

肿瘤介入治疗联合靶向药物的协同机制研究

李利梅

中国医学科学院肿瘤医院山西医院（山西省肿瘤医院），山西 太原 030000

DOI:10.61369/MRP.2026050013

摘要： 肿瘤治疗已进入多模态联合治疗的精准时代，介入治疗以其微创、局部疗效确切的优势在肿瘤治疗中占据重要地位，而靶向药物则凭借特异性识别肿瘤细胞靶点的特性实现精准杀伤，二者联合应用可产生显著协同效应，大幅提升治疗效果。本文旨在探讨肿瘤介入治疗与靶向药物联合应用的协同机制，从肿瘤微环境重塑、药物递送效率提升、肿瘤细胞杀伤互补、抗耐药性增强等多个维度展开分析，梳理二者协同作用的核心分子机制与病理生理基础，为临床优化联合治疗方案、拓展治疗适应症、改善肿瘤患者预后提供理论依据与研究方向。

关键词： 肿瘤介入治疗；靶向药物；协同机制

Research on the Synergistic Mechanism of Tumor Interventional Therapy Combined with Targeted Drugs

Li Limei

Shanxi Hospital of Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (Shanxi Cancer Hospital),
Taiyuan, Shanxi 030000

Abstract: Tumor treatment has entered the precise era of multimodal combined therapy. Interventional therapy, with its advantages of minimally invasive and definite local efficacy, holds an important position in tumor treatment. Targeted drugs, on the other hand, achieve precise killing by specifically recognizing tumor cell targets. The combined application of the two can produce a significant synergistic effect and greatly enhance the treatment outcome. This article aims to explore the synergistic mechanism of the combined application of tumor interventional therapy and targeted drugs. It conducts an analysis from multiple dimensions such as tumor microenvironment remodeling, improvement of drug delivery efficiency, complementary cytotoxicity of tumor cells, and enhancement of drug resistance, to sort out the core molecular mechanisms and pathophysiological basis of their synergistic effects. To provide theoretical basis and research direction for the clinical optimization of combined treatment regimens, the expansion of treatment indications, and the improvement of prognosis for cancer patients.

Keywords: interventional therapy for tumors; targeted drugs; collaborative mechanism

随着医学技术的发展，介入治疗已成为中晚期肿瘤的重要治疗手段，其通过物理或化学方式直接作用于肿瘤局部，快速缩小肿瘤体积、控制肿瘤进展。大量临床研究证实，肿瘤介入治疗与靶向药物联合应用可发挥“1+1>2”的协同效应，在提升局部控制率、延长患者生存期等方面展现出显著优势。本文将从多维度解析肿瘤介入治疗与靶向药物的协同作用机制，为相关基础研究与临床实践提供参考。

一、介入治疗重塑肿瘤微环境，增强靶向药物敏感性

肿瘤微环境（Tumor Microenvironment, TME）是肿瘤细胞赖以生存和发展的“土壤”，由肿瘤细胞、基质细胞（如成纤维细胞、脂肪细胞）、血管内皮细胞、免疫细胞（如T细胞、巨噬细胞、树突状细胞）及细胞外基质（Extracellular Matrix, ECM）、细胞因子、生长因子等多种成分共同构成。其具有显著的异质性和复杂性，其中缺氧、酸中毒、血管异常增生及免疫抑制是最为核心的病理特征，这些特征相互交织，不仅为肿瘤细胞的增殖、

侵袭和转移提供了有利条件，更是导致肿瘤对化疗、放疗及靶向治疗产生抵抗的关键诱因^[1]。介入治疗作为一种微创的局部治疗手段，可通过物理、化学或机械方式直接作用于肿瘤组织及周边微环境，打破其稳态平衡，从多个维度实现肿瘤微环境的重塑，进而消除靶向药物发挥作用的环境屏障，显著增强肿瘤细胞对靶向药物的敏感性。在众多介入治疗方式中，经导管动脉化疗栓塞术（Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE）对肿瘤微环境的重塑作用尤为显著。TACE通过选择性插管至肿瘤供血动脉，将栓塞剂与化疗药物的混合物精准输送至肿瘤组织，一

方面通过栓塞剂阻塞血管，直接切断肿瘤的血液供应，导致肿瘤局部迅速陷入急性缺血、缺氧状态；另一方面，局部高浓度的化疗药物可直接杀伤部分肿瘤细胞，进一步加剧微环境的应激反应。这种急性缺氧应激可激活肿瘤细胞内的缺氧诱导因子-1 α （Hypoxia-Inducible Factor-1 α , HIF-1 α ）信号通路，而HIF-1 α 作为调控缺氧适应性反应的核心转录因子，可通过结合下游靶基因的缺氧反应元件，显著上调多种靶向药物作用靶点的表达水平。例如，HIF-1 α 可直接调控血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）、表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）、血小板衍生生长因子受体（Platelet-Derived Growth Factor Receptor, PDGFR）等基因的转录与表达。其中，VEGF是促进肿瘤血管生成的关键因子，其表达上调可增强抗血管生成靶向药物（如贝伐珠单抗、阿帕替尼）与靶点的结合亲和力；而EGFR表达水平的升高则可提升EGFR-TKI类药物（如吉非替尼、厄洛替尼）对肿瘤细胞的杀伤效率，实现“缺氧诱导靶点上调-靶向药物精准结合”的协同增效机制。TACE导致的缺血缺氧还可诱导肿瘤细胞发生内质网应激，促进未折叠蛋白反应的激活，部分未折叠蛋白可作为肿瘤相关抗原被抗原提呈细胞识别，为后续靶向免疫治疗奠定基础。

