·综述·

高脂血症不良反应在多靶点抗肿瘤药物疗效预测中的作用研究进展

徐　姗,朱仲玲,阎　昭

(天津医科大学肿瘤医院临床药理研究室,国家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,天津 300060)

[摘要]　多靶点抗肿瘤药物在肿瘤治疗领域已取得显著疗效,高脂血症作为常见的不良反应正在被广泛关注。本文选取5种临床应用较多的同类药物,重点关注其高脂血症的发病现状,并对可能诱发高脂血症的机制进行探讨,旨在探索高脂血症与该类药物疗效之间的关联,为进一步阐明相关机制奠定基础,从而有助于筛选合适的目标治疗患者,制订合理的治疗方案,提高患者的生存获益。

[关键词]　高脂血症;多靶点;抗肿瘤药物;疗效预测标志物

[中图分类号] R969.4;R979.19　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)23-2173-05

Research progress on the role of hyperlipidemia in efficacy prediction of multitargeted antitumor drugs

XU Shan, ZHU Zhong-ling, YAN Zhao

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

[**Abstract**]　Multitargeted tyrosine kinase inhibitors have shown significant therapeutic effects in antitumor therapy. As one of the most common side effects, hyperlipidemia has drawn increasing attentions. Five similar drugs were selected in this review in order to investigate the relationship between hyperlipidemia and therapeutic outcomes of multitargeted tyrosine kinase inhibitors and further illustrate the underlying mechanisms. The reported occurrences of hyperlipidemia in patients treated with them were summarized and possible mechanisms of treatment-induced hyperlipidemia were discussed, which would benefit for searching optimal targeted patients and designing rational therapeutic schedules to improve the survival benefits of patients with carcinomas.

[**Key words**]　hyperlipidemia; multitarget; antitumor drugs; predictive markers

肿瘤血管新生为肿瘤的生长提供充足的物质保障,是恶性肿瘤具有侵袭及转移性的重要因素之一,该过程受多种促血管新生因子及其受体的相互作用所调控,其中血管内皮生长因子受体(VEGFR-1/2/3)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR-α/β)和成纤维细胞生长因子受体(FGFR-1/2/3/4)等多个受体酪氨酸激酶高表达于肿瘤细胞及血管内皮细胞表面,是肿瘤血管新生乃至肿瘤进展的主要因素[1-3]。近年来,随着靶向药物的日益兴起,单一靶向性的药物已无法满足治疗需求,因此,针对多个促进血管生成靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已逐渐占据恶性肿瘤治疗领域的主导地位,如舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、帕唑帕尼(pazopanib)、安罗替尼(anlotinib)、多韦替尼(dovitinib)可同时靶向VEGFRs,PDGFRs,FGFRs等多种受体酪氨酸激酶,协同抑制血管内皮细胞的迁移、增殖,进而抑制新生毛细血管的形成,目前该类药物已在肝癌、肺癌、肾癌等多种实体瘤的一线或二线治疗中取得良好疗效[1,4-5]。

[作者简介]　徐姗,女,药师,主要从事治疗药物的监测工作。E-mail:postgraduate_xs@163.com。

[通讯作者]　阎昭,男,主任药师,主要从事抗肿瘤新药临床评价。联系电话:(022)23340123-6416,E-mail:yanzhaopaper@163.com。

多靶点小分子受体酪氨酸激酶抑制剂因其靶点的多样化与复杂化,在带来更高的生存获益同时也具有更大的安全风险[6]。近年来多项临床研究已报道有多种该类药物在临床应用的过程中出现血脂代谢异常相关不良反应。血脂过高可诱发血管内壁形成沉积物斑块,造成动脉硬化狭窄,导致血栓的形成,进一步危及动脉、心脏、脑、皮肤等部位,因此,该类药物在进行安全性评价时应重点关注高脂血症的发生。本文选取目前临床获批或临床试验开展较多的药物,阐述其高脂血症的发病现况及可能相关的机制,进一步探索高脂血症与肿瘤患者生存之间的关联,旨在将高脂血症与该类药物的疗效相联系,为将高脂血症作为多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂重要的疗效预测临床特征提供依据,从而有助于用药过程中预测并及时评估其临床疗效,筛选合适的目标治疗患者,制订合理的治疗方案,为患者更高的生存获益以及临床试验的顺利开展奠定良好的基础。

