

· 论著 · 二次研究 ·

血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂肝毒性风险的网状Meta分析



金 蜜¹, 王陈翔¹, 叶中将^{1, 2}, 周子晔³

1. 温州医科大学附属第一医院药学部 (浙江温州 325000)
2. 温州医科大学附属第五医院药学部 (浙江丽水 323000)
3. 温州医科大学附属第一医院临床研究中心 (浙江温州 325000)

【摘要】目的 系统评价血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (VEGFR-TKI) 肝毒性的风险。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、CENTRAL、CNKI、WanFang Data 和 SinoMed 数据库, 搜集 VEGFR-TKI 相关肝毒性的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2024 年 2 月 28 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险。采用 Stata 15.0 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 共纳入 32 个 RCT, 涉及 9 种 VEGFR-TKI, 包括 12 949 例患者。网状 Meta 分析结果显示, 与安慰剂相比, 除安罗替尼致丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高的风险未显著增加, 安罗替尼、凡德他尼致天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高的风险未显著增加, 安罗替尼、凡德他尼、索拉非尼、仑伐替尼致总胆红素 (TBIL) 升高的风险未显著增加外, 其余 VEGFR-TKI 致 ALT、AST、TBIL 升高的风险均有显著增加; 与安慰剂相比, 培唑帕尼、阿帕替尼致严重级别 ALT 升高的风险显著增加, 培唑帕尼、阿帕替尼、舒尼替尼、索拉非尼、卡博替尼致严重级别 AST 升高的风险显著增加, 瑞戈非尼致严重级别 TBIL 升高的风险显著增加。**结论** VEGFR-TKI 可增加患者肝毒性的发生风险, 不同 VEGFR-TKI 引发各指标升高的风险不同。

【关键词】 血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 肝毒性; 网状 Meta 分析; 随机对照试验

Risk of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor induced hepatotoxicity: a network Meta-analysis

JIN Mi¹, WANG Chenxiang¹, YE Zhongjiang^{1,2}, ZHOU Ziyue³

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

2. Department of Pharmacy, the Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

3. Clinical Research Center, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: ZHOU Ziyue, Email: redd88@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the risk of hepatotoxicity caused

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404061

基金项目: 温州市基础科研项目 (Y2020184)

通信作者: 周子晔, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: redd88@163.com

by vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) in clinical practice. **Methods** PubMed, Embase, CENTRAL, CNKI, WanFang Data and SinoMed databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of hepatotoxicity caused by VEGFR-TKI from inception to February 28, 2024. Two reviewers independently screened the literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Network Meta-analysis was then performed by Stata 15.0 software. **Results** A total of 32 RCTs were included, involving 9 kinds of VEGFR-TKI and 12 949 patients. The results of network Meta-analysis showed that compared with placebo, except for a non-significant increase in the risk of alanine aminotransferase (ALT) elevation due to anlotinib, a non-significant increase in the risk of aspartate aminotransferase (AST) elevation due to anlotinib and vandetanib, and a non-significant increase in the risk of total bilirubin (TBIL) elevation due to anlotinib, vandetanib, sorafenib, and lenvatinib, the risks of ALT, AST, and TBIL elevation due to the rest of the VEGFR-TKI were all significantly increased; Pazopanib and apatinib had remarkable increase in the risk of high-grade ALT elevation. Pazopanib, apatinib, sunitinib, sorafenib, and cabozantinib had a remarkable increase in the risk of high-grade AST elevation. Regorafenib had a remarkable increase in the risk of high-grade TBIL elevation. **Conclusion** VEGFR-TKI can increase the risk of hepatotoxicity in patients, the risks of elevated indicators caused by different VEGFR-TKI are not the same.

【Keywords】 Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; Hepatotoxicity; Network Meta-analysis; Randomized controlled trials

血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, VEGFR-TKI) 是一类与酪氨酸激酶竞争性结合, 阻断分子内酪氨酸激酶的磷酸化, 从而抑制肿瘤新生血管生成的小分子药物。临床研究^[1-3]显示, VEGFR-TKI 在肾癌、肝癌和肺癌等多种实体瘤治疗方面疗效显著, 成为近几年抗肿瘤药物的研究热点之一。随着 VEGFR-TKI 的广泛使用, 相关不良反应的报道也逐渐增多。Lee 等^[4]的研究显示, 在接受 VEGFR-TKI 治疗的患者中, 不良事件的发生率超过 50%, 严重不良事件发生率超过 30%。VEGFR-TKI 所致的肝毒性可导致患者用药剂量调整或暂停使用^[5]。已有 1 例接受培唑帕尼治疗晚期肾癌患者出现重度肝损伤的文献病例报道^[6], 也有关于瑞戈非尼^[7]、舒尼替尼^[8]、索拉非尼^[9]导致致命性肝衰竭的案例报道。培唑帕尼、瑞格非尼、舒尼替尼、索拉非尼 4 种 VEGFR-TKI 具有严重及致死性肝毒性的潜在风险, 被美国食品药品监督管理局要求在说明书中添加黑框警告^[10]。因此, 肝毒性是 VEGFR-TKI 临床应用中面临的问题之一, 需要临床医生引起重视。相关 VEGFR-TKI 肝毒性的临床试验

较少, 不同 VEGFR-TKI 之间肝毒性比较的临床试验甚少, 导致评价 VEGFR-TKI 肝毒性风险可能存在局限性。目前 VEGFR-TKI 肝毒性风险网状 Meta 分析的研究较少, 且缺乏对国产药物阿帕替尼和安罗替尼肝毒性风险的分析。因此, 本研究采用网状 Meta 分析的方法, 纳入最新数据, 对不同 VEGFR-TKI 的肝毒性风险进行综合评价和排序, 为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

确诊实体肿瘤或血液恶性肿瘤, 年龄 > 18 岁。

1.1.3 干预措施

试验组和对照组使用不同的 VEGFR-TKI 类药物, 或对照组给予安慰剂。

1.1.4 结局指标

结局指标至少包括以下 1 个指标: ①丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高发生

率, ALT升高定义为> 1倍正常值上限 (ULN)^[11]; ②天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高发生率, AST升高定义为> 1倍ULN^[11]; ③血清总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 升高发生率, TBIL升高定义为> 1倍ULN^[11]; ④严重级别ALT升高发生率, 严重级别ALT升高定义为> 5倍ULN^[11]; ⑤严重级别AST水平升高发生率, 严重级别AST升高定义为> 5倍ULN^[11]; ⑥严重级别TBIL升高发生率, 严重级别TBIL升高定义为> 3倍ULN^[11]。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①在任何组中包含化疗治疗的研究; ②无可用的结局指标数据; ③重复发表的文献; ④无法获得全文的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、CENTRAL、Embase、CNKI、WanFang Data 和 SinoMed 数据库, 搜集 VEGFR-TKI 相关肝毒性的 RCT, 检索时限均从建库至 2024 年 2 月 28 日。同时检索纳入研究的参考文献。采用主题词结合自由词的检索策略。中文检索词包括: 阿帕替尼、安罗替尼、卡博替尼、仑伐替尼、培唑帕尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、随机对照。英文检索词包括: apatinib、anlotinib、cabozantinib、lenvatinib、pazopanib、regorafenib、sorafenib、

sunitinib、vandetanib、vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor、randomized controlled trial。以PubMed数据库为例, 具体检索策略见框1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究员独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇到分歧, 由第 3 名研究员协助解决。将文献检索结果合并后导入 Endnote 软件, 剔除重复文献, 阅读文题和摘要排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括: ①纳入研究的基本信息, 如第一作者名字、发表年份、试验分期; ②研究对象的基线特征, 如样本量、年龄、肿瘤类型; ③干预措施, 如试验组及对照组用药信息; ④偏倚风险评价的关键要素; ⑤所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险, 使用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具^[12]进行偏倚风险评价。评价的内容包括: 随机序列生成、分配隐藏、对患者及试验人员实施盲法、对结局评估者实施盲法、结果数据不完整、选择性报告及其他偏倚。

