·论著·二次研究·

免疫检查点抑制剂联合酪氨酸激酶抑制剂治疗广泛期小细胞肺癌患者有效性及安全性的Meta分析

闫玉莹，周木子，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 系统评价免疫检查点抑制剂（ICI）联合酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）患者的有效性和安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、VIP、WanFang Data数据库，检索时限均从建库至2025年12月1日。搜集ICI联合TKI治疗ES-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，采用R 4.4.2软件进行Meta分析。**结果** 共纳入12项研究。Meta分析结果显示，与单药治疗相比，联合治疗可显著延长患者的无进展生存期［HR=0.75，95%CI（0.70，0.81），*P*<0.001］与总生存期［HR=0.60，95%CI（0.56，0.65），*P*<0.001）。此外，联合治疗组的客观缓解率［OR=2.46，95%CI（1.57，3.86），*P*<0.001］和疾病控制率［OR=3.79，95%CI（2.56，5.60），*P*<0.001］均显著高于单药治疗组。安全性方面，两组在高血压［OR=1.37，95%CI（0.58，3.24），*P*=0.47］、骨髓抑制［OR=0.55，95%CI（0.10，3.15），*P*=0.38］、手足综合征［OR=1.59，95%CI（0.62，4.10），*P*=0.34］、肺炎［OR=2.45，95%CI（0.82，7.30），*P*=0.11］发生率方面差异无统计学意义。**结论** 当前证据表明，ICI+TKI可显著改善ES-SCLC患者的无进展生存期、总生存期、客观缓解率和疾病控制率。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】酪氨酸激酶抑制剂；免疫检查点抑制剂；小细胞肺癌；Meta分析；系统评价；联合治疗；安罗替尼；阿帕替尼

【中图分类号】R734.2　　**【文献标志码】**A

Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors in patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Meta-analysis

YAN Yuying, ZHOU Muzi, YAN Xu, JI Zhaoshuai

Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China
Corresponding author: JI Zhaoshuai, Email: jzsa00270@btch.edu.cn

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors (ICI) combined with tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, and Wanfang Data databases were searched from their inception to December 1, 2025. Clinical studies on ICI combined with TKI in the treatment of ES-SCLC were collected. After two

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202601062
通信作者：冀召帅，副主任药师，Email：jzsa00270@btch.edu.cn

reviewers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias of the included studies, a Meta-analysis was performed using R 4.4.2 software. Results A total of 12 studies were included. The Meta-analysis results showed that compared with monotherapy, combination therapy significantly prolonged progression-free survival (PFS) [HR=0.75, 95%CI (0.70, 0.81), *P*<0.001] and overall survival (OS) [HR=0.60, 95%CI(0.56,0.65), *P*<0.001] in patients. Furthermore, the objective response rate (ORR) [OR=2.46, 95%CI (1.57, 3.86), *P*<0.001] and disease control rate (DCR) [OR=3.79, 95%CI (2.56, 5.60), *P*<0.001] in the combination therapy group were significantly higher than those in the monotherapy group. In terms of safety, there were no statistically significant differences between the two groups in the incidence of hypertension [OR = 1.37, 95%CI (0.58, 3.24), *P*=0.47], myelosuppression [OR=0.55, 95%CI (0.10, 3.15), *P*=0.38], hand-foot syndrome [OR=1.59, 95%CI (0.62, 4.10), *P*=0.34], and pneumonia [OR=2.45, 95%CI (0.82, 7.30), *P*=0.11]. Conclusion Current evidence indicates that ICI combined with TKI can significantly improve PFS, OS, ORR, and DCR in patients with ES-SCLC. Due to the limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are needed to verify the above conclusion.

【Keywords】Tyrosine kinase inhibitors; Immune checkpoint inhibitors; Small cell lung cancer; Meta-analysis; Systematic review; Combination therapy; Anlotinib; Apatinib

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）联合含铂化疗已成为广泛期小细胞肺癌（extensive-stage small cell lung cancer，ES-SCLC）的一线标准治疗之一，显著改善了患者的生存结局[1-3]。然而，大多数患者最终会对免疫治疗产生耐药，导致后续治疗选择有限且疗效欠佳[4-5]。近年来的临床前研究及观察性证据表明，酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）如安罗替尼、阿帕替尼等，不仅可抑制肿瘤血管生成，还可通过调节肿瘤免疫微环境，增强ICI的抗肿瘤活性[6-8]。基于上述机制，ICI+TKI被视为一种具有潜力的治疗策略，有望克服免疫耐药，为ES-SCLC患者提供新的后线乃至一线治疗选择[4, 9]。若该联合方案能被证实可安全且有效地延长ES-SCLC患者的生存期，则有望为ES-SCLC患者提供一种新型治疗模式。

目前，关于ICI+TKI在ES-SCLC中疗效与安全性的临床证据仍存在不一致性。尽管观察性研究及早期临床试验提示，该联合方案在经治（包括既往免疫治疗）的ES-SCLC患者中表现出具有前景的抗肿瘤活性[4, 10]，但高级别的证据整合研究（如系统评价与网络Meta分析）对其临床获益程度提出了更为复杂或尚未一致的结论[11-12]。目前发表的大多数系统评价与Meta分析主要关注一线免疫化疗方案[12-13]，或通过网状Meta分析，对包含抗血管生成药物的治疗策略进行间接的比较[11]，尚缺乏针对ICI+TKI这一联合模式用于后线治疗作用的系统性评估。更重要的是，目前支持该联合方案的证据，多来源于样本量较小的单臂试验或回顾性分析[14-15]，其结论的可靠性仍有待进一步验证。

