

# 阿帕替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗恶性实体瘤有效性与安全性的Meta分析<sup>Δ</sup>

王辰<sup>1,2\*</sup>, 李君<sup>2</sup>, 王宁<sup>2</sup>, 于新娟<sup>3</sup>, 于晓露<sup>2</sup>, 李廷天<sup>2#</sup>[1. 中国海洋大学医药学院, 山东青岛 266003; 2. 康复大学青岛医院(青岛市市立医院)呼吸与危重症医学科, 山东青岛 266071; 3. 康复大学青岛医院(青岛市市立医院)临床研究中心, 山东青岛 266071]

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)16-2067-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.20



**摘要** **目的** 评价阿帕替尼联合程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1(PD-1/PD-L1)抑制剂治疗恶性实体瘤的有效性与安全性。**方法** 检索PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库,收集阿帕替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂和(或)化疗/其他疗法(联合组)对比阿帕替尼或PD-1/PD-L1抑制剂单药和(或)化疗/其他疗法(对照组)治疗恶性实体瘤的随机对照研究(RCT),检索时限为建库至2025年5月。筛选文献、提取资料、评价文献质量后,采用RevMan 5.3和Stata 14.0软件进行Meta分析。**结果** 共纳入28篇RCTs,包括2 974例患者。联合组患者的客观缓解率[RR=1.639, 95%CI(1.452, 1.851),  $P<0.000\ 01$ ], 疾病控制率[RR=1.284, 95%CI(1.178, 1.399),  $P<0.000\ 01$ ], CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>以及高血压、疲劳乏力、蛋白尿、血小板减少等不良反应的发生率均显著高于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.000\ 01$ ); 疾病进展率[RR=0.497, 95%CI(0.437, 0.566),  $P<0.000\ 01$ ], 血清肿瘤标志物水平、CD8<sup>+</sup>均显著低于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.000\ 01$ )。不同类型肿瘤的亚组分析结果显示,联合组患者的客观缓解率和疾病控制率均显著高于对照组( $P<0.05$ )。敏感性分析结果显示,本研究结果的稳定性良好。发表偏倚分析结果显示,本研究存在发表偏倚的可能性较大。**结论** 阿帕替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗不同类型肿瘤的疗效显著,但需注意高血压、疲劳乏力、蛋白尿、血小板减少的发生。

**关键词** 阿帕替尼; PD-1抑制剂; PD-L1抑制剂; 恶性实体瘤; Meta分析

## Meta-analysis of the efficacy and safety of apatinib combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of malignant solid tumors

WANG Chen<sup>1,2</sup>, LI Jun<sup>2</sup>, WANG Ning<sup>2</sup>, YU Xinjuan<sup>3</sup>, YU Xiaolu<sup>2</sup>, LI Tingtian<sup>2</sup>[1. School of Pharmacy, Ocean University of China, Shandong Qingdao 266003, China; 2. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Municipal Hospital), Shandong Qingdao 266071, China; 3. Clinical Research Center, Qingdao Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Municipal Hospital), Shandong Qingdao 266071, China]

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of apatinib combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of malignant solid tumors. **METHODS** Randomized controlled trials (RCTs) on apatinib combined with PD-1/PD-L1 inhibitors (combination group) versus monotherapy (apatinib or PD-1/PD-L1) combined with (or) chemotherapy/other treatments (control group) in the treatment of malignant solid tumors were collected from PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang Data and China Biomedical Literature Database. The search time limit was from the establishment of the databases to May 2025. After literature screening, data extraction and literature quality evaluation, meta-analysis was performed using RevMan 5.3 and Stata 14.0. **RESULTS** A total of 28 RCTs involving 2 974 patients were included. The objective response rate [RR=1.639, 95%CI(1.452, 1.851),  $P<0.000\ 01$ ], disease control rate [RR=1.284, 95%CI(1.178, 1.399),  $P<0.000\ 01$ ] and CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> as well as the incidence of ADR such as hypertension, fatigue, proteinuria, thrombocytopenia were significantly higher in the combination group than control group ( $P<0.05$  or  $P<0.000\ 01$ ). The progressive disease rate [RR=0.497, 95%CI(0.437, 0.566),  $P<0.000\ 01$ ] and serum tumor marker levels and CD8<sup>+</sup> were significantly lower in the combination group than control group ( $P<0.05$  or  $P<0.000\ 01$ ). Subgroup analysis results of different types of tumors showed that the objective response rate and disease control rate were significantly higher in the combination group than control

<sup>Δ</sup>基金项目 山东省医药卫生科技发展计划(No.202203020181); 青岛市医药卫生科研指导项目(No.2023-WJZD177)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:肿瘤药理学。E-mail: 2949333601@qq.com

# 通信作者 副主任医师,博士。研究方向:呼吸系统相关疾病的治疗。电话:0532-85937810

group ( $P < 0.05$ ). The results of sensitivity analysis showed that the stability of this study was good. The results of publication bias analysis showed that there was a high possibility of publication bias in this study. **CONCLUSIONS** Apatinib combined with PD-1/PD-L1 inhibitors has a significant efficacy in the treatment of different types of tumors, but attention should be paid to the occurrence of hypertension, fatigue, proteinuria and thrombocytopenia.

