

## 阿帕替尼治疗恶性黑色素瘤致继发性高血压的回顾性分析

卫子萌<sup>1</sup>, 任宇<sup>2</sup>, 赵莲君<sup>2</sup>, 邹征云<sup>1,2\*</sup>

1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院 综合肿瘤中心, 江苏 南京 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 综合肿瘤中心, 江苏 南京 210008

**摘要:** 目的 探讨使用阿帕替尼治疗的恶性黑色素瘤患者中继发性高血压发生情况、相关危险因素及对预后的影响。方法 回顾性分析 2019 年 5 月—2025 年 6 月在南京大学医学院附属鼓楼医院综合肿瘤中心接受阿帕替尼联合治疗的恶性黑色素瘤患者共 100 例, 通过调阅电子病历系统收集患者相关信息。应用 SPSS 25.0 进行单因素及多因素 Logistic 回归分析, 确定影响继发性高血压的独立危险因素; 采用 Kaplan-Meier 生存分析方法绘制生存曲线, Log-rank (Mantel-Cox) 检验分析继发性高血压与患者无进展生存期 (PFS) 及总生存期 (OS) 的相关性, 单因素及多因素 Cox 回归模型筛选患者生存期的独立影响因素。结果 100 例患者中, 53 例出现继发性高血压。单因素及多因素 Logistic 回归分析发现 500 mg 用药剂量、女性、既往高血压病史、肝转移、身体质量指数 (BMI)  $\geq 24.8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  为影响患者继发性高血压的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。继发性高血压能够改善患者的中位无进展生存期 (mPFS) 和中位总生存期 (mOS) ( $P < 0.05$ ), 单因素及多因素 Cox 回归分析证明继发性高血压是改善患者 PFS 和 OS 的独立预后因素。结论 500 mg 用药剂量、女性、既往高血压病史、肝转移、 $\text{BMI} \geq 24.8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  是影响患者继发性高血压的危险因素; 继发性高血压的发生是患者治疗有效的标志之一。

**关键词:** 恶性黑色素瘤; 阿帕替尼; 高血压; 预后指标; 生存期

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)02-0640-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.023

## Retrospective analysis of secondary hypertension induced by apatinib in treatment of malignant melanoma

WEI Zimeng<sup>1</sup>, REN Yu<sup>2</sup>, ZHAO Lianjun<sup>2</sup>, ZOU Zhengyun<sup>1, 2</sup>

1. Department of Comprehensive Cancer Center, Nanjing Drum Tower Hospital, Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China

2. Department of Comprehensive Cancer Center, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

**Abstract: Objective** To investigate the incidence of secondary hypertension, related risk factors, and its impact on prognosis in malignant melanoma patients treated with apatinib. **Methods** A retrospective analysis was conducted on a total of 100 malignant melanoma patients who received apatinib monotherapy or combination therapy at the Comprehensive Oncology Center of Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School from May 2019 to June 2025. Relevant patient information was collected by reviewing the electronic medical record system. SPSS 25.0 software was used to perform univariate analysis and multivariate logistic regression analysis to identify the independent risk factors for secondary hypertension. The Kaplan-Meier survival analysis method was adopted to plot survival curves, and the log-rank (Mantel-Cox) test was used to analyze the correlation between apatinib-related secondary hypertension and patients' progression-free survival as well as overall survival. Additionally, univariate and multivariate Cox regression models were applied to screen out the independent influencing factors for patients' survival time. **Results** Among 100 patients, 53 cases developed secondary hypertension. Univariate and multivariate logistic regression analyses revealed that a 500 mg dosage, female, a history of hypertension, liver metastasis, and  $\text{BMI} \geq 24.8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  were independent risk factors for secondary hypertension in patients ( $P < 0.05$ ). Secondary hypertension was associated with improved median progression-free survival and

收稿日期: 2025-11-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82073365, 81872484); 南京大学医学院附属南京鼓楼医院临床研究专项资金 (2024-LCYJ-DBZ-01)

作者简介: 卫子萌 (2001—), 女, 硕士研究生, 从事黑色素瘤综合治疗研究。E-mail: weizm0618@163.com

\*通信作者: 邹征云 (1972—), 女, 博士生导师, 主任医师, 从事恶性肿瘤的诊断与综合治疗。E-mail: zouzhengyun@njglyy.com

median overall survival of the patients ( $P < 0.05$ ). Additionally, univariate and multivariate Cox regression analyses confirmed that secondary hypertension served as an independent prognosis factor for improving patients' PFS and OS. **Conclusion** 500 mg dosage, female, a history of hypertension, liver metastasis, and  $\text{BMI} \geq 24.8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  are risk factors for secondary hypertension. The development of secondary hypertension serves as one of the markers indicating effective treatment in these patients.

