

安罗替尼抗肿瘤机制的研究进展

纪雨柔^{1,2}, 张雯雯¹, 曲芃芃¹

(1 天津市中心妇产科医院妇瘤科, 天津 300100; 2 天津医科大学, 天津 300070)

[摘要] 近年来, 针对参与癌症发病机制和进展的分子靶向药物正在广泛研究中。安罗替尼作为一种新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 是我国首个获批用于晚期非小细胞肺癌患者的三线治疗药物, 目前已陆续获批用于软组织肉瘤、小细胞肺癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌的治疗。国内外大量研究发现该药物具有抗肿瘤血管新生、抑制肿瘤生长、重塑肿瘤微环境三大功能, 可通过多种机制抑制实体肿瘤的发生发展。本文对安罗替尼在各种恶性肿瘤中的作用及相关机制研究进展进行梳理, 为其在肿瘤治疗的临床应用提供参考。

[关键词] 安罗替尼; 靶向药; 抗肿瘤作用

[中图分类号] R96; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)09-0906-05

Research progress of anti-tumor mechanism of anlotinib

JI Yu-rou^{1,2}, ZHANG Wen-wen¹, QU Peng-peng¹

(1 Department of Gynecologic Oncology, Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics, Tianjin 300100, China; 2 Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[Abstract] In recent years, molecular targeted drugs involved in the pathogenesis and progression of cancer are being extensively investigated. Anlotinib, a novel multi-target tyrosine kinase inhibitor, is the first third-line treatment approved for patients with advanced non-small cell lung cancer in China, and has been approved for the treatment of soft tissue sarcoma, small cell lung cancer, medullary thyroid cancer and differentiated thyroid cancer. Numerous studies in China and abroad have found that this drug has three major functions, which are anti-tumor angiogenesis, inhibition of tumor growth and remodelling of the tumor microenvironment, and it can inhibit the development of solid tumours through various mechanisms. In this review, we summarize the role of anlotinib in various malignancies and research progress of related mechanism, to provide reference for its clinical application in oncology treatment.

[Key words] anlotinib; targeted drug; anti-tumor effect

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81802605); 天津自然科学基金资助项目(21JCQNJC00230); 北京康华中西医结合发展基金会妇科肿瘤专项研究基金资助项目(KH-2021-LLZX-044)

[作者简介] 纪雨柔, 女, 硕士研究生, 主要从事靶向药物与卵巢癌基础研究。E-mail: jyr_smile@163.com。

[通讯作者] 张雯雯, 女, 博士研究生, 主要从事子宫内膜癌与中医药基础研究。E-mail: zhangsmell2@hotmail.com。曲芃芃, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事妇科恶性肿瘤与靶向药物研究。联系电话: (022)58287641, E-mail: qu.pengpeng@hotmail.com。

近年来, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂通过抑制血管生成和增殖信号传导, 在多种肿瘤类型中具有显著的抗肿瘤作用^[1]。安罗替尼作为我国自主研发的一种新型口服多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 靶向参与肿瘤增殖、血管系统和肿瘤微环境的多种受体激酶, 可有效作用于血管内皮生长因子受体 2/3 (vascular endothelial growth factor receptor 2/3, VEGFR2/3) 和成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast

growth factor receptor, FGFR) 1-4、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) α 和 β 、干细胞因子受体 (c-Kit)、转染期间重排基因 (rearranged during transfection gene, RET) 等靶点,对多种实体肿瘤的血管生成和生长具有广泛的抑制作用^[2]。目前已在国家药品监督管理局获批用于非小细胞肺癌、软组织肉瘤、小细胞肺癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌等 5 种适应证(见表 1)。本文现就安罗替尼在各类恶性肿瘤中的抗肿瘤作用机制进行综述(见图 1),为安罗替尼用于临床提高预后提供参考。

表 1 安罗替尼在国家药品监督管理局已获批适应证

获批时间	适应证
2018 年 5 月	既往至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌
2019 年 7 月	腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤以及既往至少接受过含蒽环类化疗方案治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤
2019 年 9 月	三线治疗小细胞肺癌
2021 年 1 月	无法手术的局部晚期或转移性甲状腺髓样癌
2022 年 4 月	无法手术的碘治疗抵抗的局部晚期或转移性分化型甲状腺癌

