

# 安罗替尼联合免疫治疗在非小细胞肺癌中的研究进展及临床应用价值

高雅辰, 贺 勇\*

重庆医科大学附属永川医院检验科, 重庆

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月23日

## 摘 要

近年来, 以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫治疗显著改善了晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的生存预后。然而, 临床实践中仍有相当比例的患者面临原发性或获得性耐药问题, 同时存在疗效异质性明显、免疫相关不良反应管理复杂等挑战, 需探索新的联合治疗策略以突破现有治疗瓶颈。抗血管生成药物与免疫检查点抑制剂的协同应用, 为克服上述局限提供了新的临床思路。安罗替尼作为我国自主研发的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 除具有经典抗血管生成作用外, 还可通过诱导肿瘤血管正常化、缓解局部缺氧、增强CD8<sup>+</sup>T细胞浸润以及调控癌症相关成纤维细胞等间质成分, 实现对免疫抑制性肿瘤微环境的多维干预。本文系统综述安罗替尼联合免疫治疗在NSCLC中的作用机制、优势人群特征及生物标志物研究进展, 重点总结其在后线挽救、一线治疗、维持治疗及围手术期等不同治疗场景中的临床研究证据, 并对安全性特征与个体化剂量优化策略进行讨论, 以期对NSCLC精准治疗提供参考。

## 关键词

安罗替尼, 免疫治疗, 非小细胞肺癌, 抗血管生成, 肿瘤微环境, 联合治疗

## Recent Advances and Clinical Value of Anlotinib Combined with Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Yachen Gao, Yong He\*

Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

\*通讯作者。

## Abstract

In recent years, immunotherapy represented by PD-1/PD-L1 inhibitors has significantly improved the survival outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, a considerable proportion of patients still develop primary or acquired resistance in clinical practice, accompanied by significant heterogeneity in treatment response and challenges in managing immune-related adverse events. Therefore, there is an urgent need to explore novel combination strategies to overcome current therapeutic limitations. The synergistic application of anti-angiogenic agents and immune checkpoint inhibitors offers a promising clinical approach to address these constraints. Anlotinib, a domestically developed multi-target tyrosine kinase inhibitor, not only possesses classical anti-angiogenic effects but also achieves multidimensional intervention of the immunosuppressive tumor microenvironment by inducing tumor vascular normalization, alleviating local hypoxia, enhancing CD8<sup>+</sup> T cell infiltration, and regulating stromal components such as cancer-associated fibroblasts. This review systematically summarizes the mechanisms of action, characteristics of potentially beneficial populations, and biomarker research progress of anlotinib combined with immunotherapy in NSCLC. It focuses on clinical evidence from different treatment settings including later-line salvage therapy, first-line treatment, maintenance therapy, and perioperative treatment, and discusses safety profiles and individualized dose optimization strategies, aiming to provide references for precision treatment of NSCLC.

## Keywords

Anlotinib, Immunotherapy, Non-Small Cell Lung Cancer, Anti-Angiogenesis, Tumor Microenvironment, 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. 引言

非小细胞肺癌约占全部肺癌病例的 85%，其治疗模式的持续演进始终是胸部肿瘤领域的重要议题。近年来，PD-1/PD-L1 抑制剂的应用显著改变了晚期 NSCLC 的治疗格局，KEYNOTE-024、CheckMate-227 等研究相继确立了免疫单药或联合化疗在一线治疗中的地位。然而，临床实践显示，免疫治疗单药的客观缓解率仍然有限，且相当一部分患者在治疗过程中出现获得性耐药，中位无进展生存期往往难以长期维持[1] [2]。因此，如何突破免疫耐药、扩大获益人群，已成为当前研究的重点方向。

肿瘤血管系统的异常不仅表现为血管迂曲、通透性增高和灌注不均，更可通过造成局部缺氧、酸性代谢产物堆积以及招募调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞等途径，形成不利于效应 T 细胞浸润的免疫抑制性微环境[3]-[5]。在这一背景下，以 VEGF 信号通路异常激活为核心的肿瘤血管生成，被认为是塑造免疫“冷”肿瘤的重要驱动因素之一。

安罗替尼是我国自主研发的口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，其靶点谱覆盖 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR $\alpha/\beta$  及 c-Kit 等多个关键信号节点。该药物不仅能够抑制肿瘤血管新生，还可能通过影响肿瘤间质重塑及免疫微环境，呈现“抗血管生成 + 免疫调节”的双重作用特征。ALTER0303 研究证实，安

罗替尼单药用于晚期 NSCLC 三线及以上治疗可显著改善患者生存结局[6], 为其进一步联合免疫治疗奠定了临床基础。当前, 安罗替尼联合 PD-1/PD-L1 抑制剂已成为国内 NSCLC 领域值得关注的研究方向之一。

## 2. 安罗替尼联合免疫治疗的机制基础

### 2.1. 肿瘤血管异常与免疫抑制微环境

肿瘤血管系统的结构异常, 如内皮细胞连接不完整、周细胞覆盖缺失及基底膜破坏, 可引发血流灌注紊乱和氧气供应障碍, 导致肿瘤局部出现持续性缺氧。缺氧微环境进一步激活 HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$  信号轴, 通过级联反应产生一系列免疫抑制效应: 一方面上调 PD-L1 表达, 另一方面促进调节性 T 细胞及髓源性抑制细胞的募集, 同时抑制 NK 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤功能[7]。由此可见, 缺氧是连接肿瘤血管异常与免疫抑制的关键桥梁[7]。

