

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research哌柏西利联合曲妥珠单抗治疗 HR + /HER - 2 +
乳腺癌的临床研究Clinical trial of palbociclib combined with trastuzumab in the treatment of HR + /
HER - 2 + breast cancer武欣欣^{1a}, 梁 良^{1b}(1. 聊城市人民医院 a. 乳腺甲状腺外科, b. 药
学部; 山东 聊城 252000)WU Xin-xin^{1a}, LIANG Liang^{1b}(1. a. Department of Breast and Thyroid
Surgery, Liaocheng People's Hospital, b.
Department of Pharmacy, Liaocheng
People's Hospital, Liaocheng 252000,
Shandong Province, China)

作者简介: 武欣欣(1987 -), 女, 主治医师, 主
要从事乳腺甲状腺外科方面的工作
和研究

通信作者: 梁良, 主管药师

MP: 15506441515

E-mail: LiangL1515@163.com

摘要:目的 探讨哌柏西利胶囊联合注射用曲妥珠单抗治疗既往接受曲妥珠单抗治疗后出现疾病进展的激素受体阳性(HR +)/人表皮生长因子受体2阳性(HER - 2 +)乳腺癌的临床疗效和安全性。方法 将HR + /HER - 2 + 乳腺癌患者根据治疗方法分为对照组和试验组。对照组用注射用曲妥珠单抗静脉滴注治疗,首次剂量为 $8\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,于治疗第1 d缓慢静脉滴注(滴注时间 $\geq 90\text{ min}$);此后维持剂量为 $6\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每28 d为1个治疗周期,于每个周期第1 d静脉滴注(滴注时间 $\geq 30\text{ min}$);试验组采用哌柏西利胶囊联合注射用曲妥珠单抗治疗,注射用曲妥珠单抗用法同对照组,哌柏西利胶囊采用口服给药方式,根据患者状态决定初始量从125 mg或100 mg(如果不良反应严重则进行减量)持续用药21 d,停药7 d,28 d为1个治疗周期。2组均治疗3个疗程并进行随访。比较2组患者的临床疗效、肿瘤标志物、血清学指标、免疫功能、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)通路相关蛋白表达、生存质量、安全性评价及预后情况。结果 共纳入患者78例,对照组入组41例,试验组入组37例。治疗后,试验组和对照组的临床有效率分别为40.54%(15例/37例)和17.07%(7例/41例)($P < 0.05$)。试验组和对照组的中位无进展生存期(PFS)分别为24.5个月和14.3个月;糖类抗原15-3(CA15-3)分别为(36.72 ± 5.64)和(40.92 ± 6.73) $\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$;血管内皮生长因子(VEGF)水平分别为(86.22 ± 12.32)和(95.26 ± 12.15) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$;分化簇3阳性T细胞(CD3⁺)分别为(50.16 ± 7.12)%和(46.30 ± 7.16)%;p-AKT蛋白相对表达水平分别为 0.58 ± 0.12 和 0.64 ± 0.11 ;健康调查简量表(SF-36)评分为分别(72.29 ± 9.49)和(67.18 ± 8.93)分,上述指标2组间比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。2组患者出现的药物不良反应包括血小板下降、白细胞下降、中性粒细胞减少、恶心呕吐、肝功能异常,试验组和对照组药物不良反应发生率分别为72.97%(27例/37例)和70.73%(29例/41例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 哌柏西利胶囊联合注射用曲妥珠单抗治疗HR + /HER - 2 + 乳腺癌患者疗效确切,能更有效降低肿瘤标志物水平,显著延长无进展生存期,改善患者的生存质量,且不增加总体不良反应。

关键词: 哌柏西利胶囊;注射用曲妥珠单抗;激素受体阳性;人表皮生长因子受体2阳性;乳腺癌;免疫功能

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.006

中图分类号: R979

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)08-1082-08

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of palbociclib capsules combined with trastuzumab injection in the treatment of hormone receptor positive (HR +)/human epidermal growth factor

receptor 2 positive (HER-2+) breast cancer patients who had progressed after prior trastuzumab therapy. **Methods**

