

卵巢癌治疗靶点的研究现状

王子涛 代芳芳 程艳香

摘要 卵巢癌是女性生殖系统肿瘤病死率最高的恶性肿瘤,目前主要的治疗方案为肿瘤减灭术和手术后铂类药物化疗。虽然大多数患者最初对铂类药物敏感,但部分患者在多次复发后会出现铂耐药。此外,卵巢癌是一种具有复杂分子和基因改变的异质性疾病,特异性分子靶点的鉴定将会更深入地了解卵巢癌的发生、发展机制以及获得更有效、生物安全性更高的治疗策略。本文回顾既往卵巢癌的主要治疗靶点,讨论了目前对卵巢癌靶向治疗的理解以及未来靶向治疗面临的主要挑战。随着下一代测序技术和分子生物学技术的进步,针对卵巢癌中特异性分子改变研发的卵巢癌靶向治疗药物可能为卵巢癌患者一线维持治疗和后线治疗等提供更丰富的治疗方案,为个体化治疗提供新的策略。

关键词 治疗靶点 卵巢癌 靶向治疗

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.031

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,其发生率位居第 3 位而病死率却居首位,严重威胁广大女性的身体健康。根据病理分型,卵巢癌主要分为上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤和性索间质肿瘤,其中生殖细胞肿瘤和性索间质肿瘤发生率较低,预后也较好。上皮性卵巢癌作为最常见的病理类型,占有病例的 80%~90%。由于缺乏特异性诊断的生物学标志物,发病隐匿,早期症状体征少,患者初诊时多已至晚期,因此上皮性卵巢癌患者的生存率很低^[1]。

目前上皮性卵巢癌传统的治疗方法是最大限度的细胞减灭术,其次是联合使用以铂类和紫杉醇为基础的化疗。经典的顺铂+紫杉醇治疗方案对卵巢癌铂敏感患者治疗效果较好,而 70% 的上皮性卵巢癌患者存在耐药和复发风险,然而针对卵巢癌复发和铂耐药尚无好的治疗方法^[2]。此外,上皮性卵巢癌的高度异质性使得卵巢癌的诊断和治疗更为复杂,组织学亚群如浆液性、黏液性、子宫内膜样和透明细胞癌等具有不同的分子遗传学改变。因此,积极开发上皮性卵巢癌的特异性分子生物学标志物和治疗靶点对于铂类耐药和复发性卵巢癌的治疗以及改善患者预后非常重要。随着靶向治疗研究的不断深入,上皮性卵巢癌的治疗模式也逐渐从传统化疗向靶向治疗转变,靶向药物如 PARP 抑制剂、抗血管生成药物等已

成为卵巢癌维持治疗的重要方式。因此本文旨在总结卵巢癌尤其是上皮性卵巢癌治疗靶点的研究现状以及发展前景,以期未来更好地认识和发展卵巢癌的靶向治疗。

一、血管生成

血管生成是一个复杂的过程,由多种内源性促血管生成因子和抗血管生成因子调控。血管生成分子主要包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和血管生成素(angiogenin, ANG),它们通过各自的受体发挥促血管生成作用。靶向生成因子抗血管生成是卵巢癌靶向治疗的主要手段之一。

1. VEGF 抑制剂:贝伐单抗是一种 VEGF 抑制剂,其作为上皮性卵巢癌中发现的第 1 种抗 VEGF 单克隆抗体,在临床前研究、病例分析和临床试验中被证实有明显的治疗效果。ICON-7 研究发现贝伐单抗联合治疗和维持治疗可显著延长无进展生存期(progress free survival, PFS),降低复发和死亡风险^[3],在 GOG-0218 试验中也有类似的结果,针对 IV 期卵巢癌患者的临床研究显示贝伐单抗联合治疗组患者 PFS 延长 0.9 个月,联合治疗+维持治疗组 PFS 延长 3.8 个月,尽管总生存期(overall survival, OS)差异无统计学意义,但这两项研究表明贝伐单抗联合化疗在卵巢癌一线治疗和维持治疗中可为患者带来治疗效益^[4,5]。同时,贝伐单抗在铂敏感复发卵巢癌患者中的应用也取得了良好的效果,OCEANS 试验纳入

