

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.018

# 丹参酮对乳腺癌 4T1 细胞增殖、CXCL1 表达的影响 及对 Treg 的调节作用\*

刘才香<sup>1</sup>,袁银胶<sup>1</sup>,胡夏荣<sup>2</sup>,罗锐娟<sup>3</sup>,叶永康<sup>4</sup>,黄林旋<sup>1</sup>,郑锐年<sup>1△</sup>南方医科大学第十附属医院/广东省东莞市人民医院:1. 肿瘤科;2. 普外科;  
3. 乳腺科;4. 泌尿外科,广东东莞 523059

**摘要:**目的 探讨丹参酮对乳腺癌 4T1 细胞增殖、趋化因子配体 1(CXCL1)表达的影响及对调节性 T 细胞(Treg)的调节作用。方法 培养 4T1 细胞,设置对照组、5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹参酮组和 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹参酮组,对照组不进行处理,其余组加入相应浓度的药物处理 24 h。采用细胞计数试剂盒(CCK-8)检测 4T1 细胞吸光度;采用定量聚合酶链反应及酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测 4T1 细胞中 CXCL1 mRNA、蛋白的表达;采用流式细胞术检测原始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Treg 的情况。将 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹参酮干预过的 Treg,与 CD8<sup>+</sup>T 细胞、4T1 细胞按照 1 : 10 : 2 的比例共培养。采用 ELISA 试剂盒检测 4T1 细胞分泌的颗粒酶 B、穿孔素水平。结果 与对照组相比,5、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹参酮组吸光度,以及 CXCL1 mRNA、蛋白表达水平明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组相比,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹参酮组原始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Treg 的比例明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组相比,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹参酮组和 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  丹参酮组 CD8<sup>+</sup>T 细胞分泌的颗粒酶 B 和穿孔素水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 丹参酮可抑制乳腺癌 4T1 细胞的增殖和降低 CXCL1 mRNA 和蛋白的表达水平,抑制原始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Treg。此外,丹参酮也可以抑制共培养体系中 Treg 对 CD8<sup>+</sup>T 细胞的免疫抑制功能。

**关键词:**丹参酮; 乳腺癌; 趋化因子配体; CD4<sup>+</sup>T 细胞; 调节性 T 细胞

中图分类号:R285.5;R737.9 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)04-0522-05

## Effect of tanshinone on the proliferation of 4T1 breast cancer cells, CXCL1 expression and its regulatory role on Treg cells\*

LIU Caixiang<sup>1</sup>,YUAN Yinjiao<sup>1</sup>,HU Xiarong<sup>2</sup>,LUO Ruijuan<sup>3</sup>,YE Yongkang<sup>4</sup>,  
HUANG Linxuan<sup>1</sup>,ZHENG Ruinian<sup>1△</sup>1. Department of Oncology;2. Department of General Surgery;3. Department of Breast  
Surgery;4. Department of Urology, the 10th Affiliated Hospital of Southern Medical  
University/Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523059, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of tanshinone on the proliferation of 4T1 breast cancer cells, the expression of chemokine ligand 1 (CXCL1), and its regulatory effect on regulatory T cells (Treg). **Methods** 4T1 cells were cultured and divided into the control group, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone group and 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone group. The control group was not treated, while the other groups were treated with the corresponding concentrations of the drug for 24 h. The cell counting kit-8 (CCK-8) was used to detect the absorbance of 4T1 cells. Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect the expression of CXCL1 mRNA and protein secreted by 4T1 cells. Flow cytometry was used to assess the differentiation of naive CD4<sup>+</sup>T cells into Treg. The 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone-treated Treg were co-cultured with CD8<sup>+</sup>T cells and 4T1 cells at a ratio of 1 : 10 : 2. The levels of granzyme B and perforin secreted by CD8<sup>+</sup>T cells were detected using an ELISA kit. **Results** Compared with the control group, the absorbance and the expression levels of CXCL1 mRNA and protein in the 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone group and the 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone group decreased significantly, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Additionally, the proportion of naive CD4<sup>+</sup>T cells differentiating into Treg was significantly lower in the 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone group and the 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone group compared with the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the levels of

