

中图分类号: R969.4; R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)24-0115-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.025



阿替利珠单抗联合紫杉醇及铂类治疗卵巢癌临床观察*

邬萌, 李金翠, 刘松

(吉林省人民医院, 吉林 长春 130021)

摘要:目的 探讨阿替利珠单抗联合紫杉醇及铂类化学治疗(简称化疗)用于卵巢癌的临床疗效及对患者组蛋白乙酰基酶(HDAC2)、程序性死亡配体1(PD-L1)水平的影响。方法 选取医院2022年5月至2024年5月收治的卵巢癌患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者均予紫杉醇注射液及注射用卡铂,观察组患者加予阿替利珠单抗注射液。两组均治疗6个周期。结果 观察组临床有效率为68.00%,显著高于对照组的48.00%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的HDAC2、PD-L1、特异性组织多肽抗原(TPS)、癌胚抗原(CEA)和糖类抗原125(CA125)水平及收缩期峰值流速(PSV)均显著降低,灌注指数(PI)和阻力指数(RI)均显著升高($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 阿替利珠单抗联合紫杉醇及铂类化疗用于卵巢癌,可降低机体HDAC2、PD-L1和肿瘤标志物水平,改善卵巢血流动力学参数。

关键词: 卵巢癌;阿替利珠单抗;组蛋白乙酰基酶;程序性死亡配体1;化学治疗

Clinical Observation of Atezolizumab Combination with Paclitaxel and Platinum in the Treatment of Ovarian Cancer

WU Meng, LI Jincui, LIU Song

(Jilin Provincial People's Hospital, Changchun, Jilin, China 130021)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of atezolizumab combined with paclitaxel and platinum chemotherapy in the treatment of ovarian cancer and its effect on the levels of histone deacetylase (HDAC2) and programmed death - ligand 1 (PD - L1) in patients. **Methods** A total of 100 patients with ovarian cancer admitted to the hospital from May 2022 to May 2024 were selected and divided into the observation group and the control group by random number table method, with 50 cases in each group. The patients in both groups were treated with Paclitaxel Injection and Carboplatin Injection, while the patients in observation group were additionally treated with Atezolizumab Injection. Both groups were treated continuously for six cycles. **Results** The total clinical effective rate in the observation group was 68.00%, which was significantly higher than 48.00% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the levels of HDAC2, PD - L1, tissue polypeptide - specific antigen (TPS), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and the peak systolic velocity (PSV) in the observation group were significantly decreased, while the perfusion index (PI) and resistive index (RI) were significantly increased ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Atezolizumab combined with paclitaxel and platinum chemotherapy in the treatment of ovarian cancer can reduce the levels of HDAC2, PD - L1, and tumor markers in the body, and improve ovarian hemodynamic parameters.

Key words: ovarian cancer; atezolizumab; histone deacetylase; programmed death - ligand 1; chemotherapy

卵巢癌是女性生殖系统中常见恶性肿瘤,且由于其早期症状不典型,发现时多为晚期,导致患者预后较

*基金项目:吉林省科技发展计划项目[YDZJ202201ZYTS217]。

第一作者:邬萌,女,硕士,主治医师,研究方向为妇科肿瘤学,(电子信箱)wumenglive@163.com。

[13] SEALE KN, TKACZUK KHR. Circulating Biomarkers in Breast Cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2022, 22(3):e319 - e331.

[14] FAN Y, CHEN XY, LI HJ. Clinical value of serum biomarkers CA153, CEA, and white blood cells in predicting sentinel lymph node metastasis of breast cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(11):2889 - 2894.

[15] HEIDARY Z, GHAEMI M, HOSSEIN RASHIDI B, et al. Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of the Qualitative Studies [J]. Cancer Control, 2023, 30: 10732748231168318.

[16] KOBOTO DD, DERIBE B, GEBRETSADIK A, et al. Quality of Life Among Breast Cancer Patients Attending Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital Cancer Treatment Center [J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2020, 12:87 - 95.

[17] 刘斌亮, 胡哲煜, 谢宁, 等. 德曲妥珠单抗在HER2阳性及HER2低表达晚期乳腺癌中的疗效与安全性: 一项单中心真实世界研究 [J]. 肿瘤药学, 2025, 15(4): 433 - 443.

