

乳腺癌患者化疗后肝损伤影响因素的Meta分析



张海伟¹, 周 凯², 杨东亮^{3, 4}, 赵海霞^{3, 4}

1. 哈密市中心医院药剂科 (新疆哈密 839000)
2. 新疆医科大学药学院 (乌鲁木齐 830011)
3. 新疆药物临床研究重点实验室 (乌鲁木齐 830054)
4. 新疆医科大学第一附属医院药学部 (乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的 系统评价乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的危险因素。方法 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、CNKI、SinoMed、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集有关乳腺癌患者化疗后肝损伤影响因素的研究, 检索时限均从建库至 2024 年 3 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 15 项研究, 包括 6 486 例患者。Meta 分析结果显示, 感染乙型肝炎病毒 [OR=2.41, 95%CI (1.52, 3.82), $P < 0.001$]、淋巴结转移 [OR=1.27, 95%CI (1.05, 1.55), $P=0.02$]、高脂血症 [OR=1.58, 95%CI (1.13, 2.20), $P=0.007$]、肝转移 [OR=3.19, 95%CI (2.11, 4.84), $P < 0.001$]、肿瘤淋巴结转移 (TNM) 分期 III~IV 期 [OR=1.49, 95%CI (1.17, 1.90), $P < 0.001$] 等是乳腺癌化疗后肝损伤的危险因素; 与其他化疗药物 / 方案相比, 使用氟尿嘧啶 [OR=0.58, 95%CI (0.42, 0.80), $P < 0.001$]、环磷酰胺 [OR=0.65, 95%CI (0.47, 0.89), $P=0.008$]、AC 化疗方案 [OR=0.38, 95%CI (0.22, 0.66), $P < 0.001$] 或新辅助化疗 [OR=0.61, 95%CI (0.43, 0.88), $P=0.007$] 发生肝损伤的风险较低, 使用紫杉醇类药物 [OR=2.85, 95%CI (2.31, 3.52), $P < 0.001$]、密集方案 [OR=3.48, 95%CI (2.15, 5.62), $P < 0.001$]、TAC 方案 [OR=2.42, 95%CI (1.38, 4.24), $P=0.002$] 会增加风险; TNM I 期 [OR=0.63, 95%CI (0.51, 0.78), $P=0.001$] 是乳腺癌患者化疗后肝损伤的保护因素。结论 当前证据表明, 乳腺癌患者化疗后肝损伤的影响因素较多, 医务人员可根据影响因素结合临床特征制定针对性的化疗方案, 以降低乳腺癌化疗后发生肝损伤的风险。

【关键词】 乳腺癌; 药物性肝损伤; 影响因素; Meta 分析

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

Influencing factors of liver injury in breast cancer patients after chemotherapy: a Meta-analysis

ZHANG Haiwei¹, ZHOU Kai², YANG Dongliang^{3, 4}, ZHAO Haixia^{3, 4}

1. Department of Pharmacy, Hami Central Hospital, Hami 839000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

2. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

3. Xinjiang Key Laboratory of Clinical Drug Research, Urumqi 830054, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407074

基金项目: 新疆维吾尔自治区“天山英才”培养计划 (TSYC202301B154); 新疆医科大学第一附属医院青年科研启航专项基金项目 (2023YFY-QKQN-50)

通信作者: 赵海霞, 硕士, 主管药师, Email: 979401278@qq.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

4. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
Corresponding author: ZHAO Haixia, Email: 979401278@qq.com

【Abstract】Objective To systematically review the risk factors for liver injury in breast cancer patients after chemotherapy. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, SinoMed, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect studies on the influential factors of liver injury in breast cancer patients from inception to March 31, 2024. Two reviewers independently screened the literature, extracted data and evaluated the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 15 studies involving 6,486 patients were included. The results of Meta-analysis showed that hepatitis B virus infection [OR=2.41, 95%CI (1.52, 3.82), $P<0.001$], lymph node metastasis [OR=1.27, 95%CI(1.05, 1.55), $P=0.02$], hyperlipidemia[OR=1.58, 95%CI(1.13, 2.20) $P=0.007$], liver metastasis [OR=3.19, 95%CI(2.11, 4.84), $P<0.001$], tumor node metastasis (TNM) stage III to IV [OR=1.49, 95%CI(1.17, 1.90), $P<0.001$], were risk factors for liver injury after breast cancer chemotherapy. Compared with other chemotherapy agents/regimens, the use of fluorouracil [OR=0.58, 95%CI(0.42, 0.80), $P<0.001$], cyclophosphamide [OR=0.65, 95%CI(0.47, 0.89), $P=0.008$], AC regimen [OR=0.38, 95%CI(0.22, 0.66), $P<0.001$] and neoadjuvant chemotherapy [OR=0.61, 95%CI(0.43, 0.88), $P=0.007$] were associated with a lower risk of liver injury, the use of paclitaxel drugs [OR=2.85, 95%CI(2.31, 3.52), $P<0.001$], intensive regimen [OR=3.48, 95%CI(2.15, 5.62), $P<0.001$], TAC regimen [OR=2.42, 95%CI(1.38, 4.24), $P=0.002$] increased the risk of liver injury. Tumor TNM stage I [OR=0.63, 95%CI(0.51, 0.78), $P=0.001$] were protective factors for liver injury after chemotherapy in breast cancer patients. **Conclusion** The current evidence shows that multiple factors influence the incidence of liver injury after breast cancer chemotherapy. Medical staff can formulate targeted chemotherapy programs according to the influencing factors and clinical characteristics to reduce the risk of liver injury after chemotherapy.

