

激素受体阳性乳腺癌靶向治疗的研究进展

马秀英, 迪力努尔·艾麦提, 王 薇*

新疆医科大学第四临床医学院乳腺甲状腺外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月13日; 录用日期: 2023年10月8日; 发布日期: 2023年10月16日

摘 要

乳腺癌是女性发病率最高的癌症, 激素受体阳性乳腺癌因其拥有针对性的医治成为乳腺癌临床研究的关注点, 分子靶向治疗已成为乳腺癌治疗的新风向, 靶向药物联合内分泌治疗已经改变了激素受体阳性乳腺癌临床实践, 本篇文章将在激素受体阳性乳腺癌的临床病理特征的基础之上, 对其常见的靶点、信号通路, 如: 细胞周期蛋白依赖性激酶4和6 (Cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4/6)、脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B (AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路(Lipodylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target rapamycin (mTOR)), 即PAM信号通路、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)及其对应的靶向药物的最新研究进展做概述。

关键词

激素受体阳性乳腺癌, CKD4/6抑制剂, PAM信号通路, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 靶向治疗, 作用机制

Research Advances in Targeted Therapies for Luminal Breast Cancer

Xiuying Ma, Amat-Dilnur, Wei Wang*

Department of Breast and Surgery, The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 13th, 2023; accepted: Oct. 8th, 2023; published: Oct. 16th, 2023

Abstract

Breast cancer is the highest incidence of cancer in women, luminal breast cancer because of its targeted treatment has become a hot spot in clinical research of breast cancer, molecular targeted

*通讯作者。

therapy has become a new trend in breast cancer treatment, targeted drugs combined with endocrine therapy has changed the clinical practice of lumen breast cancer, this article will be on the basis of the clinicopathological characteristics of cavity-faced breast cancer, on the basis of its common targets, signaling pathways, such as cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6), PAM signaling pathway, recent research advances in histone deacetylase (HDAC) and its corresponding targeted drugs are outlined.

Keywords

Luminal Breast Cancer, Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors, PAM Signaling Pathway, Histone Deacetylase Inhibitor, Targeted Treatment, Mechanism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

美国癌症学会杂志(Journal of the American Cancer Society, CCJC)发布了 2019 年全美肿瘤评估报告,发现乳腺癌约占全部妇女新发肿瘤的 30% [1], 排名第一位。激素受体阳性乳腺癌占总体乳腺癌的 70%, 内分泌治疗曾在临床治疗激素受体阳性乳腺癌取得显著成效, 但近年来内分泌耐药的问题亟待解决, 研究者们正在努力寻求更有效的治疗方法, 基因测序技术的进步以及对生长和增殖途径的深入研究, 为好地理解先天性和获得性内分泌治疗耐药性的机制提供了重要的依据, 并且促进了几种不同类别的靶向药物的研究与开发[2]。近年来乳腺癌治疗逐渐朝着精准医学迈进, 力争做到乳腺癌治疗个体化。靶向治疗有着特异性强、高效且毒副作用低的优点, 因此受到广泛关注[3], 成为今后肿瘤治疗的趋势。

2. 激素受体阳性乳腺癌临床病理特征

根据目前的研究把乳腺癌区分为 4 种不同的亚型, 这是由雌激素受体(estrogen-receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone-receptor, PR)和人表皮生长因子-2 (Human epidermal growth factor-2, HER-2)以及肿瘤增殖抗原 Ki-67 的表达与否或表达高低决定的。分别为(1) 管腔 A 型(Luminal A); (2) 管 B 型(Luminal B); (3) HER-2 过表达型; (4) 基底细胞型: 又称三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)。