1.5 统计学分析

采用 Stata 15.0 软件制作网状图, 基于频率学理论进行网状 Meta 分析^[13]。二分类变量采

```
#1 "randomized controlled trial" [pt] OR "controlled clinical trial" [pt] OR "randomized" [tiab] OR "randomized" [tiab]
#2 "apatinib" [MeSH Terms] OR "apatinib" [All Fields]
#3 "anlotinib" [MeSH Terms] OR "anlotinib" [All Fields]
#4 "cabozantinib" [MeSH Terms] OR "cabozantinib" [All Fields]
#5 "regorafenib" [MeSH Terms] OR "regorafenib" [All Fields]
#6 "pazopanib" [MeSH Terms] OR "pazopanib" [All Fields]
#7 "lenvatinib" [MeSH Terms] OR "lenvatinib" [All Fields]
#8 "sorafenib" [MeSH Terms] OR "sorafenib" [All Fields]
#9 "sunitinib" [MeSH Terms] OR "sunitinib" [All Fields]
#10 "vandetanib" [MeSH Terms] OR "vandetanib" [All Fields]
#11 "vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor" [MeSH Terms] OR "vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor" [All Fields]
#12 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13 #12 AND #1
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

用相对危险度 (relative risk, RR) 作为效应分析统计量, 并提供其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。采用节点分析法, 检测网络整体的不一致性, $P > 0.05$ 表示网络整体是一致的。当无闭合环时, 不需要进行一致性检测。根据联赛表对各种干预措施之间比较进行分析。采用累积排序概率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 对多种干预措施的效果进行排序^[14], SUCRA 越小表示发生风险越高。比较-校正漏斗图显示各项研究效应值的分布情况, 判断各项研究是否存在异质性, 识别发表偏倚或小样本研究效应。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 9 837 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 32 篇文献。文献检索流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

29 项研究为 VEGFR-TKI 药物 vs. 安慰剂,

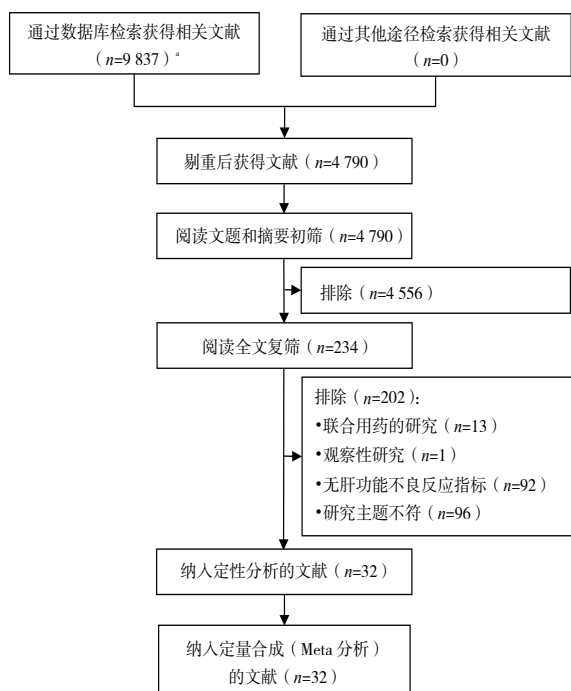


图1 文献筛选流程图及结果

Figure1. Flow chart of study selection and result

注: *所检索的数据库及检出文献如下: PubMed (n=1 914)、Embase (n=2 502)、CENTRAL (n=2 914)、CNKI (n=140)、WanFang Data (n=2 095)、SinoMed (n=272)。

其中试验组患者使用阿帕替尼 3 项, 安罗替尼 3 项, 卡博替尼 2 项, 舒尼替尼 1 项, 瑞戈非尼 6 项, 培唑帕尼 6 项, 凡德他尼 2 项, 索拉非尼 6 项。其余 3 项研究为培唑帕尼 vs. 舒尼替尼, 仑伐替尼 vs. 索拉非尼, 索拉非尼 vs. 舒尼替尼, 纳入研究的基本特征见表 1。纳入的 32 项研究中, 15 项研究^[15, 21-22, 24-25, 30-36, 39, 41, 45]仅提及“随机”未描述具体的随机方法; 对于参与者设盲, 14 项研究^[15, 19, 24-26, 29-33, 35-36, 39, 45]未提及, 4 项研究^[21-22, 34, 37]未采取; 对于结果评估者设盲, 11 项研究^[15, 19, 24-26, 29, 32-33, 35-36, 39]未提及, 7 项研究^[21-22, 30-31, 34, 37, 45]未采取; 对于完整性报告和选择性偏倚, 2 项研究^[16, 28]不清楚, 2 项研究^[19, 35]存在高风险。纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2。

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 结局指标网络证据图及全局不一致性检验

纳入研究的网络证据见图 3。图中圆点表示一种干预措施, 两个圆点之间的直线表示两个治疗措施的直接比较; 直线的粗细表示两者直接研究的数目。

ALT 升高发生率及严重级别 ALT 升高发生率的网状证据图不存在闭环结构, 无需进行全局不一致性检验。AST 升高发生率 ($P=0.461$)、TBIL 升高发生率 ($P=0.663$)、严重级别 AST 升高发生率 ($P=0.751$)、严重级别 TBIL 升高发生率 ($P=0.600$) 的全局不一致性检验的 P 值均大于 0.05, 表明呈较好的一致性。

2.3.2 ALT升高发生率

共纳入 25 项研究^[15-20, 22, 25, 27-28, 30-36, 38-39, 41-46]。网状 Meta 分析结果显示, 与安慰剂相比, 仅安罗替尼致 ALT 升高的风险未显著增加 [RR=2.33, 95%CI (0.92, 5.86)], 其余 VEGFR-TKI 致 ALT 升高的风险显著增加, 见图 4。培唑帕尼致 ALT 升高的风险显著高于索拉非尼 [RR=1.95, 95%CI (1.06, 3.60)]。SUCRA 概率排序结果显示, ALT 升高风险最高的是卡博替尼, 最低的是索拉非尼, 见表 2。

2.3.3 AST升高发生率

共纳入 26 项研究^[15-20, 22, 25, 27-38, 40-41, 43-46]。网状 Meta 分析结果显示, 与安慰剂相比, 凡德他尼 [RR=0.73, 95%CI (0.33, 1.63)] 及安罗替尼 [RR=2.03, 95%CI (0.88, 4.66)] 致 AST 升高

表1 纳入研究的基本特征

Table1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	国家/ 地区	肿瘤类型	试验 分期	例数 (T/C)	平均年龄 (岁, T/C)	干预措施		结局指标
						T	C	
Kang 2024 ^[15]	全球	GIST	III	308/152	60.0/61.0	阿帕替尼700 mg, qd	安慰剂	①②③④
Lin 2022 ^[16]	中国	RAIRDTC	III	46/46	56/59.5	阿帕替尼500 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Qin 2021 ^[17]	中国	HCC	III	257/130	51/50	阿帕替尼750 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Cheng 2023 ^[18]	中国	SCLC	II	21/9	51/61	安罗替尼12 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Chi 2023 ^[19]	中国	RAIRDTC	II	76/37	56/57	安罗替尼12 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Zhao 2022 ^[20]	中国	MTC	II	36/15	58.2/58.5	安罗替尼12 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Kelley 2022 ^[21]	全球	HCC	III	468/235	65/65	卡博替尼60 mg, qd	安慰剂	④
Schlumberger 2017 ^[22]	全球	MTC	III	214/109	55/55	卡博替尼140 mg, qd	安慰剂	①②③④
Goodman 2007 ^[23]	全球	GIST	II	202/102	58/55	舒尼替尼50 mg, qd	安慰剂	⑤⑥
Cesne 2023 ^[24]	法国	Chordoma	II	18/7	67.5/54	瑞戈非尼160 mg, qd	安慰剂	⑤⑥
Xu 2020 ^[25]	中国	mCRC	III	112/60	58/55	瑞戈非尼160 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Penel 2020 ^[26]	法国、 奥地利	STSs	II	18/19	61/60	瑞戈非尼160 mg, qd	安慰剂	⑤⑥
