

• 论 著 •

奥拉帕利对铂敏感复发 BRCA 突变卵巢癌患者 PD-1/PD-L1 信号通路的影响*

陈 婧, 唐 楠, 吴圆圆, 田 原, 刘 彤, 李润浦[△]

保定市第二中心医院肿瘤科, 河北保定 072750

摘要:目的 探讨奥拉帕利与含铂方案对铂敏感复发乳腺癌易感基因(BRCA)突变卵巢癌(OC)患者肿瘤血管生成相关因子及程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡-配体 1(PD-L1)信号通路的影响。方法 回顾性选取 2018 年 5 月至 2020 年 5 月该院 95 例铂敏感复发 BRCA 突变 OC 患者,依据治疗方案不同分为两组,对照组 47 例接受紫杉类+铂类治疗,观察组 48 例接受奥拉帕利片。对比两组疗效、安全性、肿瘤血管生成相关因子[血管生成素-2(Ang-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)],外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平。结果 观察组 DCR 比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组恶心、疲劳与乏力、呕吐、贫血、腹泻、白细胞减少、中性粒细胞减少及食欲减退发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗 3、6 个周期血清 VEGF、Ang-2 及 SDF-1 α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗 3、6 个周期外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 奥拉帕利应用于铂敏感复发 BRCA 突变 OC 患者中,可调控 PD-1/PD-L1 信号通路,降低肿瘤血管生成相关因子水平,提升治疗效果。

关键词:卵巢癌; 铂敏感; 奥拉帕利; 乳腺癌易感基因

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.008

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2024)15-1834-05

文献标志码:A

The effect of olaparib on the PD-1/PD-L1 signaling pathway in platinum-sensitive recurrent BRCA-mutant ovarian cancer patients*

CHEN Jing, TANG Nan, WU Yuanyuan, TIAN Yuan, LIU Tong, LI Runpu[△]

Department of Oncology, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei 072750, China

Abstract: Objective To investigate the effect of olaparib and platinum-based regimen on tumor angiogenesis-related factors and programmed death-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1) signaling pathway in platinum-sensitive relapsed breast cancer susceptibility gene (BRCA) mutation ovarian cancer (OC) patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 95 platinum-sensitive recurrent BRCA mutation OC patients in a hospital from May 2018 to May 2020. The patients were divided into two groups based on their treatment regimen; the control group (47 cases) received paclitaxel plus platinum therapy, and the observation group (48 cases) received olaparib tablets. The efficacy, safety, tumor angiogenesis-related factors [angiogenin-2 (Ang-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α)], peripheral blood CD4⁺T cells PD-1, PD-L1 levels were compared between the two groups. **Results** DCR in observation group was higher than that in control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of nausea, fatigue and fatigue, vomiting, anemia, diarrhea, leukopenia, neutropenia and anorexia between the observation group and the control group ($P > 0.05$). The serum levels of VEGF, Ang-2 and SDF-1 α in the observation group were lower than those in the control group after 3 and 6 cycles of treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of peripheral blood CD4⁺T cells PD-1 and PD-L1 in the observation group were lower than those in the control group at 3 and 6 cycles of treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Olaparib is used in platinum-sensitive relapsed BRCA mutation OC patients to regulate the PD-1/PD-L1 signaling pathway, reduce the levels of tumor angiogenesis-related factors, and improve therapeutic efficacy.

