

中图分类号: R965; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0076-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.018



超高效液相色谱串联质谱法考察大鼠体内索凡替尼药代动力学*

董清科¹, 李刚¹, 梁秀芳², 秦永平^{2Δ}

(1. 四川省泸州市人民医院, 四川 泸州 646000; 2. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 建立测定大鼠血浆中索凡替尼浓度的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法。方法 血浆样品经沉淀蛋白处理后进样,以卡马西平为内标。色谱柱为 Waters Acquity UPLC® BEH C₁₈ 柱(50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm),流动相为甲酸-氨水-水(1:1:1 000, V/V/V)-乙腈(梯度洗脱),流速为 0.4 mL/min,柱温为 40 °C,进样量为 1 μL,离子源为电喷雾电离(ESI),在正离子、多反应监测模式下检测,气帘气压为 35 psi,雾化气压为 30 psi,喷雾电压为 5 500 V,离子对质荷比(*m/z*)分别为 *m/z* 481.2 → 329.0(索凡替尼)和 *m/z* 237.2 → 194.0(卡马西平)。结果 索凡替尼及内标卡马西平的保留时间分别为 0.93 min 和 0.94 min。索凡替尼的质量浓度在 0.1~500 ng/mL 范围内与索凡替尼和卡马西平峰面积的比值线性关系良好($r = 0.9972, n = 9$);精密性、稳定性、准确性、基质效应试验的结果均符合要求;定量下限为 0.1 ng/mL。按体质量 2 mg/kg 单次灌胃给药,达峰时间(t_{max})约为 1.33 h,峰浓度(C_{max})约为 5.92 ng/mL,半衰期($t_{1/2}$)约为 5.31 h,平均滞留时间(MRT)约为 4.02 h;给药 4 h 后,索凡替尼的肝脏浓度(201.2 ng/mL)远高于血浆浓度(3.57 ng/mL)。结论 该方法简便、快速、准确、灵敏,可用于大鼠血浆中索凡替尼浓度的快速测定。索凡替尼易在肝脏中蓄积。

关键词:超高效液相色谱串联质谱法;索凡替尼;血浆浓度;肝脏浓度;药代动力学;大鼠

Investigation of Pharmacokinetics of Surufatinib in Rats by UPLC - MS / MS

DONG Qingke¹, LI Gang¹, LIANG Xiufang², QIN Yongping²

(1. Luzhou People's Hospital, Luzhou, Sichuan, China 646000; 2. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To establish an ultra - high performance liquid chromatography - mass spectrometry (UPLC - MS / MS)

*基金项目:四川省泸州市科技计划重点项目[2021 - JYJ - 81]。

第一作者:董清科,男,大学本科,副主任医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)40214286@qq.com。

Δ通信作者:秦永平,男,硕士研究生,教授,研究方向为体内药物分析,(电子信箱)qinyongping1@163.com。

冻速率、配液温度和 pH 对澄清度影响较小。优化条件后,最终制得的注射用奥扎格雷钠在加速考察 3 个月,其 pH、药物含量、有关物质、澄清度 4 个指标均符合产品注册标准。关于胶塞组分中直接影响产品澄清度的物质结构有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李超,杨子贤,罗太敏,等. 奥扎格雷钠注射液治疗急性血栓性脑梗死的快速卫生技术评估[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(7):836-839.
- [2] 崔福德. 药剂学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:75-76.
- [3] 张洪记,车宝军,姚忠立. 影响冻干粉针剂澄清度的生产工艺研究[J]. 中国医药工业杂志,2014,45(2):135-138.
- [4] 崇小萌,董欣,姚尚辰,等. 头孢唑林钠与胶塞相容性关系的探讨[J]. 中国抗生素杂志,2019,44(8):942-945.
- [5] 吴红洋,韩海燕,任学毅,等. 药用胶塞质量对头孢菌素类注射剂澄清度的影响[J]. 中国药业,2022,31(6):25-27.
- [6] 谢诗明,赵蕊. 注射用奥扎格雷钠质量标准中 pH 范围的探讨[J]. 海峡药学,2009,21(7):49-50.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:124.
- [8] 闵亚能. 实验设计(DOE)应用指南[M]. 北京:机械工业出版社,2011:70-116.
- [9] DANIEL PD, SONIA MFF, AMANDA GB, et al. Optimization

and Technological Development Strategies of an Antimicrobial Extract from *Achyrocline alata* Assisted by Statistical Design [J]. Plos One, 2015, 10(2): e0118574.

