·综 述·

恶性黑色素瘤个体化治疗方向：肿瘤疫苗

郭 蓓[a]，吴 飞[b*]，强 燕[a]
（上海同济大学附属皮肤病医院 a. 皮肤科，b. 病理科，上海 200443）

摘要：肿瘤疫苗疗法是通过利用肿瘤微环境中存在的特定抗原，激活并增强人体免疫系统对肿瘤细胞的自然免疫反应。这类抗原由肿瘤特异性蛋白仅在肿瘤细胞中特异表达，不受中枢免疫耐受影响，兼具高免疫原性及肿瘤特异性，成为治疗的理想靶点和个性化免疫治疗方向。尽管免疫疗法在恶性黑色素瘤中的研究与应用历史悠久，也取得了显著成果，但仍存在相当大的局限性。该文将对恶性黑色素瘤相关的肿瘤疫苗类型及其作用机制进行综述，分析各类型疫苗的有效性和局限性。

关键词：恶性黑色素瘤；免疫治疗；肿瘤疫苗
中图分类号：R739.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)09-0878-006
引用：郭蓓, 吴飞, 强燕. 恶性黑色素瘤个体化治疗方向：肿瘤疫苗[J]. 世界临床药物, 2025, 46(9): 878-883. DOI：10.13683/j.wph.2025.09.002

A personalized treatment direction for melanoma: vaccine

GUO Bei[a], WU Fei[b*], QIANG Yan[a]
(*a. Department of Dermatology, b. Department of Pathology, Shanghai Skin Disease Hospital Affiliated to Shanghai Tongji University, Shanghai 200443, China*)

Abstract: Tumor vaccine therapy activates and enhances the body's natural immune response against tumor cells by utilizing specific antigens present in the tumor microenvironment. These antigens are specifically expressed by tumor-specific proteins only in tumor cells, are not affected by central immune tolerance, and have both high immunogenicity and tumor specificity, making them ideal targets for treatment and a promising direction for personalized immunotherapy. Although the research and application of immunotherapy in malignant melanoma has a long history and has achieved significant results, there are still considerable limitations. This article reviewed the types and mechanisms of tumor vaccines related to malignant melanoma and analyze the effectiveness and limitations of each type of vaccine.

Key words: malignant melanoma; immunotherapy; tumor vaccine

恶性黑色素瘤（malignant melanoma，MM）是一种极具侵袭性的皮肤恶性肿瘤，全球发病率不断上升[1—2]。尽管目前在其早期检测、靶向治疗方面已取得一些进展，但治疗效率低下、复发率高及耐药性等仍是临床治疗面临的重大挑战。其中，肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）很大程度上阻碍了针对肿瘤细胞的免疫应答，是导致疗效受限的一个重要原因[3]。为应对这些挑战，肿瘤疫苗等创新治疗策略在 MM 中被尝试应用。肿瘤疫苗疗法是一种旨在激活免疫系统以识别和清除肿瘤细胞的治疗方法，其主要作用是增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和清除能力。该疗法通过引发针对特定肿瘤相关抗原（tumor-associated antigens，TAAs）（即肿瘤细胞表达的蛋白质）的免疫应答发挥作用。这一免疫过程涉及 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及其他免疫细胞的激活，最终破坏肿瘤细胞。肿瘤疫苗既可作为高危人群的预防措施，也可作为已确诊患者的

