

香菇多糖联合化疗对晚期结肠癌患者的临床疗效

王小红 余新民 沈祝苹 罗聪

浙江省肿瘤医院化疗科,浙江杭州 310022

[摘要] 目的 探讨香菇多糖联合XELOX方案治疗晚期结肠癌的效果,以及香菇多糖在结肠癌治疗过程中的应用价值。方法 将2008年1月~2009年12月浙江省肿瘤医院收治的124例晚期结肠癌患者分为两组,治疗组63例患者采用XELOX方案化疗的同时给予香菇多糖,对照组61例仅采用XELOX方案化疗。在化疗过程中比较两组患者的不良反应、生活质量评定,全部病例在完成4个周期治疗后作疗效评价,同时检测患者的T细胞免疫功能。随访6~60个月,比较两组患者的无进展生存期和总生存期。结果 两组均未发生治疗相关性死亡。两组不良反应以血液学毒性、消化道反应、神经毒性为主,治疗组骨髓抑制发生率为77.8%(49/63),相比如对照组的91.8%(56/61)显著性降低($P=0.030$);神经系统损害发生率分别为20.66%(13/63)和44.26%(27/61),差异有统计学意义($P=0.005$)。治疗组KPS评分有效率为82.5%(52/63),而对照组有效率为41.0%(25/61),差异有高度统计学意义($\chi^2=22.738, P<0.01$)。化疗后治疗组的CD3、CD4和CD4/CD8均高于对照组。治疗组有效率为55.56%(35/63),高于对照组的31.15%(19/61)($\chi^2=7.510, P=0.006$)。治疗组和对照组的临床有效率分别为79.37%(50/63)和62.29%(38/61)($\chi^2=4.383, P=0.036$)。两组无进展生存率和生存率比较差异均无统计学意义($P=0.316, 0.634$)。结论 香菇多糖联合XELOX方案化疗可增强患者的细胞免疫功能,提高化疗疗效,减轻化疗所致的毒副作用,明显改善生活质量,但其是否可以改善肿瘤患者的远期生存,尚待进一步研究。

[关键词] 香菇多糖;结肠癌;化疗

[中图分类号] R735.35

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2014)06(b)-0065-05

Clinical effect of Lentinan combined with chemotherapy for patients with advanced colon cancer

WANG Xiaohong YU Xinmin SHEN Zhuping LUO Cong

Department of Chemotherapy, Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Lentinan combined with XELOX in patients with advanced colon cancer, to explore the value of Lentinan on treatment for colon cancer. **Methods** From January 2008 to December 2009 one hundred-four patients with advanced colon cancer in Zhejiang Cancer Hospital were divided into two groups. XELOX chemotherapy combined with Lentinan was administered to the treatment group ($n=63$), and the control group received XELOX chemotherapy only ($n=61$). Adverse reactions in the course of chemotherapy were compared, and quality of life was assessed. All patients completed four cycles of therapy, then the efficacy was evaluated, T cell immune function in patients was detected. Followed up 6-60 months, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between two groups were compared. **Results** The treatment-related deaths did not occur in two groups. The common adverse reactions were hematologic toxicity, gastrointestinal toxicity, neurotoxicity in two groups. The occurrence rate of bone marrow suppression was 77.8% (49/63) in treatment group, and 91.8% in control group, with a significant difference ($P=0.030$). The rate of nervous system damage was 20.66% (13/63) in treatment group and 44.26% (27/61) in control group, with a significant difference ($P=0.005$). The rate of KPS score improved was 82.5% (52/63) in treatment group, and 41.0% (25/61) in control group, with a significant difference ($\chi^2=22.738, P<0.01$). The short-term effect of patients in treatment group was better than that in control group (55.56% vs 31.15%, $\chi^2=7.510, P=0.006$). Clinical efficiency in treatment group was better than that in control group (79.37% vs 62.29%, $\chi^2=4.383, P=0.036$). The PFS and OS between two groups were not significantly different ($P=0.316, 0.634$). **Conclusion** Lentinan combined XELOX regimen can enhance cellular immune function in patients with colon cancer, and improve the efficacy of chemotherapy, reduce the side effects caused by chemotherapy, and improve quality of life. But whether it can

improve long-term survival in colon cancer must further study.

