

免疫检查点抑制剂在卵巢癌免疫治疗中的研究进展

Research progress on HDAC inhibitors in immunotherapy for ovarian cancer

徐天行¹, 肖雪^{1,2,Δ}

XU Tian-xing, XIAO Xue

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)病理科, 四川 成都 610072

【摘要】 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已在多种实体瘤中取得显著疗效,但在卵巢癌中应答率偏低,其核心原因之一是肿瘤微环境中 T 细胞有效浸润不足。组蛋白去乙酰化酶(Histone Deacetylases, HDACs)在卵巢癌的 TME 中对 T 细胞浸润有着显著影响。HDAC 抑制剂能够抑制 T 细胞耗竭,维持 T 细胞持久的抗肿瘤活性,从而提高免疫治疗的敏感性。本篇综述聚焦卵巢癌免疫治疗,探讨通过表观遗传调控来增强免疫治疗应答的潜在策略,为卵巢癌的精准治疗提供理论依据。

【关键词】 卵巢癌;肿瘤微环境;免疫检测点抑制剂;组蛋白去乙酰化酶;免疫治疗

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2026)03-0222-04

卵巢癌严重威胁女性生命健康,其致死率在妇科恶性肿瘤中高居第二位^[1]。手术和以铂为基础的化疗是当前卵巢癌患者的主要治疗手段^[2,3],但约 80% 的患者在 5 年内会因化疗耐药而复发,晚期患者的五年生存率仅有 14%~36%^[2]。近十年来,贝伐单抗以及多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂等靶向药物被应用于卵巢癌维持治疗,然而即便采用了这些新型药物,大多数同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)阳性患者的复发率仍然居高不下^[2]。因此,针对这部分卵巢癌患者亟待更为有效的治疗策略。近年来,针对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的免疫治疗作为一种新兴疗法,已逐渐被引入临床。然而绝大多数卵巢癌患者对免疫检查点抑制剂(ICIs)的反应不佳,这可能与卵巢癌独特的免疫微环境特征有关。本文从卵巢癌免疫治疗的视角出发,深入探讨卵巢癌免疫微环境的相关研究进展,并探讨通过 HDAC 抑制剂改善 TME 来提高免疫治疗应答率的前景,以期对卵巢癌的精准治疗提供理论参考。

1 卵巢癌的 TME 特征

TME 是一个高度异质性的细胞生态系统,大量研究表明,TME 的构成特性对预测患者生存预后、评估治疗策略的有效性具有重要的预示作用^[4]。在免疫应答的过程中,免疫细胞渗透到 TME 中,参与肿瘤进展的调控。其中,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)在免疫应答的过程中发挥重要作用,它们可以直接或间接参与免疫反应,影响肿瘤的生长和治疗反应,并显著影响癌症患者的临床预后^[5]。研究发现,上皮内 TILs 的浸润程度与卵巢癌、

结肠癌等多种癌症患者的长期生存率呈显著正相关。TILs 的基因表达谱揭示了不同的免疫激活与耗竭模式。卵巢癌中 TILs 表达增多通常预示着更好的临床结局^[6]。近年来在卵巢癌 TME 的多组学研究中,卵巢癌患者外周血调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)数量升高,以及 CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)细胞功能的系统性抑制现状已被证实^[7](见图 1)。研究发现在卵巢癌的 TME 中 Treg 通过设定亲和力阈值上调 TME 中的激活门槛,使低亲和力 CD8⁺T 细胞无法有效激活、浸润及杀伤肿瘤^[8]。单细胞转录组与 TCR 测序整合分析发现,原发卵巢肿瘤病灶富含肿瘤特异性耗竭性 CD8⁺T 细胞,其高表达 PD-1、LAG-3 等抑制性受体并伴增殖能力丧失。研究发现效应型调节性 T 细胞在 HRD 阳性患者的肿瘤中显著富集,通过高表达 CTLA-4、PD-L1 等抑制轴进一步限制 CD8⁺T 细胞活性^[9]。这些研究共同证明了 CD8⁺T 细胞的功能在卵巢癌的 TME 中受到抑制,无法发挥其正常的肿瘤免疫的功能。