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81860276);湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M179)

作者单位:430060 武汉大学人民医院妇产科

通信作者:程艳香,博士,主任医师,电子信箱:rm001050@whu.edu.cn

了 484 个铂敏感复发的卵巢癌患者,贝伐单抗联合治疗组将 PFS 延长了 4 个月^[6]。另一项 GOG213 研究评估了紫杉醇 + 卡铂联合贝伐单抗治疗铂敏感复发上皮性卵巢癌患者的疗效,结果发现联合治疗组 PFS 延长了 3.4 个月,OS 延长了 12.3 个月,但联合治疗组中不良事件发生率也高于化疗组,其中最常见的是高血压、疲劳、蛋白尿等,因此使用贝伐单抗治疗的同时应严密监测患者体征^[7]。2018 年开展的一项评估贝伐单抗对铂耐药上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌治疗效果的 II 期试验也正在进行中^[8]。

基于上述研究结果,贝伐单抗已被批准应用于上皮性卵巢癌一线治疗及维持治疗。阿柏西普也是一种 VEGF 抑制剂,其来源于 VEGFR 胞外结构域组成的重组融合蛋白,可通过与血管内皮生长因子 B 和胎盘生长因子结合来阻止受体激活。目前两项 II 期临床试验已在复发性卵巢癌患者中进行,但结果并不理想,OS 并未得到明显改善,此外不良反应如高血压、肠穿孔等的高发生率使得 III 期临床实验停滞。我国自主研发的一类新药恩度,为大肠杆菌中提取的可溶性重组人内皮抑素,其通过阻断 VEGF 诱导的血管内皮细胞中 VEGFR-2 的酪氨酸磷酸化,使 VEGF 信号通路受阻,选择性地抑制微血管内皮的增殖、迁移、黏附和存活,从而抑制肿瘤新生血管生成。有研究将恩度与吉西他滨联合用于铂耐药复发性卵巢癌的治疗,结果显示联合治疗组和吉西他滨单用组患者 PFS 分别为 6.3 个月和 3.2 个月,OS 分别为 12.5 个月和 10.4 个月,PFS 比较差异有统计学意义,而 OS 尽管差异无统计学意义,但也提高了 2.1 个月。因此试验表明恩度与吉西他滨联用可显著改善铂类耐药复发性卵巢癌患者的预后^[9]。

2. VEGFR 靶向药物:目前酪氨酸酶抑制剂在复发性卵巢癌维持治疗中取得了一定的治疗效益,主要包括帕唑帕尼和西地尼布等。帕唑帕尼是一种靶向血管内皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体的多靶点激酶抑制剂,尽管未被 FDA 批准用于上皮性卵巢癌的维持治疗,但美国国家综合癌症网络(NCCN)推荐帕唑帕尼用于一线治疗后完全缓解的上皮性卵巢癌患者的补充治疗。AGO-OVAR16 临床试验研究了新诊断的晚期上皮性卵巢癌患者在一线化疗后帕唑帕尼维持治疗的有效性、安全性和耐受性。结果发现帕唑帕尼可改善 PFS,但对 OS 并无明显提高,不良事件如中性粒细胞数减少、贫血、高血压等发生率也更常见^[10]。另外一项试验评估了帕唑帕尼与

紫杉醇联用对复发性卵巢癌患者的治疗效果,结果发现联合治疗组与单用紫杉醇组的 PFS 分别为 7.5 个月和 6.2 个月,中位 OS 分别为 20.7 个月和 23.3 个月,帕唑帕尼联合紫杉醇治疗复发性卵巢癌并不优于紫杉醇,不良事件如严重高血压在联用组更为常见^[11]。