\* 基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(2021A1515010156, 2022A1515140134);广东省东莞市社会发展科技项目(20221800901582, 20231800940482)。

作者简介:刘才香,女,医师,主要从事恶性肿瘤靶向和免疫治疗研究。△ 通信作者,E-mail:2857311978@qq.com。

granzyme B and perforin secreted by CD8<sup>+</sup> T cells were higher in the 5 μg/mL tanshinone group and the 10 μg/mL tanshinone group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tanshinone can inhibit the proliferation of breast cancer 4T1 cell and reduce the expression levels of CXCL1 mRNA and protein. It suppresses the differentiation of naive CD4<sup>+</sup> T cells into Treg. Furthermore, tanshinone can inhibit the immunosuppressive function of Treg on CD8<sup>+</sup> T cells in the co-culture system.

**Key words:** tanshinone; breast cancer; chemokine ligand; CD4<sup>+</sup> T cell; regulatory T cell

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率逐年升高,目前位居女性肿瘤病死率的第 1 位<sup>[1]</sup>。由于乳腺癌的早期诊断仍缺乏有效方法,导致 70%~80% 的患者在确诊时已处于晚期<sup>[2]</sup>。其治疗主要以手术切除为主,并辅以化疗、放疗和靶向基因治疗等。然而,常规化疗药物的毒性较大,易产生耐药性,降低患者的生活质量,并可能导致短期内复发<sup>[3]</sup>。乳腺癌的进展归因于不同机制介导的细胞免疫耐受。调节性 T 细胞(Treg)是在肿瘤微环境中发现的最有效且研究较充分的免疫细胞亚群<sup>[4-5]</sup>。肿瘤浸润性 Treg 是肿瘤免疫抑制的关键递质,原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 Treg 的丰度密切相关,二者都与乳腺癌患者的预后不良有关<sup>[6]</sup>。在人源化小鼠中的人类乳腺癌异种移植瘤中,通过敲低 CCL18 受体 PITPNM3 的表达来阻断幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞向肿瘤募集,明显降低肿瘤内 Treg 并抑制肿瘤进展<sup>[7]</sup>。趋化因子配体 1(CXCL1)是一种分泌型生长因子,其在多种肿瘤中表达上调<sup>[8-9]</sup>。研究发现,CXCL1 能够促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,并吸引肿瘤相关免疫细胞参与肿瘤微环境的形成,从而促进肿瘤的发展<sup>[10-11]</sup>。丹参酮是从中药丹参中提取的有效成分,目前在临床上被广泛用于治疗心血管疾病。现有研究证明丹参酮对肿瘤细胞具有明显的抑制作用,但关于丹参酮对乳腺癌免疫细胞的作用研究较少<sup>[12-13]</sup>。因此,本研究选择了乳腺癌细胞株 4T1,研究丹参酮对其增殖和 CXCL1 表达的影响,以期对丹参酮在乳腺癌治疗中的临床应用提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 丹参酮购自成都曼思特生物科技有限公司;乳腺癌 4T1 细胞株购自中国科学院上海生命科学研究院细胞库;CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞购自合肥万物生物科技有限公司;细胞计数试剂盒(CCK-8)购自大连美仑生物技术有限公司;胎牛血清购自美国 Gibco 公司;酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自南京建成生物有限公司;流式细胞术检测试剂盒购买美国赛默飞公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养及分组** 乳腺癌 4T1 细胞在 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 的条件下,使用含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基进行常规培养。当细胞生长至约 80% 的汇合度时,使用含 0.02% 乙二胺四乙酸(EDTA)的 0.25% 胰蛋白酶溶液对细胞进行消化和传代。选择生长良好的细胞进行后续实验。4T1 细胞实验分为对照组、5 μg/mL 丹参酮组和 10 μg/mL 丹参酮组。

