

三黄煎剂改善三阴乳腺癌患者气虚症状的研究

许岩磊^{1,2}, 解蓉婷³, 姚昶^{1,2}, 王聪^{1,2}, 冯鸣^{1,2}, 李振^{1,2}

1. 南京中医药大学附属医院乳腺外科, 江苏 南京 210029;

2. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029; 3. 南京市江宁区中医院, 江苏 南京 211100

摘要: **目的** 观察三黄煎剂对三阴乳腺癌患者气虚症状、生活质量的影响,并探讨其机制。**方法** 将2018年1月至12月江苏省中医院乳腺外科门诊就诊的30例三阴乳腺癌患者随机分为两组,治疗组和对照组各15例,治疗组在对照组治疗的基础上加服三黄煎剂,3个月为1个疗程,治疗2个疗程。治疗前、治疗后3个月、治疗后6个月评估患者气虚症状、免疫指标[CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ]水平及安全性指标。**结果** 治疗后6个月,治疗组患者气短、神疲、乏力、自汗、懒言症状均改善,免疫指标IL-2、IFN- γ 水平改善,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺虽均有所改善,但与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前后均未出现不良反应。**结论** 三黄煎剂能够显著改善三阴性乳腺癌患者的气虚症状,其机制可能与三黄煎剂提高患者免疫水平有关。

关键词: 三黄煎剂; 乳腺癌, 三阴性; 气虚症状; 免疫功能

中图分类号: R737.9 R273 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)11-1668-05

Sanhuang decoction in improving Qi deficiency of patients with triple negative breast cancer

XU Yanlei*, XIE Rongting, YAO Chang, WANG Cong, FENG Ming, LI Zhen

*Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: LI Zhen, E-mail: lz017@163.com

Abstract: **Objective** To observe the effect of Sanhuang decoction on the symptoms of Qi deficiency and quality of life in patients with triple negative breast cancer (TNBC) and explore its mechanism. **Methods** From January to December 2018, 30 patients with TNBC in the Breast Surgery of Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine were randomly divided into treatment group ($n=15$) and control group ($n=15$). The patients in treatment group received Sanhuang decoction on the basis of basic treatment, with two courses of treatment (3 months was a course). The patient's symptoms of Qi deficiency, immune indicators (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, IL-2, IFN- γ) levels before treatment and 3 and 6 months after treatment, and safety indicators were compared. **Results** After 6 months of treatment, the symptoms of breath shortness, fatigued spirit, lack of strength, spontaneous sweating, and lazy speech in the treatment group were improved, and the levels of immune indicators IL-2 and IFN- γ were improved, and there were statistically significant differences compared to the control group ($P < 0.05$). Although there were improvements in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺, but with no statistically significant difference compared to the control group ($P > 0.05$). Both groups of patients showed no adverse reactions before and after treatment. **Conclusion** Sanhuang decoction can significantly improve the symptoms of Qi deficiency of patients with TNBC. The mechanism may be related to the improvement of immune level of patients with Sanhuang decoction.

Keywords: Sanhuang decoction; Breast cancer, triple-negative; Qi deficiency; Immune function

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81804103); Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine Peak Academic Talent Project (k2021yrc37)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.11.014

基金项目: 国家自然科学基金(81804103); 江苏省中医院高峰学术人才项目(k2021yrc37)

通信作者: 李振, E-mail: lz017@163.com

出版日期: 2023-11-20

乳腺癌是女性人群中发病率最高的恶性肿瘤。其中三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)约占总数的20%,其特点为具有较高的组织学分级,且雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(HER-2)表达缺失,缺乏针对性治疗,易复发、转移,且预后不良,被誉为最难治的乳腺癌亚型^[1]。虽然TNBC在免疫治疗方面取得巨大进展,但手术、化疗、放疗仍是TNBC最常规的治疗手段^[2-3]。临床上TNBC患者经手术、化疗、放疗后,大多表现出神疲乏力、少气懒言、气短、头晕目眩、自汗等中医气虚症状,且后期患者将进入一段治疗“空白期”,缺乏有效预防疾病复发、转移的手段。

