·综 述·

阿美替尼治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展

付裕豪[1,2]，荀雪姣[1,2]，何雪茹[1,2]，付 冉[1,2]，崔艳军[1,2]，董占军[2*]
（1. 河北医科大学研究生学院，河北石家庄 050017；2. 河北省人民医院药学部，河北石家庄 050051）

摘要：肺癌（lung cancer）是全球发病率最高的恶性肿瘤之一，也是导致恶性肿瘤相关性死亡的主要原因。其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是主要的肺癌类型，表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）基因突变是其常见的驱动基因。第一、二代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKIs）对 EGFR 突变阳性的 NSCLC 疗效确切，但极易出现 T790M 突变引发的耐药。阿美替尼是我国自主研发的一种新型、不可逆的第 3 代 EGFR-TKI，对 EGFR 增敏和 T790M 耐药突变具有高选择性，且具有良好的中枢神经系统活性和耐受性。该文就阿美替尼的作用机制、药效学、药动学、临床研究及联合治疗作一综述，以期为临床合理用药提供参考。

关键词：阿美替尼；非小细胞肺癌；表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）03-0325-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.020

Research progress in almonertinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

FU Yuhao[1,2], XUN Xuejiao[1,2], HE Xueru[1,2], FU Ran[1,2], CUI Yanjun[1,2], DONG Zhanjun[2*]
(*1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China;*
2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China)

Abstract: Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and it is also the leading cause of cancer-related death. Non-small cell lung cancer（NSCLC）is the main type of lung cancer, and epidermal growth factor receptor（EGFR）gene mutation is a common driving gene for NSCLC. The first and second generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors（EGFR-TKIs）are effective in the treatment of NSCLC with EGFR mutation-positive, but they are prone to drug resistance caused by T790M mutation. Almonertinib is a noval and irreversible third generation EGFR-TKI independently developed in China. It has high selectivity to EGFR sensitization and T790M drug resistance mutation and also has good central nervous system activity and tolerance. In this paper, we reviewed the mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical research and combination therapy of almonertinib, to provide a reference for clinical application.

Key words: almonertinib; non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

近年来，肺癌（lung cancer）的发病率与病死率跃居我国癌症首位，其中约 85% 为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）[1]，由于其发病隐匿、侵袭性强，导致大部分患者确诊时已为晚期。表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）基因突变是 NSCLC 常见的驱动基因[2]，约 50% 的亚裔患者存在该突变[3]，19 号外显子缺失（del19）和 21 号外显子（L858R）突变是其主要的突变形式[4]。第一、二代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine

收稿日期：2021-08-26
作者简介：付裕豪，硕士研究生，研究方向：临床药学。
通信作者：董占军，硕士，主任药师，研究方向：临床药学、医院药学管理。
基金项目：中西药合用代谢性相互作用及其机制研究（20210037）

kinase inhibitors，EGFR-TKIs）如吉非替尼（gefitinib）、厄洛替尼（erlotinib）、阿法替尼（afatinib）等疗效确切且安全性佳，但用药 1 年左右会逐渐出现获得性耐药[5]，主要机制为 EGFR 20 号外显子第 790 位氨基酸由苏氨酸（T）突变为体积更大的甲硫氨酸（M），即 T790M 突变，导致空间位阻增大，使得一、二代 EGFR-TKIs 与 EGFR 的结合受阻，亲和力降低[6]。阿美替尼（almonertinib）作为我国首个自主研发的第 3 代 EGFR-TKI，不但成功解决了 T790M 耐药问题，且其安全性和耐受性更佳，血脑屏障穿透性更强，对脑转移患者疗效确切，目前已被批准用于既往经 EGFR-TKIs 治疗后出现疾病进展患者的治疗，且存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。现就阿美替尼的作用机制、药效学、药动学、临床研究及联合治疗进行阐述。