【Keywords】 Breast cancer; Drug-induced liver injury; Influencing factors; Meta-analysis

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤之一，调查显示 2018 年约有 210 万新诊断的女性乳腺癌病例，是发病率仅次于肺癌的第二大恶性肿瘤^[1]。目前除手术外，化疗在乳腺癌的治疗中也占重要地位，能明显改善预后。乳腺癌的化疗药物包括紫杉醇类、蒽环类、氟尿嘧啶以及环磷酰胺等，几乎均有一定的肝毒性^[2-3]。若化疗导致肝损伤，常见的处理方法包括化疗药物减量或推迟化疗，进而影响疗效。肝损伤还可引发肝硬化，甚至肝癌。研究^[4]显示，乳腺癌患者化疗后，在多种不同的影响因素下，肝功能异常的发生率达 48.77%。研究^[5]发现，多种因素可能影响乳腺癌患者化疗后肝损伤的发生发展，包括药物的使用、生活习惯、生存环境以及患者体质等多因素的影响。近年来的研究数据表明，部分肝损伤可预见，其损伤程度与药物剂量、代谢速度有关，虽然也有些肝损伤难以预测，但通过综合分析患者使用的化疗药物、贫血程度及白蛋白水平及其

他风险因素，可以帮助临床提早预防或及时发现药物性肝损伤^[6]。因此了解乳腺癌患者化疗后肝损伤的危险因素，对降低肝损伤的发生率具有重要指导意义。目前，有关乳腺癌患者化疗后肝损伤影响因素的研究较多，但结果不统一，且尚无相关的系统评价。基于此，本研究采用 Meta 分析的方法对乳腺癌患者化疗后肝损伤的影响因素进行系统评价，为临床制定防控策略降低乳腺癌化疗致肝损伤发生率提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

病例-对照研究或队列研究。

1.1.2 研究对象

接受化疗的乳腺癌患者。

1.1.3 暴露因素

可能导致乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的因

素, 包括患者基本信息、基础疾病、化疗药物或方案等。

1.1.4 结局指标

是否发生药物性肝损伤及肝损伤发生率。肝损伤诊断标准: ①血清丙氨酸转氨酶水平 > 2 倍正常值上限, 或总胆红素水平 > 2 倍正常值上限; ②天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶和总胆红素水平同时升高, 且至少 1 项 > 2 倍正常值上限^[7]。

1.1.5 排除标准

①综述、会议论文或评论类文献; ②原始研究数据不完整、前后不一致的文献; ③重复发表的文献; ④非中文、英文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、CNKI、SinoMed、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集有关乳腺癌患者化疗后肝损伤影响因素的研究, 检索时限均从建库至 2024 年 3 月 31 日。此外, 对相关内容的综述和纳入文献的参考文献进行手工检索, 以发现潜在的符合纳入标准的研究。检索采用主题词与自由词相结合的方法。中文检索词包括: 乳腺癌、肝损伤、危险因素、影响因素、相关因素; 英文检索词包括: breast neoplasms、breast neoplasm、breast tumors、chemical and drug induced