[Key words] Lentinan; Colon cancer; Chemotherapy

[基金项目] 浙江省医药卫生一般研究计划项目A类(编号2013KYA023、2012KYA027)。

结肠癌是高发的消化道恶性肿瘤,25%的患者就诊时已经失去手术机会。化疗能够有效延长晚期结肠癌患者的生存期,并有效降低死亡风险,但常规化疗毒副作用大,晚期患者自身身体耐受性差,影响治疗效果。化疗联合中医药的减毒增效模式受到越来越多的关注。香菇多糖是一种良好的免疫增强剂,其在恶性肿瘤治疗过程中的免疫增强作用已经得到认可,已被广泛应用于治疗多种肿瘤^[1-2]。为了解香菇多糖对晚期结肠癌患者一线化疗的影响,本研究观察香菇多糖联合XELOX方案治疗晚期结肠癌63例,与同期单用XELOX方案化疗的61例患者相比取得了较好的疗效和更好的治疗耐受性,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 病例选择

组织学和(或)细胞学确诊的初治结肠癌患者,根据AJCC癌症分期(第6版)临床分期为Ⅱ~Ⅲ期,有可测量的病灶,预期生存时间 ≥ 3 个月,体力状况(ECOG)评分 ≤ 2 分,无化疗禁忌证,配合随访,依从性好。

1.2 一般资料

将浙江省肿瘤医院(以下简称“我院”)2008年1月~2009年12月收治的124例初治晚期结肠癌患者做一线化疗前分为治疗组与对照组。治疗组63例,男43例,女20例;年龄40~72岁,中位年龄56岁;病理分型:乳头状腺癌38例,管状腺癌19例,黏液腺癌6例。对照组61例,男41例,女20例;年龄38~70岁,中位年龄52岁;病理分型:乳头状腺癌34例,管状腺癌22例,黏液腺癌5例。两组间年龄、性别、病理类型比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签订知情同意书。

1.3 治疗方法

治疗组给予香菇多糖联合XELOX方案化疗,对照组仅给予XELOX方案化疗。两组的化疗止吐预处理方式均相同。XELOX方案具体为:奥沙利铂(江苏恒瑞制药有限公司产品,生产批号:08100412)130 mg/($m^2 \cdot d$),静脉滴注2 h,第1天;希罗达(罗氏公司产品,生产批号:SH0810)口服2000 mg/ m^2 , d_{1-14} ,3周为1个周期。治疗组在化疗的同时联合香菇多糖(金陵药业股份有限公司福州梅峰制药厂生产,生产批号:080102)1 mg/次,静脉滴注,每周3次,连用3周为1个疗程。香菇多糖完成的周期数目与化疗周期数同步。所有124例患者均完成4个周期的预期治疗。所有患者在治疗期间均未使用其他生物反应调节剂或免疫功能有影响的药物和疗法。

1.4 观察项目

1.4.1 化疗毒副作用 两组患者均于4个周期治疗后评价化疗毒副作用(不良事件),根据WHO抗癌药急性及亚急性毒性分级标准分为0~Ⅳ度。本研究不良事件观察项目包括:血常规(白细胞、血小板)、肝肾功能[谷丙转氨酶(ALT)、肌酐、尿素氮]、胃肠道反应(食欲减退、恶心、呕吐)、周围神经毒性[肢体末端感觉障碍和(或)感觉异常,伴或不伴痛性痉挛]、手足综合征及腹泻。生活质量评定标准采用以卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS)为基础的评价标准:好转:KPS评分增加 ≥ 10 分,并维持4周以上;稳定:KPS评分无明显变化;下降:KPS评分减少 > 10 分。有效=好转+稳定。

1.4.2 免疫功能检测 所有患者于化疗前及4个周期化疗结束后第14天采空腹静脉血8 mL,1:20肝素钠抗凝送检,用流式细胞分析法测定T细胞亚群,方法为:用PE荧光标记的单克隆抗体20 μ L加入EDTA抗凝血100 μ L发生抗原抗体反应,溶血剂破坏红细胞,磷酸盐缓冲液洗涤,固定液固定后用流式细胞仪检测(美国Coulter公司Epics-XL型),488 nm激光,公司提供全套的标本制备及质控。

1.5 疗效评定标准

采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)(2000)进行判定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。客观缓解率(response rate, RR)包括至少相隔4周确认的CR和PR(即CR+PR)。疾病控制率(disease control rate, DCR)包括经确认的肿瘤缓解者(CR+PR)及初次用药至少6周后记录到SD的患者(即CR+PR+SD)。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为由随机至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间。总生存期(overall survival, OS)为所有患者从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。

1.6 随访

均通过电话随访,由指定医生完成,每3个月1次。共随访121例,失访3例,随访率为97.89%。随访截止时间为2012年12月31日,失访病例按截尾值处理。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;等级资料采用秩和检验;随访资料用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并经Log-rank检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不良反应比较