- [10] JIANG X, YU F, WANG Z, et al. Fabrication and characterization of waterborne biodegradable polyurethanes 3 - dimensional porous scaffolds for vascular tissue engineering [J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2010, 21(12): 1637 - 1652.
- [11] 刘莉,李婷婷,童伟,等. 药用丁基胶塞化学助剂检测及与药物相容性研究进展[J]. 江西化工,2017(1):11-14.
- [12] 李志艳,张毅兰. 硫化配合体系在药用橡胶中的应用及相容性研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2017,48(1):106-111.
- [13] 姚羽,王文艳,郭景文,等. 注射用氨苄西林钠中二甲硅油迁移量对澄清度的影响[J]. 药物分析杂志,2013,33(3):508-510.
- [14] 付蒙,周姝,袁怡,等. 卤化丁基胶塞对注射用西咪替丁与注射用多索茶碱澄清度的影响研究[J]. 药物分析杂志,2020,40(8):1459-1466.
- [15] 郝章程. 药用胶塞行业发展现状和未来发展建议[J]. 中国橡胶,2022,38(3):20-25.
- [16] 贾菲菲,赵霞,杨会英,等. 药用卤化丁基橡胶塞中常用硫化体系及其相容性研究进展[J]. 中国药事,2022,36(8):913-920.

(收稿日期:2023-08-09;修回日期:2024-03-17)

method for determining the concentration of surufatinib in rat plasma. **Methods** The plasma sample was treated with precipitated protein before injection with carbamazepine as the internal standard. The chromatographic column was Waters Acquity UPLC® BEH C₁₈ column (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), the mobile phase was formic acid - ammonia - water (1:1:1 000, V/V/V) - acetonitrile (gradient elution), the flow rate was 0.4 mL/min, the column temperature was 40 °C, and the injection volume was 1 μL. Electric spray ionization (ESI) was adopted with the positive ion and multi-reaction monitoring mode, the air curtain pressure was 35 psi, the atomization pressure was 30 psi, and the spray voltage was 5 500 V. The ion to mass - charge - ratio (m/z) was m/z 481.2 → 329.0 for surufatinib, and m/z 237.2 → 194.0 for carbamazepine. **Results** The retention times of surufatinib and carbamazepine were 0.93 min and 0.94 min, respectively. The linear range of surufatinib was 0.1 - 500 ng/mL ($r = 0.9972, n = 9$). The results of precision, stability, accuracy, and matrix effect tests all met the requirements. The lower limit of quantification was 0.1 ng/mL. After a single oral administration of 2 mg/kg body weight, the peak time (t_{max}) was about 1.33 h, the peak concentration (C_{max}) was about 5.92 ng/mL, the half-life ($t_{1/2}$) was about 5.31 h, and the average residence time (MRT) was about 4.02 h. The concentration of surufatinib in liver was 201.2 ng/mL at 4 h after administration, which was much higher than 3.57 ng/mL in plasma. **Conclusion** This method is simple, rapid, accurate, and sensitive, which can be used for rapid determination of the concentration of surufatinib in rat plasma. Surufatinib is prone to accumulate in the liver.

Key words: UPLC - MS/MS; surufatinib; plasma concentration; liver concentration; pharmacokinetics; rat

神经内分泌瘤具有异质性和惰性^[1-4],可发生于全身的多个器官,最常见于胃、肠、胰腺^[5-6],其发病率和流行率在全球呈上升趋势^[7-8]。国内已获批治疗神经内分泌瘤的药物有奥曲肽、依维莫司和舒尼替尼,其中依维莫司和舒尼替尼仅获批胰腺神经内分泌瘤^[9-10],奥曲肽获批用于缓解与胃、肠、胰腺神经内分泌瘤相关的症状和体征^[11]。索凡替尼是我国首个自主研发和首个获批所有来源神经内分泌瘤的抗血管生成靶向药物^[12-17]。越来越多的研究表明,索凡替尼治疗晚期非小细胞肺癌^[18]、胆道癌^[19]等恶性肿瘤也有一定疗效。QIAN等^[20]采用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法测定健康人血浆和尿液中索凡替尼的浓度,试验中以HM5003491为内标。但HM5003491结构未知,未见市售产品,且人血浆量大,不适合大鼠的药代动力学研究。本研究中以卡马西平为内标,建立了测定大鼠血浆中索凡替尼浓度的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法,以为索凡替尼后续胰腺神经内分泌瘤的肝脏转移效果研究提供参考。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

