

• 论 著 •

血清 miR-130a 预测 Her2 阳性转移性乳腺癌患者化疗心脏毒性的临床价值

齐幸愉, 马超[△], 齐永婧

河北中医学院第二附属医院/河北省第七人民医院肿瘤科, 河北定州 073000

摘要:目的 分析血清 miR-130a 与人表皮生长因子受体 2 阳性(Her2+)转移性乳腺癌患者化疗心脏毒性的关系。方法 纳入该院 2019 年 7 月至 2021 年 9 月 168 例 Her2+转移性乳腺癌患者作为研究对象,均接受紫杉醇+曲妥珠单抗化疗方案。采用实时荧光定量 PCR 检测曲妥珠单抗治疗前(基线)血清 miR-130a 水平。观察随访治疗开始后不良反应的发生情况,并记录治疗失败时间(TTF),采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-130a 水平预测乳腺癌患者化疗心脏毒性的价值。结果 基线血清 miR-130a 表达水平与 N 分期、左室射血分数(LVEF)有关($P<0.05$)。血清 miR-130a 高水平组患者的 TTF 明显短于低水平组($P<0.05$)。心脏毒性组患者基线血清 miR-130a 水平显著高于非心脏毒性组($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,基线血清 miR-130a 水平预测乳腺癌患者化疗发生心脏毒性的曲线下面积为 0.733(95%CI:0.657~0.809)。结论 基线血清 miR-130a 水平与 Her2+转移性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗化疗后心脏毒性风险相关,可作为早期亚临床心功能不全的预测因子。

关键词:miR-130a; 人表皮生长因子受体 2; 乳腺癌; 心脏毒性; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.023

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2023)09-1135-06

文献标志码:A

Clinical value of serum miR-130a in predicting cardiotoxicity of chemotherapy in patients with Her2+ metastatic breast cancer

QI Xingyu, MA Chao[△], QI Yongjing

Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine/Hebei Seventh People's Hospital, Dingzhou, Hebei 073000, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum miR-130a and cardiotoxicity of chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive (Her2+) metastatic breast cancer patients. **Methods** A total of 168 patients with Her2+ metastatic breast cancer from July 2019 to September 2021 were included in the study, all of whom received paclitaxel combined with trastuzumab chemotherapy regimen. Real-time quantitative PCR was used to detect serum miR-130a level before trastuzumab treatment (baseline). Meanwhile, the occurrence of adverse reactions after the start of follow-up was observed, and the time to treatment failure (TTF) was recorded. In addition, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum miR-130a level in predicting cardiotoxicity of chemotherapy in breast cancer patients. **Results** The baseline serum miR-130a expression level was correlated with N staging, left ventricular ejection fraction (LVEF) with significant differences ($P<0.05$). The TTF of patients with high serum miR-130a level was significantly shorter than that of patients with low serum miR-130a level ($P<0.05$). The baseline serum miR-130a level in cardiotoxic group was significantly higher than that in non-cardiotoxic group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of baseline serum miR-130a level predicting cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy was 0.733 (95%CI: 0.657-0.809). **Conclusion** Baseline serum miR-130a levels are associated with the risk of cardiotoxicity after trastuzumab chemotherapy in patients with Her2+ metastatic breast cancer, and it could be used as a predictor of early subclinical cardiac dysfunction.

作者简介: 齐幸愉, 女, 医师, 主要从事乳腺癌、肺癌、食管癌等疾病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: 187294701@qq.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230320.0934.002.html> (2023-03-21)

Key words: miR-130a; human epidermal growth factor receptor 2; breast cancer; cardiotoxicity; prognosis