Patients with HR+/HER-2+ breast cancer were divided into control group and treatment group. The control group was treated with intravenous infusion of trastuzumab injection [the initial dose was $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, administered slowly intravenously on the first day of treatment (infusion time $\geq 90 \text{ min}$); thereafter, the maintenance dose was $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, with 28 days as one treatment cycle, and intravenous infusion was administered on the first day of each cycle (infusion time $\geq 30 \text{ min}$)]. The treatment group was treated with trastuzumab injection combined with palbociclib capsules, the administration of trastuzumab was the same as that of the control group, and palbociclib capsules was administered orally. The initial dose was determined based on the patient's condition, ranging from 125 mg to 100 mg (if the adverse reactions were severe, the dose would be reduced), and the treatment was continued for 21 days, followed by a 7-day withdrawal, with a total of 28 days as one treatment cycle. Both groups were treated for three courses and followed up. The clinical efficacy, tumor markers, serological indicators, immune function, expression of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) pathway-related proteins, quality of life, safety evaluation and prognosis of the two groups of patients were compared. **Results** A total of 78 patients were enrolled, with 41 cases in the control group and 37 cases in the treatment group. After treatment, the total effective rate of the treatment group and the control group were 40.54% (15 cases/37 cases) and 17.07% (7 cases/41 cases), ($P < 0.05$). The median progression free survival (PFS) of the treatment group and the control group were 24.5 and 14.3 months, respectively; the cancer antigen 15-3 (CA15-3) levels were (36.72 ± 5.64) and (40.92 ± 6.73) $\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) were (86.22 ± 12.32) and (95.26 ± 12.15) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the cluster of differentiation 3 positive (CD3+) percentages were (50.16 ± 7.12)% and (46.30 ± 7.16)%, respectively; the relative expression levels of p-AKT protein were 0.58 ± 0.12 and 0.64 ± 0.11 , respectively; the short form 36 health survey questionnaire (SF-36) scores were (72.29 ± 9.49) and (67.18 ± 8.93), points, respectively. The differences of above indexes were all statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). The overall incidence of drug adverse reactions (including thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia, nausea and vomiting, and abnormal liver function) was 72.97% (27 cases/37 cases) in the treatment group and 70.73% (29 cases/41 cases) in the control group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Palbociclib capsules combined with trastuzumab injection has a definite therapeutic effect in HR+/HER-2+ breast cancer patients. It can more effectively reduce tumor marker levels, significantly prolong PFS, improve quality of life, and does not increase overall adverse reactions.

Key words: palbociclib capsules; trastuzumab injection; hormone receptor positive; positive human epidermal growth factor receptor 2; breast cancer; immune function

乳腺癌发病率和死亡率均较高,其中激素受体阳性(hormone receptor positive,HR+)/人表皮生长因子受体2阳性(human epidermal growth factor receptor 2 positive,HER-2+)乳腺癌亚型占全部乳腺癌的20%~25%,具有分化差、侵袭性强、易复发转移及生存期短等特点,临床预后差^[1-2]。现阶段各大临床指南均明确,对于HER-2阳性晚期乳腺癌,无论其激素受体(hormone receptor,HR)状态为阳性或阴性,均推荐在抗HER-2靶向治疗的基础上优先联合化疗方案;但结合现有临床研究数据来看,HR阳性/HER-2阳性亚型乳腺癌患者的最优治疗策略,尤其是后线治疗的方案选择,目前仍存在较大争议^[3],因

此,探索更为有效、合理的治疗方法成为临床研究的重点。哌柏西利属于细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6,CDK4/6)抑制剂,可通过抑制细胞周期的关键调节因子阻滞肿瘤细胞增殖,已被多项临床试验证实实在HR+/HER-2+晚期乳腺癌患者中具有显著疗效^[4-5]。曲妥珠单抗是临床首个针对HER2的靶向药物,可与多种化疗药物协同作用进而改善HER2+乳腺癌患者的预后质量^[6]。目前国内少见有关哌柏西利联合曲妥珠单抗治疗HR+/HER-2+乳腺癌患者的临床报道。基于此,本研究旨在了解哌柏西利联合曲妥珠单抗治疗的效果,为临床治疗提供一定参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

以2022年6月~2025年6月于我院接受治疗的HR+/HER-2+乳腺癌患者入选为研究对象。本研究通过聊城市人民医院伦理委员会审核批准(伦理批号:2026002)。

诊断与入选标准 符合《中国浸润性乳腺癌诊治临床实践指南(2022版)》关于HER-2阳性晚期乳腺癌的诊断标准^[7];①患者为绝经期女性;②经组织病理学证实的HR+/HER-2+复发转移性乳腺癌,其中HR+定义为雌激素受体(estrogen receptor, ER)和/或孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性 $\geq 1\%$, HER-2+定义为免疫组化(immunohistochemistry, IHC)3+或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测阳性;③经影像学、病理学证实明确存在转移性病灶;④既往接受曲妥珠单抗联合内分泌治疗/化疗至少2个周期,且治疗后出现疾病进展;⑤预计生存期 > 3 个月,东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0~3分;⑥临床资料完整;⑦精神认知功能正常。

排除标准 ①既往接受CDK4/6抑制剂治疗者;②合并重要脏器严重功能障碍者;③合并其他恶性肿瘤者;④合并严重血管疾病者;⑤治疗不耐受或依从性较差。

2 药品、试剂与仪器

哌柏西利胶囊,规格:每粒125 mg,批号:5H0053E36,批准文号:国药准字H20203685,山东齐鲁制药有限公司生产;注射用曲妥珠单抗,规格:每瓶440 mg,批号:SH0391,批准文号:国药准字SJ20181017,上海罗氏制药有限公司生产。磷酸化蛋白激酶B(phosphorylated protein kinase B, p-AKT)、磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase, p-PI3K)抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体,均由英国Abcam公司生产;糖类抗原15-3(Cancer antigen 15-3, CA15-3)、CA125及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)化学发光免疫分析试剂盒,均由广东深圳迈瑞生物医疗公司生产;恶性肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、CXC趋化因子配体16

