注射用恩美曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的系统评价Δ

杨丹妮[1]*，于　佳[1]，阮婧华[2]，潘定举[3]，李　玲[1#]（1. 贵州中医药大学第一附属医院药学部，贵阳　550001；2. 贵州中医药大学第一附属医院制剂研发中心，贵阳　550001；3. 贵州中医药大学第一附属医院药物临床试验机构，贵阳　550001）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2023)03-0346-07
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.019

摘　要　目的：系统评价恩美曲妥珠单抗（T-DM1）治疗人表皮生长因子受体 2（HER-2）阳性晚期乳腺癌的疗效及安全性，为其临床使用提供循证参考。方法：计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库，收集建库至 2022 年 10 月 7 日发表的 T-DM1 治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的临床随机对照试验（T-DM1 组患者采用含 T-DM1 的治疗，对照组患者采用不含 T-DM1 的其他治疗），应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果：最终纳入 9 项研究，共 6 767 例患者。Meta 分析结果显示，相比于对照组，T-DM1 组患者的总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）显著延长，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；但两组患者总反应率（ORR）的差异无统计学意义（$P>0.05$）。亚组分析结果显示，在非一线治疗中，T-DM1 组患者的 OS 和 PFS 显著长于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；在一线治疗中，虽然 T-DM1 组患者在 OS 和 PFS 方面可获益，但与对照组的差异无统计学意义（$P>0.05$）。在安全性方面，两组患者≥3 级不良反应发生率、任何级别不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结论：T-DM1 治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的疗效性和安全性均良好，可作为曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的首选二线治疗。

关键词　恩美曲妥珠单抗；人表皮生长因子受体 2；乳腺癌；Meta 分析

Systematic Review on Trastuzumab Emtansine for Injection in the Treatment of HER-2-Positive Advanced Breast CancerΔ

YANG Danni[1], YU Jia[1], RUAN Jinghua[2], PAN Dingju[3], LI Ling[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China; 2. Preparation R&D Center, the First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China; 3. Drug Clinical Trials Institute, the First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-positive advanced breast cancer, so as to provide evidence-based reference for its clinical application. METHODS: Randomized controlled trials on T-DM1 in the treatment of HER-2-positive advanced breast cancer (patients in the T-DM1 group were treated with T-DM1-containing therapy and patients in the control group were treated with other therapy without T-DM1) were retrieved from PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Data and VIP database from base-building to Oct. 7th, 2022. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. RESULTS: Finally 9 studies were enrolled, including 6 767 patients. Results of Meta-analysis indicated that compared with the control group, the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of the T-DM1 group were significantly prolonged, with statistically significant differences ($P<0.05$); while the difference in overall response rate (ORR) between two groups was not significantly significant ($P>0.05$). Results of subgroup analysis showed that in non-first-line treatment, patients in the T-DM1 group had significantly longer OS and PFS than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$); in first-line treatment, although patients in the T-DM1 group could benefit in terms of OS and PFS, but the differences with the control group were not statistically significant ($P>0.05$). In terms of safety, the differences in the comparison of the incidence of grade ≥3 adverse drug reactions and the incidence of any grade adverse drug reactions between two groups were not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: T-DM1 has good efficacy

Δ 基金项目：贵州省卫健委科学基金项目（No. gzwkj2021-552）；贵州省“十四五”中医药、民族医药重点学科-临床中药学，贵州省中医药管理局项目［No. QZYYZDXK(JS)-2021-03］；贵州省卫健委科学基金项目（No. gzwkj2023-516）

* 主管药师。研究方向：临床药学、肿瘤药理学。E-mail：yang1548642856@163.com
# 通信作者：主任药师。研究方向：医院药学、中药学。E-mail：1654226588@qq.com

and safety in the treatment of HER-2-positive advanced breast cancer, which can be used as the preferred second-line treatment for HER-2-positive advanced breast cancer patients who have failed in trastuzumab therapy.
KEYWORDS Trastuzumab emtansine; Human epidermal growth factor 2; Breast cancer; Meta-analysis

