

替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者有效性及安全性的Meta分析



滕欣丽¹, 柳彬¹, 修俊立¹, 周晓红²

1. 佳木斯市肿瘤医院肿瘤四科 (黑龙江佳木斯 154000)

2. 佳木斯市肿瘤医院肿瘤二科 (黑龙江佳木斯 154000)

【摘要】目的 系统评价替雷利珠单抗与安罗替尼联合治疗方案在晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、WanFang Data 数据库, 搜集替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者的相关临床研究, 检索时限均从建库至 2024 年 8 月 10 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 项临床研究, 其中 4 项为随机对照试验, 2 项为前瞻性队列研究, 包括 468 例患者。Meta 分析结果显示, 联合治疗组患者的客观缓解率 (ORR) [OR=2.53, 95%CI (1.62, 3.93), $P < 0.001$]、疾病控制率 (DCR) [OR=4.45, 95%CI (2.43, 8.15), $P < 0.001$] 高于安罗替尼组; 联合治疗组患者细胞角蛋白 19 的可溶性片段 (CYFRA21-1) 水平显著低于安罗替尼组 [SMD=-1.07, 95%CI (-1.63, -0.51), $P < 0.001$]。安全性方面, 2 组患者的不良反应发生率差异无统计学意义 [白细胞减少发生率: OR=0.91, 95%CI (0.39, 2.14), $P=0.83$; 肝肾功能异常发生率: OR=1.16, 95%CI (0.39, 3.44), $P=0.78$]。描述性分析结果提示, 各研究中 2 组治疗前癌胚抗原 (CEA) 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 联合治疗组治疗后 CEA 水平均低于安罗替尼组 ($P < 0.05$)。**结论** 与单用安罗替尼相比, 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗 NSCLC 可显著提高 ORR、DCR, 降低肿瘤标志物的水平, 2 种治疗方案安全性相当。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 替雷利珠单抗; 安罗替尼; 非小细胞肺癌; Meta 分析; 系统评价

【中图分类号】 R 979.1

【文献标识码】 A

Efficacy and safety of tislelizumab combined with anlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Meta-analysis

TENG Xinli¹, LIU Bin¹, XIU Junli¹, ZHOU Xiaohong²

1. Department of Oncology IV, Jiamusi Cancer Hospital, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China

2. Department of Oncology II, Jiamusi Cancer Hospital, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: ZHOU Xiaohong, Email: zhoudoctor2021@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy and safety of the tislelizumab combined with anlotinib regimen for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, WanFang Data databases were electronically searched to collect clinical studies on the combination of trastuzumab and

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202501012

基金项目: 中华国际医学交流基金会先声临床科研专项基金 (Z-2014-06-2202)

通信作者: 周晓红, 硕士, 主任医师, Email: zhoudoctor2021@163.com

<https://ywlxbx.whuznhmedj.com/>

anlotinib in the treatment of advanced NSCLC patients from inception to August 10, 2024. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was then performed by using RevMan 5.4.1 software. **Results** A total of 6 articles of 468 patients were included, involving 4 randomized controlled trials and 2 prospective cohort studies. Meta-analysis showed that the tislelizumab combined with anlotinib group had higher ORR [OR=2.53, 95%CI (1.62, 3.93), $P<0.001$] and DCR [OR=4.45, 95%CI (2.43, 8.15), $P<0.001$] than the anlotinib group. The CYFRA21-1 level in the combination group was significantly lower than that in the anlotinib group [SMD=-1.07, 95%CI (-1.63, -0.51), $P<0.001$]. For safety, there were no significant differences in the incidence of adverse reaction of leukopenia [OR=0.91, 95%CI (0.39, 2.14), $P=0.83$], liver/kidney dysfunction [OR=1.16, 95%CI (0.39, 3.44) $P=0.78$]. The descriptive analysis results indicated that there was no statistically significant difference in CEA levels between the two groups before treatment in each study ($P>0.05$), and the CEA levels in the combination therapy group were lower than those in the anlotinib group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Compared to anlotinib alone, tislelizumab combined with anlotinib improves ORR, DCR, and reduces tumor markers in NSCLC patients, with comparable incidence of adverse reactions. Due to the limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify the above conclusion.

【Keywords】 Tislelizumab; Anlotinib; Non-small cell lung cancer; Meta-analysis; Systematic review

肺癌是临床上常见的恶性肿瘤，据国家癌症中心统计，我国每年新发病例约 82.8 万，占新发癌症总数的 24.6%，每年死亡病例约 65.7 万，占有癌症死亡人数的 29.71%^[1]。肺癌主要分为非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌两大类，其中 NSCLC 包括腺癌、鳞癌等组织学亚型，约占肺癌总数的 80%~85%^[2]。目前，含铂双药化疗是 NSCLC 治疗的标准一线方案，其通过细胞毒性作用抑制肿瘤增殖，但在临床实践中，约 30%~40% 患者会因原发或继发性耐药而出现疾病进展^[3]。因此，寻找新的联合化疗方案以提高治疗效果，对改善 NSCLC 患者的预后具有重要意义。

肿瘤微环境中异常的血管生成是恶性肿瘤进展的重要特征，安罗替尼作为我国临床用于治疗晚期小细胞肺癌及 NSCLC 的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，其作用机制不仅在于通过干预血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor, VEGFR）等靶点抑制病理性血管生成，还能直接调控与肿瘤细胞增殖、转移相关的信号通路。然而临床实践显示，该药单用时的客观缓解率（objective response rate, ORR）仍存在明显局限^[4]。随着肿瘤免疫治疗领域的突破性进展，以程序性死亡受体 1（programmed death-1, PD-1）/程序性死亡受体配体 1（programmed death-ligand 1, PD-L1）通路抑制剂为代表的免疫调控疗法展现

