

·综述·

卵巢癌双重微环境免疫逃逸机制与靶向策略

开日麦·阿不都艾尼, 刘军秀
(中山大学附属第一医院妇科, 广东 广州 510080)

摘要: 上皮性卵巢癌(EOC), 尤其高级别浆液性卵巢癌(HGSOC), 常以腹腔播散、腹膜种植和恶性腹水为特征。免疫检查点抑制剂(ICIs)单药治疗EOC的客观缓解率约为8%~15%。其根本原因之一在于EOC独特的腹腔播散方式使肿瘤同时处于由实体病灶/腹膜种植灶构成的“固态”微环境与恶性腹水构成的“液态”微环境之中, 二者通过细胞迁移、外泌体传递、细胞因子扩散和脂质代谢交换持续互塑, 共同呈现典型的“冷肿瘤”表型。本文以“固-液”双重微环境为主线, 在细胞层面剖析肿瘤相关巨噬细胞M2型极化、调节性T细胞富集、髓源性抑制细胞扩增以及树突状细胞/自然杀伤细胞和CD8+T细胞功能障碍所构筑的免疫抑制网络; 在分子层面阐明IL-4/IL-6/TGF- β /VEGF细胞因子轴失衡、脂质代谢重编程、乳酸堆积与抗原呈递缺陷在驱动T细胞耗竭和铂类耐药中的核心作用。在治疗层面, 本文结合KEYNOTE-B96、DUO-O、FIRST/ENGOT-OV44、ATHENA-COMBO、MIRASOL、OVHIPEC-1及PIPAC等最新循证证据, 从系统性免疫调控与局部微环境干预两个维度归纳免疫联合、抗血管生成、叶酸受体 α 抗体偶联药物、腹腔热灌注化疗和腹腔局部递送策略的证据。双重微环境可为解释EOC免疫治疗低应答、设计合理联合方案提供整合框架, 但临床转化仍需基于组织学、BRCA/同源重组缺陷状态、PD-L1及叶酸受体 α 表达和空间免疫表型进行精准分层。

关键词: 卵巢恶性肿瘤; 肿瘤微环境; 腹水; 免疫逃逸; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R737.31 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2026)05-0767-13

DOI: 10.11714/jysu.med.YX20260120

Mechanisms of Immune Evasion in the Dual Tumor Microenvironment of Ovarian Cancer and Targeted Therapeutic Strategies

ABDUGHENI·Karima, LIU Junxiu

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: LIU Junxiu; E-mail: liujxiu@mail.sysu.edu.cn

Abstract: Epithelial ovarian cancer (EOC), particularly high-grade serous ovarian cancer (HGSOC), commonly presents with intraperitoneal dissemination, peritoneal implants, and malignant ascites. The objective response rate to immune checkpoint inhibitor (ICI) monotherapy is approximately 8%–15%. A key underlying reason is that the distinctive intraperitoneal spread of EOC places tumor cells simultaneously within both a “solid” microenvironment (formed by solid lesions/peritoneal implants) and a “liquid” microenvironment (represented by malignant ascites); these two compartments continuously interact through cellular trafficking, exosome-mediated transfer, cytokine diffusion, and lipid metabolic exchange, collectively shaping the typical “cold tumor” phenotype. Centered on this solid-liquid dual microenvironment, this review dissects, at the cellular level, the immunosuppressive network established by M2-polarized tumor-associated macrophages, enriched regulatory T cells, expanded myeloid-derived suppressor cells, and dysfunctional dendritic/NK

收稿日期: 2026-07-31

录用日期: 2026-08-31

基金项目: 国家自然科学基金(82473076); 希思科-恒瑞肿瘤研究基金项目(Y-HR2022MS-0730); 宜宾市科技计划科研项目(2024JC008)

作者简介: 开日麦·阿不都艾尼, 第一作者, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: Karima_0511@163.com; 刘军秀, 通信作者, 教授, 博士生导师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: liujxiu@mail.sysu.edu.cn

and CD8⁺ T cells; and elucidates, at the molecular level, the central roles of IL-4/IL-6/TGF- β /VEGF cytokine axis imbalance, lipid metabolic reprogramming, lactate accumulation, and impaired antigen presentation in driving T-cell exhaustion and platinum resistance. On the therapeutic front, integrating the latest evidence from KEYNOTE-B96, DUO-O, FIRST/ENGOT-OV44, ATHENA-COMBO, MIRASOL, OVHIPEC-1 and PIPAC studies, this review summarizes the evidence supporting immune-combination regimens, anti-angiogenic agents, folate receptor alpha antibody-drug conjugates, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and local intraperitoneal delivery from the dual perspectives of systemic immune modulation and local microenvironment intervention. The dual-microenvironment framework may help explain the poor response to immunotherapy and inform rational combination strategies in EOC; however, clinical translation should be based on precise stratification according to histology, BRCA/homologous recombination deficiency status, PD-L1 and folate receptor alpha expression, and spatial immune phenotypes.

Key words: ovarian cancer; tumor microenvironment; ascites; immune evasion; immune checkpoint inhibitors

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2026, 47(5): 767-779]

卵巢癌具有明显的组织学和分子异质性,其中上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)占绝大多数,高级别浆液性卵巢癌(high-grade serous ovarian cancer, HGSOC)最常见。GLOBOCAN 2022估计,2022年全球卵巢癌新发约32.4万例、死亡约20.7万例^[1]。由于早期症状隐匿且缺乏适用于一般人群的有效筛查,约70%的患者确诊时已发生盆腔播散或远处转移^[2]。肿瘤细胞减灭术、铂类化疗和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(poly ADP-ribose polymerase inhibitors, PARPi)改善了部分患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),但多数晚期患者仍会复发,铂耐药仍是影响长期生存的主要难题^[3]。

程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体PD-L1阻断剂已用于多种肿瘤,但EOC对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)单药反应有限。早期纳武利尤单抗研究及KEYNOTE-100显示,铂耐药或复发患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)多为8%~15%^[4-5]; JAVELIN Ovarian 200和一线IMagyn050亦未达到主要终点^[6-7]。这种低应答涉及免疫原性不足、抗原呈递缺陷、免疫细胞空间排斥及腹腔播散生态,难以归结为单一检查点通路^[8-9]。另一方面,PARPi在BRCA突变或同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)人群中的获益提示,分子分层仍是选择联合方案的基础^[10-12]。

EOC以腹腔播散为主要转移方式。肿瘤细胞从卵巢或输卵管病灶脱落,在腹腔液中以单细胞、

细胞团或球形体存活,继而种植于腹膜、大网膜和肠系膜^[13]。因此,患者同时存在实体病灶/腹膜种植灶的“固态”微环境与恶性腹水的“液态”微环境。两者的氧供、细胞构成和代谢底物不同,却可通过细胞迁移、外泌体和可溶性因子持续交换。多部位单细胞测序研究显示,腹水生态并非原发灶脱落后的被动产物,而可主动参与重塑原发与转移肿瘤生态^[14];肿瘤来源IL-4对髓系细胞的调控进一步提供了跨空间免疫抑制的机制证据^[15]。