**Key words:** malignant melanoma; apatinib; hypertension; prognostic indicators; survival period

恶性黑色素瘤 (MM) 恶性程度高、预后差、易发生远处转移, 在皮肤癌中的致死率高达 75%<sup>[1]</sup>, 近年来在我国发病率逐渐上升, 晚期 MM 的治疗已成为目前临幊上亟需解决的问题。肿瘤的生长和侵袭转移依赖于血管生成<sup>[2]</sup>, 抗血管生成药物成为近年来肿瘤治疗的研究热点。其中, 小分子酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼能够高度选择性地抑制血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2) 酪氨酸激酶的活性<sup>[3]</sup>, 阻断血管内皮生长因子 (VEGF) 与其受体结合的信号传导, 有效抑制血管的生成。近年来, 多项研究表明<sup>[4-6]</sup>: 阿帕替尼能够有效地控制 MM 的发生和发展, 延长患者的生存时间, 在临幊治疗中得到广泛应用。同时, 阿帕替尼在使用过程中会诱导患者出现药物性高血压, 严重者产生心慌、胸闷、头晕、头痛等不适, 影响患者生活质量。已有学者发现, 高血压可以作为贝伐珠单抗治疗结直肠癌、非小细胞肺癌等实体瘤疗效的指标<sup>[7-8]</sup>, 但尚未有研究阐明阿帕替尼相关性高血压与黑色素瘤疗效之间的关系。因此, 本研究回顾性分析阿帕替尼治疗 MM 致患者继发性高血压的情况, 对影响患者继发性高血压的因素进行分析; 同时探讨阿帕替尼继发性高血压与患者预后的关系, 以期对临幊用药提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为回顾性队列研究。选取 2019 年 5 月—2025 年 6 月在南京大学医学院附属鼓楼医院综合肿瘤中心接受阿帕替尼联合治疗的 MM 患者共 100 例, 其中男性 52 例, 女性 48 例; 中位年龄 62 岁 (33~80 岁); 身体质量指数 (BMI) 24.3 (18.2~32.9)  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。纳入标准: ①年龄  $\geq 18$  岁; ②东部肿瘤协作组体能状态 (ECOG) 评分 0~2 分; ③经病理学明确诊断为 MM 的患者; ④具有使用阿帕替尼治疗的详细临床病历资料; ⑤基础血压正常或存在高血压经降压药物治疗后收缩压  $\leq 140 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ )、舒张压  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ; 排除标准: ①合并其他恶性肿瘤; ②合并严重慢性肾病、重度心衰、肝硬化等疾病; ③蛋白尿  $\geq 3$  级; ④妊娠或哺乳期患者。

本研究已通过南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心医学伦理委员会批准 (批号: 2025-0353-01)。

### 1.2 方法

**1.2.1 阿帕替尼治疗方案** 本研究所有患者均给予阿帕替尼联合 PD-1 单抗和 (或) 化疗方案治疗。其中化疗药物为替莫唑胺胶囊, 剂量为  $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 每个疗程口服 5 晚后暂停 28 d。PD-1 单抗包含卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗, 除 iv 特瑞普利单抗 240 mg 外, 其余 3 种 PD-1 单抗均为 iv 200 mg, 每 21 天为 1 个疗程。甲磺酸阿帕替尼片 500 mg 或 250 mg, 每天 1 次, 餐后半小时服药, 每 28 天为 1 个疗程, 直至患者无法耐受药物毒性或发生疾病进展。

**1.2.2 高血压不良反应严重程度及判定标准** 根据《美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准》(NCI-CTCAE5.0) 高血压的分级标准: 1 级: 收缩压  $120\sim 140 \text{ mmHg}$ , 舒张压  $80\sim 90 \text{ mmHg}$ ; 2 级: 既往血压正常患者收缩压  $140\sim 160 \text{ mmHg}$  或舒张压  $90\sim 100 \text{ mmHg}$ , 以及既往血压异常患者反复或持续收缩期血压升高大于  $20 \text{ mmHg}$ ; 3 级: 收缩压  $\geq 160 \text{ mmHg}$  或舒张压  $\geq 100 \text{ mmHg}$ ; 4 级: 危及生命 (如恶性高血压, 一过性或持久性神经功能缺损, 高血压危象); 需要紧急治疗; 5 级: 死亡。

