

## 基于抑癌基因和免疫功能探讨注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂与曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌患者的临床效果

吕英淑, 董睿, 石双颖, 于晶晶\*

邢台市第三医院 腺体外科, 河北 邢台 054000

**摘要:** **目的** 探讨注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂与靶向药物曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌患者的效果, 以及对患者抑癌基因和免疫功能的影响。**方法** 选取邢台市第三医院于2018年1月—2019年1月收治的124例HER-2阳性乳腺癌患者, 随机分为对照组和试验组, 每组62例。对照组患者接受紫杉醇注射液、卡铂联合曲妥珠单抗治疗, 试验组接受注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、卡铂联合曲妥珠单抗治疗, 共治疗6个周期, 随访12~40个月。比较两组患者治疗后的临床疗效、生存率、中位生存期、不良反应情况, 以及T淋巴细胞亚群、抑癌基因变化情况。**结果** 试验组完全缓解(CR)率显著高于对照组(41.94% vs 19.35%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>表达水平明显增加, 而CD8<sup>+</sup>表达水平无明显变化, 其中试验组治疗后的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>表达水平高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者病灶内抑癌基因*Bax*、*ARID1A*、*FasL*、*Caspase-3*、*PTEN* mRNA表达量均明显高于同组治疗前( $P < 0.05$ ); 治疗后试验组患者病灶内*Bax*、*ARID1A*、*FasL*、*Caspase-3*、*PTEN* mRNA表达量均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。试验组生存率显著高于对照组(45.16% vs 27.42%,  $P < 0.05$ ), 中位生存期长于对照组(33.25个月 vs 22.85个月,  $P < 0.05$ )。两组各不良反应分级发生情况无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂与靶向药物曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌的疗效显著, 可改善患者免疫功能, 上调抑癌基因表达, 提高生存率, 利于预后。

**关键词:** 注射用紫杉醇(白蛋白结合型); 卡铂; 曲妥珠单抗; 抑癌基因; 免疫功能; 人表皮生长因子受体-2; 乳腺癌

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)02-0408-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.024

## Effect of Paclitaxel for Injection (albumin binding type) combined with carboplatin and trastuzumab on HER-2 positive breast cancer patients based on tumor suppressor gene and immune function

LÜ Yingshu, DONG Rui, SHI Shuangying, YU Jingjing

Department of Gland Surgery, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

**Abstract: Objective** To explore the effect of Paclitaxel for Injection (albumin binding type) combined with carboplatin and trastuzumab on treatment of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) positive breast cancer patients and its effect on tumor suppressor genes and immune function. **Methods** A total of 124 patients with HER-2 positive breast cancer admitted to Xingtai Third Hospital from January 2018 to January 2019 were randomly divided into control group and experimental group, 62 cases in each group. Patients in control group were treated with Paclitaxel for Injection + carboplatin combined with trastuzumab, and patients in experimental group were treated with Paclitaxel for Injection (albumin binding type) and carboplatin combined with trastuzumab. Both groups were treated for 6 cycles and followed up for 12 to 40 months. The clinical efficacy, survival rate, median survival, adverse reactions, T lymphocyte subsets and tumor suppressor genes were compared between two groups. **Results** The complete remission (CR) rate of experimental group was higher than that of control group (41.94% vs 19.35%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the expression levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> in two groups were significantly increased, while the expression level of CD8<sup>+</sup> had no significant change. The expression levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> in experimental group after treatment were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the expression of tumor suppressor genes *Bax*, *ARID1A*, *FasL*, *Caspase-3* and *PTEN*

收稿日期: 2022-08-13

基金项目: 邢台市重点研发计划项目(2020ZC383)