本文以EOC,尤其HGSOC为重点,讨论“固-液”双重微环境的构成、互作及免疫逃逸机制,并评述系统治疗和腹腔局部干预的临床证据。该框架用于补充而非取代BRCA/HRD、PD-L1、叶酸受体 α (folate receptor alpha, FR α)及抗原呈递等既有分层因素。

1 “固-液”双重微环境的构成特征与动态互作用

实体病灶与恶性腹水在物理状态和细胞组成上各有特点,又经细胞、外泌体和可溶性因子交换形成连续的腹腔生态^[14, 16]。

1.1 实体病灶“固态”微环境

实体微环境包括卵巢/输卵管原发灶、腹膜种植灶和大网膜转移灶,由肿瘤细胞、癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、内皮细胞、周细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、淋巴细胞、髓系细胞和细胞外

基质(extracellular matrix, ECM)组成。HGSOC的基因组不稳定和克隆异质性又增加了这一生态的复杂性^[9]。活化CAF持续分泌I型/III型胶原和透明质酸,形成致密ECM并升高间质液压力。该屏障既妨碍化疗药物在组织内均匀分布,也使CD8⁺T细胞更多停留在间质而难以接触肿瘤上皮。不同转移部位的基质比例和细胞组成并不完全相同,这种空间异质性也会造成同一患者不同病灶对治疗反应不一。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)驱动结构异常、通透性高而灌注不足的新生血管,造成局部低氧。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)可进一步上调VEGF、PD-L1及抑制性细胞因子,使血管异常和免疫抑制相互加强。此时肿瘤微环境并非一定缺少免疫细胞:CD8⁺T细胞可停留在间质边缘,树突状细胞(dendritic cells, DCs)成熟受阻,而TAMs、调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)在血管周围或坏死区富集^[8-9,17]。前者更接近“免疫排斥”,后者则可呈“免疫荒漠”;两种状态对联合治疗的需求并不相同。T细胞启动、迁移、识别和杀伤均可能受限,因而单独阻断PD-1/PD-L1往往不足。

低氧还促使肿瘤细胞增强糖酵解并积聚乳酸。酸化可促进ECM重塑和上皮-间质转化,同时抑制效应T细胞的穿孔素和颗粒酶释放。低氧区灌注不足也会降低系统用药的有效暴露,而坏死产物与抑制性髓系细胞的聚集可进一步改变局部炎症。致密基质、异常血管与低氧化由此共同构成实体病灶的免疫排斥基础^[8-9]。

1.2 恶性腹水“液态”微环

恶性腹水是含有肿瘤细胞、间皮细胞、免疫细胞和可溶性分子的悬浮生态。部分研究中免疫细胞占腹水细胞的60%~70%,以巨噬细胞和淋巴细胞为主,另有自然杀伤(natural killer, NK)细胞、B细胞和MDSCs等^[16,18]。这些细胞数量虽多,功能却常偏向抑制或耗竭。临床上,腹水与腹胀、纳差、呼吸困难、营养受损及较高肿瘤负荷相关^[19]。

脱离基质的肿瘤细胞需要抵抗失巢凋亡(Anoikis)、剪切力和营养波动。它们可借助上皮钙黏蛋白、CD44、整合素和透明质酸聚集为直径数十

至数百微米的多细胞球形体(Spheroids)^[20-21]。球形体并非均一细胞团:外层细胞较易增殖并与腹膜间皮黏附,内部细胞常处于低氧和相对静止状态,核心还可发生坏死。细胞周期停滞与药物渗透不足使内部细胞较易逃避以增殖细胞为主要靶点的化疗攻击而存活。球形体还可携带成纤维细胞、免疫细胞或间皮细胞随腹水播散,为腹膜种植提供细胞间支持。

腹水含有白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、CC趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、CC趋化因子配体22(C-C motif chemokine ligand 22, CCL22)、CXC趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、溶血磷脂酸以及携带microRNA或PD-L1的外泌体^[16]。这些成分可增加血管通透性,募集Tregs,扩增MDSCs并促进T细胞耗竭;脂质、乳酸和游离脂肪酸还会改变肿瘤与免疫细胞的能量利用。因而,恶性腹水并非单纯的“肿瘤渗出液”,而是一个可持续塑造肿瘤进化、免疫逃逸与治疗耐受的液态生态系统。

