

# 上皮性卵巢癌化疗耐药及干预的研究进展

赵乐<sup>1</sup>, 张三元<sup>2</sup>, 王朝霞<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第一临床医学院,山西 太原 030001;  
2. 山西医科大学第一医院,山西 太原 030001)

**摘要:** 目前上皮性卵巢癌的标准治疗包括肿瘤减灭术、辅助化疗及缓解后维持治疗方案,其中药物治疗至关重要,包含铂类/非铂化疗及各类靶向药物,旨在最大限度地消灭肿瘤细胞及延缓疾病进展。随着治疗周期的递增药物敏感性却逐渐下降,化疗耐药严重影响了药物疗效,涉及耐药机制包含药物摄取减少和流出增加、药物解毒增强或激活减少、作用靶点的改变及DNA修复增强、凋亡抑制、肿瘤微环境变化及免疫逃逸等。当前国内外很多研究已关注到需干预耐药来提高疗效,如针对药物的临床研究、免疫治疗和靶向疗法的探索、节拍化疗等方案。了解卵巢癌耐药机制并改善耐药、增强化疗敏感性有利于患者长期受益。

**主题词:** 上皮性卵巢癌; 耐药性; 肿瘤治疗方案

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2023)01-0024-04  
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.01.B005

## Research Progress on Chemotherapy Resistance and Intervention in Epithelial Ovarian Cancer

ZHAO Le<sup>1</sup>, ZHANG San-yuan<sup>2</sup>, WANG Zhao-xia<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;  
2. First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract:** The current standard treatment for epithelial ovarian cancer includes maximum cytoreductive surgery, adjuvant chemotherapy, and post-remission maintenance therapy, in which drug therapy, including platinum-based/non-platinum-based chemotherapy and various targeted therapy, is critical to minimize tumor cells and delay disease progression. However, drug resistance gradually develops with the increasing treatment cycle, which seriously affects therapeutic efficacy. The involved mechanisms of drug resistance include decreased drug uptake and increased efflux, enhanced detoxification or reduced activation, changes in target and enhanced DNA repair, apoptosis inhibition, tumor microenvironment changes and immune escape, etc. At present, researches have focused on the intervention of drug resistance to improve the curative effect, through research on clinical drug use, exploration of new immunotherapy and targeted therapies, adaption of metronomic chemotherapy and other protocols. Understanding the mechanism of drug resistance will help to reduce the drug resistance and enhance chemotherapy sensitivity to benefit patients with ovarian cancer.

**Subject words:** epithelial ovarian cancer; drug resistance; antineoplastic protocols

2020 年全球约有 9 958 133 例癌症死亡病例,其中卵巢癌在全球女性癌症死亡中位列第 8 位<sup>[1-2]</sup>。高级别浆液性癌是最常见的病理类型,但由于其临床症状缺乏特异性表现,多数患者确诊即为晚期,即便经历了规范化手术及标准化疗后,仍有超过 70% 患者将经历肿瘤复发,约 2/3 卵巢癌患者生存期不足 5 年<sup>[3]</sup>。肿瘤复发与化疗耐药严重影响了卵巢癌患者预后及生存。探索耐药机制及干预耐药可

以延缓肿瘤复发并改善预后,现对卵巢癌的化疗耐药现状及机制、干预策略的研究进展作一综述。

## 1 卵巢癌的药物治疗

卵巢癌常用的化疗药物包含紫杉醇/铂类标准联合化疗和拓扑替康、环磷酰胺等非铂化疗,非铂药物常用于铂耐药复发性卵巢癌,其缓解率仅达 15%~35%<sup>[4]</sup>。随着对药物治疗的研究探索,一线化疗缓解后维持治疗的全程管理模式延缓了疾病复发,改

基金项目:山西省“四个一批”医学重点攻关专项(2021XM36)

