中国农业大学学报 2026,31(12):26-37
Journal of China Agricultural University http://zgnydxxb.ijournals.cn

吴雨虹,昝依依,李文芳,周聪杰,马玉辉,李靖,李海. 马黑色素瘤治疗研究进展[J]. 中国农业大学学报,2026,31(12):26-37.
WU Yuhong,ZAN Yiyi,LI Wenfang,ZHOU Congjie,MA Yuhui,LI Jing,LI Hai. Research progress in the treatment of equine melanoma[J]. *Journal of China Agricultural University*,2026,31(12):26-37.
DOI: 10.11841/j.issn.1007-4333.2026.12.03

马黑色素瘤治疗研究进展

吴雨虹[1,2,3] 昝依依[2,3] 李文芳[4] 周聪杰[4] 马玉辉[1] 李 靖[1,2,4*] 李 海[1,5*]

(1. 国家级博士后工作站,昭苏县西域马业有限责任公司,新疆 伊犁 835600;
2. 中国农业大学 动物医学院,北京 100193;
3. 北京中农大动物医院有限公司,北京 100193;
4. 中国农业大学 动物医学院-东方马都教学马医院,天津 301700;
5. 昭苏县畜牧兽医发展中心,新疆 伊犁 835600)

摘 要 黑色素瘤是马常见的皮肤肿瘤之一,主要发生于灰毛马,部分病灶可出现局部浸润或远处转移,影响马匹正常功能和动物福利。本文综述马黑色素细胞肿瘤的分类、诊断与分期,以及外科治疗、局部消融与能量介导治疗、局部药物治疗、免疫治疗和分子靶向治疗的研究进展。现有研究表明,外科切除仍是局限且可完整切除病灶的首选治疗,局部顺铂是临床常用的局部药物治疗方法;激光、冷冻、电穿孔、放射治疗、天然来源候选药物及免疫治疗多处于临床探索阶段;分子靶向治疗仍以体外试验和机制研究为主,TIGIT、CTLA-4及肿瘤代谢等研究主要提供比较肿瘤学参考。目前相关研究仍存在临床疗效评价标准不统一、临床研究规模较小、长期随访资料不足及系统性治疗手段有限等问题。未来应统一临床研究和疗效评价标准,开展多中心前瞻性研究和长期随访,深入研究肿瘤发生发展的分子机制及免疫微环境,推进免疫治疗和分子靶向治疗的临床研究,为马黑色素瘤的规范化诊疗提供参考。

关键词 马;黑色素瘤;局部治疗;化学疗法;免疫治疗;比较肿瘤学

中图分类号 S8 **文章编号** 1007-4333(2026)12-0026-12 **文献标志码** A

Research progress in the treatment of equine melanoma

WU Yuhong[1,2,3], ZAN Yiyi[2,3], LI Wenfang[4], ZHOU Congjie[4], MA Yuhui[1], LI Jing[1,2,4*], LI Hai[1,5*]

(1. National Postdoctoral Research Workstation, Zhaosu Xiyu Horse Industry Co., Ltd., Yili 835600, China;
2. College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China;
3. Beijing Zhongnongda Veterinary Hospital Co., Ltd., Beijing 100193, China;
4. Dongfangmadu Equine Teaching Hospital, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Tianjin 301700, China;
5. Zhaosu County Animal Husbandry and Veterinary Development Center, Yili 835600, China)

Abstract Melanoma is one of the most common skin tumors in horses and occurs predominantly in grey horses. Some lesions may exhibit local invasion or distant metastasis, thereby impairing normal function and animal welfare. This review summarizes advances in the classification, diagnosis, and staging of equine melanocytic neoplasms, as well as surgical treatment, local ablative and energy-based therapies, local pharmacological treatment, immunotherapy, and molecular targeted therapy. Current evidence indicates that surgical excision

收稿日期:2026-07-13;接受日期:2026-08-20
基金项目:伊犁哈萨克自治州科技计划项目(YJC2024A04);中国农业大学动物医院人才基金项目(1051-2224003)
第一作者:吴雨虹(ORCID:0009-0000-4850-4177),副教授,主要从事马临床医学研究,E-mail:wyh999@cau.edu.cn
通讯作者:李靖(ORCID:0000-0002-1361-4525),教授,主要从事马临床医学研究,E-mail:jlivet@cau.edu.cn
李海(ORCID:0009-0000-1157-6863),正高级畜牧师,主要从事草食动物疾病防控研究,E-mail:472649154@qq.com

remains the treatment of choice for localized lesions amenable to complete removal, while local cisplatin therapy is commonly used in clinical practice. Laser ablation, cryotherapy, electroporation, radiotherapy, naturally derived candidate agents, and immunotherapy remain largely investigational. Molecular targeted therapy is currently limited to i*n vitro* and mechanistic studies, whereas research on TIGIT, CTLA-4, and tumor metabolism primarily provides insights from comparative oncology. Major limitations of the available studies include a lack of standardized criteria for evaluating clinical responses, small sample sizes, insufficient long-term follow-up, and limited systemic treatment options. Future studies should standardize clinical research protocols and response criteria, conduct multicenter prospective studies with long-term follow-up, further investigate the molecular mechanisms and immune microenvironment of tumor development and progression, and promote clinical research on immunotherapy and molecular targeted therapy. These efforts may provide a basis for the standardized diagnosis and treatment of equine melanoma.

Keywords　equine melanoma; local therapy; chemotherapy; immunotherapy; comparative oncology

黑色素瘤是马常见的皮肤肿瘤之一，约占马皮肤肿瘤的15%，主要发生于灰毛马，常见部位包括尾根、肛周、会阴部及外生殖器等[1-2]。灰毛马黑色素瘤的患病率随年龄增长而升高，15岁以上灰毛马的患病率可超过70%[3]。多数病灶早期生长缓慢，但部分病例可随病程进展出现多发融合、局部浸润或远处转移，并可影响排便、排尿、运动等功能及动物福利[2,4]。因此，准确判断肿瘤类型、疾病范围及进展程度，是制定治疗方案和评价预后的重要基础。

目前，马黑色素瘤的治疗仍以局部控制为主，外科切除和局部铂类药物治疗已有较多马临床应用资料，但对于多发、广泛浸润或转移性病变，尚缺乏疗效明确的系统性治疗手段[2,5]。近年来，激光、冷冻、电穿孔、放射治疗、天然来源候选药物及DNA免疫治疗等方法已在马黑色素瘤中开展不同程度的临床探索[2,6-11]，但相关资料多来自病例报告或小样本研究。在分子靶向治疗方面，现有马黑色素瘤研究主要限于信号通路及药物反应的体外研究[12-13]；TIGIT和CTLA-4等候选靶点主要依据人黑色素瘤研究提出，肿瘤代谢仅有马组织水平的初步研究，目前相关结果主要为马黑色素瘤研究提供比较肿瘤学和机制研究参考[14-18]。不同治疗方法的研究基础和应用阶段差异较大，加之临床疗效评价及随访方法尚未统一，限制了研究结果的比较和临床推广。

本文就马黑色素细胞肿瘤的分类、诊断与分期，以及外科治疗、局部消融与能量介导治疗、局部药物治疗、免疫治疗和分子靶向治疗的研究进展进行综述，分析不同治疗方法的适用范围、主要优势及局限，并对当前研究中存在的问题和今后的研究方向进行讨论，以期为马黑色素瘤的临床诊疗及相关研究提供参考。