近年来，该领域陆续发表了多项临床研究，探讨ICI+TKI在ES-SCLC中的作用[4, 14, 16]。但相关证据仍以单臂试验或回顾性分析为主。然而，这些研究结果之间存在一定分歧。例如，一项临床研究显示，PD-L1抑制剂联合阿帕替尼及化疗治疗，能够改善ES-SCLC患者的生存结局[2]，为ICI+TKI策略的潜在价值提供了支持。但另一项回顾性队列研究则指出，ICI+TKI双药联合方案的生存优势仍需更多研究予以证实[15]。基于此，本研究拟采用系统评价与Meta分析方法，评估ICI+TKI方案在ES-SCLC患者中的疗效与安全性，以期为临床实践中的治疗决策提供更为可靠的证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入队列研究或单臂研究。根据研究设计类型的不同，对研究数据进行分层处理：对于有对照组的队列研究，纳入组间比较的Meta分析；对于无对照组的单臂研究，其数据采用单组率的Meta分析方法进行汇总，以提供联合治疗组

生存结局的描述性估计；该汇总结果不作为与对照组比较的确证性结论，仅供描述性参考。

1.1.2 研究对象

经组织学或细胞学确诊的ES-SCLC患者。

1.1.3 干预措施

试验组：抗血管生成靶向药物（如安罗替尼、阿帕替尼、西曲替尼等）联合ICI的治疗方案（不含同步标准化疗）。

对照组：单药免疫治疗、单药化疗或单药抗血管生成治疗。对于无对照组的单臂研究，仅用于联合治疗组中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）、中位总生存期（median overall survival，mOS）等指标的描述性汇总。

1.1.4 主要结局指标

PFS、OS、客观缓解率（objective response rate，ORR）、疾病控制率（disease control rate，DCR）以及不良反应。

1.1.5 排除标准

排除标准：①方案、Meta分析、综述文章、病例报告、编辑材料、会议报告和学位论文。②无法提取结局指标相关数据的文献。③非中、英文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、VIP、WanFang Data数据库，搜集ICI+TKI在ES-SCLC的相关临床研究，检索时间均从建库至2025年12月1日。针对每个数据库构建了检索策略，采用主题词和自由词组合的方式检索。中文检索词包括：免疫检查点抑制剂、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂、安罗替尼、阿帕替尼、呋喹替尼、小细胞肺癌等；英文检索词包括：Small Cell Lung Carcinoma、Immune Checkpoint Inhibitors、CTLA 4 Inhibitors、PD 1 Inhibitor、Tislelizumab、Sintilimab、multitargeted tyrosine kinase inhibitors、anlotinib、sorafenib、lenvatinib等。以PubMed数据库为例，具体检索策略见附件框1。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献和提取资料，并交叉核对，若遇分歧，则通过讨论或第三方解决。初步筛选阶段侧重于标题和摘要的相关性，随后对全文进行深入分析以收集全面的研究细节。资料提取内容包括：作者、发表年份、国家、研究方法、治疗详情、参与者人口统计学信息、疾病阶段、既往治疗以及用于评估研究质量的数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

对于无对照组的单臂研究，采用澳大利亚JBI循证卫生保健中心研制的病例系列质量评价工具（JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series）进行评价[17]。该工具共包含10个条目，每个条目以“是/否/不清楚/不适用”进行评定，满分10分，≥7分判定为高质量，5~6分为中等质量，<5分为低质量。

对于有对照组的队列研究，采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale，NOS）进行评价[18]。该量表包含3个维度共8个条目，总分最高9分，≥7分为高质量，5~6分为中等质量，≤4分为低质量。

1.5 统计学分析

本研究采用R 4.4.2软件进行数据分析。对于无对照组的单臂研究，仅提取其mPFS、mOS等描述性数据，采用单组率的Meta分析方法进行汇总（仅限mPFS和mOS），不纳入组间比较分析。对于有对照组的队列研究，二分类变量采用比值比（odds ratio，OR）为效应分析统计量；对于生存分析数据（如OS或PFS），则通过风险比（hazard ratio，HR）评估效应，均以95%置信区间（CI）表示。研究间异质性通过I^2统计量评估：I^2 <50%时采用固定效应模型，当I^2≥50%时则采用随机效应模型，异质性判断标准参考Higgins等的方法学文献[19]。基于临床重要性和数据可及性，本研究仅对PFS进行亚组分析，以探索不同基线特征对联合治疗疗效的潜在影响。亚组分析变量包括ECOG评分、性别、年龄、吸烟状态、脑转移、肝转移及治疗线数。由于OS、ORR、DCR及安全性指标纳入的研究数量有限，不足以支撑有意义的亚组分析，故未对这些结局进行亚组分析。采用逐一排除法，即逐一剔除各项研究后重新进行Meta分析，以评估合并结果的稳健性，并识别可能对总体效应量产生影响的研究。采用Egger检验评估发表偏倚，P>0.05提示不存在显著的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步筛检共获得 1 299 篇相关文献，经逐层筛选后，最终纳入文献 12 篇[4, 8-10, 15, 20-26]。文献筛选流程见图 1。

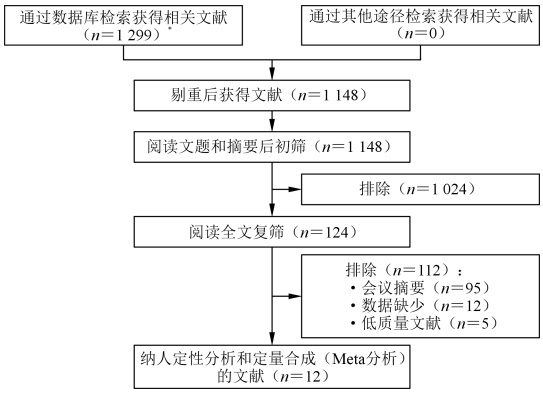


图 1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：Cochrane Library(*n*=15)、PubMed（*n*=219）、CNKI（*n*=143）、Embase (*n*=571)、VIP(*n*=153)、WanFang Data(*n*=198)。

