

安罗替尼调控 PD-L1 的区室、剂量、时相与癌种依赖性的整合框架

张欣妍¹, 郑桂红^{2*}

1. 江苏师范大学敬文书院, 徐州; 2. 江苏师范大学生命科学与食品工程学院, 徐州

摘要 | 安罗替尼与免疫检查点抑制剂联合用药已推进至多种实体瘤的 III 期临床试验阶段, 随机 III 期 CAMPASS 试验已证实其一联联合药效明显优于单抗的疗效, 但文献中有关安罗替尼对 PD-L1 表达调控的机制仍存在矛盾, 且尚未见统一的解释。本综述基于 37 篇相关文献资料, 以“区室 × 剂量 × 时相 × 癌种”四维思路地图化地整合证据, 并对矛盾结论进行系统梳理。鉴于现有证据不足以判定安罗替尼对 PD-L1 的调控方向, 本文从机制层面系统梳理相关结论, 在揭示证据缺口的同时提出待验证假说, 以期为联合治疗策略与人群筛选提出待验证的框架。

关键词 | 安罗替尼; PD-L1; 区室依赖性; 方向悖论; 免疫检查点抑制剂

Copyright © 2026 by the author(s).

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



1 引言：从证据分歧到方向悖论

安罗替尼是口服形式的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 对 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR α/β 、c-KIT、MET 等靶点均有抑制作用, 自 2018 年在国内获批以来, 其适应症已由最初的三线非小细胞肺癌, 逐

步扩展至小细胞肺癌、软组织肉瘤、甲状腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌及子宫内膜癌等多个瘤种, 部分适应症系基于替代终点附条件批准。它和免疫检查点抑制剂配合使用的情形正由后线转向前线: Ib 期试验中 benmelstobart (TQB2450) + 安罗替尼使既往治疗的 NSCLC 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 达到 8.7 个月 (vs 2.8 个月)^[1]; III 期 CAMPASS 研究证实一线组合优于帕博利珠单抗单用 (11.0 vs 7.1 个月,

基金项目: Open Fund of Anhui Engineering Laboratory for Conservation and Sustainable Utilization of Traditional Chinese Medicine Resources (TCMRPSU-2022-11)

作者简介: 张欣妍, 江苏师范大学敬文书院, 本科生, 主要从事肿瘤药理方向研究; 郑桂红, 江苏师范大学生命科学与食品工程学院, 博士, 主要从事生理学及药理学方向研究。

*通讯作者: 郑桂红

文章引用: 张欣妍, 郑桂红. 安罗替尼调控 PD-L1 的区室、剂量、时相与癌种依赖性的整合框架[J]. 医学健康与临床实践, 2026, 1(2): 64-77.

<https://doi.org/10.68070/11fsfa32>

HR=0.70)^[2]，其联合用药策略研究已推广至食管鳞癌、胃腺癌后线及三阴性乳腺癌新辅助治疗等领域。抗血管生成药物与免疫检查点抑制剂的联合策略已在多种实体瘤中显示协同效应，其机制涉及血管正常化、免疫微环境重塑和免疫-血管反馈环路调控^[3]。临床方面，安罗替尼联合免疫检查点抑制剂已在 NSCLC、食管鳞癌、胃腺癌及三阴性乳腺癌等多种实体瘤中开展试验，III 期 CAMPASS 研究已证实一线联合优于帕博利珠单抗单药；联合方案已获 III 期随机对照证据，覆盖一线、后线、新辅助及维持等多个治疗场景，疗效证据相对充分。但机制方面，安罗替尼对 PD-L1 的调控方向在不同研究中结论相反，同一 LLC 模型内亦相互冲突，且在肿瘤细胞、血管内皮等不同区室间存在矛盾，并受剂量、时相和癌种影响，尚无统一解释。现有临床资料均无治疗前后 PD-L1 配对动态实测，多数机制研究亦未注明所测细胞区室。争议最集中的问题是：安罗替尼实际把 PD-L1 往上还是往下调。

PD-L1 的表达调控涉及转录、转录后及蛋白水平的多层次机制^[4]。逐篇核实 PD-L1 表达调控机制的相关证据，安罗替尼对其上下调方向的分歧清楚可辨。就肿瘤细胞区室而论，PD-L1 上调表达的证据最多：结直肠癌由 ROS/JNK/AP-1 通路上调其表达量^[5]；而肾癌细胞以自分泌 IL-6 形式激活 JAK2/STAT3 促使其表达，且在浓度与时间上均呈现依赖性升高的趋势^[6]；此外，小细胞肺癌细胞由从头蛋白合成、进而促使其表达量的升高^[7]；安罗替尼激活 T 细胞分泌 IFN- γ 诱导神经母细胞瘤中的 PD-L1 表达量上升，这属于负反馈性调节^[8]。相反，亦有安罗替尼下调 PD-L1 表达的记录：胃癌细胞和白血病干细胞给出下调实例^[9,10]；Lewis 肺癌模型所涉肿瘤细胞 PD-L1/PD-1/TIGIT 的影响全属阴性^[11]。就血内皮区室而论（淋巴内皮例外见 3.3 节）证据方向基本一致：安罗替尼借 AKT 通路使肿瘤血管内皮细胞 PD-L1 下调，且对同一肿瘤细胞的 PD-L1 没有明显的调控作用^[12]；后续内皮耐药株^[13]、低剂量血管正常化^[14]、转化型双盲试验^[15]或给药时相分析^[16]都再次得到安罗替尼下调 PD-L1 表达的结论；但作为抗血管药的贝伐珠单抗却极端地上调 Vascular Endothelial Cell-PD-L1 (VEC-PD-L1)，方向相反^[12]。

以往文献多默认“机制支持协同至临床验证协同”线性逻辑，但这一逻辑无法整合上述的矛盾证据。本综述的基本观点是：对 PD-L1 调控的矛盾无须视为实验或随机的噪声，而是按区室、剂量、癌种与时间四个维度来组织的结构性现象。更进一步，本文提出一个分子层假说：方向由安罗替尼对区室主导诱导信号的净效应符号决定，而不仅仅由药物靶点标签决定。本综述旨在描述和整理现有证据

——承认不一致、允许空白、提出暂定假说，而不作终极因果说明。在展开分析之前，应先予划定两项边界：其一，“方向悖论”是为便于归纳使用的工作性术语，某些分歧在方法上可能并非统一性质，但四条轴线仍然可描述其分布形态；其二，若分歧源于方法学的差异，则用“待重复实验裁决”加以标注；本框架仅纳入无法归因于方法学矛盾的矛盾证据——例如同用体外流式细胞术，肾癌报告浓度上升^[6]，而胃癌报告下降^[17]。在此基础上，本文以“方向悖论”为归纳准则，把矛盾证据纳入四维分析，并据此提出后续实验可待验证的科研问题。已有综述多围绕安罗替尼的临床疗效与联合用药进展展开^[18,19]，均未针对“安罗替尼究竟上调还是下调 PD-L1”这一方向矛盾作系统梳理，亦未考察区室、剂量、时相与癌种的依赖性。本文与已有综述的区别在于：不以疗效罗列为目的，而以方向悖论为纲，逐篇核验机制证据，给出可证伪的整合框架。

本文结构安排如下：第 2 节说明文献纳入与证据分级口径；第 3 至 6 节分别按区室、剂量、时相与癌种维度梳理证据；第 7 节建立“区室×场景”整合矩阵；第 8 节提出方法学贡献、可证伪议程与实施条件；第 9 节讨论方法学局限；第 10 节给出结论与分优先级的研究路线图

2 文献纳入与证据梳理

文中所列各项事实都取自封闭性文献集，证据按三级编码进行标注：

- 实测：指文中列出的直接实验或实际观察的结果，无论阳性或者阴性，均应有明确的实测结果；
- 作者推论：原文作者提出，并非原文实验直接证实的结论；
- 本综述做如下说明。凡由多处文献共同得出，而各原文没有单独说明的命题，均标注为“本综述假说”。

