

安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析

刘秀琼^{1*}, 蒋 婷², 周 强¹, 易高垵¹, 商金璐¹, 莫书燕¹, 何阳森^{1#} (1. 四川大学华西医院金堂医院/金堂县第一人民医院药学部, 成都 610500; 2. 成都医学院第一附属医院药学部, 成都 610500)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)06-0735-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.06.020



摘要 目的:系统评价安罗替尼联合伊立替康的二线治疗方案对小细胞肺癌治疗的有效性及其安全性。方法:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、维普数据库及万方数据库,检索时间为建库至 2025 年 2 月 28 日,纳入相关随机对照试验(RCT)及回顾性队列研究。采用 Cochran 协作网 RevMan5.4 软件进行 Meta 分析,合并效应量以比值比(OR)及 95% 置信区间(CI)表示。结果:共纳入 16 项临床研究,其中 15 项 RCT,1 项回顾性队列研究,共纳入 1 084 例患者。Meta 分析结果显示,相较于单用伊立替康,安罗替尼联合伊立替康方案可提升患者完全缓解率($OR=2.04, 95\%CI=1.38\sim3.02, P=0.0003$)、部分缓解率($OR=2.06, 95\%CI=1.57\sim2.70, P<0.0001$)、客观缓解率($OR=2.64, 95\%CI=2.03\sim3.43, P<0.0001$)、疾病控制率($OR=3.37, 95\%CI=2.46\sim4.62, P<0.0001$),并有效延长中位无进展生存期(mPFS),组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合方案可延长患者的中位总生存期,最高延至 10.2 个月,但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。亚组分析结果显示,无论对照方案为单药伊立替康或伊立替康联合铂类,安罗替尼联合方案均能提升客观缓解率和疾病控制率,差异均有统计学意义($P<0.05$)。安全性结果显示,两组患者骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常、高血压、乏力等常见不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对于小细胞肺癌二线化疗,安罗替尼与伊立替康联合用药方案具有较好的疗效,能够有效延长患者的 mPFS,且不良反应耐受,值得临床推广应用。

关键词 安罗替尼;伊立替康;小细胞肺癌;安全性;有效性

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Anlotinib Combined with Irinotecan as Second-Line Therapy for Small Cell Lung Cancer

LIU Xiuqiong¹, JIANG Ting², ZHOU Qiang¹, YI Gaoyi¹, SHANG Jinlu¹, MO Shuyan¹, HE Yangsen¹ (1. Dept. of Pharmacy, Jintang Hospital, West China Hospital of Sichuan University/ Jintang First People's Hospital, Chengdu 610500, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of the second-line treatment regimen combining anlotinib and irinotecan for small cell lung cancer (SCLC). **METHODS:** Relevant randomized controlled trials (RCT) or retrospective cohort studies were all searched from the following databases: PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, VIP, and Wanfang data, from their inception to February 28, 2025. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software provided by the Cochrane Collaboration Network. Pooled effect sizes were expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). **RESULTS:** A total of 16 clinical studies were included (15 RCTs and 1 retrospective cohort study), involving 1 084 patients. Meta-analysis revealed that the anlotinib combined with irinotecan demonstrated significant improvements over the irinotecan-alone group in the following outcomes: complete response rate (CR) [$OR=2.04, 95\%CI(1.38, 3.02), P=0.0003$]; partial response rate (PR) [$OR=2.06, 95\%CI(1.57, 2.70), P<0.0001$]; objective response rate (ORR) [$OR=2.64, 95\%CI(2.03, 3.43), P<0.0001$]; disease control rate (DCR) [$OR=3.37, 95\%CI(2.46, 4.62), P<0.0001$]; median progression-free survival (mPFS). All differences were statistically significant ($P<0.05$). The combination regimen could extend the median overall survival, up to 10.2 months; however, the difference between groups was not statistically significant ($P>0.05$). Subgroup analysis indicated that the anlotinib combination regimen significantly improved ORR and DCR, regardless of whether the control regimen was irinotecan monotherapy or irinotecan combined with platinum-based chemotherapy, with all differences being statistically significant ($P<0.05$).

