

## [参考文献]

- [1] 周恒, 王俊玲, 张志洁. 床旁超声实时引导手术对重型颅脑损伤患者急性脑膨出的影响 [J]. 中国医学装备, 2023, 20 (3): 89-93.
- [2] 阴瑞兰, 魏希建, 王小霞, 等. 术前贫血对急性颅脑损伤手术中输血患者的影响 [J]. 临床血液学杂志, 2023, 36 (4): 288-291, 294.
- [3] 葛明巧, 童美琴, 叶弈. 术前贫血对人工髋关节置换手术及患者预后的影响研究 [J]. 浙江创伤外科, 2023, 28 (5): 968-971.
- [4] 刘俊婷, 林洁, 周玲玲, 等. 某三甲医院神经外科患者术前贫血状况调查 [J]. 中国输血杂志, 2020, 33 (3): 201-205.
- [5] 唐松江, 韩徐, 张洋, 等. 冷沉淀联合新鲜冰冻血浆输注对急诊外伤大量输血患者凝血功能、炎症及免疫功能的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36 (24): 3020-3023.
- [6] 李晨光, 邓晓琳, 李华, 等. 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值对急性颅脑损伤开颅手术患者术后发生肺部感染的预测价值 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20 (14): 2084-2087.
- [7] 杨菲菲, 苑可欣, 任伟. 神经外科手术患者备血与用血特点分析与探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (14): 1675-1678.
- [8] 江领, 马绍玉, 吴家贵, 等. 颅脑损伤术中急性脑膨出对侧急性硬膜下血肿 1 例 [J]. 安徽医学, 2023, 44 (1): 122-123.
- [9] RICHARDS T, BAIKADY R R, CLEVENGER B, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial [J]. Lancet, 2020, 396 (10259): 1353-1361.
- [10] 李功科. 重型颅脑损伤并多器官功能障碍综合征 180 例病因及预后分析 [J]. 贵州医药, 2015, 40 (7): 604-606.
- [11] 王武, 程大鹏, 郭锐. 急性单发性创伤性颅脑损伤术后 TNF- $\alpha$ 、LPS、IL-6、PAF、PLA<sub>2</sub> 及凝血功能水平与肝功能异常的相关性 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22 (23): 2477-2481.
- [12] 张荣, 任天红, 杨鑫. 大量输血对急诊外伤患者 T 淋巴细胞亚群、凝血功能和炎症因子水平的影响 [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35 (2): 96-99.

[文章编号] 1007-0893(2024)06-0103-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.06.030

## 奥拉帕利与白蛋白结合型紫杉醇对铂敏感复发性卵巢癌患者的影响

董莉丽 杨 然 袁婷婷

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] 目的: 分析奥拉帕利配合白蛋白结合型紫杉醇对铂敏感复发性卵巢癌的治疗效果。方法: 回顾性选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月南阳市中心医院收治的 65 例铂敏感复发性卵巢癌患者的临床资料, 按治疗方法的不同分为两组, 对照组 30 例, 采用卡铂联合白蛋白结合型紫杉醇治疗; 观察组 35 例, 在对照组基础上采用奥拉帕利治疗。比较两组患者近期疗效、生活质量、毒副反应发生情况。结果: 观察组患者近期治疗总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 4 周后, 两组患者生活质量各维度评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 6 个月后, 两组患者生活质量各维度评分均有所增加, 但观察组化疗毒副反应、腹部/消化道症状、身体意向、治疗态度、周围神经病变、性功能、激素或围绝经期表现评分均低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗期间未出现 III~IV 度不良反应, 两组患者治疗期间毒副反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 奥拉帕利配合白蛋白结合型紫杉醇治疗铂敏感复发性卵巢癌的近期效果好, 且未增加治疗毒副反应, 对患者治疗时的生活质量影响小。

