

CD4⁺T 细胞与放疗前后肿瘤标志物变化

朱 江¹, 何津祥², 何津春^{3△}

(兰州大学第一医院:1. 中心实验室;2. 放射治疗中心;3. 医学检验中心, 兰州 730000)

摘要:目的 探讨晚期无法手术的乳腺癌患者放射治疗前后癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖链抗原 125(CA125)、糖链抗原 15-3(CA15-3)的变化,探讨 CD4⁺T 细胞对患者放疗效果。方法 采用化学发光免疫分析方法检测 38 例晚期乳腺癌患者和 30 例健康者血清 CEA、AFP、CA125、CA15-3 水平;使用流式细胞仪检测外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 百分含量及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。结果 CD4⁺T 百分含量正常组放疗后 CEA、AFP、CA125、CA15-3 水平低于放疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);CD4⁺T 百分含量异常组放疗后 CEA、CA15-3 低于放疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 晚期乳腺癌患者,正常组 CD4⁺T 百分含量放疗前后 CEA、AFP、CA125、CA15-3 水平有显著差异,该类患者具有放疗临床效果。

关键词:乳腺癌; CD4⁺T 细胞; 癌胚抗原; 甲胎蛋白; 糖链抗原 125; 糖链抗原 15-3

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.20.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)20-2828-03

The relationship of tumor marker and CD4⁺T cells before and after radiotherapy on patients

ZHU Jiang¹, HE Jinxiang², HE Jinchun^{3△}

(1. Central Laboratory; 2. Radiotherapy Center; 3. Medical Testing Center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective The study is aimed to research into the effect of CD4⁺T cells on patients with severe advanced breast cancer under radiotherapy that cannot be treated with surgery, by observing the variation of CEA, AFP, CA125 and CA15-3 before and after the radiotherapy applied. **Methods** We identified the CEA, AFP, CA125 and CA15-3 densities in blood serum for a group of 38 patients with advanced breast cancer and a group of 30 normal people with chemiluminescence immune assay, and we determined the CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺T percentage in peripheral blood and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ with flow cytometry. **Results** The group with normal CD4⁺T percentage went through a decreased in CEA, AFP, CA125, CA15-3 densities after the radiotherapy, and the variation was significant($P < 0.05$). The group of people with abnormal CD4⁺T percentage go through CEA, CA15-3 densities decrease after the radiotherapy, and the variation was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** For those with advanced breast cancer and cannot be treated with surgery, the influence of radiotherapy on CEA, AFP, CA125, CA15-3 densities is significant in the group of patients with CD4⁺T percentage, and has better therapeutic effect.

Key words: breast cancer; CD4⁺T cell; CEA; AFP; CA125; CA15-3

乳腺癌目前已成为威胁女性健康的常见肿瘤^[1-2]。乳腺癌发生时,机体的免疫功能和肿瘤标志物都发生改变,其变化水平与乳腺癌的发展密切相关^[3-5]。临床放射治疗是乳腺癌常用的方法之一,放疗提高患者的总生存率,但会导致机体免疫功能进一步恶化^[6-7]。现对 CD4⁺T 百分含量正常或异常时与肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖链抗原 125(CA125)、糖链抗原 15-3(CA15-3)]的相关性,探讨晚期无法手术的乳腺癌患者放疗前后各指标水平的变化,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月至 2013 年 5 月该院放射治疗中心收治的 38 例住院乳腺癌患者,年龄 28~68 岁,中位年龄 48 岁;均为晚期患者,已无手术指征,故放疗前未接受过手术治疗;临床诊断均经病理证实(浸润性导管癌 36 例,浸润性小叶癌 2 例);均无其他系统恶性肿瘤,无严重心、肝、肾、肺等疾病;无免疫系统疾病,放疗前未使用免疫抑制剂;放疗均有效果(放疗有效时,CT 提示乳腺癌块的影像有改变,即在原肿块部位形成瘢痕结节)。健康对照为该院体检健康女性 30 例,年龄 33~68 岁,中位年龄 45 岁;无免疫系统疾病;无其他系统恶性肿瘤;无严重心、肝、肾、肺等重要脏器疾病。