2.2 纳入研究的基本特征

5 项研究采用单臂设计，其余 7 项研究为队列研究。安罗替尼是最常用的 TKI，在 9 项研究的联合治疗方案中均有应用，其次是阿帕替尼，在 2 项研究中应用。仅有 1 项研究采用西曲替尼作为抗血管生成药物[20]。有 7 项研究设有对照组，其中 2 项研究比较了 ICI 单药治疗[15, 25]，2 项研究比较了安罗替尼单药治疗[21, 24]，3 项研究比较了化疗单药治疗[8-9, 22]，见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

5 项单臂研究[4, 20-21, 23, 26]的 JBI 评分介于 8~10 分，均为高质量研究。7 项队列研究[8-10, 15, 22, 24-25]的 NOS 评分介于 7~8 分，均为高质量研究。总体而言，纳入研究的方法学质量属于高水平，但观察性研究固有的选择偏倚和混杂偏倚仍无法完全排除。纳入研究的偏倚风险评价结果见附件表 1、附件表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 PFS

6 项研究[8-9, 15, 22, 24-25]报告了 PFS。各研究间无统计学异质性（I^2=30.1%，*P*=0.209 7）。采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，与单药治疗组相比，联合治疗组的 PFS［HR=0.75，95%CI（0.70，0.81），*P*<0.001］显著延长，差异有统计学意义（图 2）。

12 项研究[4, 8-10, 15, 20-26]报告了联合治疗组的 mPFS 及其 95%CI。各研究间存在较高异质性（I^2 =78.1%，*P*<0.001），采用随机效应模型进行合并，结果显示联合治疗组的汇总 mPFS 为 6.10 个月［95%CI（4.95，7.26）］，见附件图 1。各研究 mPFS 范围介于 4.60~7.80 个月，所有研究结果方向一致，均提示联合治疗具有延长 PFS 的获益趋势。鉴于异质性较高，该合并结果仅供描述性参考，不作为确证性结论。敏感性分析显示，逐一剔除各研究后合并效应量范围介于 5.79~6.45 个月，结果方向一致，提示汇总结果具有一定稳健性（表 2）。

2.4.2 OS

3 项研究[9, 15, 24]报告了 OS。各研究间无统计学异质性（I^2 = 0.0%，*P*=0.434 1），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果表明，与单药治疗组相比，联合治疗组的 OS［HR=0.60，95%CI（0.56，0.65），*P*<0.001］显著延长（图 3）。

12 项研究[4, 8-10, 15, 20-26]报告了联合治疗组 OS 数据。其中，8 项研究[4, 9-10, 15, 22-24, 26]报告了 mOS，研究间异质性较低（I^2=0.0%，*P*=0.503 8），采用固定效应模型进行合并，结果显示联合治疗组的汇总 mOS 为 10.77 个月［95%CI（9.10，12.43）］，见附件图 2。其余 4 项研究中，1 项未进行 OS 分析[21]，1 项 mOS 未达到[25]，1 项因包含两个试验且其中之一 mOS 未达到[20]，1 项虽报告了 mOS 点估计值但未提供 95%CI，无法满足定量合并的数据格式要求[8]，故均未纳入合并，仅作描述性参考。该 mOS 合并结果基于各研究中联合治疗组的 mOS 数据汇总得出（含单臂研究及队列研究中的试验组），提供描述性集中趋势估计。因缺乏同期对照组，且研究间基线特征与后续治疗存在差异，该结果不能作为确证性证据，仅属探索性参考，需结合组间比较 Meta 分析结果综合解读。

2.4.3 DCR

共纳入 5 项研究[8, 15, 21-22, 24]，研究间无统计学异质性（I^2=0.0%，*P*=0.843 6），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，联合治疗组 DCR［OR=3.79，95%CI（2.56，5.60），*P*<0.001］高于单药治疗组，差异有统计学意义（图 4）。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

研究类型	纳入研究	组别	干预措施	例数（n）	中位年龄（范围）	男性［n（%）］	治疗线数	结局指标
回顾性队列研究	Ni 2023 [25]	试验组	卡瑞利珠单抗＋阿帕替尼	19	63（51，70）	17（89.5）	一	①②
		对照组	PD-L1抑制剂	34	64（42，77）	27（79.4）	一	
	Wu 2025 [15]	试验组	PD-1/PD-L1抑制剂＋安罗替尼	32	-	24（75.0）	二、三	①②③④
		对照组	PD-1/PD-L1抑制剂	35	-	28（80.0）	二、三	⑤⑥⑦
	Xu 2024 [24]	试验组	安罗替尼＋PD-1/PD-L1抑制剂	19	65（50，83）	18（94.7）	三	①②③④⑤⑥⑦
		对照组	安罗替尼	29	64（52，76）	27（93.1）	三	
	Ying 2024 [9]	试验组	安罗替尼＋PD-1/PD-L1抑制剂	43	61（48，75）	38（88.4）	二	①②③④
		对照组	伊立替康	43	-	40（93.0）	二	⑦
	Yu 2023 [22]	试验组	安罗替尼＋PD-1/PD-L1抑制剂	40	64（49，77）	38（95.0）	二	①②④⑤
		对照组	紫杉醇	101	60（23，78）	89（88.1）	二	⑥
	Zhang 2025 [8]	试验组	PD-L1抑制剂＋安罗替尼	86	62（60，63）	66（76.7）	二	①②④⑤
		对照组	单纯化疗	178	-	130（73.0）	二	⑥⑦
	Chen 2022 [21]	试验组	ICI＋安罗替尼	62	-	38（61.3）	三	②⑤⑥⑦
		对照组	安罗替尼	58	-	43（74.1）	三	
单臂研究	Fan 2021 [26]	-	卡瑞利珠单抗200 mg，每2周一次；阿帕替尼375 mg，每日一次	59	61（39，70）	51（86.4）	二	②④
	Peng 2025 [23]		安罗替尼12 mg，每日一次（用2周停1周）+PD-1/PD-L1抑制剂（按标准方案）	48	68（52，78）	36（75.0）	一	②④
	Chen 2025 [10]		安罗替尼8~12 mg，每日一次（用2周停1周）+ICIs（替雷利珠单抗200 mg、斯鲁利单抗4.5 mg/kg、阿替利珠单抗1 200 mg、阿得贝利单抗20 mg/kg，每3周一次）	68	61（21，77）	51（75.0）	二、三	②④
	Ma 2024 [4]		信迪利单抗200 mg，第1天，每3周一次；安罗替尼12 mg，第1~14天，每3周一次	42	58（42，77）	33（79.0）	二、三	②④
	Yu 2026 [20]		替雷利珠单抗200 mg+西曲替尼70 mg，每日一次	21	64（47，74）	20（95.2）	一	②④

