

乌苯美司联合 XEC 化疗方案治疗三阴性乳腺癌的临床研究

任 宁, 程维刚, 卫利民

河南科技大学第一附属医院 甲状腺乳腺肿瘤外科, 河南 洛阳 471000

摘 要: **目的** 探讨乌苯美司联合 XEC 化疗方案治疗三阴性乳腺癌患者的临床疗效及其对外周血 T 淋巴细胞亚群及血清骨桥蛋白 (OPN) 水平变化的影响。 **方法** 选取河南科技大学第一附属医院 2015 年 6 月—2017 年 1 月收治的三阴性乳腺癌患者 83 例, 随机分成对照组 (41 例) 和治疗组 (42 例)。对照组患者给予 XEC 化疗方案治疗, 第 1 天静脉滴注注射用环磷酰胺 500 mg/m^2 , 同时静脉滴注注射用盐酸表柔比星 100 mg/m^2 , 第 1~14 天口服卡培他滨片 1 g/m^2 , 疗程为 21 d。治疗组在对照组的基础上口服乌苯美司片, 30 mg/次 , 1 次/d , 疗程为 21 d。两组均持续治疗 4 个疗程。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者 SF-36 评分、外周血 T 淋巴细胞亚群表达水平和 OPN 水平。 **结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 75.61%、95.24%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组躯体疼痛、躯体功能、睡眠质量、生命活力、生理职能、心理健康等生活质量评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组生活质量评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$ 水平均显著升高, CD^{8+} 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组 T 淋巴细胞亚群水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组血清 OPN 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组血清 OPN 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。 **结论** 乌苯美司联合 XEC 化疗方案治疗三阴性乳腺癌患者效果显著, 可有效改善患者外周血 T 淋巴细胞亚群和血清 OPN 水平, 且安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乌苯美司片; XEC 化疗方案; 注射用环磷酰胺; 注射用盐酸表柔比星; 卡培他滨片; 三阴性乳腺癌; 外周血 T 淋巴细胞亚群; 骨桥蛋白

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)01-0128-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.029

Clinical study on ubenimex combined with XEC chemotherapy in treatment of triple negative breast cancer

REN Ning, CHENG Wei-gang, WEI Li-min

Department of Thyroid and Breast Tumor Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective To investigate clinical effects of ubenimex combined with XEC chemotherapy in treatment of triple negative breast cancer, and study the influence on peripheral blood T lymphocyte subsets and serum OPN levels. **Methods** Patients (83 cases) with triple negative breast cancer in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from June 2015 to January 2017 were randomly divided into control (41 cases) and treatment (42 cases) groups. Patients in the control group were administered with XEC chemotherapy, they were iv administered with Cyclophosphamide for injection 500 mg/m^2 and Epirubicin Hydrochloride for injection 100 mg/m^2 on the first day, and they were po administered with Capecitabine Tablets 1 g/m^2 on 1—14 d. A course of treatment was 21 d. Patients in the treatment group were po administered with Ubenimex Capsules on the basis of the control group, 30 mg/time , once daily, and a course of treatment was 21 d. Patients in two groups were treated for 4 courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the SF-36 score, T lymphocytes subset in peripheral blood, and OPN levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups

收稿日期: 2017-07-28

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201503188)

作者简介: 任 宁 (1975—), 主治医师, 主要从事甲状腺乳腺肿瘤疾病诊治工作。Tel: 18211961109 E-mail: renning1975@126.com

were 75.61% and 95.24%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the indicators of body pain, physical function, sleep quality, life vitality, role physical, and mental health scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these scores in the treatment group were obviously higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CD^{3+} , CD^{4+} and CD^{4+}/CD^{8+} levels in two groups were significantly increased, but CD^{8+} level was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the T lymphocytes subset in peripheral blood levels in the treatment group were more significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum OPN levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum OPN levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ubenimex combined with XEC chemotherapy has good effect in treatment of triple negative breast cancer, and can effectively improve the peripheral blood T lymphocyte subsets and serum OPN levels with higher safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Ubenimex Capsules; XEC chemotherapy; Cyclophosphamide for injection; Epirubicin Hydrochloride for injection; Capecitabine Tablets; triple negative breast cancer; peripheral blood T lymphocyte subsets; OPN