收稿日期：2024-11-27
作者简介：郭蓓，主管护师，研究方向：皮肤护理。
通信作者：吴飞，主治医师，研究方向：皮肤病理。

治疗选择，通过有效调动免疫系统功能，肿瘤疫苗有望为 MM 的预防和治疗提供一种高效策略。

1 肿瘤疫苗的作用机制

肿瘤疫苗主要通过激活或增强人体免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击，从而发挥抗肿瘤作用。其机制主要涵盖 4 个关键环节，即肿瘤抗原的释放和识别、肿瘤抗原的呈递和加工、T 淋巴细胞的激活以及免疫细胞的杀伤作用。当疫苗中包含的肿瘤抗原或其衍生物被注射进入体内后，首先被免疫系统的抗原呈递细胞（antigen presenting cell，APC），主要是树突状细胞（dendritic cell，DC）捕获，即肿瘤抗原的识别过程。DC 在捕获抗原后将其处理成小片段，并展示在其表面的主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）分子上。这一过程对启动特定肿瘤抗原免疫反应至关重要[4]。DC 随后迁移至次级淋巴结器官，其表面的 MHC-抗原肽分子与 T 淋巴细胞受体结合，将抗原信息传递给 $CD8^+$ T 淋巴细胞及 $CD4^+$ T 辅助细胞，从而实现 T 淋巴细胞的激活[5]。细胞毒性 T 细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL）是一类能够识别特定肿瘤抗原的 $CD8^+$ T 淋巴细胞，其归巢至 TME 后，通过释放穿孔素及丝氨酸蛋白酶等物质，破坏肿瘤细胞膜，直接引起肿瘤细胞裂解和死亡[6]。$CD4^+$ T 辅助细胞则通过分泌干扰素（interferon，IFN）-γ 及肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等细胞因子，促进 $CD8^+$ T 淋巴细胞的活化，增强 CTL 的细胞毒性效应，进而协同发挥抗肿瘤免疫作用[7]。肿瘤疫苗还能诱导记忆 T 细胞的生成，形成长期免疫记忆。当机体再次遇到相同肿瘤抗原时，记忆 T 细胞能被迅速激活，提供有效的免疫保护，防止肿瘤复发。综上所述，这一系列精细复杂的免疫协同作用，使免疫系统能够有效识别和攻击体内肿瘤细胞，从而抑制肿瘤生长、扩散，甚至达到杀灭肿瘤细胞的目的。

2 MM 疫苗研究进展

疫苗传统上主要用于预防传染性疾病。在理想情况下，类似于预防传染病，接种 MM 疫苗有助于免疫系统发现和消除肿瘤细胞。然而，由于肿瘤的发病机制及病理生理过程与传染病存在明显差异，肿瘤疫苗往往难以完全实现这一目标。尽管如此，肿瘤疫苗仍可能诱导出对肿瘤的特异性免疫应答，其带来的长期免疫记忆效应有望用于治疗难治性患者后续发生的转移，尤其适用于具有高免疫原性的 MM。此外，将疫苗与其他免疫疗法联用，也为实现更有效的肿瘤控制提供了新策略。无论疫苗的类型、抗原或佐剂如何选择，疫苗开发的核心在于将肿瘤抗原投递至免疫刺激环境中，从而激活肿瘤特异性 T 细胞或诱导抗体产生，同时打破对自身抗原的免疫耐受，最终引发肿瘤细胞死亡。目前的疫苗策略主要包括基于 MM 相关抗原的肽疫苗、编码这些抗原的 DNA 或 RNA 疫苗、负载 MM 特异性抗原的 DC 疫苗，以及能够呈现广谱肿瘤抗原的肿瘤细胞疫苗（tumor cell vaccines，TCV）[8—11]。新抗原疫苗能针对患者 MM 中的特异性突变进行个性化设计，已成为个性化医疗中一种极具前景的治疗策略。各类疫苗通过不同途径与免疫系统相互作用，从而实现对 MM 的有效控制[12—13]。

2.1 TCV

TCV 利用整个肿瘤细胞以引发广泛而强大的免疫应答[14]。这类疫苗能提供丰富的 TAAs，激活先天性和适应性免疫系统。通过激活 DC 等 APC，TCV 还促使 T 淋巴细胞靶向并摧毁肿瘤细胞。与单抗原疫苗相比，TCV 具有更高的特异性和更强的免疫应答能力，对 MM 等多种肿瘤的治疗具有重要价值。