“实测”仅标注证据的来源类型，不构成对证据质量的承诺，实际使用中以研究设计层级做加权。原文存在内在矛盾，应明确其相应位置，不作简单化统一处理。有关文献未涉及信息，一律用“文献未记录”标注。

本综述为叙述性综述。文献检索于 2026 年 8 月在 PubMed 数据库进行，时间范围为近十年。检索式为 ("anlotinib"[Supplementary Concept] OR anlotinib[tiab] OR AL3818[tiab]) AND ("PD-L1"[tiab] OR "CD274"[tiab] OR "B7-H1"[tiab] OR "programmed death-ligand 1"[tiab]) 在初检结果基础上广泛阅读，识别出 PD-L1 调控方向存在矛盾的关键文献后针对性下载全文深读。纳入标准：① 涉及安罗替尼对 PD-L1 表达调控的直接机制实验或临床转化研究；② 全文可获取。排除标准：① 纯综述与

述评；② 未检测 PD-L1 表达。最终纳入 37 篇文献进行全文分析。

区室：指 PD-L1 分子表达所在的细胞类型或解剖位置，本文分为肿瘤细胞区室、血管内皮细胞区室（VEC）、淋巴内皮细胞区室（LEC）、巨噬细胞/髓系区室及 sPD-L1（可溶性 PD-L1）五类；同一治疗方案下不同区室可呈现相反的调控方向。

时相：指抗血管生成联合免疫治疗的不同治疗阶段，本文划分为新辅助、一线联合、后线、维持、耐药逆转五个场景；各场景证据来自不同研究，本文按时相轴排列但不构成同一队列的纵向观察。

时窗：指血管正常化假说中，低剂量抗血管治疗后肿瘤灌注恢复、免疫细胞浸润增加的特定时间区间，本文作为时相维度的理论基础加以讨论。

分区室分析：指在统一框架下按不同区室分别提取、比较证据的分析策略，以避免将不同细胞类型的 PD-L1 变化混为一谈。

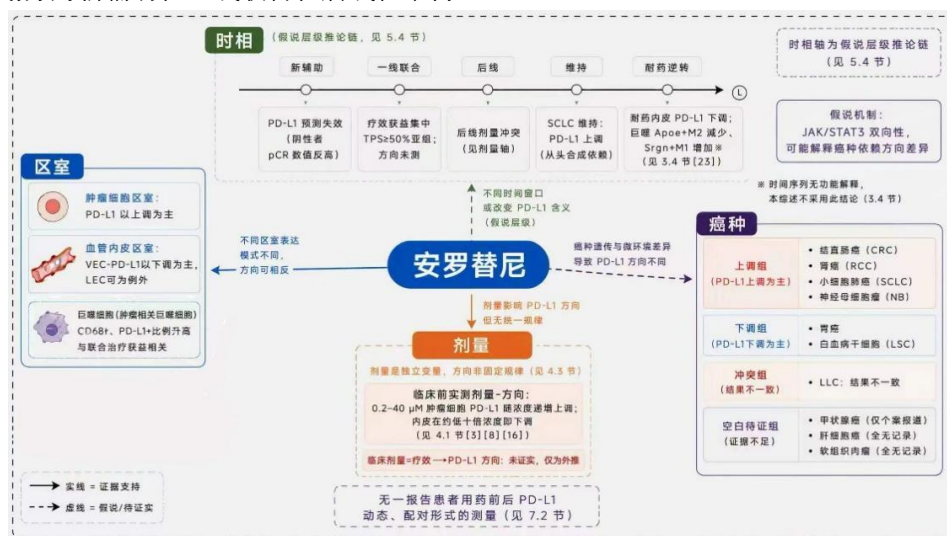


图 1 安罗替尼调控 PD-L1 的四维整合框架

注：实线所指为已知事实（有文献编号说明）；点线是本综述提出的假设；按区室、剂量、癌种及时间四维来安排（时间轴含假设推演）。

3 区室维度：PD-L1 调控方向的细胞趋势特异性

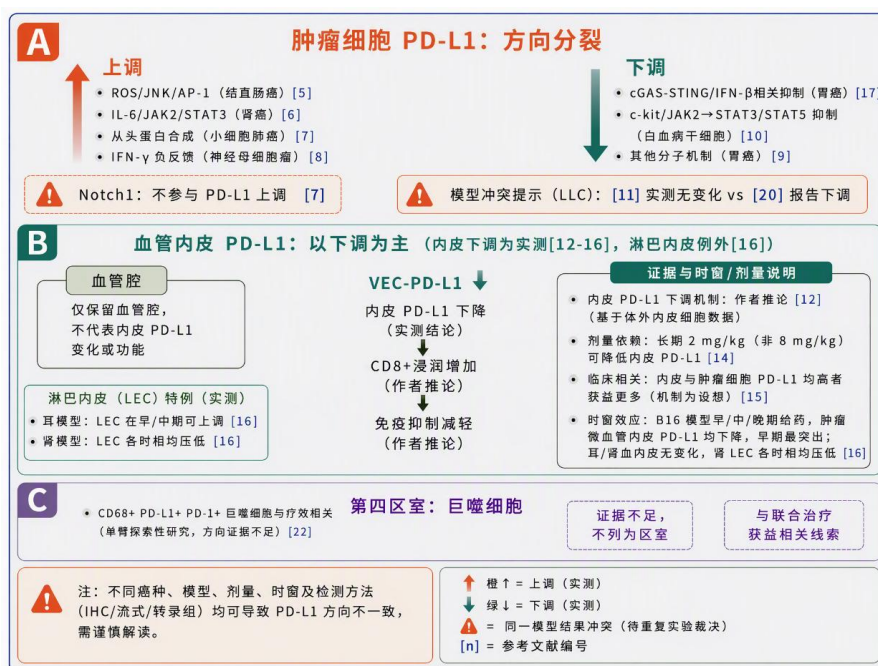


图 2 区室悖论：PD-L1 对应的细胞区室是安罗替尼调控的出发点。

注：A 项指肿瘤细胞区室所对应的分裂方向；B 项中血内皮区室是恒定下调者、淋巴内皮（Lymphatic Endothelial Cells, LECs）有特例；C 项是巨噬细胞第四区室。警示框：LLC 模型矛盾（实际无变^[11] vs 有下调^[20]），按方法学异质性处理，尚需实验重做以判断。

3.1 肿瘤细胞区室：上调证据群

四个决定变量中，区室定位是目前唯一被同一肿瘤内多区室同步实测支持的方向决定轴。

肿瘤细胞区室的上调证据来自四个癌种，各癌种涉及的机制链各不相同，提示“上调”并非单一通路现象。结直肠癌（ROS/JNK/AP-1 轴）：体外或移植瘤模型以流式细胞术均能测到 PD-L1 上调（CD45⁺ 肿瘤细胞，MC38 $p = 0.0072$ 、CT26 $p = 0.0052$ ），机制上，由 ROS 激活 JNK/AP-1，JNK 抑制剂可阻断该效应^[5]。

肾癌（自分泌 IL-6/JAK2/STAT3 轴）：24 小时 IC50 为 10.99–21.17 μM ；20 与 40 μM 浓度下，786-O 细胞膜表达的 PD-L1 随时间升高，针对临床有关浓度（0.2 μM ）长期暴露，作者以“给药升、停药降、再给反弹”作类比（OSRC-2 为例外）；STAT3 抑制剂可消除该效应^[6]。

小细胞肺癌：所用剂量诱导 PD-L1 依赖性上调，放线菌酮能中断该效应，且不受 Notch 通路改变的影响^[7]。

神经母细胞瘤：6 mg/kg 给药的第 9 天促进血管正常化、第 21 天回落，此期间，肿瘤及内皮细胞的 PD-L1 表达均增加，原文将其归因于 IFN- γ 负反馈——上调被认为是“免疫激活的副产品”^[8]。

