

溴夫定单药与膦甲酸钠联合泛昔洛韦治疗带状疱疹的疗效和安全性对比研究[△]

陈韬宇^{1,2*}, 苏东强^{1,2}, 纪砚奇^{1,2}, 张 峰^{1,2#} (1. 哈尔滨医科大学附属第一医院皮肤科, 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第六医院皮肤科, 哈尔滨 150001)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0776-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.003



摘要 目的:比较溴夫定单药与膦甲酸钠联合泛昔洛韦治疗带状疱疹的疗效和安全性。方法:采用回顾性研究方法,选取2020年7月至2021年12月于哈尔滨医科大学附属第一医院皮肤科就诊的接受口服溴夫定片(溴夫定组,100例)或静脉滴注膦甲酸钠氯化钠注射液联合口服泛昔洛韦片(膦甲酸钠联合泛昔洛韦组,100例)治疗满1周的带状疱疹患者200例。收集患者基本信息、疗效评价参数(包括止疱时间、结痂时间、脱痂时间、疼痛减轻50%时间)、带状疱疹后神经痛发病情况和药品不良反应,并比较两组患者临床疗效和不良反应发生率的差异。结果:两组患者止疱时间、结痂时间、脱痂时间的差异均无统计学意义($P>0.05$);溴夫定组患者疼痛减轻50%时间显著短于膦甲酸钠联合泛昔洛韦组,带状疱疹后神经痛发生率显著低于膦甲酸钠联合泛昔洛韦组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。溴夫定组、膦甲酸钠联合泛昔洛韦组患者的总有效率分别为86%(86/100)、82%(82/100),差异无统计学意义($P>0.05$)。溴夫定组患者的不良反应发生率显著低于膦甲酸钠联合泛昔洛韦组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:口服溴夫定片与静脉滴注膦甲酸钠氯化钠注射液联合口服泛昔洛韦片治疗带状疱疹的疗效相当,但溴夫定缓解带状疱疹急性期疼痛、后遗神经痛效果更佳,而且口服用药方便,安全性更好。
关键词 带状疱疹;溴夫定;膦甲酸钠;泛昔洛韦;带状疱疹后神经痛

Comparison of Efficacy and Safety of Brivudine Monotherapy and Foscarnet Sodium Combined with Famciclovir in the Treatment of Patients with Herpes Zoster[△]

CHEN Taoyu^{1,2}, SU Dongqiang^{1,2}, JI Yanqi^{1,2}, ZHANG Feng^{1,2} (1. Dept. of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Dept. of Dermatology, the Sixth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of brivudine monotherapy and foscarnet sodium combined with famciclovir in the treatment of patients with herpes zoster. **METHODS:** Retrospective study was conducted. A total of 200 patients with herpes zoster treated with oral brivudine tablets (brivudine group, 100 cases) or intravenous drip of foscarnet sodium and sodium chloride injection combined with oral famciclovir tablets (foscarnet sodium combined with famciclovir group, 100 cases) for more than 1 week were extracted from the dermatology department of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University from Jul. 2020 to Dec. 2021. General information of patients, the parameters of efficacy evaluation (such as stopping time of blister, scab time, removal time of scab and relief time of 50% pain), incidence of postherpetic neuralgia and adverse drug reactions were collected. The clinical efficacy and incidence of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** There were no significant differences in the stopping time of blister, time to scab and removal time of scab between two groups ($P>0.05$). The relief time of 50% pain in brivudine group was significantly shorter than that in foscarnet sodium combined with famciclovir group, and incidence of postherpetic neuralgia was significantly lower than that in the foscarnet sodium combined with famciclovir group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The total effective rate was 86% (86/100) in the brivudine group and 82% (82/100) in the foscarnet sodium combined with famciclovir group, with no statistically significant difference ($P>0.05$). The incidence of adverse drug reactions in brivudine group was significantly lower than that in foscarnet sodium combined with famciclovir group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of oral brivudine tablets and intravenous drip of foscarnet sodium and sodium chloride injection combined with oral famciclovir tablets is comparable in the treatment of herpes zoster, yet bromovudine is more effective in relieving acute phase pain and post-herpetic neuralgia, and oral

△ 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(No. LH2021H054);湖北陈孝平科技发展基金项目(No. CXPJH122003-34)