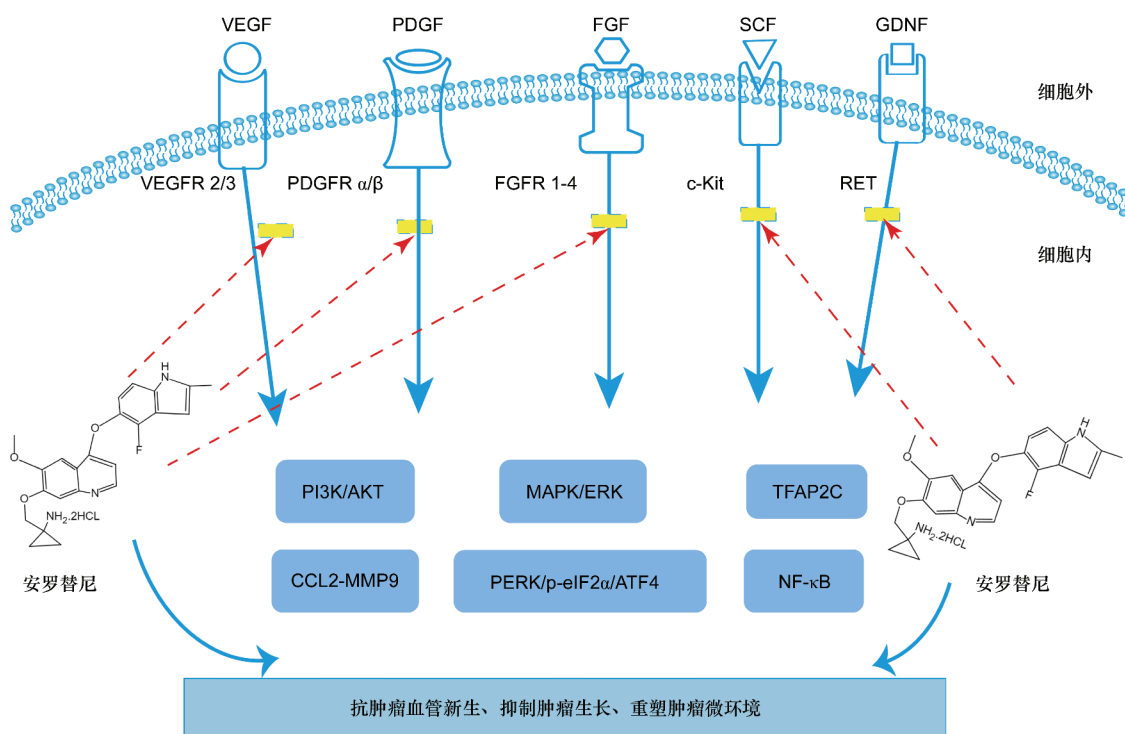


图 1 安罗替尼的作用机制

1 安罗替尼抗肿瘤作用机制

1.1 抑制血管生成

血管生成即从先前存在的血管网络形成新血管,是肿瘤的标志之一。抑制肿瘤中新血管的生成进而抑制肿瘤的生长,近年来被认为是肿瘤治疗的有效策略。安罗替尼作为一种肿瘤血管生成抑制剂,可通过多种途径抑制血管生成,发挥抗肿瘤作用。研究发现,安罗替尼可阻断 VEGFR2, PDGFR β 和 FGFR1 这 3 种主要酪氨酸激酶的磷酸化及其下游信号传导,在体内和体外对血管生成具有显著的抑制作用^[3];在骨肉瘤中,安罗替尼可有效抑制 VEGFR2 磷酸化和下游信号分子的激

活,如信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 及细胞外信号激酶 (ERK)-1/2,从而发挥抗血管生成作用^[4];此外, Lu 等^[5]发现安罗替尼通过抑制 CCL2-MMP9 轴诱导难治性晚期非小细胞肺癌的抗血管生成;在结直肠癌中,安罗替尼通过抑制 AKT/ERK 信号通路抑制血管生成^[6];Liang 等^[7]发现在甲状腺癌中,安罗替尼介导上皮细胞生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 阻断 CXCL11-EGF-EGFR 正反馈环,在体内和体外抑制缺氧激活的血管生成。

