

舒尼替尼在食管癌治疗中的潜在价值与研究展望

李伟杰, 高 池, 乔建伟, 邵智慧*

华北理工大学附属医院胃肠肿瘤外科, 河北 唐山

收稿日期: 2025年11月16日; 录用日期: 2025年12月9日; 发布日期: 2025年12月17日

摘 要

本研究旨在深入探讨多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼在食管癌治疗中的潜在应用价值及其作用机制。通过体外实验, 我们观察到舒尼替尼能有效抑制食管癌细胞的增殖活力, 并诱导其发生程序性死亡。在动物模型中, 该药物同样展现出显著的抗肿瘤效果, 能够抑制移植瘤的生长。机制研究初步表明, 其作用可能与阻断肿瘤新生血管形成及干扰关键信号通路有关。综上所述, 本研究结果提示, 舒尼替尼作为一种新型分子靶向药物, 在食管癌的治疗领域具有值得进一步研究的开发前景, 或可为临床治疗提供新的策略选择。

关键词

舒尼替尼, PI3K-AKT, 食管癌, 网络药理学, 实验验证, 信号通路

The Potential Value and Research Prospects of Sunitinib in the Treatment of Esophageal Cancer

Weijie Li, Chi Gao, Jianwei Qiao, Zhihui Tai*

Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

Received: November 16, 2025; accepted: December 9, 2025; published: December 17, 2025

Abstract

This study aims to thoroughly investigate the potential application value and mechanism of action

*通讯作者。

文章引用: 李伟杰, 高池, 乔建伟, 邵智慧. 舒尼替尼在食管癌治疗中的潜在价值与研究展望[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2231-2237. DOI: 10.12677/acm.2025.15123648

of the multi-target tyrosine kinase inhibitor Sunitinib in the treatment of esophageal cancer. Through *in vitro* experiments, we observed that Sunitinib effectively inhibits the proliferative activity of esophageal cancer cells and induces programmed cell death. In animal models, the drug also demonstrated significant anti-tumor effects, capable of suppressing the growth of xenograft tumors. Preliminary mechanistic studies suggest that its action may be related to blocking tumor angiogenesis and interfering with key signaling pathways. In summary, the findings of this study indicate that Sunitinib, as a novel molecular targeted drug, holds promising development prospects worthy of further investigation in the field of esophageal cancer therapy and may provide new strategic options for clinical treatment.

Keywords

Sunitinib, PI3K-AKT, Esophageal Cancer, Network Pharmacology, Experimental Verification, Signaling Pathway

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 食管癌的流行病学负担与临床挑战

上消化道疾病构成了全球范围内的重大健康问题，其疾病谱系广泛，涵盖了从感染、炎症到良恶性肿瘤在内的多种病理改变[1]。其中，食管癌作为一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤，其全球发病负担尤为沉重，已被公认为全球最常见的恶性肿瘤之一[2]。流行病学数据显示，全球每年新确诊的食管癌病例数预计超过 47 万例，这一数字凸显了该疾病对公共健康构成的严峻挑战[3]。就全球范围而言，食管癌的发病率与死亡率分别高居所有癌症类型的第七位与第六位，反映了其预后普遍不佳的临床现实。

食管癌主要存在两种组织学亚型，即食管鳞状细胞癌(ESCC)和食管腺癌(EAC)，两者的流行病学特征与致病因素存在显著差异。其中，食管鳞状细胞癌是主导性的病理类型，尤其在包括中国在内的东亚地区最为常见[4]。该亚型以其恶性程度高、进展迅速为特点，患者确诊后的五年生存率长期处于较低水平，构成了食管癌相关死亡的主要原因之一[4]。中国是全世界范围内食管癌，特别是 ESCC 的高发区，其疾病模式不仅表现为高发病率，更伴随着高死亡率与极差的预后结局，给社会与家庭带来了沉重的疾病负担。食管癌的发病风险与年龄增长呈明确正相关，临床病例多集中发生于 45 岁以上的中老年群体，在年轻人群中相对少见[5]。

