



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.016
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.016
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5):717-723.

· 临床研究 ·

槐耳颗粒在三阴性乳腺癌术后辅助治疗的临床研究

雷姗姗¹, 王映¹, 顾晓文¹, 喻宏², 范培芝¹, 张志功³, 张超杰¹, 何杰¹, 谢靖¹, 李洋¹

(湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院 1. 乳腺甲状腺外科 2. 病理科 3. 心胸外科, 湖南 长沙 410005)

摘要

目的: 探讨槐耳颗粒辅助治疗对三阴性乳腺癌患者免疫功能及术后生存状态的影响。

方法: 将 95 例改良根治术后行辅助化疗的三阴性乳腺癌患者非随机分为观察组(56 例)及对照组(39 例), 观察组的患者于化疗同时及后期口服槐耳颗粒(每日 3 次, 每次 20 g, 持续 1.5 年), 对照组在辅助治疗过程中不使用任何中药制剂。比较两组在治疗及随访期间的生存质量、无病生存时间(DFS)及术后 3、6 个月与 1、2 年血清 T 细胞亚群的构成比。

结果: 与对照组比较, 观察组 Karnofsky 评分(KPS)提高率明显增加, DFS 明显延长(均 $P < 0.05$)。两组术后各时间点 CD3⁺ 细胞百分率无明显差异(均 $P > 0.05$), 但观察组 CD4⁺ 细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞百分率在术后各时间点均明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。与术前比较, 观察组术后 3 个月 CD3⁺ 细胞百分率减少($P < 0.05$), 但 6 个月后恢复(均 $P > 0.05$), 术后 6 个月至 2 年的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞均明显增高(均 $P < 0.05$); 对照组术后 3~6 个月 CD3⁺、NK 细胞百分率明显降低(均 $P < 0.05$), 1 年后开始恢复(均 $P > 0.05$), 术后 3 个月至 1 年的 CD4⁺ 百分率、CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显降低(均 $P < 0.05$)。

结论: 三阴性乳腺癌患者在辅助治疗阶段服用槐耳颗粒有助于免疫功能的改善、生存质量的提高以及无病生存时间的延长。

关键词

乳腺肿瘤; 槐耳颗粒; 免疫功能

中图分类号: R737.9

Clinical observation of Huaier granule adjuvant therapy for triple negative breast cancer after mastectomy

LEI Shanshan¹, WANG Ying¹, GU Xiaowen¹, YU Hong², FAN Peizhi¹, ZHANG Zhigong³, ZHANG Chaojie¹, HE Jie¹, XIE Jing¹, LI Yang¹

(1. Department of Thyroid and Breast Surgery 2. Department of Pathology 3. Department of Cardiothoracic Surgery, Hunan Provincial People's Hospital/the First Affiliated Hospital, Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

Abstract

Objective: To study the influence of Huaier granule adjuvant therapy on immune function and postoperative survival status in patients with triple negative breast cancer (TNBC) after modified radical mastectomy.

Methods: Ninety-five TNBC patients undergoing adjuvant chemotherapy after modified radical mastectomy were divided into observational group (56 cases) and control group (39 cases). Patients in the observational group

基金项目: 湖南省中医药管理局科研基金资助项目(201374)。

收稿日期: 2016-02-01; 修订日期: 2016-04-19。

作者简介: 雷姗姗, 湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院主治医师, 主要从事乳腺甲状腺疾病基础及临床方面的研究。

通信作者: 张超杰, Email: zhangchaojie74@126.com

received oral administration of Huaier granule during and after chemotherapy and radiotherapy (20 g, 3 times daily for 1.5 years), while those in the control group did not receive any traditional Chinese medicine preparations during adjuvant therapy. The quality of life, disease free survival (DFS) during treatment and follow-up period and serum T cell subset composition at 3, 6, 12 and 24 months after surgery between the two groups were compared.

