

· 综述 ·

## 基于HER-2阳性乳腺癌治疗难点探讨中医药治疗特色及研究进展

李斐斐, 史有阳, 张洋, 杨小娟, 刘胜\*  
(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200030)

**[摘要]** 人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌因HER-2的过表达而具有高侵袭转移潜能,导致患者的不良预后。靶向HER-2治疗药物如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗的上市显著延长了患者的无病生存期(DFS)。然而,频发的多药耐药、肿瘤的复发转移及辅助治疗带来的心脏损伤、胃肠道不适等不良反应,仍然是HER-2阳性乳腺癌的治疗挑战。中医药对于乳腺癌的认识源远流长,在几千年的传承与创新发展中,已逐步形成具有中医药特色的规范化治疗体系,在乳腺癌治疗中表现出独特优势及显著疗效。中医药理论指导下的“辨证施治”“分期分型论治”“因人制宜”“根据癌毒邪气从化的不同脏腑论治”等治疗原则,与现代个体化精准治疗的理念不谋而合。该文基于HER-2阳性乳腺癌中存在的“多药耐药、肿瘤复发转移、心脏毒性、胃肠道不适”等治疗难点,从中医学对乳腺癌术后“扶正兼以祛邪、辨证施治”的基本治疗理念出发,梳理归纳中医药在“逆转HER-2阳性乳腺癌靶向药物的多药耐药、协同增效、抑制乳腺癌复发转移、延长患者无病生存期、改善患者预后、减轻辅助治疗所带来的不良反应、提高患者生活质量”等方面的治疗特色及研究进展,旨在为HER-2阳性乳腺癌的中医药治疗提供参考。

**[关键词]** 中医药; 人表皮生长因子-2(HER-2)阳性乳腺癌; 耐药; 复发转移; 不良反应

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)07-0237-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221725

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220621.0924.002.html>

**[网络出版日期]** 2022-06-21 18:19:18

### Characteristics and Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treatment of HER-2-Positive Breast Cancer: A Review

LI Feifei, SHI Youyang, ZHANG Yang, YANG Xiaojuan, LIU Sheng\*  
(Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China)

**[Abstract]** Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2)-positive breast cancer has higher predilection to metastasize and invade other organs, leading to poor prognosis. The anti-HER-2 drugs, such as trastuzumab, pertuzumab, and trastuzumab emtansinehas, can remarkably prolong the disease free survival (DFS) of patients. However, frequent multidrug resistance, tumor recurrence and metastasis, and adverse reactions such as cardiotoxicity and gastrointestinal discomfort caused by adjuvant therapy are still challenges for the treatment of HER-2-positive breast cancer. The understanding of breast cancer in traditional Chinese medicine (TCM) has a long history. In thousands of years of inheritance and innovation, a standardized treatment system with TCM characteristics has been gradually formed, which shows unique advantages and significant curative effects in breast cancer treatment. The treatment principles of "treatment based on syndrome differentiation",

**[收稿日期]** 2022-04-19

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81774308)

**[第一作者]** 李斐斐,在读博士,从事中医防治乳腺疾病研究,E-mail:lfeifeidwlbsm@126.com.

**[通信作者]** \*刘胜,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中医防治乳腺疾病研究,E-mail:lshtcm@163.com.

"treatment based on stages and types", "treatment according to individual conditions", and "treatment of different viscera and viscera based on the toxin and pathogen" are closely related to the precise treatment concept. In view of the challenges in the treatment of HER-2-positive breast cancer, such as multidrug resistance, tumor recurrence and metastasis, cardiotoxicity, and gastrointestinal discomfort, this paper summarizes the characteristics of TCM in reversing the multidrug resistance, inhibiting tumor recurrence and metastasis, prolonging DFS, improving prognosis, reducing adverse reactions caused by adjuvant therapy, and improving the quality of life after breast cancer surgery according to the principles of reinforcing healthy Qi and eliminating pathogen, and treatment based on syndrome differentiation. This article is expected to serve as a reference for TCM treatment of HER-2 positive breast cancer.

