

合成利尿钠肽在心力衰竭治疗中的研究进展

冉倩 张翠 杨波

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

【摘要】近年来在心力衰竭治疗方面取得了明显进展,但死亡率仍然很高。传统疗法通常不足以完全覆盖心力衰竭的心脏结构、功能、神经体液和肾脏机制之间的复杂相互作用。然而,利尿钠肽系统提供了一种独特的多效性策略,可满足心力衰竭治疗中的这一需求。外源性给予 A 型(卡必利肽)和 B 型(奈西利肽)利尿钠肽具有许多优点,但伴随着局限性。另外,通过合成修饰利尿钠肽产生的“合成利尿钠肽”有可能增加治疗效益。现介绍以利尿钠肽为基础的心力衰竭治疗方法的进展,包括新型嵌合型利尿钠肽 CD-NP、CRRL269 和利尿钠肽突变体 mANP 的设计、原理和初步研究。

【关键词】心力衰竭;利尿钠肽;CD-NP;CRRL269;mANP

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.006

Designer Natriuretic Peptide in Treatment of Heart Failure

RAN Qian, ZHANG Cui, YANG Bo

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Recently, although great developments have been achieved in the treatment of heart failure, the mortality remains high. The networks of heart structure, function, neurohumoral and renal mechanisms are complicated that traditional therapeutic strategies are not able to completely cover. However, the natriuretic peptide system provides a unique pleiotropic strategy which are likely to meet this need in heart failure therapy. Exogenous administration of A-type (carperitide) and B-type (nesiritide) natriuretic peptides have many advantages, however, accompanied by limitations. In addition, designer natriuretic peptide, which is created by synthetic modification of natriuretic peptide, may increase the therapeutic efficacy. This review illustrates the progress of natriuretic peptide-based therapy for heart failure, including the design, rationale and preliminary research of novel chimeric natriuretic peptide CD-NP, CRRL269 and mutant natriuretic peptide mANP.

【Key words】 Heart failure; Natriuretic peptide; CD-NP; CRRL269; mANP

心力衰竭(心衰)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和射血功能受损,心排血量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环或体循环淤血,器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征,伴有内源性神经体液系统的激活,常合并肾功能不全^[1]。随着预期寿命的增加,心衰的发病率进一步增加。因此,必须改进心衰的治疗方法,缓解公共卫生资源的压力。

1 传统方法治疗心衰

传统的急性心衰治疗方法效果并不理想,利尿剂缓解充血的同时加剧神经体液系统的激活和肾功能不全。正性肌力药可改善心排血量和肾功能,但会导致心肌耗氧量的增加以及心律失常的发生。虽然硝酸盐、利尿剂和新型正性肌力药(如左西孟旦)可短期

缓解症状,但迄今为止,上述药物均未显示出整体的生存益处。近年来,研究人员意识到调节神经体液系统的激活是治疗心衰的关键。其一是抑制正性调节因子的功能,如使用血管紧张素转化酶抑制剂,以降低血管紧张素 II 和醛固酮的作用,从而减轻心脏负荷,改善冠状动脉供血。其二是增强负性调节因子的功能,利用利尿钠肽的血管舒张功能、利钠、利尿和对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的抑制作用来延缓心衰的进展和心肌重构。

