酪氨酸激酶抑制剂在HER2阳性乳腺癌中应用的可视化分析Δ

邹　婧*，楚尧娟，杜秋争，岳鹤影，王小宝，杜书章#（郑州大学第一附属医院药学部，郑州　450052）

中图分类号　R979.1；R737.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）24-3036-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.24.14

摘　要　目的　分析酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）治疗人表皮生长因子受体2（HER2）阳性乳腺癌的研究现状、热点和发展趋势。**方法**　在Web of Science核心合集数据库中检索TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的相关文献，使用CiteSpace 6.1.R3软件对发文作者、国家/地区、机构、学科领域、期刊、关键词进行可视化分析。**结果**　共纳入732篇文献，发文量呈逐年上升趋势，以美国发文最多（中心度0.10），我国发文量排第2位（中心度0.05）。发文量和被引频次最多的作者分别是澳大利亚圣文森特大学医院的Crown和美国加州大学洛杉矶分校的Slamon；发文量最多的机构是美国得克萨斯大学安德森癌症中心，最多的期刊是美国*Journal of Clinical Oncology*；研究热点主要集中在HER2阳性乳腺癌治疗药物、TKIs作用受体、TKIs作用机制、HER2阳性乳腺癌脑转移、TKIs临床研究5个方面；前沿领域和发展趋势主要为TKIs与其他药物或治疗手段联用以增强靶向性并降低毒副作用。**结论**　TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的研究受到国内外学者的重视。我国学者和研究团队未来需要加强合作交流，可从TKIs单用及联合用药治疗HER2阳性乳腺癌的疗效及安全性方面加强与其他国家的合作。

关键词　酪氨酸激酶抑制剂；人表皮生长因子受体-2阳性乳腺癌；可视化分析

Visual analysis of tyrosine kinase inhibitors in HER2 positive breast cancer

ZOU Jing，CHU Yaojuan，DU Qiuzheng，YUE Heying，WANG Xiaobao，DU Shuzhang（Dept. of Pharmacy，the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University，Zhengzhou 450052，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the research status，hotspot and development trend of tyrosine kinase inhibitors（TKIs）in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2（HER2）positive breast cancer. **METHODS** The literature related to TKIs in the treatment of HER2 positive breast cancer were searched from the Web of Science core collection database；the author，country/region，institution，subject field，journal and keywords was visualized by CiteSpace 6.1.R3 software. **RESULTS** A total of 732 pieces of literature were included，and the number of literature published showed an increasing trend year by year. The number of literature published in the United States was the largest（center degree 0.10），and the number of literature published in China ranked second（center degree 0.05）. The most published and cited authors were Crown from St. Vincent's University Hospital in Australia and Slamon from University of California，Los Angeles in the United States；the institution with the highest number of literature was the University of Texas MD Anderson Cancer Center，and the journal with the highest number of literature was *the Journal of Clinical Oncology*. The research mainly focused on five aspects：HER2 positive breast cancer treatment drugs，TKIs receptor，TKIs mechanism of action，HER2 positive breast cancer brain metastasis，and TKIs clinical trials. The main frontier areas and development trends were the combination of TKIs with other drugs or therapies to enhance targeting and reduce toxic side effects. **CONCLUSIONS** The study of TKIs in the treatment of HER2 positive breast cancer has attracted the attention of scholars at home and abroad. Chinese scholars and research teams need to strengthen cooperation and communication in the future，and cooperation with other countries should be strengthened in terms of the efficacy and safety of TKIs alone and combined with other drugs in the treatment of HER2 positive breast cancer.

