

● 临床研究 ●

香菇多糖联合化疗治疗中晚期老年 NSCLC 的临床疗效及安全性研究^{*}

张 瑜, 俞 婕, 向 阳, 刘云聪^{*}
(贵州省人民医院肿瘤科, 贵州 贵阳, 550002)

摘要: **目的** 观察香菇多糖联合化疗治疗中晚期老年 NSCLC 患者的临床疗效及安全性。**方法** 收集 2011 年 1 月~2013 年 12 月的病例 139 例, 分为治疗组(n=69)和对照组(n=70), 治疗组予以香菇多糖联合化疗, 对照组予以化疗, 比较两组间的差异。**结果** 治疗组生活质量改善的有效率为 79.7%, 高于对照组的 64.3%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组的不良反应以血液学毒性、消化道反应为主, 其中 III~IV 度白细胞减少、II~III 度消化道反应的发生率的差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组免疫功能较治疗前提高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 两组的疾病控制率和无疾病生存期的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 香菇多糖可以缓解中晚期老年 NSCLC 患者的化疗毒副作用、提高其临床耐受性, 值得临床推广应用。

关键词: 香菇多糖; 非小细胞肺癌; 老年患者

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-1264(2015)03-0222-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-1264.2015.045

Clinical Efficacy and Safety of Lentinan Combined with Chemotherapy for Elderly Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer Cancer^{*}

ZHANG Yu, YU Jie, XIANG Yang, LIU Yuncong^{*}
(Department of Oncology, Guizhou Province People's Hospital, Guiyang, Guizhou, 550002, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of Lentinan combined with chemotherapy in elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** From January 2011 to December 2013, 139 elderly patients with NSCLC in our hospital were divided into treatment group and control group. Patients in the treatment group (n=69) had chemotherapy combined with Lentinan, and patients in the control group (n=70) received chemotherapy only. Then we analyzed and compared the adverse reactions, lymphocytes subsets, NK cells, quality of life and efficacy between the two groups. **Results** In the treatment group, 79.7% of patients had their life quality improved, while 64.3% had improvement in control group; there were significant difference between the two groups ($P<0.05$). The main adverse reactions of both groups included hematologic toxicities and gastrointestinal reaction, but there were statistical difference between the two groups in incidences of III~IV degree of leucopenia and II~III degree of gastrointestinal reaction ($P<0.05$). The rates of immuno-cells were improved in the treatment group with statistical difference ($P<0.05$), as compared with those before treatment. There was no statistical difference in disease control rate and progression-free survival between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Lentinan combined with chemo-regimen could enhance cellular immune function in patients with NSCLC, improve the efficacy of chemotherapy, reduce the side effects and improve quality of life. It deserves application in clinic.

Key words: Lentinan, Non-small-cell lung cancer, Elderly Patients

前言

老年非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)患者是临床上特殊的一类人群, 确诊时大

都处于中晚期, 化疗是其主要治疗措施^[1-3]。但老年患者常常合并多种并发症、体质弱、化疗耐受性差, 如何制定实施合理、有效、耐受性佳的治疗方

^{*}基金项目: 贵州省科学技术基金项目(黔科合J字[2013]2181号)。

作者简介: 张瑜, 女, 博士后、主治医师, 研究方向: 肿瘤干细胞的基础与临床、肿瘤的生物治疗, E-mail: 248634489@qq.com。

^{*}通讯作者: 刘云聪, 女, 副主任医师, 研究方向: 胸部肿瘤的基础与临床, E-mail: skyline_zyu@yahoo.com.cn。

案迄今临床上尚无统一标准。香菇多糖是一种生物反应调节剂,可显著改善机体免疫功能、提高化疗敏感性,是恶性肿瘤辅助治疗重要的免疫调节药物^[4-6]。本研究采用香菇多糖联合含铂类化疗方案治疗老年 NSCLC,观察其疗效、耐受性及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来自 2011 年 1 月~2013 年 12 月贵州省人民医院肿瘤科收治的经组织病理学确诊的 NSCLC 老年患者,共 168 例。纳入标准:年龄 ≥ 60 岁,经病理诊断为非小细胞肺癌,因肿瘤分期或临床状况不能手术者,临床分期为 III~IV 期。排除标准:不能明确病理类型者,临床分期为 I~II 期,因重要脏器功能不全而不能耐受化疗者,合并免疫系统疾病史者,不能按计划治疗、复查及随访者。

