

# 香菇多糖对化学治疗后骨髓抑制合并脓毒血症的防护作用及机制研究

李宜真

(广东省广州市中西医结合医院, 广东 广州 510800)

**摘要:**目的 探讨香菇多糖对化学治疗(简称化疗)后骨髓抑制合并脓毒血症的防护作用及其作用机制。方法 选择医院2015年1月至2016年2月收治的化疗后骨髓抑制合并脓毒血症患者80例,随机分为对照组和观察组,各40例。对照组患者给予常规抗感染及对症支持治疗,观察组患者在对照组治疗基础上加用香菇多糖治疗。选取同期健康人群80名作为正常组。两组患者治疗7,14 d后,观察临床症状、体征,检测血常规、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平及病原学。结果 观察组患者多器官功能障碍(MODS)、脓毒血症休克和死亡总发生率为20.00%,明显低于对照组的32.50%( $P < 0.05$ );治疗14 d后,观察组患者白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)数量均显著高于对照组,TNF- $\alpha$ 和PCT水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组细菌、真菌检出株数分别为9株和5株,分别显著低于对照组的15株和12株,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 香菇多糖治疗化疗后骨髓抑制合并脓毒血症能显著提高血细胞水平,缓解炎症反应,改善患者临床预后,值得临床推广。

**关键词:**香菇多糖;化学治疗;骨髓抑制;脓毒血症;防护作用;机制

中图分类号:R285.6;R286

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2016)16-0040-03

## Protective Effects and Mechanism of Lentinan on Bone Marrow Suppression Combined with Sepsis After Chemotherapy

Li Yizhen

(Guangzhou Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510800)

**Abstract:** Objective To evaluate the protective effect of lentinan on the bone marrow suppression combined sepsis after chemotherapy, and to analyze its mechanism of action. Methods 80 patients after myelosuppressive chemotherapy combined sepsis from January 2015 to February 2016 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 40 cases in each group. The control group was given conventional anti-infection and symptomatic supportive treatment, and on this basis the observation group was added with lentinan. 80 healthy people during the same period were selected as the normal group. After 7, 14 d of treatment, the improvement degree of the symptoms and signs of the two groups were observed and blood, PCT, TNF- $\alpha$  levels and etiology were tested. Results The overall incidence rate of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), septic shock and death in the observation group was 20.00%, which was obviously lower than 32.50% in the control group ( $P < 0.05$ ); after 14 d of treatment, the WBC, RBC, PLT number of the observation group were higher than the control group, and the levels of TNF- $\alpha$  and PCT were lower than the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The bacterial, fungal detection number of the observation group 14 d after treatment were 9 and 5, which were lower than the control group 15 and 12, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion Lentinan for treating bone marrow suppression combined sepsis after chemotherapy can significantly raise blood cell levels, relieve inflammatory conditions, improve clinical outcomes of patients, which is worthy of clinical promotion.

**Key words:** lentinan; chemotherapy; bone marrow suppression; sepsis; protective effect; mechanism

化学治疗(简称化疗)是肿瘤综合治疗的重要方法之一,可抑制或杀伤肿瘤细胞,改善患者预后。但化疗药物对体内正常细胞也有毒性作用,其中骨髓抑制是化疗过程中的常见不良反应,严重影响患者的疗效及生活质量。脓毒血症是指由感染和创伤等诱发的剧烈全身性炎症反应,并引起组织器官继发性损伤的临床症候群<sup>[1-2]</sup>,化疗后骨髓抑制合并脓毒血症可危及患者生命。香菇多糖是从香菇属真菌香菇中分离出来的一种活性多糖,具有免疫调节、抗炎、抗肿瘤、清除自由基等生物学功能<sup>[3]</sup>。本研究中探讨了香菇多糖对化疗后骨髓抑制合并脓毒血症的防护作用,并分析了其作用机制,现

