

# 养正透邪祛毒复方中药对三阴性乳腺癌术后患者免疫微环境的干预作用<sup>△</sup>

李萌\*, 谢昱伟#, 胡志伟, 左晓娜, 刘欣(沧州中西医结合医院重症医学科, 河北沧州 061000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)11-1317-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.009



**摘要** 目的:观察养正透邪祛毒复方中药对三阴性乳腺癌(TNBC)术后患者免疫微环境的影响,探讨 TNBC 术后的治疗方案。方法:本研究为前瞻性随机对照研究,选取 2019 年 3 月至 2021 年 2 月该院收治的 TNBC 术后患者 90 例,按照完全随机分组法分为治疗组和对照组,各 45 例。对照组患者接受辅助放化疗,治疗组患者接受辅助放化疗+养正透邪祛毒复方中药治疗,以 30 d 为 1 个治疗周期,以 4 个周期为疗效评估节点。评价指标包括肿瘤标志物[血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125 和 CA153]、肿瘤免疫微环境[血清白细胞介素(IL)6、IL-2,可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、化疗不良反应的发生率及耐受性。结果:两组患者治疗期间共 5 例符合剔除标准,其中治疗组 3 例,对照组 2 例,以治疗组 42 例、对照组 43 例为实际研究对象。两组患者完成 4 个周期治疗后,血清 CEA、CA125 和 CA153 水平均降低,治疗组患者上述指标水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者血清 IL-6、IL-2、sIL-2R 和 TNF- $\alpha$  水平均降低,治疗组患者低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组患者化疗不良反应严重程度低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者骨髓抑制、肝肾功能损害、胃肠道反应和神经毒性等化疗不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者的复发率、转移率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:养正透邪祛毒复方中药用于 TNBC 术后放化疗患者,能够提高抗肿瘤效果,改善肿瘤免疫微环境,减轻化疗所致不良反应。

**关键词** 三阴性乳腺癌; 辅助放化疗; 养正透邪祛毒方; 免疫微环境; 化疗耐受性

## Intervention Effects of Yangzheng Touxie Qudu Compound Traditional Chinese Medicine on Immune Microenvironment in Patients After Triple Negative Breast Cancer Surgery<sup>△</sup>

LI Meng, XIE Yuwei, HU Zhiwei, ZUO Xiaona, LIU Xin (Dept. of Critical Care Medicine, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei Cangzhou 061000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the effects of Yangzheng Touxie Qudu compound traditional Chinese medicine on the immune microenvironment in patients after triple negative breast cancer (TNBC) surgery, and to probe into the therapeutic regimen for the patients after TNBC surgery. **METHODS:** This study was a prospective randomized controlled trial (RCT), a total of 90 patients underwent TNBC surgery admitted into the hospital from Mar. 2019 to Feb. 2021 were selected to be divided into treatment group and control group via completely randomization method, with 45 cases in each group. The control group received adjuvant chemoradiotherapy, and the treatment group received adjuvant chemoradiotherapy+Yangzheng Touxie Qudu compound traditional Chinese medicine, 30 days as 1 treatment cycle and 4 cycles as the node for efficacy evaluation. Evaluation indicators included tumor markers [serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate (CA) 125 and CA153], tumor immune microenvironment [serum interleukin (IL) 6, IL-2, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], incidences and tolerability of adverse reactions of chemotherapy. **RESULTS:** A total of 5 patients in both groups met the exclusion criteria during treatment, including 3 cases in the treatment group and 2 cases in the control group, so that 42 cases in the treatment group and 43 cases in the control group were set as the actual research objects. After both groups had finished 4 cycles of treatment, the serum CEA, CA125 and CA153 levels decreased, and those of the treatment group were lower than the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ); the serum IL-6, IL-2, sIL-2R and TNF- $\alpha$  levels of both groups had been decreased, and those of the treatment group were lower than the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The severity degree of adverse reactions of chemotherapy in the treatment group was lower than that in the control group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ); the

