

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.06.007
文章编号: 1005-8982 (2026) 06-0041-07

临床药学·论著

低剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗对老年复发性铂敏感型卵巢癌患者的疗效和安全性研究*

李芳芳¹, 陈鹤², 郭温馨¹, 梁冰¹, 张振¹

(南阳市第一人民医院 1.肿瘤内二科, 2.妇科, 河南 南阳 473000)

摘要: **目的** 探讨低剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗对老年复发性铂敏感型卵巢癌患者的疗效和安全性。**方法** 选取2021年1月—2023年1月南阳市第一人民医院收治的102例复发性铂敏感型卵巢癌老年患者, 并按随机数字表法分为对照组、低剂量组和高剂量组, 各34例。患者均接受贝伐珠单抗维持治疗, 低剂量组在此基础上联合口服奥拉帕利150 mg/次、2次/d, 高剂量组联合口服奥拉帕利300 mg/次、2次/d。4周/疗程, 维持治疗6个疗程。比较两组的临床疗效, 以及治疗前后的肿瘤标志物水平 [人附睾上皮分泌蛋白4 (HE4)、糖类抗原125 (CA125)、CA199] 和免疫功能 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺), 并通过生活质量问卷 (QLQ-C30) 评估患者治疗前后的生活质量, 记录不良反应情况。**结果** 低剂量组、高剂量组客观缓解率均高于对照组 ($P < 0.05$)。高剂量组治疗后HE4、CA125、CA199水平均低于低剂量组、对照组 ($P < 0.05$)。治疗后各组HE4、CA125、CA199均较治疗前降低 ($P < 0.05$)。高剂量组治疗前后HE4、CA125、CA199水平的差值均大于低剂量组和对照组 ($P < 0.05$)。低剂量组治疗后的CD3⁺、CD4⁺水平高于高剂量组和对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺水平低于高剂量组和对照组 ($P < 0.05$)。治疗后各组CD3⁺、CD4⁺水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), CD8⁺水平升高 ($P < 0.05$)。低剂量组治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平的差值均小于高剂量组和对照组 ($P < 0.05$)。低剂量组治疗后运动、健康状态、活动、生活行为评分高于高剂量组和对照组 ($P < 0.05$)。治疗后各组运动、健康状态、活动、生活行为评分均较治疗前升高 ($P < 0.05$)。低剂量组治疗前后运动、健康状态、活动、生活行为评分的差值均大于高剂量组和对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 低剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗与高剂量方案疗效相当, 且在免疫功能、生活质量改善及安全性方面更具优势。

关键词: 卵巢癌; 贝伐珠单抗; 奥拉帕利; 生活质量; 安全性

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Efficacy and safety of low-dose olaparib combined with bevacizumab in elderly patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer*

Li Fang-fang¹, Chen He², Guo Wen-xin¹, Liang Bing¹, Zhang Zhen¹

(1. The Second Department of Medical Oncology, 2. Department of Gynecology, Nanyang First People's Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of low-dose olaparib combined with bevacizumab in elderly patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. **Methods** A total of 102 elderly patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer admitted to our hospital from January 2021 to January 2023 were selected and divided into 3 groups using the random number table method, with 34 cases in each of the control

收稿日期: 2025-08-13

* 基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (No: LHGJ20230464); 南阳市科技攻关计划项目 (No: KJGG175)

[通信作者] 张振, E-mail: lifangf1988@163.com

group, low-dose group and high-dose group. All patients in the three groups received bevacizumab maintenance therapy. On this basis, patients in the low-dose group received oral olaparib at 150 mg twice daily, whereas those in the high-dose group received oral olaparib at 300 mg twice daily. Treatment was administered in 4-week cycles for a total of six maintenance cycles. Clinical efficacy was compared between the two groups, along with changes in tumor marker levels and immune function indices ($CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$) before and after treatment. Quality of life was evaluated using the QLQ-C30 questionnaire before and after treatment, and adverse events were recorded.