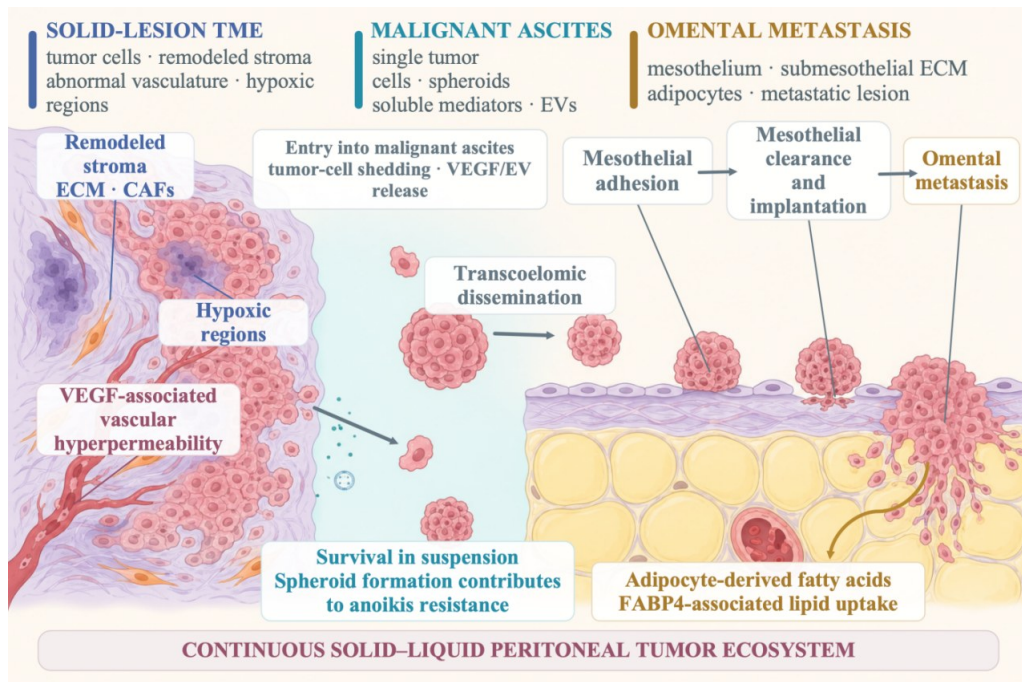
1.3 双重微环境的“对话”与生态互塑

“固态”与“液态”微环境之间存在双向交换。肿瘤细胞从原发灶进入腹水后可再次黏附形成种植灶,TAMs、T细胞和MDSCs在腹水、组织与外周血间迁移,外泌体和细胞因子则在腹腔扩散。Zheng等^[14]对原发灶、大网膜转移灶、腹水、淋巴结和外周血进行单细胞分析,显示腹水中的肿瘤与免疫细胞能够影响原发及转移病灶;腹水记忆性T细胞还可能成为组织内耗竭CD8⁺T细胞的前体。Mollaoglu等^[15]发现,卵巢癌细胞分泌的IL-4可经IL-4受体 α /STAT6轴诱导免疫抑制性巨噬细胞,并与抗PD-1治疗抵抗相关。这两项研究分别从细胞谱系和功能信号支持了跨空间互作。该发现的意义不在于将IL-4视为唯一决定因素,而在于揭示某些肿瘤来源细胞因子可在实体病灶与腹水中同时作用于髓系细胞,从而构筑跨越双重微环境的统一免疫抑制网络。

实体病灶提供ECM、异常血管和低氧环境,腹水提供悬浮生存与播散通道,大网膜脂肪组织则供

应代谢底物。三者共同决定肿瘤的播散能力、免疫逃逸状态与治疗反应。局部引流腹水可以减轻症状,但若实体病灶继续释放肿瘤细胞和 VEGF,腹水往往再次形成;反之,仅控制实体灶也可能遗漏

腹水中具有播散能力的细胞群。双重微环境因而更适合被视为连续而动态的腹腔肿瘤生态(图1)。



The solid-lesion tumor microenvironment comprises tumor cells, remodeled stroma containing extracellular matrix and cancer-associated fibroblasts, abnormal vessels, and hypoxic regions. VEGF-associated vascular hyperpermeability contributes to malignant ascites formation. Tumor cells shed from solid lesions, whereas VEGF and extracellular vesicles are released into malignant ascites. In ascitic fluid, detached tumor cells survive in suspension and form multicellular spheroids; spheroid formation supports anoikis resistance. Spheroids adhere to the mesothelial surface, promote mesothelial clearance, and implant in the submesothelial matrix, leading to omental metastasis. Adipocyte-derived fatty acids and FABP4-associated lipid uptake provide metabolic support for metastatic growth. Arrows indicate the direction of the depicted biological processes. This schematic summarizes representative mechanisms and does not indicate quantitative relationships. TME: tumor microenvironment; CAFs: cancer-associated fibroblasts; ECM: extracellular matrix; EVs: extracellular vesicles; FABP4: fatty acid-binding protein 4; VEGF: vascular endothelial growth factor.

图1 卵巢癌“固-液”双重肿瘤微环境的构成特征及动态互作用

Fig. 1 Composition and dynamic interplay of the solid and liquid tumor microenvironments in ovarian cancer

2 双重微环境介导的免疫抑制细胞网络

在“固-液”双重微环境中, TAMs、Tregs 和 MDSCs 相互促进,并伴随 DCs、NK 细胞和 CD8⁺T 细胞功能受损,是免疫治疗抵抗的重要细胞基础^[8-9]。

2.1 肿瘤相关巨噬细胞

TAMs 是 EOC 中数量较多、可塑性较强的免疫细胞。IL-4、IL-10、TGF- β 、集落刺激因子-1、VEGF 及代谢产物可使其偏向免疫抑制、促血管生成和促侵袭状态。M1/M2 二分法虽不能概括全部

连续表型,但 M2 样 TAMs 高表达 CD163、CD206、精氨酸酶-1、PD-L1 或 B7-H4,并分泌 IL-10、TGF- β 和 VEGF,仍可作为描述其促瘤功能的实用框架^[22-23]。

Lan 等^[22]对 110 例 III ~ IV 期 EOC 患者的回顾性研究发现,CD163 阳性 M2 型巨噬细胞高浸润及高 CD163/CD68 比值与显著更差的预后相关:低比值组的 3 年无进展生存率(49.8% vs. 11.0%)与总生存率(77.4% vs. 45.0%)均显著优于高比值组。机制上,TAMs 不仅通过分泌抑制性细胞因子抑制抗原呈递与 T 细胞扩增,还可通过 VEGF 促进异常血管

生成、通过基质金属蛋白酶与表皮生长因子促进侵袭、通过 CCL22 募集 Tregs,并在一定条件下表达 PD-L1 直接抑制 PD-1 阳性 T 细胞。在双重微环境中,腹水巨噬细胞可随腹腔流动接触球形体、间皮细胞和脂质成分,形成高吞噬而低抗原呈递、高分泌而低杀伤的状态,进入实体病灶后又可被低氧与 ECM 进一步重塑。因此,TAMs 靶向策略需同时兼顾全身髓系重编程与腹腔局部生态,而非单纯清除某一表面标志阳性细胞,TAMs 亦被视为重要的免疫治疗靶点^[23]。

2.2 调节性T细胞与髓源性抑制细胞

Tregs(CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺)可经外周募集和局部诱导在 EOC 中富集。Curiel 等^[24]在 104 例患者中发现,肿瘤细胞和巨噬细胞分泌 CCL22 并通过 CCR4 募集 Tregs,组织内 Tregs 增多与较短生存期相关;高浓度 TGF- β 还可诱导初始 CD4⁺T 细胞向 Tregs 分化。Tregs 通过高表达 CD25 竞争 IL-2、分泌 IL-10 和 TGF- β ,以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 与 CD80/CD86 结合等方式抑制效应 T 细胞^[9]。这些作用可同时发生于组织和腹水,但 2 处 Tregs 的克隆来源与迁移关系仍需配对样本研究。

MDSCs 主要包括单核细胞样 MDSCs (monocytic myeloid-derived suppressor cells, M-MDSCs, CD14⁺HLA-DR^{low/-}) 和多形核 MDSCs (polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells, PMN-MDSCs, CD15⁺CD66b⁺)^[25]。恶性腹水中的 IL-6 和 IL-10 可经 STAT3 促进外周单核细胞向 M-MDSCs 扩增;Wu 等^[26]还观察到腹水及外周血 M-MDSCs 丰度与较短无复发生存期相关。MDSCs 通过过表达精氨酸酶-1 耗竭 L-精氨酸、经诱导型一氧化氮合酶产生一氧化氮阻断 T 细胞信号、产生活性氧直接损伤 T 细胞,以及经吡啶胺 2,3-双加氧酶耗竭色氨酸等机制,多重削弱 T 细胞增殖与受体信号^[25]。

