

# 卵巢癌铂耐药机制研究进展

高珊

天津市中心妇产科医院，天津，300100；

**摘要：**卵巢癌是女性生殖系统恶性程度最高的肿瘤之一，铂类化疗药物的耐药问题严重制约了临床疗效。近年来，随着分子生物学和肿瘤微环境研究的深入，卵巢癌对铂耐药机制的复杂性逐渐被揭示，同时新型治疗策略的研发也取得了显著进展。本文系统综述卵巢癌铂耐药的两种核心机制，包括 DNA 修复异常、转运蛋白改变，为临床精准治疗提供参考。

**关键词：**卵巢癌；铂耐药；DNA 修复；转运蛋白

**DOI：**10.69979/3029-2808.25.04.055

## 1 卵巢癌铂耐药现状

卵巢癌是女性生殖系统中发病率位居第三且致死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>，其具有恶性程度高、病情复杂、进展迅速且易复发的特点。由于卵巢位置较深，早期症状隐匿，且缺乏有效的早期筛查与诊断手段，超过 75% 的患者在首次确诊时已处于晚期，成为妇科肿瘤诊疗中的难点。卵巢癌存在显著异质性，组织学亚型主要包括高级别浆液性卵巢癌（占比 70%~80%）、子宫内膜样癌（10%）、透明细胞癌（10%）、黏液性卵巢癌（3%）及低级别浆液性卵巢癌（不足 5%）<sup>[2]</sup>。其中，高级别浆液性癌最为常见，与 70%~80% 的卵巢癌死亡相关，患者平均 5 年总生存率低于 50%，中位生存期为 40.7 个月，约 70% 的 III~IV 期患者在初始治疗后 3 年内复发，且复发后难以治愈。

目前，卵巢癌的标准治疗方案为手术联合以铂类药物为基础的化疗。铂类药物属于细胞周期非特异性烷化剂类细胞毒药物，按研发顺序可分为三代：第一代如顺铂，第二代如卡铂、奈达铂（肾毒性较第一代降低），第三代如奥沙利铂。尽管不同铂类药物与 DNA 的结合方式和位点存在差异，但其核心作用机制一致——进入肿瘤细胞后与 DNA 形成铂-DNA 加合物，抑制 DNA 的复制与转录，最终诱导肿瘤细胞坏死或凋亡。铂类药物是卵巢癌化疗的核心药物，初始治疗缓解率可达 80%。然而，由于多数患者确诊时已属晚期，且多次化疗后易复发，导致无进展生存期缩短，反复治疗后会出现耐药现象。研究显示，70% 的卵巢癌患者会复发并最终发展为铂耐药复发性卵巢癌（platinum-resistant ovarian cancer, PROC）。临床上，PROC 定义为肿瘤复发时间与末次

含铂化疗间隔不足 6 个月，或在一线/复发含铂化疗中出现疾病进展。当前 PROC 的标准治疗为序贯非铂类单药化疗或参与临床试验，但非铂类化疗的客观缓解率（ORR）较低，无进展生存期（PFS）较短。近年来，抗血管生成药物、多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂（PARPi）及免疫检查点抑制剂（ICI）等在 PROC 治疗中取得一定疗效，但由于 PROC 的异质性及机制尚未明确，目前仍缺乏满意的治疗方案。

深入探究卵巢癌铂类耐药的发生机制，对于开发新的治疗策略、改善 PROC 患者预后至关重要。铂类耐药的发生是多因素、多层面共同作用的结果，涉及多种分子机制。

## 2 铂耐药相关机制

### 2.1 DNA 修复机制异常

细胞在受到内源性或外源性刺激时，DNA 会发生损伤，此时 DNA 损伤与修复（DDR）系统被激活，以维持基因组完整性和细胞正常功能<sup>[3]</sup>。DNA 修复途径主要包括错配修复（MMR）、碱基切除修复（BER）、核苷酸切除修复（NER）、同源重组修复（HR）、非同源末端连接（NHEJ）及 Fanconi 贫血修复（FA），其中 HR 和 NHEJ 是 DDR 的主要方式。DDR 由多个信号通路构成，负责调控细胞周期停滞，并根据损伤程度决定进行 DNA 修复或启动细胞凋亡。DDR 系统的异常激活是导致耐药的重要原因。

铂类药物经转运体进入卵巢癌细胞后，与 DNA 结合形成 DNA-铂交联物，阻碍 DNA 复制和转录，进而诱导肿瘤细胞凋亡。但肿瘤细胞可通过增强 DNA 修复能力应对这种损伤，从而产生耐药，这一过程也会显著降低铂类