Results The objective response rate (ORR) in both the low-dose and high-dose groups was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of HE4, CA125, and CA199 in the high-dose group were lower than those in the low-dose and control groups ($P < 0.05$). In all groups, HE4, CA125, and CA199 levels decreased significantly compared with baseline ($P < 0.05$). Moreover, the reductions in HE4, CA125, and CA199 levels were greater in the high-dose group than in the low-dose and control groups ($P < 0.05$). Post-treatment $CD3^+$ and $CD4^+$ levels in the low-dose group were higher than those in the high-dose and control groups ($P < 0.05$), whereas $CD8^+$ levels were lower ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$ and $CD4^+$ levels decreased and $CD8^+$ levels increased in all groups compared with baseline ($P < 0.05$). The magnitude of change in $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$ levels was smaller in the low-dose group than in the high-dose and control groups ($P < 0.05$). Following treatment, scores for physical functioning, global health status, activity, and daily living behavior in the low-dose group were higher than those in the high-dose and control groups ($P < 0.05$). All groups showed significant improvements in these scores compared with baseline ($P < 0.05$). Furthermore, the increases in these scores were greater in the low-dose group than in the high-dose and control groups ($P < 0.05$).

Conclusion Low-dose olaparib combined with bevacizumab exhibits comparable efficacy to the high-dose regimen in elderly patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer, and is superior in improving immune function and quality of life while maintaining a favorable safety profile.

Keywords: ovarian cancer; bevacizumab; olaparib; quality of life; safety

在我国, 卵巢癌年发病率居女性生殖系统恶性肿瘤第3位, 而病死率位居女性生殖系统恶性肿瘤首位, 由于早期症状不典型, 多数患者确诊时已进展到晚期, 5年病死率居高不下^[1-2]。标准治疗方案虽能改善预后, 但晚期患者5年生存率仍<30%, 且>70%患者在初次治疗后复发^[3]。其中, 铂敏感型复发性卵巢癌指停止化疗6个月后复发的类型, 此类患者在经历多次化疗后, 身体对药物的耐受性显著下降, 亟需非化疗治疗手段^[4]。贝伐珠单抗作为抗血管生成单克隆抗体, 通过抑制肿瘤血管生成, 切断肿瘤营养供给, 在卵巢癌维持治疗中展现重要价值^[5]。其联合聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂可进一步提高治疗效果, 然而当前研究多源于国外^[6], 国内患者适用剂量尚不明确。奥拉帕利采用国外常用的300 mg/次、2次/d的高剂量方案, 但国内患者存在不良反应增加的风险^[7]。鉴于高剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗在国内应用的局限性, 本研究旨在探究低剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗的疗效与安全性, 以期优化老年患者治疗方案、提高生存质量、降低不良反应发生率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月—2023年1月南阳市第一人民医院收治的102例复发性铂敏感型卵巢癌老年患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组、低剂量组和高剂量组, 各34例。患者均接受贝伐珠单抗维持治疗, 低剂量组在此基础上联合口服奥拉帕利150 mg/次、2次/d, 高剂量组在此基础上联合口服奥拉帕利300 mg/次、2次/d。各组年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、病灶直径、病理分期和病理类型比较, 经 F/χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表1。

纳入标准: ①符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》^[8]中复发性铂敏感型卵巢癌诊断标准, 既往至少完成2个铂类药物化疗疗程, 且末次铂类化疗后6个月内无疾病进展; ②经影像学确诊卵巢癌复发, 存在至少1个可测量病灶; ③年龄 ≥ 60 岁, 具备治疗耐受能力; ④临床资料完整, 能配合完成至少6个疗程治疗及疗效评估; ⑤对本研究所用药品无过敏反应。排除标准: ①合并其他原发性恶性

表1 各组患者一般资料比较 (n=34)

组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病灶直径/(cm, $\bar{x} \pm s$)	病理分期 例		病理类型 例	
				III期	IV期	浆液癌	黏液癌
对照组	69.54 ± 7.73	22.96 ± 3.28	3.15 ± 0.63	15	19	31	3
低剂量组	68.79 ± 7.29	22.80 ± 3.22	3.18 ± 0.67	16	18	30	4
高剂量组	69.43 ± 7.56	23.24 ± 3.40	3.22 ± 0.79	13	21	33	1
F/ χ^2 值	0.098	0.155	0.086	0.560		1.899	
P值	0.906	0.857	0.918	0.756		0.387	