出协同增效潜力^[5]。近年来，免疫疗法的兴起及免疫检查点抑制剂的出现，为 NSCLC 患者提供了新的治疗选择，并可能带来生存获益。替雷利珠单抗是我国自主研发的一种免疫检查点抑制剂，属于 PD-1 抑制剂，可增强患者免疫系统对癌细胞的攻击能力^[5]。尽管既往研究积累了替雷利珠单抗与安罗替尼联用治疗 NSCLC 的临床研究结果，但尚无关于其疗效及安全性的系统评价研究报道。基于此，本研究通过 Meta 分析方法整合现有临床证据，系统评价该联合治疗方案的有效性及其不良反应发生率，旨在为优化晚期 NSCLC 的药物治疗策略提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

国内外公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）、队列研究、病例对照研究。

1.1.2 研究对象

经组织病理学或细胞学确诊的 NSCLC，符合国际肺癌研究协会（International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC）第 9 版 TNM（tumor node metastasis）分期标准，且经影像学评估 TNM 分期为 IIIb~IV 期（AJCC 第 8 版）^[6-7]。未合并其他恶性肿瘤，且无严重心、肝、肾功能障碍及凝血功能异常。

1.1.3 干预措施

联合治疗组接受替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗，安罗替尼组接受安罗替尼治疗，持续时间至少 3 个月。