[关键词] 复发性卵巢癌; 铂敏感; 白蛋白结合型紫杉醇; 奥拉帕利

[中图分类号] R 737.31 [文献标识码] B

[收稿日期] 2024-01-23

[作者简介] 董莉丽, 女, 主治医师, 主要从事妇产科临床诊疗工作。

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤，其治疗后复发率高，根据无铂间期的时间，多将复发性卵巢癌分为铂敏感及铂耐药<sup>[1]</sup>。相较于铂耐药患者，铂敏感患者对铂类化疗有着更好的化疗反应及预后，且可在化疗时仍可继续使用铂类药物<sup>[2]</sup>。白蛋白结合型紫杉醇是一种新型的紫杉类化疗药物，其抗肿瘤活性及较低的毒副反应已得到临床认可<sup>[3]</sup>。近年来，随着新型抗肿瘤药物的出现，诸多药物被添加至铂类药物化疗当中，可明显提高化疗效果，减轻化疗药物带来的毒副反应。奥拉帕利是一种聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP ribose polymerase, PARP）抑制剂，通过阻滞肿瘤细胞脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）单链损伤修复过程，促使肿瘤细胞凋亡，已在铂敏感的复发性卵巢癌维持治疗中得到广泛应用<sup>[4]</sup>。现本研究分析奥拉帕利配合白蛋白结合型紫杉醇对铂敏感复发性卵巢癌的治疗效果，旨在为患者的维持治疗提供参考依据，具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取2020年1月至2023年1月南阳市中心医院收治的65例铂敏感复发性卵巢癌患者的临床资料，按治疗方法的不同分为两组。其中对照组30例，年龄35~68岁，平均(52.18±5.84)岁；肿瘤分期：Ⅲ期18例，Ⅳ期12例；病理类型：浆液性腺癌14例，内膜样腺癌8例，透明细胞癌5例，输卵管腺癌3例。观察组35例，年龄35~68岁，平均(53.05±5.96)岁；肿瘤分期：Ⅲ期20例，Ⅳ期15例；病理类型：浆液性腺癌15例，内膜样腺癌10例，透明细胞癌6例，输卵管腺癌4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。本研究经南阳市中心医院伦理委员会批准(20230209053)。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 入组患者经临床表现、实验室指标、影像学指标及病理等检查，符合卵巢癌标准<sup>[5]</sup>；(2) 患者停止化疗12个月后出现肿瘤进展或复发，为铂类敏感；(3) 预期生存时间超过6个月；(4) 明确为肿瘤复发，有能够测量的病灶；(5) 具有完整的临床资料；(6) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 对化疗药物过敏者；(2) 治疗期间更改了化疗方案；(3) 伴有心、脑等重要器官疾病；(4) 肿瘤晚期恶液质。

### 1.3 方法

对照组患者采用卡铂(齐鲁制药有限公司，国药准字H10920028) 300 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>，第1天使用；白蛋白结合型紫杉醇(石药集团欧意药业，国药准字H20183044)，

260 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>，第1天使用；以上药物均静脉滴注，每3周为1个周期，连续4~6个周期。观察组在对照组基础上采用奥拉帕利[阿斯利康投资(中国)有限公司，注册证号：H20180048]治疗，口服，每次300 mg，每日2次，早晚各服用1次；至患者疾病进展或有无法耐受的毒副反应时，调整剂量为每日2次，每次150 mg，患者不能耐受可终止治疗，给予其他对症治疗。

### 1.4 观察指标

观察两组患者近期疗效、生活质量、毒副反应发生情况。

1.4.1 近期疗效 在治疗2个周期后进行评价<sup>[6]</sup>，完全缓解：能够经影像学测量的肿瘤病灶已经消失，且4周后复查无复发；部分缓解：可测量的病灶消失50%以上；稳定：可测量的病灶缩小不足50%，但未进展；进展：可测量的病灶增加25%以上，或有新的病灶出现；总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.4.2 生活质量 在治疗6个月后进行评价，采用卵巢癌生活质量量表(quality of life questionnaire-ovarian cancer 28, QLQ-OV28)<sup>[7]</sup>进行评价，内容包括化疗毒副反应、腹部/消化道症状、身体意向、治疗态度、周围神经病变、性功能、激素或围绝经期表现，每项内容总分为100分，评分越高，生活质量越差。

1.4.3 毒副反应 根据抗肿瘤药物毒副反应分级标准<sup>[8]</sup>，分为I~IV度，包括胃肠道不适、骨髓抑制、肝功能损害、周围神经感觉异常等。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 $t$ 检验，计数资料用百分比表示，采用 $\chi^2$ 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者近期治疗总有效率为74.29%，高于对照组的46.67%，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表1。

表1 两组患者近期疗效比较 [n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	30	2(6.67)	12(40.00)	13(43.33)	3(10.00)	14(46.67)
观察组	35	10(28.57)	16(45.71)	7(20.00)	2(5.71)	26(74.29) <sup>a</sup>

注：与对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗后生活质量各维度评分比较

治疗4周后，两组患者生活质量各维度评分比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )；治疗6个月后，两组患

者生活质量各维度评分均有所增加，但观察组化疗毒副反应、腹部 / 消化道症状、身体意向、治疗态度、周围神经病变、性功能、激素或围绝经期表现评分均低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 2 两组患者治疗后生活质量各维度评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	时间	化疗毒副反应	腹部 / 消化道症状	身体意向
对照组	30	治疗 4 周后	9.01 ± 1.65	8.00 ± 1.36	7.02 ± 1.20
		治疗 6 个月后	15.38 ± 2.50 <sup>b</sup>	13.08 ± 2.43 <sup>b</sup>	12.08 ± 2.10 <sup>b</sup>
观察组	35	治疗 4 周后	8.82 ± 1.52	7.84 ± 1.24	6.96 ± 1.15
		治疗 6 个月后	12.54 ± 2.48 <sup>bc</sup>	11.24 ± 2.05 <sup>bc</sup>	10.02 ± 1.81 <sup>bc</sup>