**[Keywords]** traditional Chinese medicine; human epidermal growth factor receptor -2 (HER-2)-positive breast cancer; drug resistance; recurrence and metastasis; adverse reactions

乳腺癌是女性发病首位的恶性肿瘤,人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌占比为15%~20%<sup>[1]</sup>,该亚型乳腺癌恶性程度较高、侵袭性较强<sup>[2]</sup>。目前,HER-2阳性乳腺癌辅助治疗主要为标准双靶联合化疗、内分泌治疗的新辅助治疗<sup>[3]</sup>及术后辅助治疗<sup>[4]</sup>。随着单克隆抗体类<sup>[5]</sup>、小分子酪氨酸激酶抑制剂<sup>[6]</sup>、及抗体-药物偶联类药物<sup>[7]</sup>的相继上市,HER-2乳腺癌患者的预后不断改善。然而,仍然有多药耐药<sup>[8]</sup>、复发转移<sup>[9]</sup>、心脏损伤<sup>[10]</sup>等事件的发生,成为当前HER-2阳性乳腺癌的治疗挑战。

随着中医药的蓬勃发展,在治疗HER-2阳性乳腺癌的临床及实验研究中取得了诸多成果。中医药在乳腺癌治疗中广泛应用<sup>[11]</sup>,多成分、多靶点的中医药治疗在促进乳腺癌细胞凋亡、抑制侵袭转移、调节免疫微环境、逆转多药耐药<sup>[12]</sup>、延长无病生存期<sup>[13]</sup>、减轻不良反应<sup>[14]</sup>、提高生活质量方面均有显著的疗效<sup>[15]</sup>。然而,目前尚缺乏关于中医药治疗HER-2阳性乳腺癌精准亚型系统完善的综述。因此,本文通过对HER-2阳性乳腺癌的治疗现状进行阐述,针对当前存在的治疗挑战及难点,在归纳探析中医药治疗HER-2阳性乳腺癌特色优势的基础上,系统总结近年来中医药治疗HER-2阳性乳腺癌的临床研究及基础研究,以期为治疗HER-2阳性乳腺癌提供参考依据。

## 1 HER-2阳性乳腺癌的治疗难点

**1.1 频发的多药耐药及肿瘤复发转移** 针对HER-2的靶向药物改善了乳腺癌患者的预后,但大多晚期HER-2阳性乳腺癌患者最终都会发展为耐药性和进展性疾病<sup>[16]</sup>。曲妥珠单抗作为首个抗HER-2的靶向药物,临床试验证实使用曲妥珠单抗可降低50%左右的复发率<sup>[17]</sup>,但因耐药而导致的治疗失败仍不可避免<sup>[18]</sup>。曲妥珠单抗的耐药性主要

与HER-2及其HER家族的表达异常、抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)功能受损、信号通路的异常活化等机制有关,如何将这基于曲妥珠单抗耐药的研究转化为临床方案,仍然难以捉摸<sup>[19]</sup>。

恩美曲妥珠单抗(T-DM1)作为HER-2阳性患者的二线治疗方案,也常因T-DM1结合缺陷、运输和微管动力学缺陷等机制产生获得性耐药<sup>[20]</sup>。除此之外,T-DM1与其他HER-2靶向药物的交叉耐药机制可能导致不可治愈的临床状况<sup>[21]</sup>。小分子酪氨酸激酶抑制剂同样存在着原发性及继发性耐药<sup>[22]</sup>,HER-2阳性乳腺癌晚期患者的多药耐药及无药可用状况频发<sup>[23]</sup>。因此,寻找多药耐药的逆转剂及抗肿瘤药物的增敏剂是晚期患者的迫切需求<sup>[24]</sup>。

耐药的发生无疑会随之带来肿瘤的复发转移。在HER-2阳性乳腺癌中,最易出现的转移部位为脑、骨、肝和肺转移<sup>[25]</sup>。其中,脑转移的患者中位生存期仅为2~25.3个月,转移引发的神经症状和并发症严重导致生活质量的下降<sup>[26]</sup>。据报道,约16%的转移性乳腺癌患者会发生脑转移<sup>[27]</sup>,且在不同亚型的发病率存在很大差异,HER-2阳性乳腺癌在脑转移中占比高达50%<sup>[28]</sup>。转移性HER-2阳性乳腺癌的治疗方案一直在不断探索中<sup>[29]</sup>。

**1.2 辅助治疗带来的心脏损伤、胃肠道不适等不良反应** 心脏损伤是HER-2阳性乳腺癌接受曲妥珠单抗靶向治疗的主要不良反应。MOJA等<sup>[30]</sup>纳入8项随机对照试验,通过对11 991例患者的回顾性分析,发现曲妥珠单抗可导致左室射血分数(LVEF)下降,增加充血性心力衰竭的发生。有研究纳入1 682例接受1年曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者,随访8年后发现,5.2%的患者因心脏损伤而停药,0.8%的患者出现严重充血性心力衰竭,4.1%的患者出现LVEF降低<sup>[31]</sup>。随访11年发现<sup>[32]</sup>,心脏相关的不良

