

安罗替尼治疗小细胞肺癌的临床应用与研究进展

张袁媛^{1*}, 陈耀华^{2#}

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²达州市中心医院呼吸与危重症医学科, 四川 达州

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种高度侵袭性的肺癌类型, 常伴随较差的预后, 亟需有效的治疗方案。近年来, 安罗替尼(Anlotinib)作为一种新型抗血管生成药物在小细胞肺癌患者的治疗中受到了广泛关注。其通过抑制血管内皮生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体等多个靶点抑制肿瘤细胞的增殖、促进细胞凋亡以及抗肿瘤血管生成等机制, 可能改善患者的生存率和生活质量。然而, 其在临床应用中仍面临耐药性及个体差异等挑战。当前研究显示, 安罗替尼在小细胞肺癌患者中具有一定的临床疗效, 但其具体作用机制尚需进一步阐明。联合治疗策略有望提升安罗替尼疗效并优化治疗方案。本文系统综述安罗替尼在小细胞肺癌患者治疗中的应用, 探讨其在小细胞肺癌中临床潜力, 以期为临床实践提供参考。

关键词

小细胞肺癌, 安罗替尼, 抗血管生成, 临床疗效, 联合治疗

Clinical Application and Research Progress of Anlotinib in the Treatment of Small Cell Lung Cancer

Yuanyuan Zhang^{1*}, Yaohua Chen^{2#}

¹College of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Respiratory and Critical Care Medicine Department, Dazhou Central Hospital, Dazhou Sichuan

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张袁媛, 陈耀华. 安罗替尼治疗小细胞肺癌的临床应用与研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2878-2888. DOI: 10.12677/acm.2026.1631090

Abstract

Small cell lung cancer (SCLC) is a highly aggressive type of lung cancer, often with a poor prognosis, and thus requires effective treatment options. In recent years, anlotinib, as a novel anti-angiogenic drug, has received considerable attention in the treatment of patients with small cell lung cancer. It inhibits tumor cell proliferation, promotes cell apoptosis, and blocks tumor angiogenesis through multiple targets such as vascular endothelial growth factor receptors and fibroblast growth factor receptors, potentially improving the survival rate and quality of life of patients. However, it still faces challenges such as drug resistance and individual differences in clinical application. Current studies show that anlotinib has certain clinical efficacy in patients with small cell lung cancer, but its specific mechanism of action still needs to be further clarified. Combined treatment strategies are expected to enhance the efficacy of anlotinib and optimize the treatment plan. This article systematically reviews the application of anlotinib in the treatment of small cell lung cancer patients, explores its clinical potential and future research directions, with the aim of providing a reference for clinical practice.

Keywords

Small Cell Lung Cancer, Anlotinib, Anti-Angiogenesis, Clinical Efficacy, Combination Therapy

Copyright © 2026 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. 前言

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种起源于支气管上皮的高度侵袭性神经内分泌肿瘤,约占肺癌总数的13%~15%。其特点是生长迅速、早期转移和预后差,大多数患者确诊时已处于广泛期,五年生存率低于7% [1]。传统治疗手段主要包括化疗和放疗,但由于SCLC易产生耐药性和高复发率,患者生存期普遍较短。因此,开发新的治疗策略成为研究重点。近年来,抗血管生成治疗已成为肿瘤治疗的重要方向。安罗替尼(anlotinib)作为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,在包括SCLC在内的多种肿瘤中显示出良好的临床应用潜力[2] [3]。

安罗替尼通过抑制肿瘤血管生成和细胞增殖,阻断肿瘤生长与转移,从而发挥抗肿瘤作用。Yang S等人的研究表明,安罗替尼在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中,尤其是在既往治疗失败的人群中,具有显著疗效[4]。在SCLC治疗中,安罗替尼作为维持治疗或三线治疗也显示出巨大的潜力[5]。多项临床研究提示,安罗替尼联合化疗可显著提高SCLC患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)和无进展生存期(progression-free survival, PFS) [6] [7]。另一方面,安罗替尼的常见不良反应包括高血压、出血和疲劳等[8]-[11],虽然安全性总体可控,但仍需密切监测。

本文旨在探讨安罗替尼在SCLC治疗中的应用,以探讨其在SCLC中的临床潜力,通过综合分析临床研究数据,评估其疗效、安全性及潜在应用价值,为临床决策提供参考。随着对安罗替尼作用机制的深入研究,安罗替尼有望进一步优化SCLC治疗策略,改善患者生存预后和生活质量。

