

注射用香菇多糖对胃癌免疫调节作用的临床观察

王 莉¹, 王继荣¹, 王科明¹, 王朝霞¹, 林 岩¹, 雷亿群²

(南京医科大学第二附属医院肿瘤科¹、普外科², 江苏 南京 210011)

【摘要】 目的 观察注射用香菇多糖联合 DCF(多西紫杉醇+顺铂+氟尿嘧啶)方案治疗胃癌的免疫调节作用及毒副反应。方法 将经病理学及影像学确诊为胃癌的患者 44 例作为研究对象,其中术后 20 例,复发转移 24 例,随机分为注射用香菇多糖联合 DCF 方案组(联合治疗组) 22 例及单纯 DCF 方案组(对照组) 22 例。每例患者每治疗 2 个周期,进行疗效评价。结果 联合治疗组可评价疗效 22 例,治疗后 T 细胞总数(CD₃⁺)、T 辅助细胞(CD₄⁺)的数量及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均较治疗前增加($P < 0.05$)。而对照组治疗后 T 辅助细胞(CD₄⁺)的数量有所降低($P < 0.05$),T 细胞总数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值无明显变化。联合治疗组白细胞减少的发生率为 63.64%,恶心呕吐发生率为 59.09%,显著低于对照组白细胞减少(90.91%)及恶心呕吐发生率(86.36%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。黏膜损害、腹泻及肝肾功能损害等不良反应的发生两组差异无统计学意义。**结论** 注射用香菇多糖能够增加胃癌患者的免疫功能,减少 DCF 方案化疗的毒副作用,增加患者化疗耐受性。

【关键词】 注射用香菇多糖;化疗;胃癌

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)24-3610-03

Effect of lentinan injection combined with chemotherapy on lymphocyte subsets in the treatment of gastric cancer. WANG Li¹, WANG Ji-rong¹, WANG Ke-ming¹, WANG Zhao-xia¹, LIN Yan¹, LEI Yi-qun². Department of Oncology¹, Department of General Surgery², the Second Affiliated Hospital to Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the immune regulation efficacies and toxicities of lentinan injection combined with DCF regimen (docetaxel + cisplatin + fluorouracil) in the treatment of patients with gastric carcinoma. **Methods** Forty-four patients with gastric carcinoma diagnosed by histopathology, cytology and imaging, the postoperative of 20 cases, recurrence and metastasis of 24 cases, were divided into two groups. They were treated with DCF regimen alone (control group, $n=22$) or combination with lentinan injection (combination treatment group, $n=22$), and every patient received at least 2 cycles of the treatment. **Results** Twenty-two cases could be evaluated in combination treatment group and 22 cases could be evaluated in control group. The immunological function detection showed that CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ increased obviously post-therapy than pre-therapy in the combination treatment group ($P < 0.05$) and CD₈⁺ decreased after treatment ($P < 0.05$). CD₄⁺ decreased after treatment in the control group ($P < 0.05$), another immunological functions had no difference between post-therapy and pre-therapy in the control group. The incidence of leucopenia and gastrointestinal reactions in combination treatment group were 63.64% and 59.09%. These incidence rates were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lentinan injection combined with DCF chemotherapy can improve the immunological function of the patients and obviously plays a supporting and synergistic effect in the treatment of gastric cancer, with fewer side effects.

【Key words】 Lentinan injection; Gastric carcinoma; Chemotherapy

胃癌是我国常见恶性肿瘤之一,化疗是术后辅助和晚期胃癌治疗的主要措施^[1]。临床工作中需行多周期化疗,常致化疗不良反应,出现白细胞、血小板下降等骨髓抑制表现,恶心、呕吐及肝肾功能损害等不良反应,许多患者被迫放弃继续治疗或调整治疗方案,影响临床疗效^[2]。因此化疗期间的关键问题是减轻化疗不良反应,提高患者依从性。香菇多糖是一种免疫增强剂,具有调节免疫功能、抗肿瘤和刺激干扰素形成等功能,在我国已被广泛应用于恶性肿瘤的治疗^[3]。为观察注射用香菇多糖在胃癌患者化疗中的

案,影响临床疗效^[2]。因此化疗期间的关键问题是减轻化疗不良反应,提高患者依从性。香菇多糖是一种免疫增强剂,具有调节免疫功能、抗肿瘤和刺激干扰素形成等功能,在我国已被广泛应用于恶性肿瘤的治疗^[3]。为观察注射用香菇多糖在胃癌患者化疗中的

基金项目:南京医科大学科技发展基金面上项目(编号:08NMUM022)

通讯作者:雷亿群。E-mail: leiyiqun1103@sina.com

作用,我科于 2009 年 6 月至 2012 年 6 月期间将接受 DCF 方案化疗的胃癌患者随机分为两组,一组化疗同时应用注射用香菇多糖(天地欣),另一组单独化疗,评价 T 细胞免疫功能及骨髓毒性、胃肠道反应等不良反应。