激素受体阳性乳腺癌在基因表达谱上高表达 ER、PR 基因, 依据基因表达的特征可分为 Luminal A 型和 Luminal B 型, Luminal A 型乳腺癌缺乏人类表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor-2, Her-2)的表达, 肿瘤增殖抗原 Ki-67 增殖指数相对较低, 病理改变为 Scarff-Bloom-Richardson 1 级或 2 级, 因此恶性程度及复发风险较低, 黏液癌、小管癌大多表现为 Luminal A 型, 在临床上预后较好[4]。PR 阴性提示预后较差[5], PR 低表达是 Luminal B 型乳腺癌特征之一, 与增殖和细胞周期相关的基因或蛋白质如增殖簇基因(MKI67)和细胞周期相关基因(CCNB1 和 MYBL2)和极光激酶 A (Aurora kinase A, AURKA)高表达[6], 肿瘤增殖抗原 Ki-67 增殖指数高, 在免疫组化(Immunohistochemistry, IHC)方面, 约有 20%的 HER-2 阳性, 其阳性表达是乳腺癌预后不良的指标, 因此 Luminal B 型乳腺癌更具侵袭性且易复发[7]。激素受体阳性乳腺癌临床病理特征有交叉亦有不同, 故发病机制以及治疗方案大体相同但也略有差异, 在临床工作中正确区分二者具有重要的意义。

3. 激素受体阳性乳腺癌的分子靶标及常用靶向药物

3.1. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (CDK4/6)

3.1.1. CDK4/6 在激素受体阳性乳腺癌中的作用机制

正常细胞的增殖受细胞周期依赖性蛋白激酶(Cyclin-dependent kinases, CDK)严格调控, 体易位、基因突变引起的 CDK 达改变在肿瘤发生发展中起作用[8], CDK 基因的持续激活引起恒定的 G1-S 相变并缩短 G1 期利于肿瘤细胞的生长[2]。在细胞周期的 G1 期 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)形成复合物, 此复合物进入 S 期, 视网膜母细胞瘤易感性基因产物(Retinoblastoma gene, Rb)释放 E2F 和 DP 转录因子, 进而激活细胞增殖相关基因的表达[9]。Cyclin D1 是 ER 的直接转录靶标, 雌激素结合内质网引起基因组雌激素反应元件的结合和转录产生 Cyclin D1, 它与 CDK4/6 结合以推动细胞周期的进程[10], 故细胞周期调控通路(cyclinD1-CDK4/6)与雌激素受体激活途径密切相关, Luminal B 型乳腺癌 CND1 (细胞周期蛋白 D1 的编码基因)扩增频率较高[5], 更易出现 cyclinD1-CDK4/6 通路的异常激活。cyclinD1-CDK4/6 复合物表达异常可见于各种血液系统恶性肿瘤乳腺恶性肿瘤等[8], 目前尚无针对 cyclinD1 的靶向药物, CDK4/6 抑制剂可以抑制上述过程延缓肿瘤进展[8]。

3.1.2. CDK4/6 抑制剂

激素受体阳性乳腺癌对 CDK4/6 抑制剂最敏感[10], 美国国立综合癌症网络推荐 CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物的治疗方案是晚期激素受体阳性乳腺癌的治疗方案首选。CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物是 2020 年中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 IA 类推荐的治疗方案[11]。目前研发出的 CDK4/6 抑制剂帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼[12], 这为“内分泌+”时代的到来提供了支持, 下面做简要介绍。

帕博西尼是首个被证实能抑制 CDK4/6 的药物, PALOMA-3 研究证实帕博西尼联合氟维司群比单用氟维司群在晚期乳腺癌患者中的疗效显著, 帕博西尼联合组患者的中位无进展生存时间(medium progression-free survival, mPFS) (9.5 个月)优于单用氟维司群(4.6 个月), 且总生存期为 34.9 个月[11], 有一定的延长。从晚期患者到早期患者, CDK4/6 抑制剂的应用范围得到了逐步扩大[12], NeoPalAna 试验证实帕博西尼能有效抑制 II/III 期的早乳腺癌的进一步发生发展, 实现了全细胞周期停滞(CCCA: 中心 Ki67 < 2.7%)速率的提高及对细胞增殖的抑制, 在激素受体阳性乳腺癌中这种效果较明显[13]。激素受体阳性乳腺癌易发生骨骼和肝脏的转移, 有研究表明, 联合应用帕博西尼和芳香化酶抑制剂的一线治疗对发生转移的激素受体阳性乳腺癌有效[11]。

瑞博西尼有一个大的结合位点和大的取代基, 可避免与 CDK4/6 以外的 CDK 结合[13]。瑞博西尼联合芳香化酶抑制剂已被证实能够使中位无进展生存时间(延长 14 个月)以及总体生存率(Overall Survival, OS)获得显著延长, 迄今为止 MONALEESA-7 实验率先证实将 CDK4/6 抑制剂作为一线治疗可以延长乳腺癌患者 OS [12]。在用药方面, 中性粒细胞减少是瑞博西尼和帕博西尼的剂量限制性毒性, 因此在治疗周期之间需休息一周使粒细胞数目恢复。

