

• 综 述 •

# 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展\*

梁 静<sup>1,2</sup>, 李小青<sup>1,2</sup>, 朱宇熹<sup>1,2△</sup>

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科, 重庆 400016)

**[摘要]** 安罗替尼是一种对血管内皮生长因子受体 2 展现出高选择性及高效抑制性的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 其可以抑制血管生成, 促进细胞凋亡, 调节免疫微环境, 目前已被应用于多种实体瘤包括晚期非小细胞肺癌的治疗。安罗替尼联合治疗可以提高晚期非小细胞肺癌治疗有效率, 延长患者生存期。该文对安罗替尼的作用机制及其联合治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展进行了综述。

**[关键词]** 安罗替尼; 酪氨酸激酶抑制剂; 分子靶向治疗; 非小细胞肺癌; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.043 **中图法分类号:** R734.2

**文章编号:** 1009-5519(2025)02-0485-05 **文献标识码:** A

## Research progress of anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer\*

LIANG Jing<sup>1,2</sup>, LI Xiaoqing<sup>1,2</sup>, ZHU Yuxi<sup>1,2△</sup>

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** Anlotinib is a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor with high selectivity and potency against vascular endothelial growth factor receptor 2. It inhibits angiogenesis, promotes apoptosis, and regulates the immune microenvironment. Anlotinib has been applied to the treatment of various solid tumors, including advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Combined treatment with anlotinib can improve treatment efficacy and extend survival in patients with advanced NSCLC. This article reviewed the mechanisms of action of anlotinib and the clinical research progress of its combination therapy in advanced NSCLC.

**[Key words]** Anlotinib; Tyrosine kinase inhibitor; Molecular targeted therapy; Non-small cell lung cancer; Review

安罗替尼是一种口服小分子多靶点抗血管生成药物, 具备抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤细胞生长的双重作用<sup>[1]</sup>, 广泛应用于软组织肉瘤、甲状腺癌、淋巴瘤、小细胞肺癌多种实体瘤的治疗, 也被获批用于晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的三线治疗<sup>[2]</sup>。NSCLC 是肺癌最常见的病理类型, 大多数患者首次诊断时已失去手术治疗机会<sup>[3-4]</sup>。化疗、靶向治疗、免疫治疗及抗血管生成治疗的发展为肺癌患者带来显著获益, 但获得性耐药的结局终不可回避。联合治疗是临床最常见的抗肿瘤治疗策略, 不同作用机制的药物协同增强抗肿瘤, 可以提高治疗效果, 减少耐药风险。

### 1 安罗替尼作用机制

**1.1 抑制肿瘤血管生成** 肿瘤需要借助丰富的血管网络获得营养物质和氧气以维持生长, 大量新生的未

成熟的血管可以促进肿瘤的局部侵袭和远处转移<sup>[5]</sup>。血管内皮生长因子 (VEGF) 能够调节血管生成过程, 包括内皮细胞迁移和增殖、新血管存活、毛细血管形成和渗透性等<sup>[6]</sup>。VEGF 通过激活受体酪氨酸激酶、VEGF 受体 1 (VEGFR1)、VEGFR2 和 VEGFR3 发挥其生物效应。在这些受体中, VEGFR2 在调节血管生成方面发挥着重要作用<sup>[7]</sup>。安罗替尼作为一种多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 可抑制血管内皮生长因子受体 (VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3) 及血小板衍生生长因子受体  $\beta$  激酶活性<sup>[8]</sup>, 尤其对 VEGFR2 有高效选择性及抑制性, 可干预内皮细胞增殖, 阻断肿瘤新生血管形成, 从而抑制肿瘤生长和转移, 发挥抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>。

**1.2 抑制肿瘤细胞增殖和转移** 安罗替尼还通过抑制干细胞因子受体、间质-上皮细胞转化因子和 RET

\* 基金项目: 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划项目 (W0188)。

△ 通信作者, E-mail: zhuyuxi@hospital.cqmu.edu.cn。

及其下游信号通路,干预肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,从而抑制肿瘤的生长和转移<sup>[10]</sup>。一项体外研究证实,安罗替尼主要通过抑制 VEGFR2 的磷酸化水平来灭活 VEGF/磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路,从而导致细胞周期停止来,促进肝内胆管癌细胞凋亡<sup>[11]</sup>。AKT 通路是人类癌症中最常见信号通路之一,其在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌和胰腺癌等多种人类癌症中过表达或激活。AKT 通路可调节肿瘤细胞存活、增殖、迁移和分化,化疗或放疗耐药性的产生也常与 AKT 的过表达和激活相关。