1 多靶点酪氨酸激酶抑制剂诱发高脂血症的发病状况

1.1 舒尼替尼 舒尼替尼是以 VEGFR-1/2 为主要靶点,同时靶向胎肝激酶受体 3(FLT3)、c-kit 受体和 PDGFRs 的第一代口服多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂。该药作为标准一线治疗方案,在转移性肾细胞癌的治疗中已取得良好的疗效,多项随机多中心临床试验数据显示,舒尼替尼的单独用药会诱发高胆固醇血症以及高三酰甘油血症,发生率可高达 20%[7-9]。在治疗不可切除或复发性脑胶质瘤中同样会引起血脂的异常,且有患者出现Ⅲ或Ⅳ级高脂血症的不良反应,该症状可通过降低舒尼替尼的用量合并降脂药物的治疗得到改善[8,10]。

1.2 索拉非尼 索拉非尼是靶向 VEGFR-1/2/3 和 PDGFR-β 受体的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,通过阻断促进血管生成的受体抑制肿瘤血管的新生,该药物还可抑制 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路直接抑制肿瘤细胞的增殖发挥双重作用,该药物早期作为晚期肾癌的一线治疗药物已获美国 FDA 批准上市,且于 2009 年获批进入我国肝癌的治疗市场,用于不可切除的晚期肝癌患者治疗。目前,索拉非尼与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂坦罗莫司(temsirolimus)相对比或联合用于二线治疗舒尼替尼治疗进展的转移性肾细胞癌的临床试验正在开展。高脂血症是 temsirolimus 最为常见的不良反应之一,索拉非尼单独用药同样会引起高脂症的发生,常见于Ⅰ和Ⅱ级不良反应,可通过减少药物剂量或在降脂药物的干预下恢复至正常值范围内。当 2 种药物联合治疗时会引起不良反应的加剧,伴随Ⅲ和Ⅳ级不良反应的发生,可危及生命,且该症状在索拉非尼减量后仍未得到改善[11-12]。由于 2 种药物针对的靶点不同,诱发高脂血症的机制可能存在相互影响从而加重不良反应的程度,故二者的联合治疗方案有待进一步商榷。

1.3 帕唑帕尼 帕唑帕尼是以 VEGFRs,PDGFRs 以及 c-kit 为主要靶点的多靶点抗血管生成药物,可作为一线治疗方案用于转移性肾透明细胞癌的治疗,具有与舒尼替尼相近的疗效以及更高的安全性[14]。通过回顾多项帕唑帕尼的有效性及安全性评价报告,我们发现高胆固醇血症和高三酰甘油血症是帕唑帕尼在临床治疗过程中的常见不良反应,其中高三酰甘油血症的发生率高达 60% 以上,且有Ⅲ和Ⅳ级不良事件的报道,该症状可通过减量或及时终止治疗得到缓解乃至消除[13-18]。因此,帕唑帕尼在临床治疗过程中诱发高脂血症应被引起高度重视。

1.4 多韦替尼 多韦替尼是以 FGFRs 为主要靶点的多靶点抗血管生成药物,已有多项临床试验结果表明,多韦替尼在 *FGFRs* 高表达或具有 *FGFR* 突变的瘤种中可显示出良好的疗效,如脑胶质瘤[19]、尿路上皮癌[20]、子宫内膜癌[21]、腺样囊性癌[22]等。在转移性肾癌的治疗中,FGFR 的表达失调或 FGFR 的激活会造成 VEGFR 靶向治疗的耐药,因此,靶向性抑制 FGFRs 为抗 VEGFR 单抗治疗后进展的肾癌患者提供新的方案[23-24]。多韦替尼引起的脂代谢异常相关不良反应发生率可高达 82%,高三酰甘油血症常见于Ⅲ和Ⅳ级不良反应,且发生率可高达 14%,未见药物诱发的高脂血症引起患者死亡。Ⅰ和Ⅱ级不良反应通常采取治疗药物的减量或进行降脂药物的合并治疗,当发生Ⅲ和Ⅳ级不良反应时需进行停药治疗[19,23]。