1.1.4 结局指标

主要结局指标包括：① ORR；②疾病控制率（disease control rate, DCR）。次要结局指标包括：①肿瘤标志物癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）；②细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1（cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1）；③神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）；④药品不良反应（包括白细胞减少、肝肾功能异常）发生率。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①资料不完整，缺少相关数据的文献；②重复发表或资料雷同的文献；③无法提取结局指标相关数据的文献；④非中文、英文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、WanFang Data 数据库，搜集替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期 NSCLC 患者的相关临床研究，检索时间均从建库至 2024 年 8 月 10 日。采用主题词和自由词组合的方式检索。中文检索词包括：替雷利珠单抗、安罗替尼、盐酸安罗替尼、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、肺腺癌、肺癌；英文检索词包括：tislelizumab、BGB-A317、anlotinib、AL3818、non small cell lung carcinoma、lung carcinomas、non-small-cell cancer、squamous cell carcinoma of lung、adenocarcinoma of lung、lung cancer。以 PubMed 数据库为例，其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧，与第 3 名研究者讨论解决。文献筛选时首先阅读标题和摘要，再排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。提取的资料主要包括：①纳入研究的基本信息，如题目、发表时间、文献来源、研究类型；②研究对象的基线特征和干预措施，如受试状态、样本数、联合治疗组和安罗替尼组干预措施；③偏倚风险评价的关键要素；④所关注的结局指标和结果测量数据。

```
#1 tislelizumab [mesh]
#2 BGB-A317
#3 anlotinib [mesh]
#4 AL3818
#5 non small cell lung carcinoma[mesh]
#6 lung carcinomas
#7 non-small-cell cancer
#8 squamous cell carcinoma of lung
#9 adenocarcinoma of lung
#10 lung cancer
#11 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. PubMed search strategy

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险，如遇分歧，讨论并征求第 3 名研究者的意见确定。采用 Cochrane 手册中针对 RCT 的偏倚风险评价工具^[8]评价纳入 RCT 的偏倚风险，评价内容包括 6 个方面 7 个条目：是否随机分配、是否分配隐藏、是否对研究者和受试者施盲、是否对研究结局进行盲法评价、结局数据是否完整、研究结果是否选择性报告及其他偏倚。对每项内容作出“低风险”“高风险”“不清楚”的评价。采用纽卡斯尔-渥太华量表（the Newcastle-Ottawa Scale, NOS）^[9]对非 RCT 研究进行偏倚风险评价，评价内容包括 8 个方面 9 个条目。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。当计量资料结局指标的测量方法或单位不同时，采用标准化均数差（standard mean difference, SMD）为效应分析统计量^[10]；当计量资料结局指标的测量方法或单位相同时，采用均数差（mean difference, MD）；二分类变量采用比值比（odds ratio, OR）为效应分析统计量^[11]，各效应量均提供其 95% 置信区间（confidence interval, CI）。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验进行分析，同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性（ $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ ），则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若各研究结果间存在统计学异质性（ $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ ），采用逐一剔除法或亚组分析法，进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 分析。若

经过上述步骤异质性依然存在，则采用描述性分析进行探讨。当纳入文献数超过 10 篇时，通过绘制漏斗图对研究结局进行发表偏倚检验。Meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步筛选共获得 95 篇相关文献，经逐层筛选后，最终纳入文献 6 篇^[12-17]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

共纳入 6 项临床研究，其中 4 项为 RCT，2 项为前瞻性队列研究。联合治疗组患者 234 例，安罗替尼组患者 234 例。纳入研究的基本特征见表 1。

对 4 项 RCT^[13-15, 17] 进行偏倚风险评价，其中 3 项研究^[13-15] 均未提及是否对研究者和受试者施盲；1 项研究^[17] 仅提及随机分组，但未说明具体方法，其他 3 项研究均报告了随机分组的方法；4 项研究均未报告分配隐藏的方法；4 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。1 项队列研究^[12] 的偏倚风险评分为 9 分；1 项队列研究^[16] 未报告随访人群依从性以及随访时间，因此无法获知随访是否充分和完整，评分为 7 分。见表 2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ORR

共纳入 6 项研究^[12-17]。各研究间无统计学异

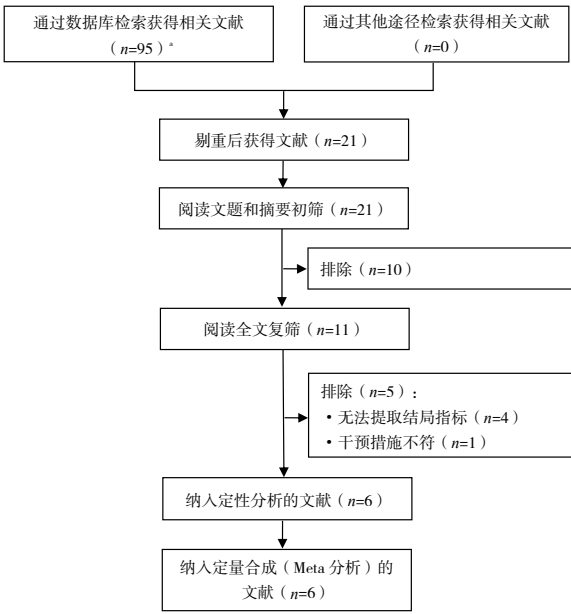


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=10)、Web of Science (n=25)、Embase (n=5)、Cochrane Library (n=10)、CNKI (n=13)、WanFang Data (n=7)、VIP (n=25)。

质性 ($P=0.65$, $I^2=0$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，联合治疗组客观缓解率高于安罗替尼组，差异有统计学意义 [$OR=2.53$, 95%CI (1.62, 3.93), $P < 0.001$]。见图 3。

2.3.2 DCR

共纳入 5 项研究^[12-15, 17]。各研究间无统计学异质性 ($P=0.56$, $I^2=0$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，联合治疗组客观缓解率高于安罗替尼组，差异有统计学意义 [$OR=4.45$,

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	TNM 分期	研究类型	例数 (T/C)	平均年龄 (岁, T/C)	干预措施		治疗时间 (周)	结局指标
					T	C		
林淑君 2024 ^[13]	IIIb~IV	RCT	42/42	56.58 ± 5.64/ 56.87 ± 5.69	安罗替尼12 mg, qd +替雷利珠单抗200 mg, 每3周1次	安罗替尼12 mg, qd	12	①②③④
刘淑娟 2023 ^[12]	IIIb~IV	队列研究	31/31	63.16 ± 5.63/ 62.74 ± 5.34	安罗替尼12 mg, qd +替雷利珠单抗200 mg, 每3周1次	安罗替尼12 mg, qd	18	①②③④
