

# 香菇多糖注射液配合 FOLFOX4 方案治疗中晚期 消化道肿瘤的疗效观察

廖国清, 刘鹏辉, 王红梅, 曲怡梅, 李亮亮

**【摘要】** 目的 比较香菇多糖注射液加化疗(治疗组)与单纯化疗(对照组)治疗中晚期消化道肿瘤的疗效、不良反应及对生活质量的影响。方法 中晚期消化道肿瘤 418 例随机分为治疗组和对照组。治疗组 FOLFOX4 方案 + 香菇多糖注射液 1 mg, 每周 2 次, 连用 8 周; 对照组单用 FOLFOX4 方案。结果 连续 2 周期化疗后, 治疗组有效率 45.9%, 对照组 38.0%, 两组比较差异无统计学意义( $P=0.063$ )。治疗组疾病进展率、血液不良反应明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。生活质量评分提高率和减少率治疗组高于对照组, 两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 香菇多糖注射液与化疗联合治疗中晚期消化道肿瘤可降低化疗对患者的不良反应, 改善患者的生活质量。

**【关键词】** 中晚期消化道肿瘤; 化疗; 香菇多糖注射液; 不良反应

**【中国图书分类号】** R734.2

## Observation of efficacy of Lentinan combined with chemotherapy in treating advanced digestive tumor

LIAO Guoqing, LIU Penghui, WANG Hongmei, QU Yimei, LI Liangliang. Department of Oncology, Hospital of 309 PLA, Beijing 100091, China

**【Abstract】 Objective** To compare the therapeutic effect, adverse reaction and quality of life among patients of advanced digestive tumor treated by lentinan alone and lentinan combined with chemotherapy. **Methods** To the treated group, chemotherapy (FOLFOX 4 scheme) was used together with 1 mg of Lentinan intravenously twice a week for 8 successive weeks while the control group, underwent chemotherapy alone. **Results** The effective rate in the treated group and the control group was 45.9% and 38.0% respectively after 2 cycles of chemotherapy, without any statistic significance ( $P>0.05$ ). But the rate of progression, adverse reaction in blood in the treated group were lower than those in the control group, with statistic significance ( $P<0.01$ ). Improvement in Karnofsky scores in the former was higher than in the latter ( $P=0.05$ ). **Conclusion** Chemotherapy supplemented with lentinan shows apparent effect in treating advanced digestive tumor, by reducing on the adverse reaction of chemotherapy and improving the quality of life of patients.

**【Key words】** advanced digestive tumor; chemotherapy; lentinan; adverse effect

由于种种原因, 消化道肿瘤目前早期诊断率不高, 许多患者就诊时已属晚期, 有的已广泛转移, 失去根治机会<sup>[1]</sup>, 放化疗为主的综合治疗成为延长患者生存期的有效手段。基于这一原因, 我科从 2004-03 以来, 用香菇多糖注射液联合化疗治疗晚期消化道肿瘤 218 例, 并以同期单纯化疗的 200 例进行对照, 取得了较好的疗效。

### 1 对象与方法

1.1 对象 消化道肿瘤 418 例均为我科 2004-03 至 2010-03 住院患者, 均有明确的细胞学或病理学

诊断, 随机分为治疗组和对照组。治疗组男 167 例, 女 51 例, 中位年龄 68.3 岁, 胃癌 105 例, 胃癌合并肺癌 10 例, 食管癌 32 例, 结肠癌 33 例, 直肠癌 38 例。按国际联盟 1997 年 TNM 分期, II 期 79 例, III 期 86 例, IV 期 53 例。对照组男 147 例, 女 53 例; 中位年龄 64.5 岁。胃癌 97 例, 胃癌合并肺癌 6 例, 食管癌 37 例, 结肠癌 28 例, 直肠癌 32 例, 按国际联盟 1997 年 TNM 分期, II 期 73 例, III 期 78 例, IV 49 例。卡氏评分为 70~90 分, 有可测量病灶, 治疗前肝、肾功能及血象正常。2 组临床分期以及病理分型差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 治疗方法 418 例均经家属签字同意后进行治疗。治疗组: 香菇多糖 1mg 加入 250 ml 生理盐水静滴, 2 次/周, 连用 8 周, 每 2 周为 1 个周期, 每周期第一天 L-OHP 85 mg/ml, 静滴 2 h, 第一、二天静

作者简介: 廖国清, 男, 1958 年出生。本科学历, 主任医师。主要从事肿瘤科临床研究。

作者单位: 100091 北京, 解放军第 309 医院肿瘤科

注 LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 2 h; 氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静滴 2 h; 氟尿嘧啶 600 mg/m<sup>2</sup> 静滴 22 h。对照组单用 FOLFOX4, 2 周为 1 个周期。2 组均连用 2 个周期后评定疗效。香菇多糖由福州梅峰制药厂生产(批准文号: 国药准字 H20030131)。