2 免疫治疗在卵巢癌中的应用现状

免疫治疗的核心作用机制在于阻断天然免疫反应的抑制通路,维持 T 细胞的活性,从而促进机体对癌细胞的识别和清除。ICIs 能够与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)、PD-1 或 PD-L1 结合,从而阻断肿瘤细胞与 T 细胞之间的免疫检查点相互作用,恢复 T 细胞的细胞毒性功能,进而攻击癌细胞^[10]。免疫治疗在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌及尿路上皮癌领域已取得显著成效^[11]。然而临床试验数据显示,免疫治疗在卵巢癌治疗中的应答率仍然较低^[12]。Avelumab 作为靶向 PD-L1 的 ICI,在针对未经治疗的 III/IV 期卵巢癌患者的维持治疗研究

【基金项目】 四川省科技计划项目(编号:2022YFS0601)

Δ 通讯作者

JAVELIN Ovarian100 中, PFS 未显著优于对照组^[13]; NCT03565991 研究显示, Avelumab 联合 Talazoparib 治疗携带 BRCA1/2 的晚期卵巢癌患者时, ORR 仅 19.2%^[14]。JAVELIN200 研究显示^[15], 其联合治疗组与接受聚乙二醇化脂质体多柔比星 (PLD) 单药组相比, PFS 无明显延长, 单药组与 PLD 单药组在 OS、PFS 上也无改善, 表明其单药或联合治疗效益有限。Nivolumab 是靶向 PD-1 的人源化单抗, NCT03959761 试验显示单药有一定疗效^[16]; NINJA 三期实验表明其单药疗效与吉西他滨相当^[17]; SWOG S1609 临床试验研究中, 其与伊匹木单抗联合治疗小细胞卵巢癌的 ORR 为 33.3%, 疗效有待提升^[18]。Pembrolizumab 作为抗 PD-1 单抗, 在多项研究中均显示在卵巢癌中应答率较低^[13]。

3 HDACs 通过表观遗传调控抑制卵巢癌中 T 细胞浸润

3.1 HDACs 的促癌表观遗传调控机制 研究显示, HDACs 可能通过重塑肿瘤微环境、抑制趋化因子表达及诱导 T 细胞耗竭, 成为连接卵巢癌的肿瘤表型与免疫抑制网络的关键分子开关^[19]。HDACs 能够通过对组蛋白去乙酰化修饰, 抑制肿瘤抑制基因的转录过程, 进而推动细胞增殖、迁移、血管生成和侵袭, 直接助力癌症进展, 塑造出恶性表型。免疫组化结果显示, HDAC1 高表达 (IRS ≥ 9) 的卵巢癌患者, 其总生存期 (OS) 显著缩短 (中位 OS 为 24

个月, 低表达组为 42 个月)^[20]。此外, HDACs 可以作用于组蛋白, 同时修饰多种非组蛋白, 进而调控 TCR 信号、免疫检查点及代谢适应性, 对 T 细胞的功能、稳定性、定位和活性产生影响, 发挥促癌作用^[21] (见图 1)。例如, HDAC1 可以通过抑制 RGS10 调控转录因子, 抑制 NF- κ B 介导的炎症反应, 并且 HDAC3 通过与 ROR α 形成复合物去乙酰化组蛋白, 关闭染色质开放状态, 抑制 NF- κ B 靶基因 (如 Acat1、Abcg1) 的转录激活^[22]。