第一作者: 吕英淑(1986—),女,本科学士,主管护师(副护士长),研究方向为乳腺癌的诊治。E-mail: lsy882@126.com

\*通信作者: 于晶晶(1980—),女,硕士生,主任医师,研究方向为乳腺癌的诊治。E-mail: yjjzxq@163.com

mRNA in the lesions of the two groups were significantly higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ). The mRNA expressions of *Bax*, *ARID1A*, *FasL*, *Caspase-3* and *PTEN* in lesions of experimental group were significantly higher than those of control group ( $P < 0.05$ ). The survival rate of the experimental group was higher than that of the control group (45.16% vs 27.42%,  $P < 0.05$ ), and the median survival time was longer than that of the control group (33.25 months vs 22.85 months,  $P < 0.05$ ). There were no statistical significance in the occurrence of each adverse reaction grade between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Paclitaxel for Injection (albumin binding type) combined with carboplatin and targeted drugs-trastuzumab has a significant curative effect in treatment of HER-2 positive breast cancer, which can improve the immune function of patients and up-regulate tumor suppressor genes, thereby improving survival rate and benefiting prognosis.

**Key words:** Paclitaxel for Injection (albumin binding type); carboplatin; trastuzumab; tumor suppressor gene; immune function; human epidermal growth factor receptor-2; breast cancer

乳腺癌是常见的恶性肿瘤,且发病人群逐渐年轻化,癌症早期症状缺乏明显特征,容易被忽视或漏诊,从而错过最佳治疗时期<sup>[1]</sup>。局部晚期的人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌患者,治疗相对棘手、生存时间短、病死率高<sup>[2]</sup>。目前,化疗、放疗以及靶向疗法是治疗中晚期癌症的主要手段,国际公认的化疗标准是以铂类药物为基础并联合使用其他化学药,但疗效欠佳,且副反应较为严重<sup>[3]</sup>。对于HER-2阳性晚期乳腺癌患者,临床上建议应用曲妥珠单抗+紫杉醇+卡铂联合方案治疗,可获得更高的临床缓解率<sup>[4]</sup>。紫杉醇溶解度极低,静脉注射给药时需要聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂以保证药物的溶解性和稳定性,但因此会增加过敏反应、外周神经毒性、骨髓抑制等不良反应风险<sup>[5]</sup>。紫杉醇(白蛋白结合型)通过将白蛋白与紫杉醇结合而形成纳米颗粒,可快速分布至癌组织,并更长时间停留,增加了癌组织富集程度,提高了对癌细胞的杀伤力。本研究探讨注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂与曲妥珠单抗方案治疗首诊HER-2阳性晚期乳腺癌患者的疗效,为临床HER-2阳性晚期乳腺癌的治疗及用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取邢台市第三医院于2018年1月—2019年1月收治的HER-2阳性乳腺癌患者。纳入标准:(1)于本院进行影像学、病理学检查确诊为乳腺癌;(2)免疫组织化学检查结果显示HER-2阳性(+++);(3)预计生存期>6个月,至少有1个可测量的病灶。排除标准:(1)免疫、神经、血液系统疾病,合并其他肿瘤;(2)严重心、肾、胃肠道功能障碍,骨髓功能不全;(3)入组前接受放疗、化疗、生物治疗;(4)机体一般情况较差,药物过敏,耐受性差;(5)妊娠、哺乳期妇女。患者入组前均签署知情同意书,且本研究

已获得本院伦理委员会批准(批号:临床审[2018]004)。

### 1.2 治疗方法

纳入124例HER-2阳性乳腺癌患者,随机分为对照组和试验组,每组62例。对照组患者接受溶剂型紫杉醇、卡铂联合曲妥珠单抗治疗:静脉滴注紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20058719,规格16.7 mL:100 mg,生产批号20171201、20180530、20181130)80 mg·m<sup>-2</sup>,每次化疗第1天给药,滴注时间不超过60 min,连续治疗21 d为1个周期,共治疗6个周期,每周期静脉滴注紫杉醇注射液前口服地塞米松7.5 mg预防过敏反应;静脉滴注卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020180,规格10 mL:100 mg,生产批号20171101、20180330、20181031),剂量为260 mg·m<sup>-2</sup>,第1、8、15天注射,28 d为1个周期,共6个周期;静脉滴注曲妥珠单抗[罗氏制药有限公司,国药准字J20180073,规格440 mg(20 mL),生产批号20170930、20180515、20181020]为3周方案,首次8 mg·kg<sup>-1</sup>,以后每3周6 mg·kg<sup>-1</sup>,滴注时间不超过90 min,共6个周期。

