

文章编号: 1005 - 6947 (2009) 05 - 0524 - 03

· 简要论著 ·

金克槐耳对新辅助化疗乳腺癌患者细胞免疫功能的影响

徐峰, 唐中华

(中南大学湘雅二医院 乳腺甲状腺外科, 湖南 长沙 410011)

摘要:目的 观察金克槐耳颗粒对行 TAC 新辅助化疗乳腺癌患者细胞免疫功能的影响。方法 60 例乳腺癌患者随机分成新辅助化疗联合金克槐耳颗粒组 (I 组, 32 例) 及单用新辅助化疗组 (II 组, 28 例)。检测两组患者新辅助化疗前后细胞免疫功能指标。另设对照组 30 例, 均为乳腺良性疾病患者。结果 化疗前 I、II 组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK 均低于对照组 ($P < 0.05$), 而 I、II 组与对照组之间 CD8⁺ 细胞差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。I 组化疗后 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞均明显高于化疗前 ($P < 0.05$), II 组化疗后各项指标与化疗前差异均无明显性 ($P > 0.05$)。I 组化疗后 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞均明显高于 II 组 ($P < 0.05$)。结论 乳腺癌患者细胞免疫功能受到抑制, 2 周期 TAC 新辅助化疗对乳腺癌患者细胞免疫功能影响不大, 联合使用金克槐耳颗粒能改善化疗后患者细胞免疫功能。 [中国普通外科杂志, 2009, 18 (5): 524 - 526]

关键词: 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; 免疫功能; 金克槐耳颗粒

中图分类号: R 737.9 **文献标识码:** B

新辅助化疗是指在手术或手术加放疗的局部治疗前, 以全身化疗作为乳腺癌的第一步的治疗方法^[1]。新辅助化疗可以明显降低肿瘤分期, 提高手术切除率, 还可以使潜在的微小转移得以控制, 减少远处播散的可能。然而, 新辅助化疗对机体的免疫功能会产生何种影响尚有争议。如何在有效杀死癌细胞的前提下, 迅速恢复患者免疫功能, 是新辅助化疗目前面临的一个重要课题。笔者将 TAC 方案联合使用金克槐耳颗粒用于乳腺癌新辅助化疗, 以探讨金克对行新辅助化疗乳腺癌患者的细胞免疫功能的影响。

金克槐耳颗粒组 (I 组) 32 例。(2) 单用 TAC 方案组 (II 组), 28 例。入组条件为女性, 年龄 18 ~ 65 岁, Karnofsky 评分 70 分, 无明显心、肺、肝、肾等器官功能异常, 无明显远处转移, 无免疫系统疾病, 1 年内未使用影响免疫功能的药物, 经术后病理学检查证实为 IB ~ IIB 期乳腺癌。术前经 2 周期 TAC 化疗方案即可达到手术标准 (临床完全缓解或部分缓解) (表 1)。(3) 对照组, 30 例, 均为同期住院乳腺良性疾病患者, 年龄 25 ~ 60 岁, 经病理确诊为乳腺纤维腺瘤 15 例, 乳腺囊性增生 9 例, 乳腺炎症 4 例, 乳腺增生 2 例。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对象为 2007 年 1 月—2008 年 9 月本院乳腺甲状腺外科收治的 60 例女性乳腺癌患者。以随机排列法将 60 例随机分为: (1) TAC 方案联合

表 1 乳腺癌患者临床一般资料 (例)

一般资料	I 组	II 组	P 值
入组病例数	32	28	
年龄 (岁)	27 ~ 64	29 ~ 65	> 0.05
肿瘤分期	IB	8	> 0.05
	IIA	18	> 0.05
	IIB	2	> 0.05
病理	浸润性导管癌	25	> 0.05
诊断	浸润性小叶癌	3	> 0.05

收稿日期: 2008 - 11 - 10; 修订日期: 2009 - 03 - 06。

作者简介: 徐峰, 男, 中南大学湘雅二医院主治医师, 主要从事乳腺甲状腺外科的基础和临床方面的研究。

通讯作者: 唐中华 E-mail: xyx2007@163.com

注: 肿瘤分期依据 AJCC 乳腺癌分期标准 (第 6 版, 2002)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 I, II组均行 2 周期 TAC 方案新辅助化疗。TAC 方案为:多西他赛 75 mg/m², 静脉滴注, d1(第 1 日);吡柔比星 40 mg/m², 静脉滴注, d1;环磷酰胺 500 mg/m², 静脉滴注, d1。两疗程间隔 21 d。I 组患者于首次化疗开始时口服金克槐耳颗粒,每天 3 次,每次 20 g,至手术前 1 d。化疗期间禁止使用其他抗肿瘤药及免疫增强剂(如干扰素、L-2 等)。两组患者均于第 2 次化疗后 2 周完成手术。