2. 安罗替尼的作用机制

2.1. 作用靶点及信号通路

安罗替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 主要靶向血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和其他几种激酶[12]。VEGFR、PDGFR 和 FGFR 是调节血管生成的三种酪氨酸激酶。安罗替尼同时抑制 VEGFR、PDGFR 和 FGFR 的信号通路, 克服信号通路互补引起的耐药性, 有效抑制肿瘤血管的生成[13][14]。另一方面, 安罗替尼抑制与 VEGFR2、PDGFR β 和 FGFR1 相关的下游信号通路中细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT, 又称 PKB)和磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)等活性激酶的磷酸化, 通过阻断这些通路, 安罗替尼能有效抑制肿瘤生长、血管生成和细胞存活, 从而发挥其抗肿瘤作用[15][16]。肿瘤处在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中, 而 TME 是一个复杂的动态生态系统, 由肿瘤细胞本身、各类非肿瘤细胞(包括免疫细胞、癌症相关成纤维细胞、内皮细胞等)、细胞外基质以及大量的信号分子(如生长因子、细胞因子、趋化因子)共同构成。研究表明, 安罗替尼可以减少免疫抑制细胞(immunosuppressive cells)的积累, 如调节性 T 淋巴细胞(regulatory T lymphocytes, Treg) [17] 和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSCs) [18]在 TME 中的积累, 而 MDSCs 在 TME 中至关重要, MDSCs 是一群异质性、未成熟的髓系细胞, 在慢性炎症、感染及肿瘤等病理状态下由骨髓大量产生并迁移至外周淋巴器官和病灶局部, 通过多种机制促进肿瘤的免疫逃逸, 而 Treg 和 MDSCs 等免疫抑制细胞的减少可以减轻肿瘤的免疫逃逸。在 Yang Y 等人的研究中, 安罗替尼还可以增加活跃的自然杀伤(natural killer, NK)细胞浸润, 加速抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC)的募集, 并降低肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中 M2 样肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)的百分比, 而 TIME 是 TME 中至关重要且最具动态性的功能性子集, 指的是肿瘤内部及其周围的免疫细胞、基质细胞、可溶性因子(如细胞因子、趋化因子)和物理条件共同构成的复杂生态系统, 因此安罗替尼在 TIME 中表现出真正的先天免疫调节作用[19]。另有研究显示, 安罗替尼可以部分通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路, 如 MAPK/ERK 激酶-细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase, MEK-ERK)信号通路等进一步增强对 Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)突变肺癌细胞的抗肿瘤效果[20]。有研究选用经典的人小细胞肺癌细胞系 H446 (human small cell lung cancer cell line H446)作为体外模型, 研究出安罗替尼还可以通过抑制肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, c-met)信号转导并激活人人小细胞肺癌细胞系 H446 (human small cell lung cancer cell line H446)细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)通路, 从而抑制 SCLC 迁移和侵袭[21]。这些机制共同支撑了安罗替尼在 SCLC 及其他恶性肿瘤中的治疗效果。

2.2. 抑制肿瘤细胞增殖

安罗替尼通过多种机制抑制肿瘤细胞的增殖。在 Tang H 等人关于小细胞肺癌的研究中发现, 安罗替尼能够诱导肿瘤细胞周期停滞, 特别是在 G2/M 期, 进而抑制细胞增殖[22]。另一方面在 Jiang Z 等人的研究中, 安罗替尼能够通过诱导凋亡途径, 通过激活 p53 信号通路(p53 signaling pathway), 增加细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平从而导致细胞的铁死亡(ferroptosis), 从而发挥有效的抗肿瘤作用[23]。还有研究表明, 安罗替尼联合化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)可能通过 SRC 原癌基因非

受体酪氨酸激酶(SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase, Src)/AKT 信号通路减少了细胞增殖和迁移, 从而在体外和体内对 SCLC 具有协同细胞毒性[24]。

2.3. 对肿瘤微环境的影响

安罗替尼不仅通过直接抑制肿瘤细胞的增殖发挥作用, 还可以通过调节 TME 来增强其抗肿瘤效果。在 SCLC 及 NSCLC 的治疗中, 细胞毒性 T 细胞(CD8⁺ T)的浸润与激活是提升免疫治疗效果的关键因素之一, 而安罗替尼能够改变 TME 中的免疫细胞浸润。研究表明, 安罗替尼可以联合电离辐射(ionizing radiation, IR)激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白-干扰素调节因子 3 (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes-interferon regulatory factor 3, cGAS-STING-IRF3)信号级联反应增加 CD8⁺ T 细胞募集, 并增强 CD8⁺ T 细胞毒性[25], 另一方面, 安罗替尼联合放疗及程序性细胞死亡配体-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) (三联疗法)增强了 CD8⁺ T 细胞的增殖、激活和免疫记忆, 最终使肿瘤细胞对放疗和放射免疫治疗更敏感, 同时还可以逆转放疗诱导的抑制性免疫微环境, 并显著增强 TIME [26]。这种免疫微环境的重塑不仅改善了肿瘤的免疫逃逸, 还增强了肿瘤对免疫治疗及放射治疗的敏感性。还有研究表明, 安罗替尼通过抑制血管生成前因子受体(VEGFR、PDGFR 和 FGFR), 降低血管生成相关因子, 如血管生成素-2 (angiopoietin-2, Angpt2)、血小板衍生生长因子 A (platelet-derived growth factor A, Pdgfa)和血小板衍生生长因子 B (platelet-derived growth factor B, Pdgfb)的表达, 增强免疫细胞粘附分子, 包括 P-选择素(P-selectin, 由 Selp 基因编码)、黏膜地址素细胞粘附分子 1 (mucosal addressin cell adhesion molecule 1, 由 Madcam1 基因编码)和细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, 由 Icam1 基因编码), 以及 T 细胞趋化因子及其受体, 包括 C-X-C 基序趋化因子配体 9 (C-X-C motif chemokine ligand 9, Cxcl9)、C-X-C 基序趋化因子配体 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, Cxcl10)和它们共同的受体——C-X-C 基序趋化因子受体 3 (C-X-C motif chemokine receptor 3, Cxcr3)的表达, 抑制肿瘤血管生成同时, 还使剩余血管正常化[27]。此外, 安罗替尼还可以抑制癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)的存活和迁移能力, CAFs 是肿瘤间质中数量最丰富的活化细胞群, 通常由正常组织中的成纤维细胞、间充质干细胞、内皮细胞等细胞活化而来。安罗替尼抑制 CAFs 的存活从而减少对肿瘤细胞和巨噬细胞的招募能力。这种抑制作用是通过影响 AKT 信号通路实现的[22]。这些效应共同促进了 TME 的重编程, 增强了肿瘤对免疫及放疗的敏感性。