1.2 仪器与试剂 美国 Beckman Coulter 公司 EPICS-XL 流式细胞仪和 Q-PREP 全血自动制备仪;北京科美生物技术有限公司 CHEMLIN 100 型半自动化学发光仪。单克隆抗体 CD3-PC5/CD4-FITC/CD8-PE, IgG1 FITC/IgG1 PE/IgG1 PC5 购自联科生物公司;CEA、AFP、CA125、CA15-3 化学发光法定量检测试剂盒,购自北京科美生物技术有限公司。

1.3 实验方法 (1)标本采集:同一患者放疗前 2~3 d 及放疗后 2~3 周分别抽取 EDTA 抗凝血 2 mL 用于 T 细胞亚群检测,同时抽取全血 2 mL 分离血清后用于 CEA、AFP、CA125、CA15-3 的检测。(2)T 细胞亚群检测:按文献[8]方法进行操作。(3)肿瘤标志物检测:CEA、AFP、CA125、CA15-3 按试剂盒说明书严格操作。(4)参考范围:CEA 为 0~10.0 ng/mL;AFP 为 0~10.0 ng/mL;CA125 为 0~35.0 U/mL;CA15-3 为 0~30.0 U/mL。CD3⁺T 百分含量为 61.1%~77%;CD4⁺T 百分含量为 25.8%~41.6%;CD8⁺T 百分含量为 18.1%~29.6%;CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值为 0.98~1.94。

1.5 病例分组 (1)按照放疗前 CD4⁺T 百分含量是否超出正常参考范围(25.8%~41.6%),将 38 例乳癌患者分为 CD4⁺T 正常组和 CD4⁺T 异常组。CD4⁺T 正常组患者 23 例,

CD4⁺T 百分含量为 25.8%~41.6%;CD4⁺T 异常组患者 15 例,CD4⁺T 百分含量小于 25.8%或大于 41.6%。(2)按照放疗前 CD4⁺/CD8⁺ 比值是否超出正常参考范围(0.98~1.94),将 38 例乳腺癌患者分为 CD4⁺/CD8⁺ 比值正常组和 CD4⁺/CD8⁺ 比值异常组。CD4⁺/CD8⁺ 比值正常组患者 18 例,CD4⁺/CD8⁺ 比值为 0.98~1.94;CD4⁺/CD8⁺ 比值异常组患者 20 例,CD4⁺/CD8⁺ 比值小于 0.98 或大于 1.94。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乳腺癌患者放疗前后 T 细胞亚群结果比较 放疗后 CD3⁺、CD4⁺T 百分含量下降,与放疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);CD8⁺T 百分含量放疗前后比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 CD4⁺T 正常组放疗前后肿瘤标志物结果比较 CD4⁺T

正常组患者放疗后 CEA、AFP、CA125、CA15-3 水平下降,与放疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 CD4⁺T 异常组放疗前后肿瘤标志物结果比较 CD4⁺T 异常组患者放疗后 CEA、CA15-3 水平下降,与放疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);AFP 和 CA125 水平与放疗前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 CD4⁺/CD8⁺ 比值正常组放疗前后肿瘤标志物结果比较 CD4⁺/CD8⁺ 比值正常组患者放疗后 CEA、AFP、CA15-3 含量下降,与放疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);CA125 含量放疗后较放疗前降低,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 CD4⁺/CD8⁺ 比值异常组放疗前后肿瘤标志物结果比较 CD4⁺/CD8⁺ 比值异常组患者放疗后 CEA、CA15-3 水平下降,与放疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);AFP 和 CA125 水平与放疗前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 1 乳腺癌患者放疗前后 T 细胞亚群结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
健康对照组	30	74.93±5.07	38.32±5.90	28.60±7.05	1.44±0.48
患者放疗前	38	72.78±9.52	34.43±11.93	31.81±9.39	1.19±0.59
患者放疗后	38	68.57±12.55 ^{bc}	29.83±9.73 ^{abc}	31.82±12.16	1.07±0.51 ^a

