

免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物治疗黑色素瘤的疗效评价

颜洁

人民医院，湖北省钟祥市，431900；

摘要：黑色素瘤作为高度恶性的皮肤肿瘤，发病率呈逐年上升趋势，晚期患者预后极差。传统治疗手段如化疗、靶向治疗虽能在一定时期内改善患者生存，但易出现耐药现象，临床需求尚未得到满足。近年来，免疫检查点抑制剂（ICIs）的问世彻底改变了黑色素瘤的治疗格局，而抗血管生成药物通过重塑肿瘤微环境可进一步增强免疫治疗疗效。本文系统综述免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合治疗黑色素瘤的作用机制、临床研究进展、疗效评价指标及安全性，并探讨当前研究存在的局限性与未来发展方向，旨在为临床治疗决策提供参考依据。

关键词：黑色素瘤；免疫检查点抑制剂；抗血管生成药物

DOI：10.69979/3029-2808.25.11.073

引言

黑色素瘤起源于神经嵴黑色素细胞，具有高侵袭性、高转移性的生物学特性。在全球范围内，其发病率持续攀升，尤其在年轻人群中增长显著；在我国，尽管发病率低于欧美国家，但近年来年增长率稳定在较高水平，已成为增速最快的恶性肿瘤之一。

晚期黑色素瘤患者既往以化疗为主，治疗效果有限，患者生存期较短。随着分子靶向治疗的发展，针对特定驱动基因突变的抑制剂显著提高了相应突变亚型患者的疗效，但仍存在耐药问题，且对无明确驱动突变的“冷肿瘤”患者疗效不佳。

免疫检查点抑制剂通过解除肿瘤对免疫系统的抑制，激活免疫效应细胞发挥抗肿瘤作用，在黑色素瘤治疗中展现出持久疗效，部分患者长期生存率大幅提升。然而，仍有相当比例患者对单一免疫治疗无应答，且存在免疫相关不良反应（irAEs）等问题。

抗血管生成药物不仅能抑制肿瘤血管生成、切断肿瘤营养供应，还可改善肿瘤微环境的免疫抑制状态，为免疫治疗增效提供可能。近年来，多项临床研究证实，免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合治疗可显著提升黑色素瘤患者疗效，且安全性可控。因此，系统梳理该联合治疗方案的疗效与机制，对推动黑色素瘤治疗进展具有重要意义。

1 免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物的作用机制

1.1 免疫检查点抑制剂的作用机制

免疫系统在识别和清除肿瘤细胞过程中存在“免疫检查点”，本质是一系列负性调控分子，可防止免疫反

应过度激活导致组织损伤。肿瘤细胞可利用这一机制，高表达免疫检查点分子（如 CTLA-4、PD-1/PD-L1），抑制 T 细胞活化与增殖，从而逃避免疫监视。

CTLA-4（细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4）主要表达于活化的 T 细胞表面，与 B7 分子（CD80/CD86）结合后可竞争性抑制 CD28-B7 信号通路，阻断 T 细胞早期活化。作为首个 CTLA-4 抑制剂，伊匹木单抗通过与 CTLA-4 结合，解除其对 T 细胞的抑制，促进效应 T 细胞增殖与活化，增强抗肿瘤免疫反应。

PD-1（程序性死亡受体 1）表达于活化的 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等免疫细胞表面，其配体 PD-L1（程序性死亡配体 1）可在肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）表面高表达。PD-1 与 PD-L1 结合后可激活下游信号通路，抑制 T 细胞细胞因子分泌与细胞毒性作用，导致 T 细胞耗竭。PD-1/PD-L1 抑制剂（如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗）通过阻断 PD-1/PD-L1 通路，恢复耗竭 T 细胞功能，增强其对肿瘤细胞的杀伤能力。