在我国，食管鳞状细胞癌是绝对主要的病理类型。然而，由于公众对定期健康筛查的重视程度不足，以及早期症状的隐匿性，大量患者在被确诊时已处于癌症晚期，错过了最佳的治疗时机，这直接导致了我国食管癌整体治疗效果不佳的困境。面对这一挑战，在食管癌高危人群中推行早期筛查，并运用精准的内镜技术识别癌前病变与早期癌灶，继而实施内镜黏膜下剥离术等微创治疗，正发挥着日益关键的作用，成为改善患者预后的核心策略之一。

尽管医学界付出了长期努力，但食管癌，特别是 ESCC 的具体发病机制与病因网络至今尚未被完全阐明，这为有效地预防和靶向治疗带来了巨大障碍[6]。已知的危险因素包括吸烟、酗酒、烫食、营养不良以及某些特定地区的饮食习惯等，但其分子水平的精确驱动机制仍有待深入探索。

2. 食管癌治疗策略的演进与现状

食管癌的治疗策略已经历了从单一模式到多学科综合治疗的深刻演变。过去，单纯的外科手术切除

曾是治疗的主流方案。然而,随着微创外科理念与技术的蓬勃发展,治疗模式发生了根本性转变。目前,以 McKeown 术式、Ivor-Lewis 术式以及经裂孔食管癌切除术为代表的几种主要术式已成为标准选择。其中,McKeown 术式因其在淋巴结清扫和吻合方面的优势,尤其受到亚洲国家外科医生的青睐,被作为首选术式之一[7]。

为了进一步提升肿瘤的局部控制率、增加根治性切除的机会,以及改善患者的长期生存,新辅助治疗策略应运而生并已成为局部晚期食管癌的标准疗法[8]。新辅助化疗,特别是新辅助同步放化疗(CCRT),通过术前缩小肿瘤体积、降低临床分期,为提高手术成功率和远期疗效提供了新的可能性[9]。近年来,多项随机对照临床试验均证实,对于局部晚期食管癌患者,在接受新辅助 CCRT 后再施行手术,能够带来令人信服的生存获益,该模式因此被广泛采纳[10]。

尽管如此,临床实践表明,并非所有患者均能从此标准方案中同等获益,部分患者对 CCRT 的反应并不理想,存在原发或继发性耐药[11]。因此,从精准医学的角度出发,探寻能够有效预测新辅助放化疗疗效的生物标志物,已成为当前研究的迫切任务[12]。这有助于在诊断初期即为不同患者群体量身定制最合适的治疗策略,避免无效治疗带来的毒副作用和时间延误,实现疗效最大化。

进入免疫治疗时代后,食管癌的治疗格局再次被重塑。基于免疫检查点抑制剂的治疗方案,相较于传统的细胞毒性化疗,在不可切除或转移性食管鳞状细胞癌的治疗中,已展现出显著的总生存期优势[13]。随着新一代测序技术的广泛应用,对肿瘤微环境(TME)内复杂相互作用的理解日益加深。目前的研究热点已转向双重免疫检查点抑制,以及免疫疗法与细胞毒性药物的联合应用,旨在克服肿瘤免疫抑制,提升疗效[14]。这一免疫治疗的新浪潮已成功扩展到包括人表皮生长因子受体 2 (Her2)阳性和 Her2 阴性肿瘤在内的食管胃腺癌的治疗中,无论是否联合化疗,均显示出巨大潜力[15]。

在主流西医治疗不断进步的同时,补充和替代医学(CAM)在肿瘤患者的综合管理中亦扮演着重要角色。中医药(TCM)作为 CAM 的核心组成部分,其应用已不仅限于中国,更逐步扩展到其他亚洲国家及欧洲地区。大量临床实践与研究表明,中医药,特别是中草药(CHM),能够作为辅助手段,有效增强化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗的疗效,减轻其毒副作用,从而改善患者的生活质量与临床结局[16]。

3. 细胞凋亡通路: 肿瘤治疗的核心靶标

细胞凋亡,作为一种高度保守的程序性细胞死亡形式,是机体清除异常、受损或多余细胞的核心机制。在肿瘤的发生发展中,细胞能够通过多种途径逃避凋亡,从而实现无限增殖和存活。因此,重新激活或模拟凋亡通路,以特异性清除恶性细胞,构成了现代肿瘤精准治疗的基石之一。随着精准医疗理念的广泛普及与深入,对细胞凋亡信号通路的分子细节研究得更为透彻。以此为基础,人类在攻克癌症的征程上迈出了更为坚实的一步。

