

乳腺癌中西医结合治疗研究进展

杨国旺

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

【摘要】乳腺癌 (Breast cancer) 是全球女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。在现代医学背景下, 乳腺癌的治疗选择日趋精准化与个体化, 但治疗相关毒副反应与耐药是影响患者疗效提升的主要原因。中医药在乳腺癌治疗中发挥增效减毒的作用, 是目前治疗乳腺癌的重要方法之一。随着现代医学进入精准医疗和价值医疗时代, 如何继续发挥中西医结合治疗乳腺癌的优势是亟待解决的问题。本文分析现代乳腺癌的治疗特征, 归纳中西医结合治疗乳腺癌的优势和不足, 思考其未来发展方向。

【关键词】 中西医结合; 乳腺癌; 述评

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.01.001

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤, 根据 GLOBALCAN 2020 研究结果, 其发病率和死亡率均列全球女性恶性肿瘤第 1 位^[1]。2005 年—2020 年, 乳腺癌在我国女性癌症死亡率排名已升至第 5 位, 而 20~39 岁年龄组女性, 乳腺癌死亡率排名第 1^[2]。西医多采用手术、化疗、放疗、内分泌治疗、分子靶向治疗、免疫治疗等, 但治疗效果有限、不良反应大仍是亟待解决的问题。中医药在乳腺癌治疗中主要起到增效减毒的作用, 协同西医治疗发挥抗肿瘤作用, 增加治疗耐受性, 减轻不良反应。针对特定阶段或人群, 中医药亦可发挥治疗主导作用。

1 西医治疗

目前研究证实, 乳腺癌的发病机制与性别、年龄、乳腺癌相关基因突变、不良生活方式、家族遗传等多种因素有关。西医治疗以分子分型为基础, 注重个体化和精准化的综合治疗模式, 通过运用多种治疗手段, 以期达到最佳治疗效果。近年来, 乳腺癌研究对象逐步细分, 由以往依据 TNM 分期, 细化到分子病理分型 (Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、TNBC 型), 随着分子生物学技术的发展, 多基因表达谱测定逐渐应用于临床, 临床常使用 21 基因检测 OncotypeDx、70 基因检测 MammaPrint 评估术后复发风险和化疗获益。临床检测技术也逐渐精准化, 使用 NGS 检

测 PIK3CA 突变、BRCA1/2 突变、ESR1 突变等, 以指导临床用药。使用循环肿瘤细胞 (CTC)、循环肿瘤 DNA (ctDNA)、循环游离 DNA (cfDNA)、循环游离基因图谱 (CCGA) 用于肿瘤复发监测、预后评估、耐药监测等^[3-4]。随着新辅助治疗的广泛应用, 除了传统的肿瘤疗效评价指标, 如无进展生存期 (PFS)、生存期 (OS)、客观缓解率 (ORR) 等, 临床使用残余癌灶负担 (RCB) 作为生存期的替代终点指标, 患者报告结局 (PRO) 用于生存质量的评价。

1.1 手术治疗

对于早期乳腺癌, 手术治疗是首选方法。根据肿瘤的大小、位置和淋巴结转移情况, 特别是分子病理特征, 可以选择保乳手术或传统改良根治手术。腔镜下手术、乳房重建与整形、手术机器人的应用也愈加广泛, 在保证根治效果的前提下, 可最大限度提高患者身心功能和依从性。

1.2 基于化疗的辅助治疗和新辅助治疗

化疗是乳腺癌综合治疗的重要组成部分, 包括术后辅助化疗、术前新辅助化疗以及晚期或转移性乳腺癌的解救化疗。化疗可以减小肿瘤体积、控制疾病进展、延长生存期; 新辅助化疗, 能降低分期, 达到降期手术、保乳目的。协同使用化疗与其他治疗 (如靶向治疗) 能有效提高疾病控制率, 如 NeoSphere 研究^[5]证实了 THP 方案能

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174454)

作者简介: 杨国旺, 男, 54 岁, 医学博士, 主任医师。研究方向: 中西医结合治疗恶性肿瘤。

引用格式: 杨国旺. 乳腺癌中西医结合治疗研究进展[J]. 北京中医药, 2024, 43(1): 2-6.

