

· 转化医学与临床药学 ·

阿贝西利联合依维莫司治疗 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌的临床疗效观察王世见^{1,2}, 李静静³, 李多迪⁴, 陈锦华^{5*}

(1. 武汉科技大学医学部医学院, 湖北 武汉 430065; 2. 洛阳市妇幼保健院药学部, 河南 洛阳 471000; 3. 洛阳市第六人民医院药学部, 河南 洛阳 471000; 4. 河南省人民医院药学部, 河南 郑州 450003; 5. 武汉科技大学附属武汉亚洲心脏病医院药学部, 湖北 武汉 430022)

[摘要] 目的 研究阿贝西利联合依维莫司治疗激素受体阳性/人表皮生长因子受体 2 阴性 (hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative, HR⁺/HER2⁻) 晚期乳腺癌的治疗效果。**方法** 随机选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月期间洛阳市妇幼保健院收治的 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者 155 例作为研究对象。对照组给予依维莫司联合内分泌治疗, 观察组在对照组基础上加用阿贝西利治疗。以 21 d 为 1 个周期, 2 组均治疗 8 个周期。比较 2 组治疗 8 个周期后的疗效, 治疗 4 个周期、8 个周期后肿瘤标志物[糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2/neu)]、淋巴细胞亚群指标、雌激素指标[雌酮 (estrone, E₁)、雌二醇 (estradiol, E₂)、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)]水平及治疗期间不良反应, 并随访记录 2 组生存率。**结果** 观察组疾病控制率 (disease control rate, DCR) 显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 4 个周期、8 个周期后 2 组 CEA、CA153、HER2/neu、CD8⁺、E₁、E₂ 及 ER 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组均显著低于同期对照组 ($P < 0.05$); 治疗 8 个周期后 CD3⁺、CD4⁺水平较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组均显著高于同期对照组 ($P < 0.05$)。2 组头痛、胃肠道反应、失眠等总不良反应发生率无明显差异 ($P > 0.05$); 观察组无进展生存率、总生存率均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿贝西利联合依维莫司治疗 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌疗效确切, 可有效改善患者血清肿瘤标志物水平, 且整体安全性良好、不良反应可控, 具备较好的临床应用与推广价值。

[关键词] 阿贝西利; 依维莫司; 激素受体阳性/人表皮生长因子受体 2 阴性; 乳腺癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 153

[中图分类号] R979.1; R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 07-0662-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202508120621

Clinical Efficacy of Abemaciclib Combined with Everolimus in HR⁺/HER2⁻ Advanced Breast CancerWANG Shijian^{1,2}, LI Jingjing³, LI Duodi⁴, CHEN Jinhua⁵

(1. School of Medicine, Department of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China; 2. Department of Pharmacy, Luoyang Maternal and Child Health Hospital, Luoyang 471000, China; 3. Department of Pharmacy, Luoyang Sixth People's Hospital, Luoyang 471000, China; 4. Department of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 5. Department of Pharmacy, Wuhan Asia Heart Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

[Abstract] Objective To evaluate the effect of abemaciclib combined with everolimus on hormone-receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR⁺/HER2⁻) advanced breast cancer. **Methods** A total of 155 HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer patients admitted to Luoyang Maternal and Child Health Hospital from January 2022 to January 2024 were enrolled. They were randomly divided into two groups. The control group received a combination of everolimus and endocrine therapy, while the intervention group received abemaciclib in addition to the regimen given to the control group. Both groups were treated for 8 cycles, with 21 days constituting one cycle. The clinical efficacy was assessed after 8 cycles of treatment. The levels of tumor markers [carbohydrate antigen 153 (CA153), carcinoembryonic antigen (CEA), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu)], lymphocyte subpopulation indicators, estrogen indicators [estrone (E₁), estradiol (E₂), estrogen receptor (ER)], and adverse reactions were assessed during treatment after 4 and 8 cycles of treatment. Survival rates were documented during follow-up. All data were compared between the two groups. **Results** The disease control rate (DCR) in the intervention group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After 4 cycles and 8 cycles of treatment, the levels of CEA, CA153, HER2/neu, CD8⁺, E₁, E₂ and ER in both groups were decreased compared with those before treatment, and the levels in the intervention group were lower than those in the control group at the corresponding time points (all $P < 0.05$). After 8 cycles, the levels of CD3⁺ and CD4⁺ were increased compared with baseline, and were higher in the intervention group than those in the control group at the corresponding time points (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions, including headache, gastrointestinal reactions and insomnia between the two groups ($P > 0.05$). The progression-free survival rate and overall survival rate in the intervention group were both higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Abemaciclib in combination with everolimus demonstrates definite clinical efficacy in the treatment of HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer. It can effectively improve the serum levels of tumor markers in patients, with a favorable overall safety profile and manageable adverse reactions, thus holding good value for clinical application and promotion.