1.2 抗血管生成药物的作用机制

肿瘤血管生成是肿瘤生长与转移的关键环节，由血管内皮生长因子（VEGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）、血小板衍生生长因子（PDGF）等促血管生成因子调控。其中，VEGF 是最重要的促血管生成因子，通过与血管内皮细胞表面的 VEGFR（VEGF 受体）结合，促进内皮细胞增殖、迁移及血管通透性增加，形成结构紊乱、功能异常的肿瘤血管网络。

抗血管生成药物主要通过以下机制发挥作用：①直接抑制 VEGF/VEGFR 通路：如贝伐珠单抗（抗 VEGF 单克隆抗体）、阿昔替尼（VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂，TKI）、卡博替尼（多靶点 TKI），可阻断 VEGF 与 VEGFR 结合，

抑制内皮细胞活化；②抑制其他促血管生成因子：如雷莫芦单抗（抗 VEGFR2 单克隆抗体）、帕唑帕尼，通过多靶点抑制调控肿瘤血管生成；③调节肿瘤微环境：异常肿瘤血管会导致肿瘤组织缺氧、酸性环境，促进 TAMs、调节性 T 细胞（Tregs）等免疫抑制细胞浸润，而抗血管生成药物可改善血管正常化，降低缺氧程度，减少免疫抑制细胞数量，增强免疫效应细胞的浸润与功能。

2 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物的协同机制

免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合治疗黑色素瘤的协同作用，主要基于肿瘤微环境的重塑与免疫功能的协同激活，具体可概括为以下四点：

2.1 改善肿瘤血管正常化，增强免疫效应细胞浸润

肿瘤血管结构紊乱、通透性增加，会导致免疫效应细胞（如 CD8⁺T 细胞）难以穿透肿瘤组织，无法有效识别和杀伤肿瘤细胞。抗血管生成药物（如 VEGFR 抑制剂）可通过抑制异常血管生成，促进肿瘤血管正常化：一方面降低血管通透性，减少组织水肿与基质沉积，为 T 细胞迁移提供通道；另一方面改善肿瘤组织血流灌注，缓解缺氧状态——缺氧不仅会抑制 T 细胞活化与细胞毒性作用，还会促进 Tregs、髓系抑制细胞（MDSCs）等免疫抑制细胞聚集。相关研究表明，抗血管生成药物与 PD-1 抑制剂联合使用，可增加黑色素瘤模型中肿瘤组织免疫效应细胞浸润数量，并提高其活化标志物表达水平。

2.2 减少免疫抑制细胞，解除免疫抑制微环境

肿瘤微环境中的 Tregs、MDSCs、TAMs 等免疫抑制细胞，可通过分泌细胞因子抑制效应 T 细胞功能。VEGF 通过激活 VEGFR 信号通路，能促进 Tregs 增殖与 MDSCs 募集：VEGF 可诱导 Tregs 表面 VEGFR2 表达，增强其免疫抑制活性；MDSCs 则可通过表达特定分子，消耗 T 细胞活化所需物质，抑制 T 细胞增殖。抗血管生成药物通过抑制 VEGF/VEGFR 通路，可减少免疫抑制细胞数量并削弱其功能，例如部分药物可降低黑色素瘤患者外周血中 MDSCs 比例、减少肿瘤组织中 TAMs 浸润，或下调 Tregs 表面免疫检查点分子表达，减弱其免疫抑制作用。

2.3 增强肿瘤细胞免疫原性，促进免疫识别

肿瘤细胞免疫原性低下是导致免疫治疗耐药的重要原因之一。抗血管生成药物可通过多种方式增强肿瘤细胞免疫原性：一是抑制肿瘤细胞增殖，诱导肿瘤细胞凋亡，释放肿瘤相关抗原（TAAs）与损伤相关分子模式（DAMPs），激活树突状细胞（DCs）等抗原提呈细胞；二是缓解肿瘤组织缺氧，减少缺氧诱导因子（HIF-1 α ）表达——HIF-1 α 会下调肿瘤细胞 MHC-I 分子表达，抑制 T 细胞对肿瘤细胞的识别。研究发现，部分抗血管生

