

贝伐珠单抗治疗晚期卵巢癌的研究进展

鲍敏¹, 刘梦月^{2*}, 雷娜¹, 陈群¹, 李芬¹

1. 安徽第二医学院, 安徽 合肥 230601

2. 安徽医科大学第一附属医院 妇产科, 安徽 合肥 230032

摘要: 晚期卵巢癌预后普遍不佳, 当前的治疗策略效果有限。贝伐珠单抗通过抑制血管内皮生长因子 A (VEGF-A) 活性, 有效阻断肿瘤新生血管形成, 从而抑制肿瘤的生长。多项研究结果显示, 贝伐珠单抗能显著改善卵巢癌患者的预后, 并且被国内外多个临床指南推荐用于晚期卵巢癌的治疗。然而, 贝伐珠单抗在临床应用中尚未得到广泛接受和规范使用, 尤其在应用范围、联合用药策略、耐药性以及药物不良反应等方面存在争议。系统梳理贝伐珠单抗在卵巢癌治疗中的作用机制、用药策略与疗效、安全性以及耐药情况, 对于评价其临床治疗价值、探索科学用药具有重要意义。

关键词: 贝伐珠单抗; 血管内皮生长因子; 卵巢癌; 临床试验; 不良反应

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)10-3017-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.028

Research progress on bevacizumab in treatment of advanced ovarian cancer

BAO Min¹, LIU Mengyue², LEI Na¹, CHEN Qun¹, LI Fen¹

1. Anhui Institute of Medicine, Hefei 230601, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Abstract: The prognosis of advanced ovarian cancer (AOC) is generally poor, and the current treatment strategies have limited effectiveness. Bevacizumab effectively inhibits the activity of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) by blocking the formation of new blood vessels in tumors, thereby suppressing tumor growth. Multiple studies have shown that this drug can significantly improve the AOC patients and has been recommended by multiple clinical guidelines for the treatment of AOC. However, Bevacizumab has not yet been widely accepted and standardized in clinical applications, and there are controversies regarding its application scope, combination therapy strategies, drug resistance, and adverse drug reactions. Systematically reviewing the mechanism of action, medication strategies and efficacy, safety, and drug resistance of bevacizumab in the treatment of AOC is of great significance for evaluating its clinical therapeutic value and exploring scientific drug use.

Key words: bevacizumab; vascular endothelial growth factor; ovarian cancer; clinical trial; adverse reaction

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 在全球女性癌症死亡率中位列第 8 位^[1]。该疾病在早期临床表现较为隐匿, 但进展速度极快, 导致超过三分之二的患者在确诊时已处于晚期^[2]。血管生成在肿瘤的生长和转移过程中发挥着关键作用, 它不仅维持肿瘤生长, 还对肿瘤微环境 (TME) 产生影响, 抗血管生成疗法已成为一种创新且有效的癌症治疗策略。贝伐珠单抗通过与血管内皮生长因子 (VEGF)-A 结合, 阻止 VEGF-A 与其受体结合, 进

而抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和血管管腔形成, 达到抗肿瘤血管生成的目的。这一机制在晚期卵巢癌的治疗中表现出显著的临床潜力^[3]。2011 年, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南首次将贝伐珠单抗纳入晚期卵巢癌一线治疗推荐。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2014 年批准贝伐珠单抗用于治疗铂耐药性复发性卵巢癌; 2016 年, 将贝伐珠单抗适应证扩大至包括铂敏感性复发性卵巢癌; 2018 年, 批准用于新诊断的晚期卵巢癌的一线治

收稿日期: 2025-07-05

基金项目: 安徽省高校自然科学基金重大项目 (KJ2019ZD73); 安徽省高校优秀青年骨干人才项目 (gxcwfx2019068)

作者简介: 鲍敏 (1979—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为药理学、肿瘤分子生物学。E-mail: baomin7156@163.com

*通信作者: 刘梦月 (1976—), 女, 主治医师, 研究方向为妇产科肿瘤学。E-mail: ayfymy503@126.com

疗；2020 年，奥拉帕利联合贝伐珠单抗被批准可用于化疗后达到完全缓解或部分缓解，且为同源重组修复缺陷（HRD）阳性的卵巢癌患者的一线维持治疗^[4]。2021 年中国国家药品监督管理局批准了贝伐珠单抗用于 III 期或 IV 期上皮性卵巢癌患者术后联合化疗（卡铂+紫杉醇）的一线治疗^[5]。2023 版中国临床肿瘤学会（CSCO）卵巢癌诊疗指南提出了以下推荐：在一线化疗过程中联合使用贝伐珠单抗；对于无 BRCA1/2 突变的患者，推荐尼拉帕利或贝伐珠单抗作为维持治疗方案（1 级推荐）；对于 BRCA1/2 突变的患者，则推荐奥拉帕利或尼拉帕利作为维持治疗方案（1 级推荐），并建议奥拉帕利与贝伐珠单抗联合使用作为维持治疗（2 级推荐）^[6]。然而，目前针对该药的治疗策略仍存在争议，并且缺乏有效的预测性生物标志物以指导临床治疗决策。笔者对贝伐珠单抗的抗肿瘤作用机制，以及其在晚期卵巢癌治疗的临床试验中的疗效与安全性进行系统梳理，并深入探讨该药的临床应用价值及面临的挑战，旨在为晚期卵巢癌的药物治疗研究提供参考。

