

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170809.007

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170809.1105.014.html>

冬凌草联合新辅助化疗对乳腺癌患者血清 CA199、CEA、CA15-3 水平及 T 细胞亚群的影响

奚 蕾, 沈伟生, 曹向明, 邓立春, 盛华明

(东南大学医学院附属江阴医院肿瘤科, 江苏 江阴 214400)

[摘要] **目的:**探讨冬凌草联合新辅助化疗对乳腺癌患者血清糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)水平及 T 细胞亚群的影响。**方法:**选择我院收治的 70 例乳腺癌患者,随机分为对照组和试验组,各 35 例。对照组患者给予单纯的 CAF 化疗方案治疗,试验组患者在对照组治疗的基础上联合冬凌草片治疗,均给予治疗 3 个疗程。分析两组接受相应治疗前后的血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平及外周血 CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺细胞所占比值。**结果:**两组治疗前血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平比较均无显著性差异($P > 0.05$);两组治疗后血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平相比治疗前均明显偏低,试验组以上各血清指标相比对照组均明显偏低(P 均 < 0.05)。两组治疗前外周血 CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺细胞所占比值比较均无显著性差异($P > 0.05$);对照组治疗后外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞所占比值相比治疗前均明显偏低,试验组患者治疗后外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞所占比值相比对照组均明显偏高(P 均 < 0.05)。**结论:**冬凌草联合新辅助化疗能够明显降低乳腺癌患者血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平,改善免疫 T 淋巴细胞亚群水平,增强机体免疫力,值得在临床上推广应用。

[关键词] 冬凌草;乳腺癌;糖类抗原 199;癌胚抗原;糖类抗原 15-3;T 淋巴细胞亚群

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1972-04

Effect of rabdosia rubescens combined with new assistant chemotherapy on serum CA199, CEA, CA15-3 and T lymphocyte subsets in patients with breast cancer

XI Lei, SHEN Wei-sheng, CAO Xiang-ming, DENG Li-chun, SHENG Hua-ming

(Department of Oncology, Jiangyin Hospital Affiliated to Medical College of Southeast University, Jiangyin City, Jiangsu Province, 214400, China)

[Foundation Project]: This study is supported by Natural Science Fund of Jiangsu Province (grant No. BK2016124).

[Author]: XI Lei (1976-), Female, M. M., Associate Chief Physician of Chinese Medicine, Tel: 13915303676. E-mail: ximin887788@163.com.

Received: 2017-07-06 Revised: 2017-07-13

JHMC, 2017;23(14):1972-1975

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effects of Rabdosia rubescens combined with neoadjuvant chemotherapy on serum CA199, CEA, CA15-3 levels and T lymphocyte subsets in patients with breast cancer. **Methods:** A total of 70 patients with breast cancer in our hospital were enrolled in this study. The subjects were divided into the control group ($n = 35$) and the treatment group ($n = 35$) randomly. The control group were treated with new assistant chemotherapy, the treatment group were treated with rabdosia rubescens combined with new assistant chemotherapy. The two groups were treated for 3 periods.

[基金项目] 江苏省自然科学基金资助(BK2016124);

[作者简介] 奚蕾(1976-),女,硕士,副主任中医师,电话:13915303676,邮箱:ximin887788@163.com。

[收稿日期] 2017-07-06 **[修回日期]** 2017-07-13 **网络出版时间:** 2017-08-09 11:05:07

The serum CA199, CEA, CA15-3 levels and peripheral blood CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ cells of the two groups before and after treatment were compared. **Results:** There were no significant differences among the serum CA199, CEA, CA15-3 levels and peripheral blood CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ cells of the two groups before treatment ($P>0.05$). The serum CA199, CEA and CA15-3 levels of the two groups after treatment were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and those of the treatment group were significantly lower than the control group ($P<0.05$). The peripheral blood CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ cells of the control group after treatment were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and the peripheral blood CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ cells of the treatment group after treatment were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Rabdosia rubescens combined with new assistant chemotherapy can significantly reduce the serum CA199, CEA and CA15-3 levels, improve peripheral blood CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ levels of patients with breast cancer, and it was worthy of clinical application.

