

新辅助化疗药物对乳腺癌疗效预测相关生物标志物影响的研究进展[△]

张琴琴^{1,2*}, 黄怡³, 陆光远¹, 王永芹^{2,4}, 何黎^{5#} (1.广西壮族自治区南溪山医院甲状腺乳腺外科, 广西桂林 541002; 2.广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室, 广西桂林 541001; 3.重庆市人民医院妇产科, 重庆 400014; 4.桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室, 广西桂林 541001; 5.广西壮族自治区南溪山医院急诊外科, 广西桂林 541002)

中图分类号 R737.9;R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2033-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.21

摘要 目的:了解新辅助化疗(NAC)药物对乳腺癌疗效预测相关生物标志物影响的研究进展,以期为乳腺癌个体化治疗策略的制定和调整提供帮助。方法:以“乳腺癌”“新辅助化疗”“免疫组化”“Breast cancer”“Neoadjuvant chemotherapy”“Immunohistochemical”等为关键词,在万方数据、中国知网、维普网、PubMed、Elsevier、Web of Science等数据库中组合查询1990年1月—2020年1月发表的相关文献,就雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、Ki67及人表皮生长因子受体2(HER2)在乳腺癌NAC疗效预测中的价值及NAC对上述生物标志物的影响进行论述。结果与结论:共检索到相关文献325篇,其中有效文献37篇。ER、PR、Ki67及HER2的检测对化疗药物的选择及疗效预测均有指导意义。ER状态可以作为一个预测NAC疗效的重要因子,但对NAC的影响目前仍存在争议。Ki67的表达率及治疗前后的变化率是疗效预测及疗效评估较好的生物学指标。HER2的检测则应注意辨别假阳性结果。各生物标志物出现变化的原因除了药物诱导,也可能是药物对受体状态不同的肿瘤细胞进行了生存筛选,因此应当综合分析,结合化疗前后的变化适当调整治疗方案,真正使患者从个体化治疗中获益。

关键词 乳腺癌;新辅助化疗;雌激素受体;孕激素受体;人表皮生长因子受体2;Ki67;疗效预测

乳腺癌是全球发病率最高的女性恶性肿瘤^[1]。随着乳腺癌相关研究的不断深入,乳腺癌的综合治疗也取得积极进展,尤其是化疗在综合治疗中的作用日益凸显,乳腺癌患者的病死率大大下降。新辅助化疗(NAC)作为全身性综合治疗的重要组成部分,是在外科治疗前采

用细胞毒性药物对肿瘤患者进行全身系统性药物治疗以期达到消除肿瘤性病变、消灭微转移灶、实现肿瘤降期的目的;同时,由于用药时肿瘤尚未切除,相当于获取了活体药敏结果,故可根据肿瘤对化疗药物的治疗反应性及时调整用药方案^[2]。有研究指出,通过NAC治疗达

- case in Japan[J]. *Intern Med*, 2017, 56(14):1919-1923.
- [11] KNEEN R, MICHAEL BD, MENSON E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children-association of British Neurologists and British Paediatric Allergy Immunology and Infection Group national guidelines[J]. *J Infect*, 2012, 64(5):449-477.
- [12] TUNKEL AR, GLASER CA, BLOCH KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3):303-327.
- [13] 中华医学会.临床诊疗指南:神经病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2006:28-33.
- [14] TAKAHASHI K. Recent advances in antiviral drugs-antiviral agents to HCMV, HHV-6, and HHV-7[J]. *Nihon Rinsho*, 1998, 56(1):140-144.
- [15] 孙建军,卢洪洲.人疱疹病毒7型感染的研究进展[J].*诊断学理论与实践*, 2008, 7(2):236-238.
- [16] POOLE CL, JAMES SH. Antiviral therapies for herpesviruses: current agents and new directions[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(8):1282-1298.
- [17] CHAN PK, CHIK KW, TO KF, et al. Case report: human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient[J]. *J Med Virol*, 2002, 66(4):493-496.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560108);广西自然科学基金资助项目(No.2020GXNSFAA159051);广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室经费资助项目(No.GXLIRMMKL201915)

* 副主任医师,硕士。研究方向:乳腺肿瘤。E-mail:939037355@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:急重症的基础与临床。E-mail:38402641@qq.com

(收稿日期:2020-01-31 修回日期:2020-05-26)