2020 年全球恶性肿瘤数据提示,乳腺癌已取代肺癌成为全球第一大恶性肿瘤,严重威胁人类的生命健康[1]。人表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性乳腺癌患者占乳腺癌总患者数的 20%~30%,该类患者具有进展迅速、易转移且总生存期(OS)短的临床特点,因此,急需有效的治疗药物以控制病情的发展[2-3]。目前,曲妥珠单抗等单克隆抗体虽显著提高了 HER-2 阳性亚型患者的生存率,但患者的耐药原因及耐药后的药物选择仍是临床治疗中所面临的紧要问题[4-7]。对此,抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate,ADC)引起了人们越来越多的关注[8]。恩美曲妥珠单抗(T-DM1)是首个用于治疗实体瘤的 ADC 类药物,由曲妥珠单抗与 DM1(一种强效的抗微管抑制剂美登素的衍生物)组成[9]。T-DM1 利用曲妥珠单抗识别肿瘤表面的 HER-2 阳性过表达,选择性地将 DM1 传递至肿瘤细胞,同时发挥了曲妥珠单抗的特异性及 DM1 的细胞毒性,达到精准治疗的目的[10]。2013 年,美国食品药品监督管理局批准 T-DM1 用于 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的治疗。据报道,在Ⅲ期 EMILIA 研究中,T-DM1 显著延长了患者的中位无进展生存期[PFS,9.6 个月 *vs*. 6.4 个月,风险比(*HR*)=0.65,*P*<0.001]和中位 OS(30.9 个月 *vs*. 25.1 个月,*HR*=0.68,*P*<0.001),显示出突出的抗肿瘤活性,且耐受性良好[11-12]。本研究通过 Meta 分析,系统评价 TDM-1 对 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的有效性、安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验(RCT);(2)研究人群为经病理学证实的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,年龄>18 岁;(3)研究干预,T-DM1 组为含有 T-DM1 的治疗组,对照组为不含 T-DM1 的其他治疗组;(4)主要终点指标为 OS、PFS、总反应率(ORR)以及不良反应。

1.1.2 排除标准:(1)研究类型为非 RCT;(2)会议摘要和综述类文献;(3)文献未进行分组或未阐明分组方式;(4)动物实验;(5)无法获取全文及研究终点未公布;(6)重复报道的文献。

1.2 文献检索策略

将中文关键词或主题词定为“乳腺癌”“HER-2 阳性”“T-DM1”或“恩美曲妥珠单抗”,计算机检索中文数据库中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库;将英文关键词或主题词定为“Breast cancer”“HER-2 positive”“T-DM1”或“Trastuzumab emtansine”,计算机检索英文数据库检索 PubMed、the Cochrane Library 和 Embase。检索时间为建库至 2022 年 10 月 7 日。将查到的文献进行初步筛选后,由 2 名研究人员按照纳入标准分别进行选择,决定是否纳入本研究。

1.3 数据提取与方法学质量评价

由 2 名研究人员独立提取所有相关数据,主要包括发表年份、作者姓名、期刊、临床研究阶段、T-DM1 组和对照组病例数、患者年龄、是否为一线治疗、治疗方案、激素受体状态、PFS 和 OS 对应的 *HR* 及 95%*CI*、各不良事件发生例数及对应组总病例数。对结果进行交叉核对,对于有分歧的数据,首先由 2 名提取者进行协商,如果不能达成一致,再由第 3 名研究人员来决定是否纳入有分歧的研究。Cochrane 偏倚风险工具用于评价纳入的 RCT 研究的方法学质量,主要为随机分配、分配隐藏、研究者及参与者盲度、结果完整性、选择性报告和其他偏倚等方面。

1.4 统计学方法

通过 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。采用 95%*CI*、*HR* 作为 OS 和 PFS 的有效性评价标准,相对风险(*RR*)用于评价 ORR 及不良反应。根据 Cochrane 系统评价员手册所推荐的 *Q* 检验进行研究结果间的异质性分析,检验水准为 $\alpha=0.1$。参照 I^2 值定量分析异质性,当 $I^2\leq 50\%$,$P\geq 0.1$ 时,选用固定效应模型;当 $I^2>50\%$,$P<0.1$ 时,选用随机效应模型。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与检索结果