(C-X-C motif chemokine ligand 16, CXCL16)及特异性周期蛋白D1(G1/S-specific cyclin-D1, Cyclin D1)酶联免疫吸附试剂盒,均由上海酶联生物科技有限公司生产。

CytoFLEX流式细胞仪,美国Beckman公司产品;Rt-6100多功能酶标仪,美国Rayto公司产品。

3 分组与治疗方法

根据治疗方法分为对照组和试验组。

对照组用注射用曲妥珠单抗静脉滴注治疗。给药方案:首次剂量为 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,于治疗第1 d缓慢静脉滴注(滴注时间 $\geq 90 \text{ min}$);此后维持剂量为 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每28 d为1个治疗周期,于每个周期第1 d静脉滴注(滴注时间 $\geq 30 \text{ min}$)。

试验组用注射用曲妥珠单抗联合哌柏西利胶囊治疗。注射用曲妥珠单抗使用方法、剂量及给药周期同对照组;哌柏西利胶囊采用口服给药方式,起始剂量根据患者体能状态(ECOG评分)及基线血常规决定:ECOG 0~1分且基线中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 者,起始剂量为 $125 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$;ECOG 2分或基线中性粒细胞 $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 者,起始剂量减至 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。持续用药21 d,停药7 d,共28 d为1个治疗周期。2组均进行治疗3个疗程。

治疗期间,根据血液学毒性进行剂量调整:①若发生3级中性粒细胞减少(中性粒细胞计数 $0.5 \sim 1.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)不伴发热/感染,暂停用药至恢复至 ≤ 2 级(中性粒细胞计数 $\geq 1.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$),若恢复时间 $\leq 7 \text{ d}$ 则原剂量重启,若恢复时间 $> 7 \text{ d}$ 则减量一级重启;②若发生3级中性粒细胞减少伴发热($\geq 38.5^\circ\text{C}$)或感染,暂停用药至恢复至 ≤ 2 级,减量一级重启;③若发生4级中性粒细胞减少(中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$),立即暂停用药至恢复至 ≤ 2 级,减量一级或两级(根据复发次数决定)重启;④若发生 ≥ 3 级血小板减少,暂停用药至恢复至 ≤ 2 级,减量一级重启。剂量减量顺序为125 mg、100 mg、75 mg,允许最多2次剂量下调,低于 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 则永久停药。2组均进行治疗3个疗程。2组患者在治疗期间均未接受其他抗肿瘤治疗,以保证组间治疗方案的一致性。

4 观察指标与疗效判定

肿瘤标志物^[8] 于治疗前、治疗3个疗程后采集患者清晨静脉血5 mL并离心取血清($4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 15 min),酶联免疫吸附法检测TSGF水平,化学发光法测定CA15-3、CA125、CEA水平。

血清学指标^[9-10] 取患者血清,用酶联免疫吸附法检测VEGF、MMP-9、CXCL16和Cyclin D1水平。

免疫功能^[11] 治疗前后采用流式细胞仪检测患者的免疫功能指标,包括分化簇(cluster of differentiation, CD)3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。

PI3K/AKT 通路^[12] 采用蛋白免疫印迹法(Western blot, WB)检测外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白相对表达水平。作为回顾性研究,获取患者治疗前后配对的新鲜肿瘤组织标本存在实际困难,因此检测外周血。用非抗凝管采集患者治疗前、治疗后(3个疗程后)空腹肘静脉血 3 mL,密度梯度离心法分离 PBMCs,加入放射免疫沉淀裂解液提取总蛋白,二喹啉甲酸蛋白定量法进行蛋白定量。取 30 μ g 蛋白样品进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜后以 5% 脱脂牛奶封闭 1 h,分别加入 p-PI3K (1:1 000)、p-AKT (1:1 000) 及 GAPDH (1:2 000) 一抗,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;次日加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:5 000),室温孵育 1 h, ECL 化学发光显影。以 GAPDH 为内参,使用 Image J 软件分析条带灰度值,计算蛋白相对表达量。

生存质量 以乳腺癌患者生命质量测定量表(functional assessment of cancer therapy-breast, FACT-B)^[13] 评估患者生存质量,FACT-B 分成 5 个维度,满分 144 分,分数越高生活质量越高。采用健康调查简易量表(short form 36 health survey questionnaire, SF-36)^[14] 评估生活质量,各维度评分 0~100 分,分数与生活质量正相关。

临床疗效 参照实体瘤疗效评价标准^[15]。所有患者均在治疗前 2 周内、每 2 个治疗周期结束后及治疗结束时进行影像学检查。治疗后每 3 个月随访复查一次,直至疾病进展或研究终点。采用计算机断层扫描增强检查(层厚 ≤ 5 mm)评估胸部、腹部及盆腔病灶;对于脑转移或可疑骨病灶,采用增强 MRI 评估。所有影像学检查由 2 名资深影像科医师独立双盲阅片,评价结果不一致时由第三名主任医师裁定。依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1)进行评价:完全缓解(complete remission, CR):所有靶病灶消失,所有病理性淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短轴直径缩小至 < 10 mm,且无新发病灶;部分缓解(partial remission, PR):以基线总直径为参考,靶病灶直径之和减少 $\geq 30\%$;疾病进展(progression of disease, PD):以研究过程中最小总直径为参考,靶病灶直径之和增加 $\geq 20\%$ (且绝对值增加 ≥ 5 mm),或出现一个或多个新发病灶;疾病稳定(stable period of disease, SD):介于 PR 和