西地尼布是一种血管内皮生长因子受体抑制剂,在复发性卵巢癌中显示出抗肿瘤活性。ICON-6 试验针对西地尼布维持治疗对铂敏感卵巢癌复发患者的有效性和安全性进行了研究。结果发现西地尼布维持治疗组 PFS 高于参考组,但不良反应如腹泻、高血压和嗓音改变等在化疗期间和维持治疗期间发生率均高于参考组^[12]。另外,西地尼布与 PARP 抑制剂奥拉帕尼的联合治疗试验发现联合治疗复发性铂敏感卵巢癌可显著地延长患者 PFS,在乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)突变的患者中,OS 也显著提高^[13]。因此相较酪氨酸酶抑制剂与传统化疗药物联用,抗血管生成药物联合 PARP 抑制剂在治疗复发性铂敏感卵巢癌患者可能具有更好的临床应用潜力。

3. 非 VEGF 血管生成抑制剂:使用非 VEGF 抑制剂靶向血管生成素轴是卵巢癌治疗的一种替代策略,目前早期临床试验正在进行中,其中较为重要的药物即曲巴那尼。TRINOVA-1 试验中纳入了 919 例无铂间隔 < 12 个月的患者,其中包含铂敏感和耐药患者,结果显示曲巴那尼联合紫杉醇治疗复发性上皮卵巢癌患者可显著延长卵巢癌患者的 PFS(7.2 个月 vs 5.4 个月)^[14]。然而在 TRINOVA-2 试验和 TRINOVA-3 试验中,曲巴那尼联合紫杉醇和卡铂并未显示出明显的生存获益^[15, 16]。

综上所述,血管生成分子抑制剂和非 VEGF 血管生成抑制剂靶向治疗卵巢癌尤其是复发性铂耐药卵巢癌具有广泛的临床应用前景,但目前仍缺乏高效的分子靶标来个体化区分筛选适用于抗血管生长药物治疗的患者,同时提高治疗效益,降低不良反应的发生等问题也需要进一步的优化。

二、同源重组缺陷

正常的细胞功能和基因组稳定性依赖于 DNA 修复和转录校准,其中最主要的方式是同源重组,而卵巢癌中约有一半表现出同源重组缺陷。更为重要的是,Konstantinopoulos 等^[17]研究发现,大约 50% 的上皮性卵巢癌通过同源重组的方式进行缺陷 DNA 修复,而同源重组缺陷可使上皮性卵巢癌对铂类化疗的

敏感度增强,是治疗上皮性卵巢癌的一个重要靶点。

目前针对同源重组缺陷的治疗方法中,最为重要的即为 PARP 抑制剂。PARP 抑制剂是一种以同源重组 DNA 修复缺陷为靶点的新型肿瘤治疗药物,在多种 DNA 修复途径中发挥作用。BRCA 参与修复双链 DNA 断裂,BRCA 突变和同源重组缺陷可导致双链 DNA 修复缺陷,PARP 抑制剂则促进单链 DNA 断裂的累积,最终造成 BRCA 突变细胞双链 DNA 断裂,发生合成致死,而 BRCA 基因功能正常的细胞不受影响。目前,常用的 PARP 抑制剂包括奥拉帕尼、尼拉帕尼和卢卡帕尼。

奥拉帕尼不仅是铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗药物,也可作为 BRCA 突变的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的一线维持疗法,在保证安全性的前提下显著提高患者 PFS,降低肿瘤进展风险。针对 BRCA1/2 突变的晚期上皮性卵巢癌患者的 SOLO-1 临床试验结果显示奥拉帕尼维持治疗显著延长了患者生存期,降低了疾病进展风险^[18]。对于铂敏感复发性上皮性卵巢癌,奥拉帕尼维持治疗同样展现出良好的治疗效益。SOLO2/ENGOT-Ov21 试验纳入了 BRCA 突变的复发卵巢癌病例 264 例,将铂治疗后的患者随机分组至奥拉帕尼组及安慰剂组。结果显示奥拉帕尼组的中位 PFS 为 19.1 个月,而安慰剂组的中位 PFS 为 5.5 个月,这表明奥拉帕尼维持治疗在铂敏感复发患者中可显著提高 PFS,同时作为该临床试验的一部分,奥拉帕尼为铂敏感复发性上皮性卵巢癌和 BRCA1/2 患者提供了 12.9 个月的中位总生存期,虽然差异未达到统计学意义,但也展现出良好的治疗效果^[19]。除维持治疗外,奥拉帕尼可用于 BRCA 突变的复发性上皮性卵巢癌后线治疗,SOLO-3 研究了奥拉帕尼应用于二线及以上 BRCA 突变铂敏感复发患者的治疗作用,研究发现奥拉帕尼将 PFS 延长了 4.2 个月,展现出良好的抗癌作用^[20]。