2 天然利尿钠肽治疗心衰

利尿钠肽是一组结构相似但编码基因不同的肽,具有强大的利钠、利尿、血管舒张、抗纤维化和抗肥厚作用,并在心血管稳态中发挥关键作用。哺乳动物利

尿钠肽包括三种亚型:心房钠尿肽(ANP)、脑钠肽(BNP)和C型利尿钠肽(CNP),与位于心脏、血管和肾脏的利尿钠肽受体(NPRs)结合,以降低血压和循环容量^[2]。利尿钠肽由高度保守的17个氨基酸环、N末端和C末端(CNP除外)组成。CNP缺乏C末端氨基酸残基,这可能是其利钠、利尿功能较弱^[3]和在循环中被脑啡肽酶(neprilysin, NEP)快速降解^[4]的原因。心衰患者静脉输注利尿钠肽可改善血流动力学,但偶发严重低血压。除哺乳动物利尿钠肽外,蛇毒中利尿钠肽如树眼镜蛇属利尿钠肽(dendroaspis natriuretic peptide, DNP)也逐渐被发现,为设计新型利尿钠肽提供了可能性。NPRs包括NPR-A、NPR-B和NPR-C。NPR-A和NPR-B包含鸟苷酰环化酶结构域,将鸟苷一磷酸转化为第二信使环鸟苷酸(cGMP)。ANP和BNP主要产生于心脏,对NPR-A表达高亲和力,具有利钠、利尿和抗增殖特性^[5]。CNP主要由内皮细胞产生,优先激活NPR-B^[6],具有抗心肌细胞肥大和抗纤维化作用^[7],在心脏重构中起着重要作用。DNP是NPR-A的强效激活剂,具有类似ANP的强大生物学作用^[6]。NPR-C通常被认为是一种清除受体^[5],利尿钠肽可通过与NPR-C的结合以及NEP的酶解作用被清除^[5-6]。

尽管设计的ANP和BNP类似物已被广泛应用于治疗实验性心衰,但由于其化学合成效率低,制造成本昂贵,体内易降解等原因,其临床应用受到限制。自1995年以来,日本已批准重组ANP(卡必利肽)治疗急性心衰,重组BNP(奈西利肽)于2001年被FDA批准用于治疗急性失代偿性心衰。到目前为止,奈西利肽及卡必利肽的临床应用,由于在血压和肾功能方面的潜在不良影响以及短期死亡率的潜在增加,遇到了重大挑战^[8-9]。

越来越多的心衰患者迫切需增强心功能和保留肾功能的有效治疗策略,这就产生了嵌合型利尿钠肽的概念:天然利尿钠肽的合成修饰。其作用、特异性和稳定性均优于天然利尿钠肽。

3 合成利尿钠肽治疗心衰

3.1 CD-NP

CD-NP是由梅奥诊所开发的一种新型嵌合型利尿钠肽,将DNP的15个氨基酸C末端融合到完整的CNP结构上^[10]。CD-NP是NPR-A和NPR-B的双重激活剂^[6]。

在正常犬模型中,CD-NP降低了肺动脉楔压,并显示出剂量反应性的利钠和利尿作用^[11]。与此同时,至少在中等剂量范围内 $[(10 \sim 50) \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}]$ 平均动脉压(MAP)未显著降低,即使在高剂量

$(100 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$ 下,MAP的降低也很轻微^[11]。与奈西利肽相比,CD-NP在急性心衰治疗中更为有利,后者较少观察到低血压,且通过菊粉清除率证明肾小球滤过率(GFR)明显升高^[11]。与CNP相比,CD-NP具有明显的利钠和利尿、肾小球cGMP激活、GFR增加,以及抑制血浆醛固酮的作用^[12]。

CD-NP在慢性心衰治疗中也具有明显益处。肥大和纤维化是慢性心衰进展过程中经常涉及的关键因素^[13]。CNP可防止血管紧张素II诱导的离体心肌细胞肥大,在CNP基因缺陷小鼠中,转化生长因子- β 表达明显增多,因此CNP的心脏保护作用与肥大和纤维化途径相关^[7]。心肌营养素-1是一种促进纤维化和心肌细胞肥大的细胞因子,被认为是人心脏成纤维细胞(human cardiac fibroblasts, HCF)的强效激活剂,并在心衰状态下被激活^[14]。在心肌营养素-1诱导的心肌纤维化和肥大模型中,通过溴脱氧尿苷摄取来评估DNA合成和细胞增殖,证明CD-NP抑制HCF增殖,此外,CD-NP可通过抑制转化生长因子- β_1 来降低HCF 1型胶原的产生^[11]。在单侧肾切除术诱导的早期心肌纤维化大鼠模型中,皮下注射CD-NP两周可显著抑制单侧肾切除术大鼠的左心室纤维化和循环中醛固酮水平,同时保留收缩期和舒张期功能^[15]。因此,CD-NP具有CNP强大的抗纤维化和抗HCF增殖特性以及DNP潜在的利钠和利尿特性,且降压效果比BNP小。

对利尿钠肽进行蛋白水解实验,使用表达人NPR-A或NPR-B的细胞分别评估ANP、BNP、CNP、DNP和CD-NP的活性,结果表明与ANP、BNP和CNP相比,CD-NP半衰期分别增加了13、3和4倍^[16]。唯一一个更难降解的肽是DNP,在所有的利尿钠肽中,DNP具有最长的C末端,这可能是其对NEP酶解作用的抗性高于其他利尿钠肽的原因^[17]。