3. 安罗替尼临床研究现状及耐药性

3.1. 关键临床试验回顾

安罗替尼作为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 近年来在 SCLC 和 NSCLC 患者中的应用引起了广泛关注。在安罗替尼的临床研究中, 主要进行多项临床试验的数据通过无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)等指标进行评估。在多个研究中显示, 安罗替尼在 NSCLC 患者中显示出良好的 ORR 和 DCR [4] [28] [29], 如 ALTER0303 试验中, 336 名肺腺癌患者, 86 名肺鳞癌患者。在肺腺癌组中, 安罗替尼的中位 OS 时间显著改善(9.6 个月对 6.9 个月), 中位 PFS 时间也显著改善(5.5 个月对 1.4 个月)。在肺鳞癌组中, 安罗替尼组的中位数 OS 时间为 10.7 个月, 安慰剂组为 6.5 个月, 中位 PFS 时间分别为 4.8 个月和 2.7 个月。安罗替尼在 NSCLC 的治疗中疗效显著, 在对 SCLC 的研究中, 安罗替尼的疗效同样得到验证。根据相关临床试验的结果, 安罗替尼在接受过至少两轮化疗的广泛期 SCLC 患者中也显示出显著的生存获益, 尤其是在进展性疾病患者中[30] [31]。例如, 我国关于安罗替尼作为三线治疗广泛期 SCLC 患者的 ALTER 1202 研究[30]。这是一项随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验, 在该研究中共有 82 名

和 38 名患者被随机分配接受安罗替尼和安慰剂治疗。与安慰剂组相比,安罗替尼组的中位 PFS 显著延长(4.1 个月对比 0.7 个月)。安罗替尼的 OS 显著长于安慰剂组(7.3 个月对比 4.9 个月)。后续在该研究的基础上有各亚组的分析研究。亚组分析中,对安罗替尼组和安慰剂组中有胸部放疗史的患者进行分析[32],安罗替尼的中位 PFS 比安慰剂组持续时间较长,延长了 4.8 个月(5.49 个月对 0.69 个月),安罗替尼比安慰剂组的 OS 延长了 4.59 个月(9.49 个月对 4.90 个月),说明对于既往接受过胸部放疗的患者,安罗替尼在 PFS、OS 和 DCR 方面均表现出显著获益;对短期复发性 SCLC 患者(完成 \geq 两线化疗后 3 个月内出现疾病进展的患者)进行分析[33],与安慰剂组相比,安罗替尼显著改善了中位 PFS(4.0 个月对 0.7 个月)和 OS(7.3 个月对 4.4 个月),说明对于通常预后较差的“难治性”短期复发患者,安罗替尼作为三线或后线治疗仍能显著改善生存获益;对合并肝转移的 SCLC 患者进行分析[34],安罗替尼组与安慰剂组的中位 PFS 延长了 0.8 个月(1.51 个月对 0.71 个月),中位 OS 增加了 1.38 个月(3.29 个月对 1.91 个月),但总生存期 $p = 0.0996$,未达到统计学显著性,说明安罗替尼可显著延长伴肝转移患者的无进展生存期,但对总生存期未有明显改善;在脑转移患者的研究中[35],安罗替尼组与安慰剂组 PFS 及 OS 均明显延长,分别为 3 个月(3.8 个月对 0.8 个月)与 3.7 个月(6.3 个月对 2.6 个月),说明安罗替尼在伴有脑转移的 SCLC 患者中显示出潜在的颅内抗肿瘤活性,能够有效控制颅内病灶并显著延缓中枢神经系统进展。ALTER 1202 研究证实了安罗替尼在复发/难治性 SCLC 中的核心治疗地位。后续的亚组分析更是表明其在脑转移、肝转移等特殊人群以及短期复发 SCLC 患者中均显示出明确的临床价值。此外,安罗替尼与免疫治疗的联合应用也在临床试验中显示出良好的前景。在免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)联合安罗替尼作为广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)三线治疗的研究中,观察组的 PFS、ORR、DCR 均高于对照组,说明安罗替尼与 ICIs 联合治疗在 SCLC 的三线治疗中显示出有希望的疗效[36]。SCLC 患者使用安罗替尼与化疗联合使用时疗效也较为显著[37]。这些结果表明,安罗替尼不仅在 NSCLC 中具有重要价值,在 SCLC 治疗中也具有广阔前景。

3.2. 与传统化疗的比较

与传统化疗相比,安罗替尼在 SCLC 治疗中展现出更好的疗效和耐受性。传统化疗如拓扑替康(Topotecan)在复发性 SCLC 中的疗效有限,且副作用较大。而安罗替尼作为抗血管生成治疗药物,能够通过抑制肿瘤血管生成和细胞增殖来发挥作用,且不良反应相对较轻。研究显示,安罗替尼组的中位 PFS 为 5.6 个月,而拓扑替康组仅为 2.2 个月[7]。此外,安罗替尼的不良反应发生率较低,尤其血液学毒性较轻,使其在临床应用中更具优势。因此,安罗替尼在 SCLC 的治疗中,尤其是作为三线治疗,展现出良好的前景。

3.3. 与化疗的联合应用

安罗替尼作为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,已被证明在 SCLC 和 NSCLC 中具有良好的抗肿瘤效果。与化疗的联合应用显示出显著的临床益处。例如,有研究表明,安罗替尼与化疗联合使用可提高患者的 ORR 和 DCR [38] [39]。在一项关于安罗替尼联合依托泊苷的研究中,共纳入了 28 名患者。中位 PFS 和 OS 分别为 8.02 个月和 11.04 个月。共有 9 名和 18 名参与者分别表现出部分反应和稳定疾病;ORR 和 DCR 分别为 32.14% 和 96.43%,显示出联合治疗在提高生存期方面的潜力[40]。此外,安罗替尼在化疗后作为维持治疗也显示出良好的效果,能够延长患者的生存时间和改善生活质量[41] [42]。

3.4. 与免疫治疗的协同作用

安罗替尼与免疫治疗的联合使用也展现出良好的前景。研究表明[43],安罗替尼可以改善 TME,增强免疫细胞的浸润,从而提高免疫治疗的效果。例如,安罗替尼与程序性细胞死亡蛋白-1 及其配体程序