[Key words] abemaciclib; everolimus; hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative; breast cancer; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 153

接受日期: 2025-10-23

*通信作者: 陈锦华, 主任药师

研究方向: 临床药学和药事管理

E-mail: 2694691756@qq.com

乳腺癌的发病率与死亡率长期位居女性恶性肿瘤前列,且晚期乳腺癌患者常出现内分泌治疗耐药、肿瘤微环境免疫抑制等问题,导致传统治疗手段疗效受限^[1]。在所有乳腺癌分子亚型中,激素受体阴性/人表皮生长因子受体2阴性(hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative, HR⁺/HER2⁻)型占比可达65%~70%,是临床发病率最高的乳腺癌亚型,该类患者对内分泌治疗高度敏感,但复发风险可持续数十年,尤其对于部分高危患者,远期复发是威胁乳腺癌患者长期生存的主要因素^[2]。对于HR⁺/HER2⁻乳腺癌,临床通常给予药物治疗,其中依维莫司的核心药理机制,是靶向抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)介导的信号转导通路,减少肿瘤细胞的代谢和血管生成,进而抑制肿瘤的生长和转移^[3]。作为细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)的特异性抑制剂,阿贝西利可通过下调CDK4/6的激酶活性,阻滞细胞周期由G₁期向S期的转换进程,进而抑制肿瘤细胞的增殖活性。阿贝西利与依维莫司在治疗多种恶性肿瘤中表现出较好的临床疗效,研究表明,CDK4/6抑制剂与mTOR抑制剂联合应用,能更有效地诱导细胞周期停滞与细胞衰老,并最终促进肿瘤细胞凋亡,而单药治疗可能仅引起可逆的细胞周期停滞。因此,本研究旨在探讨阿贝西利联合依维莫司治疗HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌的临床疗效,为临

床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选取2022年1月至2024年1月期间洛阳市妇幼保健院收治的155例HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者作为研究对象,均为女性患者。本研究经医院伦理委员会批准实施(伦理编号:20210012)。以“临床有效率”为主要疗效评估指标计算样本量,采用有效率计算公式 $n = p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2) / (p_2 - p_1)^2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$,取 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$,则 $Z_{\alpha/2} = 1.96$, $Z_{\beta} = 1.28$,预实验中观察组有效率为90%,对照组有效率为70%, $n = [(0.90 \times 0.10) + (0.70 \times 0.30)] \times (1.96 + 1.28)^2 / (0.90 - 0.70)^2$,计算得出 $n = 78$,2组最少需要156例,实际入组158例。中途退出研究3例,最终完成研究155例。纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021版)》^[4]诊断标准;②经病理检查确诊为HR⁺/HER2⁻乳腺癌;③年龄>18岁;④预计生存周期≥1年。排除标准:①伴血液系统疾病;②近3个月参与其他药物试验者;③妊娠期或哺乳期者。采用随机数字表法分为2组,对照组77例,给予依维莫司联合内分泌治疗,年龄21~67岁,肿瘤最大径1.4~4.5 cm;观察组78例,在对照组基础上加用阿贝西利治疗,年龄22~69岁,肿瘤最大径1.5~4.6 cm。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 2组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	肿瘤最大径/ cm ($\bar{x} \pm s$)	肿瘤转移部位/例 (%)			TNM分期/例 (%)		基础疾病/例 (%)		
				局部	区域	远处	III期	IV期	高血压	糖尿病	肥胖
观察组	78	58.32 ± 2.15	2.81 ± 0.76	39 (50.00)	27 (34.62)	12 (15.38)	46 (58.97)	32 (41.03)	22 (28.21)	25 (32.05)	18 (23.08)
对照组	77	58.34 ± 2.16	2.82 ± 0.74	37 (48.05)	28 (36.36)	12 (15.58)	44 (57.14)	33 (42.86)	19 (24.68)	21 (27.27)	15 (19.48)
<i>t/χ²</i>		0.058	0.083		0.064			0.053	0.248	0.424	0.299
<i>P</i>		0.954	0.934		0.968			0.817	0.618	0.515	0.584