报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

**诊断标准:**1)骨髓抑制诊断根据世界卫生组织(WHO)分为0~级,0级,白细胞(WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(Hb) $\geq 110 g/L$ ,血小板(PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$ ;级,WBC(3.0~3.9) $\times 10^9/L$ ,Hb 95~100 g/L,PLT(75~99) $\times 10^9/L$ ;级,WBC(2.0~2.9) $\times 10^9/L$ ,Hb 80~94 g/L,PLT(50~74) $\times 10^9/L$ ;级,WBC(1.0~1.9) $\times 10^9/L$ ,Hb 65~79 g/L,PLT(25~49) $\times 10^9/L$ ;级,WBC(0~1.0) $\times 10^9/L$ ,Hb $< 65 g/L$ ,PLT $< 25 \times$

10<sup>9</sup>/L。2)脓毒血症的诊断,存在感染的同时,符合以下2项及以上标准,体温高于38℃或低于36℃;心率超过90次/分;呼吸超过20次/分或过度通气,PaCO<sub>2</sub><32 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);外周血WBC计数大于12×10<sup>9</sup>/L或小于4×10<sup>9</sup>/L,或成熟粒细胞高于10%<sup>[4-5]</sup>。

纳入标准:不小于18岁的成年患者;均接受化疗;无化疗禁忌证;均符合脓毒血症的诊断标准;本研究经新安国际医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:重度颅脑损伤、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)及其他影响脂代谢的疾病,急性心肌梗死等较重基础疾病。

病例选择与分组:选择2015年1月至2016年2月在我院住院治疗的化疗后骨髓抑制合并脓毒血症患者80例,随机分为对照组和观察组,各40例。对照组中,男22例,女18例;平均年龄(62.71±9.56)岁;平均病程(15.32±1.65)d;平均急性生理功能和慢性健康状况评分系统(APACHE-Ⅱ)评分(20.48±2.19)分。观察组中,男23例,女17例;平均年龄(62.76±9.62)岁;平均病程(15.26±1.58)d;平均APACHE-Ⅱ评分(20.44±2.23)分。选取同期体检中心健康人群80例作为正常组,其中男43例,女37例;平均年龄(62.70±9.61)岁。3组研究对象的性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

### 1.2 方法

两组患者均给予常规化疗,顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字H20043889,规格为每支10 mg)20 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注;环磷酰胺(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20084627,规格为每支0.2 g)750 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注;第2天给予顺铂75 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注。在此基础上,对照组患者给予注射液头孢曲松钠(浙江亚太药业股份有限公司,国药准字H20045189,规格为每支1.0 g),抗感染治疗,每次1~2 g,1日1次,维持酸碱、水电解质平衡、补充血容量、营养支持等治疗。观察组患者在对照组治疗基础上给予香菇多糖注射液(金陵药业股份有限公司福州梅峰制药厂,

国药准字H20030131,规格为每瓶1 mg),1 mg加入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖溶液250 mL,静脉滴注,3日1次。

### 1.3 观察指标

两组患者治疗7,14 d后,观察其临床症状和体征,主要包括多器官功能障碍(MODS)、脓毒血症休克和死亡,并在严格无菌操作前提下留取血液标本检测血常规,降钙素原(PCT,采用放射免疫学分析法检测),肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平(采用酶联免疫吸附测定法检测),血培养病原学结果。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件分析。计数资料以百分比表示,行t检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,检查方差齐性,组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD法)。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MODS、脓毒血症休克和死亡情况

观察组患者MODS、脓毒血症休克和死亡总发生率明显低于对照组(P<0.05)。详见表1。

表1 两组患者MODS、脓毒血症休克和死亡情况比较  
[例(%), n=40]

组别	MODS	脓毒血症休克	死亡	合计
对照组	6(15.00)	4(10.00)	3(7.50)	13(32.50)
观察组	4(10.00)	2(5.00)	2(5.00)	8(20.00)

