

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2006.01.20

· 临床研究 ·

香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌

王文武 戴西湖 欧阳学农

【摘要】 背景与目的 香菇多糖作为一种生物免疫调节剂日益受到药学界与临床的广泛重视,目前中国和日本都将其作为一种抗肿瘤辅助药品广泛应用。本研究旨在观察香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的治疗效果。方法 81 例晚期非小细胞肺癌患者随机分为 A、B 两组, A 组(42 例)采用香菇多糖联合化疗, B 组(39 例)采用单纯化疗。两组患者在治疗前后测定外周血 T 淋巴细胞亚群(CD₃、CD₄、CD₄/CD₈)和 NK 细胞活性,并以正常人(30 例)作为对照,对患者疗效、免疫功能、生活质量及不良反应进行评价。结果 治疗后 A、B 两组的有效率分别为 50 %和 33 % ($P < 0.05$); A 组的 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞活性明显高于治疗前 ($P < 0.01$), CD₈ 明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 而 B 组无明显变化 ($P > 0.05$); A 组的 Karnofsky 评分上升率(52 %)高于 B 组(23 %) ($P < 0.01$); B 组的 1 度白细胞减少及恶心呕吐反应发生率(分别为 51 和 44 例次)高于 A 组(分别为 39 和 24 例次) ($P < 0.05$)。结论 香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效优于单纯化疗。

【关键词】 香菇多糖 非小细胞肺癌 化疗/药物治疗法

【中图分类号】 R734.2; R730.59; R730.262

Efficacy of Lentinan combined with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer WANG Wenwu, Dai Xihu, OUYANG Xuenong. NanJing Military Command Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian 350025, P. R. China

Corresponding author: WANG Wenwu, E-mail: wangwwu2003@yahoo.com.cn

【Abstract】 Background and objective Lentinus edodes polysaccharide (Lentinan) has attracted great attention from both pharmacologists and clinicians as a biological response modifier, and is widely used as an anti-tumor agent in both China and Japan. The aim of this study is to observe the efficacy of Lentinan combined with chemotherapy in stage -- non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Eighty-one patients with stage -- NSCLC were randomly divided into two groups: Lentinan + chemotherapy group (group A, 42 cases); Simple chemotherapy group (group B, 39 cases). The peripheral blood T lymphocyte subsets (CD₃, CD₄, CD₄/CD₈) and natural killer (NK) cell activity of patients in both groups were measured before and after treatment, while compared with healthy control (30 cases). The immune functions, the effect of treatment, quality of life, and adverse reactions were observed. **Results** After treatment the objective response rate (CR + PR) was 50 % in group A, compared to 33 % in group B ($P < 0.05$). The blood T cell levels (CD₃, CD₄, CD₄/CD₈) and NK cell activity in group A increased ($P < 0.01$), CD₈ reduced ($P < 0.05$), but in group B the value had no obvious change ($P > 0.05$). Quality of life in group A was higher than that in group B ($P < 0.01$). The incidence of grade -- leukopenia, nausea and vomiting in group B was much higher than those in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of Lentinan combined with chemotherapy is better than that of chemotherapy alone.

【Key words】 Lentinan Non-small cell lung cancer Chemotherapy/ Drug therapy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是目前发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,对放疗、化疗及免疫治疗的敏感性均较差。香菇多糖(Lentinus edodes polysaccharide, Lentinan, LNT)作为一种生物免疫调节剂日益受到药学界与临床的广泛

重视,目前中国和日本都将其作为一种抗肿瘤辅助药品广泛应用。笔者对香菇多糖联合 NP 方案(长春瑞滨 NVB + 顺铂 DDP)与单纯 NP 方案治疗 NSCLC 进行了比较,结果如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料 患者入组标准为: 经病理学或细胞

作者单位: 350025 国家中西医结合肿瘤重点专科, 南京军区福州总医院肿瘤科(通讯作者: 王文武, E-mail: wangwwu2003@yahoo.com.cn)

学证实的 NSCLC 的初治或复治患者; 有可测量的或可评估的肿瘤病灶; 年龄 > 18 岁, Karnofsky 评分 ≥60 分, 预计生存期在 3 个月以上者; 受试者无主要器官的功能障碍, 心、肝、肾功能及血常规正常; 近 1 月内未作过其他抗肿瘤治疗; 对香菇多糖不过敏者。

共入选 81 例患者。将患者随机分为 A、B 两组; A 组 42 例, 采用香菇多糖加化疗, B 组 39 例, 单纯采用化疗。正常对照组 30 例, 均为健康查体者。