* 硕士研究生。研究方向:皮肤病临床研究。E-mail:ma7576335@21cn.com

通信作者:主任医师,教授,博士后。研究方向:皮肤病临床研究。E-mail:z111f999@163.com

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是由水痘-带状疱疹病毒引起的, 病毒潜伏于神经节内, 受到免疫、炎症等因素导致再激活, 属于一类感染性皮肤病, 常见于胸部、颈部等部位, HZ 急性期神经痛和带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 可以明显扰乱患者的睡眠、情绪, 影响工作和日常生活, 严重时可导致精神障碍和抑郁^[1-2]。据报道, 全球普通人群的 HZ 发病率为每年 (3~5)/1 000 人^[3]; 我国 ≥50 岁人群的 HZ 发病率为每年 (2.66~5.56)/1 000 人, 且逐年升高^[4]。

HZ 的治疗目标是缓解急性期疼痛, 缩短皮损持续时间, 防止皮损扩散, 预防或减轻 PHN 等并发症。尽早进行积极的抗病毒治疗是降低疼痛程度以及缩短疼痛持续时间的主要方法, 当前常用药物有阿昔洛韦、伐昔洛韦、溴夫定、泛昔洛韦和膦甲酸钠等^[2]。溴夫定是一种口服胸腺嘧啶类似物, 对急性 HZ 的早期治疗具有高度选择性^[5]; 在抗水痘-带状疱疹病毒方面, 溴夫定显示了更好的疗效, 优于阿昔洛韦和其衍生物, 尤其是在药物起效时间、预防和减轻疱疹相关性疼痛和 PHN 方面更具优势^[6-7]。膦甲酸钠也被认为是治疗 HZ 疗效显著、安全性好的药物^[8-9]; 而且研究结果表明, 膦甲酸钠联合泛昔洛韦治疗 HZ 的效果更佳, 可显著缩短病程, 降低 PHN 等并发症发生率, 而且不增加不良反应^[10]。但关于溴夫定与膦甲酸钠联合泛昔洛韦治疗 HZ 的疗效孰优孰劣尚未完全明确, 为此, 本研究进行疗效及安全性的比较, 报告

如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为回顾性研究, 经哈尔滨医科大学附属第一医院伦理委员会批准 (No. 2022HIF004), 所有患者免知情同意。收集 2020 年 7 月至 2021 年 12 月于哈尔滨医科大学附属第一医院就诊的 HZ 患者 200 例。(1) 纳入标准: 年龄 18~85 岁, 不论性别; 临床诊断为 HZ, 抗病毒治疗前发疱时间 <5 d; 对本研究知情同意。(2) 排除标准: ①合并干扰本研究疗效评价的其他疾病者; ②皮疹局部合并其他严重感染者; ③已知有严重的免疫功能低下, 或需长期服用糖皮质激素及免疫抑制剂者; ④伴有严重的心、肝、肾功能不全及贫血者; ⑤严重的精神或内分泌疾病者; ⑥治疗前 4 周内曾使用过氟尿嘧啶或类似抗肿瘤药者及系统应用过抗病毒药者; ⑦治疗前 2 周内局部应用过抗病毒药者; ⑧妊娠、哺乳或使用不当避孕措施的妇女; ⑨某些特殊类型的 HZ 如伴脑眼角膜或结膜耳部受累者, 患处出现血疱或局部坏死者; ⑩研究期间使用局部镇痛药如利多卡因凝胶和辣椒碱软膏等或系统性镇痛药如对乙酰氨基酚、吗啡等患者; ⑪研究期间使用抗癫痫药或抗抑郁药者; ⑫数据不完整, 影响结果分析者。根据干预措施的不同将患者分为溴夫定组、膦甲酸钠联合泛昔洛韦组。两组患者的一般资料具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

项目	特征	溴夫定组 (n=100)	膦甲酸钠联合泛昔洛韦组 (n=100)	χ^2	P
性别/例 (%)	男性	42 (42)	33 (33)	1.73	0.19
	女性	58 (58)	67 (67)		
年龄/ ($\bar{x}\pm s$, 岁)		58.02±14.15	60.87±12.01	1.45	0.16
部位/例 (%)	躯干	40 (40)	31 (31)	2.16	0.34
	头面部	48 (48)	52 (52)		
	四肢	12 (12)	17 (17)		
病情评分/ ($\bar{x}\pm s$, 分)		15.42±1.58	14.98±1.81	1.79	0.08