<sup>△</sup> 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No. 2021296)

\* 主治医师。研究方向:肿瘤危重症。E-mail: zzygk@aliyun.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:肿瘤放化疗。E-mail: 18131776225@163.com

differences of incidences of myelosuppression, hepatorenal function impairment, gastrointestinal reaction and neurovirulence between two groups were not statistically significant ( $P>0.05$ ); there were no statistical significance in differences of recurrence rate and transfer rate between two groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: The application of Yangzheng Touxie Qudu compound traditional Chinese medicine on patients receive chemoradiotherapy after TNBC surgery can promote anti-tumor effect, improve tumor immune microenvironment and reduce adverse reactions of chemotherapy.

**KEYWORDS** Triple negative breast cancer; Adjuvant chemoradiotherapy; Yangzheng Touxie qudu formula; Immune microenvironment; Chemotherapy tolerance

乳腺癌是全球女性常见的恶性肿瘤,全球新发病例由2000年的105万例升至2018年的209万例,但死亡病例由早年52万例/年逐渐降至31万例/年,总体预后偏向良好趋势发展<sup>[1]</sup>。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是一种特殊的乳腺癌类型,占全部乳腺癌的12%~20%<sup>[2]</sup>。研究结果显示, TNBC患者难以从内分泌治疗及靶向治疗中获益,即使接受手术或辅助放化疗后可达到完全缓解,但体内残存的肿瘤细胞能在短期内形成复发或转移灶<sup>[3]</sup>。但有研究发现,免疫治疗或能够成为彻底清除肿瘤细胞的有效手段,其原因在于肿瘤微环境呈现免疫抑制,导致T淋巴细胞不能有效识别肿瘤细胞,从而导致肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[4]</sup>。因此,对于TNBC术后患者在放化疗基础上仍需给予有效治疗方案,改善肿瘤免疫微环境。中医在抗肿瘤辅助治疗中发挥着至关重要的作用,近年来,中医药防治肿瘤复发及转移逐渐成为抗肿瘤治疗新的研究热点,为抗肿瘤治疗作出了巨大贡献。养正透邪祛毒方是我院重症医学科以防治TNBC进展为目的而研制的中药汤剂,前期预试验中10余例TNBC患者在接受放化疗的同时按疗程服用本方,患者免疫相关指标均得以改善,且未见严重不良反应。本研究在TNBC术后患者放化疗基础上加用养正透邪祛毒方,以调节肿瘤免疫微环境为主要目的,评估该方在TNBC中的应用价值,为改善TNBC患者预后提供治疗方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集2019年3月至2021年2月我院收治的TNBC术后患者90例作为研究对象。诊断标准:(1)西医诊断标准,乳腺癌符合《外科学》(第9版)<sup>[5]</sup>中诊断依据,经免疫组织化学检查诊断为TNBC。(2)中医诊断标准符合《中医外科学》

(第4版)<sup>[6]</sup>中乳岩的诊断标准。纳入标准:符合中西医诊断标准;年龄>20岁的女性患者;卡诺夫斯凯计分(KPS)>70分<sup>[7]</sup>;预计生存时间>6个月。排除标准:肿瘤复发或远处转移者;患有心肝肾等脏器功能障碍,影响治疗和评估结果者;乳腺原位癌者;正在服用其他中药或参加其他临床试验者;患有自身免疫性疾病者;近6个月服用过免疫抑制剂、激素类药物者;患有任何感染性疾病者。剔除标准:任何原因终止试验者;治疗期间自行停药或使用其他药物者;发生严重药品不良反应符合停药指征者;治疗期间失访或全因死亡者;转院或主动放弃治疗者。