排除输液反应、诊疗操作和其他药物治疗导致的血压异常等病例, 本研究仅纳入  $\geq 2$  级继发性高血压。

**1.2.3 临床疗效及预后评估** 患者根据阿帕替尼治疗方案每 2~3 个疗程进行 1 次体格检查、实验室检查和超声检查。疗效评价根据实体瘤疗效评价标准 RECIST1.1 版: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)。

客观缓解率 (ORR) = (CR+PR)/总例数

疾病控制率 (DCR) = (CR+PR+SD)/总例数

无进展生存期 (PFS) 定义为从阿帕替尼治疗开始到临幊进展或因任何原因死亡或最后一次随访 (如果没有进展) 之间的间隔。总生存期 (OS) 定义为阿帕替尼治疗开始到死亡或最后一次随访之

间的时间间隔。

**1.2.4 观察指标** 通过病历系统进行筛选, 收集所有入组患者的人口学特征、基线临床特征、合并症及影像评估、药物使用情况。人口学特征主要包括: 性别、年龄、BMI、ECOG 评分; 临床信息: 既往病史、病理类型及分期、当前治疗方案及剂量; 影像学检查包括 CT 和 MR。(1) 统计、分析阿帕替尼继发性高血压发生情况及影响因素。(2) 分析阿帕替尼继发性高血压与患者预后的关系。

### 1.3 统计学方法

运用 SPSS 25.0 统计软件对收集到的资料进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 行 *t* 检验; 计数资料均以例 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 以是否出现血压升高为因变量, 以影响发生继发性高血压的因素为自变量, 影响因素采用 Logistic 多因素回归模型; 采用 Kaplan-Meier 生存分析绘制生存曲线, Log-rank (Mantel-Cox) 检验分析阿帕替尼继发性高血压与患者 PFS 及 OS 的相关性, Cox 回归模型评价各因素对患者生存的影响。

## 2 结果

### 2.1 人口学特征比较

本研究为回顾性研究, 共纳入阿帕替尼联合治疗的 MM 患者 100 例, 其中既往存在高血压病史患者 46 例 (46%) (表 1)。治疗后出现 2 级继发性高血压患者 44 例 (44%), 3 级继发性高血压患者 9 例 (9%), 未出现 4 级及以上继发性高血压。

### 2.2 继发性高血压影响因素分析

**2.2.1 单因素 Logistic 回归分析** 通过单因素分析发现: 性别、BMI、既往高血压病史、肝转移、用药剂量与阿帕替尼诱导的继发性高血压有关 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2.2 多因素 Logistic 回归分析** 进一步将单因素 Logistic 回归分析有意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 肝转移 [OR=3.42, 95% 置信区间 (CI): 1.23~9.52]、用药剂量 (OR=3.88, 95% CI: 1.44~10.44)、BMI (OR=3.79, 95% CI: 1.39~10.38)、既往高血压病史 (OR=3.32, 95% CI: 1.26~8.74)、和性别 (OR=2.75, 95% CI: 1.09~7.00) 是影响阿帕替尼治疗后继发性高血压的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 继发性高血压与临床结局相关性分析

**2.3.1 疗效评估** 截止末次随访时间 (2025 年 9 月 21 日), 96 例患者的肿瘤反应可评估。根据 RECIST

1.1, CR 患者 5 例 (5.2%), PR 患者 31 例 (34.4%), SD 患者 41 例 (42.7%), 疾病进展 (PD) 患者 19 例 (19.8%); ORR 和 DCR 分别为 37.5% 和 80.2%。其中, 继发性高血压组患者的 ORR 为 45.2%, DCR 为 83.0%; 血压正常组患者的 ORR 为 27.9%, DCR 为 76.7% (表 3)。

**2.3.2 继发性高血压与患者 PFS 相关性** Kaplan-Meier 生存曲线分析可知, 总体 MM 患者中位无进展生存期 (mPFS) 为 9.80 (6.70~12.90) 个月, 继发性高血压组患者 mPFS 为 12.10 (9.18~15.03) 个月, 血压正常组患者 mPFS 为 6.00 (3.57~8.43) 个月; 与血压正常组相比, 继发性高血压组患者 mPFS 显著高于正常血压组 (Log-rank  $P=0.01$ ) (图 1)。

