

[文章编号] 1007-0893(2023)17-0006-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.17.002

## 二氢硫酰胺-S-琥珀酰转移酶在 HER2 阳性乳腺癌中的功能初探

凌思惠<sup>1</sup> 彭志强<sup>2</sup> 佟建蒙<sup>3</sup> 谭雅文<sup>3</sup> 谢萍<sup>1\*</sup>

(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 国家蛋白质科学中心, 北京 102206; 3. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035)

**[摘要]** 目的: 分析人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性乳腺癌患者中二氢硫酰胺-S-琥珀酰转移酶 (DLST) 的表达水平, 评估其对患者生存预后的影响, 同时探讨 DLST 在 HER2 阳性乳腺癌发生发展中的潜在机制。方法: (1) 使用 CancerSEA 数据库进行筛选, 分析乳腺癌中 DLST 表达的特异性, 再通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库研究 DLST 对不同分型乳腺癌患者预后的影响。(2) 采用 CancerSEA 数据库探索和验证 DLST 相关的信号通路。通过免疫沉淀、GST-pull down 实验确定在 HER2 阳性乳腺癌中与 DLST 相互作用的蛋白。(3) 利用 TIMER 2.0 数据库对 DLST 与免疫细胞浸润的相关性进行分析。结果: DLST 在乳腺癌患者中表达升高, DLST 表达越高, HER2 阳性乳腺癌患者的预后就会越差并且其生存期也会越短; DLST 抑制 HER2 阳性乳腺癌细胞的凋亡; DLST 在 HER2 阳性乳腺癌的 M2 巨噬细胞中升高。Neddylation 修饰后的 PTEN 蛋白与 DLST 存在相互作用。结论: DLST 在 HER2 阳性乳腺癌患者中高表达, 与其恶性进程呈正相关, 且不利于 HER2 阳性乳腺癌患者的总体生存预后, 初步的机制研究认为 DLST 与 Neddylation 修饰后的 PTEN 蛋白具有相互作用。除此之外, DLST 会抑制肿瘤细胞凋亡, 并且促进 M2 型巨噬细胞的浸润。因此, DLST 可能成为 HER2 阳性乳腺癌患者的一种潜在治疗靶标和预后指标。

**[关键词]** 人类表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌; 二氢硫酰胺-S-琥珀酰转移酶; 细胞凋亡; 免疫浸润

**[中图分类号]** R 737.9; R 363 **[文献标识码]** A

### Preliminary Study on the Function of Dihydroliipoamide-S-Succinyltransferase in HER2-Positive Breast Cancer

LING Sihui<sup>1</sup>, PENG Zhiqiang<sup>2</sup>, TONG Jianmeng<sup>3</sup>, TAN Yawen<sup>3</sup>, XIE Ping<sup>1\*</sup>

(1. Capital Medical University, Beijing 100069; 2. National Center for Protein Sciences, Beijing 102206; 3. Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035)

**[Abstract]** Objective To study the expression of dihydroliipoamide-S-succinyltransferase (DLST) in human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-positive breast cancer patients and its impact on survival prognosis, as well as to clarify its possible involvement in the occurrence and development of HER2-positive breast cancer. Methods (1) Firstly, the CancerSEA database was used to screen for abnormal expression of DLST in various types of cancer, and then the Kaplan-Meier Plotter database was used to analyze the impact of DLST on the prognosis of various types breast cancer patients. (2) The CancerSEA database was used to explore and verify DLST-related signaling pathways. The interaction between DLST and proteins in breast cancer was studied through immunoprecipitation and GST-pull-down experiments. (3) The association between DLST and immune cell infiltration was analyzed using the TIMER 2.0 database. Results DLST was expressed at higher levels in HER2-positive subtype breast cancer patients, and the higher the expression level, the poorer the prognosis and the shorter the survival period of HER2-positive breast cancer patients. In invasive breast cancer, DLST was significantly negatively correlated with the apoptosis pathway. DLST was elevated in M2 macrophages in HER2-positive breast cancer. Neddylation-modified PTEN protein interacted with DLST. Conclusion DLST is highly expressed in breast cancer patient samples, and is positively correlated with the malignant progression of HER2-positive breast cancer, and is not conducive to the overall survival of HER2-positive breast cancer patients. Preliminary mechanism research suggests that DLST interacts with neddylation-modified PTEN protein, and inhibits tumor cell apoptosis and promotes M2 macrophage infiltration. Therefore, this study believes that DLST can be a potential therapeutic target and prognostic marker for