性细胞死亡配体-1 抑制剂(programmed cell death protein-1/programmed cell death-ligand 1 inhibitor, PD-(L)1 抑制剂)联合使用治疗广泛期小细胞肺癌患者时, 其 ORR 和 DCR 分别为 30.2%和 82.6%, 明显高于 PD-(L)1 抑制剂加化疗组或单独化疗组, 显示出安罗替尼与 PD-(L)1 抑制剂联合使用的优势。在 Ying, X 等人 [44]对 2020 年 4 月至 2023 年 4 月在浙江省肿瘤医院接受安罗替尼联合 ICI 作为二线及后续治疗的广泛期 SCLC 患者进行回顾性分析, 在接受安罗替尼联合免疫治疗的 43 例广泛期 SCLC 患者中, 无完全缓解病例, 16 例实现部分缓解, 21 例疾病稳定, 6 例疾病进展。总体缓解率为 37.2%, 疾病控制率为 86.0%。中位无进展生存期为 4.0 个月, 中位总生存期为 10 个月。而 Gao G 等人的研究[45]也证明了安罗替尼与免疫制剂的联合使用, 显著改善了广泛期小细胞肺癌患者的生存结局, 同时保持了良好的安全性。以上研究均显示出安罗替尼与 ICI 联合治疗的患者, 其疗效及安全性良好。因此, 安罗替尼的联合治疗为难治性 SCLC 提供了新选择。

3.5. 化疗、免疫治疗与安罗替尼联合作用

安罗替尼还可以与化疗及免疫治疗联合作用于 SCLC 患者中, 例如 ETER701 [46]。该试验是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 共有三组, 分别是 A 组: 贝莫苏拜单抗 + 安罗替尼 + 依托泊苷/卡铂、B 组: 安慰剂 + 安罗替尼 + 依托泊苷/卡铂、C 组: 双安慰剂 + 依托泊苷/卡铂。在该研究中, OS 为 A 组 vs C 组: 19.3 个月 vs 11.9 个月、B 组 vs C 组: 13.3 个月 vs 11.9 个月; PFS 为 A 组 vs C 组: 6.9 个月 vs 4.2 个月、B 组 vs C 组: 5.6 个月 vs 4.2 个月, 在该研究中, 除 B 组与 C 组的 OS 无统计学意义外, 其余均有统计学显著差异, 表明这项 3 期试验表明, 在一线治疗中, 安罗替尼与免疫化疗联合使用能够为广泛期 SCLC 患者带来总生存期和无进展生存期的双重获益。

3.6. 与其他类型药物的协同作用

二甲双胍(metformin)是一种口服药物, 用作 2 型糖尿病的一线治疗, 已被证明对许多癌症具有抗肿瘤作用, 包括 NSCLC [47]-[49]和乳腺癌(breast cancer) [50]。在相关的细胞研究中显示其机制主要是二甲双胍可以通过激活腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和抑制哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)发挥广泛的抗癌作用[50]-[52]。例如, 在 NSCLC 细胞中研究安罗替尼与二甲双胍的协同作用时, 将安罗替尼与二甲双胍的联合使用, 结果显示这种组合能够增强安罗替尼的抗增殖效应, 并通过活化 AMPK 和抑制 mTOR 通路来诱导细胞凋亡和氧化应激, 从而发挥抗肿瘤作用[53]。在体内异种移植小鼠模型研究二甲双胍对 SCLC 的抗肿瘤机制, 显示二甲双胍通过抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor pathway, EGFR)/AKT/AMPK/mTOR 通路诱导自噬和凋亡, 从而抑制 SCLC 的生长[54]。同时有相关临床研究显示二甲双胍治疗显著改善了患有糖尿病的肺癌患者的 OS 和 PFS, 无论是 SCLC 患者, 还是 NSCLC 患者均有改善[55]。

3.7. 正在进行的临床研究

目前关于小细胞肺癌使用安罗替尼的探索研究主要有以下几类:DURABLE 研究[56]、SKB264-ANLO [57]。

DURABLE 研究[56]是一项度伐利尤单抗联合安罗替尼作为广泛期小细胞肺癌维持治疗的多中心、随机 II 期试验, 其研究结果为度伐利尤单抗联合安罗替尼维持治疗的主要研究终点中位 PFS 为 5.4 个月 vs 1.9 个月, 次要研究终点 OS 显示出改善趋势, 中位 OS 为 17.4 个月 vs 12.4 个月; 从首次度伐利尤单抗治疗开始的中位 PFS 为 9.0 个月 vs 5.6 个月, 中位 OS 为 20.4 个月 vs 15.4 个月, DURABLE 研究数据表明患者获益的同时又能进一步改善生存期、改善总体预后, 能为广泛期 SCLC 患者延长生命。

SKB264-ANLO [57]是目前正在进行的抗体耦联药物(antibody-drug conjugate, ADC)联合安罗替尼治疗既往治疗过的广泛期 SCLC 的研究, ADC 是目前 SCLC 新的研究方向, 目前已有 4 种 ADC 药物在 SCLC 中的研究, 而本研究选用的是“免疫 + 化疗”失败的患者, 正是针对这一临床难题, 探索全新的治疗策略。

3.8. 耐药性机制的研究进展

SCLC 患者在接受安罗替尼治疗时, 耐药性是一个主要的临床挑战。研究表明, 耐药机制可能涉及多种分子途径。例如, C-X-C 基序趋化因子配体 2 基因(C-X-C motif chemokine ligand 2 gene, CXCL2)的表达与安罗替尼的耐药性相关[58], 这一发现为理解耐药机制提供了新的视角。此外, 转录因子 AP-2 α 编码基因(transcription factor AP-2 alpha gene, TFAP2A)在安罗替尼耐药中具有重要的作用。研究表明, TFAP2A 的表达在获得性耐药的肺癌细胞中显著上调, TFAP2A 通过促进肿瘤诱导的血管生成来加速安罗替尼耐药, TFAP2A 敲低可显著降低肿瘤诱导的血管生成, 并部分挽救安罗替尼的抗血管生成活性[59]。这些研究为开发针对耐药性的治疗策略提供了潜在靶点。