1.2 治疗方案 治疗组与对照组均采用含铂类两药化疗方案:紫杉醇(30 mg/支,海南生化联合制药有限公司)联合顺铂(10 mg/支,齐鲁制药有限公司)、吉西他滨(0.2 g/支,江苏豪森药业股份有限公司)联合顺铂,21~28 天为 1 周期,治疗 4~6 周期或至疾病进展,化疗期间给予对症支持治疗。治疗组化疗期间同时给予香菇多糖(1 mg/支,南京康海思科药业)1 mg,每周 2 次,连用 3 周为 1 周期,连续治疗 4~6 周期。对照组仅予以化疗 4~6 周期或至疾病进展。治疗组与对照组患者治疗期间均未使用其他生物反应调节剂或对免疫功能有影响的药物或疗法。

1.3 化疗毒副作用 两组患者均于化疗后评价毒副作用,根据 WHO 抗癌药毒副反应分级标准分为 0~IV 度,比较两组患者用药后的毒副反应。包括:血常规、胃肠道反应(食欲减退、恶心、呕吐、腹泻)、肝肾功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐)。

1.4 免疫功能测定 所有患者均于第一次化疗前

1 周、化疗计划结束后 3 周,分别采取外周静脉血 5 mL,送检贵州省人民医院中心实验室,采用流式细胞仪分析检测 T 细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+)和 NK 细胞。

1.5 生活质量评定 以卡式评分(Karnofsky performance status, KPS)为基础的评价标准:下降:KPS 评分减少 ≥ 10 分;稳定:KPS 评分无明显变化;好转:KPS 评分增加 ≥ 10 分,并维持 4 周以上。有效=好转+稳定。

1.6 疗效评价标准 根据影像学复查结果,患者化疗 4~6 个周期后按照 RECIST 实体瘤评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。有效率(RR)=(CR+PR)/n × 100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/n × 100%。

1.7 随访 随访时间以化疗结束之日为起始,要求患者每 3 月门诊复查,并由指定医生完成评价、记录,截至 2014 年 6 月,失访 3 例,随访时间 8~17 月,中位随访时间 9.1 月。

1.8 统计学分析 所有数据资料均使用 SPSS 19.0 软件处理。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料 168 例患者依照排除标准排除病例 21 例,未按计划完成治疗或失访者共 8 例,实际纳入病例 139 例。其中男性 80 例、女性 59 例;年龄 60~86 岁,中位年龄 73 岁;治疗前基线 KPS 评分 60~80,中位数 70 分;临床分期:III 期 78 人,IV 期 61 人;病理类型:腺癌 69 例,鳞癌 59 例;大细胞癌 11 例。随机分为治疗组 69 例、对照组 70 例。两组患者的性别、年龄、治疗前 KPS 评分、肿瘤分期、病理分型均无明显差异($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 生活质量改善 治疗组的有效率为 79.7%

表1 两组临床病理特征
Tab.1 Comparison of the clinicopathological features between the two groups

Groups	n	Gender		Age(year)	Kps score	Clinical stage		Pathological types		
		Male	Female			Stage iii	Stage iv	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma	Large cell carcinoma
Treatment group	69	42	27	72.4±15.1	60~80	37	32	33	30	6
Control group	70	38	32	73.9±17.2	60~80	41	29	36	29	5
χ^2	0.617						0.345		0.231	
<i>P</i>	0.43			0.32	0.75		0.56		0.89	

(55/69), 对照组有效率为 64.3% (45/70), 差异具有统计学意义 ($P=0.028$), 见表 2。

表2 两组生活质量改善比较

Tab.2 Comparison of the quality of life between the two groups

Group	Worsen	Stable	Improved	Effective Rate
Treatment group	14	27	28	79.7%
Control group	25	30	15	64.3%
χ^2				7.184
P				0.028

2.3 毒副作用比较 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、消化道反应为主。骨髓抑制发生率治疗组 63.8% (44/69), 对照组 84.3% (59/70), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=7.622$, $P=0.006$), 其中 III ~ IV 度白细胞减少发生率治疗组 14.5% (10/69), 对照组 28.6% (20/70), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.069$, $P=0.044$), 两组均未发