两组均未发生治疗相关性死亡。两组不良反应以血液学毒性、消化道反应、神经毒性为主。治疗组骨髓抑制发生率为 77.8%(49/63), 相比对照组的 91.8%(56/61)显著性降低($P = 0.030$);而 ~ 度恶心呕吐

发生率分别为 85.71%和 93.44%, 两组比较差异无统计学意义 ($P = 0.160$), 神经系统损害发生率分别为 20.66%(13/63)和 44.26%(27/61), 差异有统计学意义 ($P = 0.005$), 其余不良反应如肝、肾功能异常、手足综合征、腹泻等发生率两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组不良反应比较(例)

不良反应	0					χ^2 值	P 值
骨髓抑制						4.699	0.030
治疗组(n=63)	14	17	16	14	2		
对照组(n=61)	5	32	14	7	3		
恶心呕吐						1.972	0.160
治疗组(n=63)	9	28	22	3	1		
对照组(n=61)	2	19	31	7	2		
神经系统损害						7.917	0.005
治疗组(n=63)	50	8	3	2	0		
对照组(n=61)	34	16	7	4	0		
肝功能异常						0.168	0.682
治疗组(n=63)	52	10	1	0	0		
对照组(n=61)	52	9	0	0	0		
肾功能异常						0.243	0.622
治疗组(n=63)	61	2	0	0	0		
对照组(n=61)	58	2	1	0	0		
手足综合征						1.160	0.284
治疗组(n=63)	42	19	2	0	0		
对照组(n=61)	46	11	4	0	0		
腹泻						0.004	0.948
治疗组(n=63)	42	17	4	0	0		
对照组(n=61)	41	11	9	0	0		

2.2 两组治疗后生活质量改善情况比较

治疗组的有效率为 82.5%(52/63), 对照组的有效率 41.0%(25/61), 差异有高度统计学意义($\chi^2=22.738$, $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组治疗后生活质量改善情况比较(例)

组别	例数	好转	稳定	下降	有效率[% (n ₁ /n ₂)]
治疗组	63	40	12	11	82.5(52/63)
对照组	61	20	5	36	41.0(25/61)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 两组化疗前后 T 细胞亚群活性比较

化疗前治疗组和对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 化疗后治疗组的 CD3、CD4 和 CD4/CD8 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 CD8 与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组近期疗效比较

治疗组 CR 3 例, PR 32 例, SD 15 例, PD 13 例; 对照组 CR 2 例, PR 17 例, SD 19 例, PD 23 例, 治疗组

表 3 两组化疗前后 T 细胞亚群活性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8
治疗组 (n = 63)				
化疗前	67.46±5.97	43.36±8.87	33.91±4.51	1.22±0.26
化疗后	76.75±7.95*	64.07±6.02*	30.17±4.13	1.82±0.13*
对照组 (n = 61)				
化疗前	62.39±7.01	40.99±3.27	32.05±5.62	1.28±0.33
化疗后	59.06±8.39	31.27±6.42	23.12±2.94	1.09±0.25

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

的有效率为 55.56%(35/63), 高于对照组的 31.15%(19/61), 差异有统计学意义($\chi^2=7.510$, $P = 0.006$)。治疗组和对照组的临床有效率分别为 79.37%(50/63)和 62.29%(38/61), 两组临床有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.383$, $P = 0.036$)。见表 4。

表 4 两组近期疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR [n(%)]	CR+PR+SD [n(%)]
治疗组	63	3	32	15	13	35(55.56)*	50(79.37)*
对照组	61	2	17	19	23	19(31.15)	38(62.29)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$; CR:完全缓解; PR:部分缓解; SD:疾病稳定; PD:疾病进展

2.5 两组生存情况比较

中位随访 42 个月(6~60 个月),治疗组的 1、2、3 年无进展生存率分别为 83.6%、61.9% 和 27.5%,而对照组分别为 69.6%、48.1% 和 39.1%。两组无进展生存率比较差异无统计学意义($P = 0.316$)(图 1)。治疗组的 1、2、3 年生存率分别为 83.9%、80.2% 和 48.5%,而对照组分别为 83.9%、67.5% 和 39.5%。两组生存率比较差异无统计学意义($P = 0.634$)(图 2)。