1 贝伐珠单抗抗肿瘤的作用机制

1.1 抗血管生成作用

贝伐珠单抗通过特异性结合 VEGF-A 发挥抗血管生成作用，其机制为阻断 VEGF-A 与受体的相互作用，从而抑制 VEGF 信号传导。VEGF-A 作为血管内皮生长因子家族中的最强效成员，能与血管内皮生长因子受体 1（VEGFR-1）和受体 2（VEGFR-2）结合，进而触发 Ras/Raf/MEK/ERK 和 PI3K/Akt/mTOR 等下游信号通路，促进内皮细胞增殖、迁移和存活^[4]。贝伐珠单抗通过竞争性抑制 VEGF-A 而影响这些信号通路，导致内皮细胞周期停滞在 G₁ 期并增加细胞凋亡，从而抑制新生的血管形成。该药物还能降低 VEGF 水平，促使异常血管结构消退。这些缺乏周细胞覆盖和基底膜完整性的未成熟血管，在 VEGF 被抑制后发生塌陷，最终导致血管密度下降和肿瘤供血减少^[4]。此外，贝伐珠单抗对 VEGF 信号通路的抑制作用可恢复血管内皮钙黏蛋白的蛋白表达，进而改善血管通透性以及降低肿瘤引起的水肿。该药物还能降低基质金属蛋白酶（MMP）活性、稳定细胞外基质（ECM）并抑制整合素信号传导，从而协同减少肿瘤侵袭性。除对内皮细胞的作用外，贝伐珠单抗还通过干扰 Notch/DLL4/JAG1 信号通路破坏肿瘤血管出芽，

抑制新生血管芽形成，限制肿瘤血管网络扩张^[7-8]。这种多途径协同的抑制机制奠定了贝伐珠单抗在卵巢癌治疗领域广泛应用的基础，机制示意图见图 1-A。

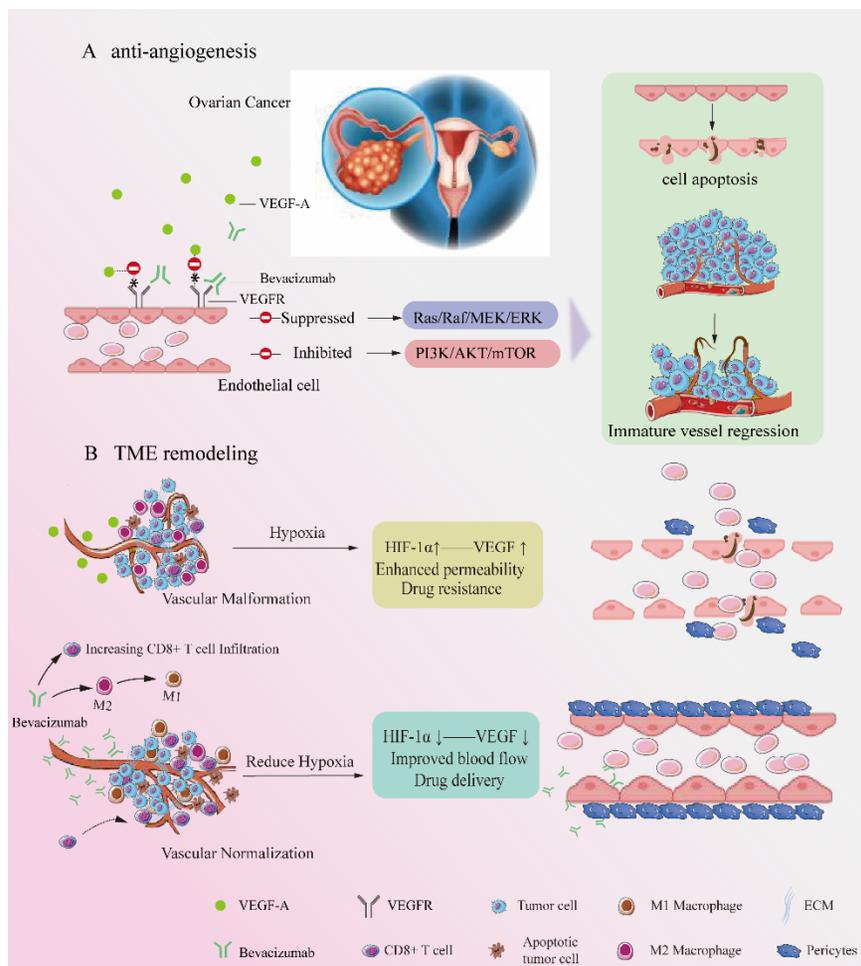
1.2 重塑 TME 作用

实体瘤治疗须有足够的血流灌注为前提，才能确保肿瘤组织缺氧状态的改善和化疗药物有效输送。但是，随着肿瘤恶性增殖，肿瘤组织部分区域的灌注率明显低于正常组织，从而导致缺氧、pH 值降低、TME 渗透压升高，使抗肿瘤药物难以充分发挥作用。贝伐珠单抗通过抑制 VEGF-A 重塑 TME，引发血管结构修复、代谢调控及免疫抑制逆转等多重效应。该药物阻断 VEGF 信号通路后，内皮间连接蛋白表达上调，周细胞覆盖度显著增强，降低血管通透性并改善血流灌注，异常血管结构得以正常化，增强了化疗药物向肿瘤实质的渗透能力。贝伐珠单抗对 TME 影响的一个关键方面是改善缺氧环境。贝伐珠单抗通过对 VEGF 通路的抑制可提高肿瘤氧合水平，从而降低缺氧诱导因子-1 α （HIF-1 α ）的表达，减少乳酸积累并提升 pH 值，进而缓解代谢应激并逆转酸中毒引发的免疫抑制^[6]。这种增强的氧合不仅提高了化疗效果，还能促进 CD8⁺T 淋巴细胞浸润和细胞毒性活性，同时减少肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）的 M2 型极化，诱导其向促炎性 M1 型极化、减少调节性 T 细胞（Tregs）和髓源性抑制细胞（MDSCs）数量，并下调免疫检查点抑制性分子程序性死亡配体 1（PD-L1）的表达，进一步重塑免疫抑制性 TME^[7]，机制示意图见图 1-B。

2 贝伐珠单抗治疗晚期卵巢癌临床试验

2.1 一线治疗

贝伐珠单抗在晚期卵巢癌一线治疗中的地位，经由 GOG-0218 与 ICON-7 这 2 项关键 III 期临床试验得到了进一步的确认。GOG-0218 研究是 1 项针对化疗联合贝伐珠单抗用于晚期卵巢癌一线及维持治疗的随机、双盲、对照 III 期临床试验。结果显示，化疗联合贝伐珠单抗维持治疗与单独化疗相比，无进展生存期（PFS）有统计学意义上的显著改善，总生存期（OS）仅有数值上改善，差异无统计学意义。此外，在该试验的后续试验分析中显示，在 IV 期患者亚组中观察到 OS 改善的趋势，提示肿瘤生物学特性可能影响贝伐珠单抗的疗效^[8-9]。ICON-7 是 1 项开放标签、随机 III 期临床试验。结果显示：整体人群中（透明细胞癌或高级别的 I~IIa 期



A-VEGF 信号阻断; B-TME 重塑。
A-VEGF signaling blockade; B-TME remodeling.

