

## • 临床检验研究论著 •

# 赫塞汀联合化疗对乳腺癌患者免疫功能的影响

张 健<sup>1</sup>, 刘艳丽<sup>2</sup>, 陈 晓<sup>1</sup>

(1. 苏州大学附属常州肿瘤医院检验科, 江苏常州 213001;

2. 湖北医药学院附属东风医院检验科, 湖北十堰 442000)

**摘要:**目的 观察赫塞汀联合化疗对乳腺癌患者免疫功能的影响。方法 87 例乳腺癌患者分两组, 45 例化疗组和 42 例赫塞汀联合化疗组, 流式细胞术检测 2 组患者和 30 例健康体检者外周血淋巴细胞亚群的表达。结果 化疗组和赫塞汀联合化疗组患者的 CD3、CD4、CD4/8 比值均低于正常对照组( $P < 0.05$ ), CD19 值均高于正常对照组( $P < 0.05$ ); 然而 CD8、NK 细胞值与正常对照组比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。化疗组与赫塞汀联合化疗组的淋巴细胞亚群值比较均无统计学意义( $P > 0.05$ )。赫塞汀联合化疗组病情缓解 34 例, 进展 8 例。化疗组病情缓解 23 例, 进展 22 例。结论 赫塞汀联合化疗可显著提高乳腺癌的抗癌疗效, 但也会导致患者细胞免疫功能低下。

**关键词:**乳腺肿瘤; 受体, 表皮生长因子; 抗体, 单克隆; 生物技术

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.012

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2012)23-2840-02

## Influence on immune function of patient with breast cancer by herceptin unite with chemotherapy

Zhang Jian<sup>1</sup>, Liu Yanli<sup>2</sup>, Chen Ye<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Changzhou Tumor Hospital of Suzhou University, Changzhou,

Jiangsu 213001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Dongfeng Hospital of Hubei College of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

**Abstract: Objective** Influence on immune function of patient with breast cancer by herceptin unite with chemotherapy. **Methods** 87 patients with breast cancer were divided into two groups, one is chemotherapy group, another is herceptin unite with chemotherapy group. The expression of the lymphocyte sub group of these groups and 30 healthy physical examination people were detected by flow cytometry. **Results** The values of the CD3, CD4 and the ratio of CD4 and CD8 of chemotherapy group and herceptin unite with chemotherapy group were lower than control group during preoperative period, but the values of the CD19 of these two groups were higher than control group, yet when the values of CD8 and NK cell of these two group were compared with control group, the distinction was not significant, 34 patients of breast cancer by herceptin unite with chemotherapy were relieved, 8 patient's developed. 23 patient's condition of breast cancer by herceptin unite with chemotherapy were relieved, 22 patient's developed. **Conclusion** The herceptin unite with chemotherapy could notable increase curative effect of anti-breast cancer, but it also result in lower cell immune function of patient.

**Key words:** breast neoplasms; receptor, epidermal growth factor; antibodies, monoclonal; biotechnology

乳腺癌是女性高发肿瘤之一, 对其内科治疗常选用化疗, 但化疗在杀死肿瘤细胞的同时也杀死机体正常细胞。近年来分子靶向治疗乳腺癌有了一定的进展。靶向药物选择性的作用于乳腺癌细胞的某些位点, 而不杀伤或很少损伤正常细胞。赫塞汀是乳腺癌分子靶向治疗常用药物。本文试图通过研究来揭示赫塞汀联合化疗治疗乳腺癌患者对其免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院 2012 年 3 月至 6 月乳腺癌患者 87 例, 分为化疗组和赫塞汀联合化疗组。化疗组 45 例, 其中 I 期 3 例, II 期 6 例, III 期 12 例, IV 期 21 例。晚期转移性乳腺癌 3 例。年龄 36~67 岁, 平均 51.5 岁。赫塞汀联合化疗组 42 例, I 期 2 例, II 期 8 例, III 期 13 例, IV 期 17 例, 晚期转移性乳腺癌 2 例。年龄 41~58 岁, 平均 49.5 岁。以影像学和肿瘤标志物改变为疗效判断。对照组 30 例为健康体检者, 年龄 43~67 岁, 平均 55 岁。