**KEYWORDS** apatinib; PD-1 inhibitor; PD-L1 inhibitor; malignant solid tumors; meta-analysis

恶性实体瘤所致的死亡在全球肿瘤相关死亡中占据重要地位<sup>[1]</sup>。近年来,尽管靶向治疗和免疫治疗显著改善了部分肿瘤患者的预后,但单一疗法的临床获益仍存在明显局限。传统化疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)不足20%,且易引发耐药<sup>[2]</sup>;而免疫检查点抑制剂,如程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1(programmed death-1/programmed death-ligand 1, PD-1/PD-L1)抑制剂单药治疗的有效率受限于肿瘤微环境(如免疫抑制性细胞浸润、血管异常及低氧状态)的异质性,仅在部分患者中表现出持久的应答<sup>[3]</sup>。因此,探索协同增效的联合治疗方案已成为突破治疗瓶颈的重要方向。

阿帕替尼是一种高选择性血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,通过诱导活性氧生成并抑制核转录因子红系2相关因子2和p62蛋白的表达,导致肿瘤细胞自噬和凋亡<sup>[4]</sup>。目前,该药已在肝癌、胃癌、食管癌、结肠癌等的治疗中显示出良好的应用效果<sup>[5]</sup>。

目前,多项I/II期临床试验初步验证了阿帕替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂可能在晚期肝癌、胃癌以及食管癌等恶性实体瘤中具有提高ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR),影响相关肿瘤标志物,改善患者生存状态和免疫功能等潜力<sup>[6]</sup>,但其在不同癌种、不同研究之间的结果存在差异<sup>[7-9]</sup>。安全性方面,虽有文献提及阿帕替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂可能会引发高血压、蛋白尿、皮疹等不良反应,但不同治疗方案导致的不良反应存在异质性,且部分不良反应可通过调整药物剂量得到有效改善<sup>[10]</sup>。为此,本研究采用Meta分析的方法评价了阿帕替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗恶性实体瘤的有效性与安全性,旨在为临床治疗提供循证依据。本研究已在PROSPERO网站注册,注册号为CRD4202510-04885。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种限定为中文和英文。

#### 1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为经组织学或细胞学证实的恶性实体瘤患者;患者的性别、地区、种族、肿瘤类型以及状态不限。

#### 1.1.3 干预措施

联合组患者采用阿帕替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂和(或)化疗/其他疗法;对照组患者采用阿帕替尼或PD-1/PD-L1抑制剂单药和(或)化疗/其他疗法。其中,PD-1/PD-L1抑制剂包括卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、帕博利珠单抗等;其他疗法包括给予索拉非尼、化疗、介入治疗等。

#### 1.1.4 结局指标

本研究的主要结局指标包括:ORR、DCR、疾病进展率(progressive disease rate, PDR)。次要结局指标包括:血清肿瘤标志物[甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)]水平,免疫指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平以及不良反应发生率。

#### 1.1.5 排除标准

本研究文献的排除标准为:(1)重复发表的文献;(2)Meta分析、系统评价、会议摘要以及动物实验;(3)研究内容不吻合的文献;(4)干预措施不吻合、试验设计不吻合、无全文及无法提取主要结局指标等文献。

## 1.2 文献检索策略

检索PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库。中文检索词包括“癌”“阿帕替尼”“艾坦”“免疫检查点抑制剂”“程序性死亡受体1抑制剂”“程序性死亡受体配体1抑制剂”“随机对照试验”等;英文检索词包括“neoplasms”“apatinib”“Aitan”“immune checkpoint inhibitors”“PD-1 inhibitor”“PD-L1 inhibitor”“randomized controlled trial”等。采用主题词与自由词相结合的方式检索。检索时限为建库至2025年5月。

## 1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入、排除标准独立筛选文献,若遇分歧,则与第3名研究者协商判定。提取数据包括:第一作者、发表年份、干预措施、样本量、结局指标等。

## 1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价,具体包括:随机序列产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究结局的盲法评价、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源;每项分为低风险、高风险和不清楚<sup>[11]</sup>。

## 1.5 统计学分析

采用Rev Man 5.3 和 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用相对风险比 (relative risk ratio, RR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示; 连续变量采用加权平均差 (weighted mean difference, WMD) 及其 95% CI 表示。采用  $Q$  检验和  $I^2$  检验评估各研究间的统计学异质性, 当  $P \geq 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$ , 表明各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型; 反之, 采用随机效应模型, 并通过敏感性分析和亚组分析寻找异质性来源。采用倒漏斗图、Egger's 检验进行发表偏倚分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及纳入研究基本特征