事件发生率高达5.7%，曲妥珠单抗治疗引起的心脏相关不良事件影响患者的正常治疗<sup>[33]</sup>。

吡咯替尼常见的不良反应为腹泻，研究显示，与卡培他滨联用时腹泻总发生率为96.9%，其中3级腹泻发生率为15.4%<sup>[34]</sup>。拉帕替尼最常见的不良反应是手足综合征、腹泻和中性粒细胞计数减少，此外，拉帕替尼也可能导致心脏损伤<sup>[35]</sup>。奈拉替尼最常见的不良事件为恶心不适、腹泻，亦有少数患者出现皮肤相关的不良反应。综上，在辅助治疗带来生存获益的同时也引发了诸多不良反应，影响着患者的治疗步伐及生活质量<sup>[36]</sup>。

## 2 HER-2阳性乳腺癌的中医药治疗

### 2.1 中医药治疗的特色探析

**2.1.1 中医药治疗源流** 中医药对于乳腺癌的认识源远流长，属中医“乳岩”范畴，亦有“翻花奶”“乳石痈”“奶岩”之称。乳岩一词最早源于《妇人大全良方》：“若初起，内结小核，或如鳖、棋子，不赤不痛。积之岁月渐大，巉岩崩破如熟石榴，或内溃深洞，此属肝脾郁怒，气血亏损，名曰乳岩。”《中藏经·论痈疽疮肿》中提到“夫痈疡疮肿之所作也，皆五脏六腑，蓄毒不流则生矣，非独因营卫壅塞而发者也。”《外科正宗》阐述“忧郁伤肝，思虑伤脾，积想在心，所愿不得志者，致经络痞塞，聚结成核”。可见乳腺癌发病的内在原因是患者体内长期正气不足，发病病机为肝脾失调、七情内伤，为本虚标实之证，其病位主要在肝脾肾三脏<sup>[37]</sup>。先天正气不足加以情志或饮食因素伤及肝脾，则脏腑功能障碍，津液输布代谢异常，津聚为痰，阻滞气机，气不行血，形成瘀滞，癌毒郁而化热，炼血成瘀，最终痰瘀毒交互最终促进了乳腺癌的发展<sup>[38]</sup>。

**2.1.2 中医药治疗特色** 中医治疗乳腺癌的特色主要根于3个方面，①分期论治，以“扶正祛邪”及“辨证施治”为总则，根据患者“围手术期”“围化疗期”“围放疗期”及“抗复发转移期”外界干扰因素及体质变化的不同，围手术期以术前“活血化瘀、软坚散结”、术后“益气养血”为主；围放疗期以“养阴生津、疏肝健脾”为主；围化疗期以“补气益阴、健脾和胃止呕”为主；抗复发转移期以“扶正兼除余邪、化痰解毒散结”为主<sup>[39-40]</sup>。②根据分子分型论治，Luminal A/B型乳腺癌由于长周期的内分泌治疗，常兼见五心烦热、盗汗、腰膝酸痛等肾虚表现，宜“疏肝解郁，调补肝肾，滋阴降火”；HER-2阳性乳腺癌因曲妥珠单抗等靶向药物多引发心脏损伤，宜加以“益气复脉、养阴生津”之品；三阴性乳腺癌易出现

复发转移，治疗应该侧重“化痰祛瘀、解毒散结”之品<sup>[41-42]</sup>。③根据脏腑邪气从化的不同论治，肺转移以“从痰、从毒”论治；肝转移“从瘀、从毒”论治；骨转移“从虚、从寒”论治；脑转移患者多“从风、从痰、从毒”论治；总以“扶正祛邪”为则，以“补益脾肾”类药物为主，以“活血化瘀、消肿散结”类药物为辅<sup>[43]</sup>。现代药理学研究表明，扶正类中药主要作用机制在于抑制患者的免疫逃逸、调节免疫活性及细胞因子的分泌，从而增强机体的抗肿瘤能力；活血化瘀散结类中药中已报道的活性物质包括黄酮类、萜类和苯丙素类等化学成分<sup>[44-45]</sup>，可抑制血小板与肿瘤细胞间的黏附作用，降低肿瘤转移的发生风险<sup>[46]</sup>。

### 2.2 中医药治疗的研究进展

**2.2.1 逆转多药耐药** 曲妥珠单抗等靶向药物的耐药是HER-2阳性乳腺癌的治疗难点，相关研究的开展是中药逆转耐药研究的重要方向<sup>[47]</sup>。张双科等<sup>[48]</sup>发现益气解毒中药(人参、黄芪、茯苓、熟地黄、川芎、当归等)联合曲妥珠单抗治疗后，可改善免疫系统功能，下调多重耐药蛋白水平，为逆转多药耐药提供方向。以“温阳散结”组方的中药复方阳和化岩汤肠吸收液(鹿角霜、熟地黄、莪术、山慈菇、土贝片)联合曲妥珠单抗通过调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路提高SK-BR-3细胞对曲妥珠单抗的敏感性<sup>[49]</sup>。阳和化岩汤肠吸收液联合曲妥珠单抗能增强磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)表达，降低PI3K、p-Akt、血管内皮生长因子C(VEGFC)表达，提示温阳散结中药对曲妥珠单抗在HER-2阳性乳腺癌的治疗具有协同增效作用<sup>[50]</sup>。