Bruix 2017 ^[27]	全球	HCC	III	374/193	64/62	瑞戈非尼160 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Li 2015 ^[28]	亚洲	mCRC	III	136/68	57.5/55.5	瑞戈非尼160 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Komatsu 2015 ^[29]	全球	GIST	III	132/66	60/61	瑞戈非尼160 mg, qd	安慰剂	③④
Sun 2018 ^[30]	韩国	SCLC	II	48/47	66.5/67	培唑帕尼800 mg, qd	安慰剂	①②③④
Motzer 2017 ^[31]	全球	RCC	III	568/558	58/58	培唑帕尼 600/800 mg, qd	安慰剂	①②③④
Kawai 2016 ^[32]	全球	STSs	III	240/123	54.0/51.7	培唑帕尼800 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Bois 2014 ^[33]	全球	OC	III	477/461	56/57	培唑帕尼800 mg, qd	安慰剂	①②③④
Motzer 2013 ^[34]	全球	RCC	III	554/548	-	培唑帕尼800 mg, qd	舒尼替尼 50 mg, qd	①②③④⑤⑥
Graaf 2012 ^[35]	全球	STSs	III	239/123	56.7/51.9	培唑帕尼800 mg, qd	安慰剂	①③⑤
Sternberg 2010 ^[36]	全球	RCC	III	290/145	59/60	培唑帕尼800 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Kudo 2018 ^[37]	全球	HCC	III	476/475	63.0/62.0	仑伐替尼 8/12 mg, qd	索拉非尼 400 mg, bid	③④⑤⑥
Thornton 2012 ^[38]	全球	MTC	III	231/99	-	凡德他尼300 mg, qd	安慰剂	①②③④
Arnold 2007 ^[39]	加拿大	SCLC	II	52/53	56.9/62.4	凡德他尼300 mg, qd	安慰剂	①②⑤⑥
Cheng 2013 ^[40]	全球	HCC	III	542/526	59/59	索拉非尼400 mg, bid	舒尼替尼 37.5 mg, qd	③④
Gounder 2018 ^[41]	美国、 加拿大	DT	III	49/36	37/37	索拉非尼400 mg, qd	安慰剂	①②③④⑤⑥
Sun 2023 ^[42]	澳大利亚	AML	II	65/33	49/50	索拉非尼400 mg, bid	安慰剂	①②⑤⑥
Brose 2014 ^[43]	全球	MTC	III	207/209	63/63	索拉非尼400 mg, bid	安慰剂	①②③④

续表1

纳入研究	国家/地区	肿瘤类型	试验分期	例数 (T/C)	平均年龄 (岁, T/C)	干预措施		结局指标
						T	C	
Bruix 2015 ^[44]	全球	HCC	III	559/548	58/60	索拉非尼400 mg, bid	安慰剂	①②③④
Kudo 2011 ^[45]	日本、韩国	HCC	III	229/227	69/70	索拉非尼400 mg, bid	安慰剂	①②③④
Herzog 2013 ^[46]	美国	OC	II	123/123	56.9/54.4	索拉非尼400 mg, bid	安慰剂	①②③④

注: T. 试验组; C. 对照组; GIST. 胃或胃食管交界癌; HCC. 肝细胞癌; SCLC. 小细胞肺癌; RAIRDTC. 放射性碘难治性分化型甲状腺癌; MTC. 髓质甲状腺癌; Chordoma. 脊索瘤; mCRC. 转移性结肠直肠癌; STSs. 软组织肉瘤; RCC. 肾癌; OC. 卵巢癌; PC. 前列腺癌; DT. 硬纤维瘤; AML. 急性髓性白血病; ①ALT水平升高; ②严重级别ALT升高; ③AST水平升高; ④严重级别AST水平升高; ⑤TBIL水平升高; ⑥严重级别TBIL升高; 阿帕替尼. 卡博替尼. 培唑帕尼. 凡德他尼. 索拉非尼. 每天服用; 安罗替尼. 服用2周, 停1周; 舒尼替尼. 治疗4周, 停2周; 瑞戈非尼. 服用3周, 停1周。

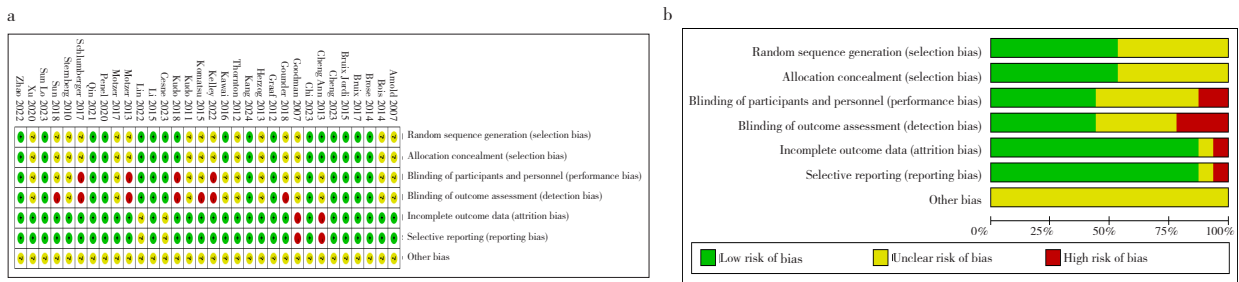


图2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Figure 2. The result of bias risk assessment of included studies

注: a. 纳入研究的偏倚风险评估结果; b. 纳入研究的偏倚风险评价总体结果。

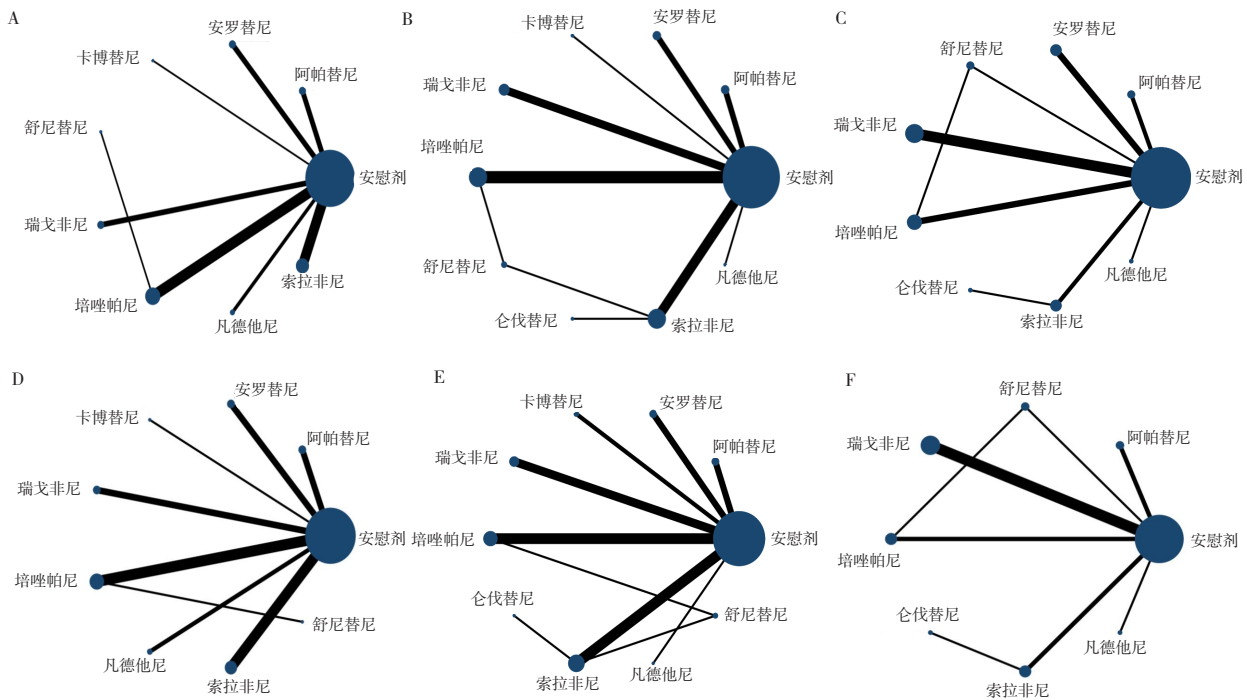


图3 纳入研究的证据网络图

Figure 3. Network diagram of included studies

注: A. ALT升高; B. AST升高; C. TBIL升高; D. 严重级别ALT升高; E. 严重级别AST升高; F. 严重级别TBIL升高。

的风险未显著增加, 其余 VEGFR-TKI 致 ALT 升高的风险显著增加。索拉非尼 [RR=3.77, 95%CI (1.52, 9.36)]、舒尼替尼 [RR=3.93, 95%CI (1.51, 10.24)]、培唑帕尼 [RR=4.56, 95%CI (1.91, 10.89)]、瑞戈非尼 [RR=2.95, 95%CI (1.13, 7.67)]、卡博替尼 [RR=5.92, 95%CI (1.64, 21.32)]、阿帕替尼 [RR=3.64, 95%CI (1.39, 9.56)] 致 ALT 升高的风险显著高于凡德他尼, 见图 5。SUCRA 概率排序结果显示, AST 升高风险最高的是卡博替尼, 最低的是凡德他尼, 见表 2。

2.3.4 TBIL升高发生率

共纳入 19 项研究 [16-20, 23-28, 32, 34-37, 39, 41-42]。

阿帕替尼																					
1.26 (0.41, 3.86)	安罗替尼																				
0.66 (0.19, 2.32)	0.53 (0.13, 2.19)	卡博替尼																			
1.07 (0.37, 3.04)	0.85 (0.24, 2.95)	1.61 (0.41, 6.33)	舒尼替尼																		
1.14 (0.46, 2.84)	0.91 (0.29, 2.82)	1.72 (0.49, 6.11)	1.07 (0.37, 3.10)	瑞戈非尼																	
0.77 (0.36, 1.64)	0.62 (0.22, 1.70)	1.17 (0.36, 3.73)	0.73 (0.35, 1.50)	0.68 (0.31, 1.48)	培唑帕尼																
0.99 (0.42, 2.36)	0.79 (0.26, 2.36)	1.50 (0.44, 5.15)	0.93 (0.33, 2.60)	0.87 (0.36, 2.11)	1.28 (0.62, 2.65)	凡德他尼															
1.51 (0.70, 3.27)	1.20 (0.40, 3.35)	2.28 (0.71, 7.35)	1.42 (0.55, 3.66)	1.32 (0.60, 2.92)	1.95 (1.06, 3.60)	1.52 (0.73, 3.18)	索拉非尼														
2.93 (1.55, 5.51)	2.33 (0.92, 5.86)	4.41 (1.49, 13.04)	2.74 (1.19, 6.35)	2.56 (1.33, 4.94)	3.78 (2.48, 5.77)	2.94 (1.63, 5.31)	1.94 (1.24, 3.02)	安慰剂													

图4 ALT升高发生率的网状Meta分析结果[RR (95%CI)]

Figure 4. Network Meta-analysis results on the incidence of ALT elevation [RR (95%CI)]

阿帕替尼																					
1.32 (0.49, 3.55)	安罗替尼																				
0.62 (0.20, 1.92)	0.47 (0.13, 1.72)	卡博替尼																			
1.24 (0.59, 2.59)	0.94 (0.35, 2.51)	2.01 (0.65, 6.20)	瑞戈非尼																		
0.80 (0.43, 1.50)	0.61 (0.25, 1.50)	1.30 (0.45, 3.74)	0.65 (0.35, 1.20)	培唑帕尼																	