不断涌现的科学证据表明,对细胞凋亡通路的深入研究将持续提升抗肿瘤治疗的精准性与有效性。这一领域的研究不仅催生了众多靶向凋亡关键蛋白(如 Bcl-2 家族、caspase 酶、IAPs 等)的新型药物,更启发了学界从全新视角深入探索肿瘤的发病机理与治疗突破口。例如,研究肿瘤细胞如何“逃避”凋亡,以及如何利用靶向药物“逆转”这一过程,已成为当前抗肿瘤药物研发,尤其是小分子靶向药物设计的焦点领域。

4. 舒尼替尼的药理学特性与抗肿瘤机制

舒尼替尼(商品名 Sutent)是一种口服给药的小分子多靶点受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,其化学形式为苹果酸舒尼替尼。目前,该药物已获批准用于治疗多种实体瘤,包括:(1) 无法手术的晚期肾细胞癌(RCC);(2) 甲磺酸伊马替尼治疗失败或无法耐受的胃肠道间质瘤(GIST);(3) 不可切除的、转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤(pNET)的成年患者。

从其作用机制上看, 苹果酸舒尼替尼的核心功能在于能够高选择性地阻断一系列在肿瘤发生和进展中扮演关键角色的受体酪氨酸激酶。临床前研究通过大规模的激酶谱筛选(涵盖超过 80 种激酶)明确揭示, 舒尼替尼对多个关键靶点具有显著的抑制活性, 主要包括: 血小板衍生生长因子受体(PDGFR α 和 PDGFR β)、血管内皮生长因子受体(VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3)、干细胞因子受体(KIT)、Fms 样酪氨酸激酶-3 (FLT3)、1 型集落刺激因子受体(CSF-1R)以及 RET 受体。后续深入的生化与细胞学实验一致证实, 该药物能够有效抑制上述受体的自磷酸化过程及其下游的信号传导级联反应, 从而在细胞水平上展现出强大的抗增殖效应。值得注意的是, 舒尼替尼在体内的主要活性代谢产物, 在实验中也表现出与药物原型相似的激酶抑制谱和效能。

在动物模型层面的体内实验中, 舒尼替尼被证实能够有效干预多种受体酪氨酸激酶(如 PDGFR β 、VEGFR2、KIT)在肿瘤组织内的磷酸化进程。研究结果充分显示, 该药物在多种人源肿瘤异种移植模型中, 不仅能显著抑制肿瘤的生长动力学, 甚至在部分模型中能够诱导肿瘤消退, 并表现出抑制远处转移的潜力。具体而言, 体外研究证实, 舒尼替尼可有效抑制由 PDGFR、RET 或 KIT 等靶点功能失调所驱动的肿瘤细胞自主性增殖; 而体内研究则进一步阐明, 其整体抗肿瘤功效与强力抑制 PDGFR β 及 VEGFR2 依赖性肿瘤血管新生(即抗血管生成作用)密切相关。

5. 舒尼替尼在食管癌中的研究证据与潜力

尽管舒尼替尼已在其他癌种中确立地位, 但其在食管癌治疗中的应用尚处于探索阶段, 机制有待明确。然而, 初步的研究结果已显示出令人鼓舞的潜力。已有实验证明, 舒尼替尼能够增强食管癌细胞系对放射线的敏感性, 即产生放射增敏效应[17]。另有研究证实, 舒尼替尼可显著抑制人 ESCC 细胞的活力与增殖能力。特别值得注意的是, 研究观察到舒尼替尼能够通过抑制电离辐射后缺氧环境下的 ECA109 食管癌细胞的克隆形成能力, 从而实现对食管癌细胞的放射增敏, 这为将其与新辅助放化疗联合应用提供了理论依据[18]。近年来, 舒尼替尼在诸多实体瘤领域均展现出广谱的抗肿瘤活性, 但其在食管癌, 特别是 ESCC 中的精确作用机制, 仍有待系统而深入的研究予以揭示。