以上研究表明CD-NP在心衰治疗中具有重大潜力,但其半衰期仍较短。因此需进一步研究CD-NP的给药方式以弥补这一缺陷。目前,利尿钠肽通常通过静脉或皮下给药。然而,静脉输液必须在医院进行,皮下给药需在皮下植入泵,需在医院进行植入或取出,给患者带来不便。CD-NP的临床应用因其半衰期短,以及缺乏合适的给药途径而受到阻碍。近年来一项研究开发出聚合物膜包埋CD-NP以提供缓释CD-NP^[18],通过cGMP生成增加,证实了CD-NP的生物活性,从可降解高分子膜中释放出来的CD-NP,能抑制肥大性HCF的增殖并抑制HCF中DNA的合成。与每日输注CD-NP相比,从可降解高分子膜中持续释放对肥厚性HCF表现出更高的抑制作用^[19],表明持续

给药可能是抑制肥厚性 HCF 的必要条件,可能用于治疗心衰患者心脏重构性病变。

在稳定的心衰患者中,注射 CD-NP 在 4 h 后,患者血浆和尿液中 cGMP 水平明显增加,耐受性良好,无不良反应,血压未发生变化,在轻度肾功能不全患者中观察到 GFR 增加。CD-NP 在稳定的心衰患者中具有良好的安全性和预期的药理作用,可增强心肾功能和保护心肾结构^[20]。因此,CD-NP 已成为一种有吸引力的心衰治疗策略。

3.2 CRRL269

CRRL269 是由梅奥诊所开发的一种嵌合型利尿钠肽,由血管钠肽和 BNP 的氨基酸组合而成,是一种选择性 NPR-A 激活剂^[21]。

CRRL269 比血管钠肽更能抵抗 NEP 的降解。在正常犬中,与血管钠肽和 BNP 相比,CRRL269 具有明显的利钠和利尿作用,但未引起血压降低,同时抑制 RAAS^[21]。此外,与 BNP 相比,CRRL269 引起动脉舒张较少,促进心肌细胞生成环腺苷酸(cAMP)明显增加,CRRL269 可能通过 cGMP-PDE3-cAMP 途径部分维持血压^[21]。在急性肾衰竭犬模型中,CRRL269 具有明显的利钠和利尿,肾小球 cGMP 激活,保留 GFR,增加肾血流量,抑制血管紧张素 II,降低心脏充盈压而不降低血压的作用^[22]。此外,体外组织学和组织凋亡分析表明,CRRL269 减少了肾损伤和细胞凋亡^[22]。

因此,CRRL269 通过 NPR-A 对心肾疾病状态具有良好的保护作用,在治疗急性肾衰竭和心衰方面具有转化潜力。

3.3 mANP

ANP 是一种由 28 个氨基酸组成的多肽,由 17 个氨基酸组成的环结构通过二硫键与一个 6 氨基酸 N 末端和一个 5 氨基酸 C 末端组成。在对人类 ANP 基因序列变异的靶向扫描中,发现了一个突变,该突变产生了一个 40 个氨基酸组成的多肽,由天然 ANP 和 12 个氨基酸的 C 末端延伸组成,称这种肽突变体为 mANP,与 ANP 相比,受影响家族成员中 mANP 的循环水平高出 5~10 倍,部分原因是由于 mANP 抗 NEP 酶解能力较强^[23]。

体外研究表明 mANP 通过浓度依赖的方式增加 HCF 内 cGMP 含量^[24]。在狗体内给予大剂量 mANP ($33 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$),血浆 cGMP 激活、利钠、利尿、GFR 增加、RAAS 抑制、减轻心脏负荷和血压降低特性显著高于天然 ANP^[24]。mANP 与天然 ANP 相比,其 MAP 的降低和肾血流量的增加更为明显。因此,尽管在目前的研究中使用高剂量 mANP 能更大程度地降低 MAP,但肾功能得到了更好的增强。与其他