1　马黑色素细胞肿瘤的分类、诊断与分期

马黑色素细胞肿瘤的传统分类主要依据临床表现和组织病理学特征，包括黑色素细胞痣、真皮黑色素瘤、真皮黑色素瘤病和间变性恶性黑色素瘤[19]。黑色素细胞痣（Melanocytic naevus，亦称melanocytoma）多见于6岁以下的青年马，可发生于各种毛色，通常为孤立性浅表肿块，生物学行为多为良性[19]。真皮黑色素瘤（Dermal melanoma）主要见于成年灰毛马，常表现为尾腹侧、肛周、会阴部、外生殖器、眼周或唇周的一个或数个彼此不融合的真皮肿块[2]，多数病灶进展缓慢，但部分病例可发生局部浸润或转移[19]。真皮黑色素瘤病（Dermal melanomatosis）多见于老年灰毛马，以多发、融合及体积较大的肿块为特征，病程进展后可出现溃疡、邻近组织浸润及内脏转移[2]。真皮黑色素瘤与真皮黑色素瘤病在组织学特征上较为相似，临床上主要依据病灶数量、融合程度及疾病进展情况加以区分。现有研究认为，二者可能代表灰毛马黑色素细胞肿瘤连续演进过程中的不同阶段，而非相互独立的疾病类型[5]。间变性恶性黑色素瘤（Anaplastic malignant melanoma）较为罕见，多发生于老年非灰毛马，通常生长迅速、浸润性强并较早发生转移[19]。在诊断方面，研究重点已由病灶识别逐步转向肿瘤负荷、局部浸润及转移风险的综合评估。临床检查应系统记录肿瘤数量、最大直径、解剖位置、增长速度、融合与溃疡情况，以及对排便、排尿、呼吸、视力或运动功能的影响。对于疑似深部浸润或转移的病例，可根据病灶部位和临床需要选择直肠检查、超声或内镜检查，CT可用于评价头部或其他深部

病灶的分布及其与邻近结构的关系，并应结合区域淋巴结及胸、腹腔器官检查评价疾病范围[2,4,20]。目前，组织活检和组织病理学检查仍是确诊的主要依据；PNL2、S100和HMB-45等免疫组织化学标志物可辅助确认肿瘤的黑色素细胞来源，但不能单独用于判定其生物学行为或转移风险[21-22]。肿瘤短期内明显增大、多发结节逐渐融合、表面溃疡、与深部组织固定或侵犯邻近结构，均提示疾病可能发生进展。肿瘤可经淋巴或血行途径转移，区域淋巴结较为常见，肝、脾、肺及中枢神经系统等也可受累[2,4,19]。灰毛马黑色素瘤通常进展缓慢，但不能因此视为良性病变，部分病例可在经历较长病程后出现局部浸润或远处转移。相比之下，非灰毛马发生的间变性恶性黑色素瘤较为少见，但通常生长较快，且具有较强的侵袭和转移倾向[4,19]。

目前马黑色素瘤尚无经多中心前瞻性研究验证的统一分期标准。既往研究多依据病灶数量、大小、增长速度、融合程度和转移情况进行临床分期，其中，Moore等[5]提出的灰毛马恶性黑色素瘤分期体系应用较为广泛。表1列出该体系及其适用边界。

表1 灰毛马恶性黑色素瘤的临床分期[5]

Table 1 Clinical staging system for equine malignant melanoma in grey horses[5]

分期 Stage	肿瘤数量 Number of tumors	肿瘤直径/cm Tumor diameter	生长速度 Growth rate	扩散 Dissemination
I期 Stage I	1	＜2	生长缓慢或静止，数月至数年内直径保持稳定	无
II期 Stage II	≥2	＜2	生长缓慢或静止，数月至数年内直径保持稳定	无
III期 Stage III	≥2	＜4	生长缓慢，数月至数年内肿瘤大小变化≤25%	扩散
IV期 Stage IV	≥2	＞4	生长迅速，数周至数月内肿瘤大小变化＞25%	扩散

注：该分期体系由Moore等[5]提出，主要用于规范病例记录、评价疾病进展和比较治疗结果，不属于国际统一的标准分期体系。

Note: This staging system was proposed by Moore *et al*[5]. It is primarily intended to standardize case recording, assess disease progression, and facilitate comparison of treatment outcomes. It should not be regarded as an internationally standardized staging system.

2 马黑色素瘤治疗技术研究进展

马黑色素瘤现有治疗主要以控制局部病灶、缓解功能障碍和维持动物福利为目标，尚缺乏疗效明确的系统性治疗手段[2,5]。外科切除是局限且可完整切除病灶的首选治疗，近年来已拓展应用于部分大型、融合性及复杂解剖部位病灶，但无法控制多发、广泛浸润或远处扩散的病变[23-24]。局部消融与能量介导治疗主要用于浅表、切除受限或邻近重要结构的局限性病灶，目前多处于临床探索阶段，尚未形成标准化应用方案[6-8,25-32]。局部药物治疗适用于可触及的局限性病灶或作为外科切除术后辅助治疗，其中铂类药物的临床研究相对较多，其他候选药物尚需进一步验证[9,33-37]。在马黑色素瘤系统性疗法方面，免疫治疗已在多发或难以切除的病例中开展探索应用，但不同研究的疗效尚不一致[10-11,38-41]；免疫检查点阻断和分子靶向治疗主要处于体外或机制研究阶段，部分候选靶点主要来源于比较肿瘤学研究，尚未形成可供马临床应用的方案[12-18,42-43]。各类治疗方法的研究现状、适用范围及主要优势与局限性见表2和表3。

2.1 外科治疗

外科切除能够迅速降低肿瘤负荷并获得组织病理学诊断，是边界清晰且可获得完整切缘病灶的首选治疗方式，也是目前临床常用疗法[19,23-24,44-45]。术前应评估病灶大小、数量及其与周围组织的关系[19]。

近年来，马黑色素瘤外科治疗已由小型、局限性病灶逐步拓展至大型、融合性病灶以及肛周、会阴和直肠周围等解剖结构复杂的病灶。Groom等[23]回顾性分析了38匹至少存在1个直径≥4 cm黑色素细胞肿瘤的灰毛马，随访期内未见切除部位肿瘤再生长，但50%的患马出现其他部位病灶持续生长或新发，提示外科切除可获得较好的局部控制，但难以控制多发性病变的整体进展。Robert等[24]报道了20匹患马在站立镇静和硬膜外麻醉下接受广泛肛周黑色素瘤切除，中位随访11.8个月，仅1匹在肛周出现新发病灶，但部分患马出现术后疼痛、排粪困难等并发症。Haegeman等[44]对50匹接受广泛肛周黑色素瘤切除的患马进行随访，结果显示44匹（88%）临床症状改善，6匹（12%）发

生复发，15匹（30%）出现术后并发症。Somm等[45]报道了11匹患马接受广泛肛周或会阴黑色素瘤切除及肛门重建的临床结果，随访5～25个月未见局部复发或粪便失禁，但9匹发生切口裂开。