[KEY WORDS] Rabdosia rubescens; Breast cancer; CA199, CEA, CA15-3, T lymphocyte subsets

乳腺癌是一种女性高发的恶性肿瘤,随着疾病的进展,有 80% 以上的乳腺癌患者体内发生转移,癌细胞脱落、游离经淋巴液、血液扩散至脑、肺、肝、骨骼、皮肤、胸膜等其他组织器官,危及患者的生命安全^[1,2]。近年来,随着女性社会角色的转变和生存压力的增大,乳腺癌的发病率有逐年上升的趋势,对广大女性群体的身体健康构成严重威胁^[3]。因此,乳腺癌的彻底及时有效治疗在临床上具有重要的意义。目前,临床治疗乳腺癌主要采用放疗、化疗及手术等综合疗法,然而效果不甚理想^[4]。近年来,随着中医药的推广和深入研究,中西医结合治疗乳腺癌受到广大研究者的重视,是一个重要的治疗突破点^[5]。冬凌草是一种唇形科香茶菜属植物,其主要成分为冬凌草甲素,对胃底贲门癌、食管癌、胰腺癌、原发性肝癌、前列腺癌等多种癌症均有一定的疗效^[6,7]。本研究探讨冬凌草联合新辅助化疗对乳腺癌患者血清 CA199、CEA、CA15-3 水平及 T 细胞亚群的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入研究病例为我院 2015 年 1 月~2017 年 1 月收治的乳腺癌患者 70 例。病例纳入标准:(1)经病理穿刺检测确诊为乳腺癌患者;(2)预计生存期 ≥ 3 个月;(3)近半年内未应用过任何抗癌类药物患者。病例排除标准:(1)急性感染患者;(2)伴有其他恶性肿瘤患者;(3)放化疗禁忌证患者;(4)肝、肾功能不全患者;(5)妊娠或哺乳期妇女患者。

将本研究纳入的 70 例研究对象按随机数字法随机分为对照组和试验组,各 35 例。对照组患者,年龄 32~66 岁,平均年龄(46.49 \pm 8.15)岁;病理分期:II 期 18 例、III 期 11 例、IV 期 6 例;病理类型:浸润性导管样 19 例、浸润性小叶样 13 例、腺样癌 2 例、髓样癌 1 例;分子亚型:Luminal A 型 2 例、Luminal B 型 1 例、H 型 17 例、三阴性 15 例。试验组患者,年龄 33~65 岁,平均年龄(47.12 \pm 9.33)岁;病理分期:II 期 17 例、III 期 13 例、IV 期 5 例;病理类型:浸润性导管样 20 例、浸润性小叶样 11 例、腺样癌 2 例、髓样癌 2 例;分子亚型:Luminal A 型 1 例、Luminal B 型 1 例、H 型 19 例、三阴

性 14 例。比较两组患者的年龄、病理分期、病理类型及分子亚型等一般资料,均无统计学意义($P>0.05$),分组病例具有可比性。两组患者均于治疗前告知研究内容并征得同意签署知情同意书,本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 试验方法

对照组患者给予单纯的紫杉类联合蒽环类的新辅助化疗方案治疗,具体为:多西紫杉醇(购自辰欣药业股份有限公司,规格 60 mg/支,国药准字 H20057404),175 mg/m²,静脉滴注;表阿霉素(购自辉瑞制药(无锡)有限公司,规格 50 mg/支,国药准字 H20000496),70 mg/m²,静脉滴注;3 周为 1 个周期,3 个周期为 1 个疗程。试验组患者在对照组治疗的基础上给予联合给予冬凌草片(购自安阳市华安药业有限责任公司,规格 0.255 g/片,国药准字 Z20023064)治疗,具体为:化疗方案同对照组;冬凌草片,口服,5 片/次,3 次/d。两组患者均持续给予治疗 3 个疗程。