人表皮生长因子受体 2 阳性(Her2+)乳腺癌占所有乳腺癌亚型的 20%~25%^[1-2]。目前,Her2+转移性乳腺癌治疗主要是化疗结合 Her2 的靶向治疗。曲妥珠单抗 2002 年以来已被公认为 Her2+乳腺癌的标准治疗药物,其可以明显改善患者的生存及预后,但在治疗过程中产生的心脏毒性仍然较为常见^[3-4]。在临床实践中,确定接受曲妥珠单抗治疗的患者是否存在早期亚临床心功能不全至关重要。然而,目前可帮助预测化疗引起的早期亚临床心脏改变的可靠生物标志物较少。微小 RNA(miRNA)作为一类小的非编码 RNA 分子,在 RNA 沉默和基因表达的转录后调节中发挥作用,可参与多种疾病的病理过程^[5]。有研究证实,miR-130a 在乳腺癌中异常表达^[6];蛋白质组学分析表明,miR-130a 的分子靶点与纤维化心脏表型相关^[7]。因此,miR-130a 可能作为心脏纤维化的生物标志物和潜在的治疗靶点。基于此,本研究分析血清 miR-130a 是否可作为预测 Her2+转移性乳腺癌曲妥珠单抗化疗所致心脏毒性的潜在生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2019 年 7 月至 2021 年 9 月,连续纳入该院 168 例 Her2+ 转移性乳腺癌患者,年龄 29~84 岁,中位年龄 56 岁,其中远处转移(淋巴结)102 例(60.71%)。所有受试者均通过书面知情同意书。该研究得到本院伦理审查委员会的批准(审批号:2014-1136)。纳入标准:(1)年龄≥18 年;(2)不能进行根治性切除的转移性乳腺癌,根据世界卫生组织(WHO)分类,由两位病理学家独立确诊为局部浸润性乳腺癌(T₂₋₄ 期或 N₁₋₃ 期),以免免疫组化染色(3+)或根据原发肿瘤和(或)转移部位的局部评估通过原位杂交证实为 Her2+;(3)根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 版^[8],所有患者至少有一个可测量的病变和(或)不可测量的疾病可评估,且计划行紫杉醇+曲妥珠单抗辅助化疗;(4)中枢神经系统转移患者如果接受无抗 Her2 的局部治疗后至少稳定 3 个月;(5)东部肿瘤合作组(ECOG)评分≤2 分,预期寿命≥12 周,左室射血分数(LVEF)≥50%;(6)之前未接受过全身治疗或抗 Her2 靶向治疗。排除标准:(1)存在心功能不全、缺血性心脏病、瓣膜性心脏病、严重肾功能不全或肝功能不全患者;(2)已知的对曲妥珠单抗治疗不耐受患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者接受每周 80 mg/m² 的紫杉醇(wPAC)联合曲妥珠单抗(负荷剂量为 4 mg/kg,然后维持剂量为 2 mg/kg)方案。治疗 6 个周期后,服用曲妥珠单抗 6 mg/kg,每 3 周 1 次,直至因肿瘤进展或其他原因停药。在曲妥珠单抗治疗的第一年对患者进行研究,自联合化疗 6 个周期开始,每 3 个月通过计算机断层扫描进行影像性肿瘤评估。采用超声心动图来测量局部病变(乳腺、胸壁和皮肤)和区域淋巴结转移。

1.2.2 疗效评估 根据 RECIST v1.1 标准评估化疗疗效。总有效率(ORR)定义为患者达到完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的比例。临床受益率(CBR)定义为 CR、PR 和病情稳定(SD)持续时间超过 6 个月的患者比例。治疗失败时间(TTF)定义为从紫杉醇治疗开始到疾病进展或因不良事件停止治疗的时间间隔,用作紫杉醇疗效的替代指标。

1.2.3 血清 miR-130a 水平检测 治疗开始后,对所有患者进行为期 15 个月的强化定期随访。于治疗前(基线)采集外周血,用肝素进行预处理,离心获得血清,并通过实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测血清 miR-130a 相对表达水平。使用 QIAamp RNA 血液 Mini 试剂盒(德国 Qiagen)从新鲜血清中提取总 RNA。采用紫外分光光度法检测 RNA 浓度,琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 的纯度等。取 RNA(2 μg)通过 M-MuLV 逆转录酶(美国 Promega)逆转录为 cDNA。血清 miR-130a 的相对表达通过 Power SYBR Green PCR Master Mix kit(美国 Applied Biosystems 公司)进行定量。以 U6 为 miR-130a 的内参。引物均由上海通用生物技术有限公司生产。以 miR-130a 相对表达水平的中值为分界点,将患者分为高表达组和低表达组。