注:与对照组比较, P<0.05。

### 2.2 血常规、TNF-α和PCT水平

治疗前后,两组患者WBC、RBC、PLT均低于正常组,TNF-α和PCT高于正常组,差异均有统计学意义(P<0.05);治疗7,14 d后,观察组患者WBC、RBC、PLT均高于治疗前,TNF-α和PCT均低于治疗前,差异均有统计学意义(P<0.05);治疗14 d后,观察组WBC、RBC、PLT均高于对照组,TNF-α和PCT均低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。详见表2。

### 2.3 病原学结果

治疗14 d后,观察组细菌、真菌检出株数分别为9

表2 3组研究对象血常规、TNF-α和PCT水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

组别	时间	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	RBC(×10 <sup>12</sup> /L)	PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	TNF-α (ng/L)	PCT(ng/L)
正常组(n=80)		6.76±0.72	4.68±0.58	234.75±12.61	9.47±5.36	0.27±0.16
对照组(n=40)	治疗前	3.05±0.59	2.84±0.56	89.69±10.82	139.44±11.20	4.59±0.68
	治疗7 d	3.59±0.51 <sup>#</sup>	2.97±0.47 <sup>#</sup>	100.35±11.70 <sup>#</sup>	74.62±8.54 <sup>#</sup>	2.88±0.61 <sup>#</sup>
	治疗14 d	4.13±0.60 <sup>#</sup>	3.20±0.52 <sup>#</sup>	129.42±12.15 <sup>#</sup>	31.73±7.48 <sup>#</sup>	1.32±0.59 <sup>#</sup>
观察组(n=40)	治疗前	3.04±0.55	2.81±0.62	90.76±11.26	142.57±10.86	4.61±0.73
	治疗7 d	3.65±0.62 <sup>#</sup>	3.05±0.54 <sup>#</sup>	112.08±12.17 <sup>#</sup>	67.90±8.21 <sup>#</sup>	2.63±0.75 <sup>#</sup>
	治疗14 d	4.69±0.56 <sup>#</sup>	3.93±0.59 <sup>#</sup>	153.66±13.24 <sup>#</sup>	20.34±6.37 <sup>#</sup>	0.85±0.55 <sup>#</sup>

注:与正常组比较, P<0.05;与本组治疗前比较,<sup>#</sup>P<0.05;与对照组治疗14 d后比较, P<0.05。

株和 5 株,分别显著低于对照组的 15 株和 12 株,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 3。

表 3 两组患者病原学变化比较( $n = 40$ ,株)

组别	时间	细菌	真菌
对照组	治疗 7 d	28	17
	治疗 14 d	15	12
观察组	治疗 7 d	24	16
	治疗 14 d	9	5

注:与对照组同时点比较,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

化疗对肿瘤细胞有抑制、杀伤作用,也可对机体正常细胞产生毒副作用,尤其是对骨髓造血细胞产生破坏作用。脓毒血症是临床较常见的危重症,其发生机制为内毒素导致的炎症细胞大量聚集,以致多种细胞因袭而发生的全身炎症反应综合征<sup>[6-7]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者 MODS、脓毒血症休克和死亡总发生率低于对照组,观察组患者治疗 14 d 后 WBC, RBC, PLT 均显著升高。提示香菇多糖对化疗后骨髓抑制合并脓毒血症能显著改善血细胞水平及患者临床结局。香菇多糖是一种中药类免疫增强药物,具有生物反应调节作用,可刺激免疫细胞、分化和增殖,促进细胞对淋巴因子、激素的反应性恢复和提高,恢复抑制的辅助性 T 淋巴细胞功能,提高机体免疫功能,有效减轻化疗期间的骨髓抑制,提高外周血细胞水平<sup>[8-10]</sup>。