**2.2.2 抑制复发转移** 《黄帝内经·素问·太阴阳明论篇》曰：“伤于风者，上先受之”，“高巅之上，唯风可到”。风性轻扬、上先受之，脑位于高巅之上，乳腺癌脑转移多因肝风内动，兼挟瘀血、痰浊、毒邪闭阻脑络而成，因此在治疗乳腺癌脑转移时多从风证辨治，并选取轻扬生升、升调阳气、上达巅顶的风药，如川芎、蜈蚣、全蝎等<sup>[51]</sup>。根据转移部位邪气从化的不同，骨转移常投以补骨脂、女贞子、杜仲等；肝转移常投以柴胡、八月札等；肺转移常以山慈菇、蜂房、莪术等药酌情加减<sup>[52]</sup>。

谷焕鹏等<sup>[53]</sup>通过实验表明，解毒化浊方(蛇六谷、怀牛膝、半枝莲、黄芪、白术、茯苓)可下调HER-2及PI3K/Akt信号通路相关蛋白的表达，促使乳腺癌细胞凋亡，以发挥抗肿瘤作用<sup>[54]</sup>。刘晓菲等<sup>[55]</sup>发现温阳散结中药阳和化岩汤(鹿角霜、熟地黄、肉桂、白芥子、莪术、山慈菇等)能够通过干预

PI3K/Akt通路,抑制VEGFC的表达并减少微淋巴管生成。桃红四物汤可以抑制HER-2阳性乳腺癌SK-BR-3细胞的上皮间质转化(EMT)过程,进而抑制乳腺癌转移<sup>[56]</sup>。扶正消瘤颗粒可促进SK-BR-3细胞凋亡,增加肿瘤放化疗敏感性,抑制细胞增殖,以防癌转移<sup>[57]</sup>。口服中药经验方乳癌术后方(党参、白术、茯苓、淫羊藿、石见穿、莪术等)可提高HER-2阳性乳腺癌患者的无病生存率<sup>[58]</sup>。

中药单药及有效组分对于HER-2阳性乳腺癌的抑癌研究亦有报道。蛇六谷下调PI3K/Akt通路抑制HER-2阳性乳腺癌细胞的迁移与侵袭<sup>[59]</sup>。蛇床子可调控原癌基因RAS家族成员K-RAS基因,通过下调RAS/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,抑制乳腺癌的恶性进展<sup>[60]</sup>。黑米花青素及飞燕草素可调节酪氨酸蛋白激酶(PTK)活性,抑制HER-2下游信号通路的激活,干预HER-2阳性乳腺癌的血管生成和转移。飞燕草素可通过抑制Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路来诱导细胞自噬<sup>[61]</sup>。飞燕草素通过阻断核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路来诱导MDA-MB-453和BT-474细胞DNA合成后期/有丝分裂期(G<sub>2</sub>/M期)周期阻滞和凋亡,从而发挥抗增殖作用<sup>[62]</sup>。

**2.2.3 缓解不良反应** 史文娴<sup>[63]</sup>发现逍遥散合开心散可防治曲妥珠单抗心脏损伤,提高LVEF,对肿瘤相关抑郁状态的相关症状具有良好的改善作用。以“扶正祛邪、益气活血、消瘀散结”为治疗原则的中药复方(黄芪、党参、灵芝、薏苡仁、山慈菇、莪术)联合曲妥珠单抗可使HER-2阳性乳腺癌患者的癌胚抗原(CEA)、糖类抗原153(CA153)水平控制在一定范围,并降低其皮肤瘙痒、胃肠道不适、肝功能损伤等不良反应的发生<sup>[64]</sup>。张洋等<sup>[65]</sup>发现加味生脉饮(人参、麦冬、五味子、黄芪、生地黄、炙甘草)可提高患者对赫赛汀所致心脏损伤的耐受力,抑制LVEF下降,预防心脏损伤事件发生。何娜娜等<sup>[66]</sup>发现通阳祛瘀中药(人参、黄芪、茯苓、熟地黄、葛根、川芎)治疗HER-2阳性乳腺癌可降低心肌肌钙蛋白(cTnI)、血液流变学指标水平、人心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)的水平,证实了中药辅助化疗有助于改善血液流变学指标,保护心脏功能。