3.2 肿瘤细胞区室：下调证据群与 LLC 模型冲突

肿瘤细胞区室 PD-L1 表达下调的证据源于三处，但其调控方向与上调群相反。

白血病干细胞：安罗替尼对 c-kit/JAK2 有抑制作用，并降低 STAT3/STAT5 的表达量，LSC 类细胞（LSC-like cells）PD-L1 明显减少，共培养 T 细胞部分回复 IFN- γ 的分泌能力^[10]。

胃癌：两项各自独立研究的结论一致。体外 8 μM 安罗替尼促进 cGAS/STING/IFN- β 通路的激活，Western blot 和流式分析均显示 PD-L1 表达减少，敲除 STING 可逆转该效应（原文未提供裸鼠模型的免疫学背景数据）^[17]；另有一篇 RT-qPCR（Reverse transcription + quantitative PCR）与 Western blot 同时证明胃癌细胞 PD-L1 表达下调（小鼠给药剂量未说明）^[9]。

LLC 模型冲突：同一 LLC 模型出现直接矛盾。某项研究（1.5/2.25 mg/kg、两周）实际测定安罗替尼对 LLC 细胞 PD-L1（及 PD-1、TIGIT）的表达无影响——阴性结果边界清楚^[11]；而另一项以肿瘤

组织 Western blot 结果为标准的（原文免疫组化只涉及 CD31 和 Ki67）研究（1.5/2.5 mg/kg、7 天）显示 JAK2/p-STAT3 降低且 PD-L1 下调^[20]。两项研究的给药剂量接近，差别在于疗程和所测指标（表面流式 vs 总蛋白），方法学上难以达到完全统一。因此，该分歧以“待重复实验”处理，纳入方法学异质性（图 2-A2 警示框），不纳入方向证据。

3.3 血管内皮区室：PD-L1 下调为主导方向，淋巴内皮存在例外

与肿瘤细胞区室的方向分歧不同，血内皮区室的证据高度一致：安罗替尼可降低内皮细胞的 PD-L1 表达水平^[12-15]。但淋巴内皮细胞表现出异质性反应，例如耳淋巴内皮细胞的 PD-L1 表达在给药早期及中期呈现显著上调趋势。^[16]

奠基性的文献证据：区室特异性的实例溯源。李凯团队首次系统地研究了肿瘤血管内皮细胞的 PD-L1 调控：人组织中 VEC-PD-L1 高表达与较差的 PFS 和 OS（总生存期）相关；体外实验证实缺氧及肿瘤条件培养基都可增加内皮 PD-L1 的表达，而安罗替尼借助 AKT 通路抑制该上调作用；体内实验中，贝伐珠单抗对 VEC-PD-L1 呈现为强激活作用，而安罗替尼则表现为强下调作用，两种处理均未明显干扰肿瘤细胞 PD-L1 的表达——区室特异性经实测数据证实，但是原文对剂量描述有 1 μM 与 0.1 μM 两处矛盾^[12]。

耐药逆转与区室选择性。在梯度递增 PD-L1 抗体处理的耐药株中，安罗替尼 1 μM 只能下调耐药内皮细胞 PD-L1，对耐药肿瘤细胞则需 10 μM 才有效——低剂量安罗替尼选择性破坏内皮“免疫屏障”，而不影响肿瘤细胞 PD-L1 作为抗体靶点，缺乏体内证据，作者称此为推论^[13]。

剂量及时间的调控效应。长期 2 mg/kg（而非 8 mg/kg）方案可降低肿瘤内皮 PD-L1 的表达，且方向稳定，但是否发生调控作用取决于剂量^[14]；随机双盲试验转化分析显示，实际获益多见于内皮与肿瘤细胞 PD-L1 均高表达者，其“内皮下调”机制是作者所设想，该试验仅以治疗前表达预测疗效^[15]；B16 模型按早、中、晚期分别给药，三组肿瘤微血管内皮 PD-L1 的表达都下降、早期最突出，耳、肾的血内皮无变化，肾淋巴内皮细胞（Renal Lymphatic Endothelial Cells）各时相均压低^[16]。此外，亦有耐药代偿现象：新辅助 scRNA-seq 中，未达主要病理缓解者多为 FLT1+ 血内皮亚群；安罗替尼促使巨噬细胞 VEGFB 以及内皮 FLT1、ZEB1 表达^[21]。

3.4 第四区室：巨噬细胞与可溶性 PD-L1

OASIS II 期试验（纳武利尤单抗 + 安罗替尼 12 mg，48 例晚期胃腺癌或食管鳞癌）用多重免疫荧光分析了治疗前样本（ $n = 27$ ）。结果发现，肿瘤中

CD68⁺ PD-L1⁺ PD-1⁺ 巨噬细胞比例高的患者, 应答更好, PFS 和 OS 也更长 ($p=0.010$ 和 $p=0.003$) [22]。这个表型说明有两种可能: 一种认为它是免疫激活的标志, 代表肿瘤内已有炎症和 IFN- γ 信号; 另一种认为它是免疫耗竭或抑制的标志, 代表存在可被 PD-1 阻断解除的抑制性巨噬细胞。由于该研究是单臂、探索性设计, 且没有治疗前后配对样本, 两种解释无法区分。因此, 这个发现只能算候选疗效标志, 不能当作安罗替尼调控巨噬细胞

PD-L1 方向的因果证据, 因此不计入方向计数。区室定位回答了“方向首先取决于哪种细胞”, 但同一区室在不同剂量下是否仍保持同一方向, 仍需单独考察。耐药逆转方面, 派安普利单抗耐药 LLC 模型的单细胞测序显示, 安罗替尼联合用药后 Apoe+M2 减少、SrgM+1 增加、Cxe12+T 增多。由于相关时间序列功能解释的欠缺, 本综述不采纳该结论[23]。

4 剂量维度: 剂量-效应的非单调性

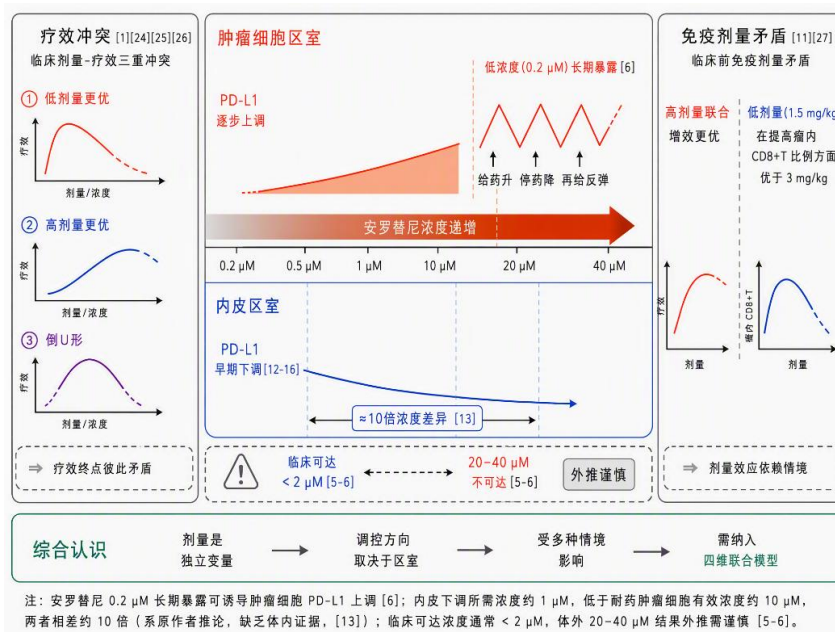


图 3 剂量悖论: 有关肿瘤细胞上调斜坡与临床疗效的剂量三重冲突

注: A 项是前临床浓度-效应关系 (无反转阈值; [7] 所列浓度无详细说明, 不画对应数据点); B 项为实际剂量-疗效三条曲线——8 mg 是较优者[24,25]、12 mg 数值上更佳[1]、10 mg 倒 U 形最优(NSCLC, [26])。

