

# 乳腺癌的发病机制及临床治疗的研究进展

季天培<sup>1</sup> 王振常<sup>2</sup>

1. 广西中医药大学附属国际壮医医院，广西 南宁 530201

2. 广西中医药大学基础医学院，广西 南宁 530222

**摘要：**乳腺癌作为全球女性健康的第二大威胁，其研究进展备受瞩目。本文深入探讨乳腺癌发病机制，涵盖遗传因素、基因突变、激素水平及不良生活方式等多方面，剖析其发病根源。同时，全面阐述乳腺癌治疗临床研究新进展，涉及手术、放疗、化疗及内分泌治疗等，旨在为临床治疗决策提供科学依据，助力改善患者预后，延长生存期，提高生活质量。

**关键词：**乳腺癌；发病机制；治疗；进展

乳腺癌是一种具有相对遗传性和临床异质性的疾病，临床表现为乳腺肿块、乳头溢液、皮肤出现橘皮样改变以及乳头乳晕异常等。乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤，在2014年后成为导致女性死亡的第二大疾病。据调查显示，乳腺癌的发病率呈上升趋势；从2005年到2015年，全球范围内乳腺癌病例增加33%<sup>[1]</sup>。在我国，发病率平均每年增长率3%，对于女性的健康造成了巨大影响。因此，本文综述乳腺癌的发病机制及其临床治疗进展，期望为乳腺癌患者的治疗及预后提供实用性建议。

## 1 发病机制

目前的研究认为，乳腺癌的发病机制主要涉及遗传因素、基因突变、激素水平以及不良的生活方式等方面。

### 1.1 遗传因素与基因突变

乳腺癌是一种由遗传和非遗传因素决定的复杂性疾病，在大多数情况下，没有明确的遗传模式。研究报道，北欧人群的遗传率为27%-31%<sup>[2]</sup>，另一项针对美国和欧洲血统个体的分析报道则表明其遗传率为9%-13%<sup>[3]</sup>。罕见的高外显率和中度外显率变异，如BRCA基因中的变异，只占乳腺癌家族风险的一小部分。只有相对较少比例的乳腺癌可以通过高外显率基因突变的存在来解释，例如BRCA1和BRCA2基因中的突变；尽管BRCA基因中的致病变异相对罕见，但是BRCA1和BRCA2基因被确定为遗传性乳腺癌和卵巢癌的高渗透易感基因。这些突变与ATM、BARD1、PALB2和CHECK2等中等外显率基因的突变一起，涵盖了20-25%的乳腺癌风险因素。

PI3K/AKT/mTOR复合物是一种信号通路，在细胞代谢、细胞生长、细胞增殖、细胞凋亡和血管生成等基本细胞活动中起重要作用，该通路在乳腺肿瘤发生中至关重要，同时会导致乳腺癌患者的预后更差。PIK3CA是PI3K通路p110 $\alpha$ 催化亚基的频繁突变基因，在前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌和结肠癌中，PIK3CA突变的发生率最高；PIK3CA突变在不同的乳腺癌亚型中的患病率范围为18%~37%。AKT是PI3K信号通路的主要下游分

子；AKT1是蛋白激酶B的3种AKT同工酶之一，AKT1能够磷酸化调节细胞存活和凋亡。AKT1在乳腺肿瘤中经常发生突变，活化的AKT1磷酸化大量下游底物，这些底物在肿瘤生长和存活中起关键作用。TOR是一种大的蛋白质激酶，它最早在酵母中被发现，但它同时也存在于哺乳动物细胞中，被命名为mTOR；它以mTORC1和mTORC2两种不同的多蛋白复合物存在，mTORC1通过刺激营养摄取和代谢促进细胞生长和存活，具备多种激活途径，其中最主要的就是PI3K/AKT途径。mTOR的活性在各种类型的人类癌症中升高，表明了它在肿瘤进展中的作用不可忽视。

DNA甲基化在乳腺癌的发展中起着关键作用，两项前瞻性研究发现，白细胞中的总体DNA低甲基化与乳腺癌风险增加有关<sup>[4]</sup>。有一项研究建立DNA甲基化预测模型来研究了DNA甲基化标记与乳腺癌风险的关联性，结果显示共450种与乳腺癌风险有统计学意义的CpG位点；其中，38种CpG可能通过调节21个基因的表达来影响乳腺癌风险<sup>[5]</sup>。其中，三个基因中的五个CpG，GSTM4，SLC22A5和IMP3，GSTM4过表达有助于乳腺癌细胞中的甲氨蝶呤耐药性，SLC22A5的突变可增强乳腺组织中的癌细胞转移；另外，IMP3在BRCA突变的浸润性乳腺癌中过表达。