生 III ~ IV 度血小板降低。消化道反应主要表现为恶心、呕吐, 发生率治疗组 53.6% (37/69), 对照组 71.4% (50/70), 其中 II ~ III 度发生率治疗组 14.5% (10/69), 对照组 30.0% (21/70), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.822$, $P=0.028$), 两组均未发生 IV 度呕吐。其余不良反应如腹泻 ($\chi^2=0.183$, $P=0.669$)、肝肾功异常 ($\chi^2=0.136$, $P=0.713$)、过敏 ($\chi^2=0.638$, $P=0.425$) 发生率均较低, 组间差异无统计学意义。

2.4 治疗后免疫功能变化 治疗后, 治疗组 CD4+ 细胞、CD8+ 细胞、NK 细胞较治疗前明显升高, 差异有统计学意义, CD4+/CD8+、CD3+ 细胞较治疗前无明显变化; 对照组 CD3+ 细胞、CD4+ 细胞、CD8+ 细胞、NK 细胞较治疗前有所下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), CD4+/CD8+ 略有升高, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表3 治疗前、后T细胞亚群及NK细胞变化

Tab. 3 Comparison of the changes of T lymphocytes and NK cells between the two groups

Groups		CD3+	CD4+/CD8+	CD4+	CD8+	NK cells
Treatment group	Before treatment	57.32 ± 7.89	1.25 ± 0.74	44.53 ± 3.93	28.76 ± 7.99	25.87 ± 7.14
	After treatment	55.75 ± 10.12	1.16 ± 0.96	60.32 ± 8.59*	47.84 ± 6.77*	35.69 ± 6.31*
	P	0.54	0.69	0.034	0.013	0.031
Control group	Before treatment	55.19 ± 8.75	1.27 ± 0.23	45.32 ± 5.79	27.88 ± 6.78	26.34 ± 6.18
	After treatment	49.61 ± 2.43*	1.35 ± 0.44	34.23 ± 3.61*	23.64 ± 1.84*	20.92 ± 3.74*
	P	0.045	0.12	0.045	0.022	0.043

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$

2.5 疗效比较 治疗组化疗后 RR、DCR 为 66.7% (46/69)、85.5% (59/69), 对照组化疗后 RR、DCR 为 60.0% (42/70)、82.9% (58/70), 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表4 两组治疗疗效比较

Tab. 4 Comparison of the efficacy between the two groups after treatment

Group	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
Treatment group	4	42	13	10	66.7%	85.5%
Control group	2	40	16	12	60.0%	82.9%
χ^2					0.665	0.183
P					0.415	0.669

2.6 生存分析 对照组中位 TTP 为 6.2 个月 (95% CI 为 4.5~8.9), 治疗组中位 TTP 为 6.5 个月 (95% CI 为 4.8~10.1), 差异无统计学意义 ($P=0.13$), 见图 1。

3 讨论

老年 NSCLC 患者约占新发 NSCLC 人群的 30% [1,2], 在就诊初期常因肿瘤分期较晚或合并多

种复杂的基础疾病而失去手术根治机会, 以铂类药物为基础的化疗是其主要治疗方式 [3,7]。但是, 联合化疗可增加细胞毒性, 损伤机体免疫系统, 同时引起造血功能异常及胃肠道反应, 使老年患者的生活质量受到显著影响, 耐受性降低, 从而降低治疗的依从性。临床工作中, 在考虑化疗方案疗效的同时, 还应注意降低毒副反应, 提高耐受性。

生物治疗是近年来肿瘤治疗的研究热点, 香

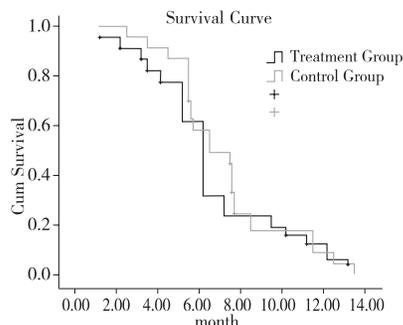


图1 两组疾病进展时间的Kaplan-Meier的生存曲线
Fig.1 The Kaplan-Meier survival curve of the two groups

菇多糖是从香菇子实体中提取纯化的一种新型生物反应调节剂,具有免疫调节功能及抗肿瘤活性^[4-6,8,9]。体内外试验均证实,香菇多糖通过激活免疫系统,促进淋巴细胞增殖与分化,促进细胞毒 T 细胞的产生并提高 CTL 细胞杀伤力、增强 NK 细胞识别癌变细胞,提高抗原递呈功能,提高机体依赖性细胞毒作用^[5,10-12]。本研究采用香菇多糖联合含铂两药方案治疗中晚期老年 NSCLC 患者,与常规化疗方案相比,尽管两组患者的疾病控制率无明显差异,但联合香菇多糖治疗组患者的骨髓抑制、消化道反应等不良反应发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$),化疗后生活质量高于对照组 ($P < 0.05$),化疗后免疫功能改善高于对照组,这可能是由于香菇多糖可通过增加细胞及免疫反应刺激淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞恢复,改善机体免疫力,进而提高治疗耐受性^[13-15]。