1.5 安罗替尼 安罗替尼可通过靶向 VEGFRs,FGFRs,PDGFRs 和 c-kit 等靶点抑制肿瘤血管的新生,作为我国自主研发的新型多靶点小分子 TKI 类药物,其作用靶点以及相应的通路更为广泛,抗血管生成作用更为强烈,该药物已于 2018 年获原国家食品药品监督管理总局(CFDA)的批准用于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的三线治疗。目前,安罗替尼正处于扩大适应证的探索阶段,其中包括甲状腺髓样

癌[25]、软组织肉瘤[26]、肾细胞癌[27]等多种难治性及复发性实体瘤的治疗。纵观多项已发表的临床试验有效性及安全性评价,安罗替尼单独用药组高三酰甘油血症及高胆固醇血症的发生率高达 40% 以上,且通常伴随低密度脂蛋白的升高(>20%)[25,28]。由此可见,安罗替尼会严重影响肿瘤患者的脂质代谢,尽管其诱发的高脂血症通常无症状,且可通过调整用量或合并用药恢复正常,但由此可能引发其他不良反应,因此用药时需对患者进行密切随访,重点监测血脂的变化,及时调整药量并适时进行合并用药。

2 多靶点酪氨酸激酶抑制剂诱发高脂血症的机制

2.1 靶点的非特异性阻断 肝脏作为脂质合成代谢的重要器官,可通过调节脂肪酸、三酰甘油以及胆固醇的代谢,维持机体脂质库的稳态[30]。FGFRs 作为 TKI 类抗肿瘤药物的重要靶点在肿瘤与肝脏均有广泛分布。因此,TKI 类药物在发挥抗肿瘤作用时可同时靶向肝细胞,从而非特异性地阻断肝脏 FGF 相关信号通路。

有报道显示 FGF 信号通路的激活可参与调节机体的脂质代谢。FGF 家族共包括 18 种分泌信号蛋白,可与 4 种 FGFR 相结合,通过 FGFR 二聚化诱导下游级联反应的激活[31]。FGF19 作为 FGF 家族的重要成员,需要依赖 β-klotho 单次跨膜蛋白与多种 FGFR 相互结合发挥其生物学活性,若缺乏 β-klotho,FGF19 仅可与 FGFR4 相互结合[32]。FGFR4 与 β-klotho 均富集于肝脏,因此肝脏是 FGF19 的重要靶器官,二者的相互作用可参与葡萄糖、脂质和能量稳态的调节[33]。有研究表明,*FGFR4* 基因敲除小鼠可造成其高脂血症、胰岛素抵抗以及葡萄糖不耐受等代谢失调症状[34]。脂蛋白 A 的血浆浓度升高会提高动脉粥样硬化的风险,载脂蛋白 A(APOA)的从头合成可直接影响其血浆浓度。Chennamsetty 等[35]研究发现,重组 FGF19 孵育 *APOA* 转基因小鼠的原代肝细胞会通过 FGF19-FGFR4 途径诱导 ERK1/2 的磷酸化,进而抑制 *APOA* 基因的表达。另有 Bhatnagar 等[36]研究证实,FGF19 可抑制肝脏细胞脂肪酸的合成,下调脂肪酸合成酶的表达。该作用主要通过 FGF19 抑制固醇调节原件结合蛋白 1c(SREBP1c)的活化分子 PGC-1β 的表达以及诱导 SREBP1c 的抑制因子 STAT3 的表达,进而抑制 SREBP1c 的表达,抑制脂肪酸的合成。考虑到多靶点 TKI 类药物作用机制的复杂性,可能非特异性地阻断 FGF19-FGFR4 通路,干扰脂代谢的正常进程,诱发高脂血症。

纵观前文综述的几种药物,相较于舒尼替尼、索拉非尼和帕唑帕尼、多韦替尼和安罗替尼在治疗过程中高脂血症的发生率明显升高且更易诱发Ⅲ和Ⅳ级高三酰甘油血症,该现象与其以 FGFRs 作为主要靶点密不可分,也进一步证明抑制 FGF19-FGFR4 通路从而造成肝脏脂质合成代谢紊乱可能是造成用药患者高脂血症的重要缘由。

此外,另有研究表明,舒尼替尼可通过靶向 *PDGFR* 和 *c-Src* 基因,阻碍低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)细胞质结构域的瞬时磷酸化,促进 LRP 与多种蛋白酶、蛋白酶抑制剂复合物和脂蛋白等配体的结合,从而影响脂质代谢,因此 PDGFR 可能是诱发脂代谢异常的又一靶点[37]。