靶向药物联合治疗也为卵巢癌治疗提供了更多的选择,一项 3 期临床试验旨在研究贝伐单抗联合奥拉帕尼一线维持治疗高级别浆液性/子宫内膜样卵巢癌、输卵管或原发性腹膜癌患者的效果,与贝伐单抗单用组比较,贝伐单抗联合奥拉帕尼维持治疗明显改善患者 PFS(22.1 个月 vs 16.6 个月)。在 BRCA 突变和 HRD 阳性患者中更为显著,BRCA 突变组患者中,奥拉帕尼联合治疗组 PFS 为 37.2 个月(对照组 21.7 个月),HRD 阳性患者中,联合治疗也显著提高 PFS(37.2 个月 vs 17.7 个月)^[21]。同时奥拉帕尼的

耐受性和安全性较好,但在临床治疗过程中仍然会发生不良反应,主要包括恶心、呕吐、贫血等,因此患者药物使用的安全性评估尤为重要。

尼拉帕尼是一种 PARP-1 和 PARP-2 抑制剂,在上皮性卵巢癌的治疗中也展现出明显优势。NOVE 试验研究了 553 例铂敏感复发卵巢癌患者使用尼拉帕尼的有效性,结果显示在 BRCA 突变组和非 BRCA 突变组,尼拉帕尼组患者 PFS 显著高于安慰剂组,因此,尼拉帕尼维持治疗对铂敏感复发患者均存在治疗效益^[22]。同时,一项随机、双盲的 3 期临床试验研究了尼拉帕尼对新诊断的晚期卵巢癌患者在一线铂类化疗后的疗效,在 733 例患者中,373 例存在同源重组缺陷的患者使用尼拉帕尼后,PFS 明显提高(21.9 个月 vs 10.4 个月),总人群中尼拉帕尼组 PFS 也提高了 5.6 个月,该试验证实无论是否存在同源重组缺陷,铂敏感患者接受尼拉帕尼维持治疗均可受益,但贫血、血小板计数减少和中性粒细胞计数减少等毒性不良反应不容忽视^[23]。

尼拉帕尼在后线治疗中也展现出良好的作用,QUADRA 试验发现,在三线及以上治疗的铂敏感复发性患者中,服用尼拉帕尼组患者 PFS 为 5.5 个月,OS 为 17.2 个月,其中 BRCA 突变患者 OS 达 26 个月,HRD 阳性患者 OS 为 17.2 个月,展现出良好的抗肿瘤作用,因此 2019 年尼拉帕尼也被 FDA 批准用于治疗 HRD 阳性三线治疗后的维持治疗^[24]。同时尼拉帕尼联合贝伐单抗也展现出可观的治疗效果,NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24 试验纳入了 97 例高级别浆液性或子宫内膜样铂敏感复发性卵巢癌患者,48 例接受尼拉帕尼加贝伐单抗联合治疗的患者 PFS 明显高于贝伐单抗单用组(11.9 个月 vs 5.5 个月),不良反应如蛋白尿和高血压发生风险也有所增加,进一步的 3 期试验正在计划进行中^[25]。