1.3 随访 所有患者均需在基线检查时及此后每 3 个月测量 1 次 LVEF。主要终点是曲妥珠单抗诱导的心脏毒性(TIC)发生。TIC 定义:在任何计划的随访时间点 LVEF<45%,或者较基线值相对下降≥10%^[9-10]和(或)患者住院治疗过程中发生任何心脏事件,包括心房颤动、不稳定心绞痛、急性冠状动脉综合征和症状性心力衰竭。本研究中只有 1 例患者发生心房颤动,因此没有进一步针对心脏毒性的严重程度进行分层。根据不良事件通用术语标准(CTCAE)4.0 对其他不良事件进行分级。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,不服从正态分布的计量资料以 M(P₂₅, P₇₅)

描述,采用非参数检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-130a 预测乳腺癌患者化疗发生心脏毒性价值。采用单因素及多因素 Logistic 回归模型分析影响乳腺癌患者化疗发生心脏毒性的临床因素。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线对中位生存时间进行 Log-rank χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线血清 miR-130a 与临床病理特征的关系 乳腺癌患者基线血清 miR-130a 水平为 1.96 (1.19,2.96)。根据乳腺癌患者基线血清 miR-130a 水平中位值(1.96),将血清 miR-130a 水平 ≤ 1.96 的患者纳入低水平组($n=84$),miR-130a 水平 >1.96 的患者纳入高水平组($n=84$)。经分析,基线血清 miR-130a 水平与 N 分期、LVEF 相关。见表 1。

表 1 血清 miR-130a 水平与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	<i>n</i>	低水平组 (<i>n</i> =84)	高水平组 (<i>n</i> =84)	χ^2	<i>P</i>
年龄				0.664	0.415
≤ 60 岁	111	53(63.10)	58(69.05)		
>60 岁	57	31(36.90)	26(30.95)		
T 分期				2.303	0.219
T ₂ 期	143	68(80.95)	75(89.29)		
T _{3~4} 期	25	16(19.05)	9(10.71)		
N 分期				10.291	0.001
N ₁ 期	42	30(35.71)	12(14.29)		
N _{2~3} 期	126	54(64.29)	72(85.71)		
LVEF				8.137	0.004
$\leq 60\%$	51	17(20.24)	34(40.48)		
$>60\%$	117	67(79.76)	50(59.52)		
Ki67 表达				0.381	0.537
$\leq 40\%$	84	40(47.62)	44(52.38)		
$>40\%$	84	44(52.38)	40(47.62)		

2.2 血清 miR-130a 水平与临床疗效的关系 168 例患者平均随访时间为 11.8 个月。血清 miR-130a 低水平组与高水平组的 ORR 分别为 38.10% 和 39.29%,CBR 分别为 80.95%和 78.57%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,血清 miR-130a 高水平组患者 TTF 明显短于低水平组[6.75(3.85,10.50)个月 *vs.* 9.30(3.60,16.35)个月],差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.3 血清 miR-130a 水平与化疗不良反应的关系 随访期间,79 例(47.02%)患者发生心脏毒性,26 例 LVEF $<45\%$,53 例 LVEF 较基线值降低 $\geq 10\%$ 。

基线血清 miR-130a 表达升高与随访期间出现心脏毒性相关($P=0.001$),与其他不良反应无显著相关性($P>0.05$)。见表 2。

表 2 基线血清水平与化疗不良反应的关系[n(%)]

指标	<i>n</i>	低水平组 (<i>n</i> =84)	高水平组 (<i>n</i> =84)	χ^2	<i>P</i>
ALT/AST/ALP 相对升高				1.325	0.250
否	55	31(36.90)	24(28.57)		
是	113	53(63.10)	60(71.43)		
贫血				2.613	0.106
否	41	16(19.05)	25(29.76)		
是	127	68(80.95)	59(70.24)		
周围神经病变				0.964	0.326
否	56	31(36.90)	25(29.76)		
是	112	53(63.10)	59(70.24)		
消化系统反应				0.908	0.341
否	20	12(14.29)	8(9.52)		
是	148	72(85.71)	76(90.48)		
脱发				0.044	0.834
否	27	13(15.48)	14(16.67)		
是	141	71(84.52)	70(83.33)		
心脏毒性				10.541	0.001
否	89	55(65.48)	34(28.57)		
是	79	29(34.52)	50(71.43)		