肿瘤;②存在严重肝肾功能障碍;③有活动性自身免疫性疾病或正在使用免疫抑制剂;④存在严重腹腔粘连。本研究经医院医学伦理委员会批准(No: 2020-IEC-KY-007),患者和家属同意参加。

1.2 方法

所有患者既往接受过常规化疗联合贝伐珠单抗治疗。第1天,在使用紫杉醇前6、12 h分别口服3.75 mg地塞米松进行预处理,随后将135 mg/m²紫杉醇(江苏扬子江药业集团有限公司,国药准字24121311)溶解于500 mL生理盐水稀释后静脉滴注;第2天,把300 mg/m²卡铂(山西普德药业有限公司,国药准字02250105)稀释于500 mL 0.5%葡萄糖注射液后静脉滴注。在此基础上各组均接受贝伐珠单抗维持治疗,静脉滴注贝伐珠单抗注射液(德国Roche Diagnostics GmbH公司,国药准字SJ20170035)7.5 mg/kg稀释于250 mL 0.9%氯化钠注射液,每3周给药1次。低剂量组在此基础上联合口服奥拉帕利150 mg/次,2次/d;高剂量组联合口服奥拉帕利300 mg/次,2次/d。21 d为1个周期,共6个周期。首次输注贝伐珠单抗时,需持续观察90 min,确保用药安全。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 完全缓解(complete response, CR)指肿瘤病灶完全消失,至少持续4周;部分缓解(partial response, PR)指所有靶病灶的长径总和缩小30%以上,维持至少4周;病情稳定(stable disease, SD):变化介于PR和PD之间;疾病进展(progressive disease, PD)为所有靶病灶的长径总和增加至少20%,长径总和增加的绝对值在5 mm以上,或是出现新的病灶。客观缓解率(objective response rate, ORR)为CR与PR总占比。

1.3.2 肿瘤标志物 分别在治疗前后通过酶联免疫吸附试验检测患者人附睾上皮分泌蛋白4

(human epididymis protein 4, HE4)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、CA199水平。试剂盒均购自武汉天正源生物科技有限公司。

1.3.3 免疫功能 分别在治疗前后通过CytoFLEX流式细胞仪(上海贝克曼库尔特公司)检测患者血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺。

1.3.4 生活质量 通过生活质量核心问卷30(quality of life questionnaire-core 30, QLQ-C30)^[9]评估患者治疗前后的生活质量。该量表包括4个项目:运动、健康状态、活动、生活行为,每项指标满分为25分,总分100分,评分越高代表生活质量越好。

1.3.5 不良反应 胃肠道反应、贫血、白细胞减少、高血压、肝肾功能损伤等。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 27.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用方差分析,两两比较用SNK-q检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验,两两比较用Bonferroni校正法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床疗效比较

各组患者ORR比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=9.714$, $P=0.008$);低剂量组、高剂量组ORR均高于对照组;低剂量组与高剂量组ORR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 各组患者临床疗效比较 [n=34, 例(%)]

组别	CR	PR	PD	SD	ORR
对照组	1(2.94)	13(38.24)	17(50.00)	3(8.82)	14(41.18)
低剂量组	4(11.76)	19(55.88)	10(29.41)	1(2.94)	23(67.65)
高剂量组	5(14.71)	21(61.76)	7(20.59)	1(2.94)	26(76.47)

2.2 各组患者治疗前后肿瘤标志物水平的变化

各组患者治疗前 HE4、CA125、CA199 水平比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。各组患者治疗后 HE4、CA125、CA199 水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 高剂量组治疗后 HE4、CA125、CA199 水平均低于低剂量组、对照组。对照组患者治疗前与治疗后 HE4、CA125、CA199 水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t=47.428、68.469、34.487$, 均 $P=0.000$); 低剂量组患者治疗前与治疗后 HE4、