卢卡帕尼是一种口服小分子 PARP1-3 抑制剂,应用于铂敏感复发性的高级别卵巢癌患者同样取得了良好的效果,ARIEL3 试验纳入并随机分配 564 例患者为卢卡帕尼组和安慰剂组,结果发现 BRCA 突变患者中卢卡帕尼组和安慰剂组 PFS 分别为 16.6 个月和 5.4 个月,同源重组缺陷患者中卢卡帕尼组和安慰剂组 PFS 分别为 13.6 个月和 5.4 个月,表明卢卡帕尼显著提高了铂敏感卵巢癌患者的 PFS,可被应用于铂敏感卵巢癌患者二线铂化疗后的维持治疗。同时,卢卡帕尼组中不良反应发生率为 56%,最常见的 3 级不良事件是贫血丙氨酸或天冬氨酸氨基转移酶浓

度升高^[26]。

综上所述,PARP 抑制剂的应用为卵巢癌的治疗带来了重大变革,明显改善了上皮性卵巢癌患者的生存预后,为患者带来了福音。目前奥拉帕尼、尼拉帕尼和卢卡帕尼已被 FDA 批准用于临床,奥拉帕尼和尼拉帕尼也被中国 NMPA 批准应用于临床。

三、表皮生长因子受体

表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)家族由 4 个成员组成:EGFR、HER2、HER3 和 HER4。EGFR 家族成员通过激活 EGFR 级联信号通路,调控多种生物学行为,包括细胞增殖、分化、运动和存活。既往研究表明,EGFR 在 70% 的卵巢癌中过度表达,与预后不良和化疗耐药密切相关^[27]。

目前 EGFR 抑制剂主要包括 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(厄洛替尼和吉非替尼)、抗 EGFR 单克隆抗体(西妥昔单抗、帕尼单抗和马图单抗)和抗 HER2 单克隆抗体。厄洛替尼是抗 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂,与 ATP 竞争性结合 EGFR 酪氨酸激酶催化域,阻断 EGFR 介导的下游信号传递,抑制肿瘤细胞生长并诱导其凋亡。一项关于厄洛替尼治疗 835 例复发性铂敏感卵巢癌患者的临床试验研究表明,厄洛替尼维持性治疗并不能改善患者的 DFS 或 OS^[28]。可识别 HER2 细胞外域表位的外源性人源单抗,曲妥珠单抗,通过阻断配体介导的细胞信号转导,诱导细胞凋亡,影响上皮细胞生长。Bookman 等^[29]临床评估了曲妥珠单抗对 41 例 HER2 阳性复发性卵巢癌患者的疗效,发现仅 10% 的患者 DFS 延长。此外,一项关于 837 例卵巢癌患者接受曲妥珠单抗治疗的 II 期试验显示,41 例 HER2 阳性患者中只有 7.3% 对治疗有反应^[30]。目前针对 EGFR 抑制剂单药治疗卵巢癌的效果并不乐观,而曲妥珠单抗和盐酸阿韦斯比霉素联合治疗 HER2 阳性卵巢癌患者已被证明是安全且有效的,未来联合治疗方案可能是卵巢癌治疗的热点。

四、铁死亡

铁死亡是一种铁离子依赖性的非凋亡性细胞坏死,以脂质过氧化产物和致死活性氧簇的积累为主要特点。近年来研究发现铁死亡与卵巢癌、乳腺癌、肝癌等肿瘤疾病密切相关。铁代谢机制的改变以及持续的铁刺激可诱导癌症的发生及肿瘤细胞的转移。索拉非尼是目前临床上批准的可诱导铁死亡的抗癌药物,多中心的随机对照试验发现,联合使用索拉非尼与托泊替康进行铂耐药卵巢癌患

者的维持治疗,可改善患者的 DFS^[31];青蒿素是一种经典的抗疟药,处理卵巢癌细胞后,细胞内会产生大量的活性氧,铁死亡水平明显增加,细胞的增殖能力也受到明显的抑制,因此,青蒿素可通过促进卵巢癌细胞铁死亡从而发挥抗增殖和促凋亡作用^[32]。目前,青蒿素作为铁死亡通路靶向药物的临床应用正处于研究阶段。