注：T.试验组；C.对照组；①PFS；②mPFS；③OS；④mOS；⑤ORR；⑥DCR；⑦不良反应（高血压、骨髓抑制、手足综合征、肺炎）。

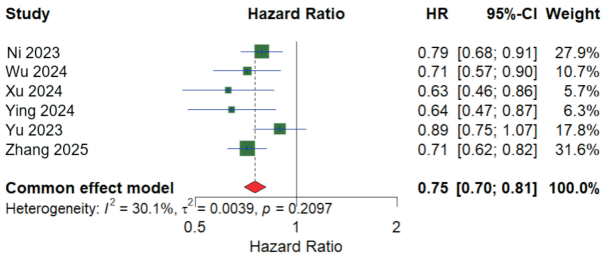


图2 两组患者PFS比较的Meta分析

Figure 2. Meta-analysis of PFS between the two groups

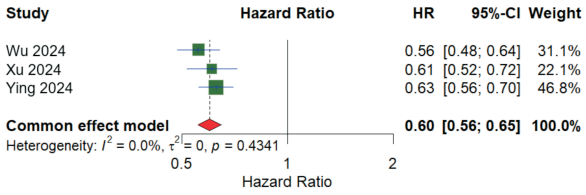


图3 两组患者OS比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of OS between the two groups

2.4.4 ORR

共纳入5项研究[8, 15, 21, 22, 24]，研究间无统计学异质性（I^2=0.0%，P=0.515 3），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，联合治疗组ORR［OR=2.46，95%CI（1.57，3.86），P<0.001］高于单药治疗组，差异有统计学意义（图5）。

2.4.5 不良反应

共3项研究[15, 21, 24]报告了高血压发生率，研究间无统计学异质性（I^2=0.0%，P=0.753 0），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，联合治疗组与单药治疗组患者高血压发生率差异无统计学意义［OR=1.37，95%CI（0.58，3.24），P=0.47］，见附件图3。

表2 敏感性分析汇总表

Table 2. Summary of sensitivity analysis

结局指标	剔除的研究	效应模型	I^2（%）	效应量（95%CI）	*P*
骨髓抑制	Xu 2024	随机效应	67.2	0.22（0.10，0.47）	<0.001
	Wu 2025	随机效应	60.5	0.50（0.23，1.06）	0.07
	Zhang 2025	随机效应	71.9	0.39（0.17，0.89）	0.02
	Chen 2022	随机效应	70.0	0.23（0.11，0.49）	<0.001
	Ying 2024	随机效应	73.1	0.26（0.13，0.53）	<0.001
mPFS	Fan 2021	随机效应	60.7	6.45（5.51，7.39）	<0.001
	Wu 2024	随机效应	79.8	6.05（4.78，7.32）	<0.001
	Xu 2024	随机效应	79.1	5.94（4.75，7.14）	<0.001
	Ying 2024	随机效应	76.9	6.37（5.15，7.58）	<0.001
	Yu 2023	随机效应	80.5	6.13（4.86，7.40）	<0.001
	Zhang 2025	随机效应	79.8	6.05（4.78，7.32）	<0.001
	Chen 2025	随机效应	80.6	6.18（4.89，7.47）	<0.001
	Chen 2022	随机效应	78.9	5.96（4.74，7.18）	<0.001
	Ma 2024	随机效应	80.3	6.13（4.78，7.49）	<0.001
	Yu 2026	随机效应	74.9	5.79（4.68，6.90）	<0.001

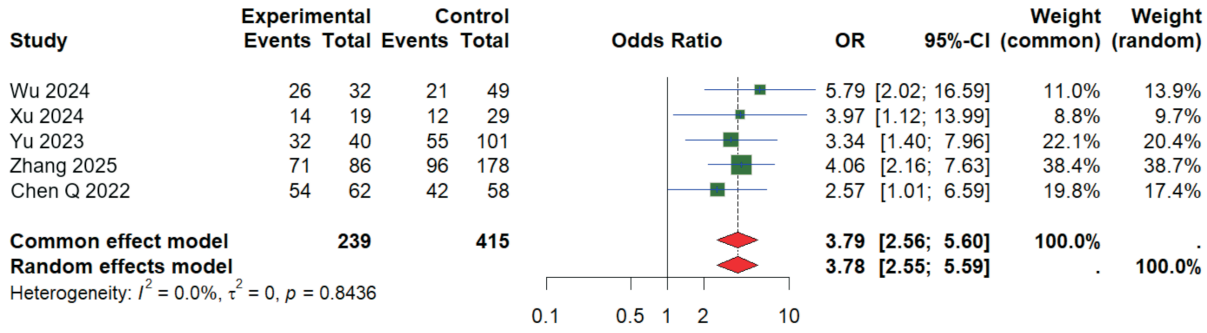


图4 两组患者DCR比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of DCR between the two groups