以“调和气血、扶正固本、祛邪解毒”为治疗原则组方的芪术地灵合剂(生黄芪、炒白术、山药、茯苓、当归、熟地黄等)辅助治疗HER-2阳性乳腺癌可有效缓解倦怠乏力、精神萎靡症状,减少骨髓抑制、胃肠道反应的发生<sup>[67]</sup>。耿凤勇等<sup>[68]</sup>发现以“健脾益

肾、活血解毒、调摄冲任”治则组方的乳癌术后方可改善HER-2阳性乳腺癌患者术后的腰膝酸软、神疲乏力等症状。田绮俊<sup>[69]</sup>发现黄芪枳实汤(黄芪、枳实、何首乌、沙参、山楂、党参等)可稳定HER-2阳性乳腺癌患者CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平,提升乳腺癌患者生存质量。吴雪卿等<sup>[70]</sup>发现乳癌术后方(生黄芪、白术、仙灵脾等)可提高小鼠脾脏中T淋巴细胞CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,并可诱导IL-2、IL-12、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )的分泌。郑璘等<sup>[71]</sup>根据“阴阳平衡”理论以温经汤调节HER-2阳性乳腺癌术后患者的免疫紊乱情况,发现温经汤通过调节IL-17和程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1(PD-1/PD-L1)的分泌改善机体免疫功能,平衡肿瘤患者紊乱的免疫微环境。

### 3 总结与展望

HER-2阳性乳腺癌的治疗存在着药物耐药、易复发转移及靶向药物引发的心脏损伤不良反应等治疗难点。然而,目前中医药逆转耐药的研究多以体外为主,且多选取阿霉素耐药株MCF-7/ADM,可能与该细胞株为较成熟的耐药细胞株有关<sup>[72]</sup>。中药是通过多环节、多途径、多组分发挥协同作用的特点发挥抗肿瘤作用,具有“辨证施治”“分期分型论治”“因人制宜”等特色。个体化的精准治疗在中医理念中贯穿全程,在逆转耐药、协同增效减毒等方面均表现独有优势,为HER-2阳性乳腺癌的治疗提供有效的可选择方案。基于临床治疗难点,在已有的研究成果进行进一步的研究与探索,将会开发出中药的巨大潜力。

#### [参考文献]

- [1] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer [J]. Lancet, 2017, 389(10074): 1134-1150.
- [2] ZHAO Y, WANG X, HUANG Y, et al. Conversion of immunohistochemical markers and breast density are associated with pathological response and prognosis in very young breast cancer patients who fail to achieve a pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 5677-5690.
- [3] 党少华,徐敏,胡金月,等. HER-2阳性乳腺癌患者新辅助化疗联合曲妥珠单抗治疗的影响因素及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(15): 2620-2624.
- [4] 王朝斌,王殊. 激素受体阳性、HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗选择[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(11): 1248-1252.