3.2 HDACs 抑制 T 细胞浸润与功能 卵巢癌通常呈现出高度的免疫抑制性, 多种因素协同作用削弱免疫抗肿瘤效应: Treg、M2 型巨噬细胞大量浸润, 同时 HDACs、SIRT1 等蛋白通过复杂机制强化免疫抑制。HDAC6 通过促进 STAT3 磷酸化入核并协同激活 PD-L1 转录, 从而增强肿瘤细胞的免疫逃逸, 还能促使肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型分化, 分泌 IL-10 等抑炎因子。这些机制共同导致 CD8⁺T 细胞数量减少、功能受限, 最终形成免疫抑制性肿瘤微环境^[23]。此外, HDAC3 介导的启动子低乙酰化, 能够抑制 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 的表达, 使得 T 细胞向肿瘤部位的浸润显著减少^[24]。HDAC1 和 HDAC2 通过去乙酰化修饰, 抑制 γ -干扰素 (Interferon-gamma, IFN- γ) 和颗粒酶 B (Granzyme B) 的转录, 极大地限制了 T 细胞的杀伤功能。这些因素综合作用, 导致 CD8⁺T 细胞的功能受到明显制约^[25]。

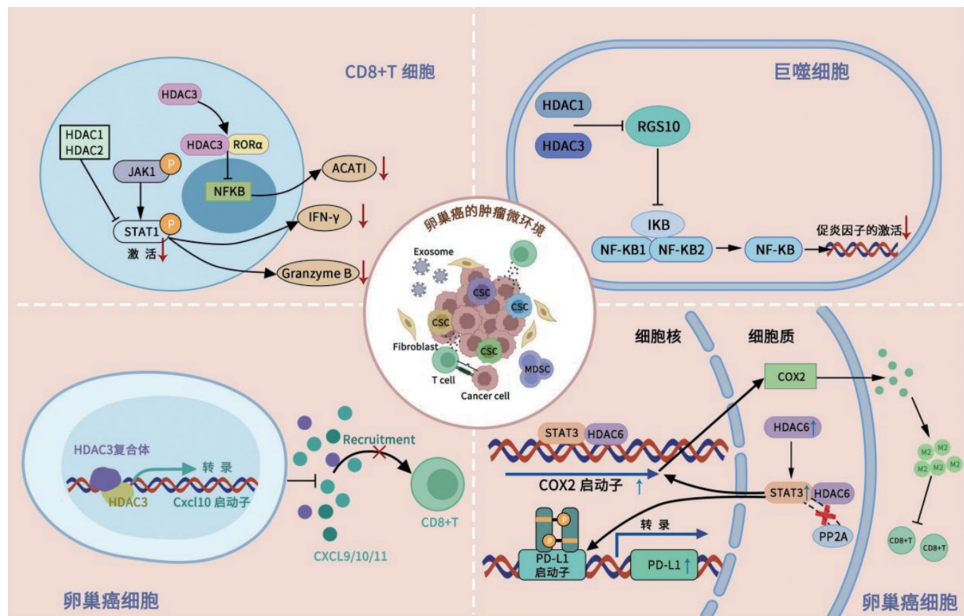


图1 HDACs 抑制 T 细胞浸润的机制

4 HDAC 抑制剂能改善卵巢癌中 T 细胞的抗肿瘤功能

4.1 HDAC 抑制剂促进 T 细胞活化 越来越多的研究表明, HDAC 抑制剂能够通过增强效应功能以

及削弱 TME 中抑制性细胞群体的功能机制, 有力地促进 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应^[26]。Rebecca 等研究结果表明, I 类 HDAC 抑制剂恩替诺司他能够上调与 CD8⁺T 细胞毒性功能相关的信号通路和基