(编辑:邹丽娟)

到病理完全缓解(pCR)的患者可以获得更好的预后^[3]。但临床工作中,部分患者不能从NAC中获益,甚至出现病情进展,耽误治疗时机;而且部分患者经过NAC治疗后,其乳腺癌生物标志物表达发生变化,可能影响后续治疗方案的制定^[3]。目前,针对乳腺癌NAC的研究已有很多,但尚无公认的专家共识。为此,笔者以“乳腺癌”“新辅助化疗”“免疫组化”“Breast cancer”“Neoadjuvant chemotherapy”“Immunohistochemical”等为关键词,在万方数据、中国知网、维普网、PubMed、Elsevier、Web of Science等数据库中组合查询1990年1月—2020年1月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献325篇,其中有效文献37篇。现就乳腺癌NAC疗效预测相关生物标志物及NAC对其影响等问题作一综述,以期对乳腺癌患者个体化治疗策略的制定和调整提供帮助。

1 NAC疗效预测的相关生物标志物

乳腺癌根据其激素受体状态、人表皮生长因子受体2(HER2)及Ki67的表达情况分为4种不同的分子分型(Luminal A型、Luminal B型、三阴型和HER阳性型),不同分型的乳腺癌患者对化疗药物表现出不同的反应性。如何根据患者的生物分子标志物的情况来选择化疗药物及制定方案并进行疗效预测对医师及患者的治疗选择都具有重要意义。目前影响乳腺癌化疗决策的重要指标是雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、Ki67及HER2。

1.1 ER、PR

乳腺癌是激素依赖型肿瘤,乳腺肿瘤组织中激素受体的病理检测阳性率高达50%~60%,这也是其区别于其他肿瘤的特点之一^[4]。各种激素中,ER与乳腺癌的发生、发展密切相关,且ER、PR参与调控了乳腺细胞和肿瘤细胞的增殖、分化、生长^[5]。目前学者对ER的研究更为关注,ER的表达状态对内分泌治疗的选择及预后具有重要意义,也是预测NAC是否敏感的指标:ER阳性表达的肿瘤细胞一般相对分化更好,发生远处转移更慢,患者生存预后会更好;而ER阴性表达的患者较ER阳性表达者对NAC更为敏感,原因可能在于ER阴性的肿瘤细胞增殖能力强、细胞分化更差,而分化差的肿瘤细胞对化疗更为敏感^[6]。多项回顾性研究表明,在接受NAC的乳腺癌患者中,ER阴性乳腺癌患者化疗后达到pCR的比例明显高于ER阳性的患者(23%~42% vs. 8%~12%)^[7-9]。因此,根据目前的研究结论,ER的表达状态可以作为一个预测NAC疗效的重要因子。

1.2 Ki67

Ki67反映的是细胞增殖指数,仅在处于分裂期的细胞胞核中表达,而在分裂静止期的细胞中缺失,故其表达程度被作为是评价肿瘤细胞增殖力和侵袭力的重要指标^[10]。文献报道,原发性乳腺癌组织中Ki67的检测阳性率为66.7%~79.3%^[11]。管小青等^[12]报道了Ki67在转移灶中有更高的表达,一定程度反映了肿瘤细胞的侵袭

力。在乳腺癌患者的各项预后因素中,Ki67表达的高低也是重要的独立预后因子,Ki67高表达患者具有更高的复发转移率,其预后更差^[13]。Cheang MC等^[14]的研究亦证实了Ki67在肿瘤细胞侵袭力及患者预后评估方面的重要意义。Ki67不仅可作为预后评估,在对NAC疗效预测中也有指导意义。Kim KI等^[15]证实了激素受体表达缺失而Ki67高表达的乳腺癌患者在接受NAC治疗后其获得临床完全缓解(cCR)的概率更高。钦传辉等^[16]和Vincent-Salomon A等^[17]研究发现,Ki67表达情况反映了化疗后肿瘤组织对药物的反应性,该因子高表达者能更多地从化疗中获益。在药物的选择上,Ki67同样有指导意义:ER阴性、HER2和Ki67过表达者对紫杉联合蒽环的NAC方案更为敏感^[18]。如果患者NAC前Ki67阳性表达率>20%,且激素受体阴性,这将是NAC后患者达到cCR的有力预测指标^[15]。根据以上各研究结论,Ki67高表达的乳腺癌患者可能对细胞毒类药物具有更高的敏感性。