脓毒血症因感染引起全身炎症反应,机体对感染因素作出反应导致全身炎症介质大量释放,引起体内抗炎和促炎因子不平衡、机体凝血系统异常等,危及患者生命安全。TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞/单核细胞活化产生的一种细胞因子,可促进 T 细胞产生各种炎症因子,在炎症反应、细胞免疫等多种生理和病理过程中发挥重要作用。PCT 是血清降钙素的前肽物质,正常生理情况下,健康机体血液中的 PCT 水平非常低,与细菌感染密切相关<sup>[11-12]</sup>。本研究结果显示,治疗 14 d 后,观察组患者 TNF- $\alpha$ , PCT 及细菌、真菌检出株数均显著降低,表明香菇多糖能显著减轻化疗后骨髓抑制合并脓毒血症患者的炎症反应,有效控制感染。TNF- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)等众多细胞因子对脓毒血症的发生有重要作用, TNF- $\alpha$  在细菌内毒素的刺激下大量产生,并诱导细胞因子 IL-1 产生, TNF- $\alpha$  与 IL-1 又可协同刺激其他细胞因子产生,从而引起炎症的级联“瀑布效应”。香菇多糖能激活免疫系统,促进单核细胞吞噬功能及淋巴细胞增殖与分化,释放各种辅助性 T 细胞因子,增强宿主巨噬细胞吞噬功能,并提高 NK 细胞识别癌变细胞,增强抗原递呈功能,改善机体免疫力,有效清除炎症

因子,并降低炎症因子的释放,降低脓毒血症患者炎症反应<sup>[13-15]</sup>。

综上所述,香菇多糖对化疗后骨髓抑制合并脓毒血症能显著提高血细胞水平,缓解炎症反应,有效控制感染,改善患者临床结局,值得临床推广。

### 参考文献:

- [1] Tichy M, Urbanek J, Stemberky J, et al. Life-threatening course of pemphigus vulgaris complicated by sepsis caused by azathioprine-induced bone marrow suppression, successfully managed with combination therapy[J]. Dermatologic Therapy, 2014, 27(3): 183-186.
- [2] 陈林静, 江艳芬. 脓毒血症诊治进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11): 1244-1247.
- [3] 牛天增, 许艳杰, 李知瑾, 等. 香菇多糖结构修饰研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(7): 895-900.
- [4] 董宏艳, 刘先华, 周智勇, 等. 降钙素原和 APACHE 评分对老年脓毒症患者病情判断及预后评估的研究[J]. 实用老年医学, 2015, 29(6): 457-460.
- [5] 姚丽君, 陆程洁, 周 丽, 等. 香菇多糖联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液 30 例临床评价[J]. 中国药业, 2016, 25(2): 53-55.
- [6] 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): 222-225.
- [7] 田 虹, 王洪霞. 老年脓毒症患者凝血功能紊乱及与预后的关系[J]. 中国急救医学, 2014, 34(11): 966-969.
- [8] 李晓利, 牛 敏, 张 铭. 香菇多糖注射液联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能和临床疗效的影响[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(12): 1624-1626.
- [9] 付 虎, 周小平, 刘 星, 等. 降钙素原对脓毒血症早期诊断价值的回顾性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4): 508-510.
- [10] 蔡仙国, 俞洪元, 李飞平. 尿脓毒血症患者血清降钙素原水平变化的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1585-1587.
- [11] 曹 昉, 冷彦飞, 严 斌. 脓毒血症 AKI 患者采用 CRRT 治疗的临床疗效[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(14): 1196-1198.
- [12] 王书英, 栾兴龙. 扶正败毒颗粒对脓毒血症患者免疫功能的改善作用[J]. 中国药业, 2015, 24(17): 31-32.
- [13] 马晓兰, 陶可胜, 李 静. 肿瘤化疗后白细胞减少症的中西医结合治疗进展[J]. 中国当代医药杂志, 2015, 22(8): 16-19.
- [14] 谭小浪, 王伟明, 罗沙阳, 等. 香菇多糖联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液 42 例[J]. 中国药业, 2015, 25(22): 156-158.
- [15] 张景欣, 马 明. 香菇多糖注射液对恶性肿瘤患者 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的影响[J]. 中医药学报, 2015, 43(4): 116-118.

(收稿日期:2016-01-20;修回日期:2016-03-12)