**2.3.3 继发性高血压与患者 OS 相关性** Kaplan-Meier 生存曲线分析可知, 总体 MM 患者中位总生存期 (mOS) 为 18.20 (11.57~24.83) 个月, 继发性高血压组患者 mOS 为 20.90 (13.17~28.63) 个月, 血压正常组患者 mOS 为 11.30 (8.99~13.61) 个月; 与血压正常组相比, 继发性高血压组患者与正常血压组 mOS 存在显著性差异 (Log-rank  $P=0.038$ ) (图 1)。

**2.3.4 患者 PFS 相关影响因素的 Cox 回归分析** 单因素 Cox 回归分析发现: 性别、继发性高血压、病理分期、转移器官数量、肝转移与患者 PFS 相关 ( $P < 0.05$ )。进一步将单因素 Cox 回归分析有意义的变量纳入多因素 Cox 回归分析发现: 性别 (HR=2.51, 95% CI: 1.30~4.82)、继发性高血压 (HR=0.67, 95% CI: 0.36~1.23) 是影响患者 PFS 的独立预后因素 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

**2.3.5 患者 OS 相关影响因素的 Cox 回归分析** 单因素 Cox 回归分析发现: 性别、继发性高血压、病理分期、转移器官数量、肝转移与患者 OS 相关 ( $P < 0.05$ )。进一步将单因素 Cox 回归分析有意义的变量纳入多因素 Cox 回归分析发现: 性别 (HR=1.97, 95% CI: 1.04~3.73)、继发性高血压 (HR=0.75, 95% CI: 0.41~1.37)、肝转移 (HR=1.47, 95% CI: 1.24~1.91) 是影响患者 OS 的独立预后因素 ( $P < 0.05$ ) (表 5)。

## 3 讨论

根据《美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准》定义, 1 级高血压不良反应的判定标准为收缩压 120~140 mmHg 或舒张压 80~90 mmHg。然而, 该血压范围在国际高血压学会及国内高血压

表1 两组患者人口学特征及单因素 Logistic 分析

Table 1 Demographic characteristics and univariate Logistic analysis of patients in two groups

变量		血压正常组/例(占比/%)	继发性高血压组/例(占比/%)	F/t/χ <sup>2</sup>	P
性别	男	28 (59.6)	20 (37.7)	4.760	0.029
	女	19 (40.4)	33 (62.3)		
年龄/岁	<60	17 (36.2)	19 (35.8)	0.021	0.973
	≥60	30 (63.8)	34 (64.2)		
ECOG 评分	0	33 (70.2)	30 (26.4)	1.979	0.159
	1	14 (29.8)	23 (73.6)		
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	<24.8	33 (70.2)	26 (49.1)	4.609	0.032
	≥24.8	14 (29.8)	27 (50.9)		
手术史	无	21 (44.7)	26 (49.1)	0.191	0.662
	有	26 (55.3)	27 (50.9)		
高血压病史	无	32 (68.1)	24 (45.3)	5.526	0.022
	有	15 (31.9)	29 (54.7)		
糖尿病史	无	34 (72.3)	45 (84.9)	2.371	0.124
	有	13 (27.7)	8 (15.1)		
肝转移	无	26 (42.1)	12 (78.7)	5.472	0.019
	有	21 (57.9)	41 (21.3)		
转移器官	0	8 (17.0)	13 (24.5)	0.972	0.382
	1~3	21 (44.7)	26 (49.1)		
	≥3	18 (38.3)	14 (26.4)		
用药剂量/mg	250	31 (66.0)	24 (45.3)	4.302	0.038
	500	16 (34.0)	29 (54.7)		
治疗方案	联合免疫治疗	18 (38.3)	31 (58.5)	2.075	0.131
	联合化疗	1 (2.1)	1 (1.9)		
	联合化疗及免疫治疗	28 (59.6)	21 (39.6)		
治疗线数	一线	21 (44.7)	30 (56.6)	1.642	0.199
	二线	17 (36.2)	19 (35.8)		
	三线及以上	9 (19.1)	4 (7.6)		
病理分期	II~III 期	8 (17.0)	13 (24.5)	0.846	0.358
	IV 期	39 (83.0)	40 (75.5)		
病理类型	肢端	20 (42.6)	16 (30.2)	1.603	0.207
	黏膜	20 (42.6)	32 (60.4)		
	皮肤	7 (14.8)	5 (9.4)		

