

doi: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.03.009

香菇多糖配合化疗对肝癌患者肝功能、T 细胞亚群及 IL-12、sIL-2R 的影响

南 君 许春进

河南省商丘市第一人民医院消化内科 (河南 商丘, 476100)

摘要 目的:探讨香菇多糖配合化疗对肝癌患者肝功能、T 细胞亚群及白介素-12 (IL-12)、可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R) 的影响。**方法:**选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月我院收治的 100 例原发性肝癌患者作为研究对象,随机分为观察组 50 例和对照组 50 例,对照组患者采取经导管肝动脉化疗栓塞术,观察组患者在对照组的基础上配合香菇多糖治疗,比较两组患者肝功能、T 细胞亚群及 IL-12、sIL-2R 的变化。**结果:**治疗前两组患者谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil) 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗后 3d ALT、AST、TBil 水平均高于治疗前,且对照组患者 ALT、AST、TBil 水平比观察组更高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 T 细胞亚群、IL-12、sIL-2R 水平均无统计学差异; 观察组患者治疗 3 个月时的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞、IL-12 水平均高于治疗前,且高于同期对照组; 而 $CD8^+$ 、sIL-2R 水平低于治疗前,且低于同期对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:**香菇多糖配合化疗能够有效保护肝癌患者的肝功能,并调节机体免疫功能,减轻免疫抑制。

关键词:香菇多糖; 化疗; 肝癌; 白介素-12

肝癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤,该病在早期不易被发现,多数患者就诊时已发展至中晚期,预后较差^[1,2]。由于肝癌的早期诊断率相对较低,手术有效切除癌灶的几率也相应降低,同时手术造成的损伤较大,术后复发率也较高^[3],化疗则成为治疗肝癌的重要手段^[4]。肝癌作为消化系统恶性肿瘤,其发生发展与机体的免疫功能密切相关,癌灶进行性生长时可抑制免疫系统使机体免疫力下降,免疫力降低又导致其对癌细胞增殖的抑制作用下降,癌灶可加速生长^[1,5]。化疗虽可有效对抗恶性肿瘤的生长,但同时也具有损伤肝脏、破坏免疫功能等毒副作用^[6]。因此,选择合理药物配合化疗对保护患者肝功能及免疫功能具有重要意义。相关研究显示,香菇多糖是一种毒性低、疗效好的抗肿瘤药物^[7,8]。笔者观察分析香菇多糖配合化疗对肝癌患者肝功能、T 细胞亚群及白介素-12 (IL-12)、可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R) 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月我院收治的 100 例原发性肝癌患者作为研究对象,纳入标准:经 CT、B 超、病理学检查确诊为原发性肝癌; 无经导管肝动脉化疗栓塞术或手术治疗史; 近期无影响肝功能或免疫功能的药物治疗史; 预计生存期不少于 6 个月; 获得我院伦理委员会批准及患者知情同意。排除标准:已发生远处转移、伴有心肝肾功能不全及其他

恶性肿瘤者。按照随机数字表法将 100 例患者随机分为两组,即观察组 50 例和对照组 50 例。观察组男 27 例,女 23 例; 年龄在 (30 ~ 73) 岁之间,平均 (50.90 ± 6.78) 岁; 病程 3 ~ 13 月,平均 (5.91 ± 1.10) 月; Child-Pugh 分级 A 级 13 例, B 级 37 例; 肿瘤 TNM 分期 IIa 期 14 例, IIb 期 16 例, IIIa 期 12 例, IIIb 期 8 例; 病理形态分型包括巨块型 29 例, 结节型 12 例, 弥漫型 9 例。对照组男 26 例,女 24 例; 年龄在 (31 ~ 75) 岁,平均 (50.25 ± 7.49) 岁; 病程 3 ~ 16 月,平均 (6.26 ± 1.33) 月; Child-Pugh 分级 A 级 12 例, B 级 38 例; 肿瘤 TNM 分期 IIa 期 12 例, IIb 期 18 例, II-1a 期 13 例, IIIb 期 7 例; 病理形态分型巨块型 31 例, 结节型 11 例, 弥漫型 8 例。比较两组患者的一般资料,如性别、年龄、病程、Child-Pugh 分级、TNM 分期、病理类型等,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组患者采取经导管肝动脉化疗栓塞术,首先利用 Seldinger 穿刺技术进行穿刺插管,穿刺路径经股动脉至肝固有动脉或肝总动脉,然后对腹腔动脉与肠系膜作造影从而了解癌灶的位置与形态,明确肿瘤供血血管,行灌注化疗,化疗方案为氟尿嘧啶 600 ~ 800mg (江苏豪森药物股份有限公司,生产批号 20160916)、吡柔比星 25 ~ 30mg (深圳万乐药业有限公司,生产批号 20160628)、丝裂霉素 12 ~ 15mg (浙江海正药业股份有限公司,生产批号 20160328),同时采用碘化油 + 吡柔比星的混