CA125、CA199 水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t=51.711、75.636、42.891$, 均 $P=0.000$); 高剂量组患者治疗前与治疗后 HE4、CA125、CA199 水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t=59.700、70.992、47.738$, 均 $P=0.000$); 治疗后各组 HE4、CA125、CA199 均降低。各组患者治疗前后 HE4、CA125、CA199 水平的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 高剂量组治疗前后 HE4、CA125、CA199 水平的差值均大于低剂量组和对照组。见表 3。

表 3 各组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较 ($n=34, \bar{x} \pm s$)

组别	HE4/(pmol/L)			CA125/(kU/L)			CA199/(kU/L)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	221.69 ± 20.78	109.57 ± 12.63	120.56 ± 15.78	553.45 ± 47.34	64.32 ± 8.54	481.45 ± 34.53	76.89 ± 8.60	41.65 ± 4.38	35.45 ± 5.02
低剂量组	223.12 ± 22.69	70.63 ± 8.48	153.51 ± 20.41	549.23 ± 42.63	48.25 ± 6.13	500.36 ± 40.78	78.31 ± 8.55	30.01 ± 3.04	48.16 ± 6.54
高剂量组	220.78 ± 20.23	59.03 ± 6.74	164.56 ± 23.57	550.74 ± 45.05	34.05 ± 4.27	519.56 ± 41.89	78.19 ± 8.13	24.12 ± 2.29	53.45 ± 7.01
t 值	0.105	258.215	43.767	0.077	181.718	8.034	0.297	241.080	74.544
P 值	0.901	0.000	0.000	0.926	0.000	0.001	0.744	0.000	0.000

2.3 各组患者治疗前后免疫功能的变化

各组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。各组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 低剂量组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺水平高于高剂量组和对照组, CD8⁺水平低于高剂量组和对照组。对照组治疗前与治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t=13.566、16.273、16.735$, 均 $P=0.000$); 低剂量组治疗前与治疗后 CD3⁺、

CD4⁺、CD8⁺水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t=6.080、7.378、5.552$, 均 $P=0.000$); 高剂量组治疗前与治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t=11.662、11.349、11.439$, 均 $P=0.000$); 治疗后各组 CD3⁺、CD4⁺水平均降低, CD8⁺水平升高。各组患者治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 低剂量组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平的差值均小于高剂量组和对照组。见表 4。

表 4 各组患者治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平比较 ($n=34, \%, \bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺			CD4 ⁺			CD8 ⁺		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	52.35 ± 6.25	42.31 ± 3.22	10.23 ± 2.47	42.21 ± 5.36	32.47 ± 3.45	9.45 ± 1.34	30.35 ± 4.43	38.82 ± 4.31	8.12 ± 1.38
低剂量组	52.71 ± 6.36	48.40 ± 4.13	5.13 ± 1.05	42.53 ± 5.68	37.94 ± 4.13	5.13 ± 1.01	30.21 ± 4.24	32.78 ± 3.24	3.12 ± 0.37
高剂量组	53.12 ± 6.52	44.23 ± 3.51	9.40 ± 1.48	42.74 ± 6.03	35.01 ± 3.69	7.45 ± 1.10	29.78 ± 4.03	34.93 ± 3.69	5.20 ± 1.02
t 值	0.124	24.878	81.313	0.075	17.951	118.429	0.167	22.394	208.813
P 值	0.883	0.000	0.000	0.928	0.000	0.000	0.846	0.000	0.000

2.4 各组患者治疗前后生活质量的变化

各组患者治疗前运动、健康状态、活动、生活行为评分比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义

($P>0.05$)。各组患者治疗后运动、健康状态、活动、生活行为评分比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 低剂量组治疗后运动、健康状

态、活动、生活行为评分高于高剂量组和对照组。对照组患者治疗前与治疗后运动、健康状态、活动、生活行为评分比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($t=7.202$ 、 6.123 、 6.370 、 10.792 ,均 $P=0.000$);低剂量组患者治疗前与治疗后运动、健康状态、活动、生活行为评分比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($t=25.849$ 、 24.327 、 26.315 、 28.388 ,均 $P=0.000$);高剂量组治疗前与治疗后运动、健康状态、活动、生活行为评分比较,经 t 检

