DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.04.013

· 临床研究 ·

奥拉帕利联合贝伐珠单抗方案对卵巢癌患者近期疗效 及血清P-selectin、sICAM-1水平的影响

张新¹, 高雁荣¹, 黄伟娟¹, 李秀芳²

(安阳市肿瘤医院 1.妇三科; 2.妇二科, 河南 安阳 455000)

摘要: **目的** 探讨奥拉帕利与贝伐珠单抗方案联合治疗对卵巢癌患者近期疗效及肿瘤标志物、T淋巴细胞、血清P-选择素(P-selectin)、可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)的影响。**方法** 以2019年1月至2021年5月安阳市肿瘤医院收治的87例卵巢癌患者为研究对象,依据不同治疗方案分为参照组(43例)、研究组(44例)。参照组采用贝伐珠单抗治疗,研究组在参照组基础上增加奥拉帕利治疗。比较两组疾病控制率(DCR)、总缓解率(ORR)、毒副反应发生情况,比较治疗前、治疗30 d后血管内皮生长因子(VEGF)、糖类抗原(CA199、CA125)、癌胚抗原(CEA)、T淋巴细胞(CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺)、P-selectin及sICAM-1水平。**结果** 治疗后研究组ORR为70.45%(31/44),高于参照组的48.84%(21/43)($P<0.05$);治疗后两组CEA、CA199、VEGF、sICAM-1、P-selectin及CA125水平均明显下降,其中研究组下降幅度更为显著($P<0.05$);与治疗前比较,两组CD8⁺水平均升高,CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均降低($P<0.05$);两组治疗后CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组肝肾损伤、血小板减少、胃肠道反应及黏膜出血等毒副反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 奥拉帕利与贝伐珠单抗联合治疗卵巢癌疗效确切,可抑制新生血管生成,阻止肿瘤细胞扩散转移,降低肿瘤标志物水平,且对机体免疫功能影响较小。

关键词: 奥拉帕利; 贝伐珠单抗方案; 卵巢癌; 疗效

中图分类号: R737.31

Effects of olaparib combined with bevacizumab regimen on short-term efficacy and serum P-selectin, sICAM-1 levels in patients with ovarian cancer

ZHANG Xin¹, GAO Yanrong¹, HUANG Weijuan¹, LI Xiufang²

(1. Gynecology Department III; 2. Gynecology Department II, Anyang Cancer Hospital, Anyang, Henan 455000, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the effects of combination therapy of olaparib and bevacizumab on the short-term efficacy, tumor markers, T lymphocytes, serum P-selectin, and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with ovarian cancer. **[Methods]** A total of 87 patients with ovarian cancer admitted to Anyang Cancer Hospital from January 2019 to May 2021 were selected as the study objects, and were divided into reference group (43 cases) and study group (44 cases) according to different treatment regimens. The reference group was treated with bevacizumab, and the study group was additionally treated with olaparib. Disease control rate (DCR), overall response rate (ORR) and incidence of toxic and side effects were compared between the two groups. The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), carbohydrate antigen (CA199, CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), T lymphocytes (CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺), P-selectin and sICAM-1 were compared before treatment and 30 days after treatment. **[Results]** After treatment, the ORR of the study group was 70.45% (31/44), higher than that of the control group [48.84% (21/43)], and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA199, VEGF, sICAM-1, P-selectin and CA125 were significantly decreased in both groups, and the decrease was more significant

收稿日期: 2023-08-08

in study group ($P<0.05$). Compared with those before treatment, the level of $CD8^+$ was increased, and the levels of $CD4^+$, $CD3^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were decreased in the two groups ($P<0.05$). After treatment, there were no statistically significant differences in the levels of $CD8^+$, $CD4^+$, $CD3^+$ and $CD4^+/CD8^+$ between the two groups ($P<0.05$). There was no significant difference in liver and kidney injury, thrombocytopenia, gastrointestinal reaction and mucosal bleeding between the two groups ($P>0.05$). **【Conclusion】** Olaparib combined with bevacizumab is effective in the treatment of ovarian cancer, which can inhibit the formation of neovascularization, prevent the spread and metastasis of tumor cells, reduce the level of tumor markers and has a small impact on the body's immune function.

