

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.021

舒尼替尼联合卡培他滨治疗三阴性乳腺癌对血管生成因子和凋亡因子的影响

张 婷¹, 唐志强²

上海市奉贤区中心医院:1. 药剂科;2. 普外科, 上海 201400

摘 要:目的 观察舒尼替尼联合卡培他滨治疗三阴性乳腺癌的疗效及其对血管生成因子和凋亡因子的影响。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在该院诊治的 90 例晚期三阴性乳腺癌患者作为研究对象,按照不同治疗方法分为观察组和对照组,每组各 45 例。对照组予以卡培他滨治疗,观察组在对照组的基础上予以舒尼替尼治疗。观察对照组和观察组患者治疗后疗效和不良反应。检测观察组和对照组患者治疗前后血清组织多肽特异性抗原(TPS)、糖类抗原(CA)125、CA153、癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)-121、VEGF-145、VEGF-165、诱导受体 3(DcR3)、Survivin、X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)和 Bcl2 关联 X 蛋白(Bax)水平。**结果** 观察组患者客观缓解率(ORR)为 55.56%,明显高于对照组的 31.11%,差异有统计学意义($\chi^2=4.525, P<0.05$)。观察组患者疾病控制率(DCR)为 84.44%,明显高于对照组的 55.56%,差异有统计学意义($\chi^2=7.619, P<0.05$)。观察组和对照组患者不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对照组患者治疗前血清 TPS、CA125、CA153、CEA、VEGF-121、VEGF-145、VEGF-165、DcR3、Survivin、XIAP 和 Bax 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组和对照组患者治疗后 TPS、CA125、CA153、CEA、VEGF-121、VEGF-145、VEGF-165、DcR3、Survivin 和 XIAP 水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组患者治疗后血清 Bax 水平明显高于治疗前,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 舒尼替尼联合卡培他滨治疗三阴性乳腺癌疗效显著,舒尼替尼能够抑制血管生成因子合成,调节机体凋亡因子平衡。

关键词:舒尼替尼; 卡培他滨; 三阴性乳腺癌; 血管生成因子; 凋亡因子

中图法分类号:R737.9 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)02-0232-05

Impact of sunitinib combined with capecitabine on angiogenic factor and apoptotic factor in triple-negative breast cancer

ZHANG Ting¹, TANG Zhiqiang²

1. Department of Pharmacy; 2. Department of General Surgery, Central Hospital of Shanghai Fengxian District, Shanghai 201400, China

Abstract: Objective To observe the efficacy of sunitinib combined with capecitabine in triple-negative breast cancer and its impact on angiogenic factor and apoptosis factors. **Methods** A total of 90 patients with advanced breast cancer who were diagnosed and treated in our hospital from January 2020 to December 2021 were divided into observation group and control group according to different treatment methods, with 45 cases in each group. The control group was treated with capecitabine, and the observation group was treated with sunitinib on the basis of the control group. The efficacy and adverse reaction rate after treatment were observed in the two groups. The serum levels of tissue polypeptide-specific antigen (TPS), carbohydrate antigen (CA)125, CA153, carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor (VEGF)-121, VEGF-145, VEGF-165, decoy receptor 3 (DcR3), Survivin, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) and Bcl2-associated X protein (Bax) were detected and compared in two groups before and after treatment. **Results** The objective response rate (ORR) was 55.56% in the observation group, which was significantly higher than that of 31.11% of control group ($\chi^2=4.525, P<0.05$). The disease control rate (DCR) of the observation group was 84.44%, which was significantly higher than 55.56% of the control group ($\chi^2=7.619, P<0.05$). There was no significant difference in adverse reaction rate between two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in serum levels of TPS, CA125, CA153, CEA, VEGF-121, VEGF-145, VEGF-165, DcR3, Survivin, XIAP and Bax between the two groups before treatment ($P>0.05$), after treatment the levels of CA125, CA153, CEA, VEGF-121, VEGF-145, VEGF-165, DcR3, Survivin and XIAP in two

groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of those in the observation group were significantly lower compared with the control group ($P < 0.05$). The serum Bax levels in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of that in the observation group were significantly higher compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The sunitinib combined with capecitabine has a significant efficacy on triple-negative breast cancer. The sunitinib can inhibit the synthesis of angiogenesis factors and regulate the balance of apoptosis factors in the body.

