

探寻GPRC5A基因在乳腺癌中的角色：综述与展望

孙佳伟¹, 马金柱^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院甲乳外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

摘要

据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的2022年全球最新癌症负担数据显示: 2022年, 全球女性新发癌症966万例, 231万名妇女被诊断患有乳腺癌, 67万人死亡, 其中, 中国女性新发癌症病例数229万, 36万名妇女被诊断患有乳腺癌, 8万人死亡。乳腺癌的病因十分复杂, 到目前为止仍不明确, 影响因素包括遗传、生活方式、环境等, 是多个基因多个阶段多个通路之间协同作用的结果。最近研究发现G蛋白偶联受体家族C组5成员A (GPRC5A)在乳腺肿瘤的进展中有重要作用, 但目前我国相关报道较少, 该篇综述讲述了GPRC5A在乳腺癌发生发展中的一些作用, 及其在乳腺恶性肿瘤中的治疗作用。

关键词

GPRC5A, GPCR家族, 乳腺恶性肿瘤, 靶向治疗

Exploring the Role of GPRC5A Gene in Breast Cancer: Review and Prospects

Jiawei Sun¹, Jinzhu Ma^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 30th, 2024

Abstract

According to the World Health Organization International Agency for Cancer Research (IARC) released in 2022, the latest cancer burden data show that in 2022, there were 9.66 million new cancer cases among women globally, with 2.31 million women diagnosed with breast cancer and

*通讯作者。

文章引用: 孙佳伟, 马金柱. 探寻 GPRC5A 基因在乳腺癌中的角色: 综述与展望[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1448-1453. DOI: 10.12677/acm.2024.1461933

670,000 deaths. Among them, Chinese women accounted for 2.29 million new cancer cases, 360,000 women were diagnosed with breast cancer, 80,000 people died. The etiology of breast cancer is very complex and still unclear so far. The influencing factors include genetics, lifestyle, environment, etc., which are the result of the synergistic interaction between multiple genes, multiple stages and multiple pathways. Recently, it was found that A (GPRC5A), a member of group C 5 of G protein-coupled receptor family, has an important role in the progression of breast tumors, but there are few relevant reports in China. This review details the role of GPRC5A in the occurrence and development of breast cancer, and provides scientific basis for the study of breast cancer etiology in China.

Keywords

GPRC5A, GPCR Family, Breast Malignancies, Targeted Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据最新研究表明,肺癌逐步成为困扰女性健康的第一大癌[1],但于2022年以前,女性乳腺癌在159个国家中发病率居首位[2],在110个国家中为死亡的主要原因。其中发病率最高的是澳大利亚/新西兰(95.5/10万),最低的是中亚南部(26.2/10万)。女性乳腺癌死亡率最高的地区为美拉尼西亚(27.5/10万),死亡率最低的地区是东亚(9.8/10万)[3]。随着人们的生活水平和医疗水平随之上涨,乳腺癌筛查和预防相关的教育得到有效推广,不断有新型抗癌药物问世,不但治疗效果令人满意,而且治疗方案也日趋成熟,使得乳腺癌的整体诊疗水平有所提高,平均5年生存率可达90%[4],但乳腺癌患者病情一旦发生远处转移,生存率可降至26%,所以早期诊断加治疗成了提高乳腺癌患者生存率的重中之重[4],现代分子诊断则成为了一种先进而必要的检测技术。虽然国内外已经进行了大量的研究实验,但对乳腺癌的病因仍不甚明确,目前较为认可的说法是遗传性乳腺癌多由于相关的基因突变导致,大部分遗传性乳腺癌与BRCA1和BRCA2有关[5][6],除BRCA1和BRCA2外的易感基因还有p53、PTEN等[7][8]。据相关研究显示,GPRC5A在乳腺恶性肿瘤进展中发挥着重要作用。

2. GPCR 家族及 GPRC5A 的结构及生物学作用

2.1. GPCR 家族简介

G蛋白偶联受体(GPCR)是七次跨膜结构域受体(7TM受体),广泛存在于真核生物体内[9],该小组的另外三个成员,即GPRC5B(也称为RAIG2)、GPRC5C(也称为RAIG3)和GPRC5D被确定。这四种蛋白质具有31%~42%的氨基酸序列同源性,并且在它们的跨膜区内具有很高的序列相似性。维甲酸(RA)能以浓度和时间依赖的方式诱导GPRC5A、GPRC5B和GPRC5C,而GPRC5D则不能。与GPCRs C家族的其他成员不同,GPCRs的配体结合位点位于大的N-末端结构域中,而第5组的4个成员则是非常短的N-末端,由30~50个氨基酸组成。激动剂可以与四种蛋白质的7TM结构域结合,而不是与N末端结构域结合。