- [ 5 ] 张雪娣,牛红卫,张秀娟. 曲妥珠单抗联合新辅助化疗治疗HER-2阳性乳腺癌的临床效果分析[J]. 包头医学院学报, 2020, 36(3): 23-25.
- [ 6 ] 陈怡萌,徐兵河. HER-2阳性乳腺癌酪氨酸激酶抑制剂治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(3): 265-271.
- [ 7 ] 王阳,屈翔. HER-2阳性乳腺癌靶向治疗进展[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(11): 1304-1308.
- [ 8 ] 姜聪,张世园,黄元夕. HER-2阳性乳腺癌免疫治疗药物的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(1): 77-83.
- [ 9 ] WONG H, LEUNG R, KWONG A, et al. Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2 + metastatic breast cancer [J]. *Oncologist*, 2011, 16(11): 1535-1546.
- [10] 曾化桂,欧阳取长. HER-2阳性乳腺癌抗HER-2药物治疗的心脏毒性研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(4): 362-368.
- [11] 马云飞,孙旭,念家云,等. 乳腺癌中医证候研究进展与思考[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3495-3497.
- [12] 程国荣. 中药逆转肿瘤多药耐药及侵袭转移作用机制研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学: 2021.
- [13] 李璇,刘宇飞,樊英怡,等. 中药干预与乳腺癌生存获益相关性系统评价[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(10): 1922-1926.
- [14] 刘苗苗,时光喜,宋立,等. 中药减轻乳腺癌术后化疗相关恶心呕吐的Meta分析[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(10): 1086-1094.
- [15] 庞国鑫,姜大庆. 中药单体抗乳腺癌作用机制研究进展[J/OL]. 实用中医内科杂志, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20220307.1224.006.html>.
- [16] JANISZEWSKA M, STEIN S, METZGER O, et al. The impact of tumor epithelial and microenvironmental heterogeneity on treatment [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(11): 147617.
- [17] 赵玉荣,吴如孟,马雪曼. 中药复方基于PI3K/Akt信号通路治疗乳腺癌的研究进展[J]. 中外医学研究, 2022, 20(2): 181-184.
- [18] 黄莱,李信刚,陈晓艳,等. EHD2与HER-2阳性乳腺癌细胞曲妥珠单抗敏感性的关系及作用机制[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(6): 686-692.
- [19] YANG T, FU Z, ZHANG Y, et al. Serum proteomics analysis of candidate predictive biomarker panel for the diagnosis of trastuzumab-based therapy resistant breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110465.
- [20] COLLINS D M, BOSSENMAIER B, KOLLMORGEN G, et al. Acquired resistance to antibody-drug conjugates[J]. *Cancers*, 2019, 11(3): 394.
- [21] WANG L, WANG Q, XU P, et al. YES1 amplification confers trastuzumab-emtansine (T-DM1) resistance in HER2-positive cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(6): 1000-1011.
- [22] X Y, ID O, D W, et al. Tyrosine kinase inhibitors in the combination therapy of HER2 positive breast[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820962140.
- [23] REXER B N, ARTEAGA C L. Intrinsic and acquired resistance to HER2-targeted therapies in HER2 gene-amplified breast cancer: Mechanisms and clinical implications [J]. *Crit Rev Oncog*, 2012, 17(1): 1-16.
- [24] 王俊敏,王慧杰,孙彦君,等. 逆转肿瘤细胞多药耐药活性的天然产物研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(4): 879-883.
- [25] KENNECKE H, YERUSHALMI R, WOODS R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3271-3277.
- [26] LI X, ZHANG X, LIU J, et al. Prognostic factors and survival according to tumour subtype in women presenting with breast cancer bone metastases at initial diagnosis: A SEER-based study [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1102.
- [27] LEONE J P, LIN N U. Systemic therapy of central nervous system metastases of breast cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(6): 49.
- [28] PESTALOZZI BC, HOLMES E, DE AZAMBUJA E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: A retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01)[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3): 244-248.
- [29] NADER-MARTA G, MARTINS-BRANCO D, DE AZAMBUJA E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1): 100343.
- [30] MOJA L, TAGLIABUE L, BALDUZZI S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer[J]. *Ochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(4): CD006243.
- [31] ED A, MJ P, DJ V V, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01) [J]. *J Clin*