试验组患者接受注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、卡铂联合曲妥珠单抗治疗:静脉滴注注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20183044,规格100 mg,生产批号20171015、20180430、20181115),剂量为100 mg·m<sup>-2</sup>,滴注时间不超过30 min,连续治疗21 d为1个周期,共治疗6个周期;卡铂注射液及曲妥珠单抗用法及用量同对照组,共治疗6个周期。两组均在化疗过程中根据具体临床症状及时开展对症治疗,若出现疾病进展、无法耐受则终止化疗,6个周期化疗结束后均行改良根治术。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效判定** 参照最新实体肿瘤客观疗效评

定标准(RECIST)进行疗效评估<sup>[6]</sup>,评价标准主要分为疾病进展(PD)、病情稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR)。PD:靶病灶的长径之和增加20%以上,或出现1个及以上新病灶;SD:靶病灶长径之和增加≤20%,或靶病灶的长径之和缩小<30%;PR:靶病灶的长径之和缩小至少30%;CR:目标、非目标病灶全部消失。

客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数

**1.3.2 免疫功能指标检测** 患者入院第2天及疗程结束第2天采集清晨外周空腹静脉血,采用流式细胞仪检测CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>表达水平。

**1.3.3 抑癌基因mRNA表达量测定** 病理检测时以及治疗6个周期后在彩超引导下将一根小探针插入乳腺,用真空轻轻抽吸、切割和采集乳腺癌病灶组织,TRIzol试剂盒(Invitrogen公司)抽取组织中总RNA,并反转录成cDNA,使用PCR试剂盒进行PCR扩增,引物序列见表1。反应条件为90℃预变性60s,94℃变性15s,65℃退火30s,70℃延伸30s,连续循环40次。以GAPDH为内参因子,根据Bax、ARID1A、FasL、Caspase-3、PTEN mRNA与GAPDH的Ct值计算相对表达量,以2<sup>-ΔΔCt</sup>值表示基因相对表达量。

**1.3.4 随访** 以电话问诊、门诊的方式随访,随访

时间为12~40个月,中位随访时间为36个月,截止日期为2022年4月1日。总生存期是指从化疗开始起至死亡或末次随访止的时间间隔。

**1.3.5 不良反应观察** 统计治疗期间不良反应发生情况。根据美国国家癌症研究所不良反应事件通用术语标准3.0(NCI-CTC 3.0)<sup>[7]</sup>对不良反应严重程度进行分级,分为0~V级。

#### 1.4 统计学分析

所有数据均采用SPSS 19.0软件和t检验进行统计学分析,其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组患者基线资料

纳入124例HER-2阳性乳腺癌患者,随机分为对照组和试验组,每组62例,两组患者基线资料见表2,组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

#### 2.2 两组临床疗效比较

试验组CR、PR、SD分别为26例、16例、20例,对照组CR、PR、SD分别为12例、22例、28例,其中试验组CR率(41.94%)显著高于高于对照组(19.36%),差异显著( $P < 0.05$ ),见表3。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

基因	上游	下游
Bax	5'-GCCGAAATGTTTGCTGACG-3'	5'-CCGATCTCGAAGGAAGTCCA-3'
ARID1A	5'-GGATTGGTGGGGAGA-3'	5'-CCTCTGCTGTTGTCACAT-3'
FasL	5'-CCCCTCCAGGCACAGTTCTTC-3'	5'-GTACAGCCCAGTTTCATTGAT-3'
Caspase-3	5'-CGGAGCTCGACAACAACGAAACCTCCGTG-3'	5'-CGCGTCGACGGCCACCTTCCGGTTAACAC-3'
PTEN	5'-CGGAATTCGGATGTCCCGAAAGCAGG-3'	5'-CCGCTCGAGTCAGATGTTGAGCGG-3'
GAPDH	5'-ACCCACTCCTCCACCTTTG-3'	5'-CTCTTGTGCTCTTGCTGGG-3'