KEYWORDS　tyrosine kinase inhibitors；human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer；visual analysis

乳腺癌为女性常见的恶性肿瘤，目前已取代肺癌，成为全球发病率最高的癌症。2020年全球最新癌症负担数据显示，全球乳腺癌的发病例数和死亡例数分别占女性新诊断恶性肿瘤的24.5%和15.5%，且均呈逐年增长趋势[1]。同年相关统计显示，我国乳腺癌发病率居全国女性恶性肿瘤首位，病死率居全国女性恶性肿瘤的第4位[2]。此外，我国乳腺癌发病率的逐年增长速度超过了全球平均水平，对女性的身心健康造成了极大的危害。

乳腺癌为高度异质性疾病，不同亚型的乳腺癌具有不同的临床特征及治疗手段。其中，人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阳性乳腺癌例数占乳腺癌确诊总人数的15%～30%，具有

Δ**基金项目**　河南省重点研发与推广专项（No.232102311200）

＊**第一作者**　药师，硕士研究生。研究方向：临床药理学。E-mail：zoujing309@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师。研究方向：循证医学、药物经济学。E-mail：dushuzhang911@163.com

侵袭性高、恶性程度高、预后差等特点，且有超过50%的患者死于脑转移[3]。HER2具有酪氨酸激酶（tyrosine kinases，TKs）活性，对肿瘤细胞信号转导和增殖、转移、凋亡具有重要作用，故以TKs为靶点的HER2阳性乳腺癌治疗药物是当前抗肿瘤药物研究的热点[4]。针对HER2阳性乳腺癌的特殊致死性，有学者研究发现了一类分子量小且能高效跨越血脑屏障的新型抗肿瘤药——酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）。TKIs可有效阻断TKs活性，顺利穿过血脑屏障到达中枢神经系统，显著降低HER2阳性乳腺癌脑转移患者的肿瘤进展或死亡风险[5]，彻底颠覆了HER2阳性乳腺癌患者的治疗模式。因此，本文采用CiteSpace软件对TKIs用于HER2阳性乳腺癌的研究热点和前沿趋势进行分析，旨在为该类药物的科学研究和临床应用提供参考。

1　资料与方法

1.1　数据来源

本研究数据来源于Web of Science核心合集数据库，根据主题词和自由词制定检索词与检索策略，以TS=（“EGFR-TKIS*”OR“tyrosine kinase inhibitor*”OR“protein tyrosine kinase*”）AND TS=（“breast cancer”）AND TS=（“human epidermal growth factor receptor 2”OR“HER2”）检索，文献类型选择“article”或“review”，排除新闻、会议摘要、信件等文献类型，语种为英文，检索时限为2013年1月1日－2022年12月31日。

1.2　研究方法

将文献题录保存为纯文本格式，并命名为“download_xxx”，采用CiteSpace 6.1.R3软件进行分析。主要参数设置如下：时区分割为1年，阈值参数“*G-index*”为25，其余参数均为默认值。分别以作者、机构和国家为节点进行合作网络分析，以期刊、文献为节点进行共被引分析，对关键词进行同义合并后以此为节点进行共现、聚类、突现及时间线分析。根据不同节点类型的分析选择是否对网络进行裁剪，裁剪方法选择“pathfinder”，辅助裁剪选择“pruning sliced networks”。

2　结果

2.1　文献检索结果

去除4篇重复文献和12篇无法获取全文文献，最终共纳入文献732篇。

2.2　纳入文献的年度发文量

TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的年发文量大体上呈逐年上升趋势，以2022年最高（95篇），表明该领域越来越广泛地受到学者们的关注。结果见图1。

2.3　合作网络关系

2.3.1　发文作者和被引作者

图谱中的每个节点表示一个作者，节点越大表明该作者发文量或被引频次越多，节点间连线代表两个作者具有合作关系；节点年轮由冷色到暖色向外延伸，最外圈的颜色越暖代表该节点的中心度越高，中心度大于0.1代表与其他节点关系较为紧密。共有360位作者及其团队进行了相关研究（图2、图3），发文量排名前3位的作者分别为Crown（17篇）、Xu（15篇）、Bryce（13篇），其中心度也排名前3位，分别为0.32、0.27、0.25（表1）。被引频次排名前3位的作者分别为Slamon（294次）、Baselga（254次）、Geyer（196次），且中心度也较高（表2）。这表明这些学者的研究内容为TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的热点，并具有较深影响力。