1.2 抑制细胞增殖 无限增殖是恶性肿瘤的重要特征之一,大量研究表明安罗替尼可通过多种途径抑制细胞增殖。在甲状腺癌中,安罗替尼处理后癌细胞发生纺锤体组装异常、G2/M 期停滞和 TP53 激活抑制细胞增殖^[8];Tang 等^[9]发现安罗替尼通过 GINS1 调控的下游网络抑制平滑肌肉瘤增殖;Lu 等^[10]研究表明安罗替尼可靶向大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)蛋白抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制口腔鳞状细胞癌的生长。有研究表明,安罗替尼通过下调人转录因子活化蛋白 2C(TFAP2C)抑制乳腺癌细胞的增殖^[11]。在肝内胆管癌中,安罗替尼通过抑制 VEGFR2 磷酸化水平,进而激活 PIK3/AKT 信号,引起肿瘤细胞增殖改变^[12]。在结直肠癌中,安罗替尼可通过抑制的 AKT/ERK 信号通路抑制细胞增殖^[6]。此外,有研究发现,安罗替尼通过抑制 SETD1A/AKT 介导的 DNA 损伤反应抑制急性髓细胞白血病细胞增殖^[13]。

1.3 抑制细胞迁移、侵袭 肿瘤在晚期通常发生转移,因此,降低肿瘤细胞的侵袭和迁移能力对提高患者预后具有重要意义。研究发现,安罗替尼可显著降低了骨肉瘤间充质标志物 *N*-钙黏蛋白、纤连蛋白、锌指转录因子(Slug)和 E 盒结合锌指蛋白 1(ZEB1)的表达,减弱上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及其下游信号分子,即 STAT3, AKT 和 ERK-1/2 的磷酸化显著抑制骨肉瘤的迁移和侵袭^[4]。Ruan 等^[8]发现安罗替尼通过干扰 F-肌动蛋白形成抑制甲状腺癌细胞迁移,在小细胞肺癌中,安罗替尼通过抑制 c-Met 通路和激活 ERK1/2 通路减少 H446 细胞的侵袭和迁移^[14]。Fang 等^[11]研究表明安罗替尼通过下调 TFAP2C 抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭。此外,安罗替尼靶向 RAS 蛋白通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制口腔鳞状细胞癌的转移能力^[10]。

1.4 诱导细胞凋亡 细胞凋亡指维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主有序的死亡。它是一种主动选择的程序性死亡,在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。当肿瘤细胞中的凋亡信号异常或抗凋亡系统异常激活时,会造成肿瘤细胞的凋亡抵抗。凋亡抵抗可以导致肿瘤过度增殖,并发生细胞浸润与迁移。因此,诱导肿瘤细胞凋亡或增强凋亡敏感性是大多数药物发挥抗肿瘤作用的关键,安罗替尼也不例外。

He 等^[15]发现安罗替尼通过下调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell CLL/lymphoma-2,

BCL-2)和凋亡抑制基因 *Survivin*,上调促凋亡分子 Bax 的表达,并抑制 ERK 和 AKT 信号转导通路诱导肝癌细胞凋亡;在胰腺癌中,安罗替尼通过 PERK/p-eIF2 α /ATF4 通路激活内质网应激的 ROS 累积诱导胰腺癌细胞凋亡^[16],Deng 等^[17]发现安罗替尼通过细胞凋亡和有丝分裂障碍诱导细胞死亡,对口腔鳞状细胞癌细胞系(Ca-27 和 SCC-25)发挥抗肿瘤作用。有研究表明,安罗替尼通过下调 TFAP2C 诱导乳腺癌细胞凋亡^[11]。Hu 等^[18]发现安罗替尼通过促进细胞凋亡在体内外抑制头颈部鳞状细胞癌的生长。此外,在肺癌中,安罗替尼通过抑制转录因子核因子- κ B(NF- κ B)活性诱导凋亡,在体内和体外对 PC-9 和 HCC827 衍生的肺癌干细胞发挥抗肿瘤作用^[19]。

1.5 抑制淋巴管生成 淋巴管生成是肿瘤细胞扩散到淋巴结和远处器官的关键步骤。淋巴管同血管相似,作为肿瘤细胞的管道,使肿瘤细胞易于转移到淋巴结及向远处器官扩散。在许多类型的实体瘤中,淋巴管生成与肿瘤进展和不良预后相关。VEGFR-3 在淋巴管生成中起着至关重要的作用,且 VEGFR-3 信号传导的阻滞抑制了各种肿瘤模型中肿瘤淋巴管的发生和淋巴结的转移^[20-21]。研究发现,安罗替尼通过靶向肺腺癌中的 VEGFR-3 信号通路抑制肿瘤衍生的淋巴管生成和淋巴结转移^[22]。