1.2.2 观察指标及实验方法 每组患者均于首次化疗开始当天及手术当天清晨空腹抽取静脉血 2 mL,肝素抗凝,用淋巴细胞分离液分离出淋巴细胞。按照试剂盒说明,加入相应单克隆抗体孵育,流式细胞仪检测 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺和自然杀伤(NK)细胞的百分率,并计算 CD4⁺与 CD8⁺的比值(CD4⁺/CD8⁺)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据处理。数据均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。各组间差异采用 *t* 检验。P < 0.05 为差异有显著性。

表 3 化疗前 I, II组间免疫指标检结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
II组	59.04 ± 5.74	37.98 ± 4.95	27.21 ± 6.65	1.36 ± 0.41	16.75 ± 5.23
I组	60.11 ± 5.92	37.12 ± 5.23	26.12 ± 5.21	1.38 ± 0.50	16.22 ± 4.98
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 5 I组化疗前和化疗后免疫指标检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

干预	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
化疗前	59.04 ± 5.74	37.98 ± 4.95	27.21 ± 6.65	1.36 ± 0.41	16.75 ± 5.23
化疗后	68.52 ± 5.26	43.12 ± 6.96	25.98 ± 4.75	1.68 ± 0.38	24.75 ± 5.21
P	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2 结果

乳腺癌组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK 均低于对照组,有统计学差异 (P < 0.05)。CD8⁺略高于对照组,差异无统计学意义 (P > 0.05) (表 2)。首次化疗开始前, I, II组各项免疫指标差异无统计学意义 (P > 0.05),化疗结束后 2 周 I 组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞均明显高于 II 组 (P < 0.05) (表 3 - 4)。I 组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞化疗后均明显高于化疗前 (P < 0.05),但化疗前和化疗后的 CD8⁺差异无显著性。II 组化疗前和化疗后各项指标差异均无显著性 (表 5 - 6)。

表 2 化疗前乳腺癌组与对照组细胞免疫指标检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
I+II	60	59.45 ± 6.12	37.74 ± 5.25	26.98 ± 5.39	1.37 ± 0.45	16.32 ± 5.12
对照	30	68.70 ± 5.62	42.85 ± 7.24	25.63 ± 6.75	1.70 ± 0.51	24.12 ± 4.78
P		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 4 化疗后 I, II组间免疫指标检结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
II组	68.52 ± 5.26	43.12 ± 6.96	25.98 ± 4.75	1.68 ± 0.38	24.75 ± 5.21
I组	59.27 ± 6.21	36.22 ± 5.32	25.66 ± 5.49	1.36 ± 0.45	16.92 ± 5.25
P	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 6 II组化疗前和化疗后免疫指标检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

干预	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
化疗前	60.11 ± 5.92	37.12 ± 5.23	26.12 ± 5.21	1.38 ± 0.50	16.22 ± 4.98
化疗后	59.27 ± 6.21	36.22 ± 5.32	25.66 ± 5.49	1.36 ± 0.45	16.92 ± 5.25
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

机体的抗肿瘤免疫机制十分复杂,一般以细胞免疫为主,而 T 细胞在抗肿瘤免疫过程中起重要作用。抗肿瘤的 T 细胞主要包括两个亚群,即 CD4⁺细胞和 CD8⁺细胞。由于传统上认为的辅助性 T 细胞 (Th 细胞)和抑制性 T 细胞 (Ts 细胞)分属 CD4⁺和 CD8⁺细胞,故临床上常检测 CD4⁺ /

CD8⁺细胞的比例,并以此作为判断机体免疫功能状态的一项指标^[2]。在恶性肿瘤形成过程中,肿瘤细胞产生一些免疫抑制因子,如转化生长因子 - b (TGF-b),白细胞介素 10 (L-10),前列腺素 E - 2 (PGE-2)等,使 Th 功能下降, Ts 数量及活性提高,反应为 CD4⁺/CD8⁺比例下降^[3]。而 Ts 细胞对 CD4⁺又具有调节性抑制作用^[4],它能阻止 CD4⁺的形成和成熟,使淋巴细胞表面 CD4⁺抗原

形成减少^[5], CD8⁺细胞反应性增多;而增多的 CD8⁺细胞可能是以 Ts 为主^[6],这反过来又对 CD4⁺细胞产生抑制作用,使 CD4⁺/CD8⁺比例下降,机体免疫水平处于抑制状态,进一步使肿瘤增殖。NK 细胞是一类多种靶细胞有自发性细胞毒活性的效应细胞,不需致敏可直接杀伤敏感的肿瘤细胞。一般认为,NK 细胞构成了机体抗肿瘤的第一道防线。研究表明,肿瘤患者的 NK 活性明显低于正常人;其活性降低可能与肿瘤患者体内存在某些抑制因子、抑制细胞或某免疫复合物等有关^[7]。NK 活性的降低使机体免疫监视功能受损,肿瘤更易于发展和扩散。本研究显示,乳腺癌患者 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK 均显著低于对照组 ($P < 0.05$); CD8⁺虽较对照组高,但两者无统计学差异。这说明乳腺癌患者细胞免疫水平确实受到了抑制。

