

靶向药物在肿瘤异质性中的应用与精准治疗策略的创新研究

马玉靖

西安国际医学中心医院, 陕西 西安 710000

DOI:10.61369/MRP.2025100032

摘 要 : 靶向药物耐药性是影响靶向治疗临床疗效、导致肿瘤治疗不良结局的关键,极大地制约了肿瘤精准治疗的进步。文中从靶向药物在肿瘤异质性应用的现状、肿瘤细胞层面、空间层面、时间层面异质性影响靶向治疗的机制、以分子分型为基础的靶向药物选择策略、联合靶向治疗方案的应用策略等方面,全面系统地阐述了靶向药物在肿瘤异质性中的应用现状及应用策略,从动态监测技术手段优化、肿瘤异质性多组学指导治疗方案决策、肿瘤异质性精准治疗方案个体化模型构建等方面提出靶向药物精准治疗策略的新方向,展望了人工智能辅助肿瘤治疗决策、靶向药物新药研发等发展方向。总结发现,基于肿瘤异质性特征探索、创新精准靶向治疗策略会取得良好的临床疗效,并为解决肿瘤治疗困境提供理论基础及技术支撑。

关 键 词 : 肿瘤异质性; 靶向药物; 精准治疗; 分子分型; 动态监测

Innovative Research on the Application of Targeted Drugs in Tumor Heterogeneity and Precision Treatment Strategies

Ma Yujing

Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000

Abstract : Targeted drug resistance is a critical factor affecting the clinical efficacy of targeted therapy and leading to poor outcomes in tumor treatment, significantly impeding the progress of precision oncology. This article provides a comprehensive and systematic overview of the current application status and strategies of targeted drugs in tumor heterogeneity, covering aspects such as the current state of targeted drug use in the context of tumor heterogeneity, the mechanisms by which tumor cell-level, spatial-level, and temporal-level heterogeneity influence targeted therapy, molecular typing-based targeted drug selection strategies, and the application strategies of combined targeted therapy regimens. It also proposes new directions for precision targeted therapy strategies, including the optimization of dynamic monitoring techniques, the use of multi-omics data from tumor heterogeneity to guide treatment decisions, and the construction of individualized models for precision treatment plans tailored to tumor heterogeneity. Furthermore, it anticipates future developments such as artificial intelligence-assisted decision-making in tumor treatment and the research and development of novel targeted drugs. In conclusion, exploring and innovating precision targeted therapy strategies based on the characteristics of tumor heterogeneity can yield favorable clinical outcomes and provide theoretical foundations and technical support for addressing the challenges in tumor treatment.

Keywords : tumor heterogeneity; targeted drugs; precision treatment; molecular typing; dynamic monitoring

引言

肿瘤异质性是肿瘤组织细胞在形态、基因表达、生物学行为等方面都存在明显差异的特殊现象,是肿瘤发生的本质,也是肿瘤目前临床治疗遇到的最大困难。随着靶向治疗的发展,对一些特异分子靶点进行干预所达到的突破性疗效,尽管已在肺癌、乳腺癌、黑色素瘤等肿瘤中广泛推广应用,但也正是由于肿瘤异质性导致的肿瘤靶点表达不稳定以及靶点的耐药突变等,使很多患者无法从药物作用中达到长期获益。

如今,精准医学是肿瘤治疗的一个重要发展趋势,是根据肿瘤的个体差异化特点进行治疗的个性化方案设计。但是,肿瘤的异质性尚没有完全明晰,靶药物与肿瘤的异质性之间未能很好地匹配以及针对肿瘤治疗中靶药物的应用并没有做到持续动态调整,仍待解决。探索靶药物在肿瘤治疗中的异质性应用特征,创建新的肿瘤精准治疗方案,对于改善肿瘤治疗效果、提高生存时间等方面具有较大的临床及理论价值。现本文从肿瘤的异质性作用机理方面对靶药物在肿瘤中的应用以及肿瘤精准治疗方案更新方面进行探讨。

