

香菇多糖抗肿瘤的基础研究及临床应用进展

丛阳¹, 黄敏²

(1. 大连医科大学七年制, 辽宁 大连 116044; 2. 大连医科大学 微生物学教研室, 辽宁 大连 116044)

摘要:香菇多糖是一种多糖类生物反应调节剂。大量动物实验和临床报告显示其具有调节免疫功能的作用, 包括增强 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞 (natural killer cell)、淋巴因子激活杀伤细胞 (lymphokine activated killer cells, LAK)、白细胞介素-2 (interleukin 2, IL-2) 等免疫相关因子的作用。目前在临床抗肿瘤方面的应用较为广泛。主要用于辅助药物治疗、联合放化疗和改善预后等方面。本文就香菇多糖在抗肿瘤方面的基础研究和临床应用进行综述。

关键词:香菇多糖; 抗肿瘤; 综述

中图分类号: R282.07 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7295(2010)04-0465-05

Research progress of anti-tumor fundamental research and clinical application of lentinan

CONG Yang¹, HUANG Min²

(1. Seven-year System of Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2. Department of Microbiology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: Lentinan as a kind of polysaccharide biological response modifier, had been reported that can regulate the immunologic function such as increasing the quantities of T-cell, B-cell, macrophage, NK-cell, LAK, IL-2, published by many pre-clinical and clinical studies. It is widely applied in the treatment of a variety of tumors, mainly used in the ancillary drug therapy, combination of radiotherapy and chemotherapy and the improvement of prognosis. This work summarizes the fundamental research and clinical application of lentinan against tumors.

Key words: lentinan; antineoplastics; review

香菇多糖 (lentinan, LNT) 是从担子菌纲伞菌目伞菌科香菇菌属香菇菌提取的有效成分, 主要成分为甘露糖甘肽, 其余为各种糖分和氨基酸等。香菇多糖是 Chihara 于 1969 年首次由香菇子实体的热水提取物中分离出的多糖^[1], 他随后又以 S180 肉瘤小鼠为动物模型进行实验, 最早证实了香菇多糖的抗肿瘤功效。随后, 世界各国相继开展了有关香菇多糖抗肿瘤的动物实验和临床实验, 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。LNT 的生物活性与其化学结构密切相关, 但由于分离方法不同, 其结构也有所不同。目前研究比较集中的是以 β -(1 \rightarrow 3)-D-葡聚糖为主链的一种结构, 此种多糖的葡萄糖吡喃残基上存在一定的分支位点, 并以 β (1 \rightarrow 6) 或 β (1 \rightarrow 3) 键合的葡萄糖低聚物为侧链, 分子量约几十万, 是目前唯一已经明确与免疫活性相关的香菇

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30540015; 30770018)

收稿日期: 2010-03-05; 修回日期: 2010-05-10

作者简介: 丛阳 (1988-), 女, 辽宁营口市人, 大连医科大学七年制学生。

通信作者: 黄敏, 教授, 博士生导师。E-mail: huangminchao@163.com

多糖结构。目前,香菇多糖仍作为临床较常用的一种生物反应调节剂和免疫增强剂。此外,部分调查研究显示,香菇多糖在治疗病毒性疾病、糖尿病、小儿反复呼吸道感染、硬皮病、寻常型银屑病、尖锐湿疣中也有应用。本文主要针对近年来香菇多糖在抗肿瘤方面的基础实验研究和临床应用进行综述。

1 香菇多糖抗肿瘤的基础研究

目前,国内外的基础研究多以各类肿瘤小鼠模型作为研究对象,用LNT对小鼠进行治疗并在一定治疗时限内处死,观察小鼠肿瘤的瘤体重量、胸腺和脾脏重量以及与免疫相关的细胞、因子等的变化。大量的动物实验表明,LNT的确有抑制肿瘤生长、增加相关免疫器官重量、激活免疫细胞并促进其增殖分化等作用,在达到抗肿瘤目的的同时也调节了机体的免疫功能。

大量动物或体外实验研究发现,LNT的抗肿瘤作用并不是通过直接杀伤肿瘤细胞实现的,而是通过激活免疫系统、增强免疫反应来间接的抑制和杀伤肿瘤细胞。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。

