

## 安罗替尼联合化疗二线治疗小细胞肺癌的疗效与安全性的 Meta 分析

周木子, 闫玉莹, 闫 旭, 冀召帅\*

清华大学北京清华长庚医院 药剂科, 北京 102218

**摘要:**目的 系统评价安罗替尼联合化疗二线治疗小细胞肺癌(SCLC)患者的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普生物医学数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data), 检索时限均从建库至 2026 年 4 月 14 日。搜集安罗替尼联合化疗治疗 SCLC 的临床研究。由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 R 4.4.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 项研究, 包括 997 例患者。Meta 分析结果显示, 与单纯化疗相比, 联合治疗在总生存期(OS) [风险比(HR)=0.81, 95% 置信区间(CI) (0.75, 0.88),  $P<0.0001$ ]、客观缓解率(ORR) [比值比(OR)=2.78, 95% CI (2.06, 3.74),  $P<0.0001$ ] 和疾病控制率(DCR) [OR=3.52, 95% CI (2.51, 4.95),  $P<0.0001$ ] 方面均显著优于对照组; 在无进展生存期(PFS) 方面, 联合治疗组的风险更高, 差异有统计学意义[HR=1.17, 95% CI (1.00, 1.36),  $P=0.0438$ ]。安全性方面, 联合治疗组高血压的发生率显著高于对照组[OR=7.13, 95% CI (4.07, 12.52),  $P<0.0001$ ]; 而两组在白细胞减少症[OR=1.13, 95% CI (0.68, 1.87),  $P=0.6371$ ]、血小板减少症[OR=0.89, 95% CI (0.51, 1.55),  $P=0.6811$ ]、胃肠道反应[OR=1.21, 95% CI (0.78, 1.88),  $P=0.4006$ ]及手足综合征[OR=1.88, 95% CI (0.99, 3.56),  $P=0.0544$ ]方面差异均无统计学意义。结论 当前证据表明, 安罗替尼联合化疗可能显著改善 SCLC 患者的 OS、ORR 和 DCR, 但未能改善 PFS, 且高血压风险增加。为安罗替尼联合化疗作为 SCLC 二线治疗提供了新的循证依据, 提示该方案在改善总体疗效方面具有潜在临床价值。

**关键词:** 安罗替尼; 化疗; 小细胞肺癌; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)08-2857-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.021

## Efficacy and safety of anlotinib combined with chemotherapy as second-line treatment for small cell lung cancer: A Meta-analysis

ZHOU Muzi, YAN Yuying, YAN Xu, JI Zhaoshuai

Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of anlotinib combined with chemotherapy as second-line treatment for patients with small cell lung cancer (SCLC). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CBM, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP and Wanfang Data databases were electronically searched to collect clinical studies on anlotinib combined with chemotherapy for SCLC from inception to April 14th, 2026. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed using R 4.4.2 software. **Results** A total of 14 studies involving 997 patients were included. Meta-analysis results showed that compared with chemotherapy alone, combination therapy significantly improved overall survival (OS) [HR = 0.81, 95% CI (0.75, 0.88),  $P < 0.0001$ ], objective response rate (ORR) [OR = 2.78, 95% CI (2.06, 3.74),  $P < 0.0001$ ] and disease control rate (DCR) [OR = 3.52, 95% CI (2.51, 4.95),  $P < 0.0001$ ]; For progression-free survival (PFS), the combination therapy group had a statistically significantly worse outcome, with a higher risk of progression [HR = 1.17, 95% CI (1.00, 1.36),  $P = 0.0438$ ]. In terms of safety, the incidence of hypertension was significantly higher in the combination therapy group compared with the control group [OR = 7.13, 95% CI (4.07, 12.52),  $P < 0.0001$ ]; While there were no significant differences between the two groups in leukopenia [OR = 1.13, 95% CI (0.68, 1.87),  $P = 0.6371$ ], thrombocytopenia [OR =

收稿日期: 2026-03-29

基金项目: 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心慢病管理研究课题(GWJJMB202510041001)

作者简介: 周木子, 副主任药师, 研究方向为药事管理、临床药学。E-mail: zmza00414@btch.edu.cn

\*通信作者: 冀召帅, 副主任药师, 研究方向为临床药学、循证医学。E-mail: jzsa00270@btch.edu.cn

0.89, 95% CI (0.51, 1.55),  $P = 0.681$  1], gastrointestinal reactions [OR = 1.21, 95% CI (0.78, 1.88),  $P = 0.400$  6] and hand-foot syndrome [OR = 1.88, 95% CI (0.99, 3.56),  $P = 0.054$  4]. **Conclusions** Current evidence indicates that anlotinib in combination with chemotherapy may significantly improve OS, ORR, and DCR in SCLC patients; However, it does not improve PFS and is associated with a higher risk of hypertension. This study provides new evidence supporting the use of anlotinib combined with chemotherapy as a second-line treatment for SCLC, indicating that this regimen has potential clinical value in improving overall efficacy.

**Key words:** anlotinib; chemotherapy; small cell lung cancer; systematic review; Meta-analysis

小细胞肺癌 (SCLC) 是一种高度恶性的肺神经内分泌肿瘤, 其临床特征表现为侵袭性强、进展迅速、早期易发生远处转移, 患者总体预后极差<sup>[1]</sup>。尽管 SCLC 对初始化疗较为敏感, 但多数患者在一线铂类化疗后短期内即出现复发或进展, 二线治疗方案选择有限且临床获益不佳, 成为目前临床治疗的难点<sup>[2-3]</sup>。目前, 拓扑替康是广泛应用的二线标准治疗方案, 但其疗效仍有提升空间, 且伴随一定的不良反应<sup>[2]</sup>。尽管免疫检查点抑制剂联合化疗已成为广泛期 SCLC 一线治疗的新标准, 但其在二线治疗中的应用仍处于探索阶段, 现有研究多局限于小样本、回顾性设计, 联合安罗替尼的免疫治疗方案虽有初步疗效, 但仍需更多前瞻性研究验证<sup>[4]</sup>。

安罗替尼作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 已被批准用于 SCLC 三线及以上的治疗, 在改善患者生存结局方面展现出确切疗效<sup>[5-6]</sup>。证据显示 SCLC 患者一线化疗后易出现疾病复发或进展, 二线治疗方案选择有限且临床获益不佳, 成为目前临床治疗的难点<sup>[2,7]</sup>。因此, 将安罗替尼与化疗联合应用于 SCLC 二线治疗, 成为有望提升治疗效果、改善患者预后的潜在策略<sup>[7-8]</sup>。若安罗替尼联合化疗能在二线治疗中显著提高 SCLC 患者的疾病控制率 (DCR) 并延长生存时间, 将为该类患者提供一种安全、有效的临床治疗方案, 进一步优化 SCLC 的治疗策略<sup>[9-10]</sup>。

目前关于安罗替尼联合化疗二线治疗 SCLC 的临床证据存在不一致性。有研究显示, 该联合方案在延长患者无进展生存期 (PFS)、提高 DCR 方面表现出显著优势, 尤其对铂类化疗耐药的患者, 具有明确的临床获益<sup>[2,7]</sup>。既往相关研究多聚焦于安罗替尼单药或多线治疗的整体疗效, 针对二线治疗场景的专项分析较为匮乏, 且未充分明确不同化疗药物 (如伊立替康、依托泊苷) 与安罗替尼联用的疗效差异<sup>[11]</sup>。此外, 这些研究的解读存在一定局限性: 部分纳入研究同时合并免疫治疗等其他干预措施, 难以单独区分化疗与安罗替尼的协同作用<sup>[4,12]</sup>。同时, 现有研究的样本量普遍较小, 多数为单中心、小样本设计,