合液与明胶海绵栓塞肿瘤动脉。观察组患者在对照组治疗基础上加用香菇多糖(金陵药业股份有限公司福州梅峰制药,生产批号 20161018),2mg 加入 500ml 5% 葡萄糖溶液静脉滴注,2 次/周,疗程 4 周。

1.3 观察指标 通过日立 7180 全自动生化分析仪检测两组患者治疗前、治疗 3 天时肝功能指标,包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和总胆红素(TBil)。采用 FACSCalibur/Calibur 流式细胞仪检测两组患者治疗前、治疗 3 个月时 T 细胞亚群水平,检测指标包括 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 NK 细胞计数。采用酶联免疫吸附测定法检测两组患者治疗前、治疗后 3 个月时血清 IL-12、sIL-2R,试剂盒购自上海森熊科技实业公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较进行独立样本 t 检验,组内比较进行配对 t 检验, $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能检测结果 见表 1。两组患者治疗 3d 时 ALT、AST、TBil 水平均高于治疗前,且对照组患者的 ALT、AST、TBil 水平比观察组更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后肝功能结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil($\mu\text{mol/L}$)
观察组 治疗前	42.91 ± 4.02	43.28 ± 2.84	15.66 ± 3.09
(n=50) 治疗 3d	83.10 ± 11.96**	93.19 ± 10.20**	23.22 ± 6.80 [△]
对照组 治疗前	40.93 ± 2.21	41.23 ± 1.79	14.28 ± 2.98
(n=50) 治疗 3d	174.24 ± 11.17*** [△]	172.43 ± 12.58*** [△]	32.35 ± 8.21* [△]

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与观察组治疗 3d 时比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后 T 细胞亚群检测情况 见表 2。观察组患者治疗 3 个月时 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平均高于治疗前,且高于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗 3 个月时的 CD8⁺ T 细胞水平低于治疗前,且低于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 T 细胞亚群变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	T 细胞	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞
观察组 治疗前	27.40 ± 3.79	34.29 ± 4.09	0.81 ± 0.22	14.69 ± 4.19
(n=50) 治疗 3 个月	42.76 ± 5.31* [△]	24.68 ± 2.79* [△]	1.76 ± 0.26* [△]	24.67 ± 6.51**
对照组 治疗前	27.68 ± 3.88	33.08 ± 4.18	0.77 ± 0.24	15.50 ± 3.67
(n=50) 治疗 3 个月	28.79 ± 4.01	34.14 ± 3.99	0.95 ± 0.16	17.21 ± 4.60

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组治疗 3 个月时比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后 IL-12、sIL-2R 水平变化 见表 3。两组患者治疗 3 个月时 IL-12 水平均高于治疗前,且观察组患者 IL-12 水平比对照组更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而 sIL-2R 水平均低于治疗前,且观察组患者 sIL-2R 水平比对照组更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 IL-12、sIL-2R 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-12(pg/mL)	sIL-2R($\mu\text{g/mL}$)
观察组 治疗前	234.88 ± 30.47	779.01 ± 97.02
(n=50) 治疗 3 个月	330.23 ± 49.21* [△]	704.11 ± 93.10* [△]
对照组 治疗前	237.93 ± 31.71	785.22 ± 97.31
(n=50) 治疗 3 个月	275.59 ± 40.58*	754.23 ± 99.21