Results: In observational group compared with control group, the improvement rate of Karnofsky score was significantly increased and DFS was significantly prolonged (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the percentage of CD3⁺ cells between the two groups at any time points after surgery (all $P > 0.05$), but the percentages of CD4⁺ and NK cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio in observational group were all significantly higher than those in control group at each time point (all $P < 0.05$). Compared with their preoperative value, in observational group, the percentage of CD3⁺ cells at 3 months after surgery of treatment was significantly decreased ($P < 0.05$), but began to return to normal 6 months later (all $P > 0.05$), and the percentages of CD4⁺ and NK cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio were significantly increased during 6 to 24 months after surgery (all $P < 0.05$); in the control group, the percentages of CD3⁺ cells were significantly reduced during 3 to 6 months after surgery (all $P < 0.05$), and began to recover 12 months later (all $P > 0.05$), and the percentage of CD4⁺ cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio were significantly lowered during 3 to 12 months after surgery (all $P < 0.05$).

Conclusion: For TNBC patients, Huaier granule administration during postoperative adjuvant therapy may help improve the immune function, increase quality of life and prolong the DFS.

Key words Breast Neoplasms; Huaier Granules; Immune function

CLC number: R737.9

三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 是乳腺癌分子分型中的一种亚型, 其特点是在癌组织的免疫组化染色中雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth receptor 2, HER-2) 均表达为阴性。这使得TNBC在癌根治术后缺乏乳腺癌特异性治疗的靶点, 较其他亚型的乳腺癌有较高的复发率和病死率^[1]。本研究采用前瞻性非随机研究方法, 分析95例三阴性乳腺癌术后的一般情况、不良反应, 无病生存时间 (DFS) 及血清中T细胞亚群的构成比, 探讨槐耳颗粒在三阴性乳腺癌术后辅助治疗中的作用。

1 资料与方法

1.1 入组条件

本院2008年6月—2011年6月三阴性乳腺癌改良根治术后的患者95例, 术后病理学分期为I~IIIb期 (AJCC, 第7版); 均为女性; 年龄18~70岁; 病程为0~2.0年; Karnofsky评分 (KPS) ≥ 70分; 无免疫系统、心脑血管疾病等慢性疾病, 根据患

者意愿分为观察组 (56例) 及对照组 (39例), 两组患者均未选择术前化疗, 并于术后2周内进入辅助化疗阶段。年龄、病程、pTNM分期、复发风险、化疗方案、局部放疗情况等一般资料在两组间无统计学差异 ($P > 0.05$) (表1)。

1.2 方法

观察组患者于化疗 (有放疗指征均行辅助放疗) 同时及后期口服槐耳颗粒, 每日3次, 每次20 g, 持续服用满1.5年 (治疗中无论是否出现病情进展); 对照组在此过程中不使用任何中药制剂。化放疗期间两组均不使用其他抗肿瘤药物及免疫增强剂 (如白介素、干扰素等)。

采用KPS评分标准, 记录所有患者术后6个月与化疗前的生存质量的变化: 治疗后比治疗前增加10分以上者为提高; 减少10分以上者为降低; 无变化者为稳定。两组患者均在治疗及随访期3年内定期来院复查血常规、肝功能、肾功能、胸片、腹部及乳腺B超, 每年行骨骼显像及头部CT筛查各1次, 记录其出现局部复发或远处转移的时间, 计算其DFS。采用流式细胞仪于化疗前及术后3、6个月与1、2年检测外周血血清中T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、NK细胞百分率及CD4⁺/CD8⁺比值。

表 1 两组患者一般情况比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of the general conditions between the two groups of patients [n (%)]