2.2. GPRC5A 基因简介

G 蛋白偶联的受体家族 C 组 5 成员 A (GPRC5A) 是 C 类孤儿 GPCRs 中的一员, 在 UMSCC-22B 细胞系中被描述为全反式维甲酸(ATRA)应答基因[10], 位于 12p13.1, 编码一个 40 kDa 的蛋白, 在一些人类癌症中表达异常, 已被证明在肿瘤进展中有重要作用[11]。最近对 GPRC5A 功能的分析表明, 在不同的癌症实体中, GPRC5A 的功能存在争议[12]: GPRC5A 在胰腺癌中具有促进转移的作用[13], 在结直肠癌中, GPRC5A 的高表达与较差的预后相关[14], GPRC5A 在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中显示出肿瘤抑制作用[15], 并且与肺转移和不良预后高度相关[16] [17]。有研究报道, GPRC5A 在乳腺癌细胞系中的表达下调, 也有研究报道 GPRC5A 在乳腺癌中的表达显著增加。这也表明了乳腺癌基因的表达是一个复杂的过程, 还需要大量的实验来确定该基因的作用。

3. GPRC5A 在乳腺恶性肿瘤中的作用机制

1) EGFR 是 ErbB 家族酪氨酸激酶的成员, 在调节细胞的增殖、存活和分化方面发挥着关键作用[18]。GPRC5A 通过抑制表皮生长因子受体(EGFR)及其下游途径发挥其肿瘤抑制作用[15]。在乳腺癌中, EGFR 的异常激活与侵袭性表型有关, 如肿瘤体积大、分化差和临床预后差。有关分子和通路分析表明, EGFR 和 GPRC5A 之间存在相互作用, GPRC5A 对 EGFR 有负调控作用[19]。研究发现 GPRC5A 基因敲除可促进 MDA-MB-231 (人乳腺癌细胞)细胞的集落形成、细胞的增殖、迁移和侵袭、增强 MDA-MB-231 细胞中 EGFR 的激活, 这些结果表明 GPRC5A 在 MDA-MB-231 细胞中是一种肿瘤抑制因子, GPRC5A 被抑制, EGF 诱导的 MDA-MB-231 细胞中 EGFR 通路的激活则显著增强。该结果为三阴性乳腺癌(TNBC)细胞中的 EGFR 途径提供了一种新的调节机制。

2) DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)是 DNA 复制过程中维持表观遗传重编程和基因组稳定性的关键调控因子, 现有文献表明, DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)抑制 microRNA-497 并提升 GPRC5A 表达, 促进乳腺癌化疗耐药性和转移[20] [21]。甲基化介导的 microRNA-497 (MiR497)基因敲除可以通过上调粘蛋白 1 来促进乳腺癌的进展[22], 而 GPRC5A 和 miR-497 之间存在靶向关系。用芯片和双荧光素酶报告基因分析验证 DNMT1、miR-497 和 GPRC5A 之间的关系时发现, DNMT1 修饰 miR-497 启动子区域 CpG 岛的甲基化, 从而抑制 miR-497 水平, 而 miR-497 通过下调 GPRC5A 以抑制乳腺癌细胞的化疗耐药和转移, 因此 DNMT1 同时提升 GPRC5A 表达促进了乳腺癌化疗耐药性和转移。这为 DNMT1 在乳腺癌方面的抗肿瘤意义提供了新的线索。

3) 三阴性乳腺癌(TNBC)是乳腺癌治疗中最具挑战性的亚型, GPRC5A 是三阴性乳腺癌促生存 PI3K/akt 信号通路的负调节因子[23] [24]。TNBC 是指编码雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 的基因没有上调的乳腺癌[25]。与其他类型的乳腺癌相比, TNBC 分化低, 易向远处转移和增殖, 预后较差, 5 年生存率较低。PI3K/Akt 信号通路是一种细胞内信号通路, 与细胞增殖、肿瘤发生、细胞静止、寿命和细胞凋亡直接相关[25]。PI3K/Akt 信号通路的特异性激活剂可抑制乳腺癌细胞的凋亡[26], 而将该激活剂与表达 GPRC5A 的质粒共同处理降低了这种作用。RNA-seq 分析发现, 在 MDA-MB-231 细胞中, 与 PI3K/Akt 信号通路相关的 18 个基因的表达水平在 GPRC5A 过表达后发生了显著变化。提示 GPRC5A 可以作为 PI3K/Akt 信号通路的上游调节因子, 过表达 GPRC5A 通过增加内源性途径的活性促进细胞凋亡, 而抑制 GPRC5A 则表现出相反的作用。综上所述, GPRC5A 是一种潜在的防止乳腺癌进展的保护因子, 并为 GPRC5A 抑制 TNBC 细胞凋亡的机制提供了新的见解。