**1.2 仪器与试剂** CD3-FITC/CD4-PE/CD8-PerCP、CD16-PE、CD56-PE、CD19-PE, 均购自美国库尔特公司, 10×溶血素(使用时用去离子水 10:1 稀释)由美国 BD 公司提供; PARTEC 流式细胞仪(德国 PARTEC 公司)。

**1.3 标本收集** 化疗组与赫塞汀联合化疗组患者均选择在治疗 4 周后, 抽取肘中静脉血 2 mL, EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝, 采血后 2 h

内处理完毕。

**1.4 流式细胞仪检测淋巴细胞亚群** 取流式专用管, 加 100 μL 全血, 再分别加入各荧光标记抗体 20 μL, 充分混匀后室温(15~22 °C)避光孵育 20 min; 加入 1×红细胞裂解液 2 mL, 混匀后室温避光反应 10 min; 加入 PBS 缓冲液 1 mL, 混匀, 1 000 r/m 离心 5 min; 弃上清, 加入 PBS 缓冲液 2 mL, 混匀, 1 000 r/m 再次离心 5 min; 弃上清, 加入 PBS 缓冲液 0.5 mL, 混匀后进行流式细胞仪检测。测定中以前向角散射、对侧向角散射设门, 调整电压及增益, 圈出淋巴细胞群, 分析淋巴细胞亚群的表达情况。

**1.5 统计学处理** SPSS19.0 统计分析软件分析实验数据, 成组资料多组间比较, 采用方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

化疗组和赫塞汀联合化疗组的 CD3、CD4、CD4/8 比值均低于正常对照组( $P < 0.05$ ), CD19 值均高于正常对照组( $P < 0.05$ ); 两组的 CD8、NK 细胞值与正常对照组比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。化疗组与赫塞汀联合化疗组的淋巴细胞亚群值比较均无统计学意义( $P > 0.05$ )。赫塞汀联合化疗组患者病情缓解 34 例, 进展 8 例。化疗组患者病情缓解 23 例, 进展 22 例。见表 1。

表 1 淋巴细胞亚群的分类

淋巴细胞亚群 (%)	正常对照组 (n=30)	化疗组 (n=45)	赫塞汀联合化疗组 (n=42)
CD8	65.84±7.96	60.73±8.09*	57.32±8.36*
CD4	31.98±5.62	25.66±8.33*	22.61±5.59*
CD8	29.33±8.55	29.46±6.84	27.21±3.14
CD4/CD8	1.22±0.57	0.95±0.44*	0.85±0.27*
NK 细胞	22.75±7.95	22.0±10.61	21.22±7.85
CD19	7.31±2.16	10.71±5.08*	11.51±6.09*

\* : 与正常对照组比较,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

人类表皮生长因子受体(HER2)在乳腺癌组织中普遍表达, 炎性乳癌尤其明显。曲妥珠单抗是人源化的重组抗 HER2 抗体。曲妥珠单抗能够选择性的作用于 HER2 的细胞外部, 通过阻断 HER2 介导的信号转导通路、降低细胞膜 HER2 蛋白浓度, 加速 HER2 受体蛋白降解、参与抗血管生成作用导致细胞生长受抑制和诱导细胞凋亡, 以及通过 ADCC 诱导机体杀死肿瘤细胞<sup>[1]</sup>。赫塞汀的主要成分是曲妥珠单抗。用于 HER2 过度表达的转移性乳腺癌, 以及接受了手术、化疗和放疗后的 HER2 过度表达乳腺癌的辅助治疗<sup>[2]</sup>。本实验研究发现, 乳腺癌患者经赫塞汀联合化疗后以及乳腺癌单独化疗后 CD3, CD4, CD4/8 比值均较正常人低下( $P < 0.05$ ), 而赫塞汀联合化疗组与化疗组的淋巴细胞亚群值无统计学意义( $P > 0.05$ )。说明无论乳腺癌患者选择靶向治疗联合化疗还是化疗, 均会导致其细胞免疫功能低下。