1 作用机制

阿美替尼的核心结构为嘧啶，是在奥希替尼（osimertinib）的骨架基础上使用环丙基替代甲基开发的 Me-too 类创新药，其分子式为 $C_{30}H_{35}N_7O_2·CH_4SO_3$，化学结构式如图 1 所示。EGFR 是一类具有酪氨酸激酶活性的细胞膜表面受体，其基因突变时介导的信号转导与肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移、黏附及分化等过程密切相关[7]。阿美替尼通过其结构中的丙烯酰胺键与 EGFR 激酶结构域中 ATP 结合位点的半胱氨酸 -797 残基共价且不可逆地结合，抑制 EGFR 激酶磷酸化并阻断下游信号通路，进而促进 NSCLC 细胞活性氧的产生，以诱导癌细胞凋亡和自噬[8]，同时阿美替尼的环丙基结构还可更好地填充 T790M 突变产生的疏水口袋，从而提高了其结合能力，增强了药效。此外，环丙基的引入不产生奥希替尼的代谢产物 AZ5104[9]，使得阿美替尼对突变型 EGFR 具有较高的抑制活性和选择性，同时降低了对野生型 EGFR 的抑制作用，可减少腹泻、皮疹等不良反应的发生，安全性显著提高，且其亲脂特性使阿美替尼更易透过血脑屏障，对 EGFR 突变伴无症状脑转移患者疗效显著，已获得我国指南优先推荐[10-11]。

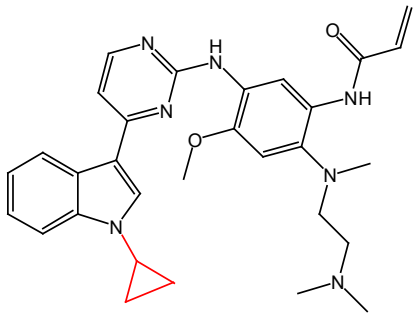


图 1 阿美替尼化学结构式

Figure 1 Chemical structure of almonertinib

2 药效学

临床前生化激酶抑制研究显示，阿美替尼对 EGFR 耐药突变 T790M、L858R/T790M 和 Del19/T790M 酶活性具有强大的抑制作用，对 EGFR 野生型的抑制活性较弱[12]。研究表明，阿美替尼对伴有 EGFR 耐药突变的人肺癌细胞株 H1975、PC9-GR 及伴有 EGFR 激活突变的人肺癌细胞株 HCC827、PC9 均表现出较高的抑制活性，对 EGFR 野生型人表皮细胞癌细胞株 A431 的抑制活性低[13]。动物模型显示，阿美替尼可高效抑制 H1975、LU1868 和 HCC827 裸小鼠皮下移植瘤的生长，且具有剂量依赖性，对 A431 移植瘤抑制作用很小，表现出良好的选择性。此外，大鼠脑转移瘤模型显示阿美替尼脑部暴露量是血浆暴露量的 7 倍以上，并能使脑转移病灶显著减小；小鼠体内研究表明，阿美替尼具有良好的血脑屏障渗透能力，可抑制晚期 NSCLC 脑和脊髓转移，但其代谢物 HAS-719 不易透过血脑屏障[14]。

3 药动学

晚期 NSCLC 患者单次口服 110 mg 阿美替尼后，血浆原型药物达峰时间（T_{max}）为 4 h，峰浓度（C_{max}）为 318.50 ng/ml，体内暴露量［曲线下面积（area under the curve，AUC）$_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 和 $AUC_{0\text{-}\infty}$）］分别为 5 250.24、12 225.55 和 13 210.71 ng·h/ml，表观分布容积（apparent volume of distribution，Vd/F）为 554.20 L，血浆蛋白结合率≥ 99.5%。其主要活性代

谢产物 HAS-719 的 T_{max} 比原型药物延迟，为 17.55 h；C_{max} 降低，为 36.52 ng/ml；$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 和 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 分别为 696.45、2 796.19 和 3 756.53 ng·h/ml。连续口服后，阿美替尼和 HAS-719 在体内都有不同程度的蓄积，高脂饮食对两者的药代动力学参数无明显影响。阿美替尼在血浆中主要以原型药物形式存在，在肝脏经 CYP3A4 酶代谢为 HAS-719，N- 去甲基乙酰胺化和去甲基化是其主要代谢途径，氧化为次要途径[15]。阿美替尼和 HAS-719 的平均血浆消除半衰期（$T_{1/2}$）分别为 30.62 h 和 55.36 h，主要通过粪便排泄，其次经尿液排泄。