TCV 通过使用完整的肿瘤细胞发挥作用。这些肿瘤细胞由 APC 处理，APC 将抗原呈递给 T 淋巴细胞，从而激活免疫应答。经 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）及 TLR7 激动剂修饰的 B16-F10 细胞，

在 MM 动物模型中显示出抑制肿瘤生长和延长生存期的作用[11]。此外，在肿瘤疫苗中添加某些分子（如血管内皮生长因子 164）可通过促进巨噬细胞浸润、诱导肿瘤细胞死亡来增强免疫应答[15]。

目前，已有多种 TCV 在 MM 中显示出应用潜力，其中包括通过基因改造或特定预处理方式修饰，以保留抗原完整性的 TCV。例如，经预处理的 MM 细胞与白介素（interleukin，IL）-12 联合应用已被证明可增强抗肿瘤免疫力。另一种策略是将 TCV 与光热疗法和负载纳米颗粒的肿瘤细胞相结合，在 MM 模型中强化疫苗接种部位的免疫应答[16]。此外，基于细菌载体的自体肿瘤疫苗通过诱导免疫原性细胞死亡以及增强抗原呈递提升疗效[17]。

2.2 DNA 疫苗

DNA 疫苗是指编码 MM 细胞靶抗原基因的裸 DNA 表达质粒[18]，其通过将含有编码抗原基因的质粒而非抗原本身导入患者体内，从而诱导免疫反应。常见的给药途径包括肌内、皮下、透皮及皮内注射等肠外给药方式。近年来，由于黏膜途径（如鼻内、阴道及口服）能在特定部位激发局部免疫应答，相关研究日益受到关注。

与其他疫苗方案相比，DNA 疫苗具有成本较低、稳定性高及制备相对简便的优势。然而，其缺点包括质粒 DNA 的免疫原性较弱、存在潜在病毒基因逆转的风险，以及在不使用免疫佐剂的情况下可能难以打破对自身抗原的免疫耐受。

酪氨酸酶是黑色素合成所必需的一种糖蛋白，能促进针对黑色素形成相关抗原的免疫反应，因此已成为 DNA 疫苗潜在作用靶标。研究[19—20]报道，施用酪氨酸酶可诱导抗原特异性 T 细胞应答，目前已有多种基于酪氨酸酶抗原的 DNA 疫苗被开发。

此外，已知黑色素瘤抗原（melanoma antigen，MAGE）-A1 家族在包括 MM 在内的多种人类恶性肿瘤中表达上调，因此也已成为 DNA 疫苗研发的关注靶点。DUPERRET 等[21]发现，靶向 MAGE-A 家族多个成员（不只是通常上调的 MAGE-A3）的 DNA 疫苗，能有效激发强烈的免疫应答，延缓肿瘤进展，并延长小鼠中位生存期。这种广谱靶向策略可更全面地应对 TME 的异质性，同时降低毒性。尽管 DNA 疫苗在临床前动物模型中治疗 MM 已取得一定进展，但其有效性仍需更多临床研究加以验证。

2.3 RNA 疫苗

TAAs 是肿瘤免疫治疗的核心组成部分，也是 RNA 疫苗的理想靶点[22]。然而，在既往的疫苗研究[23]中，由于中枢 T 细胞对 TAAs 存在免疫耐受，该策略并未显示出显著的临床效果，这种现象在突变负荷较低的晚期患者中尤为常见。