4) Rho GTP 酶是调节基因转录和增殖等重要细胞功能的分子开关, 是众所周知的细胞骨架的调节者[27], 主要参与细胞的迁移、黏附和极性。RhoA/C 通过诱导 GPRC5A 的合成来抑制细胞增殖[28]。最近的研究表明, Rho GTP 酶的失调在癌症的发展中起着关键作用, 调节各种类型的肿瘤细胞的增殖、侵袭

和转移[29]。一项分析 Rho GTP 酶、GPCR5A 的表达与乳腺上皮细胞和癌细胞增殖的关系实验中, 使用可诱导表达 Rho 蛋白的良性乳腺上皮细胞系 MCF10A, 实验发现 Rho GTP 酶的激活显著地抑制了 MCF10A 乳腺上皮细胞的增殖。另外, 在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞和良性 MCF10A 乳腺上皮细胞中敲除编码 GPCR5A 的维甲酸诱导基因 3 (RAI3), 则细胞增殖减少。因此, RAI3 是一个在乳腺上皮细胞中受 Rho GTPase 信号上调的基因。GPCR5A 的表达显著抑制了细胞的增殖。

5) 为了寻找新的乳腺癌易感基因, Anna P. Sokolenko 等人对 6 例家族性乳腺癌患者进行了外显子组全序列分析, 在孤儿 G 蛋白偶联受体 GPCR5A 中发现了一个复发性的种系突变 c.183delG[p.Arg61fs]。分析发现在乳腺肿瘤细胞中, GPCR5A 和 BRCA1mRNA 的表达显著相关, GPCR5A 表达的减少对 BRCA1 介导的 DNA 修复有负面影响。尽管有人对此提出异议[30], 但 Anna P. Sokolenko 等人的回应似乎仍证明该结论。虽然 GPCR5A 不太可能单独增加 BC 风险, 但它似乎改变了 BRCA1 突变携带者的疾病易感性。

4. GPCRs 在乳腺恶性肿瘤治疗中的潜在作用

从 20 世纪 30 年代到 70 年代, 乳腺癌死亡率变化不大。存活率的提高始于 20 世纪 80 年代, 各国开始将早发现规划与不同治疗模式结合起来, 以达到根除侵袭性疾病的目的。缺乏有效的生物标志物用于早期诊断, 缺乏有效的治疗方法来治疗侵袭性癌症是临床癌症治疗中最棘手的问题。G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 是已批准药物的最大靶标家族[31], 关于 GPCR 在癌细胞中表达的有限知识可能导致了 GPCR 靶向药物作为癌症治疗药物的使用, 除了某些内分泌和激素反应的肿瘤外, 很少被用于癌症治疗。保罗·A·艾尔等人评估了 GPCR 在四种人三阴性乳腺癌细胞系(BT-20, HS-578, MDA-MB-436)和一种对照细胞系(MCF-10A, 一种乳腺上皮细胞系)中的表达, 检测到两种在所有乳腺癌细胞系中独特表达的受体, 但在对照细胞中没有表达的受体: GPCR5B (c 类孤儿受体, 1 Ct = 17.8)和 TBXA2R (血栓素 a2 受体, 1 Ct = 19.4)。

关于 GPCR5A 在乳腺癌治疗中的潜在作用, 目前研究还处于早期阶段, 针对乳腺癌的靶向治疗主要集中在 HER2、ER 和 PR 等分子标志物上[32]。一些研究表明, GPCR5A 在乳腺癌中的表达可能与癌症的发展和预后有关, 但对其具体机制和作用机制尚不清楚。因此, 尚需进行更多的研究来确定 GPCR5A 是否可以作为乳腺癌靶向治疗的候选基因。而针对 GPCR5A 的治疗策略还需要更深入的了解和验证。

5. 结语

尽管 GPCR5A 主要在正常肺组织中表达, 但在各种人类癌症中也观察到了 GPCR5A 表达的失调, 目前已发现 GPCR5A 在肺癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中表达异常[33] [34], 关于 GPCR5A 在乳腺癌中的确切作用机制还存在一定的不确定性, 但已有一些研究提出了一些可能的作用途径, 包括细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及信号通路调控等, 总的来说, GPCR5A 在乳腺癌中的作用机制涉及多个方面, 需要进一步的研究来深入探究其具体的作用机制和调控网络。

