安罗替尼	安慰剂	158	75	99	30	NR	NR
Huang ^[18]	食管鳞状细胞癌	II 期 RCT	安罗替尼	安慰剂	110	55	NR	17	NR	NR
Wang ^[19]	小细胞肺癌	II 期 RCT	安罗替尼	安慰剂	46	22	18	7	NR	NR
Chi ^[20]	甲状腺髓样癌	II 期 RCT	安罗替尼	安慰剂	62	NR	29	NR	NR	NR

注: NA: 不适用; NR: 未报道; ①试验组高血压≥G3的发生数; ②对照组高血压≥G3的发生数。

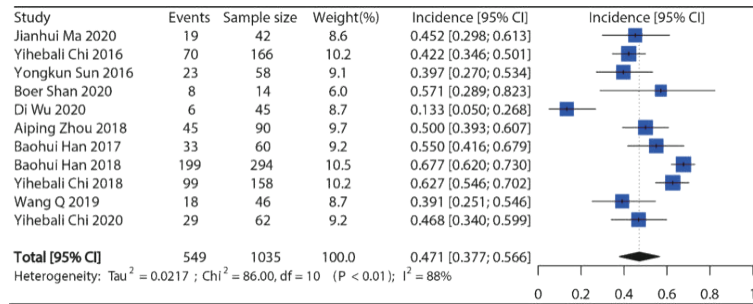


图2 安罗替尼所有等级高血压不良反应发生率的森林图

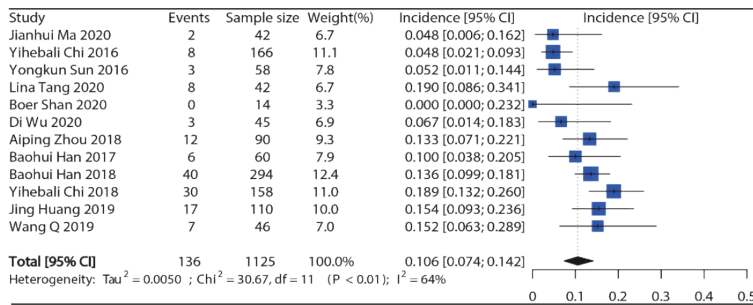


图3 安罗替尼高等级高血压不良反应发生率的森林图

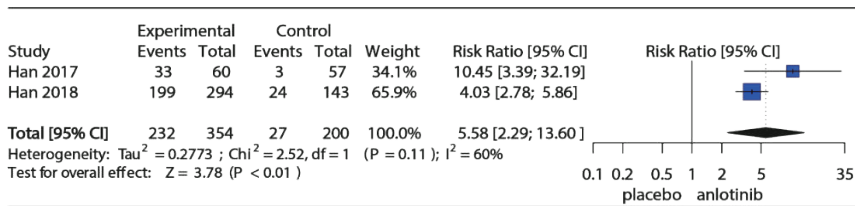


图4 安罗替尼与安慰剂相比发生所有等级高血压的相对危险度的森林图

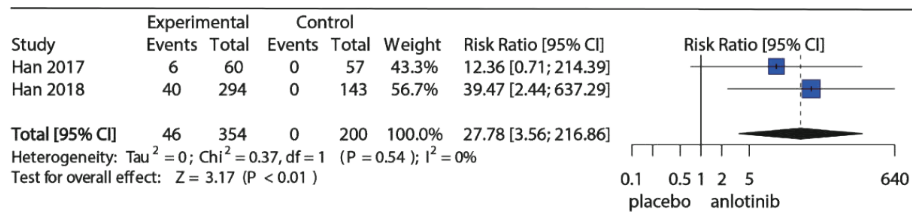


图5 安罗替尼与安慰剂相比发生高等级高血压的相对危险度的森林图

表2 安罗替尼与其他 VEGFR 抑制剂高血压发生率的比较

序号	比较组别	所有等级高血压			高等级高血压		
		发生率(样本量)	RR(90% CI)	P	发生率(样本量)	RR(90% CI)	P
1	安罗替尼	47.1%(1035)			10.6% (1175)		
2	索拉非尼	23.4% (3363)	2.91(2.51 ~ 3.37)	<0.001	5.7% (3567)	1.96(1.50 ~ 2.31)	<0.001
3	舒尼替尼	21.6% (4609)	3.23(2.80 ~ 3.72)	<0.001	6.8% (4407)	1.62(1.30 ~ 2.03)	<0.001
4	帕唑帕尼	35.9% (1242)	1.59(1.34 ~ 1.88)	<0.001	6.5% (1286)	1.71(1.28 ~ 2.30)	<0.001
5	凡德他尼	24.2% (1815)	2.78(2.37 ~ 3.28)	<0.001	6.4% (1190)	1.73(1.28 ~ 2.34)	<0.001
6	阿昔替尼	40.1% (1148)	1.33(1.12 ~ 1.58)	<0.001	13.1% (1148)	0.79(0.61 ~ 1.02)	0.066
7	卡赞替尼	27.8% (1083)	2.31(1.93 ~ 2.76)	<0.001	12.0% (1083)	0.87 (0.67 ~ 1.13)	0.290