[收稿日期] 2023 - 07 - 20

[基金项目] 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目 (82122052)

[作者简介] 凌思惠, 女, 医学硕士, 主要研究方向是蛋白质翻译后修饰。

[\*通信作者] 谢萍 (E-mail: xieping@ccmu.edu.cn; Tel: 010-83950275)

clinical HER2-positive breast cancer patients.

**[Keywords]** Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer; Dihydrolipoamide-S-succinyltransferase; Apoptosis; Immune infiltration

乳腺癌是女性中发病率最高的肿瘤,呈高发病率和快速增长的趋势<sup>[1]</sup>。目前应用的靶向治疗都存在难以避免的耐药性问题,所以需要提出新的肿瘤靶标用于后续的新药研发。二氢硫酰胺-S-琥珀酰转移酶(dihydrolipoamide-S-succinyltransferase, DLST)是 $\alpha$ 酮戊二酸脱氢酶的一个关键的亚基。 $\alpha$ 酮戊二酸脱氢酶通过催化 $\alpha$ 酮戊二酸转化为琥珀酰辅酶A,参与三羧酸循环的代谢过程<sup>[2]</sup>。相关研究显示高表达DLST的三阴性乳腺癌患者生存率较差,降低DLST表达可以减轻三阴性乳腺癌细胞的侵袭能力<sup>[3]</sup>。然而,DLST在其他亚型乳腺癌中的功能尚不明确。Neddylation修饰是一种蛋白质翻译后修饰,并在肿瘤中呈现过度激活状态,本课题组的前期研究发现抑癌蛋白PTEN发生Neddylation修饰,并促进乳腺癌的发生发展<sup>[4]</sup>。本研究发现,DLST与发生Neddylation修饰的PTEN蛋白之间存在相互作用,并抑制肿瘤细胞的凋亡和促进M2型巨噬细胞分化。因此,本文作者初步认为DLST可以作为一个潜在的肿瘤标志物,对评估人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌患者的生存预后具有一定的临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株

本研究所使用的细胞株是人乳腺癌细胞MCF-7和人胚肾细胞系HEK293T,两种细胞都是从普诺赛生命科技有限公司购买。

### 1.2 主要试剂

Neddylation抑制剂MLN4924购自MCE公司;细胞培养所用的达尔伯克改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM)购买自Gibco公司,胎牛血清购自VivaCell公司。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 复苏细胞** 从液氮罐将冻存细胞取出,用37℃温水解冻细胞,迅速摇晃细胞冻存管,待无块状细胞团之后,以转速800 r·min<sup>-1</sup>、离心半径10 cm离心5 min,在超净台内弃上清,用1 mL的10%胎牛血清的DMEM培养基重悬细胞沉淀,在T25细胞培养瓶中加入适量的培养基,将细胞重悬液移入,混匀。将T25细胞培养瓶放入37℃恒温培养箱。

**1.3.2 传代培养** 弃去细胞培养瓶中的培养基,使用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)漂洗两次,加入浓度0.25%的胰酶进行消化,待消化结束用DMEM

(10%胎牛血清)培养基终止消化进程,不同细胞的消化时间不同,使用移液器反复轻柔吹打细胞,制备单细胞悬液,并移入15 mL离心管中,以转速800 r·min<sup>-1</sup>、离心半径10 cm离心5 min后弃上清留细胞沉淀,使用DMEM重悬后按1:2或1:3的比例进行传代培养。