现有研究表明，马黑色素瘤外科治疗已由小型、局限性病灶逐步拓展至部分大型、融合性及复杂解剖部位病灶，并可在合理选择病例的基础上取得局部控制、缓解临床症状和改善受累部位功能。然而，外科治疗的作用仍以局部控制为主：多发或广泛浸润性病变通常难以完整切除，肛周、会阴等部位手术可能形成较大创面，并伴有术后疼痛、排粪困难、切口裂开、感染及创面愈合延迟等风险；切除局部病灶也不能阻止其他部位病灶新发或进展。此外，现有证据主要来自回顾性病例系列，尚缺乏前瞻性对照研究和标准化长期随访研究，外科治疗对复发、转移及长期生存的影响仍有待进一步评价。因此，对于局限且有望完整切除的病灶，外科治疗仍是首选；对于大型、多发或复杂部位病灶，则应综合病灶数量和分布、解剖位置、完整切除的可行性、功能保留需求及围手术期管理条件进行个体化评估。

2.2　局部消融与能量介导治疗

近年来，马黑色素瘤的局部消融与能量介导治疗已由激光和冷冻治疗逐步拓展至电穿孔及放射治疗，主要通过光热、低温、电场或电离辐射直接破坏肿瘤组织[6-8,25-31]。此类方法主要在浅表、切除受限或邻近重要解剖结构的局限性病灶中，也可作为外科切除后的辅助治疗。现有临床研究多为病例报告或小样本研究，其适用范围、治疗参数及远期疗效尚未形成统一标准，临床选择应综合考虑病灶大小和深度、解剖位置、周围组织保护要求及设备条件[6-7,28,30-31]。

2.2.1　激光光热消融

激光可通过光热效应实现组织切割、凝固和消融，具有术中止血及减少周围组织牵拉等特点。CO_2激光波长为10.6 μm，其能量易被组织中的水分吸收，组织穿透相对较浅，理论上适合眼睑、口唇及外生殖器等需要精细操作部位[2]。部分研究还建议在常规手术切除后使用CO_2激光处理创缘，以减少残余肿瘤细胞存活风险，但目前有关CO_2激光治疗马黑色素瘤的直接临床资料较少，其对切缘残留肿瘤组织和局部复发的控制作用尚未得到充分验证[2]。Matyjaszek等[6]开展了980 nm二极管激光消融马真皮黑色素瘤的临床探索，提示该方法可在站立镇静条件下用于部分小型浅表病灶，并具有一定的凝血和局部消融作用。激光治疗的局限性在于消融边界和深度不易通过肉眼准确判断，也不能获得完整的切除标本。其疗效还受病灶大小和深度、能量参数、设备性能及术者经验等因素影响。此外，现有研究病例数较少，其适用范围及远期疗效仍有待进一步评价。临床应用需结合病灶大小、深度和解剖位置审慎选择，总体仍处于临床探索阶段。

2.2.2　冷冻治疗

冷冻治疗主要通过液氮等低温介质使肿瘤组织发生冰晶形成、细胞膜损伤和局部微循环障碍，进而引起肿瘤细胞坏死[25]。冷冻损伤还可能促进肿瘤抗原释放并产生局部免疫效应，但相关机制在马黑色素瘤中的作用尚未得到充分验证[25]。在马医临床中冷冻疗法应用广泛，但冷冻治疗的研究较少，在马黑色素瘤中的直接临床资料主要来自与外科手术联合应用的病例报告。Pigatto等[26]在切除1例马结膜黑色素瘤后，采用液氮对术区及邻近结膜进行冷冻处理，术后随访24个月未见复发，提示该方法在眼部等切除范围受限部位可能具有辅助治疗价值。然而，该研究仅为单病例报告，且采用联合治疗，尚不能单独评价冷冻治疗的临床疗效。现有资料亦不足以支持将冷冻治疗作为小型浅表马黑色素瘤的独立治疗方法，目前仍处于临床探索阶段。

2.2.3　电穿孔治疗

电穿孔（Electroporation）是利用电脉冲暂时或永久改变细胞膜通透性的局部治疗技术，临床主要包括不可逆电穿孔（Irreversible electroporation，IRE）、钙电穿孔（Calcium electroporation）及电化学治疗（Electrochemotherapy，ECT）[7,27-29,32]。电穿孔疗法主要优势在于局部作用较强，并可根据脉冲参数直接诱导肿瘤细胞死亡，或促进钙离子和化疗药物进入细胞，从而增强局部治疗效果[7,27-29,32]。电穿孔以非热性细胞膜损伤为主，对胶原支架及周围组织结构的影响相对较小，在邻近重要解剖结构的病灶中具有一定应用潜力[27-28]。

IRE通过高压电脉冲形成不可逆膜孔并诱导细胞死亡[27]。Fesmire等[7,28]在6匹马32个自发性黑

色素瘤病灶中开展探索性研究，单次治疗后部分肿瘤体积明显缩小，且纳秒脉冲方案可在站立、清醒或镇静条件下实施，初步表明技术可行性。然而，现有研究病例数较少，随访时间仅为43～85 d，尚不足以评价其远期疗效及与外科治疗相比的优势。IRE目前仍处于临床探索阶段，其在邻近重要结构或常规切除困难病灶中的应用价值尚需进一步研究。

钙电穿孔利用可逆性电穿孔促进钙离子进入肿瘤细胞，通过细胞能量耗竭和线粒体功能障碍诱导细胞死亡。Galant等[29]采用瘤内注射氯化钙联合电脉冲的方法治疗马自发性皮肤肿瘤，结果显示治疗区域出现局部肿瘤组织坏死，初步证实了该方法在马皮肤肿瘤中的作用。由于现有研究并非针对马黑色素瘤，且不同设备、电极和脉冲参数的治疗效果尚需进一步验证，目前尚不能据此评价其治疗马黑色素瘤的临床疗效。就马黑色素瘤而言，钙电穿孔仍处于临床前研究阶段，尚不具备常规临床应用依据。

2.2.4 放射治疗

放射治疗主要适用于无法完全切除或解剖位置特殊的黑色素瘤，其优势在于可保留周围组织结构和功能[8,30-31]。根据放射源与病灶的位置关系，可分为近距离放疗和外照射放疗。其主要缺点在于需要多次全身麻醉，治疗费用较高，且可能出现放射性皮炎、纤维化及白内障等不良反应[30-31]。放射治疗在马黑色素瘤中的直接临床证据仍较有限，目前处于临床探索阶段。近距离放疗通过将放射源直接植入肿瘤内部或周围组织实现高剂量局部照射[31]。铱-192是目前应用最广泛的放射源之一。外照射放疗通过直线加速器从体外照射肿瘤组织，可用于较大范围病灶治疗。电子近距离放疗（Electronic brachytherapy）采用小型低能X射线源在病灶近距离实施照射，不需要使用放射性同位素，具有设备小、辐射暴露较低等特点[8]。Bradley等[8]报道采用电子近距离放疗治疗1例马黑色素瘤，初步表明该技术在马肿瘤中的实施具有可行性。然而现有研究少，尚不足以评价其治疗马黑色素瘤的适用范围、远期疗效和不良反应。

2.3 局部药物治疗

马黑色素瘤的局部药物治疗主要包括瘤内注射、术区植入和局部外用等给药方式，其优势在于可提高肿瘤局部药物浓度并减少全身药物暴露。此类方法主要用于可触及的局限性病灶，或作为外科切除后的辅助治疗[2,9,33-36]。现有研究主要涉及铂类药物及天然来源候选药物，不同药物的临床研究基础和应用阶段存在较大差异[9,33-37]。相关研究有助于拓展马黑色素瘤候选药物的范围，也可为人黑色素瘤新型治疗策略的机制研究、临床前评价及后续临床试验设计提供参考[37,46-49]。