TAMs 分泌 CCL22 募集 Tregs,腹水 IL-6/IL-10 促进 MDSCs 扩增;MDSCs 又可诱导 Tregs 或获得 TAM 样表型,Tregs 分泌的 IL-10/TGF- β 则加强髓系抑制。这种反馈使单一细胞靶点难以长期逆转免疫排斥^[25]。

2.3 树突状细胞、自然杀伤细胞与细胞毒性T细胞功能障碍

VEGF、IL-10、前列腺素 E2 和低氧可抑制 DC

成熟及交叉呈递,减少可被 ICI 重新激活的 T 细胞克隆;部分耐受性 DC 还会促进 Tregs 扩增。腹水中的 NK 细胞受 TGF- β 、乳酸和肿瘤外泌体影响,NKG2D、DNAM-1 等活化受体及穿孔素、颗粒酶表达下降^[9]。持续抗原刺激和代谢压力则使 CD8⁺T 细胞逐渐耗竭,共表达 PD-1、T 细胞免疫球蛋白与黏蛋白结构域蛋白 3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing protein 3, TIM-3)、淋巴细胞活化基因 3 蛋白 (lymphocyte activation gene 3 protein, LAG-3) 等抑制性受体,并丧失增殖和效应功能^[27]。耗竭也并非终末状态的单一群体,其中部分前体样细胞仍可能对 PD-1 阻断产生反应。因此,ICI 能否发挥作用,取决于抗原呈递、可扩增的 T 细胞克隆和组织浸润等多个条件。

3 双重微环境介导的分子机制与代谢重编程

如果免疫抑制细胞在双重微环境中作为核心功能组分,细胞因子网络与代谢信号则可被视为实现其动态调控与维持的关键网络系统。双重微环境通过细胞因子轴失衡、脂质代谢重编程及代谢废物累积,从分子层面进一步固化免疫抑制状态并诱导化疗耐药。

3.1 白细胞介素-6、白细胞介素-4、转化生长因子- β 与血管内皮生长因子构成的免疫抑制轴

IL-6 在卵巢癌腹水与实体病灶中均处于核心地位,其水平升高与复发风险、腹水负荷及预后不良相关^[28-29]。在肿瘤细胞中,IL-6/JAK/STAT3 通路上调 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白(B-cell lymphoma 2, BCL-2)、髓样细胞白血病 1 蛋白(myeloid cell leukemia 1, MCL-1)等抗凋亡蛋白,促进肿瘤干性并直接介导铂类与紫杉醇耐药;在免疫细胞中,STAT3 激活可促进 MDSCs 扩增、TAMs 免疫抑制表型形成及 T 细胞功能受损。IL-6 由此连接了炎症、耐药与免疫抑制 3 个层面。

IL-4 的作用近年来受到高度重视。如前文(1.3)所述,Mollaoglu 等^[15]于 2024 年在 Cell 的研究证实,卵巢癌细胞主动分泌的 IL-4 经 IL-4 受体 α /STAT6 通路驱动腹水与原发性巨噬细胞向替代激活样(M2 型)极化、强化其免疫抑制表型,且阻断

IL-4 信号可在小鼠模型中逆转免疫抑制并增强 ICI 疗效。与 IL-6 偏向 STAT3 信号不同, IL-4 主要经 STAT6 通路增强组织修复、基质重塑与免疫抑制, 为“实体—腹水”双重微环境提供了清晰的机制连接点: 同一肿瘤来源因子可在不同解剖空间塑造相似的髓系免疫抑制状态。TGF- β 与 VEGF 则分别代表免疫排斥与异常血管生成的重要轴线——TGF- β 诱导 Tregs 分化、抑制细胞毒 T 细胞与 NK 细胞功能并经 CAF 活化促进 ECM 沉积; VEGF 不仅促进血管通透性与腹水形成, 还抑制 DC 成熟、促进 MDSCs 扩增并造成 T 细胞进入障碍。因此, 抗 VEGF 治疗的意义不仅在于减轻腹水, 还可能通过血管正常化改善免疫细胞进入与药物分布, 为联合治疗提供时间窗口。

3.2 脂质代谢重编程、大网膜微环境与 T 细胞衰老

EOC 易转移至大网膜。脂肪细胞分泌趋化因子吸引肿瘤细胞, 并将脂质转移给肿瘤细胞供能^[30]。脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4) 参与这一过程; 脂肪细胞诱导的 FABP4 上调可增强脂质摄取、转移和卡铂耐药, 敲低 FABP4 则降低克隆形成和转移能力^[31]。因此, 大网膜不仅是种植部位, 也是代谢适应的重要场所。

脂质也会改变免疫细胞。Yu 等^[32]在脂肪细胞丰富的卵巢癌环境中发现, 油酸可经 FABP4 增加 CD8⁺ T 细胞脂肪酸摄取和脂质过氧化, 促进其衰老并削弱抗肿瘤功能; 抑制相关通路在实验模型中可部分恢复功能。这项研究把肿瘤趋脂、卡铂耐药与 T 细胞功能衰退在分子层面联系起来, 提示代谢靶向可能成为免疫联合策略的重要组成部分。需要说明的是, 此类研究多处于机制与转化探索阶段, 临床应用尚需药物可及性、安全性与人群筛选证据的支持。

3.3 乳酸、低氧、抗原呈递缺陷与 T 细胞耗竭

低氧与糖酵解增强是实体病灶与球形体内部共有的代谢特征。肿瘤细胞糖酵解产生的大量乳酸被排至细胞外形成酸性微环境, Brand 等^[33]证实, 乳酸脱氢酶 A 介导的乳酸堆积可直接钝化 T 细胞与 NK 细胞的肿瘤免疫监视功能, 抑制效应 T 细胞中穿孔素与颗粒酶的表达并阻碍其增殖。酸性环境还会影响细胞因子分泌、髓系细胞极化与药物分布, 使免疫抑制成为由代谢与细胞状态共同维持的生态结果^[33]。

抗原呈递缺陷是 EOC 免疫低应答的另一层机制。HGSOC 虽存在广泛基因组改变, 但肿瘤突变负荷相对有限且不同克隆间抗原表达不均一; 肿瘤细胞 β 2-微球蛋白、人类白细胞抗原分子、干扰素信号通路或抗原加工环节的异常, 均可削弱 T 细胞识别^[8]。若缺乏有效的抗原呈递与 T 细胞克隆扩增, 即使 PD-1/PD-L1 通路被阻断, 抗肿瘤免疫亦难以充分启动。综上, 在抑制性细胞因子、代谢应激与持续抗原刺激的共同作用下, 双重微环境通过“乳酸钝化+营养剥夺+抗原呈递缺陷+耗竭表型”完成了对抗肿瘤免疫的最终“封锁”, 未来免疫联合策略需同时解决免疫原性、抗原呈递、空间排斥与代谢抑制等多个环节。