验,差异均有统计学意义($t=18.507$ 、 14.671 、 20.918 、 19.230 ,均 $P=0.000$);治疗后各组运动、健康状态、活动、生活行为评分均升高。各组患者治疗前后运动、健康状态、活动、生活行为评分的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);低剂量组治疗前后运动、健康状态、活动、生活行为评分的差值均大于高剂量组和对照组。见表3。

表5 各组患者治疗前后QLQ-C30评分比较 ($n=34$,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	运动			健康状态		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	14.45 ± 2.63	16.52 ± 2.13	2.23 ± 0.28	15.79 ± 2.34	17.39 ± 2.14	2.26 ± 0.32
低剂量组	14.86 ± 2.51	22.13 ± 1.59	7.11 ± 1.05	15.46 ± 2.23	21.47 ± 1.98	6.37 ± 1.03
高剂量组	14.79 ± 2.45	19.75 ± 2.01	5.24 ± 0.81	15.12 ± 2.48	19.15 ± 2.20	4.24 ± 0.65
t 值	0.255	72.821	336.589	0.690	32.020	271.749
P 值	0.775	0.000	0.000	0.504	0.000	0.000

组别	活动			生活行为		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	14.71 ± 2.96	17.01 ± 1.38	3.01 ± 0.38	15.35 ± 2.23	18.03 ± 2.02	3.02 ± 0.31
低剂量组	14.35 ± 2.35	21.23 ± 1.54	7.05 ± 1.02	15.43 ± 2.16	22.16 ± 1.54	7.11 ± 1.37
高剂量组	14.07 ± 2.13	18.95 ± 1.77	4.39 ± 0.86	15.79 ± 2.20	20.41 ± 1.67	5.69 ± 0.91
t 值	0.558	61.426	223.512	0.387	43.355	157.027
P 值	0.574	0.000	0.000	0.680	0.000	0.000

2.5 各组患者不良反应比较

对照组中出现1例高血压、2例腹泻、1例呕吐、1例贫血、1例白细胞减少、1例肝肾功能损伤,不良反应发生率为20.59%;低剂量组出现1例高血压、3例腹泻、1例呕吐、3例贫血、1例白细胞减少、2例肝肾功能不全,不良反应发生率为32.35%;高剂量组出现2例高血压、5例腹泻、4例呕吐、5例贫血、3例白细胞减少、3例肝肾功能不全,不良反应发生率为64.71%。各组不良反应发生率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=14.889$, $P=0.001$);高剂量组不良反应发生率高于低剂量组和对照组。低剂量组和对照组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

在老年复发性铂敏感型卵巢癌治疗中,贝伐

珠单抗作为血管内皮生长因子抑制剂,通过阻断血管内皮生长因子与受体结合,抑制肿瘤新生血管生成,还能促进血管正常化以增强化疗药物在肿瘤组织的传递,与化疗联合应用可提高疗效、降低复发率,不过单独使用或在复发患者中仍存在疗效局限^[10-11]。奥拉帕利作为PARP抑制剂在妇科恶性肿瘤治疗中优势显著,能应对铂类耐药问题,为复发性患者提供新选择^[12]。本研究中,低剂量组采用150 mg/次、2次/d的奥拉帕利联合贝伐珠单抗,高剂量组为300 mg/次、2次/d的奥拉帕利联合贝伐珠单抗,不同剂量选择旨在探索疗效与安全性的平衡,高剂量可能增强抗肿瘤效果,但需关注安全性影响,低剂量则在保证一定疗效的同时或能降低不良反应风险。