### 2.2. 血管正常化与联合治疗协同机制

根据“血管正常化”理论, 适度抑制 VEGF/VEGFR 信号通路可诱导肿瘤血管结构和功能向正常状态转化, 表现为血管渗漏减少、间质压力下降及灌注改善[8][9]。这些变化不仅减轻了肿瘤局部的缺氧程度, 也降低了效应免疫细胞进入肿瘤组织的物理屏障, 从而增强免疫治疗的疗效[8][9]。在临床研究中, 部分接受安罗替尼治疗的患者疾病控制时间延长、症状改善, 这可能与血管正常化后免疫细胞浸润增强有关。但这些推测多基于理论推断, 目前缺乏动态影像学、组织免疫组化或空间转录组学证据直接证实血管正常化与免疫疗效提升的因果关系, 该机制仍需进一步转化医学研究验证。

### 2.3. 安罗替尼多靶点抑制对免疫微环境的调控

与单靶点抗血管生成药物相比, 安罗替尼的多靶点抑制特征使其对肿瘤微环境具有更全面的调控作用。VEGFR 抑制主要参与血管新生阻断和血管正常化; FGFR/PDGFR 抑制则可能影响癌症相关成纤维细胞活化、肿瘤间质重塑及血管成熟; c-Kit 信号抑制可能进一步干预肿瘤干细胞相关的免疫逃逸过程[10][11]。因此, 安罗替尼在改善肿瘤微环境方面可能较单靶点药物具有更丰富的生物学效应。从临床疗效推测, 这种多靶点作用可能是其在免疫经治患者中能观察到缓解率和生存获益的重要基础; 但目前临床研究未对不同靶点通路生物学变化分层分析, 缺乏“特定通路调控-特定疗效人群”的直接证据。

### 2.4. 免疫微环境重塑的关键通路

近年来, 随着单细胞测序和空间转录组技术的发展, 安罗替尼调控肿瘤免疫微环境的作用机制逐步得到阐明。现有研究提示, 其至少涉及以下几个关键通路(表 1)。

首先, 安罗替尼可诱导肿瘤细胞分泌 CCL5, 从而促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞向肿瘤部位浸润; 当阻断 CCL5 或耗竭 CD8<sup>+</sup>T 细胞后, 其与 PD-1 抑制剂的协同抗肿瘤效应明显减弱, 提示 CCL5-CD8<sup>+</sup>T 细胞轴是重要机制之一[10]。其次, 安罗替尼可通过抑制 AKT/mTOR 相关通路诱导癌症相关成纤维细胞凋亡, 减弱其对免疫抑制因子的分泌和对免疫细胞浸润的阻碍, 从而降低肿瘤间质屏障[12][13]。此外, 安罗替尼还可能调节肿瘤相关巨噬细胞及中性粒细胞等髓系细胞的功能状态, 减轻免疫抑制微环境[13][14]。缺氧相关代谢重编程及组蛋白乳酸化也被认为参与髓系细胞免疫抑制表型形成, 提示安罗替尼在改善缺氧后可能对该过程产生间接影响[14]。值得注意的是, 上述机制在基础研究中已充分验证, 但临床层面缺乏系统性转化医学证据。如临床研究较少同步评估治疗前后肿瘤组织内 CCL5 表达、CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润程度或 CAF 数量变化, 也缺乏 AKT/mTOR 通路活性动态监测数据。因此, 当前“机制解释疗效”证据链不完整, 机制多停留在实验研究层面, 未形成“机制变化-生物标志物-临床结局”直接对应关系。未来研究应在

临床试验中嵌入转化医学子研究, 通过组织活检等手段, 验证关键通路在患者体内真实情况及与疗效定量关联, 实现机制研究与临床证据有机整合。

综上, 安罗替尼可通过多重作用参与肿瘤免疫微环境重塑, 为与免疫检查点抑制剂协同治疗提供理论依据。然而, 这些机制目前主要源于基础研究证据, 在临床患者中动态验证不充分, 需结合后续临床研究进一步验证, 并探讨与疗效关联。

**Table 1.** Main mechanisms of anlotinib in regulating the tumor immune microenvironment

**表 1.** 安罗替尼调控肿瘤免疫微环境的主要机制

作用靶点/通路	主要作用对象	机制要点	代表性文献
VEGFR/FGFR/PDGFR	肿瘤血管与效应 T 细胞	诱导血管正常化, 促进免疫细胞浸润	[10] [11]
CCL5-CD8 <sup>+</sup> T 细胞轴	CD8 <sup>+</sup> T 细胞	诱导 CCL5 表达, 增强 CD8 <sup>+</sup> T 细胞募集	[10]
AKT/mTOR 通路	癌症相关成纤维细胞	促进 CAF 凋亡, 解除免疫抑制屏障	[12] [13]
髓系细胞相关通路	巨噬细胞/中性粒细胞	调节免疫抑制性髓系细胞功能	[13] [14]