因素	n	观察组 (n=56)	对照组 (n=39)	²	P
年龄 (岁)					
< 35	28	17 (30.4)	11 (28.2)	0.051	0.821
35	67	39 (69.6)	28 (71.8)		
病程 (年)					
< 1	59	33 (58.9)	26 (66.7)	0.585	0.444
1	36	23 (41.1)	13 (33.3)		
绝经状态					
绝经前	32	21 (37.5)	11 (28.2)	0.889	0.346
绝经后	63	35 (62.5)	28 (71.8)		
临床分期					
I	24	13 (23.2)	11 (28.2)	0.751	0.687
II	39	25 (44.6)	14 (35.9)		
III	32	18 (32.1)	14 (35.9)		
复发风险					
中度	42	21 (37.5)	21 (53.8)	2.490	0.115
高度	53	35 (62.5)	18 (46.2)		
化疗方案					
FEC*3 T*3	17	11 (19.6)	6 (15.4)	0.302	0.860
AC*4 T*4	23	13 (23.2)	10 (25.6)		
TAC/TEC*6	55	32 (57.1)	23 (59.0)		
放疗					
有	43	24 (42.9)	19 (48.7)	0.319	0.572
无	52	32 (57.1)	20 (51.3)		

1.3 统计学处理

数据均采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,对计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对计量资料采用独立样本的t检验和成对样本的t检验,对计数资料采用²检验进行统计,以双尾概率P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组化疗后生存情况比较

观察组56例,无患者因服用槐耳颗粒出现严重不良反应而退出研究,KPS评分提高者44例,降低者3例,稳定者9例,其KPS提高率为78.6%(44/56);对照组39例,KPS评分提高者12例,降低者9例,稳定者18例,其KPS提高率为30.7%(12/39)。观察组的生存质量提高率明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)(表2)。

观察组I期肿瘤患者的DFS为(33.4±2.8)个月、II期肿瘤患者DFS为(30.2±3.4)个月、III期肿瘤患者的DFS为(26.8±2.6)个月,均明显高于对照组的(30.1±3.1)个月、(27.5±2.3)个月、

(23.7±3.0)个月,差异均有统计学意义(均P<0.05)(表2)。

表 2 两组化疗后生存情况的比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of the postoperative survival of the two groups [n (%)]

指标	n	观察组 (n=56)	对照组 (n=39)	² /t	P
KPS 评分					
提高	56	44 (78.6)	12 (30.7)	21.95	0.000
稳定	27	9 (16.1)	18 (46.2)		
下降	12	3 (5.4)	9 (23.1)		
DFS ($\bar{x} \pm s$, 月)					
I 期患者	24	33.4±2.8	30.1±3.1	3.116	0.005
II 期患者	39	30.2±3.4	27.5±2.3	2.644	0.012
III 期患者	32	26.8±2.6	23.7±3.0	3.129	0.004

2.2 T 细胞亚群

观察组与对照组的比较:化疗前各T细胞亚群在两组间无统计学差异(均P>0.05);观察组术后3、6个月、1、2年的CD3⁺细胞百分率与对照组相比无统计学差异(均P>0.05);观察组术后3、6个月与1、2年的CD4⁺细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺比值、NK细胞百分率均明显高于对照组(均P<0.05)(表3)(图1)。

表 3 两组间化疗前后 T 细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the T cell subset composition between the two groups before and after surgery ($\bar{x} \pm s$)

T 细胞亚群	观察组(n=56)	对照组(n=39)	t	P
CD3 ⁺				
化疗前	56.30±6.40	56.21±6.38	0.650	0.948
术后3个月	53.49±6.66	53.26±6.24	0.165	0.869
术后6个月	56.32±6.48	54.43±6.32	1.410	0.162
术后1年	57.08±6.70	55.35±6.53	1.256	0.212
术后2年	57.01±6.55	56.31±6.25	0.523	0.602
CD4 ⁺				
化疗前	28.11±4.03	28.09±3.11	0.022	0.983
术后3个月	26.68±4.01	23.37±3.04	4.351	0.000
术后6个月	30.17±4.10	24.32±3.05	7.564	0.000
术后1年	30.62±4.22	25.53±3.28	6.307	0.000
术后2年	30.15±3.99	28.11±3.16	2.661	0.009
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值				
化疗前	1.12±0.11	1.11±0.11	0.691	0.492
术后3个月	1.16±0.15	0.90±0.10	9.180	0.000
术后6个月	1.26±0.14	0.93±0.09	13.077	0.000
术后1年	1.22±0.13	0.97±0.11	9.993	0.000
术后2年	1.18±0.12	1.11±0.12	2.979	0.004
NK 细胞				
化疗前	8.57±1.52	8.53±1.68	0.100	0.921
术后3个月	8.72±1.56	5.51±1.55	9.933	0.000
术后6个月	14.02±1.95	6.09±1.63	20.812	0.000
术后1年	14.01±2.05	8.41±1.79	13.825	0.000
术后2年	10.20±1.66	8.53±1.66	4.812	0.000