表2 两组患者基线资料比较

Table 2 Comparison of general information of patients between two groups

组别	n/例	年龄/岁	体质量指数/(kg·m <sup>-2</sup> )	肿瘤直径/cm	TNM分期/例			癌症类型/例	
					III A期	III B期	IV期	浸润性导管癌	浸润性小叶癌
对照	62	52.51±5.47	22.91±2.41	3.88±0.76	29	25	8	40	22
试验	62	51.72±5.23	23.52±2.27	3.72±0.73	32	24	6	38	24

表3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例(占比/%)	PR/例(占比/%)	SD/例(占比/%)	PD/例(占比/%)	ORR/%
对照	62	12(19.36)	22(35.48)	28(45.16)	0	54.84
试验	62	26(41.94)*	16(25.81)	20(32.25)	0	67.74

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.3 两组免疫功能指标比较

治疗前,两组患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>表达水平无显著差异( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>表达水平较本组治疗前明显增加( $P<0.05$ ),而 CD8<sup>+</sup>表达水平无明显变化,其中试验组治疗后的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>表达水平显著高于对照组( $P<0.05$ ),见表4。

### 2.4 两组抑癌基因表达水平比较

治疗后两组患者病灶内抑癌基因 *Bax*、*ARID1A*、*FasL*、*Caspase-3*、*PTEN* mRNA 表达量均明显高于同组治疗前( $P<0.05$ );治疗后试验组患者病灶内 *Bax*、*ARID1A*、*FasL*、*Caspase-3*、*PTEN* mRNA

表达量均明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表5。

### 2.5 两组患者生存情况比较

至随访结束,试验组患者生存率(45.16%)显著高于对照组(27.42%),试验组患者中位生存期(33.25个月)显著长于对照组(22.85个月),两组比较,差异均显著( $P<0.05$ ),见表6,两组患者生存曲线见图1。

### 2.6 两组不良反应情况

两组患者发生的主要不良反应有肝功能异常、血小板减少、中性粒细胞减少、胃肠道反应以及脱发,两组间各不良反应分级发生情况无统计学意义( $P>0.05$ ),见表7。

表4 两组免疫功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of immune function indexes between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	CD3 <sup>+</sup> /%		CD4 <sup>+</sup> /%		CD8 <sup>+</sup> /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	54.07±6.27	60.17±5.88 <sup>*</sup>	31.64±4.22	33.27±4.37 <sup>*</sup>	23.96±4.52	22.85±4.22
试验	62	54.34±5.36	64.63±6.37 <sup>#</sup>	32.77±4.43	36.73±4.78 <sup>#</sup>	23.46±4.67	22.95±4.32

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P<0.05$

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表5 两组抑癌基因表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of tumor suppressor gene expression between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	<i>ARID1A</i>		<i>Bax</i>		<i>FasL</i>		<i>Caspase-3</i>		<i>PTEN</i>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	0.65±0.38	1.05±0.27 <sup>*</sup>	0.56±0.38	1.13±0.28 <sup>*</sup>	0.76±0.38	1.24±0.32 <sup>*</sup>	0.81±0.38	1.27±0.31 <sup>*</sup>	0.64±0.38	0.95±0.22 <sup>*</sup>
试验	62	0.77±0.40	1.37±0.36 <sup>#</sup>	0.63±0.40	1.63±0.35 <sup>#</sup>	0.82±0.40	2.17±0.46 <sup>#</sup>	0.87±0.40	1.78±0.38 <sup>#</sup>	0.67±0.40	1.45±0.26 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P<0.05$