导致结论的可靠性与外推性受限<sup>[13-14]</sup>。

近年来, 针对安罗替尼联合化疗二线治疗 SCLC 的研究持续涌现, 新增多项临床试验与回顾性队列研究, 累计纳入患者数量较此前显著增加, 为疗效与安全性的评估提供了数据支撑<sup>[7-8]</sup>。1 项研究<sup>[7]</sup>显示, 安罗替尼联合伊立替康方案的客观缓解率 (ORR) 达 62.2%, DCR 达 91.9%, 且毒性反应可控; 但另 1 项研究<sup>[2]</sup>发现, 尽管安罗替尼单药二线治疗的 PFS 显著优于拓扑替康, 总生存期 (OS) 却未显示出统计学差异。鉴于现有证据的矛盾性、既往相关研究在二线治疗的缺失, 以及新研究数据的不断积累, 旨在开展一项系统评价与 Meta 分析, 全面评估安罗替尼联合化疗二线治疗 SCLC 的疗效与安全性, 明确其在 PFS、OS、ORR、DCR、及不良反应等方面的临床价值, 为该类患者的治疗决策提供循证医学证据<sup>[9]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 方法

本研究严格遵循系统评价和荟萃分析首选报告项目 (PRISMA) 指南<sup>[15]</sup>, 并在 PROSPERO 平台完成注册 (注册号 CRD420261347803)。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 研究类型** 本研究纳入国内外公开发表的随机对照试验 (RCT) 或队列研究。

**1.2.2 研究对象** 经病理学 (组织或细胞学) 确诊的 SCLC 患者。

**1.2.3 干预措施** 试验组患者给予安罗替尼联合化疗治疗; 对照组患者给予单纯化疗治疗。

**1.2.4 结局指标** 主要结局指标: PFS、OS、DCR、ORR。次要结局指标: 不良反应, 包括白细胞减少症、血小板减少症、胃肠道反应、高血压、手足综合征。

**1.2.5 排除标准** 排除标准包括: (1) 方案、荟萃分析、综述文章、病例报告、编辑材料、会议报告; (2) 动物实验; (3) 全文无法获取或无法提取数据的文献。

### 1.3 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普生物医学数据库 (VIP) 和万方数据库 (Wanfang Data)。中文检索词包括“安罗替尼”“小细胞肺癌”; 英文检索词包括“anlotinib”“AL3818”“small cell lung carcinoma”等。检索词采用主题词与自由词相结合的方式, 检索时间设定为各数据库建库至 2026 年 4 月 14 日。以 CNKI 为例, 中文检索式: (AB=安罗替尼 OR AB=AL3818) AND (AB=小细胞肺癌 OR AB=SCLC) AND (AB=随机 OR AB=队列 OR AB=临床研究)。以 PubMed 为例, 英文检索策略: #1 “small cell lung carcinoma” [MeSH] OR “small cell lung carcinoma” [Title/Abstract] OR “small cell lung cancer” [Title/Abstract] OR “SCLC” [Title/Abstract]; #2 “Anlotinib” [MeSH] OR “Anlotinib” [Title/Abstract] OR “AL3818” [Title/Abstract]; #3 #1 AND #2; #4 randomized controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type] OR cohort study [MeSH] OR cohort [Title/Abstract] OR retrospective [Title/Abstract] OR prospective [Title/Abstract]; #5 #3 AND #4。

### 1.4 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者根据纳排标准进行文献筛选以及资料提取并交叉核对, 如遇分歧则通过讨论或与第 3 方协商解决。提取数据包括第一作者、发表年份及患者基线特征、干预措施、治疗周期和结局指标等。

### 1.5 纳入研究的偏倚风险分析

对纳入研究的质量采用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具进行评价, 包括随机序列生成、分配隐藏、盲法、研究结局盲法评价、结果数据完整性、选择性报告、其他偏倚来源 7 个方面, 每个条目采用高风险偏倚、低风险偏倚和不清楚进行判断和划分<sup>[16]</sup>。队列研究的质量评估采用纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS)<sup>[17]</sup>, 重点关注 3 个关键维度: 研究人群的选择、组间可比性以及结果测量, 评价内容包括 8 个方面 9 个条目。

### 1.6 统计学方法

所有统计分析均在 R4.4.2 软件中完成。对于二分类变量 (如 ORR、DCR 及不良反应), 采用比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (CI) 作为效应量; 对于生存时间数据 (如 PFS、OS), 则提取风险比 (HR)

及其 95% CI 作为效应量。采用  $I^2$  统计量评估纳入研究间的统计学异质性: 若  $I^2 < 50\%$ , 提示异质性可接受, 采用固定效应模型进行合并; 若  $I^2 \geq 50\%$ , 则提示存在显著异质性, 采用随机效应模型进行分析。对于存在明显临床异质性的指标, 进一步行敏感性分析以探寻异质性来源。通过绘制漏斗图并观察其对称性, 以评估潜在的发表偏倚。同时采用 GRADE 系统对主要结局指标进行证据质量分级, 依据偏倚风险、结果不一致性、间接性、结果不精确性及其他因素 5 个维度进行降级判定, 最终形成高质量、中等质量、低质量三级证据结论。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

根据检索策略检索出 1 898 篇文献, 经 Endnote 及人工查重, 并按纳入与排除标准阅读标题、摘要及全文后, 最终纳入 14 篇<sup>[14,18-30]</sup>符合标准的文献, 具体文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入研究基本特征

最终纳入的 14 项研究中, 9 项<sup>[18-23,27-28,30]</sup>为 RCT, 5 项<sup>[14,24-26,29]</sup>为队列研究, 包括 997 例患者。具体文献特征见表 1。

### 2.3 纳入研究的方法学质量评价

对 9 项 RCT<sup>[18-23,27-28,30]</sup>进行偏倚风险评价, 7 项研究<sup>[18,20-22,27-28,30]</sup>明确报告了具体的随机分组方法 (如随机数字表法、摸球法、随机数表法); 2 项研究<sup>[19,23]</sup>仅提及“随机分组”或“随机数表”, 未描述具体实施细节。仅 1 项研究<sup>[23]</sup>提及采用单盲法 (对受试者施盲), 但未说明是否对研究者和结局评价者施盲; 其余 8 项研究<sup>[18-22,27-28,30]</sup>均未报告盲法相关信息。9 项研究结局数据完整, 均未选择性报告研究结果, 均不清楚是否存在其他偏倚来源, 见图 2、3。

5 项队列研究<sup>[14,24-26,29]</sup>的偏倚风险评价结果见表 2。其中, 1 项研究<sup>[25]</sup>的偏倚风险评分为 9 分, 所有条目均为 1, 方法学质量较高; 2 项研究<sup>[14,26]</sup>的偏倚风险评分为 8 分, 因随访完整性不足 (条目⑧为 0); 1 项队列研究<sup>[24]</sup>的偏倚风险评分为 8 分, 因随访不充分 (条目⑦为 0); 1 项队列研究<sup>[29]</sup>的偏倚风险评分为 7 分, 因研究起始时可能存在结局事件 (条目④为 0) 且随访不充分 (条目⑦为 0)。