阿美替尼是 CYP3A4 酶的中度敏感底物，治疗期间应慎用对 CYP3A4 酶有强抑制或强诱导作用的药物，如伊曲康唑（itraconazole）或利福平（rifampicin）。体外研究表明，阿美替尼和 HAS-719 是 P- 糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）的底物[16]。临床前研究显示，阿美替尼为乳腺癌耐药蛋白（reast cancer resistance protein，BCRP）和 P-gp 底物的可能性小或非底物，故与两者的强诱导剂或强抑制剂联用时，发生药物相互作用的风险较小，但阿美替尼对 BCRP 有一定抑制作用，对 P-gp 抑制作用较强，故慎用为 BCRP 或 P-gp 敏感底物的窄治疗窗药物。同时有研究表明，阿美替尼可通过抑制 P-gp 的活性，但不影响其表达水平的方式来逆转 P-gp 介导的多药耐药，而对 BCRP 介导的多药耐药无影响[17]。

4 临床研究

一项纳入 120 例携带 EGFR T790M 肺腺癌患者的开放式、多中心Ⅰ期临床研究显示[18-19]，该研究总体客观缓解率（objective response rate，ORR）为 50%，疾病控制率（disease control rate，DCR）为 89%，中位缓解持续时间（median duration of response，mDoR）为 9.5 个月，中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）为 9.6 个月，见表 1。值得注意的是，在剂量扩展期中，110 mg 组的 DCR 最高，同时该组的 ORR 与 55 mg 组相近，且明显优于 220 mg 组，见表 2。因此，口服阿美替尼 110 mg/d 被确定为Ⅱ期临床研究的推荐剂量。安全性方面，在剂量递增期中仅 220 mg 和 260 mg 剂量组出现剂量限制性毒性事件，包括 1 例 3 级贫血和 1 例 3 级血肌酸磷酸激酶（creatine phosphokinase，CPK）升高，在该阶段未达到最大耐受剂量；剂量扩展期不良事件的发生率呈剂量依赖性增加，与治疗相关的最常见不良反应为血 CPK 升高（20%）、皮疹（15%）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）升高（12%）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）升高（11%）、白细胞减少（11%）、腹泻（10%）和瘙痒（10%），其中血 CPK 和 ALT 升高是最常见的≥ 3 级不良反应。研究证实，阿美替尼对经第一代或第二代 EGFR-TKIs 治疗的携带 EGFR T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者是安全、耐受且有效的。

表 1 Ⅰ期不同研究阶段的主要有效性指标
Table 1 The main effectiveness indexes of different cohorts in phase Ⅰ

指标	Ⅰ期剂量递增期（n=26）	Ⅰ期剂量扩展期（n=94）	合计（n=120）
ORR/%（95% *CI*）	42.3（23.4, 63.1）	52.1（41.6, 62.5）	50.0（41, 59）
DCR/%（95% *CI*）	80.8（60.6, 93.4）	91.5（83.9, 96.3）	89.2（82, 94）
mDoR/个月（95% *CI*）	5.6（1.9, 9.5）	9.7（8.2, NA）	9.5（8.1, NA）
mPFS/个月（95% *CI*）	6.9（4.4, 8.4）	11.0（9.5, NA）	9.6（8.3, 11.1）

表 2 Ⅰ期剂量扩展期的主要有效性指标
Table 2 The main effectiveness indexes of dose-expansion cohort in phase Ⅰ

指标	55 mg亚组（n=30）	110 mg亚组（n=33）	220 mg亚组（n=31）
ORR/%（95% *CI*）	60.0（40.6, 77.3）	54.5（36.4, 71.9）	41.9（24.5, 60.9）
DCR/%（95% *CI*）	83.3（65.3, 94.4）	97.0（84.2, 99.9）	93.5（78.6, 99.2）

一项名为 APOLLO 的多中心、开放式、单臂、Ⅱ期临床研究共纳入 244 例 EGFR T790M 阳性晚期 NSCLC 患者，其中有 168 例在先前的 EGFR-TKIs 治疗基础上口服阿美替尼（110 mg，一日 1 次）得到了部分缓解[20-21]。最新数据显示，阿美替尼用于二线治疗的总生存期（overall survival，OS）高达 30.2 个月，脑转移人群 OS 达 19.1 个月，同时其他指标

明显优于先前的数据，见表3。阿美替尼在该研究中表现出与Ⅰ期研究相似的耐受性和安全性，有16.4%的患者出现与治疗相关的≥3级不良事件，其中最常见的是血CPK升高（7%）和ALT升高（1.2%）。该研究表明，阿美替尼对经第一代EGFR-TKIs治疗后进展的EGFR T790M阳性NSCLC患者显示出优越的疗效，不仅显著延长了患者的生存期，且结构中独特的环丙基有效增强了对血脑屏障的穿透力，使脑转移患者也能明显获益。