三阴性乳腺癌是指人表皮生长因子受体 2 (HER-2)、孕激素受体 (PR) 及雌激素受体 (ER) 均呈阴性的乳腺癌, 具有独特临床病理表现, 特点为预后差、侵袭性强、组织学分级较高、靶向及内分泌治疗无效, 三阴性乳腺癌内脏转移风险比骨转移高, 远处转移及脑转移几率亦较高, 患者治疗后 3 年复发率较高, 5 年病死率较高^[1-2]。三阴性乳腺癌为依据细胞表面受体情况及细胞形态所分出的乳腺癌亚型之一, 近几年其发病率不断攀升, 约占所有乳腺癌的 1/5, 极大威胁女性身心健康, 有研究指出, 受体阴性乳腺癌患者对化疗具有较好的敏感性^[3]。XEC 化疗方案 (环磷酰胺+表柔比星+卡培他滨) 可明显减少恶心呕吐、口腔黏膜炎、腹泻、中性粒细胞降低等毒副反应^[4]。乌苯美司是从橄榄网状链霉菌培养液中分离出的一种氨基肽酶抑制剂, 具有免疫调节及抗肿瘤作用, 适用于鼻咽癌、卵巢癌、胃癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、白血病等疾病^[5]。本研究探究乌苯美司联合 XEC 化疗方案治疗三阴性乳腺癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河南科技大学第一附属医院 2015 年 6 月—2017 年 1 月三阴性乳腺癌患者 83 例, 入选患者均符合《外科学》中的诊断标准^[6], 年龄 26~74 岁, 平均年龄 (47.03 ± 5.98) 岁; 病理类型: 髓样癌 13 例, 腺癌 27 例, 浸润性导管癌 43 例。

入选标准: (1) 经免疫学检查 HER-2、PR、ER 均为阴性; (2) 无自身免疫系统疾病; (3) 无血液系统疾病; (4) 未合并严重心、脑、肝、肺、肾等

重要脏器功能不全; (5) 患者或家属知晓本研究且自愿签署知情同意书。

1.2 药物

注射用环磷酰胺由通化茂祥制药有限公司生产, 规格 0.1 g/支, 产品批号 20150307; 注射用盐酸表柔比星由北京协和药厂生产, 规格 10 mg/支, 产品批号 20150423; 卡培他滨片由齐鲁制药有限公司生产, 规格 0.15 g/片, 产品批号 SH0329; 乌苯美司胶囊由浙江普洛康裕制药有限公司生产, 规格 30 mg/粒, 产品批号 20150509。

1.3 分组和治疗方法

83 例患者随机分成对照组 (41 例) 和治疗组 (42 例), 其中对照组患者年龄 26~73 岁, 平均年龄 (47.32 ± 6.34) 岁; 病理类型: 髓样癌 6 例, 腺癌 14 例, 浸润性导管癌 21 例。治疗组患者年龄 27~74 岁, 平均年龄 (46.73 ± 5.56) 岁; 病理类型: 髓样癌 7 例, 腺癌 13 例, 浸润性导管癌 22 例。两组患者年龄、病理类型等一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者给予 XEC 化疗方案治疗, 第 1 天静脉滴注注射用环磷酰胺 500 mg/m^2 , 第 1 天静脉滴注注射用盐酸表柔比星 100 mg/m^2 , 第 1~14 天口服卡培他滨片 1 g/m^2 , 疗程为 21 d。治疗组在对照组的基础上口服乌苯美司片, 30 mg/次, 1 次/d, 疗程为 21 d。两组均持续治疗 4 个疗程。

1.4 临床疗效判定标准^[7]

完全缓解: 患者临床诊断肿瘤完全消失, 或乳腺 B 超检查表明肿瘤体积缩小程度超过 75%; 部分缓解: 乳腺 B 超检查表明肿瘤体积缩小 50%; 病情

稳定:乳腺B超检查表明肿瘤体积缩小25%~50%。
进展:乳腺B超检查表明肿瘤体积不变或扩大,甚至出现新的病灶。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 SF-36 评分 治疗前后应用SF-36简明量表评估两组生活质量,分别从6个方面评估三阴性乳腺癌患者的生存质量:躯体疼痛、躯体功能、睡眠质量、生命活力、生理职能、心理健康。每项采用百分制评分法进行评分,得分越高说明生存质量越高,反之则越低。分值0~100分,得分越高生活质量越优^[8]。