**1.3.3 细胞冻存** 胰酶消化培养瓶/皿中的细胞,DMEM完全培养基终止消化后,以转速800 r·min<sup>-1</sup>、离心半径10 cm离心5 min,弃上清,用细胞冻存液重悬细胞沉淀,每瓶T25细胞冻存为3支放入冻存盒,置于-80℃进行冻存,6 h后放入液氮罐中长期冻存。

**1.3.4 细胞转染** 当细胞的密度为60%~70%时,将Flag-DLST和转染试剂以1:2的比例分别加入适量DMEM中,静置5 min后混合,继续静置30 min,加入细胞中,36~48 h后检测转染效率。

**1.3.5 免疫沉淀** PTEN的Neddylation修饰发生在倒数第2位,即第402位的赖氨酸残基上,为模拟PTEN蛋白持续发生Neddylation修饰的过程,本课题组构建了将Nedd8结合到PTEN C末端的融合蛋白来模拟PTEN持续共价结合Nedd8蛋白。细胞转染36~48 h后进行收集,加入适量EBC裂解液[含1 mmol·L<sup>-1</sup>的蛋白酶抑制剂,1 mmol·L<sup>-1</sup>的Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>,1 mmol·L<sup>-1</sup>的二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)],冰浴5 min后超声至溶液变得清亮,在4℃离心机以转速12 000 r·min<sup>-1</sup>、离心半径10 cm离心15 min,取适量上清液免疫沉淀,加入对应抗体,在4℃混悬仪上混匀5 h以上,再加入适量Protein A/G,4℃混悬仪上混匀8 h以上。免疫沉淀后的样品放入4℃离心机中以转速3000 r·min<sup>-1</sup>、离心半径10 cm离心5 min,弃上清,加入EBC裂解液重悬,在4℃混悬仪上混匀10 min,重复3次后,在沉淀中加入适量EBC裂解液以及等量的上样缓冲液,100℃煮15 min,开展免疫印迹(western-blot)实验检测蛋白之间的相互作用。

**1.3.6 GST-Pull down** 构建GST标签DLST表达载体并进行蛋白质的诱导表达,结合GST柱子后,加入Flag标签PTEN-Nedd8融合蛋白,4℃结合过夜,次日用预冷的洗脱液洗涤3次,加入上样缓冲液,100℃煮10 min。

**1.3.7 流式细胞术测细胞凋亡** 收集细胞,按照要求制备成合适细胞数量的单细胞悬液。以转速1000 r·min<sup>-1</sup>、离心半径10 cm离心5 min,留沉淀加入含有Annexin V-FITC结合液和Annexin V-FITC的混合液,轻轻重悬细胞,而后加碘化丙啶染色液混匀。室温避光孵育10~20 min,冰浴,流式细胞仪检测。

#### 1.4 软件分析和统计

1.4.1 CancerSEA database 分析 利用 CancerSEA database (<http://bioacc.hrbmu.edu.cn/CancerSEA/>) 检索不同类型肿瘤患者中 DLST 基因的表达情况, 设置检索的条件为 Gene: DLST。

1.4.2 Kaplan–Meier Plotter 生存分析 Kaplan–Meier Plotter 数据库在线分析, 将检索条件设置成 DLST, 便可以得到乳腺癌患者差异表达 DLST 的生存曲线。

1.4.3 免疫浸润分析 在 TIMER 2.0 数据库 (<http://timer.cistrome.org/>) 分析 DLST 的表达水平和 TCGA 样本中免疫细胞浸润水平的相关性。