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表6 两组患者生存情况比较

Table 6 Comparison of survival of patients between two groups

组别	n/例	生存/例(占比/%)	中位生存期/月
对照	62	17(27.42)	22.85
试验	62	28(45.16) <sup>*</sup>	33.25 <sup>*</sup>

与对照组比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs control group

### 3 讨论

乳腺癌发病率与病死率均较高,其中30%的患者表现出 HER-2 基因过度扩增现象,从而活化 HER2 受体,诱导肿瘤细胞的增殖、分化、转移潜力,加重 HER2 阳性晚期乳腺癌病情进展,增加转移、复发风险,缩短生存期,预后较差<sup>[8]</sup>。目前,HER2 阳性晚期乳腺癌错过最佳手术时期,患者需先接受新辅

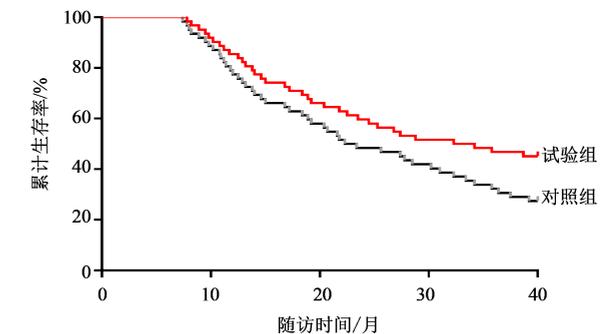


图1 两组患者生存曲线

Fig. 1 Survival curve of patients between two groups

助治疗以降低临床分期,从而提高手术切除率、乳房保留率,降低手术过程中肿瘤细胞扩散风险,并于术后给予放疗、靶向治疗改善预后<sup>[9]</sup>。以曲妥珠单抗为基础的靶向治疗联合化疗方案是临床常用的治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者的联用方案,其中紫

表7 两组不良反应比较

Table 7 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝功能异常/例		血小板减少/例		中性粒细胞减少/例		胃肠道反应/例		脱发/例	
		0~II级	III~IV级	0~II级	III~IV级	0~II级	III~IV级	0~II级	III~IV级	0~II级	III~IV级
对照	62	55	7	50	12	48	14	48	14	50	12
试验	62	58	4	53	9	52	10	51	11	47	15

杉醇、卡铂为化疗药物。由于紫杉醇水溶性极低,需要借助聚氧乙烯蓖麻油来溶解,从而保证紫杉醇易溶解的状态被注射于体内,并避免紫杉醇在血管中析出。但研究发现20%~40%的患者会因为注射溶剂而导致严重过敏反应,患者在给药前需预防性使用地塞米松、抗组胺药物等,同时静注前需将紫杉醇大量稀释,为保证疗效,完成一次紫杉醇注射需延长输注时间(3~24 h),降低了给药依从性<sup>[10]</sup>。

白蛋白结合型紫杉醇是借助于白蛋白纳米技术而制备的紫杉醇新型制剂,不含聚氧乙烯蓖麻油,避免预防性使用抗过敏药物,降低过敏反应风险,静脉滴注时间缩短,提高给药顺应性,且肿瘤靶向性更高,治疗效果也明显提高<sup>[11]</sup>。Untch等<sup>[12]</sup>通过对比白蛋白结合型紫杉醇、溶剂型紫杉醇在乳腺癌患者早期新辅助化疗中应用效果,结果发现白蛋白结合型紫杉醇治疗可获得更高的临床完全缓解率,并一定程度提高病理完全缓解率,同时并不会增加不良反应率。本研究中试验组HER-2阳性晚期乳腺癌患者采用曲妥珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+卡铂联合方案治疗,结果发现试验组CR率高于对照组( $P<0.05$ ),且随访12~40个月,试验组生存率、中位生存期高于或长于对照组( $P<0.05$ ),进一步证实联用白蛋白结合型紫杉醇具有更优的治疗效果。既往研究认为<sup>[13]</sup>,白蛋白结合型紫杉醇在提高疗效的同时,还能明显降低III~IV级中性粒细胞减少症、神经病变等不良反应发生率,而本研究中并未发现明显降低,可能为联合用药的其他药物也能引起以上不良反应,掩盖了白蛋白结合型紫杉醇低不良反应优点,故而与对照组患者采用溶剂型紫杉醇治疗的不良反应率相近。

