

【医学实践】

# 乳腺癌患者血清中 Trastuzumab 的快速检测方法综述

徐蓉蓉

南昌理工学院医学院

**摘要:** 曲妥珠单抗是一种靶向人表皮生长因子受体2的重组人源化单克隆抗体,是人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌治疗中的核心药物。大量研究表明,曲妥珠单抗在不同患者体内的药代动力学行为存在显著个体差异,其血清浓度水平与治疗疗效及心脏毒性等不良反应密切相关。因此,建立快速、灵敏、可靠的曲妥珠单抗血清检测方法,对于实现治疗药物监测和个性化精准用药具有重要意义。传统检测方法如酶联免疫吸附法和液相色谱-质谱联用技术在临床和科研中应用广泛,但普遍存在检测周期长、操作复杂、难以实现床旁检测等局限。近年来,随着电化学生物传感、纳米材料及微流控技术的发展,多种面向床旁检测的曲妥珠单抗快速检测方法不断涌现。本文在系统梳理传统检测技术的基础上,重点综述近5年来基于电化学传感与床旁检测平台的曲妥珠单抗快速检测方法,并对其应用前景进行展望。

**关键词:** 乳腺癌;曲妥珠单抗;电化学生物传感;POCT;血清检测

**DOI:** 10.65976/3078-8137.2025.12.011

乳腺癌是目前全球女性中发病率最高的恶性肿瘤之一,也是导致女性癌症相关死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织国际癌症研究机构的统计数据,乳腺癌在全球女性新发恶性肿瘤中长期位居首位,其发病率和疾病负担仍呈持续上升趋势。随着分子分型和精准治疗理念的不断发展,乳腺癌已从传统的“同质性疾病”逐步转变为以分子标志物驱动的异质性疾病,其中人表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌因其侵袭性强、复发和转移风险高而受到广泛关注<sup>[2]</sup>。

HER2阳性乳腺癌约占全部乳腺癌病例的15%-20%<sup>[3]</sup>。在曲妥珠单抗(Trastuzumab)问世之前,该亚型患者预后较差。Trastuzumab是一种靶向HER2受体胞外结构域的重组人源化单克隆抗体,其通过阻断HER2信号通路、介导抗体依赖性细胞毒作用以及抑制肿瘤细胞增殖等多种机制发挥抗肿瘤效应。大量临床研究表明,Trastuzumab的应用显著提高了HER2阳性乳腺癌患者的无病生存期和总体生存率,已成为该亚型乳腺癌新辅助治疗、辅助治疗及转移性治疗中的标准用药方案<sup>[4]</sup>。

尽管Trastuzumab在临床治疗中取得了显著疗效,但其治疗效果和安全性在不同患者之间仍存在明显差异。研究显示,Trastuzumab在体内的药代动力学行为具有较大的个体变异性,其血清谷浓度和总体暴露水

平受体重、肿瘤负荷HER2表达水平以及免疫状态等多种因素影响<sup>[5]</sup>。血清药物浓度不足可能导致疗效下降或耐药风险增加,而药物暴露过高则与心脏毒性等不良反应密切相关。因此,围绕Trastuzumab开展治疗药物监测(Therapeutic Drug Monitoring, TDM),以实现个性化给药和疗效优化,已逐渐成为精准肿瘤治疗领域的重要研究方向<sup>[6]</sup>。

目前,临床上针对Trastuzumab的血清检测主要依赖集中式实验室分析方法,如酶联免疫吸附法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)和液相色谱-质谱联用技术(Liquid Chromatography - Mass Spectrometry, LC - MS)。虽然上述方法在准确性和可靠性方面具有优势,但普遍存在检测周期较长、操作步骤烦琐、仪器依赖性强等问题,难以满足临床对快速反馈、动态监测及床旁检测的实际需求<sup>[7]</sup>。在真实临床场景中,尤其是在治疗方案调整、疗效评估及不良反应预警过程中,亟需一种能够实现快速、便捷、低成本检测的分析手段。

近年来,随着生物传感技术、纳米材料科学和微流控技术的快速发展,基于电化学生物传感的快速检测方法逐渐显示出独特优势。电化学传感器具有灵敏度高、响应速度快、仪器易于微型化和集成化等特点,非常适合发展为面向临床即时检测(Point-of-Care Testing, POCT)的分析平台。相关研究表明,通过合