#### 1.5 统计学分析

使用 GraphPad 5 处理实验结果并绘图,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 DLST 与 HER2 阳性乳腺癌患者的不良预后相关 经 CancerSEA database 检索, 发现相比于其他类型的肿瘤, DLST 在乳腺癌中表达明显升高 (见插页 2 图 1a)。本文作者进行 Kaplan–Meier Plotter 数据库的在线分析后, 观察到在雌激素受体阳性 (estrogen receptor positive, ER +) 乳腺癌患者中 DLST 高表达患者的生存期较低表达患者的生存期缩短 (ER + 乳腺癌:  $HR = 0.71$ ,  $P = 0.012$ ) (见插页 2 图 1b)。而在基底样乳腺癌患者中, DLST 高表达患者的生存期和低表达患者的生存期并无明显的差异 (基底样乳腺癌:  $HR = 0.78$ ,  $P = 0.21$ ) (见插页 2 图 1c)。在 HER2 阳性乳腺癌患者中, 高表达 DLST 的患者生存期较低表达患者显著缩短 ( $HR = 1.66$ ,  $P = 0.0098$ ) (见插页 2 图 1d), 这种差异较 ER + 乳腺癌患者更加显著。本文作者通过 GEO 数据库 (GSE198239) 检索分析发现 MUC1 CD + (MUC1 胞内结构域, CD: cytoplasmic domain) /HER2 阳性自发乳腺癌小鼠中, DLST 的表达水平显著高于对照组 (见插页 2 图 1e)。

2.2 Neddylaton 修饰后的 PTEN 和 DLST 具有相互作用

本文作者进行免疫共沉淀实验发现 DLST 可以与 C 末端融合了 Nedd8 蛋白的 PTEN 发生相互作用, 而并不与单独的 PTEN 蛋白结合, 说明 DLST 可能结合 Neddylaton 修饰的 PTEN (见插页 2 图 2a)。后续本课题组开展了 GST pull down 实验, 结果显示 GST–DLST 能够结合 PTEN–Nedd8 融合蛋白 (见插页 2 图 2b)。此外, 本课题组又使用了 Neddylaton 修饰抑制剂 MLN4924 来观察阻断 Neddylaton 修饰是否影响二者相互作用, 免疫沉淀实验结果显示加入 MLN4924 后, PTEN 的 Neddylaton 修饰作用明显减弱, DLST 与 PTEN–Nedd8

融合蛋白的相互作用也明显减弱 (见插页 2 图 2c)。

#### 2.3 DLST 显著抑制乳腺癌细胞的凋亡

本课题组需要明确 DLST 对乳腺癌细胞恶性表型的作用, 通过 CancerSEA database 分析, 发现 DLST 的表达与乳腺癌中的细胞凋亡通路显著相关, DLST 表达越低, 细胞凋亡的水平越高, 提示 DLST 可能会抑制乳腺癌细胞的凋亡 (见插页 3 图 3a ~ c)。本课题组又使用流式细胞术验证上述结果, 发现与数据库的结果一致, 当 DLST 过表达时, 乳腺癌细胞的凋亡率明显降低。当加入 MLN4924 后, 即使过表达了 DLST, 细胞凋亡率明显上升 (见插页 3 图 3d), 提示 DLST 抑制肿瘤细胞发生凋亡可能依赖于 Neddylaton 修饰。