PD 之间,既未达到 PR 标准也未达到 PD 标准。总有效率(total effective rate, ORR) = (CR + PR) 例数/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 记录患者用药期间的不良反应出现情况。

预后情况 通过门诊复查和电话进行随访,收集患者疾病发展情况信息。随访截至 2025 年 11 月 30 日。以月为单位记录患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。所有计量资料先采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验,均符合正态分布并以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响 PFS 的独立预后因素,并采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)进行敏感性分析。

结 果

1 一般资料比较

共纳入 78 例患者,对照组 41 例,试验组 37 例。2 组患者年龄、肿瘤位置、BMI、病理类型、绝经时间、ECOG 评分、转移灶数量等一般资料差异未达显著($P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者肿瘤标志物的比较

治疗后,对照组和试验组肿瘤标志物水平均较治疗前显著下降(均 $P < 0.001$),且试验组肿瘤标志物水平均显著低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表 2。

3 血清学指标比较

治疗后,对照组和试验组 VEGF、MMP-9、CXCL16 和 Cyclin D1 水平较治疗前均显著下降(均 $P < 0.001$),且试验组上述血清学指标均显著低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表 3。

4 2 组患者免疫功能指标的比较

治疗后,对照组和试验组 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前显著下降($P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001$),且试验组 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 均显著高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表 4。

5 2 组患者 PI3K/AKT 通路蛋白相对表达水平的比较

治疗后,对照组和试验组 p-PI3K、p-AKT 蛋白相对表达量较治疗前显著下降(均 $P < 0.001$),且试验组 p-PI3K、p-AKT 蛋白相对表达量均显著低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表 5。

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

Item	Control group (n = 41)	Treatment group (n = 37)
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	59.63 $\pm$ 8.13	60.92 $\pm$ 7.49
Left side (n, %)	18 (43.9%)	17 (45.95%)
Right side (n, %)	23 (56.1%)	20 (54.05%)
BMI (kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	22.24 $\pm$ 1.08	22.10 $\pm$ 1.37
Invasive ductal carcinoma (n, %)	35 (85.37%)	32 (86.49%)
Invasive lobular carcinoma (n, %)	4 (9.76%)	3 (8.11%)
Other types (n, %)	2 (4.88%)	2 (5.41%)
Menopause time (year, $\bar{x} \pm s$)	6.66 $\pm$ 1.76	7.73 $\pm$ 2.17
ECOG score (n, %)		
0	11 (26.83%)	10 (27.03%)
1	26 (63.41%)	24 (64.86%)
≥ 2	4 (9.76%)	3 (8.11%)
Number of metastatic sites (n, %)		
1	27 (65.85%)	24 (64.86%)
2	13 (31.71%)	11 (29.73%)
≥ 3	1 (2.44%)	2 (5.41%)
Transfer site (n, %)		
Osseous metastasis	12 (29.27%)	11 (29.73%)
Liver metastasis	18 (43.9%)	17 (45.95%)
Pulmonary metastasis	21 (51.22%)	20 (54.05%)
Brain metastasis	5 (12.2%)	4 (10.81%)
Whether to combine endocrine therapy (n, %)		
Yes	32 (78.05%)	27 (72.97%)
No	9 (21.95%)	10 (27.03%)
Surgical treatment after metastasis (n, %)		
Yes	15 (36.59%)	13 (35.14%)
No	26 (63.41%)	24 (64.86%)
Previous endocrine treatment lines (n, %)		
1 line	22 (53.66%)	17 (45.95%)
≥ 2 lines	19 (46.34%)	20 (54.05%)
The number of previous chemotherapy lines (n, %)		
0 ~ 1 line	18 (43.9%)	18 (48.65%)
≥ 2 line	23 (56.1%)	19 (51.35%)
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	124.83 $\pm$ 13.50	125.95 $\pm$ 8.06
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.54 $\pm$ 7.58	77.11 $\pm$ 7.60

BMI: Body mass index; ECOG: Eastern cooperative oncology group; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Treated with trastuzumab injection alone; Treatment group: Treated with trastuzumab injection combined with palbociclib capsules.