SAHIN 等[22]报道了一种新型静脉注射纳米颗粒 - 脂质体 RNA 疫苗，命名为 FixVac（BNT111），该疫苗已进入Ⅰ期临床试验，用于治疗黑色素瘤。纳米颗粒 - 脂质体 RNA 疫苗采用经优化的 RNA 分子，可靶向淋巴组织中未成熟 DC。其 RNA 编码 4 种 TAAs，这些抗原可同时通过 MHC Ⅰ类及Ⅱ类分子呈递，包括纽约食管鳞状细胞癌抗原 1、MAGE-A3、酪氨酸酶及肿瘤 / 睾丸抗原 44，其在正常组织中表达有限，但在 MM 中表达率较高且具有强免疫原性。初步结果显示，患者脾脏代谢活性增加，表明 TLR 激活了淋巴组织中的驻留免疫细胞；酶联免疫斑点检测分析证实，多数患者对上述 4 种 TAAs 中的至少 1 种产生了强烈的 T 细胞应答，主要表现为 $CD4^+$ T 淋巴细胞或 $CD4^+$ 与 $CD8^+$ T 淋巴细胞的新生免疫应答[22]。在接受持续疫苗剂量的队列中，这些效应 T 细胞保持稳定；而在未接受初始剂量以外进一步接种的患者中，长期记忆 T 细胞仍持续存在。值得注意的是，既往接受程序性死亡受体 1（programmed death-1，PD-1）抑制剂治疗失败的患者，在接种疫苗后出现肿瘤消退迹象，并对后续新一轮的 PD-1 抑制剂治疗产生应答[23]。

总体而言，以 TAAs 为靶点的 RNA 疫苗可能是一种极具应用前景的治疗选择，尤其是与其他免

疫疗法联合应用于突变肿瘤负担较低或既往治疗难治的肿瘤患者。例如，在切除后的 MM 患者中，与帕博利珠单抗（pembrolizumab）单用相比，个体化新抗原信使 RNA（messenger RNA，mRNA）疫苗 mRNA-4157（V940）与帕博利珠单抗联合应用可获得更长的无复发生存期及可控的安全性[24]。

2.4 多肽疫苗

多肽疫苗是一种极具应用前景的 MM 免疫治疗方法，其使用源自 TAAs 或靶向肿瘤特异性抗原的短肽[25]。这些疫苗通过将肽呈递给 APC 来刺激免疫应答，从而激活靶向肿瘤细胞的 CTL。根据所基于的表位类型，多肽疫苗可分为 B 淋巴细胞表位疫苗及 T 淋巴细胞表位疫苗。目前，针对 MM 的多肽疫苗多针对 T 淋巴细胞表位，以激活 $CD8^+$ CTL[26]。

目前，已有多种多肽疫苗被尝试用于治疗 MM，其中包括 MAGE-A3。MAGE-A3 在 MM 中高表达，但在正常组织中不表达[27]。MAGE-A3 疫苗与佐剂联用可刺激体液及细胞免疫应答，且通过增加剂量能进一步强化应答。与之类似，GP100 是一类来源于 GP100 蛋白的 MM 相关多肽，该蛋白是黑色素细胞分化抗原的组分部分[28]。GP100（209-217）（210M）肽已被证实与 IL-2 联用可改善晚期黑色素瘤患者的临床预后[29]。

2.5 DC 疫苗

作为专业的 APC，DC 通过加工抗原并将其呈递给 CTL 来引发免疫应答。制备 DC 疫苗的标准流程包括从患者体内分离 DC，将 TAAs 负载于 DC 上，再将这些经抗原启动的 DC 回输至患者体内，以激发靶向免疫应答[30]。DC 疫苗的作用机制依赖于 DC 对肿瘤抗原的加工及呈递能力。负载 TAAs 后，DC 逐渐成熟并迁移至淋巴结，在淋巴结中激活 $CD8^+$ T 淋巴细胞，进而识别并清除肿瘤细胞。利用脂质纳米颗粒递送沉默 RNA $CD8^+$ T 淋巴细胞中的程序性死亡配体 1，可增强 DC 的免疫原性并改善抗原特异性 $CD8^+$ T 淋巴细胞应答。此外，对 DC 进行代谢重编程已成为增强疫苗效力的关键策略，通过调节糖酵解和氧化磷酸化途径，可改善 DC 功能并逆转免疫抑制性 TME[31—32]。