注:表中RR值和P值均为安罗替尼与其他VEGFR抑制剂相比较;其他VEGFR抑制剂高血压发生率数据从已发表文献中提取。

3 讨论

血管内皮生长因子(VEGF)是参与肿瘤血管生成的关键因子,目前 VEGFR 抑制剂是多种癌症的一线治疗药物。然而,在使用其治疗癌症的同时可能会诱发高血压,高血压不仅会增加心血管系统不良事件的发生风险,还可能累及其他系统,如导致肾脏损害、高血压性视网膜病变等^[21]。

本研究共纳入 1387 例病例,研究结果提示接受安罗替尼治疗的癌症患者高血压发生率较高(所有等级 47.1%, 95%CI:37.7%~56.6%;高等级 10.6%, 95%CI:7.4%~14.2%);与安慰剂相比,安罗替尼高血压发生风险显著增加(所有等级 RR=5.58, 95%CI:2.29~13.60, $P<0.01$;高等级 RR=27.78, 95%CI:3.56~216.86, $P<0.01$)。因此,在临床应用过程中应重视监测患者的血压,并根据血压的分级及时进行处理。

尽管有实验和临床证据表明 VEGFR 抑制剂与其发生高血压有直接的关系,但具体病理生理学和分子生物学机制尚不明确。其可能的机制包括:①VEGF 通过促进内皮细胞释放一氧化氮(NO)从而产生血管扩张的效应,VEGFR 抑制剂则会导致 NO 合成减少促进血管收缩,导致外周阻力增加和血压升高^[22];②内皮素-1 分泌增加,导致全身血管阻力增加和高血压效应^[23];③VEGF 可维持毛细血管网的完整性,当受到抑制时,可能会导致毛细血管的密度下降或结构疏松从而导致高血压^[24]。

目前尚无关于使用 VEGFR 抑制剂治疗的患者血压管理的正式指南,美国国家癌症研究所药物研究委员会的心血管毒性小组建议^[25]:①在开始 VEGFR 抑制剂治疗之前进行正式的心血管风险评估;②在整个治疗过程中监测血压和心脏毒性,在治疗初期更应密切监测;③积极管理早期出现的高血压和心脏毒性以预防长期心血管系统损害。

VEGFR 抑制剂诱导血压升高治疗药物的选择应注意避免使用非二氢吡啶钙离子拮抗剂,因为其抑制 CYP450 3A4,可能导致 VEGFR 抑制剂血药浓度升高,加剧 VEGFR 抑制剂诱导的高血压^[26]。应避免同时使用 CYP3A4 抑制剂(如维拉帕米或地尔硫草等)。肾损害也是 VEGFR 抑制剂常见的不良反应,因此,控制安罗替尼所致的高血压最常用的是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB),若控制不佳,可以加用其他降压药(如钙离子拮抗剂、利尿剂、 β 阻滞剂等)^[27]。

不同 VEGFR 抑制剂高血压发生率有较大的

区别,因此,笔者进一步分析了使用安罗替尼与其他 VEGFR 抑制剂发生高血压的差异。从表 2 可以看出,使用安罗替尼的患者高血压发生率均高于其他大部分 VEGFR 抑制剂(包括索拉非尼^[2]、舒尼替尼^[3]、帕唑帕尼^[4]、凡德他尼^[5]、阿昔替尼^[6]和卡赞替尼^[7])。对于高等级高血压发生率,安罗替尼与阿昔替尼和卡赞替尼相似,高于其他 VEGFR 抑制剂。不同 VEGFR 抑制剂高血压发生率具有较大差异的原因可能是由于部分 VEGFR 抑制剂还作用于其他靶点,如安罗替尼作用于 VEGFR、FGFR、PDGFR 和 c-kit^[1],而卡赞替尼作用于 VEGFR 和间质表皮转化因子受体^[7]。然而,缺乏安罗替尼与其他 VEGFR 抑制剂大样本量的头对头临床研究,而且患者的基线特征可能会影响结局指标,所以应该谨慎解释这些结果。

本研究的局限性:①本研究为 Meta 分析,不是基于患者的原始数据进行分析,因此可能存在一些混杂因素;②纳入研究未描述基线的高血压发病率,这可能是导致 Meta 分析后高血压总体发生率较高的原因之一,然而,我们使用了 RCT 研究的数据进行 RR 值的合并,从而减少误差;③纳入的研究之间存在潜在的差异,如不同的肿瘤类型等,但纳入计算 RR 值的临床试验的癌种均为 NSCLC;④纳入研究的数量有限;⑤大多数临床试验会排除控制不佳的高血压或重大心血管疾病的患者,因此高血压的发生率和严重程度在真实世界中可能会更高。