因表达,同时降低髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor Cells, MDSCs)的趋化吸引因子^[27]。经过恩替诺司他治疗后,肿瘤及相关腹水中 Tregs 的抑制功能显著减弱,CD8⁺T/Treg 比例发生逆转。这些研究结果说明,I类 HDAC 抑制剂通过破坏卵巢癌肿瘤微环境中的抑制网络,有效促进瘤内 CD8⁺T 细胞的活化,可能使晚期卵巢癌患者对免疫治疗更为敏感。并且 HDAC 抑制剂与 PARP 抑制剂联合时,可增强 NF- κ B 和 IRF3 信号传导,促使肿瘤细胞释放更多免疫原性分子,提升 CD8⁺T 细胞杀伤活性^[28]。由此可见,HDAC 抑制剂在改善 T 细胞活性,提升免疫治疗效果方面显示出巨大潜力,能够有效促进卵巢癌中肿瘤特异性 T 细胞产生更为有效的免疫反应。

4.2 HDAC 抑制剂逆转 T 细胞浸润障碍 HDAC 抑制剂可通过表观遗传调控机制,重塑肿瘤免疫微环境,有效逆转卵巢癌中的 T 细胞浸润障碍,显著增强免疫检查点抑制剂的治疗效果,从而在肿瘤治疗中展示出良好的潜力与前景^[29]。Booth 等的研究揭示了 HDAC 抑制剂丙戊酸钠联合化疗药物培美曲塞及磷酸二酯酶抑制剂西地那非,在非小细胞肺癌和卵巢癌治疗过程中的协同作用机制^[28]。在该联合治疗方案中,自噬依赖性 HDACs 促使 HDAC2、HDAC6、HDAC9 表达下调,不仅显著降低了免疫抑制分子 PD-L1、PD-L2 以及鸟氨酸脱羧酶的表达水平,同时上调了 MHC I 类分子 MHCA 的表达,极大增强了肿瘤细胞的免疫原性。该治疗方案还能促进免疫原性蛋白 HMGB1 向细胞外释放,通过激活损伤相关分子模式信号通路,招募并激活 M1 型巨噬细胞等固有免疫细胞以及 T 细胞等适应性免疫细胞。在卵巢癌细胞系体外研究中发现,联合使用培美曲塞、西地那非、丙戊酸钠,通过下调 HDACs 激活自噬并增强免疫原性,显著增强抗 PD-1 与抗 CTLA4 抗体的抗肿瘤效果^[28]。其机制在于,HDAC 抑制剂通过上调 CerS6 依赖的神经酰胺信号通路,激活死亡受体 CD95 促进肿瘤细胞凋亡;丙戊酸钠抑制 HDACs,调控免疫检查点,降低 PD-L1 表达、提升 MHCA 水平,促进抗原呈递与 T 细胞识别。动物实验证实该联合治疗可增加肿瘤内活化 CD8⁺T 细胞浸润并促进其向肿瘤实质迁移,有效重塑卵巢癌免疫抑制微环境,逆转 T 细胞功能障碍。

HDAC 抑制剂在 HRD 阳性患者的免疫治疗中也表现出较好的效果,其作用机制与 HRD-EXCUTE 表型密切相关^[19]。HRD-EXCUTE 表型由 CXCL10、CXCL11 等 15 个免疫相关基因的平均表达水平定义,可作为生物标志物区分 HRD 患者对免疫治疗的

敏感性。HRD-EXCUTE 阳性患者预后较好,CD8⁺T 细胞浸润多,免疫微环境活跃,对免疫治疗敏感;HRD-EXCUTE 阴性患者免疫微环境抑制,CD8⁺T 细胞少、M2 型巨噬细胞多,对免疫治疗不敏感。HDAC 抑制剂 Entinostat 通过抑制组蛋白去乙酰化,增加 HRD-EXCUTE 枢纽基因周围的组蛋白 H3K27ac 乙酰化,促进趋化因子和免疫激活分子分泌,吸引 CD8⁺T 细胞进入肿瘤微环境。HDAC 抑制剂与 PARP 抑制剂联用时,能减少 M2 型巨噬细胞等抑制性细胞,增加 M1 型巨噬细胞、树突状细胞等激活型免疫细胞,为 CD8⁺T 细胞浸润和功能发挥创造有利条件^[19]。