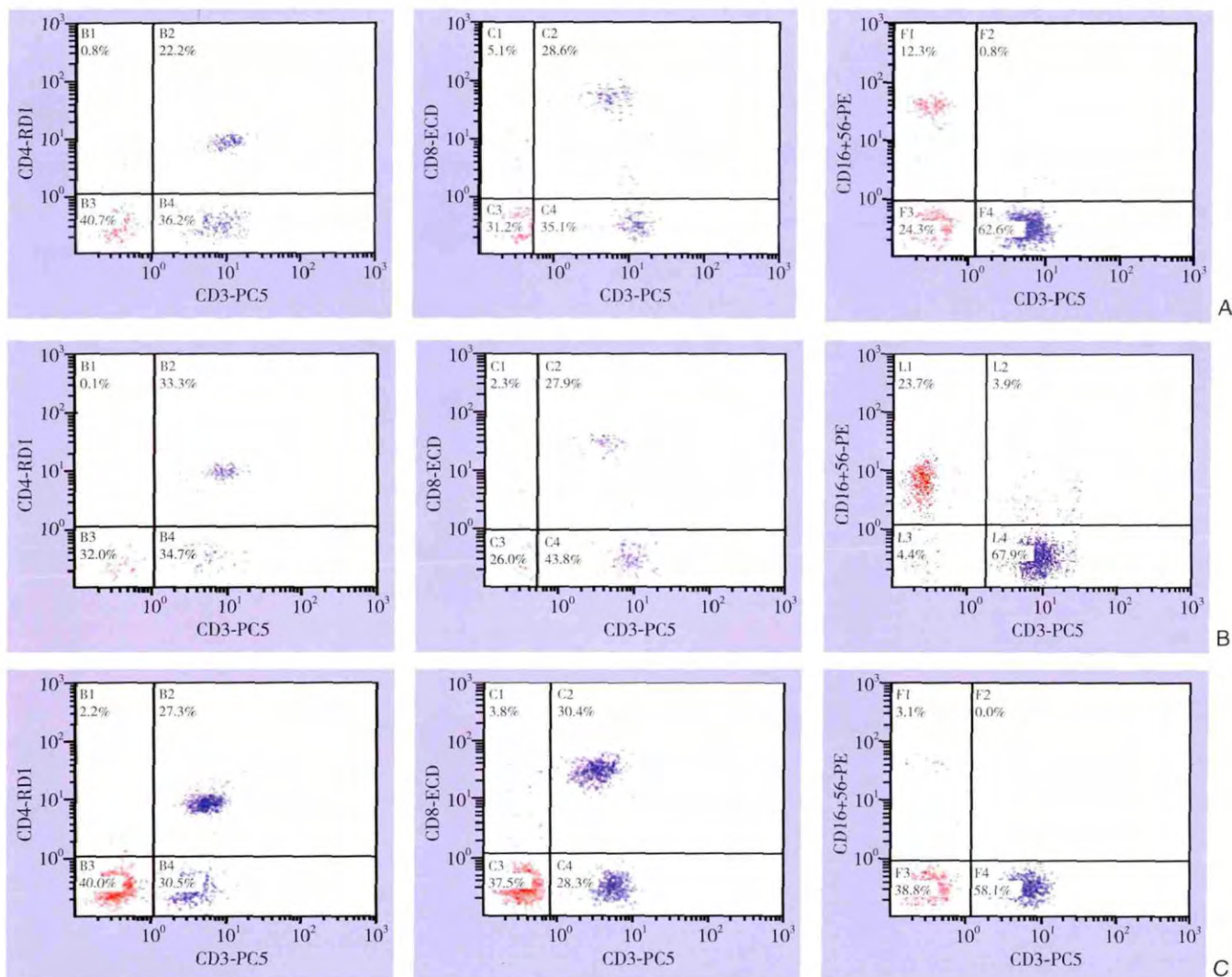


图 1 两组流式细胞学结果 A: 化疗前病例; B: 观察组术后 6 个月病例, NK 细胞被激活; C: 对照组术后 6 个月病例, NK 细胞被抑制

Figure 1 Results of the flow cytometry analysis of the two groups A: Results from patient before surgery; B: Results from patient in observational group at 6 months after surgery, showing activation of the NK cells; C: Results from patient in control group at 6 months after surgery, showing inhibition of the NK cells

两组治疗前后的比较: 观察组术后 3 个月的 CD3⁺ 细胞百分率较化疗前明显减少 ($P < 0.05$), 术后 6 个月及 1、2 年的 CD3⁺ 细胞百分率较化疗前无统计学差异 (均 $P > 0.05$); 术后 6 个月及 1、2 年的 CD4⁺ 细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞百

分率较术前相比有明显增高 (均 $P < 0.05$)。对照组术后 3、6 个月的 CD3⁺、NK 细胞百分率较化疗前相比有明显降低 (均 $P < 0.05$), 术后 3、6 个月及 1 年的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值较化疗前有明显降低 ($P < 0.05$) (表 4)。

表4 两组治疗前后免疫学指标组内比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Inter-group comparison of the immunological indexes of the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	化疗前	术后3个月	术后6个月	术后1年	术后2年
