

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.11.026

❖ 临床研究 ❖

盐酸多柔比星脂质体、表柔比星对 HER2 阴性乳腺癌新辅助化疗患者疗效及心脏毒性的影响

朱珠¹, 刘元²

(蚌埠医科大学第一附属医院, 1. 心电图室; 2. 甲乳外科, 安徽 蚌埠 233000)

【摘要】目的: 探讨盐酸多柔比星脂质体、表柔比星对人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性乳腺癌新辅助化疗患者疗效, 分析药物心脏毒性差异。**方法:** 纳入 104 例 HER2 阴性乳腺癌患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为观察组 ($n=52$) 与对照组 ($n=52$)。两组患者均采用环磷酰胺 + 多西他赛治疗, 在此基础上, 对照组给予表柔比星治疗; 观察组给予盐酸多柔比星脂质体治疗。21 d 为 1 个周期, 治疗 6 个周期。比较两组患者临床疗效以及毒副反应发生情况。**结果:** 观察组患者治疗有效率 78.85% 高于对照组 59.62% ($P < 0.05$); 化疗后, 观察组患者血清癌抗原 153 (CA153)、癌胚抗原 (CEA)、癌抗原 125 (CA125) 水平均低于对照组 ($P < 0.05$); 心电图异常率低于对照组 (11.54% vs. 28.85%, $P < 0.05$); 心脏彩超检测显示, 化疗后观察组患者左心室收缩期/舒张期末内径 (LVISD/LVIDD) 小于对照组, 左室射血分数 (LVEF)、二尖瓣口舒张期流速 E/A 比值水平均高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、B 型钠尿肽 (BNP)、肌钙蛋白 T (cTnT) 水平均低于对照组 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组患者手足综合征率较高, 中性粒细胞、血小板率较低 ($P < 0.05$)。**结论:** 相较于表柔比星, 盐酸多柔比星脂质体可提高 HER2 阴性乳腺癌患者新辅助化疗疗效, 减轻心脏毒性, 降低血小板、中性粒细胞不良反应, 但患者手足综合征发生风险增加。

【关键词】 乳腺癌; 新辅助化疗; 表柔比星; 盐酸多柔比星脂质体; 心脏毒性

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Efficacy and cardiotoxicity of liposomal doxorubicin hydrochloride and epirubicin in neoadjuvant chemotherapy for HER2-Negative breast cancer patients

ZHU Zhu¹, LIU Yuan²

(1. Department of Electrocardiography; 2. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy and cardiotoxicity of liposomal doxorubicin hydrochloride and epirubicin in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. **Methods:** A total of 104 HER2-negative breast cancer patients were selected and divided into an observation group ($n=52$) and a control group ($n=52$) based on different treatment regimens. Both groups received cyclophosphamide and docetaxel, and on this basis, the control group was administered epirubicin, while the observation group received liposomal doxorubicin hydrochloride. Each cycle lasted 21 days, with a total of 6 cycles. Clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups after treatment. **Results:** The treatment efficacy rate in the observation group was 78.85%, which was higher than 59.62% in the control group ($P < 0.05$). Post-chemotherapy levels of serum cancer antigen 153 (CA153), carcinoembryonic antigen (CEA), and cancer antigen 125 (CA125) were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of post-chemotherapy electrocardiogram abnormalities in the observation group was lower than that in the control group (11.54% vs. 28.85%, $P < 0.05$). Echocardiography showed that the left ventricular end-systolic diameter (LVISD) and left ventricular end-diastolic diameter (LVIDD) were smaller in the observation group than in the control group, and the left ventricular ejection fraction (LVEF) and mitral valve diastolic flow velocity E/A ratio were higher ($P < 0.05$). Serum levels of creatine kinase-MB (CK-MB), B-type natriuretic peptide (BNP), and troponin T (cTnT) were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the observation group had a higher incidence of hand-foot syndrome and lower neutrophil and platelet rates ($P < 0.05$). **Conclusion:** Com-

基金项目: 蚌埠医科大学科技项目自然科学类(2023byzd070)

作者简介: 朱珠(1994-), 女, 住院医师。E-mail: ly0552@126.com

通讯作者: 刘元。E-mail: 854829918@qq.com

pared with epirubicin, liposomal doxorubicin hydrochloride improves the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients, reduces cardiotoxicity, and lowers the adverse reactions related to platelets and neutrophils, although it increases the risk of hand-foot syndrome.