剂量最容易被当作“已有定论”来处理: 临床前研究显示明确的浓度-效应依赖关系, 而临床剂量-疗效只得到三条互不一致的曲线 (图 3)。此处需要划清命题边界: 4.2 节所列三条临床曲线考察的是疗效终点, 而不是 PD-L1 的调控方向, 故不计入方向证据; 剂量方向的证据均源于临床前观察。临床所遇的冲突仍需纳入分析, 因为此时剂量已成临床落点。若把疗效冲突直接解释为方向证据, 则构成本维度应避免的命题偷换。

4.1 临床前的浓度-效应: 递增斜坡与相位锯齿

肿瘤细胞区室中, 肾癌浓度梯度数据最为完整 (细胞系、IC50 和上调机制参见 3.1 节)。凋亡率由 0.2 μM 所致的 15.23% 逐步升至 40 μM 对应的 73.9%; 在 0.2–40 μM 全区间内, 肿瘤细胞 PD-L1 表达持续上调、强度随浓度递增, 文献中未见“高

浓度翻转为下调”的报道。从临床角度, 低浓度长期暴露试验也值得关注: 0.2 μM 持续给药两周, PD-L1 表达呈现渐升的趋势, 停药一周后回落, 再用药又反弹 (锯齿状变化) (OSRC-2 例外) [6]。小细胞肺癌的分析显示, PD-L1 上调依赖从头蛋白合成[7]。与此相对, 内皮区室 PD-L1 表达方向恒为下调, 且发生于远低于肿瘤细胞有效浓度的水平: 共培养实验中, 低浓度安罗替尼 (原文为 1 μM 、图注为 0.1 μM , 两处说明不一致) 即可抑制内皮 PD-L1 的表达 (两处说明不一致); 1 μM 即可减弱耐药内皮细胞 PD-L1 的表达, 而耐药肿瘤细胞需 10 μM 才能达到相同的效果——两种区室间约有十倍浓度差异[12,13]; 体内 1.5 mg/kg 即可降低肿瘤微血管内皮中的 PD-L1 [16]。此处, 需要提出药理学警示: 临床实际血药浓度低于 2 μM , 20–40 μM 属于不可达范围, 肿瘤细胞的上调曲线不宜据此作高浓度外推。临床前浓度-效应关系回答的是“能否发生”, 而非“临床剂量下的调控方向”。

4.2 临床剂量-疗效的三重冲突（临床背景：疗效终点，非方向证据）

本节性质需先行声明：所列三项研究均以疗效当作终点，未分析安罗替尼对 PD-L1 的调控方向，因此，不作为方向证据计数，也不填入矩阵方向格。

第一条曲线“低剂量更优”：一项 50 例回顾性队列中，用 8 mg 中位 PFS 长于 12 mg 组 (8.7 vs 6.7 个月， $p=0.016$) 且毒性较低^[24]；另一 40 例队列观察到中位 OS 为 27.0 个月，但该研究无同步高剂量对照，且组内患者的健康状况一般较好^[25]。第二条方向相反：Ib 期双盲随机试验中，12 mg 组的中位 PFS 为 10.5 个月，优于 10mg 的 7.1 个月，且 ≥ 3 级不良反应无差异——“低剂量更优”在随机对照中出现了明确的反向例证^[1]。第三条为倒 U 形：一项 100 例三组回顾性比较中，中位 OS 分别为 10.2、21.3、18.2 个月（整体 $p=0.04$ ），毒性随剂量递增^[26]。三曲线各有依据却互相矛盾、证据强度亦有差别。单独引用其中任一曲线并宣称“最优剂量”，均属选择性引用，这一问题需由前瞻性分层试验裁决。

4.3 临床前剂量矛盾：剂量是独立变量而非噪声

临床前免疫剂量学同样存在矛盾：LLC 模型中，联合增效以高剂量为优^[8]，而 LLC-OVA 放疗联合模型中，低剂量 1.5 mg/kg 在提高瘤内 CD8+T 比例方面优于 3mg/kg^[27]。结合 4.1–4.3 的分析可知：剂量本身是确定的变量、但其调控方向并非固定、而

是按照区室或具体情形而定。因此，剂量不能简单归结为“越低越好”或“足量起效”，应纳入四维联合模型加以考察。剂量回答的是“给多少”，但联合治疗中还有一个同样关键的问题：“何时给”。

5 时相维度：PD-L1 在不同时相的功能异质性（基于横断面证据的假说性整合）

若以剂量轴来解释“给多少”，时相轴试图回答“何时给”，但现有证据不足以给出确定答案。但需先行说明：本节所据证据源自多场景同时分析所得的推论链，非实际测量结果。不同场景的疗效和机制线索存在差异，但这些场景来自不同研究，不能构成同一队列的纵向时相规律；随同为 PD-L1 上调，在一种情形中为免疫激活伴随的不良结局，在另一情形中则为耐药的自我调节（见图 4）。

5.1 五个治疗场景的横断面证据汇总

新辅助场景：NeoSACT II 期（29 例三阴性乳腺癌）报告病理完全缓解（pCR）率为 69.0%，PD-L1 阴性者数值反而更高（75.0% vs 64.7%），2 年 EFS（无事件生存）为 92.4%^[28]；scRNA-seq 将耐药者归类为 Endo1_FLT1 内皮亚群，并提示 VEGF-BFLT1/ZEB1 代偿旁路的存在^[21]——在此场景中，内皮可能既是疗效相关区室，也是耐药相关区室。



图 4 时相场景推论链：所讨论的药物对五类治疗情况

（新辅助—一线联合—后线—维持—耐药逆转）分别起什么作用（假说上是各场景横向并列，不按同队列做纵向观察）。

注：A：有关肾癌的 0.2 μ M PD-L1 的相位锯齿（按^[6]所载动态实测）；B：有关血管正常化窗口的争论有

两派：支持者方包括^[14,29]的实测证据、^[32]的虚线推论以及质疑者^[27]。

一线场景：一线治疗证据级别最高。CAMPAS S III期研究 (n=531) 显示，中位 PFS 为 11.0 个月 vs. 7.1 个月 (HR=0.70)，获益主要见于鳞癌及 PD-L1 肿瘤比例评分 (tumor proportion score, TPS) ≥ 50% 亚组；≥3 级治疗相关不良事件) 发生率为 59% vs. 29%^[2]；。此外，食管鳞癌一线去化疗方案 ALTER- E- 003 研究证实，客观缓解率为 56.5%^[31]，且 PD-L1 表达水平不再具有预测价值。

后线情况：即 4.2 剂剂量冲突之源^[24-26]。

维持场景：广泛期小细胞肺癌中，安罗替尼联合特瑞普利单抗维持治疗表现为“稳定为主”类现象 (DCR (疾病控制率) 80.0%)，作者提出其机制可能与 PD-L1 从头合成有关^[7]，但该研究未提供治疗前后 PD-L1 动态配对检测。

耐药逆转场景：处于时相轴最远点。安罗替尼可重设派安普利单抗耐药 LLC 的微环境^[23]，此场景所回答的并非“如何增敏”，而是“已耐药后能否翻盘”。

5.2 唯一的动态实测：肾癌0.2 μM的锯齿状轨迹 (其余场景均非纵向实测)

一个值得注意的现象是：全部文献中，唯一以直接方式测量 PD-L1 动态变化的，仍是肾癌低浓度下的长程锯齿状轨迹^[6]；NeoSACT、CAMPASS 及新辅助 scRNA 研究均未提供治疗前后 PD-L1 动态的记录^[2,21,28]。“时相依赖”现有资料仅为各类横断面的汇总，非某单一队列按时间顺序的实测——此为本周度的明显缺项。