LC-40型超高效液相色谱系统(日本Shimadzu公司),配有LC-40D_{X3}型二元高压泵、SIL-40C_{X3}型自动进样器、CTO-40C型柱温箱;QTRAP 6500+型质谱检测器(美国AB Sciex公司);XRP36型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为百万分之一);BO-IR型冷冻研磨仪(山东百欧医疗科技有限公司);Milli-Q型超纯水仪(美国Millipore公司)。

1.2 试药

索凡替尼对照品(上海麦克林生化科技股份有限

公司,批号为22179,纯度为98.65%);卡马西平对照品(德国DR公司,批号为G191723,纯度为99.52%);二甲亚砜(DMSO,批号为D68335BCA),乙腈(批号为I1218030225),均为分析纯,购自德国Merck公司;甲醇(广州泛宏贸易有限公司,批号为2022070611FD);甲酸(分析纯,赛默飞世尔科技<中国>有限公司,批号为214911);氨水(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号为2119054);水为超纯水;索凡替尼胶囊(上海国药控股和记黄埔医药<上海>有限公司,批号为220307A,规格为每粒50 mg)。

1.3 动物

SPF级雄性SD大鼠6只,体质量200~250 g,购自珠海百事通生物科技有限公司,实验动物生产许可证号为SCXK(粤)2020-0051。饲养于SPF级动物房,温度21~25 °C,相对湿度50%~65%,光照周期12 h/12 h。

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Waters Acquity UPLC® BEH C₁₈柱(50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm);流动相:A为甲酸-氨水-水(1:1:1 000, V/V/V),B为乙腈,梯度洗脱(0~1.00 min时40%B → 100%B, 1.00 → 1.60 min时100%B, 1.60~1.61 min时100%B → 40%B, 1.61~2.20 min时40%B);流速:0.4 mL/min;柱温:40 °C;进样量:1 μL;进样室温度:15 °C;运行时间:2.2 min。

2.1.2 质谱条件

检测方式:多反应监测(MRM),正离子化方式;离子源:电喷雾电离(ESI);气帘气压:35 psi;雾化气压:30 psi;加热辅助气压:30 psi;喷雾电压:5 500 V;离子

源温度:600 °C;去簇电压:100 V;碰撞能量:40 V;离子对质荷比(m/z): m/z 481.2 → 329.0(索凡替尼), m/z 237.2 → 194.0(卡马西平)。

2.2 药物制备、给药与血样采集

取索凡替尼胶囊1粒,用50 mL水充分溶解,即得质量浓度为1 mg/mL的药液。将6只SD大鼠分为两组,其中3只按体质量2 mg/kg单次灌胃给药,于给药前、给药后5,15,30 min及1,2,4,8,12,24 h时采集尾静脉全血,将大鼠放入固定器内,用酒精棉球反复擦拭尾部,使尾静脉充分充血,用注射针刺入尾静脉,抽取200 μ L血液,先靠近尾末端抽取,后逐渐向近心端穿刺,每次采集完毕后用纱布压迫止血,置含肝素钠抗凝剂的离心管中,采血后30 min内离心(温度为4 °C,2 000 g)10 min,分离血浆;另外3只大鼠按相同方法给药,于给药后4 h采血,并在麻醉后取出肝脏,用纯水冲洗干净后置-80 °C冰箱,待测。

2.3 溶液制备

取索凡替尼对照品,精密称定,用DMSO溶解成质量浓度为0.1 mg/mL的索凡替尼贮备液。取适量,用50%乙腈溶液逐级稀释成质量浓度分别为2,4,10,40,200,1 000,5 000,9 000,10 000 ng/mL的标准曲线工作液,以及质量浓度分别为2,6,400,8 000 ng/mL的定量下限(LLOQ)、低浓度质控(LQC)、中浓度质控(MQC)、高浓度质控(HQC)工作液。