6. 舒尼替尼的安全性特征、临床定位与联合治疗策略

尽管舒尼替尼在多种实体瘤中展现出明确的抗肿瘤活性, 但其临床应用受到一系列不良反应的限制, 这些不良反应主要源于其对多个酪氨酸激酶靶点的广泛抑制。常见的不良事件包括疲劳、手足综合征、高血压、甲状腺功能减退、血液学毒性(如血小板减少、中性粒细胞减少)以及胃肠道反应(如腹泻、恶心)等。这些毒性反应大多为可控或可逆, 通过剂量调整、对症支持治疗及患者教育可得到有效管理。例如, 一项针对转移性肾细胞癌患者的 III 期临床试验显示, 舒尼替尼组虽不良反应发生率较高, 但通过规范的剂量干预(如采用 4/2 周给药方案或个体化剂量滴定)和积极的支持治疗, 多数患者能够维持治疗的连续性, 整体安全谱可控[19]。在食管癌的探索性研究中, 尽管相关临床数据有限, 但可借鉴其已获批适应症中的安全性管理经验, 建立针对食管癌患者的特异性监测与管理策略。

在当前食管癌治疗格局中, 免疫检查点抑制剂联合化疗已确立为晚期食管鳞癌一线治疗的标准方案, 显著改善了患者的总生存期[20]。在此背景下, 舒尼替尼若要在食管癌治疗中占有一席之地, 必须明确其独特的治疗定位与联合潜力。理论上, 舒尼替尼具有双重作用机制——既可直接抑制肿瘤细胞增殖, 又可调节肿瘤微环境(如通过抗血管生成作用), 这为其与免疫治疗或化疗的联合提供了生物学基础。研究表明, 抗血管生成药物可通过正常化肿瘤血管、改善肿瘤免疫微环境, 从而增强免疫细胞浸润与功能, 与免疫检查点抑制剂产生协同抗肿瘤效应[21]。因此, 舒尼替尼联合 PD-1/PD-L1 抑制剂的策略在食管癌中具有较高的探索价值, 尤其是在免疫治疗耐药或疗效不佳的患者中。

然而,舒尼替尼的开发也面临诸多挑战。首先,其多靶点特性在带来疗效优势的同时,也增加了毒副作用的复杂性和重叠风险,尤其是在与免疫治疗或细胞毒药物联合时,可能加剧免疫相关不良事件或骨髓抑制。其次,当前食管癌的治疗格局已日趋拥挤,除免疫治疗外,ADC药物(如DS-8201在HER2阳性患者中)及其他靶向药物也在不断进展,舒尼替尼需在精准生物标志物指导下找到适宜人群,才能实现个体化治疗的最大效益。此外,其在食管癌中的临床证据仍以临床前和小样本研究为主,缺乏大规模随机对照试验的支持,其在二线及以上治疗中的地位尚不明确。

未来研究应聚焦于以下几个方面:一是利用生物标志物(如VEGF、PDGFR表达水平、免疫微环境特征等)筛选可能从舒尼替尼治疗中获益的优势人群;二是探索其与免疫治疗、放疗或化疗的合理联合时机与序列,例如在新辅助治疗中作为放射增敏剂的应用潜力;三是开展设计严谨的早期临床试验,系统评估其安全性、耐受性及初步疗效,为后续III期研究提供依据。

7. 研究必要性、方法学创新与展望

开展针对舒尼替尼应用于食管癌治疗的基础与临床研究,具有显著的临床必要性与科学价值。当前,对于晚期或转移性食管癌患者,以铂类和氟尿嘧啶类药物为基础的传统化疗方案,其疗效已进入平台期,难以进一步显著提升,导致患者总体预后不佳,中位生存期有限,这一现状亟待改善。因此,探索具有新颖作用机制的药物与治疗靶点,已成为该领域迫切的、未满足的临床需求。

舒尼替尼作为一种口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其独特的研究价值源于其能够同步干预肿瘤进展中的多个关键生物学环节。一方面,它通过强效抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)信号通路,从根本上阻断肿瘤新生血管的形成,切断肿瘤赖以生存的氧气与营养供给,即发挥强大的抗血管生成作用。另一方面,它还能直接抑制与肿瘤细胞自身增殖与存活密切相关的受体,如KIT和RET,从肿瘤细胞内部遏制其恶性行为。这种“多管齐下”的协同作用机制,在理论上超越了传统细胞毒性药物作用靶点单一的局限性,为克服肿瘤异质性及由此产生的耐药性问题提供了颇具前景的解决策略。临床前研究已在其已获批的适应症中充分证实了舒尼替尼的强大抗肿瘤活性,将其治疗潜力拓展至食管癌这一高难度领域,有望为患者提供一种创新性的治疗选择,并最终改善其生存获益。