表2 多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis

变量	Exp (B)	OR (95% CI)	P
肝转移 (有 vs 无)	1.23	3.42 (1.23~9.52)	0.018
用药剂量 (500 mg vs 250 mg)	1.36	3.88 (1.44~10.44)	0.007
BMI (≥24.8 kg·m <sup>-2</sup> vs <24.8 kg·m <sup>-2</sup> )	1.33	3.79 (1.39~10.38)	0.010
既往高血压病史 (有 vs 无)	1.20	3.32 (1.26~8.74)	0.015
性别 (女 vs 男)	1.01	2.75 (1.09~7.00)	0.033

表 3 两组患者近期疗效评估  
Table 3 Short-term efficacy evaluation of two patient groups

分组	近期疗效评估					
	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
继发性高血压 (n=53)	4	20	20	9	46.2	84.6
血压正常 (n=43)	1	11	21	10	27.3	75.0

图 1 阿帕替尼继发性高血压与 PFS、OS 的生存分析  
Fig. 1 Survival analysis of association between apatinib-induced secondary hypertension and OS

表 4 PFS 的单因素及多因素 Cox 回归分析  
Table 4 Univariate and multivariate Cox regression analyses of progression-free survival

变量	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (女 vs 男)	3.03 (1.62~5.66)	0.001	2.51 (1.30~4.82)	0.006
年龄 (≥60 岁 vs <60 岁)	1.64 (0.92~2.94)	0.096		
ECOG 评分 (1 vs 0)	1.22 (0.68~2.19)	0.509		
BMI (≥24.8 kg·m <sup>-2</sup> vs <24.8 kg·m <sup>-2</sup> )	1.50 (0.82~2.72)	0.187		
手术史 (有 vs 无)	0.97 (0.56~1.75)	0.922		
高血压病史 (有 vs 无)	0.88 (0.49~1.57)	0.669		
继发性高血压 (有 vs 无)	0.48 (0.27~0.85)	0.012	0.67 (0.36~1.23)	0.017
糖尿病史 (有 vs 无)	0.86 (0.40~1.85)	0.697		
肝转移 (有 vs 无)	1.82 (1.01~3.27)	0.045	1.70 (1.01~2.79)	0.052
用药剂量 (500 mg vs 250 mg)	0.71 (0.36~1.33)	0.255		
病理分期 (IV 期 vs II~III 期)	3.37 (1.21~9.40)	0.020	2.70 (0.27~27.07)	0.399
转移器官	0	1.00	0.042	1.03 (0.08~8.51)
	≥1~<3	2.97 (1.04~8.50)	0.023	1.32 (0.10~10.51)
	≥3	3.61 (1.20~10.87)		
治疗线数	一线	1.00	0.863	
	二线	1.04 (0.68~1.60)	0.283	
	三线及以上	1.37 (0.77~2.44)		
治疗方案	联合化疗及免疫治疗	1.00	0.716	
	联合化疗	1.46 (0.19~11.06)	0.134	
	联合免疫治疗	1.59 (0.87~2.93)		
病理类型	肢端	1.00	0.465	
	黏膜	1.17 (0.77~1.79)	0.565	
	皮肤	1.20 (0.64~2.25)		

表 5 OS 的单因素及多因素 Cox 回归分析  
Table 5 Univariate and multivariate Cox regression analyses of OS