4. 安罗替尼的安全性与管理

4.1. 常见不良反应

安罗替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 广泛用于 SCLC 和 NSCLC 的治疗。尽管其在 SCLC 和 NSCLC 中的疗效显著, 但在临床应用中伴随着一定的不良反应。根据相关研究, 安罗替尼的常见不良反应包括高血压、手足综合症、出血、疲劳、恶心和食欲减退等。其中, 高血压是最为常见的副作用, 有研究显示, 其发生率在 13%到 67.7%之间, 且 3 级或 4 级高血压的发生率在 4.8%到 16%之间[9]。此外, 手足综合症的发生率也相对较高, 表现为手掌和脚底的疼痛、红肿和脱皮, 也是安罗替尼的常见反应, 严重时可能导致患者停止用药[10]。另一方面, 出血也是安罗替尼不可忽视的副反应, 其中咯血的发生率是所有出血反应中最高的, 也是最需要关注的, 其次是鼻衄、牙龈出血、喉部出血、上消化道出血等[60]。其他不良反应如腹泻和疲劳, 虽然发生率相对较低, 但也会显著影响患者的治疗依从性和生活质量[11]。

此外, 安罗替尼还可能引发一些罕见的严重不良反应。例如, 有病例报告显示在少数患者中出现了支气管瘘(bronchopleural fistula, BPF)和可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)等严重情况[61][62]。这些不良反应虽然发生率较低, 但一旦出现往往会对患者的治疗和生存质量产生重大影响。BPF 的发生可能与安罗替尼对肿瘤组织的影响和相关组织的脆弱性有关[61]。而 PRES 发生的潜在机制尚不清楚, 但高血压被认为是主要促成因素[62]。

因此, 了解和管理这些不良反应对于优化安罗替尼的临床应用至关重要。

4.2. 不良反应管理策略

针对安罗替尼引发的不良反应, 临床上已制定了一系列管理策略。首先, 对于高血压患者, 建议在治疗过程中定期监测血压, 并根据需要调整抗高血压药物的使用, 以确保血压控制在安全范围内[11][63]。其次, 可以建议患者穿软鞋和袜子、厚手套和合适的靴子以保护他们的手脚预防手足综合症。使用含有尿素的保湿霜可以增强皮肤保护, 建议避免极端温度、经常洗手和保持双手干燥[11]。对于疲劳和恶心, 建议患者采取适当的饮食调整和休息策略, 同时可以使用抗恶心药物来缓解不适感。在接受安罗替尼治疗时, 患者需要进行定期的血液检查, 以监测可能出现的血液学不良反应, 如白细胞减少和血小板减少等[11]。通过这些管理策略, 可以有效降低不良反应的发生率, 提高患者对安罗替尼治疗的耐受性, 从而改善治疗效果和生活质量。

5. 总结和展望

安罗替尼作为一种新兴的抗血管生成治疗药物,在 SCLC 治疗中的应用展现出良好的前景。SCLC 患者对安罗替尼的反应存在异质性,与基因背景、肿瘤微环境及治疗史相关。基于生物标志物(如 KRAS 突变[20])的个体化治疗策略有望提高疗效。联合免疫治疗也可进一步优化临床结局[44] [45] [64]。未来需通过多中心研究和基因组分析推进精准治疗。安罗替尼能够有效抑制肿瘤生长,并提高患者的生存率。然而,随着临床应用的深入,耐药性和不良反应等问题逐渐显现,亟需进一步研究以解决这些挑战。

目前在小细胞肺癌与安罗替尼的研究中仍存在难以忽视的地方。例如,现有的研究多数临床试验样本量较小,缺乏长期随访数据,需要在未来进行大样本、长期随访的研究,从而更加全面、长远地评估安罗替尼在小细胞肺癌患者中的疗效及安全性。同时,我们需要更加关注并优化治疗方案。结合现有的研究数据,探索安罗替尼与其他药物的联合使用,可能会显著提高治疗效果。联合治疗不仅能够克服耐药性的发生,还可能降低单一治疗带来的不良反应,从而改善患者的生活质量。通过对不同组合方案的临床试验,我们有望找到最优治疗策略。

同时,基础研究在这一过程中同样不可或缺。通过对 SCLC 的生物学机制进行更深入的探讨,我们可以识别出相关的生物标志物,从而在个体化治疗中提供更加精准的指导。研究者们应积极探索安罗替尼的作用机制及其对肿瘤微环境的影响,以期为临床应用提供理论支持。

总之,安罗替尼作为一种抗血管生成药物,在 SCLC 治疗中显示出良好的应用前景。当前证据支持其可抑制肿瘤生长并延长患者生存。然而,耐药性和不良反应仍是临床面临的挑战。未来研究应致力于探索联合治疗策略、阐明耐药机制、优化用药方案,并推动基于生物标志物的个体化治疗。通过跨学科合作和深入的基础与临床研究,安罗替尼有望为 SCLC 患者带来新的治疗希望。