2.2 脱靶效应 除了非特异性靶点的直接影响,多靶点 TKI 类药物还可能通过调控其他通路间接影响脂代谢的正常进程。研究发现,腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)可通过稳定缺氧诱导因子 1α(HIF-1α)抑制肿瘤的无氧糖酵解,进而抑制肿瘤的生长[38]。与此同时,AMPK 作为能量代谢中枢在机体的糖脂代谢方面也发挥重要的调节作用,其可通过磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)氨基末端附近高度保守的丝氨酸位点,直接抑制其二聚化使其失活,从而抑制脂肪酸的从头合成及氧化,还可对 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)Ser871 位点进行磷酸化,下调胆固醇的生物合成[39-40]。Laderoute 等[41]研究报道,舒尼替尼可直接与 AMPK 相结合抑制其活性。因此,多靶点 TKI 类药物可能通过脱靶效应抑制 AMPK 相关通路的激活,促进肝脏的脂质合成诱发高脂血症。

3 高脂血症的产生与多靶点酪氨酸激酶抑制剂疗效的预测

随着多靶点抗肿瘤药物临床应用愈加广泛及深入,相关临床研究也更加成熟。具有临床特征的药源性不良反应与多靶点抗血管生成药物疗效之间的关联正在被广泛关注。目前,已有多篇回顾性研究讨论了治疗引起的甲状腺功能减退可能是与疗效密切相关的重要临床特征,并探讨了将促甲状腺激素(TSH)水平升高作为该类药物疗效预测标志物的可能性,已取得积极进展[42-44]。甲状腺功能减退通常伴随血流动力学的改变,常见于脂代谢失调,进而引发总胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇水平的升高[45]。有研究表明,敲除小鼠介导胆固醇外流的 ATP 结合

盒转运体 G1(*ABCG1*)基因可促进巨噬细胞向 M2 型转变,显著抑制肿瘤的生长[46]。另有 Yang 等[47]研究发现抑制肿瘤浸润性 T 细胞内促进胆固醇酯化的胆固醇酰基转移酶 1(ACAT1)的活性,可增强 CD_8^+ T 淋巴细胞的活性,从而提高机体的抗肿瘤免疫应答。由此可见,胆固醇水平的上调可能增强机体的抗肿瘤效应。

Song 等[48]对舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼等多靶点 TKI 类药物治疗转移性肾细胞癌的临床试验进行回顾性分析,比较血脂正常与高脂血症患者的中位无进展生存期(mPFS)和中位总生存期(mOS),血脂正常患者的 mPFS 仅 8 个月,而不同程度的高脂血症患者 mPFS 均超过 12 个月,显著高于血脂正常的患者。比较两组患者的 mOS,Ⅱ和Ⅲ级高脂血症患者的中位生存期均超过 40 个月,相较于血脂正常患者有所延长。此外,在安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的Ⅲ期临床研究中,安罗替尼用药组发生高脂血症患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)显著高于血脂正常的患者(OS:348 d vs 198 d;PFS:172 d vs 108 d),进一步证实了安罗替尼治疗过程中诱发血脂的升高可能与其疗效相关[49]。

目前,多靶点 TKI 类药物治疗阶段诱发的高脂血症对于其疗效的意义尚处于探索阶段,相关研究报道较少,无法确切证实血浆中总胆固醇或三酰甘油的水平对疗效预测具有积极意义,需要更多的研究结论对已有证据加以验证。与此同时,多靶点 TKI 类药物、高脂血症以及肿瘤抑制三者之间的内在关联以及相关机制也有待进一步探索完善,为胆固醇、三酰甘油等血脂相关临床检测指标成为多靶点抗肿瘤药物疗效预测标志物提供有力辅证。

4 结语

随着多靶点抗血管生成药物在肿瘤治疗领域应用的日益广泛,其不良反应的发生应被高度重视。通过选取临床应用广泛的几种同类药物,收集并比较其临床研究结果,发现高脂血症作为常见的不良反应之一,可能与该类药物的疗效存在密切关联,且该结果也在多项回顾性分析中得到印证。

目前,高脂血症作为多靶点抗肿瘤药物疗效预测的重要临床特征已取得初步研究进展,但仍需更大的样本量以获取更多的临床研究数据加以验证。该类药物靶点的多样化及复杂化为阐明其诱发高脂血症的机制增加了难度,未来的研究中还需结合实际用药与瘤种对脂质合成代谢的相关通路进行深入探索,明确该类药物是否可通过上调人体的血脂水平增强其抗肿瘤效果,从而为血脂相关临床检测指标作为疗效预测标志物提供合理化依据。