Keywords: olaparib; bevacizumab regimen; ovarian cancer; curative effect

卵巢癌是妇科临床常见恶性肿瘤，由于该病多发于盆腔深处，早期症状隐匿不易被发现，部分患者确诊时已处于中晚期，失去手术机会。针对此类患者临床常采取常规化疗治疗，但化疗易出现胃肠道不适、恶心呕吐等毒副作用，且长时间使用易产生耐药性^[1]。贝伐珠单抗是一种靶向药物，可抑制肿瘤细胞转移、扩散，阻止新生血管生成，但其可能会增加肿瘤患者毒副作用^[2]。奥拉帕利为新型靶向药物，可抑制肿瘤细胞增殖^[3]。目前，临床对于奥拉帕利与贝伐珠单抗联合治疗卵巢癌的研究较少，基于此，本研究选取 87 例卵巢癌患者，以探讨两药联合对其疗效、T 淋巴细胞、肿瘤标志物及相关血清因子的影响，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2019 年 1 月至 2021 年 5 月安阳市肿瘤医院收治的 87 例卵巢癌患者为研究对象，依据不同治疗方案分为参照组（43 例）、研究组（44 例）。参照组年龄 42~67 岁，平均（54.75±5.93）岁；体重指数（BMI）20~26 kg/m²，平均（23.16±1.15）kg/m²；其中粘液性 9 例，子宫内膜癌 5 例，浆液性 27 例，其他 2 例；肿瘤分期：Ⅲ期 24 例，Ⅳ期 19 例。研究组年龄 43~68 岁，平均（55.52±5.79）岁；BMI 21~27 kg/m²，平均（23.67±1.32）kg/m²，其中粘液性 8 例，子宫内膜癌 4 例，浆液性 29 例，其他 3 例；肿瘤分期：Ⅲ期 23 例，Ⅳ期 21 例。两组一般资料比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准，患者或其家属知情本研究且签署同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：预计生存期≥6 个月；首次发病；符合卵巢癌相关诊断标准^[4]；经病理学及影像学

检查确诊为卵巢癌，且存在病灶；已进行新辅助化疗+手术治疗，且化疗 6~8 周期。排除标准：研究前 1 个月内有手术史；合并重要脏器严重功能障碍；伴有血液、免疫系统疾病；患有其他部位恶性肿瘤；依从性差，无法配合治疗者；存在精神疾病或认知障碍；对本研究药物过敏或不耐受；卵巢癌远处转移。

1.3 方法

1.3.1 参照组 于术后第 2 周期增加贝伐珠单抗 [信达生物制药（苏州）有限公司，国药准字 S20200013，规格：4 mL : 100 mg] 治疗，取 7.5 mg/kg 该药与 250 mL 0.9% 氯化钠溶液混合后静脉滴注，第 1 次滴注时间<1.5 h，第 2 次及以后滴注时间>1 h，1 次/2 周，21 d 为 1 个周期，持续治疗 22 周期。

1.3.2 研究组 在参照组基础上，于术后化疗 8 周期后 1 个月增加奥拉帕利（AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG，国药准字 H20180049，规格：150 mg）治疗，300 mg/次，2 次/d。持续治疗 2 年。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 治疗完成后观察 4 周，比较两组治疗后疾病控制率（DCR）、总缓解率（ORR）。

疾病进展（PD）：病灶最大直径之和增加>20%，或出现新病灶；稳定（SD）：病灶最大直径之和减小<30%，或病灶最大直径之和增加<20%；部分缓解（PR）：病灶最大直径之和减小>30%，持续时间>4 周；完全缓解（CR）：病灶完全消失，且持续时间>4 周^[5]。ORR= [1- (SD+PD)] /总例数×100%；DCR= (1-PD) /总例数×100%。