1.3 T 细胞亚群检测 第 1 次化疗前及第 2 次化疗后取外周肝素抗凝静脉血 3 ml, 使用 BD 公司提供的质控微球调校流式细胞仪使其分辨率达到最佳工作状态。采用 BD 公司的 Simul SET 自动软件进行 T 淋巴细胞亚群测定和分析, 计数成熟的 T 淋巴细胞亚群所占的百分率。

#### 1.4 观察指标及评定标准

1.4.1 近期疗效评定 于第 1 次化疗前及第 2 次化疗后进行影像学检查, 按 WHO 实体瘤疗效评价标准分为完全缓解、部分缓解、稳定和病情进展, 以完全缓解加部分缓解计算有效率(RR)。

1.4.2 生活质量评定 依据 KPS 评分法<sup>[2]</sup>, 治疗前后计分提高 ≥ 10 分为提高, 降低 ≥ 10 分为下降, 变化在 10 分内为稳定。

1.4.3 体质量变化 除外体腔积液, 浮肿等因素引起的体质量变化。好转: 体质量增加 > 2 kg, 并维持 4 周以上; 稳定: 体质量增加或减少 ≤ 2 kg; 恶化: 体质量减少 2 kg, 持续 4 周以上。

1.4.4 不良反应 对外周血象的影响是按 WHO 的分度标准进行评分。

1.5 统计学处理 SPSS13.0 统计软件包, 两组间差异比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结 果

2.1 近期疗效 治疗组 218 例, CR 0 例, PR 100 例,

SD 84 例, PD 34 例, 有效率(CR + PR)45.9%, 进展率(PD)15.6%; 对照组 200 例 CR 0 例, PR 76 例, SD 54 例, PD 70 例, 有效率 38.0%, 进展率 35.0%; 两组有效率比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.651, P = 0.063$ ); 两组进展率比较, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 21.01, P = 0.00$ )。

2.2 生活质量评分 治疗组 218 例, 提高 112 例(51.4%), 下降 40 例(18.3%); 对照组 200 例, 提高 70 例(35.0%), 下降 58 例(29.0%)。两组间生活质量提高率比较, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.37, P = 0.01$ ); 下降率比较, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.593, P = 0.007$ )。

2.3 体质量变化比较 治疗前后的体重变化, 治疗组体质量增加者 46 例, 21.1%, 稳定者 100 例, 45.9%, 体质量减少者 72 例, 33.0%; 对照组体质量增加者 40 例, 20.0%, 稳定者 84 例, 42.0%, 体质量减少者 76 例, 38.0%; 治疗组与对照组体质量增加, 经统计学处理, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.77, P = 0.438$ ); 治疗组与对照组体质量减少, 经统计学处理, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.12, P = 0.169$ )。

2.4 化疗前后各组 T 细胞亚群细胞变化比较 化疗前对照组与治疗组比较, CD3、CD4、CD4/CD8 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。经香菇多糖治疗后, 对照组与治疗组比较, CD3、CD4、CD4/CD8 与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明香菇多糖能明显提高肿瘤患者的细胞免疫功能。

表 1 消化道肿瘤化疗前后 T 细胞亚群百分率比较

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8
治疗组化疗前	218	57.83 ± 5.84	29.19 ± 4.35	32.19 ± 4.16	1.21 ± 0.37
治疗组化疗后	218	56.98 ± 3.89 <sup>①</sup>	32.75 ± 1.95 <sup>①②</sup>	28.87 ± 9.14 <sup>①②</sup>	2.24 ± 0.14 <sup>①②</sup>
对照组化疗前	200	55.85 ± 7.24	27.42 ± 3.58	32.67 ± 3.21	1.17 ± 0.36
对照组化疗后	200	43.64 ± 5.28	17.93 ± 3.42	38.36 ± 4.98	0.57 ± 0.32

注: 与治疗组化疗前比较, ①  $P < 0.05$ ; 与对照组化疗后比较, ②  $P < 0.05$

2.5 外周血象变化比较 2 组病例治疗前血象在正常范围内, 治疗组经化疗后血小板减低 46 例(21.1%), 对照组化疗后血小板减低 70 例(35.0%), 两组经统计学处理, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.05, P = 0.001$ ); 治疗组经化疗后白细胞减

少 40 例(18.3%), 对照组化疗后白细胞减少 76 例(38.0%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.09, P = 0.00$ )。香菇多糖注射液联合化疗对外周血象无明显影响, 而对照组白细胞和血小板明显下降, 说明香菇多糖注射液对外周血象有保护作用。

### 3 讨 论

香菇多糖(Lentinan)最早由日本学者 Chihara 于 1969 年首次由香菇子实体中分离出的多糖并确定具有一定的抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。现在研究表明,香菇多糖是一种宿主免疫增强药,具有抗肿瘤、抗病毒、调节免疫功能和刺激干扰素形成等功能<sup>[4]</sup>。有报道表明,香菇多糖可增强特异性的抗肿瘤免疫反应,如可以增强树突状细胞的过继抗肿瘤免疫,可以诱导多种抗肿瘤的细胞因子和细胞因子受体的基因表达等<sup>[5]</sup>。随后国内外有大量关于香菇多糖治疗多种肿瘤临床试验结果及其机制研究报道,包括香菇多糖对胃癌、食管癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌及宫颈癌等,特别是在改善患者生存质量,提高化疗的耐受性上效果明显<sup>[6]</sup>。但香菇多糖对消化道肿瘤患者化疗药物的不良反应及其免疫功能的影响还很少有文献报道。