liver injury、risk factors、chemically-induced liver toxicity liver toxicities, hepatitis, toxic、influencing factors、correlation factor 等。以 PubMed 数据库为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则咨询指导老师或相关专家协助解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括如纳入研究的基本信息、样本量和影响因素的原始数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评价队列研究和病例-对照研究的偏倚风险。队列研究 NOS 评分量表的评价内容包括研究对象选择、组间可比性、暴露因素; 病例-对照研究 NOS 评分量表的评价内容包括研究对象选择、组间可比性、结果测量。若评分为 7~9 分, 则认定该文献为高质量研究; 4~6 分, 则认定该文献为中等质量研究; 若小于 4 分, 则认定为低质量研究^[8]。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分

```
#1 "breast neoplasms"[Mesh]
#2 "breast neoplasm" OR "breast tumors" OR "neoplasms, breast" OR "breast cancer" OR "mammary cancer"s OR "breast malignant neoplasms" OR "malignant tumor of breast" OR "breast malignant tumors" OR "cancer of breast" OR "mammary carcinoma, human" OR "human mammary carcinomas" OR "mammary neoplasms, human" OR "human mammary neoplasms" OR "neoplasms, human mammary" OR "mammary neoplasm, human" OR "breast carcinomas"
#3 "chemical and drug induced liver injury"[Mesh]
#4 chemically-induced liver toxicity[Title/Abstract] OR liver toxicities, chemically-induced[Title/Abstract] OR toxicities, chemically-induced liver[Title/Abstract] OR drug-induced acute liver injury[Title/Abstract] OR liver injury, drug-induced, acute[Title/Abstract] OR acute liver injury, drug-induced[Title/Abstract] OR hepatitis, toxic[Title/Abstract] OR toxic hepatitis[Title/Abstract] OR drug-induced liver disease[Title/Abstract] OR diseases, drug-induced liver[Title/Abstract] OR drug-induced liver diseases[Title/Abstract] OR liver disease, drug-induced[Title/Abstract] OR drug-induced liver injury[Title/Abstract] OR injuries, drug-induced liver[Title/Abstract] OR liver injury, drug-induced[Title/Abstract] OR liver injury, drug induced[Title/Abstract] OR hepatitis, drug-induced[Title/Abstract] OR drug-induced hepatitis[Title/Abstract]
#5 "Risk Factors"[Mesh]
#6 factor, risk[Title/Abstract] OR risk factor[Title/Abstract] OR social risk factors[Title/Abstract] OR factor, social risk[Title/Abstract] OR factors, social risk[Title/Abstract] OR risk factor, social[Title/Abstract] OR risk factors, social[Title/Abstract] OR social risk factor [Title/Abstract] OR health correlates[Title/Abstract] OR correlates, health[Title/Abstract] OR population at risk[Title/Abstract] OR populations at risk[Title/Abstract] OR risk scores[Title/Abstract] OR risk score[Title/Abstract] OR score, risk[Title/Abstract] OR risk factor scores[Title/Abstract] OR risk factor score[Title/Abstract] OR score, risk factor[Title/Abstract]
#7 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6)
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. PubMed search strategy

类变量采用比值比(odds ratio, OR)作为效应指标,并提供其95%置信区间(confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用采用 Q 检验进行分析,同时结合 I^2 值对异质性的进行评价。若各研究结果间无统计学异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50%$),采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在统计学异质性($P \leq 0.1$ 或 $I^2 > 50%$),在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。敏感性分析采用同时计算固定效应模型和随机效应模型的OR值及其95%CI,并比较两组结果。采用Stata 14.0软件通过绘制漏斗图、Begg's检验和Egger's检验分析发表偏倚。针对异质性较大的相关危险因素进一步采用逐一排除单个文献的方法,探讨异质性来源。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献760篇,经过逐层筛选后,最终纳入15项研究^[4, 9-22]。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险结果

纳入的15项研究中,病例-对照研究

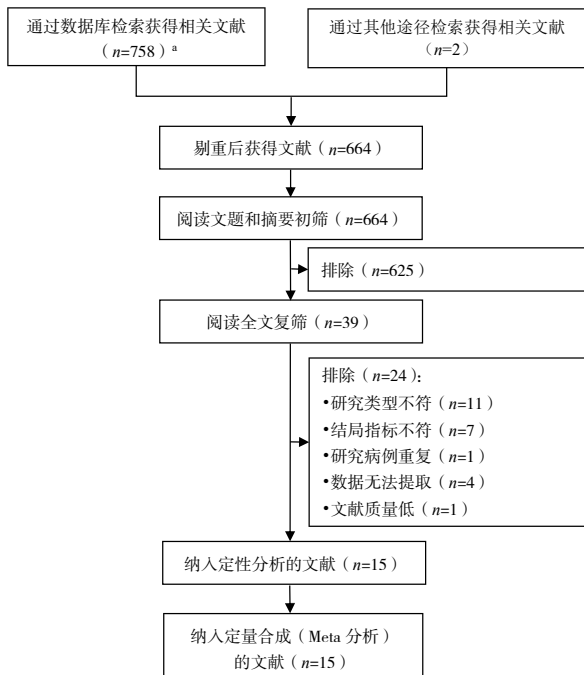


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注:^a所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed (n=15)、Cochrane Library (n=25)、Embase (n=9)、Web of Science (n=57)、CNKI (n=112)、SinoMed (n=112)、WanFang Data (n=410)、VIP (n=18)。

14项,队列研究1项,总共涉及6846例研究对象,其中病例组1684例患者(25.96%),对照组4802例患者(74.04%)。乳腺癌患者化疗后肝损伤总发生率25.96%,肝损伤发生率为8.92%~48.77%。文献基本特征见表1。

纳入的病例-对照研究NOS评分均 ≥ 6 分,其中高质量研究3项。偏倚风险评价结果见表2。一项队列研究^[21]NOS评分为6分,除非暴露组的选择和研究起始时没有研究对象发生结局事件2个条目评为0分外,暴露组的代表性、暴露因素的确定、研究控制最重要的混杂因素和其他重要的混杂因素、结局事件的评估、随访是否充分、随访的完整性等条目的评为均为1分。

2.3 Meta分析结果