变量	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (女 vs 男)	2.20 (1.20~4.04)	0.011	1.97 (1.04~3.73)	0.038
年龄 (≥60 岁 vs <60 岁)	1.24 (0.69~2.21)	0.476		
ECOG 评分 (1 vs 0)	1.33 (0.74~2.33)	0.346		
BMI (≥24.8 kg·m <sup>-2</sup> vs <24.8 kg·m <sup>-2</sup> )	1.16 (0.64~2.10)	0.630		
手术史 (有 vs 无)	1.02 (0.57~1.83)	0.948		
高血压病史 (有 vs 无)	0.88 (0.49~1.56)	0.682		
继发性高血压 (有 vs 无)	0.55 (0.31~0.98)	0.041	0.75 (0.41~1.37)	0.034
糖尿病史 (有 vs 无)	1.49 (0.69~3.23)	0.308		
肝转移 (有 vs 无)	2.51 (1.38~4.58)	0.003	1.47 (1.24~1.91)	0.025
用药剂量 (500 mg vs 250 mg)	1.41 (0.78~2.53)	0.263		
病理分期 (IV 期 vs II~III 期)	3.73 (1.33~10.43)	0.012	3.81 (0.44~32.94)	0.224
转移器官	0	1.00	0.018	1.52 (0.06~4.73)
	≥1~<3	2.91 (1.01~8.36)	0.048	1.61 (0.07~5.50)
	≥3	3.77 (1.25~11.33)		0.657
治疗线数	一线	1.00	0.258	
	二线	1.28 (0.83~1.96)	0.392	
	三线及以上	1.29 (0.72~2.29)		
治疗方案	联合化疗及免疫治疗	1.00	0.757	
	联合化疗	1.38 (0.18~10.45)	0.125	
	联合免疫治疗	1.60 (0.87~2.95)		
病理类型	肢端	1.00	0.341	
	黏膜	1.23 (0.80~1.88)	0.798	
	皮肤	1.09 (0.58~2.04)		

防治指南中, 均被归类为“正常高值血压”<sup>[9]</sup>; 且在抗癌治疗相关高血压的分级管理规范中, 针对此级别未提出明确治疗建议, 临床实践中通常也不采取干预措施<sup>[10]</sup>。因此, 为确保研究重点聚焦于具有临床意义的干预相关事件, 本研究仅对≥2 级的高血压不良事件展开进一步分析与讨论。

本研究发现用药剂量 500 mg、女性、既往高血压病史、肝转移、 $BMI \geq 24.8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  是影响阿帕替尼继发性高血压不良反应的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。较高的 BMI 会刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS), 使得交感神经系统过度兴奋, 增加血管重塑; 肥胖也会伴随胰岛素抵抗, 影响血管内皮细胞功能, 促使血管平滑肌细胞增殖和血管壁增厚, 从而诱导高血压的发生发展<sup>[11]</sup>。1 项针对晚期肝细胞癌、胃癌或食管胃结合部癌患者使用阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗的研究表明<sup>[12]</sup>, 使用口服 500 mg 每天 1 次患者高血压发生率较口服 250 mg 每天

1 次患者显著增加, 证明阿帕替尼的用药剂量是影响患者高血压发生的危险因素。癌症患者肝脏转移会诱导患者肝功能异常, 进而导致血管紧张素、一氧化氮等物质生成与调节紊乱, 影响血管正常功能, 导致血压波动<sup>[13]</sup>。由于女性和男性在激素分泌、生活习惯、寿命、性别染色体等方面存在差异, 因此女性较男性心血管疾病发病率高<sup>[14]</sup>; 本研究与之相符。同时, 本研究发现既往高血压病史也是影响继发性高血压的独立危险因素, 这与 Hamnvik 等<sup>[15]</sup>研究结果一致。

赵青芳等<sup>[16]</sup>对阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效和预后进行分析, 发现继发性高血压是阿帕替尼治疗晚期胃癌 DCR 和 PFS 的独立预后因素。另一项针对非小细胞肺癌患者使用阿帕替尼的研究<sup>[17]</sup>发现, 高血压组和血压正常组的中位 PFS 分别为 5.6 个月和 4.2 个月 ( $P=0.0027$ )。高血压组和血压正常组的中位 OS 时间分别为 9.9 个月和 7.8 个月 ( $P=$

0.005); 并通过单因素和多因素分析证明高血压的发生与 PFS 和 OS 的改善独立相关。本研究分析发现继发性高血压组的 PFS 和 OS 均较血压正常组显著延长 (12.1 个月 vs 6.0 个月, 20.9 个月 vs 11.3 个月), 并且继发性高血压是患者 PFS 和 OS 延长的独立预后因素, 与既往研究结果相一致。提示阿帕替尼诱导的继发性高血压可以作为患者治疗效果的标志之一; 这可能与阿帕替尼抑制肿瘤新生血管生成, 阻碍其发生发展和远处转移有关<sup>[18]</sup>。值得注意的是, 高血压也是心血管疾病明确的独立危险因素, 若血压控制不理想, 不仅会诱发心血管不良事件、恶性高血压等严重并发症, 还会对患者预后产生负面影响。因此在阿帕替尼治疗期间, 应注意监测与有效管理患者血压。一旦发现异常应及时给予规范降压治疗, 避免因血压升高难以控制导致抗肿瘤治疗被迫中断的情况发生。