一、肿瘤异质性对靶向治疗的影响机制

(一) 肿瘤细胞层面异质性的影响

肿瘤细胞水平的异质性,主要是基因突变、蛋白表达、信号通路激活状态的差异。有些肿瘤细胞可能靶点缺失或者表达量低导致药物无法与靶点结合从而无法发生靶点作用;有些细胞可以携带靶点突变,例如 EGFR-T790M 突变、ALK 融合基因突变等,这样造成原来的靶向药物靶点亲和力和丢失从而出现原发或者继发性耐药。此外,肿瘤细胞之间代谢表型的异质性也会造成药物敏感性的不同,比如糖酵解作用强的肿瘤细胞,可经上调药物外排泵表达降低细胞内药物浓度从而降低对药物的敏感性。^[1]

(二) 肿瘤空间层面异质性的影响

空间层面的肿瘤异质性是指肿瘤中不同部位、不同病灶分子学的差异,同样的一个肿瘤组织中,有可能存在多种分子亚型的肿瘤细胞克隆,该克隆中一部分细胞表达特定靶点,另一部分克隆中细胞并不表达该靶点,因此靶向药物只能针对部分病灶发挥作用,而不能对整个肿瘤起作用。另外,肿瘤微环境的空间分布差异,同样会影响到药物的靶向效果,如肿瘤边界区域血管丰富、存在较多免疫细胞浸润、药物通透效率高,肿瘤深层区域缺氧、纤维化严重、难以到达等形成治疗盲区,留下复发隐患。

(三) 肿瘤时间层面异质性的影响

时间层面上异质性,即肿瘤发展过程中分子特征的动态变化,包括治疗前的内在进化及治疗后的适应性进化。肿瘤发展过程中,肿瘤细胞通过基因突变、表观遗传修饰等方式累积发生演变,使其在治疗伊始即存在少量耐药克隆;肿瘤治疗过程中,靶向药物的选择压力会使耐药克隆进一步增殖,导致肿瘤呈现出由耐药细胞为主导的进化趋势,^[2]表现为肿瘤治疗后期疗效减退甚至疾病进展;肿瘤转移过程中,原发灶与转移灶的分子特征变化,会导致针对原发灶的靶向药物无法作用于转移灶。

二、靶向药物在肿瘤异质性中的应用路径

(一) 基于分子分型的靶向药物精准选择

明确异质性特征是肿瘤分子分型通过后选择肿瘤分子靶标的基础上使用肿瘤精准应用靶向药物的前提。通过基因测序(NGS)、免疫组化(IHC)、荧光原位杂交(FISH)检测肿瘤细胞基因突变、融合基因、蛋白表达等分子靶点,将肿瘤根据检测结果分为不同分子亚型,根据各分子亚型选择合适的靶向药物如 HER2 阳性乳腺癌患者选择曲妥珠单抗、帕妥珠单抗, BRAFV600E 突变黑色素瘤患者选择维莫非尼、达拉非尼,使药物作用于靶点明

确的肿瘤细胞克隆中,避免由于靶点匹配不准确而无效的情况发生的同时,^[3]结合肿瘤微环境分子特征如 PD-L1 表达水平,联合免疫检查点抑制剂,提高靶向治疗对异质性肿瘤的清除效果。

(二) 联合靶向治疗方案的优化设计

针对肿瘤异质性导致的单一靶向药物耐药问题,通过联合靶向治疗覆盖多靶点或多信号通路,能够提升治疗效果。具体有三种联合策略:一是“靶点互补”联合策略,选择作用于不同分子靶点的药物联合使用,例如肺癌治疗中 EGFR 抑制剂联合 MET 抑制剂,同时抑制 EGFR 驱动通路 with MET 旁路激活通路,覆盖因旁路激活产生的耐药克隆;二是“信号通路协同”联合策略,针对同一信号通路的不同环节设计联合方案,如 PI3K 抑制剂联合 AKT 抑制剂,阻断通路上下游的信号传递,避免因通路代偿性激活导致的耐药;三是“靶向-化疗/免疫”联合策略,将靶向药物与化疗药物、免疫药物结合,利用化疗药物的细胞毒性清除部分异质性克隆,免疫药物激活机体抗肿瘤免疫应答,弥补靶向药物对无靶点克隆的治疗空白,形成协同治疗效应。^[4]