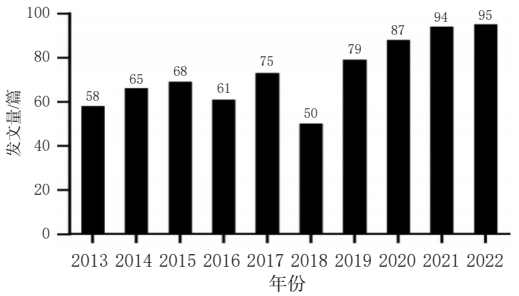


图1　TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的年度发文量



图2　作者合作的可视化图谱

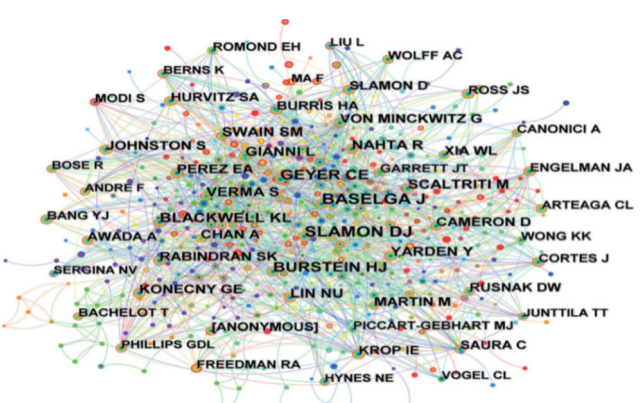


图3　作者被引情况的可视化图谱

表1　发文量排名前3位的作者

第一作者	作者机构	发文量/篇	中心度	主要研究内容
Crown	澳大利亚圣文森特大学医院	17	0.32	HER2阳性乳腺癌的治疗
Xu	北京协和医院	15	0.27	乳腺癌相关药物的临床研究
Bryce	美国美洲狮生物技术公司	13	0.25	乳腺癌相关药物的临床研究

表2　被引频次排名前3位的作者

第一作者	作者机构	被引频次	中心度	主要研究内容
Slamon	美国加州大学洛杉矶分校	294	0.20	晚期乳腺癌
Baselga	美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心	254	0.19	乳腺癌耐药
Geyer	美国匹兹堡大学	196	0.15	乳腺癌的辅助治疗

2.3.2　国家/地区

图谱中的每个节点表示一个国家/地区，节点间连线代表两个国家/地区具有合作关系。共有73个国家/地区的学者参与了相关研究（图4），发文量排名前3位的国家依次为美国（287篇）、中国（156篇）、意大利（65篇），且美国的中心度为0.10，表明美国在TKIs治疗HER2阳性乳腺癌领域处于领先地位；我国发文量排名第2位，中心度为0.05，表明我国已提高了对HER2阳性乳腺癌及其药物治疗的关注度，但在国际上的影响力有限，仍需加强与其他国家的交流合作。中心度排名前3位的国家依次为捷克共和国（0.53）、塞尔维亚共和国（0.33）、意大利（0.32），表明这些国家在该领域具有一定的影响力。

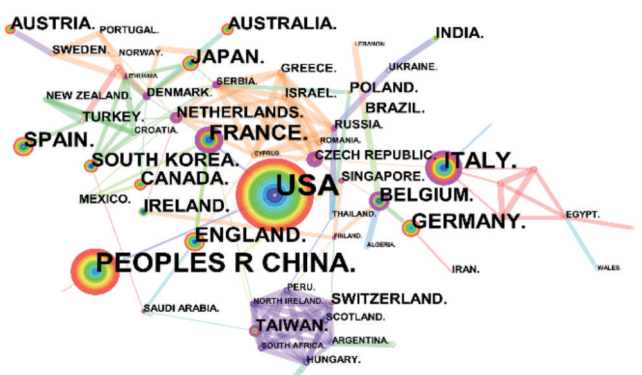


图4　国家/地区合作的可视化图谱

2.3.3　发文机构

图谱中的每个节点表示一个发文机构，节点间连线代表两个机构具有合作关系。共有307个机构开展了相关研究，发文量排名前3位的机构分别是美国得克萨斯大学安德森癌症中心（22篇）、美国美洲狮生物技术公司（22篇）和美国加利福尼亚大学旧金山分校（16篇）；中心度排名前3位的机构分别是哥伦比亚癌症机构（0.45）、法国奥斯卡·兰布雷特中心（0.34）和美国麻省总医院（0.29）。由图5可知，发达国家的相关机构在该领域处于领先地位，且机构合作存在区域性，同一地区的机构间合作较为紧密，不同地区机构间的合作尚有待加强。