[Key words] Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Epirubicin; Liposomal doxorubicin hydrochloride; Cardiotoxicity

在各类恶性肿瘤中,临床乳腺癌发病率跃居女性首位^[1]。新辅助化疗指局部区域手术治疗前,对患者实施全身化疗,化疗的实施可有效缩小病灶,减少区域淋巴结,增加保乳手术机会。临床局部晚期乳腺癌治疗中,蒽环类药物应用较多,然而其在发挥抗肿瘤功效的同时,也会对周围正常组织细胞进行攻击。由此,可引发机体出现一系列严重毒副反应,由蒽环类药物导致的剂量累积性心脏毒性更限制了治疗过程中的药物用量^[2]。多柔比星、表柔比星均属于蒽环类药物,表柔比星通过嵌入 DNA 相邻碱基对,破坏 DNA 结构,在乳腺癌及其他恶性肿瘤治疗中应用广泛。盐酸多柔比星脂质体则是通过对多柔比星进行封装,制成纳米级的脂质体,进而延长多柔比星药效持续时间,降低药物与心磷脂结合能力,进而减少心肌细胞对药物的吸收^[3]。既往关于盐酸多柔比星脂质体、表柔比星二者在人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性乳腺癌新辅助化疗中的应用对比中,多仅从实体肿瘤缩小程度方面评估疗效,关于患者血清肿瘤相关因子水平变化相关研究较少,且对于两

种药物的毒副反应评估往往不够全面。基于此,本研究从实体瘤和血清肿瘤标志物水平变化两个方面评价盐酸多柔比星脂质体、表柔比星药物疗效,并通过心电图、心脏彩超、心肌酶谱多途径阐述药物心脏毒性,对比患者非心脏毒副反应发生率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 5 月至 2023 年 4 月蚌埠医科大学第一附属医院 104 例 HER2 阴性乳腺癌新辅助化疗患者为研究对象,按照治疗方案不同分为观察组 ($n=52$) 与对照组 ($n=52$)。纳入标准:(1)符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》^[4],HER2 检测阴性;(2)单发肿瘤病灶;(3)入组前未接受其他抗肿瘤治疗。排除标准:(1)远处转移、炎性乳腺癌患者;(2)不能遵从化疗方案者;(3)妊娠或哺乳期;(4)存在其他严重脏器功能或系统疾病;(5)临床资料不全。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过,患者及家属知情同意。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s, n$)

组别	年龄(岁)	绝经状态		肿瘤部位		T 分期			淋巴结转移	
		否	是	左侧	右侧	T1 期	T2 期	T3 期	无	有
观察组 ($n=52$)	49.96 ± 12.11	30	22	28	24	5	31	16	18	34
对照组 ($n=52$)	49.81 ± 11.14	31	21	27	25	4	33	15	19	33
t/χ^2 值	0.066	0.040		0.039		0.206			0.042	
P 值	0.948	0.842		0.844		0.902			0.838	

1.2 方法

对照组患者给予静脉输注表柔比星(山东新时代药业, H20123260) 90 mg/m² (d1) + 环磷酰胺(江苏恒瑞, H32020857) 500 mg/m² (d1) + 多西他赛(江苏恒瑞, H20020543) 75 mg/m² (d1)。观察组患者给予静脉输注盐酸多柔比星脂质体(石药集团欧意药业, H20113320) 20 mg/m² (d1) + 环磷酰胺 500 mg/m² (d1) + 多西他赛 75 mg/m² (d1)。两组均治疗 21 d 为 1 个周期,治疗 6 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准 采用实体肿瘤疗效评价标准^[5]于化疗后评价,以病灶缩小程度评估:完全消失为完全缓解(CR);缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解(PR);

增加 $\geq 20\%$ 为进展(PD);介于 PR 与 PD 之间为稳定(SD),以 CR + PR 为治疗有效。总有效率 = (CR + PR) 例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 肿瘤标志物 化疗前后,采集患者空腹静脉血 3 mL,离心血清,癌抗原 153 (cancer antigen 153, CA153)、癌抗原 125 (CA125) 检测用酶联免疫法,癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 检测采用电化学发光法,试剂盒均来自深圳晶美。

1.3.3 心电图与心脏彩超检测 化疗前后,采用十二导联心电图检测,比较两组心电图异常发生率。两组患者化疗前后均采用心脏彩超检查,测定患者左室收缩期、舒张期末内径 (LVISD/LVIDD)、左室射血分数 (LVEF)、二尖瓣口舒张期流速 E/A 比值。