三黄煎剂为江苏省中医院乳腺外科常用中药方剂,由炙黄芪、姜黄、制大黄组成,按照剂量3:1:1配伍使用,具有补中益气、活血通络之功效。前期临床研究发现三黄煎剂能够改善乳腺癌患者围手术期氧化应激状态,缓解炎症反应,加速患者康复,降低患者复发风险^[4-5]。前期基础研究证实,三黄煎剂能够抑制乳腺癌细胞增殖、促进其凋亡、抑制其血管新生,靶向抑制Aurora激酶A的表达水平,与表柔比星、他莫昔芬具有一定协同增效作用^[6-12]。本研究将三黄煎剂运用于经手术、化疗、伴或不伴放疗的TNBC患者,通过观察患者的气虚症状及免疫水平,进一步探讨三黄煎剂的临床功效。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取的病例全部来自于2018年1月至12月江苏省中医院乳腺外科门诊就诊患者,共30例。纳入标准:乳腺癌术后经病理诊断为TNBC;年龄18~80岁;术后6~24个月;卡氏评分>60分;中医辨证符合气虚证,主要表现为神疲乏力,少气懒言,气短,头晕目眩,自汗,动则诸症加剧,舌质淡嫩,脉虚^[13]。排除标准:转移、复发性乳腺癌或合并其他恶性肿瘤;伴有严重心脏疾病、肝脏疾病、肾脏疾病等其他基础疾病;精神障碍、无法配合治疗;正在参加其他的临床试验。

1.2 病例分组 采用随机单盲对照分组,运用随机数字表法,将30例TNBC患者随机分为治疗组15例,对照组15例,该方案经南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)伦理委员会审查批准,批准号为2017NL-076-02。

1.3 治疗方案

1.3.1 对照组 根据《中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范》^[14],完成TNBC基本治疗,包括手术、化疗、伴

或不伴放疗,治疗完成后定期随访,每3个月随访1次。

1.3.2 治疗组 完成TNBC基本治疗基础上,增加三黄煎剂口服,每日1剂,每次200 mL,早晚各服1次,连续治疗2个疗程,3个月为1个疗程。三黄煎剂组方为炙黄芪30 g,制大黄10 g,姜黄10 g,由江苏省中医院制剂部提供。

1.4 观察指标

1.4.1 中医症状积分 采用中医症候综合疗效评定标准[参照中药新药临床指导研究原则(试行)制定]评判患者气虚症状,记录气短、神疲、乏力、自汗、懒言症状,轻度记1分,中度记2分,重度记3分。见表1。症候积分减少 $\geq 95\%$ 为临床痊愈,症候积分减少 $\geq 70\%$ 为显效,症候积分减少 $\geq 30\%$ 为有效,症候积分减少 $< 30\%$ 为无效。观测时间点为治疗前,治疗3个月以及治疗6个月后。

1.4.2 血清免疫指标 血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ 水平均采用ELISA法于江苏省中医院检验科测定。检测时间为治疗前,治疗3个月以及治疗6个月后。

1.4.3 安全性指标 安全性指标包括血常规、肝肾功能、心电图,血常规、肝肾功能于江苏省中医院检验科测定,心电图于江苏省中医院功能检查科检测。

表1 中医症状积分量表
Tab. 1 Chinese Medicine Symptom Score Scale

症状	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
气短	活动后气短	稍动后气短	不动后气短
神疲	精神不振	精神疲倦,勉强坚持日常工作	精神疲倦不振,不能坚持日常活动
乏力	劳则即乏	动则即乏	不动亦乏
自汗	皮肤微潮	皮肤潮湿	汗出
懒言	不寡多言	懒于言语	不欲言语

1.5 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行数据分析。计量资料呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用独立样本 t 检验;重复测量资料的比较采用重复测量资料的方差分析。计数资料以例表示,采用Fisher确切概率法或 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者年龄、手术方式、TNM分期、淋巴结状态、辅助治疗方案等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.2 中医气虚症状积分 两组患者治疗前气虚症状积分差异无统计学意义($P > 0.05$)。重复测量资料的方差分析显示,两组患者治疗前后气虚症状总

积分及各分项均存在组间和时间效应,且时间和分组存在交互作用($P<0.01$)。治疗 3 个月及 6 个月后,治疗组患者气短、神疲、乏力症状改善($P<0.05$),对照组患者症状改善不明显,两组患者气短、神疲、乏力症状改善方面对比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 血清相关指标 两组治疗前免疫指标差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后、6 个月后,虽治疗组在 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均呈现变化趋势,但与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组与对照组 IL-2、IFN- γ 水平在治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 3 个月、6 个月,治疗组