4 靶向双重微环境的治疗策略与临床证据

基于对双重微环境免疫抵抗机制的认识, 当前治疗策略正从单纯“杀伤肿瘤”转向“重塑微环境”。鉴于“固态”与“液态”微环境的免疫抑制相互交织, 单一手段难以奏效, 本文从系统性免疫调控与局部微环境干预两大维度, 归纳应对免疫抵抗、改善临床获益的最新循证证据, 并审慎界定其适用边界。

4.1 已改变临床实践的治疗基础

抗血管生成治疗与腹水控制关系密切。AURELIA 研究中, 贝伐珠单抗联合化疗改善铂耐药复发患者的 PFS^[34]; 患者报告结局分析显示, 伴腹水或基线腹腔/胃肠道症状明显者的症状改善更突出^[35]。GOG-218 的三臂设计显示, 只有贝伐珠单抗贯穿化疗并继续维持的方案显著改善 PFS, 而总体人群 OS 未显著改善^[36]。PAOLA-1 纳入的是一线含铂-紫杉类化疗联合贝伐珠单抗后达到无疾病证据、CR 或 PR 的初治晚期患者, 并未以 HRD 阳性作为入组条件; 在 HRD 阳性亚组中, 奥拉帕利联合贝伐珠单抗显著延长 PFS, 最终 OS 分析亦显示临床意义上的改善, 但该亚组 OS 结果属于探索性分析^[37]。从机制上看, 抗 VEGF 治疗可降低血管通透性和腹水形成, 并可能改善药物或免疫细胞进入, 但其获益高度依赖疾病阶段、联合方案与患者分型。

PARPi 是 BRCA 突变或 HRD 阳性 EOC 的重要

维持治疗。国内一项临床观察亦显示,尼拉帕利一线维持治疗可延长晚期EOC患者的PFS和OS,且HRD阳性、铂敏感患者获益更为明显^[38]。除合成致死外,DNA损伤和cGAS-STING/I型干扰素信号为PARPi联合ICI提供了机制依据^[10-12]。然而,DNA损伤也可能伴随免疫抑制反馈,且既往PARPi暴露会改变后续敏感性。联合治疗的增量获益不能由临床前协同直接推断,还需考虑HRD状态、既往治疗、骨髓毒性和维持治疗时长。

FR α 靶向抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)米妥昔单抗索拉夫坦辛是铂耐药EOC的重要进展。MIRASOL研究纳入FR α 高表达、既往接受1~3线治疗的患者,米妥昔单抗索拉夫坦辛较研究者选择的化疗改善ORR、PFS和总生存期(overall survival, OS)^[39],并据此获得美国食品药品监督管理局完全批准^[40]。其使用依赖经验证的FR α 检测和相应表达阈值,还需管理角膜病变等特异性不良反应。该药主要是抗原定向的细胞毒递送,列于此处是为了说明分子筛选可扩大有效治疗窗口,而非将其等同于免疫微环境治疗。

4.2 免疫检查点抑制剂单药困境与复发治疗中的新阳性证据

早期研究已明确ICI单药在EOC中的总体活性有限:KEYNOTE-100的ORR约8%~10%^[5],JAVELIN Ovarian 200中阿维鲁单抗单药或联合化疗均未改善主要终点^[6]。多环节免疫抑制使单独阻断PD-1/PD-L1难以恢复有效免疫。

2026年发表的Ⅲ期ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96研究改变了这一局面。铂耐药复发的卵巢、输卵管或原发性腹膜癌患者接受帕博利珠单抗或安慰剂联合周疗紫杉醇,约3/4患者同时使用贝伐珠单抗。在PD-L1联合阳性评分(combined positive score, CPS) ≥ 1 人群中,中位PFS为8.3个月和7.2个月($HR=0.72, P=0.0014$),中位OS为18.2个月和14.0个月($HR=0.76, P=0.0053$)^[41]。总体人群也观察到PFS和OS获益,但效应量与CPS ≥ 1 人群并不完全相同。该研究是首个在卵巢癌Ⅲ期随机试验中显示ICI方案改善OS的研究,为PD-L1 CPS ≥ 1 铂耐药患者提供了新的联合选择;其结论不适用于铂敏感复发或未经选择的一线患者。

KEYNOTE-B96的意义在于:它并未否定既往

“ICI单药低反应”的结论,而是提示合适的化疗骨架、抗血管生成药物、PD-L1筛选与特定铂耐药人群可能共同构成免疫治疗的获益条件。周疗紫杉醇可诱导免疫原性细胞死亡并降低部分免疫抑制细胞,贝伐珠单抗可改善血管异常与腹水相关症状,PD-L1 CPS ≥ 1 则为人群筛选提供了基础。因此,临床讨论应从“卵巢癌是否适合免疫治疗”转向“哪类患者、何种联合、在何治疗阶段可能获益”。

4.3 一线免疫联合治疗

一线免疫联合治疗证据近年快速更新,但结果并不一致。DUO-O研究在新诊断、非肿瘤BRCA突变的晚期EOC中评估度伐利尤单抗联合化疗、贝伐珠单抗及后续度伐利尤单抗/贝伐珠单抗 $\pm$ 奥拉帕利维持。最终PFS分析显示,含奥拉帕利的方案在HRD阳性人群中将中位PFS由23.3个月延长至45.1个月($HR=0.46$),在ITT人群中由19.3个月延长至25.1个月($HR=0.61$);单纯加入度伐利尤单抗而不含奥拉帕利未显示显著PFS获益^[42]。最终OS分析中,含奥拉帕利方案与对照组在ITT人群的中位OS为50.5个月和49.6个月($HR=0.92, P=0.378$),HRD阳性亚组亦仅呈数值趋势($HR=0.80$),均未达到统计学显著性^[43]。这提示ICI、抗VEGF与PARPi三联策略可延长PFS,但尚不能据此认定具有OS获益,也不能简单外推为所有晚期EOC的一线标准。

FIRST/ENGOT-OV44研究评估在一线铂类化疗与尼拉帕利维持基础上加入多塔利单抗,结果显示PFS达到统计学显著,但幅度有限(20.6个月 vs. 19.2个月; $HR=0.85$),且OS无差异(44.4个月 vs. 45.4个月; $HR=1.01$)^[44]。ATHENA-COMBO研究则提供了重要的阴性参照:该研究比较卢卡帕利联合纳武利尤单抗与卢卡帕利单药作为一线维持治疗,结果未显示加入纳武利尤单抗可改善PFS^[45]。将DUO-O、FIRST与ATHENA-COMBO并置可见,一线免疫联合策略的关键并非“药物越多越好”,而取决于免疫背景、HRD/BRCA状态、是否纳入抗血管生成、PARPi敏感性以及维持阶段的肿瘤负荷。未来研究应以可验证的生物标志物和空间免疫表型为基础,而非经验性叠加治疗。