化疗是全身性用药, 在破坏肿瘤细胞的同时也对正常细胞产生了毒副作用。例如心脏、肝肾脏损伤, 脱发, 血细胞减少, 抵抗力低下等等。患者的生活质量下降, 很容易失去继续治疗的信心。有研究表明, 在乳腺癌的治疗中, 曲妥珠单抗联合化疗与单独化疗比较, 对 HER2 阳性的乳腺癌患者有较高的病理完全缓解率<sup>[3-6]</sup>。对 HER2 阳性转移性乳腺癌的治疗中, 化

疗基础上加用曲妥珠单抗不但可以提高客观有效率和中位 PFS, 而且可延长患者的总生存期。曲妥珠单抗联合化疗已成为 HER2 阳性晚期乳腺癌的一线治疗标准。本实验研究发现乳腺癌患者经赫塞汀联合化疗有较高的缓解率。说明赫塞汀联合化疗在乳腺癌治疗中疗效显著, 增加样本量观察其疗效为今后赫塞汀在乳腺癌方面的指导治疗提供可靠依据。本研究提示: 赫塞汀联合化疗可显著提高乳腺癌的抗癌疗效, 在治疗的同时还要注意应用免疫增强剂提高患者的免疫功能。

### 参考文献

- 胡西春, 贾臻. 乳腺癌分子靶向治疗进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2011, 3(2): 66-68.
- Hicks, 唐平, 魏兵, 等. HER2 的免疫组织化学诊断和 ASCO/CAP 指南中的几个问题[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(12): 862-863.
- Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and date of additional patients treated with the same regimen [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(1): 228-233.
- Baselga J, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: date from the NOAH (NEOAdjuvant Herceptin) Phase III trial [J]. EJC, 2007, 5(1): 193.
- Gianni L. Ixabepilone and the narrow path to developing new cytotoxic drugs [J]. Clin Oncol, 2007, 25(23): 3389-3391.
- Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(12): 2024-2031.

(收稿日期: 2012-07-26)

(上接第 2839 页)

### 参考文献

- 苏茵, 韩蕾, 栗占国, 等. 抗核小体抗体测定在系统性红斑狼疮诊断中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(8): 474-477.
- 武建国. 临床免疫学检验的进展[J]. 临床检验杂志, 2002, 20(1): 58-61.
- Lugher K, Mader AW, Richmond RK. Cristal structure of xcosome core partideat at 2.8 A resolution[J]. Nature, 1997, 389(2): 251-261.
- 许方, 初礼魏. 抗核小体抗体对系统性红斑狼疮的诊断意义[J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(3): 335-338.
- Chairns AP, McMILLAN SA, Crockard AD, et al. Anti-nucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(3): 272-273.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivmion of the SLE-DAL. A disease activity index for lupus patient. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640.
- Hannestad K, Stollar BD. Certainrheumatoidfaetorreaet-withnucleosomes[J]. Nature, 1978, 275(2): 663-671.
- Brunn A, Bläss S, Hausdorff G, et al. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis rheum, 2000, 43(10): 2307-2315.
- 李光迪, 刘芳, 张长菊. 抗核小体抗体对系统性红斑狼疮的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(9): 835-836.
- Bigler C, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, et al. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(4): 624-629.
- 沈海丽, 于明礼, 朱琴, 等. 抗核小体抗体测定在系统性红斑狼疮中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(1): 145-148.
- 秦莉, 吴丽娟, 王兰兰, 等. ELISA 法检测血清抗核小体抗体诊断系统性红斑狼疮价值的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(3): 204-210.
- 全壮志, 张华, 王新华. 血清抗核小体抗体检测诊治系统性红斑狼疮的价值[J]. 中国实用医刊, 2009, 36(15): 93-94.
- Moura CG, Lima I, Barbosa L, et al. Anti-C1q antibodies: association with nephritis and disease activity in systemic erythematosus [J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(1): 19-23.
- 姚曦, 李向培, 倪进东, 等. SLE 患者临床表现、自身抗体的相关性分析及其性别、年龄特征调查[J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(1): 75-78.
- Charles PJ. Defective wsste disposal; does it induce autoantibodies SLE? [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(1): 1-3.
- Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, et al. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1 q autoantibody-negative patients[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(1): 187-188.

(收稿日期: 2012-06-19)