Ooi等^[2]通过实验发现,LNT在新生小鼠荷瘤模型体内不发挥抗肿瘤的功效,在被注射了抗淋巴细胞球蛋白后的荷瘤小鼠体内也不具有抗肿瘤的作用,而在一般的荷瘤小鼠体内的抗肿瘤作用较明显且可以提高T淋巴细胞的活性。该实验证明LNT对肿瘤细胞的杀伤作用是通过增强免疫等手段间接实现的。金亨燮等^[3]提出皮下注射LNT可增加小鼠胸腺的重量,促进脾脏中浆细胞的代谢活性,并发现胞浆中的内质网扩张并被分泌的抗体颗粒所充满,血中的凝集素也在不断增加,此外,还能促进T、B淋巴细胞增殖分化。如果联合IL-2亦可提高巨噬细胞的活性、促进肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的生成。日本学者Ikekawa等^[4]将72只小鼠随机分为对照组和实验组,饲养时在实验组的食物中另外加入5%的干香菇子实体,然后分别给两组小鼠腹腔注射强致癌物甲基胆蒽。在76周的观察后发现对照组的36只小鼠中有21只产生肿瘤,而实验组只有3只产生肿瘤,其结果具有统计学意义。该实验提示LNT具有预防肿瘤的功效。潘金友等^[5]选用S180肉瘤小鼠模型为研究对象,采用斑点杂交的方法来研究LNT对小鼠肝组织中的干扰素(IFN)和超氧化物歧化酶mRNA(SODmRNA)的影响。实验结果证实了LNT可以刺激IFN及SOD的生成和释放,提高两者的细胞活性,并促进他们在基因转录水平上的表达。该实验还对比了不

同剂量LNT的效果,发现低剂量组抑瘤作用明显强于高剂量组。康白等^[6]经体外实验研究发现,LNT能够促进肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)分泌TNF- α 及IFN- γ ,增强TIL抗肿瘤活性。另外,实验还表明IL-2加香菇多糖后培养的TIL在不同培养阶段其细胞表型不同,CD8⁺TIL的升高趋势与体外抗肿瘤活性变化类似。研究结果证明香菇多糖对细胞因子分泌以及细胞表型均存在明显影响,提示了香菇多糖抗肿瘤活性的部分相关机制。

此外,部分基础实验在研究LNT对免疫系统作用的同时,还发现LNT可增加化疗药物的疗效,改善实验动物生存质量等作用。为临床研究打下一定基础。

荣微等^[7]将Lewis肺癌小鼠模型随机分为生理盐水组、LNT组、LNT+顺铂(Cisplatin, DDP)组、DDP组、单纯肿瘤组等五组进行灌服给药,通过对比小鼠的免疫器官的重量、淋巴细胞的转化率、肿瘤组织内淋巴细胞的浸润以及树突状细胞在肿瘤组织中的功能状态,发现LNT能够通过提高淋巴细胞转化率以及调节树突状细胞的免疫功能,从而达到增强对肿瘤组织的浸润,还能够抑制肿瘤细胞核增殖抗原,以发挥抗肿瘤功效,同样证实LNT的抗肿瘤功效。另外,实验还发现LNT组及LNT+DDP组小鼠的毛色光泽度好、活动度高、食欲好转、御寒能力增强,提示LNT具有改善小鼠生存质量的作用。张鹏等^[8]采取了与上述荣微等人类似的实验方法,对Lewis肺癌荷瘤小鼠模型进行相关研究。实验对比各组别小鼠体重、瘤重比,同时还通过免疫组化法观察肿瘤组织内血管内皮生长因子(VEGF)的表达及微血管密度(MVD)。实验结果表明LNT可以通过刺激分化机制来激活小鼠体内巨噬细胞的细胞毒作用,还可提高抑瘤率且增加化疗药物的疗效。此外,LNT还通过降低VEGF蛋白在小鼠肿瘤组织中的表达及MVD来抑制肿瘤血管的生成。吴东红等^[9]做了关于LNT协同阿糖胞苷(Ara-c)对HL-60白血病细胞增殖力影响的研究,通过计算活细胞率、增值抑制率、集落总数(Colony-Forming Units, CFU)进行比对。数据结果表明:LNT对白血病的直接作用较少,而与Ara-c联用时可以增强Ara-c对白血病细胞增殖的抑制、减弱其集落形成能力,提示LNT对Ara-c杀伤白血病细胞效应有协同作用,但对具体原因尚不清楚,有待进一步研究。