够提高 HER-2 阳性患者 pCR 率, TRAIN-2 研究^[6]证实了 TcbHP 方案新辅助治疗的有效性和安全性。

1.3 放疗

对于术后患者,放疗可以减少局部复发;对于不能手术的患者,放疗可用于缓解临床症状。当今,放疗的分割方式、机器最佳剂量、基于肿瘤分子特征精准选择放疗获益人群进而豁免局部辅助放疗等领域是当下研究热点。

1.4 内分泌治疗

对于激素受体阳性的乳腺癌患者,内分泌治疗是一种重要的辅助治疗方法。常见内分泌治疗药物包括选择性 ER 调节剂 (SERM, 如他莫昔芬); 选择性 ER 下调剂 (SERD, 如氟维司群); 卵巢功能抑制剂 (OFS, 如戈舍瑞林); 芳香化酶抑制剂 (AI, 如来曲唑、阿那曲唑、依西美坦); CDK4/6 抑制剂 (如哌柏西利); 性激素类药物 (如甲地孕酮) 等。

1.5 分子靶向治疗

分子靶向治疗具有特异性强的优点。主要针对的靶点有 HER-2 (如曲妥珠单抗、帕托珠单抗、小分子受体酪氨酸激酶抑制剂)、VEGF (如贝伐单抗)。随着科学技术水平的进步,临床干预措施逐步精准化,抗体偶联药物 (ADC) 与肿瘤表面特异性抗原结合,通过内吞进入肿瘤细胞中,在溶酶体作用下释放细胞毒性物质,从而杀伤肿瘤细胞^[7]。目前已获批应用于乳腺癌的药物有恩美曲妥珠单抗和戈沙妥珠单抗。

1.6 免疫治疗

目前,针对三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC), 指南推荐使用化疗联合 PD-1 抑制剂免疫治疗,帕博利珠单抗已获得临床适应证批准。

2 中医药治疗乳腺癌的临床研究

2.1 改善患者生存获益

TNBC 是乳腺癌中的一类特殊亚型,具有复发转移率高、生存时间短等特点^[1]。由于缺乏相关的治疗靶点,目前化疗仍然是 TNBC 治疗的基石,但 TNBC 通常对化疗药物具有耐药性,因此开发新的治疗方案是目前临床亟需解决的问题。上海中医药大学刘胜教授团队^[8]基于自拟“三阴方”开展了 1 项纳入 252 例早期 TNBC 患者、涉及 5 个医学研究中心的随机对照研究,研究以无病生存期 (DFS) 为主要研究终点,研究发现三阴方联合标

准化疗组可显著延长患者的 5 年 DFS,绝对获益率达 8.7%,但在改善患者总生存期 (OS) 方面未观察到显著疗效。中日友好医院万冬桂主任团队^[9]采取前瞻性队列研究方法,观察萎慈散结方 (LCSJ) 对 196 例早期 TNBC 患者预后的作用,结果发现 LCSJ 队列 1、2、3 年无病生存率及总生存率均优于 Non-LCSJ 队列 ($P < 0.01$),局部复发率、远处转移率均低于 Non-LCSJ 队列 ($P < 0.01$),且安全性良好。以上研究证明,中医药在改善 TNBC 患者生存获益方面具有较大潜力。

2.2 减轻化疗毒副反应

香港中文大学 MOK 等^[10]开展了 1 项中药作为辅助疗法降低化疗毒性的双盲安慰剂对照随机研究,共纳入 120 例接受过术后辅助化疗的乳腺癌或结肠癌患者,根据患者症状由医生对症处方,每个化疗周期连续服用 14 d 中药,并于服药前后进行评估,研究结果显示,中药可显著减轻化疗相关恶心症状的发生,但在改善血液毒性方面 2 组差异无统计学意义。