(收稿日期: 2024-09-27; 修回日期: 2025-07-13)

差^[1]。据统计,卵巢癌的5年生存率仅约为45%,低生存率与肿瘤的高复发率、化学治疗(简称化疗)耐药性及缺乏有效的靶向治疗密切相关^[2]。虽然紫杉醇和铂类化疗已成为治疗卵巢癌的标准方案,但其疗效常受限于肿瘤耐药性、患者个体差异及治疗过程中出现的严重的不良反应^[3]。阿替利珠单抗作为一种程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂,已经在多种实体瘤(如晚期非小细胞肺癌、肝细胞癌等)的治疗中显示出潜在的疗效^[4-5]。程序性死亡受体1(PD-1)/PD-L1免疫检查点通路在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用,抑制该通路,可使阿替利珠单抗能恢复T细胞的免疫监视功能,增强机体对肿瘤的免疫反应。因此,阿替利珠单抗与传统化疗药物联用,也许能克服单一化疗的局限性,进一步提高卵巢癌的疗效。此外,组蛋白去乙酰化酶(HDAC2)通过调节染色质结构和基因表达,参与多种生物学过程,包括细胞增殖、分化和凋亡^[6]。PD-L1在多种肿瘤细胞表面过表达,与其T细胞表面的受体结合,导致T细胞活化和增殖受阻,进而减弱机体对肿瘤的免疫监测功能^[7]。卵巢癌患者HDAC2及PD-L1的异常表达与病情的进展和预后密切相关。本研究中旨在探究阿替利珠单抗联合紫杉醇及铂类治疗卵巢癌的临床疗效,并评估其对HDAC2及PD-L1水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中华妇产科学》(第3版)^[8]中卵巢癌的诊断标准,且均为初诊患者,未接受相关抗肿瘤治疗;经病理学检查确诊;肿瘤分期为Ⅲ-Ⅳ期。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

排除标准:合并其他部位恶性肿瘤;无法耐受治疗用药;临床资料不完整;预期生存时间<6个月;合并心脑血管疾病;精神异常、沟通障碍。

病例选择与分组:选取医院2022年5月至2024年5月收治的卵巢癌患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($n = 50$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	肿瘤分期[例(%)]		肿瘤类型[例(%)]		
		Ⅲ期	Ⅳ期	上皮性肿瘤	生殖细胞肿瘤	性索-间质肿瘤
观察组	48.37 ± 11.46	30(60.00)	20(40.00)	37(74.00)	9(18.00)	4(8.00)
对照组	50.03 ± 12.74	27(54.00)	23(46.00)	39(78.00)	10(20.00)	3(6.00)
χ^2 /t值	0.685	0.367		0.209		
P值	0.495	0.545		0.901		

1.2 方法

两组患者在化疗前30 min内均予地塞米松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020822,规格为每片20 mg)15 mg口服;化疗前3 min予盐酸苯海拉明片(广州白云山明兴制药有限公司,国药准字H44022387,规格为每支20 mg)50 mg肌肉注射。予紫杉醇注射液(江苏红豆杉药业有限公司,国药准字H20067345,规格为每支30 mg)175 mg/m²,溶于500 mL 0.9%氯化钠注射液中,避光静脉滴注3 h;注射用卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H10920028,规格为每瓶0.1 g)5 mg/(mL·min),溶于500 mL 5%葡萄糖注射液,避光静脉滴注30~60 min。每21天为1个周期,化疗药物于每周第1天给药,持续治疗6个周期。观察组患者化疗前加予阿替利珠单抗注射液(德国Roche Diagnostics GmbH,国药准字SJ20200004,规格为每支1 200 mg)1 200 mg,溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液,独立输液通路静脉滴注60 min。每周第1天优先输注阿替利珠单抗,先于化疗药物1 h完成。

1.3 观察指标与疗效判定标准

HDAC2、PD-L1水平:治疗前后采集患者空腹静脉血3~5 mL,3 500 r/min离心(半径10 cm)15 min,分离血清。采用酶联免疫吸附法检测HDAC2和PD-L1蛋白表达水平。试剂盒均购于武汉菲恩生物科技有限公司,按说明书严格执行实验操作。