1.2 方法

溴夫定组患者口服溴夫定片 (规格: 125 mg), 1 次 125 mg, 1 日 1 次, 连服 7 d。膦甲酸钠联合泛昔洛韦组患者静脉滴注膦甲酸钠氯化钠注射液 (规格: 100 mL: 2.4 g), 按 40 mg/kg 用药, 1 日 2 次, 连用 7 d; 同时口服泛昔洛韦片 (规格: 0.125 g), 1 次 0.8 g, 1 日 3 次, 连服 7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 HZ 病情评分: HZ 病情评分标准参照《带状疱疹中国专家共识》^[2], 症状主要为疼痛, 体征包括水疱、糜烂、结痂和红斑, 采用 4 分评分法, 见表 2。

表 2 HZ 病情评分标准

Tab 2 Herpes zoster disease score criteria

症状体征	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
水疱数目	无水疱	1~10 个	11~25 个	26~50 个	>50 个
水疱簇数	无水疱	1~2 簇	3~4 簇	5~6 簇	>6 簇
水疱变化	仅留少量干燥痂皮或色沉及色减退	水疱干涸, 结痂干燥	水疱破溃、结痂	疱液混浊, 或破溃, 轻度渗出	血疱、脓疱或形成坏死溃疡, 较多分泌物
疼痛、瘙痒及烧灼感	无痛、痒等自觉症状	微痛或轻度瘙痒, 不影响工作休息	疼痛但能忍受, 可正常工作, 可入睡	明显疼痛, 难以忍受, 影响工作, 间断入睡, 夜晚适当使用镇静药	剧痛, 伴明显全身症状, 坐卧不安, 不能入睡, 需使用镇静药
红斑面积	基本无红斑	<10 cm ²	10~30 cm ²	>30~50 cm ²	>50 cm ²

1.3.2 症状改善情况: 止疱时间、结痂时间、脱痂时间、疼痛减轻 50% 时间和 PHN 发生率。

1.3.3 安全性指标: 包括异常的实验室指标、头晕和头痛等。

1.4 疗效评定标准

参照《带状疱疹中国专家共识》^[2], 临床疗效按 4 级标准评价。痊愈: 皮损消退 ≥90%, 且无新出皮损; 显效: 皮损消退

60%~<90%,且无新皮损;好转:皮损消退 30%~<60%,且无新皮损;无效:皮损消退<30%,或有新皮损。总有效率=(痊愈总例数+显效总例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析,对正态分布的连续性计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对 t 检验;分类资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 两组患者症状改善情况比较

两组患者止庖时间、结痂时间、脱痂时间的差异无统计学意义($P>0.05$);溴夫定组患者疼痛减轻 50%时间显著短于膦甲酸钠联合泛昔洛韦组,PHN 发生率显著低于膦甲酸钠联合泛昔洛韦组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者症状改善情况比较

Tab 3 Comparison of symptom improvement between two groups					
组别	止庖时间/ ($\bar{x}\pm s$,d)	结痂时间/ ($\bar{x}\pm s$,d)	脱痂时间/ ($\bar{x}\pm s$,d)	疼痛减轻 50%时间/ ($\bar{x}\pm s$,d)	PHN/例(%)
溴夫定组($n=100$)	2.64±1.54	4.32±2.04	10.80±3.46	4.56±1.22	23(23)
膦甲酸钠联合泛昔洛韦组($n=100$)	2.92±1.43	4.48±2.98	11.76±3.92	6.40±1.89	39(39)
t/χ^2	1.34	0.46	1.89	8.62	5.98
P	0.18	0.65	0.06	<0.01	0.01

2.2 两组患者临床疗效比较

溴夫定组、膦甲酸钠联合泛昔洛韦组患者的总有效率分别为 86%(86/100)、82%(82/100),差异无统计学意义($\chi^2=0.60,P=0.44$),见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]					
组别	痊愈	显效	好转	无效	总有效
溴夫定组($n=100$)	34 (34)	52 (52)	13 (13)	1 (1)	86 (86)
膦甲酸钠联合泛昔洛韦组($n=100$)	32 (32)	50 (50)	17 (17)	1 (1)	82 (82)