通信作者:王朝霞,E-mail:13835181196@163.com

收稿日期:2022-11-18;修回日期:2022-12-28

善了预后。有学者发现，在*BRCA*野生型、高危患者的初始化疗方案中联合抗血管生成药贝伐单抗并维持治疗可显著性延长无进展生存期(progression free survive, PFS)3~4个月、提高客观缓解率约19%<sup>[5]</sup>。但由于未能显著性提高总体生存率，指南认为其仅可使部分患者受益，如何筛选适用人群尚需权衡利弊。此外，多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂因用于*BRCA*突变型/同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)阳性患者初始化疗后一线维持治疗或铂敏感复发后维持治疗可提高总生存时间、显著性延长PFS的作用而备受关注<sup>[6]</sup>，此类药物有奥拉帕利、维拉帕利等。

## 2 耐药现状及机制

### 2.1 铂耐药机制

在卵巢癌的药物治疗中，含铂化疗具有举足轻重的地位，约17%患者在治疗后6个月内铂不敏感复发；约23%患者在6~12个月内铂部分敏感复发，约55%患者在治疗12个月以上铂敏感复发，仅约18%患者120个月内无复发<sup>[7]</sup>。铂类药物通过与DNA相互作用形成链间/链内加合物，干扰RNA转录和DNA复制，介导细胞凋亡并发挥细胞毒性作用，阻碍铂-DNA加合物的形成及抑制凋亡途径是铂耐药的重要机制，机体对铂摄取减少、外排增加及药物解毒作用的增强是铂耐药的重要标志<sup>[8]</sup>，其中铜转运系统发挥至关重要的作用。以顺铂为例<sup>[9]</sup>，铜转运蛋白Ctr1、铜伴侣蛋白Atox1分别参与铂摄取与运输，破坏酵母中Ctr1基因的表达及在mCtr1等位基因缺失的小鼠中铂蓄积明显减少；摄取到细胞内的铂与Atox1<sup>12</sup>CXX<sup>15</sup>C序列配位并将其输送至铜外排泵ATP7A和ATP7B，Atox1还包含铜依赖性核易位的核靶向信号，Atox1缺失引起的核靶向受损导致耐药性增加；随后ATP7A和ATP7B的N端金属结合域结合铂并诱导构象变化介导外排增加，其确切机制尚未完全阐明。谷胱甘肽与铂的共轭结合降低了铂的生物利用度，进而转化为氧化型谷胱甘肽并介导了多药外排<sup>[10]</sup>。

铂-DNA加合物引起的持续损伤激活DNA损伤应答、启动DNA修复增强、细胞周期调控及复制应激效应介导了铂抵抗；抗凋亡因子(包括Bcl-2和

Bcl-xL)的过度表达、p53突变、促凋亡因子(如Bax和Caspases)的下调或突变诱导的凋亡失败也是重要的耐药机制<sup>[11]</sup>。Kleih等<sup>[12]</sup>研究发现，顺铂诱导的内在凋亡途径依赖线粒体活性氧的激活，线粒体含量与线粒体活性氧增多上调凋亡敏感性，应用解偶联蛋白UCP2阻断剂京尼平、高剂量抗坏血酸增加耐药细胞系线粒体活性氧可提高铂敏感性。铂耐药的产生涉及多因素调节，干预铂耐药是提高卵巢癌化疗临床疗效的关键所在。

### 2.2 其他机制

P-糖蛋白也称多药耐药蛋白，通过上调药物外排介导对铂类、紫杉烷类及PARP抑制剂等多种药物的抵抗性。此外，多种miRNA通过调控蛋白的表达可以影响卵巢癌化疗敏感性；抗肿瘤药物还诱导肿瘤微环境中肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)分泌多种细胞因子、细胞外基质酶，增强肿瘤干细胞性及促生存信号，增加耐药性<sup>[4]</sup>。关于紫杉醇耐药机制还涉及微管蛋白动力破坏、微管基因变异以及缺氧诱导因子1导致的肿瘤细胞凋亡抑制等<sup>[8]</sup>。*BRCA*基因逆突变及*HR*基因的二次突变是诱导PARP抑制剂耐药的主要机制；其次还涉及PARP蛋白缺失、复制叉的稳定性增加、RAS激活、PI3K/AKT信号通路上调、ATM/ATR上调以及ATR-CHK1活性增加等<sup>[13-14]</sup>。