0.93 (0.44, 1.96)	0.70 (0.26, 1.88)	1.51 (0.49, 4.66)	0.75 (0.36, 1.57)	1.16 (0.71, 1.90)	舒尼替尼																
1.19 (0.46, 3.10)	0.91 (0.29, 2.85)	1.94 (0.54, 6.91)	0.97 (0.38, 2.48)	1.49 (0.65, 3.41)	1.29 (0.56, 2.96)	仑伐替尼															
0.97 (0.48, 1.94)	0.74 (0.29, 1.88)	1.57 (0.53, 4.67)	0.78 (0.40, 1.55)	1.21 (0.73, 2.01)	1.04 (0.63, 1.74)	0.81 (0.42, 1.56)	索拉非尼														
3.64 (1.39, 9.56)	2.77 (0.87, 8.80)	5.92 (1.64, 21.32)	2.95 (1.13, 7.67)	4.56 (1.91, 10.89)	3.93 (1.51, 10.24)	3.05 (1.00, 9.37)	3.77 (1.52, 9.36)	凡德他尼													
2.66 (1.56, 4.56)	2.03 (0.88, 4.66)	4.33 (1.59, 11.77)	2.16 (1.28, 3.63)	3.33 (2.37, 4.69)	2.87 (1.70, 4.85)	2.23 (1.02, 4.90)	2.75 (1.79, 4.24)	0.73 (0.33, 1.63)	安慰剂												

图5 AST升高发生率的网状Meta分析结果[RR (95%CI)]

Figure 5. Network Meta-analysis results on the incidence of AST elevation [RR (95%CI)]

95%CI (1.33, 6.98)] 致 TBIL 升高的风险显著高于仑伐替尼。舒尼替尼致 TBIL 升高的风险显著低于培唑帕尼 [RR=0.73, 95%CI (0.61, 0.86)]。阿帕替尼 [RR=0.49, 95%CI (0.26, 0.92)]、舒尼替尼 [RR=0.47, 95%CI (0.26, 0.85)] 致 TBIL 升高的风险显著低于瑞戈非尼, 见图 6。SUCRA 概率排序结果显示, TBIL 升高风险最高的是瑞戈非尼, 最低的是索拉非尼, 见表 2。

2.3.5 严重级别ALT升高发生率

共纳入 23 项研究^[15-20, 22, 25, 27-28, 30-34, 36, 38-39, 41-46]。网状 Meta 分析结果显示, 与安慰剂相比, 培唑帕尼 [RR=8.58, 95%CI (3.73, 19.74)]、阿帕替尼 [RR=4.49, 95%CI (1.08, 18.69)] 致严重级别 ALT 升高的风险显著增加。培唑帕尼致严重级别 ALT

升高的风险显著高于索拉非尼 [RR=4.77, 95%CI (1.42, 16.08)]、舒尼替尼 [RR=4.52, 95%CI (1.35, 15.13)]。安罗替尼致严重级别 ALT 升高的风险显著低于培唑帕尼 [RR=0.05, 95%CI (0.00, 0.64)] , 见图 7。SUCRA 概率排序结果显示, 严重级别 ALT 升高风险最高的是培唑帕尼, 最低的是安罗替尼, 见表 2。

2.3.6 严重级别AST升高发生率

共纳入 26 项研究^[15-22, 25, 27-34, 36-38, 40-41, 43-46]。网状 Meta 分析结果显示, 与安慰剂相比, 舒尼替尼 [RR=2.88, 95%CI (1.20, 4.34)] , 索拉非尼 [RR=2.40, 95%CI (1.31, 4.39)] , 培唑帕尼 [RR=10.01, 95%CI (5.15, 19.49)] , 卡博替尼 [RR=1.90, 95%CI (1.11, 3.26)] , 阿帕替尼

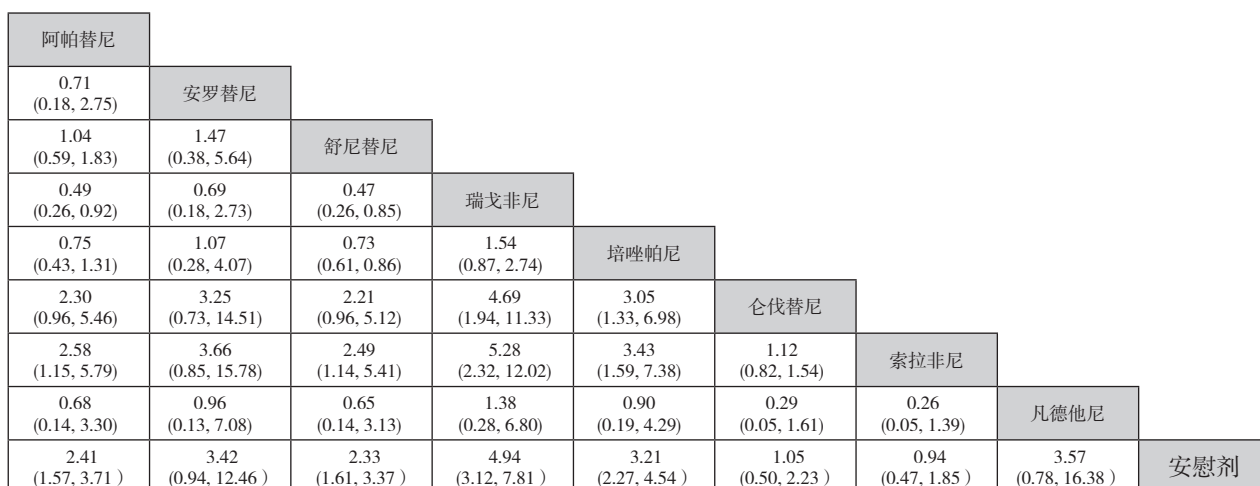


图6 TBIL升高发生率的网状Meta分析结果[RR (95%CI)]

Figure 6. Network Meta-analysis results of incidence of TBIL elevation [RR (95%CI)]

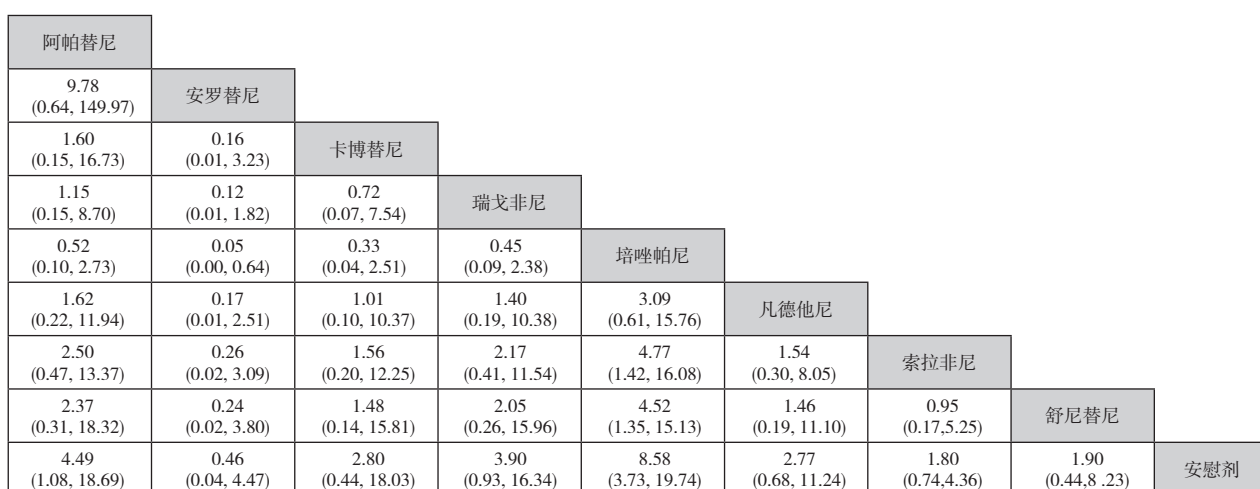


图7 严重级别ALT升高发生率的网状Meta分析结果[RR (95%CI)]

Figure 7. Network Meta-analysis results of incidence of high-grade ALT elevation [RR (95%CI)]

[RR=2.75, 95%CI (1.33, 5.69)]致严重级别AST升高的风险显著增;培唑帕尼致严重级别AST的风险显著高于仑伐替尼[RR=6.62, 95%CI (3.09, 14.16)]、索拉非尼[RR=4.17, 95%CI (2.34, 7.43)]、舒尼替尼[RR=4.39, 95%CI (2.67, 7.22)]。瑞戈非尼[RR=0.13, 95%CI (0.05, 0.34)]、卡博替尼[RR=0.19, 95%CI (0.08, 0.45)]、安罗替尼[RR=0.07, 95%CI (0.01, 0.64)]、阿帕替尼[RR=0.27, 95%CI (0.10, 0.74)]致严重级别AST升高的风险显著低于培唑帕尼,见图8。SUCRA 概率排序结果显示,严重级别AST升高风险最高的培唑帕尼,最低的是凡德他尼,见表2。

阿帕替尼																				
3.76 (0.42, 33.61)	安罗替尼																			
1.45 (0.58, 3.58)	0.38 (0.05, 3.26)	卡博替尼																		
2.11 (0.78, 5.72)	0.56 (0.06, 4.94)	1.46 (0.61, 3.48)	瑞戈非尼																	
0.27 (0.10, 0.74)	0.07 (0.01, 0.64)	0.19 (0.08, 0.45)	0.13 (0.05, 0.34)	培唑帕尼																
1.82 (0.62, 5.28)	0.48 (0.05, 4.40)	1.26 (0.49, 3.24)	0.86 (0.31, 2.43)	6.62 (3.09, 14.16)	仑伐替尼															
1.14 (0.44, 2.95)	0.30 (0.04, 2.62)	0.79 (0.35, 1.78)	0.54 (0.22, 1.35)	4.17 (2.34, 7.43)	0.63 (0.38, 1.03)	索拉非尼														
6.38 (0.12, 341.30)	1.70 (0.02, 141.63)	4.41 (0.08, 228.91)	3.02 (0.06, 160.50)	23.23 (0.44, 1230.02)	3.51 (0.05, 189.80)	5.57 (0.11, 292.01)	凡德他尼													
1.20 (0.46, 3.18)	0.32 (0.04, 2.79)	0.83 (0.36, 1.93)	0.57 (0.22, 1.46)	4.39 (2.67, 7.22)	0.66 (0.36, 1.23)	1.05 (0.73, 1.52)	0.19 (0.00, 9.96)	舒尼替尼												
2.75 (1.33, 5.69)	0.73 (0.09, 5.77)	1.90 (1.11, 3.26)	1.30 (0.66, 2.58)	10.01 (5.15, 19.49)	1.51 (0.69, 3.30)	2.40 (1.31, 4.39)	0.43 (0.01, 21.57)	2.28 (1.20, 4.34)	安慰剂											

图8 严重级别AST升高发生率的网状Meta分析结果[RR (95%CI)]

Figure 8. Network meta-analysis results on the incidence of severe AST elevation [RR (95%CI)]

阿帕替尼																				
1.89 (0.35, 10.23)	舒尼替尼																			
0.76 (0.19, 3.08)	0.40 (0.09, 1.75)	瑞戈非尼																		
1.44 (0.30, 6.98)	0.76 (0.37, 1.51)	1.90 (0.49, 7.30)	培唑帕尼																	
2.06 (0.36, 11.96)	1.09 (0.18, 6.69)	2.73 (0.58, 12.85)	1.44 (0.26, 7.96)	仑伐替尼																
2.77 (0.52, 14.86)	1.47 (0.26, 8.33)	3.67 (0.85, 15.78)	1.93 (0.38, 9.87)	1.34 (0.80, 2.27)	索拉非尼															
0.25 (0.01, 5.63)	0.13 (0.01, 3.08)	0.33 (0.02, 6.65)	0.17 (0.01, 3.82)	0.12 (0.00, 2.93)	0.09 (0.00, 2.08)	凡德他尼														