### 2.4 疗效与安全性 Meta 分析

**2.4.1 PFS** 共 6 项研究<sup>[18,22,25-26,29-30]</sup>报告 PFS 数据。研究间存在中度异质性 ( $I^2=68.5\%$ ,  $P=0.0073$ ), 故

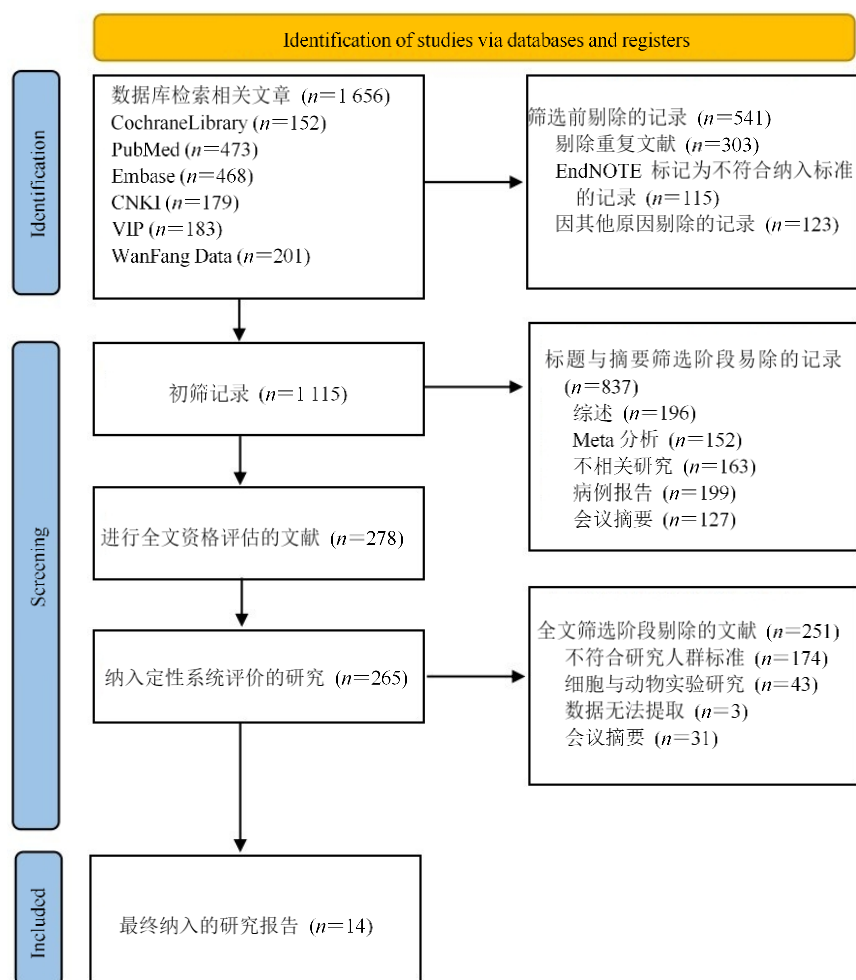


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature screening

采用随机效应模型。合并结果显示，联合治疗组的 PFS 显著短于单纯化疗组，差异有统计学意义[HR=1.17, 95% CI (1.00, 1.36),  $P=0.043$  8]。提示联合治疗组 PFS 事件风险更高，即联合治疗组预后更差。见图 4。

**2.4.2 OS** 共 5 项研究<sup>[18,22,25-26,29]</sup>报告 OS 数据。各研究间无统计学异质性 ( $I^2=0$ ,  $P=0.999$  1)，故采用固定效应模型。合并结果显示，联合治疗组的 OS 显著长于单纯化疗组，差异有统计学意义[HR=0.81, 95% CI (0.75, 0.88),  $P<0.000$  1]。提示联合治疗组的死亡风险更低，即联合治疗组预后更优。见图 5。

**2.4.3 DCR** 共 14 项研究<sup>[14,18-30]</sup>报告 DCR 数据。各研究间无统计学异质性 ( $I^2=0$ ,  $P=0.980$  9)，故采用固定效应模型。合并结果显示，联合治疗组的 DCR 显著高于单纯化疗组，差异有统计学意义[OR=3.52, 95% CI (2.51, 4.95),  $P<0.000$  1]。

提示联合治疗组的 DCR 更高，即联合治疗组疗效更优。见图 6。

**2.4.4 ORR** 共 13 项研究<sup>[14,18,20-30]</sup>报告 ORR 数据。各研究间无统计学异质性 ( $I^2=0$ ,  $P=0.982$  9)，故采用固定效应模型。合并结果显示，联合治疗组患者的 ORR 显著高于单纯化疗组，差异有统计学意义[OR=2.78, 95% CI (2.06, 3.74),  $P<0.000$  1]。提示联合治疗组 ORR 更高，即联合治疗组疗效更优。见图 7。

**2.4.5 白细胞减少症** 共 4 项研究<sup>[20,26,29-30]</sup>报告白细胞减少症的发生情况。各研究间无统计学异质性 ( $I^2=31.3\%$ ,  $P=0.224$  6)，故采用固定效应模型。合并结果显示，联合治疗组与单纯化疗组相比，白细胞减少症发生率的差异无统计学意义[OR=1.13, 95% CI (0.68, 1.87),  $P=0.637$  1]。提示联合治疗组未显著增加白细胞减少症的发生风险。见图 8。



表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

| 文献                   | 组别 | n/例(男/女)   | 年龄/岁        | 干预措施                                                                                                       | 疗程/周期* | 结局指标  |
|----------------------|----|------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 崔学芳                  | 对照 | 30 (16/14) | 未描述         | 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup> + 顺铂 25 mg·m <sup>-2</sup>                                                       | 4~6    | ③④⑤   |
| 2023 <sup>[14]</sup> | 试验 | 30 (15/15) | 未描述         | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康 65 mg·m <sup>-2</sup> + 顺铂 25mg·m <sup>-2</sup>                           |        |       |
| 裴秀峰                  | 对照 | 20/20      | 59.20±7.60  | 伊立替康350 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                 | 4      | ①②③④⑤ |
| 2023 <sup>[18]</sup> | 试验 | 26/14      | 61.30±7.00  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康350 mg·m <sup>-2</sup>                                                     |        |       |
| 俱瑗                   | 对照 | 18/15      | 53.70±4.80  | 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                  | 4~6    | ③④⑤   |
| 2023 <sup>[19]</sup> | 试验 | 17/16      | 54.30±2.50  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup>                                                      |        |       |
| 杨文慧                  | 对照 | 13/17      | 55.49±5.34  | 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                  | 4~6    | ③④⑤   |
| 2022 <sup>[20]</sup> | 试验 | 14/16      | 57.43±7.39  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                      |        |       |
| 徐肖                   | 对照 | 15/5       | 62.38±3.87  | 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                  | 2      | ③④⑤   |
| 2022 <sup>[21]</sup> | 试验 | 14/6       | 62.45±3.92  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康60mg·m <sup>-2</sup>                                                       |        |       |
| 吕艺华                  | 对照 | 28/13      | 未描述         | 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                  | 6      | ①②③④⑤ |
| 2020 <sup>[22]</sup> | 试验 | 24/17      | 未描述         | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                      |        |       |
| 李晓通                  | 对照 | 10/17      | 54.19±3.74  | 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                  | 6      | ③④    |
| 2022 <sup>[23]</sup> | 试验 | 11/16      | 54.24±3.33  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                      |        |       |
| 解燕茹                  | 对照 | 14/6       | 67.00±5.72  | 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup> + 洛铂30 mg·m <sup>-2</sup>                                                        | 3      | ③④⑤   |
| 2024 <sup>[24]</sup> | 试验 | 12/8       | 62.60±10.41 | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup> + 洛铂30 mg·m <sup>-2</sup>                            |        |       |
| 后俊豪                  | 对照 | 22/6       | 58.10±8.40  | 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup> + 奈达铂80 mg·m <sup>-2</sup>                                                       | 直至疾病   | ①②③④⑤ |
| 2021 <sup>[25]</sup> | 试验 | 23/5       | 59.90±8.10  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup> + 奈达铂80 mg·m <sup>-2</sup>                           | 进展     |       |
| 魏海波                  | 对照 | 12/8       | 未描述         | 伊立替康60~80 mg·m <sup>-2</sup>                                                                               | 4~6    | ①②③④⑤ |
| 2023 <sup>[26]</sup> | 试验 | 10/10      | 未描述         | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康60~80 mg·m <sup>-2</sup>                                                   |        |       |
| 王瑜                   | 对照 | 33/27      | 56.34±4.28  | 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                  | 6      | ③④⑤   |
| 2022 <sup>[27]</sup> | 试验 | 35/25      | 56.34±4.28  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup>                                                      |        |       |
| 时姣                   | 对照 | 31/26      | 57.14±9.35  | 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                  | 4      | ③④⑤   |
| 2023 <sup>[28]</sup> | 试验 | 36/21      | 56.72±9.49  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康60 mg·m <sup>-2</sup>                                                      |        |       |
| 刘俞彤                  | 对照 | 29/7       | 57.97±8.17  | 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup> + 奈达铂30 mg·m <sup>-2</sup> 或 顺铂30 mg·m <sup>-2</sup>                             | 直至疾病   | ①②③④⑤ |
| 2022 <sup>[29]</sup> | 试验 | 27/5       | 56.84±9.12  | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 伊立替康65 mg·m <sup>-2</sup> + 奈达铂30 mg·m <sup>-2</sup> 或 顺铂30 mg·m <sup>-2</sup> | 进展     |       |
| 武春秋                  | 对照 | 32/26      | 未描述         | 多西他赛75 mg·m <sup>-2</sup>                                                                                  | 4~6    | ①②③④⑤ |
| 2022 <sup>[30]</sup> | 试验 | 30/29      | 未描述         | 安罗替尼12 mg·d <sup>-1</sup> + 多西他赛75 mg·m <sup>-2</sup>                                                      |        |       |

\*1 个周期为 21 d; ①-PFS; ②-OS; ③-ORR; ④-DCR; ⑤-不良反应 (白细胞减少症、血小板减少症、胃肠道反应、高血压、手足综合征)。

\*One cycle is 21 d; ①-PFS; ②-OS; ③-ORR; ④-DCR; ⑤-adverse reactions (leukopenia, thrombocytopenia, gastrointestinal reactions, hypertension, hand-foot syndrome).