对照组不进行处理,其余组加入相应浓度的药物处理 24 h。根据文献<sup>[14]</sup>选择丹参酮的浓度。

**1.2.2 CCK-8 检测细胞增殖情况** 收集对数生长期细胞,进行细胞计数,重新调节细胞密度,以  $5.0 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板,边缘孔用无菌磷酸盐缓冲液(PBS)填充。将培养板放置于培养箱中继续培养,待细胞贴壁后,加入系列梯度水平的丹参酮分别干预 4T1 细胞 48 h,最后按照制造商提供的 CCK-8 试剂盒说明书检测细胞增殖情况:配制每孔 100 μL 含 10 μL 的 CCK-8 工作液,使用排枪吸弃原培养液,再将 CCK-8 工作液从侧壁缓缓加入孔板内,37 ℃ 培养箱避光温育 1 h 后,通过酶标仪检测 450 nm 波长下吸光度。

**1.2.3 定量聚合酶链反应检测 CXCL1 mRNA 的表达水平** 收集对数生长期的细胞,以约  $5.0 \times 10^5$  个/孔接种于 6 孔板,依据实验分组给予相应干预后收集样品。提取各组细胞中 RNA 反转录合成 cDNA,使用 SYBR 预混式荧光定量试剂盒进行检测,总反应体系为 20 μL,模板 cDNA 水平为 0.5 ng/μL。CXCL1 正向引物序列:5'-CCCAAACCGAAGTCATAGCGCC-3';反向:5'-ATCCGCCAGCCTCTATCACA-3'。内参 GAPDH 正向引物序列:5'-AGAACGGGAAGCTTGT-CATC-3';反向:5'-CATCGCCCCACTTGATTTTG-3'。反应的程序设定为 95 ℃ 预变性 30 s,95 ℃ 变性 15 s,65 ℃ 退火 15 s,72 ℃ 延伸 45 s,进行 40 个循环。系统自动检测荧光,得出 Ct 值。运用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 CXCL1 mRNA 的相对表达水平。

**1.2.4 ELISA 检测 4T1 细胞中 CXCL1 蛋白水平** 收集对数生长期的 4T1 细胞,以  $5.0 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板,设置 3~5 个复孔,放于培养箱中继续培养;待细胞贴壁后,给予系列梯度水平的丹参酮(0、5、10 μg/mL)干预 48 h;干预时间结束后,收集细胞上清液于 1.5 mL EP 管中,采用 ELISA 试剂盒检测 CXCL1 蛋白水平。空白孔加 100 μL 标准品及稀释液,标准孔加入 100 μL 不同浓度的标准品,待测样品加入待测孔,覆膜,温育(37 ℃,90 min)。丢弃液体,每孔加入新配制的工作液 100 μL,覆膜,温育(37 ℃,1 h)。丢弃液体,甩干,冲洗 3 次,吸干,加入 100 μL 新配制的酶结合物,覆膜,温育(37 ℃,30 min)。弃去液体,甩干,冲洗 5 次,加入显色底物 90 μL,覆膜,避光温育(37 ℃,15 min)。向每孔中加入 50 μL 终止液,终止反应,此时蓝色立刻转为黄色。立即用酶标仪测各孔吸光度(450 nm 波长),记录数据。

**1.2.5 流式细胞术检测原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg 的情况** CD4 表面抗原是原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞的标志物,当其逐渐分化为 Treg 时,细胞表面会逐渐出现 Foxp3 表面抗原。故通过加入 CD4/Foxp3 抗体染色就能区分反应体系中 2 种细胞的相对数量。丹参酮(0、5、10 μg/mL)分别干预原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞 48 h 后,离心弃上清液,PBS 清洗 1~2 遍,加入 100 μL 的含有 2% 胎牛血清的 PBS 在 1.5 mL 的 EP 管中重悬细胞,每管加入 CD4/Foxp3 抗体,在 37 °C 的水浴锅中避光温育 30~60 min,用 PBS 清洗 1~2 遍,最后每个流式管以 500 μL 含 2% 胎牛血清的 PBS 重悬上机。流式细胞仪定量分析 Treg 比例。