2 香菇多糖抗肿瘤的临床应用

目前,LNT作为一种增强免疫制剂广泛应用于

临床,主要是在肿瘤术前注射或是联合化疗药物共同作用。临床实验证实,LNT可以通过提高患者的免疫功能来抑制实体瘤的生长,还可以在增强化疗效果的同时改善患者的生活质量。但对于LNT是否可以延长肿瘤患者的生存期,观点并不完全一致,有待于进一步进行临床实验。

2.1 对胃肠道肿瘤的治疗

Hamuro等^[10]对275例进展性或复发性肝癌患者,制定两种化疗方案:第一种方案采用丝裂霉素C联合五氟尿嘧啶(5-Fu),第二种方案采用喃氟啶。每组方案都设立单纯化疗组和LNT联合化疗组,进行治疗和观察。结果显示两个方案中,LNT联合化疗组患者比单纯化疗组患者生存期有所延长、预后恢复更好,机体免疫明显增强。Kimiya等^[11]将24位计划进行外科手术的胃癌患者随机分为两组。实验组在术前进行两次LNT的静脉注射,第1次于术前3~9日内进行,第2次于术前1天进行,每次剂量均为2mg,对照组不做处理。结果显示外周血中的淋巴细胞没有明显差异,在未转移的淋巴结中,实验组的CD4细胞比例增加;而对比肿瘤浸润的淋巴细胞可发现实验组肿瘤组织内的CD4、Leu11(leucine11,CD16/leu11)和LeuM3(leucine Muscarinic receptor3)均高于对照组。证实了LNT在肿瘤治疗中的意义,同时说明其在体内不同组织、器官中产生的作用也不尽相同。

国内学者申杰等^[12]对LNT联合不同化疗药物治疗晚期胃癌患者进行了系统评价,以分析其对免疫功能、临床疗效及安全性的影响。在对纳入研究的资料进行Meta分析时发现,LNT联合FAM[5-Fu+阿霉素(adriamycin,ADM)+丝裂霉素(mitomycin,MMC)]方案比单纯FAM方案治疗晚期胃癌在近期疗效方面效果更好。资料研究结果提示香菇多糖+FAM可显著提高CD3、T、T4/T8以及NK细胞的值,且对消化道产生的不良反应明显低于FAM方案。孙卫国等^[13]对200例胃癌晚期或术后复发患者进行研究,发现加用LNT组较单纯化疗组的血小板和血红蛋白下降明显降低,且淋巴细胞转化率得以改善,NK细胞活性及T4/T8值均显著升高。常永芳等^[14]通过临床实验探讨LNT联合化疗治疗晚期或术后复发的老年胃癌及大肠癌患者的疗效时发现LNT联合化疗组有效率明显高于单纯化疗组,LNT组及LNT联合化疗组的生活质量明显优于化疗组且生存期长于化疗组。另外,该实验还通过对比具体指标发现LNT可提高化疗疗效,减少化疗药物引起的不良反应,缓解和肿瘤相关的临床症状。

2.2 对肝癌的治疗

Yang P等^[15]对临床上78例肝细胞癌患者进行实验研究,这些患者体内共检测到136个平均直径为6.5cm的肿瘤病灶。实验将患者随机分为四组进行药物治疗,包括单纯肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)组、单纯射频消融(radiofrequency ablation,RFA)组、TACE+RFA组、LNT+TACE+RFA组。实验结果显示,LNT+TACE+RFA组的肿瘤坏死率明显高于其他3组,而肿瘤复发率低于其他3组。对比各组生存期平均值发现LNT+TACE+RFA组长于其他3组。以上结果差异均具有统计学意义。证实了LNT在能减少肿瘤复发,并延长肝癌患者的生存期。

邢玉芝等^[16]将中、晚期原发性肝癌128例失去手术机会的患者随机分为两组,采用不同治疗方案(A组TACE治疗,B组TACE+LNT),进行了为期两年的临床研究。实验首先采用阿霉素+顺铂+5-Fu三联药对两组患者均行肝动脉化疗栓塞术(TACE),B组在栓塞术之后继续静滴LNT治疗。结果显示,B组的肿瘤减小率高于A组,血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)降低率高于A组。两者差异均具有统计学意义, $P<0.01$ 。与日本村上等^[17]报告一致。研究表明LNT能够通过调节外周血NK细胞和CD4的活性,增加患者的免疫功能,从而增强机体对肝癌细胞生长的抑制及对肿瘤抗原的识别。