IL-2、IFN- γ 水平较治疗前均显著上升($P<0.05$)。治疗组 IL-2 水平在治疗 3 个月后、6 个月后均明显优于对照组($P<0.01$),IFN- γ 水平在治疗后 6 个月明显优于对照组($P<0.01$)。见表 4。

2.4 疗效 治疗组患者 3 例(20.0%)临床痊愈,10 例(66.7%)显效,2 例(13.3%)有效,总有效率 100%。而对照组患者仅 2 例(13.3%)有效,两组疗效比较差异有统计学意义($Z=4.886, P<0.01$)。

2.5 安全性指标 两组患者治疗前后血常规、肝肾功能、心电图均未出现明显异常,在治疗期间未出现不良事件。

表 2 两组一般资料比较 ($n=15$)

Tab. 2 Comparison of general data between two groups ($n=15$)

组别	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	手术方式(例)		TNM 分期(例)			腋窝淋巴结转移 (例)	辅助治疗方案(例)	
		乳腺单纯切除+前哨淋巴结活检	乳腺癌改良根治术	I 期	II a 期	II b 期		单纯化疗	化疗联合放疗
治疗组	57.93±16.78	7	8	2	10	3	7	8	7
对照组	57.33±15.58	6	9	2	11	2	8	7	8
χ^2 值	0.101				0.251				
P 值	0.920	1.000 ^a			0.883			1.000 ^a	

注:^a 为采用 Fisher 确切概率法。

表 3 两组治疗前后气虚症状积分比较 ($n=15, \bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of Qi deficiency symptom scores between two groups before and after treatment ($n=15, \bar{x}\pm s$)

项目	治疗组			对照组			F 值/ P 值		
	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	组间	时间	交互
气短	2.40±0.63	1.60±0.63 ^{ab}	1.13±0.35 ^{ab}	2.40±0.74	2.20±0.56	2.33±0.49	12.92/ <0.01	18.88/ <0.01	14.12/ <0.01
神疲	2.60±0.51	1.73±0.46 ^{ab}	1.28±0.46 ^{ab}	2.47±0.52	2.20±0.68	2.53±0.52	11.48/ <0.01	16.99/ <0.01	19.36/ <0.01
乏力	2.40±0.63	1.67±0.49 ^{ab}	1.20±0.41 ^{ab}	2.60±0.51	2.53±0.64	2.60±0.51	42.78/ <0.01	10.96/ <0.01	10.61/ <0.01
自汗	2.60±0.51	2.20±0.56	1.20±0.41 ^{ab}	2.47±0.52	2.53±0.64	2.27±0.46	10.89/ <0.01	23.96/ <0.01	12.31/ <0.01
懒言	2.47±0.52	1.87±0.64	1.13±0.35 ^{ab}	2.33±0.62	2.00±0.76	2.33±0.72	5.70/0.02	13.87/ <0.01	14.75/ <0.01
总分	12.47±1.13	9.07±1.53 ^{ab}	5.93±1.03 ^{ab}	12.27±1.49	11.47±1.41	12.07±1.53	58.30/ <0.01	65.80/ <0.01	57.66/ <0.01

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后血清指标比较 ($n=15, \bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum level between two groups before and after treatment ($n=15, \bar{x}\pm s$)

项目	治疗组			对照组			F 值/ P 值		
	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	组间	时间	交互
$CD3^+$	57.40±8.48	61.40±8.55 ^a	64.93±8.29 ^a	61.40±9.07	63.27±9.95	62.53±10.04	0.13/0.72	28.09/ <0.01	15.32/ <0.01
$CD4^+$	27.73±5.39	31.87±4.82 ^a	34.47±6.22 ^a	31.67±4.88	35.13±5.89 ^a	33.53±6.25	1.16/0.29	37.64/ <0.01	12.05/ <0.01
$CD8^+$	22.13±6.24	24.13±6.31 ^a	28.73±8.00 ^a	25.47±7.30	24.40±6.19 ^a	25.00±6.78	0.00/0.98	21.16/ <0.01	28.09/ <0.01
$CD4^+/CD8^+$	1.38±0.58	1.39±0.52	1.32±0.52	1.33±0.39	1.52±0.45 ^a	1.42±0.42	0.08/0.78	0.16/0.70	3.08/0.09
IL-2(pg/mL)	19.24±0.40	20.14±0.73 ^{ab}	22.92±1.77 ^{ab}	18.94±0.67	18.85±0.90	18.41±0.59 ^a	63.68/ <0.01	46.14/ <0.01	82.63/ <0.01
IFN- γ (pg/mL)	7.51±2.00	9.53±1.99 ^a	11.89±2.20 ^{ab}	7.66±1.65	8.21±1.70 ^a	8.47±1.73 ^a	5.20/0.03	284.00/ <0.01	134.78/ <0.01