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶;AST 为天门冬氨酸氨基转移酶;ALP 为碱性磷酸酶。

2.4 基线血清 miR-130a 水平对心脏毒性的预测价值 心脏毒性组患者基线血清 miR-130a 水平显著高于非心脏毒性组[1.52(0.96,2.06) *vs.* 2.39(1.67,3.50), $P<0.001$]。ROC 曲线分析显示,基线血清 miR-130a 水平预测乳腺癌患者化疗发生心脏毒性的曲线下面积(AUC)为 0.733 (95% CI: 0.657~0.809)。见图 1。

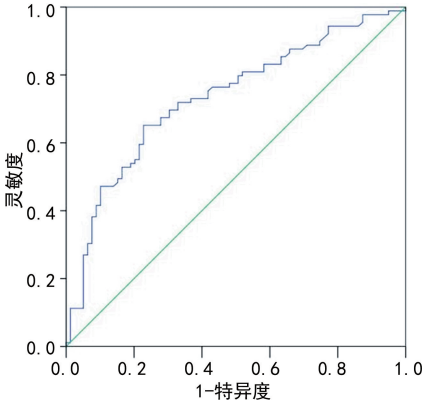


图 1 血清 miR-130a 水平预测乳腺癌患者化疗发生心脏毒性的 ROC 曲线

2.5 单因素和多因素 Logistic 回归分析影响乳腺癌患者化疗心脏毒性的临床因素 经单因素及多因素 Logistic 回归分析发现,发生肝转移、化疗相对剂量强度 $>70\%$ 、基线血清 miR-130a 水平 >1.96 均是乳腺癌患者化疗心脏毒性的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 单因素和多因素 Logistic 回归分析影响乳腺癌患者化疗心脏毒性的临床因素				
变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄(>60 岁 <i>vs.</i> ≤ 60 岁)	1.019(0.991~1.047)	0.180	—	—
T 分期(T _{3~4} 期 <i>vs.</i> T ₂ 期)	0.893(0.498~5.780)	0.388	—	—
N 分期(N _{2~3} 期 <i>vs.</i> N ₁ 期)	1.217(0.655~2.264)	0.534	—	—
基线 LVEF($\leq 60\%$ <i>vs.</i> $>60\%$)	1.351(1.091~3.145)	0.011	1.078(0.992~1.925)	0.091
转移类型				
局部转移 <i>vs.</i> 乳腺转移	0.443(0.184~1.069)	0.070	—	—
淋巴结转移 <i>vs.</i> 乳腺转移	0.647(0.308~1.357)	0.249	—	—
骨转移 <i>vs.</i> 乳腺转移	0.601(0.321~1.126)	0.112	—	—
肝转移 <i>vs.</i> 乳腺转移	1.274(0.681~2.382)	0.449	—	—
肺转移 <i>vs.</i> 乳腺转移	2.335(1.253~4.353)	0.008	2.241(1.102~4.557)	0.026
脑转移 <i>vs.</i> 乳腺转移	1.612(0.876~2.967)	0.125	—	—
相对剂量强度($>70\%$ <i>vs.</i> $\leq 70\%$)	2.225(1.532~3.231)	0.001	1.998(1.177~3.144)	0.018
ALT/AST/ALP 相对升高	1.061(0.831~1.356)	0.632	—	—
贫血	1.087(0.589~2.006)	0.789	—	—
周围神经病变	2.047(1.028~4.080)	0.042	1.437(0.626~3.299)	0.392
消化系统反应	0.612(0.297~1.259)	0.182	—	—
脱发	1.019(0.824~3.019)	0.225	—	—
基线血清 miR-130a 水平(>1.96 <i>vs.</i> ≤ 1.96)	1.003(1.001~1.004)	<0.001	1.003(1.001~1.004)	0.001