## 3 改善化疗耐药策略

### 3.1 新药开发

研究已证实，在铂耐药细胞系中使用铜螯合剂(trientine、D-pen和TM)可介导细胞内铂蓄积增加并逆转耐药；此外，曲尼司特、替米沙坦和两性霉素B可诱导DNA损伤并特异性抑制ATP7B，明显抑制铂耐药的产生，针对靶向铜转运系统的药物研发是改善铂耐药的重要课题<sup>[9]</sup>。聚合物纳米载体技术通过控制药物释放、增加循环半衰期，利用高通透性和保留效应改善耐药，例如将卡铂和紫杉醇共包裹到聚乙二醇化纳米颗粒的叶酸中显著性增加耐药卵巢癌细胞系的凋亡率<sup>[15]</sup>。研究发现，氯霉素与卡铂联合治疗促进了卡铂耐药卵巢癌细胞中γH2AX表达增加、诱导RAD51募集减少，克服了耐药细胞系对DNA损伤的耐受性并诱导凋亡增强<sup>[16]</sup>。卵巢癌耐药细胞通过依赖线粒体氧化磷酸化途径产生腺嘌呤核

昔三磷酸(adenosine triphosphate, ATP), 添加二甲双胍治疗后肿瘤细胞增殖、迁移减少, 化疗敏感性显著提高, 改善卵巢癌耐药<sup>[17]</sup>。

近年来, 天然化合物分子与化疗药物的协同作用被广泛关注, 胡椒碱在紫杉醇和拓扑替康耐药卵巢癌细胞系中可增加化疗药物的细胞毒性作用, 改善耐药<sup>[7]</sup>; 纯化的茶花皂苷诱导铂耐药卵巢癌细胞系 p53 表达、增强内源性凋亡, 显著性抑制肿瘤增殖, 提高化疗敏感性<sup>[11]</sup>; 姜黄素、葡萄柚、银杏叶等多种天然植物源性分子下调 P 蛋白逆转耐药、诱导凋亡的潜在价值为干预耐药提供更多的治疗选择<sup>[9]</sup>。

### 3.2 免疫治疗

目前卵巢癌免疫治疗正在迅速发展, 包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)、过继性细胞免疫治疗(adoptive cell immunotherapy, ACT)、肿瘤疫苗等<sup>[18]</sup>。ICIs 阻断细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 或 PD-1 等抑制性信号分子介导的肿瘤免疫逃逸通路, 使 T 细胞恢复免疫活性并杀伤肿瘤细胞, 获批的药物有伊匹木单抗、帕博利珠单抗等, 有望在铂耐药卵巢癌患者中继续发挥抗肿瘤作用。激活患者自身免疫力抵抗肿瘤生长的肿瘤疫苗如 PX-Survivac 疫苗、TPIV200/huFR-1 (多表位抗叶酸受体疫苗) 等也被开发出来<sup>[19]</sup>。尽管免疫治疗对卵巢癌的临床疗效有限, 但其联合治疗仍为卵巢癌化疗耐药患者延长无铂、无化疗间期带来新的契机。

### 3.3 靶向治疗

肿瘤干细胞潜能及固有治疗抗性是肿瘤复发、转移的关键, 传统治疗对在静止期的肿瘤干细胞相对不敏感, 治疗后残留的肿瘤干细胞重新进入细胞周期并扩增产生耐药肿瘤细胞, 且由于肿瘤异质性, 还表现出多样耐药特征<sup>[20]</sup>。因此, 靶向肿瘤干细胞是克服化疗耐药的新希望, 已发现的卵巢癌干细胞表面标志物包括 CD44、CD117、CD24 和 CD133/ALDH1 等<sup>[21]</sup>。靶向干细胞标志物可使肿瘤在体内对铂再敏感, 并通过诱导线粒体解偶联蛋白、抑制氧化磷酸化靶向抑制肿瘤干细胞<sup>[22]</sup>; 还有靶向巨噬细胞抗体如 CSF1R 抑制剂、CCL2 抗体和靶向叶酸的偶联抗体等<sup>[23]</sup>。靶向疗法有望成为改善耐药、延缓复发的全新治疗策略, 具有广阔前景。