综上所述,以铁死亡为靶点的卵巢癌肿瘤治疗研究已经取得了初步的成果,但将来仍需深入研究并筛选出特异性更强、效果更显著的治疗靶点以应用于临床。

五、展 望

随着分子靶向治疗研究的不断深入,针对卵巢癌的靶向治疗为卵巢癌患者提供了新的治疗模式,对改善患者的预后和生存状态具有重要的作用,如 PARP 抑制剂奥拉帕尼、VEGF 抑制剂贝伐单抗等,在卵巢癌一线维持治疗中显出了极大的优势,不仅如此,临床试验的不断完善,靶向药物的适应症也在逐渐的扩大,为卵巢癌患者带来了更多选择。靶向治疗同样存在一些问题,例如某些靶向药物单药效果并不显著;安全性方面,如卢卡帕尼治疗铂敏感卵巢癌患者中不良反应发生率为 56%,贫血和丙氨酸或天冬氨酸氨基转移酶浓度升高等不良事件需要进一步监测和管理;阿柏西普产生的不良反应如高血压、肠穿孔等同样需要克服,药物价格偏贵也是目前需要解决的难题。在当前精准治疗的年代,仍然需要更进一步的基础研究深入挖掘特异性靶分子以及多项临床试验的验证,实现卵巢癌治疗方案个体化,让分子靶向药物在治疗效果、安全性和价格等方面显示出更大的优势。总之,发现新的肿瘤分子治疗靶点,建立规范的治疗方案,探讨科学的治疗策略,研究多靶点抗肿瘤药物是未来需要解决的问题,也是未来靶向治疗的发展方向。

参考文献

- 1 Ali AT. Towards prevention of ovarian cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(6): 522-537
- 2 Lim HJ, Ledger W. Targeted therapy in ovarian cancer[J]. *Womens Health (Lond)*, 2016, 12(3): 363-78
- 3 Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, *et al.* A Phase 3 Trial of Bevacizumab in ovarian cancer[J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(26): 2484-2496
- 4 Burger RA, Brady MF, Bookman MA, *et al.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(26): 2473-2483
- 5 Tewari KS, Burger RA, Enserro D, *et al.* Final overall survival of a

- randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(26): 2317–2328
- 6 Carol A, Stephanie VB, Barbara AG, *et al.* OCEANS: a randomized, double – blind, placebo – controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum – sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2039–2045
- 7 Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, *et al.* Bevacizumab and paclitaxel – carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum – sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG – 0213): a multicentre, open – label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 779–791
- 8 Shoji T, Komiyama S, Kigawa J, *et al.* An open – label, randomized, phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard of care with or without bevacizumab in platinum – resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer patients previously treated with bevacizumab for front – line or platinum – sensitive ovarian cancer: rationale, design, and methods of the Japanese Gynecologic Oncology Group study JGOG3023[J]. BioMed Central, 2018, 18(1): 771
- 9 An S, Jing Z, Zhan – He P, *et al.* Salvage therapy of gemcitabine plus endostar significantly improves progression – free survival (PFS) with platinum – resistant recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(3): 1841–1846
- 10 Vergote I, Bois AD, Floquet A, *et al.* Overall survival results of AGO – OVAR16: a phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first – line chemotherapy for advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(2): 186–191
- 11 Richardson DL, Sill MW, Coleman RL, *et al.* Paclitaxel with and without pazopanib for persistent or recurrent ovarian cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(2): 196–202
- 12 Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, *et al.* Cediranib in patients with relapsed platinum – sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double – blind, placebo – controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10023): 1066–1074
- 13 Liu JF, Barry WT, Birrer M, *et al.* Overall survival and updated progression – free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum – sensitive ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(4): 551–557
- 14 Monk BJ, Poveda A, Vergote I, *et al.* Anti – angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA – 1): a randomised, multicentre, double – blind, placebo – controlled phase 3 trial[J]. Obstet Gynecol Survey, 2014, 69(11): 661–662
- 15 Marth C, Vergote I, Scambia G, *et al.* ENGOT – ov – 6/TRINOVA – 2: randomised, double – blind, phase 3 study of pegylated liposomal doxorubicin plus trebananib or placebo in women with recurrent partially platinum – sensitive or resistant ovarian cancer[J]. Eur J Cancer, 2017, 70: 111–121
- 16 Vergote I, Scambia G, O’Malley DM, *et al.* Trebananib or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first – line treatment for advanced ovarian cancer (TRINOVA – 3/ENGOT – ov2/GOG – 3001): a randomised, double – blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 826–876
- 17 Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, *et al.* Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer[J]. Cancer Discov, 2015, 5(11): 1137–54
- 18 Moore K, Colombo N, Scambia G, *et al.* Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. New Engl J Med, 2018, 379(26): 2495–2505
- 19 Andrés P, Anne F, Jonathan AL, *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum – sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT – Ov21): a final analysis of a double – blind, randomised, placebo – controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 620–631
- 20 Richard TP, Ricardo VV, David C, *et al.* olaparib versus nonplatinum chemotherapy in patients with platinum – sensitive relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation (SOLO3): a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(11): 1164–1174
- 21 Ray – Coquard I, Pautier P, Pignata S, *et al.* Olaparib plus bevacizumab as first – line maintenance in ovarian cancer[J]. New Engl J Med, 2019, 381(25): 2416–2428
- 22 Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, *et al.* Niraparib maintenance therapy in platinum – sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. New Engl J Med, 2016, 375(22): 2154–2164
- 23 González – Martín A, Pothuri B, Vergote I, *et al.* Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. New Engl J Med, 2019, 381(25): 2391–2402
- 24 Moore KN, Secord AA, Geller MA, *et al.* Niraparib monotherapy for late – line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open – label, single – arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 636–648
- 25 Mirza MR, Lundqvist EÅ, Birrer MJ, *et al.* Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum – sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO – AVANOVA2/ENGOT – ov24): a randomised, phase 2, superiority trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10): 1409–1419
- 26 Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, *et al.* Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double – blind, placebo – controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10106): 1949–1961
- 27 Batista and Paulo T. Comment on: surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(3): 630–630
- 28 Swisher EM, Lin KK, Oza AM, *et al.* Rucaparib in relapsed, platinum – sensitive high – grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open – label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 75–87

(下转第 152 页)