Key words: ovarian cancer; platinum-sensitive; olaparib; breast cancer susceptibility gene

* 基金项目:保定市科技计划项目(2241ZF197)。

作者简介:陈婧,女,副主任医师,主要从事肿瘤相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: xiixngy@126.com。

卵巢癌(OC)是女性常见恶性肿瘤,全球每年约 14 万女性死于 OC^[1]。国内报道显示,1990—2019 年我国 OC 发病率、致死率分别以 3.85%、3.86% 增长速率逐年上升^[2]。OC 早期缺乏特异性症状,70% 患者就诊时已处于中晚期,5 年生存率仅为 30%~40%,晚期 OC 患者复发率达 95%^[3]。铂类化疗治疗是常见的干预方式,铂敏感指完成铂类化疗治疗周期的 6 个月后出现疾病进展或复发者,复发性 OC 难以治愈,临床常会重复铂类化疗治疗以增加患者生存期,但多次重复铂类药物会恶化为铂耐药性,之后患者面临疗效不佳的困境^[4]。奥拉帕利是首个通过中国国家药品监督管理局审批上市的新型口服多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂,其利用并加剧癌细胞复制缺陷发挥抗癌作用^[5]。临床有研究证实,化疗联合奥拉帕利在晚期 OC 中的实际应用价值^[6]。但关于奥拉帕利对铂敏感复发乳腺癌易感基因(BRCA)突变 OC 患者治疗效果的研究较少。且对于铂敏感复发 OC 患者可能对铂类药物反应性降低,继续化疗干预达不到预期效果,还可能增加不良反应风险。因此,本研究尝试给予单一奥拉帕利治疗,并与单一含铂化疗方案进行对比,旨在分析奥拉帕利单一疗法在铂敏感复发 BRCA 突变 OC 患者中的疗效及安全性,为实现 OC“去化疗”的目标提供更多数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性比较研究,以 2018 年 5 月至 2020 年 5 月于本院就诊的 95 例铂敏感复发 BRCA 突变 OC 患者为研究对象,根据治疗方案不同分为观察组(*n* = 48)和对照组(*n* = 47)。两组临床资料比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。见表 1。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)经病理学检查确诊为 OC,符合相关诊断标准^[7];(2)铂类药物治疗结束后达到 RECIST1.1^[8] 中客观缓解标准,且出现新病灶距离铂类药物结束时超过 6 个月;(3)经血液或肿瘤组织检查显示 BRCA1/2 突变;(4)18~75 岁;(5)临床资料完整;(6)美国东部肿瘤协作组体力状态评分 0~1 分;(7)最后 1 次铂类药物治疗至疾病进展入组间隔时间 ≥ 6 个月。排除标准:(1)存在心、肝、肾等主要器官功能障碍;(2)合并其他肿瘤;(3)症状性脑转移;(4)存在凝血障碍;(5)合并严重感染;(6)出现毒性不可耐受,需改变治疗方案;(7)不耐受奥拉帕利片治疗;(8)活动性肝炎及免疫力低下;(9)因疫情管控或个人原因导致失访而未完成既定治疗方案。

1.3 方法 两组均先接受含紫杉类+铂类化疗方案,包括卡铂+紫杉醇/多柔比星脂质体/吉西他滨/多西他赛或顺铂+吉西他滨治疗,均治疗 4 个周期,并且治疗后临床评估达到完全缓解(CR)或部分缓解

(PR),但治疗结束后 6~8 个月出现 OC 复发,患者间隔 6~12 个月再次入院接受治疗。对照组再次给予紫杉类+铂类化疗方案,与患者上次治疗方案一致,21 d 为 1 个周期,继续治疗 6 个周期。观察组停止化疗治疗,给予奥拉帕利片(厂家:阿斯利康公司;注册证号:H20180049,规格为每片 150 mg)治疗,2 次/天,每次 300 mg,每日同一时间整片吞服,密切关注患者用药期间的临床反应,若出现不耐受情况,可调整每次服用剂量 200~250 mg,对于完全不耐受者,终止用药方案,并剔除研究对象。以 21 d 为 1 个治疗周期,共治疗 6 个周期。连续用药,收集两组不同时间病情相关数据。

表 1 两组临床资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n* (%))