2.28 (0.72, 7.24)	1.21 (0.35, 4.16)	3.02 (1.35, 6.74)	1.59 (0.54, 4.70)	1.11 (0.29, 4.18)	0.82 (0.24, 2.79)	9.17 (0.51, 166.16)	安慰剂													

图9 严重级别TBIL升高发生率的网状Meta分析结果[RR (95%CI)]

Figure 9. Network meta-analysis results of incidence of high-grade TBIL elevation [RR (95%CI)]

2.3.7 严重级别TBIL升高发生率

共纳入 15 项研究^[16-20, 23-28, 32, 34, 36-37, 39, 41-42]。

网状 Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,仅瑞戈非尼[RR=3.02, 95%CI (1.35, 6.74)]致严重级别TBIL升高的风险显著增加,见图9。SUCRA 概率排序结果显示,严重级别TBIL升高风险最高的是凡德他尼,最低的是索拉非尼,见表2。

2.4 比较-校正漏斗图

比较-校正漏斗图中,关于ALT和AST升高发生率的研究中,均有一个研究点位于漏斗外部;其余研究在漏斗图中的分布大致对称,提示研究没有其他偏倚或者发表偏倚,见图10。

表2 多种干预措施的效果排序

Table 2. Ranking of multiple intervention measures

药物	ALT升高 发生率		AST升高 发生率		TBIL升高 发生率		严重级别ALT 升高发生率		严重级别AST 升高发生率		严重级别TBIL 升高发生率	
	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序
	(%)		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)	
安慰剂	99.3	1	90.5	2	86.3	2	83.6	2	81.4	1	74.2	2
阿帕替尼	41.5	6	40.2	6	46.3	5	29.0	8	27.1	9	34.9	6
安罗替尼	56.4	3	57.5	3	30.1	6	89.1	1	76.0	3	-	-
卡博替尼	20.8	9	14.9	10	-	-	44.9	5	45.6	6	-	-
瑞戈非尼	51.2	4	55.9	4	9.1	9	33.2	7	66.1	4	22.3	7
培唑帕尼	20.9	8	20.4	9	27.3	8	8.1	9	0.8	10	47.5	5
舒尼替尼	46.8	5	34.3	8	50.0	4	58.0	4	35.2	7	64.4	3
仑伐替尼	-	-	52.6	5	80.9	3	-	-	60.9	5	62.4	4
索拉非尼	72.2	2	37.3	7	90.2	1	59.7	3	30.6	8	81.4	1
凡德他尼	40.8	7	96.5	1	29.8	7	44.4	6	76.4	2	12.9	8

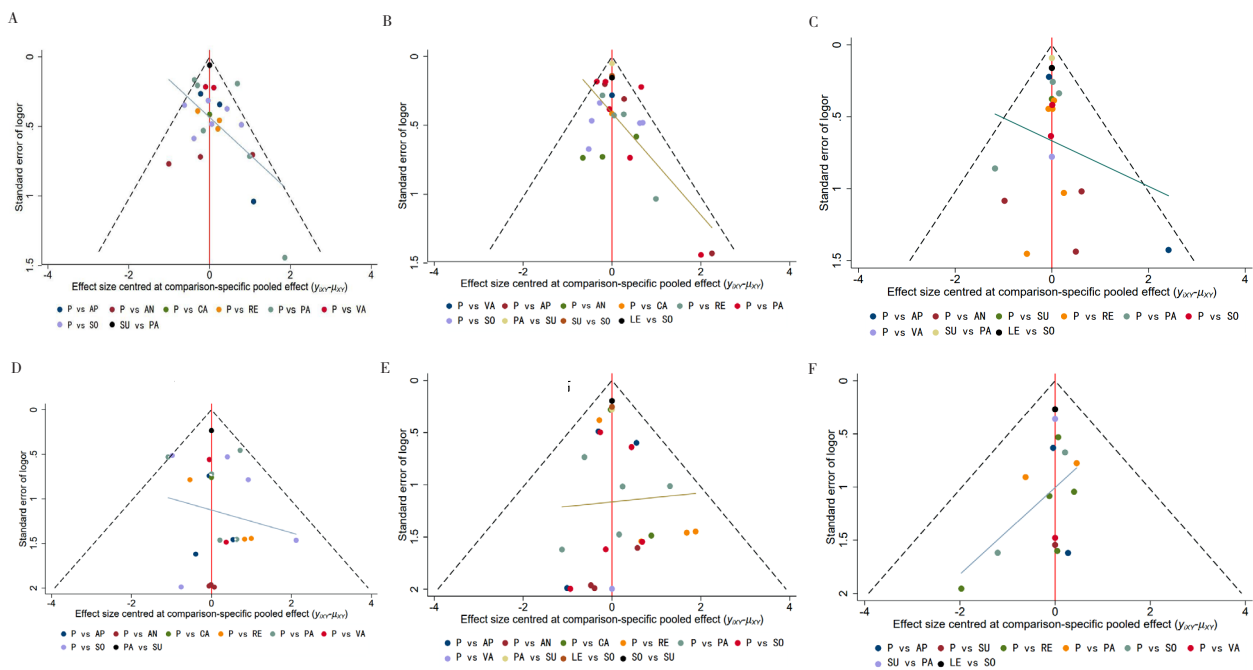


图10 比较-校正漏斗图

Figure 10. The comparison-corrected funnel plot

注：A. ALT升高；B. AST升高；C. TBIL升高；D. 严重级别ALT升高；E. 严重级别AST升高；F. 严重级别TBIL升高；P. 安慰剂；AP. 阿帕替尼；AN. 安罗替尼；CA. 卡博替尼；RE. 瑞戈非尼；PA. 培唑帕尼；SO. 索拉非尼；SU. 舒尼替尼；LE. 仑伐替尼；VA. 凡德他尼。

3 讨论

本研究较全面地对 VEGFR-TKI 的肝毒性风险进行系统评价及网状 Meta 分析，纳入 32 个 RCT，涉及 9 种 VEGFR-TKI。在临床试验中，23%~50% 的患者发生以 ALT 和 / 或 AST 异常为特征的肝损伤^[47]。药物肝毒性的早期实验室生化

指标特征为 ALT、AST、TBIL 升高^[48]。本研究结果显示，与安慰剂相比，除安罗替尼致 ALT 升高的风险未显著增加，安罗替尼、凡德他尼致 AST 升高的风险未显著增加，安罗替尼、凡德他尼、索拉非尼、仑伐替尼致 TBIL 升高的风险未显著增加外，其余 VEGFR-TKI 致 ALT、AST、TBIL 升高的风险均显著增加。在严重不良反应级别中，

与安慰剂相比,培唑帕尼、阿帕替尼致严重级别 ALT 升高的风险显著增加,培唑帕尼、阿帕替尼、舒尼替尼、索拉非尼、卡博替尼致严重级别 AST 升高的风险显著增加,瑞戈非尼致严重级别 TBIL 升高的风险显著增加。由此,推测 VEGFR-TKI 会增加肝毒性的发生风险,与 Ghatalia 等^[49]基于 VEGFR-TKI 组与非 VEGFR-TKI 组作比较的研究结果相似。等级概率排序提示,卡博替尼致 ALT、AST 升高的风险最高,培唑帕尼致严重级别 ALT、AST 升高的风险最高,与 Shah 等^[47]的研究相符,卡博替尼致 ALT/AST 升高的发生率最高为 86%,培唑帕尼致严重级别 ALT/AST 升高的发生率最高为 7%~12%。由此推测,不同 VEGFR-TKI 类药物的肝毒性风险不同。

VEGFR-TKI 肝毒性的确切机制尚不清楚。有研究^[50]表明,信号转导通路的调节与肝毒性的发生有关,如阿帕替尼调节 Wnt 信号通路和氧化应激信号通路来诱导肝毒性的发生。培唑帕尼和舒尼替尼经过 P450 CYP3A4 酶系代谢,形成具有醛样结构的反应代谢物,被认为是导致严重肝毒性的物质来源^[51-52]。培唑帕尼在治疗期间 ALT 升高与代谢酶的基因多态性有关^[53]。此外,肝毒性的机制,还与免疫介导、线粒体功能有关^[54]。

本研究存在一定的局限性:①评估肝毒性的相关指标除 AST、ALT、TBIL 外,还有碱性磷酸酶、白蛋白、 γ -谷氨酰转氨酶、凝血指标等,仅有少数试验报道后者,故未能进行合并分析;②不同 VEGFR-TKI 类药物间直接比较的试验较少,几项试验样本量较小,可能存在小样本研究效应,导致研究可能存在发表偏倚;③基于临床研究的汇总数据,未能获取每例患者在使用药物前肝功能的基线水平,可能影响肝毒性发生率与严重程度结果的可靠性;④部分研究地域局限于我国进行,种族以亚洲人群为主,未能考虑潜在的地域、种族差异引起的影响。

综上所述,VEGFR-TKI 肝毒性的发生风险较高。患者在接受 VEGFR-TKI 治疗时,需要关注相关肝功能的指标,早期识别肝毒性的发生。

参考文献

1 Rathmell WK, Rumble RB, Veldhuizen PJ, et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(25): 2957-

2995. DOI: [10.1200/JCO.22.00868](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00868).

- 2 Qin SK, Chan SL, Gu SZ, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133-1146. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00961-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00961-3).
- 3 Marco S, Tomasini P, Greillier L, et al. Anti-angiogenic factors in thoracic oncology: successes, failures and prospects[J]. *Rev Mal Respir*, 2011, 28(10): 1216-1229. DOI: [10.1016/j.rmr.2011.04.014](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.04.014).
- 4 Lee N, Lee JL, Lee J. Analysis of anti-angiogenesis-related adverse events associated with vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (VEGFR-TKIs) in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Target Oncol*, 2023, 18(2): 247-255. DOI: [10.1007/s11523-023-00951-z](https://doi.org/10.1007/s11523-023-00951-z).
- 5 Eder JP, Shapiro GI, Appleman L, et al. A phase I study of foretinib, a multi-targeted inhibitor of *c-Met* and vascular endothelial growth factor receptor 2[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(13): 3507-3516. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-10-0574](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0574).