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

15%~20%的乳腺癌患者肿瘤组织 Her2 表达阳性,这与侵袭性临床表型、高转移率和不良预后相关^[10-11]。曲妥珠单抗被认为是用于治疗 Her2+乳腺癌最重要的靶向制剂,可显著提高转移性 Her2+乳腺癌患者的生存率^[12],然而心脏毒性一直是临床关注的焦点^[13],在本研究报道了血清 miR-130a 水平升高与心脏毒性的关系。在曲妥珠单抗治疗的第 1 年,血清 miR-130a 水平升高与心脏毒性的发生风险有关。与左心室功能保持不变的患者相比,发生心脏毒性的患者基线血清 miR-130a 水平显著升高,而且基线 miR-130a 对于亚临床心功能不全有一定的预测效能。研究表明,肿瘤可以将 miRNA 释放到循环中,血清中的 miRNA 以非常稳定的形式存在,不受内源性 RNase 活性的影响^[14]。因此,某些具有癌症、组织或器官特异性功能的 miRNA 可能对乳腺癌患者产生内分泌、旁分泌或自分泌效应,直接或间接调节他们对化疗的反应^[15]。本研究结果显示,高水平的血清 miR-130a 与较短的 TTF 相关,这可能归因于曲妥珠

单抗耐药性。目前研究显示,有两条重要途径可能导致曲妥珠单抗耐药性^[16-17]:首先,磷酸酶和张力同系物(PTEN)的激活预示着曲妥珠单抗的抑制作用,而通过 PTEN 缺失和 PIK3CA 突变激活 PI3K 通路则赋予乳腺癌曲妥珠单抗耐药性;其次,PTEN 缺失导致 SRC 过度激活, SRC 抑制似乎克服了曲妥珠单抗耐药性。据报道,miR-130a 通过 PTEN/Akt 途径促进乳腺癌患者对阿霉素或三苯氧胺的耐药性^[18]。因此,miR-130a 也可能通过调节 PTEN/PI3K/Akt 通路和 SRC 的表达诱导曲妥珠单抗耐药性,这些分子机制进一步解释了 miR-130a 高表达与曲妥珠单抗临床疗效不良的关系。在我国,紫杉醇一直在转移性乳腺癌化疗中起着核心作用。例如,一项随机Ⅲ期试验比较了多西紫杉醇和紫杉醇对 Her2+乳腺癌的疗效,报告称紫杉醇的客观缓解率为 61.9%^[19],同时有 6.5%出现至少一次 LVEF 下降。此外,曲妥珠单抗与心脏毒性风险也密切相关,尤其是与蒽环类药物合用时。服用曲妥珠单抗与心血管不良事件风险增加相关^[20]。曲妥珠单

抗诱导的心脏毒性被认为是一种 II 型不良药物反应,通常会导致可逆性功能障碍而无细胞丢失,临床表现为无症状的 LVEF 下降^[21]。此外,LVEF 下降经常随着药物中断而改善,待恢复后恢复曲妥珠单抗治疗通常是可行的。因此,化疗方案的心脏安全性是一个重要的考虑因素。超声心动图和心电图是心脏情况的常规检查方式,但对早期预测心肌损伤的灵敏度较低。本研究使用了与临床相关且被广泛接受的国际心脏毒性定义[LVEF 下降>10%和(或)LVEF<45%],因为患者通常只有在 LVEF<45%时才会开始出现心脏症状,LVEF 下降>10%可能提示心力衰竭风险增加,建议使用 ACE 抑制剂进行治疗。本研究结果发现 LVEF 损害与血清 miR-130a 表达水平升高有关。