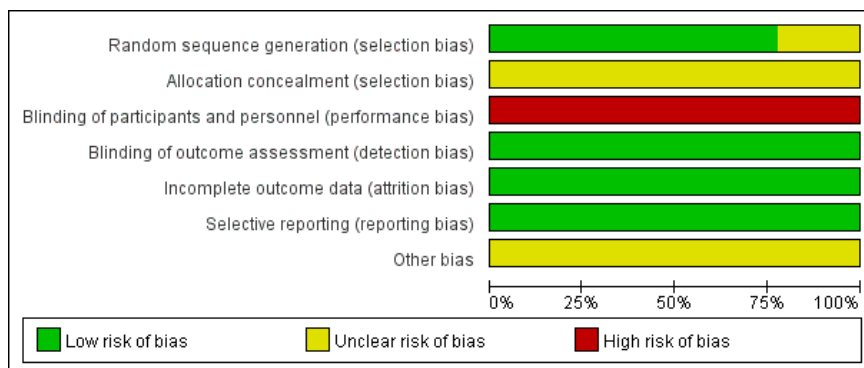


图 2 偏倚风险条形图

Fig. 2 Risk of bias graph

| 裴秀峰 2023 | 王楠 2022 | 武春秋 2022 | 杨文慧 2022 | 李树通 2022 | 时斌 2023 | 徐肖 2022 | 吕艺华 2020 | 崔学芳 2023 |                                                           |
|----------|---------|----------|----------|----------|---------|---------|----------|----------|-----------------------------------------------------------|
| ●        | ●       | ●        | ●        | ●        | ●       | ●       | ●        | ●        | Random sequence generation (selection bias)               |
| ●        | ●       | ●        | ●        | ●        | ●       | ●       | ●        | ●        | Allocation concealment (selection bias)                   |
| ●        | ●       | ●        | ●        | ●        | ●       | ●       | ●        | ●        | Blinding of participants and personnel (performance bias) |
| ●        | ●       | ●        | ●        | ●        | ●       | ●       | ●        | ●        | Blinding of outcome assessment (detection bias)           |
| ●        | ●       | ●        | ●        | ●        | ●       | ●       | ●        | ●        | Incomplete outcome data (attrition bias)                  |
| ●        | ●       | ●        | ●        | ●        | ●       | ●       | ●        | ●        | Selective reporting (reporting bias)                      |
| ●        | ●       | ●        | ●        | ●        | ●       | ●       | ●        | ●        | Other bias                                                |

图 3 偏倚风险评价总图

Fig. 3 Risk of bias summary

表 2 纳入队列研究的偏倚风险评价结果

Table 2 Risk of bias assessment of included cohort studies

| 纳入研究                     | 研究对象的选择 |   |   |   | 组间可比性 |    | 结果测量 |   |   | 总分 |
|--------------------------|---------|---|---|---|-------|----|------|---|---|----|
|                          | ①       | ② | ③ | ④ | ⑤A    | ⑤B | ⑥    | ⑦ | ⑧ |    |
| 崔学芳 2023 <sup>[14]</sup> | 1       | 1 | 1 | 1 | 1     | 1  | 1    | 1 | 0 | 8  |
| 解燕茹 2024 <sup>[24]</sup> | 1       | 1 | 1 | 1 | 1     | 1  | 1    | 0 | 1 | 8  |
| 后俊豪 2021 <sup>[25]</sup> | 1       | 1 | 1 | 1 | 1     | 1  | 1    | 1 | 1 | 9  |
| 魏海波 2023 <sup>[26]</sup> | 1       | 1 | 1 | 1 | 1     | 1  | 1    | 1 | 0 | 8  |
| 刘俞彤 2022 <sup>[29]</sup> | 1       | 1 | 1 | 0 | 1     | 1  | 1    | 0 | 1 | 7  |

①-暴露组的代表性；②-非暴露组的代表性；③-暴露因素的确定；④-肯定研究起始时尚无要观察的结局事件；⑤A-研究控制了最重要的混杂因素；⑤B-研究控制了任何其他的混杂因素；⑥-结局指标的评价；⑦-随访时间足够长；⑧-暴露组和非暴露组随访的完整性。

①-Representativeness of exposed cohort; ②-representativeness of non-exposed cohort; ③-ascertainment of exposure; ④-demonstration that outcome of interest was not present at start of study; ⑤A-study controls for the most important confounding factor; ⑤B-study controls for any other confounding factors; ⑥-assessment of outcome; ⑦-sufficient length of follow up; ⑧-adequacy of follow up of cohorts.

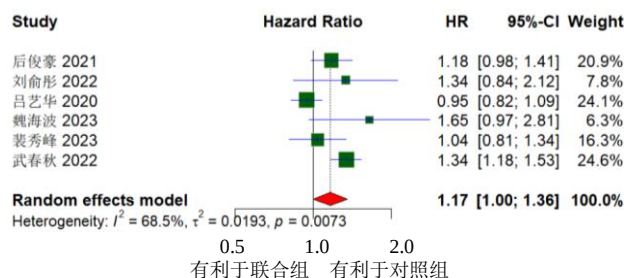


图 4 两组患者 PFS 的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of PFS of two groups

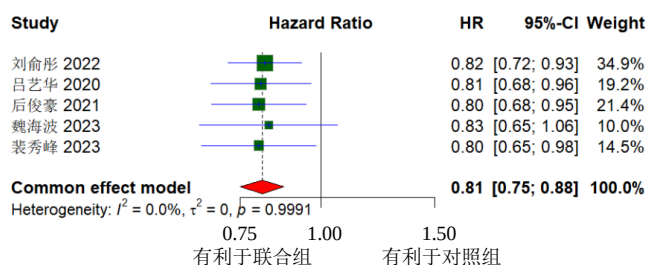


图 5 两组患者 OS 的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of OS of two groups

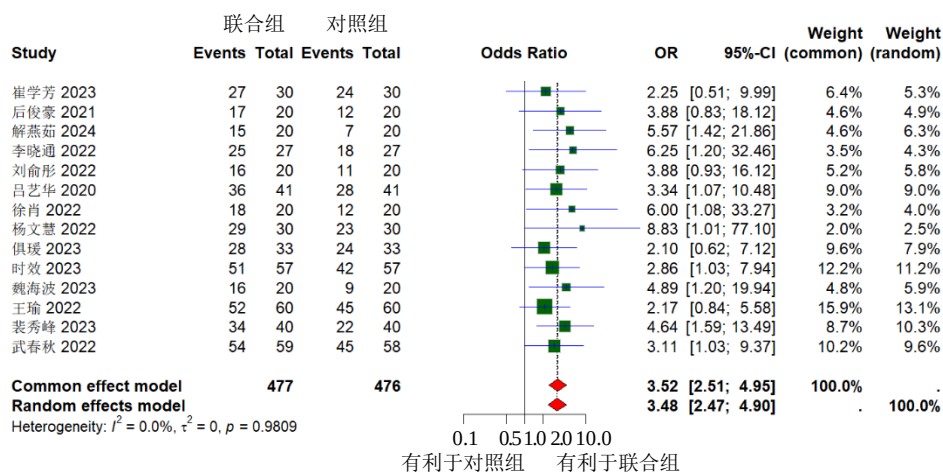


图 6 两组 DCR 的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of DCR of two groups