1.6 重塑免疫微环境 肿瘤细胞和肿瘤相关基质细胞(如免疫细胞、内皮细胞和间质细胞)共同组成了肿瘤微环境,允许肿瘤细胞促进、生长和扩散,同时抑制抗肿瘤免疫反应。有效的抗肿瘤作用干预必须考虑肿瘤微环境的复杂性。近年来研究表明,安罗替尼在免疫方面也发挥了良好的作用。Su 等^[23]发现安罗替尼通过 CD₄⁺ T 细胞促进肿瘤血管正常化,将抑制肿瘤免疫微环境重新编程为免疫刺激肿瘤免疫微环境,显著抑制肿瘤生长。此外,安罗替尼与程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)检查点抑制剂联合使用可抵消单药治疗后程序性死亡配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)上调引起的免疫抑制,延长血管正常化期,增强 PD-1 检查点阻断对神经母细胞瘤的疗效^[23]。Liu 等^[24]发现安罗替尼通过 AKT 信号通路下调血管内皮细胞上 PD-L1 的表达从而突破“免疫耐受屏障”,促进 CD₈⁺ T 细胞浸润,改善 CD8/FOXP3 平衡,重塑免疫微环境,从而抑制肿瘤生长,这并不依赖于其抗血管生成作用。

1.7 降低肿瘤细胞化疗耐药性 化学治疗是临床上肿瘤治疗的常用手段,但长期用药后出现的肿瘤耐药难以避免。肿瘤耐药是指肿瘤细胞反复接触某种化疗药物后对该药物的敏感性降低甚至消失。此现象也是肿瘤化疗失败的主要原因之一。肿瘤耐药的产生不仅给患者带来巨大负担,也是肿瘤治疗领域难以攻克的难题。因此,恢复肿瘤细胞的药物敏感性是提高疗效的重要突破口。研究发现,结直肠癌对安罗替尼与顺铂的联合化疗更敏感^[25]。多药耐药相关蛋白 P-糖蛋白 1 (Pgp1) 的过度表达是骨肉瘤化疗的主要障碍,Wang 等^[26]发现并证实安罗替尼通过抑制体内外 Pgp1 功能逆转骨肉瘤多药耐药。

2 联合作用

尽管安罗替尼的作用效果在动物模型中表现良好,但其在临床应用中也面临诸多挑战。许多患者的低反应率表明安罗替尼的效率仍需提高;此外,分子靶向药物价格昂贵且易发生耐药^[27]。因此,如何实现更安全有效的分子靶向治疗,是亟待解决的问题。发现和建立安罗替尼联合治疗策略有助于提高安罗替尼的疗效,还可避免或减轻安罗替尼治疗带来的潜在不良反应,并可以减少剂量达到类似的抗肿瘤效果。近年来,协同抗肿瘤作用已成为新的治疗策略。

Fan 等^[28]研究发现,安罗替尼联合吉西他滨促进肝内胆管癌 G0/G1 细胞周期阻滞和凋亡,具有抗肿瘤协同效应。在非小细胞癌中,二甲双胍与安罗替尼联合应用后通过 AMPK/mTOR 和 ROS 介导的信号通路促使抗增殖作用增强^[29]。在肺癌小鼠模型中,安罗替尼与 PD-1/PD-L1 联合使用时,安罗替尼表现出显著的协同疗效^[30]。Guo 等^[31]发现在肺癌 H520 细胞中,安罗替尼联合放疗组观察到更高的细胞凋亡率和 G2/M 期阻滞,抑制肿瘤细胞生长作用更强。在肺癌小鼠模型中,三联疗法(放疗联合抗 PD-L1 和安罗替尼)增加了肿瘤浸润淋巴细胞,逆转了放疗对肿瘤微环境的免疫抑制作用;并下调了 NF- κ B/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 AKT 通路,肿瘤免疫微环境得到显著改善。三联疗法在抗肿瘤疗效方面显示出良好的作用效果^[32]。此外,在 PDX 模型与 2 例临床病例中,安罗替尼联合放疗用于食管鳞状细胞癌疗效显著^[33]。