5.3 关于血管正常化窗口的两种观点：支持与怀疑

时相维度的理论构建以“血管正常化窗口”（抗血管治疗使肿瘤血管结构暂时正常化、灌注改善、免疫细胞浸润增加的时间窗）假说为基础，认为合理使用抗血管生成药物可暂时将异常肿瘤血管转化为更正常的表型，改善灌注和氧合，从而增强联合治疗疗效^[32]。支持证据主要有两项：低剂量 2 mg/kg 恢复灌注，该状态维持 20 天，而 8 mg/kg 无此效应，且所用低剂量组内皮 PD-L1 未见上调^[14]；LLC 模型中，瘤内 MDSCs (myeloid-derived suppressor cells)信号至第 10 天基本降至谷值^[29]；原文所述采血时间与结果不符，亦未列 PD-L1 数据，故不作方向性统计。质疑方则提出：安罗替尼通过抑制 RhoA/ROCK 软化基质、降低间质压与实体压，有利于抗体在瘤内滞留，而 3D 球体模型未将血管生成纳入分析^[30]。双方均已提供实验证据，此处暂不作判断。若 ECM-IFP (细胞外基质/间质液压) 通道确实有效，时相轴的含义应由“窗口开关”改为“多机制时程叠加”。时相维度提示，同一调控方向在不同治疗场景中可能具有不同含义。但各场景的证据来自不同癌种，因此还需回到癌种维度，看方向差异是否具有癌种特异性。

6 癌种维度：调控方向图的 JAK/STAT3 双向性

将前三个维度的证据按癌种重新排布后，方向悖论的最后一层结构随之呈现：相同药物、相近条件下，不同癌种呈现相反的调控方向 (图 5)。

按癌种与区室整理，不代表因果，仅示方向性证据			图例 (完整定义)
癌种/区室	PD-L1方向	代表证据/证据状态	
结直肠癌 (CRC) - 肿瘤细胞区室	上调	ROS-JNK/AP-1 [5]	上调：安罗替尼使PD-L1表达升高的实测证据。 下调：安罗替尼使PD-L1表达降低的实测证据。 冲突/未定：现有结果方向不一致或证据不足 无法判定上调或下调。 仅个案报道：仅见个别案例报道，证据等级低 解读需谨慎。 尚缺直接证据：目前缺乏直接检测 PD-L1表达变化的实测证据。 ◇ 疗效相关性证据 (不计入方向)：与临床获益/疗效相关的生物标志物证据 不用于判定PD-L1调控方向。 说明 (与原图对应) 本图仅呈现“实测的上调/下调/冲突/未定”方向性证据； 疗效相关性证据以“◇”标识 不计入方向计数。
肾癌 (RCC) - 肿瘤细胞区室	上调	IL-6/JAK2/STAT3 [6]	
小细胞肺癌 (SCLC) [7] - 肿瘤细胞区室	上调	从头蛋白合成。	
神经母细胞瘤 (NB) - 肿瘤细胞区室	上调	血管正常化相关 免疫激活背景 [8]	
胃癌 - 肿瘤细胞区室	下调	cGAS-STING/IFN-β [9][17]	
白血病干细胞 (LSC)	下调	JAK2/STAT3抑制 [10]	
肺癌LLC模型 - 肿瘤细胞区室	冲突/未定	无变化或下调，结果不一致 [11][20]	
肿瘤微血管内皮 (VEC)	下调	AKT相关抑制 [12-16]	
巨噬细胞区室 (◇)	疗效相关 (不计入方向)	CD68+PD-L1+PD-1+巨噬细胞比例高 提示获益相关 [22]	
甲状腺癌	仅个案报道	仅个案报道	
肝癌细胞癌	尚缺直接证据	尚缺直接证据	
软组织肉瘤	尚缺直接证据	尚缺直接证据	

注：

- Notch1抑制神经内分泌分化，与PD-L1上调无关 (SCLC) [7]。
- 方向判定基于已报道实测证据的总体趋势，非因果关系。不同模型/条件可能导致结果差异。

图 5 癌种悖论：PD-L1 方向图谱同 JAK/STAT3 双向关系

注：图中空白格表示文献未记录，不等于未检测，也不等于无效应；所列癌种，4 种呈上调、2 种呈下调、LLC 结果不一致（无变化或下调）、3 种未列明；JAK/STAT3 在 RCC 中为激活态、在 LSC 中为抑制（LLC 中同类同向项尚待判断），可能构成方向分裂的候选介导通路。

6.1 癌种×区室方向图谱

方向差异主要见于“肿瘤细胞区室×癌种”：结直肠癌、肾癌、小细胞肺癌和神经母细胞瘤报道 PD-L1 上调^[5-8]；胃癌和白血病干细胞报道下调^[9,10,17]；LLC 模型结果冲突^[11,20]；血内皮区室以恒定下调为主^[12-16]。要清楚界定：此处的“恒定”仅限于本文所引文献所载证据，淋巴内皮不在此列，且“所有已测”并非穷尽式搜索。方向差异主要见于“肿瘤细胞区室×癌种”这一交叉点。

临床证据亦提示 PD-L1 表达具有显著的癌种异质性。在 NSCLC 中，基线 PD-L1 水平是 PFS 的确证性预测生物标志物^[33]；CAMPASS III 期研究进一步证实，其疗效主要集中于 PD-L1 肿瘤比例评分（tumor proportion score, TPS）≥50%亚组^[2]。然而，在食管鳞状细胞癌一线治疗中，PD-L1 表达未显示出预测价值^[31]，而在三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）新辅助治疗中，PD-L1 阴性患者反而呈现更优的病理缓解率^[28]。综上，PD-L1 的临床价值并非二元对立，而是高度依赖于特定癌种、治疗线数及临床场景。

6.2 LLC 冲突：同一模型内的直接对立

图谱中最值得注意的一格为 LLC 模型：“无变化”同“下调”并存^[11,20]。两项研究的剂量范围基本一致，差异主要在于给药与检测点的设置，原文并未对这两项研究进行比较。就本综述而言，此类异质性应由重复实验加以验证：此时的定位为“警示”，而非“证据”。

6.3 证据空白：甲状腺癌、肝细胞癌及软组织肉瘤

图谱中另有三行整体空白，除了甲状腺癌已有个案报道，肝细胞癌与软组织肉瘤目前尚无记录，肝细胞癌细胞系 MHCC97H 曾用作 ECM/药物递送材料，但 PD-L1 等指标从未分析^[30]。需特别说明的是：空白应理解为“从未检测”而非“无效应”——每一个空白点均为现成的检测对象，也是研究计划的直接起点。

6.4 JAK/STAT3 双向性：候选介导通路

干扰素经 JAK1/JAK2-STAT1/2/3-IRF1 轴调控 PD-L1 转录，是该通路参与 PD-L1 调控的经典机制^[34]。癌种依赖性是否受某一枢纽支配？现有文献提供了一条相关线索，同一 STAT3 通路在肾癌中呈

现激活态^[3]、在白血病干细胞中却呈现抑制态^[10]，调控方向随之反转；LLC 模型中的同向报告虽存在方法学异质性，仅作参考性线索，不作为支撑性证据^[20]。据此，本综述提出假说：JAK/STAT3 可能构成方向候选枢纽——其正负属性取决于该癌种原始状态下 STAT3 对 PD-L1 的调控方向（本综述假说，原文未作比较）；若以同一体系中基线 p-STAT3 阳性细胞为对象进行分析，即可对该假说进行证伪。但 STAT3 并非通用枢纽：结直肠癌按 ROS/JNK/AP-1 通路^[5]，小细胞肺癌则不受 Notch 的改变而影响^[7]。基于现有文献，四条候选机制链虽然均属假说，但可供进一步检验：信号通路背景、暴露量衔接（体外 μM 与体内 mg/kg 之间缺乏 PK/PD 桥接（药代动力学与药效动力学之间的剂量-暴露-效应连接）、免疫时间反馈（IFN-γ 于第 9 天起、第 21 天止反馈）^[8]、组织微环境成分，例如：MDSCs 时程、ECM 刚度、FLT1/ZEB1 环路^[21,29,30]。