综上,对中晚期老年 NSCLC 患者,尤其是免疫功能低下的人群应用联合化疗方案同时给予香菇多糖,可以减轻化疗毒副作用、改善免疫功能、提高患者的化疗耐受性和生活质量,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(References)

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249. doi: 10.3322/caac.20006.

[2] National Bureau of Statistics of People's Republic of China. Bulletin of the main data of the 6th national census, 2010 [J]. Chin J Fam Plann, 2011, 19(8): 511-512. [中华人民共和国国家统计局. 2010 年第六次全国人口普查主要数据公报(第1号)[J], 中国计划生育杂志, 2011, 19(8): 511-512.]

[3] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.

[4] Wasser SP. Medicinal Mushrooms as a Source of Antitumor and immunomodulating polysaccharides [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2002, 60(3): 258-274.

[5] Hou XJ, Chen W. Optimization of extraction process of crude polysaccharides from wild edible BaChu mushroom by response surface methodology [J]. Carbohydrate Polymers, 2008, 72(1): 67-74. doi: 10.1016/j.carbpol.2007.07.034.

[6] Ren J. Current status and prospective of cancer immuno-

therapy [J]. J Capital Med Univ, 2012, 33(5): 597-601. [任军. 肿瘤免疫治疗的现状与展望[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(5): 597-601.]

[7] Ding N, Huang ZH, Zhang Q, et al. Observation of clinical effect of lentinan and venorelbine and cisplatin recombination on patients with advanced non small cell lung cancer [J]. Anhui Med J, 2012, 33(6): 681-683. [丁宁, 黄治虎, 张群, 等. 香菇多糖联合 NP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 安徽医学, 2012, 33(6): 681-683.]

[8] 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.

[9] Rong Wang, Min Yi, Xian-yin Pan, et al. Bioactivity study of lentinan on SGC-7901 cells growth *in vitro* [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2011, 36(5): 572-574. [王嵘, 易敏, 潘贤英等. 香菇多糖的体外抗肿瘤活性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(5): 572-574.]

[10] 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.

[11] Li JJ, Su WY, Wang SG. Lentinan combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy in 30 cases of advanced non-small cell lung cancer [J]. Guangdong Med J, 2013, 34(9): 1432-1434. [李俊杰, 宋维舒, 王顺官. 香菇多糖联合吉西他滨及顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌 30 例[J]. 广东医学, 2013, 34(9): 1432-1434.]

[12] Zhao C, Li XC, Wang ZM, et al. Immune function and effect of concurrent chemoradiotherapy combined lentinan on patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Anhui Med Pharmaceut J, 2011, 15(11): 1431-1433. [赵成, 李秀翠, 王忠明, 等. 同步放化疗联合香菇多糖对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能影响及疗效的临床研究[J]. 安徽医药, 2011, 15(11): 1431-1433.]

[13] Cong Y, Huang M. Research progress of anti-tumor fundamental research and clinical application of lentinan [J]. J Dalian Med Univ, 32(4): 465-469. [丛阳, 黄敏. 香菇多糖抗肿瘤的基础研究及临床应用进展[J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(4), 465-469.]

[14] Sano B, Sugiyama Y, Kunieda K, et al. Antitumor effects induced by the combination of TNP-470 as an angiogenesis inhibitor and lentinan as a biological response modifier in a rabbit spontaneous liver metastasis model [J]. Surg Today, 2002, 32(6): 503-509.

[15] 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: 2015-01-21 校稿: 王娟 李征



Cite this article as: Zhang Y, Yu J, Xiang Y, et al. Clinical Efficacy and Safety of Lentinan Combined with Chemotherapy for Elderly Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer [J]. Anti-tumor Pharm, 2015, 5(3): 222-225. [张瑜, 俞婕, 向阳, 等. 香菇多糖联合化疗治疗中晚期老年 NSCLC 的临床疗效及安全性研究 [J]. 肿瘤药学, 2015, 5(3): 218-221.] doi: 10.3969/j.issn.2095-1264.2015.045