**1.2.6 Transwell 共培养体系** 通过采用 Transwell 共培养体系,将 Treg、CD8<sup>+</sup> T 细胞、乳腺癌 4T1 细胞按照 1 : 10 : 2 的比例共培养,Treg 和乳腺癌 4T1 细胞培养在上室,CD8<sup>+</sup> T 细胞培养在下室。将不同浓度的丹参酮加入上室干预细胞 24 h,不使用丹参酮的组别设置为对照组,使用 5、10 μg/mL 丹参酮的组别分别设置为 5、10 μg/mL 丹参酮组,采用 ELISA 检测下室 CD8<sup>+</sup> T 细胞上清液中颗粒酶 B、穿孔素水平。

**1.2.7 乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒检测 4T1 细胞 LDH 的释放量** 消化收集 4T1 细胞,以  $5.0 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板,设置 3~5 个复孔,放于培养箱中继续培养;待细胞贴壁后,给予系列梯度水平的丹参酮(0、5、10 μg/mL)干预 48 h;干预时间结束后,收集细胞上清液于新的无菌的 96 孔板中,加入 60 μL LDH 释放工作液。混合均匀后,室温温育 30 min,酶标仪 490 nm 处读取各组细胞的吸光度。

**1.3 统计学处理** 采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计处理。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 3 组乳腺癌 4T1 细胞增殖情况比较** 3 组细胞的吸光度比较,差异均有统计学意义( $F = 3.450, P < 0.05$ )。与对照组的吸光度( $1.22 \pm 0.19$ )相比,5 μg/mL 丹参酮组( $0.98 \pm 0.10$ )和 10 μg/mL 丹参酮组( $0.78 \pm 0.12$ )细胞的吸光度明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外,与 5 μg/mL 丹参酮组相比,10 μg/mL 丹参酮组细胞的吸光度更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 3 组乳腺癌 4T1 细胞中 CXCL1 mRNA 表达水平比较** 3 组乳腺癌 4T1 细胞中 CXCL1 mRNA 表达水平比较,差异均有统计学意义( $F = 0.016, P < 0.05$ )。与对照组( $1.01 \pm 0.52$ )相比,5 μg/mL 丹参酮组( $0.62 \pm 0.33$ )和 10 μg/mL 丹参酮组( $0.53 \pm 0.27$ )细胞中 CXCL1 的 mRNA 表达水平明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外,与 5 μg/mL 丹参酮组相比,10 μg/mL 丹参酮组细胞中 CXCL1 mRNA 表达水平更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 3 组乳腺癌 4T1 细胞中 CXCL1 蛋白水平比较** 3 组乳腺癌 4T1 细胞中 CXCL1 蛋白水平比较,差异均有统计学意义( $F = 2.550, P < 0.05$ )。与对照组[( $80.74 \pm 7.25$ )pg/mL]相比,5 μg/mL 丹参酮组[( $59.59 \pm 5.81$ )pg/mL]和 10 μg/mL 丹参酮组[( $59.59 \pm 5.81$ )pg/mL]细胞中 CXCL1 蛋白水平明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外,与 5 μg/mL 丹参酮组相比,10 μg/mL 丹参酮组细胞中 CXCL1 蛋白水平更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.4 3 组原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg 的比例比较** 3 组原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg 的比例比较,差异均有统计学意义( $F = 6.480, P < 0.05$ )。与对照组[( $8.60 \pm 0.68$ )%]相比,5 μg/mL 丹参酮组[( $6.33 \pm 0.43$ )%]和 10 μg/mL 丹参酮组[( $5.44 \pm 0.43$ )%]原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg 的比例明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外,与 5 μg/mL 丹参酮组相比,10 μg/mL 丹参酮组细胞中 Treg 比例更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.5 3 组 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的颗粒酶 B 和穿孔素水平比较** 3 组 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的颗粒酶 B 和穿孔素水平比较,差异均有统计学意义( $F = 6.450, 3.680, P < 0.05$ )。与对照组相比,5 μg/mL 丹参酮组和 10 μg/mL 丹参酮组 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的颗粒酶 B 和穿孔素水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外,与 5 μg/mL 丹参酮组相比,10 μg/mL 丹参酮组细胞分泌的颗粒酶 B 和穿孔素水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的颗粒酶 B 和穿孔素水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