**基金项目:** 南昌理工学院2024年度校级课题《基于电化学生物传感器对乳腺癌患者血清中Trastuzumab的快速检测》(项目编号NLZK2416)。

理设计电极界面、引入纳米材料增强信号转换效率，并结合微流控系统实现样品处理与检测一体化，可在短时间内实现对 Trastuzumab 的高灵敏定量分析<sup>[8]</sup>。

在此背景下，对近5年来 Trastuzumab 快速检测方法的研究进展进行系统梳理，对于明确不同检测策略的技术特点、性能优势及应用局限具有重要意义。本文将围绕乳腺癌患者血清中 Trastuzumab 的检测为核心，重点综述基于电化学传感和 POCT 平台的快速检测方法，结合传统检测技术进行比较分析，以期期为 Trastuzumab 的临床监测和精准用药提供方法学参考。

## 1 传统检测方法

### 1.1 酶联免疫吸附法

ELISA 是目前临床和科研中应用最为广泛的 Trastuzumab 血清检测方法之一，其基于抗原-抗体的高度特异性识别原理，通过酶标记反应将免疫结合事件转化为可检测的光学信号。针对 Trastuzumab 的 ELISA 方法通常采用夹心法或竞争法构建，检测灵敏度可达到 ng/mL 量级，具有较好的重复性和批间稳定性。商业化试剂盒的出现，使该方法在医院检验科和药代动力学研究中得到广泛应用。

然而，ELISA 检测通常需要多步孵育、洗涤和显色过程，单次检测时间往往在 2-5 h 以上，对操作规范性要求较高<sup>[9]</sup>。此外，复杂血清基质中的非特异性吸附和交叉反应可能影响检测准确性，使其难以满足临床即时检测和动态监测的需求。

### 1.2 化学发光免疫分析法

化学发光免疫分析法 (Chemiluminescent Immunoassay, CLIA) 是在传统免疫分析基础上发展起来的一种高灵敏检测技术，其通过化学发光反应代替酶促显色过程，显著提高了信噪比和检测灵敏度。已有研究报道将 CLIA 用于单克隆抗体药物的血清定量分析，其检测灵敏度和线性范围均优于传统 ELISA<sup>[10]</sup>。

CLIA 方法可在一定程度上缩短检测时间，并适合自动化分析平台，但仍依赖大型仪器设备和中心实验室环境，检测成本较高，且在基层医疗机构和床旁检测场景中的应用受到限制<sup>[11]</sup>。

### 1.3 液相色谱-质谱联用技术

LC-MS 通过对 Trastuzumab 经酶解后产生的特征肽段进行定量分析，具有极高的选择性和准确性，被认为是抗体药物定量分析的重要参考方法之一<sup>[12]</sup>。近年来，结合免疫磁珠富集或适配体选择性捕获策略的 LC-MS/MS 方法，显著提升了检测灵敏度和分析通量。

尽管 LC-MS 在方法学准确性方面具有明显优势，但其样品前处理过程复杂，对仪器性能和操作人员技

术水平要求较高，检测周期和成本较高，不适合快速检测和 POCT 应用场景。

### 1.4 光学传感检测方法

基于光学传感原理的检测方法，如表面等离子体共振 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 和生物层干涉 (Biolayer Interferometry, BLI)，可实现 Trastuzumab 与 HER2 或抗体之间相互作用的无标记、实时监测<sup>[13,14]</sup>。这类方法不仅可用于定量分析，还可获得结合动力学参数，在药物研发和质量评价中具有重要价值。

然而，SPR 和 BLI 系统通常依赖昂贵的光学仪器，设备体积较大、便携性有限，且对实验环境要求较高，目前主要用于科研和方法学研究，尚难以在常规临床快速检测中推广。

## 2 基于电化学传感的快速检测方法

### 2.1 经典电化学免疫传感器

电化学免疫传感器通过将 Trastuzuma 与固定在电极表面的抗体或 HER2 蛋白发生特异性结合，并将该生物识别事件转化为电流、电压或阻抗变化，实现对目标物的定量检测<sup>[15]</sup>。该类方法具有灵敏度高、响应速度快、仪器易于小型化等优势，是 Trastuzumab 快速检测研究中最成熟的技术路线之一。