miR-130a 可能参与心血管系统的许多生理和病理过程。在心脏毒性评估中,亚临床心功能不全的累积发生率为 47.02%,而且心脏毒性患者基线血清 miR-130a 水平普遍高于非心脏毒性患者,这意味着在接受辅助曲妥珠单抗治疗的 Her2+乳腺癌患者中,miR-130a 与心脏毒性呈正相关。进一步分析证实,基线 miR-130a 是曲妥珠单抗诱发心脏毒性风险的独立预测因子。其可能原因是,作为靶向过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的 miRNA,miR-130a 可增强心肌氧化应激,增加蒽环类药物诱导的心肌细胞毒性^[22]。另外,miR-130a 与更高的缺氧损伤易感性、心肌细胞凋亡和心肌纤维化相关。因此,可以推测 miR-130a 高表达的患者心脏毒性风险更高。本研究发现,血清 miR-130a 表达水平较高的患者在接受曲妥珠单抗后易发生左心功能不全,该指标可用于临床监测接受曲妥珠单抗加蒽环类辅助化疗的转移性 Her2+乳腺癌患者的心脏毒性风险。但需要注意一些局限性:由于这是一项临床研究,miR-130a 在引起心脏损伤和促进药物诱导心脏毒性方面的作用机制需通过细胞实验来验证;关于超声心动图,LVEF 的测量可能因心率、负荷情况或超声医生不同可能会存在偏差。因样本量有限,这些发现仍需大样本、多中心的研究进一步验证。

综上所述,基线血清 miR-130a 水平升高与 Her2+转移性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗更短的 TTF 及更高的心脏毒性风险相关,可作为早期亚临床心功能不全的预测因子。

参考文献

[1] 贾才凤,张森,徐浩,等.帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西他赛一线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的成本-效用

分析[J].中国药房,2022,33(4):481-486.

- [2] LEBERT J, LILLY E J. Developments in the management of metastatic HER2-positive breast cancer: a review[J]. Curr Oncol, 2022, 29(4): 2539-2549.
- [3] LUNARDI M, AL-HABBAA A, ABDELSHAFY M, et al. Genetic and RNA-related molecular markers of trastuzumab-chemotherapy-associated cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer: a systematic review [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 396.
- [4] 李信娟,黄浪,周建国,等.曲妥珠单抗治疗乳腺癌患者心脏毒性的 Meta 分析[J].临床与病理杂志,2017,37(8): 1678-1685.
- [5] CHEN L, HEIKKINEN L, WANG C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5): 1836-1852.
- [6] CHEN X, ZHAO M, HUANG J, et al. microRNA-130a suppresses breast cancer cell migration and invasion by targeting FOSL1 and upregulating ZO-1 [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4945-4956.
- [7] LI L, BOUNDS K R, CHATTERJEE P, et al. MicroRNA-130a, a potential antifibrotic target in cardiac fibrosis [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(11): e006763.
- [8] 廖宁,张国淳,李学瑞,等.新辅助紫杉醇联合曲妥珠单抗在表皮生长因子受体 2 阳性可手术乳腺癌患者中的疗效及安全性评价[J].中华肿瘤杂志,2010,32(7): 544-547.
- [9] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28: 1-39.
- [10] KITAYAMA H, KONDO T, SUGIYAMA J, et al. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients [J]. Breast Cancer, 2017, 24(6): 774-782.
- [11] HACKSHAW M D, DANYSH H E, HENDERSON M, et al. Prognostic factors of brain metastasis and survival among HER2-positive metastatic breast cancer patients: a systematic literature review [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 967.
- [12] 田武国,陈懿,赵健洁,等.吡咯替尼联合全脑放疗对人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌多发脑转移患者的疗效和安全性[J].中国医药,2021,16(10): 1459-1462.
- [13] TONG C, WANG C, YANG K. Clinical therapeutic effects of trastuzumab in HER2-positive breast cancer patients: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(17): e25685.
- [14] MITCHELL P S, PARKIN R K, KROH E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(30): 10513-10518.

(下转第 1152 页)

因子 21 抑制肥胖小鼠脂肪肝及改善白色/棕色脂肪平衡[J]. 解剖学研究, 2021, 43(5):7.

[4] KLIONSKY D J, ABDEL-AZIZ A K, ABDELFAHAH S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1[J]. Autophagy, 2021, 17(1):1-382.

[5] LI Y, LI S, XIA Y, et al. Alteration of liver immunity by increasing inflammatory response during co-administration of methamphetamine and atazanavir[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(3):237-245.