### 3. 优势人群特征与疗效差异

#### 3.1. 基于免疫治疗史的人群分层

既往免疫治疗史是影响后续联合治疗疗效的重要因素。Dou 等在回顾性研究中纳入既往接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后进展的晚期 NSCLC 患者, 结果显示, 安罗替尼联合 PD-1 抑制剂方案可取得 23.9% 的客观缓解率和 85.1% 的疾病控制率, 中位 PFS 为 6.1 个月, 中位 OS 为 16.5 个月[15]。这提示即使在免疫治疗失败后, 抗血管生成药物的介入仍可能通过重塑肿瘤微环境, 部分恢复或增强免疫治疗敏感性。

真实世界研究进一步表明, 安罗替尼相关治疗方案在既往 ICI 治疗失败患者中的中位 PFS 可达 6.3 个月, 中位 OS 为 16.1 个月[16]。此外, 在免疫治疗不耐受患者中, 该联合方案同样显示出一定生存获益[15]。这些结果提示, 安罗替尼可能在一定程度上逆转免疫耐药, 为免疫经治患者提供后续治疗选择。从机制层面分析, 这可能与其“血管正常化”作用密切相关——通过改善肿瘤局部缺氧、降低物理屏障, 使效应 T 细胞得以重新浸润肿瘤组织, 从而部分恢复免疫治疗敏感性[8] [10]。

#### 3.2. 驱动基因状态与治疗反应

驱动基因状态在安罗替尼联合免疫治疗的疗效差异中扮演着重要角色。EGFR 突变型 NSCLC 由于免疫原性较低, 通常对 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗呈现较弱应答[17]。然而, 现有研究显示, 对于 EGFR-TKI 耐药且后续化疗失败的 EGFR 突变晚期患者, 安罗替尼联合免疫治疗可带来 PFS 和 OS 的延长趋势, 其作用机制可能与安罗替尼介导的肿瘤血管正常化及免疫细胞浸润增强有关[17] [18]。具体而言, 安罗替尼可能通过缓解 EGFR 突变肿瘤中常见的缺氧状态, 上调肿瘤细胞的抗原提呈能力, 并促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞向肿瘤局部募集, 从而部分克服该类肿瘤固有的低免疫原性[10] [17]。

在 KRAS 突变亚群中, 临床前研究证实安罗替尼可增强 KRAS-G12C 抑制剂的抗肿瘤效应, 为该类患者的联合治疗提供了理论依据[19]。目前, 针对 ALK、ROS1 等其他驱动基因亚型的证据积累相对有限, 仍需更多高质量临床研究进一步阐明。

#### 3.3. 临床病理特征对疗效的影响

PD-L1 表达水平、组织学类型及转移部位等临床病理因素均可能影响联合治疗效果。部分研究提示,

PD-L1 高表达患者可能更易从联合治疗中获益, 但 PD-L1 阴性患者在高肿瘤突变负荷等特定背景下也可能获得持续应答[20]。这一现象提示, 在安罗替尼参与微环境重塑后, 肿瘤的免疫原性可能发生变化——安罗替尼通过改善缺氧、下调免疫抑制细胞功能, 可能使原本“冷”的肿瘤向“热”肿瘤转化, 从而突破 PD-L1 表达对疗效的限制[10] [14]。在组织学类型方面, 腺癌患者在部分研究中显示出较好的响应趋势[21]。对于脑转移和肝转移等特殊转移部位, 安罗替尼仍可能带来一定 PFS 获益, 但其疗效可能受到肿瘤负荷及局部微环境特征的影响[21] [22]。

## 4. 生物标志物研究进展

### 4.1. 免疫相关预测标志物

PD-L1 表达及肿瘤突变负荷是当前常用的免疫治疗预测标志物。然而, 在安罗替尼联合免疫治疗场景下, 传统标志物的预测价值可能并不完全稳定。Li 等报道的病例提示, 即使 PD-L1 阴性, 但若患者存在高 TMB, 仍可能从安罗替尼联合免疫治疗中获益[20]。这一现象提示, 在抗血管生成药物参与肿瘤微环境重塑后, 肿瘤免疫原性及其他免疫相关特征可能对疗效预测具有重要意义。

### 4.2. 血管生成相关标志物

VEGF 作为安罗替尼的重要作用靶点之一, 其表达水平与治疗反应密切相关。基线 VEGF 水平较高可能提示肿瘤血管生成活跃, 从而更可能从抗血管生成治疗中获益[23]。此外, 血管生成素-2 等因子动态变化亦可能反映血管正常化状态。未来若能将血管生成相关指标与免疫相关指标联合评估, 可能有助于更准确识别安罗替尼联合治疗的优势人群。

### 4.3. 外周血炎症指标

外周血炎症指标具备采样便捷、可重复检测等优点, 已成为评估肿瘤治疗反应的重要辅助工具。研究显示, 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值及乳酸脱氢酶水平与安罗替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效及患者生存预后密切相关[23]。高基线 NLR 或 PLR 常与较差的预后相关联, 而治疗过程中这些指标的动态变化能够部分反映全身炎症状态及肿瘤负荷的改变, 提示其在安罗替尼联合免疫治疗中可能具有潜在的预测价值[23]。