* 副主任药师,本科。研究方向:临床药学。E-mail:504306431@qq.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:heyangsen99@163.com

In terms of safety, there were no statistically significant differences in the incidence of common adverse reactions between the two groups, including myelosuppression, gastrointestinal reactions, abnormal liver function, hypertension, and fatigue ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Anlotinib combined with irinotecan as second-line therapy for SCLC exhibits favorable efficacy and effectively prolongs progression-free survival. The regimen demonstrates tolerable adverse effects and warrants broader clinical application.

KEYWORDS Anlotinib; Irinotecan; Small cell lung cancer; Safety; Efficacy

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一种神经内分泌肿瘤,侵袭性强,约占肺癌 15%,5 年生存率仅 6.4%^[1-2],按美国退伍军人管理局肺癌研究组的分期可分为局限期与广泛期^[3]。根据《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 小细胞肺癌诊疗指南 (2024 版)》^[4] 推荐,广泛期的 SCLC 一线治疗可采用依托泊苷联合顺铂或卡铂。通常患者对初始治疗表现出较高的敏感性,但部分患者会出现肿瘤复发或耐药的情况。指南提示:若复发或进展发生在一线治疗结束超过半年,可再次选用铂类联合依托泊苷方案;若半年内便复发或发生进展,需进行二线治疗方案治疗,通常推荐长春瑞滨、伊立替康、吉西他滨、紫杉醇或拓扑替康等单药方案^[4]。值得注意的是,临床研究显示,接受此类单药二线治疗的患者中位总生存期 (median overall survival, mOS) 只有 4~5 个月^[5]。因此,临床上缺乏高效低毒的 SCLC 二线治疗方案,亟需探索新的治疗策略。

近年来,肺癌治疗领域的整体提升有力推动了 SCLC 的研究突破。治疗药物与方案的创新,有效延长了患者生存期并改善了其生活质量,为临床治疗带来了新的希望^[6]。靶向血管生成成为治疗突破口,抑制新生血管能够减少肿瘤组织的氧气和营养供给,提高化疗等抗肿瘤药物向肿瘤组织的输送效率,从而遏制肿瘤增殖^[7-9]。安罗替尼是一种国产新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI),兼具抑制肿瘤血管生成和直接抗肿瘤增殖的双重作用^[10],已获得我国药品监督管理局批准,作为单药用于至少接受过 2 种化疗方案治疗后的 SCLC 患者,成为该人群的标准治疗选择之一^[11-12]。安罗替尼联合化疗、安罗替尼联合免疫治疗等多种联合治疗模式在 SCLC 治疗领域的临床研究正在积极开展中。通过整合多重机制与信号通路,协同杀伤肿瘤细胞并抑制其生长,提高疗效及延长生存时间,正成为个体化治疗热点。其中伊立替康可抑制拓扑异构酶 I,造成 DNA 损伤,进而诱导肿瘤细胞凋亡。安罗替尼靶向抑制血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 等靶点,有效阻遏肿瘤血管生成,进而抑制肿瘤的生长与转移。安罗替尼联合伊立替康可通过协同作用机制,增强抗肿瘤疗效^[13]。

然而,安罗替尼联合伊立替康二线治疗 SCLC 的疗效与安全性尚缺系统评价。本研究评估联合用药的临床有效性和治疗耐受性,旨在为优化二线治疗方案提供具有统计学效力的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 纳入标准:①随机对照试验 (RCT) 或回顾性队列研究;②经一线治疗失败的 SCLC 患者,启用二线治疗方案;③联

合用药组治疗方案:安罗替尼+伊立替康或安罗替尼+伊立替康+铂类;④对照组设定为伊立替康或伊立替康+铂类化疗;⑤结局指标包括完全缓解率 (complete response rate, CR)、部分缓解率 (partial response rate, PR)、客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)、中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS)、mOS 和药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 发生率。(2) 排除标准:①重复发表的文献;②综述、病例报道、硕博论文;③无任何观察指标或数据不完整的文献。