取卡马西平对照品适量,精密称定,用甲醇溶解成质量浓度为0.5 mg/mL的卡马西平贮备液,用乙腈稀

释成质量浓度为2 ng/mL的内标工作液。

将标准曲线工作液和质控工作液与大鼠空白血浆按5:95(V/V)的比例混合,涡旋,混匀,即得索凡替尼质量浓度分别为0.1,0.2,0.5,2,10,50,250,450,500 ng/mL的标准曲线血浆样品,以及质量浓度分别为0.1,0.3,20,400 ng/mL的LLOQ,LQC,MQC,HQC血浆样品。

2.4 样品预处理

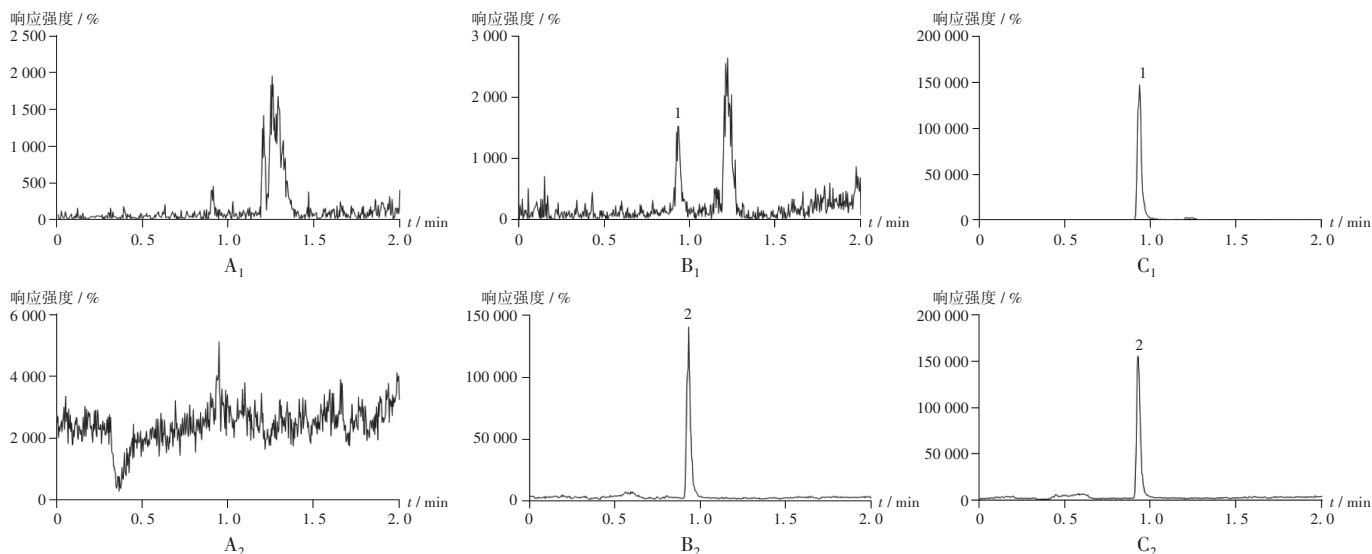
血浆:取血浆样品10 μ L,置EP管中,加乙腈(仅方法学考察时加入双空白样品)或内标工作液(质量浓度为2 ng/mL,除双空白样品外,其他样品均加入内标工作液)90 μ L,立即涡旋约10 s进行蛋白沉淀,离心(温度为25 °C,转速为13 000 r/min)10 min,取上清液50 μ L,再加入50 μ L水混匀,进样。

肝脏:称取肝脏组织适量,用剪刀剪碎,按肝脏与纯水1:2(m/V)的比例混合,置冷冻研磨仪中,以40 Hz频率研磨至呈浆液状态,取匀浆液10 μ L,按血浆样品预处理方法处理后进样。

2.5 方法学考察^[21]

选择性试验:取6个来源的大鼠空白血浆及其分别配制的LLOQ血浆样品、给药后大鼠血浆样品,按2.4项下方法进行预处理,按2.1项下试验条件进样,记录色谱图。结果索凡替尼的保留时间为0.93 min,内标(卡马西平)的保留时间为0.94 min,且大鼠血浆中的内源性组分对索凡替尼无干扰,表明选择性良好。详见图1。