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

正气亏虚为乳腺癌的重要病因病机。《医宗必读》中有云:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之。”正气亏虚,毒邪侵袭,无以驱邪,邪聚乳络,日久成岩。三阴性乳腺癌患者需经历手术、化疗,肿瘤负荷较大者、

区域淋巴结转移者,则需经历放疗。患者乳络受损,气血亏耗,加之化疗、放疗的副作用,大多呈现以神疲、乏力、汗出、少气懒言、声音低微、舌淡苔薄白为主要表现的气虚证。黄羚等^[15]报道了 71 例 TNBC 患者的中医体质分析结果,其中气虚质所占比例最大。本研究采用三黄煎剂对患者进行干预,其中炙黄芪为君药,补中

益气,扶正固本;制大黄为臣药,活血祛瘀,保障体内气血运行通畅;姜黄为佐药,助黄芪行气活血,血行则气行,助制大黄活血祛瘀,以防因气虚而致瘀。本研究纳入30例气虚证TNBC患者,采用中医症状积分量表,较为客观的量化观察患者症状的变化。经三黄煎剂治疗后,治疗组所有患者气虚症状均得以改善。

自然杀伤(natural killer, NK)细胞是先天免疫系统的细胞毒性淋巴细胞,能够参与免疫调节,近年来已有大量研究结果确认其在治疗肿瘤方面的价值^[16-18]。IL-2能够通过与其镶嵌于细胞膜表面的受体蛋白结合,作用于下游信号通路,从而促进NK细胞、CD8⁺T细胞的存活、生长、增殖^[19]。同时IL-2在免疫稳态中起着关键作用,它能够刺激多种淋巴细胞亚群,如NK细胞、效应CD4⁺和CD8⁺T细胞和调节性T细胞等^[20]。IFN- γ 由T淋巴细胞以及NK细胞产生,并在免疫细胞激活和分化产生的保护性免疫反应中发挥抗肿瘤作用^[21]。CD3能够刺激并激活T淋巴细胞,释放细胞因子,使T淋巴结细胞介导的细胞毒性对肿瘤细胞发挥作用^[22]。CD4⁺和CD8⁺T细胞在肿瘤发展过程中控制免疫调节,从而杀伤肿瘤细胞^[23-24]。与CD4⁺T细胞数值无关,低CD4⁺/CD8⁺T细胞比率是癌症风险增加的独立因素,可作为临床判断预后的重要生物标志物^[25]。本研究发现三黄煎剂能够显著提升患者IL-2、IFN- γ 水平,说明三黄煎剂能够改善三阴性乳腺癌患者的免疫功能。但三黄煎剂对于患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺T细胞水平的调节未显示出与对照组相比之下的统计学差异,究其原因可能与样本量及观察周期相关。本研究对经手术、化疗、伴或不伴放疗的TNBC患者进行中医辨证,患者均出现气短、神疲、乏力、自汗、懒言气虚症状,辨证属气虚症,运用三黄煎剂补中益气、活血通络,显著改善患者气虚症状,提升患者生活质量。同时本研究观察了患者治疗前后免疫指标,如IL-2、IFN- γ 水平变化,认为三黄煎剂在改善了患者气虚症状的同时,提升了患者的免疫功能,具有潜在的抑制TNBC复发、转移的功效。

综上所述,三黄煎剂能够显著改善三阴性乳腺癌患者的气虚症状,提高患者的生活质量,且治疗前后无不良事件发生。其内在机制可能是三黄煎剂改善患者免疫水平,从而提高患者的免疫功能。今后的研究需延长观察时间,并加入生存指标的探讨,以期获得三黄煎剂预防三阴性乳腺癌复发、转移的直接证据。

利益冲突 无

参考文献

[1] 贾实,马瑶,赵毅.三阴性乳腺癌诊治若干进展[J].中国实用外

科杂志,2021,41(11):1243-1248.

Jia S, Ma Y, Zhao Y. Certain progress in diagnosis and treatment of triplenegative breast cancer[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(11): 1243-1248.