(三) 靶向药物递送系统的针对性改良

对于靶向药物因肿瘤空间异质性造成的非均质的药物递送,改善靶向药物递送体系可实现靶向药物更均匀地分布于肿瘤的异质性部分。利用纳米载体体系设计靶向递送体系,在纳米载体表层修饰肿瘤特异性配体(如叶酸、转铁蛋白)提高药物与靶向结合肿瘤细胞的亲和力;设计 pH 响应、酶响应纳米载体在肿瘤酸性微环境或肿瘤特异性酶作用下释放药物,提高药物在肿瘤核心的缺氧部位药物浓度。另外,结合肿瘤穿透肽修饰载体,提高药物穿透肿瘤基质的能力,改善肿瘤边缘和肿瘤核心部位的药物分布异质性,使靶向药物作用于整个肿瘤范围内的异质性克隆。

三、精准治疗策略的创新方向

(一) 基于动态监测的治疗方案实时调整

建立肿瘤异质性动态监测机制,可以实现随诊治疗动态调整。实施液体活检(循环肿瘤 DNA、循环肿瘤细胞等)治疗前、治疗中、治疗后追踪肿瘤分子表型的变化,实时监测耐药突变、靶点表达的波动等异质性的动态变化,根据动态监测结果调整靶向药物种类或联合,比如监测到 EGFR-T790M 突变时,第一代 EGFR 抑制剂改成第三代抑制剂;发现 MET 旁路激活时,在既往靶向药物的基础上联合 MET 抑制剂。另外,应用影像学(PET-CT、MRI)监测肿瘤病灶的大小以及代谢活性的变化,结合分子层面的监测来“分子-影像”双维度指导治疗的调整,避免异质性动态变化而导致的治疗滞后。^[5]

（二）多组学整合指导的治疗决策优化

多组学数据融合（包括基因组、转录组、蛋白质组以及代谢组）模型可以用于对肿瘤异质性的综合解析，增强临床治疗策略的制定。对肿瘤基因组学检测判定基因突变及基因表达情况，通过肿瘤转录组学分析表达量改变，肿瘤蛋白质组学检测靶蛋白的表达情况，通过肿瘤代谢组学研究肿瘤代谢情况，从多组学水平解析肿瘤异质性。通过生物信息学的方法对多组学数据进行分析，分析肿瘤异质性驱动因子，进行临床对耐药性药物敏感性与耐受性预测，为临床精准治疗方案的制定提供指导。如对于某类肿瘤，通过多组学发现肿瘤发生耐药与激活某种代谢通路相关，在以靶向药物治疗基础上，加入该代谢抑制剂进行治疗，阻断耐药途径，提高肿瘤治疗效果。

（三）个体化治疗模型的构建与应用

构建基于患者个体肿瘤异质性特征的治疗模型，能够实现“一人一策”的精准治疗。采用患者来源的肿瘤类器官（PDOs）、患者来源的异种移植模型（PDXs）等技术，在体外模拟患者肿瘤的异质性特征，通过药物敏感性试验筛选最适合该患者的靶向药物及联合方案。同时，结合患者的临床信息（如年龄、身体状况、合并症）、治疗史等，构建个体化治疗预测模型，评估不同治疗方案的疗效与安全性，优化治疗决策。例如，对于身体状况较差的老年患者，可通过模型筛选低毒高效的靶向药物组合，在保证疗效的同时降低治疗不良反应；对于有多次治疗史的患者，模型可预测既往治疗导致的耐药克隆特征，避免选择已产生耐药的药物。

四、靶向药物与精准治疗的发展趋势

（一）人工智能辅助的治疗规划与预测

AI将在肿瘤异质性分析及精准方案制订上起到关键作用。通过机器学习、深度学习算法对肿瘤的海量多组学数据、临床治疗数据库进行学习，建立肿瘤异质性预测模型，提前发现潜在的耐药突变克隆和治疗盲区；设计AI协助治疗决策系统，通过实时监测患者的状况自动生成当前最适合患者的靶向药物选择，预测治疗结局及不良反应，实现治疗决策的精准化、智能化。比如人工智能通过分析患者的基因测序数据和治疗反应数据快速筛选最适宜针对某患者肿瘤异质性特征的联合治疗模式，压缩治疗决策时间。