4.4 联合治疗策略

Ⅱ期研究提供了联合治疗线索。MEDIOLA并非单一胚系BRCA突变队列,而是包括gBRCAm双

联队列以及 non-gBRCAm 双联和三联队列;三队列 ORR 分别为 92.2%、34.4% 和 87.1%^[46]。TOPACIO/KEYNOTE-162 中,尼拉帕利联合帕博利珠单抗治疗复发性铂耐药卵巢癌的 ORR 为 18% (90%CI: 11%~29%),疾病控制率为 65%^[47]。两者均为单臂或非随机队列,患者选择和既往治疗会影响结果,不能替代随机 III 期证据。NRG-GY003 显示,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的 ORR 高于纳武利尤单抗单药 (31.4% *vs.* 12.2%),同时增加免疫相关毒性^[48]。双免疫阻断是否具有可接受的获益-风险比,仍需更可靠的预测标志物。

细胞治疗、双特异性抗体和腹腔免疫递送仍处于早期阶段。针对 MUC16、间皮素或 FR α 的 CAR-T/CAR-NK 细胞在临床前研究中显示活性^[49],但面临浸润不足、抗原异质性、腹水抑制和持久性有限等问题^[50];MUC16 双特异性 T 细胞接合抗体也主要停留在临床前或早期研究^[51]。腹腔给药可提高局部细胞或药物暴露,却同时面对分布不均、反复给药和局部炎症管理等现实问题。是否联合抗 VEGF 或髓系重编程能改善细胞进入,尚待临床验证。

4.5 局部微环境干预

腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 的随机证据主要来自 OVHIPEC-1。初始分析显示,接受新辅助化疗后行间歇性肿瘤细胞减灭术的 FIGO III 期患者,加用顺铂 HIPEC 可延长 PFS 和 OS^[52];约 10 年随访的最

终分析显示,中位 OS 为 44.9 个月和 33.3 个月 (HR=0.70, *P*=0.011)^[53]。该结果适用于新辅助化疗后可行满意间歇性减瘤的特定场景,不宜推广至所有初治、晚期或复发患者。决策还应考虑减瘤质量、肾功能、体能状态和中心经验。高温可能增加药物渗透、释放热休克蛋白并诱导免疫原性细胞死亡,但临床获益也可能来自局部药代动力学变化,不能仅以免疫机制解释。

腹腔加压气溶胶化疗 (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC) 以腹腔镜加压气溶胶递送药物,理论上可改善腹膜表面分布和有限深度的组织渗透。2024 年系统综述纳入 21 项研究、932 例卵巢癌患者,提示其可行性和安全性尚可,首次腹腔进入失败率约 4.9%^[54]。现有证据多为小样本、非随机研究,患者常处于多线治疗后或姑息阶段,药物方案、剂量和疗效评价也不一致。因此 PIPAC 仍应视为探索性局部递送技术,尚无确证生存获益。溶血磷脂酸受体和 FABP4 等代谢靶点也主要处于临床前研究,现阶段不宜写成可供常规选择的治疗^[55]。

系统性免疫调控与局部微环境干预分别针对“固态”实体病灶与“液态”腹水,二者联合构成“双轨并行”的治疗框架。这一框架与卵巢癌“固-液”双重微环境的结构高度契合 (表 1),提示未来治疗应在分子分型指导下实现“系统治疗+局部干预”的精准组合,而非盲目叠加。

表 1 卵巢癌治疗策略的代表性临床试验
Table 1 Selected key clinical trials of therapeutic strategies in ovarian cancer

Trial (phase)	Population	Regimen	Main efficacy outcome	Ref.
GOG-218 (III)	Newly diagnosed stage III disease with macroscopic residual tumor or stage IV disease	Carboplatin/paclitaxel with or without bevacizumab during chemotherapy and maintenance	Bevacizumab throughout improved median PFS (14.1 <i>vs.</i> 10.3 months); no significant OS benefit overall	^[36]
AURELIA (III)	Platinum-resistant recurrent disease	Bevacizumab plus chemotherapy <i>vs.</i> chemotherapy	Median PFS, 6.7 <i>vs.</i> 3.4 months; greater symptom improvement among patients with baseline abdominal/GI symptoms	^[34-35]
SOLO-1 (III)	Newly diagnosed advanced BRCAm disease in CR/PR after platinum chemotherapy	Olaparib maintenance <i>vs.</i> placebo	Five-year follow-up: median PFS, 56.0 <i>vs.</i> 13.8 months (HR 0.33)	^[10]

续表

Trial (phase)	Population	Regimen	Main efficacy outcome	Ref.
PRIMA (Ⅲ)	Newly diagnosed advanced disease at high risk of recurrence in CR/PR after platinum chemotherapy	Niraparib maintenance <i>vs.</i> placebo	Five-year PFS, 22% <i>vs.</i> 12% overall and 35% <i>vs.</i> 16% in HRD-positive disease; no OS benefit	[11]
PAOLA-1 (Ⅲ)	Newly diagnosed advanced disease responding after platinum-taxane chemotherapy plus bevacizumab; biomarker-unselected	Olaparib plus bevacizumab <i>vs.</i> placebo plus bevacizumab maintenance	HRD-positive subgroup: median PFS, 37.2 <i>vs.</i> 17.7 months (HR 0.33); 5-year OS, 65.5% <i>vs.</i> 48.4% (exploratory)	[37]
MIRASOL (Ⅲ)	FR α -high platinum-resistant disease	Mirvetuximab soravtansine <i>vs.</i> chemotherapy	Improved ORR, PFS, and OS	[39]
KEYNOTE-100 (Ⅱ)	Advanced recurrent EOC	Pembrolizumab monotherapy	ORR approximately 8%–10%	[5]
JAVELIN Ovarian 200 (Ⅲ)	Platinum-resistant or refractory disease	Avelumab with or without chemotherapy <i>vs.</i> chemotherapy	Primary PFS and OS endpoints were not met	[6]
IMagyn050 (Ⅲ)	Newly diagnosed stage Ⅲ – IV disease	Atezolizumab or placebo plus bevacizumab and chemotherapy	No significant PFS improvement in the ITT or PD-L1-positive co-primary populations	[7]
KEYNOTE-B96 (Ⅲ)	Platinum-resistant recurrent disease after 1–2 prior regimens	Pembrolizumab or placebo plus weekly paclitaxel, with or without bevacizumab	CPS ≥ 1 ; median PFS, 8.3 <i>vs.</i> 7.2 months; median OS, 18.2 <i>vs.</i> 14.0 months	[41]
DUO-O (Ⅲ)	Newly diagnosed advanced non-tBRCa disease	Chemotherapy plus bevacizumab with or without durvalumab; maintenance with bevacizumab, durvalumab, and/or olaparib	Olaparib-containing regimen improved PFS in HRD-positive and ITT populations; final OS was not significantly improved	[42–43]
FIRST/EN - GOT-OV44 (Ⅲ)	Newly diagnosed stage Ⅲ – IV disease	Dostarlimab plus chemotherapy followed by dostarlimab/niraparib maintenance <i>vs.</i> chemotherapy followed by niraparib; bevacizumab permitted	Median PFS, 20.6 <i>vs.</i> 19.2 months (HR 0.85); no OS difference (HR 1.01)	[44]
ATHENA-COMBO (Ⅲ)	First-line maintenance	Rucaparib plus nivolumab <i>vs.</i> rucaparib	Adding nivolumab did not improve PFS	[45]
MEDIOLA (Ⅱ)	PARPi-naïve platinum-sensitive relapse: gBRCa and non-gBRCa cohorts	Olaparib plus durvalumab, with bevacizumab in the non-gBRCa triplet cohort	ORR: 92.2% (gBRCa doublet), 34.4% (non-gBRCa doublet), and 87.1% (non-gBRCa triplet)	[46]
TOPACIO/KEYNOTE-162 (Ⅰ/Ⅱ)	Platinum-resistant recurrent disease	Niraparib plus pembrolizumab	ORR, 18% (90% CI 11%–29%); disease control rate, 65%	[47]