1.3 HER2

在乳腺癌患者中,约20%者为HER2过表达,尽管近年来抗HER2药物的研发不断进展,但这类肿瘤仍表现出较高的增殖性,且患者预后较差,约23%的患者在5~10年内出现复发或病情进展^[19]。研究发现,HER2过表达患者在化疗方案中加入曲妥珠单抗,可使NAC后pCR率提高至26%~65%^[20]。一项多中心的临床研究证实,HER2过表达型乳腺癌患者化疗后的pCR率要明显高于其他分子分型乳腺癌患者,紫杉醇类药物联合曲妥珠单抗组患者的pCR率要高于单用紫杉醇药物组,进一步证实了HER2表达在乳腺癌患者靶向治疗联合化疗中的重要性。对于化疗药物的选择,紫杉类和铂类药物可使HER2过表达型乳腺癌患者具有更好的临床获益^[21]。可见HER2也是乳腺癌NAC疗效的预测指标之一。

2 NAC对生物标志物的影响

2.1 NAC对ER、PR的影响

目前,NAC对ER、PR的状态是否有影响仍存在争议。Berry DA等^[22]研究指出,NAC能使部分患者的激素受体表达状态发生变化,但这种改变差异无统计学意义。也有研究指出,激素受体的病理表达在NAC后虽然没有改变,但其功能是有改变的^[23]。Kasami M等^[24]的研究也指出,行NAC治疗前后,约11%乳腺癌患者的ER发生了变化,其中10%是由阴性转为阳性;15.6%的PR发生了变化,其中11%是由阳性转为阴性;NAC前后比较,PR的改变差异有统计学意义,而ER的状态虽然部分有改变但差异无统计学意义,重新评估的ER状态仍然可以预测肿瘤对内分泌治疗的反应,所以NAC并不会引起后续的化疗抵抗和激素治疗抵抗。类似的研究结果在国内学者的研究中也得到证实。郭阿垚等^[25]的研究显示,NAC后,各有21.7%、25.0%乳腺癌患者的

ER和PR表达发生改变,其中15%的ER是由阴性转为阳性,6.7%是由阳性转为阴性;而3.3%的PR是由阳性转为阴性,21.7%是由阴性转为阳性;与NAC前后相比,ER的表达改变差异无统计学意义,而PR的改变差异有统计学意义。王鑫^[26]发现,在NAC前后乳腺癌患者的ER、PR都出现了明显的变化。根据目前发表的研究,NAC后ER、PR的表达改变率分别为2%~17%和18%~58%^[27];而对于NAC后出现激素受体状态改变的患者的治疗策略,研究认为无论是NAC前还是NAC后,受体检测如为阳性,内分泌治疗仍然可以改善患者的预后^[28]。对于激素受体状态的改变,可能是由于所有肿瘤细胞都来自于分化的乳腺细胞,增殖的肿瘤细胞在治疗过程中经药物诱导,激素受体的表达发生了变化,或者是药物对受体状态不同的肿瘤细胞进行了生存筛选^[29]。对化疗相对不敏感的激素受体阳性的肿瘤细胞存活率较高,造成了化疗后的激素受体阳性率升高。综合已有研究发现,NAC后ER由阴性转为阳性概率大于阳性转阴性的概率,而内分泌治疗是否有效的重要指标就是ER是否阳性。因此,NAC后对患者病情的重新判断可能会使部分患者获得新的治疗方案。

2.2 NAC对Ki67的影响

Ki67虽然能特异性地反映肿瘤细胞的增殖指数,但随着化疗的开展,不少研究发现乳腺癌Ki67的表达强度受药物的影响出现明显降低^[25,30]。巩福玉等^[31]对乳腺癌患者NAC前后肿瘤组织Ki67的表达情况进行了对比,发现化疗后Ki67的阳性表达率经过化疗后显著降低($P<0.01$),尤其Ki67高表达组的表达率下降了50%(63.9% vs. 13.9%)。Burcombe RJ等^[32]的研究提示,患者在进行含蒽环类的NAC时,化疗后Ki67表达降低超过75%的患者更易获得病理缓解(77.8% vs. 26.7%, $P<0.01$)。廖佳建等^[33]回顾性研究结果也提示,乳腺癌患者进行NAC后,Ki67的下降程度与病理缓解程度呈正相关;以25%为界点,Ki67高表达组与低表达组患者对化疗的反应性及疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且Ki67变化率可作为评估患者预后的指标,变化率越小者对药物的反应性越差,即其预后亦更差。这也进一步证实了Ki67对判断NAC药物敏感性的指导价值。刘毅等^[34]研究表明,NAC能明显降低乳腺癌患者体内Ki67的表达,增殖指数(PI)较化疗前显著降低($P<0.01$),并且也证实了Ki67高表达者对化疗的反应性要优于低表达者。