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

溴夫定组患者的不良反应发生率显著低于膦甲酸钠联合泛昔洛韦组,差异有统计学意义($\chi^2=4.71,P=0.03$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]					
组别	头晕	头痛	后腰疼	肌酐升高	合计
溴夫定组($n=100$)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
膦甲酸钠联合泛昔洛韦组($n=100$)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	9 (9)

3 讨论

目前,在我国获批的治疗 HZ 的口服抗病毒药中,溴夫定表现出更强的抗病毒作用,体外实验结果证实了溴夫定较其他抗病毒药具有较高的选择性,同时细胞毒性几乎为 0^[11-12]。Yaldiz 等^[13]比较了溴夫定、伐昔洛韦和泛昔洛韦治疗 HZ 患者的疗效,发现溴夫定不仅可以更早地控制疼痛,而且 1 日只需要服用 1 次,因此患者具有更好的依从性。毛凤等^[14]认为,溴夫定治疗 HZ 的疗效优于伐昔洛韦,能更显著地缓解症状,减轻疼痛。近年来,我国学者尝试将溴夫定用于多种复杂情况的 HZ 患者,包括非对称性带状疱疹^[15]、播散/泛发性带状疱疹^[16-17]、肾衰竭合并播散性带状疱疹^[18]及肾切除术后合并带状疱疹^[19],均取得了良好疗效。本研究中,两组治疗方案在改善患者皮疹方面具有相似的效果,两组患者止庖时间、结痂时间、脱痂时间的差异无统计学意义($P>0.05$),但溴夫定在改善患者疼痛方面更具有优势,并减少了 PHN 的发生。

在安全性方面,溴夫定的不良反应率为 7.7%~11.8%^[6]。本研究中,溴夫定组患者的不良反应发生率为 2%,略低于国外研究数据,与国内王爱平等^[20]的研究结果基本一致。另外,

相关研究结果提示,溴夫定的不良反应主要表现为恶心、呕吐、头痛、氨基转移酶升高和腹痛等^[6-7,20]。本研究结果与上述研究结果基本一致。除头痛、头晕、恶心呕吐等不良反应外,膦甲酸钠还存在肾功能损害的不良反应,但停药或减少剂量后,肌酐的恢复通常是可逆的。本研究结果显示,膦甲酸钠联合泛昔洛韦组患者的不良反应发生率高于溴夫定组;另外,膦甲酸钠联合泛昔洛韦组 2 例患者出现血肌酐水平较基线轻微升高,但停药后恢复正常。既往研究报道,溴夫定不需要在患者肝肾功能有异常时调整剂量,也不受年龄的限制^[21]。结合本研究的结果,相对于膦甲酸钠联合泛昔洛韦,溴夫定对于老年肾功能异常的 HZ 患者的安全性更好。

综上所述,口服溴夫定片与静脉滴注膦甲酸钠氯化钠注射液联合口服泛昔洛韦片治疗 HZ 均有良好效果,但溴夫定在预防或减轻 HZ 相关性疼痛、PHN 和安全性方面更具优势,而且口服给药较膦甲酸钠的静脉滴注方式更加方便。

参考文献

[1] SCHMADER K. Herpes zoster[J]. Ann Intern Med, 2018, 169 (3): ITC19-ITC31.

[2] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(6): 403-408.

[3] YAWN B P, GILDEN D. The global epidemiology of herpes zoster[J]. Neurology, 2013, 81(10): 928-930.

[4] 闵小雨, 许松涛, 许文波. 带状疱疹流行病学及疫苗的研究进展[J]. 病毒学报, 2020, 36(1): 109-114.

[5] KEAM S J, CHAPMAN T M, FIGGITT D P. Brivudin (bromovinyl deoxyuridine)[J]. Drugs, 2004, 64(18): 2091-2097; discussion 2098-2099.

[6] WASSILEW S W, WUTZLER P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study[J]. Antiviral Res, 2003, 59(1): 49-56.

[7] WASSILEW S W, WUTZLER P. Brivddin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia[J]. Antiviral Res, 2003, 59(1): 57-60.

[8] 关欣, 陈诗翔, 徐敏丽, 等. 膦甲酸钠治疗 112 例带状疱疹的疗效和安全性回顾性分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28 (12): 1238-1240.