表2 2组患者肿瘤标志物的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of tumor markers between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group (n = 41)		Treatment group (n = 37)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CA15-3 (IU $\cdot$ mL ⁻¹)	68.37 $\pm$ 8.26	40.92 $\pm$ 6.73 ***	68.99 $\pm$ 8.26	36.72 $\pm$ 5.64 ***##
CA125 (IU $\cdot$ mL ⁻¹)	60.54 $\pm$ 8.11	40.26 $\pm$ 6.63 ***	61.60 $\pm$ 8.21	36.88 $\pm$ 6.00 ***##
CEA (ng $\cdot$ mL ⁻¹)	14.92 $\pm$ 1.81	11.03 $\pm$ 1.91 ***	15.22 $\pm$ 1.75	10.03 $\pm$ 1.11 ***##
TSGF (U $\cdot$ mL ⁻¹)	130.65 $\pm$ 15.03	91.89 $\pm$ 10.36 ***	131.31 $\pm$ 15.10	85.11 $\pm$ 10.20 ***##

CA15-3: Cancer Antigen 15-3; CA125: Cancer Antigen 125; CEA: Carcinoembryonic antigen; TSGF: Tumor specific growth factor; Compared with that before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with Control group at the same time, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

6 2组患者生存质量的比较

治疗后,对照组和试验组各生存质量评分较治疗前均显著升高 ($P < 0.05, P < 0.001$),且试验组各评分均显著高于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$),见表6。

7 2组患者的临床疗效评价

试验组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$),见表7。

8 安全性评价

对照组41例患者中,共有29例(70.73%)报告了至少一种不良反应,包括:血小板下降6例、白细胞下降2例、中性粒细胞减少11例,恶心呕吐15例,肝功能异常2例;试验组37例患者中,共有27例(72.97%)报告了至少一种不良反应,包括:血小板下降8例、白细胞下降6例、中性粒细胞减少14例,恶心呕吐14例,肝功能异常4例。2组患者药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

剂量调整情况:根据预定的血液学毒性剂量调整规则,试验组37例患者中,有12例(32.43%)因 ≥ 3 级中性粒细胞减少进行了剂量调整(其中8例从125 mg减至100 mg,4例从100 mg减至75 mg),占该组中性粒细胞减少总例数(14例)的85.71%;有3例(8.11%)因 ≥ 3 级血小板减少进行了剂量调整,占该组血小板下降总例数(8例)的37.50%。剂量调整后,所有患者的血液学毒性均得到有效控制,未出现 ≥ 4 级中性粒细胞减少伴发热等严重不良事件。剂量调整患者的客观缓解率为33.33%(4例/12例),与未调整患者的44.00%(11例/25例)相比无显著差异 ($P > 0.05$),提示在规范的剂量管理下,减量不影响联合方案的整体疗效。

9 预后情况

所有患者均获得随访,随访时间5.3 ~ 41.7个月,中位随访时间为23.5个月。对照组中位PFS为14.3个月(95% CI: 12.8 ~ 15.8);试验组中位PFS为24.5个月(95% CI: 22.3 ~ 26.7)。试验组PFS显著高于对照组 ($P < 0.001$),见图1。

表3 2组患者血清学指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serological indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group($n=41$)		Treatment group($n=37$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
VEGF($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	145.83 $\pm$ 25.47	95.26 $\pm$ 12.15 ^{***}	143.72 $\pm$ 26.99	86.22 $\pm$ 12.32 ^{***##}
MMP-9($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	268.45 $\pm$ 41.88	152.71 $\pm$ 25.62 ^{***}	270.92 $\pm$ 48.97	136.81 $\pm$ 18.07 ^{***##}
CXCL16($\text{pmol} \cdot \text{mL}^{-1}$)	70.86 $\pm$ 21.34	48.35 $\pm$ 13.27 ^{***}	69.29 $\pm$ 20.24	41.28 $\pm$ 11.78 ^{***##}
Cyclin D1($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	61.27 $\pm$ 16.85	42.58 $\pm$ 10.73 ^{***}	61.78 $\pm$ 17.57	37.25 $\pm$ 9.58 ^{***##}

VEGF: Vascular endothelial growth factor; MMP-9: Matrix metalloproteinase-9; CXCL16: C-X-C motif chemokine ligand 16. Compared with that before treatment in the same group, ^{***} $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$.

表4 2组患者免疫功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of immune function indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group($n=41$)		Treatment group($n=37$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CD3 ⁺ (%)	55.09 $\pm$ 8.21	46.30 $\pm$ 7.16 ^{***}	54.91 $\pm$ 9.30	50.16 $\pm$ 7.12 ^{##}
CD4 ⁺ (%)	33.08 $\pm$ 4.17	27.11 $\pm$ 4.23 ^{**}	32.75 $\pm$ 5.41	29.73 $\pm$ 5.36 ^{##}
CD8 ⁺ (%)	24.05 $\pm$ 3.86	24.00 $\pm$ 3.80	23.64 $\pm$ 4.10	23.73 $\pm$ 4.11
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.39 $\pm$ 0.25	0.94 $\pm$ 0.28 ^{***}	1.34 $\pm$ 0.24	1.13 $\pm$ 0.19 ^{***##}

CD: Cluster of differentiation. Compared with that before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$.

表5 2组患者磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)通路蛋白相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of relative expression levels of (phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase/phosphorylated protein kinase B) PI3K/AKT pathway protein between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group($n=41$)		Treatment group($n=37$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
p-PI3K	0.84 $\pm$ 0.18	0.70 $\pm$ 0.12 ^{***}	0.79 $\pm$ 0.18	0.62 $\pm$ 0.09 ^{***##}
p-AKT	0.81 $\pm$ 0.15	0.64 $\pm$ 0.11 ^{***}	0.80 $\pm$ 0.16	0.58 $\pm$ 0.12 ^{***##}

Compared with that before treatment in the same group, ^{***} $P < 0.001$; Compared with Control group at the same time, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$.