### 1.2 激素水平

大量研究表明，激素可以通过涉及雌激素、胰岛素、生长因子和细胞因子的信号通路相互作用，在乳腺癌发病机制中与代谢综合征相关联，绝经后激素依赖性癌症病例中特别明显<sup>[6]</sup>。包括内源性激素和外源性激素。内源性激素，特别是雌激素和雄激素在激素依赖性绝经后乳腺癌发病机制中的重要影响已得到充分证实，此外，国外一项最新的研究数据表明，皮质醇可能在乳腺癌发病机制中起作用<sup>[7]</sup>。这些发现为许多激素在乳腺癌病因学中产生的效应提供了新的见解，“高激素”特征是一组相对较高的雌二醇、睾酮、催乳素、孕酮和皮质醇的血清浓度，“高激素”特征与乳腺癌风险成倍增加有关。睾酮水平升高的间接促癌作用是由于雄激素是雌激素的前体，雌激素刺激乳腺上皮增殖；催乳素

和孕酮通过促进乳腺上皮细胞的增殖和分化而参与乳腺癌病理过程；皮质醇作为压力相关激素被纳入“高激素”谱，其中的机制可能是增加DNA损伤，会促进癌症的发生发展。

外源性激素摄入量也影响着乳腺癌的发生，比如激素避孕药使用和激素替代疗法。值得注意的是，黄体酮在侵袭性乳腺癌的发展中起着至关重要的作用，研究显示接受含黄体酮的更年期激素治疗的女性不仅比未接受此类治疗或仅接受雌激素治疗的女性患乳腺癌的机率更高，而且扩散到乳房以外的癌症也更多<sup>[8]</sup>。关于使用激素避孕药是否会增加乳腺癌发展的风险目前仍存在争议，激素避孕相关性乳腺癌似乎更取决于患者自身因素、激素配方和持续使用的时间。研究表明，绝经期妇女使用含有雌激素加孕激素的复方避孕药如优思明会导致乳腺癌发病率增加；在绝经的前5年，接受复方避孕药治疗的妇女的乳腺癌死亡率较高<sup>[9]</sup>。由此可以推断，过度使用复方避孕药会增加患乳腺癌的风险。

### 1.3 生活方式

越来越多证据表明，不良生活方式例如高酒精摄入量、吸烟和缺乏身体运动与乳腺癌的发生有一定联系。过多摄入加工肉类、油炸快餐、精制谷物、糖果以及酒精与乳腺癌风险呈正相关，法国一项前瞻性队列研究表明这种饮食方式患乳腺癌风险的比健康饮食人群高出1.2倍<sup>[10]</sup>，而西班牙和意大利的研究则认为这个数据可能高至1.5倍<sup>[11]</sup>。大量研究结果指出，饮酒是增加绝经前后患乳腺癌风险的可能性因素<sup>[12]</sup>。肥胖不仅与绝经后患乳腺癌呈正相关，还与乳腺癌生存率降低有关。大多数生活方式因素的生物学机制可能由脂肪组织介导，低度慢性炎症产生了有利于乳腺癌发展和生长的环境；另外，脂肪组织有助于胰岛素抵抗，胰岛素还刺激胰岛素生长因子-1(IGF-1)的合成，这与肿瘤生长和转移有关。研究发现，与久坐不动的生活方式相比，定期进行体育锻炼总体上可降低绝经前后患乳腺癌的风险<sup>[13]</sup>。有证据表明，适当的身体运动可将癌症复发率降低24%，乳腺癌相关死亡风险降低34%，全因死亡率降低41%，并且定期进行体育锻炼可使乳腺癌原发性降低30%至50%<sup>[14]</sup>。