TNM:原发肿瘤-区域淋巴结-远处转移

1.2 方法

所有患者入院后给予注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183378,规格:100 mg)135 mg·m⁻²、卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020181,规格:10 mL:50 mg)100 mg,两种药物分别以250~500 mL的0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业,国药准字H51021157,规格:250 mL:2.25 g)稀释后,序贯静脉滴注。

对照组予以口服依维莫司片(Novartis Pharma Stein AG,国药准字HJ20150093,规格:2.5 mg)10 mg,每日1次。

观察组在对照组治疗基础上口服阿贝西利片(Lilly del Caribe Inc.,国药准字HJ20200067,规格:50 mg),每次150 mg,每日2次。

2组均以21 d为1个周期,共治疗8个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 于治疗8个周期后评价疗效,评价标

准^[5]如下。完全缓解 (complete response, CR): 所有目标病灶消失, 无新病灶出现, 并维持 4 周; 部分缓解 (partial response, PR): 目标病灶最长径总和缩小 $\geq 30\%$; 疾病稳定 (stable disease, SD): 目标病灶最长径总和缩小但未达 PR, 或增大但未达疾病进展 (progressive disease, PD); PD: 目标病灶最长径总和增加 $\geq 20\%$, 或出现新病灶。疾病控制率 (disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) 例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 肿瘤标志物 于治疗前、治疗 4 个周期后和治疗 8 个周期后采集患者清晨空腹静脉血 5 mL, 以离心半径 15 cm、4 000 r·min⁻¹ 离心处理 10 min, 采用酶联免疫吸附试验检测糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2/neu) 水平。

1.3.3 淋巴细胞亚群指标 于治疗前、治疗 4 个周期后、治疗 8 个周期后采用美国贝克曼公司生产的流式细胞仪 (CytoFLEX) 检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平。

1.3.4 雌激素指标 于治疗前、治疗 4 个周期后和治疗 8 个周期后采集清晨空腹静脉血 5 mL, 以离心

半径 15 cm、4 000 r·min⁻¹ 离心处理 10 min, 采用放射免疫法测定血清雌酮 (estrone, E₁)、雌二醇 (estradiol, E₂)、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 水平。

1.3.5 不良反应 记录用药期间不良反应发生情况。

1.3.6 生存情况 随访 12 个月, 记录患者无进展生存率、总生存率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件处理数据。符合正态分布的年龄、肿瘤最大径等计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 其中 2 组肿瘤标志物、淋巴细胞亚群、雌激素指标等重复测量资料采用重复测量方差分析模型进行统计分析, 事后两两比较采用 Bonferroni 法校正, 其他计量资料组间用独立样本 *t* 检验, 组内用配对 *t* 检验; 疗效、不良反应等计数资料以例 (%) 表示, 行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

治疗 8 个周期后, 观察组的 DCR 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组疗效比较

组别	<i>n</i>	CR/例 (%)	PR/例 (%)	SD/例 (%)	PD/例 (%)	DCR/例 (%)
观察组	78	12 (15.38)	32 (41.03)	20 (25.64)	14 (17.95)	64 (82.05)
对照组	77	10 (12.99)	26 (33.77)	16 (20.78)	25 (32.47)	52 (67.53)
χ^2						4.338
<i>P</i>						0.037

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; DCR: 疾病控制率

2.2 肿瘤标志物

治疗前, 2 组 CEA、CA153、HER2/neu 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 个周期、8 个

周期后, 2 组 CEA、CA153、HER2/neu 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组均显著低于同期对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA/g·L ⁻¹			CA153/U·L ⁻¹			HER2/neu/ng·mL ⁻¹		
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期
观察组	78	64.11 $\pm$ 5.23	29.94 $\pm$ 3.07 [#]	21.39 $\pm$ 2.96 [#]	57.43 $\pm$ 6.41	29.63 $\pm$ 5.04 [#]	18.84 $\pm$ 3.12 [#]	26.59 $\pm$ 5.36	20.76 $\pm$ 4.87 [#]	11.23 $\pm$ 4.27 [#]
对照组	77	64.02 $\pm$ 5.26	31.12 $\pm$ 3.65 [*]	22.54 $\pm$ 2.39 [*]	57.19 $\pm$ 6.34	31.57 $\pm$ 4.96 [*]	20.16 $\pm$ 3.22 [*]	26.51 $\pm$ 5.34	22.43 $\pm$ 4.75 [*]	13.29 $\pm$ 4.12 [*]
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间			2.323, 0.019			2.581, 0.023			3.028, 0.013	
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间			3.398, 0.014			3.187, 0.011			4.098, 0.014	
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互			3.176, 0.015			3.891, 0.012			3.083, 0.018	