2.3.1 铂类局部化疗

顺铂（Cisplatin）是目前马皮肤肿瘤治疗中应用较广泛的化疗药物之一。其主要通过与DNA形成交联，抑制DNA复制和转录，从而诱导肿瘤细胞死亡。临床常采用瘤内注射顺铂乳剂或植入含顺铂的可降解药物珠，含顺铂的可降解药物珠则可在植入部位持续释放药物[33-34]。Theon等[33]回顾分析了573匹马属动物的630个皮肤肿瘤，其中包括16个黑色素瘤接受瘤内顺铂治疗，但病例的肿瘤分期、既往治疗以及术后残留情况并不一致。经过1个疗程治疗后，黑色素瘤的4年局部控制率为81%。Hewes等[34]在手术切除肿瘤后使用含顺铂的可降解药物珠治疗59匹马的皮肤肿瘤，其中14例为黑色素瘤，13例黑色素瘤在治疗后2年内未见局部复发。上述结果反映的是包含单独用药和术后辅助用药在内的瘤内顺铂治疗结果，不能完全视为顺铂单独治疗的疗效。

局部顺铂治疗已有相对较多的马黑色素瘤病例和长期随访资料，给药方法较为成熟，是目前临床常用的局部药物治疗方法。其主要局限是局部药物分布范围有限，对体积较大、深部浸润、多发或远处转移病变的控制作用不足；瘤内注射通常需要重复治疗，且第3次和第4次治疗后局部反应发生率和严重程度可能增加[33]。局部用药还可能引起炎症、组织坏死及创面愈合延迟。顺铂属于细胞毒性药物，配制、给药和医疗废物处理过程中应采取职业防护措施[33]。

2.3.2 天然来源药物

近年来，部分在人肿瘤研究中显示抗肿瘤活性的天然来源候选药物，如桦木酸及其衍生物、tigilanol tiglate和Amblyomin-X，已逐步用于马黑色素瘤的比较肿瘤学研究，相关证据涵盖体外试验、小样本临床研究和肿瘤模型研究[9,35-37,46-49]。

NVX-207是桦木酸（Betulinic acid）的衍生物，

表 2　马黑色素瘤局部治疗方式研究进展

Table 2　Advances in local treatment modalities for equine melanoma

治疗方式 Treatment	研究类型 Evidence	应用阶段 Clinical stage	主要适用情境 Indications	局限性 Limitation
外科切除 Surgical excision	两项回顾性病例系列[23-24,44-45]	临床常用	局限、可完整切除病灶	切缘不足可复发；麻醉风险；出血、疼痛与创口并发症
局部顺铂 Local cisplatin	两项大型回顾性病例系列（含多种马属动物皮肤肿瘤）[33-34]	临床常用/辅助	可触及病灶或不完全切除后	局部坏死；潜在肾毒性
激光 Laser ablation	7 匹马、51 个病灶的回顾性病例系列[6]	临床探索	厚度≤1 cm、边界相对清楚的浅表真皮黑色素瘤	较厚或深部病灶可能消融不完全，长期随访资料有限，复发情况尚不明确
冷冻 Cryotherapy	病例报告[26]	临床探索	结膜等浅表或特殊解剖部位病灶；可作为手术切除无法获得充分切缘时的辅助疗法	证据限于单病例和联合治疗，无法独立评价冷冻疗效；冷冻范围和深度难以精确控制；可能引起疼痛、肿胀、组织坏死、色素脱失及愈合延迟；长期随访资料有限，复发情况尚不明确
放射治疗 Radiotherapy	病例报告及其他马肿瘤的间接证据[8,30-31]	临床探索	切缘受限、眼周或难切除病灶	设备昂贵；多次麻醉；皮炎、纤维化、白内障
不可逆电穿孔 IRE	小样本探索性病例系列[7,28]	临床探索	邻近重要结构的局部病灶	参数和电极依赖；设备与培训要求高；长期随访资料有限，复发情况尚不明确
钙电穿孔 Calcium electroporation	马其他皮肤肿瘤小样本探索性研究[29]	临床前	仅研究条件下	未证实马黑色素瘤疗效；局部炎症和坏死
NVX-207/桦木酸 NVX-207/Betulinic acid	体外、体内安全性及 18 匹马探索性研究[35-36]	临床探索	仅限研究条件或严格随访的探索性病例	起效慢、个体差异；长期随访资料有限，复发情况尚不明确
Tigilanol tiglate（TT）	小样本多中心探索性临床研究[9]	临床探索	可进行瘤内注射的局限性皮肤病灶	预期局部炎症、坏死、疼痛和创面管理
Amblyomin-X	马黑色素瘤模型的早期临床前研究[37]	临床前	仅限临床前研究	缺乏临床剂量、安全性和疗效

注："临床常用"指已在马临床中多次应用，并有相对较多的病例资料支持；"临床探索"指现有证据主要来自小样本病例系列、单病例报告或尚未标准化的治疗方案；"临床前"指相关证据主要来自体外试验、作用机制研究或其他肿瘤类型的研究。表 3 同。

Note："Common clinical use" refers to treatments that have been repeatedly applied in equine clinical practice and are supported by a relatively substantial body of clinical case data. "Clinical investigation" refers to treatments for which the available evidence is mainly derived from small case series, individual case reports, or non-standardized treatment protocols. "Preclinical" refers to treatments supported primarily by in vitro studies, mechanistic investigations, or studies of other tumor types. The same as Table 3.

可通过影响线粒体功能和诱导细胞凋亡产生抗肿瘤作用[35,46-47]。Liebscher 等[35]的体外研究表明，桦木酸及 NVX-207 可抑制灰毛马黑色素瘤细胞生长；在 2 匹马开展的初步安全性试验中，局部用药具有较好的耐受性。Weber 等[36]在 18 匹患有早期皮肤黑色素细胞肿瘤的马中开展随机、双盲、安慰剂对照研究，分别局部应用 1% 桦木酸、1% NVX-207 或安慰剂，每日 2 次，连续 91 d。结果显示，桦木酸组自第 80 天起肿瘤体积较安慰剂组显著降低，而 NVX-207 组与安慰剂组之间的差异未达到统计学显著水平。该研究初步表明局部应用桦木酸具有一定作用，但病例数较少、观察时间有限，桦木酸及 NVX-207 治疗马黑色素瘤仍处于临床探索阶段，尚不具备常规应用依据。

Tigilanol tiglate（TT）是一种来源于澳大利亚热带雨林植物的蛋白激酶C激活剂，可引起肿瘤局部炎症反应、血管损伤和组织坏死[9,48]。Labens等[9]在非对照性前瞻性多中心研究中对97个马皮肤黑色素瘤进行瘤内TT治疗，74%的病灶达到完全消退，61%的病灶在末次治疗后中位247 d时仍保持完全临床缓解。治疗效果与病灶初始体积和解剖位置有关。瘤内TT治疗后局部炎症、组织脱落及创面管理是临床应用中需要考虑的问题。该研究未设置对照组，且不同病灶的治疗反应存在差异，TT治疗马黑色素瘤目前仍处于临床探索阶段，其适用范围及远期疗效尚需进一步评价。