阿贝西尼对 CDK4/6 的效力是最强的, 尤其在 Ki-67 增值指数高、高级别、mPFS 时间较短的侵袭性强的肿瘤效果较好[14]。MONARCH plus 实验是由中国学者主导以中国患者为主体的全球多中心临床实验, 证实了阿贝西尼联合内分泌药物治疗可以显著延长绝经后激素受体阳性乳腺癌患者 mPFS 并降低死亡风险[15]。不同于帕博西尼、瑞博西尼, 阿贝西尼可穿透血脑屏障, II 期临床试验 NCT02308020 评估了阿贝西尼用于乳腺癌脑转移患者的治疗效果, 部分患者获得缓解, 阿贝西尼联合立体定向放射治疗可延长患者的生存期[16]。获得性 RB1 突变可能导致对帕博西尼和瑞博西尼的治疗耐药, 阿贝西尼具有 RB1 非依赖性活性, 所以阿贝西尼可用于帕博西尼和瑞博西尼耐药的乳腺癌[13]。不同于帕博西尼和瑞博西尼, 阿贝西尼是唯一单药就显示出有效生存获益的 CDK4/6 抑制剂[17], 而且其血液毒性较低, 可以持续使用,

从而有效抑制肿瘤的生长,有助于治疗微转移或残留病灶[14]。

3.1.3. CDK4/6 抑制剂应用领域的扩展

CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的效应不受疾病进展程以及脏器受侵的影响[11]。近年来开展了诸多此类药物在早期乳腺癌的研究, PALLAS 研究因帕博西尼血液毒性大患者依从性较低而影响结果, PENELOPE-B 未达到主要研究终点[17]。MONARCH-E 研究发现,与单独使用辅助内分泌治疗相比添加阿贝西尼的早期乳腺癌患者的无浸润性疾病生存期(invasive disease-free survival, iDFS)明显延长[18]。由此阿贝西尼获批早期乳腺癌适应症, CDK4/6 的抑制剂用于早期乳癌病人的模式已经开启,但其在早期乳腺癌中的作用机制尚有待研究。新辅助内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂能进一步降低肿瘤增殖能力,达到分子降期后可择期行乳腺癌保乳手术以及减少术后的辅助化疗[17]。Ki-67 增殖指数及术前内分泌预后指数评分(Preoperative endocrine prognostic index, PEPI)是有效的评估反应的生物标志物[19],可能利于早期乳腺癌获益人群的筛选,但还需要进一步的研究来支持这一观点[17]。

3.1.4. CDK4/6 抑制剂的耐药问题

随着内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂不断发展,如何有效地抑制其耐药性已经成为一个研究热点[20]。研究发现,纤维细胞生长因子基因的扩增、脂肪非典型钙黏蛋白 1 基因的失活、FAT1 基因的丢失、CDK7 过表达、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)激活、细胞分裂周期蛋白 20 相关基因的丢失等因素,都会对 CDK4/6 抑制剂的治疗效果产生不利影响,而 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活化则是导致其耐药性的重要因素。内分泌耐药的发生受到多种因素的共同作用,其中包括分子机制的相互作用、生物标志物的可用性以及抗内分泌耐药药物的开发,这些都是当前研究的重要课题[20]。

3.2. 脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路(PAM 信号通路)