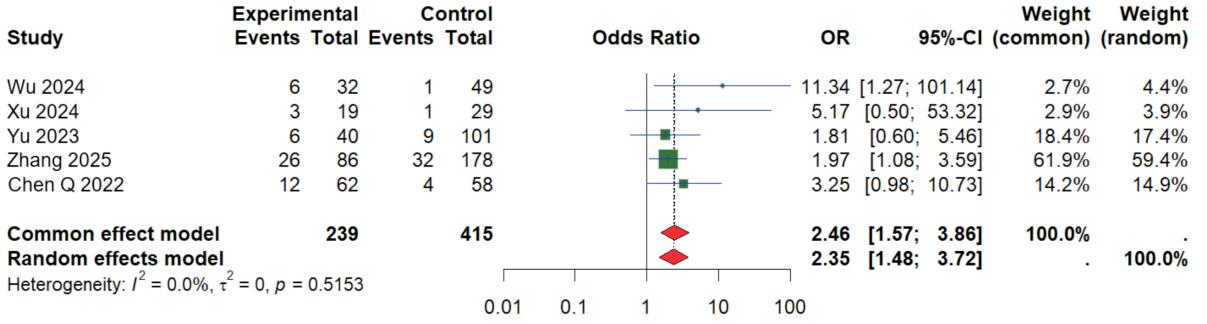


图5 两组患者ORR比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of ORR between the two groups

5项研究[8-9, 15, 21, 24]报告了骨髓抑制发生率，研究间存在统计学异质性（I^2=69.0%，*P*=0.011 7），采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示，联合治疗组与单药治疗组患者骨髓抑制发生率差异无统计学意义［OR=0.55，95%CI（0.10，3.15），*P*=0.38］。见附件图4。

3项研究[9, 21, 24]报告了手足综合征发生率，研究间无统计学异质性（I^2=0.0%，*P*=0.902 2），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，联合治疗组与单药治疗组患者手足综合征发生率差异无统计学意义［OR=1.59，95%CI（0.62，4.10），*P*=0.34］。见附件图5。

4项研究[8-9, 15, 21]报告了肺炎发生率，研究间无统计学异质性（I^2=1.8%，*P*=0.383 2），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，联合治疗组与单药治疗组患者肺炎发生率差异无统计学意义［OR=2.45，95%CI（0.82，7.30），*P*=0.11］，见附件图6。

2.5 PFS预后的影响因素

在联合治疗组内，ECOG评分0~1分的患者较ECOG评分≥2分的患者PFS［HR=0.56，95%CI（0.46，0.69），*P*<0.001］显著延长。性别［HR=1.05，95%CI（0.87，1.27），*P*=0.08］、年龄［HR=1.16，95%CI（0.94，1.43），*P*=0.16］、吸烟状态［HR=1.08，95%CI（0.91，1.28），*P*=0.38］、脑转移［HR=0.89，95%CI（0.75，1.06），*P*=0.20］、肝转移［HR=1.12，95%CI（0.99，1.27），*P*=0.07］及治疗线数［HR=1.02，95%CI（0.77，1.34），*P*=0.90］不影响PFS预后（附件表3）。

2.6 敏感性分析

敏感性分析采用逐一排除法，对mPFS和骨髓抑制发生率两项指标进行检验。结果显示，骨髓抑制发生率指标中，逐一剔除各项研究后异质性未见明显下降（I^2维持在60%~73%），未发现对异质性产生决定性影响的单项研究。mPFS指标方面，逐一剔除各项研究后合并效应量未发生明显变化，mPFS点估计值范围介于5.79~6.45个月，且所有合并结果的95%置信区间下限均大于4.5个月，*P*<0.001（表2）。上述分析表明，尽管各研究间存在较高统计学异质性（I^2为74.9%~80.6%），但合并结果较为稳健，未发现单一研究对整体效应量产生决定性影响。鉴于逐一排除后异质性未见显著下降，提示高异质性可能源于研究设计、患者人群特征（如ECOG评分、转移状态）、干预方案（不同ICIs联合安罗替尼）及随访时长等方面的临床差异，因此对mPFS结果采用描述性分析进行总结。综合来看，各研究结果方向一致，均提示ICI联合TKI在延长PFS方面具有一致的获益趋势。

2.7 发表偏倚检验

对主要结局指标（PFS、OS、ORR、DCR）进行Egger检验，*P*值分别为0.36、0.74、0.07、0.96。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，提示上述结局指标未提示显著的发表偏倚。但需注意，Egger检验在小样本（<10项研究）情况下检验效能不足，ORR的Egger检验*P*=0.07，虽大于0.05，但接近临界值，可能受纳入研究数量较少的影响（见图6）。