观察组					
CD3 ⁺	56.30 ± 6.40	53.49 ± 6.66 ¹⁾	56.32 ± 6.48	57.08 ± 6.70	57.01 ± 6.55
CD4 ⁺	28.11 ± 4.03	26.68 ± 4.01	30.17 ± 4.10 ¹⁾	30.62 ± 4.22 ¹⁾	30.15 ± 3.99 ¹⁾
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.12 ± 0.11	1.16 ± 0.15	1.26 ± 0.14 ¹⁾	1.22 ± 0.13 ¹⁾	1.18 ± 0.12 ¹⁾
NK 细胞	8.57 ± 1.52	8.72 ± 1.56	14.02 ± 1.95 ¹⁾	14.01 ± 2.05 ¹⁾	10.20 ± 1.66 ¹⁾
对照组					
CD3 ⁺	56.21 ± 6.38	53.26 ± 6.24 ¹⁾	54.43 ± 6.32 ¹⁾	55.35 ± 6.53	56.31 ± 6.25
CD4 ⁺	28.09 ± 3.11	23.37 ± 3.04 ¹⁾	24.32 ± 3.05 ¹⁾	25.53 ± 3.28 ¹⁾	28.11 ± 3.16
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.11 ± 0.11	0.90 ± 0.10 ¹⁾	0.93 ± 0.09 ¹⁾	0.97 ± 0.11 ¹⁾	1.11 ± 0.12
NK 细胞	8.53 ± 1.68	5.51 ± 1.55 ¹⁾	6.09 ± 1.63 ¹⁾	8.41 ± 1.79	8.53 ± 1.66

注: 1) 与化疗前比较, $P < 0.05$ Note: 1) $P < 0.05$ vs. pre-chemotherapy

3 讨论

TNBC占女性乳腺癌的12%~17%^[2],其发病率在不同种族、不同地区之间存在差异^[3]。TNBC为高侵袭性肿瘤,50%可发生淋巴结转移,具有易复发、转移率高、预后差及总生存率低等特点^[4]。有研究^[5-6]显示,TNBC复发高峰期多在首次治疗后3年内,主要以局部复发、脑及内脏转移为主,死亡主要发生在5年内,故本研究将计算DFS的时间节点选择在三阴乳腺癌术后3年。