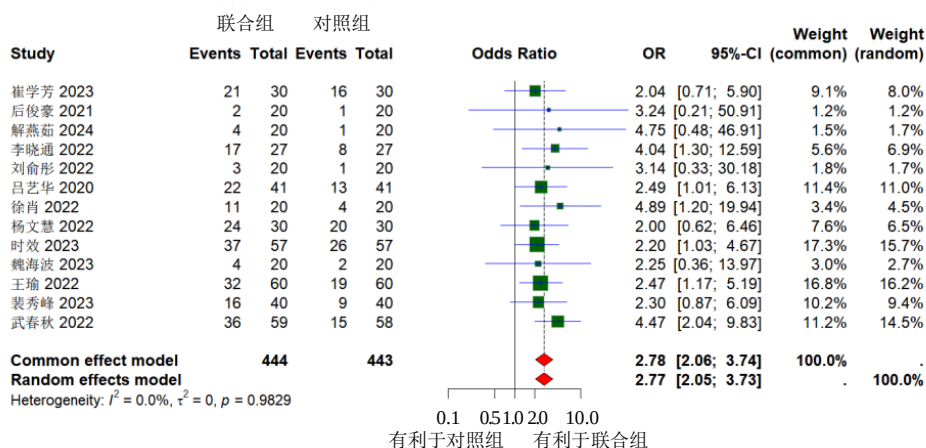


图 7 两组 ORR 的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of ORR of two groups

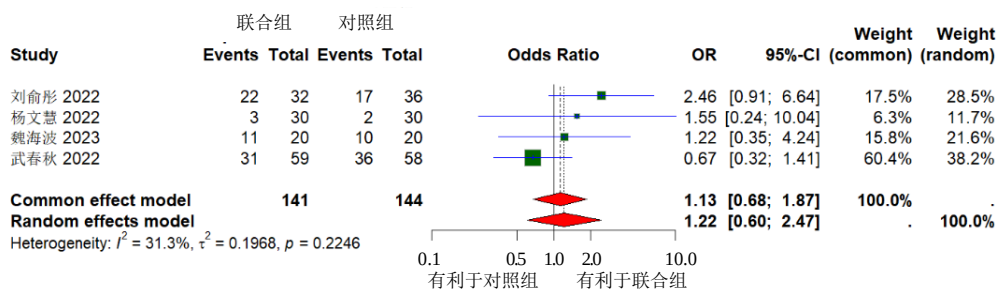


图 8 两组白细胞减少症的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Forest plot of leukopenia of two groups

**2.4.6 血小板减少症** 共 5 项研究<sup>[20-21,26,29-30]</sup>报告了血小板减少症的发生情况。各研究间无统计学异质性 ( $P=0$ ,  $P=0.6035$ ), 故采用固定效应模型。合并结果显示, 联合治疗组与单纯化疗组相比, 血小板减少症发生率的差异无统计学意义 [OR=0.89, 95%

CI (0.51, 1.55),  $P=0.6811$ ]。提示联合治疗组未显著增加血小板减少症的发生风险。见图 9。

**2.4.7 胃肠道反应** 共 7 项研究<sup>[14,18,22,24-26,30]</sup>报告了胃肠道反应的发生情况。各研究间无统计学异质性 ( $P=0.6\%$ ,  $P=0.4193$ ), 故采用固定效应模型。

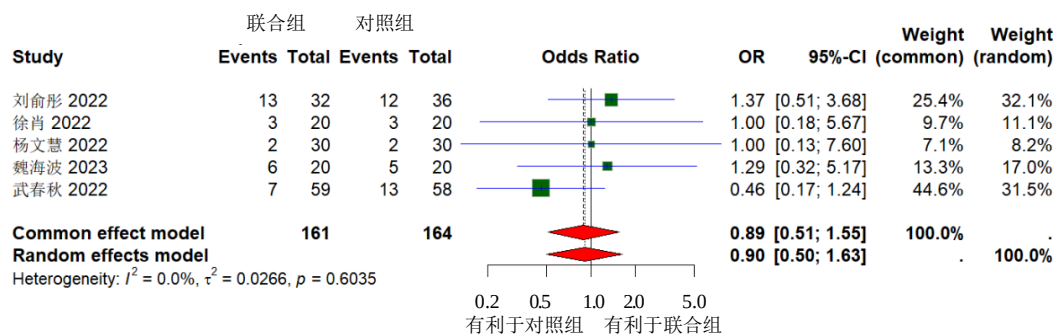


图 9 两组患者血小板减少症的 Meta 分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta analysis for thrombocytopenia in two groups

合并结果显示, 联合治疗组与单纯化疗组相比, 胃肠道反应发生率的差异无统计学意义[OR=1.21, 95% CI (0.78, 1.88),  $P=0.4006$ ]. 提示联合治疗组未显著增加胃肠道反应的发生风险。见图 10。

**2.4.8 高血压** 共 7 项研究<sup>[14,20,24-26,29-30]</sup>报告高血压的发生情况。各研究间无统计学异质性 ( $P=37.6\%$ ,  $P=0.1421$ ), 故采用固定效应模型。合并结果显示, 联合治疗组与单纯化疗相比, 高血压发生率的差异有统计学意义[OR=7.13, 95% CI (4.07,

12.52),  $P<0.0001$ ]. 提示联合治疗组高血压发生风险更高, 即联合治疗组安全性更差。见图 11。

**2.4.9 手足综合征** 共 5 项研究<sup>[14,24-26,30]</sup>报告手足综合征的发生情况。各研究间无统计学异质性 ( $P=0$ ,  $P=0.9154$ ), 故采用固定效应模型。合并结果显示, 联合治疗组与单纯化疗组相比, 手足综合征发生率的差异无统计学意义[OR=1.88, 95% CI (0.99, 3.56),  $P=0.0544$ ]. 提示联合治疗组未显著增加手足综合征的发生风险。见图 12。

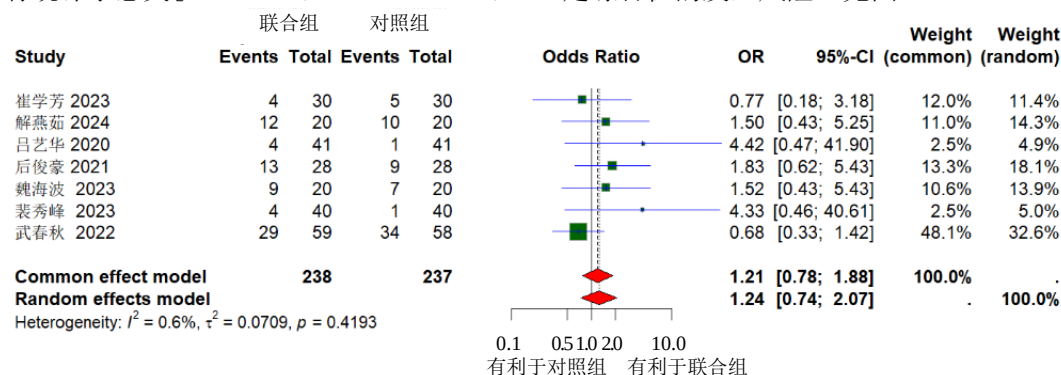


图 10 两组胃肠道反应比较的 Meta 分析森林图

Fig. 10 Meta-analysis forest plot comparing gastrointestinal reactions of two groups