HDAC 抑制剂、PARP 抑制剂与地西他滨的联合治疗策略在临床前研究中展示出对于乳腺癌和卵巢癌显著的治疗效果^[30]。HDAC 抑制剂通过抑制组蛋白去乙酰化酶,提高组蛋白乙酰化水平,激活沉默的促凋亡基因或免疫相关基因 MHC-I,显著增强免疫系统对肿瘤的识别能力。与此同时,其诱导的染色质松弛可暴露 DNA 脆弱位点,大幅增强 PARP 抑制剂对 DNA 的损伤效应。此外,HDAC 抑制剂通过下调促存活蛋白 c-MYC,上调促凋亡蛋白 Caspase3,进一步推动肿瘤细胞凋亡。三药联用通过表观遗传重塑与 DNA 修复抑制的协同作用,使 γ -H2AX 升高 3~5 倍,显著增强肿瘤细胞 DNA 损伤,并使 AnnexinV 阳性率达到 42%~59%,从而有效诱导肿瘤细胞凋亡。不仅如此,HDAC 抑制剂与 DAC 通过恢复 MHC-I 和趋化因子表达,改善 T 细胞浸润,而 PARP 抑制剂激活的 STING 通路则进一步放大免疫应答,三者协同促进 T 细胞浸润与功能恢复。

5 总结与展望

卵巢癌的免疫治疗困境与 TME 的免疫抑制特性密切相关。ICI 获益需要 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤。在卵巢癌的 TME 中,肿瘤突变负荷较低,低乙酰化的表达会抑制 T 细胞浸润,并且介导免疫抑制作用的细胞比例大于发挥抗肿瘤作用的细胞比例。HDAC 抑制剂通过表观遗传调控重塑卵巢癌免疫微环境,为突破免疫治疗耐药提供了创新路径。深入阐明其作用机制并优化联合治疗策略,有望为卵巢癌患者,尤其是 HRD 阴性及复发耐药患者,带来新的治疗希望。