1.4.2 肿瘤标志物及血管内皮生长因子（VEGF）水平 分别于治疗前、治疗 4 周后采集患者空腹静脉血 4 mL，离心处理后（3 000 r/min，半径 8 cm，时间 10 min）取上清液，保存于-70℃环境中待检，采用电化学发光免疫分析法检测糖类抗

原 (CA199、CA125)、癌胚抗原 (CEA) 水平, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 VEGF 水平。

1.4.3 T 淋巴细胞 分别于治疗前、治疗 4 周后采集患者空腹静脉血 3 mL, 离心处理后 (3 000 r/min, 半径 8 cm, 时间 10 min) 取上清液, 保存于 -70℃ 环境中待检, 采用艾森生物 (杭州) 有限公司生产的 NovoCyte D2061R 型流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺ 水平并计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.4.4 可溶性 P-选择素 (P-selectin)、可溶性细胞间粘附分子-1 (sICAM-1) 分别于治疗前、治疗 4 周后采集患者空腹静脉血 2 mL, 离心处理后 (3 000 r/min, 半径 8 cm, 时间 10 min) 取上清液, 保存于 -70℃ 环境中待检, 采用 ELISA 法测定 P-selectin 及 sICAM-1 水平。

1.4.5 毒副作用 观察两组治疗期间出现胃肠道反应、黏膜出血、肝肾损伤、血小板减少等毒副作用发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 对数据进行分析, 计数资料以百分率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后研究组 ORR (70.45%) 高于参照组 (48.84%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.226, P=0.001$); 治疗后两组 DCR 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.040, P=0.971$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
研究组	44	7(15.91)	24(54.55)	9(20.45)	4(9.09)	31(70.45)	40(90.91)
参照组	43	4(9.30)	17(39.53)	17(39.53)	5(11.63)	21(48.84)	38(88.37)

2.2 两组治疗前后肿瘤标志物及 VEGF 水平比较

治疗后两组 CEA、CA199、VEGF 及 CA125 水平均明显下降, 其中研究组下降幅度更为显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 T 淋巴细胞比较

与治疗前比较, 两组 CD8⁺ 水平均升高, CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗后 CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后肿瘤标志物及 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA(g/L)		CA125(U/mL)		CA199(kU/L)		VEGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	44	14.25 $\pm$ 1.38	4.59 $\pm$ 0.45 [†]	80.44 $\pm$ 8.06	36.89 $\pm$ 3.58 [†]	20.21 $\pm$ 9.34	9.16 $\pm$ 2.41 [†]	520.31 $\pm$ 127.93	306.05 $\pm$ 189.26 [†]
参照组	43	14.05 $\pm$ 1.41	7.64 $\pm$ 0.73 [†]	80.25 $\pm$ 8.01	43.18 $\pm$ 4.30 [†]	20.10 $\pm$ 8.71	13.40 $\pm$ 5.04 [†]	524.27 $\pm$ 130.64	391.18 $\pm$ 179.12 [†]
t		0.669	23.518	0.110	7.422	0.057	5.024	0.143	2.154
P		0.506	<0.001	0.913	<0.001	0.955	<0.001	0.887	0.034

注: †与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 T 淋巴细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ %		CD8 ⁺ %		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		CD3 ⁺ %	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	44	32.27 $\pm$ 3.80	25.43 $\pm$ 3.01 [†]	26.86 $\pm$ 2.85	29.82 $\pm$ 2.24 [†]	1.20 $\pm$ 0.29	0.85 $\pm$ 0.18 [†]	58.58 $\pm$ 3.42	54.85 $\pm$ 3.31 [†]
参照组	43	33.11 $\pm$ 3.98	24.84 $\pm$ 3.47 [†]	27.07 $\pm$ 2.64	30.28 $\pm$ 2.69 [†]	1.22 $\pm$ 0.23	0.82 $\pm$ 0.22 [†]	59.16 $\pm$ 3.91	54.52 $\pm$ 3.53 [†]
t		1.007	0.848	0.356	0.868	0.356	0.697	0.737	0.450
P		0.317	0.399	0.722	0.388	0.723	0.488	0.463	0.654