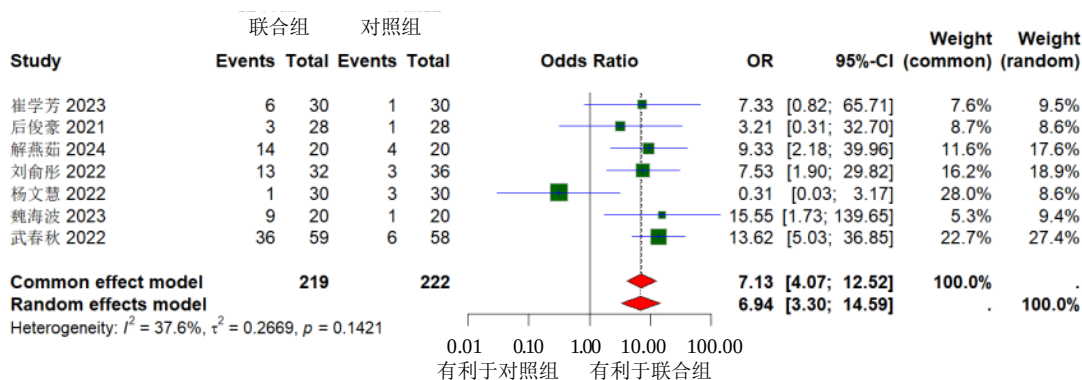


图 11 两组患者高血压的 Meta 分析森林图

Fig. 11 Forest plot of hypertension of two groups



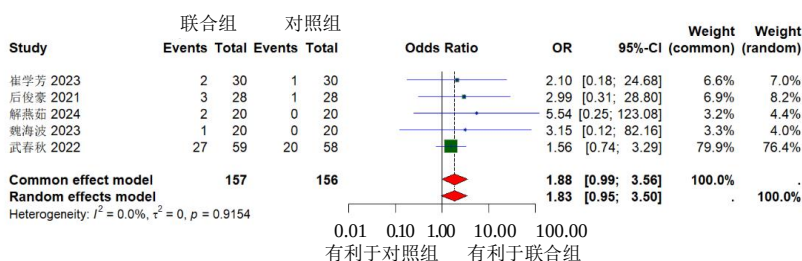


图 12 两组患者手足综合症的 Meta 分析森林图

Fig. 12 Forest plot of Meta-analysis for hand-foot syndrome in two groups

## 2.5 敏感性分析

采用逐一剔除单项研究的方法对 PFS 进行敏感性分析。结果显示, 当逐一剔除文献<sup>[18,25-26,29-30]</sup>后, 合并 HR 及 95% CI 分别为 1.17 (0.97~1.42)、1.15 (0.98~1.36)、1.14 (0.98~1.33)、1.20 (1.00~1.43) 和 1.10 (0.95~1.28),  $P$  值均  $>0.05$ , 与整体合并结果 [HR=1.17, 95% CI (1.00~1.36),  $P=0.0438$ ] 相比无明显改变。然而, 当剔除吕艺华 2020 后, 合并 HR 变为 1.25 (1.11~1.40),  $P=0.0002$ , 且异质性显著降至 13.5% ( $I^2=13.5\%$ ), 提示该研究是异质性的主要来源。对比临床特征发现, 吕艺华 2020 为前瞻性 RCT, 采用安罗替尼联合伊立替康方案, 样本量偏小、化疗配伍与多数回顾性队列研

究存在差异, 且其疗效趋势更强, 导致对合并结果拉动明显。总体而言, 除吕艺华 2020 对结果影响较大外, 其余研究的剔除均未对合并效应量产生显著影响, 表明本 Meta 分析结果基本稳健。见图 13。

## 2.6 发表偏倚分析

对主要结局指标 (PFS、OS、ORR、DCR) 进行 Egger 检验,  $P$  值分别为 0.6294、0.3717、0.5293、0.0109。其中 PFS、OS、ORR 的 Egger 检验  $P$  值均  $>0.05$ , 以 ORR 为例绘制漏斗图, 结果显示各研究散点未呈现明显不对称分布, 提示上述结局指标存在明显发表偏倚的可能性较低。DCR 的 Egger 检验  $P<0.05$ , 提示该结局指标可能存在发表偏倚, 但因纳入研究数量有限, 结果需审慎解读。见图 14。

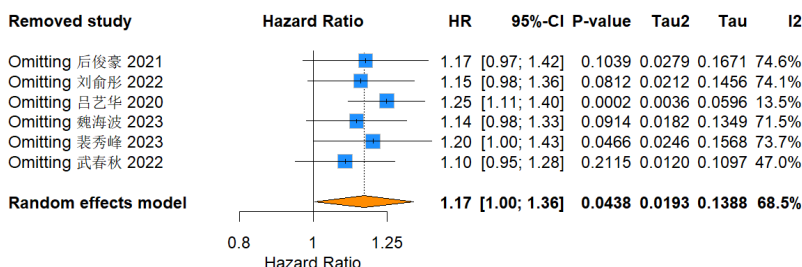


图 13 PFS 敏感性分析结果

Fig. 13 Sensitivity analysis of PFS

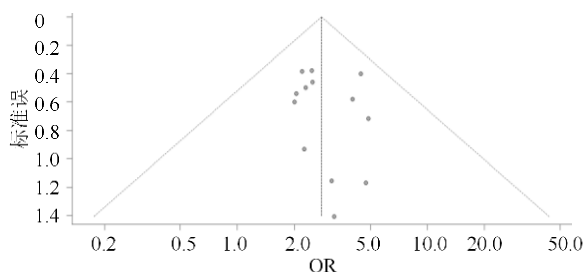


图 14 ORR 的倒漏斗图

Fig. 14 Funnel plot of ORR

## 2.7 GRADE 证据质量评价

采用 GRADEpro 系统对主要结局指标进行证据

质量分级。结果显示: PFS、OS、ORR、DCR 及高血压不良反应为中等质量证据; 白细胞减少症、血小板减少症、胃肠道反应及手足综合征不良反应为低质量证据。降级原因主要为偏倚风险与不精确性。见表 3。

## 3 讨论

### 3.1 主要发现

本 Meta 分析共纳入 14 项研究<sup>[14,18-30]</sup>, 包括 997 例二线治疗的 SCLC 患者。分析结果显示, 与单纯化疗相比, 安罗替尼联合化疗可显著改善患者的 ORR、DCR 和 OS, 未能改善 PFS [HR=1.17, 95% CI (1.00, 1.36),  $P=0.0438$ ]。在安全性方面, 联

表 3 基于 GRADEpro 系统的 Meta 分析结果证据级别  
Table 3 Level of evidence of Meta-analysis results based on GRADEpro system

| 结局指标   | 纳入研究 | 设计类型     | 证据质量评估 |      |     |      |      | 样本量/例 |     | 效应值HR/OR<br>(95% CI)     | 证据等级  |
|--------|------|----------|--------|------|-----|------|------|-------|-----|--------------------------|-------|
|        |      |          | 偏倚风险   | 不一致性 | 间接性 | 不精确性 | 其他因素 | 试验组   | 对照组 |                          |       |
| PFS    | 6    | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阴性   | 不适用  | 220   | 223 | HR=1.17<br>(1.00, 1.36)  | ●●●●○ |
| OS     | 5    | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阴性   | 不适用  | 161   | 165 | HR=0.81<br>(0.75, 0.88)  | ●●●●○ |
| ORR    | 13   | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阴性   | 不适用  | 444   | 443 | OR=2.78<br>(2.06, 3.74)  | ●●●●○ |
| DCR    | 14   | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阴性   | 不适用  | 477   | 476 | OR=3.52<br>(2.51, 4.95)  | ●●●●○ |
| 白细胞减少症 | 4    | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阳性   | 不适用  | 141   | 144 | OR=1.13<br>(0.68, 1.87)  | ●●●○  |
| 血小板减少症 | 5    | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阳性   | 不适用  | 161   | 164 | OR=0.89<br>(0.51, 1.55)  | ●●●○  |
| 胃肠道反应  | 7    | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阳性   | 不适用  | 238   | 237 | OR=1.21<br>(0.78, 1.88)  | ●●●○  |
| 高血压    | 7    | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阴性   | 不适用  | 219   | 222 | OR=7.13<br>(4.07, 12.52) | ●●●●○ |
| 手足综合征  | 5    | RCT+队列研究 | 阳性     | 阴性   | 阴性  | 阳性   | 不适用  | 157   | 156 | OR=1.88<br>(0.99, 3.56)  | ●●●○  |