6.5 小结

至此，本文已分别从区室、剂量、时相和癌种四个维度梳理了安罗替尼调控 PD-L1 的证据。区室维度显示，肿瘤细胞与血管内皮的方向常相反；剂量维度显示，剂量-效应并非单调；时相维度目前多为横断面证据和假说推演；癌种维度则表明，不同癌种方向不同，JAK/STAT3 等候选节点也只能解释部分癌种。四个维度单独看都有矛盾，只有叠在一起，才能看清每个结论的适用条件。因此，下一节不再按维度分述，而是把已有证据放入一个“区室×场景”的整合矩阵，逐格标注实测、假说或空白，以显示哪些结论已有支撑，哪些仍待验证。

现有争议可归为五类，且五类并非并列噪声。

第一类是研究质量参差不齐。有的回顾性、有的单臂、有的随机对照，疗效结论打架，多半是因为研究设计本身差别太大。

第二类是检测和报告不统一。测的是什么、测哪个区室、看哪个终点，各研究不一样。LLC 的矛盾有一部分就是检测方法不同造成的；而且不注明区室，只说“安罗替尼调控 PD-L1”，本身就不完整。

第三类是剂量换算不上。体外用的微摩尔浓度和体内用的 mg/kg 剂量之间没有桥接，体外高浓度结果不一定等于临床实际暴露。

第四类是检测时间点不同。同一个区室，给药早期和晚期方向可能相反，把不同时间点的横断面研究拼在一起，不能代替纵向动态观察。

第五类是癌种本身不一样。同一条 STAT3 通路，在不同癌种里方向相反。

所以，“安罗替尼到底上调还是下调 PD-L1”这个表面矛盾里，前四类属于方法学问题，可以通过统一报告标准和配对设计慢慢解决；只有癌种异

质性属于生物学问题，必须一个癌种一个癌种单独验证。

7 整合框架与证据地图

表 6 整合矩阵：区室×场景四维证据图。

区室 × 场景	临床前机制	新辅助	一线联合	后线	维持	耐药逆转
肿瘤细胞上调组	[5][6][7][8] ↑				[7] ↑	
肿瘤细胞下调组	[9][10]+[17] ↓					
巨噬细胞×后线 (胃腺癌) (标志物格)				◇ [22]		
LLC 冲突	△ [11] vs [20]					[18]※
血管内皮	[12][13][14][16] ↓	[21] (ZEB1-FLT1)	[15] ◇ 双高获益	[16] ◇ 疗效/副作用预测		

图例：
↑ 上调（正向关联） ↓ 下调（负向关联） ◇ 预测/关联（非实测） △ 证据冲突 ※ 证据不足，本综述不采纳该结论 空白格= 文献未记录，不等于未检测，也不等于无效应；带文献号的格为实测（含文献号与方向）。
注 1：未纳入证据的三种癌种（甲状腺癌、肝癌、软组织肉瘤）为空白癌种，为文献未记录癌种，不等于无效应。
注 2：贝伐珠单抗反向对照——贝伐珠单抗上调 VEC-PD-L1，方向相反 [12]。

7.1 四维矩阵的解读方式

基于前四节的梳理，本节建立整合矩阵，将区室、癌种、治疗场景和证据四维叠合后即构成整合决策矩阵（表 6）：横轴为临床前机制、新辅助、一线联合、后线、维持、耐药逆转，需要说明的是时相轴按假说推演链理解的，纵轴以区室与癌种划分；每格应标注实测（附文献编号）、假说或空白三者之一；空白格表示文献未记录，不等于未检测。已有代表性的填格包括：肿瘤×维持（small cell lung

cancer, SCLC）上调 [7]；肿瘤×新辅助（triple-negative breast cancer, TNBC）“预测失效” [28]；血内皮×各场景均呈下调（内皮×新辅助附 ZEB1-FLT1 代偿反扑 [21]）；巨噬细胞×后线（胃腺癌）为标志物格 [22]。

7.2 证据图谱揭示的最大空白

最为显著的空白贯穿全部临床研究：所列文献中均未对患者用药前后 PD-L1 进行动态、配对形式的测量 [2,21,28] 均无相关内容。现有临床观察仅限于基

线状态^[1,15,22,31,33]。该缺口并非猜测所得，而是经逐项查证后确认的实有空白。

7.3 矩阵的预测功能

本矩阵属于可证伪的预测工具：各假说格均明确规定了预期调控方向，如“低剂量×内皮×新辅助”对应的下调可能更为显著^[14]，所缺的格子需由后续实验补足；贝伐珠单抗调控方向相反^[9]，提示抗血管药不宜按同类处理。若配对活检结果已有报告，任一格均可直接判断，无需推测，这是“框架”和“叙事”的根本分别。

8 方法学贡献与可证伪议程

8.1 三项方法学贡献

这里所列均为证据的整理方法。第一项为问题重构：把矛盾证据归纳为四维形式。第二项提出“区室分辨率（报告 PD-L1 时必须注明细胞区室）”应作为基本报告要求，未注明细胞区室的“安罗替尼调控 PD-L1”表述并不完整（按^{[11][35][17]}判断）。第三项给出逐条预测。

8.2 可证伪议程（可被实验否定的预测）

（1）配对再活检动态追踪肿瘤微血管内皮 PD-L1 的调控方向必为下调，四项实测结果均支持此结论^[12-14,16]；正常区室无此变化不能算伪证^[16]；结直肠癌及肾癌的肿瘤细胞区室为上调、胃癌为下调。任一锁定格的反面即为伪证，不能以“语境不同”作为补救。（2）区室特异性报告标准：必须按分区室说明 PD-L1，并注明时窗及剂量^[22,33]。（3）路易斯肺癌（Lewis Lung Carcinoma, LLC）模型冲突的重复实验：由同一实验室、采用相同方法进行直接对照^[11,20]。（4）窗口问题的裁决实验：在同一模型同时分析血管正常化与 ECM 刚度/间质压，按量归因^[14,29,30]。（5）在肾癌模型中联合 IL-6R 或 JAK2 阻断，若安罗替尼诱导的 PD-L1 上调不减弱或翻转，净效应模型在该癌种受挫。（6）在结直肠癌模型中清除 ROS，若 AP-1 活化和 PD-L1 上调不减弱，净效应模型在该癌种受挫。（7）在胃癌模型中做 cGAS-STING 时序实验，区分时相分叉、浓度分叉和区室错位三种解释。

8.3 议程的实施条件

上述议程的落地需五项配套条件。首先遵循伦理与法规，配对再活检属重复侵入性操作，须经伦理审查并获患者知情同意，宜嵌入有潜在临床获益预期的试验框架内实施。然后进行活检可行性检测，并非所有病灶均可安全重复取样，血管内皮区室的检测依赖足量肿瘤组织，取材部位与样本量须在方案设计阶段预先论证。随之需要生物标志物标准化，

不同 PD-L1 抗体克隆与评分系统之间存在实质性不一致^[36]，跨研究比较前须先统一检测平台与 cutoff，所引各临床研究的 PD-L1 检测抗体与阳性判定阈值并不统一，跨研究比较之前须先统一检测平台与界限，否则“方向矛盾”中可能混入检测口径差异造成的假分歧。动态配对检测须固定用药后的取样时点，达到时相统一的目的，否则时相异质性将污染纵向比较。最后。试验分层设计：前瞻性试验应按癌种、治疗线数与剂量分层，并将区室化 PD-L1 评分设为预设分层因素，而非事后探索性分析。