Key words: sunitinib; capecitabine; triple negative breast cancer; angiogenic factors; apoptosis factors

乳腺癌是女性首位恶性肿瘤,病死率居第 5 位,严重威胁患者的生命健康。三阴性乳腺癌雌激素、孕激素和表皮生长因子受体表达均为阴性,由于缺乏治疗的靶点,疾病进展较为迅速、易复发,5 年生存率不足 20%,是乳腺癌中预后最差的一种病理类型^[1]。目前放疗和化疗仍然是三阴性乳腺癌的主要治疗手段,但疗效差,不良反应较大,临床上迫切需要寻找新的且有效的治疗方法和药物^[2]。舒尼替尼是一种新型小分子抗肿瘤药物,可以抑制酪氨酸激酶的合成和活性,能够抑制多个血管生成、肿瘤增殖和转移相关受体,较干扰素和白细胞介素-2 等靶向治疗的效果明显提高^[3],并且在多种恶性肿瘤中取得了较好的疗效,但在三阴性乳腺癌的治疗仅有零星的报道。传统的化疗药物卡培他滨主要通过将胸苷磷酸化酶在肿瘤组织内集聚,适合患者长期服用,可以作为转移性乳腺癌或者晚期乳腺癌的联合用药或者单一用药方案^[4]。本研究采用舒尼替尼联合卡培他滨治疗三阴性乳腺癌取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在本院诊治的 90 例晚期三阴性乳腺癌患者作为研究对象,按照不同治疗方法分为观察组和对照组,每组各 45 例。观察组年龄 35~65 岁,平均 (48.48 ± 5.38) 岁;月经情况:未绝经 17 例,已绝经 28 例;肿瘤分期:Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 24 例。对照组年龄 36~67 岁,平均 (49.15 ± 6.17) 岁;月经情况:未绝经 19 例,已绝经 26 例;肿瘤分期:Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 22 例。观察组和对照组患者年龄、月经情况和肿瘤分期等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:经病理学检查确诊为晚期乳腺癌,经免疫组织化学检查确诊为三阴性乳腺癌,影像学检查有远处转移;至少有额外可测量的病灶,并且该病灶未经放化疗;未使用其他抗血管药物治疗;接受 2 线及以上治疗且失败者;卡氏评分 ≥ 40 分;生存期超过 3 个月;血常规、肝肾功能基本正常。排除标准:合并有其他原发肿瘤;心、肝、肾和肺等重要脏器功能不全;4 周内使用过化疗、放疗和分子靶向治疗,并且在急性毒性反应恢复中;药物不可控的 2 级以上的高血压、冠心病、心律失常和心功能不全;智力障碍和精神疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组予以卡培他滨治疗,观察

组在对照组的基础上予以舒尼替尼治疗。卡培他滨使用方法:1 250 mg/m² 口服,每天 2 次,连续 14 d 后,停药 7 d,21 d 为 1 个疗程。观察组在对照组的基础上予以舒尼替尼 50 mg/d 连续服用 2 周后,停药 1 周。在用药期间监测心电图、血常规和肝肾功能等,在治疗过程中出现 0~2 级不良反应,需要积极对症治疗,可以不改变用药剂量;若出现 3~4 级不良反应,则需停药和积极对症治疗。观察组和对照组患者均治疗 2 个疗程及以上。

1.2.2 疗效评价 2 个疗程结束后进行疗效评估,根据实体瘤疗效评价标准 1.0 进行评价:肿瘤完全消失、乳房外观正常,周围组织有弹性,持续 1 个月及以上为完全缓解(CR);B 超检查肿瘤组织体积较前缩小 50%及以上,周围组织弹性较差,持续 1 个月及以上为部分缓解(PR);肿瘤组织体积缩小 $< 25\%$ 而增大 $\geq 25\%$,乳房组织无明显变化为病情稳定(SD);肿瘤组织体积增大 $> 25\%$,或者出现新的转移灶为疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 $\times 100\%$;疾病控制率(DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.3 不良反应评价 2 个疗程结束后根据常见不良反应评价标准 3.0 进行评价,主要观察症状有恶心呕吐、贫血、高血压、疲乏、白细胞减少、中性粒细胞减少和手足综合征,每种症状按照 0~4 级进行,0 级表示无症状,1~2 级表示有轻微症状,3~4 级表示有严重症状。