图 1 贝伐珠单抗抗卵巢癌的机制

Fig. 1 Mechanism of bevacizumab in ovarian cancer

及所有IIb~IV期卵巢癌患者), 试验组较对照组没有显示出延长 OS 的优势; 一线化疗联合贝伐珠单抗维持治疗相比较单纯化疗组, 中位 PFS 提高 2.4 个月。值得注意的是, 具有进展高危因素的预后不良患者(即IV期的患者或III期非满意减瘤或未手术的患者), 试验组较对照组 OS 有所延长^[10]。PAOLA-1 研究是评估聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂奥拉帕利联合贝伐珠单抗用于晚期卵巢癌一线维持治疗的随机、双盲、对照 III 期临床试验。结果显示, 奥拉帕利联合贝伐珠单抗可显著改善 PFS; 其中, 在同源重组缺陷 HRD⁺患者中的 PFS 获益最为明显; OS 出现数值性改善, 差异无统计学意义。以上 3 项试验相关内容, 见表 1。值得注意的是根据肿瘤 BRCA 突变情况和 HRD 性状对 PAOLA-1 试验患者的 PFS 和 OS 进行亚组分析, 结果显示在 HRD⁺肿瘤患者中 PFS 明显提高 (46.8 个月 vs 17.6

个月); 其中, 有 BRCA 突变的患者差异更明显 (60.7 个月 vs 21.7 个月); 在 HRD 阴性肿瘤患者中, 联合治疗未观察到 PFS 获益, 但可带来 OS 改善 (75.2 个月 vs 57.3 个月)。这一发现提示, 对于 BRCA 突变型卵巢癌患者, 奥拉帕利联合贝伐珠单抗具有一线维持治疗的优势^[11-12]。近期, 1 项在中国开展的随机、双盲、对照 III 期临床试验 YO40268 评估了贝伐珠单抗联合紫杉醇一线治疗中国患者的疗效和安全性。结果显示接受贝伐珠单抗联合化疗组, 较单纯化疗组 PFS 明显改善 (22.6 个月 vs 12.3 个月, OS 数据尚在进一步积累中, 研究组的死亡率较低 (5.9% vs 12.2%)^[13]。此外, 1 项纳入 5 110 例卵巢癌患者, 涉及 7 项随机对照试验 (RCT) 的 Meta 分析显示, 化疗联合贝伐珠单抗对比单纯化疗组显著改善 PFS (风险比 HR: 0.73; 95%置信区间: 0.58, 0.92; P=0.008), 但联合治疗组的高血压、非中枢

表 1 贝伐珠单抗一线治疗晚期卵巢癌的临床试验

Table 1 Clinical trial of bevacizumab as the first-line treatment for advanced ovarian cancer

临床试验	研究对象	试验分组	主要结论	临床意义
GOG-0218 ^[8-9]	新诊断的晚期卵巢癌 (FIGO III/IV 期) 且已进行肿瘤切除术患者	化疗组: 卡铂+紫杉醇 (n=625) 贝伐珠单抗组: 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗 (n=625) 贝伐珠单抗维持组: 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗 (n=623)	PFS: 10.3 个月 vs 14.1 个月 OS: 41.1 个月 vs 43.4 个月 (无统计学意义)	确立贝伐单抗作为一线治疗方案地位的首次试验
ICON-7 ^[10]	高危 I 期或 IIA 期卵巢癌、3 级肿瘤、晚期卵巢癌 (IIB-IV 期); 并且已接受肿瘤减灭术的患者	化疗组: 卡铂+紫杉醇 (n=753) 贝伐珠单抗维持组: 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗 (n=745)	PFS: 17.3 个月 vs 19.0 个月 OS: (高风险组患者) 34.5 个月 vs 39.3 个月	降低了贝伐珠单抗的使用剂量; 高风险亚组中延长了无病生存期
PAOLA-1 ^[11-12]	晚期 III 期或 IV 期、高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌患者 (不论之前的手术结果如何均可入选)	安慰剂组加贝伐单抗维持组: 铂类-紫杉类化疗+贝伐珠单抗+维持安慰剂+贝伐珠单抗维持治疗 (n=267) 奥拉帕利联合贝伐珠单抗维持组: 铂类-紫杉类化疗+贝伐珠单抗+维持奥拉帕利+贝伐珠单抗维持治疗 (n=535)	PFS: 16.6 个月 vs 22.1 个月; 17.7 个月 vs 37.2 个月 (HRD+组) OS: 51.6 个月 vs 56.5 个月 (无统计学意义)	生物标志物分层治疗策略
YO40268 ^[13]	III 期或 IV 期上皮性卵巢癌, 已接受初步手术切除的患者	化疗组: 卡铂+紫杉醇+安慰剂 (n=49) 化疗联合贝伐珠单抗组: 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗 (n=51)	PFS: 12.3 个月 vs 22.6 个月 OS: 仍在观察中	针对中国患者

神经系统出血、血栓栓塞事件、胃肠道穿孔、疼痛和蛋白尿的发生率明显更高, 应考虑通过警惕监测血压、出血、血栓栓塞、胃肠道穿孔和疼痛的体征和症状来预防不良事件^[14]。