1.2 文献检索策略

以“安罗替尼”“伊立替康”“小细胞肺癌”“二线治疗/一线治疗失败”等为中文检索词;以“Anlotinib”“Irinotecan”“Small cell lung cancer”“Second-line treatment/first-line treatment failure”等为英文检索词,在 Embase、中国知网、维普数据库、Cochrane Library、PubMed、万方数据库等平台中进行检索,时间范围为从建库至 2025 年 2 月 28 日,语言仅限于英语和汉语。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名具有药学背景的硕士研究生独立开展研究工作,结合以上纳排标准,筛选检索所得文献并提取文献数据。若两者间存在分歧,则请第三方经验丰富的药学相关研究者介入,协商解决。提取的数据信息主要包括:(1) 文献基本信息:第一作者及发表年份;(2) 研究设计:研究方法和化疗方案;(3) 观察指标:CR、PR、ORR、DCR、mPFS、mOS、ADR。

1.4 文献质量评价

借助《Cochrane 干预措施系统评价手册》RevMan 5.4 中的偏倚风险评估工具,对通过纳排标准的研究文献进行质量评价。评价内容包含:随机分配序列的产生、分配隐藏、参与者及研究实施者盲法、结局评估者盲法、结局数据完整性、选择性结果报告以及其他偏倚。

1.5 统计学方法

应用 RevMan 5.4 工具开展 Meta 分析。主要效应量指标为比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (CI),统计显著性阈值设为 $P<0.05$ 。纳入研究间的异质性采用 Q 检验和 I^2 值进行评估。异质性判定标准如下: Q 检验 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时,视为低异质性,使用固定效应模型;当 Q 检验 $P\leq 0.1$ 或 $I^2\geq 50\%$ 时,表明存在显著异质性,此时则选用随机效应模型进行效应量合并。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

在 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、维普数据

库和万方数据库中,检索文献篇数分别为 5、15、176、112、180、198 篇,共计文献 686 篇。最终纳入 16 项临床试验研究^[13-28],共计纳入 1 084 例患者,其中联合用药组 543 例、对照组 541 例。纳入的 15 项研究为 RCT,1 项为回顾性队列研究。13 项研究比较安罗替尼联合伊立替康与伊立替康单药化疗方案,3 项研究对比安罗替尼联合伊立替康+铂类与伊立替康+铂类治疗方案。文献筛选流程见图 1,所纳入研究分析的 16 篇文献,其研究详细信息见表 1,其偏倚风险评价结果见图 2。