1.2.4 血液标本保存和指标检测 观察组和对照组患者入组后和 2 个疗程结束后抽取空腹肘静脉血 5 mL,放置在肝素抗凝管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,将上清液放置在一 70 ℃ 冰箱中备用。采用全自动生化分析仪检测血清组织多肽特异性抗原(TPS);采用电化学发光全自动免疫分析仪检测糖类抗原(CA)125、CA153、癌胚抗原(CEA),试剂盒购自北京百龙腾科技发展有限公司;采用酶联免疫吸附试验检测血清血管内皮生长因子(VEGF)-121、VEGF-145 和 VEGF-165,试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司;采用放射免疫法检测诱导受体 3(DcR3)、Survivin、X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)和 Bcl2 关联 X 蛋白(Bax),试剂盒购自赛默飞世尔科技公司。

1.2.5 观察指标 观察对照组和观察组患者治疗后疗效和不良反应;观察对照组和观察组患者治疗前后

血清 TPS、CA125、CA153、CEA、VEGF-121、VEGF-145、VEGF-165、DcR3、Survivin、XIAP 和 Bax 水平变化情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组和对照组患者疗效比较 观察组患者 ORR 为 55.56%,明显高于对照组的 31.11%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.525, P < 0.05$);观察组患者 DCR 为 84.44%,明显高于对照组的 55.56%,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.619, P < 0.05$)。见表 1。

2.2 观察组和对照组患者不良反应比较 观察组和对照组患者治疗期间白细胞减少、贫血、疲乏、高血压、手足综合征和恶心呕吐发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不良反应大多数为 0~2 级,3~4 级较少,一般经用药减量或者对症治疗后可以缓解。观察组出现 3~4 级白细胞减少 3 例和 3~4 级贫血 2 例,其中 4 例将卡培他滨减量 25%,1 例严重贫血因疾病进展而终止治疗。对照组 1 例出现 3~4 级白细胞减少,将卡培他滨减量 25%后继续治疗。观察组和对照组合并高血压的患者均为 3 级,经降压治疗均能达到满意的效果。出现手足综合征和恶心呕吐的患者主要进行对症治疗。观察组和对照组患

者治疗过程中均无严重不良反应而导致停药的情况,药物减量者仍纳入该研究中,直至患者疾病出现进展或者死亡。见表 2。

2.3 观察组和对照组患者治疗前后肿瘤指标水平比较 观察组和对照组患者治疗前血清 TPS、CA125、CA153 和 CEA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组和对照组患者治疗后血清 TPS、CA125、CA153 和 CEA 水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 观察组和对照组患者治疗前后血清 VEGF-121、VEGF-145 和 VEGF-165 水平比较 观察组和对照组患者治疗前血清 VEGF-121、VEGF-145 和 VEGF-165 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组和对照组患者治疗后血清 VEGF-121、VEGF-145 和 VEGF-165 水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 观察组和对照组患者治疗前后血清 DcR3、Survivin、XIAP 和 Bax 水平比较 观察组和对照组患者治疗前血清 DcR3、Survivin、XIAP 和 Bax 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组和对照组患者治疗后 DcR3、Survivin 和 XIAP 水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组和对照组患者治疗后血清 Bax 水平明显高于治疗前,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 观察组和对照组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	45	0(0.00)	25(55.56)	13(28.89)	7(15.56)	25(55.56)	38(84.44)
对照组	45	0(0.00)	14(31.11)	11(24.44)	20(44.44)	14(31.11)	25(55.56)

表 2 观察组和对照组患者不良反应比较(n)