在HER-2阳性肿瘤治疗的免疫机制中,适应性免疫应答系统会活化特异性T细胞,曲妥珠单抗与HER-2结合后,引发特异性免疫应答,介导抗原呈递以及T细胞趋化,诱导CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞表达,提高了患者免疫功能,减轻了化疗(紫杉醇、卡铂)所引起的免疫抑制<sup>[14]</sup>。董南等<sup>[15]</sup>研究也发现,老年HER-2阳性晚期乳腺癌患者接受多西他赛化疗联合曲妥珠单抗靶向治疗4个疗程后,明显改善了机

体细胞免疫功能(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞表达),结合本研究进一步表明曲妥珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+卡铂联合方案可明显改善患者免疫功能。抑癌基因的表达减少/缺失与乳腺癌细胞的异常增殖密切相关,其中*Bax*、*ARID1A*、*FasL*、*Caspase-3*均为细胞凋亡机制中的效应分子,可启动细胞凋亡途径,促细胞凋亡,*PTEN*通过阻断磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(*PI3K/Akt*)信号通路而减弱该通路介导的肿瘤细胞增殖效应<sup>[16-18]</sup>。梅林等<sup>[19]</sup>研究发现试验组患者接受化疗药物治疗后,其*Bax*、*ARID1A*、*FasL*等抑癌基因表达量以及抗肿瘤疗效明显高于对照组,表明上调抑癌基因的表达对于抗肿瘤具有重要意义。本研究发现,试验组患者病灶内*Bax*、*ARID1A*、*FasL*、*Caspase-3*、*PTEN* mRNA表达量均明显高于对照组( $P<0.05$ ),表明联用白蛋白结合型紫杉醇可有效上调抑癌基因的表达,从而诱导肿瘤细胞的凋亡,也从基因水平反映了试验组患者具有更优的治疗效果。

本研究表明,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)加卡铂联合靶向药物治疗HER-2阳性乳腺癌的疗效显著,可改善患者免疫功能,上调抑癌基因表达,提高患者生存率,延长中位生存期,利于预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 张雪,董晓平,管雅喆,等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 87-92.  
Zhang X, Dong X P, Guan Y Z, et al. Research progress on epidemiological trend and risk factors of female breast cancer [J]. Cancer Res Prev Treat, 2021, 48(1): 87-92.
- [2] Nagaraj G, Ma C X. Clinical challenges in the management of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A literature review [J]. Adv Ther, 2021, 38(1): 109-136.
- [3] 王涛,江泽飞. 精准指导下乳腺癌精确化疗管理[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(16): 1204-1206.  
Wang T, Jiang Z F. Accurate chemotherapy management of breast cancer under the guidance of precision [J]. Natl