化疗是治疗恶性肿瘤的重要手段之一,但大剂量化疗后,肿瘤患者免疫功能下降。T 淋巴细胞,即 CD3 又进一步分为 CD4 和 CD8 亚群,CD4 可分泌 IL22, IFN 等细胞因子,并诱导或促进自然杀伤(NK)细胞等多种细胞毒性细胞的活性,共同发挥抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>。CD8 则抑制机体的免疫功能,与肿瘤的发生、发展和转移密切相关。恶性肿瘤患者肿瘤细胞负荷增加,分泌免疫抑制因子增多,在抑制 T 淋巴细胞增殖、分化过程中造成 Ts、Th 细胞水平的增、减,以有利于肿瘤在宿主的转移,表现在 T 细胞亚群 CD3、CD4 会明显降低,CD8 细胞增多,这提示患者的免疫功能已经受到严重影响<sup>[8]</sup>。据报道,香菇多糖合并化疗后 NK 细胞活性、淋巴细胞转化率与单纯化疗相比显著升高,T 淋巴细胞、CD3、CD4 和 CD4/CD8 与化疗前相比均有一定的提高<sup>[9]</sup>。因此,香菇多糖能恢复带瘤患者和动物的辅助 T 细胞功能,并诱导机体产生干扰素。本研究也证实,经香菇多糖治疗后 CD4 比例和 CD4/CD8 比值明显升高,CD8 比例降低,证明香菇多糖有调节细胞免疫功能的作用。抑制性 CD8 比例的减少,也被认为是一种有利的免疫调节。

本研究显示,香菇多糖提高晚期消化道肿瘤患者的 KPS 评分,治疗组提高 51.4%,下降 18.3%。对照组提高 35%,下降 29.0%。两组间生活质量提高率,差异有统计学意义。治疗组与对照组有效率和疾病进展率差异有统计学意义,说明香菇多糖注射液有一定抗肿瘤作用。单用香菇多糖的抗肿瘤作用有限,本研究应用香菇多糖注射液与化疗联合治

疗中晚期消化道肿瘤,通过激活宿主的防御机制,增加化疗药物的抗肿瘤活性,可以延长患者的生存期。香菇多糖治疗消化道恶性肿瘤的研究证明香菇多糖对预防胃肠道恶性肿瘤的微转移有一定的作用。由于化疗的剂量不足,常引起肿瘤细胞的耐药,成为难治性癌症,影响疗效。本研究发现,化疗过程中加用香菇多糖可增强化疗疗效,降低化疗过程中白细胞下降的发生率,很好地改善生存质量,增强免疫功能,值得临床推广应用。总之,香菇多糖与化疗联合治疗中晚期消化道肿瘤疗效确切,能够很好地改善患者的生存质量,安全可靠,无明显不良反应,值得临床推广运用。

### 【参考文献】

- [1] 梁 堃,薛慎伍,云 峰,李云峰. 香菇多糖联合化疗治疗中晚期消化道肿瘤疗效观察[J]. 实用医药杂志, 2008, 25(5):517-518.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:47-48.
- [3] Fujimoto K, Tomonaga M, Goto S. A case of recurrent ovarian cancer successfully treated with adoptive immunotherapy and lentinan [ J ] . Anticancer Res, 2006, 26 ( A ):4015-4018.
- [4] Wang J, Zhou Z D, Xia D J. Study on effect of lentinan in enhancing anti-tumor action of dendritic cyto vaccine and its mechanism [ J ] . Zhong guo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2007, 27(1): 60-64.
- [5] Schaefer N, Sinning C, Standop J, et al. Treatment and prognosis of gastric stump carcinoma in comparison with primary proximal gastric cancer [ J ] . Am J Surg, 2007, 194 ( 1 ): 63-67.
- [6] Takahashi T, Fujisaki M, Hirahata S, et al . A case of advanced gastric cancer with multiple liver metastases successfully treated with TS-1/low-dose CDDP/ lentinan combination chemotherapy [ J ] . Gan To Kagaku Ryo-ho, 2006, 33(13): 2061-2063.
- [7] Sigstad E, Dong H P, Nielsen S, et al. Quantitative analysis of integrin expression in effusions using flow cytometric immunophenotyping [ J ] . Diagn Cytopathol, 2005, 33 ( 5 ): 325-331.
- [8] Chen Y Q, Shi H Z, Qin X J, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T lymphocytes in malignant pleural effusion [ J ] . Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172 ( 11 ): 1434-1439.
- [9] 郭志军. 香菇多糖抗肿瘤应用研究概况 [ J ] . 中医药导报, 2007, 13(1): 78-80.

(2010-05-10 收稿 2010-07-10 修回)

(责任编辑 梁秋野)