  

组别	n	时间	治疗态度	周围神经病变	性功能	激素或围绝经期表现
对照组	30	治疗 4 周后	6.02 ± 1.05	7.02 ± 1.12	8.01 ± 1.72	7.01 ± 1.30
		治疗 6 个月后	11.20 ± 1.25 <sup>b</sup>	12.58 ± 1.38 <sup>b</sup>	12.08 ± 1.60 <sup>b</sup>	12.24 ± 1.60 <sup>b</sup>
观察组	35	治疗 4 周后	5.98 ± 1.04	6.94 ± 1.08	7.93 ± 1.60	6.94 ± 1.24
		治疗 6 个月后	8.84 ± 1.14 <sup>bc</sup>	9.15 ± 1.24 <sup>bc</sup>	9.98 ± 1.54 <sup>bc</sup>	8.82 ± 1.52 <sup>bc</sup>

注：与同组治疗 4 周后比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗 6 个月后比较，<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者毒副反应发生率比较

两组患者治疗期间未出现 III ~ IV 度不良反应，两组

患者治疗期间毒副反应发生率比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 3。

表 3 两组患者毒副反应发生率比较 [n (%)]

组别	n	胃肠道不适		骨髓抑制		肝功能损害		周围神经感觉异常	
		I 度	II 度	I 度	II 度	I 度	II 度	I 度	II 度
对照组	30	4(13.33)	3(10.00)	3(10.00)	2(6.67)	3(10.00)	1(3.33)	3(10.00)	0(0.00)
观察组	35	3( 8.57)	1( 2.86)	2( 5.71)	2(5.71)	1( 2.86)	0(0.00)	1( 2.86)	0(0.00)

### 3 讨论

卵巢癌起病初期无明显症状，多数初诊患者在就诊后已进入疾病晚期。患者经手术及含铂类药物化疗后，多数患者在治疗 2 ~ 3 年内会出现肿瘤复发情况，且当无铂间期时间  $\geq 6$  个月时，患者为铂敏感复发；而无铂间期时间  $< 6$  个月时，为铂耐药复发<sup>[9]</sup>。当随着肿瘤复发次数的增加，患者每次化疗后的缓解时间会逐渐缩短，最后出现铂耐药，使疾病无法控制。为了改善患者治疗情况，延长患者每次治疗时的无铂间期时间，维持治疗则成为临床研究重点。

对于铂敏感复发性卵巢癌患者，临床常规化疗方案为卡铂联合紫杉醇，其中紫杉醇的抗肿瘤活性明显，能够阻断肿瘤细胞的增殖、生成。但紫杉醇属于一种疏水性化合物，在水中难以溶解，多采用助溶剂进行处理，从而容易引起过敏、神经毒性等不良反应<sup>[10]</sup>。白蛋白结合型紫杉醇是一种新型的紫杉醇药物，将人血白蛋白作为药物载体，通过结合血管内皮细胞膜表面的特异性白蛋白，无需助溶剂，可促使药物聚集在肿瘤细胞内，增加肿瘤内的紫杉醇浓度，发挥显著的抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。奥拉帕利是用于化疗后维持治疗的主要药物，是用于铂敏感复发性卵巢癌患者维持治疗的标准方案。本研究显示，观察组近期治疗总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。王妮妮等学者<sup>[12]</sup>调查显示在奥拉帕利维持治疗后疾病客观缓解率、总控制率均高于常规化

疗。以上结果证实了奥拉帕利的维持治疗效果。原因分析，白蛋白结合型紫杉醇是由白蛋白与紫杉醇相结合形成的制剂，利用白蛋白将紫杉醇运送至肿瘤细胞内，维持微管蛋白的稳定性，对肿瘤细胞分期起到阻滞作用，从而能发挥明显的抗肿瘤作用。因大部分卵巢癌患者携带 BRCA 基因突变，即使少数患者不存在基因突变，依然可从 PARP 抑制剂获益。奥拉帕利作为 PARP 抑制剂，可对肿瘤细胞 DNA 的修复过程产生阻断作用，并对同源重组 (homologous recombination, HR) 介导的 DNA 修复缺陷肿瘤细胞起到诱导凋亡作用，促使肿瘤细胞凋亡。因此采用奥拉帕利配合白蛋白结合型紫杉醇，能够相应提高抗肿瘤效果<sup>[13]</sup>。