参考文献

- [1] 刘通, 徐健, 许凝. CIK 细胞免疫治疗联合化疗治疗广泛期 SCLC 一例[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(3): 218-221.
- [2] Yuan, J., Cheng, F., Xiao, G., Wang, X. and Fan, H. (2022) Efficacy and Safety of Anlotinib in the Treatment of Small Cell Lung Cancer: A Real-World Observation Study. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 917089. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.917089>
- [3] Zhang, Y., Jia, B., Li, J. and Xu, X. (2020) Anlotinib in Treatment of an Elderly Patient with Recurrent Advanced SCLC. *Tumori Journal*, **106**, NP36-NP40. <https://doi.org/10.1177/0300891619900673>
- [4] Yang, S., Zhang, W., Chen, Q. and Guo, Q. (2020) Clinical Investigation of the Efficacy and Safety of Anlotinib with Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer as Third-Line Therapy: A Retrospective Study. *Cancer Management and Research*, **12**, 10333-10340. <https://doi.org/10.2147/cmar.s280096>
- [5] Wang, N., Zhao, L., Zhang, D. and Kong, F. (2022) Efficacy and Safety of Anlotinib as Maintenance Therapy after Induction Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Anti-Cancer Drugs*, **34**, 558-562. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001488>
- [6] Gao, T., Zhao, P., He, X., Zhao, M., Shang, Y. and Si, X. (2024) A Meta-Analysis Assessing the Therapeutic Efficacy and Safety of Anlotinib in Combination with Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Pharmacology*, **110**, 231-253. <https://doi.org/10.1159/000542769>
- [7] Du, Y., Liu, X., Si, X., Zhang, X., Zhou, J., Wang, Y., et al. (2024) Comparative Efficacy and Safety of Anlotinib and Topotecan as Second-Line Treatment in Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Translational Lung Cancer Research*, **13**, 1518-1529. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-274>
- [8] Muntean, C., Solomon, A., Cipaian, R.C., Vonica, R.C., Butuca, A., Gaborean, V., et al. (2025) The Efficacy and Safety of Anlotinib in the Treatment of Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 338. <https://doi.org/10.3390/jcm14020338>
- [9] Lv, B., Chen, J. and Liu, X. (2022) Anlotinib-Induced Hypertension: Current Concepts and Future Prospects. *Current Pharmaceutical Design*, **28**, 216-224. <https://doi.org/10.2174/1381612827666211006145141>
- [10] Xu, H., Liang, Y., Tang, W., Yang, X. and Du, X. (2024) Efficacy and Safety of Anlotinib Combined with S-1 as a Third- or Later-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China: A Systematic Review and Meta-Analysis.

- Oncology Letters*, **28**, Article No. 613. <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14746>
- [11] Wang, G., Wang, Y., Jin, C. and Sun, X. (2025) Off-label Use of Anlotinib in Malignancies' Treatment: Efficacy and Management of Adverse Reactions. *Pharmacological Reports*, **77**, 392-408. <https://doi.org/10.1007/s43440-025-00700-1>
- [12] Li, T., Qian, Y., Zhang, C., Uchino, J., Provencio, M., Wang, Y., *et al.* (2021) Anlotinib Combined with Gefitinib Can Significantly Improve the Proliferation of Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer *in Vitro* and *in Vivo*. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 1873-1888. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-192>
- [13] Shen, G., Zheng, F., Ren, D., Du, F., Dong, Q., Wang, Z., *et al.* (2018) Anlotinib: A Novel Multi-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor in Clinical Development. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0664-7>
- [14] Li, J., Zhang, D., Liu, Z., Wang, Y., Li, X., Wang, Z., *et al.* (2023) The Combined Effect and Mechanism of Antiangiogenic Drugs and PD-L1 Inhibitor on Cell Apoptosis in Triple Negative Breast Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **11**, 83-83. <https://doi.org/10.21037/atm-22-6446>
- [15] Lin, B., Song, X., Yang, D., Bai, D.S., Yao, Y.Y. and Lu, N. (2020) Anlotinib Inhibits Angiogenesis via Suppressing the Activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1. *Gene*, **654**, 77-86.
- [16] Li, S. and Wang, H. (2023) Research Progress on Mechanism and Management of Adverse Drug Reactions of Anlotinib. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 3429-3437. <https://doi.org/10.2147/dddt.s426898>
- [17] Li, J., Cao, P., Chen, Y., Wang, J., Sun, X., Chen, R., *et al.* (2022) Anlotinib Combined with the PD-L1 Blockade Exerts the Potent Anti-Tumor Immunity in Renal Cancer Treatment. *Experimental Cell Research*, **417**, Article ID: 113197. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113197>
- [18] Zhao, X., Zhao, R., Wen, J., Zhang, X., Wu, S., Fang, J., *et al.* (2022) Anlotinib Reduces the Suppressive Capacity of Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells and Potentiates the Immune Microenvironment Normalization Window in a Mouse Lung Cancer Model. *Anti-Cancer Drugs*, **34**, 1018-1024. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001481>
- [19] Yang, Y., Li, L., Jiang, Z., Wang, B. and Pan, Z. (2020) Anlotinib Optimizes Anti-Tumor Innate Immunity to Potentiate the Therapeutic Effect of PD-1 Blockade in Lung Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 2523-2532. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02641-5>
- [20] Hu, H., Liu, Y., Tan, S., Xie, X.X., He, J., Luo, F., *et al.* (2020) Anlotinib Exerts Anti-Cancer Effects on Kras-Mutated Lung Cancer Cell through Suppressing the MEK/ERK Pathway. *Cancer Management and Research*, **12**, 3579-3587. <https://doi.org/10.2147/cmar.s243660>
- [21] Tang, X., Zheng, Y., Jiao, D., Chen, J., Liu, X., Xiong, S., *et al.* (2021) Anlotinib Inhibits Cell Proliferation, Migration and Invasion via Suppression of C-Met Pathway and Activation of ERK1/2 Pathway in H446 Cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **21**, 747-755. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200718235748>
- [22] Tang, H., You, T., Ge, H., Gao, J., Wang, Y., Bai, C., *et al.* (2024) Anlotinib May Enhance the Efficacy of Anti-Pd1 Therapy by Inhibiting the AKT Pathway and Promoting the Apoptosis of CAFs in Lung Adenocarcinoma. *International Immunopharmacology*, **133**, Article ID: 112053. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112053>
- [23] Jiang, Z., Sun, X., Li, Y., Wang, J., Wang, C., Pan, Z., *et al.* (2025) Anlotinib Induced Ferroptosis through the P53/xCT/GPX4 Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Oncology*, **53**, Article ID: 102289. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102289>
- [24] Xia, X., Pi, W., Lan, Y., Wu, X., Lv, D., Meng, Y., *et al.* (2022) Synergistic Antitumor Effects of Anlotinib Combined with Oral 5-Fluorouracil/S-1 via Inhibiting Src/AKT Signaling Pathway in Small-Cell Lung Cancer. *Analytical Cellular Pathology*, **2022**, Article ID: 4484211. <https://doi.org/10.1155/2022/4484211>
- [25] Han, D., Zhang, J., Bao, Y., Liu, L., Wang, P. and Qian, D. (2022) Anlotinib Enhances the Antitumor Immunity of Radiotherapy by Activating cGAS/STING in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 468. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01256-2>
- [26] Yuan, M., Zhai, Y., Men, Y., Zhao, M., Sun, X., Ma, Z., *et al.* (2022) Anlotinib Enhances the Antitumor Activity of High-Dose Irradiation Combined with Anti-PD-1 by Potentiating the Tumor Immune Microenvironment in Murine Lung Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 5479491. <https://doi.org/10.1155/2022/5479491>
- [27] Su, Y., Luo, B., Lu, Y., Wang, D., Yan, J., Zheng, J., *et al.* (2021) Anlotinib Induces a T Cell-Inflamed Tumor Microenvironment by Facilitating Vessel Normalization and Enhances the Efficacy of PD-1 Checkpoint Blockade in Neuroblastoma. *Clinical Cancer Research*, **28**, 793-809. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-2241>
- [28] Jiang, H., Li, W., Zhang, B., Gong, Q. and Qie, H. (2021) Efficacy and Safety of Anlotinib Monotherapy as Third-Line Therapy for Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Exploratory Study. *International Journal of General Medicine*, **14**, 7625-7637. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s334436>
- [29] Cheng, Y., Han, B., Li, K., *et al.* (2020) Effect of Anlotinib as A third- or Further-Line Therapy in Advanced Non-Small