1.3.4 心肌酶谱指标 取上述血清标本,用酶联免疫吸附法(美国 Bio Tek 公司, ELx800)检测血清心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)、肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme, CK-MB)、B 型钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平,试剂盒均由上海雅培生物科技提供。

1.3.5 毒副作用 参照抗癌药物常见毒副作用分级标准^[6]。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者治疗有效率为 78.85%,高于对照组的 59.62% ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

化疗前,两组患者血清肿瘤标志物水平比较,差

异均无统计学意义($P > 0.05$)。化疗后,两组患者血清 CA153、CA125、CEA 水平均降低,且观察组均低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组($n=52$)	5(9.62)	36(69.23)	10(19.23)	1(1.92)	41(78.85)
对照组($n=52$)	3(5.77)	28(53.85)	19(36.54)	2(3.85)	31(59.62)
χ^2 值					4.258
P 值					0.039

2.3 两组患者化疗后心电图异常情况比较

观察组患者化疗后心电图异常率 11.54%,低于对照组 28.85% ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者化疗前后心脏彩超结果比较

化疗前,两组患者心脏彩超显示 LVISD、LVIDD、LVEF、E/A 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。化疗后,两组患者心脏彩超检测显示 LVISD、LVIDD 均增加,LVEF、E/A 水平均降低($P < 0.05$),但观察组患者 LVISD、LVIDD 均小于对照组,LVEF、E/A 水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA153 (IU/mL)		CA125 (IU/mL)		CEA (ng/mL)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
观察组($n=52$)	82.79 \pm 11.66	38.73 \pm 4.24 *	71.48 \pm 9.46	39.80 \pm 6.78 *	24.88 \pm 3.83	11.30 \pm 1.98 *
对照组($n=52$)	81.66 \pm 13.08	47.17 \pm 6.36 *	72.23 \pm 10.59	45.91 \pm 7.39 *	25.06 \pm 4.17	14.35 \pm 2.05 *
t 值	0.465	7.962	0.381	4.393	0.229	7.717
P 值	0.643	<0.001	0.704	<0.001	0.819	<0.001

* $P < 0.05$,与同组化疗前比较。

表 4 两组患者化疗后心电图异常情况比较 $[n(\%)]$

组别	ST-T 改变	房性期前收缩	室性期前收缩	房室传导阻滞	Q-T 延长	窦速/窦缓	合计
观察组($n=52$)	2(3.85)	1(1.92)	0(0.00)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	6(11.54)
对照组($n=52$)	4(7.69)	3(5.77)	1(1.92)	2(3.85)	2(3.85)	3(5.77)	15(28.85)
χ^2 值							4.833
P 值							0.028

表 5 两组患者化疗前后心脏彩超结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVISD (cm)		LVIDD (cm)		LVEF (%)		E/A 值	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
观察组($n=52$)	3.15 \pm 0.27	3.40 \pm 0.31 *	4.48 \pm 0.37	4.81 \pm 0.28 *	67.29 \pm 7.24	61.75 \pm 5.29 *	1.29 \pm 0.18	1.13 \pm 0.13 *
对照组($n=52$)	3.18 \pm 0.32	3.61 \pm 0.35 *	4.52 \pm 0.41	5.03 \pm 0.36 *	66.90 \pm 6.80	57.22 \pm 6.13 *	1.31 \pm 0.20	1.05 \pm 0.14 *
t 值	0.517	3.239	0.522	3.479	0.283	4.034	0.536	3.020
P 值	0.607	0.002	0.603	0.001	0.778	<0.001	0.593	0.003

* $P < 0.05$,与同组化疗前比较。

2.5 两组患者血清心肌酶谱指标水平比较

化疗前,两组患者心肌酶谱指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。化疗后,两组患者血清 cTnT、CK-MB、BNP 水平均升高,但观察组均低于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者血清心肌酶谱指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	cTnT ($\mu\text{g/L}$)		CK-MB (IU/L)		BNP (pg/mL)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
观察组($n = 52$)	0.11 \pm 0.03	0.15 \pm 0.04 *	17.14 \pm 2.18	26.01 \pm 3.80 *	25.49 \pm 4.27	54.75 \pm 9.26 *
对照组($n = 52$)	0.12 \pm 0.04	0.18 \pm 0.05 *	16.53 \pm 1.95	29.88 \pm 3.19 *	26.24 \pm 3.90	65.49 \pm 11.83 *
t 值	1.442	3.379	1.504	5.625	0.935	5.155
P 值	0.152	0.001	0.136	<0.001	0.352	<0.001

* $P < 0.05$,与同组化疗前比较。

表 7 两组患者非心脏毒副反应发生情况比较(n ,例数)