射频消融（Radiofrequency Ablation, RFA）、微波消融等热消融技术则通过局部高温实现对肿瘤微环境的重塑，其核心机制在于“热杀伤”与“免疫激活”的双重效应。热消融可在短时间内将肿瘤局部温度提升至60°C以上，通过破坏肿瘤细胞的细胞膜、蛋白质及核酸结构，直接杀伤肿瘤细胞；同时，高温可破坏肿瘤微环境中的免疫抑制细胞，尤其是调节性T细胞（Treg细胞）和M2型肿瘤相关巨噬细胞（TAM）。Treg细胞可通过分泌转化生长因子- β （TGF- β ）、白细胞介素-10（IL-10）等抑制性细胞因子，抑制效应T细胞的增殖与活化，形成免疫抑制屏障；而M2型TAM则可通过促进肿瘤血管生成、抑制免疫细胞浸润等方式促进肿瘤进展。热消融可直接诱导这些免疫抑制细胞凋亡，解除其对机体免疫功能的抑制，同时释放大量肿瘤特异性抗原和损伤相关分子模式（Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs），如钙网蛋白、高迁移率族蛋白B1（HMGB1）等，这些分子可激活树突状细胞，促进其成熟并向淋巴结迁移，进而启动特异性免疫应答，促进效应T细胞向肿瘤组织浸润。此时，联合PD-1/PD-L1抑制剂等免疫靶向药物，增强效应T细胞的杀伤活性，形成“热消融解除免疫抑制+靶向药物激活免疫应答”的强效免疫协同效应，显著提升机体对肿瘤细胞的特异性杀伤能力，甚至可诱导产生“抗肿瘤免疫记忆”，有效抑制肿瘤复发与转移。TACE治疗中，栓塞剂对肿瘤血管的阻塞可导致肿瘤组织缺血坏死，进而破坏细胞外基质的完整性；而热消融技术产生的高温可直接降解胶原蛋白等基质成分，松解致密的基质网络^[9]。

二、靶向药物优化介入治疗效果，抑制肿瘤复发转移

靶向药物可通过全身作用精准杀伤残余肿瘤细胞，与介入治

疗形成局部与全身协同的治疗模式，有效抑制肿瘤复发转移。首先，靶向药物可抑制介入治疗后肿瘤的血管再生。介入治疗（如TACE）后，肿瘤局部缺血缺氧会激活血管再生信号通路，诱导新生血管形成，为残余肿瘤细胞的生长提供营养，导致肿瘤复发。而抗血管生成类靶向药物（如贝伐珠单抗、阿帕替尼等）可特异性阻断VEGF/VEGFR信号通路，抑制新生血管内皮细胞的增殖、迁移与管腔形成，从而阻断残余肿瘤细胞的营养供应，抑制肿瘤复发。其次，靶向药物可直接杀伤介入治疗后残留的肿瘤干细胞（Cancer Stem Cells, CSCs）。肿瘤干细胞是肿瘤发生、发展、复发及转移的根源，其具有强大的自我更新能力和耐药性，常规介入治疗难以将其彻底清除。部分靶向药物（如针对Notch、Wnt等信号通路的抑制剂）可特异性靶向肿瘤干细胞的关键信号通路，抑制其自我更新并诱导其分化或凋亡，从而从根源上降低肿瘤复发风险。此外，靶向药物还可增强介入治疗的肿瘤杀伤范围，药物对于体积较大、形态不规则的肿瘤，介入治疗（如消融治疗）可能因“热沉效应”等因素导致肿瘤边缘残留存活细胞，而靶向药物可通过全身分布到达肿瘤边缘区域，精准杀伤残余细胞，弥补介入治疗的局部局限性，提升整体治疗效果。

三、二者联合逆转肿瘤耐药性，延长治疗有效期

肿瘤耐药性是制约肿瘤治疗疗效的核心瓶颈，也是导致中晚期肿瘤患者治疗失败、生存期缩短的关键因素。无论是单一介入治疗还是靶向治疗，均易诱导肿瘤细胞产生适应性耐药，而二者联合应用可通过多途径协同干预耐药发生的关键环节，有效逆转或延缓耐药性的产生，显著延长治疗有效期。单一介入治疗虽能快速控制局部肿瘤，但肿瘤细胞可通过表型转换、信号通路重塑等方式逃避物理或化学杀伤；单一靶向治疗则因肿瘤细胞的异质性，易出现靶点突变、旁路激活等耐药现象，最终导致治疗失效。联合治疗通过“局部干预+精准靶向”的协同模式，从机制层面互补短板，形成抗耐药的协同效应^[9]。