- Cell Lung Cancer Patients with Different Histologic Types: Subgroup Analysis in the ALTER0303 Trial. *Cancer Medicine*, **9**, 2621-2630.
- [30] Cheng, Y., Wang, Q., Li, K., Shi, J., Liu, Y., Wu, L., *et al.* (2021) 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. *British Journal of Cancer*, **125**, 366-371. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01356-3>
- [31] Yang, S., Zhang, Z. and Wang, Q. (2019) Emerging Therapies for Small Cell Lung Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0736-3>
- [32] Liu, Y., Cheng, Y., Li, K., Shi, J., Liu, Y., Wu, L., *et al.* (2021) Effect of Prior Thoracic Radiotherapy on Prognosis in Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Anlotinib: A Subgroup Analysis of the ALTER 1202 Trial. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 3793-3806. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-632>
- [33] Shi, J., Cheng, Y., Wang, Q., Li, K., Wu, L., Han, B., *et al.* (2022) Anlotinib as Third- or Further-Line Therapy for Short-Term Relapsed Small-Cell Lung Cancer: Subgroup Analysis of a Randomized Phase 2 Study (ALTER1202). *Frontiers of Medicine*, **16**, 766-772. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0916-8>
- [34] Cheng, Y., Wang, Q., Li, K., Shi, J., Wu, L., Han, B., *et al.* (2021) Anlotinib for Patients with Small Cell Lung Cancer and Baseline Liver Metastases: A Post Hoc Analysis of the ALTER 1202 Trial. *Cancer Medicine*, **11**, 1081-1087. <https://doi.org/10.1002/cam4.4507>
- [35] Cheng, Y., Wang, Q., Li, K., Shi, J., Han, B., Wu, L., *et al.* (2023) Third-line or above Anlotinib in Relapsed and Refractory Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases: A Post Hoc Analysis of ALTER1202, a Randomized, Double-Blind Phase 2 Study. *Cancer Innovation*, **2**, 181-190. <https://doi.org/10.1002/cai2.43>
- [36] Chen, Q., Li, Y., Zhang, W., Wang, C., Yang, S. and Guo, Q. (2021) Safety and Efficacy of ICI Plus Anlotinib vs. Anlotinib Alone as Third-Line Treatment in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **148**, 401-408. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03858-2>
- [37] Kong, F., Wang, Z., Wang, N., *et al.* (2023) Maintenance Anlotinib Improves the Survival Prognosis of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Single-Arm, Prospective, Phase II Study. *American Journal of Cancer Research*, **13**, 3679-3685.
- [38] Kong, T., Chen, L., Zhao, X., Duan, F., Zhou, H., Wang, L., *et al.* (2022) Anlotinib Plus Etoposide and Cisplatin/Carboplatin as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC): A Single-Arm, Phase II Study. *Investigational New Drugs*, **40**, 1095-1105. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01279-7>
- [39] Zheng, H., Jiang, A., Gao, H., Liu, N., Zheng, X., Fu, X., *et al.* (2022) The Efficacy and Safety of Anlotinib in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Real-World Study. *Cancer Management and Research*, **14**, 2273-2287. <https://doi.org/10.2147/cmar.s364125>
- [40] Wu, Y., Zhou, X., Zhao, W., Wang, Q., Han, Z., Wang, L., *et al.* (2023) Therapeutic Effectiveness of Anlotinib Combined with Etoposide in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Single-Arm, Phase II Trial. *Investigational New Drugs*, **41**, 825-833. <https://doi.org/10.1007/s10637-023-01398-9>
- [41] Peng, Y., Wu, D., Tang, J. and Li, X. (2025) Efficacy and Safety of Anlotinib and PD-1/L1 Inhibitors as Maintenance Therapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Achieved Stable-Disease after First-Line Treatment with Chemotherapy and Immunotherapy: A Retrospective Study. *Cancer Control*, **32**. <https://doi.org/10.1177/10732748251318383>
- [42] Ma, J., Ma, X., Zhang, W., Hu, S., Zang, R., Wu, X., *et al.* (2025) Anlotinib as Maintenance Therapy after First-Line Chemotherapy Combined with Consolidation Radiation for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **24**. <https://doi.org/10.1177/15330338251317571>
- [43] Zhang, J., Wu, Z., Wang, S., Sun, Y., Wu, J., Wang, D., *et al.* (2025) Efficacy of PD-(L)1 Inhibitors plus Anlotinib in the Second-Line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 1070. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14458-5>
- [44] Ying, X., Shi, Z., Shao, R., You, G. and Song, Z. (2024) Correction: Efficacy and Safety Analysis of Anlotinib in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors for Second-Line and Subsequent Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Neoplasma*, **71**, 509-509. https://doi.org/10.4149/neo_2024_231104n572cor
- [45] Gao, G., Sun, M., Yang, Z., Li, J., Ji, H. and Yu, G. (2025) Combining Immunotherapy with Anlotinib in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Analysis of Efficacy and Safety. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **24**. <https://doi.org/10.1177/15330338251329248>
- [46] Cheng, Y., Chen, J., Zhang, W., Xie, C., Hu, Q., Zhou, N., *et al.* (2024) Benmelstobart, Anlotinib and Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase 3 Trial. *Nature Medicine*, **30**, 2967-2976. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03132-1>
- [47] Fatehi Hassanabad, A. and MacQueen, K.T. (2020) Molecular Mechanisms Underlining the Role of Metformin as a Therapeutic Agent in Lung Cancer. *Cellular Oncology*, **44**, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00570-0>