关于 GPCR5A 在乳腺癌早期诊断中的作用, 目前的研究还相对有限, 有研究指出, 在乳腺癌发展的早期阶段, GPCR5A 的表达水平可能发生变化, 这可能与肿瘤的发生和发展有关, 表明它可能具有一定的潜力[12]。因此, 检测 GPCR5A 的表达水平可能有助于乳腺癌的早期诊断。然而, 目前尚未有关于 GPCR5A 作为乳腺癌早期诊断标志物的广泛临床应用, 在使用 GPCR5A 作为早期诊断标志物之前, 需要进一步的研究来验证其准确性、灵敏度和特异性, 并且需要进行大规模的临床试验来验证其临床应用的可行性和有效性。期待早日探索出 GPCR5A 基因在乳腺癌发病中特有的分子遗传学机制和防治新策略, 并为乳腺癌基因突变的化学治疗提供新的治疗方案。

参考文献

- [1] Zheng, R.S., Chen, R., Han, B.F., Wang, S.M., Li, L., Sun, K.X., Zeng, H.M., Wei, W.W. and He, J. (2024) [Cancer Incidence and Mortality in China, 2022]. *Chinese Journal of Oncology*, **46**, 221-231.
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 周彤, 张婧莹, 游伟程, 潘凯枫, 李文庆. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [3] 张雅聪, 吕章艳, 宋方方, 等. 全球及我国乳腺癌发病和死亡变化趋势[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 14-20.
- [4] 专家提醒: 1 期乳腺癌 5 年生存率超过 95%[J]. 中国社区医师(医学专业半月刊), 2008(21): 16.
- [5] 付饶. 超微血管显像在乳腺癌早期诊断、病情判断及疗效评估中的价值[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(9): 109-112.
- [6] 黎立喜, 温霆宇, 管秀雯, 等. 早发性乳腺癌的遗传易感基因及临床特征[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(4): 206-209.
- [7] 程学远, 高雪原, 陈洁清, 等. 北海地区遗传性乳腺癌和健康遗传高危人群 BRCA1 和 BRCA2 基因突变研究[J]. 吉林医学, 2024, 45(3): 528-531.
- [8] 王婕, 蒋倩. p53、Ki67、CK5/6、AR 在三阴性乳腺癌组织中表达情况及意义[J]. 黑龙江医药, 2024, 37(1): 206-208.
- [9] 方新颜, 顾颖慧, 施艳琳. 乳腺癌组织中 FMNL3、PTEN 的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中外医学研究, 2023, 21(9): 118-122.
- [10] 周阳, 吕珊珊, 马晓周, 等. G 蛋白偶联受体 C 家族 5A 的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(9): 1499-1502.
- [11] Jiang, X., Xu, X., Wu, M., Guan, Z., Su, X., Chen, S., et al. (2018) GPRC5A: An Emerging Biomarker in Human Cancer. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 1823726. <https://doi.org/10.1155/2018/1823726>
- [12] Dai, L., Jin, X. and Liu, Z. (2021) Prognostic and Clinicopathological Significance of GPRC5A in Various Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **16**, e0249040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249040>
- [13] Iglesias González, P.A., Valdivieso, Á.G. and Santa-Coloma, T.A. (2023) The G Protein-Coupled Receptor Gprc5a—A Phorbol Ester and Retinoic Acid-Induced Orphan Receptor with Roles in Cancer, Inflammation, and Immunity. *Biochemistry and Cell Biology*, **101**, 465-480. <https://doi.org/10.1139/bcb-2022-0352>
- [14] Fang, W., Yu, X., Deng, J., Yu, B., Xiong, J. and Ma, M. (2023) Upregulated GPRC5A Disrupting the Hippo Pathway Promotes the Proliferation and Migration of Pancreatic Cancer Cells via the cAMP-CREB Axis. *Discover Oncology*, **14**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00626-1>
- [15] 元建华, 张曙波, 李建旺, 等. GPRC5A、SOCS3 和 STAT3 在结直肠癌组织中的表达及相关性分析[J]. 中国癌症防治杂志, 2019, 11(6): 518-522.
- [16] Yang, L., Ma, T. and Zhang, J. (2016) GPRC5A Exerts Its Tumor-Suppressive Effects in Breast Cancer Cells by Inhibiting EGFR and Its Downstream Pathway. *Oncology Reports*, **36**, 2983-2990. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5062>
- [17] Wang, T., Jing, B., Xu, D., Liao, Y., Song, H., Sun, B., et al. (2020) PTGES/PGE₂ Signaling Links Immunosuppression and Lung Metastasis in *Gprc5a*-Knockout Mouse Model. *Oncogene*, **39**, 3179-3194. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1207-6>
- [18] Guo, W., Hu, M., Wu, J., Zhou, A., Liao, Y., Song, H., et al. (2019) Gprc5a Depletion Enhances the Risk of Smoking-Induced Lung Tumorigenesis and Mortality. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **114**, Article ID: 108791. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108791>
- [19] 李星枝, 王舰梅, 肖秀丽, 等. GATA-3 和 EGFR 在乳腺癌中表达的相关性及其与分子亚型、临床病理资料的关系[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(4): 414-418.
- [20] 黄华奇, 闻剑波, 江明君, 等. GPRC5A 抑制肺癌细胞 A549 增殖和迁移及与 EGFR 的相关性研究[J]. 浙江医学, 2018, 40(24): 2667-2670.
- [21] Liu, Y., Bai, Z., Chai, D., Gao, Y., Li, T., Ma, Y., et al. (2022) DNA Methyltransferase 1 Inhibits MicroRNA-497 and Elevates GPRC5A Expression to Promote Chemotherapy Resistance and Metastasis in Breast Cancer. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02466-5>
- [22] Liu, H., Song, Y., Qiu, H., Liu, Y., Luo, K., Yi, Y., et al. (2019) Downregulation of FOXO3a by DNMT1 Promotes Breast Cancer Stem Cell Properties and Tumorigenesis. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 966-983. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0389-3>
- [23] Tao, S., Li, H., Ma, X., Lian, B., He, J., Gao, Y., et al. (2020) Methylation-mediated Silencing of MicroRNA-497 Promotes Breast Cancer Progression through Up-Regulation of Mucin1. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 552099.