本研究共检索出 1 585 篇相关文献,其中有 211 篇重复,通过阅读文献题目及摘要逐步排除 1 267 篇;阅读全文后,因综述类文献、无相关数据、研究设计不同等排除 98 篇,最终纳入 9 篇 RCT 文献,均为英文文献,见图 1。

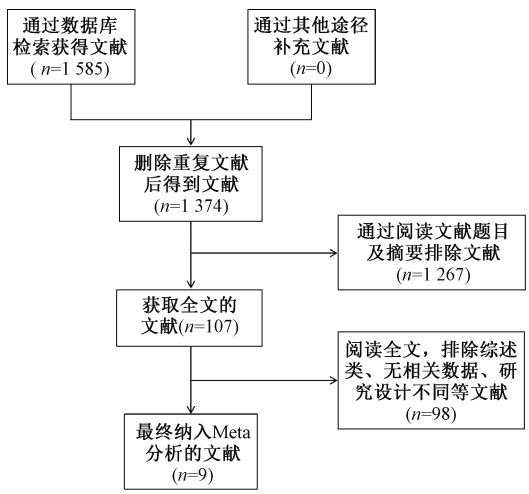

图 1 文献筛选结果

Fig 1 Results for literature screening

2.2 纳入研究的基线特征

纳入研究的基线特征见表 1。9 项研究中,有 1 项为Ⅱ期研究[13],其余均为Ⅲ期研究[14-21]。9 项研究合计 6 767 例患者,均为 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,年龄为 22~89 岁;其中 T-DM1 组患者 3 485 例,对照组患者 3 282 例。有 4 项研究为患者的一线治疗[13,16,18,21],其余 5 项为非一线治疗[14-15,17,19-20]。

2.3 纳入研究的质量评价

9 项研究均为 RCT,是否双盲对结局指标的影响较小。基于偏倚风险结果,所有研究均为较低风险,见图 2。

表 1　纳入研究的基线特征

Tab 1　Baseline characteristics of the enrolled studies

文献	研究地区	干预措施		病例数		中位年龄(范围)/岁		开展时间
		T-DM1 组	对照组	T-DM1 组	对照组	T-DM1 组	对照组	
Hurvitz 等(2013 年)[13]	美国	T-DM1	曲妥珠单抗+多西他赛	67	69	55(27~82)	52(33~75)	2009 年 12 月至 2008 年 7 月
Welslau 等(2014 年)[14]	多中心	T-DM1	卡培他滨+拉帕替尼	450	445	—	—	—
Li 等(2021 年)[15]	中国	T-DM1	吡洛替尼	50	55	46(23~65)	47(27~73)	2013 年 1 月至 2019 年 12 月
Huang 等(2021 年)[16]	中国	T-DM1	曲妥珠单抗	51	50	51(25~68)	50(31~73)	2013 年 4 月至 2015 年 12 月
Verma 等(2012 年)[17]	多中心	T-DM1	卡培他滨+拉帕替尼	495	496	53(25~84)	53(24~83)	2009 年 2 月至 2011 年 10 月
Von Minckwitz 等(2019 年)[18]	多中心	T-DM1	曲妥珠单抗	743	743	49(24~79)	49(23~80)	2013 年 4 月至 2015 年 12 月
Diéras 等(2017 年)[19]	多中心	T-DM1	卡培他滨+拉帕替尼	495	496	53(25~84)	53(24~83)	2009 年 2 月至 2011 年 10 月
Krop 等(2014 年)[20]	美国	T-DM1	医师选择的治疗方案	404	198	53(27~89)	54(28~85)	2011 年 12 月至 2012 年 11 月
Perez 等(2017 年)[21]	多中心	T-DM1	曲妥珠单抗+紫杉醇	367	365	52(27~82)	55(22~88)	2010 年 7 月至 2012 年 5 月
		T-DM1+帕妥珠单抗	曲妥珠单抗+紫杉醇	363	365	52(27~86)	55(22~88)	2010 年 7 月至 2012 年 5 月