卵巢血流动力学参数:治疗前后,采用彩色超声多普勒诊断仪检测患者的收缩期峰值流速(PSV)、灌注指数(PI)和阻力指数(RI)。

肿瘤标志物:治疗前采用酶联免疫吸附法检测患者的糖类抗原125(CA125)水平。试剂盒购自上海仁捷生物科技有限公司。采用固相酶联免疫吸附法检测患者的特异性组织多肽抗原(TPS)、癌胚抗原(CEA)水平,试剂盒购自上海纪宁实业有限公司。均按说明书严格执行实验操作。

疗效判定:根据《WHO标准与RECIST标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较》^[9]中的标准分为完全缓解、部分缓解、稳定及进展。有效=完全缓解+部分缓解。

安全性:观察化疗期间两组患者腹膜炎、肠穿孔、肾功能损害、骨髓抑制和重症肌无力等发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n = 50]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), n = 50]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效
观察组	13(26.00)	21(42.00)	12(24.00)	4(8.00)	34(68.00)
对照组	7(14.00)	17(34.00)	14(28.00)	12(24.00)	24(48.00)
χ^2 值					4.105
P值					0.043

表3 两组患者HDAC2及PD-L1水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, n = 50)

Tab. 3 Comparison of HDAC2 and PD-L1 levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, pg/mL, n = 50)

组别	HDAC2		PD-L1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30.07 ± 7.57	22.05 ± 5.32*	281.77 ± 72.63	199.47 ± 43.79*
对照组	29.88 ± 7.32	26.96 ± 6.25*	279.62 ± 73.82	241.26 ± 54.37*
t值	0.128	4.230	0.147	4.233
P值	0.899	0.000	0.884	0.000

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05。表4、表5同。

Note:Compared with those before treatment,*P < 0.05 (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者卵巢血流动力学参数比较($\bar{X} \pm s$, n = 50)

Tab. 4 Comparison of ovarian hemodynamic parameters between the two groups($\bar{X} \pm s$, n = 50)

组别	PSV(cm/s)		PI		RI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	26.75 ± 3.22	13.76 ± 3.35*	0.77 ± 0.10	1.94 ± 0.22*	0.45 ± 0.07	0.99 ± 0.10*
对照组	26.98 ± 3.19	16.52 ± 3.25*	0.78 ± 0.09	1.58 ± 0.23*	0.46 ± 0.06	0.79 ± 0.09*
t值	0.359	4.181	0.526	7.998	0.767	10.512
P值	0.721	0.000	0.600	0.000	0.445	0.000

表5 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, n = 50)

Tab. 5 Comparison of tumor marker levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, n = 50)

组别	TPS(ng/mL)		CEA(U/mL)		CA125(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	181.45 ± 11.34	121.64 ± 11.59*	31.53 ± 4.09	16.32 ± 3.22*	336.26 ± 13.19	166.13 ± 13.65*
对照组	181.82 ± 11.22	131.79 ± 11.52*	31.68 ± 3.12	20.43 ± 3.72*	337.36 ± 13.23	191.52 ± 13.51*
t值	0.164	4.392	0.206	5.907	0.416	9.348
P值	0.870	0.000	0.837	0.000	0.678	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 50]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), n = 50]

组别	腹膜炎	肠穿孔	肾功能损害	骨髓抑制	重症肌无力	合计
观察组	1(2.00)	3(6.00)	2(4.00)	1(2.00)	0(0)	7(14.00)
对照组	3(6.00)	4(8.00)	5(10.00)	4(8.00)	1(2.00)	17(34.00)
χ^2 值						5.482
P值						0.019

3 讨论

本研究中,观察组患者的临床有效率显著高于对

照组,表明联合用药方案能增强对卵巢癌细胞的杀伤作用,延缓疾病进展。阿替利珠单抗为PD-L1抑制剂,通过解除免疫抑制,增强机体抗肿瘤免疫反应。与传统化疗药物联合使用时,可能通过以下两种机制共同作用:一方面,化疗药物能直接杀死癌细胞并促使免疫反应激活;另一方面,阿替利珠单抗通过抑制肿瘤细胞表面的PD-L1与免疫细胞的相互作用,增强免疫细胞的抗肿瘤效应^[10]。陈民等^[11]的研究表明,阿替利珠单抗联合紫杉醇治疗乳腺癌临床疗效显著,且安全性较高,进一步证明了免疫治疗联合化疗的协同效应。