表3 Ⅱ期剂量延伸期的主要有效性指标
Table 3 The main effectiveness indexes of dose-extension cohort in phase Ⅱ

指标	Ⅱ期剂量延伸期（n=244）	脑转移亚组（n=23）
ORR/%（95% *CI*）	68.9（62.6, 74.6）	60.9（38.5, 80.3）
DCR/%（95% *CI*）	93.4（89.6, 96.2）	91.3（72.0, 98.9）
mDoR/个月（95% *CI*）	15.1（12.5, 16.6）	12.5（5.6, NR）
mPFS/个月（95% *CI*）	12.4（9.7, 15.0）	10.8（5.5, 12.6）
OS/个月（95% *CI*）	30.2（24.2, 36.4）	19.1（16.0, 23.7）

AENEAS研究是一项对比阿美替尼与吉非替尼一线治疗EGFR突变阳性晚期NSCLC疗效和安全性的多中心、随机、双盲、对照Ⅲ期临床研究[22]，该研究共入组429例未经治疗的EGFR突变阳性NSCLC中国患者，试验组给予阿美替尼（110 mg，一日1次），对照组给予吉非替尼（250 mg，一日1次）。结果显示，使用阿美替尼作为一线治疗的患者，其mPFS和mDoR分别较吉非替尼组延长9.4个月和9.8个月，同时疾病进展风险也显著降低，见表4。与奥希替尼的全球多中心Ⅲ期临床研究相比，就数值而言阿美替尼的mPFS与奥希替尼的全球数据相似（19.3 *vs* 18.9），但明显高于奥希替尼中国亚组数据（19.3 *vs* 17.8）[23]。同时脑转移患者接受阿美替尼一线治疗的疾病进展风险（*HR*：0.38；95%*CI*：0.24～0.60）显著低于奥希替尼全球数据（*HR*：0.48；95%*CI*：0.26～0.86）及中国亚组数据（*HR*：0.66；95%*CI*：0.30～1.38），提示阿美替尼更适合于中国患者，对脑转移疗效也更优[24]，见表5。此外，考虑到中国是乙型肝炎（hepatitis B）大国，AENEAS研究未排除乙肝等慢性肝病背景的患者，其入排标准更符合中国的临床现状，数据可更好地指导中国患者的临床用药。在安全性方面，阿美替尼组比吉非替尼组治疗持续时间更长（463 d *vs* 254 d），但皮疹（23.4% *vs* 41.4%）、腹泻（16.4% *vs* 35.8%）、AST升高（29.9% *vs* 54.0%）、ALT升高（29.4% *vs* 55.8%）及治疗相关严重不良事件（4.2% *vs* 11.2%）的发生率更低，提示阿美替尼一线治疗安全性较佳[22]。基于AENEAS研究，在2021年版《CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》[25]中，新增阿美替尼作为Ⅱ级推荐用于EGFR敏感突变NSCLC的一线治疗，同时在EGFR敏感突变耐药后T790M阳性治疗部分，上调阿美替尼至Ⅰ级推荐（3类）。

表4 Ⅲ期阿美替尼对比吉非替尼的主要有效性指标
Table 4 The main effectiveness indexes of almonertinib versus gefitinib in phase Ⅲ

指标	阿美替尼组 n=214）	吉非替尼组（n=215）	*HR*（95% *CI*）	*P*值
mDoR/个月（95% *CI*）	18.1（15.2, NA）	8.3（6.9, 11.1）	0.38（0.28, 0.51）	＜0.000 1
mPFS/个月（95% *CI*）	19.3（17.8, 20.8）	9.9（8.3, 12.6）	0.46（0.36, 0.60）	＜0.000 1

在上述3个临床研究中，Ⅰ期研究通过剂量递增期和剂量扩展期两个阶段最终确定110 mg剂量组能够兼顾疗效和安全性，但该研究未将脑转移患者进行独立的系统评估，而随后的Ⅱ期、Ⅲ期研究不但都设置了脑转移亚组，且纳入的受试者全部为中国人群，极大地弥补了该领域现阶段缺乏中国人群生存获益数据的不足。尤其是AENEAS研究头对头比较了阿美替尼和吉非替尼的疗效和安全性，结果显示阿美替尼作为一线治疗的mPFS达到19.3个月，显著优于吉非替尼组，成为了目前唯一一线注册Ⅲ期研究中mPFS超过19个月的EGFR TKI。同时亚组分析显示，阿美替尼相比吉非替尼显著降低脑转移亚组患者62%的疾病进展风险，而且治疗期间出现新发脑转移或颅脑病灶进展的患者更少，该