8.4 优先研究路线图

综合前文证据缺口，后续研究按优先级分三步推进，每步明确样本、平台与终点。

第一步，临床配对再活检，优先级最高。在已有新辅助或术前短程给药框架的试验中嵌入“机会窗口”设计，以给药前活检与手术标本构成组织天然配对，并在治疗各周期同步采集外周血，形成纵向时程。技术平台为多重免疫荧光与区室化 IHC(Immunohistochemistry)，肿瘤细胞、血管内皮、巨噬/髓系需要分别判定，外周血辅以流式细胞术；同步检测 IFN- γ 、IL-6、p-STAT3 等候选上游信号。主要终点为治疗前后及周期间 PD-L1 方向变化，按癌种、剂量与疗效分层。该步直接检验血管内皮“恒定下调”是否在体内时程中成立。

第二步，LLC 模型冲突的重复实验。由同一实验室、相同条件直接对照，统一疗程与检测口径，表面流式与总蛋白（Western blot）并行，并增设多时点序列采样；必要时辅以单细胞测序复现肾癌锯齿样轨迹。该结果同时决定 JAK/STAT3 候选线索在 LLC 中的存废。

第三步，剂量-疗效的前瞻性分层试验。按剂量分层设计，裁决“低剂量更优”是否成立；同时将区室化 PD-L1 评分设为预设分层因素，而非事后探索性分析。甲状腺癌、肝细胞癌与软组织肉瘤的方向空白作为低成本检测起点，与上述三步并行推进。

9 方法学局限与适用边界

9.1 适用边界

需指出，本文为叙述性综述，未预注册研究方案，文献筛选与全文判读由作者单人完成，未经双人独立操作与第三方仲裁，纳入文献亦未逐一进行质量分级。本综述的整合解释存在一定的边界条件。此处所述的局限并非对框架本身的逻辑，而是对其成立条件与适用范围加以限定。

第一，文献偏倚与“计数陷阱”。本综述并非 PRISMA 类系统综述，所用文献为定向文献集合：有关频次的陈述仅反映该集合内部状况，不能替代一般性效应或概率；且筛选过程本身已按“证伪统一

方向”预设，阴性结果不易被发现。更具体地说，本文还受发表偏倚和阴性结果偏倚影响：阳性结果、有新意的结果更容易被发表，而“无变化”“重复失败”或“无统计学差异”的结果不易发表，也可能被作者或期刊放入补充材料甚至不予报道。因此，本文所统计的“上调四个癌种、下调两个癌种”“血管内皮恒定下调”等方向分布，只反映已发表文献，不等于真实效应分布；LLC 模型能保留“无变化”与“下调”两项相反结果，可能只是冰山一角，更多矛盾结果可能未被发表。方法学局限还包括：仅检索 PubMed 单一数据库，未覆盖 Embase、Web of Science 及中文文献库；时间范围限于近十年；最终纳入 37 篇，数量有限，频次表述对个别文献的出入较为敏感；筛选与全文判读未经双人独立操作与第三方仲裁，纳入文献亦未逐一进行质量分级。需说明的是，AMSTAR 与 ROBIS 系针对系统综述/Meta 分析的偏倚评价工具，叙述性综述的对应标准为 SANRA 量表，本文已按 SANRA 六条目逐项自查，但未经外部评级仍属局限。因此，本文的文献覆盖可能不全，证据筛选可能受作者判断影响，本文结论适合启发假设，不宜作为 Meta 分析的数值依据。

第二，两项非方向计数条目的证据强度有限。LLC 冲突^[11,20]与倒 U 型剂量曲线^[26]虽经全文分析，但前者系单一中心前期试验、后者为回顾性三臂队列调查且作者自述有选择偏倚，证据强度弱于 RCT 级条目；LLC 冲突尚待确认，其“下调”报告如未完成重复实验前不应视为方向性证据。个别机制类研究中用到的体内资料来自裸鼠（T 细胞缺乏），免疫学说明力有限^[17]。

第三，临床前剂量-效应的药理学转化。肿瘤细胞区室的上调分析多采用体外高浓度（20–40 μM ），而 IC₅₀ 实为 10.99–21.17 μM 、临床血药浓度通常不超过 2 μM ^[5,6]，此时体外高浓度下的结果未必对应实际治疗暴露。

第四，联合用药的混杂与因果归属的困难。目前已知疗效及各类临床事实基本源于联合治疗，个别情况又以化疗或放疗加以补充^[27,28,35]，其“净效应”对应的机制不完全属于安罗替尼的药理学范畴；IFN- γ 负反馈使免疫环路的定位更为困难^[5]。

第五，时空分辨率现有技术空白。现有临床资料均无动态配对的实测；单细胞信息只出现 3 次^[21,23,37]，空间转录组尚无报道；若干原文数据在矩阵中互相矛盾。

第六，框架的临床操作性有限。四维矩阵可解释已知的矛盾证据，但各维度相互影响，目前尚无简化的床旁启发式工具。

上述局限并不推翻“调控方向由区室、剂量、时相及癌种共同决定”的核心观点，而是划定了其

适用边界，即本框架本质上是对当前有限文献内部结构的组织与可证伪化。

9.2 方法学差异的细化分析

第一，检测对象不同：流式细胞术测的是细胞表面 PD-L1，Western blot 测的是总蛋白；胞内储水池、可溶性 PD-L1，以及膜蛋白提取效率的差异，都可能让两者得出不一致的结论。

第二，检测层面不同：IHC 测的是蛋白表达与定位，qRT-PCR 测的是 mRNA；一旦存在转录后调控，二者结果会相互背离。

第三，抗体与 cutoff 不统一：不同抗体克隆识别的表位不同，阳性判定阈值也各异；跨研究比较时，分类结果可能因此偏移。

第四，采样时间不同：同一种区室在给药早期和晚期的 PD-L1 方向可能相反；各研究采样时点不统一，会把这种时间差放大成表面上的“方向矛盾”。

第五，给药途径与种属差异：动物实验的给药途径、剂量换算与人体临床并不相同，小鼠与人类肿瘤的免疫微环境也有差别，跨研究直接外推前需留意口径。

第六，免疫背景不同：免疫健全小鼠与裸鼠在 T 细胞、IFN- γ 等反馈通路上存在差异，PD-L1 的调控结果可能因此不同。

10 结论与展望

安罗替尼对 PD-L1 的调控没有单一方向。在肿瘤细胞区室中，结直肠癌、肾癌、小细胞肺癌和神经母细胞瘤报道上调^[5-8]；胃癌和白血病干细胞报道下调^[9,10,17]；LLC 模型中“无变化”与“下调”并存^[11,20]，暂按方法学异质性处理，需重复实验，不计入方向证据。血管内皮区室以恒定下调为主^[12-15]，淋巴内皮存在例外^[16]。巨噬细胞/髓系区室中，CD68⁺ PD-L1⁺ PD-1⁺ 亚群为候选疗效标志^[22]，功能待定，不计入方向证据。本文纳入的全部临床研究均未对患者治疗前后 PD-L1 表达进行动态配对检测，此为四维整合框架中最为突出的证据缺口。首选靶区室是肿瘤微血管内皮，因为它的下调方向已经有四项独立实测支持^[12-15]；做纵向配对采样，就能直接检验这种“恒定下调”在体内随时间是否成立。现在“无变化”和“下调”两个结论相互矛盾。解决路径在于统一疗程与检测口径，并行采用流式细胞术与 Western blot，并在相同条件下重复实验，以口径一致的重复实验结果对该争议作出裁决；这个结果同时也决定 JAK/STAT3 这条候选线索在 LLC 里是否还成立。三条临床曲线不一致，只有按剂量分层的前瞻设计，才能判断“低剂量更优”或不成立。与此同时，甲状腺癌、肝细胞癌和软组织