42 – 48

- 8 Monzani E, Nicolis S, Dell'Acqua S, *et al.* Dopamine, oxidative stress and protein – quinone modifications in parkinson's and other neurodegenerative diseases[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(20): 6512 – 6527
- 9 Li J, Yang J, Zhao P, *et al.* Neuromelanin enhances the toxicity of α – synucleinuclein in SK – N – SH cells[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2012, 119(6): 685 – 691
- 10 Pan T, Zhu J, Hwu WJ, *et al.* The role of alpha – synuclein in melanin synthesis in melanoma and dopaminergic neuronal cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45183
- 11 Andersen AD, Blaabjerg M, Binzer M, *et al.* Cerebrospinal fluid levels of catecholamines and its metabolites in Parkinson's disease; effect of l – DOPA treatment and changes in levodopa – induced dyskinesia[J]. *J Neurochem*, 2017, 141(4): 614 – 625
- 12 Goldstein DS, Holmes C, Lopez GJ, *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers of central dopamine deficiency predict Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 50(5): 108 – 112
- 13 Morimoto S, Takao M, Hatsuta H, *et al.* Homovanillic acid and 5 – hydroxyindole acetic acid as biomarkers for dementia with Lewy bodies and coincident Alzheimer's disease: an autopsy – confirmed study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171524
- 14 Lunardi G, Galati S, Tropepi D, *et al.* Correlation between changes in CSF dopamine turn – over and development of dyskinesia in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(5): 383 – 389
- 15 张晨光, 何建成. 阴虚动风证帕金森病 LID 大鼠氨基酸变化的动态研究及复方地黄方的干预作用[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2012, 33(4): 501 – 506
- 16 Parkin GM, Udawela M, Gibbons A, *et al.* Glutamate transporters, EAAT1 and EAAT2, are potentially important in the pathophysiology and treatment of schizophrenia and affective disorders[J]. *World J Psychiatry*, 2018, 8(2): 51 – 63
- 17 Wang J, Wang F, Mai D, *et al.* Molecular mechanisms of glutamate toxicity in parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14(11): 585584 – 585596
- 18 Trudler D, Sanz – Blasco S, Eisele YS, *et al.* α – synucleinuclein oligomers induce glutamate release from astrocytes and excessive extrasynaptic NMDAR activity in neurons, thus contributing to synapse loss[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(10): 2264 – 2273
- 19 Assous M, Had – Aissouni L, Gubellini P, *et al.* Progressive parkinsonism by acute dysfunction of excitatory amino acid transporters in the rat substantia nigra[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 65(5): 69 – 81
- 20 漆明. 氨基酸类神经递质与智力及癫痫的关系[J]. *医学信息*, 2019, 32(20): 33 – 36
- 21 袁永胜, 佟晴, 徐勤荣, 等. 早期帕金森病患者血浆 Glu、天冬氨酸和 GABA 水平的改变及其诊断价值的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21(6): 601 – 605
- 22 Egger F, Jakab M, Fuchs J, *et al.* Effect of glycine on BV – 2 microglial cells treated with interferon – γ and lipopolysaccharide[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 804 – 819
- 23 Hu R, Chen J, Lujan B, *et al.* Glycine triggers a non – ionotropic activity of GluN2A – containing NMDA receptors to confer neuroprotection[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 34459 – 34471
- 24 Boccalaro IL, Schwerdel C, Cristiá – Lara L, *et al.* Dopamine depletion induces neuron – specific alterations of GABAergic transmission in the mouse striatum[J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(5): 3353 – 3374
- 25 Siucinska E. Γ – Aminobutyric acid in adult brain: an update[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376(12): 112224 – 112247
- 26 O'Gorman Tuura RL, Baumann CR, Baumann – Vogel H. Beyond dopamine; GABA, glutamate, and the axial symptoms of parkinson disease[J]. *Front Neurol*, 2018, 9(9): 806 – 815
- 27 van Nuland AJM, den Ouden HEM, Zach H, *et al.* GABAergic changes in the thalamocortical circuit in Parkinson's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(4): 1017 – 1029
- 28 Zafar S, Jabeen I. Structure, function and modulation of γ – aminobutyric acid transporters – r1 (gat1) in neurological disorders: a pharmacoinformatic prospective[J]. *Front Chem*, 2018, 6(9): 397 – 416
- 29 Liu J, Huang D, Xu J, *et al.* Tiagabine protects dopaminergic neurons against neurotoxins by inhibiting microglial activation[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(10): 15720 – 15733

(收稿日期: 2021 – 04 – 14)

(修回日期: 2021 – 04 – 20)

(上接第 139 页)

- 29 Bookman MA, Darcy KM, Clarke – Pearson D, *et al.* Evaluation of monoclonal humanized anti – HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 283 – 290
- 30 Kristeleit RS, Shapira – Frommer R, Oaknin A, *et al.* Clinical activity of the poly(ADP – ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high – grade ovarian carcinoma (HGOC) and a BRCA mutation (BRCAmut): analysis of pooled data from study 10 (parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (parts 1 and 2)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Supl. 6): vi296
- 31 Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, *et al.* Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum – resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double – blind, placebo – controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1247 – 1258
- 32 Greenshields AL, Shepherd TG, Hoskin DW. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti – malarial drug artesunate[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1): 75 – 93

(收稿日期: 2020 – 09 – 06)

(修回日期: 2020 – 09 – 07)