注:“—”表示无相关信息

Note:“—” means no relevant information

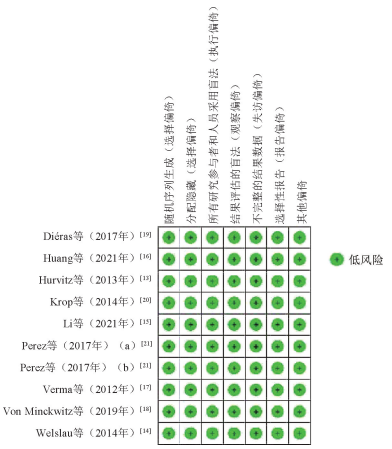

图 2　纳入研究的偏倚风险汇总图

Fig 2　Summary plot of risk of bias for the enrolled studies

2.4　有效性的 Meta 分析结果

2.4.1　OS:7 项研究[13,16-18,19-21]报告了 OS,包括 5 767 例患者,其中 T-DM1 组 2 985 例,对照组 2 782 例。各研究间异质性的差异无统计学意义(I^2=0%),选用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,T-DM1 组患者的 OS 较对照组显著延长,差异有统计学意义(HR=0.77,95%CI=0.71~0.84,P<0.000 01),见图 3。考虑到是否为一线治疗对研究结果会产生影响,因此,基于是否为一线治疗将纳入的 7 项研究分为两个亚组,并通过固定效应模型进行分析。结果显示,非一线治疗亚组中,T-DM1 组患者的 OS 较对照组显著延长,差异有统计学意义(HR=0.71,95%CI=0.64~0.80,P<0.000 01);一线治疗亚组中,T-DM1 组患者虽有 OS 获益,但与对照组的差异无统计学意义(HR=0.87,95%CI=0.74~1.01,P=0.07),见图 4。

2.4.2　PFS:有 5 项研究[13-14,17,20-21]报告了 PFS,包括 4 084 例患者,其中 T-DM1 组 2 146 例,对照组 1 938 例。各研究间有

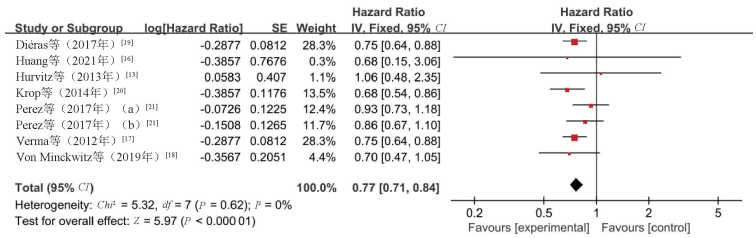

图 3　两组患者 OS 比较的 Meta 分析森林图

Fig 3　Meta-analysis of comparison of OS between two groups

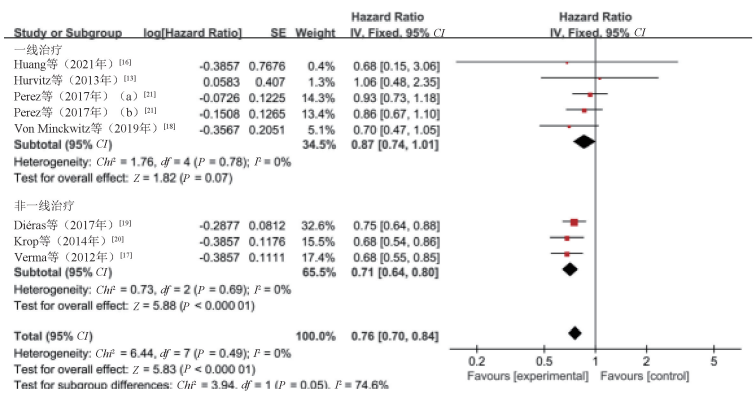

图 4　一线治疗、非一线治疗亚组中两组患者 OS 比较的 Meta 分析森林图

Fig 4　Meta-analysis of comparison of OS in the subgroups of first-line therapy and non-first-line therapy between two groups