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与放疗前比较,^c $P < 0.05$ 。

表 2 CD4⁺T 正常组患者放疗前后肿瘤标志物结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA15-3(U/mL)
患者放疗前	15	7.20±5.17	5.03±3.11	13.53±5.88	24.87±13.51
患者放疗后	15	3.80±3.63	3.51±2.04	10.12±4.96	11.83±6.72
<i>P</i>		0.002	0.027	0.027	0.002

表 3 CD4⁺T 异常组放疗前后肿瘤标志物结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA15-3(U/mL)
患者放疗前	23	8.47±4.11	6.34±4.16	15.77±12.73	35.70±22.15
患者放疗后	23	5.10±2.98	4.74±2.35	15.04±10.53	21.14±15.46
<i>P</i>		0.000	0.086	0.641	0.000

表 4 CD4⁺/CD8⁺ 比值正常组放疗前后肿瘤标志物结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA15-3(U/mL)
患者放疗前	18	6.46±3.13	6.36±4.62	12.41±4.79	28.31±11.78
患者放疗后	18	3.29±2.87	3.17±1.94	10.28±4.49	14.22±9.24
<i>P</i>		0.000	0.005	0.136	0.000

表 5 CD4⁺/CD8⁺ 比值异常组放疗前后肿瘤标志物结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA15-3(U/mL)
患者放疗前	20	9.32±5.22	5.35±2.89	17.11±13.56	34.23±24.84
患者放疗后	20	5.75±3.22	5.25±2.91	15.64±11.21	20.39±16.00
<i>P</i>		0.000	0.844	0.396	0.000

3 讨 论

乳腺癌发生时机体有免疫反应活性的 CD4⁺T 细胞减少,而有免疫抑制功能的 CD8⁺T 细胞升高,引起免疫功能失调,CD4⁺/CD8⁺ 比值降低^[9-10]。放疗过程中,放射线在杀伤肿瘤细胞的同时,也杀伤免疫细胞,导致免疫功能进一步紊乱^[11-12]。乳腺癌致使蛋白的糖基化和糖链结构发生异常改变,使肿瘤标志物水平升高,而放射治疗杀伤癌细胞时,会抑制乳腺癌肿瘤细胞生长,造成肿瘤标志物分泌异常减少^[13]。

CD4⁺T 细胞是免疫应答的主要反应细胞,其协调 B 淋巴细胞分化产生抗体,CD4⁺T 细胞含量变化可反映机体抗肿瘤免疫功能的变化;CD8⁺T 则抑制抗体的合成、分泌及 T 细胞增殖。CD4⁺T 和 CD8⁺T 动态稳定地维持机体的正常免疫应答。本研究 CD4⁺T 细胞百分含量超出正常参考范围的患者,放疗后 CEA 和 CA15-3 水平下降,与放疗前比较,差异有统计学意义($P<0.01$);而 CD4⁺T 细胞百分含量在正常参考范围的患者,放疗后 CEA、AFP、CA125、CA15-3 水平下降,与放疗前比较,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。提示晚期乳腺癌患者,CD4⁺T 百分含量正常组放疗前后 CEA、AFP、CA125、CA15-3 结果比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),该组患者放疗效果更好。

CD4⁺T 百分含量在正常参考范围时,CEA、AFP、CA125、CA15-3 水平下降明显,推测可能由于机体免疫功能较好时,放疗时放射线抑制肿瘤细胞异常糖基化过程和抑制糖链结构异常改变的作用更明显,由于糖链结构的复杂性,放射线抑制作用的这种分子机制还有待于进一步研究。CD4⁺/CD8⁺ 比值在正常生理状态下维持一种动态平衡,患乳腺癌时细胞免疫功能异常,导致 CD4⁺/CD8⁺ 比值超出正常范围,该失衡状态下进行放疗会引起细胞免疫的抗肿瘤作用进一步被减弱,不利于放疗。