按照完全随机分组法将患者分为治疗组和对照组,各45例。患者自愿参加本研究,签署知情同意书。本研究为前瞻性随机对照研究,本研究方案由我院医学伦理委员会批准[No. 2020伦审第(N-016)号]。两组患者治疗期间共5例符合剔除标准,其中治疗组1例要求转院治疗,1例发生严重血小板减少,1例失访;对照组1例发生严重血细胞减少,1例失访。以治疗组42例、对照组43例为实际研究对象。两组患者的一般资料具有可比性,见表1。

### 1.2 方法

(1)对照组患者采用AT方案化疗:注射用盐酸多柔比星(规格:10 mg)60 mg/m<sup>2</sup>,静脉冲入,第1日;多西他赛注射液(规格:1 mL:20 mg)75 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第2日。放疗使用三维适形放疗技术:协助患者取仰卧位,上肢外展举过头顶,使用医科达 Elekta 磁共振引导放疗系统进行扫面,扫面范围由乳房沟下2 cm至锁骨,获取图像后进行图像处理,勾画双肺、心脏、临床靶区和计划靶区。常规切线野加楔形板照射,使用双光子直线加速器6 mV X线对勾画的区域进行放疗。全乳处方剂量为1次2 Gy,总量为50 Gy,计划靶区内最大剂量<110%

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

项目	特征	治疗组(n=42)	对照组(n=43)	t/χ <sup>2</sup>	P
年龄/( $\bar{x}\pm s$ ,岁)		31.26±3.24	32.42±3.54	1.571	0.120
TNM分期/例(%)	Ⅱ期	18(42.86)	23(53.49)	0.975	0.330
	Ⅲ期	24(57.14)	20(46.51)		
KPS评分/[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),分]		83.00(80.00,84.00)	81.00(79.00,83.00)	1.798	0.072
肿瘤直径/( $\bar{x}\pm s$ ,cm)		4.14±0.42	4.25±0.45	1.242	0.218
疾病类型/例(%)	浸润性导管癌	20(47.62)	15(34.88)	2.050	0.359
	浸润性小叶癌	16(38.10)	23(53.49)		
	乳头状癌	6(14.29)	5(11.63)		
分化程度/例(%)	低分化	11(26.19)	13(30.23)	1.048	0.592
	中分化	24(57.14)	20(46.51)		
	高分化	7(16.67)	10(23.26)		

的处方剂量,心脏最大剂量<20 Gy,放疗1周5次,治疗25次。(2)治疗组患者在对照组的基础上使用养正通邪祛毒复方中药治疗。组方:青蒿6g,鳖甲15g,知母12g,地黄6g,丹皮9g,黄芪12g,白术12g,党参10g,茯苓12g,山药12g,牛膝9g,白花蛇舌草20g,半枝莲10g,大青叶10g,女贞子12g。所有药材均由我院中药房煎制,1剂400mL,1日1剂,早晚分服。两组患者均以30d为1个周期,治疗4个周期为疗效评估节点。

### 1.3 观察指标

(1)血液检查:分别于治疗前、治疗4个周期时常规采集患者空腹外周血6mL。①肿瘤标志物,使用化学发光法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125和CA153水平;②肿瘤免疫微环境,使用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素(IL)6、IL-2和可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)水平,使用放射免疫法检测血清肿瘤坏死因子(TNF) $\alpha$ 水平。(2)化疗不良反应:治疗期间,统计两组患者化疗不良反应发生情况,主要包括胃肠道反应、肝肾功能损害、神经毒性和骨髓抑制等。(3)化疗耐受性:参照《实用肿瘤内科治疗》(第2版)<sup>[8]</sup>中抗肿瘤药物不良反应分度标准,评估两组患者化疗耐受性。评估项目包括血液系统、消化系统、呼吸系统、神经系统及肾脏等,根据

症状严重程度依次分为0、I、II、III和IV级,等级越高提示症状越严重。(4)远期疗效:比较两组患者复发率及转移率,随访1年。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 25.0软件处理,计数资料使用率(%)表示,使用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验;采用Shapiro-Wilk法检验计量资料,服从正态分布的计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 $t$ 检验,组内比较使用配对样本 $t$ 检验;偏态分布数据使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,使用非参数Mann-Whitney  $U$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者肿瘤标志物水平比较