- <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.552099>
- [24] Yang, L., Zhao, S., Zhu, T. and Zhang, J. (2021) GPRC5A Is a Negative Regulator of the Pro-Survival PI3K/Akt Signaling Pathway in Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 624493. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.624493>
 - [25] 王雅娟, 王媛, 任新瑜. 三阴性乳腺癌患者 CD117、DOG1 表达水平与临床病理特征及预后的相关性[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(3): 616-623.
 - [26] 研究揭示 SF3A2 可作为三阴性乳腺癌的潜在治疗新靶点[J]. 海南医学, 2024, 35(8): 1217-1218.
 - [27] Verret, B., Cortes, J., Bachelot, T., Andre, F. and Arnedos, M. (2019) Efficacy of PI3K Inhibitors in Advanced Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **30**, x12-x20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz381>
 - [28] 沈云燕, 邱琦. 达沙替尼基于 PI3K/AKT 信号通路调节乳腺癌细胞生物学行为[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(7): 1194-1199.
 - [29] 张智颖, 孙军峰, 师乾凯, 等. Rho GTP 酶和肌动蛋白细胞骨架对新城疫病毒在细胞间传播的影响[J/OL]. 中国兽医科学: 1-9. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=m22VhQxdXyc1AjK-C9M8AP6_Gxi5mCIK_UAR8E7hdSXwiwCg3ttah8HMsqshSy5D432HzCuZB4sSboJUdaIE64S0Ojs9FrmFc9MmawVX5Xt448H1BoD3NUJBo7F7fVV4MQL0HLgEo=&uniplatform=NZKPT&flag=copy, 2024-05-06.
 - [30] Richter, L., Oberländer, V. and Schmidt, G. (2020) RhoA/C Inhibits Proliferation by Inducing the Synthesis of GPRC5A. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 12532. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69481-2>
 - [31] 关晓英. ARHGAP11A 通过 TPM1 调控肌动蛋白微丝形成促进胃癌迁移和侵袭的机制研究[D]: [博士学位论文]. 兰州大学, 2024.
 - [32] Klaschik, K., Hauke, J., Neidhardt, G., Tränkle, C., Surowy, H.M., Heilmann-Heimbach, S., *et al.* (2019) The GPRC5A Frameshift Variant c.183del Is Not Associated with Increased Breast Cancer Risk in BRCA1 Mutation Carriers. *International Journal of Cancer*, **144**, 1761-1763. <https://doi.org/10.1002/ijc.32016>
 - [33] 苟佳佳, 李靖柯, 李硕. G 蛋白偶联受体及其靶向药物研究[J]. 中国药房, 2018, 29(19): 2728-2732.
 - [34] 杨文青, 王静, 王丽, 等. HER2 阳性乳腺癌患者行帕妥珠单抗靶向治疗过程中应用预见性护理的效果[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(2): 358-361.