

香菇多糖对恶性血液病患者 免疫功能的调控作用

王欣¹ 韩永涛² 王本杰² 李杰¹ 纪春岩¹

(山东医科大学附属医院¹ 血液病研究室² 药剂科)

内容提要 观察香菇多糖配合化疗治疗对恶性血液病患者细胞免疫功能的影响。恶性血液病 68 例 (AL 30 例, CL 9 例, ML 29 例) 分为两组, 香菇多糖治疗组 44 例, 单纯化疗组 24 例, 香菇多糖组治疗后 CD₄、CD₄/CD₈ 及 NK 细胞活性明显提高, CD₈ 及 HLA-DR 抗原活性减低 ($P < 0.05$), 治疗有效率及 Hb、WBC 亦高于单纯化疗组 ($P < 0.05$)。结果提示, 香菇多糖配合化疗可提高恶性血液病细胞免疫功能及机体抗肿瘤活性, 并改善临床症状及提高化疗疗效。

关键词 香菇多糖; 血液病; 免疫细胞; 药物疗法

香菇多糖是从天然香菇子中提取的一种高分子葡聚糖, 具有较好的免疫促进作用。通过 44 例恶性血液病患者配合香菇多糖治疗, 观察对患者免疫功能的影响, 探讨临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 依据骨髓细胞形态学、免疫学及病理组织学确诊, 恶性血液病 68 例, 其中急性白血病 (AL) 30 例, 慢性白血病 (CL) 9 例, 恶性淋巴瘤 (ML) 29 例。男 46 例, 女 22 例, 平均年龄 47.25 岁 (15~70 岁)。

1.2 方法 化疗方案 AL 以 DA、HA、COAP 为主, CL 以羟基脲为主, ML 以 CHOP、CHOP-B 为主。治疗组 44 例 (AL 24 例, CL 4 例, ML 16 例), 化疗配合应用 Lentinan, 方法为 1mg (日本味之素公司) 加 10% 葡萄糖 250ml 静滴, 每周 2 次或隔日 1 次, 连用 6~15 周; 对照组 24 例 (AL 13 例, CL 2 例, ML 9 例) 为单用化疗组。所有患者治疗前后测定肝肾功能及心

电图。

1.3 观察指标 临床表现、血常规及细胞免疫功能。CD₃、CD₄、CD₈、HLA-DR 及 NK 活测定采用本室改良 APAAP 法, 单抗试剂盒由中国军事医科院提供。疗效判断依据张之南血液病诊断及疗效标准^[1], 白血病以 CR、PR 及 NR 为指标, ML 以 CR、PR、NC 及 PD 为指标, 将 CR 及 PR 定为有效病例。同时观察药物的毒副作用。

1.4 统计学处理 两组间及治疗前、后样本比较采用 *t* 检验, 两组间有效率比较采用 χ^2 检验, 应用微机 SAS 软件进行数据分析处理。

2 结果

2.1 治疗组与对照组治疗前、后细胞免疫功能的变化 见表 1。

2.2 治疗组与对照组疗效比较 见表 2。

表 1 两组恶性血液病患者治前后细胞免疫功能变化 (%)

组别	n	T3	T4	T8	T4/T8	HLA-DR	NK
治疗前	68	58.76±7.96	31.41±7.38	31.78±9.72	1.01±0.82	18.18±12.45	3.54±3.03
治疗组	44	61.64±6.78	38.92±8.91 [*]	25.09±6.30 [*]	1.51±0.57 [*]	6.93±7.05 [*]	6.98±5.62 [*]
对照组	24	59.88±8.31	33.02±9.76 [#]	29.61±8.82 [#]	1.21±0.66 [#]	14.59±11.50 [#]	3.85±3.42 [#]

^{*} $P < 0.05$ vs 治疗前

[#] $P < 0.05$ vs 治疗组

表 2 两组恶性血液病患者疗效比较

组别	n	CR	PR	NR	NC	PD	有效率 (%)
治疗组	44	22	13	7	2	0	79.6 [*]
对照组	24	9	6	6	2	1	62.5

^{*} $P < 0.05$ vs 对照组

2.3 治疗组与对照组临床表现及血象变化 香菇多糖组患者生活质量 (Qol) 改善明显, 如食欲、精神及体力等, 86.4% 的患者贫血症状轻于单纯化疗组 (66.7%); 香菇组治疗中白细胞数 $< 1 \times 10^9/L$ 的占 9.0%, 明显低于单纯化疗组 (20.8%); 而血小板两组对比差异不显著。香菇组治疗前后肝、肾功能及