2.4 HER2 阳性乳腺癌的 M2 型巨噬细胞中 DLST 表达水平升高

本课题组使用 TIMER 2.0 数据库对 DLST 与不同类型乳腺癌中免疫细胞浸润联系进行在线分析, 发现 DLST 表达情况与所有类型乳腺癌中的巨噬细胞浸润均呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 并且与 HER2 阳性乳腺癌的相关性最强 (见插页 3 图 4a、b)。而后探讨在 HER2 阳性乳腺癌中 DLST 表达相关的巨噬细胞浸润的类型, 结果显示 HER2 阳性乳腺癌中 M2 型巨噬细胞中 DLST 表达丰度最高 (见插页 3 图 4c)。本课题组分析发现 DLST 的表达只与 HER2 阳性乳腺癌的 M2 巨噬细胞浸润呈现正相关 ( $P < 0.05$ ), 而与其他类型的 M2 型巨噬细胞浸润并不相关 (见插页 3 图 4d、e)。以上结果说明, 只有在 HER2 阳性乳腺癌的 M2 型巨噬细胞中, DLST 的表达显著升高。最后, 使用 TIMER 2.0 数据库分析发现, HER2 阳性乳腺癌患者 M2 型巨噬细胞中高表达 DLST 时, 患者的累计生存时间显著缩短, 而低表达 DLST 患者的累计生存时间明显较长 (见插页 3 图 4f)。

## 3 讨 论

最新发布的全局癌症统计报告显示, 在女性群体中, 乳腺癌的患病率排名第一, 病死率排名第二, 在 1975–2019 年间每 10 万女性中的患病比例也是最高的<sup>[5]</sup>。由于临床上进行了乳腺癌的普筛和精准分子分型, 目前患者的存活率显著提高, 但是由于其高发率, 依旧存在非常多的患者由于复发转移和耐药而导致死亡, 乳腺癌的死亡率仅次于肺癌。激素受体 (hormone receptor, HR) 和 HER2 的表达水平对于选择乳腺癌的治疗方法以及预后治疗非常重要。基于此, 乳腺癌可以分成四种亚型, 分别是: 管腔 A、管腔 B、HER2 阳性以及三阴性乳腺癌<sup>[6]</sup>。其中, HER2 阳性乳腺癌所占的比例大约是 20% 左右。HER2 阳性乳腺癌通常属于侵袭性乳腺癌, 它的生长速度较快, 并且有较高的转移和复发的风险, 具体表现为 HR



的表达水平低, 而 HER2 表达水平较高<sup>[7]</sup>。HER2 是一种受体酪氨酸激酶, 定位在细胞膜上并且可以和多种配体进行相互作用。研究表明, HER2 过度表达导致肿瘤细胞过度增殖、抑制凋亡、增强迁移能力以及分化的失调, 进一步促进了乳腺癌的恶性演变<sup>[8]</sup>。乳腺癌患者中 HER2 的过度表达已经被广泛认可与不良的预后以及复发的高风险相关, 例如肿瘤的无进展生存期以及总生存期缩短。相比于传统的使用手术、放化疗治疗 HER2 阳性乳腺癌的方案, 针对 HER2 的靶向治疗在临床上已经取得了显著疗效, 为 HER2 阳性乳腺癌患者带来了新的希望。

目前 HER2 阳性乳腺癌患者一线方案是紫杉醇、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的联合。其中曲妥珠单抗, 又称为赫赛汀, 它是首个被批准用于治疗 HER2 阳性乳腺癌的人源化单克隆抗体。曲妥珠单抗能够特异性结合 HER2 受体的外域, 阻断 HER2 受体的活性, 并干扰 HER2 受体与其他相关信号通路蛋白的结合。曲妥珠单抗还能够诱导抗体依赖性细胞毒性, 直接杀伤 HER2 阳性乳腺癌细胞<sup>[9-11]</sup>。曲妥珠单抗可以有效提高早期乳腺癌治疗的成功率, 延长乳腺癌患者的生存期以及减少肿瘤复发的风险。HER2 阳性乳腺癌的二线治疗物是 T-DM1, 它是一种结合了曲妥珠单抗和化疗药物乙甲氧基达沙酶素 (emtansine, DM1) 的复合物, 曲妥珠单抗成分可以靶向 HER2 蛋白, 将细胞毒剂 DM1 直接传递到癌细胞中, 从而杀死癌细胞, 这样可以减少传统化疗药物的副作用。三线方案是靶向激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) (如替加替尼和拉帕替尼) 联合化疗 (多西他赛或卡铂), 主要用于治疗 HER2 阳性乳腺癌的转移和复发。常用的 TKIs 有拉普替尼 (lapatinib) 和尼拉帕尼 (neratinib), 其中拉普替尼是一种双重的 HER2 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂, 通过抑制两者的酪氨酸激酶活性, 阻断信号传导, 从而抑制肿瘤生长<sup>[12]</sup>。由于上述的治疗方案对一些 HER2 阳性乳腺癌患者产生耐药性, 疗效不佳, 所以目前有许多新辅助化疗应用于 HER2 阳性乳腺癌的治疗。虽然多种药物联合治疗会使治疗效果显著提升, 但是无法避免的问题是治疗所诱导的不良反应以及患者对靶向治疗产生的耐药性。因此目前依旧需要深入了解 HER2 的分子机制, 并开发出更加精准的治疗方法, 才能最大限度地改善 HER2 阳性乳腺癌患者的预后和生存质量。