2.2 治疗复发性卵巢癌

2 项关键性临床试验 OCEANS 和 AURELIA 研究证实了贝伐珠单抗在复发性卵巢癌治疗中的疗效。针对铂敏感复发患者的 OCEANS 研究显示, 与单纯化疗相比, 维持贝伐珠单抗组的患者 PFS 有显著提高, 但 OS 未见统计学显著改善^[15-16]。铂耐药复发性卵巢癌的预后极差且治疗难度大, 目前尚无确切有效的治疗方案。AURELIA 试验中, 患者接受化疗 (聚乙二醇脂质体多柔比星、紫杉醇、拓扑替康) 联合贝伐珠单抗 (贝伐珠单抗组) 或单独化疗。数据显示, 贝伐珠单抗组的 PFS 较化疗组有统计学意义上的显著改善, OS 数值上改善, 这项研究为铂耐药复发性卵巢癌患者提供了再次使用铂类药物的可能性^[17]。AURELIA 试验中化疗组患者在疾病进展后可选择性转换为贝伐珠单抗单药治疗, 通过事后分析验证, 与未使用贝伐珠单抗治疗的患

者相比, 具有不良预后因素的患者在贝伐珠单抗的前期治疗或疾病进展后治疗中可获得 OS 的改善, 化疗后疾病进展再加用贝伐珠单抗, 死亡风险可降低 40%。这些试验结果提示, 对于铂类耐药卵巢癌患者, 早期接受贝伐珠单抗联合化疗治疗, 以及在单独化疗进展后使用贝伐珠单抗, 均能带来临床获益。见表 2。

3 贝伐珠单抗在新型联合策略中的应用

近年来, 多维度协同策略治疗卵巢癌取得了突破性进展。联合策略整合了免疫调节、DNA 修复干预、多靶点通路抑制以及生物标志物分层等技术, 其目的在于克服耐药性并延长患者的生存期限。然而, 治疗效果呈现出显著的个体差异, 涵盖 OS 获益差异以及生物标志物反应差异等问题, 凸显了精准进行患者分层治疗的迫切需求。

3.1 联合 PD-L1 抑制剂

在 TME 里, PD-L1 呈现高表达状态, 当 PD-L1 与 T 细胞上程序性死亡受体 1 (PD-1) 结合后, 会对 T 细胞受体 (TCR) 信号通路产生抑制作用, 并且还会促使 T 细胞发生凋亡。贝伐珠单抗通过阻断

表 2 贝伐珠单抗治疗复发性晚期卵巢癌的临床试验

Table 2 Clinical trial of bevacizumab in treatment of recurrent advanced ovarian cancer

临床试验	研究对象	试验分组	主要结论	临床意义
AURELIA ^[17]	铂类耐药、复发性卵巢癌以及在完成 ≥ 4 次铂类化疗后 6 个月内病情出现进展的患者	化疗组: 聚乙二醇脂质体多柔比星+紫杉醇+拓扑替康 ($n=182$) 贝伐珠单抗组: 化疗(聚乙二醇脂质体多柔比星+紫杉醇+拓扑替康)+贝伐珠单抗 ($n=179$)	PFS: 3.4 个月 vs 6.7 个月 OS: 13.3 个月 vs 16.6 个月 (无统计学意义)	FDA 将贝伐珠单抗联合化疗作为对铂类耐药的复发性卵巢癌的挽救性治疗方案
OCEANS ^[15-16]	铂类敏感型、复发性卵巢癌, 在完成一线铂类化疗后 6 个月及以上再次发作的患者	化疗组: 吉西他滨+卡铂 ($n=242$) 贝伐珠单抗维持组: 吉西他滨+卡铂+贝伐珠单抗维持治疗 ($n=242$)	PFS: 8.4 个月 vs 12.4 个月; ORR: 57.4% vs 78.5% 缓解持续时间 (DOR): 7.4 个月 vs 10.4 个月 OS: 无统计学意义	FDA 批准将贝伐珠单抗的适应证扩大至包括对铂类药物敏感的复发性卵巢癌

VEGF 驱动的免疫抑制微环境, 增强 PD-1/PD-L1 抑制剂的 T 细胞细胞毒性效应, 包括减少 Tregs 和 MDSCs 的浸润。DUO-O 试验是一项针对新诊断非 BRCA 突变晚期卵巢癌的 III 期、随机、对照试验, 评估了贝伐珠单抗、度伐利尤单抗 (PD-L1 抑制剂) 与奥拉帕利的三联疗法, 使 HRD⁺ 新诊断患者的 PFS 延长了 5.8 个月。然而 OS 未见统计学意义上的显著改善。提示在联合治疗过程中, 有必要对免疫激活时机加以优化, 并改进患者筛选标准^[18]。

3.2 联合聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂

贝伐珠单抗通过诱导肿瘤血管正常化, 显著提升 PARP 抑制剂的瘤内递送效率, 同时靶向抑制血管生成和 DNA 修复通路产生协同效应。OVARIO 是 1 项开放标签、单臂、II 期临床试验, 旨在评估 PARP 抑制剂尼拉帕利与贝伐珠单抗联合治疗晚期卵巢癌的疗效。患者接受最长 3 年的尼拉帕利维持治疗和最长 15 个月的贝伐珠单抗维持治疗。中位随访时间为 28.7 个月, 总体人群的中位 PFS 为 19.6 个月, HRD⁺ 亚组为 28.3 个月, HRD⁻ 亚组为 14.2 个月^[19-20]。综合 PAOLA-1 和 OVARIO 研究的数据, 贝伐珠单抗与 PARP 抑制剂的联合应用显示出协同效应。

3.3 联合叶酸受体 α (FR α) 抗体-药物偶联物 (ADC)

FR α -ADC 是一类靶向 FR α 的精准治疗药物, 通过抗体特异性结合 FR α 高表达的肿瘤细胞, 偶联的微管抑制剂 DM4 被释放, 破坏微管网络, 诱导细胞凋亡实现杀伤。FR α -ADC 的代表药物索米妥昔单抗 (MIRV) 联合贝伐珠单抗用于 FR α 阳性、铂耐

药的卵巢癌患者的疗效和安全性的研究结果显示, 在总体人群中, MIRV 联合贝伐珠单抗治疗的客观缓解率 (ORR) 为 44%, 中位 PFS 为 8.2 个月^[21]。