以阿霉素为代表的蒽环类化合物是乳腺癌治疗的一线化疗药物,随着剂量逐渐累积可引发永久性心脏损害,且无有效预防及干预手段。李同达等^[11]采用随机对照的方法,对 33 例接受 4 周期阿霉素辅助化疗的早期浸润性乳腺癌患者给予温心炙草汤干预,对照组给予模拟剂,研究结果显示,温心炙草汤组心脏毒性发生率、NT-BNP 和心电图改变率均低于对照组 ($P < 0.05$)。

骨髓抑制也是化疗最常见的不良反应,可发生在 70%~90% 的化疗患者中^[12]。李娟娟等^[13]运用随机对照的研究方法,将 70 例乳腺癌患者分成对照组和治疗组,治疗组予以健脾补肾法干预,结果显示,治疗组发生 II 度以上骨髓抑制的病例显著少于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组 GCS-F 使用量及血常规恢复正常的时间均显著少于对照组 ($P < 0.05$)。

以上研究结果显示,中医药在减轻乳腺癌患者化疗不良反应方面具有独特优势,但尚需要更高质量、更大规模的临床研究进一步验证。

2.3 改善治疗相关并发症

芳香化酶抑制剂是对于激素敏感型乳腺癌患者最有效的内分泌药物之一^[14],但约 50% 的患者会发生治疗相关的骨关节疼痛,并因此导致治疗依从性差^[15]。HERSHMAN 等^[16]开展了 1 项基于

针刺干预早期乳腺癌芳香化酶抑制剂相关骨关节疼痛的随机对照研究, 研究发现与假针对照组和候补对照组比较, 针刺组可缓解关节疼痛, 干预 6 周时差异有统计学意义, 但疗效是否具有临床意义尚不能确定。王笑民团队^[17]基于自拟益肾健骨颗粒, 开展了 1 项针对 84 例使用芳香化酶抑制剂的绝经后早期乳腺癌患者的随机对照研究, 研究发现益肾壮骨颗粒可有效改善乳腺癌患者芳香化酶抑制剂相关肌肉骨骼疼痛, 且停止治疗后, 肌肉骨骼症状仍可得到控制。

化疗相关性失眠也是乳腺癌患者群体面临的最常见并发症之一, 超过 1/4 的乳腺癌患者在化疗期间会出现新发性失眠, 并且在癌症治疗完成后存在持续失眠^[18]。1 项针刺治疗乳腺癌化疗相关性失眠的随机对照研究^[19]显示, 针刺在改善睡眠发作潜伏期、总睡眠时间、睡眠效率等方面取得了较好的结果。

化疗相关认知障碍为癌症患者在化疗期间和停药后出现的记忆、学习、注意力、推理、视觉空间功能和信息处理方面的认知衰退^[20], 目前针对化疗相关认知障碍的治疗手段有限。1 项基于针刺治疗化疗相关认知障碍的随机对照研究^[21]显示, 针刺百会、四神聪、神庭、足三里、太溪、大钟、绝骨可显著改善患者认知功能, 并可有效提高血清脑源性神经营养因子水平。

3 中医药治疗乳腺癌基础研究

中医药在乳腺癌早期防治、治疗协同、术后康复等环节中发挥独特优势, 应进一步通过现代科学技术辅助验证并阐明其作用机制和靶点。中药方剂及其有效成分具有多靶点、多通路等特点, 随着现代学技术进步, 中医药防治乳腺癌的研究也进入了更微观的分子层面。

3.1 防治癌前病变

“治未病”理念是中医预防医学的高度概括, 在肿瘤的防治中具有很高的指导价值, 可作为中医药防治乳腺癌的研究关键。邓卫芳等^[22]研究表明, 逍遥丸可能通过调节雌二醇 (E2) 分泌抑制 VEGF 基因表达, 进而抑制新生血管生成, 控制大鼠乳腺癌癌前病变进程。王志研究团队^[23]验证了西黄丸在调整 E2、孕酮 (P) 分泌、抑制新生血管生成及趋化因子受体表达的效用, 阐释了西黄丸有效干预大鼠乳腺癌癌前病变的机制; 李德辉等^[24]研究发现, 西黄丸显著降低大鼠乳腺组织中