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组治疗 3 个月比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

肝癌是一种恶性程度极高的消化系统疾病,该病早期临床表现通常无特异性,至中晚期才表现出肝区疼痛、乏力、消瘦、纳差、进行性肝肿大等典型症状,故肝癌的早期诊断率相对较低,大部分患者就诊时已失去最佳手术时机,预后不良^[9]。近年来,化疗逐渐成为治疗肝癌的重要手段,但同时化疗也具有损伤肝脏、破坏免疫功能等毒副作用^[6],如何有效减轻化疗引起的不良反应、保护患者的肝功能与免疫功能成为临床治疗的重点与难点。

化疗通过使用化学药物达到杀灭癌细胞的治疗目的,经导管肝动脉化疗栓塞术是目前治疗不宜手术患者的最常用方案之一,该方法作为一种化疗手段,其杀灭作用缺乏特异性,对正常细胞亦有作用,且常受肿瘤大小、肝功能等因素的影响,故临床上常采用其他方法配合经导管肝动脉化疗栓塞术的治疗以获得更佳的治疗效果^[10,11]。实验研究表明,香菇多糖对肝癌细胞具有凋亡诱导作用^[12],同时,香菇多糖可以激活体内细胞免疫,调控多种细胞免疫因子及免疫应答反应,从而促进机体免疫力的提高^[13]。ALT、AST、TBil 是反映肝功能的主要指标,其水平升高代表肝脏受损^[14]。本次研究结果显示,观察组与对照组患者治疗 3d 时 ALT、AST、TBil 水平均高于治疗前,且对照组患者的 ALT、AST、TBil 水平比观察组更高($P < 0.05$),说明两组患者接受导管肝动脉化疗栓塞术后均表现出肝功能损伤,但对对照组患者的肝功能损伤更严重些,提示香菇多糖可有效保护肝脏,副作用较小,安全性较高^[15]。

肝癌作为消化系统恶性肿瘤,其癌灶的生长与机体的免疫功能有紧密关联,癌灶进行性生长时可抑制机体免疫系统,使患者免疫力显著下降,免疫力降低对癌细胞增殖的抑制作用也下降,癌灶加速的生长,两者互为因果^[1,5]。化疗作为一种全身

治疗手段对中晚期肝癌的治疗效果已获得临床肯定,但由于化疗药物的选择性不强,在杀灭癌细胞的同时也会不可避免地损伤人体正常细胞,从而引起一系列毒副作用,大量研究已证实化疗能够破坏机体的免疫功能^[6]。T 细胞亚群是反映机体免疫功能的主要标志,肿瘤细胞可直接激活或诱导 CD8⁺T 细胞,使其含量上升抑制细胞免疫反应,进而导致 CD4⁺T 细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均下降,机体免疫功能降低,肿瘤细胞得以逃避免疫监视而呈进行性生长^[5]。NK 细胞具有自然杀伤活性,是机体抗肿瘤、抗感染的重要免疫细胞素^[16]。IL-12 能够刺激 NK 细胞的增殖,癌症患者体内 IL-12 水平升高有利于抗肿瘤治疗^[17]。sIL-2R 能够抑制 NK 细胞的自然杀伤功能,竞争性结合 IL-2 使其免疫作用受到抑制,参与了肿瘤细胞的分化与转移,癌症患者体内 sIL-2R 水平升高不利于机体对肿瘤细胞的免疫监视^[18]。本次研究结果显示,观察组患者治疗后 3 个月时 CD4⁺T 细胞水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞及血清 IL-12 水平均高于治疗前,且高于同期对照组,CD8⁺T 细胞水平及血清 sIL-2R 水平低于治疗前,且低于同期对照组,说明香菇多糖对患者的免疫功能是有提升作用的。香菇多糖是从香菇子实体中提取出的具有抗肿瘤活性的多糖,其毒性低、疗效好,主要通过促进激活 T 细胞亚群、NK 细胞功能而发挥免疫调节作用,因此能够有效改善化疗患者的免疫功能^[19, 20]。

综上所述,香菇多糖配合化疗能够有效保护肝癌患者的肝功能,并改善免疫功能,值得临床推广。

参考文献

[1] 陈派强,姜巧丽,李俊,等. Th17 相关指标及血小板活化指标在肝癌患者中的检测价值探究[J]. 海南医学院学报,2017,23(1): 76-78.