较大异质性(I^2=69%),随机效应模型分析结果显示,T-DM1组患者的PFS较对照组显著延长,差异有统计学意义(HR=0.70,95%CI=0.60~0.82,P<0.000 01),见图5。逐一剔除各项研究后,异质性仍存在,因此,基于是否为一线治疗对5项研究进行亚组分析。结果显示,非一线治疗亚组中,T-DM1组患者的PFS较对照组显著延长,差异有统计学意义(HR=0.64,95%CI=0.58~0.70,P<0.000 01);一线治疗亚组中,T-DM1组患者虽有PFS获益,但与对照组的差异无统计学意义(HR=0.86,95%CI=0.74~1.00,P=0.05),见图6。

2.4.3 ORR:5项研究[13,15,17,20-21]报告了ORR,包括3 294例患者,其中T-DM1组1 746例,对照组1 548例。Meta分析结果显示,T-DM1组患者的ORR显著高于对照组,但差异无统计学差异(RR=1.25,95%CI=0.95~1.64,P=0.11),见图7。

2.5 安全性的Meta分析结果

所纳入的研究中,有6项研究[13,15-16,18-19,21]报告了≥3级不良反应发生率,4项研究[17-18,20-21]报告了任何级别不良反应发生率。

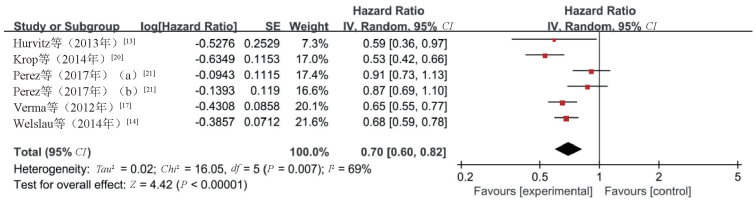

图5 两组患者PFS比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of PFS between two groups

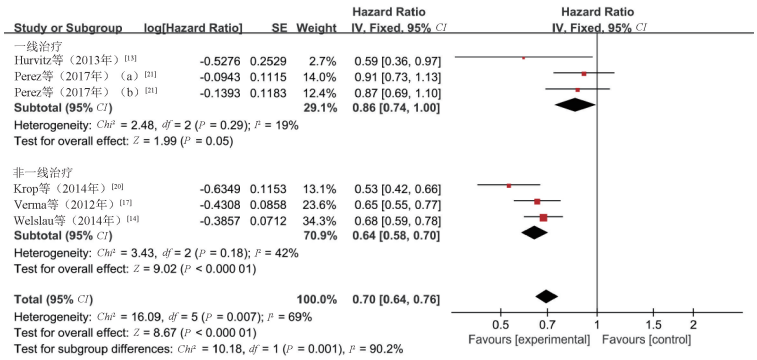

图6 一线治疗、非一线治疗亚组中两组患者PFS比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of PFS in the subgroups of first-line therapy and non-first-line therapy between two groups

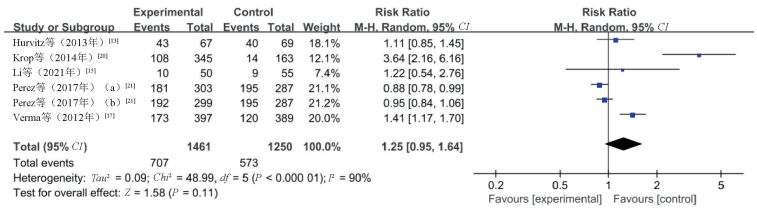

图7 两组患者ORR比较的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of ORR between two groups

2.5.1 ≥3级不良反应发生率:共纳入6项研究的7个研究结果。其中T-DM1组患者2 136例,对照组患者2 143例。因各研究间异质性较大(I^2=92%),逐一去除单项研究后进行敏感性分析,结果不变,故选用随机效应模型分析。结果表明,T-DM1组与对照组患者≥3级不良反应发生率比较,差异无统计学意义(RR=0.97,95%CI=0.74~1.28,P=0.85),见图8。

2.5.2 任何级别不良反应发生率:共纳入4项研究的5个研究结果。其中T-DM1组患者2 372例,对照组患者2 167例。因各研究间异质性较大(I^2=88%),逐一去除单项研究后进行敏感性分析,结果不变,故选用随机效应模型分析。结果表明,T-DM1组与对照组患者任何级别不良反应发生率比较,差异无统计学意义(RR=1.02,95%CI=0.99~1.05,P=0.29),见图9。