标准曲线和LLOQ:取2.3项下标准曲线血浆样品,



1. 索凡替尼 2. 卡马西平

A₁ - A₂. 空白血浆 B₁ - B₂. 定量下限血浆 C₁ - C₂. 给药后血浆

图1 索凡替尼与卡马西平溶液超高效液相色谱串联质谱图

1. Surufatinib 2. Carbamazepine

A₁ - A₂. Blank plasma B₁ - B₂. Plasma with lower limit of quantitation C₁ - C₂. Plasma after administration

Fig. 1 UPLC - MS / MS chromatograms of surufatinib and carbamazepine solution

按2.4项下方法进行预处理,按2.1项下试验条件进样分析,以索凡替尼的质量浓度为横坐标($X, \mu\text{g}/\text{mL}$)、索凡替尼和卡马西平峰面积的比值为纵坐标(Y)进行加权($1/X^2$)线性拟合回归,得回归方程 $Y = 0.08 X + 0.00108 (r = 0.9972, n = 9)$ 。结果表明,索凡替尼的质量浓度在 $0.1 \sim 500 \text{ ng}/\text{mL}$ 范围内与索凡替尼和卡马西平峰面积的比值线性关系良好。以标准曲线的最低点作为LLOQ,结果为 $0.1 \text{ ng}/\text{mL}$,3次测定的平均值为 $0.1015 \text{ ng}/\text{mL}$,符合相关要求。

准确度试验和精密度试验:取2.3项下LLOQ, LQC, MQC, HQC血浆样品(质量浓度分别为 $0.1, 0.3, 20, 400 \text{ ng}/\text{mL}$),各平行5份,按2.4项下方法进行预处理,按2.1项下试验条件进样分析,考察批内准确度和精密度;配制3批标准曲线与质控血浆样品(临用新配),按2.1项下试验条件连续2d进样分析,考察批间准确度和精密度。准确度试验结果以质控血浆样品标示值的偏差表示,精密度试验结果以变异系数表示。结果见表1,表明准确度与精密度均良好。

表1 索凡替尼准确度与精密度试验结果(%)

Tab. 1 Results of accuracy and precision tests of surufatinib (%)

质量浓度	准确度试验				精密度试验			
	1	2	3	批间	1	2	3	批间
0.1 ng/mL	18.40	17.20	6.17	14.48	5.46	5.83	5.30	6.97
0.3 ng/mL	14.20	11.80	11.50	12.50	0.73	3.54	6.36	4.04
20 ng/mL	13.40	12.00	14.80	13.30	3.92	2.19	1.67	2.81
400 ng/mL	1.82	2.80	5.11	3.24	2.68	1.60	2.09	2.43

基质效应:取6个来源的大鼠空白血浆各 $10 \mu\text{L}$,加 $90 \mu\text{L}$ 乙腈,涡旋振荡 10 s ,离心(温度为 $25 \text{ }^\circ\text{C}$,转速为 $13000 \text{ r}/\text{min}$) 10 min ,取 $50 \mu\text{L}$ 上清液,加 $50 \mu\text{L}$ LQC, MQC, HQC工作液,混匀,按2.1项下试验条件进样分析,得峰面积为 A ;取 $10 \mu\text{L}$ 纯水,加 $90 \mu\text{L}$ 乙腈,涡旋振荡 10 s ,离心(温度为 $25 \text{ }^\circ\text{C}$,转速为 $13000 \text{ r}/\text{min}$) 10 min ,取 $50 \mu\text{L}$,加入 $50 \mu\text{L}$ LQC, MQC, HQC质控工作液,混匀,按2.1项下试验条件进样分析,得峰面积为 B 。按公式计算基质效应(ME), $ME(\%) = A/B \times 100\%$,内标归一化基质效应($\%$) = $ME_{\text{索}}/ME_{\text{卡}} \times 100\%$ 。结果索凡替尼内标归一化基质效应的变异系数均低于 5% ,表明不同来源大鼠血浆对索凡替尼的检测结果无影响。