初检得到文献 332 篇, 经阅读标题、摘要及全文后, 最终纳入 28 篇文献<sup>[12-39]</sup>, 共计 2 974 例患者, 其中联合组 1 483 例、对照组 1 491 例。结果见图 1、表 1。

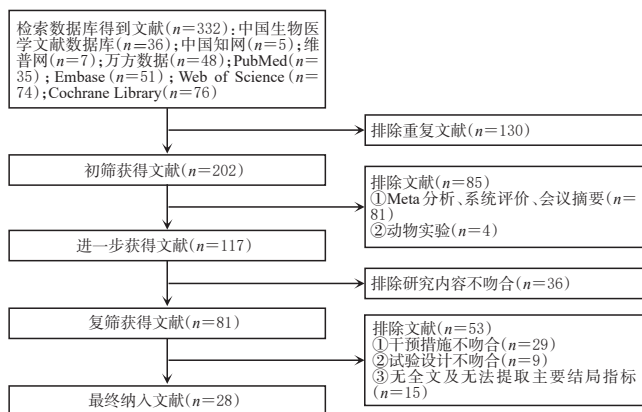


图 1 文献筛选流程图

### 2.2 文献质量评价

28 项研究均为 RCT<sup>[12-39]</sup>, 均提及按随机方法分组, 2 项研究描述了分配隐藏<sup>[15, 22]</sup>, 4 项研究未对受试者和研究者说明是否使用盲法<sup>[13, 25, 30, 36]</sup>, 24 项研究均未使用盲法进行研究结局的评价<sup>[12, 14-24, 26-29, 31-35, 37-39]</sup>, 23 项研究结局数据完整<sup>[12-20, 23-31, 33-34, 36-37, 39]</sup>, 28 项研究均未选择性报告结果及其他偏倚来源。结果见图 2、图 3。

### 2.3 Meta 分析结果

#### 2.3.1 ORR

28 项研究均报道了 ORR<sup>[12-39]</sup>, 各研究间有统计学异

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	肿瘤类型	例数		干预措施	疗程	结局指标
		对照组	联合组			
王秀芝 2024 <sup>[21]</sup>	肝癌	31/31	阿帕替尼	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	9周	①②③④⑤⑥
郭克锋 2022 <sup>[31]</sup>	肝癌	40/40	介入治疗	介入治疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	6周	①②③④⑥
罗梅琳 2022 <sup>[41]</sup>	肝癌	60/60	阿帕替尼	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	6周	①②③④⑤⑥
Qin 2023 <sup>[53]</sup>	肝癌	272/271	索拉非尼	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	-	①②③⑥
陈芳 2023 <sup>[46]</sup>	肝癌	100/100	卡瑞利珠单抗	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	2个月	①②③④⑤⑥
钱滨滨 2024 <sup>[71]</sup>	肝癌	30/30	阿帕替尼	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	6周	①②③⑥
尹建军 2024 <sup>[81]</sup>	肝癌	30/30	阿帕替尼	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	9周	①②③④⑥
张艳艳 2023 <sup>[91]</sup>	肝癌	30/30	阿帕替尼	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	9周	①②③④⑤⑥
牛梦霞 2023 <sup>[20]</sup>	肝癌	60/61	阿帕替尼	阿帕替尼+信迪利单抗	6周	①②③④⑤⑥
Wei 2024 <sup>[21]</sup>	胃癌	25/26	化疗	阿帕替尼+特瑞普利单抗	-	①②③⑥
Lin 2024 <sup>[23]</sup>	胃癌	53/51	化疗	化疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	9周	①②③⑥
Huang 2023 <sup>[23]</sup>	胃癌	45/45	化疗+阿帕替尼	化疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	-	①②③⑥
张媛媛 2024 <sup>[24]</sup>	胃癌	72/72	替雷利珠单抗	阿帕替尼+替雷利珠单抗	12周	①②③④⑥
闫睿 2024 <sup>[25]</sup>	胃癌	39/39	阿帕替尼	阿帕替尼+替雷利珠单抗	3个月	①②③④⑥
侯丹丹 2024 <sup>[26]</sup>	胃癌	36/36	替雷利珠单抗	阿帕替尼+替雷利珠单抗	9周	①②③④⑤⑥
胡浩 2024 <sup>[27]</sup>	胃癌	40/40	化疗+阿帕替尼	化疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	21周	①②③④⑤⑥
梁丽君 2022 <sup>[28]</sup>	胃癌	43/43	化疗+阿帕替尼	化疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	24周	①②③⑥
石鑫 2024 <sup>[29]</sup>	胃癌	23/23	阿帕替尼	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	36周	①②③⑥
徐红梅 2024 <sup>[30]</sup>	胃癌	52/45	化疗	阿帕替尼+帕博利珠单抗	6周	①②④⑤⑥
徐磊荣 2023 <sup>[31]</sup>	肺癌	50/50	卡瑞利珠单抗	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	3个月	①②③④⑥
朱园园 2023 <sup>[32]</sup>	肺癌	41/41	阿帕替尼	阿帕替尼+信迪利单抗	6周	①②③⑥
谷华伟 2023 <sup>[33]</sup>	结直肠癌	30/30	化疗+阿帕替尼	化疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	9周	①②③⑥
吴星星 2024 <sup>[34]</sup>	乳腺癌	41/41	卡瑞利珠单抗	阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	6周	①②③⑤⑥
郭丽芳 2024 <sup>[35]</sup>	乳腺癌	61/61	化疗+阿帕替尼	化疗+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	6周	①②③④⑤⑥
季从飞 2023 <sup>[36]</sup>	食管癌	35/35	阿帕替尼	阿帕替尼+信迪利单抗	-	①②③④
梁万霞 2021 <sup>[37]</sup>	食管癌	21/21	阿帕替尼	阿帕替尼+信迪利单抗	-	①②③⑥
朱加作 2022 <sup>[38]</sup>	食管癌	37/37	阿帕替尼	阿帕替尼+信迪利单抗	6周	①②③④⑥
张婷婷 2024 <sup>[39]</sup>	食管癌	94/94	化疗+帕博利珠单抗	化疗+阿帕替尼+帕博利珠单抗	9周	①②③④⑤⑥