## 2 乳腺癌的治疗

### 2.1 放射治疗

放射治疗在乳腺癌管理中的作用不断发展，乳房切除术后放射治疗可改善许多腋窝淋巴结转移女性的局部区域控制，同时提高生存率。对于早期乳腺癌，术后辅助放射治疗多采用常规分割放射治疗，常规辐射剂量范围为50至50.4Gy，治疗时间5-6周。但由于常规分割放射治疗存在时间长、费用高、患者不容易完成全部疗程等缺点，短程大分割放射治疗的方式得到了开发。近年来许多研究表明，对于早期乳腺癌，采用短程大分割放射治疗可取得与常分割放射治疗相似的疗效。短程大分割放射治疗具有疗程更短、较低的器官毒性以及良好的肿瘤控制率，同时还可以降

低医疗成本。

最近的技术进步已经逐渐通过限制辐射诱导毒性的风险或增强肿瘤控制来改善治疗效果。强子疗法是一种依靠粒子束的放射疗法，与光子束相比，粒子束的精细剂量分布可以对肿瘤实现更高的局部控制，并降低对附近健康组织损伤的可能性。迄今为止，可用于乳腺癌照射的强子疗法技术包括质子疗法、碳离子放射疗法、快中子疗法和硼中子捕获疗法。质子和碳离子的强子疗法作为传统光子放射疗法的有力竞争对手而受到广泛关注，研究表明，质子治疗可以降低个体患者2.9%的预测心脏毒性风险，将乳腺癌复发风险降低0.9%<sup>[15]</sup>。另外，碳离子放疗被认为是一种高线性能量转移辐射，与光子和质子等低线性能量转移辐射相比，碳离子放疗每单位材料（即细胞DNA）释放的能量更高，这就意味着它对癌细胞的杀伤力更高。碳离子放疗已被证明与顺铂联合使用在体外杀死三阴性乳腺癌干细胞方面具有更大的潜力，这可能涉及的机制是细胞凋亡增强和DNA的不可逆损伤。

### 2.2 新辅助化疗

新辅助化疗是指患者进行局部乳房切除术或放射疗法治疗前进行全身系统性的化学药物治疗。目前，新辅助化疗广泛用于早期乳腺癌和局部晚期乳腺癌，因为它有助于通过降低疾病分期和确定肿瘤对治疗的反应来为保乳手术提供更大的机会。根据一些指南的提示，新辅助化疗是炎症性乳腺癌患者或无法手术切除或局部晚期患者的首选治疗方法。新辅助化疗的方案并未统一标准，更加趋向于个性化，一般是蒽环类药物，如多柔比星和表柔比星，与环磷酰胺和氟尿嘧啶等药物联合使用；另外，紫杉烷类药物对于晚期乳腺癌也表现出了显著的抗肿瘤活性，进一步提高了新辅助化疗的疗效。有研究证实，使用蒽环类药物治疗可手术的人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌患者，然后使用纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇加曲妥珠单抗，结果显示49%的患者达到了病理完全缓解；雌激素受体阳性和阴性癌症患者的病理缓解率分别为36%和71%，使用这种联合治疗的新辅助治疗似乎是有效和安全的<sup>[16]</sup>。

### 2.3 手术治疗

手术治疗一直是乳腺癌患者的主要管理方式，乳房切除术是降低乳腺癌患者死亡率的行之有效的技术。选择乳房切除术的大多数是肿瘤过大和多灶性疾病的患者，尤其是BRCA1和BRCA2突变型乳腺癌，或者是存在放疗禁忌症。随着时间的推移，手术技术与方案都有了长足的发展。外科医生除了注重乳腺肿瘤手术的生存率和复发率，同时也注重美学效果，因此出现了肿瘤整形手术。肿瘤整形保乳手术包括切除乳房中的肿瘤并使用整形手术技术重建乳房。保乳治疗必须能够切除肿瘤至阴性边缘且具有可接受的美容效果，另外患者必须能够接受放疗，接受随访以便及时检测局部复发。大多数I期和II期疾病患者都是适合选择保乳治疗，其生存结果相当于I期和II期患者乳房切除术。保乳手术

后，对保留乳房的放射治疗使疾病复发的速度减慢，并将乳腺癌死亡率降低约六分之一。另外，有研究结果显示，在保乳治疗后接受全身治疗的淋巴结阴性和淋巴结阳性乳腺癌患者中，10年局部复发率分别为5.2%和8.7%<sup>[17]</sup>。