**1.3 调节肿瘤免疫** 安罗替尼可以调节免疫微环境,增加免疫细胞浸润,调节免疫细胞构成,增强免疫细胞功能,从而发挥抗肿瘤作用。有研究表明,程序性死亡受体配体 1(PD-L1)在肿瘤血管内皮细胞(VECs)上表达的上调可能会抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的浸润,并激活 FoxP3<sup>+</sup>调节性 T 细胞,从而导致免疫抑制。在 B16 小鼠黑色素瘤模型和 MC38 小鼠结肠癌模型中观察到,安罗替尼可以减少 VECs 中 PD-L1 的表达,从而增加肿瘤中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的比例,并增加细胞毒性 T 淋巴细胞对肿瘤的入侵,因此提出了安罗替尼通过影响免疫微环境以抑制肿瘤细胞增殖的可能机制<sup>[12]</sup>。此外,在肺癌 LLC 细胞的皮下肿瘤携带模型中,安罗替尼增加了 NK 细胞浸润,增强了 NK 细胞和 CD4<sup>+</sup>T 细胞,以分泌更多  $\gamma$  干扰素,同时增加了成熟的抗原提呈细胞<sup>[13]</sup>。在神经母细胞瘤的小鼠模型中,安罗替尼通过促进肿瘤血管正常化和免疫细胞浸润来显著抑制肿瘤生长,以防止全身免疫抑制。安罗替尼还可以与 PD1 检查点抑制剂相结合,抵消免疫单药治疗后 PD-L1 上调诱导的免疫抑制<sup>[14]</sup>。

2023 年的一项基础研究结果显示,PD-L1 抗体可通过激活 PI3K/AKT 信号通路上 PD-L1,以“免疫环境非依赖性”方式(即不必依赖活体内免疫环境异常改变)诱发对 PD-L1 抗体的获得性耐药,而安罗替尼在 VECs 中可通过抑制 PI3K/AKT 通路下调 PD-L1 表达而减弱此种耐药性<sup>[15]</sup>。

**1.4 安罗替尼药理特性**有研究描述了安罗替尼在临床前模型中的药理特性,其通过与 VEGFR2 酪氨酸激酶的三磷酸腺苷结合袋结合,对 VEGFR2 展现出优于其他酪氨酸激酶的高选择性和高抑制效力[半数抑制率(IC<sub>50</sub>)小于 1 nmol/L]<sup>[16]</sup>。在 VEGFR2 酪氨酸激酶活性的检测中,安罗替尼的 IC<sub>50</sub> 值为 0.2 nmol/L,明显优于其他 VEGFR2 抑制剂<sup>[17]</sup>。安罗替尼对 VEGFR3 酶表现出高度抑制性,后者在淋巴血管生成中起重要作用,并可通过与同源肽 VEGF-C 和 VEGF-D 结合抑制肿瘤结节转移<sup>[18-19]</sup>。安罗替尼的

有效剂量(每天 1.5~6.0 mg/kg,能显著抑制小鼠的肿瘤生长)明显低于其他 TKI 的有效剂量(20.0~100.0 mg/kg)<sup>[20-21]</sup>。在一些人类肿瘤异种移植模型中,使用 6.0 mg/kg 安罗替尼治疗可抑制肿瘤 95% 的生长,并且肿瘤在终止使用安罗替尼治疗 12 d 后无反弹,这表明了其持续的靶向抑制作用<sup>[16]</sup>。