注: †与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后 sICAM-1 及 P-selectin 比较

治疗后研究组 sICAM-1、P-selectin 水平低于参照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组毒副作用发生情况比较

研究组肝肾损伤、血小板减少、胃肠道反应及黏膜出血等毒副作用情况与参照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 两组治疗前后 sICAM-1 及 P-selectin 比较
($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	sICAM-1		P-selectin	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	44	344.92±130.59	201.88±78.43 [†]	31.08±5.19	18.51±5.13 [†]
参照组	43	342.89±128.71	241.96±81.37 [†]	30.97±5.08	23.92±7.18 [†]
t		0.073	2.339	0.100	4.051
P		0.942	0.022	0.921	<0.001

注: †与治疗前比较, P<0.05。

表 5 两组毒副反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	胃肠道反应	肝肾损伤	黏膜出血	血小板减少
研究组	44	21(47.73)	15(34.09)	4(9.09)	14(31.82)
参照组	43	20(46.51)	19(44.19)	2(4.65)	17(39.53)
χ^2		0.013	0.931	0.179	0.565
P		0.910	0.335	0.398	0.452

3 讨论

目前, 卵巢癌的病因尚无法明确, 其作为一种异质性较高的恶性肿瘤, 具有治疗难度大、预后差及病死率高等特点。有研究表明, 其病死率高居妇科肿瘤之首, 对患者生命健康产生严重威胁^[6]。

临床常使用新辅助化疗、肿瘤细胞减灭术、常规化疗等方式治疗卵巢癌。但对于确诊时已无法手术或化疗效果欠佳患者, 有研究尝试使用靶向药物与化疗联合治疗, 以提高疗效^[7]。贝伐珠单抗是治疗肿瘤的一线药物, 可与 VEGF 结合, 阻断 VEGF 传导信号, 延缓血管生长, 抑制肿瘤。马文波等^[8]研究表明, 贝伐珠单抗联合化疗治疗可发挥协同作用, 提高疗效。奥拉帕利与贝伐珠单抗同为靶向药物, 可抑制肿瘤细胞的生长、转移, 从而抑制肿瘤进展^[9]。本研究结果显示, 治疗后研究组 ORR 高于参照组, 表示联合治疗效果优于单一用药。有研究指出, 在肿瘤生长、转移、扩散的过程中, 不断有新生血管出现, 其可为肿瘤细胞提供所需营养及氧气, 因此, 抑制新生血管可抑制肿瘤细胞增殖^[10]。本研究显示, 治疗后研究组肿瘤标志物及 VEGF 水平均低于参照组, 其中 VEGF 即为促进新生血管生成的重要因子, 而 CA199、CEA 及 CA125 均由肿瘤细胞增殖过程中产生, 可直接反映肿瘤细胞变化^[11]。由此可见, 联合治疗可降低肿瘤标志物水平, 抑制 VEGF 表达, 减少新生血管生成, 从而达到抑制肿瘤生长的效果。有研究证实, 恶性肿瘤患者机体免疫功