越来越多的人关注到乳房手术后的乳房重建术，其中主要包括自体重建和植入物重建两种。植入种植体的乳房重建是一种侵入性较小的手术，恢复更快，同时比较兼顾美容效果；然而存在一定的风险，例如包膜挛缩、植入物失败以及有小概率可能发生乳房植入物相关的间变性大细胞淋巴瘤，所有这些风险都可能需要额外的手术来治疗。自体重建是使用患者自身的组织（通常是腹部）来进行外观重建，研究显示这种方式具有良好的生存率和患者较高的满意度，但是因为这是一种更具侵入性的手术，恢复时间更长，并且可能出现皮瓣丢失的严重并发症以及增加供体部位的发病率等风险。这些方法分别具有益处和相应的风险，需要患者慎重抉择。

腋窝淋巴结受累仍然是早期乳腺癌重要的预后指标之一，因此，可以切除一些淋巴结对腋窝进行分期治疗，但是可能造成淋巴水肿这一痛苦的后遗症。由于腋窝淋巴结清扫术具有过大的侵袭性，给患者的生活带来巨大影响，目前的观点认为，对于手术前没有明显的腋窝淋巴结受累症状或影像学表现的患者，应进行前哨淋巴结活检，而不是腋窝淋巴结清扫术。在引入前哨淋巴结活检之前，腋窝放疗似乎是更加安全的选择，研究表明，前哨淋巴结阳性后进行腋窝淋巴结清扫和腋窝放疗可为无淋巴结肿大的原发性乳腺癌患者提供极好且相当的腋窝控制，并且腋窝放疗可显著降低发病率<sup>[18]</sup>。

#### 2.4 内分泌治疗

乳腺癌患者应当接受内分泌治疗5–10年，甚至可能更长，尤其是HR阳性患者。乳腺癌的内分泌疗法包括他莫昔芬等选择性雌激素受体调节剂、阿那曲唑等芳香酶抑制剂、戈舍瑞林等卵巢功能悬吊液和氟维司群等选择性雌激素受体下调剂。对于高危绝经前患者，应考虑通过手术或药物进行卵巢功能抑制；使用戈舍瑞林和亮丙瑞林等促性腺激素释放激素激动剂来抑制促黄体生成素和卵泡刺激素，从而减少卵巢产生雌激素，从药理学角度来讲这是不错的选择。研究表明，使用他莫昔芬进行5年治疗可将0–4年的复发风险降低近50%，5–9年的风险持续降低30%以上<sup>[19]</sup>。他莫昔芬可用于绝经前后的妇女，芳香化酶抑制剂如阿那曲唑、来曲唑和依西美坦等，仅用于绝经后，可与他莫昔芬联合使用，联合使用的疗效通常优于单独使用他莫昔芬。此外，CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗在雌激素受体阳性晚期乳腺癌中显示出令人满意的疗效。使用芳香酶抑制剂或氟维司群，联合CDK4/6抑制剂是局部晚期或转移性雌激素受体阳性或者人表皮生长因子受体2阴性乳腺癌的一线标准治疗。

依来司坦是一种新型的非甾体类口服选择雌激素受体降解剂，其以剂量依赖性方式降解雌激素受体α，并在体外和体内临床前模型中抑制雌二醇依赖性雌激素受体定向基因转录和肿瘤生长。研究表明，与目前的标准单药内分泌疗法相比，依来司坦作为单一药物可降低乳腺癌的进展或死亡的风险；并且依来司坦是比氟维司群或芳香酶抑制剂更有效的选择<sup>[20]</sup>。

#### 3 小结

随着我们对乳腺癌的生物学和病理机制的不断深入了解，在早期治疗这种疾病的方法也在增加。早期发现对乳腺癌的生存至关重要，乳腺癌的早期检测和预防也逐渐引起人们的重视。乳腺癌的生存率在很大程度上取决于女性能否获得及时、有效和可承担的护理。当早期发现和及时、有效的治疗相结合时，乳腺癌死亡率可以显著降低。无论是那种治疗方法，都应考虑患者年龄、绝经状态、肿瘤特征、预后基因组测定以及治疗获益程度。最终，治疗方案是个体化的，决策应该是患者和医生之间的共同参与过程，同时考虑患者偏好和其他预后因素。随着CDK4/6抑制剂和PI3K抑制剂等新型药物的加入，这种疾病的治疗模式将来可能会发生变化，但目前手术治疗、放射治疗和内分泌治疗，仍然是乳腺癌的患者的标准管理方案，期待未来更多的有益的治疗靶点被开发。