NF- κ B 蛋白表达, 逆转癌前病变病理形态变化。此外, 刘晓菲团队^[25-26]从细胞层面, 应用乳腺癌癌前病变细胞 (MCF-10AT) 阐释阳和化岩汤的作用机制可能通过降低 Bcl-2 蛋白及 mRNA 表达、激活细胞色素 C, 诱导细胞凋亡, 进而阻断癌变过程。

3.2 干预进展转移复发

乳腺癌进展转移复发是患者致死的主要原因, 其相关机制尚待明确。多项基础研究表明中医药复方通过调控各类信号通路, 在抑制乳腺癌细胞增殖迁移、侵袭转移, 诱导其死亡或凋亡方面发挥了整体作用^[27-29]。“乳岩乃七情致伤之症”, 心理情志在乳腺癌发展中的作用不容忽视, 四逆散疏肝解郁, 为改善情志之要方, 广泛应用于乳腺癌临床治疗。郑轶枫等^[30]研究表明, 慢性心理应激能够显著促进小鼠乳腺癌生长转移, 而四逆散可有效缓解小鼠的抑郁样行为。另有 1 项研究^[31]证明四逆散中的柚皮苷通过 FXR/EST 通路, 促进 E2 代谢, 抑制应激对乳腺癌的加速; 柚皮苷可作为乳腺癌内分泌治疗的候选药物, 有待进一步挖掘。

3.3 调控肿瘤微环境

3.3.1 肿瘤代谢微环境: 肿瘤微环境中存在复杂变化的代谢过程, 肿瘤细胞常利用多信号通路、网络, 增强代谢通量维持自身增殖、迁移、侵袭等。中药单体或中药复方已被认为是通过代谢途径干预抑制肿瘤的新手段。So Hee Shim 团队^[32]研究证明, 苦瓜提取物可有效抑制 TNBC 细胞的胆固醇酰基转移酶 1 (ACAT-1) 表达, 并抑制其生长。有研究^[31]表明, 四逆散可显著降低乳腺癌细胞糖酵解蛋白 c-Myc、LDHA、PDK1 的表达。关于中药调控乳腺癌微环境的基础研究较少, 相关机制通路具有较大潜力, 值得进行多方深入探索。

3.3.2 肿瘤免疫微环境: 肿瘤免疫微环境是由多种细胞成分组成的动态结构化生态系统, 除肿瘤细胞外, 包含各类免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞、血小板等^[33]。中医药能够改善免疫微环境, 主要表现在调控肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs)、肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)。姜黄素干预明显提高了乳腺癌诱导的巨噬细胞 CD163 和 F4/80DE 表达以及 MMP-9 分泌^[34]。参芪扶正注射液通过调节 M₂ 型 TAMs, 提高乳腺癌细胞对顺铂药物敏感性, 降低顺铂诱导的 IL-10 和 PGE2 释放。研究^[35]显示癌毒

清通过增加 TILs 和细胞毒性 CD8⁺T 细胞的浸润,减少 Tregs、幼稚 CD4⁺T 细胞和 TAMs 的浸润,重塑了免疫抑制性肿瘤微环境。自然杀伤细胞 (NK) 主要承担监督肿瘤免疫职责,李斐斐等^[36] 研究证明仙苓莲夏方可增强 NK 细胞活性,进而改善 HER-2 阳性乳腺癌曲妥珠单抗耐药。