（二）新型靶向药物的研发与应用

对于由于肿瘤异质性造成的靶点多样性以及耐药性等，可通过开发新的靶向药物来扩展治疗病种。主要有三种开发方向：(1)开发多靶点靶向药物，设计可以同时靶向多个肿瘤靶点的药物分子，例如多靶点酪氨酸激酶抑制剂，以满足不同异质性克隆的靶点需求。(2)研发靶向肿瘤干细胞的药物，肿瘤干细胞是导致肿瘤异质性的主要原因，且肿瘤干细胞具有较强的耐药能力，针对肿瘤干细胞表面特异性的标志（如CD44、CD133）的药物可杀死肿瘤干细胞，减少肿瘤的复发情况。(3)开发靶向肿瘤微环境的药物，通过抑制肿瘤血管生成，调节肿瘤免疫微环境等方式，缓解由于肿瘤微环境的异质性对药物治疗造成的不良影响，提高靶向药物的治疗效果。

（三）跨学科技术融合推动治疗创新

跨领域技术的结合将成为肿瘤精准治疗新的技术支撑。将单细胞测序技术应用于单细胞水平肿瘤异质性的解析，发现稀有的肿瘤耐药克隆；将空间转录组技术应用于肿瘤空间层次分子表达的精准解读，指导肿瘤靶向药物递送系统的优化；将合成生物学技术进行肿瘤智能治疗系统设计，如构建可在指定部位控制释放的靶向药物载体、响应肿瘤异质性信号的基因治疗体系等实现针对肿瘤异质性的动态精准治疗。跨领域技术的结合将突破传统治疗的技术壁垒，促进靶向药物及精准治疗朝更精准、更有效方向发展。

五、结束语

肿瘤异质性是靶向治疗和精准治疗遇到的最大问题，综合阐述其作用机理、靶向药物合理应用路径、精准治疗策略是改善和提高肿瘤治疗的有效途径。本文从肿瘤细胞、空间、时间的肿瘤异质性对肿瘤靶向治疗的影响来归纳靶向药物的基于分子分型的药物选择、组合治疗、靶向药物递送路径的优化路径，并从实时的监测、多组学整合、个体化建模3方面探讨了精准治疗策略的创新路径。

随着人工智能、多组学技术、新型靶向药物的研发的不断推进，肿瘤异质性分析会更深入，精准治疗方案会更加完备。今后要积极做好基础研究与临床转化工作，积极推进靶向药物和精准治疗技术等广泛临床应用，为肿瘤患者提供更加优良和精准的治疗，最终实现突破肿瘤治疗瓶颈、改善肿瘤患者生活质量的目的。

参考文献

- [1] 潘立文, 唐文洁, 郭媛. 基于MRI的人工智能技术在乳腺癌新辅助治疗疗效评估中的应用与进展[J]. 广州医药, 2024, 55(12): 1381-1388.
- [2] 李红娇. 基于鳞癌细胞膜的仿生纳米材料用于口腔鳞癌的靶向协同治疗及机制研究[D]. 重庆医科大学, 2024.
- [3] 肖海华, 张凌谱, 唐东升. 高分子四价铂类药物及肿瘤进化靶向研究新方法[C]//第4届分子科学博士后学术年会会议摘要集——化学生物学与前沿交叉. 2024.
- [4] 董良庆, 高强. 肝细胞癌多组学分子分型及其在精准诊疗中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 5.
- [5] 李宏辉. 多尺度光声成像技术指导下的胶质母细胞瘤诊疗及中枢神经系统微环境的研究[D]. 厦门大学, 2022.
- [6] 赵昌顺, 温苏晨, 万雨晴, 等. 纳米胶束药物介导基于化疗的肿瘤联合治疗研究进展[J]. 药学进展, 2022(007): 046.