NAC后Ki67的表达下降与肿瘤细胞的坏死及分裂期肿瘤细胞数目的减少有关,对化疗后没有获得pCR的患者而言,对其残留肿瘤组织Ki67的再次病理评估可有助于获取药敏信息和评估患者预后,对指导后续治疗方案有重要意义^[35]。但是NAC对其他肿瘤相关指标如p53、HER2的病理表达无影响^[35]。由于化疗导致肿瘤组织变性,免疫组化染色后对结果的判别会有一定影响,

因此评估化疗前肿瘤组织的病理信息,对治疗方案的制定尤其是NAC后获得pCR的患者有重要意义,同时对化疗前后相关指标变化的评估可作为指导调整治疗方案的依据。贾卫娟等^[36]的研究表明,无论接受NAC与否,空心针穿刺活检和手术切除标本在评估ER、PR和HER2上都可以达到良好的一致性,但NAC对ER、PR、HER2、p53和Ki67表达的影响无统计学意义。余海云等^[37]研究发现,NAC 3个周期后,Ki67表达下调组患者的化疗获益要明显高于表达无变化组和表达上调组患者($P<0.05$)。通过检测Ki67表达的变化率评估NAC疗效的方法要优于临床指标(如肿瘤大小、影像学改变等)。这提示将Ki67的下调率用于疗效评价可能比肿瘤大小等指标更敏感。

NAC在局部晚期乳腺癌或者拟使肿瘤降期而保乳等方面的应用已获得临床共识,但目前对NAC疗效的评价依据大多来自临床指标,由于个体差异及肿瘤的异质性,化疗有效并不都表现为病灶大小的变化,有的为密度的改变等,且无法在化疗前对疗效进行预估。那么根据以上各项研究结论,如果能将Ki67及其变化率引入NAC疗效评估指标,对于预估疗效、判定耐药及调整治疗方案等方面均具有客观的指导意义,同时有助于制定更加有效的个体化治疗方案使患者受益。如对于NAC后未能达到pCR、肿瘤不规则缩小、无法评估残留肿瘤范围的患者,如化疗前后Ki67下降明显($>50%$),则可评估化疗敏感,可继续原方案治疗。

2.3 NAC对HER2的影响

对于HER2的检测,Kasami M等^[24]研究结果显示,虽然少数患者(2.3%)在NAC前后进行免疫组化检测时检出现了改变,但经过荧光原位杂交(FISH)检测,结果与化疗前的免疫组化检测结果一致。因此,NAC不影响乳腺癌患者HER2的表达状态。一些研究对此进行了解释,在肿瘤的起源中,HER2过表达和基因扩增的改变比较晚,所以在肿瘤的转移和化疗过程中HER2仍然保持不变;但由于化疗后肿瘤细胞坏死等的影响,HER2的免疫组化检测结果可能会被干扰^[19]。因此,当化疗后HER2免疫组化检测为阳性时,尤其是较化疗前发生了改变的患者应进行FISH检测来避免假阳性的诊断结果。

3 结语

总之,乳腺癌ER、PR、Ki-67及HER2等指标的状态对疗效预测、疗效评价及药物选择均有一定的指导作用,NAC前后准确的病理评估对化疗方案的制定有重要的意义。同时,乳腺癌化疗药物可能会对生物指标的表达有一定影响,但是否根据变化调整治疗方案要结合病情进行决策,真正使患者从个体化治疗中获益。

(作者张琴琴和黄怡对本文有同等贡献)