1.3 检测指标

采集两组患者治疗前后清晨空腹状态下的静脉血 10 mL,其中 5 mL 静脉血用离心机以 3 000 r/min 离心 10 min 来分离血清,检测并比较两组患者治疗前后血清糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)及糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)水平;另外 5 mL 用于检测并比较两组患者治疗前后外周血 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞所占比值。

采用购自南京金益柏生物科技有限公司的双抗夹心酶联免疫(ELISA)检测试剂盒检测血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平;采用贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪检测外周血 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞所占比值。

1.4 统计学处理

本研究结果数据处理均采用 SPSS19.0 软件,采用 t 检验分析以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示的计量资料,采用 χ^2 检验分析以率(%)表示的计数资料,两组比较有显著性差异用 $P<0.05$ 表示。

2 结果

2.1 治疗前后两组血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平比较

治疗前对照组、试验组血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平比较无显著性差异($P>0.05$);治疗后两组血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平相比于治疗前均明显偏低,并且试验组

血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平相比对照组均明显偏低, 均具有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后两组血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平比较 ($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CA199 (U/L)	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CA15-3 (U/mL)
对照组	治疗前	91.25 \pm 11.18	49.14 \pm 8.33	45.47 \pm 7.52
	治疗后	47.53 \pm 6.20*	26.84 \pm 5.49*	19.33 \pm 4.11*
试验组	治疗前	90.68 \pm 10.51	49.61 \pm 9.15	46.07 \pm 8.05
	治疗后	19.31 \pm 5.14*#	11.20 \pm 3.05*#	9.14 \pm 3.24*#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后两组外周血 T 细胞亚群水平的比较

治疗前对照组、试验组外周血 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞所占比值比较无显著性差异 ($P > 0.05$); 治疗后对照组外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞所占比值相比治疗前均明显偏低, 试验组治疗后外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞所占比值相比对照组均明显偏高, 均具有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组外周血 T 细胞亚群水平治疗前后的比较 ($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	治疗前	33.65 \pm 2.40	24.58 \pm 2.17	1.37 \pm 0.47
	治疗后	28.21 \pm 2.05*	24.05 \pm 2.26	1.17 \pm 0.38*
试验组	治疗前	34.08 \pm 2.87	25.11 \pm 2.59	1.36 \pm 0.42
	治疗后	32.55 \pm 1.95#	24.23 \pm 2.40	1.34 \pm 0.39#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前, 乳腺癌的发病机制尚不明确, 研究认为与地域因素、家族遗传史、内源性或外源性雌激素长期刺激、乳腺非典型增生、过多摄入高脂物质、长期接触高水平电离辐射及致癌性 RNA 病毒感染等有关^[8]。乳腺癌蔓延浸润至皮肤、筋膜、胸肌等多个部位, 再加上患者机体抵抗力下降明显, 临床治疗难度较大, 主要采用综合治疗的措施^[9,10]。目前, 乳腺癌的主要治疗目的在于尽可能延长患者生命、提高生活质量及减轻临床症状^[11]。新辅助化疗是一种直接杀伤性的治疗方法, 能够通过直接对肿瘤细胞的杀灭作用来减轻患者肿瘤源性的免疫抑制^[12-14]。中医认为, 乳腺癌属“乳岩”、“乳石痈”等范畴, 主要由情志失调、冲任失调或饮食失调加之毒邪侵袭, 引起机体腑脏失和、阴阳失调, 故治疗应以驱邪消瘤、扶正固本为宜^[15,16]。冬凌草, 又名碎米亚, 多产于河北、河南、甘肃、山西、湖南、湖北、安徽、广西等地, 有效成分为冬凌草甲素, 研究认为对结肠癌、肝癌、食管癌等恶性肿瘤有一定疗效, 且对肝、肾、骨髓功能等均无明显的影响^[17,18]。本研究探讨冬凌草联合新辅助化疗对乳腺癌患者血清 CA199、CEA、CA15-3 水平及 T 细胞亚群的变化影响, 以期为临