**1.5 安罗替尼治疗相关不良反应** 我国国家药品监督管理局审核并检查了一项区域双盲、安慰剂对照的 III 期试验,该试验比较了安罗替尼组和安慰剂组治疗 NSCLC 患者的有效性及安全性。该研究中,437 例患者随机接受安罗替尼(12 mg/d)或安慰剂治疗,给药 2 周,休息 1 周,21 d 为 1 周期,结果显示,安罗替尼的毒性特征与已知的抗血管生成抑制剂的毒性分布一致,安罗替尼的常见药物不良反应包括高血压(67.4%)、手足综合征(43.9%)、咯血(14.0%)、促甲状腺激素水平升高(46.6%)和矫正 QT 间隔延长(26.2%)。大多数高血压和手足综合征病例发生在给药后的 2 周内,并且可以通过使用常见的抗高血压药物和尿素霜进行控制。咯血是使用安罗替尼时存在的最大风险,其导致的 3 级咯血发生率很高,因此,中央型鳞状细胞癌和高咯血风险被列为安罗替尼的禁忌证<sup>[22]</sup>。

**1.6 安罗替尼联合治疗的优势** 缺氧是肿瘤治疗出现耐药性重要原因之一,降低肿瘤负荷和减少异常肿瘤血管有助于肿瘤细胞的复氧<sup>[23]</sup>。安罗替尼可促进肿瘤血管正常化,改善肿瘤血液灌注,同时可增加抗肿瘤药物在肿瘤组织中的分布和疗效。此外,安罗替尼还可以增加免疫细胞浸润,调节免疫细胞构成,增强免疫细胞功能,将免疫抑制性肿瘤微环境重编程为免疫刺激性肿瘤微环境,并在抑制肿瘤生长的同时有效防止全身免疫抑制<sup>[12,14]</sup>。相较于其他同种类的 TKI,安罗替尼有更多的作用靶点、更强的抗肿瘤活性及更小的不良反应<sup>[24]</sup>。有研究表明,安罗替尼联合免疫治疗、靶向治疗、抗血管生成治疗及放疗能提高治疗效果<sup>[15,25-26]</sup>。

## 2 安罗替尼联合治疗方案

**2.1 安罗替尼联合靶向治疗** ZHANG 等<sup>[27]</sup>于 2021 进行的一项临床前研究表明,安罗替尼通过增强吉非替尼的抗增殖和前凋亡作用,逆转了吉非替尼抗肺癌模型中的吉非替尼耐药性。吉非替尼联合安罗替尼通过下调 VEGFR2 和下游效应器 AKT 和细胞外信号调节激酶的激活,发挥了协同抗肿瘤效应。ALTER-L004 是一项前瞻性多中心 II 期临床研究,旨在探讨安罗替尼联合埃克替尼用于未经治疗的带有敏感突变的晚期 NSCLC 的疗效及安全性。该研究共

纳入 60 例患者,随访中位时间为 26.9 个月,结果显示,客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为 68.5%和 98.2%,中位无进展生存期(PFS)和中位总生存期(OS)分别为 15.1(95%CI:12.6~17.6)个月、30.0(95%CI:25.5~34.5)个月,26 例(43%)发生大于或等于 3 级的治疗相关不良事件(TRAEs),1 例(1.7%)出现严重 TRAEs。在亚组分析中,非破坏性 TP53 突变患者 PFS 和 OS 更长,11 例合并 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路突变患者 OS 明显更短( $P=0.0018$ )<sup>[28]</sup>。2022 年,有研究采用安罗替尼联合吉非替尼( $n=57$ )一线治疗 19del/21L858R 突变的晚期 NSCLC 患者,结果显示,与安慰剂联合吉非替尼( $n=158$ )组比较,安罗替尼联合吉非替尼组有更长的中位 PFS(14.75 个月 vs. 11.20 个月,  $HR=0.64$ ),各组均有显著获益,尤其是基线存在脑转移患者( $HR=0.47$ ),以及合并 TP53 共突变的患者。目前,安罗替尼与 EGFR-TKIs 联合治疗的研究主要聚焦于带有敏感突变的晚期 NSCLC 的一线治疗,联合治疗比 EGFR-TKIs 单药治疗有更高的疗效,但需要更大规模研究数据的支撑。CHEN 等<sup>[29]</sup>的研究表明,低剂量安罗替尼(每天 6~8 mg)用于 EGFR-TKI 治疗后缓慢耐药后的老年 NSCLC 患者时显示出更长的 PFS( $P=0.019$ )及良好的耐受性。EGFR-TKIs 缓慢耐药后,与继续使用 EGFR-TKIs 的患者相比,接受安罗替尼联合治疗的患者 PFS 更长(6.7 个月 vs. 3.6 个月,  $P<0.001$ )<sup>[30]</sup>。2023 年,一项 II 期临床试验研究显示,安罗替尼联合第 3 代 EGFR-TKIs 一线用于 EGFR 突变患者时会导致不良反应发生率显著增加,在 9 例患者中,5 例因治疗相关不良反应(包括胃痛、皮疹、低钠血症、肺栓塞和间质性肺炎)而停止治疗。而且,在 5 例患者中观察到 3 级或更差的不良反应,但这些患者未发生与治疗相关的死亡。联合治疗的安全性问题还需进一步的研究<sup>[31]</sup>。