—: 非固定疗程; ①: ORR; ②: DCR; ③: PDR; ④: 血清肿瘤标志物水平; ⑤: 免疫指标水平; ⑥: 不良反应发生率。

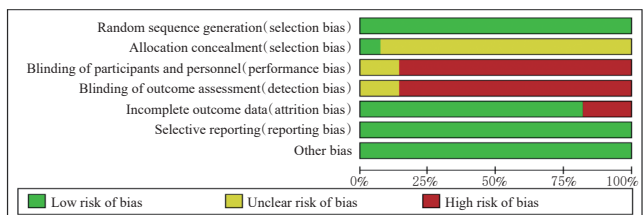


图 2 偏倚风险条形图

质性 ( $P = 0.004$ ,  $I^2 = 46.8\%$ ), 采用随机效应模型进行分析, 结果显示, 联合组患者的 ORR 显著高于对照组 [ $RR = 1.639$ , 95% CI (1.452, 1.851),  $P < 0.000 01$ ], 结果见表 2。

研究	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
陈芳 2023	●	●	●	●	●	●	●
闫睿 2024	●	●	●	●	●	●	●
钱滨滨 2024	●	●	●	●	●	●	●
郭克锋 2022	●	●	●	●	●	●	●
郭丽芳 2024	●	●	●	●	●	●	●
谷华伟 2023	●	●	●	●	●	●	●
罗梅琳 2022	●	●	●	●	●	●	●
石鑫 2024	●	●	●	●	●	●	●
王秀芝 2024	●	●	●	●	●	●	●
牛梦霞 2023	●	●	●	●	●	●	●
梁丽君 2022	●	●	●	●	●	●	●
梁万霞 2021	●	●	●	●	●	●	●
朱园园 2022	●	●	●	●	●	●	●
朱加作 2022	●	●	●	●	●	●	●
徐红梅 2024	●	●	●	●	●	●	●
徐磊荣 2023	●	●	●	●	●	●	●
张艳艳 2023	●	●	●	●	●	●	●
张媛媛 2024	●	●	●	●	●	●	●
尹建军 2024	●	●	●	●	●	●	●
季从飞 2023	●	●	●	●	●	●	●
吴星星 2024	●	●	●	●	●	●	●
侯丹丹 2024	●	●	●	●	●	●	●
Wei 2024	●	●	●	●	●	●	●
Qin 2023	●	●	●	●	●	●	●
Huang 2023	●	●	●	●	●	●	●
Lin 2024	●	●	●	●	●	●	●

图 3 偏倚风险总图

表2 两组患者主要结局指标的Meta分析结果

指标	研究数	效应模型	异质性检验		RR(95%CI)	P
			P	I <sup>2</sup> %		
ORR	28 <sup>[12-39]</sup>	随机	0.004	46.8	1.639(1.452,1.851)	<0.000 01
DCR	28 <sup>[12-39]</sup>	随机	<0.000 01	75.2	1.284(1.178,1.399)	<0.000 01
PDR	27 <sup>[12-29,31-39]</sup>	固定	0.745	0	0.497(0.437,0.566)	<0.000 01