[2] Singh DD, Yadav DK. TNBC: potential targeting of multiple receptors for a therapeutic breakthrough, nanomedicine, and immunotherapy[J]. Biomedicines, 2021, 9(8): 876.

[3] 吴军,戴明.安罗替尼联合吉西他滨+顺铂方案治疗三阴性乳腺癌效果分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(8):779-782.

Wu J, Dai M. Efficacy of anlotinib combined with gemcitabine and cisplatin on triple-negative breast cancer[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2021, 35(8): 779-782.

[4] 卞卫和,姚昶,李琳,等.三黄煎剂抑制乳腺癌患者围手术期应激状态的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(7):590-594.

Bian WH, Yao C, Li L, et al. The clinical effects on anti-oxidative stress of breast cancer patients during the perioperative period with traditional Chinese medicine Sanhuang Kangyanghua Decoction[J]. Chin Clin Oncol, 2013, 18(7): 590-594.

[5] 许岩磊,叶小舟,唐甜,等.三黄煎剂改善乳腺癌患者围手术期炎症反应的研究[J].中国临床研究,2017,30(2):259-262.

Xu YL, Ye XZ, Tang T, et al. Study on Sanhuang Decoction improving perioperative inflammatory response of breast cancer patients [J]. Chin J Clin Res, 2017, 30(2): 259-262.

[6] Xu YL, Wang C, Chen XY, et al. San Huang Decoction targets aurora kinase A to inhibit tumor angiogenesis in breast cancer[J]. Integr Cancer Ther, 2020, 19: 1534735420983463.

[7] Xu YL, Chen X, Chen XY, et al. San Huang Decoction downregulates Aurora kinase A to inhibit breast cancer cell growth and enhance chemosensitivity to anti-tumor drugs[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(8): 696-703.

[8] 许岩磊,陈绪,陈曦琰,等.三黄煎剂抑制 Aurora 激酶 A 增强表柔比星对乳腺癌 MCF-7 细胞药效的研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2015,17(10):2060-2068.

Xu YL, Chen X, Chen XY, et al. Study on improvement of chemosensitivity of MCF-7 cells to epirubicin and inhibition of Aurora kinase A in treatment of breast cancer by San-Huang Decoction[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2015, 17(10): 2060-2068.

[9] 许岩磊,陈曦琰,陈绪,等.三黄煎剂调节 Aurora 激酶 A 促进乳腺癌细胞凋亡的实验研究[J].南京中医药大学学报,2015,31(5):469-474.

Xu YL, Chen XY, Chen X, et al. San Huang Decoction promotes apoptosis of breast cancer cells through regulating aurora kinase A [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2015, 31(5): 469-474.

[10] 许岩磊,陈曦琰,陈绪,等.三黄煎剂抑制 Aurora 激酶 A 增强乳腺癌 MCF-7 细胞对他莫昔芬治疗敏感性的研究[J].时珍国医药,2015,26(12):2826-2829.

Xu YL, Chen XY, Chen X, et al. Inhibition of Aurora kinase A by Sanhuang Decoction enhances the sensitivity of breast cancer MCF-7 cells to tamoxifen[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(12): 2826-2829.