通过引入金纳米颗粒、碳纳米管、石墨烯等纳米材料修饰电极界面，可显著提高电极比表面积和电子传递效率<sup>[16]</sup>。研究表明，基于纳米材料增强的电化学免疫传感器对 Trastuzumab 的检测限可达到 pg/mL 级别，检测时间通常在 10-30 min 以内，适用于快速筛查和临床监测<sup>[17]</sup>。

### 2.2 无标记电化学阻抗免疫传感器

无标记电化学阻抗免疫传感器通过实时监测电极界面电荷传递阻抗的变化，实现对抗原-抗体结合过程的直接分析。该方法无需引入酶标记或信号探针，检测流程相对简化，重复性和稳定性较好<sup>[18]</sup>。

在 Trastuzumab 检测中，无标记电化学阻抗免疫传感器方法可有效避免标记步骤带来的不确定性，在复杂血清基质中仍保持良好的选择性，显示出较高的应用潜力<sup>[19]</sup>。但其信号易受界面状态影响，对电极修饰和实验条件的可控性要求较高。

### 2.3 基于适配体的电化学传感方法

适配体 (aptamer) 是一类具有高亲和力和高特异性的人工核酸识别分子。相较于传统抗体，适配体具有制备成本低、稳定性好、易于化学修饰等优势<sup>[20]</sup>。近年来，基于适配体的电化学传感器逐渐被用于单克隆抗体药物的检测<sup>[21]</sup>。

在 Trastuzumab 快速检测中，适配体可作为识别

元件固定于电极表面,通过构建构象变化或信号放大策略,实现高灵敏检测<sup>[20]</sup>。这类方法在传感器可重复使用性和长期稳定性方面具有一定优势,但适配体筛选和特异性验证仍是限制其进一步应用的关键因素。

#### 2.4 电化学微流控 POCT 集成平台

将电化学检测单元与微流控芯片集成,是推动 Trastuzumab 快速检测走向 POCT 应用的重要方向。微流控系统可在微升级样品体积内完成样品引入、免疫反应和信号检测过程,有效缩短检测时间并降低试剂消耗<sup>[22]</sup>。

近年来,有研究报道将免疫传感电极、微流道结构和便携式电化学分析仪集成于一体,实现 Trastuzumab 的半自动或全自动检测。该类平台具有操作简便、结果可数字化输出等优势,适合基层医疗机构和随访监测场景。但目前多处于实验室验证阶段,其批量一致性和临床大样本验证仍有待进一步开展<sup>[23]</sup>。

### 3 结论与展望

综上所述,ELISA 和 LC-MS 等传统检测方法在 Trastuzumab 定量分析中仍具有较高的准确性和可靠性,但在检测速度和现场应用方面存在明显局限。近 5 年来,基于电化学生物传感和微流控技术的快速检测方法在灵敏度、检测时间和设备小型化方面展现出显著优势,尤其在 POCT 场景下具有良好的应用前景。

未来研究应重点关注传感界面的抗干扰能力与长期稳定性,加强多中心临床验证和标准化研究,并推动检测系统与智慧医疗平台的融合,以实现 Trastuzumab 的动态监测和精准用药管理。随着相关技术的不断成熟,Trastuzumab 的快速检测有望在 HER2 阳性乳腺癌个体化治疗中发挥更加重要的支撑作用。

#### 参考文献:

[1] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,徐兵河.HR+/HER-2-早期乳腺癌复发风险与临床管理专家共识(2025版)[J].中华肿瘤杂志,2025,47(7):599-616.

[2] 莫森,王泽洲,郑莹,等.2022年全球及中国乳腺癌流行病学特征分析[J].海军军医大学学报,2025,46(04):497-503.

[3] Li L, Zhang D, Liu B, Lv D, Zhai J, Guan X, Yi Z, Ma F. Antibody-drug conjugates in HER2-positive breast cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Dec 22;135(3):261-267.

[4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group

(EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1139-1150.

[5] Luo X, Wang N, Xing Y, Gao X, Yu Y, Liu T, Jiang S, Dong M. Pharmacokinetics of trastuzumab and its efficacy and safety in HER2-positive cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024 Nov;94(5):721-732.