两组患者完成4个周期治疗后,血清CEA、CA125和CA153水平均降低,治疗组患者低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.2 两组患者肿瘤免疫微环境比较

两组患者完成4个周期治疗后,血清IL-6、IL-2、sIL-2R和TNF- $\alpha$ 水平均降低,治疗组患者低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of tumor markers between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CEA/(ng/mL)		CA125/(U/mL)		CA153/(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组( $n=42$ )	18.73 $\pm$ 1.85	7.24 $\pm$ 1.16*	55.25 $\pm$ 4.35	32.16 $\pm$ 3.32*	41.42 $\pm$ 3.84	24.12 $\pm$ 2.18*
对照组( $n=43$ )	19.14 $\pm$ 1.64	8.55 $\pm$ 1.25*	54.18 $\pm$ 4.43	36.45 $\pm$ 3.75*	40.65 $\pm$ 3.75	26.65 $\pm$ 2.45*
$t$	1.108	5.006	1.114	5.599	0.930	5.026
$P$	0.271	<0.001	0.268	<0.001	0.355	<0.001

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

Note:rs. the same group before treatment, \* $P<0.05$ .

表3 两组患者治疗前后肿瘤免疫微环境比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of tumor immune microenvironment between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	IL-6/(pg/mL)		IL-2/(KU/L)		sIL-2R/(U/mL)		TNF- $\alpha$ /(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组( $n=42$ )	62.24 $\pm$ 8.25	31.66 $\pm$ 3.25 <sup>#</sup>	20.65 $\pm$ 1.94	9.27 $\pm$ 1.02 <sup>#</sup>	442.65 $\pm$ 35.45	288.25 $\pm$ 25.42 <sup>#</sup>	1.85 $\pm$ 0.22	1.14 $\pm$ 0.12 <sup>#</sup>
对照组( $n=43$ )	63.52 $\pm$ 7.42	35.75 $\pm$ 3.82 <sup>#</sup>	21.26 $\pm$ 2.08	10.87 $\pm$ 1.13 <sup>#</sup>	454.18 $\pm$ 36.33	312.46 $\pm$ 28.18 <sup>#</sup>	1.93 $\pm$ 0.21	1.35 $\pm$ 0.18 <sup>#</sup>
$t$	0.752	5.321	1.378	6.850	1.482	4.1545	1.810	6.547
$P$	0.454	<0.001	0.172	<0.001	0.142	<0.001	0.074	<0.001

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

Note:rs. the same group before treatment, <sup>#</sup> $P<0.05$ .

### 2.3 两组患者化疗耐受性及化疗不良反应比较

治疗组患者化疗不良反应的严重程度低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者化疗不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表4—5。

表4 两组患者化疗耐受性比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of chemotherapy tolerance between two groups [cases (%) ]

组别	0级	I级	II级	III级	IV级	合计
治疗组( $n=42$ )	0(0)	9(21.43)	3(7.14)	2(4.76)	0(0)	14(33.33)
对照组( $n=43$ )	0(0)	4(9.30)	11(25.58)	5(11.63)	0(0)	20(46.51)
$Z/\chi^2$			2.199			1.538
$P$			0.028			0.215

### 2.4 远期疗效

随访1年,对照组患者出现5例(占11.63%)复发,6例(占13.95%)转移;治疗组患者出现2例(占4.76%)复发,

表5 两组患者化疗不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of incidences of adverse reactions of chemotherapy between two groups [cases (%) ]

组别	骨髓抑制	肝肾功能损害	胃肠道反应	神经毒性
治疗组( $n=42$ )	7(16.67)	4(9.52)	11(26.19)	5(11.90)
对照组( $n=43$ )	11(25.58)	9(20.93)	18(41.86)	8(18.60)
$\chi^2$	1.012	1.344 <sup>a</sup>	2.321	0.736
$P$	0.315	0.246 <sup>a</sup>	0.128	0.391

注:“<sup>a</sup>”表示使用连续修正 $\chi^2$ 检验。

Note:“<sup>a</sup>” refers to continuous modified  $\chi^2$  test.