表 5 Ⅲ期阿美替尼与奥希替尼的中位无进展生存期数据比较

Table 5 The median progression-free survival of almonertinib versus osimertinib in phase Ⅲ

研究	试验组mPFS/个月	对照组mPFS/个月	延长/个月	mPFSHR (95% *CI*)	*P*值
AENEAS	19.3	9.9	9.4	0.46 (0.36, 0.60)	＜0.000 1
FLAURA	18.9	10.2	8.7	0.46 (0.37, 0.57)	＜0.001
FLAURA China	17.8	9.8	8	0.56 (0.37, 0.85)	0.007

结果充分验证了阿美替尼在 NSCLC 患者一线治疗的价值。在安全性方面，阿美替尼总体耐受性良好，且治疗相关的皮疹和腹泻发生率低，不但在 110 mg 剂量下均未报告间质性肺病 (interstitial lung disease，ILD)，而且 Wu 等 [26] 成功应用阿美替尼治疗了 1 例晚期 EGFR T790M 阳性肺腺癌患者在使用奥希替尼治疗后发展为 3 级 ILD 的病例。

5 联合治疗

Zhang 等 [27] 研究发现，阿美替尼联合法米替尼展现出显著的协同抗肿瘤活性，其中法米替尼可能通过协同抑制肿瘤中 AKT 和 ERK 磷酸化，从而增强阿美替尼抑制 NSCLC 细胞增殖和诱导凋亡的作用，而阿美替尼可能会增强法米替尼的抗血管生成作用。Liu 等 [28] 发现 EGFR 突变可显著增加谷氨酰胺转运体 (SLC1A5) 的表达，从而促进谷氨酰胺代谢，其代谢产物可激活 EGFR 下游信号通路，使 NSCLC 对 EGFR-TKIs 敏感性降低，联合应用谷氨酰胺转运体抑制剂可增强阿美替尼诱导 NSCLC 细胞凋亡作用。此外，一项评估阿美替尼联合胸部放疗治疗局部晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者的安全性和有效性的Ⅱ期临床研究也在持续进行中 [29]。

6 结语

分子靶向药物的研发和应用是肺癌治疗领域的重大突破，开启了肺癌“个体化”与“精准”治疗新时代。第一、二代 EGFR-TKIs 与传统化疗药物相比能很大程度上延长患者的生存期，但易出现 T790M 引发的耐药，从而导致疾病进展。第 3 代药物奥希替尼能很大程度地改善上述情况，但长时间使用后仍会不可避免地产生耐药 [30]。作为我国首个自主研发的第 3 代 EGFR-TKI，阿美替尼无论是在控制肺内病灶，还是在控制脑转移患者的颅内病灶方面均表现优异。故在临床实践中建议该类患者首选阿美替尼进行治疗，同时还可以考虑联合其他治疗，如抗血管生成治疗、化疗、全脑放疗、立体定向放疗等。笔者期待阿美替尼系列研究成果可改变未来 NSCLC 的治疗格局，为肺癌患者带来更多希望。

参考文献：

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

[2] Lee DH. Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): the road to a success, paved with failures[J]. Pharmacol Ther, 2017, 174: 1-21.

[3] Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, *et al*. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 78985-78993.

[4] Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 61: 167-179.

[5] Minari R, Bordi P, Tiseo M. Third-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer: review on emerged mechanisms of resistance[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(6): 695-708.

[6] Jia Y, Yun Ch, Park E, *et al*. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. Nature, 2016, 534(7605): 129-132.

[7] Chen HY, Liu CH, Chang YH, *et al*. EGFR-activating mutations, DNA copy number abundance of ErbB family, and prognosis in lung adenocarcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 9017-9025.

[8] Ge X, Zhang Y, Huang F, *et al*. EGFR tyrosine kinase inhibitor almonertinib induces apoptosis and autophagy mediated by reactive oxygen species in non-small cell lung cancer cells[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(Suppl 12): 9603271211030554.