4 思考与展望

在精准医疗和价值医疗背景下,中西医结合治疗乳腺癌挑战与机遇并存^[37]。核心诊疗技术缺乏、疗效优势发挥不足、科学原理解析不够使中医药临床价值提升面临挑战。如何完善中西医结合乳腺癌相关研究,提升中医药在抗肿瘤治疗中的角色地位与价值,仍需进行思考。首先,应有组织、有体系地开展研究:①加强规范化管理,通过大样本量、多中心、随机对照试验、真实世界研究等高质量研究,以期获得高水平循证医学证据;②加强基础研究,探究中医药抗肿瘤作用的机制,为临床研究提供理论依据;③加强多学科合作,建立多学科合作平台,共同开展研究;④加强国际交流,组建国际化中医药医学人才队伍,加强中医药科研技术合作,助力“健康丝绸之路”,推动中医药国际化发展;⑤加强政策支持,为研究开展提供必要的条件和保障。其次,挖掘未满足的临床需求,寻找切合临床需求的切入点,选择中医优势匹配的评价指标。再次,做进一步的科研以补充临床证据:①选题瞄准临床需求;②研究设计明确,执行过程严谨可溯源;③基础研究辅助临床疗效验证和机制探索,有效利用现代科学技术,设计符合现代生物学技术的基础研究;④建立成果转化体系,注重中药复方“成药性”及技术专利创新;⑤把握临床与基础科研交互共进,科研成果最终能够为临床实践提供依据。最后,需构建“病证症结合”诊疗研究体系,通过辨证、辨病、对症三位一体治疗,充分发挥中医药特色与优势。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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] QI J, LI M, WANG L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data[J]. Lancet Public

Health, 2023,8(12):e943-e955.

- [3] LUO H, WEI W, YE Z, et al. Liquid biopsy of methylation biomarkers in cell-free DNA[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(5):482-500.
- [4] AGOSTINETTO E, GLIGOROV J, PICCART M. Systemic therapy for early-stage breast cancer: learning from the past to build the future[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(12):763-774.
- [5] KIRK R. Breast cancer: Fast, positive data from neosphere [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012,9(2):67.
- [6] VAN DER VOORT A, VAN RAMSHORST MS, VAN WERKHOVEN ED, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: a secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial[J]. JAMA Oncol, 2021,7(7):978-984.
- [7] KOSTOVA V, DÉ SOS P, STARCK JB, et al. The chemistry behind ADCs[J]. Pharmaceuticals (Basel),2021, 14(5):442.
- [8] WU C, SUN C, LIU G, et al. Effectiveness of the Sanyin Formula Plus chemotherapy on survival in women with triple-negative breast cancer: A randomized controlled trial[J]. Front Oncol, 2022,12:850155.
- [9] 罗楚凡, 刘宁远, 张静, 等. 蒺藜散结方防治三阴性乳腺癌复发转移的临床观察[J]. 北京中医药, 2020,39(10): 1022-1027.
- [10] MOK TS, YEO W, JOHNSON PJ, et al. A double-blind placebo-controlled randomized study of Chinese herbal medicine as complementary therapy for reduction of chemotherapy-induced toxicity[J]. Ann Oncol, 2007, 18(4):768-774.
- [11] 李同达, 韩丹阳, 付雪松, 等. 温心炙草汤对乳腺癌阿霉素化疗相关心脏毒性的影响[J]. 中医药信息, 2023,40(7):67-70,76.
- [12] 薛梦婷, 杨敏, 潘娅岚, 等. 基于 AMSTAR2 质量评价和 GRADE 分级的中医药防治化疗后骨髓抑制疗效系统评价/Meta 分析的再评价[J]. 中国全科医学, 2021,24(6): 718-726.
- [13] 李娟娟, 梁丽春, 孔之华. 健脾补肾法对乳腺癌术后化疗所致骨髓抑制的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2023,38(3):1366-1369.
- [14] BURSTEIN HJ, LACCHETTI C, GRIGGS JJ. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression summary[J]. J Oncol Pract, 2016, 12(4):