资料	对照组 (<i>n</i> = 47)	观察组 (<i>n</i> = 48)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	59.11 ± 4.97	58.73 ± 5.03	0.370	0.712
体重指数(kg/m ²)	22.12 ± 0.68	22.31 ± 0.73	1.312	0.193
无铂类药物治疗间隔时间(月)	8.27 ± 1.01	8.48 ± 0.99	1.023	0.309
基线靶病灶			0.138	0.710
> 2 cm	14(29.79)	16(33.33)		
≤ 2 cm	33(70.22)	32(66.67)		
FIGO 分期			0.260	0.610
Ⅲ期	24(51.06)	22(45.83)		
Ⅳ期	23(48.94)	26(54.17)		
美国东部肿瘤协作组体力状态评分			0.100	0.752
0 分	38(80.85)	40(83.33)		
1 分	9(19.15)	8(16.67)		
BRCA 突变			0.558	0.455
BRCA1	32(68.09)	36(75.00)		
BRCA2	15(31.91)	12(25.00)		

1.4 观察指标 (1)疗效。参照腹水情况^[8]评估近期疗效,CR:患者腹水完全消失;PR:腹水减少量 ≥ 50%;稳定(SD):腹水减少量 < 50%,或增加量 < 25%,且出现新病灶;进展(PD):腹水增加量 ≥ 25%。客观缓解率(ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%。疾病控制率(DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 × 100%。(2)安全性。记录两组治疗过程中出现恶心、呕吐、疲劳与乏力、贫血、腹泻、白细胞减少、中性粒细胞减少、食欲减退等不良反应发生情况,参照通用不良反应术语标准 4.0 版^[9]将前述症状由轻到重分为 I~Ⅳ级。统计两组不同症状各等级发生情况。(3)肿瘤血管生成相关因子、程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡-配体 1(PD-L1)。治疗前、治疗 3 个周期后、治疗 6 个周期后晨起空腹状

态采集患者静脉血 8 mL,分置两个肝素真空试管中,一份以 3 000 r/min、直径 10 cm、离心 10 min,分离后存储于-80 ℃冰柜中,采用电化学发光免疫法检测血管内皮生长因子(VEGF),采用酶联免疫吸附试验法检测血管生成素-2(Ang-2)、基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)水平。取全血 100 μ L,加入 5 μ L 小鼠抗人 CD4-PerCP、抗 PD-1-PE 及抗 PD-1-APC 单克隆抗体,避光、4 ℃孵育 20 min,加入 2 mL 稀释红细胞裂解液,摇匀静置 15 min,完全溶血后 14 000 r/min 离心 15 min,收集上清液,加入 PBS 缓冲液,连续洗涤 3 次,再加入 300 μ L PBS,立即上流式细胞仪(美国 BD 公司,FACSCanto II)检测 PD-1/PD-L1 信号通路相关指标,包括外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平。试剂盒购自美国 Sigma 公司,严格参照试剂盒使用说明规范操作。

1.5 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 进行数据分析,建立 Excel 数据库进行常规逻辑检错,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较行配对 t

检验,组间比较行独立 t 检验,多组间比较以单因素方差进行分析,多个时点比较采用重复测量的方差分析。计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验,若理论频数<1,Fisher 精确检验,若 $1\leq$ 理论频数<5,用校正检验,若理论频数 ≥ 5 ,采用未校正检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组疗效比较 观察组 DCR 比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组安全性比较 观察组恶心、疲劳与乏力、呕吐、贫血、腹泻、白细胞减少、中性粒细胞减少及食欲减退发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 两组肿瘤血管生成相关因子水平比较 两组治疗 3、6 个周期血清 VEGF、Ang-2 及 SDF-1 α 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗 3、6 个周期血清 VEGF、Ang-2 及 SDF-1 α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	47	2(4.26)	16(34.04)	6(12.77)	23(48.94)	18(38.30)	24(51.06)
观察组	48	5(10.42)	18(37.50)	11(22.92)	14(29.17)	23(47.92)	34(70.83)
χ^2		0.572	0.124	1.665	3.903	0.896	3.903
<i>P</i>		0.449	0.725	0.197	0.048	0.344	0.048