对不同肿瘤类型的患者进行亚组分析,结果显示,联合组中胃癌、肝癌、食管癌、肺癌以及乳腺癌患者的ORR均显著高于对照组( $P<0.05$ )。结果见表3。

表3 两组患者不同肿瘤类型亚组的ORR、DCR分析结果

指标	肿瘤类型	研究数	效应模型	异质性检验		RR(95%CI)	P
				P	I <sup>2</sup> %		
ORR	胃癌	10 <sup>[21-30]</sup>	固定	0.491	0	1.456(1.273,1.664)	<0.000 01
	肝癌	9 <sup>[12-20]</sup>	随机	<0.000 01	74.9	1.940(1.415,2.659)	<0.000 01
	食管癌	4 <sup>[36-39]</sup>	固定	0.367	5.2	1.694(1.343,2.135)	<0.000 01
	肺癌	2 <sup>[31-32]</sup>	固定	0.444	0	2.444(1.233,4.848)	0.011
	乳腺癌	2 <sup>[34-35]</sup>	固定	0.716	0	1.568(1.153,2.131)	0.004
DCR	胃癌	10 <sup>[21-30]</sup>	随机	<0.000 01	76.1	1.186(1.002,1.403)	0.047
	肝癌	9 <sup>[12-20]</sup>	随机	<0.000 01	82.5	1.299(1.110,1.521)	0.001
	食管癌	4 <sup>[36-39]</sup>	固定	0.424	0	1.342(1.171,1.539)	<0.000 01
	肺癌	2 <sup>[31-32]</sup>	固定	0.932	0	1.242(1.046,1.476)	0.014
	乳腺癌	2 <sup>[34-35]</sup>	固定	0.581	0	1.551(1.256,1.915)	<0.000 01

### 2.3.2 DCR

28项研究均报道了DCR<sup>[12-39]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P<0.000 01, I^2=75.2%$ ),采用随机效应模型进行分析,结果显示,联合组患者的DCR显著高于对照组[RR=1.284,95%CI(1.178,1.399), $P<0.000 01$ ]。结果见表2。

对不同肿瘤类型的患者进行亚组分析,结果显示,联合组中胃癌、肝癌、食管癌、肺癌和乳腺癌患者的DCR均显著高于对照组( $P<0.05$ )。结果见表3。

### 2.3.3 PDR

27项研究报道了PDR<sup>[12-29,31-39]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.745, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,结果显示,联合组患者的PDR显著低于对照组[RR=0.497,95%CI(0.437,0.566), $P<0.000 01$ ]。结果见表2。

### 2.3.4 血清肿瘤标志物水平

联合组患者的CEA、CA199、AFP、CA125水平均显著低于对照组( $P<0.000 01$ )。结果见表4。

### 2.3.5 免疫指标水平

联合组患者的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著高于对照组( $P<0.000 01$ ),CD8<sup>+</sup>显著低于对照组( $P<0.05$ )。结果见表4。