4 贝伐珠单抗的耐药机制及对策

4.1 引发耐药的潜在机制

贝伐珠单抗耐药性是限制该药长期疗效的重要挑战, 其机制尚未完全阐明, 但目前研究已发现多种可能的途径。在诸多因素中, 血管生成替代通路的激活是贝伐珠单抗耐药的主要机制。当 VEGF-A/VEGFR 信号通路被抑制时, 肿瘤细胞可通过上调其他促血管生成因子, 如成纤维细胞生长因子 (FGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、血管生成素-2 (Ang-2) 等, 从而继续促进血管生成, 为肿瘤生长提供营养支持^[22]。在治疗铂耐药的复发性卵巢癌患者的 AURELIA 研究中, 对肿瘤组织进行蛋白分析, 结果显示 FGF2 mRNA 表达量增加了 3.2 倍, 而联合使用 FGF 受体 (FGFR) 抑制剂可将 ORR 提升至 27%^[17]。其次, 肿瘤细胞通过劫持宿主成熟血管或诱导淋巴管生成来规避贝伐珠单抗的抗血管生成作用。血管劫持与结构重塑是肿瘤耐药的另一关键机制^[23]。肿瘤细胞通过“借用”宿主现有血管网络获取营养和氧气, 常见于低氧微环境或抗血管生成治疗后的代偿性适应。VEGF-C/D-VEGFR3 信号通路是调控淋巴管生成和肿瘤转移的关键分子机制, 其异常激活能够诱导淋巴管内皮细胞增殖, 进而促使新生淋巴管形成, 导致淋巴管密度增加 35%, 同时为肿瘤细胞的淋巴道转移创造了条件 (图 2)。

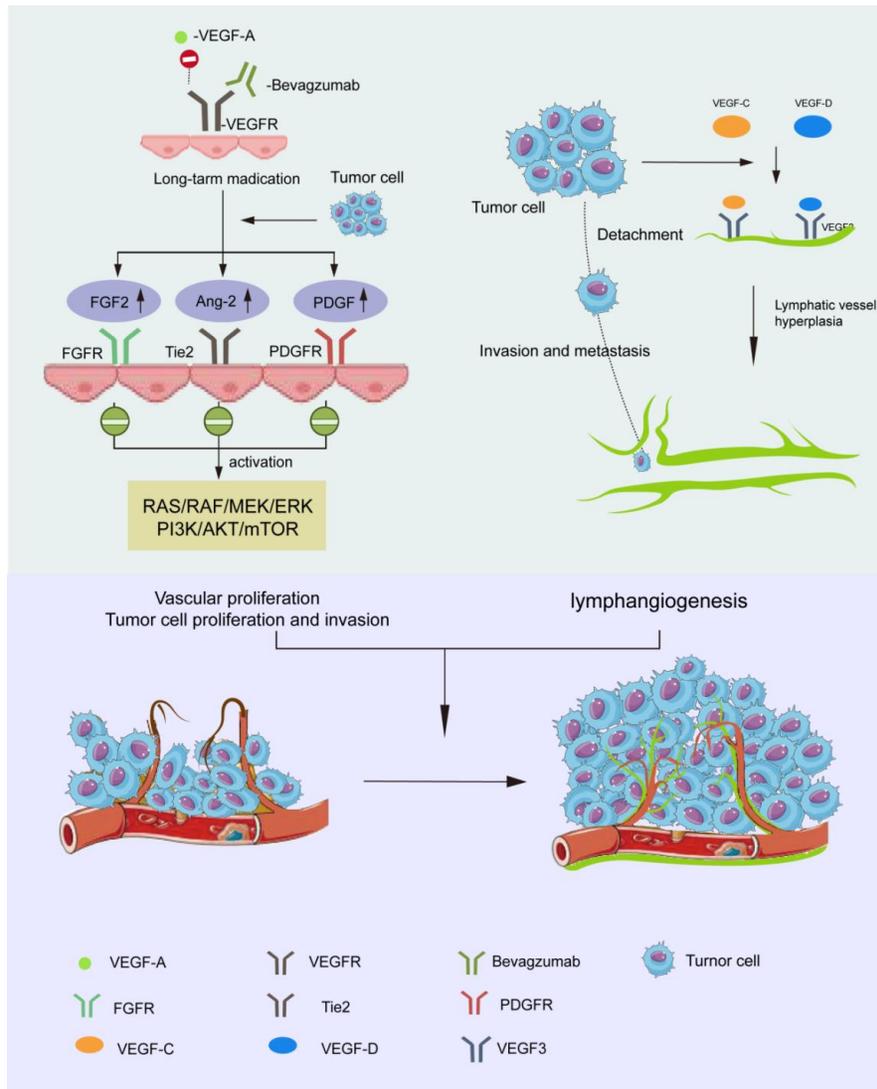


图 2 导致贝伐珠单抗耐药性的关键因素

Fig. 2 Key factors contributing to bevacizumab resistance

此外，长期使用贝伐珠单抗会促使 TME 向免疫抑制方向转变，M2 型 TAMs 比例从 25%升至 48%，通过分泌白细胞介素 (IL)-10 和转化生长因子- β (TGF- β) 抑制 T 淋巴细胞活性，肿瘤细胞 PD-L1 表达量显著升高。而且，肿瘤细胞本身的遗传不稳定性也可能导致其通过获得性突变，产生对贝伐珠单抗的耐药性^[24-25]。这些机制可能单独或共同作用，导致贝伐珠单抗在治疗过程中逐渐失去疗效。

4.2 多靶点法克服贝伐珠单抗耐药

贝伐珠单抗作为重要的抗血管生成治疗药物，在临床应用中常因 TME 的适应性重塑以及信号通路的代偿性激活，导致临床获益受限。为克服其耐药性，需实施多维度策略，同时加强药物动态评估，

治疗过程中，每 2~3 个月通过影像学 (CT/MRI) 和液体活检 (ctDNA) 监测耐药突变，如 VEGF 通路旁路激活情况。近年来，双靶向血管生成通路的研究备受关注。单独靶向 VEGF 可能因其他促血管生成因子 (如 Ang-2) 的代偿性上调而丧失效能。Ang-2 通过与 Tie2 受体结合，促进血管重塑以及内皮细胞存活。抑制 Ang-2 能够协同阻断 VEGF 非依赖性血管生成途径，进而延缓耐药进程。通过临床前模型研究表明，同步抑制血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 和 Ang-2 可显著降低肿瘤血管密度并改善微环境正常化，这凸显了双靶点治疗策略的潜力^[26]。缺氧微环境在抗血管生成治疗耐药性中亦发挥着关键作用。作为缺氧反应的核心调控因素 HIF-1 α 能