*与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #与同期对照组比较, $P < 0.05$; CEA: 癌胚抗原; CA153: 糖类抗原 153; HER2/neu: 人表皮生长因子受体 2

2.3 淋巴细胞亚群指标

治疗前, 2 组 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 个周期、8 个周期后, 2 组 CD3⁺、CD4⁺水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组均显著高于同期对照组 ($P < 0.05$); CD8⁺水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于同期对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 雌激素指标

治疗前, 2 组 E₁、E₂、ER 水平差异无统计学意

义 ($P > 0.05$); 治疗 4 个周期、8 个周期后, 2 组 E₁、E₂、ER 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组均显著低于同期对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.5 不良反应

治疗期间, 2 组头痛、胃肠道反应、失眠的不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

2.6 生存情况

观察组无进展生存率、总生存率均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 7。

表 4 2 组淋巴细胞亚群指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ /%			CD4 ⁺ /%			CD8 ⁺ /%		
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期
观察组	78	53.59 ± 5.26	58.52 ± 5.14 [#]	63.11 ± 5.42 [#]	27.76 ± 5.00	35.24 ± 4.98 [#]	40.72 ± 5.22 [#]	27.34 ± 5.85	24.56 ± 4.17 [#]	22.32 ± 5.83 [#]
对照组	77	54.36 ± 9.45	56.67 ± 5.09 [*]	59.52 ± 5.57 [*]	27.13 ± 5.02	33.25 ± 4.71 [*]	38.97 ± 5.63 [*]	28.25 ± 5.63	26.08 ± 4.36 [*]	24.21 ± 5.57 [*]
$F_{\text{组间}}, P_{\text{组间}}$		1.988, 0.041			2.891, 0.023			3.156, 0.019		
$F_{\text{时间}}, P_{\text{时间}}$		2.781, 0.032			4.187, 0.013			5.116, 0.001		
$F_{\text{交互}}, P_{\text{交互}}$		2.556, 0.019			3.832, 0.015			3.006, 0.020		

*与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #与同期对照组比较, $P < 0.05$

表 5 2 组雌激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E ₁ /pg·mL ⁻¹			E ₂ /pg·mL ⁻¹			ER/ng·L ⁻¹		
		治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期	治疗前	治疗 4 个周期	治疗 8 个周期
观察组	78	70.31 ± 9.95	45.56 ± 6.22 [#]	32.05 ± 6.15 [#]	92.24 ± 11.42	71.26 ± 5.68 [#]	52.16 ± 6.03 [#]	56.03 ± 6.78	38.56 ± 4.45 [#]	26.31 ± 4.42 [#]
对照组	77	68.35 ± 7.86	48.56 ± 6.15 [*]	45.73 ± 7.22 [*]	90.30 ± 10.58	74.26 ± 5.66 [*]	61.24 ± 8.13 [*]	54.76 ± 6.20	41.26 ± 3.52 [*]	33.49 ± 6.01 [*]
$F_{\text{组间}}, P_{\text{组间}}$		3.167, 0.035			3.189, 0.019			4.152, 0.003		
$F_{\text{时间}}, P_{\text{时间}}$		2.178, 0.031			5.981, 0.001			5.631, 0.001		
$F_{\text{交互}}, P_{\text{交互}}$		1.999, 0.045			3.491, 0.011			3.526, 0.016		

*与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #与同期对照组比较, $P < 0.05$; E₁: 雌酮; E₂: 雌二醇; ER: 雌激素受体

表 6 2 组不良反应比较

组别	n	头痛/例 (%)	胃肠道反应/例 (%)	失眠/例 (%)	总发生/例 (%)
观察组	78	2 (2.56)	5 (6.41)	2 (2.56)	9 (11.54)
对照组	77	2 (2.60)	2 (2.60)	2 (2.60)	6 (7.79)
χ^2					0.622
P					0.430

表 7 2 组生存期比较

组别	n	无进展生存/例 (%)	总生存/例 (%)
观察组	78	64 (82.05)	73 (93.59)
对照组	77	52 (67.53)	64 (83.12)
χ^2		4.338	4.141
P		0.037	0.042