毒副反应	观察组($n = 52$)					对照组($n = 52$)					Z 值	P 值
	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级		
中性粒细胞减少	12	14	22	4	0	5	11	25	11	0	2.496	0.013
血小板减少	31	20	1	0	0	22	23	7	0	0	2.127	0.033
贫血	18	30	4	0	0	16	32	4	0	0	0.356	0.722
胃肠道反应	7	20	21	4	0	4	22	23	3	0	0.337	0.736
肝功能损害	38	12	2	0	0	41	10	1	0	0	0.713	0.476
肾功能损害	50	1	1	0	0	48	2	2	0	0	0.829	0.407
肺功能损害	52	0	0	0	0	52	0	0	0	0	-	-
脱发	2	18	26	6	0	3	17	23	9	0	0.264	0.792
手足综合征	41	7	3	1	0	52	0	0	0	0	3.479	0.001

3 讨论

联合蒽环类药物化疗是乳腺癌一线治疗标准方案之一^[7]。既往研究^[8]显示,化疗中应用表柔比星可获得与多柔比星相似疗效,且对患者骨髓、消化道等的毒副作用相对较轻。盐酸多柔比星脂质体是一种将盐酸多柔比星于脂质体中包封的制剂,同时具备亲水、疏水特性,具有天然缓释性、靶向性等优势^[9]。相关研究^[10]指出,与多柔比星相比,其脂质体形式可使化疗心脏毒性降低 7 倍。本研究对比分析表柔比星、盐酸多柔比星脂质体疗效差异,观察其毒副反应。

本研究显示,观察组患者新辅助化疗治疗有效率(78.85%),高于对照组(59.62%)。表明相较于表柔比星,盐酸多柔比星脂质体的应用可进一步提升 HER2 阴性乳腺癌新辅助化疗疗效。盐酸多柔比星脂质体具有脂双层优点,可增强肿瘤靶向作用,有效抑制血浆蛋白吸附,减弱内皮细胞的吸收及吞噬,加速体内循环期间药效维持时间,进而提高临床疗

2.6 两组患者非心脏毒副反应发生情况比较

观察组患者中性粒细胞、血小板减少发生率均低于对照组,但手足综合征发生率高于对照组($P < 0.05$)。见表 7。

效。CA153、CA125、CEA 均为肿瘤标记物,CA153 在乳腺癌细胞中过表达,细胞癌变时,CA153 从乳腺上皮细胞膜上脱落,释放入血;CA125 是一种糖蛋白类抗原,在乳腺癌细胞中广泛存在,经肿瘤细胞释放入血;CEA 是一种酸性糖蛋白,细胞恶变时,肿瘤基因调控受损,血清 CEA 明显增加,对 CA153、CA125、CEA 水平进行监测,可在一定程度上反映疗效^[11]。本研究显示,化疗后观察组患者血清 CA153、CA125、CEA 水平均低于对照组。分析原因可能是,盐酸多柔比星脂质体药代动力学改变,半衰期延长,同等剂量下,脂质体形式药物血药浓度更高;此外,肿瘤组织血管内皮细胞呈现疏松状态,脂质体药物可渗透至内部,于病灶中蓄积,发挥高通透、强滞留效应,病灶中高浓度药物可有效杀死肿瘤细胞,导致其疗效优于表柔比星^[12]。

蒽环类药物与心肌亲和力较高,使得化疗过程中,患者心肌组织相较于其他组织更易受到损害。有研究^[13]表明,由于肿瘤微血管系统渗漏、淋巴管受损,多柔比星脂质体优先进入恶性组织中积聚,药