床治疗乳腺癌提供一定的指导思路。

本研究结果显示, 治疗后, 两组患者血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平均明显低于治疗前, 同时试验组患者的以上各血清指标均明显低于对照组 (P 均 < 0.05), 提示冬凌草联合新辅助化疗能够明显降低乳腺癌患者血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平。CA199 是一种以黏蛋白形式存在于细胞膜上的脂质, 其中血清中的水平随着乳腺癌的发展逐渐增高^[19]。CEA 是一种非特异性肿瘤标志物, 可用于消化道恶性肿瘤、胰腺癌、乳腺癌、肺癌等多种疾病的诊断和预后检测评估^[20]。CA15-3 是一种乳腺癌特异性抗原, 由多种腺体生成分泌的多行上皮黏蛋白, 多用于乳腺癌的复发和转移评估^[21]。有文献报道^[22], 冬凌草甲素能够阻止细胞的有丝分裂, 引起 G2⁺M 期细胞的堆积, 对肿瘤细胞的增生抑制作用明显。冬凌草联合新辅助化疗对乳腺癌细胞有杀伤和抑制作用, 从而明显降低乳腺癌患者血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平。另外本研究结果显示, 治疗后, 对照组患者外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞所占比值相比治疗前均明显偏低, 试验组患者治疗后外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞所占比值相比对照组均明显偏高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示冬凌草联合新辅助化疗能够明显改善免疫 T 淋巴细胞亚群水平, 增强机体免疫力。这可能是由于冬凌草能够通过抑制血管内皮生长因子来保护 T 淋巴细胞亚群水平, 有利于保护患者免疫功能^[23,24]。

综上所述, 冬凌草联合新辅助化疗能够明显降低乳腺癌患者血清 CA199、CEA 及 CA15-3 水平, 改善免疫 T 淋巴细胞亚群水平, 增强机体免疫力, 值得在临床上推广应用。

参考文献

- 1 Stadler SC, Hacker U, Burkhardt R, et al. Cholesterol metabolism and breast cancer [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(2): 200-201.
- 2 McClelland SI, Holland KJ, Griggs JJ. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis [J]. *Qual Life Res*, 2015, 24(12): 2939-2943.
- 3 Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659 Summary: The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(3): 618-619.
- 4 王伟, 参芪扶正注射液联合新辅助化疗治疗乳腺癌临床研究 [J]. *中医学报*, 2015, 30(4): 466-467.
- 5 张超, 冯秀芳, 王秀云, 等. 小金丸联合多西他赛、表柔比星、环磷酰胺治疗 III 期乳腺癌的疗效及对患者免疫功能的影响 [J].