组别	颗粒酶 B	穿孔素
对照组	358.43 ± 10.26	144.82 ± 11.81
5 μg/mL 丹参酮组	406.67 ± 24.29 <sup>a</sup>	175.90 ± 12.65 <sup>a</sup>
10 μg/mL 丹参酮组	467.04 ± 15.50 <sup>ab</sup>	206.09 ± 16.30 <sup>ab</sup>
<i>F</i>	6.450	3.680
<i>P</i>	0.006	0.013

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 5 μg/mL 丹参酮组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.6 3 组乳腺癌 4T1 细胞 LDH 释放量比较** 3 组乳腺癌 4T1 细胞 LDH 释放量比较,差异均有统计学意义( $F = 9.750, P < 0.05$ )。与对照组[( $1.17 \pm 0.10$ )μmol/L]相比,5 μg/mL 丹参酮组[( $1.85 \pm 0.08$ )μmol/L]和 10 μg/mL 丹参酮组[( $2.07 \pm 0.01$ )μmol/L]乳腺癌 4T1 细胞 LDH 释放量明显增加,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外,与 5 μg/mL 丹参酮组相比,10 μg/mL 丹参酮组细胞中 LDH 释放量升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**3 讨 论**

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,其发病率和病死

率在全球范围内呈逐渐上升的趋势<sup>[15]</sup>。世界卫生组织国际癌症研究中心的数据显示,中国女性乳腺癌的年龄标化发病率为 21.6/10 万,居女性癌症发病的第 1 位,而病死率为 5.7/10 万,居女性癌症死亡的第 6 位<sup>[16]</sup>。肿瘤的发生是多因素共同作用的结果。炎症与肿瘤的相关性越来越受重视,趋化因子在其中发挥重要作用。CXCL1 最初在黑色素瘤中被发现,在其他肿瘤中也有表达。通过与其受体 CXCR2 结合, CXCL1 发挥趋化中性粒细胞的功能,并参与多种生物过程<sup>[17]</sup>。研究表明, CXCL1 在肿瘤形成过程中起着重要的作用,在多种肿瘤中都检测到 CXCL1 的表达上调<sup>[18]</sup>。例如,在黑色素瘤中, CXCL1 高表达与肿瘤的生长相关,而正常黑色素细胞中不表达 CXCL1<sup>[19]</sup>。此外,研究还证明 CXCL1 能够促进人乳腺癌细胞的增殖和转移<sup>[20]</sup>。然而,关于 CXCL1 在乳腺癌中的具体作用仍存在争议,并且其作用机制尚不明确。

丹参酮是从丹参根部提取的乙醚或乙醇提取物,在缺血性疾病的临床治疗中已广泛应用,该物质具有抗冠状动脉扩张、抗氧化和抗炎的作用。此外,研究表明丹参酮还具有抗肿瘤的作用<sup>[21]</sup>。丹参酮可以明显抑制肿瘤的生长,促进肿瘤细胞的凋亡,逆转化疗药物的抗药性,并诱导机体产生多种细胞因子,提高机体的免疫力<sup>[22]</sup>。然而,丹参酮抗肿瘤的具体机制尚不清楚。因此,本研究探讨了不同水平(5、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )丹参酮对乳腺癌 4T1 细胞增殖、CXCL1 表达的影响及对 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫功能的调节作用。本研究通过 ELISA 检测细胞中 CXCL1 蛋白的表达水平。结果显示,与对照组相比,丹参酮干预后细胞中 CXCL1 蛋白的水平明显降低。这表明丹参酮可能通过抑制乳腺癌细胞自分泌的 CXCL1 发挥作用,且随着丹参酮浓度的增加其抑制作用增强。因此,笔者推测丹参酮通过抑制乳腺癌细胞自分泌的 CXCL1 的表达抑制肿瘤微环境中微血管的新生,从而限制了肿瘤细胞过度增殖所需的氧气和能量的提供。