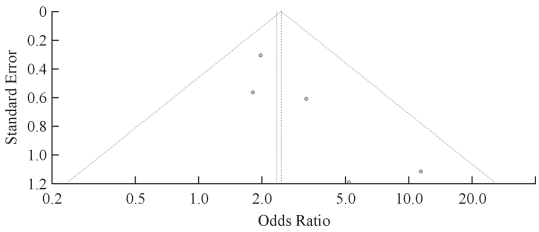


图6 ORR的漏斗图

Figure 6. Funnel plot of ORR

3 讨论

本研究显示，与单药治疗相比，ICI+TKI联合治疗可显著延长患者的PFS、OS，提高ORR、DCR，且未增加高血压、骨髓抑制、手足综合征、肺炎等不良事件发生率。

既往已有Meta分析探讨了ICI联合抗血管生成药物在ES-SCLC中的疗效。李姝蒙等[27]的系统评价侧重于安罗替尼在经治SCLC后线治疗中的疗效与安全性，纳入的研究以安罗替尼单药或联合化疗为主，仅少量涉及ICI联合方案。Yang等[28]及Zhou等[13]的网状Meta分析则发现，一线免疫化疗联合抗血管生成药物（含安罗替尼）可显著改善PFS和ORR，但OS获益尚不明确；而Wen等[11]的网络Meta分析同样提示抗血管生成联合免疫治疗在ES-SCLC中具有潜力，但其分析对象主要集中于一线化疗方案。上述研究均未能在非化疗背景下专门评估“ICI+TKI”双药联合模式的独立效应。

与上述研究相比，本研究的独特之处在于：①在研究对象上，纳入的大多数研究聚焦于一线免疫治疗失败后需要后线治疗的患者群体，填补了既往Meta分析多集中于一线方案的空白；②在干预措施上，严格限定为“ICI+TKI”双药联合方案（不含同步标准化疗），从而更精确地评估该特定联合模式本身的效应；③在对照选择上，纳入了与ICI单药[25]及化疗单药[8-9, 22]分别比较的研究，允许从多个维度量化联合治疗的相对优势。既往研究已指出，ES-SCLC患者在接受一线免疫联合化疗后，若疾病进展，后续治疗选择极其有限，且疗效欠佳[4]。本研究结果提示，ICI+

TKI 方案可能为这一难治群体提供了一种有效的挽救治疗选择。值得关注的是，即便在二线及以后的治疗背景下，联合治疗仍能将疾病进展风险降低 25%（HR=0.75），将死亡风险降低 40%（HR=0.60），这一效应量级在晚期肺癌后线治疗中是相当可观的。为进一步验证结果的稳健性，本研究进行了多项敏感性分析。逐一剔除各项研究后，合并效应量方向一致，均支持联合治疗的优效性，提示结果未受单一研究的决定性影响。

本研究所观察到的 ICI 与 TKI 联合治疗的协同抗肿瘤效应，具有明确的生物学合理性。临床前研究揭示了多种潜在机制。Luo 等[6]发现，安罗替尼可通过诱导趋化因子 CCL5 的表达，促进 $CD8^+$T 细胞向肿瘤组织浸润，从而增强 PD-1/PD-L1 阻断剂的疗效。Tang 等[5]的研究表明，安罗替尼通过抑制 AKT 信号通路，促进肿瘤微环境中癌症相关成纤维细胞（CAFs）的凋亡，解除 CAFs 对免疫效应的抑制，为免疫治疗创造有利条件。此外，Ma 等[7]发现，抗 PD-1 联合安罗替尼治疗后，肿瘤内三级淋巴结构的形成与更好的治疗应答相关，提示该联合方案可能重塑肿瘤免疫微环境。这些机制层面的研究为本 Meta 分析观察到的 ORR 和 DCR 显著提升提供了有力的理论支撑。此外，TKI 类药物（如安罗替尼）的多靶点特性（靶向 VEGFR、PDGFR、FGFR 及 c-Kit 等）使其不仅抑制肿瘤血管生成，还可直接抑制肿瘤细胞增殖[29]，这一特性在 SCLC 这种高血管依赖性肿瘤中尤为重要。

在联合治疗组内部，ECOG 评分 0~1 分的患者较 ECOG 评分≥2 分的患者 PFS 获益更为显著。这一结果符合肿瘤治疗的普遍规律：体能状态较好的患者对联合治疗的耐受性和依从性更高，临床结局更佳。这一发现与 Shi 等[30]在 NSCLC 中的观察一致，提示 ECOG 评分应作为临床决策中筛选联合治疗适宜人群的重要参考指标。有无脑转移对 PFS 未见显著影响，其点估计值虽略偏向无脑转移患者获益，但差异无统计学意义。该结果可能与以下因素有关：①脑转移评估标准及基线特征在各研究间差异较大；②纳入研究数量较少（仅 3 项），统计效能不足；③存在未校正的混杂因素（如颅脑放疗史、脑转移灶数量及大小等），且各研究效应量方向存在分歧（异质性较高）。因此，该结果尚需更多前瞻性研究予以验证，目前应视为探索性发现，不宜过度解读。

本研究发现，与单药治疗相比，ICI+TKI 联合治疗未显著增加高血压、骨髓抑制、手足综合征及肺炎的发生率。这一安全性特征在多项原始研究中得到了印证。Wu 等[15]的回顾性研究比较了 ICI+安罗替尼与 ICI 单药在二/三线治疗中的安全性，发现联合组各级不良事件发生率虽略有升高，但≥3 级不良事件无明显差异。Ying 等[9]的研究同样显示，安罗替尼联合 ICI 的主要不良事件为高血压和疲劳，总体耐受性良好。Chen 等[21]在三线治疗中观察到，联合组与安罗替尼单药组的不良事件谱相似，未出现新的安全性信号。