### 3.4 节拍化疗

节拍化疗是新兴的一种小剂量、短间隔、规律性肿瘤治疗策略, 通过长期口服低于最大耐受剂量的化疗药物以维持有效血浆浓度, 在降低不良反应的同时, 抑制肿瘤血管生成、延缓疾病复发。节拍化疗常用药物包含环磷酰胺、甲氨蝶呤和卡培他滨。研究发现, 在耐药性乳腺癌中环磷酰胺节拍化疗与标准化疗相比效果更佳, 卡培他滨节拍化疗用于三阴性乳腺癌患者可显著性延长 PFS<sup>[24]</sup>。在大多数卵巢癌的研究中, 节拍化疗常与抗血管生成药、酪氨酸激酶抑制剂等联合用于铂耐药复发卵巢癌的维持治疗中, 可显示出 3 个月的生存受益且未见明显不良事件<sup>[25]</sup>。然而, 关于节拍化疗的研究多为小样本, 临床数据尚不完善, 其潜在价值需进一步探索。

### 3.5 时间化疗

生物钟节律调节机体周期性生理/行为变化以利于生存和繁殖, 生物钟失调损害机体适应性, 促进疾病发展与肿瘤形成<sup>[26]</sup>。此外, 核苷酸切除修复直接受 CLOCK-BMAL1 二聚体及 CRY、PER 等生物钟基因家族控制, 并表现出高振幅昼夜节律性, 生物钟通过调节 DNA 损伤修复作用影响化疗易感性<sup>[27]</sup>。

近年来, 昼夜节律结合传统治疗用以延缓治疗耐药、改善肿瘤治疗反应的作用为卵巢癌患者的长期管理提供了新的方向, 时间化疗即在昼夜节律基础上选择最适合的时间点给予化疗药物, 以获得最佳治疗反应, 延缓药物抵抗的一种肿瘤治疗时间策略。若在 DNA 修复低谷期给予化疗药物, 即便小剂量也可有效缓解疾病并减少耐药产生<sup>[28]</sup>。时间化疗策略提高了疗效, 但由于个体差异和技术挑战, 尚未有效地应用于临床。

## 4 小结与展望

化疗药物在卵巢癌临床治疗中具有不可或缺的地位, 但耐药性极大地限制了药物疗效, 耐药机制却尚未完全阐明。近年来 PARP 抑制剂、抗血管生成药、免疫治疗、靶向治疗及多种信号通路抑制剂的确切疗效为卵巢癌患者带来了新的生存希望, 但如何提高化疗药物疗效、如何减少耐药、如何为耐药复发性卵巢癌患者提供更多的治疗选择是未来的研究重点。相信随着医学的发展, 改善卵巢癌耐药现状给患者带来最大受益指日可待。