表6 2组患者生存质量的比较($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of quality of life between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group($n=41$)		Treatment group($n=37$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FACT-B physiological condition	11.32 $\pm$ 0.86	15.76 $\pm$ 1.82 ^{***}	11.47 $\pm$ 1.34	17.34 $\pm$ 2.34 ^{***##}
Emotional state	8.18 $\pm$ 1.08	12.87 $\pm$ 1.75 ^{***}	8.21 $\pm$ 1.04	14.26 $\pm$ 2.07 ^{***##}
Functional status	9.21 $\pm$ 1.35	16.66 $\pm$ 1.85 ^{***}	9.03 $\pm$ 1.32	18.17 $\pm$ 2.30 ^{***##}
Social conditions	8.91 $\pm$ 1.57	15.54 $\pm$ 2.13 ^{***}	8.95 $\pm$ 1.51	17.09 $\pm$ 2.50 ^{***##}
Additional focus	10.18 $\pm$ 1.59	16.79 $\pm$ 2.24 ^{***}	10.27 $\pm$ 1.52	18.43 $\pm$ 2.47 ^{***##}
Total FACT-B	57.69 $\pm$ 6.79	77.44 $\pm$ 8.76 ^{***}	57.72 $\pm$ 7.06	85.33 $\pm$ 10.48 ^{***##}
SF-36	62.27 $\pm$ 7.84	67.18 $\pm$ 8.93 [*]	62.94 $\pm$ 6.70	72.29 $\pm$ 9.49 ^{***##}

FACT-B: Functional assessment of cancer therapy-breast; SF-36: Short form 36 health survey questionnaire. Compared with that before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$, ^{***} $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$.

10 PFS 多因素 Cox 回归分析结果和倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM) 结果

多因素 Cox 回归分析显示, 联合治疗方案是延长 PFS 的独立保护因素($\text{HR} = 0.42$, 95% CI: 0.28 ~ 0.63, $P < 0.001$); 转移灶数量 ≥ 3 个($\text{HR} = 2.31$, 95%

CI: 1.42 ~ 3.76, $P < 0.01$) 和既往化疗线数 ≥ 2 线($\text{HR} = 1.68$, 95% CI: 1.12 ~ 2.52, $P < 0.05$) 是 PFS 的独立危险因素。年龄、ECOG 评分、是否合并内分泌治疗等因素未进入最终回归模型(均 $P > 0.05$)。

为减少回顾性研究的混杂偏倚, 采用 PSM 进行敏

感性分析。匹配变量包括年龄、ECOG 评分、转移灶数量、既往化疗线数、是否合并内分泌治疗,采用 1:1 最邻近匹配法,匹配容差为 0.02,卡钳值为 0.2。成功匹配 32 对患者。匹配后两组基线差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PSM 队列的生存分析仍显示试验组 PFS 显著优于对照组(中位 PFS:23.1 vs. 15.0 个月, $P < 0.001$),验证了研究结果的稳健性。

表 7 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of clinical effect between the two groups ($n, \%$)

Item	Control group($n=41$)	Treatment group($n=37$)
Complete remission	1 (2.44%)	2 (5.41%)
Partial remission	6 (14.63%)	13 (35.14%)
Stable period of disease	25 (60.98%)	17 (45.95%)
Progression of disease	9 (21.95%)	5 (13.51%)
Total effective rate	7 (17.07%)	15 (40.54%) [#]

Compared with control group, [#] $P < 0.05$.

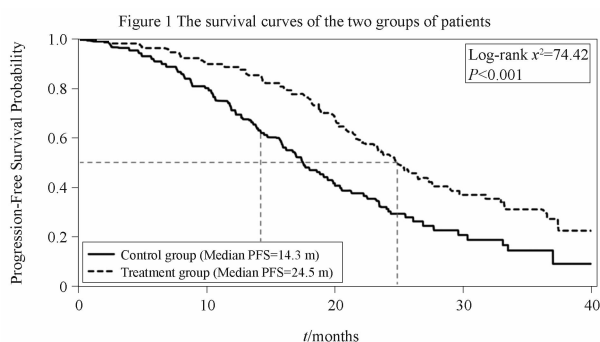


图 1 2 组患者随访生存曲线

Figure 1 The followed-up survival curves of the two groups of patients

讨 论

乳腺癌发病受遗传、年龄等因素影响,具有多种分子分型,且各亚型预后不尽相同。对于 HR+/HER-2+ 这一特殊亚型,尤其是一线曲妥珠单抗治疗进展后的患者,其后续治疗策略的优化是当前临床研究的难点和重点^[16]。曲妥珠单抗是 HER-2 靶向治疗的首选药物,但耐药问题严重制约其疗效^[17]。临床前研究证实,哌柏西利联合曲妥珠单抗在 HER-2+ 乳腺癌模型中具有协同抗肿瘤作用^[18]。本研究聚焦于经曲妥珠单抗治疗进展后的 HR+/HER-2+ 复发转移性乳腺癌患者,结果显示试验组治疗总有效率(40.54%)显著高于对照组(17.07%),中位 PFS 从对照组 14.3 个月延长至 24.5 个月,提示两种药物联合后对 HR+/HER-2+