组别	n	白细胞减少		贫血		疲乏		高血压		手足综合征		恶心呕吐	
		0~2 级	3~4 级	0~2 级	3~4 级	0~2 级	3~4 级	0~2 级	3~4 级	0~2 级	3~4 级	0~2 级	3~4 级
观察组	45	42	3	43	2	39	6	32	13	43	2	37	8
对照组	45	44	1	45	0	36	9	35	10	40	5	39	6
χ^2		0.262		0.511		0.320		0.234		0.620		0.085	
P		0.609		0.475		0.572		0.629		0.431		0.771	

表 3 观察组和对照组患者治疗前后肿瘤指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TPS(IU/mL)		CA125(IU/mL)		CA153(IU/mL)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	433.54±54.83	236.38±48.22* [#]	75.38±5.29	24.28±5.19* [#]	68.82±5.29	31.85±4.15* [#]	10.38±1.26	5.15±1.21* [#]
对照组	45	429.83±61.37	337.21±57.24*	74.91±6.25	41.16±6.28*	67.93±6.23	46.27±5.22*	10.63±1.42	7.32±1.43*
t		0.302	9.037	0.385	13.899	0.731	14.506	0.883	7.771
P		0.763	<0.001	0.701	<0.001	0.467	<0.001	0.379	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 4 观察组和对照组患者治疗前后血清 VEGF-121、VEGF-145 和 VEGF-165 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	n	VEGF-121		VEGF-145		VEGF-165	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	326.39±23.28	212.82±17.42* [#]	229.29±21.82	106.38±15.37* [#]	274.29±21.58	139.32±16.28* [#]
对照组	45	331.93±32.19	283.28±21.39*	235.28±25.29	183.82±18.26*	281.63±22.52	189.48±19.43*
t		0.936	17.134	1.203	21.765	1.579	13.274
P		0.352	<0.001	0.232	<0.001	0.118	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表 5 观察组和对照组患者治疗前后血清 DcR3、Survivin、XIAP 和 Bax 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DcR3(ng/L)		Survivin(pg/mL)		XIAP(ng/L)		Bax(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	113.29±22.82	71.92±15.28* [#]	14.28±2.18	3.29±0.92* [#]	132.29±15.34	75.39±12.17* [#]	4.29±1.07	17.27±3.48* [#]
对照组	45	117.28±23.29	96.29±16.39*	14.92±2.03	5.28±1.23*	137.28±17.21	96.21±14.15*	4.37±1.18	15.38±2.84*
t		0.821	7.296	1.441	8.692	1.452	7.483	0.337	2.823
P		0.414	<0.001	0.153	<0.001	0.150	<0.001	0.737	0.006

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

化疗仍然是三阴性乳腺癌的主要治疗手段。晚期三阴性乳腺癌常常采用蒽环类和紫杉烷类药物治疗,但由于化疗药物常出现耐药,肿瘤易复发,导致难以治愈。卡培他滨是新一代口服氟尿嘧啶,药物在胃肠道快速吸收,在肝脏和肿瘤组织内被代谢为具有活性的 5-氟尿嘧啶,从而达到治疗的目的。胸腺嘧啶磷酸化酶是卡培他滨转化为活性药物的关键酶,在肿瘤组织中水平较高,在乳腺癌组织中表达高达 80% 以上^[5-6],因此,卡培他滨治疗乳腺癌具有较好的治疗效果^[7]。卡培他滨治疗晚期乳腺癌近期疗效较为满意,但长期使用还是会出现耐药等问题,导致疗效下降。对于晚期、复发和治疗失败的三阴性乳腺癌,靶向治疗仍然是学者们努力的方向。血管生成是肿瘤生长和转移的重要阶段,抗血管生成药物是抗肿瘤基质的靶向药物,肿瘤的复发和转移均与血管生成有关。VEGF 在乳腺癌的血管生成中至关重要,VEGF 受体为酪氨酸激酶受体,是影响乳腺癌血管增生的内在机制,抗血管生成是三阴性乳腺癌的新型治疗策略。已应用到乳腺癌的贝伐珠单抗显示了较好的抑制三阴性乳腺癌的效果^[8]。舒尼替尼是一种新型多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,在抗血管生成的同时还可抑制肿瘤增殖,有研究证实其在晚期肾癌、肝癌和结肠癌中均取得了较好的疗效^[9-10],但在乳腺癌方面的研究只有零星报道^[11-12]。根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 版)》,对于晚期乳腺癌的治疗主要以延长生存期和提高生活质量为主要目的,应尽量选择不良反应小的药物^[13]。本研究结果显示,舒尼替尼联合卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌的 ORR 和 DCR 均明显高于单纯卡培他滨治疗,而且并不增加药物的不良反应,说明舒尼替尼治疗复发性晚期三阴性乳腺癌疗效确切,与文献^[14]报道的结果一致。