2.3.4　相关学科领域

图谱中的每个节点表示一个学科领域，节点间连线代表两个学科领域具有关联。TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的研究共涉及69个学科领域（图6），这69个领域中，发文量排名前3位的分别为肿瘤学（763篇）、药理学与药学（205篇）、细胞生物学（108篇）；中心度排名前3

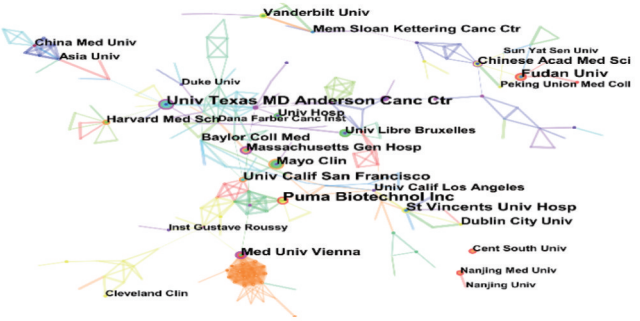


图5　机构合作的可视化图谱

位的学科分别为生物物理学（1.06）、化学（1.02）、生物化学与分子生物学（0.98），表明这些学科可能是TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的重点学科领域。

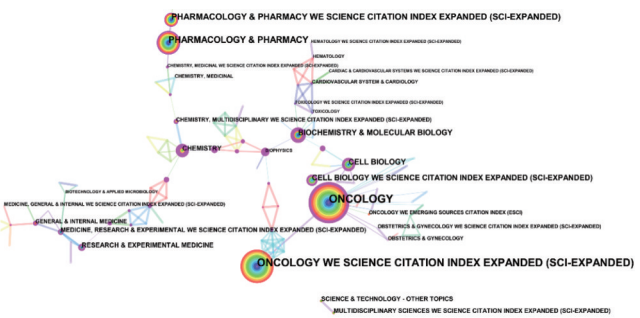


图6　学科领域的可视化图谱

2.3.5　被引期刊

图谱中的每个节点表示一个期刊，节点间连线代表两个期刊具有关联，被引频次和中心度可以反映该期刊发表文献的利用率及学术价值。被引频次排名前3位的期刊分别是*Journal of Clinical Oncology*（599次，美国）、*Clinical Cancer Research*（563次，美国）和*Cancer Research*（542次，美国）；中心度排名前3位的期刊分别是*Biochemical and Biophysical Research Communications*（0.49，美国）、*Journal of Cellular Physiology*（0.32，美国）、*Expert Review of Anticancer Therapy*（0.26，美国），表明美国在该领域的影响力较为深厚（图7）。

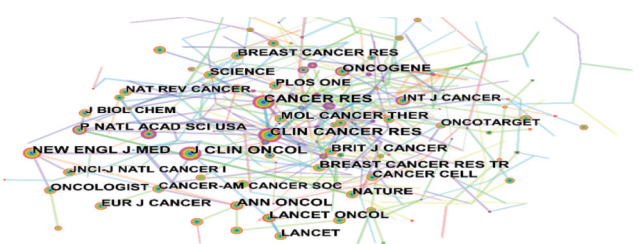


图7　被引期刊的可视化图谱

2.3.6　被引文献

图谱中的每个节点表示一篇文献，节点间连线代表了两篇文献具有关联。被引文献集合组成了该领域的知识基础，被引频次最多的文献是Geyer等[6]在2006年发表的“Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive ad-

vanced breast cancer”，该研究发现拉帕替尼联合卡培他滨对HER2阳性乳腺癌晚期患者的疗效优于单用卡培他滨；中心度居首位的是Nahta等[7]在2005年发表的“Insulin-like growth factor-Ⅰ receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells”，该研究发现破坏胰岛素样生长因子1受体/HER2异源二聚体显著恢复了耐药乳腺癌细胞对曲妥珠单抗的敏感性，可将该复合物作为曲妥珠单治疗耐药乳腺癌的潜在靶点，同时也验证了新的治疗靶点对于提高这类乳腺癌患者生存率至关重要。结果见图8、表3、表4。