[11] 卞卫和,许岩磊,陈曦琰,等.三黄煎剂调节 Aurora 激酶 A 提高

- 表柔比星对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞药效的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 798-803, 895.
- Bian WH, Xu YL, Chen XY, et al. Sanhuang Decoction regulating aurora kinase A and promoting epirubicin chemosensitivity on MDA-MB-231 cells [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2016, 43(4): 798-803, 895.
- [12] 王聪, 杨美凤, 姚昶, 等. 三黄煎剂通过下调 Aurora 激酶 A 抑制乳腺癌血管新生[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(6): 2236-2244.
- Wang C, Yang MF, Yao C, et al. Sanhuang Decoction down-regulates Aurora kinase A to inhibit breast cancer angiogenesis[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2022, 24(6): 2236-2244.
- [13] 李灿东. 中医诊断学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 228-229.
- Li CD. Diagnostics of traditional Chinese medicine[M]. 4th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016: 228-229.
- [14] 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(2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- Breast cancer Professional Committee of China Anti Cancer Association. Guidelines and specifications for diagnosis and treatment of breast cancer of China Anti-Cancer Association (2017 edition) [J]. China Oncol, 2017, 27(9): 695-759.
- [15] 黄玲, 江媚, 刘宁远, 等. 三阴性乳腺癌患者中医体质类型分析及其与 TOP2A 基因表达的相关性[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(1): 14-17.
- Huang L, Jiang M, Liu NY, et al. A relevant research on constitutional type of traditional Chinese medicine of patients with triple-negative breast cancer and TOP2A gene expression[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2015, 22(1): 14-17.
- [16] Liu SZ, Galat V, Galat Y, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 7.
- [17] Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(2): 85-100.
- [18] Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(3): 200-218.
- [19] Sivori S, Pende D, Quatrini L, et al. NK cells and ILCs in tumor immunotherapy[J]. Mol Aspects Med, 2021, 80: 100870.
- [20] Lopes JE, Fisher JL, Flick HL, et al. ALKS 4230: a novel engineered IL-2 fusion protein with an improved cellular selectivity profile for cancer immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000673.
- [21] Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2019, 11(3): a028480.
- [22] Singh A, Dees S, Grewal IS. Overcoming the challenges associated with CD3⁺ T-cell redirection in cancer[J]. Br J Cancer, 2021, 124(6): 1037-1048.
- [23] Oh DY, Fong L. Cytotoxic CD4⁺ T cells in cancer: expanding the immune effector toolbox[J]. Immunity, 2021, 54(12): 2701-2711.
- [24] Dolina JS, Van Braeckel-Budimir N, Thomas GD, et al. CD8⁺ T cell exhaustion in cancer[J]. Front Immunol, 2021, 12: 715234.
- [25] Castilho JL, Bian AH, Jenkins CA, et al. CD4/CD8 ratio and cancer risk among adults with HIV[J]. J Natl Cancer Inst, 2022, 114(6): 854-862.

收稿日期: 2023-01-08 修回日期: 2023-05-26 编辑: 叶小舟

(上接第 1663 页)

- [16] 赵永锋, 周平, 彭洪, 等. 超微血管成像及超声造影在甲状腺结节鉴别诊断中的应用[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(6): 649-656.
- Zhao YF, Zhou P, Peng H, et al. Application of superb microvascular imaging and contrast enhanced ultrasound in the differential diagnosis of thyroid nodules[J]. J Cent South Univ Med Sci, 2019, 44(6): 649-656.
- [17] 王丹, 姜珏, 王娟, 等. 超声造影对 TI-RADS 4~5 类甲状腺恶性结节的诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(11): 1166-1170.
- Wang D, Jiang J, Wang J, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound to the diagnosis of TI-RADS 4-5 malignant thyroid nodules [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2022, 36(11): 1166-1170.
- [18] 李梅, 郑缓丽, 刘楚, 等. 甲状腺癌患者 CEUS 特征及参数变化研究[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(4): 773-777.
- Li M, Zheng SL, Liu C, et al. Study on CEUS characteristics and parameter changes in patients with thyroid cancer[J]. Imag Sci Photochem, 2022, 40(4): 773-777.
- [19] Chen L, Shi YX, Liu YC, et al. The values of shear wave elastography in avoiding repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules with nondiagnostic and undetermined cytology [J]. Clin Endocrinol, 2019, 9(1): 201-208.
- [20] 唐文静, 朱婷, 方静. 超声造影联合超声弹性成像技术对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的诊断价值[J]. 中国临床研究, 2022, 35(2): 226-229.
- Tang WJ, Zhu T, Fang J. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with ultrasound elastography in PTC lymph node metastasis[J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(2): 226-229.
- [21] 李云亭, 洪敏, 倪成香, 等. 甲状腺癌的超声弹性成像参数与病灶组织中癌细胞生长及新生血管形成的关系探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(3): 213-217.
- Li YT, Hong M, Ni CX, et al. Relationship between ultrasonic elastography parameters and tumor cell growth and angiogenesis in thyroid carcinoma[J]. Chin J Ultrasound Med, 2019, 35(3): 213-217.
- [22] 徐丹凤, 王志利, 刘洋, 等. 超声弹性成像对甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6): 977-981.
- Xu DF, Wang ZL, Liu Y, et al. The value of UE in the diagnosis of thyroid cancer and the correlation between its parameters and the pathological features of benign and malignant thyroid nodules[J]. J Pract Med, 2019, 35(6): 977-981.

收稿日期: 2023-06-01 修回日期: 2023-08-25 编辑: 王宇