1.5.2 外周血T淋巴细胞亚群 治疗前后分别抽取两组外周血4 mL,应用美国贝克曼库尔特有限公司生产的EpicsXL型流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群(CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺)水平,所用试剂盒购自上海拜力生物科技有限公司,且严格依据试剂盒说明书进行操作。

1.5.3 血清骨桥蛋白(OPN)水平 治疗前后分别采集两组静脉血4 mL,不加抗凝剂,以3 000 r/min离心处理20 min,取上层清液,置-80℃环境下备检,应用酶联免疫吸附法检测血清OPN水平,所用试剂盒购自上海逸峰生物科技有限公司,且严格依据试剂盒说明书进行操作。

1.6 毒副作用

比较两组局部炎症、抑制骨髓、乏力、腹泻、

口腔黏膜炎、中性粒细胞降低、恶心呕吐等毒副作用的发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 23.0软件分析数据,SF-36评分、CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、OPN水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解13例、部分缓解18例,病情稳定4例,进展6例,总有效率为75.61%;治疗组完全缓解27例、部分缓解13例,病情稳定1例,进展1例,总有效率为95.24%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组SF-36评分比较

治疗后,两组躯体疼痛、躯体功能、睡眠质量、生命活力、生理职能、心理健康等生活质量评分均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组生活质量评分显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组外周血T淋巴细胞亚群比较

治疗后,两组患者CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺水平均显著升高,CD⁸⁺水平显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	病情稳定/例	进展/例	总有效率/%
对照	41	13	18	4	6	75.61
治疗	42	27	13	1	1	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组SF-36评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SF-36 score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	躯体疼痛评分	躯体功能评分	睡眠质量评分	生命活力评分	生理职能评分	心理健康评分
对照	41	治疗前	54.33±8.47	53.92±9.16	49.68±5.34	58.35±7.31	56.93±11.06	56.76±10.27
		治疗后	63.02±7.81*	59.22±7.63*	61.34±5.37*	68.11±5.56*	69.52±12.03*	67.54±9.76*
治疗	42	治疗前	53.48±7.26	52.83±8.49	48.94±4.21	57.64±8.12	57.58±10.28	57.38±11.06
		治疗后	72.81±8.74*▲	69.38±8.36*▲	72.81±6.23*▲	75.28±6.42*▲	78.37±11.32*▲	79.43±10.18*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组外周血 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on T lymphocytes subset in peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	41	治疗前	64.96±1.48	36.04±1.23	34.94±0.62	1.11±0.18
		治疗后	66.89±1.68*	37.48±1.37*	33.91±0.94*	1.26±0.22*
治疗	42	治疗前	65.01±1.34	35.86±1.31	35.16±0.81	1.08±0.23
		治疗后	71.76±1.31* [▲]	40.09±1.21* [▲]	30.16±1.27* [▲]	1.64±0.19* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组血清 OPN 水平比较

治疗后, 两组血清 OPN 水平显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清 OPN 水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组毒副作用比较

治疗后, 对照组发生乏力 1 例, 腹泻 1 例, 恶心呕吐 1 例, 抑制骨髓 1 例, 毒副作用总发生率为 9.76%; 治疗组发生口腔黏膜炎 1 例, 中性粒细胞降低 1 例, 恶心呕吐 2 例, 抑制骨髓 1 例, 毒副作

用总发生率 11.90%, 两组毒副作用比较差异无统计学意义, 见表 5。

表4 两组血清 OPN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on OPN level in serum ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	OPN/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	41	723.97±78.59	657.41±82.32*
治疗	42	724.54±81.23	587.02±69.34* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组毒副作用比较

Table 5 Comparison on toxic and side effect between two groups

组别	n/例	乏力/例	口腔黏膜炎/例	腹泻/例	中性粒细胞降低/例	恶心呕吐/例	抑制骨髓/例	总发生率/%
对照	41	1	0	1	0	1	1	9.76
治疗	42	0	1	0	1	2	1	11.90

3 讨论

免疫缺陷可促进恶性肿瘤发展, 同时恶性肿瘤亦可为免疫缺陷提供微环境, 破坏抗恶性肿瘤免疫产生, 增加恶性肿瘤治疗难度。化疗是目前治疗三阴性乳腺癌最有效的手段之一, 而在三阴性乳腺癌患者化疗过程中, 易出现诸多毒副作用, 不仅对骨髓抑制及机体免疫产生不良影响, 甚至会出现患者不耐受而中断治疗的情况^[9]。因此, 在三阴性乳腺癌患者化疗期间, 探究一种可减轻骨髓抑制、增强机体免疫的辅助治疗方案, 对提升患者生活质量及延长存活时间均具有重要意义。