Amblyomin-X是来源于蜱唾液腺蛋白的重组蛋白，可通过诱导细胞应激和凋亡等途径产生抗肿瘤作用[37,49]。Lichtenstein等[37]在马黑色素瘤模型中发现，Amblyomin-X治疗后肿瘤体积减小，并伴随内质网和线粒体应激、细胞凋亡及肿瘤免疫微环境变化。该药物尚未建立马黑色素瘤的临床给药方案，也缺乏临床安全性和长期疗效资料。因此，Amblyomin-X治疗马黑色素瘤目前仍处于临床前研究阶段。从比较肿瘤学角度看，桦木酸和Amblyomin-X在人、马黑色素瘤中均表现出与细胞凋亡、细胞应激及免疫微环境调节相关的抗肿瘤作用，跨物种比较有助于补充其作用机制研究。此外，TT已进入人晚期实体瘤I期临床研究，其在马皮肤黑色素瘤中的应用可为瘤内给药、局部疗效评价、创面管理和安全性监测提供自发性大动物资料[37,46-49]。

2.4 免疫治疗

马黑色素瘤免疫治疗主要通过增强肿瘤抗原识别、促进效应免疫细胞活化或阻断肿瘤免疫抑制通路发挥作用。对于多发、难以切除或转移性病变，诱导系统性抗肿瘤免疫反应具有潜在意义。目前研究涉及人源酪氨酸酶DNA疫苗、IL-12/IL-18 DNA免疫治疗、自体肿瘤疫苗及PD-1/PD-L1通路阻断等方法[10-11,38-43]。其中，DNA疫苗和自体肿瘤疫苗已开展临床研究，但相关资料主要来自小样本病例系列、回顾性研究或安全性研究，仍处于临床探索阶段；PD-1/PD-L1通路阻断仅有组织表达和体外功能研究支持，尚处于临床前研究阶段。

2.4.1 酪氨酸酶DNA疫苗

酪氨酸酶是黑色素合成的关键限速酶，也是黑色素瘤相关分化抗原。人源酪氨酸酶与马同源蛋白具有一定序列差异，采用编码人源酪氨酸酶的异种DNA疫苗治疗马黑色素瘤的潜在优势在于可通过异种抗原诱导针对马黑色素瘤相关抗原的全身性免疫反应[10,38-40]。但目前马临床研究尚未一致证实其特异性免疫应答和抑瘤作用。

Halliwell等[10]报道了4匹接受人源酪氨酸酶DNA疫苗治疗的眼内黑色素瘤患马，其中2匹肿瘤继续进展，1匹双侧病灶表现不同，另1匹溃疡发生频率和严重程度降低，但未获得一致的肿瘤缩小结果。Mählmann等[39]评价了人源酪氨酸酶DNA疫苗在马黑色素瘤联合免疫方案中的作用。治疗至第120天，加入人源酪氨酸酶载体未进一步增强肿瘤抑制作用，亦未检测到针对人源酪氨酸酶的细胞免疫或体液免疫应答。Brunner等[40]回顾分析了8匹接受人源酪氨酸酶疫苗治疗的患马，其中4匹出现肿瘤生长减缓或稳定，但仅1匹出现病灶缩小；其余4匹中，3匹病灶无明显变化，1匹生长加快。4匹患马出现疫苗相关不良反应，其中3匹为轻度，1匹为中至重度。上述研究表明，部分患马在接种后可能出现病灶生长减缓或稳定，但现有研究病例数较少，病例类型、给药方案、疗效评价方法及随访时间不一致，尚不能确定其肿瘤缓解率和远期疗效。人源酪氨酸酶DNA疫苗目前仍处于临床探索阶段，尚不具备常规临床应用依据[10,39-40]。

2.4.2 IL-12/IL-18 DNA免疫治疗

白细胞介素-12（Interleukin-12，IL-12）和白细胞介素-18（Interleukin-18，IL-18）可促进Th1型免疫反应，并参与CD8+T细胞和自然杀伤细胞的活化。IL-12/IL-18 DNA载体治疗主要采用瘤内给药的方式，与全身应用相比，优势在于在增强局部免疫刺激的同时减少全身药物暴露及相关不良反应，并可能通过激活效应免疫细胞影响未处理病灶[11]。Müller等[11]在26匹患有转移性黑色素瘤的灰毛马中开展随机、双盲、安慰剂对照研究，分别向病灶内注射编码IL-12、IL-18或不编码细胞因子的对照质粒。结果显示，IL-12组和IL-18组的处理病灶均出现显著缩小，而对照组病灶在研究期间继续生长；治疗组10个接受组织学检查的病灶中有7个出现瘤周或瘤内炎性细胞浸润，对照组6个病灶中仅1个出现相应改变。研究期间治疗耐受性较好。该研究初步表明IL-12和IL-18质粒瘤内治疗可对

马黑色素瘤产生局部抑瘤作用。但研究病例数和观察时间仍有限，目前仍处于临床探索阶段，其远期疗效和适用范围尚需进一步评价。

2.4.3 *自体肿瘤疫苗*

自体肿瘤疫苗利用患马自身肿瘤组织，经体外处理并加入佐剂后重新接种，以诱导针对个体肿瘤抗原的免疫反应。其主要优势在于疫苗抗原来源于患马自身肿瘤，能够包含多种个体化肿瘤抗原；但疫苗制备需要获得足量肿瘤组织，其质量还可能受到组织保存、加工方法和佐剂选择等因素影响。Greenberg等[41]回顾分析了41匹接受自体肿瘤疫苗治疗的马，共涉及252次疫苗接种。4匹患马报告了7次不良事件，占全部接种次数的1.6%，且均为轻度反应，初步表明该疫苗在马临床应用中的耐受性较好。然而，该研究纳入了不同类型的马实体肿瘤，主要评价疫苗安全性，未对马黑色素瘤的肿瘤缓解、复发或生存结局进行系统分析。因此，该研究不能作为自体肿瘤疫苗治疗马黑色素瘤有效性的直接证据。自体肿瘤疫苗用于马黑色素瘤仍处于临床探索阶段。目前已获得的资料主要支持其安全性，尚需进一步明确疫苗制备标准、接种程序及其对肿瘤控制和长期结局的影响。

2.4.4 *免疫检查点抑制剂*

PD-1/PD-L1通路可抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫反应，是人黑色素瘤免疫治疗的重要靶点。PD-1/PD-L1抑制剂已显著改善部分人黑色素瘤患者的临床结局[15]。开展马黑色素瘤免疫检查点阻断研究，不仅有助于探索多发或转移性马黑色素瘤的系统性治疗方法，还可通过比较肿瘤学分析人、马黑色素瘤在免疫逃逸、治疗反应和耐药机制等方面的共同特征，为人黑色素瘤疗效预测标志物筛选及耐药研究提供补充资料。

Ganbaatar等[42]证实马恶性黑色素瘤细胞表达PD-L1，并发现体外应用抗PD-L1单克隆抗体可部分恢复T细胞增殖和细胞因子反应。Pimenta等[43]对77个马黑色素细胞肿瘤进行免疫组织化学检测，59.7%的肿瘤中PD-L1阳性细胞比例超过50%；在38个恶性肿瘤中，24个肿瘤的PD-L1阳性细胞比例超过50%。上述研究证实了PD-L1在马黑色素细胞肿瘤中的表达，并为阻断该通路提供了体外研究依据。