表 1 NSCLC 患者一般资料比较
Tab 1 General characteristics of NSCLC patients

Characteristic	Group A (n = 42)	Group B (n = 39)
Gender		
Male	33	32
Female	9	7
Age (years old)		
≤40	8	7
41--50	12	11
51--60	14	13
≥60	8	8
Median age (years old)	54	53
Histology		
Adenocarcinoma	18	17
Squamous cell carcinoma	23	22
Large cell lung cancer	1	0
TNM stage		
	24	22
	18	17
KPS score		
60	24	25
70	17	14
80	1	0

Group A vs group B, all $P > 0.05$

1.2 治疗方法 A 组: 长春瑞滨 25 mg/m², 静滴第 1、8 天, 顺铂 35 mg/m², 静滴第 1~3 天, 每 3~4 周为 1 个周期; 同时给予香菇多糖 (1 mg/支, 福州金陵药业股份有限公司生产) 1 mg 加入 250 ml 生理盐水或 5% 葡萄糖注射液中, 静滴, 每周 2 次, 连用 8 周作疗效评价。B 组化疗方案、剂量范围、化疗周期同 A 组, 但不用香菇多糖。两组均于每日化疗前给予止呕、预防静脉炎和水化利尿等治疗。化疗 2 个周期以上作评价。

1.3 免疫功能检测方法 采用碱性磷酸酶 - 抗碱性磷酸酶法 (APAAP 法) 检测外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞活性。正常对照组于治疗前、A 和 B 两组于治疗前、第二次治疗结束后 14 天检测各指标。

1.4 治疗评价 按照 WHO 抗肿瘤药物疗效进行疗效评价, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定

(SD) 和进展 (PD)。生活质量变化采用 Karnofsky 评分评定, 并观察体重变化。治疗后 Karnofsky 评分提高 10 分及以上为上升, 减低 10 分及以上为下降, 上下波动在 10 分以内者为稳定; 治疗后体重增加 > 1.5 kg 者为升高, 体重减轻 > 1.5 kg 者为减轻, 体重波动在 1.5 kg 以内者为稳定。不良反应评定按照 WHO 标准分为 0~ 度。

1.5 统计学方法 采用 t 检验或 χ^2 检验。

2 结果

2.1 近期疗效比较 A 组获 CR 1 例, PR 20 例, SD 15 例, PD 6 例, 有效率为 50%, B 组仅获 PR 13 例, SD 12 例, PD 14 例, 有效率为 33%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.95, P = 0.018$)。

2.2 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞活性变化 与健康人比较, 肺癌患者 CD₃、CD₄、CD₄/CD₈、NK 细胞活性均降低, CD₈ 升高, 差别有显著意义 ($P < 0.01$)。A 组与 B 组治疗前比较各指标差异无显著意义 ($P > 0.05$)。A 组治疗后 CD₃、CD₄、CD₄/CD₈、NK 细胞活性较治疗前明显升高 ($P < 0.01$), CD₈ 较治疗前降低 ($P < 0.05$)。B 组各项指标治疗前后均无明显改变, 差异无显著意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

2.3 生活质量变化 Karnofsky 评分评定为上升的 A 和 B 两组比率分别为 52% (22/42) 和 23% (9/39) ($\chi^2 = 17.94, P = 0.0075$), 评定为下降的比率分别为 17% (7/42) 和 44% (17/39) ($\chi^2 = 17.20, P = 0.0075$), 评定为稳定的比率分别为 31% (13/42) 和 33% (13/39) ($\chi^2 = 0.09, P = 0.875$)。

2.4 体重变化评定 体重增加的 A 和 B 两组比率分别为 38% (16/42) 和 17.9% (7/39) ($\chi^2 = 10.03, P = 0.004$), 评定为稳定的比率为 50% (21/42) 和 61.5% (24/39) ($\chi^2 = 2.68, P = 0.175$), 减轻的比率为 12% (5/42) 和 20.5% (8/39) ($\chi^2 = 2.66, P = 0.175$), 差别均无显著意义 ($P > 0.05$)。

2.5 不良反应 两组均无致命性反应, 但 B 组恶心呕吐较 A 组严重 ($\chi^2 = 15.8, P = 0.017$), 骨髓抑制 (白细胞减少) 亦较 A 组明显 ($\chi^2 = 7.28, P = 0.019$), 两组间其余不良反应无显著性差异 ($P > 0.05$) (表 3)。

3 讨论

中、晚期癌症患者由于肿瘤进展常出现免疫功能紊乱, 主要表现为 T 细胞功能改变, NK 细胞杀伤作用减弱。Wesseliuss 等^[1]报道, 在肺癌患者的循环血中, T 淋巴细胞占白细胞总数的比例减少, 其中以 T 辅助

表 2 正常对照组及治疗前后 NSCLC 患者 T 细胞亚群、NK 细胞活性比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

Tab 2 Comparison of T lymphocyte subsets and natural killer cell activity before and after treatment in healthy control and NSCLC patients ($\bar{x} \pm s$, %)