3 讨论

多项研究显示,中国 HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者具有发病年龄较早、I~III期比例较高及复发风险因素复杂等特点^[6-7]。其中,约 25.7% 的 N0 期患者伴有高危因素,其 7 年累积浸润性疾病发生风险显著高于无高危因素患者,提示中国此类患者的复发风险更高,预后更差,临床对有效辅助治疗手段的需求更为迫切。HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者的免疫微环境以淋巴细胞亚群失衡、髓系细胞极化异常及代谢异常为特征^[8-9]。依维莫司为 mTOR 的选择性抑制剂,是一类重要的抗肿瘤药物,在乳腺癌的治疗中发挥重要作用,但其单独治疗往往效果欠佳^[10-11]。阿贝西利是一类 CDK4/6 抑制剂,通过抑制 CDK4/6 的活性,从而抑制肿瘤细胞的增殖和生长^[12]。

CD3⁺是 T 淋巴细胞表面的特征性标志物,在 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者中,CD3⁺细胞的浸润程度反映了机体的抗肿瘤免疫反应强度,较高水平的 CD3⁺T 细胞浸润提示机体对肿瘤的免疫监视和攻击作用更强,预示患者预后可能较好;CD4⁺是辅助性 T 细胞,可分泌多种细胞因子,在免疫反应中发挥重要的调节作用,HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者 CD4⁺细胞的高表达可能有助于激活机体的免疫应答,增强抗肿瘤能力;CD8⁺细胞是细胞毒性 T 细胞,能够直接识别并杀伤肿瘤细胞,HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者 CD8⁺T 细胞的浸润水平与患者的预后密切相关。E₁、E₂ 及 ER 是常见的雌激素指标,其中 E₁ 是绝经后女性体内主要的雌激素,其在乳腺组织内转化为活性更强的 E₂,或直接与 ER 结合,促进肿瘤细胞的生长和增殖;E₂ 是生物活性最强的雌激素,对乳腺上皮细胞的生长和分化起关键作用,HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者肿瘤细胞的生长依赖于雌激素与 ER 的结合,E₂ 水平直接影响肿瘤细胞的增殖和存活;ER 是一种蛋白质,存在于乳腺细胞中,与雌激素结合后可促进细胞生长。本研究结果显示,给予阿贝西利联合依维莫司治疗后患者 DCR 高于对照组,CD3⁺、CD4⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,E₁、E₂ 及 ER 水平低于对照组。究其原因,肿瘤细胞的减少可能减轻肿瘤对免疫系统的抑制,使免疫系统能更好地发挥作用,而阿贝西利在有限控制肿瘤的同时,可改善患者整体身体状况,可能有利于维持免疫系统正常功能;同时阿贝西利抑制肿瘤细胞增殖后,可能减少肿瘤细胞对雌激素的需求,间接影响雌激素在肿瘤生长过程中的作用。乳腺癌患者的免疫微环境处于动态失衡状态,淋巴

细胞亚群分布异常是肿瘤免疫逃逸的核心特征之一。雌激素与 ER 结合后,诱导受体二聚化并激活下游信号,包括磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)通路和细胞周期调控蛋白(如 CDK4/6)。在 HR⁺/HER2⁻乳腺癌中,约 70% 患者存在 ER 信号异常激活,导致肿瘤细胞持续增殖^[13-14]。依维莫司可能间接影响 HER2 乳腺癌细胞的生长和增殖;阿贝西利是细胞周期依赖性激酶抑制剂,通过靶向抑制细胞周期依赖性激酶的功能活性,可干扰细胞周期的正常演进节律,进而抑制肿瘤细胞的增殖活性并限制其生长潜能。上述 2 种药物联合治疗,达到提高疗效的目的。CEA、CA153、HER2/neu 在乳腺癌患者中的表达具有重要临床意义。其中,CEA 是一种广谱肿瘤标志物,在多种恶性肿瘤中均可升高,乳腺癌患者的血清 CEA 水平显著高于健康人群,且 CEA 的高表达与乳腺癌的侵袭性和转移性密切相关;CA153 主要由乳腺细胞产生,是与乳腺癌密切相关的肿瘤标志物,常用于乳腺癌的诊断、病情监测和治疗效果评估;HER2/neu 也是一种重要的肿瘤标志物^[15]。