物外渗至心肌细胞的量较少。本研究对比了盐酸多柔比星脂质体、表柔比星对 HER2 阴性乳腺癌新辅助化疗患者心脏毒性影响差异。心电图可用于乳腺癌化疗患者心脏毒性的初步筛查。本研究显示,观察组患者化疗后心电图异常率低于对照组。此外,本研究中,化疗后观察组患者 LVISD、LVIDD 均小于对照组,LVEF、E/A 值均高于对照组。进一步表明盐酸多柔比星脂质体的应用对患者乳腺癌患者心功能的不良影响较小。心肌酶谱可反映心肌损伤,CK-MB 相对分子质量较小,心肌受损出现后的 3 h 内即可于血清中出现,是心肌受损早期标志物;cTnT 是心肌收缩主要调节蛋白,在心肌受到伤害,细胞膜破损时,cTnT 进入细胞间质,于外周血中出现;BNP 则主要由心室肌细胞分泌,当心室容量扩张、压力负荷增加时分泌^[14]。本研究中,治疗后观察组血清 CK-MB、cTnT、BNP 水平均低于对照组。进一步证实 HER2 阴性乳腺癌新辅助化疗中应用盐酸多柔比星脂质体者心脏毒性较表柔比星轻。盐酸多柔比星脂质体缓释性良好,进入体内后,被单核-巨噬细胞摄取,药物生物分布发生改变,肿瘤组织中的药物浓度增加,而正常细胞吞噬减少,减少了心脏等器官的毒性^[15]。此外,本研究中观察组血小板、中性粒细胞减少风险较低,盐酸多柔比星脂质体被修饰后粒径增加,进入正常细胞减少,毒性减弱。然而本研究也显示,观察组手足综合征发生率较高。分析可能原因,脂质体结构的存在影响了药物代谢,亲水性脂质体易随汗液代谢,手足汗腺发达再加上皮脂层较厚,药物易在此达到较高浓度,加上手脚活动频繁,表皮、血管受损均可导致药物外渗加剧,手足综合征发生风险较高。

综上,相较于表柔比星,盐酸多柔比星脂质体联合环磷酰胺、多西他赛新辅助化疗可提高 HER2 阴性乳腺癌患者临床疗效,降低肿瘤标志物表达,减轻心脏毒性,降低血小板、中性粒细胞不良反应,但患者手足综合征发生风险增加。

参考文献

[1] 夏蕾,马文彪.白蛋白紫杉醇联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗对人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者的疗效[J].川北医学院学报,2023,38(11):1522-1525,1567.
[2] Martin M,Ramos-Medina R,Bernat R,et al. Activity of docetaxel,

carboplatin, and doxorubicin in patient-derived triple-negative breast cancer xenografts [J]. Scientific Reports, 2021, 11 (1): 7064.
[3] Bellary A,Nowak C,Iwanicki I,et al. Non-viral nitric oxide-based gene therapy improves perfusion and liposomal doxorubicin sonopermeation in neuroblastoma models [J]. Theranostics, 2023, 13(10):3402-3418.
[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(2011版)[J].中国癌症杂志,2011,21(5):367-417.
[5] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].第3版.北京:人民卫生出版社,1996.
[6] 沈镇宙,邵志敏.乳腺肿瘤学[M].上海:上海科学技术出版社,2005:275-276.
[7] Gu J,Tong T,He C,et al. Deep learning radiomics of ultrasonography can predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer at an early stage of treatment;a prospective study[J]. European Radiology,2022,32(3):2099-2109.
[8] Li DD,Qin XC,Yang Y,et al. Daurinoline suppressed the migration and invasion of chemo-resistant human non-small cell lung cancer cells by reversing EMT and Notch-1 and sensitized the cells to Taxol [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2019, 66:109-115.
[9] Fawzi MM,El Anany G,Abdelraouf MM,et al. Diagnostically challenging multifocal penile epithelioid hemangioma successfully treated with doxorubicin hydrochloride[J]. American Journal of Dermatopathology,2024,46(4):228-231.
[10] Yeo S,Wu H,Yoon I,et al. Design of smart chemotherapy of doxorubicin hydrochloride using nanostructured lipid carriers and solid lipid nanoparticles for improved anticancer efficacy [J]. International Journal of Pharmaceutics,2024,657:124048.
[11] Li N,Cao L,Zhao K,et al. Development and validation of a nomogram to predict Chinese breast cancer risk based on clinical serum biomarkers [J]. Biomarkers in Medicine,2023,17(5):273-286.
[12] 周竹超,曹玉雪,邬剑华.多柔比星脂质体与表柔比星在 HER-2 阴性乳腺癌术后辅助化疗中的比较 [J]. 复旦学报(医学版),2021,48(2):182-187.
[13] Chen X,He H,Guo X,et al. Calcium orthophosphate in liposomes for co-delivery of doxorubicin hydrochloride/paclitaxel in breast cancer [J]. Molecular Pharmaceutics,2023,20(8):3914-3924.
[14] Iqbal A,Khan A,Laeq A,et al. Recent updates on current and upcoming biomarkers for cardiovascular diseases [J]. Current Pharmaceutical Design,2021,27(37):3881-3900.
[15] 董戩.多柔比星与盐酸多柔比星脂质体对乳腺癌化疗病人心脏毒性的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(15):2554-2555.

(收稿日期:2024-05-08

修回日期:2024-07-24)