化疗毒副反应是影响患者化疗效果、坚持治疗依从性以及生活质量的主要原因，多数患者在化疗期间普遍存在胃肠道不适、骨髓抑制等毒副反应，恶性程度高，明显影响了其治疗效果及预后。本研究发现，在治疗 6 个月后，两组生活质量各维度评分较治疗 4 周后均有所增加，造成这一原因是在长期化疗方案中，长期化疗药物的应用，会使其治疗副作用增加，从而影响患者治疗安全性及有效性，使其生活质量下降。但本研究发现，观察组治疗 6 个月的化疗毒副反应、腹部 / 消化道症状、身体意向、治疗态度、周围神经病变、性功能、激素或围绝经期表现评分低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明奥拉帕利配合白蛋白结合型紫杉醇

对患者治疗生活质量影响较低。分析原因在于铂类化疗药物应用时,虽有一定的治疗效果,但毒副反应较多;白蛋白结合型紫杉醇治疗副作用较少,但仍存在一定的毒副反应,影响患者生活水平,使其生活质量下降<sup>[14]</sup>。奥拉帕利维持治疗时,可显著降低疾病复发率,改善疾病对患者躯体、生理功能的影响;同时奥拉帕利具备的合成致死性能力,可选择性作用于肿瘤细胞,促使细胞凋亡;同时可避免损伤健康细胞组织,从而能降低治疗毒性,改善患者治疗水平,以此在短期内提高患者治疗生活质量<sup>[15]</sup>。本研究显示,两组治疗期间未出现 III~IV 度不良反应,且治疗的毒副反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组治疗期间未出现 III~IV 度不良反应的原因,可能是研究内选用的白蛋白结合型紫杉醇以及奥拉帕利,均具有毒副反应低的特点,从而使其毒副反应程度不明显,而因研究样本量少、观察时间短,使两组治疗期间的毒副反应发生率无明显差异;另外维持奥拉帕利治疗时,其治疗毒副反应仅为 I~II 度,治疗安全性较高,故而并未增加患者治疗副作用。

综上所述,奥拉帕利配合白蛋白结合型紫杉醇治疗铂敏感复发性卵巢癌的近期效果好,且未增加治疗毒副反应,对患者治疗时的生活质量影响小。但本研究尚有一定局限性,研究样本量少,时间短,且为回顾性分析,并未对患者的长期治疗效果及预后进行评价,从而使研究结果存在一定偏倚,故需要未来研究设计前瞻性随机对照试验,分析患者经奥拉帕利维持治疗的长期效果及安全性,以此为临床治疗提供更为科学的参考依据。

#### [参考文献]

- [1] 程晓东,王芬芬.复发性卵巢癌的诊治热点[J].浙江医学,2021,43(15):1593-1599.
- [2] 刘舰鸿.铂敏感复发性卵巢癌行二次肿瘤细胞减灭术的应用价值研究新进展[J].实用妇产科杂志,2022,38(8):589-592.
- [3] 陈绍正,岳秀英.老年晚期铂类耐药复发性卵巢癌患者白蛋白结合型紫杉醇治疗方案的临床疗效[J].中国老年学杂志,2020,40(4):774-777.
- [4] 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].肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(3):64-77.
- [5] 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(2021 年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(6):490-500.
- [6] ARUNABHA K, APEKSHA K, HIMANSHU S, et al. Interobserver Variation in Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 [J]. Acad Radiol, 2019, 26(4): 489-501.
- [7] GALLARDO-RINCÓN D, TOLEDO-LEYVA A, BAHENA-GONZÁLEZ A, et al. Validation of the Mexican-Spanish Version of the EORTC QLQ-OV28 Instrument for the Assessment of Quality of Life in Women with Ovarian Cancer [J]. Arch Med Res, 2020, 51(7): 690-699.
- [8] BASCH E, BECKER C, ROGAK L J, et al. Composite grading algorithm for the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) [J]. Clin Trials, 2021, 18(1): 104-114.
- [9] 朱芬芳,庄丽.阿帕替尼联合化疗在铂类敏感复发性卵巢癌患者中的疗效及安全性评价[J].肿瘤药学,2022,12(4):521-527.
- [10] 郭卫莉,相元翠,张月丽,等.白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗晚期复发性上皮卵巢癌的疗效及安全性分析[J].实用癌症杂志,2023,38(5):829-833.
- [11] 祖逸峥,马少寒,李茹月,等.贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗复发性卵巢癌临床疗效的 Meta 分析[J].宁夏医科大学学报,2021,43(10):1029-1035,1044.
- [12] 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.
- [13] 孟新源,尹骏,张莉.奥拉帕利在铂敏感复发性卵巢癌患者维持治疗中疗效分析[J].临床军医杂志,2023,51(8):818-820.
- [14] 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.
- [15] 寇利秋,谢晓露,陈秀,等.奥拉帕利维持治疗乳腺癌易感基因突变铂敏感卵巢癌疗效的 meta 分析[J].临床药物治疗杂志,2023,21(3):50-55.