- 6 王直滔,何玲芳,楼永海,1例培唑帕尼片致重度肝损伤的病例分析与药学监护[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(1): 116-120. [Wang ZT, He LF, Lou YH. Pharmaceutical care and individualized selection of liver protective drugs in a case of severe liver injury caused by pazopanib tablets[J]. *Chinese Journal of Pharmacoevidemiology*, 2023, 32(1): 116-120.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202301018](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202301018).
- 7 Mir O, Brodowicz T, Italiano A, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1732-1742. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30507-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30507-1).
- 8 Zhao B, Zhao H, Zhao J. Risk of fatal adverse events in cancer patients treated with sunitinib[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 137: 115-122. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2019.03.007](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.007).
- 9 Fairfax P, Pratap S, Roberts ISD, et al. Fatal case of sorafenib-associated idiosyncratic hepatotoxicity in the adjuvant treatment of a patient with renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 590. DOI: [10.1186/1471-2407-](https://doi.org/10.1186/1471-2407-)

- 12–590.
- 10 Karczmarek–Borowska B, Sałek–Zań A. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(2): 87–92. DOI: [10.5114/wo.2014.43495](https://doi.org/10.5114/wo.2014.43495).
 - 11 US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0[EB/OL]. (2010–06–14) [2022–08–01]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
 - 12 Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10): ED000142. DOI: [10.1002/14651858.ED000142](https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142).
 - 13 Shim S, Yoon BH, Shin IS, et al. Network Meta-analysis: application and practice using Stata[J]. *Epidemiol Health*, 2017, 39: e2017047. DOI: [10.4178/epih.e2017047](https://doi.org/10.4178/epih.e2017047).
 - 14 Cote MP, Lubowitz JH, Brand JC, et al. Understanding network Meta-analysis (NMA) conclusions requires scrutiny of methods and results: introduction to NMA and the geometry of evidence[J]. *Arthroscopy*, 2021, 37(7): 2013–2016. DOI: [10.1016/j.arthro.2021.04.070](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.04.070).
 - 15 Kang YK, Ryu MH, Bartolomeo MD, et al. Rivoceranib, a VEGFR–2 inhibitor, monotherapy in previously treated patients with advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (ANGEL study): an international, randomized, placebo–controlled, phase 3 trial[J]. *Gastric Cancer*, 2024, 27(2): 375–386. DOI: [10.1007/s10120-023-01455-5](https://doi.org/10.1007/s10120-023-01455-5).
 - 16 Lin Y, Qin SK, Li ZY, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine – refractory differentiated thyroid cancer the REALITY randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(2): 242–250. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.6268](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6268).
 - 17 Qin SK, Li Q, Gu SZ, et al. Apatinib as second–line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double–blind, randomised, placebo–controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7): S59–S68. DOI: [10.1016/S2468-1253\(21\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00109-6).
 - 18 Cheng Y, Wang QM, Li K, et al. Third–line or above anlotinib in relapsed and refractory small cell lung cancer patients with brain metastases: a post hoc analysis of ALTER1202, a randomized, double–blind phase 2 study[J]. *Cancer Innov*, 2023, 2(3): 181–190. DOI: [10.1002/cai2.43](https://doi.org/10.1002/cai2.43).
 - 19 Chi YHB, Zheng XQ, Zhang Y, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic radioiodine–refractory differentiated thyroid carcinoma: a randomized, double–blind, multicenter phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(20): 4047–4056. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-22-3406](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3406).