- Oncol, 2014, 32(20): 2159-2165.
- [32] CAMERON D, PICCART-GEBHART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1195-1205.
- [33] TARANTINI L, CIOFFI G, GORI S, et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer [J]. J Card Fail, 2012, 18(2): 113-119.
- [34] 谭玲珍, 许志亮, 李靖, 等. 吡咯替尼治疗HER-2阳性乳腺癌研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(8): 792-794.
- [35] HAMID R N, AHN C S, HUANG W W. Adverse cutaneous effects of neratinib [J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(5): 487-488.
- [36] CHOI H D, CHANG M J. Cardiac toxicities of lapatinib in patients with breast cancer and other HER2-positive cancers: A Meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 166(3): 927-936.
- [37] 杨小霞, 姜毅. 中医治疗乳腺癌的研究进展[J]. 现代临床医学, 2022, 48(1): 59-61.
- [38] 刘益铭, 李秋华, 梁丽喆, 等. 乳腺癌痰瘀互结的病理、病机及治疗[J]. 世界中医药, 2021, 16(21): 3127-3130.
- [39] 伍睿昕, 董昌盛. 中医分期辨证治疗乳腺癌研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(18): 139-142.
- [40] 陈前军, 裴晓华. 早期乳腺癌中医辨证内治专家共识[J]. 现代中医临床, 2020, 27(3): 5-8.
- [41] 常磊, 卢雯平. 基于数据挖掘探讨精准医学指导下乳腺癌分型论治的中医临床规律[J]. 中国医药, 2022, 17(3): 340-344.
- [42] 王慧杰, 王朝霞, 万冬桂, 等. 乳腺癌分子分型指导下的中医治疗思路与方法[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4): 480-483.
- [43] 董梦婷, 李春阳, 江科, 等. 真实世界顾氏外科中医药治疗乳腺癌用药规律[J]. 河南中医, 2022, 42(3): 413-417.
- [44] 董敏, 吕娜娜, 范方田. 益气扶正中药影响免疫系统的新进展[J]. 江苏科技信息, 2016(16): 76-78.
- [45] 莫琼, 郝二伟, 覃文慧, 等. 平性活血化瘀中药物质基础与药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 205-216.
- [46] 陶倩倩, 张雷, 杜晓鹏, 等. 血小板介导的肿瘤微环境调控: 活血化瘀中药的新靶点[J]. 中南药学, 2021, 19(6): 1212-1218.
- [47] 时百玲, 张玉柱, 周悦, 等. 中药逆转乳腺癌多药耐药的研究概况及展望[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(1): 88-93.
- [48] 张双科, 任明慧, 王伟. 益气解毒中药联合靶向药物治疗Her-2阳性晚期乳腺癌疗效及对免疫功能和多重耐药相关蛋白水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(26): 2878-2881.
- [49] 王楠, 刘晓菲, 张洋, 等. 阳和化岩汤对HER-2高表达型乳腺癌细胞PI3K/Akt通路HER-2, PI3K, p-Akt表达的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 98-104.
- [50] 张洋, 刘晓菲, 王楠, 等. 阳和化岩汤联合曲妥珠对HER-2高表达型乳腺癌细胞PTEN-PI3K/Akt通路及VEGFC的影响研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(6): 79-82.
- [51] 邱瑞瑾. 中医辨证治疗HER-2阳性乳腺癌的前瞻性队列研究[D]. 北京: 中国中医科学院: 2013.
- [52] 杨瑞, 史有阳, 张洋, 等. 基于“从化学说”浅析乳腺癌复发转移的证治规律[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 187-189.
- [53] 谷焕鹏, 胡升芳. 解毒化浊方诱导HER-2阳性乳腺癌SK-BR-3细胞凋亡的研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(8): 631-633, 638, 720.
- [54] 胡升芳, 谷焕鹏, 凌云, 等. 解毒化浊方对HER-2阳性乳腺癌细胞PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(3): 77-80.
- [55] 刘晓菲, 李静蔚, 孙庆颖, 等. 阳和化岩汤对HER-2高表达型裸鼠荷瘤模型微淋巴管生成及PI3K/Akt交互调控通路的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(1): 51-56.
- [56] JIANG H, LI M, DU K, et al. Traditional Chinese Medicine for adjuvant treatment of breast cancer: Taohong Siwu decoction [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 129.
- [57] 田欢, 岳双冰, 张广路, 等. 探讨扶正消瘤颗粒对HER-2阳性乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(5): 98-100.
- [58] 邢佳莉, 刘胜, 唐新, 等. 乳癌术后方加减治疗HER-2过表达乳腺癌的回顾性分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(4): 112-120.
- [59] HLA B, MCC D, ZY B, et al. Amorphophalli Rhizoma inhibits breast cancer growth, proliferation, migration [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 286: 114926.
- [60] 关灵, 郑锐年, 劳乔聪. 蛇床子对HER-2阳性乳腺癌的作用及K-Ras的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(3): 126-131.
- [61] 陈静瑶, 周杰, 李飞, 等. 飞燕草素通过AKT/mTOR通路诱导HER-2<sup>+</sup>乳腺癌细胞自噬[J]. 中南大学学报: 医学版, 2017, 42(3): 264-270.

- [62] 吴嵩林, 韩彬, 彭佳媛, 等. 飞燕草素对 HER-2 阳性乳腺癌的抑制效应及分子机制研究[J]. 天津医药, 2018, 46(9): 910-915, 1033.
- [63] 史文娴. 逍遥散合开心散防治 HER-2 阳性乳腺癌肿瘤相关抑郁状态疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学: 2021.
- [64] 徐国森. 中药汤剂联合曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2021, 44(1): 105-106.
- [65] 张洋, 刘晓菲, 朱晴, 等. 加味生脉饮对 HER-2 阳性乳腺癌赫赛汀所致心脏毒性防治作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(24): 2640-2643, 2683.
- [66] 何娜娜, 王巧琳, 陈音. 通阳祛瘀中药辅助化疗方案治疗 Her-2 阳性乳腺癌的临床效果[J]. 中国医药导报, 2017, 14(25): 89-93.
- [67] 潘新平. 芪术地灵合剂辅助治疗术后 HER-2 阳性乳腺癌的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(4): 543-544.
- [68] 耿凤勇, 郑颖慧, 王永辉, 等. 中药方剂(乳癌术后方)治疗术后 HER-2 阳性型乳腺癌 90 例临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6): 908-911.
- [69] 田绮俊. 黄芪枳实汤对乳腺癌患者 HER-2 及 QOL 评分的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(6): 145-147.
- [70] 吴雪卿, 万华, 李欣荣, 等. 乳癌术后方对 HER2/neu 转基因小鼠乳腺癌发生中免疫应答的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(7): 717-719, 756.
- [71] 郑璠, 傅春燕, 陈述政. 温经汤调节 HER-2 阳性乳腺癌术后患者阴阳平衡及对 PD-1/PD-L1 的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(2): 122-125.
- [72] 董静凝, 龙凤. 中药逆转乳腺癌耐药的研究现状探讨[J]. 世界复合医学, 2020, 6(12): 196-198.