DLST 具有催化  $\alpha$  酮戊酸和辅酶 A 反应形成乙酰辅酶 A 的能力, 同时也能将丙酮酸的羧基断裂, 导致丙酮酸分子分解, 产生  $\text{CO}_2$  和乙酰辅酶 A, 这个过程的功能异常可能会导致能量代谢紊乱以及细胞增殖异常<sup>[13]</sup>。所以 DLST 在体内能量转化方面发挥重要作用, 它在细胞内能够促进腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP)

和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 产生。DLST 已被证明与多种疾病的发生发展有关, 它可介导 MYC 驱动的白血病的发生<sup>[14]</sup>。近年来研究发现, DLST 与多种肿瘤的发生和发展以及生存预后密切相关, DLST 表达升高预示着神经母细胞瘤患者的生存率和疾病侵袭性较差<sup>[15]</sup>。

本研究使用 CancerSEA database、GEO 等多种数据库分析得到 DLST 基因在不同类型乳腺癌中的表达情况, 重点关注于它对 HER2 阳性乳腺癌免疫浸润以及预后相关性, 随后又使用多种实验技术验证 DLST 与 Neddylation 修饰的 PTEN 相互作用, 以及发现 DLST 显著抑制乳腺癌细胞的凋亡。结果显示, DLST 的表达在 HER2 阳性乳腺癌中明显上调。Kaplan-Meier Plotter 分析发现在 HER2 阳性乳腺癌患者中高表达 DLST 与不良预后有关, 导致患者的生存期显著缩短。通过免疫沉淀、GST-pull down 等实验证明了 DLST 与 Neddylation 修饰的 PTEN 蛋白发生相互作用。接下来, 通过 CancerSEA database 分析和凋亡实验发现, DLST 显著抑制乳腺癌细胞的凋亡。最后通过 TIMER 2.0 数据库的分析发现, DLST 在 HER2 阳性乳腺癌的 M2 巨噬细胞中表达显著上调, 表明 DLST 与 M2 巨噬细胞的浸润密切相关, 这就意味着 DLST 可能在 HER2 阳性乳腺癌的发生和转移中起到重要作用。

综合以上研究结果, 本文作者认为 DLST 是 HER2 阳性乳腺癌中潜在的诊治靶点, 以期寻找新的抗癌药物或疗法。后续可以深入研究 DLST 的功能以及相关的调控机制, 有望揭示其在 HER2 阳性乳腺癌的发生发展中的具体作用机制。此外, 希望通过进一步的研究, 可以为 HER2 阳性乳腺癌的早期诊断和精准治疗提供有力的依据, 并为患者的生存预后带来新的进展。除此之外, 还希望能够为 HER2 阳性乳腺癌患者提供更加有效、个体化的治疗方案。

#### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] YAN Z, BAOLU Z. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease [J]. *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*, 2013, 2013 (6): 316523.
- [3] SHEN N, KORM S, KARANTANOS T, et al. DLST-dependence dictates metabolic heterogeneity in TCA-cycle usage among triple-negative breast cancer [J]. *Commun Biol*, 2021, 4 (1): 1289.
- [4] XIE P, PENG Z Q, CHEN Y J, et al. Neddylation of PTEN regulates its nuclear import and promotes tumor development