 - 20 Zhao JZ, Chi YHB, Hu CX, et al. Anlotinib in patients with medullary thyroid carcinoma with negative prognostic factors: a sub–analysis based on the ALTER01031 study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 852032. DOI: [10.3389/fonc.2022.852032](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852032).
 - 21 Kelley RK, Miksad R, Cicin I, et al. Efficacy and safety of cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma based on albumin–bilirubin grade[J]. *British J Cancer*, 2022, 126(4): 569–575. DOI: [10.1038/s41416-021-01532-5](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01532-5).
 - 22 Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma[J]. *Ann Oncology*, 2017, 28(11): 2813–2819. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479).
 - 23 Goodman VL, Rock EP, Dagher R, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1367–1373. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-06-2328](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2328).
 - 24 Cesne AL, Chevreau C, Perrin C, et al. Regorafenib in patients with relapsed advanced or metastatic chordoma: results of a non–comparative, randomised, double–blind, placebo–controlled, multicentre phase II study[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(3): 1–8. DOI: [10.1016/j.esmoop.2023.101569](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101569).
 - 25 Xu JM, Xu RH, Qin SK, et al. Regorafenib in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: subgroup analysis of the phase 3 CONCUR trial[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(8): 1307–1316. DOI: [10.1111/jgh.14974](https://doi.org/10.1111/jgh.14974).
 - 26 Penel N, Mir O, Wallet J, et al. A double–blind placebo–controlled randomized phase II trial assessing the activity and safety of regorafenib in non–adipocytic sarcoma

- patients previously treated with both chemotherapy and pazopanib[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 126: 45–55. DOI: [10.1016/j.ejca.2019.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.001).
- 27 Bruix J, Qin S K, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 56–66. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
- 28 Li J, Qin SK, Xu RH, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 619 - 629. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7).
- 29 Komatsu Y, Doi T, Sawaki A, et al. Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib and sunitinib treatment: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the phase III GRID trial[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(5): 905–912. DOI: [10.1007/s10147-015-0790-y](https://doi.org/10.1007/s10147-015-0790-y).
- 30 Sun JM, Lee KH, Kim BS, et al. Pazopanib maintenance after first-line etoposide and platinum chemotherapy in patients with extensive disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase II study (KCSG-LU12-07)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 648–653. DOI: [10.1038/bjc.2017.465](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.465).
- 31 Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3916–3923. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.5324](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.5324).
- 32 Kawai A, Araki N, Hiraga H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of pazopanib in patients with soft tissue sarcoma: results from the Japanese subgroup[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(3): 248–253. DOI: [10.1093/jjco/hyv184](https://doi.org/10.1093/jjco/hyv184).
- 33 Bois A, Floquet A, Kim J W, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(30): 3374–3382. DOI: [10.1200/JCO.2014.55.7348](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7348).
- 34 Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 722–731. DOI: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989).
- 35 Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879–1886. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60651-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60651-5).
- 36 Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1061–1068. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764).