赵小茜等^[18]对146例中晚期肝癌患者进行了与邢玉芝等类似实验研究,结果显示LNT组外周血NK细胞活性、T淋巴细胞亚群数量、sIL-2R和IL-2含量均明显高于对照组。再次证实LNT配合TACE可提高肝癌的疗效。

2.3 对肺癌的治疗

目前,临床应用LNT治疗肺癌的报道多数是关于LNT联合化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的研究。常用的治疗NSCLC的化疗药物种类繁多,例如:盐酸吉西他滨(gemcitabine,GEM)、卡铂(carboplatin,CBP)、MMC、阿霉素(ADM)、环磷酰胺(CTX)、顺铂(Cisplatin,DDP)、5-Fu、足叶乙甙(etoposide,VP-16)、甲地孕酮(Megestrol Acetate,MA)、紫杉醇(Paclitaxel,TAX)、诺维苯(Navelbine,NVB)等。但NSCLC对各种化疗药物的敏感性均比较低,所以通过联合LNT增加治疗效果的临床意义就更显重要。

LNT联合化疗治疗肺癌主要是通过刺激机体的免疫细胞以增强免疫反应。它可以使T淋巴细胞亚群和NK细胞活性明显增高,CD8明显降低。此外,相关研究资料显示,LNT还可以在增加化疗疗效

的同时改善患者的生活质量(通过比较 Karnofsky 评分得出)。王文武等^[19]及石星等^[20]的研究均证实了上述观点。

但目前“LNT 是否可以减轻化疗药物的毒副作用”这个问题上,资料统计结果存在一定分歧。谢忠等^[21]及魏启红等^[22]的实验结果显示该结论正确。而陆红等^[23]的研究资料对比该问题的结果差异并不具有统计学意义。另外,也有观点提出 LNT 可以起到保护外周血的血小板和血红蛋白的作用,但结论同样也不统一。在赵家美等^[24]的研究结果显示该观点成立,而石星等^[20]提出,虽然 LNT 组的水小板和血红蛋白均略有增高但结果并不具有统计学意义。

事实上,由于实验结果会受到实验对象的选取标准、患者的个体差异、实验药品差异等多种客观条件的影响,故可能导致不同的实验结果。建议以后的调查研究可以进一步扩大样本含量,使用更加科学合理的研究方法,尽量减小误差,以明确结论。

2.4 对恶性胸腹腔积液的治疗

恶性胸腹腔积液事实上多数是由于比较严重的肺癌和胃肠道肿瘤引起的。近几年,有不少学者都开始关注 LNT 在这两种积液治疗方面的作用。在恶性胸腹腔积液的治疗中,LNT 联合顺铂的疗法在近 3 年的研究结果中得到了比较充分的证实,特别是在提高化疗药物敏感性、提高患者生存质量、减轻毒副作用方面均具有一定效果^[25-28]。此外,部分研究显示 LNT 除了能够激活机体免疫,还可以减少肿瘤的血管通透性,抑制肿瘤生成新的血管,这样也就间接的缓解了恶性胸腹腔积液的发生和发展。

欧阳学农等^[29]在研究中证实,LNT 腹腔灌注联合射频热疗在癌性腹水的治疗中同样具有良好的效果,但对于原发性肝癌引起的腹水效果不显著。

2.5 对血液系统肿瘤的治疗

陈玉清等^[30]对 LNT 联合 CHOP 方案[CTX 750 mg/m²,静脉注射,第 1 天;ADM 40 mg/m²,静脉注射,第 1 天;VCR(长春新碱)1.4 mg/m²,静脉注射,第 1 天;PDN(强的松)40 mg/m²,顿服,第 1~5 天;21 d 为 1 疗程,共用 2 个疗程。]治疗 60 例非霍奇金淋巴瘤的疗效进行了对照研究。结果显示,联合 LNT 组患者的完全缓解率和总有效率均高于单纯化疗组。此外,LNT 组的 CD3、CD4、CD4/CD8、NK 细胞、LAK 等均有明显升高,CD8 明显降低,证明 LNT 有提高免疫功能的作用。两组的毒副作用差异没有统计学意义($P > 0.05$),提示 LNT 不会增加毒副作用,使用安全。姜夕锋等^[31]应用 LNT 治疗 56 例急

性粒细胞性白血病(AML)患者。方法是在常规应用 DA[柔红霉素(Daunorubicin, DNR) + Ara - c]、HA[高三尖杉酯碱(Homoharringtonine, HHT) + Ara - c]化疗方案的同时加用 LNT,并以此为实验组。实验结果表明实验组的有效率和免疫指标都明显高于对照组,生活质量也好于对照组,且毒副作用差异无显著性意义。