心电图变化不大,且呕吐、发热及脱发等化疗副作用比化疗组轻。应用香菇多糖期间,出现局部皮疹、低热、胸闷,停药后能自行缓解,再用药时滴速放慢后未再出现同样症状。

3 讨论

自1984年Oldham^[2]提出对肿瘤的生物治疗方法后,逐渐受到重视,学者们不再把眼光局限在单纯杀灭肿瘤细胞上,而是从新的角度来认识和处理肿瘤局部与整体的关系。日本学者^[3]在动物实验中观察到Lentianan单用或与化疗合用均能抑制肿瘤增殖,延长生存期,而且发现其对肿瘤细胞并不是直接杀伤^[4]。恶性血液病治疗以化疗为主,往往由于患者自身因素及药物副作用而影响疗效,常因严重并发症如感染、高热、出血及脏器衰竭而死亡。因此寻求一种既能改善患者状况,又能减轻化疗副作用并提高疗效的辅助药物极为必要,当前研究证明,Lentianan是具有上述功效的生物调节剂之一。

本研究观察68例血液肿瘤患者治疗后T细胞亚群、HLA-DR抗原及NK活性的变化,发现Lentianan组患者的CD₄亚群及NK活性比治疗前及单纯化疗组均显著提高,而CD₈亚群及HLA-DR活性降低。CD₄为辅助性T细胞,具有协助体液及细胞免疫应答作用,发挥抗肿瘤免疫功能。CD₈为抑制T细胞,而HLA-DR属MHC II类抗原,能与T细胞结合识别并提呈抗原,有学者证实^[5]HLA-DR⁺细胞主要为激活的CD₈细胞,进而影响CD₄/CD₈比值。激活的NK细胞及部分T细胞能特异性识别抗原,接受肿瘤抗原刺激,通过增殖而分泌抗体及淋巴因

子,引发非特异性与特异性肿瘤免疫反应。Lentianan虽无直接细胞毒作用,但可通过刺激机体的杀伤T细胞、活化巨噬细胞的细胞毒作用而发挥抗肿瘤效应^[6]。

Lentianan抗肿瘤机制,可能系通过增强T淋巴细胞对辅助因子的敏感性,产生的淋巴因子激活巨噬细胞,提高机体免疫力而发挥抗肿瘤作用,也可能作为干扰素诱导剂起到抗肿瘤效应,因为它能干扰癌细胞的代谢过程^[7]。具体来说,它通过促进巨噬细胞产生IL-1、IL-6,使T细胞分泌IL-2、干扰素等细胞分裂素增加,致T细胞、NK细胞、LAK细胞及巨噬细胞等反应性加强而发挥抗肿瘤活性;Lentianan诱导产生的细胞因子,可作用于造血干/祖细胞,以促进其增殖、分化,并改善外周血象。

本研究结果显示,Lentianan配合化疗对于白血病及ML治疗比单纯化疗的近期疗效明显提高,显示其抗肿瘤活性^[8],表现为患者的临床症状减轻、生活质量提高,改善化疗药引起的胃肠道、脏器损害等副作用,而且患者的Hb与WBC显著提高,但血小板改善作用不明显,可能与化疗对不同患者血小板影响差异有关。

近年来,Lentianan越来越多地用于恶性疾病的治疗,临床研究发现此药确能延长患者生存期,并具有副作用小、安全可靠等特点^[9]。本研究追踪观察时间尚短,须进行长期随访,进一步探求此药的长期疗效及临床意义。

(收稿日期 1998-06-24)