## 参考文献：

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209–249.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7–33.
- [3] Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. BMJ, 2020, 371:m3773.
- [4] Eckert MA, Orozco C, Xiao J, et al. The effects of chemotherapeutics on the ovarian cancer microenvironment[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(13):3136.
- [5] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(2):191–226.
- [6] 卢淮武, 许妙纯, 张钰豪, 等.《2021 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南 (第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(4):457–466.  
Lu HW, Xu MC, Zhang YH, et al. 《2021 NCCN ovarian cancer includes fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer Clinical Practice Guidelines (1st Edition)》Interpretation[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2021, 37(4):457–466.
- [7] Wojtowicz K, Sterzynska K, Swierczewska M, et al. Piperine targets different drug resistance mechanisms in human ovarian cancer cell lines leading to increased sensitivity to cytotoxic drugs[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):4243.
- [8] Das T, Anand U, Pandey SK, et al. Therapeutic strategies to overcome taxane resistance in cancer[J]. Drug Resist Updat, 2021, 55:100754.
- [9] Kuo MT, Huang YF, Chou CY, et al. Targeting the copper transport system to improve treatment efficacies of platinum-containing drugs in cancer chemotherapy[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(6):549.
- [10] Shaik B, Zafar T, Balasubramanian K, et al. An overview of ovarian cancer: molecular processes involved and development of target-based therapeutics[J]. Curr Top Med Chem, 2021, 21(4):329–346.
- [11] Ren N, Chen L, Li B, et al. Purified tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) flower saponins induce the p53-dependent intrinsic apoptosis of cisplatin-resistant ovarian cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12):4324.
- [12] Kleih M, Bopple K, Dong M, et al. Direct impact of cisplatin on mitochondria induces ROS production that dictates cell fate of ovarian cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11):851.
- [13] Goel N, Foxall ME, Scalise CB, et al. Strategies in overcoming homologous recombination proficiency and PARP inhibitor resistance [J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20 (9): 1542–1549.
- [14] Kim DS, Camacho CV, Kraus WL. Alternate therapeutic pathways for PARP inhibitors and potential mechanisms of resistance[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(1):42–51.
- [15] Levit SL, Tang C. Polymeric nanoparticle delivery of combination therapy with synergistic effects in ovarian cancer [J]. Nanomaterials (Basel), 2021, 11(4):1048.
- [16] Silva VL, Saxena J, Nicolini F, et al. Chloroxine overrides DNA damage tolerance to restore platinum sensitivity in high-grade serous ovarian cancer[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(4):359.
- [17] Ding Y, Labitzky V, Legler K, et al. Molecular characteristics and tumorigenicity of ascites-derived tumor cells: mitochondrial oxidative phosphorylation as a novel therapy target in ovarian cancer[J]. Mol Oncol, 2021, 15 (12): 3578–3595.
- [18] 赵海云, 吴小华.免疫治疗在卵巢癌中的应用研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(7):538–545.  
Zhao HY, Wu XH. Progress in the application of immunotherapy in ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Cancer, 2020, 30(7):538–545.
- [19] McMullen M, Madariaga A, Lheureux S. New approaches for targeting platinum-resistant ovarian cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 77:167–181.
- [20] Roberts CM, Cardenas C, Tedja R. The role of intra-tumoral heterogeneity and its clinical relevance in epithelial ovarian cancer recurrence and metastasis[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(8):1083.
- [21] Munoz-Galvan S, Carnero A. Targeting cancer stem cells to overcome therapy resistance in ovarian cancer[J]. Cells, 2020, 9(6):1402.
- [22] Cummings M, Freer C, Orsi NM. Targeting the tumour microenvironment in platinum-resistant ovarian cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 77:3–28.
- [23] 周芳, 张英丽, 朱滔, 等.晚期上皮性卵巢癌靶向治疗的研究进展[J].肿瘤学杂志, 2021, 27(1):15–21.  
Zhou F, Zhang YL, Zhu T, et al. Research progress on targeted therapy of advanced epithelial ovarian cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2021, 27(1):15–21.
- [24] Cazzaniga ME, Cordani N, Capici S, et al. Metronomic chemotherapy[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(9):2236.
- [25] Fedele P, Sanna V, Fancellu A, et al. De-escalating cancer treatments during COVID 19 pandemic: is metronomic chemotherapy a reasonable option? [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157:103148.
- [26] Yang Y, Lindsey-Boltz LA, Vaughn CM, et al. Circadian clock, carcinogenesis, chronochemotherapy connections [J]. J Biol Chem, 2021, 297(3):101068.
- [27] Verlande A, Masri S. Circadian clocks and cancer: time-keeping governs cellular metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(7):445–458.
- [28] Patel Sonal A, Roman V Kondratov. Clock at the core of cancer development[J]. Biology, 2021, 10(2):150.