肿瘤标记物在健康人体内表达水平极低,其水平

的高低与病情变化和疗效有明显相关性,临床上常常将其作为病情的监测指标^[15]。本研究结果显示,舒尼替尼联合卡培他滨治疗三阴性乳腺癌降低血清 TPS、CA125、CA153 和 CEA 水平较单纯卡培他滨治疗更明显,说明舒尼替尼可提高疗效,从而降低血清肿瘤标记物水平。现已知 TPS 在肿瘤细胞增殖活跃期间表达最明显,是肿瘤生物学行为的体现;CA125 水平在晚期乳腺癌有一定程度升高,同样可作为肿瘤疗效监测的指标;CA153 在 45% 的乳腺癌患者出现表达;CEA 主要在胃肠道肿瘤和乳腺癌中出现表达,并分泌在体液中^[16]。舒尼替尼能够提高三阴性乳腺癌的疗效,从而降低机体肿瘤标记物水平。

肿瘤的无限增殖需要大量的营养物质,而营养物质的供应依赖于肿瘤的血管,因此,肿瘤的新生血管在肿瘤发生和发展过程中具有促进作用。VEGF 在肿瘤新生血管的生成过程中起重要作用,通过与相应的受体结合,促进血管内皮细胞增殖,从而诱导新生血管生成,同时增加血管通透性,有利于血管内皮细胞迁移。肿瘤组织中 VEGF 水平明显高于正常组织,其表达水平的高低在肿瘤增殖和预后评估中具有重要作用^[17]。VEGF-121、VEGF-145 和 VEGF-165 分泌型可溶性蛋白在血液中易于检测,可用于对肿瘤的疗效监测^[18]。本研究结果显示,观察组和对照组患者治疗后血清 VEGF-121、VEGF-145 和 VEGF-165 水平均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,说明舒尼替尼通过抑制 VEGF 的表达水平和抑制肿瘤细胞的增殖,从而达到抑制肿瘤的目的。细胞凋亡相关分子是肿瘤细胞发展的关键性因素,其异常表达导致肿瘤增殖或凋亡。本研究结果显示,观察组和对照组患者治疗后 DcR3、Survivin 和 XIAP 水平均低于治疗前,且观察组明显低于对照组,观察组和对照组患者治疗后血清 Bax 水平明显高于治疗前,且观察组明显高于对照组,说明舒尼替尼对血清凋亡指标的平衡

具有重要调节作用。DcR3 作为肿瘤坏死因子超家族成员,能够与肿瘤坏死因子受体结合,竞争性抑制肿瘤坏死因子信号通路的传导,从而抑制肿瘤细胞的凋亡。在多种肿瘤的临床研究中,血清 DcR3 水平可作为肿瘤诊断和肿瘤增殖程度的监测指标^[19]。Survivin 和 XIAP 二者均为重要的抗凋亡分子,与半胱氨酸蛋白酶结合后,抑制凋亡通路的激活,导致肿瘤细胞凋亡受限^[20]。Bax 是肿瘤细胞最重要的促凋亡基因,能够促进半胱氨酸蛋白酶激活,从而促进凋亡发生^[21]。结合本研究舒尼替尼能够促进促凋亡基因 Bax 的表达,而抑制 DcR3、Survivin 和 XIAP 的表达,从而促进肿瘤细胞凋亡,表现为提高了三阴性乳腺癌的疗效。

综上所述,舒尼替尼联合卡培他滨治疗三阴性乳腺癌疗效显著,舒尼替尼能够抑制血管生成因子合成,调节机体凋亡因子平衡。

参考文献

[1] KEENAN T E,TOLANEY S M. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw,2020,18(4):479-489.