高血压是阿帕替尼治疗期间最常见的不良反应, 女性、500 mg 用药剂量、 $BMI \geq 24.8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、肝转移、既往高血压病史是影响继发性高血压的独立危险因素。同时, 继发性高血压与患者预后具有相关性, 即发生继发性高血压患者的 PFS 和 OS 较血压正常组患者延长, 提示可能是治疗有效的标志之一。本研究也存在一定局限性, 如回顾性研究本身证据等级较低, 无法像前瞻性、随机对照研究那样得出关于因果关系和确切发生率的强有力证据, 后续应将本研究所得出的结果在前瞻性研究中进一步加以验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Jenkins R W, Fisher D E. Treatment of advanced melanoma in 2020 and beyond [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(1): 23-31.
- Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198.
- Patel S A, Nilsson M B, Le X N, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39.
- Yuan S M, Fu Q, Zhao L D, et al. Efficacy and safety of apatinib in patients with recurrent or refractory melanoma [J]. *Oncologist*, 2022, 27(6): e463-e470.
- Mao L L, Lian B, Li C L, et al. Camrelizumab plus apatinib and temozolamide as first-line treatment in patients with advanced acral melanoma: The CAP 03 phase 2 nonrandomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(8): 1099-1107.
- Zhao L J, Ren Y, Zhang G Y, et al. Single-arm study of camrelizumab plus apatinib for patients with advanced mucosal melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(6): e008611.
- Carvalho B, Lopes R G, Linhares P, et al. Hypertension and proteinuria as clinical biomarkers of response to bevacizumab in glioblastoma patients [J]. *J Neurooncol*, 2020, 147(1): 109-116.
- Lombardi P, Rossini D, Crespi V, et al. Bevacizumab-induced hypertension as a predictor of clinical outcome in metastatic colorectal cancer: An individual patient data-based pooled analysis of two randomized studies and a systematic review of the literature [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 103: 102326.
- 杨翔宇, 张鑫, 陈晓平. 基于心血管风险评估的血压管理: 2024 年欧洲心脏病学会血压升高与高血压管理指南解读 [J]. 中华高血压杂志 (中英文), 2025, 33(5): 404-406.  
Yang X Y, Zhang X, Chen X P. Blood pressure management based on cardiovascular risk assessment: Interpretation of the 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension [J]. *Chin J Hypertens*, 2025, 33(5): 404-406.
- 杨晓蕾, 管博, 吕海辰, 等. 抗癌药物血管内皮生长因子抑制剂相关高血压的管理策略 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(10): 957-962.  
Yang X L, Guan B, Lü H C, et al. Management strategy on hypertension induced by anti-cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitor [J]. *Chin J Cardiol*, 2021, 49(10): 957-962.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). General and abdominal adiposity and hypertension in eight world regions: A pooled analysis of 837 population-based studies with 7.5 million participants [J]. *Lancet*, 2024, 404(10455): 851-863.
- Xu J M, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: An open-label, dose escalation and expansion study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 515-523.
- 殷国庆, 王忠, 周峰, 等. 阿帕替尼辅助标准化疗对晚期胃癌合并肝转移病人疗效及安全性的影响 [J]. 安徽医药, 2020, 24(8): 1628-1631.  
Yin G Q, Wang Z, Zhou F, et al. Influence of apatinib combined with standard chemotherapy on clinical efficacy and safety of patients with advanced gastric cancer

- combined with liver metastasis [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2020, 24(8): 1628-1631.
- [14] Gerdts E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(46): 4777-4788.
- [15] Hamnvik O R, Choueiri T K, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway [J]. *Cancer*, 2015, 121(2): 311-319.
- [16] 赵青芳, 关露露, 吕慧芳, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效预测和预后分析 [J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3): 203-209.
- Zhao Q F, Guan L L, Lü H F, et al. Analysis of the efficacy prediction and prognostic factors for advanced gastric cancer treated with apatinib [J]. *China Oncol*, 2018, 28(3): 203-209.
- [17] Fang S C, Huang W, Zhang Y M, et al. Hypertension as a predictive biomarker in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with apatinib [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 985-992.
- [18] Zhang H J. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015: 6075.

[责任编辑 齐静雯]