3.1 槐耳颗粒与抗肿瘤作用

因TNBC中ER、PR、HER-2均为阴性,目前临床上尚无特异性的治疗药物,使研究者将目光投向了新型的中医中药。本研究中观察组I期肿瘤患者的DFS为(33.4 ± 2.8)个月、II期肿瘤患者DFS为(30.2 ± 3.4)个月、III期肿瘤患者的DFS为(26.8 ± 2.6)个月,均明显高于对照组的(30.1 ± 3.1)、(27.5 ± 2.3)、(23.7 ± 3.0)个月,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。钟少文等^[7]进一步证实单用槐耳颗粒较CTF(环磷酰胺+羟基喜树碱+氟尿嘧啶)化疗治疗IV期乳腺癌更能有效改善生存质量和延长患者的生存时间。这与槐耳颗粒的抗肿瘤活性密切相关,其作用机制可能有以下几个方面: 抗肿瘤血管的生成。槐耳颗粒可以抑制血管内皮细胞构建新生血管,从而明显抑制肿瘤血管的生成^[8-9]。作为耐药逆转剂逆转肿瘤细胞的耐药性。槐耳清膏作为槐耳颗粒的主要成分,可以通过下调人乳腺癌耐药细胞株MCF-7/A中耐药基因MDR21的表达水平,恢复肿瘤细胞对化疗药的敏感性^[10]。体外研究还发现,槐耳

清膏能逆转耐顺铂人乳腺癌细胞株A549DDP的耐药性,从而增强顺铂的化疗效果^[11]。抑制肿瘤增值、诱导肿瘤细胞凋亡。Wang等^[12]证实槐耳提取物可通过抑制mTOR/S6K信号通路诱导乳腺癌细胞的自噬性死亡。季春宜等^[13]研究发现槐耳颗粒对体外培养的MCF-7(ER+)和MDA-MB-231(ER-)乳腺癌细胞有抑制增值及诱导凋亡的作用,且均存在剂量-时间效应关系。Zhang等^[14]进一步研究发现槐耳提取物对MDA-MB-231(ER-)细胞的抑制作用更加明显,本研究的研究对象为TNBC,正是一类ER表达阴性的乳腺癌,在辅助治疗阶段中同期使用槐耳颗粒后有助于延长患者的DFS,这一结论可以从该基础实验结果得到合理的解释。Kong等^[15]进一步在基因水平证实了槐耳对三阴乳腺癌细胞的抗肿瘤作用,其利用高通量基因芯片技术的方法研究三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-23细胞被槐耳药液刺激后发生基因变化的情况。结果发现该系乳腺癌细胞中有387个基因发生了显著变化,其中226个发生上调,161个发生下调;GO分析和Pathway分析显示槐耳诱导了一系列癌细胞增殖、凋亡、浸润转移和血管新生等生物功能和信号通路的变化。

3.2 槐耳颗粒与免疫功能

机体的免疫功能状态在肿瘤患者的疾病发生发展过程中起到重要作用。T淋巴细胞作为机体细胞免疫的主要组成部分,其不同状态客观反映机体的免疫功能状态。CD3⁺淋巴细胞代表T淋巴细胞的总数,CD4⁺是辅助性T细胞的主要表面标志,而CD8⁺细胞主要代表抑制性T细胞和细胞毒性T细胞。本研究通过流式细胞仪实时记录两组三阴性