在 MM 的治疗中，如采用诱导多能干细胞来源的外来体脉冲 DC 等创新性策略已展现出增强抗肿瘤免疫应答的潜力。该方法可增加免疫系统呈递的 TAAs 的多样性，从而提升 MM 免疫治疗的总体疗效[33]。此外，将 DC 疫苗与免疫检查点抑制剂（如 PD-1 抑制剂）联用也表现出协同效应，有助于克服免疫抑制性 TME 带来的挑战，并促进可持续的抗肿瘤免疫应答[34]。

总之，尽管 DC 疫苗在 MM 治疗中具有显著潜力，但仍面临一些挑战，例如临床应答率有限以及需要克服免疫抑制性 TME 等。当前研究的重点集中于基因调控、代谢重编程及先进递送系统等领域，这些方向的进展对于提升 DC 疫苗的疗效、改善患者临床结局至关重要。

3 结语

MM 具有较高的多基因突变率及显著的肿瘤内和肿瘤间分子异质性，为其治疗带来巨大挑战。疫苗疗法的一个关键优势在于其高特异性，所靶向的抗原仅限于肿瘤细胞，从而降低自身免疫风险，为 MM 的个性化治疗提供重要方向，并有望提升抗肿瘤治疗的精准性及有效性。利用患者恶性肿瘤特有的肿瘤特异性突变，可产生正常组织中不存在的新蛋白质序列，使其成为个性化肿瘤疫苗的理想靶点。通过对肿瘤和正常组织样本进行测序以识别体细胞突变，并借助生物信息学算法预测新抗原，研究人员可合成这些新抗原并将其整合至多种疫苗形式中，包括肿瘤细胞、长肽、DNA、RNA 及 DC。现有证据表明，这类新抗原疫苗能在 MM 中诱导强烈的肿瘤特异性 T 细胞应答，展示出令人期待的应用前景。然而，该领域仍面临诸多挑战，尤其是在如何安全、有效地递送疫苗组分以激发强效且持久的

免疫应答方面。此外，针对肿瘤异质性和免疫抑制性 TME 的问题，仍需进一步研究予以解决。

参考文献：

[1] LONG GV, SWETTER SM, MENZIES AM, *et al*. Cutaneous melanoma[J]. Lancet, 2023, 402(10400): 485-502.

[2] WASEH S, LEE JB. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis[J]. Front Med(Lausanne), 2023, 10: 1268479.

[3] SAXENA M, VAN DER BURG SH, MELIEF CJM, *et al*. Therapeutic cancer vaccines[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(6): 360-378.

[4] JHUNJHUNWALA S, HAMMER C, DELAMARRE L. Antigen presentation in cancer: Insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(5): 298-312.

[5] RUHLAND MK, ROBERTS EW, CAI E, *et al*. Visualizing synaptic transfer of tumor antigens among dendritic cells[J]. Cancer Cell, 2020, 37(6): 786-799.

[6] GILES JR, GLOBIG AM, KAECH SM, *et al*. $CD8^+$ T cells in the cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2023, 56(10): 2231-2253.

[7] SPEISER DE, CHIJIOKE O, SCHAEUBLE K, *et al*. $CD4^+$ T cells in cancer[J]. Nat Cancer, 2023, 4(3): 317-329.

[8] KALARIYA M, GANTA S, AMIJI M. Multi-compartmental vaccine delivery system for enhanced immune response to GP100 peptide antigen in melanoma immunotherapy[J]. Pharm Res, 2012, 29(12): 3393-3403.

[9] Al FAYEZ N, NASSAR MS, ALSHEHRI AA, *et al*. Recent advancement in mRNA vaccine development and applications[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(7): 1972.

[10] LEE KW, YAM JWP, MAO X. Dendritic cell vaccines: a shift from conventional approach to new generations[J]. Cells, 2023, 12(17): 2147.

[11] CHI H, HAO Y, WANG X, *et al*. A therapeutic whole-tumor-cell vaccine covalently conjugated with a TLR7 agonist[J]. Cells, 2022, 11(13): 1986.

[12] PENG M, MO YZ, WANG Y, *et al*. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 128.