4例(占9.52%)转移。两组患者复发率、转移率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

乳腺癌属于中医学“乳岩”范畴。窦汉卿在《疮疡经验全书》中提出,素体脾气不足、肾阳亏虚与乳岩发病有关,内生痰

湿无力温化,久积于人体脏腑经络之间,致气血运行不畅而形成血瘀、痰湿,血瘀、痰湿积于乳经久而不散则衍生癌毒,从而导致乳岩发生<sup>[9]</sup>。因此,扶正祛邪、健脾补肾和散结祛湿成为目前乳岩的治疗基础。

研究结果显示,放化疗能够清理毒邪,但会伤及人体之正气,郁闭人体之气血,机体无力驱邪外出,残存毒邪伏于阴分,侵蚀人体之正气,致使气血亏虚,癌毒复发<sup>[10]</sup>。养正透邪祛毒方是我院重症医学科自拟的中药汤剂,本方以“透毒外出”为理念,以青蒿鳖甲汤为基础<sup>[11]</sup>,取其入阴透邪之意,辅助扶正祛邪,达到治疗目的。养正透邪祛毒方中青蒿、鳖甲先后入出共为君药,青蒿为清热药,以清为主,清中有透,既能清解暑热,亦能透解表毒,用于温邪伤阴、暑邪发热、疟疾寒热等病症;鳖甲为鳖科动物背甲,能够治疗阴虚类疾病,具有滋阴潜阳、软坚散结的功效。青蒿、鳖甲配伍特点为滋清兼备,标本兼顾,养阴而不恋邪,祛邪而不伤正。黄芪、白术、党参、山药、地黄、知母共为臣药,地黄、知母具凉血滋阴之功,为臣药,同时加以黄芪健脾补气,白术健脾燥湿,党参、山药滋肾益精。牛膝、丹皮、女贞子、茯苓、白花蛇舌草、半枝莲、大青叶共为佐药,牛膝、丹皮和女贞子具凉血、活血化瘀之效,为佐药,茯苓利水渗湿、安神,白花蛇舌草、半枝莲、大青叶具有凉血止血、清热解毒之功。诸药配伍,共奏扶正祛邪、清热除湿、活血化瘀、健脾补肾的功效,与乳岩发病机制相贴切。

在现代医学中,肿瘤标志物是反映恶性肿瘤进展程度的主要指标。本研究中,两组患者疗程结束后 CEA、CA125 和 CA153 水平均改善,以治疗组患者改善更为明显,提示 TNBC 术后患者在辅助放化疗基础上使用养正透邪祛毒方能够增强抗肿瘤的功效。养正透邪祛毒方中青蒿、鳖甲在抗肿瘤中发挥主要作用,青蒿素能够抑制肿瘤细胞由 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期向 S 期移行,从而形成 G<sub>1</sub> 期阻滞,阻断细胞 DNA 的合成和复制,起到抑制肿瘤细胞增殖的作用<sup>[12]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路由细胞外因子 Wnt、 $\beta$ -连环蛋白及转录因子 T 细胞因子等组成,参与调控肿瘤细胞生长、分化及侵袭等生物学行为<sup>[13]</sup>。近年来,多项机制研究中以鳖甲为药材,证实鳖甲能够通过阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭行为<sup>[14-15]</sup>。因此,本方中加入鳖甲能够辅助 TNBC 术后放化疗患者提高抗肿瘤功效。