2.6 发表偏倚分析

基于OS结果绘制漏斗图,结果显示,为基本对称的倒置漏斗形,各项研究分布均匀,表明纳入研究的发表偏倚较低,见图10。

3 讨论

HER-2阳性转移性乳腺癌具有病情发展速度快、易复发和转移、预后差的特征,该类疾病的预防及诊治形势十分严峻。曲妥珠单抗作为首个靶向HER-2的人源化单克隆抗体,在临床上应用后显著提高了患者的生存率,改善了患者的预后[22-23]。然而,仍有约50%的患者在曲妥珠单抗治疗后发生复发和转移[9]。以T-DM1为代表的ADC类药物对于曲妥珠单抗治疗失败的患者有较好的疗效,已成为国际标准中治疗HER-2阳性乳腺癌的二线方案。

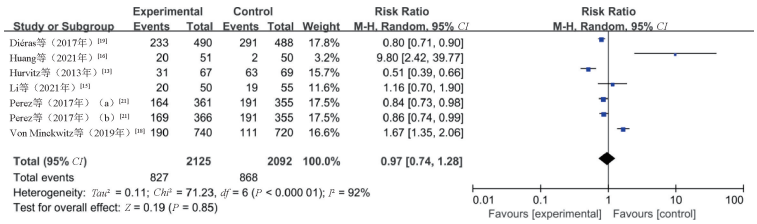

图 8　两组患者≥3 级不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 8　Meta-analysis of comparison of the incidence of grade ≥3 adverse drug reactions between two groups

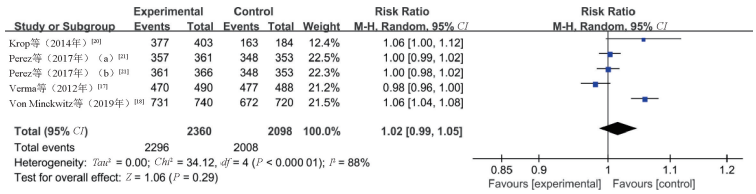

图 9　两组患者任何级别不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 9　Meta-analysis of comparison of the incidence of any grade adverse drug reactions between two groups

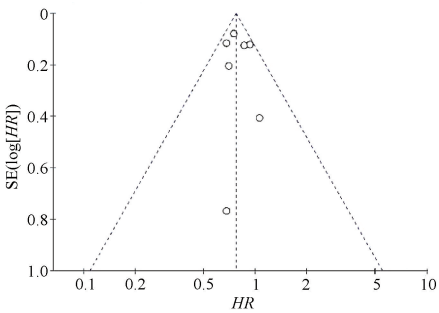

图 10　OS 的发表偏倚漏斗图

Fig 10　Funnel plot of publication bias of OS

本研究共纳入 9 项 RCT，合计 6 767 例 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者，其中 T-DM1 组 3 485 例，对照组 3 282 例，T-DM1 组患者均接受 T-DM1 治疗。有 4 项研究为晚期乳腺癌的一线治疗，其他 5 项研究为非一线治疗。本研究通过 OS、PFS 和 ORR 来评估疗效，Meta 分析结果显示，T-DM1 组患者的 OS、PFS 均较对照组显著延长，差异均有统计学意义（P<0.05）。相关文献报道，在非一线治疗中，采用 T-DM1 治疗的患者，其中位 PFS 及中位 OS 较对照组显著延长，差异均有统计学意义（P<0.05）；而在一线治疗中，与曲妥珠单抗联合化疗相比，T-DM1 治疗虽能改善患者的长期生存，但差异无统计学意义（P>0.05）[13,24]。因此，本研究对 OS、PFS 进一步进行了亚组分析，结果显示，在非一线治疗亚组中，T-DM1 组患者的 OS、PFS 显著长于对照组，差异均有统计学意义（P<0.05）；在一线治疗亚组中，虽然 T-DM1 组患者在 OS、PFS 方面有获益，但与对照组的差异均无统计学意义（P>0.05），与上述文献报道一致。纳入分析的 9 项 RCT 中，有 5 项报告了 ORR，Meta 分析结果显示，T-DM1 组患者的 ORR 虽显著高于对照组，但差异无统计学意义（P>0.05）。本研究的疗效分析结果表明，T-DM1 治疗能显著延长患者的 OS、PFS。