传统中药是我国的宝贵财富,因其具有不良反应少、易被患者接受、疗效广泛的特点,在我国已有上千年的应用历史。随着我国中医药研究的不断深

入,其发展也受到了国际医学领域的广泛关注。近年来,越来越多的研究将传统中药与肿瘤的治疗联系起来,为肿瘤开发新的辅助治疗方式奠定了基础。有研究表明,安罗替尼与双氢青蒿素联合用药具有高度协同抑制细胞生长、显著提高肿瘤细胞凋亡率、明显抑制胃癌细胞侵袭迁移能力和血管生成的作用^[34]。Peng 等^[35]研究表明,中药鸦胆子油可增强安罗替尼对小细胞肺癌肝转移小鼠模型的疗效。

3 结语

作为一种新型多靶点抑制剂,安罗替尼是我国首个获批用于晚期非小细胞肺癌患者的三线治疗药物^[36]。国内外大量研究发现安罗替尼可通过多种机制抑制实体肿瘤的发生发展,如抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,诱导细胞凋亡,抑制血管生成与淋巴管生成,重塑免疫微环境和逆转肿瘤耐药性等。目前,关于安罗替尼的临床试验正在大量开展,上述机制的阐述将为安罗替尼临床试验的开展及在实体肿瘤的广泛应用打下基础。

[参 考 文 献]

- [1] FERGUSON FM, GRAY NS. Kinase inhibitors; the road ahead [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(5): 353-377.
- [2] SHEN GS, ZHENG FC, REN DF, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 120-125.
- [3] LIN BY, SONG XM, YANG DW, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1 [J]. *Gene*, 2018, 654(4): 77-86.
- [4] WANG GY, SUN MX, JIANG YF, et al. Anlotinib, a novel small molecular tyrosine kinase inhibitor, suppresses growth and metastasis via dual blockade of VEGFR2 and MET in osteosarcoma [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4): 979-993.
- [5] LU J, ZHONG H, CHU TQ, et al. Role of anlotinib-induced CCL2 decrease in anti-angiogenesis and response prediction for non-small cell lung cancer therapy [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(3): 1801562.
- [6] YANG Q, NI LC, IMANI S, et al. Anlotinib suppresses colorectal cancer proliferation and angiogenesis via inhibition of AKT/ERK signaling cascade [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(1): 4937-4948.
- [7] LIANG JY, JIN ZJ, KUANG J, et al. The role of anlotinib-mediated EGFR blockade in a positive feedback loop of CXCL11-EGF-EGFR signalling in anaplastic thyroid cancer angiogenesis [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(3): 390-401.
- [8] RUAN XH, SHI XL, DONG QM, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(1): 153-164.
- [9] TANG L, YU W, WANG Y, et al. Anlotinib inhibits synovial sarcoma by targeting GINS1: a novel downstream target oncogene in progression of synovial sarcoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(12): 1624-1633.
- [10] LU Y, LIN J, DUAN M, et al. Anlotinib suppresses oral squamous cell carcinoma growth and metastasis by targeting the RAS protein to inhibit the PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2021(1): 9-14.
- [11] FANG FX, YUAN Q. Anlotinib inhibits the proliferation, migra-