“证据等级”依据 GRADEpro 系统进行评定。●为实心圆，○为空心圆，实心圆数量越多代表证据质量越高。其中，“●●●●○”表示中等质量证据，“●●●○”表示低质量证据。证据降级的主要原因包括纳入研究的偏倚风险（如部分 RCT 未描述盲法及分配隐藏）和结果的不精确性（如样本量有限、可信区间较宽）。所有“其他因素”均为“不适用”（未发现发表偏倚等其他影响证据等级的因素）。

“Level of evidence” is assessed based on the GRADEpro system. ● represents a solid circle, while ○ represents an empty circle. The higher the number of solid circles, the higher the quality of evidence. Specifically, “●●●●○” indicates moderate-quality evidence, and “●●●○” indicates low-quality evidence. The main reasons for downgrading evidence include the risk of bias in included studies (such as some RCTs not describing blinding and allocation concealment) and imprecision of results (such as limited sample size and wide confidence intervals). All “other factors” are marked as “not applicable” (no factors such as publication bias were identified that affect the level of evidence).

合治疗组高血压的发生风险显著高于单纯化疗组 [OR=7.13, 95% CI (4.07, 12.52),  $P<0.0001$ ]，而白细胞减少症、血小板减少症、胃肠道反应及手足综合征的发生率与对照组相比无显著差异。

### 3.2 与既往研究的比较

本研究关于 PFS 的阴性结果，与已发表的部分系统评价存在差异。Gao 等<sup>[31]</sup>发表的 1 项 Meta 分析纳入了 16 项研究，结果显示安罗替尼联合化疗可显著改善 SCLC 患者的 PFS，但该研究同时纳入了初治和经治患者，且干预措施包括安罗替尼联合免疫治疗，其结论的外推性受到一定限制。Xu 等<sup>[9]</sup>对安罗替尼后线治疗 SCLC 的系统评价也显示，联合治疗相比单药可显著延长 PFS，但该研究同样纳入了免疫联合方案。与这些研究相比，严格限定了二线治疗场景，排除了涉及一线治疗或三线及以上治疗的研究，以及联合免疫治疗等混合干预的研究，

更精准地评估了安罗替尼联合化疗在二线治疗中的效应。本研究 PFS 合并结果存在中度异质性 ( $I^2=68.5\%$ )。纳入研究间的化疗方案差异可能是异质性的主要来源，部分研究采用伊立替康联合铂类<sup>[14]</sup>，部分研究采用白蛋白结合型紫杉醇<sup>[30]</sup>，还有研究采用伊立替康单药<sup>[23]</sup>。Gao 等<sup>[31]</sup>的亚组分析提示，无论是安罗替尼联合伊立替康还是联合依托泊苷，在 ORR 和 DCR 上均优于相应的单纯化疗，但不同化疗方案的 PFS 获益程度可能存在差异，这在一定程度上解释了本研究的异质性。

与 PFS 的结果相反，本研究发现安罗替尼联合化疗使 OS 显著延长。这一结果与多项研究一致。Gao 等<sup>[31]</sup>的 Meta 分析同样发现联合治疗可改善 SCLC 患者的 OS。Zheng 等<sup>[32]</sup>的真实世界研究显示，安罗替尼联合化疗或免疫治疗相比单药可显著延长 PFS 和 OS，联合治疗组的中位 PFS 和中位 OS

分别达到 6.0 个月和 9.2 个月, 显著优于单药组的 3.6 个月和 4.8 个月。Yu 等<sup>[4]</sup>的研究也证实, 安罗替尼联合程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡配体-1 (PD-L1) 抑制剂作为二线及后线治疗, 相比紫杉醇单药可显著延长 PFS 和 OS。OS 与 PFS 结果的分离是一个值得关注的现象, 提示即使肿瘤进展未被显著推迟, 联合治疗也可能通过重塑肿瘤微环境、增强后续治疗敏感性等机制最终转化为生存优势。

本研究关于 ORR 和 DCR 的结果显示, 联合治疗组均显著优于单纯化疗组 (ORR: OR=2.78; DCR: OR=3.52)。Zhang 等<sup>[7]</sup>的单臂 II 期研究显示, 安罗替尼联合伊立替康作为二线治疗的 ORR 达 62.2%, DCR 达 91.9%。Zheng 等<sup>[32]</sup>的多中心真实世界研究也报告了类似的结果, 联合治疗组的 ORR 和 DCR 分别为 30.2% 和 87.1%。Meta 分析结果进一步证实了安罗替尼联合化疗在短期疗效指标上的显著优势。

### 3.3 对临床实践的指导价值

联合治疗可作为 SCLC 二线治疗的有效选择。基于 OS (HR=0.81)、ORR (OR=2.78) 和 DCR (OR=3.52) 的显著获益, 安罗替尼联合化疗可推荐作为 SCLC 二线治疗的备选方案, 尤其对于一线铂类化疗后复发或进展的患者。然而, 临床决策中应权衡疗效与安全性, 关注高血压风险的增加。本研究发现联合治疗组高血压的发生风险是单纯化疗组的 7 倍以上 (OR=7.13), 而其他血液学及非血液学毒性并未显著增加。这一结果与多项研究一致。Gao 等<sup>[31]</sup>的 Meta 分析也指出, 安罗替尼联合化疗显著增加了高血压等血管毒性事件的风险。Zheng 等<sup>[32]</sup>的真实世界研究显示, 联合治疗组的不良反应发生率高于单药组 (75.0% vs 52.6%,  $P=0.001$ ), 最常见的不良反应为高血压、手足综合征和乏力, 无论单药还是联合治疗组均是如此<sup>[32]</sup>。Li 等<sup>[33]</sup>对安罗替尼不良反应的综述也指出, 高血压是安罗替尼最常见的不良反应, 机制与抑制血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR) 导致血管舒张功能障碍有关。临床应用中应常规监测血压, 及时启动降压治疗, 确保治疗的安全性。

### 3.4 优势与局限性

**3.4.1 研究优势** 本研究是首个聚焦于安罗替尼联合化疗二线治疗 SCLC 的 Meta 分析, 填补该领域循证医学证据的空白。本研究制定具体的研究方案, 确保了研究过程的规范性。对纳入研究进行了

全面的偏倚风险评价, RCT 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具, 对队列研究采用 NOS 量表, 保证了质量评价的针对性。通过敏感性分析深入探讨了异质性来源, 并使用 Egger 检验和漏斗图评估了发表偏倚, 增强了主要结局指标的可靠性。采用 GRADEpro 系统对主要结局指标进行证据质量分级, 从偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和其他因素 5 个维度进行综合评估, 为临床决策提供了证据基础。

**3.4.2 研究局限性** 本研究纳入 9 项 RCT 和 5 项队列研究。队列研究因其非随机化的设计, 即使在统计分析中尝试控制, 仍不可避免地存在选择偏倚。部分研究的 NOS 评分较低, 主要失分项在于随访不完整或研究起始时已存在结局事件。虽然所有纳入研究均探讨了“安罗替尼联合化疗”, 但具体的联合方案存在较大差异。化疗药物包括伊立替康、依托泊苷、白蛋白结合型紫杉醇等, 且联合的铂类药物 (顺铂、卡铂、奈达铂、洛铂) 和用药周期也各不相同<sup>[22,29,30]</sup>。Gao 等<sup>[31]</sup>的亚组分析也证实, 不同化疗搭档的疗效和安全性谱存在差异。尽管尽可能全面地检索了相关研究, 但最终仅纳入 14 项研究, 总样本量 997 例。这一样本量限制了对不同化疗方案、不同患者特征进行深入分析的能力。