乳腺癌新辅助化疗对于增加手术切除与保乳机会、改善生存期有重要作用。但其对机体免疫功能究竟具有正面还是负面的影响尚有争议。代佑果等^[8]研究发现,乳腺癌患者 3 周期 VE 方案化疗后 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺和 NK 较化疗前明显下降,认为化疗进一步抑制了已经降低的免疫功能。但也有作者研究发现,短周期新辅助化疗不仅对机体免疫功能不会抑制,反而有所增强^[9]。本研究显示,单行 2 周期 TAC 新辅助化疗的乳腺癌患者其化疗前后的各项细胞免疫指标并无明显改变。笔者分析,乳腺癌患者行新辅助化疗对机体免疫功能的影响是多方面的:一方面化疗直接杀伤机体正常细胞,必然会抑制机体的免疫功能;另一方面有效的化疗也会使肿瘤细胞大量破坏、坏死,患者体内瘤负荷明显减少,由肿瘤细胞产生的免疫抑制因子也会同时减少,从而导致原来被抑制的免疫有所改善^[9]。

机体免疫功能低下,或者肿瘤细胞变异产生的免疫逃避,是肿瘤发生和发展的必要条件,而肿瘤的发展又会抑制机体的免疫功能,因此机体的免疫功能状态对肿瘤的发展和预后具有重要的作用^[10]。故认为,在新辅助化疗的同时,如何能迅速恢复患者免疫功能,对于提高乳腺癌的治疗效果是非常重要的。金克槐耳颗粒是由槐耳菌质中提取的一种新型真菌类抗肿瘤药,其主要抗癌成分为槐耳多糖蛋白(PS-T),具有抗癌活性^[11]。槐耳具有良好的免疫增强调节作用,PS-T 能促进巨噬细胞功能,诱导细胞因子生成,增强

NK 细胞活性,刺激 T、B 淋巴细胞增殖活化,同时具有促进细胞免疫功能及提高体液免疫的作用^[12]。本研究合并使用了金克槐耳颗粒的新辅助化疗患者,CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞手术前均明显高于化疗前 ($P < 0.05$);提示患者细胞免疫功能明显恢复。与单使用新辅助化疗患者比较,化疗前两组各项免疫指标差异无显著性,但手术前两组比较 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞 I 组均明显高于 II 组 ($P < 0.05$);表明金克槐耳颗粒对改善乳腺癌新辅助化疗患者机体免疫抑制和纠正免疫调节功能紊乱状态有独特的积极作用。据此笔者认为,在新辅助化疗同时使用金克槐耳颗粒,既有利于新辅助化疗杀伤肿瘤细胞,又能重建或增强机体免疫功能。这些良性反应对于患者术后的恢复及预后都具有积极意义。

参考文献:

- [1] 徐兵河. 乳腺癌 [M]. 北京:北京大学医学出版社, 2005. 173 - 176.
- [2] 龚非力. 医学免疫学 [M]. 北京:科学出版社, 2000. 248 - 353.
- [3] Kuss I, Hathaway B, Ferris RL, *et al*. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(11): 3755 - 3762.
- [4] Kohrt HE, Noun N, Nowels K. Profile of immune cells in axillary lymph nodes predicts disease-free survival in breast cancer [J]. Plos Med, 2005, 2(9): 284 - 324.
- [5] 陈复兴,刘军权,周忠海,等. 癌症患者 T 细胞亚群的临床意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2002, 18(1): 55.
- [6] 赵金鹏,姜洪池,吴祥松,等. I~II 期乳腺癌患者机体免疫功能的探讨 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2000, 34(1): 18 - 20.
- [7] 齐红,单征,于洪波. 乳腺癌患者 T 淋巴细胞免疫功能及 NK 活性检测分析 [J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(1): 51 - 52.
- [8] 代佑果,寸英丽. 槐耳颗粒联合化疗对乳腺癌患者细胞免疫功能的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(10): 1438 - 1439.
- [9] 赵明勋,尹学哲,朴载天. 术前短期 CAF 化疗对乳腺癌围手术期免疫功能影响的实验研究 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(2): 39 - 41.
- [10] 孙林,温江涛,刘海红. 乳腺癌患者外周血 T 淋巴细胞及 NK 细胞的检测及其临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(9): 1069 - 1071.
- [11] 庄毅. 真菌抗癌药物槐耳颗粒的研制 [J]. 中国肿瘤, 1999, 8(12): 540 - 543.
- [12] 李立新,叶胜龙,王艳红,等. 槐耳浸膏的实验研究及临床应用进展 [J]. 中国肿瘤, 2007, 16(2): 110 - 113.