表 3 两组安全性比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	恶心	疲劳与乏力	呕吐	贫血	腹泻	白细胞减少	中性粒细胞减少	食欲减退
对照组	47	24(51.06)	20(42.55)	12(25.53)	7(14.89)	11(23.40)	5(10.64)	7(14.89)	7(14.89)
观察组	48	16(33.33)	16(33.33)	9(18.75)	5(10.42)	8(16.67)	3(6.25)	4(8.33)	4(8.33)
χ^2		3.063	0.858	0.634	0.431	0.674	0.593	0.998	0.998
<i>P</i>		0.080	0.354	0.426	0.511	0.412	0.441	0.318	0.318

表 4 两组肿瘤血管生成相关因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	VEGF (pg/mL)	Ang-2 (ng/mL)	SDF-1 α (pg/mL)
对照组			
治疗前	214.09 $\pm$ 30.21	85.98 $\pm$ 10.29	95.74 $\pm$ 11.36
治疗 3 个周期	165.94 $\pm$ 20.16*	60.29 $\pm$ 8.41*	61.31 $\pm$ 8.25*
治疗 6 个周期	81.49 $\pm$ 12.37*	21.29 $\pm$ 5.02*	27.74 $\pm$ 4.09*
观察组			
治疗前	215.17 $\pm$ 27.89	86.49 $\pm$ 11.37	96.21 $\pm$ 10.25
治疗 3 个周期	141.29 $\pm$ 15.26*#	42.39 $\pm$ 6.23*#	48.76 $\pm$ 6.88*#
治疗 6 个周期	60.12 $\pm$ 6.55*#	15.47 $\pm$ 3.29*#	16.01 $\pm$ 3.27*#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗 3、6 个周期同项比较,# $P<0.05$ 。

2.4 两组外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平比较 两组治疗 3、6 个周期外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗 3、6 个周期外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	<i>n</i>	PD-1	PD-L1
对照组	47		
治疗前		8.19 $\pm$ 0.27	15.02 $\pm$ 0.50
治疗 3 个周期		6.59 $\pm$ 0.24*	12.85 $\pm$ 0.47*

续表 5两组外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	PD-1	PD-L1
治疗 6 个周期	48	4.69±0.20 [*]	7.12±0.26 [*]
观察组			
治疗前		8.27±0.25	15.06±0.52
治疗 3 个周期		4.72±0.21 ^{*#}	9.14±0.35 ^{*#}
治疗 6 个周期		3.45±0.17 ^{*#}	6.57±0.20 ^{*#}