马闻 2022 ^[15]	IIIb~IV	RCT	40/40	67.80 ± 11.84/ 67.47 ± 8.49	安罗替尼12 mg, qd +替雷利珠单抗200 mg, 每3周1次	安罗替尼12 mg, qd	12	①②③
宋西明 2024 ^[16]	IIIb~IV	队列研究	60/60	59.17 ± 5.62/ 59.38 ± 5.71	安罗替尼12 mg, qd +替雷利珠单抗200 mg, 每3周1次	安罗替尼12 mg, qd	12	①②③④
白玉梅 2023 ^[17]	IIIb~IV	RCT	23/23	70.3 ± 1.6/ 70.1 ± 1.5	安罗替尼12 mg, qd +替雷利珠单抗200 mg, 每3周1次	安罗替尼12 mg, qd	12	①②③④
周胜利 2023 ^[14]	IV	RCT	38/38	54.05 ± 8.31/ 53.48 ± 8.17	安罗替尼12 mg, qd +替雷利珠单抗200 mg, 每3周1次	安罗替尼12 mg, qd	12	①②③④

注：T. 联合治疗组；C. 安罗替尼组；①ORR；②DCR；③肿瘤标志物水平，包括CEA、NSE、CYFRA21-1；④药品不良反应（白细胞减少、肝肾功能异常）发生率。

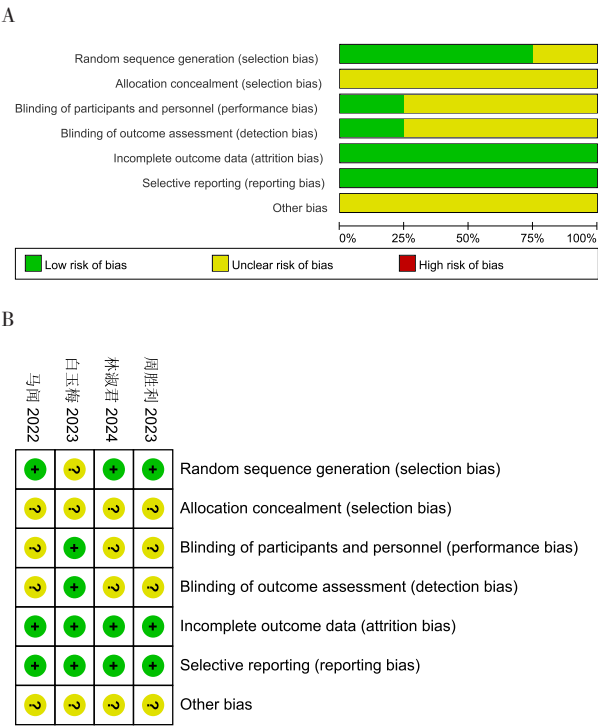


图2 纳入RCT的偏倚风险评价结果

Figure 2. Results of bias risk assessment included in the RCTs

注：A. 总体评估；B. 单个研究评估。

95%CI (2.43, 8.15), $P < 0.001$ 。见图4。

2.3.3 CYFRA21-1水平

共纳入4项研究^[12, 15-17]。各研究间异质性显

著 ($P < 0.01$, $I^2=80\%$)，随机效应模型的Meta分析结果显示，与安罗替尼组相比，联合治疗组患者CYFRA21-1水平显著降低[SMD=-1.07, 95%CI (-1.63, -0.51), $P < 0.001$]。见图5。

2.3.4 NSE水平

共纳入4项研究^[13, 15-17]。各研究间异质性显著 ($P < 0.01$, $I^2=80\%$)。随机效应模型的Meta分析结果显示，与安罗替尼组相比，联合治疗组患者NSE水平显著降低[RCT: SMD=-0.77, 95%CI (-1.13, -0.40), $P < 0.001$; 队列研究: SMD=-1.39, 95%CI (-2.72, -0.06), $P=0.04$]。见图6。

2.3.5 药品不良反应发生率

4项研究^[12-14, 16]报道了2组患者白细胞减少发生率。各研究间无统计学异质性 ($P=0.85$, $I^2=0$)。采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，与安罗替尼组相比，联合治疗组患者白细胞减少发生率差异无统计学意义[OR=0.91, 95%CI (0.39, 2.14), $P=0.83$]。见图7。

2项研究^[12-13]报道了2组患者肝肾功能异常发生率。各研究间无统计学异质性 ($P=0.60$, $I^2=0$)。采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，与安罗替尼组相比，联合治疗组患者肝肾功能异常发生率差异无统计学意义[OR=1.16, 95%CI (0.39, 3.44), $P=0.78$]。见图8。

表2 纳入队列研究的偏倚风险评价结果

Table 2. Evaluation of risk of bias in the included cohort studies

纳入研究	研究对象的选择				组间可比性		结果/暴露因素测量		
	①	②	③	④	⑤A	⑤B	⑥	⑦	⑧
刘淑娟 2023 ^[12]	1	1	1	1	1	1	1	1	1
宋西明 2024 ^[16]	1	1	1	1	1	1	1	0	0

注：①暴露组的代表性；②非暴露组的选择；③暴露因素的确定；④研究起始时没有研究对象发生结局事件；⑤A. 研究控制了最重要的混杂因素；⑤B. 研究控制了其他重要的混杂因素；⑥结局事件的评估；⑦随访是否充分；⑧随访的完整性；1. 是；0. 否。

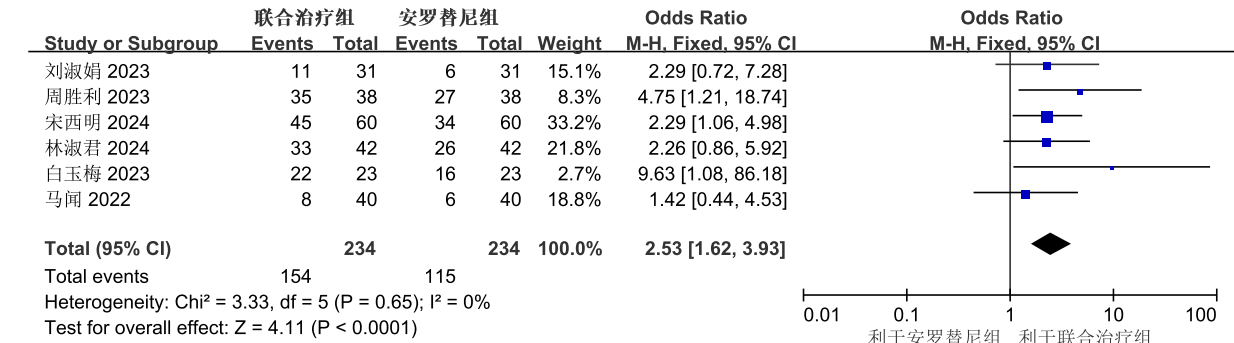


图3 2组患者ORR比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of the objective response rate between the two groups

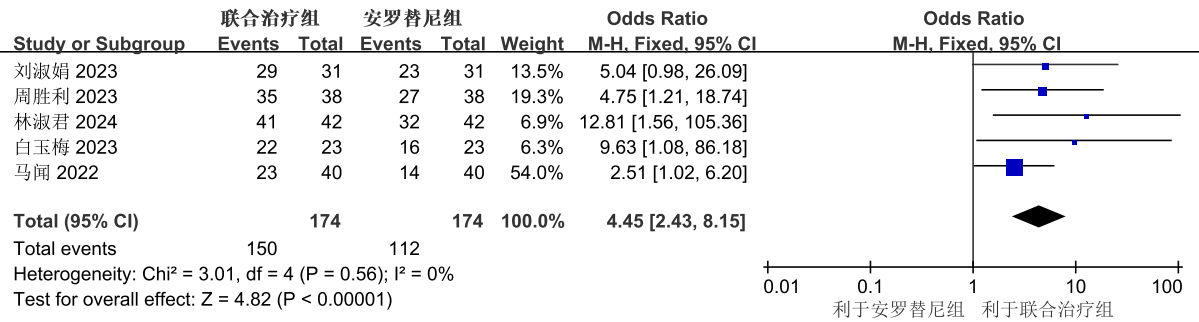


图4 2组患者DCR比较的Meta分析
Figure 4. Meta-analysis of disease control rate between the two groups

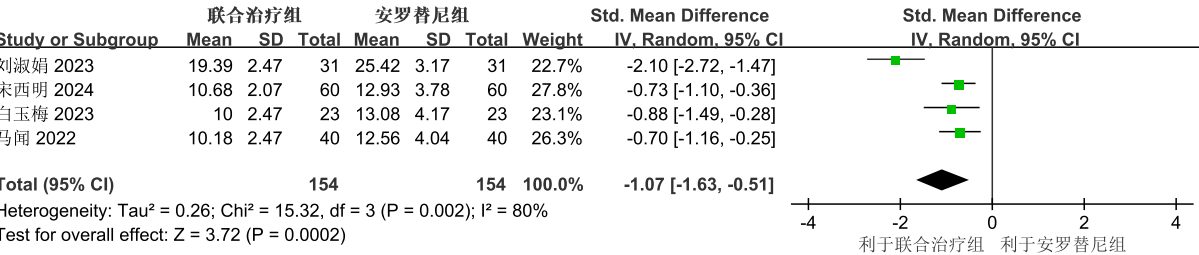


图5 2组患者治疗后CYFRA21-1水平比较的Meta分析
Figure 5. Meta-analysis of CYFRA21-1 levels after treatment in two groups of patients

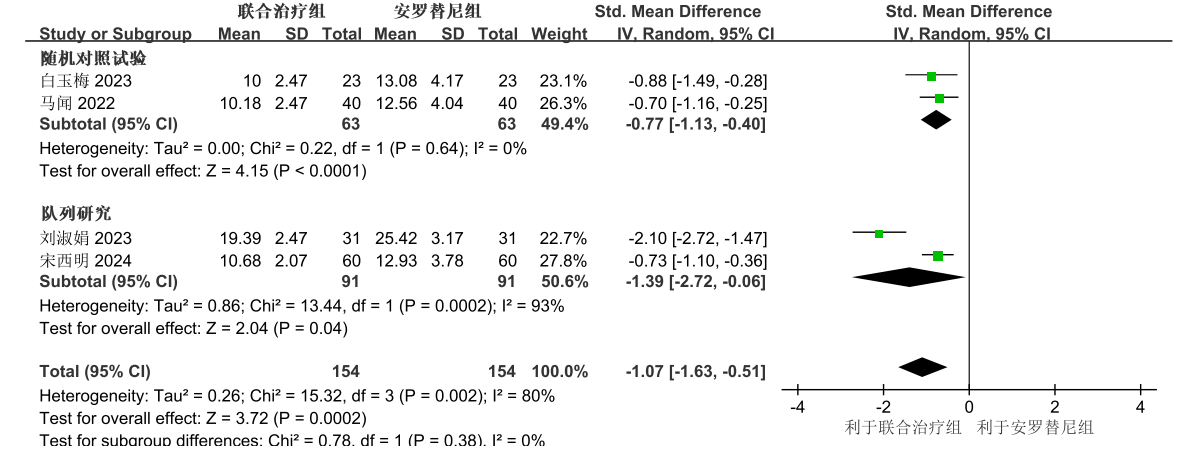


图6 2组患者治疗后NSE水平比较的Meta分析
Figure 6. Meta-analysis of NSE levels after treatment in two groups of patients

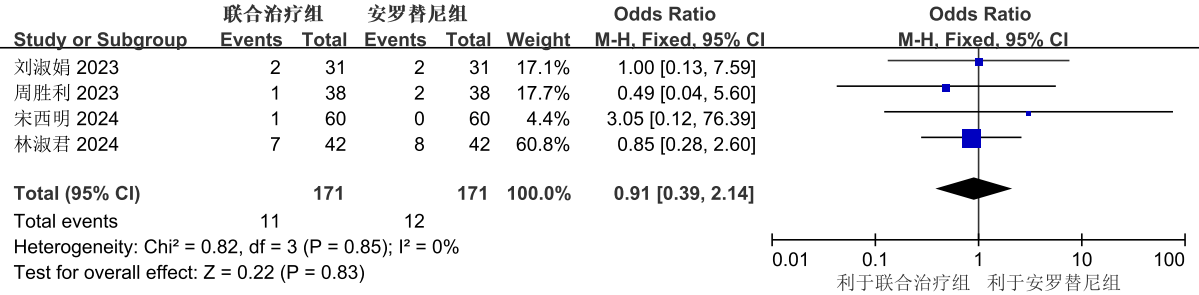


图7 2组患者白细胞减少发生率比较的Meta分析
Figure 7. Meta-analysis of the incidence of leukopenia between the two groups

2.4 描述性分析

5 项研究^[12-13, 15-17]报道了 2 组患者治疗前后的 CEA 水平。各研究间异质性显著 ($P=0.01$, $I^2=96\%$)。亚组分析和敏感性分析 (见 2.5 项) 后, 异质性依然显著, 故采用描述性分析。研究中 2 组治疗前 CEA 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。林淑君等^[13]研究显示, 治疗后 2 组 CEA 水平均降低, 且联合治疗组低于安罗替尼组 [$(27.6 \pm 3.4) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. $(46.58 \pm 3.67) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]。白玉梅等^[17]研究显示, 联合治疗组治疗后 CEA 水平低于安罗替尼组 [$(13.9 \pm 3.1) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. $(16.0 \pm 3.5) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]。马闻等^[15]研究显示, 联合治疗组治疗后 CEA 水平低于安罗替尼

组 [$(6.1 \pm 0.9) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. $(16.0 \pm 3.5) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]。2 项^[12, 16]队列研究结果均显示, 联合治疗组治疗后 CEA 水平低于安罗替尼组 [宋西明等^[16]研究: $(7.3 \pm 0.6) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. $(9.6 \pm 0.6) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P<0.05$; 刘淑娟等^[12]研究: $(27.6 \pm 3.4) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. $(46.58 \pm 3.67) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]。

2.5 敏感性分析

2 项指标 CEA、CYFRA21-1 水平, 各研究结果间有统计学异质性。采用逐一排除法进行敏感性分析, 结果显示, CYFRA21-1 指标中排除刘淑娟等^[12]的研究后, 异质性下降 ($I^2=0$); CEA 指标合并效应量后异质性未发生明显变化, 故采用描述性分析。见表 3。