[9] 吴璐明, 郑博文, 邹勇莉, 等. 膦甲酸钠治疗中老年带状疱疹 72 例疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2011, 40(1): 54-55.

[10] 孔杰, 刘原君, 齐蔓莉, 等. 喷昔洛韦联合膦甲酸钠治疗带状疱疹的回顾性分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(4): 329-332.

[11] 韩娜慧, 储怀祝, 刘美义, 等. 神经阻滞联合泛昔洛韦治疗带状疱疹患者急性期的效果及对血清 SP、PGE2 水平的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(11): 1684-1687.

[12] 王学杰, 游金宗. 溴夫定的热分解机制及动力学[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(10): 899-904.

[13] YALDIZ M, SOLAK B, KARA R O, et al. Comparison of famciclovir, valaciclovir, and brivudine treatments in adult immunocompetent patients with herpes zoster [J]. Am J Ther, 2018, 25(6): e626-e634.

[14] 毛凤, 吴忠孝, 张丽, 等. 溴夫定治疗带状疱疹 37 例疗效观察[J]. 现代实用医学, 2018, 30(4): 535-536.

[15] 黄青青, 曹先伟. 溴夫定治疗双侧非对称性带状疱疹 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(4): 436-438.

[16] 张晓艳, 赵莹, 季江, 等. 溴夫定为主综合治疗播散型带状疱疹 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(2): 190-192.

[17] 田可, 李峰峰. 溴夫定治疗泛发性带状疱疹 1 例[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020, 19(1): 92-93.

[18] 王闻, 李慧, 毕新岭, 等. 溴夫定治疗播散型带状疱疹合并慢性肾功能衰竭 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(9): 1076-1077.

[19] 王淑华, 刘志刚, 彭亚婷, 等. 溴夫定治疗一侧肾切除术后带状疱疹 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(9): 1097-1098.

[20] 王爱平, 漆军, 王宏伟, 等. 溴夫定治疗带状疱疹的疗效和安全性评价[J]. 中华皮肤科杂志, 2007, 40(12): 717-719.

[21] WERNER R N, NIKKELS A F, MARINOVIĆ B, et al. European consensus-based (S2k) guideline on the management of herpes zoster—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), part 2: treatment[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(1): 20-29.

(收稿日期:2022-08-18 修回日期:2023-04-10)

(上接第 775 页)

板减少和感觉减退等^[8]。本研究中出现常见治疗相关不良反应为白细胞减少、脱发、中性粒细胞减少、血小板减少、AST 升高和 ALT 升高,以及少数患者出现恶心、呕吐等,与既往临床研究类似;且不良反应多为 1—2 级不良反应,1 例患者出现 3 级血小板减少,经暂停给药后好转,后继续原剂量应用未再出现重度血小板减少。

综上所述,注射用维迪西妥单抗在 HER2 表达晚期实体瘤患者的治疗中展现出了较好的临床应用前景,随着 ADC 类药物在我国正式获批和临床应用的实际开展,大样本量的临床研究将进一步检验该类药物的疗效和安全性。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 78-91.

[3] LI L, XU M Z, WANG L, et al. Conjugating MMAE to a novel anti-HER2 antibody for selective targeted delivery [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(24): 12929-12937.

[4] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[5] 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.

[6] 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.

[7] PEREZ E A, BARRIOS C, EIERMANN W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(2): 141-148.

[8] PENG Z, LIU T S, WEI J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11): 1173-1182.

[9] SHENG X N, YAN X Q, WANG L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1): 43-51.

[10] XU H Y, SHENG X N, ZHOU L, et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-negative patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 4519.

[11] 李芷君, 徐兵河. 中国乳腺癌临床研究进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2022, 16(1): 1-5.

[12] ZHAO P X, ZHANG Y B, LI W Q, et al. Recent advances of antibody drug conjugates for clinical applications[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(9): 1589-1600.

[13] XU Y Y, WANG Y K, GONG J F, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4): 913-925.

[14] HUANG L, WANG R Q, XIE K, et al. A HER2 target antibody drug conjugate combined with anti-PD-(L) 1 treatment eliminates hHER2+ tumors in hPD-1 transgenic mouse model and contributes immune memory formation [J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 191(1): 51-61.

(收稿日期:2023-03-30 修回日期:2023-05-06)