XEC 化疗方案为治疗恶性肿瘤的常用方案, 其中表柔比星为蒽环类药物, 其具有细胞周期非特异性, 其可通过降低拓扑异构酶 II 活性, 直接嵌入 DNA 双链, 破坏 DNA 转录、复制、翻译过程, 干扰 mRNA 生成, 终止细胞分裂的细胞周期, 进而有

效阻止癌细胞增生, 起到抗肿瘤作用。环磷酰胺为双功能烷化剂, 亦具有细胞周期非特异性, 其先于肝脏中被转化为醛酰胺, 再于肿瘤病灶中分解为酰胺氮芥, 从而对癌细胞发挥细胞毒作用^[10]。罗海涛等^[11]研究证明, 对联合化疗有效的复发转移三阴性乳腺癌患者予以卡培他滨维持治疗, 可有效改善疾病控制率、部分缓解率及临床有效率。卡培他滨为氟尿嘧啶前体药物, 口服后在体内胸苷磷酸酶作用下, 可转化为氟尿嘧啶, 从而对癌细胞造成杀伤, 已成为恶性肿瘤选择性新型靶向药物。有研究报道, 卡培他滨虽在乳腺癌肿瘤病灶、血液及正常组织中浓度极为接近, 但其于肿瘤病灶中具有高转化率, 使其产生的活性物质 5-氟尿嘧啶于肿瘤病灶中浓度分别为血浆 10 倍左右及正常组织 3 倍左右^[12]。另外, 本品所引发的毒副作用绝大多数可被患者耐受, 故常作为晚期乳腺癌首选治疗药物, 可一定程度延长

患者生存期。

乌苯美司是从橄榄网状链霉菌培养液中所提出的一种亮氨酸氨基肽酶抑制剂,亦属低分子二肽化合物之一,其不仅可明显促进B、T淋巴细胞功能,加快DNA合成,提高NK细胞自然杀伤能力,且能促进骨髓细胞生长、分化,进而充分发挥免疫调节作用。有研究证明,将乌苯美司应用于三阴性乳腺癌患者,可显著降低化疗药物毒副作用,有助于顺利完成化疗过程^[13]。邹群^[14]研究显示,将乌苯美司胶囊应用于三阴性乳腺癌化疗患者,可有效缩短治疗周期,显著改善其NK细胞水平,缓解骨髓抑制,减少毒副作用,保证化疗过程顺利完成。另外,乌苯美司可竞争性、选择性拮抗亮氨酸氨基肽酶及氨肽酶B活性,阻止癌细胞增生及繁殖,加快癌细胞凋亡,从而充分发挥抗肿瘤功效^[15]。

OPN为分泌性磷酸化糖蛋白之一,其与三阴性乳腺癌发生、进展、转移、预后均关系密切,其生物作用信号转导途径可分为CD44、NF- κ B、BRCA1、整合素4种途径^[16]。OPN在三阴性乳腺癌病灶中表达高水平,且表达水平越高,患者发生体内器官及组织转移风险越大,存活时间越短^[17]。因此,检测三阴性乳腺癌患者血清OPN表达水平,可为疾病早期诊断、临床治疗及预后评估提供重要参考依据。T淋巴细胞亚群在人体免疫中扮演重要角色,正常人体内外周血各T淋巴细胞亚群可互相作用,协同维持机体免疫平衡。一旦不同T淋巴细胞亚群数量发生改变,则可引起免疫抑制,进而引发机体出现病理性改变。三阴性乳腺癌发生与细胞免疫密切相关,外周血T淋巴细胞亚群为机体免疫防御体系重要组成部分,主要分为CD⁴⁺、CD⁸⁺两个亚群,CD⁴⁺可促进细胞因子分泌,调节免疫反应;CD⁸⁺可发挥细胞毒性及免疫抑制作用^[18]。有研究证实,肠癌、肝癌、胃癌、食道癌、肺癌患者外周血T淋巴细胞亚群CD⁴⁺表达水平显著下降,而CD⁸⁺表达水平明显升高^[19]。另有研究指出,乳腺癌患者CD⁴⁺/CD⁸⁺值显著低于正常人群,而乳腺癌III、IV期患者CD⁴⁺/CD⁸⁺值明显低于乳腺癌I、II期患者^[20]。因此,外周血T淋巴细胞亚群水平与三阴性乳腺癌发生、发展关系密切。