#### 参考文献：

- [1] 全球疾病负担癌症协作组. 1990年至2015年全球、区域和国家32种癌症组的癌症发病率、死亡率、寿命损失年数、残疾年数和残疾调整生命年数. JAMA Oncol. 2017年4月1日;3(4):524–548.
- [2] Möller S, Mucci LA, Harris JR, Scheike T, Holst K, Halekoh U, Adami HO, Czene K, Christensen K, Holm NV, Pukkala E, Skytthe A, Kaprio J, Hjelmborg JB. The Heritability of Breast Cancer among Women in the Nordic Twin Study of Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Jan;25(1):145–50. doi: 10.1158/1055–9965.EPI–15–0913.
- [3] Sampson JN, Wheeler WA, Yeager M, et al. Analysis of Heritability and Shared Heritability Based on Genome-Wide Association Studies for Thirteen Cancer Types. J Natl Cancer Inst. 2015 Oct 12;107(12):djv279. doi: 10.1093/jnci/djv279. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2016 Apr;108(4).
- [4] Severi G, Southey MC, English DR, et al. Epigenome-wide methylation in DNA from peripheral blood as a marker of risk for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014 Dec;148(3):665–73.
- [5] Yang Y, Wu L, Shu XO, et al. Genetically Predicted Levels of DNA Methylation Biomarkers and Breast Cancer Risk: Data From 228951 Women of European Descent. J Natl Cancer Inst. 2020 Mar

- 1;112(3):295–304.
- [6] Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Dec;22(6):R365–86.
- [7] Zeitzer JM, Nouriani B, Rissling MB, Sledge GW, Kaplan KA, Aasly L, Palesh O, Jo B, Neri E, Dhabhar FS, Spiegel D. Aberrant nocturnal cortisol and disease progression in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jul;158(1):43–50.
- [8] 乳腺癌激素因素协作组. 绝经后激素治疗的类型和时机与乳腺癌风险：全球流行病学证据的个体参与者荟萃分析. *Lancet*. 2019年9月28日;394(10204):1159–1168.
- [9] 北美更年期学会. 北美更年期学会2012年激素治疗立场声明. *更年期*. 2012年3月;19(3):257–71.
- [10] Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N–EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009 Nov 15;170(10):1257–67.
- [11] Castell ó A, Poll á n M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, Antol í n S, Ramos M, Muñoz M, Lluch A, de Juan–Ferr é A, Jara C, Jimeno MA, Rosado P, D í az E, Guillen V, Carrasco E, P é rez-G ó mez B, Vioque J, Boeing H, Mart í n M; GEICAM researchers. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case–control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014 Sep 23;111(7):1454–62.
- [12] Hirko KA, Willett WC, Hankinson SE, Rosner BA, Beck AH, Tamimi RM, Eliassen AH. Healthy dietary patterns and risk of breast cancer by molecular subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Feb;155(3):579–88.
- [13] McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, Pescatello LS, Bloodgood B, Tennant B, Vaux-Bjerke A, George SM, Troiano RP, Piercy KL; 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE\*. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1252–1261.
- [14] Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011 Sep;28(3):753–65.
- [15] Stick LB, Yu J, Maraldo MV, Aznar MC, Pedersen AN, Bentzen SM, Vogelius IR. Joint Estimation of Cardiac Toxicity and Recurrence Risks After Comprehensive Nodal Photon Versus Proton Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Mar 15;97(4):754–761.
- [16] Tanaka S, Iwamoto M, Kimura K, Matsunami N, Morishima H, Yoshidome K, Nomura T, Morimoto T, Yamamoto D, Tsubota Y, Kobayashi T, Uchiyama K. Phase II Study of Neoadjuvant Anthracycline-Based Regimens Combined With Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and Trastuzumab for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015 Jun;15(3):191–6.
- [17] Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E, Fisher B, Wolmark N. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2028–37.
- [18] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijl JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303–10.
- [19] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771–84.
- [20] Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier MA, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Babu S, Waters S, Deleu I, Garc í a S áenz JA, Bria E, Cazzaniga M, Lu J, Aftimos P, Cort é s J, Liu S, Tonini G, Laurent D, Habboubi N, Conlan MG, Bardia A. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 1;40(28):3246–3256.

作者简介：季天培（1999—），男，汉族，浙江金华人，本科学历，单位：广西中医药大学附属国际壮医医院 研究方向为脾胃肝病科。