- Med J China, 2018, 98(16): 1204-1206.
- [4] Gradishar W J, Anderson B O, Balassanian R, et al. NCCN guidelines insights: Breast cancer, version 1.2017 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 433-451.
- [5] 桑蝶, 周华, 宗红, 等. 白蛋白紫杉醇治疗晚期乳腺癌疗效和安全性的多中心真实世界研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(10): 1114-1121.
- Sang D, Zhou H, Zong H, et al. Multi-center real world study of the efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer [J]. Chin J Oncol, 2021, 43(10): 1114-1121.
- [6] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847.
- Zhang B L, Yue H Y. Brief introduction of response evaluation criteria in solid tumors [J]. Inter J Oncol, 2016, 43(11): 845-847.
- [7] 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.
- Gao W J, Liu Y Y, Yuan C R. International evaluation system for adverse events of chemotherapeutic drugs in cancer treatment:CTCAEv4.0[J].Cancer,2012,32(2):142-144.
- [8] Eberst L, Bailleux C, Bachelot T. Prevention of brain metastases in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(6): 555-560.
- [9] 蔡耿喜, 蔡子杰, 陈前军, 等. 乳腺癌新辅助化疗的现状与进展: 南方乳腺癌论坛主要议题与共识 [J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(11): 1309-1321.
- Cai G X, Cai Z J, Chen Q J, et al. Current status and development of chemotherapy of breast cancer: The main topics and agreements of China South Breast Cancer Symposium [J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(11): 1309-1321.
- [10] 张岭, 王珏, 陈锐, 等. 紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇在HER2阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2018, 38(6): 807-811.
- Zhang L, Wang J, Chen R, et al. Effect of paclitaxel combined with albumin on neoadjuvant chemotherapy of HER2-negative breast cancer [J]. Acta Univ Med Nanjing Nat Sci, 2018, 38(6): 807-811.
- [11] 曹慧, 王冰, 李芳颖, 等. 血清氨基酸对晚期乳腺癌白蛋白结合型紫杉醇化疗疗效预测价值分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(11): 896-902.
- Cao H, Wang B, Li F Y, et al. Predicting value of plasma amino acid for efficacy of nab-paclitaxel on advanced breast cancer [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2020, 27(11): 896-902.
- [12] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): A randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 345-356.
- [13] 王郁薇, 蒙龙, 刘箫. 基于美国FDA不良事件数据库的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)不良反应信号挖掘 [J]. 中国药房, 2021, 32(3): 328-333.
- Wang Y W, Meng L, Liu X. ADR signal mining of paclitaxel for injection (albumin-bound type) based on FDA adverse event database [J]. China Pharm, 2021, 32(3): 328-333.
- [14] 胡宏霞, 卞海林, 缪阳, 等. 曲妥珠单抗联合新辅助化疗对人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌患者血清人表皮生长因子受体2/neu及免疫功能的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(8): 1075-1077, 1081.
- Hu H X, Bian H L, Miao Y, et al. Effects of herceptin combined with neoadjuvant chemotherapy on serum HER2/neu and immune function for patients with HER2 positive breast cancer [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2018, 18(8): 1075-1077, 1081.
- [15] 董南. 吡咯替尼治疗老年HER-2阳性晚期乳腺癌的临床效果 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(3): 497-500.
- Dong N. Clinical effect of pyrrolidine in the treatment of elderly patients with HER-2 positive advanced breast cancer [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(3): 497-500.
- [16] Onder S, Fayda M, Karanlık H, et al. Loss of ARID1A expression is associated with poor prognosis in invasive micropapillary carcinomas of the breast: A clinicopathologic and immunohistochemical study with long-term survival analysis [J]. Breast J, 2017, 23(6): 638-646.
- [17] Azimian H, Dayyani M, Toossi M T B, et al. *Bax/Bcl-2* expression ratio in prediction of response to breast cancer radiotherapy [J]. Iran J Basic Med Sci, 2018, 21(3): 325-332.
- [18] Yang X, Zhong D N, Qin H, et al. Caspase-3 over-expression is associated with poor overall survival and clinicopathological parameters in breast cancer: A meta-analysis of 3091 cases [J]. Oncotarget, 2017, 9(9): 8629-8641.
- [19] 梅林, 许扬, 徐少华, 等. 卡培他滨治疗对HER-2阳性乳腺癌患者肿瘤标志物、抑癌基因表达及心肌损伤的影响 [J]. 川北医学院学报, 2020, 35(2): 317-320.
- Mei L, Xu Y, Xu S H, et al. Effects of capecitabine therapy on tumor markers, expression of tumor suppressor genes and myocardial injury in breast cancer patients with HER-2 positive [J]. J North Sichuan Med Coll, 2020, 35(2): 317-320.