3.2.1. PAM 信号通路在激素受体阳性乳腺癌中的作用机制

PAM 信号通路是激素受体阳性乳腺癌及 TNBC 乳腺癌、肺癌、肝细胞癌的重要信号通路[16]。该途径对细胞的生命周期中有重要的调节作用。PI3K 在此条信号通路的上游,其包括 3 种亚型,其中 I 型 PI3K 为一种异二聚物,包括 p85 调控亚基与 p110 催化亚基(p110 alpha、p110 beta、p110 gamma 或 p110 delta),是驱动肿瘤的主要亚型。PI3K 通路的下游目标是丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT,这种激酶对细胞生命周期的调节起着核心作用[21],可通过抑制促凋亡基因 Bcl-2 家族成员 BAD 和 BAX、负向调节 FOXO 等叉头转录因子等机制促进肿瘤细胞存活减少其凋亡[22]。mTOR 由 mTORC1 和 mTORC2 两种蛋白质复合物组成[21],是 PI3K-AKT 的下游靶点。PAM 信号通路主要由受体酪氨酸激酶的激活导致 p85 调节亚基和 p110 催化亚基活性增加,进而将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3),PIP3 磷酸化并激活 AKT,AKT 通过一系列的磷酸化反应激活 mTOR 复合物[22]。mTOR 复合物的异常活化可以导致下游底物 S6k 和 4EBP1 蛋白激活,进而引起乳腺癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的复发转移[23]。PAM 信号通路是乳腺癌中最常被激活的信号通路[21]。在此条通路中,最常见的是 PIK3CA 基因的突变,这可以引起激素受体阳性乳腺癌中的发生,其中以 Luminal A 型乳腺癌的发生率较高[4]。

3.2.2. PAM 信号通路抑制剂

PI3K 的抑制剂包括 Alpelisib (BYL719)、Taselisib (GDC0032)和 Inavolisib (GDC-0077)。Alpelisib 是首个获批上市的一种针对 PI3K 突变的有效的抗肿瘤药物,美国国立综合癌症网络指南一级推荐 PIK3CA 突变的激素受体阳性 HER-2 阴性绝经后乳腺癌患者二线治疗首选 Alpelisib 联合氟维司群。AKT 抑制剂

尚处于研究阶段[22]。依维莫司是世界首个被批准用于 HR(+)乳腺癌患者的 mTOR 选择性抑制剂,通过与细胞内 Fk506 结合蛋白 12 (FKBP-12)蛋白结合形成抑制性络合物进而抑制 mTOR 活性,此外,依维莫司本身可通过阻断白细胞介素受体信号传递,阻止 T 细胞活化,起到抑制肿瘤生长的作用,将其与内分泌治疗相配伍,能够有效地减慢疾病的发展[24]。2022 年中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南、中国晚期乳腺癌规范诊疗指南[11] IB 类推荐依维莫司联合芳香化酶抑制剂用于激素受体阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌。依维莫司联合内分泌治疗可以显著改善 CDK4/6 抑制剂治疗后进展的激素受体阳性 HER-2 阴性转移性乳腺癌的 mPFS 和 OS,国外指南推荐依维莫司内与内分泌治疗相配伍的治疗方案作为 CDK4/6 抑制剂治疗后进展的乳腺癌的首选方案。

3.3. 组蛋白去乙酰化酶(Histone Deacetylase, HDAC)

3.3.1. HDAC 在乳腺癌中作用机制

表观遗传变化是不改变 DNA 序列遗传性的 DNA 改变,肿瘤常见的表观遗传变可导致其进展,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)介导的组蛋白乙酰化水平降低是常见的表观遗传异常,该酶可以对某些抑癌基因的转录进行抑制,从而导致这些抑癌基因的表达水平降低甚至是沉默。因此可通过 HDAC 抑制剂抑制此酶的生成,抑制癌基因的表达并促进癌细胞的凋亡,从而达到治疗乳癌的目的[25]。

3.3.2. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(Histone Deacetylase Inhibitor, HDACi)

研究表明 HDAC 抑制剂可以通过阻滞细胞周期、促进肿瘤细胞分化和促进凋亡来抑制乳腺癌[26]。西达苯胺是全球首个获准上市的选择性的 HDACi。西达苯胺具有广谱抗肿瘤疗效,可用于乳腺癌、复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤、肺癌、胃癌和前列腺癌等多种实体肿瘤的治疗[27]。2022 年中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南 I 级推荐西达苯胺联合内分泌治疗用于 CKD4/6 抑制剂治疗进展后的晚期乳腺癌。

综上所述,靶向与内分泌疗法相结合是激素受体阳性乳腺癌的一种新疗法,近年来越来越多的新型靶向药物被开发出来并得以应用,CDK4/6 抑制剂、mTOR 抑制剂等药物已批准上市进入临床。但依旧面临不少挑战,如 PI3K 和 Akt 抑制剂正在试验研究中,CKD4/6 抑制剂在早期乳腺癌中的作用机制有待研究,如何逆转药物进展等。相信在未来随着科研水平的提升以及社会的进步,这些问题能够迎刃而解,为乳腺癌患者的治疗创造更多的福音。