虽然既往药物临床Ⅲ期研究(如IMagyn050/GOG3015)中阿替利珠单抗在全人群中未能改善总生存期(OS)/无进展生存期(PFS)^[12],但本研究关注短期生物标志物动态变化(HDAC2、PD-L1、卵巢血流参数及肿瘤标志物),发现联合用药方案可显著降低PD-L1水平,提示免疫治疗可能通过调节肿瘤免疫微环境(TME)的表观遗传重编程增强化疗敏感性。未来需通过扩大样本量开展PD-L1联合阳性评分等亚组分析,明确获益人群的分子特征。

HDAC2属I类组蛋白去乙酰化酶,在多种癌症中发挥关键作用。王丽等^[13]的研究表明,HDAC2及PD-L1参与卵巢癌的疾病进展,并与预后显著相关。HDAC2直接与抑癌基因p53特定位点结合,调控其去乙酰化,并参与p53靶基因启动子区域的转录抑制,影响细胞周期和分化,而在肿瘤中,HDAC2的异常表达可能干扰这些调控机制。PD-L1作为B₇家族成员,在调节T淋巴细胞功能及抗肿瘤免疫中具有重要作用。其与PD-1的相互作用不仅能调控淋巴细胞功能,还能促进调节性T细胞(Treg)分泌,维持免疫稳态^[14]。张海霞等^[15]的研究表明,在卵巢癌患者中,PD-L1的高表达与临床分期及恶性腹水相关,并与免疫功能下降相关。本研究中观察组患者治疗后的HDAC2及PD-L1水平显著低于对照组,表明联合用药方案可通过调节肿瘤细胞的表观遗传状态,抑制肿瘤细胞的增殖、分化和转移相关基因的表达,从而发挥抗肿瘤效应,与CHEN等^[16]的研究结果一致。对于HDAC2,阿替利珠单抗联合紫杉醇与铂类化疗可通过免疫检查点抑制作用,增强T细胞的抗肿瘤免疫反应,从而抑制了HDAC2的表达。另外,阿替利珠单抗通过抑制PD-L1/PD-1通路,减少肿瘤细胞与免疫细胞的逃逸机制,从而促进了免疫反应的恢复,进一步降低PD-L1的表达^[17]。

本研究中,观察组患者治疗后的PSV水平显著低于对照组,PI和RI显著高于对照组。PSV降低提示肿瘤血供减少,主要与阿替利珠单抗抑制肿瘤血管生成及免疫细胞对肿瘤血管的攻击作用有关。PI和RI的升高

则反映血管阻力增加,这是由于化疗和免疫治疗共同作用下肿瘤微环境发生变化,血管重塑、血管收缩或血液灌流不均导致的^[18]。GONZALEZ等^[19]研究表明,阿替利珠单抗治疗卵巢癌疗效显著。

TPS、CEA和CA125是临床上常用的卵巢癌肿瘤标志物,其水平的降低与肿瘤负荷的减少密切相关。观察组患者治疗后上述肿瘤标志物水平显著低于对照组,说明联合用药方案能更有效抑制肿瘤细胞的生长和扩散,减少肿瘤细胞分泌相关标志物。其原因可能在于阿替利珠单抗通过抑制PD-1/PD-L1信号通路,增强免疫系统对肿瘤细胞的清除作用,导致肿瘤细胞凋亡并减少相关标志物的分泌。同时,紫杉醇和铂类化疗通过直接抑制肿瘤细胞增殖,降低了肿瘤负荷,从而进一步减少了TPS、CEA和CA125的分泌^[20]。

卵巢癌的治疗往往伴随严重的不良反应,影响患者的生活质量和治疗依从性。在不良反应发生情况方面,观察组不良反应发生率显著低于对照组,这可能与阿替利珠单抗的免疫调节作用有关,其可能减轻了化疗药物的免疫抑制效应,从而降低了不良反应的发生。本研究的局限性为,单中心设计限制了人群异质性,未进行PD-L1 CPS分层收集,随访时间较短,笔者已留存所有患者的肿瘤组织样本,计划后续开展补充性回顾亚组(PD-L1 CPS ≥ 10 比 < 10)分析。

综上所述,阿替利珠单抗联合紫杉醇与铂类治疗卵巢癌,可降低机体HDAC2、PD-L1和肿瘤标志物水平,改善卵巢血流参数。

参考文献

[1] MORAND S, DEVANABOYINA M, STAATS H, et al. Ovarian Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6532.