### 2.3.6 不良反应发生率

联合组患者的高血压、疲劳乏力、蛋白尿以及血小板减少的发生率均显著高于对照组( $P<0.05$ )。结果见表4。

## 2.4 敏感性分析

以ORR为指标进行敏感性分析,结果发现,剔除Qin等<sup>[15]</sup>的研究后,ORR的异质性显著下降( $P=0.264$ ,

表4 两组患者次要结局指标的Meta分析结果

指标	研究数	效应模型	异质性检验		WMD(95%CI)/RR(95%CI)	P
			P	I <sup>2</sup> %		
血清肿瘤标志物水平						
CEA	16 <sup>[2,14,16,18-20,24-27,30-31,35-36,38-39]</sup>	随机	<0.000 01	98.9	-5.452(-7.404,-3.500)	<0.000 01
CA199	8 <sup>[3-14,16,20,24,26,30,38]</sup>	随机	<0.000 01	98.1	-11.633(-14.859,-8.408)	<0.000 01
AFP	6 <sup>[2-14,16,18-19]</sup>	随机	<0.000 01	99.3	-19.038(-25.185,-12.890)	<0.000 01
CA125	5 <sup>[4,16,24-25,31]</sup>	随机	<0.000 01	93.7	-8.787(-11.797,-5.776)	<0.000 01
免疫指标水平						
CD3 <sup>+</sup>	10 <sup>[2,14,16,19-20,26-27,30,35,39]</sup>	随机	<0.000 01	94.8	6.923(4.360,9.486)	<0.000 01
CD4 <sup>+</sup>	10 <sup>[2,16,19-20,26-27,30,34-35,39]</sup>	随机	<0.000 01	96.6	3.917(2.098,5.736)	<0.000 01
CD8 <sup>+</sup>	10 <sup>[2,16,19-20,26-27,30,34-35,39]</sup>	随机	<0.000 01	98.0	-1.994(-3.673,-0.316)	0.020
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	6 <sup>[2,19-20,27,30,34]</sup>	随机	<0.000 01	93.7	0.303(0.134,0.472)	<0.000 01
不良反应发生率						
手足综合征	15 <sup>[3-15,17-19,22,24,27,29-31,33,37-38]</sup>	随机	0.004	56.3	1.047(0.651,1.648)	0.850
高血压	15 <sup>[2,14-17,20-24,29-30,34-35,37]</sup>	随机	0.027	46.0	1.360(1.031,1.793)	0.029
疲劳乏力	13 <sup>[3-15,18,21-22,24,26,32-33,37-39]</sup>	固定	0.104	34.8	1.304(1.080,1.575)	0.006
恶心呕吐	12 <sup>[2,13,15,18-19,21-22,24-25,31,33-34]</sup>	随机	0.023	50.5	1.082(0.722,1.620)	0.703
白细胞减少	11 <sup>[3,18-19,21-22,24,29,31,33-35]</sup>	随机	<0.000 01	79.2	1.019(0.708,1.468)	0.919
腹泻	10 <sup>[4-17,22,24-26,29,37]</sup>	固定	0.657	0	0.897(0.733,1.097)	0.289
骨髓抑制	10 <sup>[3,23,25,27-28,30-32,38-39]</sup>	固定	0.882	0	0.934(0.702,1.242)	0.637
肝肾功能异常	9 <sup>[3-15,19,24,27-28,31-32,39]</sup>	固定	0.913	0	0.988(0.788,1.272)	0.926
蛋白尿	9 <sup>[3,20-22,24,28,30-31,38]</sup>	随机	0.017	57.1	1.648(1.081,2.514)	0.020
血小板减少	8 <sup>[2,15,17,21-22,24,26,31]</sup>	固定	0.428	0.2	1.441(1.192,1.743)	<0.000 01
贫血	8 <sup>[2,15-16,20-22,24,35]</sup>	随机	<0.000 01	77.4	0.989(0.713,1.374)	0.949
皮疹	6 <sup>[4-15,22,24,34,37]</sup>	固定	0.292	18.7	0.987(0.722,1.348)	0.932
甲状腺功能异常	5 <sup>[15-16,22-24]</sup>	随机	0.016	67.2	1.862(0.723,4.797)	0.198

$I^2=13.6%$ ),但结果较剔除前无明显变化。以DCR为指标进行敏感性分析,逐一剔除文献后,结果显示,所得结果与剔除前比较无显著差异,表明本研究结果的稳定性较好。

## 2.5 发表偏倚分析

分别以主要结局指标(ORR、DCR、PDR)为指标绘制倒漏斗图,结果显示,除PDR外,ORR、DCR的各研究散点分布不完全对称,ORR、DCR的Egger's检验的P均小于0.05,PDR的Egger's检验的P=0.086,提示本研究在ORR和DCR上存在发表偏倚的可能较大。结果见图4。

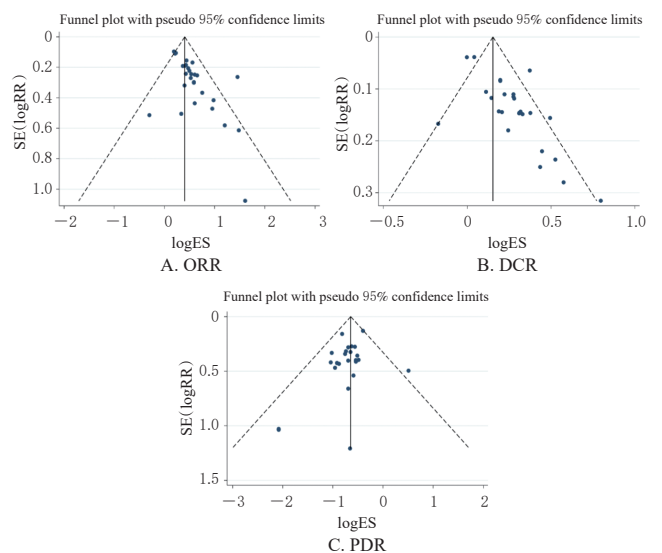


图4 发表偏倚分析的倒漏斗图

### 3 讨论

阿帕替尼不仅是 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂,也是血管生成抑制剂,该药能逆转肿瘤血管结构异常,通过上调  $\gamma$  干扰素信号轴促进 PD-1/PD-L1 通路的活化,使“冷肿瘤”向免疫敏感型转化<sup>[40]</sup>。阿帕替尼联合 PD-1/PD-L1 抑制剂可改变促炎型 M1 巨噬细胞占比,调节 T 细胞浸润,显著改善肿瘤免疫抑制微环境<sup>[41]</sup>。

本研究结果显示,阿帕替尼联合 PD-1/PD-L1 抑制剂可显著提高患者的 ORR、DCR,降低 PDR。对不同肿瘤类型患者进行的亚组分析结果显示,联合组中不同肿瘤类型患者的 ORR、DCR 均显著高于对照组。这提示二者联用在肝癌、胃癌、食管癌、肺癌以及乳腺癌的治疗中均展现出积极的作用。