化疗药物和 PARP 抑制剂的疗效。多数铂耐药肿瘤细胞表现为 DNA 损伤修复蛋白的表达上调<sup>[4]</sup>。当铂类药物作用于卵巢癌细胞时, DNA 特定位点损伤会激活修复通路, 其中关键传感器如 PI3K (丝氨酸/苏氨酸激酶) 家族中的 ATM 蛋白发挥重要作用。ATM 是 DNA 损伤应答中的核心调节激酶, 可通过磷酸化下游的 p53、Chk2、BRCA1、RPAp34、H2AX、SMC1、FANCD2 等蛋白, 启动信号级联反应, 参与细胞周期检查点调控、凋亡反应及 DNA 修复等过程。研究表明, 抑制 ATM 可干扰卵巢癌细胞的同源重组修复, 增加 DNA 双链损伤, 缓解 G0/G1 期周期阻滞, 从而提高细胞对顺铂的敏感性。

DNA 切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 是 NER 途径的关键分子, 也是铂类耐药的重要调控因子。ERCC1 可识别并修复铂类药物引起的 DNA 损伤, 通过及时清除受损核苷酸帮助肿瘤细胞逃避铂类药物的杀伤作用, 导致耐药<sup>[5]</sup>。临床研究发现, ERCC1 高表达会加速 DNA 交联修复, 与卵巢癌患者的铂耐药及不良预后显著相关; 一项 Meta 分析显示, ERCC1 低表达的卵巢癌患者对铂类药物的敏感性显著高于高表达患者。

BRCA1 和 BRCA2 是重要的抑癌基因, 参与 DNA 双链断裂的同源重组修复。在卵巢癌中, BRCA1/2 基因突变或表达缺失会使肿瘤细胞对铂类药物敏感; 但部分患者在治疗过程中, BRCA1/2 基因可能发生回复突变, 恢复 DNA 修复功能, 从而导致铂耐药。此外, 研究发现铂耐药卵巢癌中 BRCA1/2 表达上调, 可能通过清除 DNA 加合物和修复肿瘤 DNA 参与耐药过程。其他 DNA 修复相关基因如 ATR、RAD51 的表达或功能异常也与铂类耐药密切相关; MLH1 等基因高表达可加速铂-DNA 交联物修复, 同样会导致耐药。APE1/Ref-1 在铂耐药卵巢癌组织及耐药细胞中表达水平升高且细胞定位改变, 提示其在细胞核与细胞质中的作用存在差异, 可能是铂类耐药的重要环节。

## 2.2 转运蛋白的改变

铂类药物在卵巢癌细胞内的有效积累是发挥抗肿瘤作用的前提, 无论是药物外排增加还是摄取减少, 都会降低细胞内药物浓度, 削弱其抗肿瘤活性。

### 2.2.1 外排泵增强

ATP 结合盒式转运蛋白超家族 (ABC) 作为药物外排泵, 通过消耗 ATP 将细胞内药物泵出, 降低胞内有效药物浓度, 从而减弱其细胞毒性。铂类药物 (如顺铂、卡

铂) 通过与 DNA 结合形成交联诱导细胞凋亡, 而外排泵活性增强会导致铂类药物被快速排出, 胞内浓度不足以杀伤肿瘤细胞, 进而引发耐药。ABC 超家族包含 ABCA、ABCB、ABCC、ABCD、ABCE、ABCF 和 ABCG 七个亚家族, 其中部分成员已被证实与多药耐药相关, 如 ABCB1 基因编码的多药耐药蛋白 (MDR1, 又称 P-gp)、ABCC 基因编码的多药耐药相关蛋白 (MRP1、MRP2) 及 ABCG2 基因编码的乳腺癌耐药蛋白 (BRCP) 等。这些蛋白通过消耗 ATP 将铂类药物泵出细胞, 导致胞内药物蓄积不足, 降低杀伤效果。

研究显示, ABCB1 的 G2677T/A 和 C3435T 多态性与接受铂类和紫杉醇治疗的卵巢癌患者生存期无显著关联, 但亚组分析提示 ABCB1 高表达可能与紫杉醇耐药相关。在长期接受铂类药物治疗的卵巢癌、肺癌和结肠癌患者中, ABCC2 基因常在上调, 且其上调与铂类耐药相关。在卵巢癌中, MRP1、MRP2 等蛋白高表达与铂类耐药相关: MRP1 可通过结合谷胱甘肽 (GSH), 将铂类药物-GSH 复合物泵出细胞, 降低胞内药物浓度, 直接削弱铂类的 DNA 交联作用。研究发现, 卵巢癌组织中 MRP1 mRNA 表达水平显著高于正常卵巢组织, 且化疗耐药组表达量显著高于敏感组, 提示 MRP1 过表达与铂类耐药密切相关; 同时, MRP1 高表达患者的 3 年生存率 (33.82%) 显著低于低表达患者 (52.83%), 表明其不仅介导耐药, 还与预后不良相关。MRP2 可介导铂类药物外排, 同时参与调节胞内 GSH 水平, 而 GSH 与铂类药物结合可降低其细胞毒性。