本研究显示,治疗后,治疗组组总有效率明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗组CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺显著高于对照组($P<0.05$),CD⁸⁺显著低于对照组($P<0.05$),

且治疗组血清OPN水平显著低于对照组($P<0.05$)。结果充分提示乌苯美司联合XEC化疗方案治疗三阴性乳腺癌患者效果显著,可有效改善其外周血T淋巴细胞亚群及血清OPN水平。另从本研究可知,治疗后,治疗组躯体疼痛、躯体功能、睡眠质量、生命活力、生理职能、心理健康等生活质量评分均显著高于对照组($P<0.05$),且两组毒副作用均较少。结果表明乌苯美司联合XEC化疗方案治疗三阴性乳腺癌患者安全性较高,且有助于提升生活质量。

综上所述,乌苯美司联合XEC化疗方案治疗三阴性乳腺癌患者临床效果显著,可有效改善其外周血T淋巴细胞亚群和血清OPN水平,提升生活质量,且安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Duncan J S, Whittle M C, Nakamura K, *et al.* Dynamic reprogramming of the kinome in response to targeted MEK inhibition in triple-negative breast cancer [J]. *Cell*, 2012, 149(2): 307-321.
- [2] 关 印, 徐兵河. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及预后分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(3): 196-199.
- [3] Cameron D, Brown J, Dent R, *et al.* Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 933-942.
- [4] 刘国栋. 乳腺癌新辅助化疗XEC与FEC和TEC方案的疗效及毒性对比分析 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [5] 邹 群. 乌苯美司胶囊在三阴乳腺癌化疗中的临床价值 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2015, 30(1): 65-68.
- [6] 陈孝平, 汪建平. 外科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 256-260.
- [7] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumour: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] 万崇华. 常用生命质量测定量表简介 [J]. *中国行为医学科学*, 2000, 9(1): 69-71.
- [9] 杨 坤. 艾愈胶囊联合CAF化疗方案治疗乳腺癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(12): 1980-1983.
- [10] 王丽娜, 张崇建, 李连方, 等. 三阴性乳腺癌表柔比星和环磷酰胺联合紫杉醇周疗新辅助化疗临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(3): 211-215.
- [11] 罗海涛, 邹静荷, 古伟光, 等. 卡培他滨维持治疗对联合化疗有效的复发转移三阴乳腺癌的临床观察 [J]. 重

- 庆医学, 2015, 44(24): 3357-3359.
- [12] 吴静娜, 李 亮, 黄喜文, 等. 复发转移三阴性乳腺癌卡培他滨维持治疗的临床观察 [J]. 安徽医药, 2016, 20(6): 1181-1184.
- [13] 高秋英, 王 晖, 王 一, 等. 乌苯美司联合VAD方案治疗多发性骨髓瘤疗效观察 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(12): 1683-1684.
- [14] 邹 群. 乌苯美司胶囊在三阴乳腺癌化疗中的临床价值 [J]. 实用肿瘤杂志, 2015, 30(1): 65-68.
- [15] 袁昌劲, 黄晓东, 余 涛, 等. 乌苯美司对大肠癌细胞增殖与凋亡影响及其机制探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(9): 665-668.
- [16] 黄 雯, 孟 刚, 陈 青. 乳腺癌中 OPN、CD44v6 及 CD10 的表达及其临床意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(1): 23-28.
- [17] 杜正文, 高迎飞, 王玉明, 等. 浸润性乳腺癌、乳腺良性病变及正常乳腺组织中骨桥蛋白及相关因子的表达差异及相关性研究 [J]. 海南医学, 2015, 26(6): 806-809.
- [18] 刘俊田, 方志沂, 宫东尧, 等. 自然杀伤细胞活性 T 淋巴细胞亚群在乳腺癌中的分析研究 [J]. 中国肿瘤临床, 1994, 21(9): 690-691.
- [19] 冀 为, 周 岩, 牛瑞芳. 外周血 T 淋巴细胞亚群与不同分子分型乳腺癌患者无病生存的相关性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(21): 1363-1367.
- [20] 张铁英, 康丽花, 刘远航, 等. 不同分子亚型乳腺癌 T 淋巴细胞和 NK 细胞检测的临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(21): 3594-3595.