传统血管扩张剂相比,这一特点是独特的,传统血管扩张剂往往会减少肾脏灌注,因此 mANP 具有非常有利的特点。mANP 通过激活 cGMP 从而减弱血管紧张素 II 介导的人主动脉平滑肌细胞内 Ca^{2+} 水平升高,同时直接舒张动脉环而产生降压作用^[25]。在急性心衰背景下,收缩期高血压的患病率不断上升,因此, mANP 可降低血压,同时改善肾血流动力学,利钠和利尿,抑制 RAAS。与大剂量输注相比,低剂量 mANP 输注后 MAP 无明显下降。低剂量天然 ANP 无利钠和利尿作用,而低剂量 mANP ($2 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 具有利钠和利尿特性,同时不会改变全身血流动力学^[24]。因此,在伴有低血压和肾损害的急性心衰患者中,低剂量 mANP 可增加钠尿排泄而不影响血压。在高血压合并急性心衰模型中,与硝酸甘油相比, mANP 具有明显的利钠和利尿,增加 GFR,降低心脏负荷和抑制醛固酮的作用^[26]。

在应用 mANP 的 I 期临床试验中,在高血压患者中, mANP 具有明显的利钠和利尿,增加 GFR,增加 cGMP 含量和抑制醛固酮的作用,并具有良好的安全性及耐受性^[27]。

4 小结

利尿钠肽系统提供了一种独特的多效性策略,以应对心衰治疗的挑战。嵌合型利尿钠肽最大限度地发挥利尿钠肽的有益特性:(1)利钠和利尿,抑制 RAAS,降低心脏负荷;(2)抑制心肌纤维化,改善心脏重构;(3)增加 GFR,保护肾功能。需进一步的基础和临床科学研究,以增加研究者对人类受试者中嵌合型利尿钠肽的作用机制、安全性和耐受性的了解,并开发可接受的给药方式,将其有益作用最大程度地转化为改善心衰状态的临床结果。

参考文献

- [1] Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review [J]. *JAMA*, 2020, 324(5): 488-504.
- [2] Sridharan S, Kini RM, Richards AM. Venom natriuretic peptides guide the design of heart failure therapeutics [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104687.
- [3] Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, et al. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78(6): 1428-1435.
- [4] Hu P, Zhao XQ, Wang J, et al. Paradoxical expressions of natriuretic peptide receptor-C and neutral endopeptidase account for C-type natriuretic peptide decline during the progression of experimental obstructive nephropathy [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, 15(4): 458-465.
- [5] Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, et al. Cardiac natriuretic peptides [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 698-717.
- [6] Ichiki T, Dzhyashvili N, Burnett JC Jr. Natriuretic peptide based therapeutics for heart failure: cenderitide: a novel first-in-class designer natriuretic peptide [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 281: 166-171.
- [7] Moyes AJ, Chu SM, Aubdool AA, et al. C-type natriuretic peptide co-ordinates