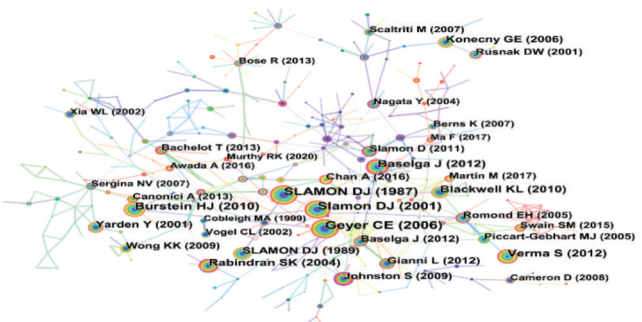


图8　被引文献的可视化图谱

表3　被引频次排名前3位的文献

序号	第一作者	文献名称	发表年份	被引频次
1	Charles	Lapatinib plus capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer	2006	188
2	Slamon	Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2	2001	173
3	Slamon	Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene	1987	166

表4　中心度排名前3位的文献

序号	第一作者	文献名称	发表年份	中心度
1	Nahta	Insulin-like growth factor-Ⅰ receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells	2005	0.42
2	Slamon	Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer	2011	0.39
3	Nagata	PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients	2004	0.38

2.4　研究热点

2.4.1　关键词共现性

图谱中的每个节点表示一个关键词，节点间连线代表了两个关键词具有关联，出现频次和中心度高的关键词在一定程度上代表了该领域的研究热点和发展趋势。本研究共有388个关键词、1 520条连线；共现频次排名前3位的分别是tyrosine kinase inhibitor（364篇）、breast cancer（285篇）、growth factor receptor（156篇），主要涉及TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的药效及安全性研究，体现了该领域的研究热点。删掉American society、activation等缺少学科特异性的关键词，得到中心度排名前3位的关键词分别是tyrosine kinase（0.21）、antitumor activity（0.18）、1st line treatment（0.17），主要涉及对比单用TKIs、联合用药或加以辅助治疗的临床疗效研究，以及针对抗肿瘤药物的耐药性找到最优给药方案，这些内容在该领域发挥着桥梁作用。结果见图9。



图9　关键词共现的可视化图谱

2.4.2　关键词聚类

Q值反映了聚类图谱的清晰度，大于0.3表示聚类结构较为显著；S值是衡量网络同质性的指标，大于0.7表明此聚类结果具有很高的可信度[8]。本研究的Q值为0.455 8、S值为0.727 7，表明网络模块结构显著且可信度高。通过对数似然率算法对关键词进行聚类，得出前11个聚类，分别是脑转移（brain metastases）、表皮生长因子受体抑制剂吉非替尼（EGFR inhibitor gefitinib）、Ⅱ期临床试验（phase Ⅱ study）、系统综述（systematic review）、耐药性（drug resistance）、人卵巢癌细胞（human ovarian cancer cell）、转移性微环境（metastatic microenvironment）、癌症治疗（cancer therapy）、治疗性雌激素受体β（therapeutic ER beta）、白细胞介素2融合蛋白（IL-2 fusion protein）、HER家族（HER family）；大致分为5个热点方向，分别为HER2阳性乳腺癌治疗药物研究（表皮生长因子受体抑制剂吉非替尼、耐药性、白细胞介素2融合蛋白、治疗性雌激素受体β）、TKIs作用受体研究（HER家族）、TKIs作用机制研究（人卵巢癌细胞、转移性微环境）、HER2阳性乳腺癌脑转移研究（脑转移）、临床研究（Ⅱ期临床试验、癌症治疗、系统综述）。结果见表5。