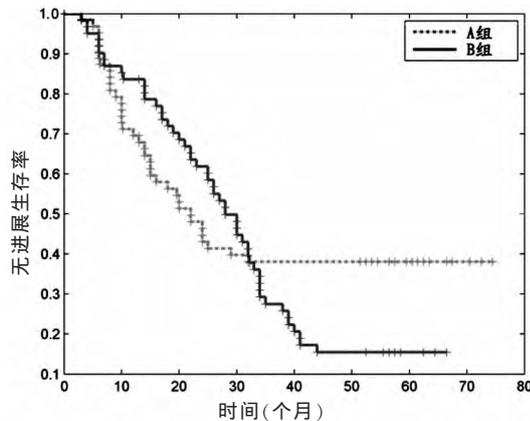


图 1 两组无进展生存率曲线比较

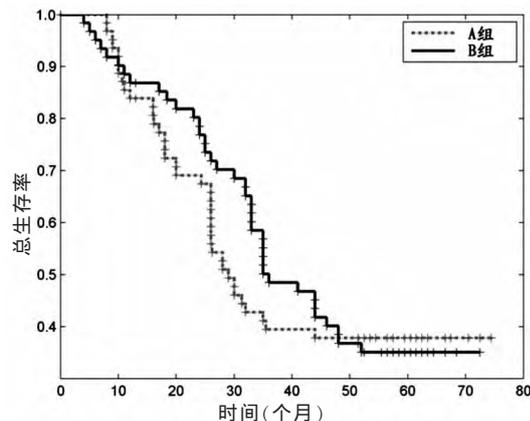


图 2 两组总生存率曲线比较

3 讨论

化疗是晚期结肠癌的主要治疗方法,以氟尿嘧啶(5-Fu)为基础的联合化疗方案是晚期结肠癌治疗最有效的药物,mFOLFOX6 方案与XELOX 方案是目前治疗结肠癌的标准一线方案。XELOX 方案与mFOLFOX6 方案比较疗效相当,XELOX 方案中的卡培他滨是 5-Fu 的前体药物,具有靶向性,口服给药方便,减少患者住院时间,且不良反应较轻,改善了患者生存质量^[3]。虽然化疗药物可明显地改善患者的生存,但是由于化疗药物的细胞毒作用,在杀伤肿瘤细胞的同时,也损害了机体自身的免疫系统,导致临床上单纯以化疗抗肿瘤的治疗陷入了治疗瓶颈,所以在肿瘤

的治疗过程中杀伤肿瘤细胞与保护机体的免疫功能同等重要。

肿瘤的发生、发展受免疫系统,特别是细胞免疫的影响,解决肿瘤治疗过程中免疫功能降低的问题是治疗的重要环节。国内外学者提倡应用免疫增强剂减轻肿瘤治疗过程中对免疫系统的损害,以增强治疗效果。

香菇多糖是从香菇子实体中提取纯化的一种具有免疫调节作用的药物,最早由日本科学家研制,其有效成分为 β -(1-3)-D-葡聚糖。研究显示香菇多糖具有比较特殊的生理活性,主要包括抗肿瘤活性和增强机体免疫功能等。香菇多糖本身并无直接细胞毒作用,而是通过激活免疫系统、增强免疫反应,包括增强 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞、LAK 等多种免疫相关细胞的作用,从而间接地抑制和杀伤肿瘤细胞^[4]。同时,香菇多糖还可以调节免疫细胞释放细胞信使例如细胞因子,并能激活补体系统经典和替代途径,促进抗体生成,使巨噬细胞溶酶体酶和 IL-1 分泌量增加,而抑制巨噬细胞释放^[5]。Drandarska 等^[6]发现香菇多糖可以增加豚鼠体内卡介苗的肺巨噬细胞活化作用,并且能够减轻卡介苗的全身不良反应。本研究显示香菇多糖未增加化疗患者的不良反应,反而在减轻化疗相关骨髓抑制、胃肠道反应、神经系统损害方面,使用香菇多糖的治疗组较对照组有明显优势,临床使用安全。

肿瘤的发生、发展及转移与患者细胞免疫功能密切相关,细胞免疫主要依赖于 T 淋巴细胞。辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞及其比值的动态平衡是决定机体细胞免疫水平高低的重要环节。正常情况下,T 细胞及亚群的数目处于相对平衡状态,维持免疫功能稳定。CD3 细胞和 CD4 细胞分别是辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞的前体,CD3⁺细胞代表 T 淋巴细胞总数。若 T 细胞总数或者 CD4⁺/CD8⁺ 比值发生异常时,即可视为免疫调节紊乱。CD4⁺/CD8⁺ 比值增加,会抑制肿瘤增殖;反之,CD4⁺/CD8⁺ 比值降低则利于肿瘤增殖。故检测结肠癌患者外周血 T 细胞亚群,是估计患者机体免疫状态的一种较准确的方法,对评估恶性肿瘤患者的预后和指导临床治疗有重要的参考意义。本研究通过香菇多糖对晚期结肠癌患者一线化疗过程中免疫功能影响的研究发现:治疗前治疗组和对照组比较无显著差异,化疗后治疗组的 CD3、CD4 和 CD4/CD8 均高于对照组,差异有统计学意义,但 CD8 与对照组无明显差异。表明联合香菇多糖可纠正化疗对患者外周血 T 细胞百分比、淋巴细胞活性的负面影响,同时还能增强淋巴细胞的增殖和杀伤活性,从而