成药物可提高黑色素瘤细胞 MHC-I 分子表达水平，同时促进 DCs 成熟与 TAAs 提呈，增强 PD-1 抑制剂诱导的 T 细胞杀伤效应。

2.4 协同激活免疫信号通路，增强免疫效应

免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物可通过不同信号通路协同激活免疫效应：一方面，PD-1 抑制剂解除 PD-1/PD-L1 通路对 T 细胞的抑制，抗血管生成药物改善 T 细胞浸润与活化环境，二者协同增强 T 细胞增殖与细胞毒性作用；另一方面，VEGF 可激活特定信号通路促进肿瘤细胞增殖与免疫逃逸，部分抗血管生成药物能抑制该通路，与 PD-1 抑制剂协同抑制肿瘤细胞生长。此外，抗血管生成药物还可增加肿瘤细胞 PD-L1 表达，为 PD-1/PD-L1 抑制剂提供更多作用靶点，进一步增强联合治疗疗效。

3 联合治疗的临床研究进展与疗效评价

3.1 临床研究设计与主要终点指标

目前，评价免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物治疗黑色素瘤的临床研究，多以 II 期或 III 期临床试验为主，部分为单臂研究，少数为随机对照研究。研究对象主要为不可切除或转移性黑色素瘤患者，涵盖 BRAF 突变型与野生型患者。主要疗效终点指标包括客观缓解率（ORR，根据 RECIST1.1 标准评估）、中位无进展生存期（mPFS）、中位总生存期（mOS）；次要终点指标包括缓解持续时间（DOR）、疾病控制率（DCR）、安全性及生物标志物分析（如 PD-L1 表达、TMB、ctDNA 等）。

3.2 不同联合方案的临床疗效

3.2.1 PD-1 抑制剂联合 VEGFR-TKI

PD-1 抑制剂与 VEGFR-TKI 的联合是目前研究最为广泛的方案，代表性药物组合包括帕博利珠单抗联合阿昔替尼、纳武利尤单抗联合卡博替尼等。在相关临床试验中，该类联合方案展现出较好的疗效，无论患者是否存在 BRAF 突变，均能获得一定的客观缓解，且对 PD-L1 阴性患者也有治疗效果，提示其可能克服 PD-L1 阴性导致的免疫治疗耐药；对于既往接受过免疫治疗失败的患者，部分联合方案也能产生疗效响应。

3.2.2 PD-1 抑制剂联合抗 VEGF 单克隆抗体

贝伐珠单抗作为首个抗 VEGF 单克隆抗体，与 PD-1 抑制剂联合治疗黑色素瘤的研究已取得一定进展。在 I b 期与 II 期临床试验中，该联合方案显示出明确的疗效，对比 PD-1 抑制剂单药治疗，联合方案在客观缓解率、无进展生存期等指标上均有优势，且差异具有统计学意义。

3.2.3 CTLA-4 抑制剂联合抗血管生成药物

相较于前两类联合方案，CTLA-4 抑制剂与抗血管生

成药物的联合研究相对较少,但初步结果显示其具有一定疗效。在相关 I / II 期临床试验中,伊匹木单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期黑色素瘤,相较于伊匹木单抗单药治疗(历史数据),客观缓解率、无进展生存期与总生存期均有显著提升;安全性方面,免疫相关不良反应发生率与伊匹木单抗单药相似,提示联合抗血管生成药物未显著增加免疫相关不良反应风险。

3.3 生物标志物与疗效预测

生物标志物的探索对筛选联合治疗获益人群、指导个体化治疗具有重要意义。目前,与联合治疗疗效相关的生物标志物主要包括以下几类:

PD-L1 表达:PD-L1 表达水平是预测免疫治疗疗效的经典标志物。在相关联合治疗研究中,PD-L1 阳性患者的客观缓解率显著高于 PD-L1 阴性患者,提示 PD-L1 表达可能是联合治疗疗效的预测指标。