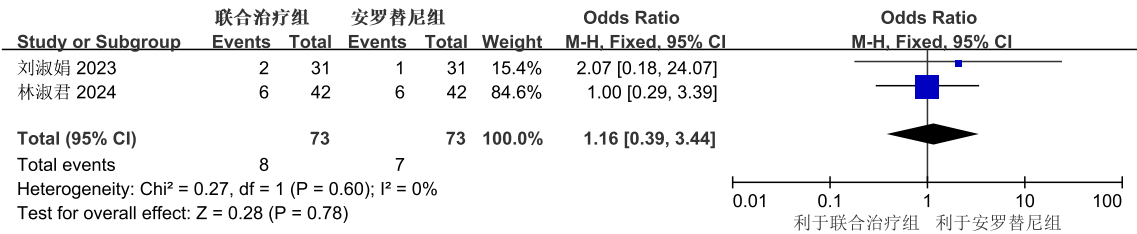


图8 2组患者肝肾功能异常发生率比较的Meta分析

Figure 8. Meta-analysis of the incidence of liver and kidney function abnormalities in two groups

表3 敏感性分析汇总表
Table 3. Summary of sensitivity analysis

结局指标	剔除的研究	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P	I² (%)		效应量 (95%CI)	P
CEA	林淑君 2024 ^[12]	<0.01	95	随机	-2.30 (-3.69, -0.91)	<0.001
	白玉梅 2023 ^[17]	<0.01	94	随机	-3.43 (-4.77, -2.09)	<0.001
	马闻 2022 ^[15]	<0.01	97	随机	-2.86 (-4.73, -0.98)	<0.001
	刘淑娟 2023 ^[12]	<0.01	97	随机	-3.17 (-5.01, -1.32)	<0.001
	宋西明 2024 ^[16]	<0.01	96	随机	-2.63 (-4.32, -0.94)	<0.001
CYFRA21-1	刘淑娟 2023 ^[12]	0.89	0	固定	-0.75 (-1.01, -0.49)	<0.001
	宋西明 2024 ^[16]	<0.01	85	随机	-1.21 (-2.04, -0.38)	0.004
	白玉梅 2023 ^[17]	<0.01	87	随机	-1.14 (-1.89, -0.39)	0.003
	马闻 2022 ^[15]	<0.01	85	随机	-1.21 (-2.01, -0.41)	0.003

3 讨论

对于晚期 NSCLC 患者, 主要治疗手段包括药物治疗, 常用的药物为抗肿瘤血管生成药物、靶向药物、免疫治疗药物等^[18]。安罗替尼作为一种抗肿瘤血管生成药物, 可多靶点抑制血管内皮生长因子、成纤维生长因子受体的活性, 进而发挥抑制肿瘤细胞生长的作用^[19-20]。在晚期肺腺癌患者的治疗过程中, 肿瘤细胞极易出现免疫逃逸现象, 使得此阶段的癌细胞难以被彻底清除。因此,

治疗时需抑制肿瘤细胞活性的基础上, 同时解除其免疫逃逸状态, 以发挥机体免疫系统的抗肿瘤作用^[21-22]。值得注意的是, 在晚期 NSCLC 治疗领域, 安罗替尼联合免疫检查点抑制剂尚未成为标准治疗方案。目前, 相关研究不仅数量较少, 研究结果也存在差异。本研究结果虽显示联合治疗组在 ORR 和 DCR 方面显著优于安罗替尼组, 但由于纳入的文献均为中国单中心、小样本研究, 结论的推广受限。替雷利珠单抗是我国自主研发的 PD-1 抑制剂, 其通过 Fc 段改造可避免与巨噬

细胞表面的Fc受体结合,从而降低不良反应风险,提高治疗效果。目前,已有研究^[23-24]针对安罗替尼联合其他免疫检查点抑制剂(如帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗)治疗NSCLC的疗效和安全性开展Meta分析,结果发现联合治疗虽能提高ORR和DCR,但也存在研究间异质性较高和不良反应发生率增加的问题。此外,研究^[25-27]发现,安罗替尼联合替雷利珠单抗可降低肿瘤细胞的耐药性。

在肺癌患者中,多种肿瘤标志物可出现异常改变,如CEA高水平表达的肺癌患者,往往提示存在更多的表皮生长因子突变,且这与患者预后密切相关^[28];CYFRA21-1作为细胞中角蛋白19的可溶性片段,参与肿瘤细胞的形成、增殖及转移过程^[29];NSE常被用于评估肺癌患者的治疗效果^[30]。本研究结果显示,与安罗替尼组相比,联合治疗组患者的CEA、NSE、CYFRA21-1水平显著降低。其可能的机制为安罗替尼可竞争性结合肿瘤细胞表面的血管内皮细胞生长因子受体,阻止下游酪氨酸激酶活化,进而抑制相关信号通路的传导,最终促使患者的肿瘤标志物水平下降^[31]。敏感性分析结果显示,刘淑娟等^[12]的研究是CYFRA21-1水平Meta分析中异质性的来源之一,可能与该研究的治疗周期为18周,与其他纳入研究的治疗周期不同有关。此外,CEA和NSE水平的Meta分析结果均存在显著异质性。其中,研究类型是导致NSE结果合并异质性的原因之一,RCT结果间无统计学异质性($I^2=0$),而队列研究结果间有统计学异质性($I^2=93\%$)。这一差异提示,在解读研究结果时,必须充分考虑研究设计类型对异质性的影响。具体而言,RCT通过随机分组、严格设置对照及标准化干预措施,能有效控制混杂因素,使相同干预条件下不同研究的结果具有较高的一致性,因此异质性较低;而队列研究多为前瞻性或回顾性观察性研究,研究对象的纳入/排除标准可能存在较大差异,且对混杂因素的控制能力相对较弱,故而异质性较高。对于CEA,即使通过逐一剔除每项研究及开展亚组分析,其异质性仍较为显著。分析其原因,可能与各实验室之间参考值存在差异有关。

在安全性方面,晚期肺癌患者用药后出现不良反应的情况较为常见。张缘缘等^[32]研究显示,替雷利珠联合安罗替尼治疗期间,患者可能出现

咯血、肝功能损伤、血压升高、蛋白尿以及免疫相关疾病等不良反应。另有研究表明,安罗替尼在肺癌治疗中可能导致出血、肝功能损伤、血压升高、蛋白尿等不良反应^[33]。本研究的Meta分析结果显示,联合治疗组与安罗替尼组NSCLC患者的白细胞减少发生率、肝肾功能异常发生率差异均无统计学意义,提示替雷利珠单抗与安罗替尼联用并未增加不良反应发生率,其可能原因包括:替雷利珠单抗通过Fc段改造,去除了自身与巨噬细胞表面免疫球蛋白G Fc段受体结合的能力,不仅有效避免了效应T细胞的消耗,还减少了巨噬细胞引起的不良反应,因此不会明显增加晚期NSCLC患者的不良反应风险^[34]。

本研究的局限性包括:①纳入的文献均为单中心、小样本的研究,可能影响研究结论的可靠性,且因缺乏足够数量的研究而未对发表偏倚进行检验,因此建议对现有数据持审慎态度;②纳入研究均采用安罗替尼12 mg, qd联合替雷利珠单抗200 mg,每3周1次方案,但治疗周期(12~18周)与真实世界中剂量调整策略的影响未明确报告,可能影响疗效与安全性评估的准确性;③4项RCT中均未提及分配隐藏,3项未实施盲法,可能引入实施与测量偏倚;NOS评分显示队列研究在混杂控制方面存在缺陷;队列研究可能存在选择偏倚,可能影响研究结果的外推性;而RCT通过随机化过程以平衡已知和未知的混杂因素,减少选择偏倚。当将RCT和队列研究合并时,这种选择偏倚可能会对整体结果产生影响。

综上所述,与单用安罗替尼相比,替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗NSCLC可显著提高ORR、DCR,降低肿瘤标志物的水平,2种治疗方案的不良反应发生率差异并不显著。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多大样本、多中心的研究予以验证。

利益冲突声明:作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- 2 Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo

- Clin Proc, 2008, 83(5): 584–594. DOI: [10.4065/83.5.584](https://doi.org/10.4065/83.5.584).
- 3 蔡源益, 惠文, 高志祥, 等. 卡瑞利珠单抗联合卡铂和培美曲塞一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的成本-效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 3015–3020. [Cai YY, Hui W, Gao ZX, et al. Cost-effectiveness of camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed in the first-line treatment of patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2021, 38(23): 3015–3020.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.23.016](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.23.016).
- 4 Shen G, Zheng F, Ren D, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11: 120. DOI: [10.1186/s13045-018-0664-7](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0664-7).