参考文献

- [1] 孙雪竹. 三阴性乳腺癌的最新治疗研究进展(综述) [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2020, 19(1): 123-125.
- [2] Goldner, M., Pandolfi, N., Maciel, D., et al. (2021) Combined Endocrine and Targeted Therapy in Luminal Breast Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **21**, 1237-1251. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1960160>
- [3] 秦娟, 宋冬. 乳腺癌不同时期治疗方式的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(12): 2023-2025.
- [4] 水若鸿, 杨文涛, 龚西骥. 激素受体阳性乳腺癌的临床病理特征和研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(3): 235-239.
- [5] Ades, F., Zardavas, D., Bozovic-Spasojevic, I., et al. (2014) Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2794-2803. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1870>
- [6] Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., et al. (2015) Clinical Implications of the Intrinsic Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Breast*, **24**, S26-S35. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008>
- [7] Hashmi, A.A., Aijaz, S., Khan, S.M., et al. (2018) Prognostic Parameters of Luminal A and Luminal B Intrinsic Breast Cancer Subtypes of Pakistani Patients. *World Journal of Surgical Oncology*, **16**, 1. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1299-9>
- [8] 李香, 沈莉菁. 细胞周期依赖性蛋白激酶及细胞周期蛋白 D 在血液系统恶性肿瘤中的作用[J]. 国际输血及血液学杂志, 2018(3): 256-260.

- [9] Ma, C.X., Gao, F., Luo, J., *et al.* (2017) NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **23**, 4055-4065. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3206>
- [10] Scott, S.C., Lee, S.S. and Abraham, J. (2020) Mechanisms of Therapeutic CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. *Seminars in Oncology*, **44**, 385-394. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.01.006>
- [11] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2020(10): 781-797.
- [12] 赵晶, 吴楠, 张世超, 等. 乳腺癌靶向治疗新进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(5): 353-361.
- [13] Loibl, S. and Furlanetto, J. (2022) Integrating CDK4/6 Inhibitors in the Treatment of Patients with Early Breast Cancer. *Breast*, **62**, S70-S79. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.008>
- [14] Gil-Gil, M., Alba, E., Gavila, J., *et al.* (2021) The Role of CDK4/6 Inhibitors in Early Breast Cancer. *Breast*, **58**, 160-169. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.05.008>
- [15] 江泽飞, 许凤锐. 乳腺癌精准治疗: 20年探索历程[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(1): 83-88.
- [16] 王文艺. 乳腺癌脑转移的特点及治疗研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(3): 265-272.
- [17] 张文歆, 陈海飞, 戚慧洁, 等. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂的研究进展[J]. 上海医药, 2020, 41(15): 13-17.
- [18] Harbeck, N., Rastogi, P., Martin, M., *et al.* (2021) Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer: Updated Efficacy and Ki-67 Analysis from the monarchE Study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **32**, 1571-1581.
- [19] 钱瑶, Liu Feng. 乳腺癌新辅助内分泌治疗的研究进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(7): 643-649.
- [20] 罗锦琳, 欧阳慧婷, 邹联洪, 等. 乳腺癌内分泌耐药机制的研究进展[J]. 实用预防医学, 2022, 29(4): 510-513.
- [21] Nunnery, S.E. and Mayer, I.A. (2020) Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hormone-Positive Breast Cancer. *Drugs*, **80**, 1685-1697. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01394-w>
- [22] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂治疗乳腺癌临床应用专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022(7): 673-692.
- [23] 李佩瑜, 田富国. PI3K-AKT-mTOR 信号通路抑制剂靶向治疗三阴性乳腺癌的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(8): 525-528.
- [24] 宋高峰. 依维莫司治疗晚期乳腺癌激素受体阳性患者中位生存期的影响因素分析[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(1): 49-51.
- [25] 许光亚, 王婷, 李斌, 等. 乳腺癌的靶向治疗研究进展[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(9): 125-128.
- [26] 李媛媛, 张斌, 张月, 等. SB939 诱导乳腺癌细胞周期阻滞和凋亡的作用及机制[J]. 中华实验外科杂志, 2012(5): 790-792.
- [27] 李志英, 李西川. 表观遗传调控类新药西达苯胺的抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(6): 611-615.