本研究结果显示,给予阿贝西利联合依维莫司治疗后患者 CEA、CA153、HER2/neu 水平低于对照组,且 DCR、无进展生存率、总生存率均高于对照组。张舒洁等^[16]研究也显示,在 HER2 乳腺癌患者的治疗中,阿贝西利常与其他靶向 HER2 的药物联合使用,改善患者血清标志物水平,以提高治疗效果。分析原因可能为:依维莫司可降低 mTOR 下游效应器 S6 核糖体蛋白激酶活性,减少肿瘤细胞增殖及血管形成;阿贝西利可通过抑制肿瘤细胞的生长和扩散,导致 CA153 水平的下降;HER2 乳腺癌依赖于 HER2 信号通路维持生长,联合治疗方案能够同时针对多个肿瘤信号通路,发挥协同作用,抑制肿瘤细胞的生长和扩散,从而降低患者体内 CEA、CA153、HER2/neu 水平,进而提高患者生存率。本研究中 2 组不良反应比较差异无统计学意义,所有受试者均接受了全面的安全性监测,其范围覆盖了阿贝西利和依维莫司说明书中提示的各类潜在不良反应,包括但不限于血液学毒性(如中性粒细胞减少症、血小板减少症)、肝肾功能异常、静脉血栓栓塞事件、间质性肺病/非感染性肺炎、感染、口腔炎、腹泻及代谢类事件等。

综上所述,阿贝西利联合依维莫司治疗 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌有较好效果,可改善患者血清肿

瘤标志物水平, 尽管目前关于其疗效和安全性的临床研究相对较少, 但已有一些初步研究结果显示出其潜在优势。多基因检测在中国的普及率仍较低, 部分患者尚未接受基因相关检测, 这可能影响复发

风险评估的准确性。同时, 在临床实践中应密切关注该治疗方案的不良反应和药物相互作用等问题, 以确保患者的用药安全。

【参考文献】

- [1] 孙雪梅, 苗佳贤, 卜维航, 等. HR 阳性乳腺癌新辅助治疗后 HER2 阴性亚组蛋白水平表达的演变及与临床病理特征的相关性分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2024, 40(9): 955-960, 966.
- [2] 方梓儒, 周欢欢, 王晓稼. 2024 年 ASCO 年会 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(22): 1164-1169.
- [3] 任晓红, 赵妮霞. 依维莫司联合氟维司群治疗雌激素受体阳性晚期乳腺癌的疗效及安全性[J]. 医学临床研究, 2022, 39(5): 729-731, 735.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- [5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [6] 穆玉晶, 冯雪, 孔健达, 等. CDK4/6 抑制剂联合内分泌疗法治疗 HR⁺/HER2⁻乳腺癌疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(3): 280-287.
- [7] 谢文聪, 黄钰, 卢少彩. HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者内分泌治疗的临床效果及预后影响因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(7): 1137-1140.
- [8] 毕钊, 郑春辉, 王雪儿, 等. 激素受体阳性/HER-2 阴性乳腺癌新辅助内分泌治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(18): 963-967.
- [9] 李泽颖, 杨凡, 黄香, 等. 晚期激素受体阳性乳腺癌内分泌耐药与靶向治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(2): 105-117.
- [10] 于婷, 沈敏, 黄杰, 等. 环孢霉素 A、他克莫司、西罗莫司、依维莫司冰冻人全血国家标准品的研制[J]. 药物分析杂志, 2025, 45(5): 843-850.
- [11] 曹明楠, 潘晨, 赵志刚. 依维莫司治疗晚期乳腺癌的临床用药情况调查[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(1): 26-30.
- [12] Jagsi R, Mason G, Overmoyer B A, et al. Correction to: inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 192(2): 245-247.
- [13] 谢炜丽, 王兴中, 张桂连. 加味道遥散治疗更年期乳腺癌化疗后伴抑郁患者的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1562-1565.
- [14] 金奕滋, 林明曦, 曾铖, 等. 雌激素受体低表达早期乳腺癌的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(10): 972-978.
- [15] 徐镇钱, 赵嗣钰. 卡培他滨联合生物靶向治疗对 HER2 阳性乳腺癌患者 VEGF miR-1825 的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(17): 3217-3222.
- [16] 张舒洁, 褚嘉栋, 李晓林, 等. 阿贝西利联合非甾体芳香化酶抑制剂作为 HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌的初始治疗: MONARCH 3 研究的最终总生存结果解读[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(8): 707-714.

(责任编辑: 康银花)