PD-1/PD-L1通路阻断的潜在优势在于能够解除肿瘤对T细胞免疫反应的抑制，并可能对多发或转移性病变产生全身性作用。然而，PD-L1表达并不能直接证明患马能够从通路阻断治疗中获益。目前尚无抗PD-1或抗PD-L1抗体治疗马黑色素瘤的临床试验，也缺乏推荐剂量、药代动力学、临床疗效和免疫相关不良反应等资料。因此，PD-1/PD-L1通路阻断治疗马黑色素瘤目前仍处于临床前研究阶段，尚不具备临床应用依据。

2.5 分子靶向治疗的临床前研究与比较肿瘤学启示

分子靶向治疗主要通过干预肿瘤细胞异常激活的信号通路或相关分子，抑制肿瘤细胞增殖和存活。目前，马黑色素瘤分子靶向治疗研究主要集中于RAF-MAPK/ERK信号通路，相关证据仍限于体外试验和作用机制研究，尚无马体内药代动力学、安全性及临床疗效资料[12-13]。

MAPK/ERK信号通路参与细胞增殖、分化和凋亡，灰毛马黑色素瘤中可见该通路持续激活[12]。Gao等[13]通过跨物种体外研究发现，泛RAF抑制剂LY3009120可抑制部分马黑色素瘤细胞增殖，但马转移灶来源细胞对该药物表现出相对耐药。该研究初步表明RAF可能成为马黑色素瘤分子靶向治疗的候选靶点，但现有结果仅来自体外试验，尚不能作为临床治疗依据。因此，RAF抑制剂治疗马黑色素瘤仍处于临床前研究阶段，其体内安全性、药代动力学和抗肿瘤作用有待进一步评价。

鉴于马黑色素瘤尚缺乏疗效明确的系统性治疗手段，人及其他动物黑色素瘤在免疫检查点和肿瘤代谢方面的研究，可为马黑色素瘤候选靶点筛选提供比较肿瘤学参考。在免疫检查点方面，T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域蛋白（T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains，TIGIT）及细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，CTLA-4）是人黑色素瘤研究中受到关注的治疗靶点。TIGIT主要表达于活化T细胞、调节性T细胞和自然杀伤细胞表面，可通过与CD226竞争结合共同配体等途径抑制抗肿瘤免疫反应[14]。人黑色素瘤研究显示，肿瘤抗原特异性$CD8^+$T细胞和肿瘤浸润淋巴细胞中TIGIT表达升高，并常与PD-1共同表达；体外联合阻断TIGIT和PD-1可增强$CD8^+$T细胞增殖、细胞因子分泌及脱颗粒反应[14]。

CTLA-4主要参与抑制T细胞活化的早期阶段，也是人黑色素瘤免疫治疗的重要靶点[15,50]。然而，目前尚未见有关马黑色素瘤TIGIT、CTLA-4及其相关配体表达和功能的直接研究，也缺乏相应阻断药物及马体内疗效资料。因此，TIGIT和CTLA-4目前仅可作为比较肿瘤学提示的候选研究方向，尚不能视为已经确立的马黑色素瘤治疗靶点。

肿瘤代谢重编程与黑色素瘤发生发展和治疗耐药密切相关。人黑色素瘤可表现为糖酵解增强、乳酸生成增加、氧化磷酸化改变及谷氨酰胺代谢依赖等特征，这些代谢变化不仅有利于肿瘤细胞增殖和耐药，还可通过微环境酸化及营养竞争等途径抑制抗肿瘤免疫反应[16]。犬黑色素瘤细胞研究显示，沉默葡萄糖转运蛋白GLUT1或GLUT3可降低葡萄糖摄取和乳酸分泌，并抑制肿瘤细胞增殖[17]。近期针对马黑色素细胞肿瘤组织开展的磷酸化蛋白质组学研究发现，不同疾病阶段存在糖酵解及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸生成相关蛋白的表达变化，初步提示马黑色素细胞肿瘤进展过程中可能伴有代谢重编程[18]。但该研究属于组织水平的机制研究，相关代谢变化在肿瘤进展和治疗反应中的作用尚需进一步验证，目前也缺乏代谢靶向治疗马黑色素瘤的体内研究。

总体来看，马黑色素瘤分子靶向治疗仍处于临床前或机制研究阶段。其中，RAF抑制剂已有马黑色素瘤细胞的体外研究基础，肿瘤代谢已有初步的马组织学研究资料，而TIGIT和CTLA-4主要依据人黑色素瘤研究提出。上述研究为马黑色素瘤系统性治疗提供了候选方向，但尚不足以形成临床治疗方案。

表3 马黑色素瘤免疫及分子靶向治疗方式研究进展

Table 3 Advances in immunological and molecular targeted therapies for equine melanoma

治疗方法 Treatment	研究类型 Evidence	应用阶段 Clinical stage	风险或局限性 Limitation
酪氨酸酶DNA疫苗 Tyrosinase DNA vaccine	8匹马回顾性研究及眼内病例系列[10,40]	临床探索	未统一缓解标准；注射反应、发热
IL-12/IL-18 DNA疫苗 IL-12/IL-18 DNA vaccine	小样本安慰剂对照研究[11]	临床探索	长期疗效不确定
自体肿瘤疫苗 Autologous tumor vaccine	41匹马安全性回顾研究[41]	临床探索	制备标准、效力和疗效终点未统一
PD-L1抗体 Anti-PD-L1 antibody	马细胞体外阻断与组织表达[42-43]	临床前	无马临床试验、药代数据、剂量及免疫相关不良反应资料
RAF抑制剂LY3009120 RAF inhibitor LY3009120	马细胞体外抑制[13]	临床前	无体内药代数据、安全性和临床疗效

3 存在问题

当前马黑色素瘤研究仍存在以下不足：一是临床研究的标准化程度有待提高，临床分期、疗效评价及随访体系尚未统一，制约了不同研究结果的比较和循证证据的整合。二是现有临床研究总体规模较小，多中心前瞻性研究和长期随访资料相对缺乏，新型治疗方法的安全性、有效性及适用范围仍需进一步验证。三是系统性治疗和精准治疗研究基础相对薄弱，适用于马的抗肿瘤药物及给药方案有限，对疾病进展相关分子机制、免疫微环境及疗效预测标志物的认识尚不充分，进展期病变仍缺乏有效的治疗手段。

4 未来展望

未来应进一步统一马黑色素瘤的病例纳入标准、临床分期、疗效评价指标和随访方案，提高不同研究结果的可比性；加强多中心协作，开展大样本、前瞻性临床研究和长期随访，进一步评价不同治疗方法的安全性和有效性。同时，应深入研究马黑色素瘤发生发展的分子机制、免疫微环境及治疗反应相关标志物，筛选具有临床应用价值的治疗靶点，

研发适用于马的抗肿瘤药物和制剂，优化给药方案，推动免疫治疗、分子靶向治疗及联合治疗的临床研究，为马黑色素瘤诊疗规范的制定和个体化治疗提供依据。

参考文献　References

[1] Fleury C, Berard F, Leblond A, Faure C, Ganem N, Thomas L. The study of cutaneous melanomas in camargue-type gray-skinned horses (2): epidemiological survey[J]. *Pigment Cell Research*, 2000, 13(1): 47-51

[2] Pimenta J, Prada J, Cotovio M. Equine melanocytic tumors: A narrative review[J]. *Animals*, 2023, 13(2): 247