- 5 牛钊峰, 翟杨海, 耿睿. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗三阴性乳腺癌患者有效性及安全性的 Meta 分析及系统评价[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(10): 1137–1146. [Niu ZF, Zhai YH, Geng R. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in the treatment of triple-negative breast cancer: a Meta-analysis and systematic review[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(10): 1137–1146.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202407031](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202407031).
- 6 Son JW, Lee J, Jeon JH, et al. Validation of IASLC 9th edition TNM classification for lung cancer: focus on N descriptor[J]. BMC Cancer. 2024, 24(1): 1460. DOI: [10.1186/s12885-024-13139-z](https://doi.org/10.1186/s12885-024-13139-z).
- 7 Wankhede D. Evaluation of eighth AJCC TNM stage for lung cancer NSCLC: a Meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(1): 142–147. DOI: [10.1245/s10434-020-09151-9](https://doi.org/10.1245/s10434-020-09151-9).
- 8 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928).
- 9 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. DOI: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z).
- 10 Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712–716. DOI: [10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x](https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x).
- 11 张质钢, 张秋宁, 田金徽, 等. Meta 分析中二分类变量的效应指标选择[J]. 循证医学, 2013, 13(4): 242–246. [Zhang ZG, Zhang QN, Tian JH, et al. The selection of summary statistic measures for dichotomous data in Meta-analysis[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2013, 13(4): 242–246.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-5144.2013.04.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5144.2013.04.014).
- 12 刘淑娟, 郝亚洁. 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的临床效果[J]. 河南医学研究, 2023, 32(6): 1102–1105. [Liu SJ, Hao YJ. Clinical effects of tislelizumab combined with anlotinib in the treatment of advanced non squamous non-small cell lung cancer[J]. Henan Medical Research, 2023, 32(6): 1102–1105.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-437X.2023.06.038](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2023.06.038).
- 13 林淑君, 蓝佳琦, 沈惠群, 等. 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国医药指南, 2024, 22(2): 27–30. [Lin SJ, Lan JQ, Shen HQ, et al. Clinical research of tislelizumab combined with anlotinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Guide of China Medicine, 2024, 22(2): 27–30.] DOI: [10.15912/j.issn.1671-8194.2024.02.008](https://doi.org/10.15912/j.issn.1671-8194.2024.02.008).
- 14 周胜利. 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期肺腺癌的疗效及对血清肿瘤标志物水平的影响[J]. 当代医药论坛: 上半月, 2023, 21(19): 111–114. [Zhou SL. Efficacy of tislelizumab combined with anlotinib in the treatment of advanced pulmonary adenocarcinoma and its impact on serum tumor marker levels[J]. Contemporary Medicine Forum, 2023, 21(19): 111–114.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-7629.2023.19.037](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-7629.2023.19.037).
- 15 马闻. 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期肺腺癌的效果及对血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(17): 124–127. [Ma W. Effect of tislelizumab combined with anlotinib in the treatment of advanced lung adenocarcinoma and its influence on serum tumor markers[J]. Medical Innovation of China, 2022, 19(17): 124–127.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4985.2022.17.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2022.17.031).
- 16 宋西明, 赵洪东, 郑标龙. 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期肺腺癌对血清肿瘤标志物的影响[J]. 中外医疗, 2024, 43(8): 108–111. [Song XM, Zhao HD, Zheng BL. Effect of tislelizumab combined with anlotinib on serum tumor markers in the treatment of advanced lung adenocarcinoma[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2024, 43(8): 108–111.] DOI: [10.16662/j.cnki.1674-0742.2024.08.108](https://doi.org/10.16662/j.cnki.1674-0742.2024.08.108).