- 中国药房, 2016, 27(15): 2059-2061.
- 6 刘建群, 高俊博, 刘小红. 冬凌草的化学成分研究[J]. 中国药房, 2015, 26(33): 4724-4726.
 - 7 熊辉. 冬凌草现代药理化学成份及临床用药研究[J]. 内蒙古中医药, 2014, 1(22): 96-97.
 - 8 Bishop AJ, Ensor J, Moulder SL, et al. Prognosis for patients with metastatic breast cancer who achieve a no-evidence-of-disease status after systemic or local therapy [J]. *Cancer*, 2015, 121(24): 4324-4332.
 - 9 Goodin S, Barbour S, Song J, et al. Safety and tolerability of eribulin mesylate in patients with pretreated metastatic breast cancer [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(24): 2150-5156.
 - 10 Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in metastatic breast and prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6): 596.
 - 11 Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B, et al. Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer [J]. *Breast*, 2015, 24(6): 769-773.
 - 12 李戎. 新辅助化疗联合保乳术治疗乳腺癌的临床观察[J]. 当代医学, 2013, 19(6): 22-23.
 - 13 Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: an overview [J]. *Curr Breast Cancer Rep*, 2013, 5(1): 42-50.
 - 14 胡赛男, 张莉莉, 俞乔, 等. 剂量密集新辅助化疗方案治疗乳腺癌的临床效果[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(19): 39-43.
 - 15 郭艳静, 刘丽芳. 中医中药治疗乳腺癌临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(8): 1774-1777.
 - 16 张莉, 田欢, 李清琴, 等. 132 例乳腺癌患者中医体质特征与中医证候的相关性研究[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(8): 13-15.
 - 17 高欣, 刘淑真, 刘巧玲, 等. 冬凌草临床抗癌疗效观察[J]. 癌症, 1984, 3(3): 201-202.
 - 18 樊青霞, 王瑞, 王瑞林. 冬凌草单药及与化疗合用治疗食管癌 205 例[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(23): 2534-2537.
 - 19 Shu J, Li CG, Liu Y, et al. Comparison of serum tumor associated material (TAM) with conventional biomarkers in cancer patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5): 2399-2403.
 - 20 Stiekema A, Boldingh QJ, Korse CM, et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(3): 562-566.
 - 21 廖洪宇. 血清 TK1、CA15-3 和 CEA 水平对乳腺癌化疗疗效的评估[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(2): 123-125.
 - 22 薛健, 宋洁, 沈彩霞. 冬凌草的抗肿瘤作用研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2277-2278.
 - 23 张俊峰, 陈规划, 陆敏强. 冬凌草甲素对人肝癌 BEL-7402 细胞的增殖抑制作用及其作用机制[J]. 中成药, 2006, 28(9): 1325.
 - 24 李娜, 金平, 张春洁. 冬凌草甲素诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(1): 36-41.

(上接第 1971 页)

- 6 简捷, 黄缘, 刘利珍, 等. 靶向沉默 TPX2 基因可抑制人结肠癌 SW480 细胞的增殖和侵袭[J]. 肿瘤, 2016, 36(6): 628-634.
- 7 Pedersen SM, Chan W, Jattani RP, et al. Correction for Pedersen et al., Regulation of CARD11 Signaling and Lymphoma Cell Survival by the E3 Ubiquitin Ligase RNF181 [J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(8): 1322.
- 8 Wu L, Zhou F, Yin X, et al. Overexpressed targeting protein for Xklp2 (TPX2) serves as a promising prognostic marker and therapeutic target for gastric cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(8): 824-832.
- 9 Pedersen SM, Chan W, Jattani RP, et al. Negative Regulation of CARD11 Signaling and Lymphoma Cell Survival by the E3 Ubiquitin Ligase RNF181 [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 36(5): 794-808.
- 10 Gupta A, Jain R, Wahi D, et al. Abrogation of AuroraA-TPX2 by novel natural inhibitors: molecular dynamics-based mechanistic analysis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 626-633.
- 11 Liang B, Jia C, Huang Y, et al. TPX2 Level Correlates with Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation, Apoptosis, and EMT [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(8): 2360-2372.
- 12 Takahashi Y, Sheridan P, Niida A, et al. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 935-942.
- 13 Peng Y, Zhai Z, Li Z, et al. Role of blood tumor markers in predicting metastasis and local recurrence after curative resection of colon cancer [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 982-990.
- 14 王勇, 赵政, 倪平. 血清 CA72-4、CA199、CEA 在结直肠癌患者中的检测及临床意义[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 815-817.
- 15 Liu M, Du K, Fu Z, et al. Hypoxia-inducible factor 1- α up-regulates the expression of phospholipase D2 in colon cancer cells under hypoxic conditions [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1): 394.
- 16 程佩宇, 李富. 结直肠癌患者整合素 $\alpha v\beta 6$ 的表达及与 VEGF 的相关关系[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(11): 1137-1139.
- 17 Bakirtzi K, West G, Fiocchi C, et al. The neurotensin-HIF-1 α -VEGF α axis orchestrates hypoxia, colonic inflammation, and intestinal angiogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(12): 3405-3414.