本研究结果显示,与对照组比较,联合组患者的血清肿瘤标志物水平均显著下降,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>显著升高。这可能与阿帕替尼联合 PD-1/PD-L1 抑制剂的协同机制密切相关。阿帕替尼可能通过抑制血管内皮生长因子信号通路来改善肿瘤血管结构与功能异常,而 PD-1/PD-L1 抑制剂可通过阻断 PD-1 通路逆转 T 细胞耗竭,二者联用可起到协同增强抗肿瘤免疫应答的作用<sup>[42]</sup>。免疫指标为机制探索提供了间接证据,血清肿瘤标志物的变化进一步支持了联合治疗的生物学意义,阿帕替尼联合 PD-1/PD-L1 抑制剂可能通过上述双重途径抑制肿瘤增殖与转移。

安全性方面,联合组患者的高血压、疲劳乏力、蛋白尿以及血小板减少的发生率均显著高于对照组,这提示对于接受联合治疗的患者,须密切监测其血压、肾功能(如蛋白尿指标)、血常规(如血小板计数),以尽早发现异常,及时采取干预措施,降低不良反应的发生风险。因此,在治疗方案的选择上,临床须权衡联合治疗的疗效及安全性,尤其是对于存在相关基础疾病(如高血压、免疫破坏性疾病)的患者,可能需要更谨慎地评估联合治疗的适用性。

本研究的局限性包括:(1)未对患者的生存信息进行分析,联合治疗方案对患者的长期生存获益无明确结论;(2)纳入的肿瘤类型及其样本量较小,结果可能会有较大的不稳定性;(3)ORR、DCR 的 Egger's 检验的 *P* 均小于 0.05,提示可能存在一定的偏倚风险,可能是纳入 Meta 分析的研究本身存在方法学缺陷,如样本量小、研究设计不严谨等,导致结果不稳定而产生偏倚。

综上所述,阿帕替尼联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗不同类型肿瘤的疗效显著,但需注意高血压、疲劳乏力、蛋白尿、血小板减少的发生。鉴于本研究的局限性,所得结论仍需多中心、高质量、大样本的研究加以证实。

### 参考文献

[1] RADKIEWICZ C, ANDERSSON T M, LAGERGREN J. Reranking cancer mortality using years of life lost[J].

JNCI Cancer Spectr, 2023, 7(3):pkad038.

[2] IPPOLITO M R, MARTIS V, MARTIN S, et al. Gene copy-number changes and chromosomal instability induced by aneuploidy confer resistance to chemotherapy [J]. Dev Cell, 2021, 56(17):2440-2454.e6.

[3] SUN C, MEZZADRA R, SCHUMACHER T N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint[J]. Immunity, 2018, 48(3):434-452.

[4] XIE C F, ZHOU X, LIANG C H, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):266.

[5] SCOTT L J. Apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers[J]. Drugs, 2018, 78(7):747-758.

[6] 黄大伟,江诗怡,厉晶萍,等.阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效及其对患者免疫功能、肿瘤标志物的影响[J].中国普通外科杂志,2024,33(7):1070-1077.

[7] CHEN X F, XU H, CHEN X B, et al. First-line camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2 inhibitor) and chemotherapy for advanced gastric cancer (SPACE): a phase 1 study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):73.

[8] MENG X R, WANG J S, XIA J, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma previously treated with immune checkpoint inhibitors (CAP 02 rechallenge): a single-arm, phase II study[J]. Eur J Cancer, 2024, 212:114328.

[9] YU J H, XIAO B Y, LI D D, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus apatinib for locally advanced microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient colorectal cancer (NEOCAP): a single-arm, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(7):843-852.

[10] XU J M, ZHANG Y, JIA R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(2):515-523.

[11] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343:d5928.

[12] 王秀芝,常金,宋丹,等.卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌患者效果研究[J].实用肝脏病杂志,2024,27(4):591-594.

[13] 郭克锋.卡瑞利珠单抗和阿帕替尼联合治疗原发性肝细胞癌的效果观察[J].医药前沿,2022(22):71-73.

[14] 罗梅娣,王水平,施兰铃.卡瑞利珠单抗在晚期肝细胞肝癌患者中的疗效、安全性及对抗肿瘤免疫的影响探究[J].中外医学研究,2022,20(33):5-9.