**2.2 安罗替尼联合免疫治疗** 免疫治疗的出现为驱动基因阴性尤其是 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 患者带来巨大获益,但免疫耐药问题始终无法回避。抗血管生成治疗可以抑制血管生成,重塑异常血管,改善免疫抑制性肿瘤微环境,增强免疫治疗的疗效<sup>[32-33]</sup>。一项发表于 2022 年的基础研究表明,加用安罗替尼可以促进血管正常化,抵消 PD-1 检查点抑制剂单药治疗后 PD-L1 上调引起的免疫抑制,促进神经母细胞瘤消退<sup>[14]</sup>。

ACTION-1 研究为一项前瞻性、非随机、三臂、I b 期临床研究,其队列 C 公布的结果显示,安罗替尼联合信迪利单抗一线治疗 EGFR/ALK/ROS1 阴

性晚期 NSCLC 的中位 PFS 为 15.6 个月,2 年中位 OS 率为 83.9%<sup>[17]</sup>。有研究纳入 EGFR/ALK/ROS1 阴性、未经选择的 98 例转移性 NSCLC 患者,将其分为信迪利单抗+安罗替尼组和化疗组,结果显示,信迪利单抗+安罗替尼组 ORR 为 50%,明显高于化疗组的 32.6%<sup>[19]</sup>。有研究显示,安罗替尼联合贝莫苏拜单抗治疗 EGFR-TKIs 治疗失败的 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者时,其中位 PFS 为 8.97 个月,中位 OS 为 28.9 个月<sup>[29]</sup>。安罗替尼联合免疫治疗成为 EGFR 突变阴性或 EGFR-TKIs/免疫治疗后进展的晚期 NSCLC 患者的选择之一。

**2.3 安罗替尼联合化疗** 对于不含有敏感基因突变的晚期 NSCLC,传统化疗仍是治疗的基础。安罗替尼与化疗联合,可通过改善肿瘤微环境来改善血管对化疗药物的通透性,从而增加疗效。一项 2022 年的单臂试验显示,安罗替尼联合卡铂/培美曲塞化疗一线治疗野生型 EGFR/ALK 晚期非鳞状上皮 NSCLC 患者的中位 PFS 为 10.5 个月,中位 OS 为 23.4 个月<sup>[34]</sup>。ALTER-L016 与 ALTER-L018 的合并分析显示,安罗替尼联合多西他赛治疗既往接受过免疫检查点抑制剂治疗后进展的 NSCLC 患者的中位 PFS 显著长于多西他赛单药组(7.6 个月 vs. 2.5 个月)<sup>[35]</sup>。联合治疗是有效的,可能是晚期 NSCLC 患者的一种替代选择。