### 4.4. 新型多组学生物标志物

多组学研究的兴起为阐明联合治疗耐药机制提供了全新视角。现有证据表明, PLA2G4A 高表达可通过诱导 M2 型巨噬细胞极化和 Treg 细胞浸润, 营造不利于 PD-1 抑制剂疗效的免疫抑制微环境; 此外, FLT1 表达上调与肿瘤内皮屏障完整性破坏及 T 细胞跨内皮迁移受阻密切相关[24]。这些发现为识别新型疗效预测标志物及耐药监测靶点提供了重要线索[24]。

## 5. 临床研究证据

### 5.1. 后线治疗中的研究进展

对于一线免疫治疗失败后的晚期 NSCLC 患者, 传统后续治疗方案主要包括化疗单药及支持治疗, 整体疗效有限。近年来, 以安罗替尼为基础的联合治疗在这一人群中展现出较高的应用价值(表 2)。

Dou 等报道, 安罗替尼联合 PD-1 抑制剂用于既往免疫治疗进展患者时, ORR 为 23.9%, DCR 为 85.1%, mPFS 和 mOS 分别为 6.1 个月和 16.5 个月[15]。Fang 等的真实世界研究进一步证实, 在既往 ICI 治疗后患者中, 安罗替尼相关方案的 mPFS 可达 6.3 个月, mOS 为 16.1 个月[16]。Li 等则发现, 安罗替

尼联合多西他赛相较于多西他赛单药可获得更长的 mPFS 及更高的 ORR、DCR [25]。Sun 等的真实世界研究亦提示, 安罗替尼联合免疫治疗在晚期 NSCLC 患者中的 mPFS 可达 10.5 个月[26]。荟萃分析结果显示, ICIs 联合多靶点 TKI 用于二线及以上治疗时, mPFS 约为 5.74 个月, mOS 约为 15.41 个月[27]。

总体而言, 安罗替尼联合治疗在 ICI 经治 NSCLC 患者中显示出较明确的挽救治疗价值, 提示其在免疫耐药后的治疗策略中具有重要意义。

**Table 2.** Key clinical studies of anlotinib-based combination therapy in immunotherapy-treated NSCLC

**表 2.** 安罗替尼联合治疗在免疫经治 NSCLC 中的关键临床研究

研究	患者特征	治疗方案	ORR	DCR	mPFS (月)	mOS (月)	参考文献
Dou 等	既往免疫治疗进展	安罗替尼 + PD-1 抑制剂	23.9%	85.1%	6.1	16.5	[15]
Fang 等	既往 ICI 治疗后	安罗替尼相关方案	24.1%	79.6%	6.3	16.1	[16]
Li 等	既往免疫治疗进展	安罗替尼 + 多西他赛	30.2%	79.1%	6.5	13.5	[25]
Sun 等	晚期 NSCLC	安罗替尼 + 免疫治疗	—	—	10.5	—	[26]
Xu 等	二线及以上汇总分析	ICIs + 多靶点 TKI	26.35%	80.73%	5.74	15.41	[27]

## 5.2. 一线及特殊人群治疗探索

在一线及特殊人群治疗中, 安罗替尼联合免疫治疗亦显示出一定应用潜力。Li 等针对老年晚期 NSCLC 患者开展的研究表明, 安罗替尼联合 PD-1 抑制剂一线治疗的 mPFS 可达 15.87 个月, ORR 为 47.5%, DCR 为 97.5%, 且未观察到明显超出预期的安全性信号[28]。另一项研究显示, 在年龄  $\geq 75$  岁且 PD-L1 TPS  $< 50\%$  的患者中, 该联合方案同样具有治疗活性, mPFS 为 9.8 个月, mOS 为 19.5 个月[29]。

这些结果提示, 对于无法耐受强化化疗联合免疫方案的老年患者或体能状态较差者, 安罗替尼联合免疫治疗可能是值得考虑的替代策略。但现有证据仍以回顾性研究为主, 仍需前瞻性临床研究进一步验证。

## 5.3. 维持治疗研究

维持治疗是延长晚期 NSCLC 患者疾病控制时间的重要阶段。Li 等研究显示, 在一线化疗联合免疫治疗后达到疾病稳定的患者中, 后续给予安罗替尼维持治疗可取得 mPFS 5.0 个月、mOS 10.0 个月及 ORR 28.85% 的结果[30]。Wu 等的回顾性研究进一步提示, 对于一线治疗后达到 SD 的患者, 较早引入安罗替尼可能带来额外的生存获益[31]。

上述结果提示, 安罗替尼维持治疗可能通过持续改善肿瘤血管状态及免疫微环境, 延长疾病控制时间, 但现阶段仍需更高质量研究进行证实。

## 5.4. 围手术期治疗探索

围手术期是安罗替尼联合免疫治疗前移应用的重要领域。新辅助治疗阶段的病理缓解程度与患者长期预后密切相关, 而抗血管生成联合免疫治疗可能通过多重机制提高病理缓解率。

TD-NeoFOUR 研究评估了新辅助信迪利单抗联合安罗替尼及化疗用于可切除 NSCLC 患者的疗效, 结果显示病理完全缓解率为 57.8%, 主要病理缓解率为 66.7%; 中位随访 35.7 个月时, 预估 3 年无事件生存率和 3 年总生存率分别达到 84.3% 和 86.7% [32] [33]。多重免疫组化分析提示, 该方案可显著减少