2.2 META 分析结果

2.2.1 CR:16 项研究报道了 CR^[13-28],其中 3 项研究联合用药组与对照组均未观察到 CR 事件^[16,24-25],该部分研究未纳入

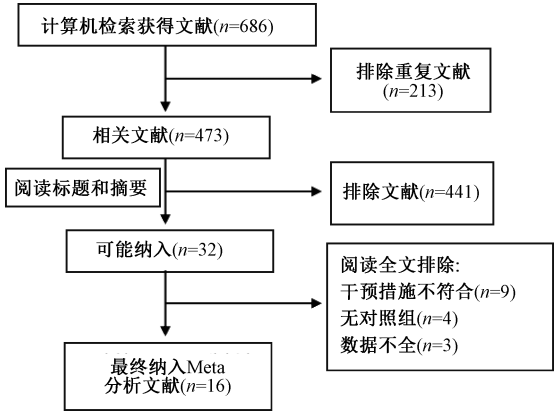


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本信息

作者及时间	研究类型	样本量(联合用药组/对照组)/例	给药方案(联合用药组 vs. 对照组)	观察指标
俱媛 2023 ^[13]	RCT	33/33	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
李晓通等 2022 ^[14]	RCT	27/27	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
郑露平 2022 ^[15]	RCT	35/35	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
刘俞彤等 2022 ^[16]	回顾性队列研究	20/20	伊立替康+奈达铂或顺铂+安罗替尼 vs. 伊立替康+奈达铂或顺铂	CR, PR, ORR, DCR, mPFS, mOS, ADR
陆玺等 2021 ^[17]	RCT	26/26	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
吕艺华等 2021 ^[18]	RCT	41/41	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, mPFS, mOS, ADR
尚瑞豪 2023 ^[19]	RCT	46/46	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR
时姣等 2023 ^[20]	RCT	55/54	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
苏龙高娃 2022 ^[21]	RCT	19/19	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
王瑜等 2022 ^[22]	RCT	60/60	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
王磊等 2024 ^[23]	RCT	49/48	伊立替康+顺铂+安罗替尼 vs. 伊立替康+顺铂	CR, PR, ORR, DCR, mPFS, ADR
魏海波等 2023 ^[24]	RCT	20/20	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, mPFS, mOS, ADR
解燕茹 2024 ^[25]	RCT	20/20	伊立替康+洛铂+安罗替尼 vs. 伊立替康+洛铂	CR, PR, ORR, DCR, ADR
辛影等 2022 ^[26]	RCT	42/42	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
徐肖等 2022 ^[27]	RCT	20/20	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR
杨文慧 2022 ^[28]	RCT	30/30	伊立替康+安罗替尼 vs. 伊立替康	CR, PR, ORR, DCR, ADR

注:RCT为随机对照试验;CR为完全缓解;PR为部分缓解;ORR为客观缓解率;DCR为疾病控制率;mPFS为中位无进展生存期;mOS为中位总生存期;ADR为药物不良反应。

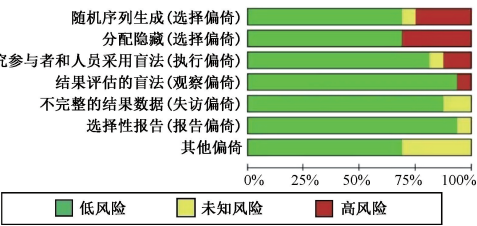


图 2 偏倚风险评估

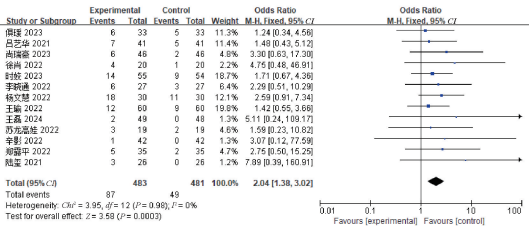


图 3 CR 的 Meta 分析森林图

CR 的效应量分析。各项研究间无统计学异质性 ($P=0.98$, $I^2=0$),遂采用固定效应模型进行下一步 Meta 分析。结果显示,联合用药组患者的 CR 高于对照组,差异有统计学意义 ($OR=2.04, 95\%CI=1.38\sim3.02, P=0.0003$)。见图 3。

2.2.2 PR:16 项研究报道了 PR^[13-28],各项研究间无统计学异质性 ($P=0.77, I^2=0$),遂采用固定效应模型进行下一步 Meta 分析。结果显示,联合用药组患者的 PR 高于对照组,差异有统计学意义 ($OR=2.06, 95\%CI=1.57\sim2.70, P<0.00001$)。根据化疗方案的不同进行亚组分析,即单药化疗或联合化疗,结果显示,单药化疗联合安罗替尼靶向治疗组患者 PR ($OR=2.01, 95\%CI=1.50\sim2.70, P<0.00001$)与联合化疗同时予以安罗替尼靶向治疗组 PR ($OR=2.34, 95\%CI=1.12\sim$

4.90, $P=0.02$)均高于相应对照组,且差异有统计学意义。见图 4。

2.2.3 ORR:16 项研究报道了 ORR^[13-28],各项研究间无统计学异质性 ($P=0.98, I^2=0$),遂采用固定效应模型进行下一步 Meta 分析。结果显示,联合用药组患者的 ORR 高于对照组,差异有统计学意义 ($OR=2.64, 95\%CI=2.03\sim3.43, P<0.00001$)。根据化疗方案的不同进行亚组分析,即单药化疗或联合化疗,结果显示,单药化疗联合安罗替尼靶向治疗组患者 ORR ($OR=2.64, 95\%CI=1.99\sim3.49, P<0.00001$)与联合化疗同时予以安罗替尼靶向治疗组 ORR ($OR=2.62, 95\%CI=1.26\sim5.45, P=0.01$)均高于相应对照组,差异有统计学意义。见图 5。