T lymphocyte subset	Time	Control group	Group B	Group A
CD ₃	Before treatment	84 $\pm$ 3	68 $\pm$ 4	68 $\pm$ 4
	After treatment		68 $\pm$ 4	75 $\pm$ 5
	Difference value		- 0.1 $\pm$ 0.5	7.0 $\pm$ 2.4
CD ₄	Before treatment	61 $\pm$ 3	44 $\pm$ 7	42 $\pm$ 6
	After treatment		44 $\pm$ 7	50 $\pm$ 6
	Difference value		- 0.2 $\pm$ 0.7	8.5 $\pm$ 2.6
CD ₈	Before treatment	24 $\pm$ 4	28 $\pm$ 4	29 $\pm$ 4
	After treatment		29 $\pm$ 4	27 $\pm$ 3
	Difference value		0.3 $\pm$ 1.6	- 2.2 $\pm$ 2.6
CD ₄ /CD ₈	Before treatment	2.6 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.4
	After treatment		1.6 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.5
	Difference value		- 0.03 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.3
NK cell activity	Before treatment	51 $\pm$ 3	36 $\pm$ 5	36 $\pm$ 7
	After treatment		35 $\pm$ 5	42 $\pm$ 6
	Difference value		- 1 $\pm$ 5	6.7 $\pm$ 2.9

Before treatment: group A and B vs control group, $P < 0.01$; group A vs group B, $P > 0.05$; After treatment vs before treatment: in B group, $P > 0.05$; in A group: $P < 0.05$

表 3 两组化疗的不良反应比较

Tab 3 Toxicities of chemotherapy in two groups

Toxicity	Group B (chemotherapy cycles: $n = 78$)						Group A (chemotherapy cycles: $n = 84$)					
	0						0					
Leukopenia	9	18	29	16	6	51 (65.4 %)	19	26	24	13	2	39 * (46.4 %)
Thrombocytopenia	52	15	8	3	0	11 (14.1 %)	68	10	5	1	0	6 * * (7.1)
Anemia	29	28	15	5	1	21 (26.9 %)	33	28	18	5	0	23 * * (27.4 %)
Nausea/ vomiting	24	10	31	13	0	44 (56.4 %)	32	28	17	7	0	24 * (28.6 %)
Bellyache	74	3	1	0	0	1 (1.3 %)	81	2	1	0	0	1 * * (1.2 %)
Alopecia	9	9	40	20	0	60 (76.9 %)	10	13	39	22	0	61 * * (72.6 %)
Constipation	75	2	1	0	0	1 (1.3 %)	82	2	0	0	0	0 * * (0)

Group A vs group B in -- : * $P < 0.05$, * * $P > 0.05$

细胞减少为甚,而且 T 淋巴细胞数目以及 T 辅助细胞与抑制细胞比例的下降与肺癌的进展有关。多种研究表明,NK 细胞的杀伤减弱是肿瘤发展的重要原因,也是多种恶性肿瘤发生转移的重要原因,本研究表明肺癌组治疗前的 T 细胞 CD₃、CD₄ 和 CD₄/CD₈ 比值及 NK 细胞活性均低于正常对照组,提示肺癌患者细胞免疫功能普遍下降。

化疗为中、晚期恶性肿瘤的主要治疗手段,由于化疗药物的细胞毒性往往同时损伤机体的免疫功能,本研究应用 NP 方案治疗肺癌后患者细胞免疫功能降低也证实了这一结论,因此杀伤肿瘤、保护机体免疫功能、减少药物的不良反应具有同等重要的地位。

香菇多糖是一种调节机体免疫的抗癌药物,能影响机体免疫防御系统^[2,3]。实验研究结果显示,香菇多糖可明显提高机体的免疫功能^[4],而临床研究结果

表明香菇多糖与化疗药物联合能延长肿瘤患者(如肺癌、乳腺癌及宫颈癌等)的生存期并改善其生活质量^[5-7]。大量体内外实验证实香菇多糖主要是通过促进 T 淋巴细胞的增殖,提高 T 细胞和 NK 细胞的免疫活性,增加 LNK 细胞的产生,活化巨噬细胞,激活肿瘤坏死因子的产生及机体依赖性巨噬细胞的细胞毒作用而间接起到杀灭肿瘤细胞的作用^[8]。本研究中单用化疗组外周血 T 细胞和 NK 细胞活性治疗前后均无明显改变,而加用香菇多糖组治疗后上述指标均明显升高,而且加用香菇多糖组的化疗有效率高于单纯化疗组,说明香菇多糖可以改善患者机体的细胞免疫功能和增强化疗的效果,与文献报道一致^[5,9]。