高脂血症作为重要的疗效预测临床特征有望为多靶点抗肿瘤药物的临床应用筛选出合适的目标患者,制订最优化的治疗方案,进而提高药物的疗效与患者的生存获益。

[参 考 文 献]

[1] LAI Y, ZHAO Z, ZENG T, *et al*. Crosstalk between VEGFR and other receptor tyrosine kinases for TKI therapy of metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18(1): 31 - 39.

[2] CROSS MJ, CLAESSON-WELSH L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2001, 22(4): 201 - 207.

[3] ELLIS PM. Anti-angiogenesis in personalized therapy of lung cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 91 - 126.

[4] YUMURA M, NAGANO T, NISHIMURA Y. Novel multitarget therapies for lung cancer and respiratory disease[J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3987 - 4002.

[5] ZHU XD, TANG ZY, SUN HC. Targeting angiogenesis for liver cancer: Past, present, and future[J]. *Genes Dis*, 2020, 7(3): 328 - 335.

[6] BROSE MS, BIBLE KC, CHOW L, *et al*. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66: 64 - 73.

[7] KIM HS, HONG MH, KIM K, *et al*. Sunitinib for Asian patients with advanced renal cell carcinoma: a comparable efficacy with different toxicity profiles[J]. *Oncology*, 2011, 80(5 - 6): 395 - 405.

[8] HUTTERER M, NOWOSIELSKI M, HAYBAECK J, *et al*. A single-arm phase II Austrian/German multicenter trial on continuous daily sunitinib in primary glioblastoma at first recurrence (SURGE 01-07)[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(1): 92 - 102.

[9] ARMSTRONG AJ, HALABI S, EISEN T, *et al*. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 378 - 388.

[10] BALAÑA C, GIL MJ, PEREZ P, *et al*. Sunitinib administered prior to radiotherapy in patients with non-resectable glioblastoma: results of a phase II study[J]. *Target Oncol*, 2014, 9(4): 321 - 329.

[11] HUTSON TE, ESCUDIER B, ESTEBAN E, *et al*. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 760 - 767.

[12] FLAHERTY KT, MANOLA JB, PINS M, *et al*. BEST: a randomized phase II study of vascular endothelial growth factor, RAF kinase, and mammalian target of rapamycin combination targeted therapy with bevacizumab, sorafenib, and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2804)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21): 2384 - 2391.

[13] JUNG KS, LEE SJ, PARK SH, *et al*. Pazopanib for the treatment of non-clear cell renal cell carcinoma: a single-arm, open-label, multicenter, phase II study[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 488 - 494.

[14] KOINIS F, AGELAKI S, KARAVASSILIS V, *et al*. Second-line pazopanib in patients with relapsed and refractory small-cell lung cancer: a multicentre phase II study of the Hellenic Oncology Re-