肿瘤突变负荷(TMB):TMB 高提示肿瘤组织中 TAA s 丰富,更易被免疫系统识别。在部分联合治疗研究中,TMB 高的患者无进展生存期显著长于 TMB 低的患者,表明 TMB 可能预测联合治疗的无进展生存期。

循环肿瘤 DNA(ctDNA):ctDNA 可动态反映肿瘤负荷与基因突变情况。研究显示,接受联合治疗后 ctDNA 清除的患者,客观缓解率与总生存期均显著优于 ctDNA 持续阳性的患者,提示 ctDNA 清除可能是联合治疗疗效良好的预测指标。

VEGF/VEGFR 通路相关分子:VEGF 水平、VEGFR2 表达等可能与抗血管生成药物疗效相关。在相关研究中,治疗前血清 VEGF 水平低的患者,接受联合治疗后的客观缓解率显著高于 VEGF 水平高的患者,提示 VEGF 水平可能预测联合治疗的客观缓解率。

4 联合治疗的安全性评价

免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合治疗的安全性是临床应用的重要考量因素。联合治疗的不良反应主要包括免疫相关不良反应(irAEs)与抗血管生成药物相关不良反应,多数不良反应为 1-2 级,可通过对症治疗或剂量调整控制,3 级及以上不良反应发生率相对较低。

免疫相关不良反应可累及全身多个系统,常见包括皮疹、腹泻、结肠炎、甲状腺功能异常等,严重时可能出现肺炎、肝炎、心肌炎等;抗血管生成药物相关不良反应则以高血压、蛋白尿、手足综合征、胃肠道反应(如

恶心、呕吐、腹泻)等较为常见。在联合治疗中,需密切监测患者不良反应发生情况,及时采取干预措施,以保障治疗安全。此外,不同联合方案的不良反应谱可能存在差异,临床应用中需根据具体方案制定个体化的安全监测与管理策略。

5 结语

免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合治疗,通过重塑肿瘤微环境、协同激活免疫效应,为黑色素瘤治疗提供了新的有效策略。从机制层面看,两类药物的协同作用明确,可改善免疫效应细胞浸润、解除免疫抑制、增强肿瘤细胞免疫原性,为疗效提升奠定基础;从临床研究进展来看,多种联合方案已展现出优于单一治疗的疗效,且在不同亚型患者(包括部分耐药患者)中均有应用潜力,同时生物标志物的探索为个体化治疗提供了可能;在安全性方面,联合治疗的不良反应可控,通过规范监测与管理可保障患者治疗安全。

然而,当前联合治疗研究仍存在一定局限性:一是部分联合方案的临床研究样本量较小,且多为单臂研究,缺乏大规模随机对照研究数据支持;二是生物标志物的预测价值仍需进一步验证,尚无统一的检测标准与阈值,难以广泛应用于临床;三是联合治疗的最佳药物剂量、给药顺序与疗程,以及如何进一步降低不良反应发生率、克服治疗耐药等问题,仍需深入探索。

未来,需开展更多大规模、多中心随机对照临床试验,验证联合治疗方案的长期疗效与安全性;加强生物标志物研究,明确其预测价值并建立标准化检测体系,实现精准治疗;同时,结合肿瘤微环境调控、新型药物研发(如双特异性抗体、个性化肿瘤疫苗)等方向,进一步优化联合治疗策略,为黑色素瘤患者带来更多生存获益。

参考文献

- [1] 刘志坤等. "免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤治疗中的应用及其疗效影响因素研究进展." *Shandong Medical Journal* 64. 33 (2024).
- [2] 陈兆鑫, 林海珊, and 俞静. "分子靶向药物联合免疫检查点抑制剂治疗晚期恶性黑色素瘤的研究进展." *中国医院用药评价与分析* 17. 8 (2017): 2.
- [1] 马玉婷. "免疫检查点抑制剂治疗黑色素瘤患者的疗效." *临床医学进展* 13. 7 (2023): 11691-11698.