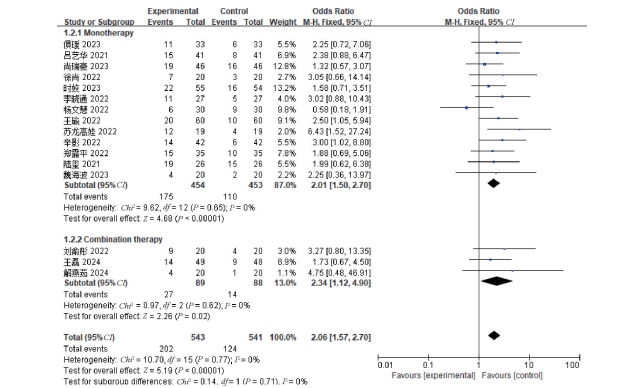


图4 PR的Meta分析森林图

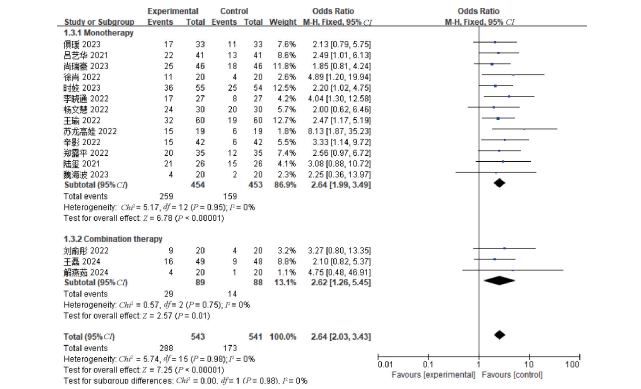


图5 ORR的Meta分析森林图

2.2.4 DCR: 16项研究均报道了DCR^[13-28],各项研究间无统计学异质性($P=0.86, I^2=0$),遂采用固定效应模型进行下一步Meta分析。结果显示,联合用药组患者的DCR高于对照组($OR=3.37, 95\%CI=2.46\sim4.62, P<0.00001$)。根据化疗方案

的不同进行亚组分析,即单药化疗或联合化疗。结果显示,单药化疗联合安罗替尼靶向治疗组患者DCR($OR=3.27, 95\%CI=2.30\sim4.65, P<0.00001$)与联合化疗基础上加用安罗替尼靶向治疗患者DCR($OR=3.80, 95\%CI=1.91\sim7.53, P=0.00001$)均高于相应对照组,差异有统计学意义。见图6。

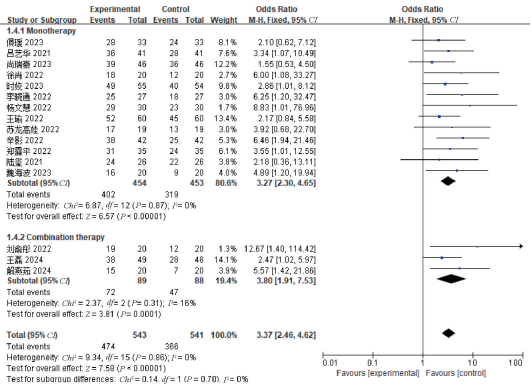


图6 DCR的Meta分析森林图

2.2.5 mPFS: 纳入研究的文献中,对于mPFS的研究共有4项^[16,18,23-24],结果显示,二线安罗替尼联合伊立替康组的mPFS依次为4.67、5.7、5.4个月,均优于对照组的3.07、3.5、5.3个月,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。

2.2.6 mOS: 纳入研究的文献中,对于mOS的研究共有3项^[16,18,24],结果显示,二线安罗替尼联合伊立替康组的mOS分别为10.2、9.9个月,单纯化疗对照组分别为7.9、7.6个月,虽数值上延长,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.2.7 ADR: 联合用药组患者2级以上骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常、高血压、乏力不良反应发生率与对照组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见表2。