注:与治疗前比较,^{*}*P*<0.05;与对照组治疗 3、6 个周期同项比较,[#]*P*<0.05。

3 讨 论

近年来,PARP 抑制剂成为抗癌研究热点,奥拉帕利是常用药物之一,作为靶向 DNA 损伤反应药物,利用 DNA 修复途径缺陷杀死癌细胞,在化疗基础上联合奥拉帕利可进一步提高铂类药物治疗效果^[10]。如蔡志芳等^[6]学者关于晚期 OC 患者的对比实验中发现,增加奥拉帕利可抑制肿瘤血管形成,促进癌细胞凋亡,提升治疗效果。本研究在对铂敏感复发 BRCA 突变卵巢癌患者中采用单一奥拉帕利治疗,结果显示,观察组 DCR 高于对照组(*P*<0.05),提示奥拉帕利单一治疗效果更好。观察组恶心、疲劳与乏力、呕吐、贫血、腹泻、白细胞减少、中性粒细胞减少及食欲减退发生率与对照组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),与 TATTERSALL 等^[11]研究观点相似。奥拉帕利为抗肿瘤药物,对机体细胞损伤程度较化疗药物更轻,但可能因给药频次不适合、剂量调整不及时等不合理用药增加血液学不良事件风险^[12]。这也提示临床在使用奥拉帕利时需严格用药规范、强化临床管理。在抗癌方面,奥拉帕利表现为良好应用效果,其作用机制主要包括以下几点:(1)奥拉帕利可直接影响 PARP 酶活性,PARP 是一种蛋白酶,分布于多数真核细胞中,介导 DNA 复制、转录及修复等多个路径,奥拉帕利进入人体后与 PARP 家族中重要成分 DNA 损伤传感器 PARP1/2 相互作用,抑制其活性,阻断 DNA 修复信号传递,促使 DNA 损伤修复失败,抑制癌细胞增殖^[13];(2)奥拉帕利可在损伤位点捕获 PARP,促使 PARP1 从 DNA 处脱落并逆转回 PAR,导致 DNA 缺口位点无法完成修复,阻断下一复制周期^[14]。此外,TUTT 等^[15]研究证实,BRCA 突变细胞对奥拉帕利等 PARP 抑制剂敏感性更高。BRCA 主要包括 BRCA1 和 BRCA2,两者负责合成肿瘤抑制蛋白,在 DNA 同源损伤修复过程中及细胞过度增殖中占据重要地位,含有 BRCA 突变患者罹患癌症风险更高^[16]。同时 BRCA 突变会影响细胞 DNA 双链修复过程,导致修复启动失败,代偿为非同源末端连接,而这种方式常导致 DNA 序列错误,降低基因组稳定性,引起细胞死亡^[17]。因此,BRCA 突变铂敏感 OC 患者

应用奥拉帕利的效果更好。肿瘤的发生、进展过程与血管内皮因子密切相关,癌细胞过度活化,促使血管内皮细胞异常增殖并迁移,引起外周细胞基质降解,激活 SDF-1 α 、Ang-2、VEGF 等促血管生成因子,导致毛细血管分化形成肿瘤血管^[18]。本研究结果显示,观察组治疗 3、6 个周期血清 VEGF、Ang-2 及 SDF-1 α 水平低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),提示奥拉帕利可下调血管生成相关因子水平,这与奥拉帕利阻碍癌细胞修复、降低其数目相关。

此外,临床常将 PD-L1 水平作为 OC 患者生存期的独立预后因子,还能预测肿瘤对化疗药物的敏感性^[19]。PD-1 与其受体 PD-L1 特异性结合抑制 T 细胞活性,避免损伤正常细胞^[20]。癌细胞则通过高水平表达 PD-L1 促使 T 细胞失活以逃避宿主细胞的免疫屏障^[21]。有报道指出,抑制 PD-1/PD-L1 通路有望成为抑制肿瘤进展的治疗策略^[22],但 YI 等^[23]学者表示,PD-1/PD-L1 通路不足以激发有效的抗肿瘤免疫反应,临床更宜采用组合法。本研究结果显示,观察组治疗 3、6 个周期外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、PD-L1 水平低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),说明单一使用奥拉帕利对改善机体免疫微环境具有积极作用。推测这可能因为奥拉帕利通过增强肿瘤细胞 DNA 损伤敏感性抑制其分化与增殖,从而阻断癌细胞分泌 PD-L1,有助于机体恢复正常免疫功能,强化宿主抗癌效能,也进一步证实奥拉帕利的有效性。

综上所述,应用奥拉帕利治疗可调节肿瘤血管生成相关因子及 PD-1/PD-L1 信号反应路径,治疗铂敏感复发 BRCA 突变 OC 患者疗效可靠,为临床“去化疗”治疗方案提供支持。但本研究为回顾性研究,且纳入病例数目较少,缺乏对患者最终转归情况的调查,临床还需进一步开展前瞻性、大样本、对照实验研究以分析该治疗方案的远期影响。

参考文献

[1] GAONA-LUVIANO P, MEDINA-GAONA L A, MAGAÑA-PÉREZ K. Epidemiology of ovarian cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2020, 9(4): 47.

[2] 徐杰茹, 陈磊, 张敏, 等. 1990—2019 年中国卵巢癌发病与死亡趋势及其年龄-时期-队列模型分析[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(4): 276-283.