Treg 是一类具有免疫抑制作用的 T 细胞亚群<sup>[23]</sup>。Treg 在乳腺癌微环境中大量存在,通过抑制抗肿瘤免疫反应,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。它们可以抑制 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖和活化,降低这些细胞对肿瘤细胞的杀伤能力。本研究发现,加入丹参酮(0.5、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )分别干预原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞 48 h 后,丹参酮能够明显降低原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg 的比例。这就提示丹参酮可能通过抑制 Treg 的生成从而发挥抗乳腺癌的作用。进一步研究发现,丹参酮能够显著增加 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的颗粒酶 B 和穿孔素水平,以及乳腺癌 4T1 细胞的 LDH 释放量,提示丹参酮能够抑制共培养体系中 Treg 细胞对 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫抑制功能。上述实验结果表明,丹参酮的抗乳腺癌作用可能与其降低肿瘤微环

境中 Treg 比例,从而增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤能力有关。

综上所述,本研究通过体外药物干预乳腺癌 4T1 细胞发现丹参酮能够抑制 4T1 细胞的增殖,降低 4T1 细胞中的 CXCL1 mRNA、蛋白表达水平,抑制原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg,以及抑制 Treg 细胞对 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫抑制作用,从而发挥其治疗作用。本研究为今后丹参酮在乳腺癌临床治疗方面的应用提供理论依据。然而,对丹参酮如何作用于 CXCL1 及 Treg 的具体调控机制仍不清楚,这将是下一步研究的目标。

## 参考文献

- [1] VALENCIA G A, RIOJA P, MORANTE Z D, et al. Immunotherapy in triple-negative breast cancer: a literature review and new advances[J]. *World J Clin Oncol*, 2022, 13(3):219-236.
- [2] ISABEL P C, PAULA C C, MARIA M S V. Is there an association between beta-carotene and breast cancer: a systematic review on breast cancer risk[J]. *Nutr Cancer*, 2022(1):39-54.
- [3] WEINMANN S, TANAKA L F, SCHAUBERGER G, et al. Breast cancer among female flight attendants and the role of the occupational exposures: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Occup Environ Med*, 2022, 64(10):822-830.
- [4] SEIF F, TORKI Z, ZALPOOR H, et al. Breast cancer tumor microenvironment affects Treg/IL-17-producing Treg/Th17 cell axis: molecular and therapeutic perspectives[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2023, 28:132-157.
- [5] PLITAS G, KONOPACKI C, WU K M, et al. Regulatory T cells exhibit distinct features in human breast cancer[J]. *Immunity*, 2016, 45(5):1122-1134.
- [6] SURENDRAN A M, RAI A, RAKSHIT S, et al. Immunomodulatory role of fruit preparation in breast cancer by utilizing macrophage mediated antigen presentation and T helper cell (Th) differentiation[J]. *Clin Breast Cancer*, 2023, 23(3):E95-E102.
- [7] SU S C, LIAO J Y, LIU J, et al. Blocking the recruitment of naive CD4<sup>+</sup> T cells reverses immunosuppression in breast cancer[J]. *Cell Res*, 2017, 27(4):461-482.
- [8] YANG B W, PENG F, ZHANG Y, et al. Aiduqing formula suppresses breast cancer metastasis via inhibiting CXCL1-mediated autophagy[J]. *Phytomedicine*, 2021, 90:153628.
- [9] XU J B, ZHANG C H, HE Y L, et al. Lymphatic endothelial cell-secreted CXCL1 stimulates lymphangiogenesis and metastasis of gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(4):787-797.
- [10] CHENARD S, ROBERT SIEMENS D, KOTI M. The CXCR3alt-CXCL11 axis in bladder cancer: potential for prediction of neoadjuvant chemotherapy response[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(7):1631-1633.
- [11] GU L P, YAO Y X, CHEN Z W. An inter-(下转第 530 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.019