老年复发性铂敏感型卵巢癌的发生、发展与肿瘤血管生成、DNA损伤修复机制密切相关^[13]。贝

伐珠单抗通过阻断血管内皮生长因子信号通路,抑制肿瘤新生血管生成,切断肿瘤血供,从而限制肿瘤细胞增殖^[14]。奥拉帕利则能特异性抑制肿瘤细胞内 DNA 修复关键酶的活性,使癌细胞无法修复 DNA 损伤,最终走向凋亡^[15-16]。在本研究中,对照组仅联合贝伐珠单抗维持治疗,而低剂量组和高剂量组在贝伐珠单抗基础上,分别应用不同剂量的奥拉帕利。结果显示,2 个联合治疗组的临床疗效均显著优于对照组,这是因为贝伐珠单抗与奥拉帕利通过不同机制协同作用,通过抗血管生成与 DNA 损伤累积有效抑制肿瘤进展。同时治疗后高剂量组的肿瘤标志物水平显著低于低剂量组和对照组,这说明更高剂量的奥拉帕利能更强烈地抑制肿瘤细胞 DNA 修复,促使更多癌细胞死亡,释放更多肿瘤标志物分解产物,从而在血液检测中表现出更低的肿瘤标志物水平^[17-18]。然而,尽管高剂量组在降低肿瘤标志物上更具优势,但低剂量组与高剂量组的临床疗效比较并无统计学差异,提示在临床获益方面,低剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗已能达到与高剂量相似的治疗效果,同时可能在安全性和患者耐受性方面更具优势。过去的研究指出,化疗药物具有细胞毒性,在杀伤肿瘤细胞的同时,也会对免疫细胞造成损伤,抑制骨髓造血功能,减少免疫细胞生成,导致患者免疫功能普遍降低^[19-20]。本研究中,低剂量组相较于对照组和高剂量组,其免疫功能改善更显著。这可能是因为低剂量奥拉帕利在发挥 PARP 抑制作用、诱导肿瘤细胞凋亡的同时,避免了高剂量用药带来的过度免疫抑制,减少了对正常免疫细胞的毒性^[21]。因此低剂量组通过多途径的综合效应也显著改善了患者的生活质量,较高剂量组和对照组均具有更好的优势。低剂量组与高剂量组临床疗效相当且均优于对照组,有效控制肿瘤进展,减轻肿瘤负荷对身体的压迫与消耗,为生活质量改善奠定基础;虽然高剂量组肿瘤标志物水平更低,但低剂量组对免疫系统损伤更轻,使患者抗感染能力、机体修复能力得以保留,减少因免疫低下导致的感染等并发症,间接提升生活质量。《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2022 版)》^[22]指出,奥拉帕利联合贝伐珠单抗维持治疗虽无药物毒性叠加效应,但本研究发现,高剂量

奥拉帕利联合贝伐珠单抗方案的不良反应发生率显著升高,胃肠道反应与骨髓抑制等症状影响患者进食、活动及心理状态,进而降低生活质量。但低剂量组不良反应与对照组无差异,说明患者治疗耐受性良好,更利于维持正常社交与日常活动。这是因为低剂量奥拉帕利在有效抑制肿瘤细胞 DNA 修复、发挥抗肿瘤活性的同时,显著减少了对正常组织细胞的毒性累积^[23];加之贝伐珠单抗与奥拉帕利作用机制互补且无交叉毒性,使得低剂量联合方案在保证与高剂量组相当临床疗效的基础上,通过降低药物毒性风险,实现了安全性与生活质量改善的双重优势。王胜南等^[24]研究证实,低剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗在老年复发性铂敏感型卵巢癌治疗中与高剂量方案疗效相当,却在提升免疫功能、降低不良反应发生率方面更具优势,且不影响长期无进展生存期(均在 20 个月以上)。

综上所述,低剂量联合方案既能保证临床疗效又可减少药物毒性,为老年患者提供更安全、耐受的治疗选择,对优化临床治疗策略、改善患者预后具有重要指导意义。然而本研究样本量有限,可能影响结果的普适性,而且随访时间较短,缺乏长期生存数据及远期不良反应观察。未来研究可扩大样本量,开展多中心临床研究,并延长随访周期,进一步验证和优化低剂量联合治疗方案。

参 考 文 献 :