2.4.3　突现关键词

2013年的前沿关键词主要为TKIs的药理作用与安全性，2014年主要为HER2阳性肿瘤细胞信号转导，2015年主要为TKIs的疗效，2016年主要为TKIs对其他HER2过表达的实体瘤以及乳腺癌患病高风险人群的作用，2017年主要为临床疗效与安全性，2018年主要为HER2阳性乳腺癌治疗药物的联用及疗效对比，2019年主要为探究如何增强肿瘤药物的靶向性并降低毒副作用，2020年主要为TKIs与单抗药物的疗效对比及安全性。结果见图10。

表5　关键词聚类及所包含关键词

序号	频次	中心度	聚类名称	包含关键词
0	64	0.78	brain metastases	HER2 positive breast cancer; targeted therapy; therapeutic landscape
1	59	0.66	EGFR inhibitor gefitinib	human epidermal growth factor receptor; gatekeeper T798M mutation; human serum albumin nanoparticle
2	55	0.60	phase Ⅱ study	signaling pathway; early stage; metastatic breast cancer
3	43	0.72	systematic review	tyrosine kinase inhibitor; systematic review; advanced HER2 positive breast
4	43	0.71	drug resistance	clinical significance; real-world retrospective; targeted therapy
5	37	0.67	human ovarian cancer cell	HER2 targeted therapy; pro-apoptotic effect; endogenous polyclonal
6	28	0.79	metastatic microenvironment	beta-expressing astrocyte; molecular mechanism; syngeneic model
7	19	0.87	cancer therapy	position statement; cancer patient; effective secondary target
8	17	0.74	therapeutic ER beta	ERs classification; histological subtype; lung adenocarcinoma
9	17	0.90	IL-2 fusion protein	HER2 overexpressing tumor cell; downstream signaling pathway; targeting epidermal; growth factor
10	12	0.84	HER family	receptor protein-tyrosine kinases; angiogenesis inhibitors cardiotoxicity; drug cardiotoxicity

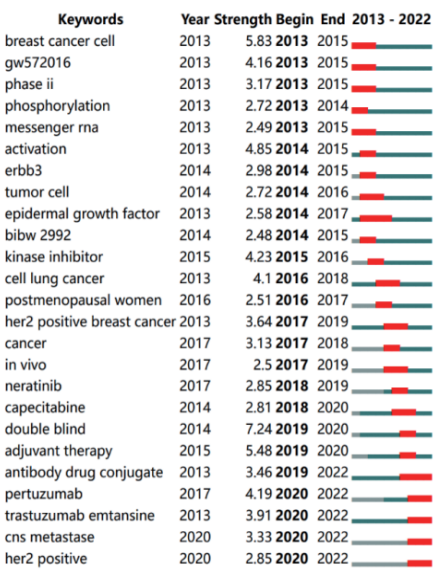


图10　突现强度排名前25位的突现关键词

3　讨论

3.1　研究现状

本研究结果表明，TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的发文量大体上呈逐年上升趋势，美国居首位；我国发文量居第2位，但中心度不高，表明我国仍需加强与国际的交流合作。发文量最多的机构为美国得克萨斯大学安德森癌症中心，被引频次最多的期刊是美国*Journal of Clinical Oncology*，发文量最多的作者是来自澳大利亚圣文森特大学医院的Crown，被引量最多的作者是美国加州大学洛杉矶分校的Slamon。可见，美国在该领域具有较为深远的影响力。

3.2　研究的基础知识

共被引频次和中心度较高的文献构成了该领域的研究基础。本研究结果显示，共被引频次较高的文献主要论述了药物联用或将药物与多种辅助治疗联用的效果，从而筛选出高效特异的HER2阳性乳腺癌治疗手段；中心度较高的文献主要阐述了曲妥珠单抗用于耐药乳腺癌治疗的可行性。这表明该领域主要以高效靶向性治疗HER2阳性乳腺癌的药物选择及如何有效克服曲妥珠单抗耐药为研究基础，未来可在此基础上展开相关研究。