乳腺癌细胞的抑制或杀伤作用显著增强,在提升短期治疗应答率的同时实现长期疾病控制获益,与上述研究结果类似,进一步印证联合方案能有效延缓肿瘤进展,为患者带来持久生存获益,契合晚期乳腺癌“延长生存、改善生活质量”的治疗目标。

肿瘤标志物和血清学指标是反映肿瘤负荷、增殖活性及侵袭转移能力的重要生物学指标。本研究中,治疗后试验组 CA15-3、CA125 等肿瘤标志物及 VEGF、MMP-9 等血清学指标下降幅度显著大于对照组,表明联合方案对肿瘤进展的调控更具针对性。CA15-3 是乳腺癌特异性肿瘤标志物水平降低直接关联肿瘤负荷减轻,直接反映联合治疗对肿瘤细胞增殖的抑制效果更优,VEGF 和 MMP-9 的强效下调,可同步阻断血管生成与基质降解,双重抑制肿瘤扩散^[19]。研究显示 T 淋巴细胞在胸腺激素刺激下分化成熟,可分化为 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,反映机体内免疫功能情况,与恶性肿瘤疾病进展情况之间存在密切关联^[20]。本研究发现,试验组 p-PI3K、p-AKT 蛋白相对表达量均显著低于对照组,CD3⁺、CD4⁺ T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于对照组,提示联合方案可能通过抑制 PI3K/AKT 关键信号通路的磷酸化激活,阻断肿瘤细胞的生存与增殖信号传导,并能够更好地保留核心免疫细胞活性与免疫平衡状态,降低复发风险。此外,试验组 FACT-B 及 SF-36 各维度评分显著高于对照组,且 2 组不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义,均以中性粒细胞减少、恶心呕吐等常见反应为主,无严重不良事件,提示联合方案在控瘤同时能更好改善患者身心状态,安全性较好。

曲妥珠单抗耐药的产生部分归因于 PI3K/AKT 通路的异常激活。临床前研究表明,约 30% 的 HER-2+ 乳腺癌患者存在磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α , PIK3CA) 突变,导致下游 AKT 持续磷酸化激活,从而绕过 HER2 被阻断的信号传导,这是曲妥珠单抗耐药的核心机制之一^[21]。哌柏西利作为 CDK4/6 抑制剂,不仅通过抑制 Rb 蛋白磷酸化阻滞细胞周期于 G1 期,还能通过非经典途径下调 PI3K/AKT 信号通路的活性^[22]。具体机制包括:① CDK4/6 活性被抑制后,可减少对负调控分子 PDK1 的磷酸化,从而间接抑制 AKT 的激活;②哌柏西利可下调 Cyclin D1 的表达,而 Cyclin D1 与 PI3K/AKT 通路之间存在正反馈调节环路,阻断该环路可协同抑制通路活性;③抑制 CDK4/6 可减少叉头框蛋白 M1 等转录因子的活性,进而降低 PIK3CA 的转录水平。联合用药通过

同时阻断 HER2 上游驱动信号和下游共同通路 PI3K/AKT,形成“双重阻断”效应,有效逆转或规避单药耐药,协同增强抗肿瘤效果。本研究结果显示,试验组 p-PI3K、p-AKT 蛋白表达量显著低于对照组,从临床层面验证了上述机制假设。结合当前临床指南,本研究具有一定的实践指导价值。2024 年 NCCN 指南指出,对于曲妥珠单抗治疗进展的 HR+/HER-2+ 晚期乳腺癌,后线治疗选择有限,亟需新的有效方案^[23]。本研究中的派柏西利联合曲妥珠单抗方案,作为一种“去化疗”的口服联合静脉方案,具有疗效确切、毒副反应可控、用药便利等优势,尤其适合老年或化疗不耐受的患者。目前正在进行的 PATINA 等临床研究也在探索 CDK4/6 抑制剂联合抗 HER2 治疗的价值,本研究为其提供了重要的真实世界数据支持。

本研究提示:派柏西利联合曲妥珠单抗治疗经曲妥珠单抗治疗进展的 HR+/HER-2+ 乳腺癌患者疗效确切,能更有效降低肿瘤标志物水平,显著延长无进展生存期,改善患者的生存质量,安全性可控。本研究存在一定局限性。首先,作为回顾性研究,尽管采用了 PSM 分析控制混杂偏倚,但仍可能存在未测量的混杂因素,需前瞻性、多中心、大样本随机对照试验进一步验证联合方案的长期疗效和安全性。其次,样本量较小且随访时间有限,可能影响结果外推性与长期疗效评估。再次,关于 PI3K/AKT 通路的检测,本研究采用 PBMCs 进行蛋白定量分析,虽能反映全身性通路变化,但未能提供代表性 Western blot 电泳条带图作为直接证据。后续前瞻性研究将同步留存样本,补充电泳条带图及肿瘤组织中的通路验证,以进一步夯实机制证据。此外,本研究未深入分析不同分子特征患者的疗效差异,后续应开展生物标志物驱动的亚组分析,推动精准化治疗。