[2] Gomes AL, Teijeiro A, Buren S, *et al.* Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cancer Cell*,2016,30(1): 161-175.

[3] Naqi N, Ahmad S, Murad S, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib-gemcitabine combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma: an open-label Phase II feasibility study [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*,2014,7(1): 27-31.

[4] 董红建,张海峰,张培霞. 肝动脉栓塞联合醋酸注入治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国保健营养(下旬刊),2014,24(2): 821-822.

[5] 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]. 中医学报,2015,43(4): 116-118.

[6] 伍洁. 香菇多糖联合化疗治疗肝癌的应用及可行性研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(38): 7518.

[7] You R, Wang K, Liu J, *et al.* A comparison study between different

molecular weight polysaccharides derived from *Lentinus edodes* and their antioxidant activities in vivo [J]. *Pharm Biol*,2011,49(12): 1298-1305.

[8] 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.

[9] 赵刚,张洪义,冯志强,等. 介入栓塞和手术切除在肝癌术后复发治疗中的价值比较[J]. 海南医学院学报,2014,20(4): 516-518.

[10] 喻雄杰,李艳丽,雷金华,等. 吉西他滨热化疗灌注联合 TACE 对肝癌患者疗效及肿瘤细胞因子水平的影响[J]. 医学综述,2016,22(20): 4107-4110.

[11] Kenji T, Liao L, Hideaki N. Synthesis and therapeutic effect of styrene-maleic acid copolymer-conjugated pirarubicin [J]. *Cancer Sci*,2015,106(3): 270-278.

[12] 张琪琳,杜兆松,王凯平,等. 香菇多糖抑制 Akt 通路和微管蛋白聚合诱导肿瘤细胞凋亡的分子机制[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(23): 2046-2051.

[13] 赵剑. 香菇多糖对肝癌患者经导管动脉栓塞化疗术后血浆内毒素及 VEGF 水平的影响[J]. 海南医学院学报,2015,21(3): 372-374.

[14] 邹莉,方兴,梅文静. 脓毒症患儿不同血糖水平对脏器损伤、氧化应激反应及 Wnt5a 炎症通路的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(5): 638-641.

[15] 孙设宗,孙欣,金波. 香菇多糖对小鼠实验性肝损伤保护作用的研究[J]. 现代预防医学,2013,40(6): 1035-1036.

[16] Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, *et al.* Staging of breast cancer in the neoadjuvant setting [J]. *Cancer Res*,2008,68(16): 6477-6481.

[17] 孟庆民,夏玉军. 香菇多糖对肝癌患者化疗栓塞前后 T 淋巴细胞亚群及 IL-12、sIL-2R 的影响及临床意义[J]. 泰山医学院学报,2010,31(6): 413-415.

[18] Hopkins M H, Flanders W D, Bostick R M. Associations of circulating inflammatory biomarkers with risk factors for colorectal cancer in colorectal adenoma patients [J]. *Biomark Insights*,2012,7: 143-150.

[19] 华红霞,任国琴,孙优苗,等. 香菇多糖对老年乳腺癌化疗病人 T 细胞亚群及血清 IL-2、IL-6 的影响[J]. 实用老年医学,2017,31(02): 157-160.

[20] Ma J, Mo H, Chen Y, *et al.* Inhibition of aflatoxin synthesis in *Aspergillus flavus* by three structurally modified lentinans [J]. *Int J Mol Sci*,2014,15(3): 3860-3870.

(修回日期:2018-02-24 编辑:高翔)