肉瘤还是空白，可以作为低成本的方向检测起点，和上面几步并行推进。

参考文献

- [1] ZHANG W, WANG J, WANG Q, et al. A randomized double-blind trial of TQB2450 with or without anlotinib in pretreated driver-negative non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107353.
- [2] ZHONG H, WANG J, YANG R, et al. Benmelstobart plus anlotinib versus pembrolizumab as first-line treatment for PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (CAMPASS): a blinded, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2026, 27(4): 419–431.
- [3] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325–340.
- [4] SUN C, MEZZADRA R, SCHUMACHER T N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint [J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 434–452.
- [5] LUO B, ZHANG S, TAN D, et al. Anlotinib benefits the α PD-L1 Immunotherapy by activating ROS/JNK/AP-1 pathway to upregulate PD-L1 expression in colorectal cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8965903.
- [6] LI J, CAO P, CHEN Y, et al. Anlotinib combined with the PD-L1 blockade exerts the potent anti-tumor immunity in renal cancer treatment [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 417(1): 113197.
- [7] LV D, ZHU R, WU G, et al. Anlotinib+toripalimab maintenance in extensive-stage small cell lung cancer: clinical efficacy and preclinical mechanism of anlotinib-induced neuroendocrine differentiation suppression via Notch1 [J]. *Lung Cancer*, 2026, 215: 109371.
- [8] SU Y, LUO B, 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.
- [9] ZHENG W, SUN G, LI Z, et al. The effect of anlotinib combined with anti-PD-1 in the treatment of gastric cancer [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 895982.
- [10] JIANG Y, LIU L, JIANG Y, et al. Preclinical evaluation of the multiple tyrosine kinases inhibitor anlotinib in leukemia stem cells [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(11): 1313.
- [11] YANG Y, LI L, JIANG Z, 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.
- [12] LIU S, QIN T, LIU Z, et al. Anlotinib alters tumor immune microenvironment by downregulating PD-L1 expression on vascular endothelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 309.
- [13] GAO Y, FENG Y, LIU S, et al. Immune-independent acquired resistance to PD-L1 antibody initiated by PD-L1 upregulation via PI3K/AKT signaling can be reversed by anlotinib [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(14): 15337–15349.
- [14] FAN P, QIANG H, LIU Z, et al. Effective low-dose anlotinib induces long-term tumor vascular normalization and improves anti-PD-1 therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 937924.
- [15] ZHANG C, CHU T, WANG Q, et al. Enhancement of anti-PD-L1 antibody plus anlotinib efficacy due to downregulation of PD-L1 in the micro-conduit endothelium within the tumor: a randomized double-blind trial [J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(10): 951–962.
- [16] FENG Y, GAO Y, LIU S, et al. PD-L1 expression in microvascular endothelial cells predicts the efficacy and side effects of anlotinib [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1544278.
- [17] YUAN M, GUO X, CHEN J, et al. Anlotinib suppresses proliferation, migration, and immune escape of gastric cancer cells by activating the cGAS-STING/IFN- β pathway [J]. *Neoplasma*, 2022, 69(4): 807–819.
- [18] 宋晴, 宋西成. 安罗替尼联合治疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(5): 106–112.
- [19] 梁静, 李小青, 朱宇熹. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2025, 41(2): 485–489.
- [20] ZHANG M, LIU L, ZHENG H, et al. Anlotinib promotes CD4+T cell infiltration and enhances the anti-tumor effect of PD-1 blockade in lung cancer [J]. *Immunol Res*, 2025, 73(1): 142.

- [21] HUANG Z, LI L, ZHAO X, et al. scRNA-seq reveals that VEGF signaling mediates the response to neoadjuvant anlotinib combined with PD-1 blockade therapy in non-small cell lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 478.
- [22] WU J, ZHANG S, YU S, et al. Nivolumab plus anlotinib hydrochloride in advanced gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma: the phase II OASIS trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8876.
- [23] SHI W, ZHANG Y, YU Q, et al. Exploration of the mechanism of anlotinib in reversing PD-1 immunotherapy resistance: insights from single-cell sequencing [J]. *Cancer Gene Ther*, 2026, 33(2): 248–260.
- [24] TAN T, YUAN S, CHU W, et al. Low-dose anlotinib plus immune checkpoint inhibitors offers better efficacy and safety in advanced non-small cell lung cancer treatment [J]. *Anticancer Drugs*, 2025, 36(5): 408–414.
- [25] YUAN S, PENG L, LIU Y, et al. Low-dose anlotinib confers improved survival in combination with immune checkpoint inhibitor in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(2): 437–448.
- [26] JIANG J, XIAO Y, CHEN S, et al. Efficacy and safety of different dosages of anlotinib combined with PD-1 monoclonal antibody in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Invest*, 2026, 44(1): 1–10.
- [27] HAN D, ZHANG J, BAO Y, et al. Anlotinib enhances the antitumor immunity of radiotherapy by activating cGAS/STING in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 468.
- [28] ZHANG L, YANG L, GE Y, et al. Neoadjuvant anlotinib/sintilimab plus chemotherapy in triple-negative breast cancer (NeoSACT): phase 2 trial [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(7): 102193.
- [29] ZHAO X, ZHAO R, WEN J, et al. Anlotinib reduces the suppressive capacity of monocytic myeloid-derived suppressor cells and potentiates the immune microenvironment normalization window in a mouse lung cancer model [J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(9): 1018–1024.
- [30] HAN X, LIU J, ZHANG Y, et al. Increasing the tumour targeting of antitumour drugs through anlotinib-mediated modulation of the extracellular matrix and the RhoA/ROCK signalling pathway [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(8): 100984.
- [31] MENG X, YANG X, HONG Y, et al. Anlotinib combined with benmelstobart as a chemo-free first-line treatment in advanced esophageal squamous cell carcinoma: an exploratory multicenter, single-arm phase II clinical trial [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 175.
- [32] JAIN R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy [J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 987–989.
- [33] 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.
- [34] GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, MORENO B H, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(6): 1189–1201.
- [35] YUAN M, ZHAI Y, MEN Y, et al. Anlotinib enhances the antitumor 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, 2022: 5479491.
- [36] HIRSCH F R, MCELHINNY A, STANFORTH D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC assay comparison project [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 208–222.
- [37] LAN H, LIU H, HOU H, et al. Combination of anlotinib with immunotherapy enhanced both anti-angiogenesis and immune response in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1539616.

An integrated framework for compartment-, dose-, time-phase-, and cancer type-dependent regulation of PD-L1 by anlotinib

Zhang Xinyan¹, Zheng Guihong^{2*}

1. CW CHU College, Jiangsu Normal University, Xuzhou; 2. School of Life Sciences and Food Engineering, Jiangsu Normal University, Xuzhou

Abstract: Combination therapy with anlotinib plus immune checkpoint inhibitors has advanced to phase III clinical trials in multiple solid tumors. The randomized phase III CAMPASS trial confirmed that first-line combination therapy is significantly more effective than monoclonal antibody therapy alone. However, the literature on how anlotinib regulates PD-L1 expression remains contradictory, and no unified explanation has yet emerged. Based on 37 relevant publications, we mapped and integrated the evidence using a four-dimensional framework: compartment $\times$ dose $\times$ time phase $\times$ cancer type. The results suggest that previous studies lack paired dynamic measurements of PD-L1 expression before and after treatment. The baseline direction of PD-L1 regulation varies by cancer type and context. This review systematically summarizes these contradictory conclusions, which both reveal gaps in current evidence and provide mechanistic hypotheses to be tested. Given that current evidence is insufficient to determine the direction of anlotinib-mediated PD-L1 regulation, this review adopts a mechanistic perspective and provides a testable framework for combination therapy dosing strategies and patient population selection.

Keywords: Anlotinib; PD-L1; Compartment dependence; Directional paradox; Immune checkpoint inhibitors