参考文献:

- [1] 闫石,霍明鸣,庞慧,等. p53 对绝经后 HR 阳性、HER-2 阳性术后乳腺癌患者内分泌药物疗效的预测价值[J]. 实用肿瘤学杂志,2018,32(3):234—240.
- [2] 元小改,毛沛,杜雯,等. 紫杉醇和卡铂联合双靶化疗治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2025,41(20):2887—2892.
- [3] 王紫晶,韩逸群,李俏,等. HR+/HER-2+ 晚期乳腺癌一线维持治疗的疗效分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2020,25(4):311—315.
- [4] 赵盼,周慧敏,陈博,等. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂吡洛西利研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2025,41(8):1180—1185.
- [5] 朱志敏,朱琼妮. 派柏西利在激素受体阳性晚期乳腺癌的疗效及安全性评价[J]. 中国新药与临床杂志,2025,44(3):195—199.
- [6] 李婷,高晓鹏. 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶联合新辅助化疗治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的疗效与安全性[J]. 中国药物应用与监测,2025,22(5):806—809.
- [7] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组. 中国浸润性乳腺癌诊治临床实践指南(2022 版)[J]. 中国实用外科杂志,2022,42(2):121—127.
- [8] 于强,彭世军. 中药联合化疗治疗晚期乳腺癌疗效及对血清 CEA、CA125、CA153 和 CA19-9 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(17):1878—1881.
- [9] 张敏,邵棋. 人乳腺珠蛋白、CXC 趋化因子配体 16 和特异性周期蛋白在乳腺癌患者外周表达的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(23):2795—2798.
- [10] 陈浩. 华蟾素胶囊联合 NX 化疗方案对晚期乳腺癌患者血清肿瘤标志物及中位生存期的影响[J]. 河北医学,2019,25(3):533—537.
- [11] 宋娟娟,宋予军,乔卿华,等. CD3+ 和 CD4+ 与 CD8+ 及 CD19+ 与乳腺癌术后化疗感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(21):3326—3330.
- [12] 王楠,刘晓菲,张洋,等. 阳和化岩汤对 HER-2 高表达型乳腺癌细胞 PI3K/Akt 通路 HER-2、PI3K、p-Akt 表达的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(5):98—104.
- [13] 陈婧婧,沈思昀,王淑琴,等. 乳腺癌患者乳房重建术后生活质量状况及其影响因素分析[J]. 中国美容医学,2025,34(7):54—59.
- [14] 李宁,田涛. XT 方案和 CEF 方案治疗乳腺癌的疗效及对 SF-36 评分的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(7):50—53.
- [15] 姚亮凤,郭保亮,贺红艳,等. MRI 对乳腺癌患者新辅助化疗治疗效果的评价[J]. 实用放射学杂志,2025,41(5):767—770.
- [16] 高洁,杜新峰,刘培桓. 曲妥珠单抗与帕妥珠单抗双靶联合白蛋白紫杉醇治疗 HER-2 阳性乳腺癌的临床研究[J]. 实用癌症杂志,2025,40(12):2036—2039.
- [17] 袁铭亨,刘静,张国君. CDK7 抑制剂在不同分子分型乳腺癌中的作用[J]. 中华普通外科杂志,2020,35(2):168—170.
- [18] CRISTOFANILLI M, TURNER N C, BONDARENKO I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone—receptor—positive, HER2—negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA—3): Final analysis of the multicentre, double—blind, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(4):425—439.
- [19] 刘蕾,倪毅,殷飞. 柴胡疏肝散加减联合 CAF 方案治疗Ⅲ期乳腺癌的疗效及对血清 MMPs、雌激素水平及肿瘤标志物的影响[J]. 中药材,2020,43(1):220—223.
- [20] 牛增志,张玉洁,张伟. 吡咯替尼联合含紫杉醇化疗方案治疗对晚期 HER2 阳性乳腺癌患者免疫功能及预后的影响[J]. 实用癌症杂志,2024,39(6):1028—1032.
- [21] ZHANG H, ZHANG L, HE Y, et al. PI3K PROTAC overcomes the lapatinib resistance in PIK3CA—mutant HER2 positive breast cancer[J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 598: 217112. 2024—08—28 [2026—01—30]. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217112>.
- [22] GONG C, HU Y, LIU Y, et al. Precision diagnosis and treatment of PI3K/AKT/PTEN signaling pathway in HR—positive advanced breast cancer: perspectives from Chinese experts[J/OL]. *Transl Breast Cancer Res*, 2025, 6: 36. 2025—07—02 [2026—01—30]. <https://doi.org/10.21037/tbcr-24-52>.
- [23] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(5): 331—357.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026—01—30)