表2 各ADR发生率的Meta分析结果

指标	纳入研究数	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
		P	I ² /%			
骨髓抑制	13 ^[13-18,20-22,24,26-28]	0.09	37	固定效应模型	1.00 (0.70~1.44)	1.00
胃肠道反应	15 ^[13-18,20-28]	0.19	24	固定效应模型	0.75 (0.52~1.10)	0.14
肝功能异常	7 ^[14,18,21,23,25-27]	0.61	0	固定效应模型	0.56 (0.30~1.04)	0.06
高血压	5 ^[16,23,25,28]	0.00001	90	随机效应模型	2.88 (0.88~9.43)	0.06
乏力	7 ^[14-16,18,24,26,28]	0.26	22	固定效应模型	0.78 (0.45~1.37)	0.39

3 讨论

在全球范围内,每年约有25万人被诊断为SCLC,主要源于支气管黏膜或腺组织^[29],是一种迅速发展的神经内分泌恶性肿瘤,患者生存前景不佳,5年生存率仍低于7%^[30]。安罗替尼作为一种口服小分子TKI,其多靶点特点可使其作用于细胞因子受体、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体及血管内皮生长因子受体等多重靶点,从而发挥强大的抑制肿瘤血管生成及肿瘤细胞生长的作用^[31]。既往研究表明,安罗替尼单药或联合化疗方案用于多种恶性肿瘤治疗,均可使患者临床获益^[32-33]。一项Ⅱ期临床研究对比安罗替尼或安慰剂后线治疗SCLC合并胸腔积液患者,结果显示,安罗替尼可延长患者mPFS^[34]。一项单臂Ⅱ期临床试验结果

表明,一线化疗方案(依托泊苷和铂类)联合安罗替尼可改善广泛期SCLC患者的生存获益并确保治疗安全性^[35]。对于SCLC二线治疗,在过去30年中始终难有突破性进展^[29],一般推荐单药(如吉西他滨、拓扑替康、伊立替康)治疗方案进行化疗^[4]。单药治疗效果欠佳,中位OS只有4~5个月^[5]。联合治疗模式为SCLC后线患者提供了可靠的治疗方向,如安罗替尼联合伊立替康联合用药方案已进入SCLC二线治疗探索阶段,就现有各临床研究而言,存在入组患者数量较少等局限性,这种临床研究局限性凸显了开展系统性Meta分析的必要性。

本项Meta分析旨在系统评估安罗替尼+伊立替康联合或不联合铂类相较于伊立替康联合或不联合铂类作为二线治

疗 SCLC 方案的安全性及临床有效性。研究结果显示;二线治疗 SCLC 中,安罗替尼联合方案治疗组的 CR、PR、ORR、DCR 等方面均优于伊立替康化疗药物,差异有统计学意义 ($P<0.05$),治疗效果提高。亚组分析显示:无论是与单药伊立替康还是与伊立替康+铂类联用,安罗替尼联合方案均能提升 ORR 和 DCR。联合用药组可延长患者的 mPFS,最高延至 7.5 个月,优于化疗药物组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。就 mOS 而言,联合用药组也可延长患者的 mOS,最高延至 10.2 个月,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。表明对于 SCLC 的二线化疗,安罗替尼与伊立替康联合用药方案具有较好的疗效,能延长患者的 mPFS。

治疗的安全性是至关重要的问题,不良反应会影响患者的治疗过程,甚至会导致化疗终止^[36]。安罗替尼常见不良反应包括高血压、疲乏、手足综合征、腹泻、食欲下降等^[37-38]。其中高血压、疲乏和骨髓抑制(≥ 3 级)不良事件方面更为明显^[38]。其机制可能与安罗替尼对多条通路的抑制有关。本研究汇总分析发现,安罗替尼联合化疗组与单纯化疗组在胃肠道反应、肝功能异常、骨髓抑制、高血压及乏力等不良事件的风险上差异无统计学意义 ($P>0.05$)。因此,安罗替尼联合方案总体上被认为是可耐受的,对于出现 3 级及以上的不良反应患者,通过减少安罗替尼剂量或停药,其症状和体征可以得到缓解或减轻^[39]。

本研究还存在一些不足:首先,纳入的 16 项临床研究均来自中国,可能会限制本研究结果的外推性;其次,多数研究样本量偏小,降低了本研究结果的可靠性,临床有待更多大样本、高质量的研究进一步验证;最后,风险偏倚评估显示,多数研究未具体描述分配隐藏方案,整体证据强度有限。

综上所述,本研究结果突显了在 SCLC 的二线化疗中,安罗替尼联合伊立替康用药方案的疗效与安全性优势。这种联合疗法的协同效应为临床实践提供了参考依据,也为当前优化 SCLC 后线治疗策略的研究提供了理论支持。然而,当前研究仍存在局限性,因此需要更多的大样本、高质量的 RCTs 来进一步确认上述研究结果。

参考文献

[1] YIN X, YAN D F, QIU M, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 95.