乳腺癌术后T细胞亚群水平的变化,结果显示对对照组术后3、6个月的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值较化疗前明显降低,说明术后辅助化疗在术后6个月时间内对三阴性乳腺癌患者的免疫功能起到了抑制作用;而同期服用槐耳颗粒使观察组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值在术后3个月即恢复至化疗前水平,并在化疗后3个月至2年均显著高于对照组,提示槐耳颗粒对三阴性乳腺癌患者术后免疫功能的激活。NK细胞作为一种非特异性免疫活性细胞,具有无需致敏,直接杀伤靶细胞的效应,能起到抗肿瘤、抗病毒感染及免疫调节的作用。NK细胞的激活也是机体免疫活性提高的一种的表现。本研究结果显示观察组术后3、6个月与1、2年的NK细胞均明显高于对照组,提示槐耳颗粒对NK细胞的一个持续激活过程,反映出其对机体免疫状态的提高。而对照组NK细胞于术后3、6个月出现了明显降低,这种下降往往需要1年左右才能得以恢复。何斌等^[16]在槐耳颗粒对化疗患者的研究中也发现槐耳清膏可使化疗患者的自然杀伤细胞的明显提高。程若川等^[17]研究结果表明槐耳颗粒在化放疗的同时可激活NK细胞、中性粒细胞、巨噬细胞,促使T淋巴细胞的成熟、分裂、增殖及分化,增强细胞免疫;调整Th/Ts比例,诱导和产生IFN- γ 及IL-2等细胞因子,激活相关免疫细胞,增强体液免疫。在临床表现上,肿瘤患者的免疫功能水平的变化可通过其KPS评分的改变得以体现。对照组术后6个月KPS评分整体水平的下降和观察组术后6个月KPS评分的提高形成了鲜明的对比,从另一方面说明了槐耳颗粒对患者免疫功能的影响。此外,槐耳颗粒还具有提高外周血红蛋白、白细胞和血小板的作用,恢复骨髓造血功能的作用^[18]。

综上所述,槐耳颗粒在三阴性乳腺癌的辅助治疗中表现出了治疗的双效性^[19],即既发挥抗肿瘤细胞作用,又起到了免疫增强调节的特性^[20-21]。三阴性乳腺癌患者在化疗的同时规律服用槐耳颗粒,既有助于抑制肿瘤细胞的生长,延长患者的DFS,又能参与机体的免疫重建,促进免疫功能提升,从而改善患者的生存质量,给三阴性乳腺癌的综合治疗带来了“化疗联合免疫治疗”的新模式,值得广大临床工作者进一步探索。

参考文献

- [1] 周秋峰, 吴红梅, 王瑞芬, 等. 三阴性乳腺癌的研究进展[J]. 北京医学, 2015, 37(1):47-50.
Zhou QF, Wu HM, Wang RF, et al. Research progress of triple negative breast cancer[J]. Beijing Medical Journal, 2015, 37(1):47-50.
- [2] 王增燕, 吴雄, 杨乐艺, 等. 三阴性乳腺癌术后对侧转移1例[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(8):1211-1212.
Wang ZY, Wu X, Yang LY, et al. Contralateral metastasis in one case with triple negative breast cancer after surgery[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(8):1211-1212.
- [3] McNamara KM, Yoda T, Takagi K, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2013, 133:66-76. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.08.007
- [4] 黄凯, 陈夏. 三阴性乳腺癌的临床病理特征和预后影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11):1578-1580.
Huang K, Chen X. Analysis of clinicopathologic features and prognosis effects of triple negative breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1578-1580.
- [5] De Laurentiis M, Cianniello D, Caputo R, et al. Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives[J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(Suppl 3):S80-86.
- [6] Luck AA, Evans AJ, Green AR, et al. The influence of basal phenotype on the metastatic pattern of breast cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2008, 20(1):40-45.
- [7] 钟少文, 江慧玲, 刘鑫, 等. 金克槐耳颗粒治疗IV期乳腺癌[J]. 中国肿瘤, 2003, 12(12):754-755.
Zhong SW, Jiang HL, Liu X, et al. The Effect of Huaier Granule in the Treatment for Breast Cancer Stage IV[J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2003, 12(12):754-755.
- [8] Ren J, Zheng C, Feng G, et al. Inhibitory effect of extract of fungi of Huaier on hepatocellular carcinoma cells[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 29(2):198-201.
- [9] 赵晴晴. 槐耳清膏联合环磷酰胺节拍化疗抑制裸鼠乳腺癌新生血管生成的实验研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2012:9,21.
Zhao QQ. Study on anti-angiogenesis in transplanted human breast cancer of nude mice by metronomic cyclophosphamide combined with trametes robiniophila murr[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2012:9,21.
- [10] 胡保全, 唐鹏, 齐晓伟, 等. 槐耳清膏对乳腺癌细胞系SUM-159细胞干性特征的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(11):1107-1110.
Hu BQ, Tang P, Qi XW, et al. Effect of Huaier ointment on stemness in breast cancer cell line SUM-159[J]. Acta Academiae Medicinae