3.3　研究热点及发展趋势

3.3.1　HER2阳性乳腺癌治疗药物研究

TKIs因较小的分子量和较强的靶向性，可穿过血脑屏障，被认为是治疗HER2阳性乳腺癌脑转移最有效的药物[7]。近年来，已有9种靶向治疗HER2阳性乳腺癌的新型药物获批上市，包括单克隆抗体（曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、马吉妥昔单抗）、TKIs（奈拉替尼、拉帕替尼、吡咯替尼、图卡替尼）、抗体药物偶联物（T-DM1、DS-8201），HER2疫苗等其他靶向药物也已进入临床测试阶段。

TKIs作为靶向EGFR胞内激酶域的小分子靶向药物，其耐药性与胞内点突变破坏了药物与靶点的结合有关。与靶向EGFR胞外的大分子靶向药物（单克隆抗体、抗体药物偶联物）相比，针对胞内的点突变更有利于新药的开发[9]。例如，2020年获批上市的图卡替尼对HER2具有高度选择性，可通过阻滞HER2/磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶B信号传导而改善耐药，为后续HER2阳性乳腺癌的抗耐药研究提供了新的方向[10]。

3.3.2　TKIs作用受体的研究

HER2是EGFR/ErbB家族中唯一无法自身形成配体的蛋白，需要与其他HER家族蛋白形成异源二聚体（EGFR/HER2或HER2/HER3）进而激活下游信号。Bai等[11]发现，EGFR/HER2复合物可增加EGFR在细胞表面的滞留时间，抵御其活化后的迅速内吞和降解。这一独特属性使HER2在过表达时增强了下游信号，促进了细胞的生长和增殖，进而引发肿瘤。TKIs可进入细胞内，直接作用于HER2胞内，干扰三磷酸腺苷结合并阻止激酶的自身磷酸化，从而阻断异常的信号传导，产生抑瘤效果。

3.3.3　TKIs作用机制研究

TKIs通过直接抑制HER2胞内的TKs活性、阻止下游信号转导而发挥抗肿瘤作用[12]。肿瘤微环境是由非恶性细胞包围肿瘤细胞所组成的高度结构化的生态系统，共同嵌入到发生变化的细胞外基质内，在调节免疫方面具有重要的作用。肿瘤微环境细胞及其分泌分子被认为是肿瘤发生过程中的潜在治疗靶点，未来可由此设计对抗转移性乳腺癌的新型免疫治疗方案。

3.3.4　HER2阳性乳腺癌脑转移研究

有研究显示，乳腺癌患者脑转移的发生率为24.6%，其中7.2%的患者首次确诊时即为脑转移，17.5%的患者为后期病情恶化进展为脑转移[13]。在HER2阳性乳腺癌患者中，高达34%的患者会发生脑转移[14]。Parsai等[15]发现，拉帕替尼联合立体定向放射治疗，对局部脑转移有显著改善作用；Morikawa等[16]发现，与卡培他滨联合用药相比，单药高剂量TKIs可进一步减轻心脏毒性并对乳腺癌脑转移有显著疗效，特别是单药活性更强的新型TKIs；Hurvitz等[17]发现，拉帕替尼+依维莫司+卡培他滨

的新型三联疗法对曲妥珠单抗难治性重度乳腺癌患者的脑转移具有良好的疗效。但在临床治疗中，脑转移仍是导致HER2阳性乳腺癌患者死亡的重要原因，因此如何有效治疗乳腺癌脑转移，降低患者死亡率是未来亟待解决的热点问题。

3.3.5 TKIs的临床研究

目前，数个靶向治疗HER2阳性乳腺癌的TKIs已进入临床试验阶段，如Macpherson等[18]报道了艾培替尼的临床Ⅱ期试验结果，其客观缓解率大于50%；Brufsky等[19]针对转移性HER2阳性乳腺癌开发的波齐替尼已进入临床Ⅱ期试验阶段；Zhang等[20]报道了处于临床Ⅰ期试验阶段的DZD-1516，其常见贫血、头痛等不良反应。新药开发可为治疗HER2阳性乳腺癌提供新思路。

4 结语

TKIs治疗HER2阳性乳腺癌的研究受到国内外学者的重视，我国学者和研究团队未来需要加强合作交流，可从TKIs单用及联合用药治疗HER2阳性乳腺癌的疗效及安全性方面加强与其他国家的合作。但本研究仅分析了Web of Science核心集合数据库中的文献，所得结果可能具有一定的局限性。

参考文献

[1] CHOONG G M, CULLEN G D, O'SULLIVAN C C. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5): 355-374.