此外,加用香菇多糖组的 Karnofsky 评分、体重变化方面均明显好于单纯化疗组,说明香菇多糖的使用有利于提高生活质量^[6];加用香菇多糖组的不良反应

亦较轻,特别表现在胃肠道反应方面及白细胞毒性方面,表明了香菇多糖在减轻化疗所致的恶心、呕吐以及预防化疗引起的白细胞下降方面亦有一定的作用。

综上,笔者认为香菇多糖通过提高机体免疫功能,从而增强化疗疗效,改善患者生活质量并减轻化疗毒性作用,因而值得临床推广应用。

参 考 文 献

- 1 Wesselijs LJ, Wheaton DL, Manahan-Wahl LJ, et al. Lymphocyte subsets in lung cancer. *Chest*, 1987, 91(5) 725-729.
- 2 Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 60(3) 258-274.
- 3 Ooi VE, Liu F. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Curr Med Chem*, 2000, 7(7) 715-729.
- 4 Markova N, Kussovski V, Drandarska I, et al. Protective activity of Lentinan in experimental tuberculosis. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(10-11) 1557-1562.
- 5 Kimura Y, Iijima S, Kato T, et al. Usefulness of TS-1 and lentinan combination immunochemotherapy in advanced or recurrent gastric

cancer-pilot study aiming at a randomized trial. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2003, 30(8) 1125-1130.

- 6 Mushiake H, Tsunoda T, Nukatsuka M, et al. Dendritic cells might be one of key factors for eliciting antitumor effect by chem-immunotherapy in vivo. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(2) 120-128.
- 7 Piao BK, Wang YX, Xie GR, et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res*, 2004, 24(1) 303-309.
- 8 Li LN, Liu WS, Xu K, et al. Effect of combination of syndrome differentiation depending treatment and chemotherapy on prognostic factors in treating mid-late patients with non-small cell lung cancer. *Chin J Integrated Traditional Western Med*, 2003, 23(8) 575-579. [李柳宁,刘伟胜,徐凯,等.中医辨证施治结合化疗对中晚期非小细胞肺癌预后因子的影响. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(8) 575-579.]
- 9 Cho MY, Joh YG, Kim NR, et al. T-lymphocyte subsets in patients with AJCC stage gastric cancer during postoperative adjuvant chemotherapy. *American Joint Committee on Cancer. Scand J Surg*, 2002, 91(2) 172-177.

(收稿:2005-03-08 修回:2005-05-14)

(本文编辑 张世雯)

· 会议消息 ·

中国抗癌协会肺癌专委会第二届中国西部肺癌学术会议 征 文 通 知

由中国抗癌协会肺癌专委会中国西部肺癌研究协作中心和中国抗癌协会肺癌专委会共同主办,新疆医科大学肿瘤医院承办的第二届中国西部肺癌学术会议,将于 2006 年 8 月 4~7 日在新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市举行。现将有关事宜通知如下:

一、会议主题:肺癌规范化治疗与个体化治疗

二、征文内容:(1)肺癌的规范化治疗与个体化治疗;(2)肺癌分子靶向治疗的分子指征;(3)肺癌流行病学、病因学、预防与控制;(4)局部晚期非小细胞肺癌治疗争议与共识;(5)肺癌多药耐药的分子机制与逆转;(6)肺癌放疗及调强放疗;(7)基于分子指征的肺癌多学科综合治疗;(8)肺癌癌变和侵袭转移的分子机制;(9)肺癌遗传易感性与肺癌筛查和早期诊断;(10)肺癌与细胞信号传导异常;(11)肺癌基础与临床研究的新理论、新技术;(12)肺癌疫苗与新药开发等。

三、征文要求:(1)来稿力求真实,资料、数据可靠,请用电脑打印;(2)来稿可以综述、论著、实验研究、病例分析、个案报道、新技术、新方法介绍以及经验教训分析等多种形式撰写;(3)凡已在全国公开发行杂志刊登的论文不予受理;(4)来稿请寄 4000 字以内的全文、500 字以内的中文摘要各 1 份和 word 文档软盘一张。无摘要文稿恕不采用;(5)来稿须详细写明联系人姓名、单位、通讯地址、邮政编码、电话、传真号码或电子邮件地址;(6)来稿请寄四川省成都市国学巷 37 号四川大学华西医院肿瘤中心李祺收,邮政编码:610041。请在信封右上角或左下角注明“中国西部肺癌会议征文”字样,亦可经电子邮件寄稿:E-mail 地址:cnlungca@yahoo.com.cn;(7)截稿日期:2006 年 6 月 10 日(以当地邮戳为准,过期稿件恕不受理)。

来稿录用后,其第一作者将作为会议正式代表出席会议,参会者可获国家级继续教育学分 4 分。

中国抗癌协会肺癌专委会中国西部肺癌研究协作中心

中国抗癌协会肺癌专委会

2005 年 12 月 1 日