# 血清铁蛋白、糖类抗原 153 及多模态超声对肿瘤最大径 $\leq 2$ cm 乳腺癌的诊断价值

施锦山, 罗文亮, 欧阳玄博

江西省宜春市妇幼保健院普外科, 江西宜春 336000

**摘要:**目的 探讨血清铁蛋白(SF)、糖类抗原 153(CA153)与多模态超声在肿瘤最大径 $\leq 2$  cm 乳腺癌诊断中的应用价值。方法 选择 2020 年 5 月至 2023 年 5 月该院收治肿瘤最大径 $\leq 2$  cm 的 106 例乳腺癌患者为试验组, 106 例乳腺良性病变患者为对照组。2 组患者均接受超微血流显像(SMI)、剪切波弹性成像(SWE)检查及 SF、CA153 水平检测, 分析 2 组间超声指标及 SF、CA153 水平的差异, 并探讨各指标对乳腺癌的诊断价值。结果 试验组患者中 SMI 恶性病变占比、最大弹性值( $E_{\max}$ )、平均弹性值( $E_{\text{mean}}$ )、最小弹性值( $E_{\min}$ )及 SF、CA153 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。受试者工作特征曲线分析结果显示, SMI 血流分级、 $E_{\max}$ 、 $E_{\text{mean}}$ 、 $E_{\min}$ 、SF、CA153 诊断乳腺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.740、0.930、0.934、0.793、0.836、0.872, 联合诊断的 AUC 为 0.944, 高于各指标单独诊断( $P < 0.05$ )。结论 在乳腺癌患者中, SMI 恶性病变占比、 $E_{\max}$ 、 $E_{\text{mean}}$ 、 $E_{\min}$  及 SF、CA153 水平均明显升高, 且 SMI 血流分级、 $E_{\max}$ 、 $E_{\text{mean}}$ 、 $E_{\min}$ 、SF、CA153 联合对肿瘤最大径 $\leq 2$  cm 乳腺癌具有较高的诊断价值。

**关键词:**铁蛋白; 糖类抗原 153; 多模态超声; 乳腺癌; 超微血流显像; 剪切波弹性成像

中图法分类号: R737.9; R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)04-0526-05

## Diagnostic value of serum ferritin, carbohydrate antigen 153 and multimodal ultrasound in breast cancer with maximum tumor diameter $\leq 2$ cm

SHI Jinshan, LUO Wenliang, OUYANG Xuanbo

Department of General Surgery, Yichun Maternal and Child Health Care Hospital, Yichun, Jiangxi 336000, China

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of serum ferritin (SF), carbohydrate antigen 153 (CA153) and multimodal ultrasound in the diagnosis of breast cancer with maximum tumor diameter  $\leq 2$  cm. **Methods** Totally 106 breast cancer patients with maximum tumor diameter  $\leq 2$  cm, who were admitted to the hospital from May 2020 to May 2023, were selected as the experimental group. A total of 106 patients with benign breast lesions were assigned to the control group. Both groups of patients underwent super-micro blood flow imaging (SMI), shear wave elastography (SWE) and measurements of SF and CA153 levels. The differences in ultrasound parameters and SF, CA153 levels between the two groups were analyzed, and the diagnostic value of each parameter for breast cancer was further explored. **Results** In the experimental group, the proportions of malignant lesions on SMI, maximum elasticity value ( $E_{\max}$ ), mean elasticity value ( $E_{\text{mean}}$ ), minimum elasticity value ( $E_{\min}$ ) and levels of SF and CA153 were all higher than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for SMI blood flow grading,  $E_{\max}$ ,  $E_{\text{mean}}$ ,  $E_{\min}$ , SF and CA153 in diagnosing breast cancer were 0.740, 0.930, 0.934, 0.793, 0.836, and 0.872 respectively. The combined AUC was 0.944, which was higher than that of each individual parameter for diagnosis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In breast cancer patients, the proportions of malignant lesions on SMI, as well as the values of  $E_{\max}$ ,  $E_{\text{mean}}$ ,  $E_{\min}$  and levels of SF and CA153 were significantly elevated. Moreover, the combined use of SMI blood flow grading,  $E_{\max}$ ,  $E_{\text{mean}}$ ,  $E_{\min}$ , SF and CA153 demonstrated high diagnostic value for breast cancer with maximum tumor diameter  $\leq 2$  cm.

**Key words:** ferritin; carbohydrate antigen 153; multimodal ultrasound; breast cancer; super-micro blood flow imaging; shear wave elastography

乳腺癌是女性较为常见的一种恶性肿瘤,近年来其发病率不断升高且具有较高的致死率<sup>[1]</sup>。肿瘤最