- 37 Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
- 38 Thornton K, Kim G, Maher VE, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(14): 3722–3730. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-12-0411](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0411).
- 39 Arnold AM, Seymour L, Smylie M, et al. Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4278–4284. DOI: [10.1200/JCO.2007.12.3083](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.3083).
- 40 Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): 4067–4075. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.8372](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8372).
- 41 Gounder MM, Mahoney MR, Tine B, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2417–2428. DOI: [10.1056/NEJMoa1805052](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805052).
- 42 Sun L, Roberts AW, Anstee NS, et al. Sorafenib plus intensive chemotherapy in newly diagnosed FLT3-ITD AML: a randomized, placebo-controlled study by the ALLG[J]. *Blood*, 2023, 142(23): 1960–1971. DOI: [10.1182/blood.2023020301](https://doi.org/10.1182/blood.2023020301).
- 43 Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in

- radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9940): 319–328. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9).
- 44 Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1344–1354. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9).
- 45 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. DOI: [10.1016/j.ejca.2011.05.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.05.007).
- 46 Herzog TJ, Scambia G, Kim BG, et al. A randomized phase II trial of maintenance therapy with sorafenib in front-line ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(1): 25–30. DOI: [10.1016/j.ygyno.2013.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.011).
- 47 Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(7): 491–503. DOI: [10.1007/s40264-013-0048-4](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0048-4).
- 48 Zheng LW, Hui L, Shu Y, et al. A clinical-pathological analysis of drug-induced hepatic injury after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(10): 3287–3291. DOI: [10.1016/j.transproceed.2007.08.096](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.08.096).
- 49 Ghatalia P, Je YJ, Mouallem M, et al. Hepatotoxicity with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 93(3): 257–276. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2014.11.006](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.11.006).
- 50 Huang L, Wang ZP, Liu J P, et al. Apatinib induces zebrafish hepatotoxicity by inhibiting Wnt signaling and accumulation of oxidative stress[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(11): 2679–2690. DOI: [10.1002/tox.23902](https://doi.org/10.1002/tox.23902).
- 51 Paludetto MN, Stigliani JL, Robert A, et al. Involvement of pazopanib and sunitinib aldehyde reactive metabolites in toxicity and drug-drug interactions in vitro and in patient samples[J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(1): 181–190. DOI: [10.1021/acs.chemrestox.9b00205](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00205).
- 52 Paludetto MN, Bijani C, Puisset F, et al. Metalloporphyrin-catalyzed oxidation of sunitinib and pazopanib, two anticancer tyrosine kinase inhibitors: evidence for new potentially toxic metabolites[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(17): 7849–7860. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.8b00812](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00812).
- 53 Xu CF, Reck BH, Goodman VL, et al. Association of the hemochromatosis gene with pazopanib-induced transaminase elevation in renal cell carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(6): 1237–1243. DOI: [10.1016/j.jhep.2010.09.028](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.09.028).
- 54 Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury[J]. *Gut*, 2009, 58(11): 1555–1564. DOI: [10.1136/gut.2008.163675](https://doi.org/10.1136/gut.2008.163675).

收稿日期: 2024 年 04 月 27 日 修回日期: 2024 年 12 月 15 日
本文编辑: 杨燕 洗静怡