[3] MORAND S, DEVANABOYINA M, STAATS H, et al. Ovarian cancer immunotherapy and personalized medicine [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6532.

[4] LEE J, KIM J M, LEE Y H, et al. Applicability of the histoculture drug response assay to predict platinum sensitivity and prognosis in ovarian cancer[J]. Anticancer Res, 2021, 41(12): 6287-6292.

[5] SLADE D. PARP and PARG inhibitors in cancer treat-

ment[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(5/6):360-394.

[6] 蔡志芳,沈晓青,王丽. 奥拉帕利联合 TP 化疗方案对晚期卵巢癌患者血清血管形成因子和细胞凋亡因子的影响[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(19):2656-2659.

[7] 林仲秋. FIGO/IGCS 妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南(六):卵巢癌[J]. *国际妇产科学杂志*, 2008, 35(6):459-461.

[8] MEZZANZANICA D. Ovarian cancer: a molecularly insidious disease[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(1):1-3.

[9] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2):142-144.

[10] LI H, LIU Z Y, WU N, et al. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):107.

[11] TATTERSALL A, RYAN N, WIGGANS A J, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 2(2):CD007929.

[12] 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.

[13] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4):317-327.

[14] ROBSON M E, TUNG N, CONTE P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4):558-566.

[15] TUTT A N J, GARBER J E, KAUFMAN B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25):2394-2405.

[16] BANERJEE S, MOORE K N, COLOMBO N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12):1721-1731.

[17] CHEN B, ZHANG G, LI X R, et al. Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4):3140-3155.

[18] HAN L, LIN X, YAN Q, et al. PBLD inhibits angiogenesis via impeding VEGF/VEGFR2-mediated microenvironmental cross-talk between HCC cells and endothelial cells[J]. *Oncogene*, 2022, 41(13):1851-1865.

[19] QIAO Z Y, ZHANG Z J, LV Z C, et al. Neoadjuvant programmed cell death 1 (PD-1) inhibitor treatment in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplant: a cohort study and literature review[J]. *Front Immunol*, 2021, 19(12):653437.

[20] CHU J X, TIAN W, WANG Z, et al. Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer Immunotherapy: mechanisms and clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):93.

[21] WANG T W, JOHMURA Y, SUZUKI N, et al. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes[J]. *Nature*, 2022, 611(7935):358-364.

[22] SUN P, ZHANG L W, GU Y L, et al. Immune checkpoint programmed death-1 mediates abdominal aortic aneurysm and pseudoaneurysm progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 14(22):111955.

[23] YI M, ZHENG X, NIU M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):28.

(收稿日期:2023-12-16 修回日期:2024-05-02)

(上接第 1833 页)

[19] 王玉洁. 血府逐瘀汤活血化瘀法对结核性胸膜炎患者胸膜厚度及胸水炎症反应的影响[J]. *航空航天医学杂志*, 2021, 32(3):324-325.

[20] 刘梅娟,周玉霞,郭宏. 结核性胸膜炎治疗前后血清和胸腔积液 OSM、TGF- β 1 及 IFN- γ 水平变化及对预后的预测价值分析[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(3):658-661.

[21] KUMAR A, SINGH R, SHARMA R K, et al. Correlation of angiogenic growth factors and inflammatory cytokines with the clinical phenotype of ocular tuberculosis[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(5):1369-1380.

[22] SAGHAZADEH A, REZAEI N. Vascular endothelial growth factor levels in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5):e0268543.

[23] MAJKA G, MAZUREK H, STRUS M, et al. Chronic bacterial pulmonary infections in advanced cystic fibrosis differently affect the level of sputum neutrophil elastase, IL-8 and IL-6[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 205(3):391-405.

[24] GUPTE A N, KUMAR P, ARAÚJO-PEREIRA M, et al. Baseline IL-6 is a biomarker for unfavourable tuberculosis treatment outcomes: a multisite discovery and validation study[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(4):2100905.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-05-25)