安全性方面，所纳入的 9 项 RCT 中有 6 项报告了≥3 级不良反应发生率，有 4 项报告了任何级别不良反应发生率，因各研究间异质性较大，故采用随机效应模型分析。结果显示，T-DM1 组与对照组患者≥3 级不良反应发生率、任何级别不良反应发生率的差异均无统计学意义（P>0.05）。

本次 Meta 分析存在一定的局限性：（1）安全性分析中未分析患者具体的不良反应情况，与所纳入的 9 项 RCT 研究的数据不足有关；（2）纳入的各项研究中，用药方案的具体剂量和用药时间存在差异，可能对研究结果产生影响；（3）尽管通过中英文文献进行了广泛检索，但仍无法排除潜在的发表偏倚。

综上所述，对于 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者，T-DM1 治疗能够显著延长其 OS 和 PFS；在 ORR 方面，T-DM1 治疗也能使患者有显著获益，但与对照组其他治疗方案相比，差异无统计学意义（P>0.05）；此外，T-DM1 治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的安全性良好。以上研究结果表明，T-DM1 可用于 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者接受曲妥珠单抗治疗失败后的首选二线治疗。本研究基于已有的临床数据，对 T-DM1 治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的疗效性和安全性进行了评价，但目前研究数量较少，今后还需要更多设计严谨、大样本量的随机对照临床研究，为 T-DM1 治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌提供更多的、可靠的循证依据。

参考文献

[1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview[J]. Int J Cancer, 2021, 149(4): 778-789.

[2] PEGRAM M, SLAMON D. Biological rationale for HER2/neu (c-erbB2) as a target for monoclonal antibody therapy[J]. Semin Oncol, 2000, 27(5 Suppl 9): 13-19.

[3] POOROLAJAL J, NAFISSI N, AKBARI M E, et al. Breast cancer survival analysis based on immunohistochemistry subtypes (ER/PR/HER2): a retrospective cohort study[J]. Arch Iran Med, 2016, 19(10): 680-686.

[4] VIALE G, MORGANTI S, FERRARO E, et al. What therapies are on the horizon for HER2 positive breast cancer? [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(9): 811-822.

[5] ALLEGRETTI M, FABI A, GIORDANI E, et al. Liquid biopsy identifies actionable dynamic predictors of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in advanced HER2-positive breast cancer[J].

Mol Cancer, 2021, 20(1): 151.
[6] 罗扬, 张频, 方理刚, 等. 曲妥珠单抗辅助治疗 HER2 阳性早期乳腺癌的远期疗效和安全性[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(7): 504-507.
[7] 梁文龙, 柳林, 陈晰, 等. 曲妥珠单抗在 HER-2 阳性乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2017,17(27):5385-5388.
[8] FERRARO E, DRAGO J Z, MODI S. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions[J]. Breast Cancer Res, 2021, 23(1): 84.
[9] LEWIS PHILLIPS G D, LI G M, DUGGER D L, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate[J]. Cancer Res, 2008, 68(22): 9280-9290.
[10] DHAMNE N, KOYYALA V P B, CHOUGULE S, et al. Role of ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2 positive salivary gland tumour with brain metastasis[J]. BMJ Case Rep,2022,15(5):e248576.
[11] SLAMON D J, CLARK G M, WONG S G, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene[J]. Science, 1987, 235(4785): 177-182.
[12] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
[13] HURVITZ S A, DIRIX L, KOCSIS J, et al. Phase Ⅱ randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1157-1163.
[14] WELSLAU M, DIÉRAS V, SOHN J H, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer[J]. Cancer, 2014, 120(5): 642-651.
[15] LI F, XU F R, LI J B, et al. Pyrotinib versus trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer after previous trastuzumab and lapatinib treatment: a real-world study[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(2): 103.
[16] HUANG C S, YANG Y, KWONG A, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in Chinese patients with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy for HER2-positive breast cancer in the phase 3 KATHERINE study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 187(3): 759-768.
[17] VERMA S, MILES D, GIANNI L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 367(19): 1783-1791.
[18] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 617-628.
[19] DIÉRAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 732-742.
(下转第 356 页)