能存在明显异常^[12]。本研究显示, 治疗后两组 T 淋巴细胞水平无明显差异, 表明联合治疗对机体免疫功能影响较小。

在内分泌疾病、免疫性疾病及恶性肿瘤等疾病中, 细胞间黏附分子-1 水平均可出现高表达状态, 其还可存在于血清中, 形成 sICAM-1, 而 sICAM-1 可阻碍白细胞识别靶细胞, 降低机体免疫系统清除肿瘤细胞的能力, 促进肿瘤细胞的生长与增殖, 其水平在卵巢癌患者体内呈高表达^[13]。P-selectin 为跨膜糖蛋白, 可介导肿瘤细胞与血管黏合, 促进肿瘤细胞的转移、侵袭, 还可使肿瘤细胞进入血液循环, 增加肿瘤细胞扩散风险^[14]。本研究首次选取 P-selectin 与 sICAM-1 作为观察指标, 以探讨贝伐珠单抗联合奥拉帕利对肿瘤细胞的影响, 结果显示, 治疗后研究组 sICAM-1、P-selectin 水平下降幅度大于参照组, 这表明联合治疗可显著降低 sICAM-1、P-selectin 水平, 分析原因为, 奥拉帕利为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂, 可抑制肿瘤细胞活性, 阻止其分裂、转移, 抑制肿瘤发展^[15]。本研究还显示, 两组毒副反应发生率比较差异无统计学意义, 提示联合治疗不会增加毒副反应。因此, 联合治疗可抑制肿瘤细胞生长、分裂、增殖, 控制肿瘤发展, 且不增加毒副反应风险, 有利于病情好转。

综上所述, 奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗卵巢癌患者疗效显著, 可降低肿瘤标志物及 VEGF 水平, 抑制肿瘤细胞的生长与转移, 促进病情恢复, 且对机体免疫功能影响较小。

参考文献

- 钱瑜华, 高燕, 张艳. 卵巢癌化疗耐药机制及治疗药物的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(5): 929-933.
- 邹亚, 钟萍, 罗楠, 等. 贝伐珠单抗联合多西他赛及吉西他滨治疗复发性铂类耐药晚期卵巢癌临床效果及随访 1 年预后[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(3): 547-551.
- 唐亚娟, 李薇, 张琰, 等. 奥拉帕利治疗晚期乳腺癌和卵巢癌的安全性评价[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(21): 55-58.
- 杨华, N C, M P, 等. 欧洲肿瘤内科协会对新发和复发性卵巢上皮癌的诊断、治疗和随访制定的临床实践指南[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(3): 256-260.
- 李成斐, 朱萍, 于佳, 等. 益气活血解毒方联合化疗治疗晚期卵巢癌疗效及对患者免疫通路相关靶基因的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 1072-1075, 1079.
- 王涛, 宋飞雪. 铂耐药卵巢癌的免疫治疗进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(20): 2575-2579.

- [7] 陈前润, 边策. 卵巢癌干细胞与卵巢癌化疗耐药和靶向治疗相关研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(6): 432-435.
- [8] 马文波, 董禹洋, 王莹. 贝伐珠单抗加化疗治疗晚期结肠癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(6): 678-680.
- [9] 徐艳艳, 郭小红, 姚敏, 等. 奥拉帕利在肿瘤专科医院卵巢癌患者中的合理性和安全性研究[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(1): 21-25.
- [10] 杨丽, 孙孟雄, 陈丽华. 参芪扶正注射液联合 TC 方案化疗对晚期卵巢癌肿瘤标志物、肿瘤血管生成因子及免疫相关因子的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(10): 79-83.
- [11] 崔红军, 信晓森, 张淑泽, 等. 紫杉醇联合顺铂腹腔循环热灌注化疗对卵巢癌患者肿瘤标志物及预后的影响[J]. 医学临床研究, 2021, 38(10): 1556-1559.
- [12] 曹俊红, 许雪梅, 李潇, 等. 复方红豆杉胶囊辅助治疗对卵巢癌术后化疗外周血 T 淋巴细胞亚群、血管内皮生长因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 237-240.
- [13] 张红英, 徐炜炜. 血清 sP-selectin、sICAM-1 水平对卵巢癌患者术后预后的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(18): 2536-2540.
- [14] 杨锋, 杨三虎. 非小细胞肺癌胸腔镜下亚肺叶切除术后患者肿瘤标志物、红细胞免疫功能及外周血 P 选择素、CD63 的变化情况[J]. 中国内镜杂志, 2021, 27(12): 6-13.
- [15] 王妮妮, 王芳. 奥拉帕利维持治疗铂敏感复发性卵巢癌疗效及血清 HE4、SDF-1、CA125 变化分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3): 373-377.

(方丽蓉 编辑)