[6] KEFAYAT A, GHAREMANI F, SAFAVI A, et al. Spirulina extract enriched for Braun-type lipoprotein (Immulina®) for inhibition of 4T1 breast tumors' growth and metastasis[J]. Phytother Res, 2020, 34(2):368-378.

[7] TRIOZZI P L, SCHOENFIELD L, PLESEC T, et al. Molecular profiling of primary uveal melanomas with tumor-infiltrating lymphocytes[J]. Oncoimmunology, 2019, 8(10):e947169.

[8] GOODALL K J, NGUYEN A, MATSUMOTO A, et al. Multiple receptors converge on H2-Q10 to regulate NK and $\gamma\delta$ T-cell development[J]. Immunol Cell Biol, 2019, 97(3):326-339.

[9] GROTH C, VAN GRONINGEN LFJ, MATOS TR, et al. Phase I / II trial of a combination of anti-CD3/CD7 immunotoxins for steroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4):712-719.

[10] LUNDGREN L, MUSZYNSKA C, ROS A, et al. Management of incidental gallbladder cancer in a national co-

hort[J]. Br J Surg, 2019, 106(9):1216-1227.

[11] MCDANIEL MIMS B, GRISHAM M B, GRISHAM. Humanizing the mouse immune system to study splanchnic organ inflammation[J]. J Physiol, 2018, 596(17):3915-3927.

[12] ADOTEVI O, GODET Y, GALAINE J, et al. In situ delivery of allogeneic natural killer cell (NK) combined with Cetuximab in liver metastases of gastrointestinal carcinoma: a phase I clinical trial[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(5):e1424673.

[13] FOERSTER F, BOEGEL S, HECK R, et al. Enhanced protection of C57 BL/6 vs Balb/c mice to melanoma liver metastasis is mediated by NK cells[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(4):e1409929.

[14] DOMOUCHTSIDOU A, BARSEGHIAN V, MUELLER S P, et al. Impaired lymphocyte function in patients with hepatic malignancies after selective internal radiotherapy[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(5):843-853.

[15] BONI C, VECCHI A, ROSSI M, et al. TLR7 agonist increases responses of hepatitis B virus-specific T cells and natural killer cells in patients with chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6):1764-1777.

[16] LI H, ZHAI N, WANG Z, et al. Regulatory NK cells mediated between immunosuppressive monocytes and dysfunctional T cells in chronic HBV infection[J]. Gut, 2018, 67(11):2035-2044.

(收稿日期:2022-07-20 修回日期:2022-12-02)

(上接第 1139 页)

[15] PARK Y, KIM J. Regulation of IL-6 signaling by miR-125a and let-7e in endothelial cells controls vasculogenic mimicry formation of breast cancer cells[J]. BMB Rep, 2019, 52(3):214-219.

[16] TURAL D, SERDENGECTI S, DEMIRELLI F, et al. Clinical significance of p95HER2 overexpression, PTEN loss and PI3K expression in p185HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies[J]. Br J Cancer, 2014, 110(12):2996.

[17] TEKESIN K, EMIN GUNES M, BAYRAK S, et al. PTEN loss is a predictive marker for HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies[J]. J BUON, 2019, 24(5):1920-1926.

[18] WEI H, CUI R, BAHR J, et al. miR-130a deregulates pten and stimulates tumor growth[J]. Cancer Res, 2017, 77(22):6168-6178.

[19] PADEGIMAS A, CLASEN S, KY B. Cardioprotective strate-

gies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(1):22-28.

[20] NICOLAZZI M A, CARNICELLI A, FUORLO M, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(7):2175-2185.

[21] HENRY M L, NIU J, ZHANG N, et al. Cardiotoxicity and cardiac monitoring among chemotherapy-treated breast cancer patients[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11(8):1084-1093.

[22] PAKRAVAN G, FOROUGHMAND A M, PEYMANI M, et al. Downregulation of miR-130a, antagonized doxorubicin-induced cardiotoxicity via increasing the PPAR γ expression in mESCs-derived cardiac cells[J]. Cell Death Dis, 2018, 9:758.

(收稿日期:2022-07-06 修回日期:2023-01-09)