- cardiac structure and function[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(9):1006-1020.
- [8] Nagai T, Iwakami N, Nakai M, et al. Effect of intravenous carperitide versus nitrates as first-line vasodilators on in-hospital outcomes in hospitalized patients with acute heart failure: insight from a nationwide claim-based database[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 280:104-109.
- [9] Kittleson MM. Nesiritide and me[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(8):e005440.
- [10] Singh A, Laribi S, Teerlink JR, et al. Agents with vasodilator properties in acute heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(5):317-325.
- [11] Lisy O, Huntley BK, McCormick DJ, et al. Design, synthesis, and actions of a novel chimeric natriuretic peptide; CD-NP[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(1):60-68.
- [12] Lee CY, Huntley BK, McCormick DJ, et al. Cenderitide: structural requirements for the creation of a novel dual particulate guanylyl cyclase receptor agonist with renal-enhancing in vivo and ex vivo actions [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(2):98-105.
- [13] Ichiki T, Schirger JA, Huntley BK, et al. Cardiac fibrosis in end-stage human heart failure and the cardiac natriuretic peptide guanylyl cyclase system: regulation and therapeutic implications [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 75:199-205.
- [14] Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1(cardiotrophin-1)-Gal-3(galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation[J]. *Hypertension*, 2019, 73(3):602-611.
- [15] Martin FL, Sangaralingham SJ, Huntley BK, et al. CD-NP: a novel engineered dual guanylyl cyclase activator with anti-fibrotic actions in the heart[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52422.
- [16] Dickey DM, Potter LR. Dendroaspis natriuretic peptide and the designer natriuretic peptide, CD-NP, are resistant to proteolytic inactivation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(1):67-71.
- [17] Munawar A, Ali SA, Akrem A, et al. Snake venom peptides: tools of biodiversity [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(11):474.
- [18] Ng XW, Huang Y, Liu KL, et al. Investigation of cenderitide controlled release platforms for potential local treatment of cardiovascular pathology[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(5):1400-1410.
- [19] Ng XW, Huang Y, Chen HH, et al. Cenderitide-eluting film for potential cardiac patch applications[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68346.
- [20] Kawakami R, Lee CYW, Scott C, et al. A human study to evaluate safety, tolerability, and cyclic GMP activating properties of cenderitide in subjects with stable chronic heart failure[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(3):546-552.
- [21] Chen Y, Harty GJ, Huntley BK, et al. CRRL269: a novel designer and renal-enhancing pGC-A peptide activator [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 314(3):R407-R414.
- [22] Chen Y, Harty GJ, Zheng Y, et al. CRRL269: a novel particulate guanylyl cyclase a receptor peptide activator for acute kidney injury[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1462-1472.
- [23] Menon A, Hong L, Savio-Galimberti E, et al. Electrophysiologic and molecular mechanisms of a frameshift NPPA mutation linked with familial atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 132:24-35.
- [24] McKie PM, Cataliotti A, Huntley BK, et al. A human atrial natriuretic peptide gene mutation reveals a novel peptide with enhanced blood pressure-lowering, renal-enhancing, and aldosterone-suppressing actions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(11):1024-1032.
- [25] Chen Y, Schaefer JJ, Iyer SR, et al. Long-term blood pressure lowering and cGMP-activating actions of the novel ANP analog MANP [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 318(4):R669-R676.
- [26] McKie PM, Cataliotti A, Ichiki T, et al. M-atrial natriuretic peptide and nitroglycerin in a canine model of experimental acute hypertensive heart failure: differential actions of 2 cGMP activating therapeutics [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1):e000206.
- [27] Chen HH, Neutel JM, Smith DH, et al. A first-in-human trial of a novel designer natriuretic peptide ZD100 in human hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(4):e23.

收稿日期: 2021-01-16

(上接第 779 页)

- [23] Borgquist S, Broberg P, Tojjar J, et al. Statin use and breast cancer survival—A Swedish nationwide study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):54.
- [24] Langhelle R, Cronin-Fenton D, Dehlendorff C, et al. Statin use and risk of contralateral breast cancer: a nationwide cohort study[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(10):1297-1305.
- [25] Liu B, Yi Z, Guan X, et al. The relationship between statins and breast cancer prognosis varies by statin type and exposure time: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164(1):1-11.
- [26] Wu QJ, Tu C, Li YY, et al. Statin use and breast cancer survival and risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40):42988-43004.
- [27] Manthavadi S, Shrestha A, Madhusudhana S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(6):1281-1288.
- [28] Zhong S, Zhang X, Chen L, et al. Statin use and mortality in cancer patients: systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(6):554-567.
- [29] Mansourian M, Haghighi-Javanmard S, Eshraghi A, et al. Statins use and risk of breast cancer recurrence and death: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2016, 19(1):72-81.
- [30] 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.
- [31] Guan X, Liu Z, Zhao Z, et al. Emerging roles of low-density lipoprotein in the development and treatment of breast cancer[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):137.
- [32] Kumar AS, Esserman LJ. Statins: health-promoting agents show promise for breast cancer prevention[J]. *Clin Breast Cancer*, 2005, 6(5):455-459.
- [33] Göbel A, Thiele S, Browne AJ, et al. Combined inhibition of the mevalonate pathway with statins and zoledronic acid potentiates their anti-tumor effects in human breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 375(1):162-171.
- [34] Lacerda L, Reddy JP, Liu D, et al. Simvastatin radiosensitizes differentiated and stem-like breast cancer cell lines and is associated with improved local control in inflammatory breast cancer patients treated with postmastectomy radiation [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(7):849-856.
- [35] Caron J, Nohria A. Cardiac toxicity from breast cancer treatment: can we avoid this?[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(8):61.
- [36] Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(9):988-989.
- [37] Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(2):153-159.
- [38] Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, et al. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(2):171-178.

收稿日期: 2020-03-17