[6] Sheikh, A.A.; Alam, O.; Rub, R.A.; Iqbal, M.; Medhi, K.; Alsalman, A.J.; Imran, M.; Alshehri, S.; Ghoneim, M.M.; Shakeel, F. UPLC-MS/MS-Based Analysis of Trastuzumab in Plasma Samples: Application in Breast Cancer Patients Sample Monitoring. *Processes* 2022, 10, 509.

[7] Zhao, Shuxia, et al. Rapid quantification of trastuzumab and bevacizumab in serum using magnetic bead immuno-enrichment coupled with LC-MS/MS. *Journal of Analytical Science and Technology* 17.1(2026):3.

[8] Regiart M, Gimenez AM, Ortega FG, Gómez GE, Sainz J, Tortella GR, Fernández-Baldo MA. Nanomaterials-Enhanced Electrochemical Biosensors for Epithelial Cancer Diagnosis: Recent Advances. *Biosensors (Basel)*. 2025 Nov 22;15(12):766.

[9] Aydin S, Emre E, Ugur K, Aydin MA, Sahin İ, Cinar V, Akbulut T. An overview of ELISA: a review and update on best laboratory practices for quantifying peptides and proteins in biological fluids. *J Int Med Res*. 2025 Feb;53(2):3000605251315913.

[10] Alez-Martin, L., Hirschler, E., Houzé, P., Potier, N., Mignet, N., Leize-Wagner, E., François, Y.-N., & Gahoual, R. (2025). Characterization and quantification of therapeutic monoclonal antibodies, anti-drug antibodies and their interactions for clinical applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 192, 118385.

[11] Ma X, Wang R, Wei L, Liu P, Jing L, Wang J, Dong W, Tian X, Fu R. A comparison of chemiluminescent immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay for detecting phospholipase A2 receptor antibody in primary membranous nephropathy. *Pract Lab Med*. 2024 Feb 29;39:e00385.

[12] Sun B, Liu J, Cai P, Wu J, Liu W, Hu H, Liu

- L. Aptamer-based sample purification for mass spectrometric quantification of trastuzumab in human serum. *Talanta*. 2023 May 15;257:124349.
- [13] Jug A, Bratkovi T, Ila J. Biolayer interferometry and its applications in drug discovery and development[J]. *Trends in Analytical Chemistry*, 2024, 176(000):13.
- [14] Van Zant W, Ray P. Democratization of Point-of-Care Viral Biosensors: Bridging the Gap from Academia to the Clinic. *Biosensors (Basel)*. 2025 Jul 7;15(7):436.
- [15] Guo L, Zhao Y, Huang Q, Huang J, Tao Y, Chen J, Li HY, Liu H. Electrochemical protein biosensors for disease marker detection: progress and opportunities. *Microsyst Nanoeng*. 2024 May 22;10:65.
- [16] Kim, J.Y., Kim, M.Y., Song, Y. et al. Recent Strategies in Nanomaterials-Based Signal Amplification of Electrochemical Biosensors. *BioChip J* (2026).
- [17] Gaba, Smriti, and Utkarsh Jain. Electrochemical Immunosensor Based on Screen-Printed Electrodes Modified with Gold Nanoparticles for Highly Sensitive Detection of TGF- $\alpha$ . *Talanta Open*(2025):100590.
- [18] Cancelliere, R., et al. Label-free electrochemical immunosensors: A practical guide. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 180(2024):117949.
- [19] Shoute, L.C.T., Abdelrasoul, G.N., Ma, Y. et al. Label-free impedimetric immunosensor for point-of-care detection of COVID-19 antibodies. *Microsyst Nanoeng* 9, 3 (2023).
- [20] Domsicova, Michaela, et al. New insights into aptamers: An alternative to antibodies in the detection of molecular biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences* 25.13(2024):6833.
- [21] Reaño, Resmond L., and Erwin C. Escobar. A review of antibody, aptamer, and nanomaterials synergistic systems for an amplified electrochemical signal. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 12(2024):1361469.
- [22] Mazzaracchio, Vincenzo, and Fabiana Arduini. Smart microfluidic devices integrated in electrochemical point-of-care platforms for biomarker detection in biological fluids. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*(2025):1-23.
- [23] Wang, Siyue, Xiaotian Guan, and Shuqing Sun. Microfluidic biosensors: enabling advanced disease detection. *Sensors* 25.6(2025):1936.