[2] WANG S C, TANG J J, SUN T T, et al. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1339.

[3] LEE J H, SAXENA A, GIACCONE G. Advancements in small cell lung cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2023, 93: 123-128.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.

[5] PETTY W J, PAZ-ARES L. Emerging strategies for the treatment of

small cell lung cancer: a review[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(3): 419-429.

[6] TANIGUCHI H, SEN T, RUDIN C M. Targeted therapies and biomarkers in small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 741.

[7] SHILPA P, KAVERI K, SALIMATH B P. Anti-metastatic action of anacardic acid targets VEGF-induced signalling pathways in epithelial to mesenchymal transition[J]. Drug Discov Ther, 2015, 9(1): 53-65.

[8] 张静, 张文超, 钱子君, 等. 血管正常化提高肿瘤治疗疗效[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(2): 188-192.

[9] 曾俊莉, 袁冬梅, 刘红兵, 等. 血管正常化与肿瘤免疫治疗[J]. 中国肺癌杂志, 2014(3): 273-276.

[10] SHEN G S, ZHENG F C, REN D F, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 120.

[11] CHENG Y, WANG Q M, LI K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 2 study[J]. Br J Cancer, 2021, 125(3): 366-371.

[12] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识(2020 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 807-816.

[13] 俱媛. 探讨安罗替尼联合伊立替康二线在小细胞肺癌治疗中的临床应用[J]. 智慧健康, 2023, 9(12): 44-48.

[14] 李晓通, 杜红梅. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床效果与安全性分析[J]. 系统医学, 2022, 7(11): 165-168.

[15] 郑露平. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 中文科技期刊数据库(全文版), 2022(4): 78-80.

[16] 刘俞彤, 杨家梅. 安罗替尼联合化疗二线治疗小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(23): 46-50.

[17] 陆玺, 钱文霞, 陈丽秀. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(92): 110-112.

[18] 吕艺华, 赵子龙, 黄革红, 等. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 天津医药, 2021, 49(4): 436-440.

[19] 尚瑞豪. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效及生存质量的影响研究[J]. 健康忠告, 2023, 17(10): 33-35.

[20] 时姣, 马莹莹. 安罗替尼联合伊立替康对一线治疗失败的小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及实验室相关指标的影响[J]. 现代临床医学, 2023, 49(4): 256-259.

[21] 苏龙高娃. 浅谈安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 中文科技期刊数据库(全文版), 2022(9): 84-87.