15项研究^[4, 9-22]共报道了31个影响因素。对可能的影响因素进行Meta分析,结果显示,感染乙肝病毒[OR=2.41, 95%CI (1.52, 3.82), $P < 0.001$]、淋巴结转移[OR=1.27, 95%CI (1.05, 1.55), $P=0.02$]、高脂血症[OR=1.58, 95%CI (1.13, 2.20), $P=0.007$]、肝转移[OR=3.19, 95%CI (2.11, 4.84), $P < 0.001$]、肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM) III-IV期[OR=1.49, 95%CI (1.17, 1.90), $P < 0.001$]、等是乳腺癌化疗后肝损伤的危险因素;与其他化疗药物/方案相比,使用氟尿嘧啶[OR=0.58, 95%CI (0.42, 0.80), $P < 0.001$]、环磷酰胺[OR=0.65, 95%CI (0.47, 0.89), $P=0.008$]、AC化疗方案[OR=0.38, 95%CI (0.22, 0.66), $P < 0.001$]或新辅助化疗[OR=0.61, 95%CI (0.43, 0.88), $P=0.007$]发生肝损伤的风险较低,使用紫杉醇类药物[OR=2.85, 95%CI (2.31, 3.52), $P < 0.001$]、密集方案[OR=3.48, 95%CI (2.15, 5.62), $P < 0.001$]、TAC方案[OR=2.42, 95%CI (1.38, 4.24), $P=0.002$]会增加风险;TNM I期[OR=0.63, 95%CI (0.51, 0.78), $P=0.001$]是乳腺癌患者化疗后肝损伤的保护因素。见表3。

2.4 敏感性分析

敏感性分析结果显示,变换效应模型后,25个因素合并效应量未发生方向性改变,提示Meta分析的结果较稳健。高三酰甘油状态和使用多西他赛的随机效应模型与固定效应模型的Meta分析结果不一致,可能与纳入的研究较少有关;合并糖尿病、蒽环类药物的使用、绝经状

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	调查地区	研究类型	研究时间	例数		发生率 (%)	影响因素
				肝损伤	非肝损伤		
Wang 2012 ^[9]	中国北京	病例-对照研究	2004年1月—2010年12月	67	580	10.4	②④⑥⑦⑭⑮⑳㉑
丁晓霞 2018 ^[10]	中国甘肃	病例-对照研究	2010年1月—2014年12月	48	490	8.9	⑧⑨⑩⑪⑲⑳㉑
刘加葳 2021 ^[11]	中国上海	病例-对照研究	2017年1月—2017年12月	295	429	40.7	①⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑲⑳㉑
刘欣金 2021 ^[12]	中国广东	病例-对照研究	2015年1月—2019年12月	33	73	31.1	④⑥⑭⑮⑰⑲⑳㉑㉒㉓
卢玮冬 2021 ^[13]	中国江苏	病例-对照研究	2017年12月—2020年10月	74	126	37.0	①④⑦⑧⑨⑮⑲⑳㉑㉒
夏坤健 2022 ^[14]	中国南昌	病例-对照研究	2019年4月—2021年9月	69	138	33.3	①④⑤⑥⑮⑲⑳㉑㉒
夏林玉 2019 ^[15]	中国四川	病例-对照研究	2010年1月—2018年3月	93	217	30.0	①②④⑥⑧⑨⑭⑮⑰⑲⑳㉑㉒㉓㉔
张靖 2019 ^[16]	中国四川	病例-对照研究	2015年3月—2018年3月	86	463	15.7	②④⑤⑥⑭⑮⑰⑲⑳㉑㉒
李丹 2020 ^[17]	中国上海	病例-对照研究	2019年1月—2019年12月	72	202	26.3	⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑲⑳㉑
李晓爽 2022 ^[4]	中国上海	病例-对照研究	2018年6月—2020年1月	336	353	48.8	④⑤⑥⑦⑧⑨⑬⑭⑮⑰⑲⑳㉑㉒
李雪 2021 ^[18]	中国河北	病例-对照研究	2019年5月4日—11月30日	106	534	16.6	①③⑧⑨⑮⑲⑳㉑㉒
杨为杰 2021 ^[19]	中国重庆	病例-对照研究	2018年1月—2018年12月	157	420	27.2	①②③④⑦⑨⑮⑲⑳㉑㉒
艾勇彪 2023 ^[20]	中国湖北	病例-对照研究	2019年6月—2022年6月	86	108	44.3	④⑥⑦⑮⑰⑲⑳㉑
董冰 2019 ^[21]	中国上海	队列研究	2012年1月—2017年6月	50	220	18.5	④
黄顺民 2020 ^[22]	中国福建	病例-对照研究	2013年9月—2017年1月	112	284	28.3	②④⑤⑥⑦⑭⑮⑰⑲⑳㉑

注：①年龄；②身体质量指数；③新辅助化疗；④感染乙肝病毒；⑤高血压；⑥糖尿病；⑦脂肪肝；⑧紫杉醇类药物的使用；⑨蒽环类药物的使用；⑩多西他赛的使用；⑪氟尿嘧啶的使用；⑫环磷酰胺的使用；⑬铂类药物的使用；⑭饮酒史；⑮绝经状况；⑯淋巴结转移；⑰其他肝脏基础疾病；⑱高胆固醇；⑲高三酰甘油；⑳吸烟史；㉑高脂血症；㉒Ki-67表达；㉓肝转移；㉔TNM分期I期；㉕TNM分期II期；㉖TNM分期III-IV期；㉗密集方案的使用；㉘TAC方案的使用；㉙TC方案的使用；㉚AC-T方案的使用；㉛AC方案的使用。

表2 纳入病例-对照研究的偏倚风险评价结果 (分)

Table 2. Evaluation of risk of bias in the included case-control studies (scores)

纳入研究	研究对象选择				组间可比性		结果测量		总分
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	
Wang 2012 ^[9]	1	0	1	0	1	1	1	1	6
丁晓霞 2018 ^[10]	1	1	1	1	0	1	1	1	7
刘加葳 2021 ^[11]	1	1	1	1	0	1	1	1	7
刘欣金 2021 ^[12]	1	1	1	1	0	1	1	1	7
卢玮冬 2021 ^[13]	1	1	1	1	0	0	1	1	6
夏坤健2022 ^[14]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
夏林玉 2019 ^[15]	1	1	1	1	0	1	1	1	7
张靖 2019 ^[16]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
李丹 2020 ^[17]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
李晓爽 2022 ^[4]	1	1	1	1	0	1	1	1	7
李雪 2021 ^[18]	1	1	0	1	1	0	1	1	6
杨为杰 2021 ^[19]	1	1	1	0	1	0	1	1	6
艾勇彪 2023 ^[20]	1	0	1	1	1	0	1	1	6
黄顺民 2020 ^[22]	1	0	1	1	1	1	1	1	7

注：①病例的定义和诊断是否恰当；②病例的代表性；③对照的选择；④对照的确定；⑤病例和对照的可比性；⑥暴露的调查和评估方法；⑦采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素/随访时间足够长；⑧无应答率。

态以及 TC 方案的使用结果前后差异较大，说明结果不稳健。见表 4。

针对研究结果间存在统计学异质性的因素（合并糖尿病、蒽环类药物的使用、绝经状态以及 TC 方案的使用），采用逐一排除各项研究的

方法探讨异质性来源，结果显示，对于合并糖尿病因素，通过去除李晓爽^[4]的研究后，研究结果间的统计学异质性降低（ $P=0.07$ ， $I^2=48\%$ ），考虑为异质性的来源，排除该研究后采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示合并糖尿

表3 乳腺癌患者化疗后肝损伤影响因素的Meta分析结果

Table 3. Meta-analysis of influencing factors of liver injury in breast cancer patients after chemotherapy

影响因素	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		I^2 (%)	P		OR (95%CI)	P
年龄>60岁	6 ^[11, 13-15, 18-19]	93	<0.01	随机	0.70 (0.31, 1.62)	0.41
身体质量指数>24 kg·m ⁻²	5 ^[9, 15-16, 19, 22]	89	<0.01	随机	1.47 (0.74, 2.94)	0.27
新辅助化疗的使用	2 ^[15, 18-19]	0	0.37	固定	0.61 (0.43, 0.88)	0.007
感染乙肝病毒	11 ^[4, 9, 12-16, 19-22]	77	<0.01	随机	2.41 (1.52, 3.82)	<0.001
高血压	4 ^[4, 14, 16, 22]	76	<0.01	随机	1.01 (0.51, 2.00)	0.99
糖尿病	8 ^[4, 9, 12, 14-16, 20, 22]	72	<0.01	随机	1.56 (0.86, 2.86)	0.15