研究结果显示,TNBC 演化过程中伴随明显的间质纤维化和炎症反应,而 TNBC 通过自身代谢与机能重塑,能够促进组织中的炎症反应进展,形成特殊的免疫微环境,这一反应将抑制组织中 T 细胞功能及活性,导致机体抗肿瘤能力减弱,致使肿瘤细胞逃避免疫细胞,增加肿瘤侵袭和转移风险<sup>[16]</sup>。IL-6、IL-2、sIL-2R 和 TNF- $\alpha$  是目前在抗肿瘤治疗中应用比较广泛的炎症及免疫相关评价指标,主要参与肿瘤微炎症状态的发展,对肿瘤微环境发挥免疫抑制作用。本研究中,疗程结束时,治疗组患者血清 IL-6、IL-2、sIL-2R 和 TNF- $\alpha$  水平低于对照组,提示辅助放化疗联合养正透邪祛毒方能够改善 TNBC 术后患者免疫微环境。本方中,黄芪的主要成分黄芪多糖能够作用于巨

噬细胞、T 细胞等免疫活性细胞,促进细胞因子分泌抗体,发挥免疫调节作用,改善局部免疫抑制状态<sup>[17]</sup>。茯苓中的酸性多糖能够提高巨噬细胞的吞噬功能和吞噬指数,还能够直接促进脾脏产生免疫蛋白及补体,发挥免疫调节作用<sup>[18]</sup>。吕梦琪等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,黄芪、茯苓等中草药配伍能够增强免疫调节及抗炎的功效。本研究中,黄芪、茯苓作为养正透邪祛毒方的成分,能够增强免疫调节作用,从而改善 TNBC 患者的免疫微环境。

中医认为,化疗乃药毒,毒易伤正,内侵人体后耗气伤阴,损精灼液,导致脏腑功能失调。如何减轻化疗不良反应至今仍是临床难以解决的问题。本研究中,养正透邪祛毒方并未减少化疗所致不良反应,但能够减轻患者症状,提高化疗耐受性。养正透邪祛毒方中,黄芪能够增加细胞内环磷酸腺苷含量,促进骨髓细胞分裂分化,从而促进血细胞生成和发育成熟;白术能够促进红系祖细胞集落和增殖,或通过调节 IL 的途径,改善骨髓造血功能,从而减轻骨髓抑制的症状<sup>[20]</sup>。此外,有文献报道,党参、茯苓等药材能够减轻化疗所致的消化道反应<sup>[21]</sup>。综合上述研究结果认为,在辅助放化疗基础上使用养正透邪祛毒方能够减轻不良反应,提高患者化疗耐受性。

综上所述,TNBC 术后患者在辅助放化疗基础上服用养正透邪祛毒方能够增强抗肿瘤功效,改善肿瘤免疫微环境,还能够减轻化疗不良反应,提高患者化疗耐受性,从而提高治疗安全性。

## 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 余艳琴,贾萌萌,郝金奇,等.中国女性三阴性乳腺癌发病相关因素的 Meta 分析[J].中国肿瘤,2018,27(11):881-888.
- [3] 牟广华,吕鹏威,薛宝军,等.三阴性与非三阴性乳腺癌临床特征、治疗方案及预后的对比分析[J].实用肿瘤杂志,2018,33(3):234-237.
- [4] 夏睿雪,雷绘敏,周斌兵,等.肿瘤免疫代谢靶向治疗的研究进展[J].现代免疫学,2023,43(5):417-422.
- [5] 陈孝平,汪建平,赵继宗.外科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:243-246.
- [6] 陈红风.中医外科学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2016:116-119.
- [7] FRIENDLANDER A H, ETTINGER R L. Karnofsky performance status scale[J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148.
- [8] 周际昌.实用肿瘤内科治疗[M].2版.北京:北京科学技术出版社,2016:541-542.
- [9] 董青,董雪燕,李忠,等.基于中医古籍探索乳腺癌认知源流[J].北京中医药,2019,38(4):355-359.
- [10] 于秀荣,李慧杰,齐元富.中医外治法在肿瘤常见并发症及放化疗毒副反应中的应用[J].山东中医杂志,2019,38(2):193-196.

(下转第 1325 页)