此外, 研究首次发现 ABCA1 在铂耐药卵巢癌细胞株 (OVCAR-5/CaOV3 耐药株) 中显著上调, 且患者复发组织中 ABCA1 mRNA 水平升高 ( $p < 0.05$ ), ABCA1 抑制剂 A pa  $\beta$ -1 可恢复耐药细胞对卡铂的敏感性。转运蛋白的表达还可能受表观遗传学调控 (如 DNA 甲基化、组蛋白修饰) 或转录因子 (如 NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$ ) 激活的影响, 例如缺氧微环境可能通过 HIF-1 $\alpha$  上调 P-gp 表达, 进一步加剧耐药。BRCP 高表达可外排铂类药物, 尤其在干细胞样卵巢癌细胞中, BRCP 参与“肿瘤干细胞耐药”过程。

### 2.2.2 摄取减少

铂类药物为高度极性分子, 难以通过脂质双层细胞膜, 需通过转运体进出细胞, 其摄取方式主要包括被动扩散和主动转运。跨膜转运相关蛋白表达异常会导致肿瘤细胞摄取铂量减少, 引发耐药, 研究显示铂耐药细胞

系的顺铂浓度可降低 20%~70%<sup>[6]</sup>。

铜转运蛋白(CTRs)在铂类药物转运中起关键作用,其中 CTR1、CTR2 及转运 P 型腺苷三磷酸酶(ATP7A、ATP7B)通过介导铂的摄取和外排调节胞内铂浓度。CTR1 是主要的铜摄入转运蛋白,也是顺铂进入细胞的重要载体,其表达水平直接影响胞内铂类药物含量:卵巢癌中 CTR1 表达下调会减少胞内铂积累,导致耐药;小鼠细胞系中敲除 CTR1 会降低胞内铂浓度并诱发耐药,而过表达 CTR1 则可提高卵巢细胞系对铂的敏感性。铂类药物的外排主要由 ATP7A 和 ATP7B 介导,这两种转运体上调会促进胞内铂外排,减少药物蓄积,导致耐药;过表达 ATP7A/B 会增加铂流出,限制药物疗效,且其过表达与细胞对顺铂及类似物的细胞毒性抵抗相关。研究探讨 CTR1、CTR2、ATP7A 和 ATP7B 基因多态性对卵巢癌患者铂耐药的影响,发现 CTR1 和 ATP7A 基因多态性可能与铂耐药相关。此外,铂类药物可通过触发 CTR1 降解(主要经溶酶体或泛素蛋白酶途径)减少其含量,导致耐药;临床前研究表明,恢复 CTR1 表达或抑制 ATP7A/B 可增强耐药细胞系对铂的敏感性。有机阳离子转运体(OTs)也与耐药相关,OT2(SLC22A2)负责顺铂的胞内摄取,其低表达会减少顺铂进入细胞,而耐药卵巢癌细胞中 OT2 表达常因启动子甲基化而下调。

### 3 结论

卵巢癌铂耐药是多因素协同作用的结果,涉及 DNA 修复、转运蛋白、细胞凋亡、微环境及表观遗传等多个层面。近年来,抗体偶联药物(ADC)、免疫检查点抑制剂及联合治疗策略的突破为铂耐药患者带来新希望,索米妥昔单抗的获批、免疫联合策略的成功及生物标志物指导的精准治疗显著改善了患者预后。然而,耐药机

制的复杂性和个体差异仍需进一步研究。未来,结合新兴技术和多学科协作,有望实现铂耐药卵巢癌的精准治疗和长期生存。

### 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]Penny SM. Ovarian cancer:an overview[J]. Radiol Technol, 2020, 91(6):561-575.
- [3]Zhang T, Zheng S, LiuY, et al. DNA damage response and PD-1/PD-L1 pathway in ovarian cancer[J]. DNARepair (Amst),2021, 102:103112. DOI:10.1016/j.dnarep.2021.103112.
- [4]LIU Yan , HUANG Li. Research advances in platinum resistance and its treatment in ovarian cancer. JOURNAL OF PRECISION MEDICINE. 2024, 39(5): 463-467.
- [5]梁江红,罗蕊丽,刘永珍. ATM对卵巢癌细胞株 CaOV3 顺铂敏感性的影响[J]. 现代妇产科进展,2014,23(12): 950-954
- [6]Siddik,Z.H. Cisplatin: Mode of Cytotoxic Action and Molecular Basis of Resistance. Oncogene 2003,22,7265 - 7279

作者简介:高珊(1996.11.06)女,汉族,河北省三河市人,初级药师,硕士研究生,天津市中心妇产科医院 研究方向为:妇产科用药。