脂肪肝	6 ^[4, 9, 15, 19-20, 22]	69	<0.01	随机	1.30 (0.86, 1.95)	0.21
紫杉醇类药物的使用	6 ^[10-11, 13, 15, 17-18]	0	0.42	固定	2.85 (2.31, 3.52)	<0.001
萘环类药物的使用	8 ^[4, 10-11, 13, 15, 17-19]	86	<0.01	随机	1.53 (0.94, 2.50)	0.09
多西他赛的使用	3 ^[10, 11, 17]	96	<0.01	随机	0.68 (0.17, 2.74)	0.59
氟尿嘧啶的使用	3 ^[10, 11, 17]	0	0.55	固定	0.58 (0.42, 0.80)	<0.001
环磷酰胺的使用	2 ^[11, 17]	0	0.55	固定	0.65 (0.47, 0.89)	0.008
铂类药物的使用	3 ^[4, 11, 17]	78	0.01	随机	1.28 (0.70, 2.32)	0.42
饮酒史	6 ^[4, 9, 12, 15-16, 22]	0	0.92	固定	1.19 (0.85, 1.67)	0.32
绝经状况	8 ^[9, 12-15, 18, 20, 22]	93	<0.01	随机	0.87 (0.41, 1.88)	0.73
淋巴结转移	4 ^[4, 16, 19-20]	0	0.52	固定	1.27 (1.05, 1.55)	0.02
其他肝脏基础疾病	4 ^[11-12, 15, 22]	47	0.13	固定	0.86 (0.62, 1.18)	0.34
高胆固醇	2 ^[4, 22]	59	0.12	随机	1.04 (0.66, 1.65)	0.87
高三酰甘油	2 ^[14, 22]	95	<0.01	随机	2.97 (0.52, 16.82)	0.22
吸烟史	5 ^[4, 9, 12, 16, 20]	0	0.9	固定	1.23 (0.76, 2.01)	0.40
高脂血症	2 ^[4, 16]	47	0.17	固定	1.58 (1.13, 2.20)	0.007
Ki-67表达	2 ^[13, 15, 18]	0	0.71	固定	0.96 (0.67, 1.38)	0.84
肝转移	2 ^[7, 16]	0	0.37	固定	3.19 (2.11, 4.84)	<0.001
TNM I期	7 ^[11-15, 17-18]	0	0.65	固定	0.63 (0.51, 0.78)	<0.001
TNM II期	7 ^[11-15, 17-18]	7	0.37	固定	1.09 (0.91, 1.30)	0.36
TNM III-IV期	7 ^[11-15, 17-18]	14	0.32	固定	1.49 (1.17, 1.90)	0.001
TAC方案的使用	5 ^[12, 15-16, 19-20]	81	<0.01	随机	2.42 (1.38, 4.24)	0.002
TC方案的使用	4 ^[4, 10, 15, 19]	92	<0.01	随机	0.66 (0.22, 1.93)	0.44
AC-T方案的使用	2 ^[15, 19]	88	<0.01	随机	0.82 (0.30, 2.24)	0.69
AC方案的使用	2 ^[10, 15]	0	0.69	固定	0.38 (0.22, 0.66)	<0.001

表4 固定效应模型与随机效应模型下各影响因素OR值 (95%CI) 结果比较

Table 4. Comparison of OR values (95%CI) of each influence factor under fixed effect model and random effect model

影响因素	固定效应模型	随机效应模型
年龄>60岁	1.06 (0.87, 1.30)	0.70 (0.31, 1.62)
身体质量指数>24 kg·m ⁻²	1.17 (0.95, 1.45)	1.47 (0.74, 2.94)
新辅助化疗的使用	0.61 (0.43, 0.88)	0.62 (0.43, 0.88)
感染乙肝病毒	2.29 (1.85, 2.82)	2.41 (1.52, 3.82)
高血压	1.00 (0.75, 1.34)	1.01 (0.51, 2.00)
糖尿病	1.46 (1.10, 1.94)	1.56 (0.86, 2.86)
脂肪肝	1.20 (0.98, 1.47)	1.30 (0.86, 1.95)
紫杉醇类药物的使用	2.85 (2.31, 3.52)	2.87 (2.33, 3.54)
萘环类药物的使用	1.45 (1.24, 1.71)	1.53 (0.94, 2.50)
多西他赛的使用	0.51 (0.41, 0.65)	0.68 (0.17, 2.74)
氟尿嘧啶的使用	0.58 (0.42, 0.80)	0.58 (0.42, 0.80)
环磷酰胺的使用	0.65 (0.47, 0.89)	0.65 (0.47, 0.89)
铂类药物的使用	1.20 (0.93, 1.55)	1.28 (0.70, 2.32)
饮酒史	1.19 (0.85, 1.67)	1.19 (0.85, 1.67)
绝经状况	0.82 (0.68, 0.99)	0.87 (0.41, 1.88)

续表4

影响因素	固定效应模型	随机效应模型
淋巴结转移	1.27 (1.05, 1.55)	1.27 (1.04, 1.55)
其他肝脏基础疾病	0.86 (0.62, 1.18)	0.88 (0.56, 1.39)
高胆固醇	0.97 (0.74, 1.26)	1.04 (0.66, 1.65)
高三酰甘油	2.16 (1.52, 3.07)	2.97 (0.52, 16.82)
吸烟史	1.23 (0.76, 2.01)	1.25 (0.77, 2.03)
高脂血症	1.58 (1.13, 2.20)	1.78 (1.00, 3.16)
Ki-67表达	0.96 (0.67, 1.38)	0.96 (0.67, 1.37)
肝转移	3.19 (2.11, 4.84)	3.16 (2.08, 4.81)
TNM I期	0.63 (0.51, 0.78)	0.63 (0.51, 0.79)
TNM II期	1.09 (0.91, 1.30)	1.08 (0.89, 1.30)
TNM III-IV期	1.47 (1.19, 1.83)	1.49 (1.17, 1.90)
密集方案的使用	3.20 (2.44, 4.21)	3.48 (2.15, 5.62)
TAC化疗方案的使用	1.97 (1.57, 2.47)	2.42 (1.38, 4.24)
TC方案的使用	0.65 (0.51, 0.84)	0.66 (0.22, 1.93)
AC-T方案的使用	0.96 (0.69, 1.33)	0.82 (0.30, 2.24)
AC方案的使用	0.38 (0.22, 0.66)	0.38 (0.22, 0.66)

病的乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的风险增大 [OR=2.02, 95%CI (1.22, 3.34), $P=0.006$]; 对于 TC 化疗方案, 通过去除丁晓霞^[10] 的研究后, 异质性检验结果明显改变 ($P=0.33, I^2=10%$), 考虑为异质性的来源, 排除该研究后采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示使用 TC 化疗方案的乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的风险降低 [OR=0.44, 95%CI (0.32, 0.62), $P < 0.001$]; 对于绝经状态因素, 通过逐一排除研究后仍无法确定异质性来源。

2.5 发表偏倚检验

以是否感染乙肝病毒作为影响因素绘制漏斗图进行发表偏倚检验, 见图 2; 结合 Begg's 检验

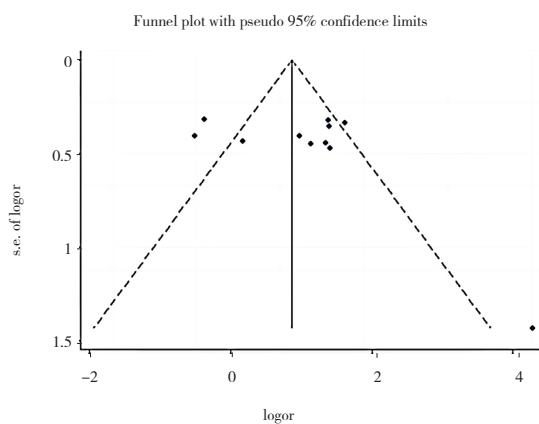


图2 以是否感染乙肝病毒作为影响因素的漏斗图
Figure 2. Funnel figure of infection with hepatitis B virus as the influencing factor

($Z=0.78, P=0.436$) 和 Egger's 检验 ($t=1.03, P=0.330$) 的结果, 提示存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论

3.1 一般社会人口学因素的影响

本研究结果显示, 虽然年龄是否 > 60 岁、身体质量指数是否 $> 24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (是否超重)、有无饮酒史、吸烟史以及绝经状况等因素均与乳腺癌患者化疗后发生肝损伤并无显著相关性, 但超重、有饮酒史、吸烟史的乳腺癌患者在化疗后发生肝损伤的风险略高于其对照组, 因此建议乳腺癌患者保持良好的生活习惯, 戒烟戒酒, 从而降低化疗后发生肝损伤的风险。

3.2 合并疾病的影响