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of inci-

- dence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 谭龙涛, 滕晓飞, 程凯, 等. 乳腺癌新辅助化疗疗效生物学预测指标的研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(12): 1546-1550.
- [3] 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: 2019年版[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.
- [4] ZHOU X, WANG S, WANG Z, et al. Estrogen regulates Hippo signaling via GPER in breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2123-2135.
- [5] ALBANITO L, LAPPANO R, MADEO A, et al. G-protein-coupled receptor 30 and estrogen receptor-alpha are involved in the proliferative effects induced by atrazine in ovarian cancer cells[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(12): 1648-1655.
- [6] OKANO M, OSHI M, BUTASH AL, et al. Estrogen receptor positive breast cancer with high expression of androgen receptor has less cytolytic activity and worse response to neoadjuvant chemotherapy but better survival[J]. *Int J Mol Sci*, 2019. DOI: 10.3390/ijms20112655.
- [7] KLEIN J, TRAN W, WATKINS E, et al. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: a retrospective cohort analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019. DOI: 10.1186/s12885-019-5499-2.
- [8] GIANNI L, BASELGA J, EIERMANN W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(24 Pt 1): 8715-8721.
- [9] 杨虹. ER、PR、HER-2、Ki-67与乳腺癌新辅助化疗疗效相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 24(26): 54-57.
- [10] CHEN X, HE C, HAN D, et al. The predictive value of Ki 67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(9): 843-857.
- [11] PLAVETIĆ ND, JAKIĆ-RAZUMOVIĆ J, KULIĆ A, et al. Prognostic value of Ki 67 in breast carcinoma: tissue microarray method versus whole section analysis-potentials and pitfalls[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(2): 315-324.
- [12] 管小青, 吴骥, 顾书成, 等. Survivin与p53、Ki67在复发转移性乳腺癌组织中表达及相关性研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(3): 290-294.
- [13] DE AZAMBUJA E, CARDOSO F, DE CASTRO G, et al. Ki 67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(10): 1504-1513.
- [14] CHEANG MC, CHIA SK, VODUC D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10): 736-750.
- [15] KIM KI, LEE KH, KIM TR, et al. Ki 67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *J Breast Cancer*, 2014, 17(1): 40-46.
- [16] 钦传辉, 黄平, 莫军扬, 等. Ki-67在乳腺癌新辅助化疗中的表达及与病理学相关性研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(5): 545-546.
- [17] VINCENT-SALOMON A, ROUSSEAU A, JOUVE M, et al. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(10): 1502-1508.
- [18] 徐玲, 刘荫华, 叶京明, 等. 乳腺癌组织Ki67表达与蒽环类联合紫杉类新辅助化疗效果的相关性[J]. *中华外科杂志*, 2010, 6(48): 450-453.
- [19] PEREZ EA, ROMOND EH, SUMAN VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33): 3744-3752.
- [20] PRAT A, FAN C, FERNANDEZ A, et al. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy[J]. *BMC Med*, 2015. DOI: 10.1186/s12916-015-0540-z.
- [21] VARADAN V, SANDOVAL M, HARRIS LN. Biomarkers for predicting response to anti-HER2 agents[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-22909-6_6.
- [22] BERRY DA, CIRRINCIONE C, HENDERSON IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer[J]. *JAMA*, 2006, 295(14): 1658-1667.
- [23] PENG JH, ZHANG X, SONG JL, et al. Neoadjuvant chemotherapy reduces the expression rates of ER, PR, HER2, Ki67, and P53 of invasive ductal carcinoma[J]. *Medicine*, 2019. DOI: 10.1097/MD00000000000013554.
- [24] KASAMI M, UEMATSU T, HONDA M, et al. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast*, 2008, 17(5): 523-527.
- [25] 郭阿垚, 于鹏飞, 姚凡, 等. 新辅助化疗对乳腺癌ER、PR、C-erbB2、p53和Ki67表达的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2010, 39(12): 1051-1054.
- [26] 王鑫. 新辅助化疗对乳腺癌雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体2的影响[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2017, 9(3): 158-161.
- [27] CONNOR CS, TAWFIK OW, JOYCE AJ, et al. A comparison of prognostic tumor markers obtained on image-guided breast biopsies and final surgical specimens[J]. *Am J Surg*, 2002, 184(4): 322-324.
- [28] HIRATA T, SHIMIZU C, YONEMORI K, et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the