- 17 白玉梅, 王海晓, 孟东梅. 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期肺腺癌的效果及对血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国科技期刊数据库, 2023, 7: 131–133. [Bai YM, Wang HX, Meng DM. The efficacy of tislelizumab combined with anlotinib in the treatment of advanced pulmonary adenocarcinoma and its impact on serum tumor markers[J]. Chinese Science and Technology Journal Database, 2023, 7: 131–133.] https://ersp.lib.whu.edu.cn/scom/cqvip/qikan/G.http/Qikan/Article/Detail?id=1000003774407&from=Qikan_Search_Index
- 18 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48): 3819–3835. [Chinese Society of Clinical Oncology Vascular Targeted Therapy Expert Committee, Chinese Society of Clinical Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Expert Committee, Chinese Society of Clinical Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Anti-Angiogenic Drug Treatment Expert Group. Chinese expert consensus on anti-angiogenic drug therapy for advanced non-small cell lung cancer (2022 edition)[J]. Chinese Medical Journal, 2022, 102(48): 3819–3835.] DOI: [10.3760/ema.j.cn112137-20221022-02207](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn112137-20221022-02207).
- 19 蒋中秀, 崔国元, 张晓晔. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 242–248. [Jiang ZX, Cui GY, Zhang XY. Efficacy and safety of anlotinib in the treatment for advanced non-small cell lung cancer: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Modern Oncology, 2021, 29(2): 242–248.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2021.02.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2021.02.013).

- 20 谢强, 朱金秀, 臧焕平, 等. 安罗替尼治疗表皮生长因子受体野生型老年晚期非小细胞肺癌病人的临床疗效[J]. 实用老年医学, 2021, 35(1): 65–68. [Xie Q, Zhu JX, Zang HP, et al. Efficacy of anlotinib in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor[J]. Practical Geriatrics, 2021, 35(1): 65–68.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-9198.2021.01.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-9198.2021.01.017).
- 21 Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. JAMA, 2019, 322(8): 764–774. DOI: [10.1001/jama.2019.11058](https://doi.org/10.1001/jama.2019.11058).
- 22 Kang DH, Chung C, Kim JO, et al. Pleural or pericardial metastasis: a significant factor affecting efficacy and adverse events in lung cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Thoracic Cancer, 2018, 9(11): 1500–1508. DOI: [10.1111/1759-7714.12877](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12877).
- 23 Wu Z, Zhou P, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of anlotinib in combination with immune checkpoint inhibitors or not as advanced non-small cell lung cancer treatment: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(5): 2451–2463. DOI: [10.21037/ter-23-1483](https://doi.org/10.21037/ter-23-1483).
- 24 He L, Chen X, Ding L, et al. Clinical efficacy of antianlotinib combined with immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and its effect on serum VEGF, CEA, and SCC-Ag[J]. J Oncol, 2022, 2022: 1530875. DOI: [10.1155/2022/1530875](https://doi.org/10.1155/2022/1530875).
- 25 乜元柳. 安罗替尼与替雷利珠单抗联合治疗肺腺癌: 对代谢和菌群微环境的影响及预后相关生物标志物的探索[D]. 济南: 山东大学, 2023. DOI: [10.27272/d.cnki.gshdu.2023.006806](https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2023.006806).
- 26 李笑萍, 王江涛, 花小梅. 安罗替尼联合免疫检查点抑制剂二线及以上治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 癌症进展, 2024, 22(6): 644–647. [Li XP, Wang JT, Hua XM. Efficacy and safety of anlotinib combined with immune checkpoint inhibitor second-line and above in the treatment of driver gene negative advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncology Progress, 2024, 22(6): 644–647.] DOI: [10.11877/j.issn.1672-1535.2024.22.06.13](https://doi.org/10.11877/j.issn.1672-1535.2024.22.06.13).