参 考 文 献

- 1 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准. 天津: 天津科学技术出版社, 1991
- 2 Oldham RK. Biotherapy and biological response modifiers; fourth modality of cancer treatment. *Cancer Treat Rep*, 1984; 68: 221
- 3 Suga T. Antitumor activity of lentianan in murine syngeneic and autochthonous hosts and its suppressive effect on 3-Methylcholanthrene-induced carcinogenesis. *Cancer Res*, 1984; 44: 5132
- 4 Shigefumi H, Yoishino S, Masaaki OK, et al. Effect of intrapleural and/or intraperitoneal, lentianan therapy on carcinomatous pleuritis and peritonitis. *Jpn J Cancer Che*, 1990; 17: 1588
- 5 Gornella M, Weaond A, Goornzy J. Short analytic review: functional domains on HLA-DR molecules. *Chin Immunopathol*, 1994; 70: 91
- 6 Ynkio Akiyama. Effect of lentianan on specific and non-specific innune responses and its immunological characteristics. *Ajinomoto Co. Inc.*
- 7 Masaaki OK, Yeshino S, Shigefumi H, et al. Immunological analysis and clinical effects of intraabondominal and intrapleural injection of lentianan for malignant ascites and pleural effusion. *Biotherapy*, 1992; 5: 107

(下转 57 页)

- 7 Ebden P, et al. Comparison of two high dose corticosteroid aerosol treatments, beclomethasone dipropionate(1500 micrograms/day) and budesonide(1600 micrograms/d), for chronic asthma. Thorax, 1986; 41: 869
- 8 Toogood JH, et al. Effect of high-dose inhaled budesonide on calcium and phosphate and the risk of osteoporosis. Am Rev Respir Dis, 1988; 138: 57
- 9 Reed CE. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Am Rev Respir Dis, 1990; 141(2pt 2) : s82

EFFECTS OF LONG TERM TREATMENT WITH INHALED BECLOMETHASONE ON THE LUNG FUNCTION AND HYPOTHALAMUS-PITUITARY-ADRENAL AXIS

Wu Dawei, Li Yu, Xue Yuwen, et al

(Dept. of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Shandong Medical University)

Abstract The effects of long term treatment with inhaled beclomethasone(BDP) on clinical symptoms, lung ventilatory function, airway hyperreactivity (AHR) and hypothalamus-pituitary-adrenal axis(HPA) were observed in 36 cases of asthma. The study was divided into 3 periods: the first period with BDP doses of 600 ~ 900 μ g per day, the second period with BDP doses of 300 ~ 600 μ g per day and the third period with no BDP taken. In the first period there were significant improvements in FVC, PEV1, PEFR, V50, Rrs and Dmin with 86.5% of clinical effective rate, but no change in Sd and plasma cortisol-baseline. In the second period there were no further improvements in FVC, FEV_{1.0}, V₅₀, Rrs °C, Dmin and Sd, but a decrease in PEFR as compared with the first period. There was no change in the plasma cortisol baseline. The clinical effective rate was 83.9% for the second period. In the third period there was 53.6% of relapse in the patients observed.

Key Words Asthma; Adrenocortical hormone; Lung function; Hypothalamus-pituitary-adrenal axis

(上接 54 页)

- 8 Arinaga S, Karimine N, Talamukuk Y. Therapeutic effect of lentinan on malignant tumors. Int J Immunopharmacol, 1992; 14: 535
- 9 Rose WE. Immunotherapy of Madison 109 lung carcinoma and other murine tumors using lentinan. Cancer Res, 1984; 44: 1366

EFFECT OF LENTINAN THERAPY ON THE IMMUNE FUNCTION IN PATIENTS WITH MALIGNANT HEMATOLOGICAL DISEASES

Wang Xin, Han Yongtao, Wang Benjie, et al

(Dept. of Hematology, The Affiliated Hospital of Shandong Medical University)

Abstract In order to assess the effect of lentinan on cell immune function and therapy of malignant hematological diseases, 68 patients with leukemia and lymphoma were randomly divided into 2 groups in double-blind trial. 44 patients received chemotherapy plus lentinan for 6-15 weeks while other 24 patients received chemotherapy only. The therapeutic effects and the immune functions were observed. The activity of NK and CD4, the rate of CD4/CD8 in lymphocyte subset were higher in the group given lentinan, CD8 and HLA-DR were lower than those in patients not given lentinan ($P < 0.05$). Such conclusion can be reached that lentinan can raise the cell immune function and the chemotherapeutic effect in patients with malignant hematological diseases.

Key Words Lentinan; Hematological diseases; Immunity, cellular; Drug therapy