丹参多糖的含量测定、结构表征及药理活性研究进展^Δ

景永帅^{1*}, 马云凤¹, 王非凡¹, 张钰炜¹, 吴兰芳², 张丹参^{1#}(1.河北科技大学化学与制药工程学院, 石家庄 050018; 2.河北中医学院药学院, 石家庄 050200)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2037-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.22

摘要 目的:为丹参多糖的进一步研究和开发提供参考。方法:以“丹参”“多糖”“含量测定”“结构”“活性”“*Salvia miltiorrhiza*”“Polysaccharide”“Content determination”“Structure”“Activity”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect等数据库中组合检索1996年1月—2020年6月发表的相关文献,对丹参多糖的含量测定、结构表征和药理活性进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献889篇,其中有效文献56篇。丹参多糖的提取方法包括水提醇沉法、热水浸提法等,含量测定方法以苯酚-硫酸法为主,多由葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、鼠李糖等组成,糖苷键连接方式以(1→6)- α -D-吡喃葡萄糖为主。丹参多糖具有保护心肌、保护肝脏、调节免疫、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性。目前,丹参多糖的含量测定、结构表征与药理活性研究已取得一定进展,但大多仍停留在实验研究阶段,尚需加强其工业化生产和相关制剂的研究。

关键词 丹参多糖;含量测定;结构表征;药理活性

丹参为唇形科多年生草本植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的干燥根和根茎,味苦、性微寒,归心、肝经,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈之功效^[1],临床常作为活血化瘀药^[2]。丹参是国家卫健委公布的药食同源药材,主产于我国湖北、河南、山东、山西以及四川等地^[3]。丹参的临床应用广泛,用于冠心病、高血压、慢性肝炎、肾病等症的疗效明显。丹参多糖是丹参的主要有效成分之一^[4-6],具有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、免疫

调节、降血糖及降血脂等多种生物活性^[7],被广泛应用于保健品和药品中,具有较高的研究价值。丹参多糖作为天然的高分子化合物,其结构和理化性质是影响多糖生物活性和作用机制的关键因素^[6-9],因此有必要对其含量测定、结构表征及药理活性研究进展进行汇总分析。为此,笔者以“丹参”“多糖”“含量测定”“结构”“活性”“*Salvia miltiorrhiza*”“Polysaccharide”“Content determination”“Structure”“Activity”等为中英文关键词,在中国知网、

long-term outcome in patients with primary breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(9):1529-1536.

[29] TACCA O, PENAULT-LLORCA F, ABRIAL C, et al. Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2007, 12(6):636-643.

[30] JONES RL, SALTER J, A'HERN R, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(1):53-68.

[31] 巩福玉, 王本忠. Ki67在乳腺癌新辅助化疗中的疗效评价及预测价值[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2014, 8(2):116-119.

[32] BURCOMBE RJ, MAKRIS A, RICHMAN PI, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki 67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(1):147-155.

[33] 廖佳建, 叶长生, 刘民锋, 等. 青年乳腺癌Ki67的表达及其与临床病理的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(1):31-33.

[34] 刘毅, 张洪兰, 陈昊, 等. 新辅助化疗对乳腺癌患者Ki67、ER、Her-2和p53的影响及意义[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2012, 4(6):348-351.

[35] MULLERAT J, DEROIDE F, WINSLET MC, et al. Proliferation and p53 expression in anal cancer precursor lesions[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(3C):2995-2999.

[36] 贾卫娟, 苏逢锡, 曾韵洁, 等. 新辅助化疗对乳腺癌生物学指标表达的影响[J/CD]. *中华普通外科学文献:电子版*, 2011, 5(6):497-502.

[37] 余海云, 李文萍, 郜红艺, 等. 新辅助化疗疗效与乳腺癌Ki67、P53表达的关系[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2011, 5(3):297-305.

^Δ 基金项目:国家中医药管理局中药资源普查项目(No.Z135080000022-2019-08);河北省自然科学基金资助项目(No.H2016-208059);河北省高等学校科学技术研究项目(No.ZD2020117);河北省中医药管理局中药类科研计划项目(No.2020269)

* 副教授, 博士。研究方向:中药药效物质基础。E-mail: cjys1985@126.com

通信作者:教授, 博士生导师, 博士。研究方向:中药药理学。E-mail:zhangds2011@126.com

(收稿日期:2020-03-17 修回日期:2020-06-29)

(编辑:罗 瑞)