改善细胞免疫功能。

临床上香菇多糖在抗胃癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌方面有好的疗效,特别是胃癌和结肠癌^[7-8]。国内外多项研究表明香菇多糖与化疗药物联用可发挥增敏作用,能改善患者生活质量及延长患者的生存期,提高抗肿瘤效果^[9-11]。

本研究也发现香菇多糖可以改善患者生活质量,增加晚期结肠癌患者近期化疗效果,治疗组的有效率为55.56%(35/63),高于对照组的31.15%(19/61)($\chi^2=7.510, P=0.006$)。治疗组和对照组的临床有效率分别为79.37%(50/63)和62.29%(38/61),两组临床有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.383, P=0.036$)。但中位随访42个月,两组的1、2、3年无进展生存率和生存率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),这是否与晚期结肠癌患者本身生存期较短,差异不明显有关,扩大样本量是否可以得到不一样的结果,尚待进一步证实。

综上所述,香菇多糖联合XELOX方案化疗可显著增强患者的细胞免疫功能,提高化疗效果,减轻化疗所致的毒副作用,明显改善生活质量,其安全有效,值得临床推广应用,但其是否可以改善肿瘤患者的远期生存,尚待进一步研究。

[参考文献]

[1] Ina K, Kataoka T, Ando T. The use of lentinan for treating gastric cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2013, 13(5):681-688.
 [2] Wang JL, Bi Z, Zou JW, et al. Combination therapy with lentinan improves outcomes in patients with esophageal carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3):745-748.
 [3] Fokas E, Conradi L, Weiss C, et al. Preoperative chemoradiation therapy with capecitabine/oxaliplatin and cetuximab in rectal cancer: long-term results of a prospective phase

1/2 study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(5):992-999.
 [4] Zhang YY, Li S, Wang XH, et al. Advances in lentinan: Isolation, structure, chain conformation and bioactivities [J]. *Food Hydrocolloid*, 2011, 25(2):196-206.
 [5] Hou XJ, Chen W. Optimization of extraction process of crude polysaccharides from wild edible BaChu mushroom by response surface methodology [J]. *Carbohydr Polym*, 2008, 72(1):67-74.
 [6] Drandarska I, Kussovski V, Nikolaeva S, et al. Combined immunomodulating effects of BCG and Lentinan after intranasal application in guinea pigs [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(4):795-803.
 [7] Higashi D, Seki K, Ishibashi Y, et al. The effect of lentinan combination therapy for unresectable advanced gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(6):2365-2368.
 [8] Hazama S, Watanabe S, Ohashi M, et al. Efficacy of orally administered superfine dispersed lentinan (beta-1,3-glucan) for the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7):2611-2617.
 [9] Yoshino S, Watanabe S, Imano M, et al. Improvement of QOL and prognosis by treatment of superfine dispersed lentinan in patients with advanced gastric cancer [J]. *Hepato Gastroenterology*, 2010, 57(97):172-177.
 [10] Ina K, Furuta R, Kataoka T, et al. Lentinan prolonged survival in patients with gastric cancer receiving S-1-based chemotherapy [J]. *World J Clin Oncol*, 2011, 2(10):339-343.
 [11] Higashi D, Seki K, Ishibashi Y, et al. The effect of Lentinan combination therapy for unresectable advanced gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(6):2365-2368.

(收稿日期:2014-04-21 本文编辑:张瑜杰)

论文中医学名词术语的使用

1.冠以外国人名体的征、病名、试验、综合征、方法、手术等,人名可以译成汉语,但人名后不加“氏”字;也可以用外文,但人名后不加“s”。例如: Babinski 征,可以写成巴宾斯基征,不写成 Babinski's 征,也不写成巴宾斯基氏征。若为单字名则仍保留“氏”字。例如:福氏杆菌。

2.名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可以使用缩略语或简称,但在摘要和正文中第一次出现时,均应分别注明全称和简称。例如:流行性脑脊髓膜炎(流脑),阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)。西文缩略语不宜拆开转行。不要使用临床口头简称(例如将“人工流产”简称“人流”)。凡已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。例如:DNA、RNA、HBsAg、HBsAb、PCR、CT、DIC 等。