[3] Seltenhammer M H, Simhofer H, Scherzer S, Zechner R, Curik I, Sölkner J, Brandt S M, Jansen B, Pehamberger H, Eisenmenger E. Equine melanoma in a population of 296 grey Lipizzaner horses[J]. *Equine Veterinary Journal*, 2003, 35(2): 153-157

[4] MacGillivray K C, Sweeney R W, Del Piero F. Metastatic melanoma in horses[J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2002, 16(4): 452-456

[5] Moore J S, Shaw C, Shaw E, Buechner-Maxwell V, Scarratt W K, Crisman M, Furr M, Robertson J. Melanoma in horses: Current perspectives[J]. *Equine Veterinary Education*, 2013, 25(3): 144-151

[6] Matyjaszek S, Porubovich H, Sullins K. Laser-induced photothermal ablation of equine dermal melanoma[J]. *Equine Veterinary Education*, 2025, 37(7): 349-352

[7] Fesmire C C, Petrella R A, Williamson R H, Derks K, Ruff J, McParland T, O'Neil E, Fogle C, Prange T, Sano M B. Treatment of spontaneous tumors with algorithmically controlled electroporation [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2024, 71(10): 2814-2822

[8] Bradley W M, Schilpp D, Khatibzadeh S M. Electronic brachytherapy used for the successful treatment of three different types of equine tumours[J]. *Equine Veterinary Education*, 2017, 29(6): 293-298

[9] Labens R, Saba C, Williams J, Hollis A, Ensink J, Jose-Cunilleras E, Jordana-Garcia M, Bergvall K, Ruppin M, Condon F, Spelta C, Elce Y, De Ridder T, Morton J, McGee C, Reddell P. Intratumoural tigilanol tiglate in the multicentre treatment of equine sarcoids and cutaneous melanomas[J]. *Equine Veterinary Journal*, 2026, 58(1): 89-104

[10] Halliwell E, Carslake H, Malalana F. Vaccination with human tyrosinase DNA as a therapy for equine intraocular melanoma: 4 cases: 2016 - 2021[J]. *Equine Veterinary Education*, 2023, 35(4): e234-e240

[11] Müller J V, Feige K, Wunderlin P, Hödl A, Meli M L, Seltenhammer M, Grest P, Nicolson L, Schelling C, Heinzerling L M. Double-blind placebo-controlled study with interleukin-18 and interleukin-12-encoding plasmid DNA shows antitumor effect in metastatic melanoma in gray horses[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2011, 34(1): 58-64

[12] Jiang L, Campagne C, Sundstrom E, Sousa P, Imran S, Seltenhammer M, Pielberg G, Olsson M J, Egidy G, Andersson L, Golovko A. Constitutive activation of the ERK pathway in melanoma and skin melanocytes in grey horses[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 857

[13] Gao Y, Packeiser E M, Wendt S, Sekora A, Cavalleri J M V, Pratscher B, Alammar M, Hühns M, Brenig B, Junghanss C, Nolte I, Murua Escobar H. Cross-species comparison of the pan-RAF inhibitor LY3009120's anti-tumor effects in equine, canine, and human malignant melanoma cell lines[J]. *Genes*, 2024, 15(2): 202

[14] Chauvin J M, Pagliano O, Fourcade J, Sun Z J, Wang H, Sander C, Kirkwood J M, Chen T T, Maurer M, Korman A J, Zarour H M. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific $CD8^+$ T cells in melanoma patients[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(5): 2046-2058

[15] Wolchok J D, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey C L, Schadendorf D, Wagstaff J, Queirolo P, Dummer R, Butler M O, Hill A G, Postow M A, Gaudy-Marqueste C, Medina T, Lao C D, Walker J, Márquez-Rodas I, Haanen J B A G, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino M S, Sandhu S, Lebbé C, Ascierto P A, Long G V, Ritchings C, Nassar A, Askelson M, Benito M P, Wang W J, Hodi F S, Larkin J. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(1): 11-22

[16] Fischer G M, Vashisht Gopal Y N, McQuade J L, Peng W Y, DeBerardinis R J, Davies M A. Metabolic strategies of melanoma cells: Mechanisms, interactions with the tumor microenvironment, and therapeutic implications[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2018, 31(1): 11-30

[17] Suwabe Y, Nakano R, Namba S, Yachiku N, Kuji M, Sugimura M, Kitanaka N, Kitanaka T, Konno T, Sugiya H, Nakayama T. Involvement of GLUT1 and GLUT3 in the growth of canine melanoma cells[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0243859

[18] Srimontri P, Kingkaw A, Prapaiwan N, Sujittosakul R, Iamkaewprasert N, Piputwat J, Isama-al P, Munkongdee T, Chotikaprakal T, Yanyongsirikarn P, Phaonakrop N, Roytrakul S, Vongsangnak W, Tesena P. Integrative phosphoproteomic profiling reveals stage-specific signalling and metabolism in equine melanocytic neoplasm[J]. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2026, 24(3): 468-484

[19] Valentine B A. Equine melanocytic tumors: a retrospective study of 53 horses (1988 to 1991)[J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1995, 9(5): 291-297

[20] Dixon J, Smith K, Perkins J, Sherlock C, Mair T, Weller R. Computed tomographic appearance of melanomas in the equine head: 13 cases[J]. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 2016, 57(3): 246-252

[21] Seltenhammer M H, Heere-Ress E, Brandt S, Druml T, Jansen B, Pehamberger H, Niebauer G W. Comparative histopathology of grey-horse-melanoma and human malignant melanoma[J]. *Pigment Cell Research*, 2004, 17(6): 674-681

[22] Ramos-Vara J A, Frank C B, DuSold D, Miller M A. Immunohistochemical expression of melanocytic antigen PNL2, Melan A, S100, and PGP 9.5 in equine melanocytic neoplasms[J]. *Veterinary Pathology*, 2014, 51(1): 161-166

[23] Groom L M, Sullins K E. Surgical excision of large melanocytic tumours in

grey horses: 38 cases (2001 - 2013)[J]. *Equine Veterinary Education*, 2018, 30(8): 438-443

[24] Robert M P, Buyck C, Tricaud C, Cousty M, Pujol R. Radical surgical excision of extensive perianal melanomas on standing horses: Twenty cases [J]. *Veterinary Surgery*, 2025, 54(2): 373-381

[25] Chen Z N, Meng L L, Zhang J, Zhang X. Progress in the cryoablation and cryoimmunotherapy for tumor[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1094009

[26] Pigatto J A T, De Vargas E V B, Torikachvili M, De Albuquerque L, Andrade M C C, Dos Santos E O, Driemeier D. Conjunctival melanoma in a horse treated by tumor resection and cryotherapy[J]. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2018, 46: 4

[27] Tasu J P, Tougeron D, Rols M P. Irreversible electroporation and electrochemotherapy in oncology: State of the art[J]. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2022, 103(11): 499-509

[28] Fesmire C C, Peal B, Ruff J, Moyer E, McParland T J, Derks K, O'Neil E, Emke C, Johnson B, Ghosh S, Petrella R A, DeWitt M R, Prange T, Fogle C, Sano M B. Investigation of integrated time nanosecond pulse irreversible electroporation against spontaneous equine melanoma [J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2024, 11: 1232650

[29] Galant L, Delverdier M, Lucas M N, Raymond-Letron I, Teissie J, Tamzali Y. Calcium electroporation: The bioelectrochemical treatment of spontaneous equine skin tumors results in a local necrosis[J]. *Bioelectrochemistry*, 2019, 129: 251-258