[9] Santarpia M, Liguori A, Karachaliou N, *et al*. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy[J]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 8: 109-125.

[10] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. Ⅳ期原发性肺癌中国治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 39-59.

[11] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 肺癌脑转移中国治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 269-281.

[12] Nagasaka M, Zhu VW, Lim SM, *et al*. Beyond osimertinib: the development of third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors for advanced EGFR+NSCLC[J]. Thorac Oncol, 2021, 16(5): 740-763.

[13] Bao R, Gao P, Zhang F, *et al*. Discovery of a third-generation EGFR inhibitor, which is highly selective and potent against both resistant and activating EGFR mutations for NSCLC therapy[J]. AACR Annual Meeting, 2016, 76(Suppl 14): 3063.

[14] Zhang Y, Zhang Y, Niu W, *et al*. Experimental study of almonertinib crossing the blood-brain barrier in egfr-mutant NSCLC brain metastasis and spinal cord metastasis models[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 750031.

[15] Zhou C, Xie L, Liu W, *et al*. Absorption, metabolism, excretion, and safety of [^{14}C] almonertinib in healthy Chinese subjects[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(10): 867.

[16] Liu L, Li W, Yang L, *et al*. Itraconazole and rifampicin, as CYP3A modulators but not P-gp modulators, affect the pharmacokinetics of almonertinib and active metabolite HAS-719 in healthy volunteers[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, doi: 10.1038/s41401-021-00710-8.

[17] Wu CP, Hung TH, Lusvarghi S, *et al*. The third-generation EGFR inhibitor almonertinib(HS-10296) resensitizes ABCB1-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to chemotherapeutic drugs[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 188: 114516.

[18] Yang JCH, Camidge DR, Yang CT, *et al*. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of almonertinib(HS-10296) in pretreated patients with EGFR-mutated advanced NSCLC: a multicenter, open-label, phase 1 trial[J]. J Thor Oncol, 2020, 15(12): 1907-1918.

[19] Lu S, Camidge DR, Yang CT, *et al*. The third generation irreversible EGFR inhibitor HS-10296 in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Thorac Oncol, 2018, 13(10): S485.

[20] Lu S, Wang Q, Zhang G, *et al*. The third generation EGFR inhibitor (EGFR-TKI) HS-10296 in advanced NSCLC patients with resistance to first generation EGFR-TKI[J]. J Thor Oncol, 2019, 14(10): S208-S209.

[21] Lu S, Wang Q, Zhang G, *et al*. Efficacy of aumolertinib (HS-10296) in patients with advanced EGFR T790M+NSCLC: updated post NMPA-approval results from the APOLLO registrational trial[J]. J Thorac Oncol, 2021, 17(3): 411-422.

[22] Lu S, Dong XR, Jian H, *et al*. Randomized phase Ⅲ trial of aumolertinib (HS-10296, Au) versus gefitinib (G) as first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and EGFR exon 19 del or L858R mutations (EGFRm)[J]. ASCO, 2021, 39(Suppl 15): 9013.

[23] Lamb YN. Osimertinib: a review in previously untreated, EGFR mutation-positive, advanced NSCLC[J]. Target Oncol, 2021, 16(5): 687-695.

[24] Cheng Y, He Y, Li W, *et al*. Osimertinib versus comparator EGFR TKI as first-line treatment for EGFR-Mutated advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study[J]. Target Oncol, 2021, 16(2): 165-176.

[25] 仲佳.《CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2021》更新要点解读[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(1): 8-15.

[26] Wu L, Zhong W, Li A, *et al*. Successful treatment of EGFR T790M-mutant non-small cell lung cancer with almonertinib after osimertinib-induced interstitial lung disease: a case report and literature review[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(11): 950.

[27] Zhang M, Quan H, Fu L, *et al*. Third-generation EGFR inhibitor HS-10296 in combination with famitinib, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, exerts synergistic antitumor effects through enhanced inhibition of downstream signaling in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(8): 1210-1218.

[28] Liu Y, Ge X, Pang J, *et al*. Restricting glutamine uptake enhances NSCLC sensitivity to third-generation EGFR-TKI almonertinib[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 671328.

[29] Zhu L, Zou C, Zhang Z, *et al*. Thoracic radiotherapy and concurrent almonertinib for unresectable stage Ⅲ EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2 study[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 511.

[30] Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, *et al*. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11): 1527-1534.

(编辑：楼媛媛)