- Militaris Tertiae, 2013, 35(11):1107-1110.
- [11] 黄涛, 孔庆志, 卢宏达, 等. 槐耳清膏诱导人肺癌细胞A549凋亡的实验研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(8):503.
- Huang T, Kong QZ, Lu HD, et al. Apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells induced by Huaier ointment[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2001, 24(8):503.
- [12] Wang X, Qi W, Li Y, et al. Huaier Extract Induces Autophagic Cell Death by Inhibiting the mTOR/S6K Pathway in Breast Cancer Cells[J]. PLoS ONE, 2015, 10(7):e0131771. doi:10.1371/journal.pone.0131771
- [13] 季春宜. 槐耳颗粒对人乳腺癌细胞MCF-7(ER+)和MDA-MB-231(ER-)作用的实验研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2013:42-43.
- Ji CY. Experimental study of huaier particles affecting on human breast cancer cell MCF-7(ER+) and MDA-MB-231(ER-)[D]. Hengyang: University of South China, 2013:42-43.
- [14] Zhang N, Kong XL, Yan S, et al. Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis[J]. Cancer Sci, 2010, 101(11):2375-2383.
- [15] Kong X, Ding X, Yang Q. Identification of multi-target effects of Huaier aqueous extract via microarray profiling in triple-negative breast cancer cells[J]. Int J Oncol, 2015, 46(5):2047-2056.
- [16] 何斌, 蔡明明, 吴燕波. 槐耳颗粒对化疗患者生活质量及免疫功能影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(7):943-944.
- He B, Cai MM, Wu YB. Clinical observation of Huaier granule on quality of life and immune function in patients undergoing chemotherapy[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2007, 34(7):943-944.
- [17] 程若川, 王建忠. 槐耳的研制及临床应用[J]. 昆明医学院学报, 2003, 24(1):101-103.
- Cheng RC, Wang JZ. Research and Manufacture and Clinical Application of Trametes Robiniophila Murr[J]. Journal of Kunming Medical College, 2003, 24(1):101-103.
- [18] 袁明, 黄桂林, 李志刚, 等. 槐耳颗粒配合化疗对大肠癌患者术后免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(7): 487-488.
- Yuan M, Huang GL, Li ZG, et al. Effect of Combined Huaier Granule and Chemotherapy on Immunity in Patients with Colorectal Carcinoma Postoperation[J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2005, 14(7):487-488.
- [19] 张玉宝, 张国强, 王劲松, 等. 槐耳颗粒在乳腺癌综合治疗中的作用及其机制[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2004, 11(6):512-515.
- Zhang YB, Zhang GQ, Wang JS, et al. Function and clinical application of Huaier plaster in comprehensive therapy of breast cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2004, 11(6):512-515.
- [20] 潘超, 席鹏程, 黄冠, 等. 槐耳清膏在肿瘤治疗中的作用及机制[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(7):110-112.
- Pan C, Xi PC, Huang G, et al. Mechanism of anti-cancer effect of Huaier ointment[J]. Modern Medicine Journal of China, 2015, 17(7):110-112.
- [21] 鲁明骞, 卢宏达, 孔庆志. 槐耳治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(12):1607-1609.
- Lu MQ, Lu HD, Kong QZ. Research progress of Huaier in treatment of malignant tumors[J]. Chinese Journal of Basic Medicine In Traditional Chinese Medicine, 2015, 21(12):1607-1609.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 雷姗姗, 王映, 顾晓文, 等. 槐耳颗粒在三阴性乳腺癌术后辅助治疗的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5):717-723. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.016
Cite this article as: Lei SS, Wang Y, Gu XW, et al. Clinical observation of Huaier granule adjuvant therapy for triple negative breast cancer after mastectomy[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(5):717-723. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.016