VEGF 阳性细胞及 Treg 浸润, 并增加 CD8<sup>+</sup>T 细胞及 M1 型巨噬细胞浸润, 支持其在围手术期的进一步研究价值(表 3)。

**Table 3.** Representative studies of anlotinib combined with immunotherapy across different treatment settings

**表 3.** 安罗替尼联合免疫治疗在不同治疗阶段的代表性研究

治疗阶段	研究	方案	关键结果	参考文献
老年一线	Li 等	安罗替尼 + PD-1 抑制剂	mPFS 15.87 个月, ORR 47.5%, DCR 97.5%	[28]
特殊人群一线	Li 等	ICI + 安罗替尼(≥75 岁, PD-L1 < 50%)	mPFS 9.8 个月, mOS 19.5 个月	[29]
维持治疗	Li 等	安罗替尼维持治疗	mPFS 5.0 个月, mOS 10.0 个月	[30]
维持治疗	Wu 等	一线联合治疗后 SD 患者加用安罗替尼	显示一定生存获益	[31]
围手术期	Duan 等	新辅助信迪利单抗 + 安罗替尼 + 化疗	pCR 57.8%, MPR 66.7%	[32]
围手术期随访	Gao 等	TD-NeoFOUR 3 年随访	3 年 EFS 84.3%, 3 年 OS 86.7%	[33]

## 6. 安全性管理与剂量优化

### 6.1. 抗血管生成相关不良反应

安罗替尼常见不良反应包括高血压、蛋白尿、手足皮肤反应及甲状腺功能异常[26]。这些反应多为轻中度, 通常在用药数周内出现, 经对症处理、剂量调整或短暂停药后可缓解。治疗期间应动态监测血压、尿蛋白及甲状腺功能, 以保障用药安全[26]。

### 6.2. 免疫相关不良反应

联合治疗中常见的免疫相关不良反应包括免疫性肺炎、免疫性肝炎、内分泌异常及腹泻等[15] [34]。总体来看, 其谱系与 ICIs 单药治疗相似, 但联合方案增加了临床识别与管理的复杂性。对于 1 级不良反应, 通常可密切观察并给予对症处理; 对于 2 级及以上事件, 需根据受累器官及严重程度考虑暂停免疫治疗, 并给予糖皮质激素等干预措施[34]。

### 6.3. 不良反应叠加与鉴别诊断

安罗替尼与免疫治疗联合应用后, 两类不良反应可能发生叠加, 增加临床鉴别诊断难度。以呼吸系统症状为例, 需鉴别免疫性肺炎、感染、肿瘤进展及药物相关肺损伤; 对于肝功能异常, 则应区分免疫性肝炎、药物性肝损伤及肿瘤相关肝脏受累。临床上建议建立多学科协作机制, 结合影像学、实验室指标动态变化及用药时间窗综合判断, 以提高不良反应处置效率。

### 6.4. 剂量优化与个体化管理

如何在疗效与耐受性之间取得平衡, 是联合治疗长期应用的重要问题。Tan 等的研究显示, 与 12 mg 剂量相比, 8 mg 安罗替尼联合 PD-1 抑制剂时 mPFS 反而更长(8.7 个月 vs 6.7 个月,  $P = 0.016$ ), 且总体不良事件发生率显著降低(55.6% vs 82.6%,  $P = 0.041$ ) [35]。这一结果提示, 较低剂量策略在维持疗效的同时可能改善耐受性(表 4)。

因此, 对于老年患者、体能状态较差或合并基础疾病者, 可考虑以 8 mg 作为起始剂量, 并根据治疗反应和毒性表现动态调整。在后线挽救治疗中, 可根据肿瘤负荷及患者状态选择更适合的剂量; 在维持治疗阶段, 则更应强调治疗连续性和长期耐受性。

**Table 4.** Comparison of efficacy and safety of different doses of anlotinib combined with immune checkpoint inhibitors  
**表 4.** 不同剂量安罗替尼联合免疫检查点抑制剂的疗效与安全性比较

评估指标	8 mg + ICIs 组	12 mg + ICIs 组	P 值	参考文献
中位无进展生存期	8.7 个月	6.7 个月	0.016	[35]
不良事件总体发生率	55.6%	82.6%	0.041	[35]

## 7. 中国研究数据与国际方案比较

### 7.1. 中国临床研究进展

作为国产原研药物,安罗替尼的临床开发和证据积累主要集中于中国人群。从 ALTER0303 研究确立其在三线及以上治疗中的地位,到 TD-NeoFOUR 研究探索其围手术期应用,再到多项真实世界研究验证其联合免疫治疗的潜在价值,安罗替尼的临床循证路径体现出较鲜明的本土化特色。