本研究结果显示, 感染乙肝病毒是乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的危险因素, 主要原因可能是由于乙肝病毒的再激活, 相关机制包括: ①在使用化疗药物期间, 导致 T 细胞的免疫功能受到抑制, 使病毒 DNA 进行大量复制, 同时感染乙肝病毒的肝细胞也大量增加, 在此期间可检测出血清中乙肝病毒的 DNA 异常升高; ②在停止用药阶段, T 细胞介导的免疫功能逐渐恢复, 对大量感染乙肝病毒的肝细胞进行清理, 造成大量肝细胞受损, 在此期间患者表现为肝炎, 严重者引发肝衰竭^[23]。同时本研究结果显示, 感染乙肝病毒的乳腺癌患者在化疗后肝损伤的风险相对于未

感染乙肝病毒患者增加了 41%。因此,在乳腺癌患者化疗期间应预防乙肝病毒的感染,并予以预防性的保肝治疗,可有效降低肝损伤发生率^[24]。

本研究结果显示,合并高脂血症是导致乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的危险因素,可能由肝脏的脂质代谢紊乱造成,Shtriker 等^[25]认为脂代谢紊乱造成脂肪堆积,进而使肝脏增加过多负担,同时肝脏中脂滴增多导致肝细胞脂肪性病变。Zheng 等^[26]认为化疗药物多为细胞毒类药物以及免疫抑制剂,其具有肝毒性,对于脂质代谢紊乱的慢性肝损伤患者,会进一步增加发生肝损伤风险。过量的脂肪酸会影响氧化应激反应,造成肝损伤^[27]。因此,乳腺癌患者在化疗期间应注重对血脂水平监测,保持长期规律的用药习惯及良好的饮食习惯。

3.3 化疗药物及方案的影响

本研究结果显示,使用紫杉醇类药物是导致乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的危险因素。紫杉醇类药物主要通过抑制癌细胞的有丝分裂进而抑制癌细胞的增殖,具有显著抗癌作用,但由于紫杉醇经肝脏代谢,因此在临床上使用时不可忽略其肝毒性。一项动物实验^[28]发现,当紫杉醇血药浓度达 $25.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,则会引发肝脏功能异常,甚至坏死。Monika 等^[29]研究发现,含紫杉醇组化疗患者肝功能相关指标显著高于非含紫杉醇组。饶媚等^[30]研究提示,合并肝功能疾病的患者应用紫杉醇方案时应加强肝脏的辅助治疗和密切监测肝功能。因此使用含紫杉醇类药物进行化疗时,应注意观察患者肝功能情况,必要时给予患者预防性的保肝治疗。

密集方案相较于一般方案通过更加频繁的给药周期、更高的药物剂量以及联合用药方案进行治疗,通常用于癌症晚期或高危癌症,以尽可能的消除癌细胞并延长寿命^[31],但该方案会增加化疗药物的肝毒性,同时患者机体的负担加重,从而增加药物发生肝损伤风险。Foukakis 等^[32]研究证实,密集化疗方案常见不良反应为血液学毒性、消化道毒性和肝毒性。本研究结果显示,密集方案是导致乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的危险因素,同样证实以上结论。

新辅助化疗的概念在 1982 年由 Frei 等^[33]提出,指在手术治疗或放疗前进行的全身性、系统性的细胞毒性药物治疗。新辅助化疗能有效减小肿瘤体积,降低手术风险。本研究结果显示,相

较于辅助化疗,新辅助化疗在患者化疗后发生肝损伤的风险较小,与 Gianni 等^[34]研究结果一致。同时新辅助化疗能改善预后,张斌等^[35]研究证实术前进行短程密集的新辅助化疗方案可有效提高患者 10 年总生存率。因此,应根据乳腺癌患者的肿瘤分期和个体情况制定个性化治疗方案。

3.4 癌症分期及有关因素的影响

乳腺癌 TNM 分期与原位癌大小、淋巴结转移以及远端转移三类因素有关^[36],本研究结果显示,TNM I 期的乳腺癌患者发生药物性肝损伤的风险明显低于非 I 期患者,究其原因认为处于 I 期的患者属于癌症早期,肿瘤较小且仅限于局部范围,对于肝脏的损伤和压力相对较小;其次 I 期患者往往能及时接受治疗,毒副作用较小的化疗药物、较短的化疗周期等均会降低发生药物性肝损伤的风险,而处于 TNM III~IV 期的患者至少包含 4~9 个腋窝淋巴结转移,甚至可能发生癌细胞远端转移,同时患者癌症进展程度较高,化疗药物所致肝损伤的可能性也越高。值得注意的是,乳腺癌肝转移的发生率仅次于骨转移及肺转移,且肝转移治疗相对不敏感,预后较差^[36],本研究结果显示,肝转移是导致乳腺癌患者化疗后发生肝损伤的危险因素之一。乳腺癌的肝转移主要通过血液或淋巴系统进入肝脏,引发癌细胞侵犯肝脏的血管及胆管系统。同时,癌细胞的侵犯可能导致肝脏的纤维化、炎症反应及代谢紊乱等多个方面的影响,且重度肝功能异常属于化疗禁忌证,进一步造成癌细胞的扩散与增殖,从而加重肝损伤程度^[37]。此外,癌细胞的转移也提示患者处于癌症晚期阶段,癌症前期长期的化疗状态也是造成肝损伤的因素之一。

Ki-67 抗原是一种在细胞核内定位的非组蛋白核蛋白,其表达的水平可以反映肿瘤细胞的增殖活性,被认为是评估肿瘤细胞增殖活性的特异性指标。Ki-67 增殖会促进肿瘤血管生成,是研究恶性肿瘤的进展、转移及预后重要因素^[38]。本研究结果显示,Ki-67 抗原的高低表达与发生药物性肝损伤无显著相关性,考虑纳入的病例数较少,未来可收集更多文献进行数据分析。

3.5 局限性

本研究的局限性:①仅纳入中文、英文的文献,且研究的地区均为中国,使得结果的外推性受到限制;②纳入研究的数量较少,且研究结果多基于单

因素分析, 因此采用 OR 作为效应量, 可能会对研究结果产生影响; ③纳入的研究绝大部分为回顾性病例-对照研究, 前瞻性队列研究较少, 受研究设计限制, 可能存在较高的选择、实施等偏倚风险。

综上所述, 乳腺癌患者化疗后肝损伤的影响因素较多, 医务人员可根据影响因素结合临床特征制定针对性的化疗方案, 以降低乳腺癌化疗后发生肝损伤的风险, 如合并感染乙肝病毒、淋巴结转移、高脂血症、肝转移或 TNM III~IV 期等高危因素患者时, 尽量避免使用紫杉醇类药物或密集方案进行化疗; 相较于其他化疗药物, 使用新辅助化疗、氟尿嘧啶或环磷酰胺可降低肝损伤风险。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- 2 Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2): 209-220. DOI: 10.1002/hep.21051.
- 3 King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2001, 6(2): 162-176. DOI: 10.1634/theoncologist.6-2-162.
- 4 李晓爽, 马飞, 孙晓莹, 等. 乳腺癌辅助化疗后肝功能异常的临床特征及其危险因素分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(10): 166-169. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.10.052.
- 5 刘茹佳, 辛小娟. 药物性肝损伤发生机制、危险因素、监测以及再用药的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 968-973. [Liu RJ, Xin XJ. Research advances in pathogenesis, risk factors, monitoring, and retreatment of drug-induced liver injury[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2023, 39(4): 968-973.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.034.
- 6 李亚娜. 急性淋巴细胞白血病患者化疗后肝功能损伤的多因素分析[D]. 山东青岛: 青岛大学, 2018. DOI: CNKI:CDMD:2.1018.880815.
- 7 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. *胃肠病学*, 2023, 28(7): 397-431. [Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese Guideline for Diagnosis and Management of Drug-induced Liver Injury (2023 Version)[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2023, 28(7): 397-431.] DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- 8 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25: 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- 9 Wang Z, Liang X, Yu J, et al. Non-genetic risk factors and predicting efficacy for docetaxel--drug-induced liver injury among metastatic breast cancer patients[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(8): 1348-1352. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07131.x.