续表

Trial (phase)	Population	Regimen	Main efficacy outcome	Ref.
NRG- GY003 (II)	Recurrent or persistent disease	Nivolumab <i>vs.</i> nivolumab plus ipili- mumab	ORR, 12.2% <i>vs.</i> 31.4%	[48]
OVHIPEC- 1 (III)	Stage III disease without pro- gression after neoadjuvant che- motherapy, at interval cytore- duction	Cytoreductive surgery with or with- out cisplatin HIPEC	Final analysis: median OS, 44.9 <i>vs.</i> 33.3 months (HR 0.70)	[52-53]

BRCAm: BRCA mutation; CI: confidence interval; CPS: combined positive score; CR: complete response; EOC: epithelial ovarian cancer; FR α : folate receptor alpha; GI: gastrointestinal; gBRCAm: germline BRCA mutation; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; HR: hazard ratio; HRD: homologous recombination deficiency; ITT: intention-to-treat; non-tBRCAm: no tumor BRCA mutation detected; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PARPi: poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; PR: partial response.

5 总结与展望

卵巢癌独特的腹腔播散模式,塑造了由实体病灶“固态”微环境与恶性腹水“液态”微环境组成的双重肿瘤微环境。本文系统梳理了这一双重生态系统的构成特征与免疫逃逸机制:在细胞层面,TAMs的M2型极化、Tregs的富集、MDSCs的扩增以及DC/NK与CD8+T细胞功能障碍,构筑了相互支持、彼此协同的免疫抑制网络;在分子层面,IL-4、IL-6、TGF- β 、VEGF等细胞因子轴失衡,以及脂质代谢重编程、乳酸堆积与抗原呈递缺陷等异常,从“通讯”与“代谢”两个维度固化了免疫抑制状态,并诱导T细胞耗竭与铂类耐药。基于单细胞与空间组学的最新研究进一步揭示,“固态”与“液态”微环境之间存在主动、双向的交互,二者通过细胞迁移与可溶性因子交换形成动态关联的整体——这一认识为卵巢癌治疗提出了“双轨并行”的新要求。

在治疗层面,本文结合最新循证证据指出:免疫联合策略正逐步突破单药ICI的瓶颈,但其获益高度依赖人群选择——KEYNOTE-B96首次在PD-L1 CPS $\geq$ 1铂耐药人群中证实ICIs方案可改善OS,而DUO-O、FIRST与ATHENA-COMBO的对照则提示一线免疫联合的价值取决于HRD/BRCA状态与方案组合;FR α ADC为分子选择人群提供了明确选择;贝伐珠单抗、HIPEC与PIPAC等手段则在控制腹水、重塑局部微环境方面各具价值与边

界。该双重微环境框架的意义不在于替代BRCA/HRD、PD-L1、肿瘤突变负荷与抗原呈递等既有机制,而在于将这些因素置于卵巢癌独特的腹腔播散方式中加以整合解释。

展望未来,卵巢癌双重微环境的研究与临床转化仍有若干值得深入的方向。其一,明确“哪些患者获益”:应避免将EOC作为单一整体开发免疫联合方案,借助单细胞测序、空间转录组、数字病理与腹水液体活检构建免疫分型,将患者划分为T细胞炎症型、免疫排斥型、髓系抑制型、代谢抑制型等更具治疗指导意义的亚群。其二,明确“怎样联合”:对血管异常与腹水明显者,抗VEGF可作为改善局部生态与症状的基础;对HRD阳性者,PARPi仍是维持核心,免疫联合需证明其增量价值;对FR α 高表达铂耐药者,ADC已提供明确选择;对PD-L1 CPS $\geq$ 1铂耐药复发者,KEYNOTE-B96提供了新的联合依据。其三,推进过继细胞治疗与新型双特异性抗体的优化,重点克服实体瘤微环境的“浸润障碍”与“功能抑制”,并探索与腹腔局部递送的结合。其四,发展靶向代谢的联合干预,针对脂质代谢、乳酸堆积等异常,从代谢层面“松绑”被抑制的抗肿瘤免疫。

综上,卵巢癌免疫治疗抵抗的本质,是实体病灶、恶性腹水与大网膜脂肪微环境共同塑造的多层次、网络化免疫逃逸。突破这一困境,需摒弃“单靶点、单手段”的传统思路,在深入解析双重微环境互作机制的基础上,构建“系统治疗+局部干预”“免疫