- [1] MERCADO K E, BADINER N M, WANG C, et al. Racial and ethnic disparities in gynecologic carcinosarcoma: a Single-Institution experience[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(19): 4690.
- [2] DALMARTELLO M, LA VECCHIA C, BERTUCCIO P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 330-339.
- [3] HEMMINKI K, ZITRICKY F, FÖRSTI A, et al. Survival in elderly ovarian cancer remains challenging in the Nordic countries[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(12): 2198.
- [4] 宋春艳, 孙淑华. 主动循环热灌注化疗联合细胞减灭术对铂类药物敏感型复发性卵巢癌的疗效分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2024, 16(11): 90-94.
- [5] MAO C L, SEOW K M, CHEN K H. The utilization of bevacizumab in patients with advanced ovarian cancer: a systematic review of the mechanisms and effects[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6911.
- [6] DEWANI D, JAISWAL A, KARWADE P. Poly(adenosine

- diphosphate ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of advanced ovarian cancer: a narrative review[J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e68463.
- [7] MOORE K, COLOMBO N, SCAMBIA G, et al. Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2495-2505.
- [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7): 739-749.
- [9] COCKS K, WELLS J R, JOHNSON C, et al. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 178: 128-138.
- [10] 姜帆, 高扬, 任晓晨, 等. 贝伐珠单抗联合化疗对铂类药敏感型复发性卵巢癌治疗的疗效和安全性分析[J]. *河北医学*, 2019, 25(8): 1384-1387.
- [11] ÖNER İ, KARAÇIN P. Bevacizumab in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer: a risk-stratified analysis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(6): 850.
- [12] 陈培, 何超能, 陈凌亚, 等. 奥拉帕利用于铂敏感复发性卵巢癌维持治疗的成本-效用分析[J]. *中国药业*, 2022, 31(23): 114-117.
- [13] YANG L H, ZHANG H P, WANG J F, et al. Study on the effects and mechanism of RRM2 on three gynecological malignancies[J]. *Cell Signal*, 2025, 129: 111674.
- [14] ŽAK K, SATORA M, SKRABALAK I, et al. The potential influence of residual or recurrent disease on bevacizumab treatment efficacy in ovarian cancer: current evidence and future perspectives[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 1063.
- [15] GEENEN J J J, DACKUS G M H E, SCHOUTEN P C, et al. A phase I dose-escalation study of two cycles carboplatin-Olaparib followed by Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(12): 3041-3050.
- [16] 段雯雯, 张永强. PARP抑制剂奥拉帕利在乳腺癌治疗中的临床研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(16): 3134-3138.
- [17] LOAP P, LOIRAT D, BERGER F, et al. Combination of Olaparib with radiotherapy for triple-negative breast cancers: one-year toxicity report of the RADIOPARP Phase I trial[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(10): 1828-1832.
- [18] 孙成, 胡海勋, 王孟锦, 等. 奥拉帕利片在中国成年肿瘤患者中的生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(7): 1023-1027.
- [19] LE Y, GAO H, ZHU A, et al. NF-κB-regulated VentX expression mediates tumoricidal effects of chemotherapeutics at noncytotoxic concentrations[J]. *iScience*, 2022, 25(11): 105426.
- [20] CHRYSOSTOMOU D, ROBERTS L A, MARCHESI J R, et al. Gut microbiota modulation of efficacy and toxicity of cancer chemotherapy and immunotherapy[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(2): 198-213.
- [21] 王佳凌, 邹东. 奥拉帕利所致不良反应病例文献分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(3): 324-332.
- [22] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南(2022版)[J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(8): 561-572.
- [23] 黄宗耀, 高妍, 李圆, 等. 奥拉帕利在卵巢上皮性癌治疗中3~4级血液系统不良反应的影响因素分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(10): 759-763.
- [24] 王胜南, 马哲, 马雪娇. 不同剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗老年复发性铂敏感型卵巢癌的效果分析[J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(4): 43-49.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李芳芳, 陈鹤, 郭温馨, 等. 低剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗对老年复发性铂敏感型卵巢癌患者的疗效和安全性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(6): 41-47.

Cite this article as: LI F F, CHEN H, GUO W X, et al. Efficacy and safety of low-dose olaparib combined with bevacizumab in elderly patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(6): 41-47.