稳定性试验:1)贮备液和工作液稳定性。以 50% 乙腈溶液为溶剂,将索凡替尼和卡马西平贮备液制成与LLOQ质量浓度($2 \text{ ng}/\text{mL}$)一致的溶液,平行3份,以峰面积比值计算偏差,考察贮备液的稳定性;将相应工作液配制成与MQC质量浓度($400 \text{ ng}/\text{mL}$)一致的溶液,

以峰面积比值计算偏差,考察工作液的稳定性。结果平均稳定性的偏差均小于 10% ,符合要求,表明贮备液和工作液的稳定性均良好。2)样品稳定性。取2.3项下LQC, MQC, HQC血浆样品(质量浓度分别为 $0.3, 20, 400 \text{ ng}/\text{mL}$),按2.4项下方法进行预处理,分别考察大鼠血浆中索凡替尼的 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 长期稳定性(10 d), $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 短期稳定性(6 h), $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 反复冻融3次的稳定性,样品进样室 $15 \text{ }^\circ\text{C}$ 短期放置稳定性(30 h)及 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 短期放置稳定性(32 h),按2.1项下试验条件进样分析3次,以峰面积比值计算偏差,考察样品的稳定性。结果样品与理论值的偏差均在 $\pm 15\%$ 范围内,符合要求,表明在考察条件内,索凡替尼在血浆样品中稳定。

2.6 大鼠血浆与肝脏中索凡替尼浓度测定与药代动力学参数

大鼠按体质量 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 单次灌胃给药,采用UPLC-MS/MS法按2.1项下试验条件进样分析3次,平均血药浓度-时间曲线见图2。主要药代动力学参数:达峰时间(t_{max})约为 1.33 h ,峰浓度(C_{max})约为 $5.92 \text{ ng}/\text{mL}$,半衰期($t_{1/2}$)约为 5.31 h ,平均滞留时间(MRT)约为 4.02 h 。本研究中根据血浆标准曲线计算肝脏匀浆液浓度为 a ,由于肝脏与纯水混合比例为 $1:2(m/V, \text{约} 2 \text{ g})$,故肝脏浓度 $C = a \times 3(\text{ng}/\text{g})$,为方便与血浆浓度比较,将肝脏浓度近似为 ng/mL 。结果给药 4 h 后,索凡替尼的肝脏浓度($201.2 \text{ ng}/\text{mL}$)远高于血浆浓度($3.57 \text{ ng}/\text{mL}$),表明索凡替尼易在肝脏蓄积,有望用于胰腺神经内分泌瘤肝转移及肝脏肿瘤研究。详见表2。

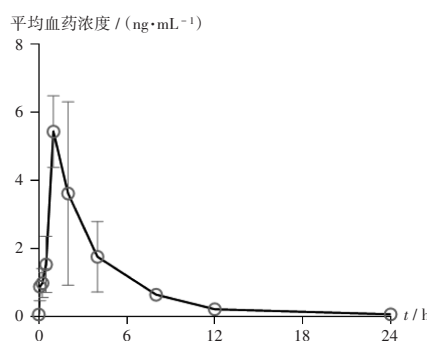


图2 血浆中索凡替尼平均血药浓度-时间曲线($n = 3$)

Fig. 2 Mean plasma concentration - time curve of surufatinib ($n = 3$)

表2 大鼠单次给药4h后索凡替尼的血浆浓度与肝脏浓度(ng/mL)

Tab. 2 The concentrations of surufatinib in rat plasma and liver after 4 h of single administration (ng/mL)

序号	血浆浓度	肝脏浓度	序号	血浆浓度	肝脏浓度
1	2.97	243.0	3	3.65	189.0
2	4.09	171.6	\bar{X}	3.57	201.2

3 讨论

3.1 内标选择

考虑同位素内标价格昂贵,且文献报道的内标结构未知,曾尝试采用实验室常见的标准品卡马西平作为内标。结果显示,卡马西平与索凡替尼在2.1项下试验条件下的色谱行为相似。方法学考察结果也显示,以卡马西平为内标,方法学考察结果均符合要求。故内标选择卡马西平。