[责任编辑 张丰丰]

·书讯·

## 超声诊断甲状腺占位性病变的临床应用探讨 ——评《甲状腺超声进阶解读》

针对甲状腺占位性病变,病理学诊断方法是临床用来鉴别和诊断甲状腺占位性病变的常用方法,但该方法对患者造成的创伤较大,且对于耐受性较差的患者,很难有效实施。因此,如何提高甲状腺占位性病变的诊断效果,一直是临床医师们研究的重点。近年来,随着医学影像技术的快速发展,甲状腺占位性病变的发现越来越多,但临床医生区分良恶性较困难,正确区分甲状腺占位性病变性质,对于患者的诊疗方式的改进及预后评估,超声在临床工作中扮演了重要的角色。

《甲状腺超声进阶解读》由亚历山大·N·森查主编,辽宁科学技术出版社2021年6月出版。本书主要涵盖了现代甲状腺超声中使用的所有技术,从常规的多普勒成像到弹性成像及对比增强超声,着重于实际应用,并详细分析了他们的诊断价值和局限性。借助数百张高质量图像,描述了正常甲状腺和多种甲状腺疾病和病症的特征性超声检查结果。深入讨论了弥漫性改变和甲状腺病变,并密切关注早期发现和鉴别诊断的重要方面。该书最后总结了甲状腺超声检查的主要挑战和常见问题。本文结合有关甲状腺超声诊断的相关知识,甲状腺占位性病变是甲状腺疾病囊实性结节的统称,有囊性、实性和囊实性三种类型,可能是甲状腺结节、甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿,这些都属于良性的病变。目前,甲状腺占位性病变的发生率显著增加,大多数学者认为,其发生与生活方式、饮食结构、精神、感染、环境、遗传、免疫等有着极为密切的联系,而根本原因是甲状腺内分泌系统出现异常。甲状腺占位性病变包括甲状腺癌、甲状腺结节等,如病变属良性病变,不会对患者造成较大伤害。据不完全统计,约5%的甲状腺占位性病变患者为恶性肿瘤。甲状腺占位性病变的诊断,手术病理是现阶段甲状腺占位性病变临床诊断的金标准,但存在创伤性、诊断成本高、手术复杂等缺点,诊断甲状腺疾病主要以无创影像学检查项目,有常规超声、同位素,CT与MRI等。MRI、CT及彩超等均为当前临床诊断甲状腺占位性病变的主要手段,其中彩超检查具有可重复性、无放射性、操作简单、普及率高等优点,现已成为甲状腺疾病的主要诊断方法。彩超检查可以更加详细地提供病灶内部及周边病灶的血流信号,明确病灶的部位、大小、信号等,为疾病的良性、恶性鉴别提供科学的参考依据。正常甲状腺声像图,横切面皮肤呈强回声带,皮下脂肪,浅筋膜包括颈部肌群为低回声,甲状腺呈蝶形分左右两叶,中央由峡部相连,纵切面甲状腺位置呈倒八字形,每一侧叶为圆锥形成或马蹄形,上尖下圆。良性病变,病灶中心部位,血流相对较少,病灶回声均匀并呈规则形状分布。恶性病变,病灶边界形状不规则,病灶处回声不均匀,钙化较少,血液分布病灶中心,淋巴结可有转移。淋巴结纵横比 $\geq 1$ ,具备恶性血流超声特征。彩超的优点可显示血流的运行方向、有利于辨别动脉和静脉、有利于识别血管病变和非血管病变、有利于了解血管的性质、能可靠地发现分流和返流、超声设备易于移动,对于行动不便的患者可在床边进行诊断,可多次重复检查。彩超在甲状腺占位性病变诊断中准确率,灵敏度以及特异度均较高。超声弹性成像技术是超声检查的新技术,可以对所检查组织进行量化,间接反映病变组织的增值能力,有助于甲状腺良恶性病灶的鉴别诊断,生物组织软硬度及其分子组成、组织结构有一定关系,组织有病变时,超声弹性成像可提供病变组织软硬度的信息,应变弹性成像图像具有直观的特点,可提供客观的评价指标。

《甲状腺超声进阶解读》超声可用于甲状腺占位病变初步判断的方法,甲状腺恶性病灶超声成像特征显著,常规超声判断准确率较高,应用常规超声可减少不必要的穿刺活检与手术治疗,而且无辐射,具有较高的甲状腺占位性病变诊断准确率、灵敏度、特异度,分型检出率高,实用性强,具有一定的临床应用价值,可在当前临床中进行大范围推广应用。

(作者曹骅睿,湖州市南浔区双林人民医院,浙江湖州 313012)