[2] ARMSTRONG DK, ALVAREZ RD, BACKES FJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3. 2022 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(9): 972 - 980.

[3] 王俐力, 丁国范, 杨丽杰, 等. 不同剂型紫杉醇联合卡铂治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效及对血清人附睾蛋白4、糖类抗原125和T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. *癌症进展*, 2021, 19(8): 844 - 847.

[4] 张川, 冉凤林, 顾凌寒, 等. 阿替利珠单抗治疗化疗进展后晚期非小细胞肺癌的成本效用分析[J]. *医药导报*, 2022, 41(12): 1854 - 1859.

[5] 胡晓云, 陈锦章. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗与索拉非尼应用于不可切除肝细胞癌的疗效对比[J]. *循证医学*, 2021, 21(6): 325 - 328.

[6] YU L, JING CX, ZHUANG SL, et al. A novel lactylation-related gene signature for effectively distinguishing and predicting the prognosis of ovarian cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(5): 2497 - 2508.

[7] WAN C, KEANY MP, DONG H, et al. Enhanced Efficacy of

Simultaneous PD - 1 and PD - L1 Immune Checkpoint Blockade in High - Grade Serous Ovarian Cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(1): 158 - 173.

- [8] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 1.
- [9] 王健, 曹东, 顾文静, 等. WHO标准与RECIST标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较[J]. *中国基层医药*, 2013, 20(5): 652 - 654.
- [10] MOORE KN, BOOKMAN M, SEHOULI J, et al. Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo - Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT - OV39) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(17): 1842 - 1855.
- [11] 陈民, 梁新风, 笪应芬, 等. 超声评价阿替利珠单抗联合紫杉醇治疗三阴性乳腺癌临床疗效[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(4): 664 - 668.
- [12] TANG D, ZHAO YC, QIAN D, et al. Novel genetic variants in HDAC2 and PPARGC1A of the CREB - binding protein pathway predict survival of non - small - cell lung cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(1): 104 - 115.
- [13] 王丽, 王亚辉, 景雅超, 等. 卵巢癌患者外周血HDAC2、PD-L1蛋白及调节性T细胞水平与临床病理特征和预后的关系分析[J]. *中国性科学*, 2024, 33(4): 96 - 100.
- [14] DUMITRU A, DOBRICA EC, CROITORU A, et al. Focus on PD - 1/PD - L1 as a Therapeutic Target in Ovarian Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12067.
- [15] 张海霞, 周红英, 李照强. 卵巢癌患者PD-L1表达水平与临床病理特征及患者免疫状态的关系[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(5): 45 - 48.
- [16] CHEN Y, LI FX, LI D, et al. Atezolizumab and blockade of lncRNA PVT1 attenuate cisplatin resistant ovarian cancer cells progression synergistically via JAK2/STAT3/PD-L1 pathway [J]. *Clin Immunol*, 2021, 227: 108728.
- [17] 高金平, 朴瑛, 陈娟, 等. PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗不可切除肝癌的疗效和安全性分析[J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(4): 300 - 306.
- [18] 马雨欣, 施玥, 石鑫红, 等. 三阴性乳腺癌的转移情况对阿替利珠单抗联合化疗疗效影响的Meta分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2023, 15(6): 576 - 583.
- [19] GONZALEZ MARTIN A, SANCHEZ LORENZO L, COLOMBO N, et al. A phase III, randomized, double blinded trial of platinum based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ovarian, tubal, or peritoneal cancer and platinum treatment free interval of more than 6 months: ENGOT - Ov41/GEICO 69 - O/ANITA Trial [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(4): 617 - 622.
- [20] 张玉洁, 莫琼梅. 重组人干扰素 γ 联合紫杉醇+卡铂化疗方案对卵巢癌患者T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. *中国药业*, 2021, 30(5): 41 - 44.

(收稿日期:2025-01-22;修回日期:2025-06-25)