关于治疗血液系统肿瘤的诸多报道中除了 LNT 外,还提到螺旋藻胞内多(intracellular polysaccharide, IPS)这种通过激活 Caspase 家族与级联放大效应从而促进肿瘤细胞凋亡的制剂,其抑制肿瘤生长的机制与香菇多糖有一定区别,两者的具体疗效差异有待进一步比对。

综上所述,依据国内外多篇实验研究和临床调查报告的结果,基本确定 LNT 有增强机体免疫的作用。目前,临床使用也比较广泛,主要是因为 LNT 可以增强 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞、LAK、IL - 2 等各种免疫相关因子的活性从而遏制肿瘤的发展,同时还可以起到增加化疗疗效、延长患者的生存期等作用。而且,在搜集整理资料的过程中发现,目前临床虽然有关于鼻咽癌、食管癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌等其他类型肿瘤的研究,但还不够深入且相关报道也比较少。建议多开展关于这些肿瘤的基础和临床研究,来进一步挖掘 LNT 的临床价值。另外,在关注 LNT 的同时,不难发现临床上还存在各种各样具有抗肿瘤功效的多糖。研究表明,LNT 的抗肿瘤作用主要是通过增强宿主免疫功能来实现的,与其具有类似功能的还有牛膝多糖和人参多糖等。而枸杞多糖和铁筷子多糖等则是通过抗氧化、清除氧自由基等作用达到抗肿瘤功效,茯苓多糖则可以改变瘤体细胞膜的生长特性。另外,大部分多糖如:香菇多糖、石芝多糖、黄芪多糖、当归多糖、党参多糖、猪苓多糖、虫草多糖等均能够诱生 TIF 或 IFN 从而达到抑制肿瘤血管生长的目的,起到阻碍肿瘤生长及转移的功效。但当前多是单独的对不同多糖进行研究和报道。建议以后应加强对比具有抗同种肿瘤作用的不同多糖制剂的疗效,进一步明确各类多糖抗肿瘤的不同机制,这样可以更好的指导临床用药。

至于有效成分方面,国内外目前对于 LNT 的研究已经正在从细胞水平逐步向分子水平发展。如果日后可以从香菇中提取出更精确的抗肿瘤组分并且对其进行人工合成,通过改变部分结构来拓宽功效领域,那么必将产生更加高效低毒的免疫制剂,且具有进一步推广的价值。

参考文献:

- [1] Chihara G, Maeda Y, Hamuro J, et al. Inhibition of mouse Sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing [J]. *Nature*, 1969, 222: 687 - 688.
- [2] Ooi VEC, Liu F. A review of pharmacological activities of mushroom polysaccharides [J]. *Int J Med Mushrooms*, 1999, 1: 195 - 206.
- [3] 金亨燮, 崔仁花, 李承宪, 等. 香菇多糖的化学结构与药理功效 [J]. *延边大学农学学报*, 2004, 26(2): 113 - 116.
- [4] Ikekawa T. Beneficial effects of edible and medicinal mushrooms in health care [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2001, 3: 291 - 298.
- [5] 潘金友, 姚祖颐, 陆露华, 等. 香菇多糖对荷瘤小鼠肝组织的干扰素和超氧化物歧化酶 mRNA 表达 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2002, 10(2): 71 - 73.
- [6] 康白, 李广宙, 郭宝强, 等. 香菇多糖增强肿瘤浸润淋巴细胞抗癌作用机制初探 [J]. *潍坊医学院学报*, 2000, 22(1): 22 - 23.
- [7] 荣微, 井欢, 刘春英, 等. 香菇多糖对荷瘤小鼠树突状细胞功能影响的实验研究 [J]. *中医药学刊*, 2006, 24(4): 681 - 682.
- [8] 张鹏, 苗玉荣, 刘春英, 等. 香菇多糖对 Lewis 肺癌小鼠 VEGF 的表达及 MVD 的影响 [J]. *宜春学院学报*, 2008, 30(6): 87 - 88.
- [9] 吴东红, 王翠莲, 张宇明, 等. 香菇多糖协同阿糖胞苷对 HL-60 白血病细胞增殖力的影响 [J]. *河北医学*, 2005, 11(8): 710 - 712.
- [10] Hamuro J, Chihara G. Lentinan, a T - cell oriented immunopotentiator: its experimental and clinical applications and possible mechanism of immune modulation. In: Fenichel RL, Chirigos MA (eds) *Immunomodulation agents and their mechanisms* [M]. Dekker, New York: 1985. 409 - 436.
- [11] KIMIYA TAKESHITA, SHIGEO WATANUKI, MICHIO II-DA, et al. Effect of Lentinan on Lymphocyte Subsets of Peripheral Blood, Lymph Nodes, and Tumor Tissues in Patients with Gastric Cancer [J]. *Surg Today Jpn J Surg*, 1993, 23: 125 - 129.
- [12] SHEN jie, SU Xiu - lan, XU Gui - hua, et al. Lentinan for Patients with Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review [J]. *Chin J Evid - based Med*, 2007, 7(1): 18 - 26.
- [13] 孙卫国, 张学东. 香菇多糖用于晚期或复发胃癌的疗效观察 [J]. *医药论坛杂志*, 2003, 24(23): 19 - 22.
- [14] 常永芳, 唐爱明, 王教凤, 等. 香菇多糖辅助治疗老年晚期胃癌及大肠癌的疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(28): 4375 - 4383.
- [15] Yang P, Liang M, Zhang Y, et al. Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi - electrode RFA and TACE in HCC [J]. *Adv Ther*, 2008, 25(8): 787 - 794.
- [16] 邴玉芝, 姚宏昌, 李俊美, 等. 香菇多糖治疗原发性肝癌的临床观察 [J]. *中国肿瘤临床*, 1999, 26(5): 393 - 394.
- [17] Hashimoto T, Nakamura H, Hori S. et al. Hepatocellular carcinoma: efficacy of transcatheter oily chemoembolization in relation to macroscopic and microscopic patterns of tumor growth among 100 patients with partial hepatectomy [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1995, 18(2): 82.
- [18] 赵小茜, 谭艳蓉, 王萍, 等. 香菇多糖配合 TACE 治疗中晚期肝癌临床效果观察 [J]. *山东医药*, 2005, 45(32): 37 - 38.
- [19] 王文武, 戴西湖, 欧阳学农, 等. 香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(1): 78 - 81.
- [20] 石星, 丁乾, 杨勤. 香菇多糖联合化疗在治疗晚期非小细胞肺癌的作用 [J]. *中国肿瘤*, 2007, 16(11): 946 - 948.
- [21] 谢忠, 谢杰荣, 温继育. TP 方案联合香菇多糖或甲地孕酮治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. *中国肿瘤*, 2006, 15(3): 199 - 202.
- [22] 魏启宏, 丁惠珍. 盐酸吉西他滨与卡铂联合香菇多糖治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *中国现代临床医学杂志*, 2005, 3(15): 1502 - 1503.
- [23] 陆红, 张国福, 张京. 香菇多糖注射液联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. *山东医药*, 2007, 47(19): 134 - 135.
- [24] 赵家美, 廖美琳. 香菇多糖对肺癌化疗的辅助作用 [J]. *实用肿瘤杂志*, 1995, 10(2): 82 - 84.
- [25] 李志英, 胡华成. 闭式引流合香菇多糖与顺铂治疗肺癌癌性胸腔积液 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2007, 17(6): 338 - 339.
- [26] 梁泳. 香菇多糖联合顺铂治疗恶性胸腔积液 [J]. *河北医学*, 2008, 14(6): 117 - 118.
- [27] 王晓毓, 张鸿彬, 郑玲, 等. 香菇多糖联合顺铂胸腔内注入治疗恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. *现代临床医学*, 2009, 35(3): 177 - 178.
- [28] 贾正飞, 冯永, 仲琴, 等. 香菇多糖联合顺铂治疗恶性胸腔积液 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(2): 173 - 175.
- [29] 欧阳学农, 余宗阳, 王文武, 等. 香菇多糖腹腔灌注联合射频热疗对癌性腹水的疗效观察 [J]. *肿瘤防治研究*, 2005, 32(7): 504 - 505.
- [30] 陈玉清, 李琳, 张茵, 等. 香菇多糖联合 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤 [J]. *医药论坛杂志*, 2005, 26(11): 48 - 49.
- [31] 姜夕锋, 徐功立. 香菇多糖在急性粒细胞白血病治疗中的作用 [J]. *山东医药*, 2002, 41(14): 3.