- [48] Storozhuk, Y., Hopmans, S.N., Sanli, T., Barron, C., Tsiani, E., Cutz, J., *et al.* (2013) Metformin Inhibits Growth and Enhances Radiation Response of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) through ATM and AMPK. *British Journal of Cancer*, **108**, 2021-2032. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.187>
- [49] Luo, Z., Chen, W., Wu, W., Luo, W., Zhu, T., Guo, G., *et al.* (2019) Metformin Promotes Survivin Degradation through AMPK/PKA/GSK-3 β -axis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 11890-11899. <https://doi.org/10.1002/jcb.28470>
- [50] Alimova, I.N., Liu, B., Fan, Z., Edgerton, S.M., Dillon, T., Lind, S.E., *et al.* (2009) Metformin Inhibits Breast Cancer Cell Growth, Colony Formation and Induces Cell Cycle Arrest *In Vitro*. *Cell Cycle*, **8**, 909-915. <https://doi.org/10.4161/cc.8.6.7933>
- [51] Dowling, R.J., Goodwin, P.J. and Stambolic, V. (2011) Understanding the Benefit of Metformin Use in Cancer Treatment. *BMC Medicine*, **9**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-33>
- [52] Chen, Y. and Wang, X. (2024) Advances in Research on the Anticancer Properties and Mechanisms of Metformin in Lung Cancer. *British Journal of Hospital Medicine*, **85**, 1-14. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0349>
- [53] Zhu, Z., Jiang, T., Suo, H., Xu, S., Zhang, C., Ying, G., *et al.* (2021) Metformin Potentiates the Effects of Anlotinib in NSCLC via AMPK/mTOR and Ros-Mediated Signaling Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 712181. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.712181>
- [54] Xia, H., Tai, X., Cheng, W., Wu, Y., He, D., Wang, L., *et al.* (2025) Metformin Inhibits the Growth of SCLC Cells by Inducing Autophagy and Apoptosis via the Suppression of EGFR and AKT Signalling. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 6081. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87537-z>
- [55] Cao, X., Wen, Z., Wang, X., Li, Y., Liu, K. and Wang, X. (2017) The Clinical Effect of Metformin on the Survival of Lung Cancer Patients with Diabetes: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Retrospective Studies. *Journal of Cancer*, **8**, 2532-2541. <https://doi.org/10.7150/jca.19750>
- [56] Han, B., Zhang, B., Zhong, R., Shi, C., Chu, T., Zhang, W., *et al.* (2024) MA17.07 Durvalumab Plus Anlotinib versus Durvalumab as Maintenance Treatment in ES-SCLC (DURABLE): A Randomized, Phase 2 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, S125-S126. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.225>
- [57] Qu, X. (2026) A Single-Arm, Phase II Study of Sacituzumab Tirumotecan Combined with Anlotinib in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer after Failure of PD-(L)1 Inhibitor plus Chemotherapy (Registry No. NCT07388875) [Clinical Trial Registration]. ClinicalTrials.gov. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT07388875>
- [58] Lu, J., Xu, W., Qian, J., Wang, S., Zhang, B., Zhang, L., *et al.* (2019) Transcriptome Profiling Analysis Reveals That CXCL2 Is Involved in Anlotinib Resistance in Human Lung Cancer Cells. *BMC Medical Genomics*, **12**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0482-y>
- [59] Zhang, L., Lu, J., Liu, R., Hu, M., Zhao, Y., Tan, S., *et al.* (2020) Chromatin Accessibility Analysis Reveals That TFAP2A Promotes Angiogenesis in Acquired Resistance to Anlotinib in Lung Cancer Cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 1357-1365. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0421-7>
- [60] 正大天晴药业集团股份有限公司. 盐酸安罗替尼胶囊说明书[EB/OL]. 2022-04-08. <https://www.cttg.com/product/zhongliu-detail-25405.htm>, 2023-03-13.
- [61] Deng, P., Hu, C., Li, Y., *et al.* (2020) Bronchial Fistula: Rare Complication of Treatment with Anlotinib. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **23**, 858-865.
- [62] Nan, D., Yin, X., Ma, D., Jiang, X., Wu, B. and Feng, J. (2021) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated with Anlotinib: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 546481. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.546481>
- [63] Cohen, J.B., Brown, N.J., Brown, S., Dent, S., van Dorst, D.C.H., Herrmann, S.M., *et al.* (2023) Cancer Therapy-Related Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*, **80**, e46-e57. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000224>
- [64] Lu, J., Shi, Q., Zhang, L., Wu, J., Lou, Y., Qian, J., *et al.* (2019) Integrated Transcriptome Analysis Reveals KLK5 and L1CAM Predict Response to Anlotinib in NSCLC at 3rd Line. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 886. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00886>