ALTER0303 研究亚组分析显示,既往抗血管生成治疗并不显著影响安罗替尼疗效,且在肝转移患者中仍可观察到 PFS 获益[22] [36]。围手术期 TD-NeoFOUR 研究则表明,新辅助信迪利单抗联合安罗替尼及化疗可获得较高病理缓解率及较好的长期生存趋势[32] [33]。此外,多项真实世界研究亦提示,安罗替尼联合免疫治疗在中国晚期 NSCLC 患者中具有改善 PFS 的潜力[26] [37]。

### 7.2. 国际抗血管生成联合免疫方案

国际上,抗血管生成联合免疫治疗已成为晚期 NSCLC 的重要研究方向。贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗及化疗已在非鳞 NSCLC 一线治疗中获得重要地位,尤其在 EGFR 突变及肝转移等特定人群中显示出较好的生存获益[38]。雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗在免疫经治人群中的研究也取得了积极结果[39]。此外,仑伐替尼等多靶点 TKI 联合免疫治疗的探索也在持续推进[40]。总体而言,现有国际证据支持抗血管生成与免疫治疗联合这一总体方向,但不同药物的靶点谱及机制差异决定了其具体应用场景并不完全一致。

### 7.3. 安罗替尼的差异化优势

与贝伐珠单抗和雷莫芦单抗等单靶点抗血管生成药物相比,安罗替尼同时抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR 和 c-Kit 等多个靶点,且为口服给药,在长期维持治疗中的便利性和可及性方面具有一定优势[41]。其多靶点作用使其在调控肿瘤血管、间质成分及免疫微环境方面更具综合性;同时,口服给药方式可减少反复静脉输注带来的医疗负担。结合中国原创研究证据较丰富及本土应用经验不断积累,安罗替尼在我国 NSCLC 治疗实践中具有较为鲜明的特色。

## 8. 挑战与未来方向

尽管安罗替尼联合免疫治疗在多个治疗阶段均显示出应用潜力,但要将现有研究结果进一步转化为标准临床实践,仍面临一些挑战。首先,当前多数研究为单臂 II 期试验、回顾性研究或真实世界分析,缺乏大样本、多中心、随机对照研究支持。更为关键的是,现有研究在设计层面有诸多共同不足。例如,对照组多采用异质性高的“研究者选择治疗”或缺乏标准化对照,导致联合治疗增量价值难以明确;主要终点多集中于无进展生存期,缺乏总生存期或长期随访数据,难以全面评估生存获益;分层因素(如 PD-L1 表达、驱动基因状态、既往免疫治疗史及最佳疗效)未充分纳入前瞻性设计,影响结果外推性和亚组分析可靠性。其次,不同研究在入组人群、既往治疗暴露及免疫经治定义等方面存在较大异质性,限制了跨研究比较。再次,目前尚缺乏稳定可靠的生物标志物体系来精准筛选优势人群,临床决策仍较多依赖

经验判断。

未来研究可重点围绕以下方向展开。第一, 进一步明确血管正常化时间窗及其个体差异, 通过动态影像学评估和循环生物标志物监测, 为联合治疗时序优化提供依据。第二, 构建整合 PD-L1、TMB、血管生成指标、外周血炎症指标及多组学数据的复合预测模型, 以提高疗效预测精度。第三, 针对 EGFR 突变、KRAS 突变、老年患者及局部晚期患者等特定亚群, 开展更具针对性的临床研究。第四, 研究设计层面, 优先开展随机对照试验, 合理设置对照组(如标准化疗、安罗替尼单药或免疫单药), 明确联合治疗增量价值; 优先选择 OS 或事件无进展生存(EFS)为关键终点, 样本量估算时充分考虑长期随访统计学效能; 同时, 基线分层纳入 PD-L1 表达、TMB 及既往 ICI 暴露情况, 开展前瞻性转化性研究, 验证机制与疗效因果关联。第五, 进一步完善联合治疗的不良反应管理策略, 提高治疗安全性及可持续性。

## 9. 结论

综上所述, 安罗替尼联合免疫治疗为 NSCLC 全程管理提供了具有一定特色的治疗思路。其协同机制涉及血管正常化、免疫微环境重塑及肿瘤间质调控等多个层面; 在后线挽救、一线治疗、维持治疗及围手术期等不同场景中均积累了较为积极的临床证据, 尤其在免疫经治人群中的挽救治疗价值值得重视。然而, 该策略的进一步推广仍需解决高等级循证证据不足、优势人群筛选不够精准及长期毒性管理有待优化等问题。未来, 随着前瞻性研究和生物标志物驱动治疗策略的不断发展, 安罗替尼联合免疫治疗有望在 NSCLC 精准治疗中发挥更重要作用。