[2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791.

[3] DESANTIS C E, MA J M, GAUDET M M, et al. Breast cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(6): 438-451.

[4] ROY V, PEREZ E A. Beyond trastuzumab: small molecule tyrosine kinase inhibitors in HER-2-positive breast cancer[J]. Oncologist, 2009, 14(11): 1061-1069.

[5] CURIGLIANO G, MUELLER V, BORGES V, et al. Tucatinib vs placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis[J]. Ann Oncol, 2022, 33(3): 321-329.

[6] GEYER C E, FORSTER J, LINDQUIST D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(26): 2733-2743.

[7] NAHTA R, YUAN L X, ZHANG B, et al. Insulin-like growth factor-Ⅰ receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2005, 65(23): 11118-11128.

[8] CHEN Y, CHEN C M, LIU Z Y, et al. Methodological features of CiteSpace knowledge maps [J]. Sci Res, 2015, 33(2): 242-253.

[9] ZENG Y, YU D L, TIAN W T, et al. Resistance mechanisms to osimertinib and emerging therapeutic strategies in nonsmall cell lung cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2022, 34(1): 54-65.

[10] ZHUANG X L, WANG Z, FAN J S, et al. Structure-guided and phage-assisted evolution of a therapeutic anti-EGFR antibody to reverse acquired resistance[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4431.

[11] BAI X, SUN P Y, WANG X H, et al. Structure and dynamics of the EGFR/HER2 heterodimer[J]. Cell Discov, 2023, 9(1): 18.

[12] CORTÉS J, FUMOLEAU P, BIANCHI G V, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14): 1594-1600.

[13] CORTI C, ANTONARELLI G, CRISCITIELLO C, et al. Targeting brain metastases in breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 103: 102324.

[14] BAILLEUX C, EBERST L, BACHELOT T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases[J]. Br J Cancer, 2021, 124(1): 142-155.

[15] PARSAI S, MILLER J A, JULOORI A, et al. Stereotactic radiosurgery with concurrent lapatinib is associated with improved local control for HER2-positive breast cancer brain metastases[J]. J Neurosurg, 2019, 132(2): 503-511.

[16] MORIKAWA A, STANCHINA E D, PENTSOVA E, et al. Phase Ⅰ study of intermittent high-dose lapatinib alternating with capecitabine for HER2-positive breast cancer patients with central nervous system metastases[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(13): 3784-3792.

[17] HURVITZ S, SINGH R, ADAMS B, et al. Phase Ⅰb/Ⅱ single-arm trial evaluating the combination of everolimus, lapatinib and capecitabine for the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases (TRIO-US B-09) [J]. Ther Adv Med Oncol, 2018, 10: 1758835918807339.

[18] MACPHERSON I R, SPILIOPOULOU P, RAFII S, et al. A phase Ⅰ/Ⅱ study of epertinib plus trastuzumab with or without chemotherapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2019, 22(1): 1.

[19] BRUFSKY A, ZULFIQAR M, PEGUERO J, et al. Abstract PD1-07: a phase 2 study of poziotinib in patients with HER2-positive metastatic breast cancer heavily pre-treated with HER2-targeted therapy[J]. Cancer Res, 2021, 81: PD1-7.

[20] ZHANG J, MCANDREW N, YU W L, et al. Abstract P2-13-43: preclinical and early clinical safety and pharmacokinetics data of DZD1516, an BBB-penetrant selective HER2 inhibitor for the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer[J]. Cancer Res, 2022, 82: P2-13.

（收稿日期：2023-07-17 修回日期：2023-11-17）

（编辑：陈 宏）