**2.4 安罗替尼联合放疗** 抗血管生成治疗可以改善血管结构、局部氧合、免疫微环境,其联合放疗有协同增效的作用,可以提高放射的敏感性及治疗疗效<sup>[36-38]</sup>。2022 年的一项临床前研究结果显示,安罗替尼的加入增强了放射敏感性,促进了 CD8<sup>+</sup>T 细胞的招募和激活,其通过激活 NSCLC 中的环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激因子通路,确定了安罗替尼在免疫编辑、放疗和放射免疫治疗中的协同治疗作用<sup>[39]</sup>。一项发表于 2022 年的单臂 II 期临床试验分析了全脑放射治疗联合安罗替尼治疗驱动基因阴性多发脑转移的 NSCLC 患者的疗效和安全性,在 21 例可评估的患者中,颅内 ORR 为 66.7%(1 例完全缓解,13 例部分缓解),28.6%有脑外病变。脑内和脑外病变的 DCR 率分别为 90.5%和 81.0%。颅内 PFS 和 OS 分别为 10.3 个月和 13.4 个月。安罗替尼联合放疗时,常被观察到的不良反应包括食欲减退(61.9%)、高血压(52.4%)、疲劳(47.6%)、腹泻(28.6%)<sup>[40]</sup>。

### 3 小结与展望

安罗替尼已被获批用于 NSCLC 的三线治疗,目前关于安罗替尼的相关研究的关注点在于安罗替尼



的联合治疗及能否将安罗替尼用于前线治疗。安罗替尼一线联合靶向治疗、免疫治疗及化疗有较好的反应率,可以提高疗效,延缓耐药的发生。安罗替尼在二线联合靶向治疗及免疫治疗时显示出更明显的优势,其原因或许在于安罗替尼通过抑制 VEGFR2 激活,下调 VEGF/PI3K/AKT 信号通路,从而改善免疫抑制,其联合 EGFR-TKI 及免疫检查点抑制剂可以延缓耐药的发生。安罗替尼以口服为给药途径,显示出良好的可及性、耐受性与巨大的潜力。相比同类型的多靶点 TKI,安罗替尼展现出更高的选择性、更强的抑制效力及更小的不良反应,更适合于联合用药。

安罗替尼联合治疗在晚期 NSCLC 患者的临床应用中还存在许多实际问题。目前,安罗替尼联合治疗的临床研究数据有限,关于最佳的联合疗法、联合治疗中最合适的给药顺序及给药剂量、联合治疗的不良反应、如何筛选优势人群等相关问题期待未来更多、更大型的临床研究更进一步探索。

## 参考文献

- [1] LIN B Y, SONG X M, YANG D W, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR $\beta$  and FGFR1[J]. *Gene*, 2018, 654: 77-86.
- [2] CHEN X Z. Anlotinib for refractory advanced Non-Small cell lung cancer in China[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 116-117.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] CHENG T Y D, CRAMB S M, BAADE P D, et al. The international epidemiology of lung cancer; Latest trends, disparities, and tumor characteristics[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1653-1671.
- [5] KRZYWINSKA E, KANTARI-MIMOUN C, KERDILES Y, et al. Loss of HIF-1 $\alpha$  in natural killer cells inhibits tumour growth by stimulating non-productive angiogenesis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1597.
- [6] SHIBUYA M S B. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: Physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases[J]. *J Biochem*, 2013, 153(1): 13-19.
- [7] TAKAHASHI S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for anti-angiogenic tumor therapy[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(12): 1785-1788.
- [8] DI MATTEO A, BELLONI E, PRADELLA D, et al. Alternative splicing in endothelial cells: Novel therapeutic opportunities in cancer angiogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 275.
- [9] SYED Y Y. Anlotinib: First global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(10): 1057-1062.
- [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] SONG F, HU B, CHENG J W, et al. Anlotinib suppresses tumor progression via blocking the VEGFR2/PI3K/AKT cascade in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 573.
- [12] LIU S C, QIN T T, LIU Z J, et al. Anlotinib alters tumor immune microenvironment by downregulating PD-L1 expression on vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 309.
- [13] YANG Y L, LI L, JIANG Z S, et al. Anlotinib optimizes anti-tumor innate immunity to potentiate the therapeutic effect of PD-1 blockade in lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2523-2532.
- [14] SU Y D, LUO B Y, LU Y, et al. Anlotinib induces a T Cell-Inflamed tumor microenvironment by facilitating vessel normalization and enhances the efficacy of PD-1 checkpoint blockade in neuroblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 793-809.
- [15] GAO Y, FENG Y F, LIU S C, et al. Immune-independent acquired resistance to PD-L1 antibody initiated by PD-L1 upregulation via PI3K/AKT signaling can be reversed by anlotinib[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(14): 15337-15349.
- [16] XIE C Y, WAN X Z, QUAN H T, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1207-1219.
- [17] AMINO N, IDEYAMA Y, YAMANO M Y I, et al. YM-359445, an orally bioavailable vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor, has highly potent antitumor activity against established tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5): 1630-1638.
- [18] ONOGAWA S, KITADAI Y, TANAKA S, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D expression by the organ microenvironment in human colon carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(10): 1604-1609.
- [19] ONOGAWA S, KITADAI Y, TANAKA S, et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(1): 32-39.
- [20] WOOD J M, BOLD G, BUCHDUNGER E, et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral adminis-