- 10 丁晓霞, 赵艳萍, 白兆琴, 等. 不同乳腺癌化疗方案致药物性肝损伤的比较[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(19): 2038-2041. [Ding XX, Zhao YP, Bai ZQ, et al. Comparison of drug induced liver injury caused by different chemotherapy regimens against breast cancer[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2018, 38(19): 2038-2041.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.19.12.
- 11 刘加葳, 李丹, 翟青. 乳腺癌患者化疗致肝损伤的危险因素分析[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(1): 52-62. [Liu JW, Li D, Zhai Q. Risk factors analysis of liver injury induced by chemotherapy in patients with breast cancer[J]. *China Oncology*, 2021, 31(1): 52-62.] DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.01.007.
- 12 刘欣金, 龚立勤. 乳腺癌化疗性肝损伤相关危险因素的研究[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(5): 133-136. [Liu XJ, Gong LQ. Study on risk factors associated with chemotherapy-induced liver injury in breast cancer[J]. *Medical Innovation of China*, 2021, 18(5): 133-136.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2021.05.034.
- 13 卢玮冬, 左云, 陈志鹏, 等. 乳腺癌患者化疗致肝损伤的临床分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(3): 312-314. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.03.019.
- 14 夏坤健, 邓林林, 王琳. 乳腺癌化学治疗致肝损伤预测模型的构建及其评价[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(4): 502-509. [Xia KJ, Deng LL, Wang L. Construction and evaluation of a prediction model for liver injury induced by chemotherapy for breast cancer[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2022, 42(4): 502-509.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.04.013.
- 15 夏林玉, 胡清林. 乳腺癌化疗性肝损伤相关危险因素的研究[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(6): 919-923. [Xia LY, Hu QL. Study on risk factors of chemotherapy-induced liver injury of breast cancer patients[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2019, 9(6): 919-923.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2019.06.18.
- 16 张靖, 徐卫云, 张晓红, 等. 乳腺癌辅助化疗患者肝损伤的临床特点及相关因素分析[J]. *现代医学*, 2019, 47(10): 1206-1209. [Zhang J, Xu WY, Zhang XH, et al. Clinical characteristics and related factors of liver injury in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy[J]. *Modern Medical Journal*, 2019, 47(10): 1206-1209.] DOI: CNKI:SUN:TDYX.0.2019-10-006.
- 17 李丹, 施辰, 刘加葳. 老年乳腺癌患者化疗致肝损伤相关因素分析及预测[J]. *老年医学与保健*, 2020, 26(5): 763-766. [Li D, Shi C, Liu JW. Analysis and prediction of related factors of liver injury induced by chemotherapy in elderly patients with breast cancer[J]. *Geriatrics & Health Care*, 2020, 26(5): 763-766.] DOI:

- 10.3969/j.issn.1008-8296.2020.05.015.
- 18 李雪, 常文千, 崇英之, 等. 乳腺癌化疗药物性肝损伤风险预测模型构建[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(9): 1480-1487. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.09.025.
- 19 杨为杰, 陈鑫. 乳腺癌化疗性肝损伤的影响因素[J]. 临床医学工程, 2021, 28(10): 1431-1432. [Yang WJ, Chen X. Influencing factors of chemotherapy-induced liver injury of breast cancer[J]. Clinical Medical & Engineering, 2021, 28(10): 1431-1432.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2021.10.1431.
- 20 艾勇彪, 黄军, 章书铭, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗后肝功能异常的影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2023, 20(26): 126-129. [Ai YB, Huang J, Zhang SM, et al. Analysis of influencing factors of abnormal liver function after neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer[J]. China Medical Herald, 2023, 20(26): 126-129.] DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.26.27.
- 21 董冰, 马保金, 殷晓星. HBV感染的乳腺癌患者化疗后HBV血清学标志物及肝功能变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 864-867. [Dong B, Ma BJ, Yin XX. Changes of HBV serological markers and liver function of breast cancer patients with HBV infections after chemotherapy[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(6): 864-867.] DOI: 10.11816/cn.j.issn.1674-4659.2019.29.06.864.