## 参考文献

- [1] Wang, H., Niu, X., Jin, Z., Zhang, S., Fan, R., Xiao, H., *et al.* (2025) Immunotherapy Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer: From Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 250. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03519-z>
- [2] Frisone, D., Friedlaender, A., Addeo, A. and Tsantoulis, P. (2022) The Landscape of Immunotherapy Resistance in NSCLC. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 817548. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.817548>
- [3] Dudley, A.C. and Griffioen, A.W. (2023) Pathological Angiogenesis: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Angiogenesis*, **26**, 313-347. <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09876-7>
- [4] Shaw, P., Dwivedi, S.K.D., Bhattacharya, R., Mukherjee, P. and Rao, G. (2026) VEGF Signaling: Role in Angiogenesis and beyond. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1879**, Article 189079. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189079>
- [5] Yang, T., Xiao, H., Liu, X., Wang, Z., Zhang, Q., Wei, N., *et al.* (2021) Vascular Normalization: A New Window Opened for Cancer Therapies. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 719836. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.719836>
- [6] Han, B., Li, K., Wang, Q., Zhang, L., Shi, J., Wang, Z., *et al.* (2018) Effect of Anlotinib as a Third-Line or Further Treatment on Overall Survival of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ALTER 0303 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **4**, 1569-1572. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3039>
- [7] Wu, Q., You, L., Nepovimova, E., Heger, Z., Wu, W., Kuca, K., *et al.* (2022) Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Hypoxic Tumor Immune Escape. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01292-6>
- [8] Swamy, K., Xiang, T. and Jin, H. (2022) Vascular Normalization and Immunotherapy: Spawning a Virtuous Cycle. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1002957. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1002957>
- [9] Zheng, R., Li, F., Li, F. and Gong, A. (2021) Targeting Tumor Vascularization: Promising Strategies for Vascular Normalization. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 2489-2505. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03701-8>
- [10] Luo, J., Cheng, K., Ji, X., Gao, C., Zhu, R., Chen, J., *et al.* (2024) Anlotinib Enhanced CD8<sup>+</sup> T Cell Infiltration via Induction of CCL5 Improves the Efficacy of PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Lung Cancer. *Cancer Letters*, **591**, Article 216892. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216892>
- [11] Ruan, R., Li, L., Li, X., Huang, C., Zhang, Z., Zhong, H., *et al.* (2023) Unleashing the Potential of Combining FGFR Inhibitor and Immune Checkpoint Blockade for FGF/FGFR Signaling in Tumor Microenvironment. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01761-7>

- [12] 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 112053. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112053>
- [13] Tang, H., You, T., Ge, H., Bai, C., Wang, Y., Sun, Z., *et al.* (2025) Autophagy Inhibition Improves the Efficacy of Anlotinib and PD-1 Inhibitors in the Treatment of NSCLC. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **13**, e010812. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010812>
- [14] Ugolini, A., De Leo, A., Yu, X., Scirocchi, F., Liu, X., Peixoto, B., *et al.* (2025) Functional Reprogramming of Neutrophils within the Brain Tumor Microenvironment by Hypoxia-Driven Histone Lactylation. *Cancer Discovery*, **15**, 1270-1296. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-1056>
- [15] Dou, X.J., Ma, R.Y., Ren, D.W., *et al.* (2024) Effectiveness and Safety of Anlotinib Combined with PD-1 Blockades in Patients with Previously Immunotherapy Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Exploratory Study. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, **15**, 29-40. <https://doi.org/10.2147/ltt.s444884>
- [16] Fang, X.S., Zhang, T.S., Li, S.J., *et al.* (2025) Effectiveness and Safety of Anlotinib-Related Therapeutic Regimens in Patients with Previously Immune Checkpoint Inhibitors-Treated Advanced NSCLC: A Real-World Exploratory Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 7527-7540. <https://doi.org/10.2147/dddt.s535615>
- [17] Chen, Y., Yang, Z., Wang, Y., Hu, M., Zhang, B., Zhang, Y., *et al.* (2021) Pembrolizumab Plus Chemotherapy or Anlotinib vs. Pembrolizumab Alone in Patients with Previously Treated EGFR-Mutant NSCLC. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 671228. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.671228>
- [18] Chen, Y., Liu, H., Hu, N., Wang, Y., Yang, Z., Zhang, J., *et al.* (2023) Survival Benefit of Anlotinib in T790M-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Acquired Osimertinib Resistance: A Multicenter Retrospective Study and Exploratory *In Vitro* Study. *Cancer Medicine*, **12**, 15922-15932. <https://doi.org/10.1002/cam4.6232>
- [19] Liu, H., Zhou, C., Lu, J., Liu, Y., Zou, P., Zhu, L., *et al.* (2025) Anlotinib Enhances the Efficacy of KRAS-G12C Inhibitors through C-Myc/ORC2 Axis Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 356. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07687-w>
- [20] Li, Y., Liu, Y., Qu, Y., Chen, X., Qu, X., Ye, Y., *et al.* (2022) Case Report: Two Cases of Soft-Tissue Sarcomas: High TMB as a Potential Predictive Biomarker for Anlotinib Combined with Toripalimab Therapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 832593. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.832593>
- [21] Gu, D., Yu, H., Ding, N., Xu, J., Qian, P., Zhu, J., *et al.* (2024) A Phase II Study of Anlotinib plus Whole Brain Radiation Therapy for Patients with NSCLC with Multiple Brain Metastases. *Annals of Medicine*, **56**, Article 2401618. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2401618>
- [22] Shen, Y., Lu, J., Hu, F., Qian, J., Zhang, X., Zhong, R., *et al.* (2022) Effect and Outcomes Analysis of Anlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Liver Metastasis: Results from the ALTER 0303 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 1417-1424. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-03964-9>
- [23] Chen, T., Song, C., Liang, G., Xu, X., Wang, C., Zhang, Z., *et al.* (2022) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Their Variations as a Basis for a Prediction Model in Advanced NSCLC Patients Receiving Anlotinib. *Disease Markers*, **2022**, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2022/5879137>
- [24] Zhang, Y. and Chen, Y. (2025) Prediction of the Efficacy and Prognosis of Anlotinib in Lung Cancer Patients Using CT Radiomics. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **24**, Article 15330338251383674. <https://doi.org/10.1177/15330338251383674>
- [25] Li, D.W., Li, Y.D. and Jin, H. (2025) Feasibility and Safety of Anlotinib Plus Docetaxel versus Docetaxel Monotherapy in Patients with Previously Immunotherapy-Treated NSCLC: A Retrospective Exploratory Study. *International Journal of General Medicine*, **18**, 2319-2331. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s521360>
- [26] Sun, L., Zhao, Q., Wang, Y., Wang, Y., Zheng, M., Ding, X., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Anlotinib-Containing Regimens in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Study. *International Journal of General Medicine*, **16**, 4165-4179. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s424777>
- [27] Xu, W., Liao, X., Wang, K. and Shi, T. (2025) Combination of Immune Checkpoint Inhibitors with Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors for Second- or Later-Line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 1724-1739. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2024-1204>
- [28] Li, X., Zhou, Z., Hu, Y. and Chen, H. (2025) Efficacy and Safety of Anlotinib Combined with Immunotherapy as First-Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **17**, 3547-3558. <https://doi.org/10.21037/jtd-2025-236>
- [29] Li, X., Wang, W., Xu, C. and Yuan, Q. (2025) Efficacy and Safety of Immunotherapy Combined with Anlotinib as First-Line Treatment in Older NSCLC Patients with PD-L1 Expression <50%. *Current Cancer Drug Targets*, **25**, 818-828. <https://doi.org/10.2174/0115680096364469250113105648>