够激活非 VEGF 依赖性血管生成途径, 并促进肿瘤细胞代谢重编程。机制可能是 HIF-1 α 通过上调碳酸酐酶 IX 等分子增强肿瘤细胞在缺氧条件下的存活能力, 同时诱导胎盘生长因子 (PIGF) 等 VEGF 家族成员的表达, 从而降低贝伐珠单抗的疗效。因此, 抑制 HIF-1 α 或其下游效应器有望逆转缺氧介导的耐药表型。临床前研究显示, HIF-1 α 抑制剂通过下调 PDGF/IL-8 等非 VEGF 依赖性血管生成通路, 可降低糖酵解活性并恢复血管正常状态, 从而增强贝伐珠单抗的治疗敏感性^[27]。此外, 将缺氧调控剂与贝伐珠单抗联合使用, 可通过抑制肿瘤干细胞样细胞增殖和 ECM 重塑来提升疗效。未来研究应采用多组学技术精准识别耐药亚型, 并开发序贯联合治疗策略。例如, 可先使用贝伐珠单抗联合 Ang-2 抑制剂进行初始治疗, 待病情进展后再引入 HIF-1 α 靶向药物, 实现动态干预。此外, 传统中药资源的开发与利用也为攻克贝伐珠单抗耐药性问题提供了崭新思路。天然产物所具备的多靶点调控效应为提高治疗成效开拓了创新性方向。

5 贝伐珠单抗的安全性及禁忌证

贝伐珠单抗在卵巢癌治疗中的应用提高了患者生存率, 既往临床试验显示, 大多数患者接受贝伐珠单抗联合化疗治疗耐受性良好, 出现的不良反应呈现出自限性, 严重的不良反应发生率较低, 其中, 复发治疗的不良反应较一线治疗相对严重^[28-29]。因此, 该药的安全性仍是临床实践中需关注的问题。

高血压为贝伐珠单抗最为常见的不良反应之一, 其主要原因可能与贝伐珠单抗对 VEGF 信号通路的抑制相关, 该抑制作用进而引发血管内皮功能障碍、毛细血管生成减少、外周阻力增加, 以及肾小球滤过率降低、水钠潴留。多项研究显示其引发高血压发生率介于 18%~35%, 多数患者可通过降压药物控制血压, 部分患者出现的严重高血压可能需要调整剂量或停药, 对于年龄超过 70 岁的患者, 尤其合并高血压者, 建议在每次给药前后定期监测动脉血压^[30-31]。其次, 贝伐珠单抗诱导的蛋白尿的发生率为 21%~30%, 其机制可能为贝伐珠单抗阻断 VEGF 信号通路, 而 VEGF 是维持肾小球足细胞功能的关键因子, 这一阻断作用致使足细胞凋亡或脱落, 破坏了肾小球滤过屏障的完整性, 进而引发蛋白尿^[32]。既往研究显示, 贝伐珠单抗引起的蛋白尿通常为轻度至中度, 严重蛋白尿 (≥ 3 级) 可导

致肾功能损害, 需密切监测, 合并心血管疾病或慢性肾脏病的患者更容易出现高血压和蛋白尿, 需权衡治疗获益与毒性加剧导致生活质量下降的风险^[33]。胃肠道穿孔则较为罕见, 发生率 1%~2%, 但具有致命风险, 通过排除胃肠道穿孔的风险因素, 如憩室炎病史、腹腔内脓肿、胃肠道梗阻、胃肠道肿瘤、癌症或既往放疗史, 有助于将该风险降至最低^[28]。此外, 术后即刻使用贝伐珠单抗的患者出现伤口愈合并发症的风险显著升高, 临床指南建议术后至少间隔 4~6 周才能接受贝伐珠单抗治疗以降低该并发症风险。需要注意的是, 有出血或凝血障碍病史、近期接受过手术或妊娠的患者, 为贝伐珠单抗使用的禁忌症^[34]。对于近期发生动脉血栓栓塞事件, 如卒中或心脏病发作的患者, 贝伐珠单抗可能会增加心血管并发症的风险, 因此, 进行详尽的基线心血管评估对于降低风险至关重要^[32-33]。1 项纳入 30 828 例恶性肿瘤患者, 涉及 44 项 RCT 数据的 Meta 分析显示, 尽管贝伐珠单抗治疗可能会引发药物不良反应, 但并未导致患者生活质量显著下降。此外, 与低剂量组相比, 高剂量贝伐珠单抗治疗组出现多种不良反应风险升高的趋势^[35]。总之, 贝伐珠单抗临床应用时需要对患者进行全面的基线评估, 需对治疗期间的不良反应进行动态监测, 并在特定患者群体中谨慎平衡疗效与安全性。贝伐珠单抗药物不良反应及其预防与应对策略见表 3。

6 结语与展望

贝伐珠单抗通过靶向 VEGF-A 抑制肿瘤血管生成, 并重塑免疫抑制的 TME, 成为卵巢癌综合治疗的核心药物之一。基于临床试验结果及事后分析, 并参照国内外多项指南与共识, 贝伐珠单抗已被广泛认可为治疗新诊断及复发性卵巢癌的有效方案。该药物能够显著提升未接受过贝伐珠单抗治疗的复发性卵巢癌患者的疾病控制率, 同时对于既往接受过或正在接受贝伐珠单抗治疗的患者, 在复发时亦显示出积极的治疗效果。该药与化疗、PARP 抑制剂或免疫检查点抑制剂联用时, 可显著延长患者 PFS, 尤其对 HRD⁺ 患者效果显著。在评估一线治疗或复发患者使用贝伐珠单抗的潜在风险与获益时, 必须综合考量多种因素, 采用分层策略, 包括潜在的生物标志物 (如 KELIM 评分)、临床亚组特征, 以及关键的毒性指标 (如心血管病史、胃肠道穿孔或肾功能不全的风险因素)^[28]。此外, 缺乏有效预测性生物标志物以及长期使用产生耐药现象成为