- 22 黄顺民. 乳腺癌TEC术后辅助化疗方案所致急性药物性肝损伤的风险因素研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2020. DOI: 10.27020/d.cnki.gfjyu.2018.000027.
- 23 Arai M, Kobayashi J, Saito M, et al. Chemotherapy-induced reactivation of hepatitis b in recurrent breast cancer - a case report[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2015, 42(9): 1115-1118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469172/>.
- 24 Remo M, Abraham I, Kankanala V, et al. Hepatitis B reactivation in a patient receiving chemotherapy for breast cancer: a case report[J]. Anticancer Res, 2017, 37(7): 3791-3793. DOI: 10.21873/anticancer.11755.
- 25 Shtriker MG, Peri I, Taieb E, et al. Galactomannan more than pectin exacerbates liver injury in mice fed with high-fat, high-cholesterol diet[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(20): e1800331. DOI: 10.1002/mnfr.201800331.
- 26 Zheng Z, Yu H, Xiong B, et al. The incidence and risk factors of hepatotoxicity induced by perioperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastrointestinal carcinoma patients: a retrospective study[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 5715-5722. DOI: 10.2147/OTT.S170398.
- 27 Romestaing C, Piquet MA, Letexier D, et al. Mitochondrial adaptations to steatohepatitis induced by a methionine- and choline-deficient diet[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294(1): E110-119. DOI: 10.1152/ajpendo.00407.2007.
- 28 徐雅玲, 梁菁, 唐艳妮, 等. 紫杉醇对体外大鼠肝细胞影响的实验研究[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2015, (2): 146-149. [Xu YL, Liang J, Tang YN, et al. Study of the influence of taxol on hepatocytes of rats in vitro[J]. Journal of Jinan University (Natural Science and Medicine), 2015, (2): 146-149.] DOI: 10.11778/j.jdxh.2015.02.010.
- 29 Monika S, Jo T, Blair ML, et al. Chemotherapy agents alter plasma lipids in breast cancer patients and show differential effects on lipid metabolism genes in liver cells[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0148049. DOI: 10.1371/journal.pone.0148049.
- 30 饶媚, 郭丽珍, 赖剑锋, 等. 含紫杉醇联合方案引起肝功能异常的临床分析[J]. 现代医院, 2013, 13(10): 5-7. [Rao M, Guo LZ, Lai JF, et al. Clinical analysis of liver functional lesion caused by combination chemotherapy containing paclitaxel[J]. Modern Hospital, 2013, 13(10): 5-7.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2013.10.003.
- 31 Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(8): 1431-1439. DOI: 10.1200/jco.2003.09.081.
- 32 Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO, et al. Effect of tailored dose-dense chemotherapy vs standard 3-weekly adjuvant chemotherapy on recurrence-free survival among women with high-risk early breast cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 316(18): 1888-1896. DOI: 10.1001/jama.2016.15865.
- 33 Frei E 3rd. Clinical cancer research: an embattled species[J]. Cancer, 1982, 50(10): 1979-1992. DOI: 10.1002/1097-0142(19821115)50:10<1979::aid-oncr2820501002>3.0.co;2-d.
- 34 Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15): 2474-2481. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2567.
- 35 张斌. 乳腺癌新辅助化疗的意义及其应用[J]. 实用临床医药杂志, 2003, 7(2): 112-114. [Zhang B. The significance of neoadjuvant chemotherapy on breast cancers[J]. Journal of Practical Clinical Medicine, 2003, 7(2): 112-114.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2003.02.005.
- 36 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(10): 1-26. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2022.10.001.
- 37 田艳, 宣亮, 孙冰, 等. 乳腺癌肝转移导致严重肝功能异常解救治疗的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(6): 553-557. [Tian Y, Xuan L, Sun B, et al. Clinical observation of salvage treatment of severe abnormal liver function caused by liver metastasis in breast cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 25(6): 553-557.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.06.014.
- 38 崔艳婷, 谢小红, 顾锡冬, 等. 乳腺癌患者MVD VEGF与Ki-67淋巴结转移的相关性分析[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(1): 12-14. <https://mall.cnki.net/magazine/article/LICX201801005.htm>.

收稿日期: 2024年07月31日 修回日期: 2024年11月16日
 本文编辑: 杨燕 周璐敏