- 27 葛青青, 石变, 高启龙, 等. PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗化疗后进展的晚期食管鳞状细胞癌的回顾性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(10): 519–523. [Ge QQ, Shi B, Gao QL, et al. Efficacy and safety of PD-1 inhibitor combined with anlotinib for advanced esophageal squamous cell carcinoma that progressed after chemotherapy: a retrospective study[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2022, 49(10): 519–523.] DOI: [10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220059](https://doi.org/10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220059).
- 28 陈绍森, 邹林, 卢正亮, 等. 血清癌胚抗原水平与免疫组化指标对肺癌患者 EGFR 基因突变的预测价值[J]. 广东医学, 2018, 39(14): 2200–2203. [Chen SS, Zou L, Lu ZL, et al. The predictive value of serum carcinoembryonic antigen levels and immunohistochemical indices for EGFR gene mutations in lung cancer patients[J]. Guangdong Medical Journal, 2018, 39(14): 2200–2203.] DOI: [10.13820/j.cnki.gdyx.2018.14.015](https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.2018.14.015).
- 29 李陶威, 马天江, 张耀勇, 等. 重组人血管内皮抑制素联合贝伐珠单抗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效及对血清 CEA、CYFRA21-1 和 VEGF 水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(8): 1309–1312. [Li TW, Ma TJ, Zhang YY, et al. Efficacy of recombinant human endostatin injection combined with bevacizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer and its effect on serum CEA, CYFRA21-1 and VEGF levels[J]. The Practical Journal of Cancer, 2021, 36(8): 1309–1312.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5930.2021.08.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2021.08.024).
- 30 高洁, 张伦军, 彭珂, 等. 血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、SCCAg、NSE、ProGRP 在不同病理分型肺癌诊断中的应用价值[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(6): 886–891. [Gao J, Zhang LJ, Peng K, et al. Diagnostic value of serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, SCCAg, NSE and ProGRP for lung cancers of different pathological types[J]. Journal of Southern Medical University, 2022, 42(6): 886–891.] DOI: [10.12122/j.issn.1673-4254.2022.06.12](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2022.06.12).
- 31 诸葛雪朋, 王保收, 张浩业, 等. 安罗替尼联合多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(1): 87–89, 93. [Zhuge XP, Wang BS, Zhang HY, et al. Clinical study on the second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with androtinib and docetaxel[J]. Journal of Southern Medical University, 2024, 39(1): 87–89, 93.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5930.2024.01.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2024.01.021).
- 32 张缘缘, 陈菊明. 药学监护在肺癌患者应用替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗中的作用[J]. 深圳中西医结合杂志, 2024(24): 93–95. [Zhang YY, Chen JM. The role of pharmaceutical care in the treatment of lung cancer patients with tislelizumab combined with anlotinib[J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2024(24): 93–95.] DOI: [10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.24.029](https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.24.029).
- 33 Cai C, Shen Q, Shao J, et al. Efficacy and safety of anlotinib in EGFR-positive patients with advanced lung adenocarcinoma compared with chemotherapy: a retrospective study[J]. Technol Cancer Res Treat, 2024, 23: 15330338241279111. DOI: [10.1177/15330338241279111](https://doi.org/10.1177/15330338241279111).
- 34 高加勒, 张潇, 杨正阳, 等. pMMR 局部进展期中低位直肠癌行新辅助放化疗联合替雷利珠单抗克隆抗体的探索研究[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(8): 913–919. [Gao JL, Zhang X, Yang ZY, et al. Exploration of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with tislelizumab for proficient mismatch repair locally advanced mid-low rectal cancer[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2022, 42(8): 913–919.] DOI: [10.19538/j.ejps.issn1005-2208.2022.08.13](https://doi.org/10.19538/j.ejps.issn1005-2208.2022.08.13).

收稿日期: 2025 年 01 月 04 日 修回日期: 2025 年 05 月 30 日
本文编辑: 杨 燕 周璐敏