[13] MAURER DM, BUTTERFIELD LH, VUJANOVIC L. Melanoma vaccines: clinical status and immune endpoints[J]. Melanoma Res, 2019, 29(2): 109-118.

[14] SHEIKHI A, JAFARZADEH A, KOKHAEI P, *et al*. Whole tumor cell vaccine adjuvants: comparing IL-12 to IL-2 and IL-15[J]. Iran J Immunol, 2016, 13(3): 148-166.

[15] KAN B, YANG L, WEN YJ, *et al*. Irradiated VEGF164-modified tumor cell vaccine protectedmice from the parental tumor challenge[J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(2): 197-205.

[16] MENG JQ, LV YL, BAO WE, *et al*. Generation of whole tumor cell vaccine for on-demand manipulation of immune responses against cancer under near-infrared laser irradiation[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4505.

[17] GUO LN, DING JS, ZHOU WH. Converting bacteria into autologous tumor vaccine via surface biomineralization of calcium carbonate for enhanced immunotherapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(12): 5074-5090.

[18] REZAEI T, DAVOUDIAN E, KHALILI S, *et al*. Strategies in DNA vaccine for melanoma cancer[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2021, 34(5): 869-891.

[19] COLLURU VT, JOHNSON LE, OLSON BM, *et al*. Preclinical and clinical development of DNA vaccines for prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2016, 34(4): 193-204.

[20] PELLIN MA. The use of oncept melanoma vaccine in veterinary patients: a review of the literature[J]. Vet Sci, 2022, 9(11): 597.

[21] DUPERRET EK, LIU SJ, PAIK M, *et al*. A designer cross-reactive DNA immunotherapeutic vaccine that targets multiple MAGE-A family members simultaneously for cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(23): 6015-6027.

[22] SAHIN U, OEHM P, DERHOVANESSIAN E, *et al*. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma[J]. Nature, 2020, 585(7823): 107-112.

[23] BORDON Y. An RNA vaccine for advanced melanoma[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(10): 671.

[24] WEBER JS, CARLINO MS, KHATTAK A, *et al*. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157(V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma(KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study[J]. Lancet, 2024, 403(10427): 632-644.

[25] LIU WS, TANG HC, LI LF, *et al* . Peptide-based therapeutic cancer vaccine: current trends in clinical application[J]. Cell

Prolif, 2021, 54(5): e13025.

[26] LI WH, SU JY, LI YM. Rational design of T-cell- and B-cell-based therapeutic cancer vaccines[J]. Acc Chem Res, 2022, 55(18): 2660-2671.

[27] ESFANDIARY A, GHAFOURI-FARD S. MAGE-A3: an immunogenic target used in clinical practice[J]. Immunotherapy, 2015, 7(6): 683-704.

[28] SCHWARTZENTRUBER DJ, LAWSON DH, RICHARDS JM, *et al*. GP100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(22): 2119-2127.

[29] HODI FS, O'DAY SJ, MCDERMOTT DF, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711-723.

[30] ELWAKEEL A, BRIDGEWATER HE, BENNETT J. Unlocking dendritic cell-based vaccine efficacy through genetic modulation-how soon is now?[J]. Genes(Basel), 2023, 14(12): 2118.

[31] ADAMIK J, MUNSON PV, MAURER DM, *et al*. Immuno-metabolic dendritic cell vaccine signatures associate with overall survival in vaccinated melanoma patients[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 7211.

[32] FARHOOD B, NAJAFI M, MORTEZAEE K. $CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8509-8521.

[33] WANG RH, ZHU TC, HOU BZ, *et al*. An iPSC-derived exosome-pulsed dendritic cell vaccine boosts antitumor immunity in melanoma[J]. Mol Ther, 2023, 31(8): 2376-2390.

[34] XUE L, ZHANG HY, ZHENG XM, *et al*. Treatment of melanoma with dendritic cell vaccines and immune checkpoint inhibitors: a mathematical modeling study[J]. J Theor Biol, 2023, 568(19): 111489.

（编辑：王　佳）