[2] WON K A,SPRUCK C. Triplenegative breast cancer therapy,current and future perspectives (review)[J]. Int J Oncol,2020,57(6):1245-1261.

[3] PALASUBERNIAM P,KRAUS D,MANSI M,et al. Small molecule kinase inhibitors enhance aminolevulinic acid-mediated protoporphyrin IX fluorescence and PDT response in triple negative breast cancer cell lines[J]. J Biomed Opt,2021,26(9):098002.

[4] PARSONS H A,BURSTEIN H J. Adjuvant capecitabine in triple-negative breast cancer: new strategies for tailoring treatment recommendations[J]. JAMA,2021,325(1):36-38.

[5] ZHANG Z,MA K,LI J,et al. The clinical value of chemotherapy combined with capecitabine in triple-negative breast cancer-a Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 771839.

[6] HUO X,LI J,ZHAO F,et al. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer,2021,21(1):78.

[7] HOON S N,LAU P K,WHITE A M,et al. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021,5(5):D11220.

[8] CHINCHAR E,MAKEY K L,GIBSON J,et al. Sunitinib significantly suppresses the proliferation,migration,apoptosis resistance,tumor angiogenesis and growth of triple-negative breast cancers but increases breast cancer stem cells[J]. Vasc Cell,2014,6:12.

[9] QU L,DING J,CHEN C,et al. Exosome-transmitted IncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by

acting as a competing endogenous RNA[J]. Cancer Cell, 2016,29(5):653-668.

[10] LIU D,QI X,MANJUNATH Y,et al. Sunitinib and sorafenib modulating antitumor immunity in hepatocellular cancer[J]. J Immunol Res Ther,2018,3(1):115-123.

[11] QIN T,XU X,ZHANG Z,et al. Paclitaxel/sunitinib-loaded micelles promote an antitumor response in vitro through synergistic immunogenic cell death for triple-negative breast cancer [J]. Nanotechnology, 2020, 31(36):365101.

[12] CHEN H,LU W,ZHANG Y,et al. A Bayesian network meta-analysis of the efficacy of targeted therapies and chemotherapy for treatment of triple-negative breast cancer[J]. Cancer Med,2019,8(1):383-399.

[13] 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(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.

[14] JAFFAR N,MUHAMMAD S M,JAAFAR H,et al. Evaluation of NMU-induced breast cancer treated with sirolimus and sunitinib on breast cancer growth[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2020,21(10):2919-2925.

[15] CHEN J,FENG L,SHENG Q,et al. Efficacy,safety,and tumor marker inhibition of apatinib combined with conventional chemotherapy regimens for patients with advanced triple-negative breast cancer[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:8720679.

[16] LIN Y,FU F,LIN S,et al. A nomogram prediction for the survival of patients with triple negative breast cancer [J]. Oncotarget,2018,9(63):32108-32118.

[17] YANG T,JIANG Y X,WU Y,et al. Resibufogenin suppresses triple-negative breast cancer angiogenesis by blocking vegfr2-mediated signaling pathway[J]. Front Pharmacol,2021,12:682735.

[18] PEACH C J,KILPATRICK L E,FRIEDMAN-OHANA R, et al. Real-time ligand binding of fluorescent VEGF-A isoforms that discriminate between VEGFR2 and NRP1 in living cells[J]. Cell Chem Biol,2018,25(10):1208-1218.

[19] BOU-DARGHAM M J,LIU Y,SANG Q A,et al. Subgrouping breast cancer patients based on immune evasion mechanisms unravels a high involvement of transforming growth factor-beta and decoy receptor 3[J]. PLoS One, 2018,13(12):e207799.

[20] WANG W,ZHANG B,MANI A M,et al. Survivin inhibitors mitigate chemotherapeutic resistance in breast cancer cells by suppressing genotoxic nuclear factor-kappaB activation[J]. J Pharmacol Exp Ther,2018,366(1):184-193.

[21] PENG F,XIONG L,XIE X,et al. Isoliquiritigenin derivative regulates miR-374a/BAX axis to suppress triple-negative breast cancer tumorigenesis and development[J]. Front Pharmacol,2020,11:378.