[30] Hollis A R. Radiotherapy for the treatment of periocular tumours in the horse [J]. *Equine Veterinary Education*, 2019, 31(12): 647-652

[31] Hollis A R. High dose rate brachytherapy for the treatment of skin tumours in humans and animals[J]. *Equine Veterinary Education*, 2022, 34(8): 402-403

[32] Spugnini E P, Scacco L, Bolaffio C, Baldi A. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous solid tumors in equids: A retrospective study[J]. *Open Veterinary Journal*, 2021, 11(3): 385-389

[33] Théon A P, Wilson W D, Magdesian K G, Pusterla N, Snyder J R, Galuppo L D. Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in Equidae: 573 cases (1995-2004)[J]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2007, 230(10): 1506-1513

[34] Hewes C A, Sullins K E. Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in Equidae: 59 cases (2000—2004)[J]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2006, 229(10): 1617-1622

[35] Liebscher G, Vanchangiri K, Mueller T, Feige K, Cavalleri J M V, Paschke R. In vitro anticancer activity of betulinic acid and derivatives thereof on equine melanoma cell lines from grey horses and invivo safety assessment of the compound NVX-207 in two horses[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2016, 246: 20-29

[36] Weber L A, Delarocque J, Feige K, Kietzmann M, Kalbitz J, Meißner J, Paschke R, Cavalleri J V. Effects of topically applied betulinic acid and NVX-207 on melanocytic tumors in 18 horses[J]. *Animals*, 2021, 11(11): 3250

[37] Lichtenstein F, Iqbal A, de Lima Will S E A, Bosch R V, DeOcesano-Pereira C, Goldfeder M B, Chammas R, Trufen C E M, Morais K L P, de Souza J G, Natalino R J M, de Azevedo I J, Nishiyama Junior M Y, Oliveira U, Alves F I A, Araujo J M, Lobba A R M, Chudzinski-Tavassi A M. Modulation of stress and immune response by Amblyomin-X results in tumor cell death in a horse melanoma model[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 6388

[38] Phillips J C, Lembcke L M. Equine melanocytic tumors[J]. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 2013, 29(3): 673-687

[39] Mählmann K, Feige K, Juhls C, Endmann A, Schuberth H J, Oswald D, Hellige M, Doherr M, Cavalleri J M. Local and systemic effect of transfection-reagent formulated DNA vectors on equine melanoma[J]. *BMC Veterinary Research*, 2015, 11(1): 132

[40] Brunner S, Fürst A E, Jackson M A. Retrospective study of the effectiveness of human tyrosinase vaccination in eight horses[J]. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 2024, 166(12): 648-656

[41] Greenberg C B, Javsicas L H, Clauson R M, Suckow M A, Kalinauskas A E, Lucroy M D. Field safety experience with an autologous cancer vaccine in 41 horses: A retrospective study (2019 - 2021)[J]. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2022, 114: 103948

[42] Ganbaatar O, Konnai S, Okagawa T, Nojima Y, Maekawa N, Minato E, Kobayashi A, Ando R, Sasaki N, Miyakoshi D, Ichii O, Kato Y, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K. PD-L1 expression in equine malignant melanoma and functional effects of PD-L1 blockade[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0234218

[43] Pimenta J, Prada J, Pires I, Cotovio M. Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemical expression in equine melanocytic tumors [J]. *Animals*, 2024, 14(1): 48

[44] Haegeman L, Foucaud M, Joostens Z, Declercq J, Vinardell T, Kadic D, Mariën T. Surgical technique, outcome, complications, and recurrence rate for removal of extensive perianal melanomas: 50 treated horses[J]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2025, 263(7): 914-921

[45] Somm F, Fürst A E, Jackson M A. Surgical excision of melanomas in the anal region and reconstruction of the anus in 11 horses[J]. *Equine Veterinary Education*, 2026, 38(7): e387-e398

[46] Pisha E, Chai H, Lee I S, Chagwedera T E, Farnsworth N R, Cordell G A, Beecher C W, Fong H H, Kinghorn A D, Brown D M. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis[J]. *Nature Medicine*, 1995, 1(10): 1046-1051

[47] Coricovac D, Dehelean C A, Pinzaru I, Mioc A, Aburel O M, Macasoi I, Draghici G A, Petean C, Soica C, Boruga M, Vlaicu B, Muntean M D. Assessment of betulinic acid cytotoxicity and mitochondrial metabolism impairment in a human melanoma cell line[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(9): 4870

[48] Panizza B J, de Souza P, Cooper A, Roohullah A, Karapetis C S, Lickliter J D. Phase I dose-escalation study to determine the safety, tolerability, preliminary efficacy and pharmacokinetics of an intratumoral injection of tigilanol tiglate (EBC-46)[J]. *EBioMedicine*, 2019, 50: 433-441

[49] Morais K L P, Pacheco M T F, Berra C M, Bosch R V, Sciani J M, Chammas R, de Freitas Saito R, Iqbal A, Chudzinski-Tavassi A M. Amblyomin-X induces ER stress, mitochondrial dysfunction, and caspase activation in human melanoma and pancreatic tumor cell[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2016, 415(1/2): 119-131

[50] Wei S C, Duffy C R, Allison J P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Discovery*, 2018, 8(9): 1069-1086

责任编辑：秦梅



第一作者简介：吴雨虹，兽医学博士，副教授。中国兽医协会马兽医专科委员会委员、办公室主任、马兽医专科医师。中国农业大学动物医学院教学马医院培训部主任。中国兽药协会马属动物药品药械分会副秘书长。第十二届全国少数民族传统体育运动会兽医专家组专家，2024新疆伊犁天马文化旅游节赛事兽医专家组组长。主要研究领域为马属动物临床诊疗、马临床营养学、兽医公共卫生学等。主持省部级科研项目2项，以第一作者或通讯作者发表国内外学术论文5篇。



通讯作者简介：李靖，博士，教授，博士生导师，大动物医学系副主任、教学马医院院长、马病诊疗首席专家。兼任农业农村部国马工作组专家，中国农业出版社马业编辑部主任，中国兽药协会马属动物药品药械分会会长，中国兽医协会马兽医专科委员会主任委员，北京市畜禽遗传资源普查专家（马、驴、驼），*International Journal of Equine Science*、《中国兽医杂志》等期刊编委。主持编译《马病学》等著作7部。以第一作者或通讯作者发表国内外学术论文50余篇，主持国家自然科学基金、国家重点研发计划子课题、自治区重点研发计划子课题等纵向项目以及横向课题20余项。



通讯作者简介：李海，学士，昭苏县农业农村局党组成员、昭苏县畜牧兽医发展中心主任。主要从事基层畜牧科技推广工作，承担及参与国家科技支撑计划、自治区科技重大专项、自治区科技支撑计划等科研项目8项。主编及参编《马病诊断与治疗实用手册》等专著5项；负责与参与制定地方标准10余项；负责与参与完成发明专利5项；发表与参与发表论文10余篇。荣获2007—2011年“科技兴新贡献奖”；2011、2013、2014年伊犁州畜牧业先进工作者；2014年第七届新疆青年科技奖；2014—2016年全国农牧渔业丰收奖农业技术推广贡献奖；2016年“伊犁州第六批（2016—2018管理期）拔尖人才；获得2020年度自治区先进工作者；获得自治区科学技术进步一等奖1项、二等奖1项。