表 3 贝伐珠单抗药物不良反应及其预防与应对策略

Table 3 Adverse drug reactions of bevacizumab and their prevention and management strategies

不良反应	发生率	风险比 (95%置信区间)		预防及应对策略
		2.5 mg·kg ⁻¹	5.0 mg·kg ⁻¹	
常见不良反应				
高血压 ^[30-31,36]	18%~35%	2.66 (2.15~3.29)	4.71 (3.10~7.15)	使用抗高血压药物并调整剂量; ≥3 级高血压, 应暂停用药
蛋白尿 ^[29-30]	21%~30%	2.64 (1.29~5.40)	9.24 (6.60~12.94)	24 h 尿蛋白 ≥2 g 时暂停治疗, 对于肾病综合征患者永久停用本品
出血 ^[27]	12.7%~23.0%	2.35 (1.54~3.60)	3.53 (2.43~5.13)	治疗前评价凝血功能 (INR, 血小板), 出血 ≥3 级需要永久停药
腹痛、腹泻 ^[32]	15%~30%	1.04 (0.96~1.14)	1.46 (0.89~2.40)	评估胃肠道功能, 如果持续性腹痛, 则需要停药并进行影像学检查
严重不良反应				
肝功能损伤 ^[31]	10%~20%	尚未见报道	尚未见报道	应每周监测转氨酶, Child-Pugh 分级为 C 级的患者禁用
胃肠道穿孔 ^[32]	1%~2%	2.07 (0.24~18.04)	2.18 (1.12~4.22)	治疗前评估胃肠道病史, 怀疑有穿孔, 立即停药, 必要时行手术干预
血栓栓塞 ^[32-33]	静脉栓塞: 3%~7%	尚未见报道	尚未见报道	诊断为血栓形成后, 需暂停用药, ≥3 级血栓形成需永久停药
	动脉栓塞: 1%~3%	1.91 (0.63~5.79)	1.42 (0.72~2.79)	

贝伐珠单抗临床应用的主要挑战。由于生物标志物具有动态性和复杂性, 实施精准个性化分层治疗难度较大。尽管基因组技术已实现分子亚型划分, 但卵巢癌具有高度基因组不稳定性, 这使得单一生物标志物难以全面反映治疗效果。以 PAOLA-1 试验为例, 根据 HRD 性状, 贝伐珠单抗联合奥拉帕利虽能改善部分患者的生存率, 但仍有约 30% 的 HRD⁺ 患者未获益, 暴露出现有分层策略的局限性。另一方面, 治疗引发的克隆进化也可能进一步削弱生物标志物的预测价值^[35]。

在未来研究中, 针对贝伐珠单抗的应用, 需更为深入地探究并开发更为精准的生物标志物。此类生物标志物有助于更为准确地预判患者对贝伐珠单抗的治疗反应, 进而实现更具个性化的治疗方案。例如, 可借助基因测序技术, 对患者基因展开深度剖析, 筛选出对贝伐珠单抗敏感的特定基因突变群体, 制定更为精确的用药策略, 以此提升治疗成效, 减少不必要的不良反应。还可运用液体活检技术, 对治疗进程中的循环肿瘤 DNA 实施动态监测, 及时洞悉肿瘤细胞在治疗过程中的变化, 进而及时调整治疗方案, 以达成最佳治疗效果。此外, 探索多组学整合分析方法, 整合基因组、转录组、蛋白质组等多维度数据, 构建更为全面精准的生物标志物体系。从多个层面全方位了解患者病情, 从

而更精确地预测患者对贝伐珠单抗的治疗反应。

另一方面, 需进一步优化贝伐珠单抗的联合治疗方案, 探寻新型联合策略。借助不同作用机制药物的协同效应, 增强抗肿瘤疗效并延缓耐药现象的发生。探索可与代谢调节剂开展联合治疗, 例如与吡哆胺 2, 3-双加氧酶 (IDO) 抑制剂的联用, 阻断 IDO 介导的免疫抑制通路, 恢复 T 细胞功能^[37]; 与表观遗传药物联合, 如组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂, 抑制 HDAC 酶活性, 恢复组蛋白乙酰化水平, 进而激活抑癌基因表达并诱导肿瘤细胞凋亡^[38]; 与细胞治疗联合, 如嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T), 此为通过基因工程改造患者 T-细胞以靶向杀伤肿瘤或异常细胞的个体化免疫疗法^[39]。当然, 联合治疗作为一种新兴的治疗手段, 其疗效与安全性仍然需要通过大规模、严谨的临床试验来进行全面验证。只有在经过科学、系统的试验数据支持下, 才能确保其在实际应用中的安全性和有效性。

此外, 加强临床转化研究, 将真实世界数据与临床病理特征相结合, 依托人工智能 (AI) 构建治疗反应预测模型, 对联合方案的剂量、时序等进行优化, 推进贝伐珠单抗的“精准化治疗”, 构建完备的疗效评价体系与安全性监测体系, 全方位、精准地评估贝伐珠单抗在卵巢癌治疗中的疗效与安全性, 保障患者获取最优治疗效果并降低治疗风险。