- tion and invasion, and induces apoptosis of breast cancer cells by downregulating TFAP2C[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(2): 46–52.
- [12] SONG F, HU B, CHENG JW, *et al.* Anlotinib suppresses tumor progression via blocking the VEGFR2/PI3K/AKT cascade in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 573–577.
- [13] CHEN JZ, FENG J, FANG ZH, *et al.* Anlotinib suppresses MLL-rearranged acute myeloid leukemia cell growth by inhibiting SETD1A/AKT-mediated DNA damage response[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1494–1504.
- [14] TANG XL, ZHENG Y, JIAO DM, *et al.* Anlotinib inhibits cell proliferation, migration and invasion via suppression of c-met pathway and activation of ERK1/2 pathway in H446 cells[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(6): 747–755.
- [15] HE C, WU TT, HAO YQ. Anlotinib induces hepatocellular carcinoma apoptosis and inhibits proliferation via Erk and Akt pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 3093–3099.
- [16] YANG LG, ZHOU XS, SUN JR, *et al.* Reactive oxygen species mediate anlotinib-induced apoptosis via activation of endoplasmic Reticulum stress in pancreatic cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 766–772.
- [17] DENG ZM, LIAO W, WEI W, *et al.* Anlotinib as a promising inhibitor on tumor growth of oral squamous cell carcinoma through cell apoptosis and mitotic catastrophe[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 37–42.
- [18] HU FL, GUO L, YU JQ, *et al.* Using patient-derived xenografts to explore the efficacy of treating head-and-neck squamous cell carcinoma with anlotinib[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27(1): 16–18.
- [19] LI ZH, TIAN JC, DU L, *et al.* Anlotinib exerts anti-cancer efficiency on lung cancer stem cells *in vitro* and *in vivo* through reducing NF- κ B activity[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5547–5559.
- [20] GARCÍA-CABALLERO M, PAUPERT J, BLACHER S, *et al.* Targeting VEGFR-3/-2 signaling pathways with AD0157: a potential strategy against tumor-associated lymphangiogenesis and lymphatic metastases[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 122–130.
- [21] ZHENG W, ASPELUND A, ALITALO K. Lymphangiogenic factors, mechanisms, and applications[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 878–887.
- [22] QIN TT, LIU ZJ, WANG J, *et al.* Anlotinib suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in lung adenocarcinoma through a process potentially involving VEGFR-3 signaling[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(3): 753–767.
- [23] SU YD, LUO BY, LU Y, *et al.* Anlotinib induces a T cell-inflamed tumor microenvironment by facilitating vessel normalization and enhances the efficacy of PD-1 checkpoint blockade in neuroblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 793–809.
- [24] LIU SC, QIN TT, LIU ZJ, *et al.* Anlotinib alters tumor immune microenvironment by downregulating PD-L1 expression on vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 309–315.
- [25] JIA ZX, ZHANG Z, LI Z, *et al.* Anlotinib inhibits the progress of colorectal cancer cells by antagonizing VEGFR/JAK2/STAT3 axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(5): 2331–2343.
- [26] WANG GY, CAO LL, JIANG YF, *et al.* Anlotinib reverses multidrug resistance (MDR) in osteosarcoma by inhibiting P-glycoprotein (PGPI) function *in vitro* and *in vivo*[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(1): 1–8.
- [27] ZHU YJ, ZHENG B, WANG HY, *et al.* New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5): 614–622.
- [28] FAN SS, GE Y, LIU J, *et al.* Combination of anlotinib and gemcitabine promotes the G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis of intrahepatic cholangiocarcinoma *in vitro*[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(10): e23986.
- [29] ZHU ZL, JIANG T, SUO HR, *et al.* Metformin potentiates the effects of anlotinib in NSCLC via AMPK/mTOR and ROS-mediated signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(8): 17–28.
- [30] YANG YL, LI L, JIANG ZS, *et al.* Anlotinib optimizes anti-tumor innate immunity to potentiate the therapeutic effect of PD-1 blockade in lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2523–2532.
- [31] GUO L, ZHANG LY, GUAN Y, *et al.* *In vitro* studies of H520 cell cycle and apoptosis by anlotinib combined with radiotherapy[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(5): 593–602.
- [32] YUAN M, ZHAI YR, MEN Y, *et al.* Anlotinib enhances the anti-tumor activity of high-dose irradiation combined with anti-PD-L1 by potentiating the tumor immune microenvironment in murine lung cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022(2): 11–20.
- [33] SHI JZ, ZHANG YJ, WANG JZ, *et al.* Anlotinib combined with chemoradiotherapy exhibits significant therapeutic efficacy in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(7): 21–28.
- [34] LUO Q, ZHANG SY, ZHANG DH, *et al.* Effects and mechanisms of anlotinib and dihydroartemisinin combination therapy in ameliorating malignant biological behavior of gastric cancer cells[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(4): 523–533.
- [35] PENG S, DONG WH, CHU QQ, *et al.* Traditional Chinese medicine Brucea javanica oil enhances the efficacy of anlotinib in a mouse model of liver-metastasis of small-cell lung cancer[J]. *In Vivo*, 2021, 35(3): 1437–1441.
- [36] 安罗替尼超说明书用药编写专家组. 安罗替尼超说明书用药专家共识[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(24): 3102–3107.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-05-10