- tration[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(8): 2178-2189.
- [21] BEEBE J S, JANI J P, KNAUTH E, et al. Pharmacological characterization of CP-547,632, a novel vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for cancer therapy[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7301-7309.
- [22] MING Z, CHEN X Y, HONG Z, et al. China National medical products administration approval summary: Anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy[J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 1-10.
- [23] JING X M, YANG F M, SHAO C C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157.
- [24] LI S L. Anlotinib: A novel targeted drug for bone and Soft tissue sarcoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 664853.
- [25] LEI T Y, XU T W, ZHANG N, et al. Anlotinib combined with osimertinib reverses acquired osimertinib resistance in NSCLC by targeting the c-MET/MYC/AXL axis[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 188: 106668.
- [26] LIU Z J, QIN T T, YUAN X H, et al. Anlotinib down-regulates RGC32 which provoked by bevacizumab[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 875888.
- [27] ZHANG C, CAO H G, CUI Y N, et al. Concurrent use of anlotinib overcomes acquired resistance to EGFR-TKI in patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(19): 2574-2584.
- [28] ZHANG L L, WANG L C, WANG J Y, et al. Anlotinib plus icotinib as a potential treatment option for EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer with concurrent mutations: Final analysis of the prospective phase 2, multicenter ALTER-L004 study[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 124.
- [29] CHEN Y, JIANG N Y, LIANG X, et al. Low-dose anlotinib combined with EGFR-TKI can be used as an alternative for EGFR-TKI-resistant non-small cell lung cancer in elderly patients[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(2): 323.
- [30] XIANG H, DANNA D, XUEFEI C, et al. The efficacy and safety of adding anlotinib in gradual progression on third-generation EGFR-TKIs for EGFR-mutant advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2024, 35(5): 433-439.
- [31] LI T, CHANG K J, QIU X, et al. A pilot study of anlotinib with third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in untreated EGFR-mutant patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(6): 1256-1263.
- [32] KHAN K A, KERBEL R S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 310-324.
- [33] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340.
- [34] WANG W X, SHAO L, XU Y B, et al. Efficacy and safety of anlotinib with and without EGFR-TKIs or immunotherapy in the treatment of elder patients with non-small-cell lung cancer: A retrospective study [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 179.
- [35] FANG Y P H, SHOU J, et al. 1036P anlotinib plus docetaxel vs. docetaxel as 2nd-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from ALTER-L016 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7): S1029.
- [36] WU L W Z, XIAO Z. A randomized phase II multi-institutional trial of anlotinib plus docetaxel versus docetaxel in EGFR-wild-type non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after progression on first-line platinum-base chemotherapy: ALTER-L018 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 2020, 38(15): e21703.
- [37] LIAO J B, JIN H L, LI S Q, et al. Apatinib potentiates irradiation effect via suppressing PI3K/AKT signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 454.
- [38] GAO H, XUE J, ZHOU L, et al. Bevacizumab radiosensitizes non-small cell lung cancer xenografts by inhibiting DNA double-strand break repair in endothelial cells [J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(1): 79-88.
- [39] HAN D, ZHANG J J, BAO Y W, et al. Anlotinib enhances the antitumor immunity of radiotherapy by activating cGAS/Sting in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 468.
- [40] LIU J I, XU J, YE W L, et al. Whole-Brain radiotherapy combined with anlotinib for multiple brain metastases from non-small cell lung cancer without targetable driver mutation: A single-arm, phase II study [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2022, 16: 11795549221079185.

(收稿日期: 2024-05-28 修回日期: 2024-10-16)