- [J]. *Cell Res*, 2021, 31 (3): 291-311.
- [5] Siegel R L, Miller K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73 (1): 17-48.
- [6] PARKER J S, MULLINS M, CHEANG M C, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (8): 1160-1167.
- [7] RAM S, KIM D, OBER R J, et al. The level of HER2 expression is a predictor of antibody-HER2 trafficking behavior in cancer cells [J]. *mAbs*, 2014, 6 (5): 1211-1219.
- [8] DITTRICH A, GAUTREY H, BROWELL D, et al. The HER2 signaling network in breast cancer-like a spider in its web [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2014, 19 (3/4): 253-270.
- [9] SWAIN S M, KIM S B, CORTÉS J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (6): 461-471.
- [10] DIÉRAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (6): 732-742.
- [11] BASELGA J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21: vii36-vii40.
- [12] CRONIN K A, HARLAN L C, DODD K W, et al. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US [J]. *Cancer Invest*, 2010, 28 (9): 963-968.
- [13] GARRETT R H, GRISHAM C M. *Biochemistry* [M]. 6th ed. Cengage Learning; 2017.
- [14] ANDERSON N M, LI D, PENG H L, et al. The TCA cycle transferase DLST is important for MYC-mediated leukemogenesis [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (6): 1365-1374.
- [15] ANDERSON N M, QIN X D, FINAN J M, et al. Metabolic Enzyme DLST Promotes Tumor Aggression and Reveals a Vulnerability to OXPHOS Inhibition in High-Risk Neuroblastoma [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (17): 4417-4430.

[文章编号] 1007-0893(2023)17-0010-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.17.003

## 棕榈酸帕利哌酮注射液治疗社区精神分裂症患者的临床效果

张传福 黄海锋\*

(中山市第三人民医院, 广东 中山 528400)

**[摘要]** 目的: 分析应用棕榈酸帕利哌酮注射液治疗社区精神分裂症患者的疗效、安全性及对其社会功能的影响。方法: 选取 2021 年 3 月至 2022 年 6 月中山市第三人民医院收治的生活在社区且纳入管理的 80 例精神分裂症患者, 应用棕榈酸帕利哌酮注射液治疗, 在入组时、入组后第 8 周、入组后 0.5 年、入组后 1 年进行简明精神病评定量表 (BPRS)、修改版外显攻击行为量表 (MOAS)、个人和社会功能量表 (PSP)、临床总体印象-严重程度量表 (CGI-S)、治疗伴发症状量表 (TESS) 等量表评估。结果: 相较于入组时, 入组后第 8 周、入组后 0.5 年、入组后 1 年患者 BPRS、MOAS 各维度评分均降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。相较于入组时, 入组后第 8 周、入组后 0.5 年、入组后 1 年患者 PSP 评分均升高, CGI-S 评分均降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。患者入组后 0.5 年、1 年的 TESS 评分低于入组时, 入组后 1 年的 TESS 评分低于入组后第 8 周, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 应用棕榈酸帕利哌酮注射液治疗社区精神分裂症患者的疗效确切, 能减轻症状、攻击行为、疾病严重程度, 且安全性较高, 还能提升患者社会功能。

**[关键词]** 精神分裂症; 社区医疗; 棕榈酸帕利哌酮

**[中图分类号]** R 971<sup>+</sup>.41 **[文献标识码]** B

**[收稿日期]** 2023 - 07 - 08

**[基金项目]** 中山市医学科研项目 (2021J294)

**[作者简介]** 张传福, 男, 主治医师, 主要研究方向是精神病学。

**[\*通信作者]** 黄海锋 (E-mail: 413310230@qq.com)