从耐药机制的核心环节来看，肿瘤细胞主要通过靶点突变、信号通路代偿性激活、药物外排泵过度表达及肿瘤干细胞干性维持等途径产生耐药。其中，信号通路代偿性激活是单一靶向治疗最常见的耐药原因：当靶向药物阻断某一关键驱动通路后，肿瘤细胞可通过激活旁路信号通路（如MET扩增、PI3K/Akt通路异常激活等）维持生存与增殖，从而逃避药物杀伤。而介入治疗可通过物理或化学手段直接破坏肿瘤细胞的信号传导系统，有效抑制旁路通路激活，增强肿瘤细胞对靶向药物的敏感性。以EGFR-TKI耐药的肺腺癌为例，部分患者耐药机制为MET基因扩增，此时单一EGFR-TKI治疗已无法发挥作用，而联合射频消融或微波消融等介入治疗，一方面可通过局部高温直接破坏耐药肿瘤细胞的细胞膜及内部信号分子，直接杀伤耐药细胞；另一方面，高温应激可抑制MET基因的转录与表达，阻断其介导的旁路激活，使耐药细胞重新恢复对EGFR-TKI的敏感性，实现耐药逆转。

此外，介入治疗中的经导管动脉化疗栓塞术（TACE）可通过

抑制药物外排泵功能，提升靶向药物在肿瘤细胞内的蓄积量，延缓耐药性产生。肿瘤细胞表面过度表达的P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白等可主动将进入细胞内的药物排出，降低胞内药物浓度，导致治疗失效。TACE通过将化疗药物与栓塞剂精准递送至肿瘤局部，在肿瘤组织内形成高浓度药物微环境，不仅可直接杀伤肿瘤细胞，还可下调药物外排泵的表达水平：高浓度化疗药物可抑制外排泵基因的启动子活性，减少其蛋白合成；同时，栓塞导致的缺血缺氧微环境可进一步抑制外排泵的功能活性，减少靶向药物的外排。例如，在肝癌治疗中，TACE联合索拉非尼（多激酶抑制剂）时，TACE可显著降低肝癌细胞中P-糖蛋白的表达，使索拉非尼在胞内的蓄积量提升30%以上，显著增强药物杀伤效果，延缓耐药发生。同时，靶向药物可精准清除对介入治疗不敏感的肿瘤细胞亚群，避免耐药克隆形成，与介入治疗形成杀伤互补。介入治疗受治疗范围、肿瘤异质性等影响，难以完全清除所有肿瘤细胞，尤其是对物理/化学杀伤不敏感的肿瘤细胞亚群（如处于静息期的肿瘤细胞、少量远处微转移细胞），这些细胞是后续耐药克隆形成的“源头”^[4]。而靶向药物可通过全身分布，精准识别并杀伤这类具有耐药潜能的细胞亚群：例如，针对肿瘤干细胞关键通路的靶向抑制剂（如Notch抑制

剂）可清除介入治疗后残留的肿瘤干细胞，避免其增殖分化形成耐药肿瘤群体；抗血管生成类靶向药物则可杀伤介入治疗后残留的血管内皮细胞及依赖血管营养的微小转移灶，阻断耐药细胞的生存基础；二者协同实现对肿瘤细胞的“全面清扫”，从源头上减少耐药克隆的形成，延长治疗有效期。

四、结语

肿瘤介入治疗与靶向药物联合应用的协同机制涉及肿瘤微环境重塑、药物递送效率提升、肿瘤细胞杀伤互补及抗耐药性增强等多个维度，二者通过局部与全身协同、物理/化学杀伤与精准靶向杀伤结合的模式，显著提升了肿瘤治疗效果，为中晚期肿瘤患者提供了更优的治疗选择。然而目前关于二者协同机制的研究仍存在诸多不足，例如不同介入治疗方式与不同类型靶向药物的协同特异性机制尚未完全阐明，联合治疗的最佳时机、剂量与疗程缺乏统一标准等。未来的研究应继而深入探索二者协同作用的分子机制，明确不同肿瘤类型、不同临床分期下的最优联合治疗方案，同时结合基因检测、影像组学等精准医学技术，实现联合治疗的个体化优化，进一步改善肿瘤患者的预后。

参考文献

- [1] 吴卓琼, 陈蕾. 分析靶向药物加免疫治疗联合介入治疗方案对原发性肝癌患者的治疗效果 [J]. 当代医药论丛, 2024, 22(28).
- [2] 张恩慧. PD-1 抑制剂联合靶向药物及介入治疗中晚期肝癌的疗效及安全性分析 [D]. 新疆医科大学 [2025-12-23].
- [3] 王坤, 赵思阳, 华向东. 原发性肝癌合并肺转移转化治疗 1 例 [J]. 中国临床案例成果数据库, 2024, 06(01).
- [4] 王斯炯, 庞月琴, 宋浩, 等. 基于网络药理学探讨治疗甲状腺癌的靶向药物 [J]. Advances in Clinical Medicine, 2024, 14.