综上所述,乳腺癌患者放射治疗时同时观察 T 细胞亚群和血清肿瘤标志物(CEA、AFP、CA125、CA15-3)变化,尤其需密切监测 CD4⁺T 百分含量在放疗前后的变化,给予患者提高免疫力的药物治疗。为达到更好的放射治疗效果,应该在乳腺癌患者 CD4⁺T 百分含量稳定在正常参考范围时再进行放射治疗。

参考文献

[1] 中国女医师协会临床肿瘤学专业委员会. 中国进展期乳腺癌共识指南(CABC 2015)[J]. 癌症进展,2015,13(3): 223-245.

[2] 郭宏艳,吕苗,杨国嵘,等. 乳腺增生及乳腺癌中 Claudin-1、平滑肌肌动蛋白、雌激素受体和 nm-23 的表达[J]. 兰

州大学学报(医学版),2010,36(1):5-8.

[3] Lee JS, Park S, Park JM, et al. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers[J]. Breast Cancer Res Trea,2013,141(3):477-484.

[4] Li CH, Kuo WH, Chang WC, et al. Activation of regulatory T cells instigates functional down-regulation of cytotoxic T lymphocytes in human breast cancer[J]. Immunol Res,2011,51(1):71-79.

[5] Wang ZK, Yang B, Liu H, et al. Regulatory T cells increase in breast cancer and in stage IV breast cancer[J]. Cancer Immunol Immunother,2012,61(6):911-916.

[6] Tsuchiya K, Kinoshita R, Shimizu S, et al. Dosimetric comparison between intensity-modulated radiotherapy and standard wedged tangential technique for whole-breast radiotherapy in Asian women with relatively small breast volumes[J]. Radiol Phys Technol,2014,7(1):67-72.

[7] Sekiguchi K, Ogawa Y, Sanuki N, et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for radiotherapy of breast cancer[J]. Breast Cancer,2015,22(1): 49-58.

[8] 朱江,张晓微,颜丽,等. 乳腺癌患者放疗前后外周血 T 细胞亚群变化的研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(11):1482-1483.

[9] 曹林林,刘颖男,郑德明,等. 乳腺癌患者手术前后 T 淋巴细胞亚群变化的实验研究[J]. 中国实验诊断学,2013,17(1):113-114.

[10] 梁新强,刘海洲,利基林,等. 乳腺癌患者外周血 T 淋巴细胞和 NK 细胞水平分析[J]. 广西医学,2013,35(2):132-134.

[11] 吴大鹏,贾宗岭,蒋会娟,等. 放射损伤对小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 河南大学学报(医学版),2011,30(2):108-109.

[12] 杜丽,马琼,崔玉芳,等. γ 射线对小鼠调节性 T 细胞功能及相关细胞因子的影响及其意义[J]. 中国科学(生命科学),2011,41(10):951-957.

[13] 李炜,吴士良. 基于糖链结构的乳腺癌研究[J]. 生命化学,2010,30(5):695-698.

(收稿日期:2016-04-16 修回日期:2016-06-21)

(上接第 2827 页)

[5] Rahmani A, Dehghani MZ, Afshar NM, et al. HBME-1 immunostaining in reactive mesothelial versus metastatic adenocarcinoma cells in serous fluid[J]. Indian J Pathol Microbiol,2011,54(3):460-463.

[6] Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, et al. Expression of CK-19, galectin-3, and HBME-1 in the differ-

entiation of thyroid lesions; systematic review and DIAGNOSTIC meta-analysis[J]. Journal of Clinical Oncology, 2012,30(15):97-101.

[7] 侯英勇,朱雄增. CD117 在胃肠道间质瘤和其他肿瘤中的表达[J]. 中华病理学杂志,2006,35(12):747-749.

(收稿日期:2016-03-22 修回日期:2016-06-06)