- 390-393.
- [15] GOSS PE, INGLE JN, PRITCHARD KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(3):209-219.
- [16] HERSHMAN DL, UNGER JM, GREENLEE H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(2):167-176.
- [17] PENG N, YU M, YANG G, et al. Effects of the Chinese medicine Yi Shen Jian Gu granules on aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: A randomized, controlled clinical trial[J]. *Breast*, 2018, 37: 18-27.
- [18] HOANG H, MOLASSIOTIS A, CHAN CW, et al. New-onset insomnia among cancer patients undergoing chemotherapy: prevalence, risk factors, and its correlation with other symptoms[J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(1):241-251.
- [19] ZHANG J, QIN Z, SO TH, et al. Acupuncture for chemotherapy-associated insomnia in breast cancer patients: an assessor-participant blinded, randomized, sham-controlled trial[J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1):49.
- [20] LAWRENCE JA, GRIFFIN L, BALCUEVA EP, et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy[J]. *J Cancer Surviv*, 2016, 10(1): 176-184.
- [21] TONG T, PEI C, CHEN J, et al. Efficacy of acupuncture therapy for chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer patients[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2919-2927.
- [22] 邓卫芳, 贾颖, 裴晓华. 逍遥丸对乳腺癌癌前病变大鼠乳腺组织 CXCR4 及 VEGF 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1386-1390.
- [23] 张咏佳, 黄潘雯, 张永太, 等. 西黄丸干预大鼠乳腺癌癌前病变的效果及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(13):3546-3555.
- [24] 李德辉, 苏伊璠, 范焕芳, 等. 西黄丸对大鼠乳腺癌癌前病变的阻断作用及对 NF- κ B 蛋白表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(1):131-134.
- [25] 史文娴, 刘晓菲, 李斐斐, 等. 阳和化岩汤对乳腺癌癌前病变细胞凋亡关键因子 Bcl-2、细胞色素 C 表达影响的机制研究[J]. *陕西中医*, 2020, 41(6):711-714, 719.
- [26] 孙颖, 刘晓菲, 王晓娜, 等. 阳和化岩汤对乳腺癌癌前病变细胞 Fas、Caspase-3 和 Caspase-8 表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(17):1825-1829.
- [27] 蓝兆, 何嘉, 陈进晓, 等. 八宝丹通过 AKT 与 ERK 信号通路抑制乳腺癌 4T1 细胞增殖[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(7):1022-1030.
- [28] 王宽宇, 冯月男, 孔祥定, 等. 复方三金胶囊对乳腺癌荷瘤裸鼠瘤组织细胞增殖的影响[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(1):74-77.
- [29] 李琳霏, 王启芝, 曾普华, 等. 疏肝健脾解毒方含药血清对 MDA-MB-231 细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(8):1849-1851.
- [30] 郑轶枫, 詹丹丹, 洪时萃, 等. 四逆散调节糖酵解抑制慢性心理应激介导乳腺癌进展的作用机制研究[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2022, 4(5):50-59.
- [31] ZHANG J, WANG N, ZHENG Y, et al. Naringenin in Si-Ni-San formula inhibits chronic psychological stress-induced breast cancer growth and metastasis by modulating estrogen metabolism through FXR/EST pathway[J]. *J Adv Res*, 2023, 47:189-207.
- [32] SHIM SH, SUR S, STEELE R, et al. Disrupting cholesterol esterification by bitter melon suppresses triple-negative breast cancer cell growth[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(11):1599-1607.
- [33] DE VISSER KE, JOYCE JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):374-403.
- [34] 江敏, 柳慧, 吴丰华. 姜黄素干预乳腺癌细胞诱导的巨噬细胞极化效应[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2018, 47(2):131-135.
- [35] LI J, WANG S, WANG N, et al. Correction to: Aiduqing formula inhibits breast cancer metastasis by suppressing TAM/CXCL1-induced Treg differentiation and infiltration[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):89.
- [36] 李斐斐, 史有阳, 杨小娟, 等. 从“卫气留之”探究仙苓莲夏方增强 NK 细胞活性改善 HER2 阳性乳腺癌曲妥单抗耐药的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5):2371-2377.
- [37] 杨雯靖, 念家云, 杨国旺. 中西医结合治疗乳腺癌现状 & 展望[J]. *北京中医药*, 2020, 39(10):1009-1013.

Treatment and research progress of integrated traditional Chinese medicine and western medicine for breast cancer

YANG Guo-wang

(收稿日期: 2023-12-08)