通过上述举措,有望进一步提高贝伐珠单抗在卵巢癌治疗中的应用价值,为更多患者带来生存机遇。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 薛光辉, 丁肖华, 周传亚, 等. 雷公藤甲素调控 miR-212-3p/ZEB2 通路对卵巢癌细胞紫杉醇耐药的作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(8): 2145-2153.
- Xue G H, Ding X H, Zhou C Y, et al. Mechanism of triptolide regulating miR-212-3p/ZEB2 pathway on paclitaxel resistance in ovarian cancer cells [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(8): 2145-2153.
- [3] Lazurko C, Linder R, Pulman K, et al. Bevacizumab treatment for low-grade serous ovarian cancer: A systematic review [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(9): 8159-8171.
- [4] Nakai H, Matsumura N. The roles and limitations of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(7): 1120-1126.
- [5] 孙晋瑞, 何玥, 吴玉梅. 贝伐珠单抗在晚期及复发性卵巢癌治疗中的研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2024, 40(6): 464-468.
- Sun J R, He Y, Wu Y M. Research progress of bevacizumab in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2024, 40(6): 464-468.
- [6] 孔北华, 向阳, 马丁, 等. 中国妇科肿瘤临床实践指南 (2023 版): 卵巢癌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 34.
- Kong B H, Xiang Y, Ma D, et al. *Clinical Practice Guidelines for Gynecological Oncology in China (2023 Edition): Ovarian Cancer* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023: 34
- [7] 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.
- [8] Huang M H, Lin Y N, Wang C R, et al. New insights into antiangiogenic therapy resistance in cancer: Mechanisms and therapeutic aspects [J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 64: 100849.
- [9] Burger R A, Brady M F, Bookman M A, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2473-2483.
- [10] Perren T J, Swart A M, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2484-2496.
- [11] Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: Final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(8): 681-692.
- [12] González-Martín A, Desauw C, Heitz F, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174: 221-231.
- [13] Wu X H, Liu J H, An R F, et al. First-line bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer or primary peritoneal cancer: A phase III randomized controlled trial [J]. *J Gynecol Oncol*, 2024, 35(5): e99.
- [14] Kim Y J, Lee H M, Lee G E, et al. Optimizing outcomes: Bevacizumab with carboplatin and paclitaxel in 5 110 ovarian cancer patients—a systematic review and Meta-analysis [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(8): 1095.
- [15] Aghajanian C, Goff B, Nycum L R, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(1): 10-16.
- [16] Aghajanian C, Blank S V, Goff B A, 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.
- [17] Bamas A, Gibbs E, Khoon Lee C, et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Exploratory analyses of the AURELIA trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1842-1848.
- [18] 张倩, 徐志宏. PD-1/PD-L1 抑制剂不同联合方案治疗晚期卵巢癌的疗效和不良反应的 Meta 分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2024, 25(4): 292-297.
- Zhang Q, Xu Z H. Meta-analysis of the efficacy and adverse reactions of different combination regimens of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of advanced ovarian cancer [J]. *Chin J Clin Obstetr Gynecol*, 2024, 25(4): 292-297.
- [19] Hardesty M M, Krivak T C, Wright G S, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab

- maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(2): 219-229.
- [20] O'Malley D M, Krivak T C, Kabil N, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: A review [J]. *Target Oncol*, 2023, 18(4): 471-503.
- [21] Matulonis U A, Vergote I, Moore K N, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with pembrolizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2025, 200: 96-104.
- [22] Li W H, Zhou C, Yu L, et al. Tumor-derived lactate promotes resistance to bevacizumab treatment by facilitating autophagy enhancer protein RUBCNL expression through histone H3 lysine 18 lactylation (H3K18la) in colorectal cancer [J]. *Autophagy*, 2024, 20(1): 114-130.
- [23] Li L, Nan F F, Guo Q Z, et al. Resistance to bevacizumab in ovarian cancer SKOV3 xenograft due to EphB4 overexpression [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(6): 1282-1287.
- [24] Lawler S E. Digging deeper for new targets in bevacizumab resistance [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(2): 261-262.
- [25] 刘星洲. 贝伐珠单抗治疗结直肠癌的作用及耐药机制 [D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- Liu X Z. Effect and drug resistance mechanism of bevacizumab in the treatment of colorectal cancer [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2017.
- [26] Zhang X Y, Zhong B W, Sun Y, et al. Deciphering the endogenous SUMO-1 landscape: A novel combinatorial peptide enrichment strategy for global profiling and disease association [J]. *Chem Sci*, 2025, 16(6): 2634-2647.
- [27] Boso D, Tognon M, Curtarello M, et al. Anti-VEGF therapy selects for clones resistant to glucose starvation in ovarian cancer xenografts [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 196.
- [28] Zhang X Y, Zhang Y P, Tang X H, et al. Comparative safety analysis of avastin and bevacizumab biosimilars based on food and drug administration adverse event reporting system [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2025, 137(4): e70099.
- [29] Sekine M, Enomoto T, Watanabe Y, et al. The efficacy and safety profile of 2-weekly dosing of bevacizumab-containing chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(11): 2123-2129.
- [30] Syrigos K N, Karapanagiotou E, Boura P, et al. Bevacizumab-induced hypertension: Pathogenesis and management [J]. *BioDrugs*, 2011, 25(3): 159-169.
- [31] Gu T Q, Lin A Q, Wang H T, et al. Reply to: Comments on "Adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors and bevacizumab: A pharmacovigilance analysis" [J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(1): 240-242.
- [32] Cong J L, Liu R M, Hou J Q, et al. Therapeutic effect of bevacizumab combined with paclitaxel and carboplatin on recurrent ovarian cancer [J]. *J BUON*, 2019, 24(3): 1003-1008.
- [33] Wang Y W, Lin H, Ou Y C, et al. Safety analysis of bevacizumab in ovarian cancer patients [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 2065.
- [34] Randall L M, Monk B J. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(3): 497-504.
- [35] Ahmadizar F, Onland-Moret N C, de Boer A, et al. Efficacy and safety assessment of the addition of bevacizumab to adjuvant therapy agents in cancer patients: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136324.
- [36] [Hershman D L, Wright J D, Lim E, et al. Contraindicated use of bevacizumab and toxicity in elderly patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3592-3599.
- [37] Rab S O, Jaafar H K, Jabir M S, et al. Harnessing IDO inhibitors to optimize cancer immunotherapy [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, doi: 10.1007/s00210-025-04445-9.
- [38] Zhang W L, Ge L Q, Zhang Y W, et al. Targeted intervention of tumor microenvironment with HDAC inhibitors and their combination therapy strategies [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 69.
- [39] Kong Y J, Li J Y, Zhao X Y, et al. CAR-T cell therapy: Developments, challenges and expanded applications from cancer to autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1519671.

[责任编辑 刘东博]