4 结论

本文首次对癌症患者接受安罗替尼治疗相关的高血压总体发生率和风险进行 Meta 分析,使用安罗替尼会显著增加发生高血压的风险,建议临床用药前进行系统的心血管风险评估,用药期间密切监测血压并根据其分级进行适当管理,特别是对于高危患者。选择治疗高血压药物时,需注意药物相互作用。安罗替尼为多靶点 TKI,临床应用过程中也应关注与其他靶点相关的不良反应。仍需进一步开展大样本量的研究,以明确其可能发生的机制和与其相关的危险因素。

【参考文献】

- [1] SHEN G S, ZHENG F C, REN D F, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 120-130.
- [2] WU S, CHEN J J, KUDELKA A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systemat-

- ic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 117-123.
- [3] ZHU X L, STERGIOPOULOS K, WU S H. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncol*, 2009, 48(1): 9-17.
- [4] QI W X, LIN F, SUN Y J, et al. Incidence and risk of hypertension with pazopanib in patients with cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2): 431-439.
- [5] QI W X, SHEN Z, LIN F, et al. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 919-930.
- [6] QI W X, HE A N, SHEN Z, et al. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(3): 348-357.
- [7] ZHANG X, SHAO Y J, WANG K J. Incidence and risk of hypertension associated with cabozantinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(8): 1109-1115.
- [8] WU D, NIE J, HU W H, et al. A phase II study of anlotinib in 45 patients with relapsed small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2020.
- [9] HAN B, LI K, WANG Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575.
- [10] MA J H, SONG Y, SHOU J Z, et al. Anlotinib for patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with one vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: a phase 2 trial[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 664.
- [11] CHI Y, SUN Y K, CAI J Q, et al. Phase II study of anlotinib for treatment of advanced soft tissues sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): 11005.
- [12] SUN Y K, CHI Y, TANG P Z, et al. Phase II study of anlotinib for treatment of advanced medullary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): 6015.
- [13] TANG L N, NIU X H, WANG Z, et al. A phase II study of anlotinib in treating patients with relapsed or metastatic primary malignant bone tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 11525.
- [14] SHAN B E, SHEN W B, WANG H Y. Anlotinib in patients with recurrent platinum-resistant or refractory ovarian carcinoma: a prospective, single-arm, single-center, phase II clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 6061.
- [15] ZHOU A P, BAI Y X, SONG Y, et al. Anlotinib versus sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase II clinical trial[J]. *Oncol*, 2019, 24(8): e702-e708.
- [16] HAN B H, LI K, ZHAO Y Z, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 654-661.
- [17] CHI Y, YAO Y, WANG S S, et al. Anlotinib for metastasis soft tissue sarcoma: a randomized, double-blind, placebo-controlled and multi-centered clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 11503.
- [18] HUANG J, XIAO J X, FANG W T, et al. Anlotinib in chemotherapy-refractory metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a randomized, double-blind, multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl): 95.
- [19] WANG Q, CHENG Y, LI K, et al. Effect of anlotinib in advanced small cell lung cancer patients previously received chemoradiotherapy: a subgroup analysis in ALTER 1202 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S211.
- [20] CHI Y, GAO M, TANG P Z, et al. Exploration of associations between adverse drug reactions and clinical outcomes in anlotinib treatment against medullary thyroid carcinoma (MTC): a subgroup analysis based on the ALTER01031 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): e18518.
- [21] LIU B, DING F X, LIU Y, et al. Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 67661-67673.
- [22] KAMBA T, MCDONALD D M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(12): 1788-1795.
- [23] STACHON A, SCHLÜTER T, JUNKER K, et al. The secretion of endothelin-1 by microvascular endothelial cells from human benign prostatic hyperplasia is inhibited by vascular endothelial growth factor[J]. *Growth Factors*, 2004, 22(4): 281-289.
- [24] AGARWAL M, THAREJA N, BENJAMIN M, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(8): 65.
- [25] STEINGART R M, BAKRIS G L, CHEN H X, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(2): 156-163.
- [26] RHIAN M T, LANG N N. Hypertension and antiangiogenesis: The Janus Face of VEGF Inhibitors[J]. *JACC: Cardio Oncology*, 2019, 1(1): 37-40.
- [27] SI X Y, ZHANG L, WANG H P, et al. Management of anlotinib-related adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer: Experiences in ALTER-0303[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(3): 551-556.

【收稿日期】 2020-08-18 【修回日期】 2020-10-16

【本文编辑】 陈盛新