3.2 色谱条件优化

本研究中曾考察不同流动相体系[甲酸-水(2:1 000, V/V),甲酸-水(1:1 000, V/V),甲酸-氨水-水(1:0.5:1 000, V/V/V),甲酸-氨水-水(1:1:1 000, V/V/V),甲酸-氨水-水(1:1.5:1 000, V/V/V)]作为A相时索凡替尼的响应强度和峰形。结果显示,甲酸-氨水-水(1:1:1 000, V/V/V)作为A相时索凡替尼的响应强度远高于前3种,且峰形也有较大改善;甲酸-氨水-水(1:1.5:1 000, V/V/V)作为A相时,索凡替尼的响应强度过高,超出质谱响应的线性范围。故流动相最终选择甲酸-氨水-水(1:1:1 000, V/V/V)作为A相,乙腈作为B相。通过调节A相与B相的比例,使索凡替尼与干扰物分离,使其检测不受干扰。

3.3 方法评价

本研究中建立的测定大鼠血浆中索凡替尼浓度的UPLC-MS/MS法简便、快速、灵敏度高、采血量小,可用于大鼠血浆中索凡替尼浓度的快速测定。药代动力学研究结果显示,索凡替尼易在肝脏蓄积。

参考文献

[1] HOFLAND J, KALTSAS G, DE HERDER WW. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2): 371-403.

[2] XU JM. Current treatments and future potential of surufatinib in neuroendocrine tumors (NETs) [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211042689.

[3] CIVES M, PELLE' E, STROSBURG J. Emerging Treatment Options for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3655.

[4] DESAI H, BORGES - NETO S, WONG TZ. Molecular Imaging and Therapy for Neuroendocrine Tumors[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(10): 78.

[5] DAS S, DASARI A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(4): 43.

[6] YAO JC, HASSAN M, PHAN A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroen-

docrine tumors in 35 825 cases in the United States [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3063-3072.

[7] LEONCINI E, BOFFETTA P, SHAFIR M, et al. Increased incidence trend of low-grade and high-grade neuroendocrine neoplasms [J]. *Endocrine*, 2017, 58(2): 368-379.

[8] HALLET J, LAW CH, CUKIER M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes [J]. *Cancer*, 2015, 121(4): 589-597.

[9] 陈浩, 石欣, 陈刚. 神经内分泌瘤药物治疗进展 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2016, 35(5): 797-800.

[10] 刘云霞, 宫先卫, 张文, 等. 依维莫司临床应用及治疗药物监测研究进展 [J]. *中国药业*, 2022, 31(10): 124-127.

[11] 程汪勤. 某院奥曲肽临床应用合理性分析 [J]. *中国药业*, 2021, 30(15): 125-127.

[12] 和黄医药索凡替尼(苏泰达)获国家药监局批准: 治疗非胰腺神经内分泌肿瘤 [J]. *中国处方药*, 2021, 19(2): 10001.

[13] 和黄医药索凡替尼获国家药监局批准新适应证: 治疗晚期胰腺神经内分泌瘤 [J]. *中国处方药*, 2021, 19(7): 10001.

[14] 崔英杰, 杨洁, 刘梅, 等. 治疗神经内分泌肿瘤新型酪氨酸激酶抑制剂索凡替尼 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(22): 2218-2222.

[15] LU X, YAN S, KORAL KA, et al. Surufatinib for the treatment of advanced extrapancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(9): 917-926.

[16] CAO YS, LU M, SUN Y, et al. Surufatinib plus toripalimab in patients with advanced solid tumors: a single-arm, open-label, phase 1 trial [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(2): 779-789.

[17] DASARI A, HAMILTON EP, FALCHOOK GS, et al. A dose escalation / expansion study evaluating dose, safety, and efficacy of the novel tyrosine kinase inhibitor surufatinib, which inhibits VEGFR 1, 2, & 3, FGFR 1, and CSF1R, in US patients with neuroendocrine tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2023, 41(3): 421-430.

[18] 吴小冉. 索凡替尼在非小细胞肺癌中的抗肿瘤研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2022.

[19] XU JM, BAI YX, SUN HC, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 trial of surufatinib in patients with unresectable or metastatic biliary tract cancer [J]. *Cancer*, 2021, 127(21): 3975-3984.

[20] QIAN HJ, WU X, CHEN Q, et al. Effects of Food on the Pharmacokinetic Properties of Surufatinib: A Phase I, Single-dose, Randomized, Open-label Crossover Study in Healthy Subjects [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(9): 1778-1786.

[21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466-472.

(收稿日期: 2023-09-13; 修回日期: 2024-03-24)