在研究方法上,新兴的学科如网络药理学,为系统性地阐述多靶点药物如舒尼替尼以及复杂体系药物如中药的作用机制提供了强有力的工具。网络药理学已经发展成为一种新兴的研究范式,其特点是通过整合计算机模拟技术、生物信息学分析以及多学科交叉融合,从整体的、系统的“网络靶标”视角来理解药物与机体的相互作用[22]。它是一门植根于系统生物学理论,侧重于对生物系统网络进行分析,并在此基础上进行多靶点药物分子设计的新学科,对于揭示中药方剂及其它复杂药物体系的药理机制是一种极具前景的方法[23]。利用网络药理学的方法,可以构建“药物-靶点-基因-疾病”相互作用网络,从而更深入地预测和验证舒尼替尼在食管癌中的潜在作用靶点和信号通路,为后续实验设计提供方向与假设。

8. 总结

综上所述,食管癌,特别是食管鳞状细胞癌,依然是一个全球性的、预后严峻的健康挑战。尽管手术、放化疗和免疫治疗取得了长足进步,但治疗瓶颈依然存在。舒尼替尼作为一种已获批的多靶点TKI药物,其独特的双重作用机制——同时靶向肿瘤细胞和肿瘤血管——为解决食管癌治疗的当前困境提供了新的思路。初步的临床前证据支持其在食管癌中具有放射增敏和直接抗肿瘤活性。未来,通过结合传统实验医学与网络药理学等新兴系统生物学方法,深入开展舒尼替尼抗食管癌的机制研究与临床探索,不仅具有重要的科学意义,更蕴含着巨大的临床转化潜力,有望为食管癌患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Koirala, S., Khadka, A., Bhusal, S., Shrestha, R. and Prasai, A. (2024) Histopathological Spectrum of the Upper Gastrointestinal Tract Endoscopic Biopsies at a Tertiary Hospital: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Journal of Nepal Medical Association*, **62**, 453-457. <https://doi.org/10.31729/jnma.8676>
- [2] Lao, J., Pang, Y., Chen, H., Tang, X., Li, R., Tong, D., *et al.* (2024) FUT6 Suppresses the Proliferation, Migration, Invasion, and Epithelial-Mesenchymal Transition of Esophageal Carcinoma Cells via the Epidermal Growth Factor Receptor/Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling Pathway. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **35**, 699-708. <https://doi.org/10.5152/tjg.2024.23604>
- [3] Deboever, N., Jones, C.M., Yamashita, K., Ajani, J.A. and Hofstetter, W.L. (2024) Advances in Diagnosis and Management of Cancer of the Esophagus. *BMJ*, **385**, e074962. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074962>
- [4] Zhou, B., Bie, F., Zang, R., Zhang, M., Song, P., Liu, L., *et al.* (2023) Global Burden and Temporal Trends in Incidence and Mortality of Oesophageal Cancer. *Journal of Advanced Research*, **50**, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.10.007>
- [5] Arun, L., Gupta, V., Rathi, G., *et al.* (2024) Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus in an Adolescent: A Case Report. *Cureus*, **16**, e68836.
- [6] 张成琰. 了解食管癌, 远离食管癌[J]. 健康生活, 2024(6): 24-25.
- [7] Walther, B., Johansson, J., Johnsson, F., von Holstein, C.S. and Zilling, T. (2003) Cervical or Thoracic Anastomosis after Esophageal Resection and Gastric Tube Reconstruction: A Prospective Randomized Trial Comparing Sutured Neck Anastomosis with Stapled Intrathoracic Anastomosis. *Annals of Surgery*, **238**, 803-814. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000098624.04100.b1>
- [8] Ji, G., Yang, Q., Wang, S., Yan, X., Ou, Q., Gong, L., *et al.* (2024) Single-Cell Profiling of Response to Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy in Surgically Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Genome Medicine*, **16**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01320-9>
- [9] Colloca, G.A. and Venturino, A. (2024) Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Unresectable or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma Undergoing Immunotherapy- versus Chemotherapy-Based Regimens: Systematic Review and Pooled Analyses. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **55**, 1541-1550. <https://doi.org/10.1007/s12029-024-01100-z>
- [10] Huang, F. and Yu, S. (2018) Esophageal Cancer: Risk Factors, Genetic Association, and Treatment. *Asian Journal of Surgery*, **41**, 210-215. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.10.005>