然而，对联合治疗的安全性评估必须保持审慎。TKI 类药物特有的不良反应（如出血、蛋白尿、甲状腺功能减退）在部分研究中有所报告，但限于原始研究的数据报告方式，本研究未能对上述事件进行系统性 Meta 分析。值得注意的是，Pu 等[31]报告了 1 例肺肉瘤样癌患者在接受替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗后发生致命性咯血的个案，提示临床需高度关注出血风险。此外，Deng 等[32]报告了 1 例 ES-SCLC 患者在接受阿替利珠单抗联合安罗替尼后发生哮喘的个案，提示联合治疗可能诱发或加重呼吸系统不良事件。上述个案提示，尽管群体水平上联合治疗的安全性可控，但在个体患者中仍需警惕罕见但严重的不良事件。

本研究也存在一定局限性。首先，纳入的研究以回顾性队列研究为主，仅少数为前瞻性单臂试验，缺乏大型随机对照试验的高级别证据。尽管 JBI 和 NOS 量表评价显示纳入研究总体质量为高水平，但观察性研究固有的选择偏倚和混杂偏倚无法完全排除。其次，不同研究间在 ICI 种类（卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、阿替利珠单抗、阿得贝利单抗、斯鲁利单抗等）、TKI 种类（安罗替尼、阿帕替尼、西曲替尼）及给药方案（剂量、周期）上存在异质性，可能影响结果的普适性。第三，对照组包含单药免疫、单药化疗和单药抗血管生成三种不同干预，尽管亚组分析显示不同对照类型间效应方向一致，但这种设计仍可能引入临床异质性。第四，部分纳入研究为单臂设计，其在 PFS、OS 的 HR 比较中无法提供对照数据，导致组间比较分析纳入的研究数量有限，这可能削弱统计效能。第五，安全

性评估仅限于高血压、骨髓抑制、手足综合征和肺炎四种不良事件，未能涵盖TKI类药物特有的出血、蛋白尿、甲状腺功能减退以及ICI相关的免疫性肝炎、结肠炎等重要的安全性终点，且骨髓抑制的合并结果受单一研究影响较大，稳定性欠佳，应视为探索性发现。第六，mPFS的单组Meta分析显示较高的统计学异质性，尽管敏感性分析提示结果方向一致，但仍需谨慎解读。第七，本研究多数结局指标纳入研究数量不足10项，Egger检验的效能可能受限，结果存在假阴性可能，应结合漏斗图综合判断。第八，本研究纳入的研究均来自中国人群，这可能反映了该联合方案在中国ES-SCLC患者中的广泛应用，但同时也意味着研究结果在全球其他种族/民族人群中的外推性有待验证。

本研究的结果为未来研究提供了重要方向。第一，亟需开展设计严谨的多中心随机对照试验，前瞻性验证ICI+TKI联合治疗在ES-SCLC后线治疗中的疗效与安全性，特别是针对不同TKI药物（安罗替尼vs阿帕替尼vs其他多靶点TKI）的头对头比较。第二，脑转移患者的疗效值得进一步研究。鉴于SCLC极高的脑转移发生率，前瞻性评估ICI+TKI联合治疗的颅内疗效和安全性具有重要的临床意义。第三，鉴于本研究的证据主要来源于中国人群，该联合方案在高加索人群、非洲人群等其他种族中的疗效和安全性需开展跨区域、多中心的临床研究予以验证。

本Meta分析表明，ICI联合TKI（尤其是安罗替尼）在ES-SCLC患者中，特别是二线及后线治疗中，相较于单药治疗可显著改善PFS、OS、ORR和DCR，且未显著增加高血压、骨髓抑制、手足综合征及肺炎等常见不良事件的风险，但骨髓抑制的合并结果受单一研究影响较大，稳定性欠佳，应视为探索性发现。受纳入研究数量和质量的限制，上述结论尚待更多高质量、大样本的前瞻性随机对照试验予以验证。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202601062.pdf）

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 Cheng Y, Chen J, Zhang W, et al. Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(10): 2967-2976. DOI: 10.1038/s41591-024-03132-1.

2 Liu M, Qiu G, Guan W, et al. Induction chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib and chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter, single-arm trial[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 65. DOI: 10.1038/s41392-025-02153-7.

3 Zhang S, Li S, Cheng Y. The efficacy and safety of immunotherapy as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: evaluating based on reconstructed individual patient data[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1371313. DOI: 10.3389/fonc.2024.1371313.

4 Ma S, He Z, Liu Y, et al. Sintilimab plus anlotinib as second or further-line therapy for extensive disease small cell lung cancer: a phase 2 investigator-initiated non-randomized controlled trial[J]. EClinicalMedicine, 2024, 70: 102543. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102543.

5 Tang H, You T, Ge H, et al. Anlotinib may enhance the efficacy of anti-PD1 therapy by inhibiting the AKT pathway and promoting the apoptosis of CAFs in lung adenocarcinoma[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112053. DOI: 10.1016/j. intimp.2024.112053.

6 Luo J, Cheng K, Ji X, et al. Anlotinib enhanced $CD8^+$ T cell infiltration via induction of CCL5 improves the efficacy of PD-1/PD-L1 blockade therapy in lung cancer[J]. Cancer Lett, 2024, 591: 216892. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216892.

7 Ma J, Deng Y, Zhang M, et al. Spatial tertiary lymphoid structures imply response to anti-PD-1 plus anlotinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. Immunology, 2024, 173(3): 536-551. DOI: 10.1111/imm.13841.

8 Zhang J, Wu Z, Wang S, et al. Efficacy of PD-(L)1 inhibitors plus anlotinib in the second-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1070. DOI: 10.1186/s12885-025-14458-5.

9 Ying X, Shi Z, Shao R, et al. Efficacy and safety analysis of anlotinib in combination with immune checkpoint inhibitors for second-line and subsequent extensive-stage small-cell lung cancer[J]. Neoplasma, 2024, 71(3): 297-305. DOI: 10.4149/neo_2024_231104N572.