(上接第 345 页)
[18] 史文彬. 连朴饮加减治疗慢性胃炎伴糜烂脾胃湿热证的理论及临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
[19] 姜树娟. 平糜解毒饮治疗湿热内蕴型隆起糜烂性胃炎临床疗效观察及对血清 PG 和 GAS 的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学,2018.
[20] 宋庆江. 清胃饮治疗脾胃湿热型慢性糜烂性胃炎伴幽门螺杆菌感染的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2005.
[21] 宾金秀. 胃复康颗粒对 HpVG(湿热证)患者血清 CagA 及胃黏膜 p38MAPK 蛋白的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.
[22] 张元忠, 郭憬昱, 郑丹. 清胃祛湿汤联合奥美拉唑治疗脾胃湿热型慢性糜烂性胃炎的疗效分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(13): 1583-1585.
[23] 张晓彤, 张丽娟, 尹利顺, 等. 兰索拉唑联合中药治疗脾胃湿热型慢性糜烂性胃炎的临床疗效分析[J]. 中国药物评价, 2014, 31(6): 366-369.
[24] 李景巍, 罗试计. 藿朴夏苓汤加减治疗脾胃湿热证隆起糜烂性胃炎临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(B08): 66, 68.
[25] 杨素俭. 行健脾清胃汤治疗脾虚湿热型慢性糜烂性胃炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(2): 61-63.
[26] 王文荣,黄铭涵,方文怡,等.清化饮加味治疗慢性非萎缩性胃炎伴糜烂脾胃湿热证 30 例[J]. 中医研究,2011,24(12):21-24.
[27] 盛丽晴. 基于清热化湿观点应用中药联合标准四联疗法提高萎缩性胃炎伴糜烂脾胃湿热证临床疗效及对 PGR、G-17 影响的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
[28] 盛好, 拉扎提·巴合提, 徐杰, 等. 清热化湿方联合四联疗法对萎缩性胃炎伴糜烂患者的疗效[J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3126-3130.
[29] 胡卫海, 陈林, 黄瑞群. 愈糜汤加减治疗糜烂性胃炎 40 例临床观察[J]. 心理医生, 2019, 25(6): 50-51.
[30] 胡毅,何晓娟.清胃祛湿汤联合奥美拉唑肠溶片治疗糜烂性胃炎脾胃湿热型效果观察[J].实用中医药杂志,2019,35(12):1487-1488.
[31] 贝鸽. 加味芩蒲饮治疗慢性胃炎伴糜烂(脾胃湿热证)临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
[32] 阮青河俊. “芪芩乌贝汤”治疗慢性糜烂性胃炎脾胃湿热证的理论及临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
[33] 陈建仪, 陈升有. 清热化湿方辅治慢性糜烂性胃炎脾胃湿热型患者的临床疗效及其对炎性因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 743-745.
[34] 雷蕾. 芩连生肌愈疡汤治疗脾胃湿热型糜烂性胃炎临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
[35] YANG L, KARTSONAKI C, YAO P, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: a case-cohort study[J]. Lancet Public Health, 2021, 6(12): e888-e896.
[36] 张闽光, 朱国曙. 糜烂性胃炎中医分型与幽门螺杆菌感染的相关研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(1): 7-8.
[37] 李秀艳, 杨晓颖. 符思教授运用中药治疗 Hp 相关慢性糜烂性胃炎经验[J]. 环球中医药, 2016, 9(11): 1339-1341.
[38] 梁雪, 宾金秀, 黄祖美, 等. 胃复康颗粒对 Hp 相关性疣状胃炎湿热证患者血清 CagA、Hp-NAP、VacA 的影响[J]. 广西中医药, 2017, 40(6): 17-19.
[39] 孙文正. 清热化湿方治疗慢性浅表性胃炎伴糜烂脾胃湿热证的疗效观察与机理探讨[D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
(收稿日期:2022-05-04　修回日期:2022-07-24)