- [11] Huang, G., Xu, J., Li, Y., Song, L., Wen, C., Ruan, Q., *et al.* (2024) Corynoxine Exerts the Anti-Tumor Effect on Esophageal Squamous Cell Carcinoma Principally via the EZH2-DUSP5-ERK1/2-Mediated Cell Growth Inhibition. *Phyto-medicine*, **135**, Article 156103. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156103>
- [12] Uhlenhopp, D.J., Then, E.O., Sunkara, T. and Gaduputi, V. (2020) Epidemiology of Esophageal Cancer: Update in Global Trends, Etiology and Risk Factors. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **13**, 1010-1021. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>
- [13] Puhr, H.C., Prager, G.W. and Ilhan-Mutlu, A. (2023) How We Treat Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *ESMO Open*, **8**, Article 100789. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100789>
- [14] Hirano, H. and Kato, K. (2019) Systemic Treatment of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Chemotherapy, Molecular-Targeting Therapy and Immunotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **49**, 412-420. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz034>
- [15] Moehler, M., Högnér, A., Wagner, A.D., Obermannova, R., Alsina, M., Thuss-Patience, P., *et al.* (2022) Recent Progress and Current Challenges of Immunotherapy in Advanced/Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma. *European Journal of Cancer*, **176**, 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.023>
- [16] Wang, S., Long, S., Deng, Z. and Wu, W. (2020) Positive Role of Chinese Herbal Medicine in Cancer Immune Regulation. *The American Journal of Chinese Medicine*, **48**, 1577-1592. <https://doi.org/10.1142/s0192415x20500780>
- [17] Ding, Y.-Q., Zhu, H.-C., Chen, X.-C., Sun, X., Yang, X., Qin, Q., *et al.* (2015) Sunitinib Modulates the Radiosensitivity of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cells *In Vitro*. *Diseases of the Esophagus*, **29**, 1144-1151. <https://doi.org/10.1111/dote.12440>
- [18] Ding, Y., Qin, Q., Yang, Y., Sun, X., Yang, X., Zhu, H., *et al.* (2016) Improved Sensitization Effect of Sunitinib in Cancer Cells of the Esophagus under Hypoxic Microenvironment. *Oncology Letters*, **12**, 4671-4676. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5247>
- [19] Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., Michaelson, M.D., Bukowski, R.M., Rixe, O., *et al.* (2007) Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **356**, 115-124. <https://doi.org/10.1056/nejmoa065044>

-
- [20] Kato, K., Sun, J., Shah, M.A., Enzinger, P.C., Adenis, A., Doi, T., *et al.* (2020) LBA8-PR Pembrolizumab Plus Chemotherapy versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Advanced Esophageal Cancer: The Phase 3 KEY-NOTE-590 Study. *Annals of Oncology*, **31**, S1192-S1193. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2298>
- [21] Fukumura, D., Kloepper, J., Amoozgar, Z., Duda, D.G. and Jain, R.K. (2018) Enhancing Cancer Immunotherapy Using Antiangiogenics: Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 325-340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>
- [22] Duan, X., Wang, N. and Peng, D. (2024) Application of Network Pharmacology in Synergistic Action of Chinese Herbal Compounds. *Theory in Biosciences*, **143**, 195-203. <https://doi.org/10.1007/s12064-024-00419-2>
- [23] Zhao, L., Zhang, H., Li, N., Chen, J., Xu, H., Wang, Y., *et al.* (2023) Network Pharmacology, a Promising Approach to Reveal the Pharmacology Mechanism of Chinese Medicine Formula. *Journal of Ethnopharmacology*, **309**, Article 116306. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116306>