【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, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] Kulkarni S, Seneviratne N, Tosun Ç, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: mechanisms of resistance and implications to therapy [J]. *DNA Repair*, 2025, 149:103830.
- [3] 张攀扬,何明敏,曾园媛,等. 高级别浆液性卵巢癌复发相关的潜在功能性关键 miRNA-mRNA:基于生物信息学方法[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(1):8-16.
- [4] Sorin M, Rezanejad M, Karimi E, et al. Single-cell spatial landscapes of the lung tumour immune microenvironment [J]. *Nature*, 2023, 614(7948): 548-554.
- [5] Desbois M, Udyavar AR, Ryner L, et al. Integrated digital pathology and transcriptome analysis identifies molecular mediators of T-cell exclusion in ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5583.
- [6] Litchfield K, Reading JL, Puttick C, et al. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition [J]. *Cell*, 2021, 184(3): 596-614.
- [7] Ye S, Chen W, Zheng Y, et al. Peripheral lymphocyte populations in ovarian cancer patients and correlations with clinicopathological features [J]. *Journal of Ovarian Research*, 2022, 15(1): 43.
- [8] Mohsen MO, Josi R, Marar SV, et al. Regulatory T cells define affinity thresholds for CD8⁺ T cell tumor infiltration [J]. *NPJ Vaccines*, 2025, 10(1): 125.
- [9] Luo Y, Xia Y, Liu D, et al. Neoadjuvant PARPi or chemotherapy in ovarian cancer informs targeting effector Treg cells for homologous-recombination-deficient tumors [J]. *Cell*, 2024, 187(18): 4905-4925.
- [10] Li H, Zandberg DP, Kulkarni A, et al. Distinct CD8⁺ T cell dynamics associate with response to neoadjuvant cancer immunotherapies [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(4): 757-775.
- [11] Ghisoni E, Imbimbo M, Zimmermann S, et al. Ovarian cancer immunotherapy: turning up the heat [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(12): 2927.
- [12] Zhao J, Wang Z, Tian Y, et al. T cell exhaustion and senescence for ovarian cancer immunotherapy [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2024, 104/105:1-15.
- [13] Peng H, He X, Wang Q. Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: a review of clinical trials [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2022, 101(9): 941-951.
- [14] Schram AM, Colombo N, Arrowsmith E, et al. Avelumab plus talazoparib in patients with BRCA1/2- or ATM-Altered Advanced Solid Tumors: Results From JAVELIN BRCA/ATM, an open-label, multicenter, phase 2b, tumor-agnostic trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(1): 29-39.
- [15] 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): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2021, 22(7): 1034-1046.
- [16] Corbaux P, Freyer G, Glehen O, et al. Intraperitoneal nivolumab after debulking surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer: a phase I study with expansion cohort [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16): 3438-3446.
- [17] Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, et al. Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant ovarian cancer: open-label, randomized trial in Japan (NINJA) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(33): 3671-3681.
- [18] Chae YK, Othus M, Patel SP, et al. A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) SWOG S1609: durable responses and delayed pseudoprogression in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type cohort [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45(8): 976-986.
- [19] Yang D, Huang FX, Wei W, et al. Loss of HRD functional phenotype impedes immunotherapy and can be reversed by HDAC inhibitor in ovarian cancer [J]. *Int J Bio Sci*, 2023, 19(6): 1846-1860.
- [20] Zhou L, Xu X, Liu H, et al. Prognosis analysis of histone deacetylases mRNA expression in ovarian cancer patients [J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(23): 4547-4555.
- [21] Lin Y, Jing X, Chen Z, et al. Histone deacetylase-mediated tumor microenvironment characteristics and synergistic immunotherapy in gastric cancer [J]. *Theranostics*, 2023, 13(13): 4574-4600.
- [22] Lee IK, Song H, Kim H, et al. ROR α regulates cholesterol metabolism of CD8⁺ T cells for anticancer immunity [J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1733.
- [23] Dong W, He B, Cao Y, et al. Low-dose SAHA enhances CD8⁺ T cell-mediated antitumor immunity by boosting MHC I expression in non-small cell lung cancer [J]. *Cellular Oncology*, 2025, 48(1): 249-264.
- [24] Sumimoto H, Takano A, Igarashi T, et al. Oncogenic epidermal growth factor receptor signal-induced histone deacetylation suppresses chemokine gene expression in human lung adenocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5087.
- [25] Fejzo MS, Chen HW, Anderson L, et al. Analysis in epithelial ovarian cancer identifies KANSL1 as a biomarker and target gene for immune response and HDAC inhibition [J]. *Gynecologic Oncology*, 2021, 160(2): 539-546.
- [26] Tian J, Han M, Song F, et al. Advances of HDAC inhibitors in tumor therapy: potential applications through immune modulation [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1576781.
- [27] McCaw TR, Goel N, Brooke DJ, et al. Class I histone deacetylase inhibition promotes CD8 T cell activation in ovarian cancer [J]. *Cancer Medicine*, 2021, 10(2): 709-717.
- [28] Booth L, Roberts JL, Poklepovic A, et al. Pemetrexed + Sildenafil, via autophagy-dependent HDAC downregulation, enhances the immunotherapy response of NSCLC cells [J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2017, 18(9): 705-714.
- [29] Blake MK, O'Connell P, Aldhamen YA. Fundamentals to therapeutics: Epigenetic modulation of CD8⁺ T Cell exhaustion in the tumor microenvironment [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 10: 1082195.
- [30] Valdez BC, Tsimberidou AM, Yuan B, et al. Synergistic cytotoxicity of histone deacetylase and poly-ADP ribose polymerase inhibitors and decitabine in breast and ovarian cancer cells: implications for novel therapeutic combinations [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(17): 9241.

(收稿日期:2025-09-19;修回日期:2026-01-26)

(本文编辑:侯晓林)