## 4 结论

本 Meta 分析为安罗替尼联合化疗作为 SCLC 二线治疗提供了循证医学证据, 支持其在 OS、ORR、DCR 方面的显著获益。然而, PFS 显著缩短和高血压风险增加是当前方案的主要局限性。未来研究应聚焦于: (1) 开展设计严谨的大样本 RCT; (2) 明确最佳的联合化疗方案与治疗时长; (3) 评估联合免疫治疗或放疗的增效潜力。通过这些努力, 有望将安罗替尼联合化疗从“有潜力的方案”转变为“精准有效的标准治疗”。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Yu G C, Cai Q S, Xu X D, et al. Anlotinib-containing regimen for advanced small-cell lung cancer: A protocol of Meta-analysis [J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0247494.
- [2] Du Y, Liu X Y, Si X Y, et al. Comparative efficacy and safety of anlotinib and topotecan as second-line treatment in small cell lung cancer: A retrospective cohort study [J]. Transl Lung Cancer Res, 2024, 13(7): 1518-1529.
- [3] Chen X, Wang J, Liu L R, et al. Efficacy and safety of tislelizumab plus anlotinib and irinotecan as second-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: A

- single-arm, open-label, phase II trial [J]. *eClin Med*, 2025, 88: 103502.
- [4] Yu L, Xu J L, Qiao R, et al. Efficacy and safety of anlotinib combined with PD-1/PD-L1 inhibitors as second-line and subsequent therapy in advanced small-cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5): 5372-5383.
- [5] 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.
- [6] Montanino A, Manzo A, Carillio G, et al. Angiogenesis inhibitors in small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 655316.
- [7] Zhang M N, Tang Y, Liang J F, et al. Combination of anlotinib and irinotecan as second-line therapy in extensive-stage small-cell lung cancer relapsed within six months: A single-arm phase II study [J]. *Lung Cancer*, 2025, 205: 108630.
- [8] Wang W, Wu G X, Luo W J, et al. Anlotinib plus oral fluoropyrimidine S-1 in refractory or relapsed small-cell lung cancer (SALTER TRIAL): A multicenter, single-arm, phase II trial [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1182.
- [9] 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.
- [10] Li Y H, Sun Z Q, Sun W, et al. Effectiveness and safety of anlotinib monotherapy for patients with extensive-stage small-cell lung cancer who progressed to chemotherapy: A real-world exploratory study [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2022, 16: 11795549211067184.
- [11] You C C, Zhang J H, Lei J Y, et al. Cost-effectiveness analysis of anlotinib plus chemotherapy with or without bemmelstobart versus chemotherapy alone for extensive-stage small-cell lung cancer in China [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1484650.
- [12] Li Y H, Lin X, Peng Y, et al. Anlotinib as a tailored treatment for extensive-stage small cell lung cancer with stable disease after two cycles of first chemotherapy plus immunotherapy: A retrospective study [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2025, 40(4): 277-284.
- [13] 景秀娟, 李峻岭, 杨科, 等. 安罗替尼联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期小细胞肺癌的疗效和安全性 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2023, 30(4): 245-250.
- Jing X J, Li J L, Yang K, et al. Efficacy and safety of anlotinib combined with albumin-bound paclitaxel in the treatment of advanced small cell lung cancer [J]. *Chin J Clin Oncol Rehabil*, 2023, 30(4): 245-250.
- [14] 崔学芳, 荣菲菲, 李红杰, 等. 安罗替尼联合化疗二线治疗进展的小细胞肺癌的效果及安全性 [J]. *中外医学研究*, 2023, 21(6): 112-116.
- Cui X F, Rong F F, Li H J, et al. Efficacy and safety of anlotinib combined with chemotherapy in second-line treatment of progressive small cell lung cancer [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2023, 21(6): 112-116.
- [15] Page M J, Moher D, Bossuyt P M, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews [J]. *BMJ*, 2021: n160.
- [16] Higgins J P T, Altman D G, Gotzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343(oct18 2): d5928.
- [17] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [18] 裴秀峰, 贺川, 李晓凤, 等. 安罗替尼联合伊立替康治疗依托泊苷+顺铂方案进展后广泛期小细胞肺癌的临床研究 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(32): 127-130.
- Pei X F, He C, Li X F, et al. Clinical study of anlotinib combined with irinotecan in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer after progression on etoposide plus cisplatin regimen [J]. *China Med Herald*, 2023, 20(32): 127-130.
- [19] 俱瑗. 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.
- JU Y. Clinical application of anlotinib combined with irinotecan in second-line treatment of small cell lung cancer [J]. *Smart Healthcare*, 2023, 9(12): 44-48.
- [20] 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.
- YANG W H. Evaluation of clinical application effect of anlotinib hydrochloride combined with irinotecan in second-line treatment of small cell lung cancer [J]. *Mod Diag Treat*, 2022, 33(1): 38-40.
- [21] 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及安全性研究 [J]. *当代医药论丛*, 2022, 20(10): 112-115.
- Xu X, Zhou A J, Wang C F. Study on efficacy and safety of anlotinib combined with irinotecan as second-line chemotherapy regimen in the treatment of small cell lung cancer [J]. *Contemp Med Symposium*, 2022, 20(10): 112-115.
- [22] 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.
- Lü Y H, Zhao Z L, Huang G H, et al. Clinical efficacy and safety of anlotinib combined with irinotecan in second-line treatment of small cell lung cancer [J]. Tianjin Med J, 2021, 49(4): 436-440.
- [23] 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.
- Li X T, Du H M. Clinical efficacy and safety analysis of anlotinib combined with irinotecan in second-line treatment of small cell lung cancer [J]. Systems Med, 2022, 7(11): 165-168.
- [24] 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.
- Xie Y R. Clinical study of anlotinib combined with irinotecan and lobaplatin in second-line treatment of advanced small cell lung cancer [J]. The Med Forum, 2024, 28(7): 51-53.
- [25] 后俊豪, 杨双宁, 李楠, 等. 安罗替尼联合化疗二线治疗小细胞肺癌的效果 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(3): 406-409.
- Hou J H, Yang S N, Li N, et al. Efficacy of anlotinib combined with chemotherapy in second-line treatment of small cell lung cancer [J]. Henan Med Res, 2021, 30(3): 406-409.
- [26] 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.
- Wei H B, Hui Y, Niu Y, et al. Clinical effect observation of anlotinib combined with irinotecan in second-line treatment of small cell lung cancer [J]. China Pract Med, 2023, 18(21): 17-21.
- [27] 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]. 中国实用医药, 2022, 17(5): 112-115.
- Wang Y, Wang F. Clinical effect of anlotinib combined with irinotecan in second-line treatment of small cell lung cancer [J]. China Pract Med, 2022, 17(5): 112-115.
- [28] 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]. 现代医药卫生, 2023, 39(4): 251-254.
- Shi J, Ma Y Y. Effects of anlotinib combined with irinotecan on serum tumor markers and laboratory-related indicators in patients with small cell lung cancer who failed to respond to first-line treatment [J]. J Modern Med Health, 2023, 39(4): 251-254.
- [29] 刘俞彤. 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 [D]. 郑州: 郑州大学, 2023.
- Liu Y T. Efficacy and safety of anlotinib combined with chemotherapy as the second-line treatment for small cell lung cancer [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2023.
- [30] 武春秋. 安罗替尼联合多西他赛二线治疗广泛期小细胞肺癌的疗效和安全性 [D]. 蚌埠: 蚌埠医科大学, 2022.
- Wu C Q. Efficacy and safety of anlotinib combined with docetaxel in second-line treatment of extensive small cell lung cancer [D]. Bengbu: Bengbu Medical University, 2022.
- [31] 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.
- [32] Zheng H R, Jiang A M, Gao H, et al. The efficacy and safety of anlotinib in extensive-stage small cell lung cancer: A multicenter real-world study [J]. Cancer Manag Res, 2022, 14: 2273-2287.
- [33] Li S T, Wang H Q. Research progress on mechanism and management of adverse drug reactions of anlotinib [J]. Drug Des Dev Ther, 2023, 17: 3429-3437.

[责任编辑 齐静雯]