激活+代谢调控”的多模态联合策略,并借助精准分型实现个体化治疗,从而在提高疗效的同时避免无效叠加与过度毒性。随着对双重微环境认识的不

断深入,卵巢癌免疫治疗有望迎来从“冷”到“热”的实质性转变。

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] González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(10): 833–848.
- [3] 李文婷. PARP抑制剂在卵巢癌中的临床应用及若干焦点问题 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(6): 640–643.
Li WT. Clinical application of poly-ADP ribose polymerase inhibitors in ovarian cancer and several focuses [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2021, 46(6): 640–643.
- [4] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015–4022.
- [5] Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1080–1087.
- [6] Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200) [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 1034–1046.
- [7] Moore KN, Bookman M, Sehouli J, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(17): 1842–1855.
- [8] Ghisoni E, Morotti M, Sarivalasis A, et al. Immunotherapy for ovarian cancer: towards a tailored immunophenotype-based approach [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(11): 801–817.
- [9] Kandalaft LE, Dangaj Laniti D, Coukos G. Immunobiology of high-grade serous ovarian cancer: lessons for clinical translation [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(11): 640–656.
- [10] Banerjee S, Moore KN, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1721–1731.
- [11] Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(11): 981–992.
- [12] DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 609–617.
- [13] Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(3): 1053–1064.
- [14] Zheng X, Wang X, Cheng X, et al. Single-cell analyses implicate ascites in remodeling the ecosystems of primary and metastatic tumors in ovarian cancer [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(8): 1138–1156.
- [15] Mollaoglu G, Tepper A, Falcomatà C, et al. Ovarian cancer-derived IL-4 promotes immunotherapy resistance [J]. *Cell*, 2024, 187(26): 7492–7510.
- [16] Almeida-Nunes DL, Mendes-Frias A, Silvestre R, et al. Immune tumor microenvironment in ovarian cancer ascites [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10692. doi: 10.3390/ijms231810692.
- [17] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197–218.
- [18] Kipps E, Tan DS, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4): 273–282.
- [19] Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(5): 945–949.
- [20] Burleson KM, Casey RC, Skubitz KM, et al. Ovarian carcinoma ascites spheroids adhere to extracellular matrix components and mesothelial cell monolayers [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(1): 170–181.
- [21] Rakina M, Kazakova A, Villert A, et al. Spheroid formation and peritoneal metastasis in ovarian cancer: the role of stromal and immune components [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6215. doi: 10.3390/ijms23116215.
- [22] Lan C, Huang X, Lin S, et al. Expression of M2-polarized

- macrophages is associated with poor prognosis for advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2013, 12(3): 259–267.
- [23] Truxova I, Cibula D, Spisek R, et al. Targeting tumor-associated macrophages for successful immunotherapy of ovarian carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e005968.
- [24] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942–949.
- [25] Okla K. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in ovarian cancer—looking back and forward[J]. *Cells*, 2023, 12(14): 1912.
- [26] Wu L, Deng Z, Peng Y, et al. Ascites-derived IL-6 and IL-10 synergistically expand CD14+HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cells in ovarian cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76843–76856.
- [27] Thommen DS, Schumacher TN. T cell dysfunction in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 547–562.
- [28] Browning L, Patel MR, Horvath EB, et al. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion of metastasis [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6685–6693.
- [29] Lane D, Matte I, Rancourt C, et al. Prognostic significance of IL-6 and IL-8 ascites levels in ovarian cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 210.
- [30] Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1498–1503.
- [31] Mukherjee A, Chiang CY, Daifotis HA, et al. Adipocyte-induced FABP4 expression in ovarian cancer cells promotes metastasis and mediates carboplatin resistance [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8): 1748–1761.
- [32] Yu C, Li X, Qian X, et al. Fatty acid uptake mediated by FABP4 promotes the formation of CD8+ T cell senescence through lipid peroxidation in the adipocyte-rich microenvironment of ovarian cancer[J]. *Oncogenesis*, 2026, 15(1): 9.
- [33] Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657–671.
- [34] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13): 1302–1308.
- [35] Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13): 1309–1316.
- [36] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2473–2483.
- [37] 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.
- [38] 李君, 汤云仙, 郑翠. 尼拉帕利一线维持治疗晚期上皮性卵巢癌临床效果观察[J]. *临床军医杂志*, 2026, 54(2): 198–200; +204.
- Li J, Tang YX, Zheng C. Clinical observation of niraparib as first-line maintenance therapy for advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Clin J Med Officers*, 2026, 54(2): 198–200; +204.
- [39] Moore KN, Angeleagues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab soravtansine in FRα-positive, platinum-resistant ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(23): 2162–2174.
- [40] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves mirvetuximab soravtansine-gynx for FRα positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer [EB/OL]. (2024-03-22) [2026-07-05]. <https://www.fda.gov>.
- [41] Colombo N, Zsiros E, Parma G, et al. Pembrolizumab plus weekly paclitaxel in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2026, 407(10538): 1525–1537.
- [42] Harter P, Trillsch F, Okamoto A, et al. Durvalumab with carboplatin/paclitaxel and bevacizumab followed by durvalumab and bevacizumab with or without olaparib maintenance in newly diagnosed non-BRCA-mutated advanced ovarian cancer [J]. *Ann Oncol*, 2026, 37(4): 503–520.
- [43] Aghajanian C, Trillsch F, Nishio S, et al. LBA44 Durvalumab + paclitaxel/carboplatin + bevacizumab followed by durvalumab, bevacizumab + olaparib maintenance in patients with newly diagnosed non-tBRCAm advanced ovarian cancer: final overall survival from DUO-O/ENGOT-ov46/GOG-3025 [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(Suppl 2): S1587–S1588.
- [44] Hardy-Bessard AC, Pujade-Lauraine E, Moore RG, et al. Dostarlimab and niraparib in primary advanced ovarian cancer [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(12): 1503–1513.

- [45] Monk BJ, Oaknin A, O'Malley DM, et al. LBA30 ATHENA-COMBO, a phase III, randomized trial comparing rucaparib (RUCa) + nivolumab (NIVO) combination therapy vs RUCa monotherapy as maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC)[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl 2): S1223-S1224.
- [46] Drew Y, Kim JW, Penson RT, et al. Olaparib plus durvalumab, with or without bevacizumab, as treatment in PARP inhibitor-naïve platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: a phase II multi-cohort study[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(1): 50-62.
- [47] Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1141-1149.
- [48] Zamarin D, Burger RA, Sill MW, et al. Randomized phase II trial of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab for recurrent or persistent ovarian cancer: an NRG Oncology study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1814-1823.
- [49] Guo J, Zeng X, Zhu Y, et al. Mesothelin-based CAR-T cells exhibit potent antitumor activity against ovarian cancer[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 367.
- [50] Nasiri F, Farrokhi K, Safarzadeh Kozani P, et al. CAR-T cell immunotherapy for ovarian cancer: hushing the silent killer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1302307.
- [51] Yeku OO, Rao TD, Laster I, et al. Bispecific T-cell engaging antibodies against MUC16 demonstrate efficacy against ovarian cancer in monotherapy and in combination with PD-1 and VEGF inhibition [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663379.
- [52] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(3): 230-240.
- [53] Aronson SL, Lopez-Yurda M, Koole SN, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10): 1109-1118.
- [54] Pavone M, Jochum F, Lecointre L, et al. Efficacy and safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in ovarian cancer: a systematic review of current evidence [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2024, 310(4): 1845-1856.
- [55] Chae CS, Sandoval TA, Hwang SM, et al. Tumor-derived lysophosphatidic acid blunts protective type I interferon responses in ovarian cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(8): 1904-1921.

(编辑 余菁)