- [15] QIN S K, CHAN S L, GU S Z, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408):1133-1146.
- [16] 陈芳, 蔡云龙. 靶向治疗联合免疫治疗对晚期肝癌患者疾病控制情况及血清相关指标的影响[J]. *药品评价*, 2023, 20(6):740-743.
- [17] 钱滨滨. 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期肝癌的临床效果及安全性观察[J]. *中外医学研究*, 2024, 22(24):58-61.
- [18] 尹建军. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的近期疗效分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2024, 35(9):1326-1328.
- [19] 张艳艳. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗肝癌的疗效及安全性[J]. *实用中西医结合临床*, 2023, 23(19):25-27, 49.
- [20] 牛梦霞, 邢亚萍. 信迪利单抗联合阿帕替尼治疗原发性肝癌近期疗效及对免疫状态的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2023, 44(19):1827-1831.
- [21] WEI Q, XU X Q, LI J J, et al. Apatinib plus toripalimab (anti-PD1 therapy) as second-line therapy in patients with advanced gastric or esophagogastric junction cancer: results from a randomized, open-label phase II study[J]. *Oncologist*, 2024, 29(4):364-e578.
- [22] LIN J X, TANG Y H, ZHENG H L, et al. Neoadjuvant camrelizumab and apatinib combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for locally advanced gastric cancer: a multicenter randomized phase 2 trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):41.
- [23] HUANG X, HE D, LAI L, et al. Evaluation of clinical efficacy, adverse reactions, and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy when treating advanced gastric cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1):374.
- [24] 张媛媛, 刘雪利, 张蕾, 等. 阿帕替尼联合替雷利珠单抗治疗一线化疗失败的晚期胃癌患者疗效分析[J]. *中国医师杂志*, 2024, 26(7):1060-1065.
- [25] 闫睿, 闫桂芳. 替雷利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的效果观察[J]. *临床医学工程*, 2024, 31(2):161-162.
- [26] 侯丹丹. 替雷利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的效果观察[J]. *当代医药论丛*:上半月, 2024, 22(15):61-63.
- [27] 胡洁, 张家奎. 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗胃癌伴腹膜转移的临床疗效[J]. *中国现代普通外科进展*, 2024, 27(6):479-482.
- [28] 梁丽君. 甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗Ⅲ/Ⅳ期胃癌的效果及对其无进展生存期的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(5):851-854.
- [29] 石鑫, 李言冰, 黄英, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的效果及安全性[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(8):67-70, 75.
- [30] 徐红梅, 周涛, 陈兰兰, 等. 帕博利珠单抗结合阿帕替尼治疗人表皮生长因子受体2阴性晚期胃癌患者的效果及预后生存分析[J]. *中国综合临床*, 2024, 40(6):408-414.
- [31] 徐磊荣, 于静. 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. *基层医学论坛*, 2023, 27(16):64-66.
- [32] 朱园园, 梅丹, 钱生勇, 等. 信迪利单抗联合阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的效果[J]. *肿瘤研究与临床*, 2022, 34(12):898-902.
- [33] 谷华伟, 刘孟兴, 林明珠, 等. 卡瑞利珠单抗在不可手术微卫星稳定型结直肠癌化疗中的应用价值分析[J]. *中国肛肠病杂志*, 2023, 43(11):21-23.
- [34] 吴星星, 刘佳, 魏洁. 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期TNBC患者的效果及对免疫功能、远期预后的影响[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2024, 30(4):695-698.
- [35] 郭丽芳, 李敏, 李银英, 等. 卡瑞利珠单抗、阿帕替尼联合卡培他滨二线治疗晚期三阴性乳腺癌的临床研究[J]. *海南医学*, 2024, 35(6):777-781.
- [36] 季从飞, 苏小琴, 倪婷婷, 等. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成二线治疗晚期食管癌患者疗效及肿瘤标志物表达、预后生存期的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(22):4375-4379.
- [37] 梁万霞, 赵宇, 廖金花, 等. 信迪利单抗联合阿帕替尼对比阿帕替尼二线治疗晚期食管癌的疗效及安全性[J]. *安徽医学*, 2021, 42(5):530-533.
- [38] 朱加作, 赵吉光, 程志原, 等. 信迪利单抗联合阿帕替尼治疗老年晚期复发转移食管鳞状细胞癌患者效果观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2022, 34(8):606-609.
- [39] 张婷婷, 刘克, 陈丹, 等. 帕博利珠单抗加小剂量阿帕替尼联合治疗老年食管癌的有效性及其安全性[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(24):3534-3538.
- [40] LEE W S, YANG H, CHON H J, et al. Combination of anti-angiogenic therapy and immune checkpoint blockade normalizes vascular-immune crosstalk to potentiate cancer immunity[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(9):1475-1485.
- [41] VORON T, COLUSSI O, MARCHETEAU E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8<sup>+</sup> T cells in tumors[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2):139-148.
- [42] LUO Q C, DONG Z N, XIE W, et al. Apatinib remodels the immunosuppressive tumor ecosystem of gastric cancer enhancing anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(5):112437.

(收稿日期:2025-04-09 修回日期:2025-07-21)

(编辑:陈宏)