- [30] Li, X., Peng, Y., Wu, D., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Anlotinib as Maintenance Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Achieving SD Post First-Line Chemotherapy Combined with Immunotherapy. *Journal of Chemotherapy*, **36**, 412-423.
- [31] Wu, D., Liu, K., Peng, Y., Liu, Y., Tang, J., Lin, X., *et al.* (2025) The Efficacy and Safety of Anlotinib Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Achieved Stable Disease (SD) after Two Cycles of First-Line Chemotherapy Combined with Immunotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Management and Research*, **17**, 2795-2805. <https://doi.org/10.2147/cmar.s539781>
- [32] Duan, H., Shao, C., Luo, Z., Wang, T., Tong, L., Liu, H., *et al.* (2024) Perioperative Sintilimab and Neoadjuvant Anlotinib Plus Chemotherapy for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial (TD-NeoFOUR Trial). *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 296. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01992-0>
- [33] Gao, Z., Mao, Y., Sun, Y., Tong, L., Liu, H., Wang, T., *et al.* (2025) Three-Year Follow-Up of the Phase II Trial for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Perioperative Sintilimab and Neoadjuvant Anlotinib plus Chemotherapy: TD-NeoFOUR Trial. *Thoracic Cancer*, **16**, e70149. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.70149>
- [34] 陈飞帆. PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(8): 412-418.
- [35] Tan, T., Yuan, S., Chu, W., Jiang, J., Chen, M., Xia, Q., *et al.* (2025) Low-Dose Anlotinib Plus Immune Checkpoint Inhibitors Offers Better Efficacy and Safety in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *Anti-Cancer Drugs*, **36**, 408-414. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001701>
- [36] Wang, L., He, Z., Yang, S., Tang, H., Wu, Y., Li, S., *et al.* (2019) The Impact of Previous Therapy Strategy on the Efficacy of Anlotinib Hydrochloride as a Third-Line Treatment on Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Subgroup Analysis of ALTER0303 Trial. *Translational Lung Cancer Research*, **8**, 575-583. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.09.21>
- [37] Wei, J., Zhang, Y., Zheng, Y., Ma, C., Zhao, Q., Wang, Y., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Anlotinib Monotherapy or Combination Therapy in the Treatment of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Real-World Study Conducted in East China. *BMC Pulmonary Medicine*, **25**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03635-8>
- [38] Kuo, H.Y., Khan, K. and Kerbel, R. (2024) Antiangiogenic-Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations: Lessons from Phase III Clinical Trials. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 468-482. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00886-y>
- [39] Reckamp, K., Redman, M., Dragnev, K., *et al.* (2023) Phase II Randomized Study of Ramucirumab and Pembrolizumab versus Standard of Care in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Immunotherapy-Lung-MAP S1800A. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3345-3354.
- [40] Leighl, N., Paz-Ares, L., Abreu, D., *et al.* (2025) LEAP-008: Lenvatinib plus Pembrolizumab for Metastatic NSCLC That Has Progressed after an Anti-PD-1/PD-L1 plus Platinum Chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 678-689.
- [41] Liu, Y., Zhang, T., Jiao, Y., Li, H., Xie, C., Liu, Y., *et al.* (2025) Biomimetic Anlotinib-Loaded FePc-Silicate Nanoparticles for Sonodynamic and Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer via Dual PD-L1 Modulation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **256**, Article 115003. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.115003>