search Group[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(1): 8 - 14.
[15] BESSE B, MAZIÈRES J, RIBASSIN-MAJED L, *et al*. Pazopanib or placebo in completely resected stage I NSCLC patients: results of the phase II IFCT-0703 trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 1078 - 1083.
[16] PHAN AT, HALPERIN DM, CHAN JA, *et al*. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 695 - 703.
[17] BIBLE KC, SUMAN VJ, MOLINA JR, *et al*. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10): 962 - 972.
[18] IWAMOTO FM, LAMBORN KR, ROBINS HI, *et al*. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02)[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(8): 855 - 861.
[19] SHARMA M, SCHILERO C, PEEREBOOM DM, *et al*. Phase II study of Dovitinib in recurrent glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2019, 144(2): 359 - 368.
[20] MILOWSKY MI, DITTRICH C, DURÁN I, *et al*. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(18): 3145 - 3152.
[21] KONECNY GE, FINKLER N, GARCIA AA, *et al*. Second-line dovitinib (TKI258) in patients with FGFR2-mutated or FGFR2-non-mutated advanced or metastatic endometrial cancer: a non-randomised, open-label, two-group, two-stage, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 686 - 694.
[22] KEAM B, KIM SB, SHIN SH, *et al*. Phase 2 study of dovitinib in patients with metastatic or unresectable adenoid cystic carcinoma[J]. *Cancer*, 2015, 121(15): 2612 - 2617.
[23] MOTZER RJ, PORTA C, VOGELZANG NJ, *et al*. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3): 286 - 296.
[24] ESCUDIER B, GRÜNWALD V, RAVAUD A, *et al*. Phase II results of Dovitinib (TKI258) in patients with metastatic renal cell cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 3012 - 3022.
[25] SUN Y, DU F, GAO M, *et al*. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2018, 28(11): 1455 - 1461.
[26] CHI Y, FANG ZW, HONG XN, *et al*. Safety and efficacy of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft-tissue sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5233 - 5238.
[27] ZHOU AP, BAI Y, SONG Y, *et al*. Anlotinib versus sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase II clinical trial[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): e702 - e708.
[28] 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.
[29] HAN B, LI K, ZHAO Y, *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.
[30] YOU M, ARTEEL GE. Effect of ethanol on lipid metabolism[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2): 237 - 248.
[31] NIES VJ, SANCAR G, LIU W, *et al*. Fibroblast growth factor signaling in metabolic regulation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 193 - 207.
[32] YANG C, JIN C, LI X, *et al*. Differential specificity of endocrine FGF19 and FGF21 to FGFR1 and FGFR4 in complex with KLB[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33870.
[33] SOMM E, JORNAYVAZ FR. Fibroblast growth factor 15/19: from basic functions to therapeutic perspectives[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(6): 960 - 989.
[34] HUANG X, YANG C, LUO Y, *et al*. FGFR4 prevents hyperlipidemia and insulin resistance but underlies high-fat diet induced fatty liver[J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2501 - 2510.
[35] CHENNAMSETTY I, CLAUDEL T, KOSTNER KM, *et al*. FGF19 signaling cascade suppresses APOA gene expression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5): 1220 - 1227.
[36] BHATNAGAR S, DAMRON HA, HILLGARTNER FB. Fibroblast growth factor-19, a novel factor that inhibits hepatic fatty acid synthesis[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(15): 10023 - 10033.
[37] BOUCHER P, LIU P, GOTTHARDT M, *et al*. Platelet-derived growth factor mediates tyrosine phosphorylation of the cytoplasmic domain of the low Density lipoprotein receptor-related protein in caveolae[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(18): 15507 - 15513.
[38] FAUBERT B, BOILY G, IZREIG S, *et al*. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth *in vivo*[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1): 113 - 124.
[39] CARLING D. AMPK signalling in health and disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31 - 37.
[40] ZHANG X, SONG Y, FENG M, *et al*. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(5): 963 - 971.
[41] LADEROUTE KR, CALAOAGAN JM, MADRID PB, *et al*. SU11248 (sunitinib) directly inhibits the activity of mammalian 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK)[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(1): 68 - 76.
[42] WU JL, HUANG H. Acquired hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020, 14: 3977 - 3982.
[43] BUDA-NOWAK A, KUCHARZ J, DUMNICKA P, *et al*. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(4): 68 - 71.
[44] BOZKURT O, KARACA H, HACIBEKIROGLU I, *et al*. Is sunitinib-induced hypothyroidism a predictive clinical marker for better response in metastatic renal cell carcinoma patients? [J]. *J Chemother*, 2016, 28(3): 230 - 234.
[45] TASSI R, BALDAZZI V, LAPINI A, *et al*. Hyperlipidemia and hypothyroidism among metastatic renal cell carcinoma patients taking sunitinib malate. Related or unrelated adverse events? [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(2): e101 - e105.
[46] SAG D, CEKIC C, WU R, *et al*. The cholesterol transporter ABCG1 links cholesterol homeostasis and tumour immunity[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 5904 - 5912.
[47] YANG W, BAI Y, XIONG Y, *et al*. Potentiating the antitumour response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism[J]. *Nature*, 2016, 531(7596): 651 - 655.
[48] SONG Y, DU C, ZHANG W, *et al*. A study on the association between hyperlipidemia and hypothyroidism and the response to TKIs in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(2): 174 - 180.
[49] WANG J, ZHAO Y, WANG Q, *et al*. Prognostic factors of refractory NSCLC patients receiving anlotinib hydrochloride as the third- or further-line treatment[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(4): 443 - 451.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 04 - 25