10 Chen TF, Li ZJ, Zhao HS, et al. Feasibility and safety of anlotinib combined with immune checkpoint inhibitors in patients with previously immunotherapy-treated extensive-stage small cell lung cancer: a retrospective exploratory study[J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 4991-5005. DOI: 10.2147/DDDT.S525481.

11 Wen J, Sun Y, Zhu Y, et al. Immune checkpoint inhibitors for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1662438. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1662438.

12 Jiang Z, Zhao F, Li B, et al. Multidimensional comparative evaluation of first-line therapies for extensive-stage small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis of clinical efficacy and safety profiles[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1292. DOI: 10.1186/s12885-025-14750-4.

13 Zhou L, Li Y, Wang L, et al. Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors combined with or without anti-angiogenesis therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. Ther Adv Med Oncol, 2025, 17: 17588359251348310. DOI: 10.1177/17588359251348310.

14 Chen X, Wang J, Liu L, 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]. EClinicalMedicine, 2025, 88: 103502. DOI: 10.1016/j.eclinm.2025.103502.

15 Wu Y, Zhang Y, Tian Y, et al. Clinical efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors plus anlotinib as secondline or subsequent therapy in extensive stage small cell lung cancer: a retrospective study[J]. Clin Transl Oncol, 2025, 27(3): 1026-1038. DOI: 10.1007/s12094-024-03654-7.

16 Han X, Guo J, Li L, et al. Sintilimab combined with anlotinib and chemotherapy as second-line or later therapy in extensive-stage small cell lung cancer: a phase II clinical trial[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 241. DOI: 10.1038/s41392-024-01957-3.

17 Munn Z, Barker TH, Moola S, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool[J]. JBI Evid Synth, 2020, 18(10): 2127-2133. DOI: 10.11124/JBISRIR-D-19-00099.

18 Wells GA, Shea B, O′Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute, 2000 [2026-08-12]. https://www.ohri.ca/programs/clinical_ epidemiology/oxford.asp.

19 Higgins JPT, López-López JA. Reflections on the I-squared index for measuring inconsistency in meta-analysis[J]. Res Synth Methods, 2025, 17(3): 389-402. DOI: 10.1017/rsm.2025.10062.

20 Yu S, Li H, Lu H, et al. Tislelizumab plus sitravatinib or anlotinib as maintenance therapy in extensive-stage small-cell lung cancer: results of two prospective phase II studies[J]. Int J Cancer, 2026, 158(7): 1916-1926. DOI: 10.1002/ijc.70224.

21 Chen Q, Li Y, Zhang W, et al. Safety and efficacy of ICI plus anlotinib vs. anlotinib alone as third-line treatment in extensive-stage small cell lung cancer: a retrospective study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(2): 401-408. DOI: 10.1007/s00432-021-03858-2.

22 Yu L, Xu J, 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. DOI: 10.1002/cam4.5360.

23 Peng Y, Wu D, Tang J, et al. 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[J]. Cancer Control, 2025, 32: 10732748251318383. DOI: 10.1177/10732748251318383.

24 Xu M, Shao K, Wang Y, et al. Comparison of the efficacy and safety of anlotinib monotherapy or anlotinib plus immune checkpoint inhibitor for advanced small cell lung cancer with brain metastases[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(7): 1687-1695. DOI: 10.1007/s12094-024-03390-y.

25 Ni J, Si X, Wang H, et al. Camrelizumab plus platinum-irinotecan followed by maintenance camrelizumab plus apatinib in untreated extensive-stage small-cell lung cancer: a nonrandomized clinical trial[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1168879. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1168879.

26 Fan Y, Zhao J, Wang Q, et al. Camrelizumab plus apatinib in extensive-stage SCLC (PASSION): a multicenter, two-stage, phase 2 trial[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(2): 299-309. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.002.

27 李姝蒙, 赵国桢, 刘梓桑, 等. 安罗替尼治疗广泛期小细胞肺癌疗效及安全性的Meta分析[J]. 中国临床研究, 2023, 36(6): 860-866. [Li SM, Zhao GZ, Liu ZS, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of anlotinib in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2023, 36(6): 860-866.] DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.012.

28 Yang C, Xuan T, Gong Q, et al. Efficacy and safety of novel immune checkpoint inhibitor-based combinations versus chemotherapy as first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. Thorac Cancer, 2024, 15(15): 1246-1262. DOI: 10.1111/1759-7714.15310.

29 袁文洁, 康朔, 王晓晖, 等. 安罗替尼三线治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 药学前沿, 2024, 28(4): 639-647. [Yuan WJ, Kang S, Wang XH, et al. Pharmacoeconomic evaluation of third-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with anlotinib[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2024, 28(4): 639-647.] DOI: 10.12173/j. issn. 2097-0942.202312097.

30 Shi X, Lin C, Lou L, et al. An open-label, single-arm, phase II trial of sintilimab plus anlotinib for metastatic non-small cell lung cancer after first-line PD-(L)1 inhibitor[J]. Cancer Med, 2025, 14(17): e71191. DOI: 10.1002/cam4.71191.

31 Pu CW, Ma YF, Peng JJ, et al. Case report: fatal hemoptysis after effective treatment with tislelizumab and anlotinib in pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1445358. DOI: 10.3389/fonc.2024.1445358.

32 Deng W, Chen J, Deng XY. The occurrence of asthma in an extensive-stage small-cell lung cancer patient after combination therapy with atezolizumab and anlotinib: a case report[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1333850. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1333850.

收稿日期：2026 年 01 月 18 日 修回日期：2026 年 06 月 23 日
本文编辑：桂裕亮 李绪辉