[22] 王瑜, 王芳. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌临床

- 效果研究[J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(2): 46-49.
- [23] 王磊, 徐淑娜, 田甜, 等. 安罗替尼联合 IP 方案治疗进展/复发小细胞肺癌临床研究[J]. 中国药业, 2024, 33(2): 43-46.
- [24] 魏海波, 慧妍, 牛意, 等. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2023, 18(21): 17-21.
- [25] 解燕茹. 安罗替尼联合伊立替康和洛铂二线治疗晚期小细胞肺癌的临床研究[J]. 基层医学论坛, 2024, 28(7): 51-53.
- [26] 辛影, 孙茹茹, 张蕊. 小细胞肺癌实施安罗替尼联合伊立替康二线治疗的临床效果分析[J]. 中华养生保健, 2022, 40(13): 50-52.
- [27] 徐肖, 周爱军, 王春风. 安罗替尼联合伊立替康二线化疗方案治疗小细胞肺癌的有效性安全性研究[J]. 当代医药论丛, 2022, 20(10): 134-137.
- [28] 杨文慧. 盐酸安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌患者的临床应用效果评价[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(1): 38-40.
- [29] MEGYESFALVI Z, GAY CM, POPPER H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73(6): 620-652.
- [30] LIANG J, GUAN X J, BAO G Y, et al. Molecular subtyping of small cell lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 450-462.
- [31] LIN B Y, SONG X M, YANG D W, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of *VEGFR2*, *PDGFRβ* and *FGFR1*[J]. *Gene*, 2018, 654: 77-86.
- [32] JIANG S Y, HUANG L N, ZHEN H N, et al. Carboplatin versus cisplatin in combination with etoposide in the first-line treatment of small cell lung cancer: a pooled analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1308.
- [33] LIU Y, XIAO Q, HE J J, et al. Phase II study of anlotinib in combination with oxaliplatin and capecitabine for patients with *RAS/BRAF* wild-type metastatic colorectal adenocarcinoma as the first-line therapy[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 155.
- [34] LIU Y, CHENG Y, WANG Q M, et al. Effectiveness of anlotinib in patients with small-cell lung cancer and pleural effusion: subgroup analysis from a randomized, multicenter, phase II study [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(22): 3039-3045.
- [35] LIU C, LIAO J T, WU X H, et al. A phase II study of anlotinib combined with etoposide and platinum-based regimens in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(10): 1463-1470.
- [36] XU H L, CAO D D, JIE F F, et al. The efficacy and safety of anlotinib for subsequent line treatment of small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Tumori*, 2023, 109(2): 203-214.
- [37] 曹雨晴, 张瑞, 师莹莹, 等. 文献报道安罗替尼不良反应分析 [J]. 医药导报, 2022, 41(7): 1052-1055.
- [38] GAO T, ZHAO P W, HE X P, et al. A meta-analysis assessing the therapeutic efficacy and safety of anlotinib in combination with chemotherapy for small cell lung cancer[J]. *Pharmacology*, 2025, 110(4): 231-253.
- [39] ZHENG H R, JIANG A M, GAO H, et al. The efficacy and safety of anlotinib combined with platinum-etoposide chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: a Chinese multicenter real-world study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 894835.

(收稿日期:2025-07-03 修回日期:2025-08-08)

(上接第 734 页)

- [24] CHU X, LIU X J, QIU J M, et al. Effects of *Astragalus* and *Codonopsis pilosula* polysaccharides on alveolar macrophage phagocytosis and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease mice exposed to PM_{2.5} [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 48: 76-84.
- [25] LUO Z Q, YU G H, WANG W B, et al. Integrated systems pharmacology and surface plasmon resonance approaches to reveal the synergistic effect of multiple components of Gu-Ben-Ke-Chuan decoction on chronic bronchitis [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1455-1471.
- [26] YU D, LIU X S B J, ZHANG G X, et al. Isoliquiritigenin inhibits cigarette smoke-induced COPD by attenuating inflammation and oxidative stress via the regulation of the Nrf2 and NF-κB signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1001.
- [27] DONG S, LIU Z J, CHEN H M, et al. A synergistic mechanism of liquiritin and licochalcone B from *Glycyrrhiza uralensis* against COPD[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155664.
- [28] CHEN K Q, WANG S Z, LEI H B, et al. Ophiopogonin D: review of pharmacological activity [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1401627.
- [29] ZENG J M, LIAO S D, LIANG Z, et al. Schisandrin A regulates the Nrf2 signaling pathway and inhibits *NLRP3* inflammasome activation to interfere with pyroptosis in a mouse model of COPD [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 217.
- [30] KAKAVAS S, KOTSIU O S, PERLIKOS F, et al. Pulmonary function testing in COPD: looking beyond the curtain of FEV₁ [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2021, 31(1): 23.
- [31] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD; 2025 report [EB/OL]. [2025-10-05]. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
- [32] AN T J, RHEE C K, PARK Y B, et al. FVC, but not FEV₁, is associated with clinical outcomes of asthma-COPD overlap [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13820.
- [33] AALSTAD L T, HARDIE J A, ESPEHAUG B, et al. Lung hyperinflation and functional exercise capacity in patients with COPD - a three-year longitudinal study [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 187.

(收稿日期:2025-10-21 修回日期:2025-12-08)