1 资料与方法

1.1 入组标准 (1)病理确诊的胃癌患者;(2)体能状况 KPS \geq 60 分;(3)无心、肺等重要器官功能严重损害,血常规及肝、肾功能正常,无明显化疗禁忌;(4)预期生存时间 \geq 3 个月;(5)本临床观察经南京医科大学第二附属医院伦理委员会审查通过,所有患者均知情同意。

1.2 病例选择 选取 2009 年 6 月至 2012 年 12 月我科收治的符合以上入组标准的胃腺癌患者 44 例,所有患者经病理确诊,手术后患者 20 例,术后复发、转移的患者 24 例。其中男性 25 例,女性 19 例,年龄 34~75 岁,中位年龄 60 岁。44 例患者分为联合治疗组 22 例,对照组 22 例。两组在年龄、性别、KPS 评分、分期等一般资料方面,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料(例, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	肿瘤分期 术后/复发转移
联合治疗组	22	12/10	35~75	58.68 \pm 2.26	10/12
对照组	22	13/9	34~75	60.95 \pm 1.77	10/12

1.3 治疗方法 联合治疗组:DCF:DOX 75 mg/m², 静脉滴注, d1; DDP 20 mg/m², 静脉滴注, d1~5; 5-Fu 750 mg/m² 持续静脉泵入 24 h, d1~5, 28 d 为一个周期;注射用香菇多糖(天地欣)(国药准字 H10950078, 南京绿叶思科药业有限公司)使用方法:将 1 mg 注射用香菇多糖加入生理盐水 100 ml 静脉点滴,每周 2 次,4 周为一个周期;化疗第一天开始同时联合使用注射用香菇多糖。对照组:单用 DCF 方案。28 d 为一个周期。DOX 使用时口服地塞米松片 8.0 mg, 2 次/d, d1~3, 减轻水肿和过敏反应。予格拉司琼、奥美拉唑等预防和减轻胃肠道反应。

1.4 检测指标和疗效评定 所有患者至少完成两个周期的治疗。患者均于治疗前和治疗后一周清晨空腹抽取 2 ml 静脉血 EDTA 抗凝,应用荧光直接标记法及流式细胞仪检测外周血淋巴细胞亚群:外周血 T 淋巴细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺;另同时检查血、尿、粪常规、肝肾功能、心电图等。按 WHO 急性与亚急性不良反应和分级标准对化疗毒副反应进行判断,分为 0~IV 度^[4]。

1.5 统计学方法 统计学分析使用 SPSS16.0 软

件进行。计量资料的比较采用 *t* 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T 淋巴细胞亚群 44 例患者均完成 4 个周期,均可评价免疫功能。两组治疗前各项指标比较无差异。联合治疗组 22 例,治疗后 T 细胞总数(CD₃⁺)、T 辅助细胞(CD₄⁺)的数量及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均较治疗前增加($P < 0.05$)。而对照组治疗后 T 辅助细胞(CD₄⁺)的数量有所降低($P < 0.05$),T 细胞总数及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值无明显变化。两组治疗后各项指标数值上的差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两组治疗前后 T 细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
联合治疗组(n=22)	治疗前	60.78 \pm 1.12 ^{ab}	38.77 \pm 1.40 ^{ab}	20.05 \pm 0.61 ^{ab}	1.99 \pm 0.12 ^{ab}
	治疗后	61.76 \pm 1.03	44.69 \pm 1.04	14.84 \pm 0.56	3.11 \pm 0.14
对照组(n=22)	治疗前	61.11 \pm 1.02	39.22 \pm 1.35 ^b	20.28 \pm 0.61	1.99 \pm 0.11
	治疗后	60.62 \pm 0.96	37.66 \pm 1.14	20.34 \pm 0.64	1.91 \pm 0.10

注:^a与对照组治疗前比较, $P > 0.05$;^b与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.2 不良反应 44 例患者均完成 4 个周期治疗,联合治疗组白细胞减少发生率为 63.64%,恶心呕吐发生率为 59.09%,显著低于对照组白细胞减少(90.91%)及恶心呕吐发生率(86.36%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。血小板减少、黏膜损害、腹泻及肝肾功能损害等不良反应的发生两组差异无统计学意义,见表 3。

表 3 两组患者主要不良反应比较(例)

不良反应	联合治疗组					对照组				
	I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)
白细胞减少	9	3	2	0	63.64 ^a	9	8	2	1	90.91
血小板减少	9	3	1	0	59.09	9	4	1	1	68.18
恶心呕吐	9	3	1	0	59.09 ^a	9	8	2	0	86.36
腹泻	4	1	0	0	22.73	5	1	0	0	27.27
黏膜损害	3	1	0	0	10.00	3	2	0	0	22.73
肝功能损害	4	1	0	0	22.73	5	1	0	0	27.27
肾功能损害	1	0	0	0	4.55	1	0	0	0	4.55

注:^a与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

早期胃癌以手术治疗为主,术后除 IA 期患者外,都需进行术后辅助化疗。同时,局部复发或转移的晚期胃癌则以全身化疗为主。胃癌的化疗中,有效药物有:多西紫杉醇、紫杉醇、奥沙利铂、培美曲塞、伊立替康、表阿霉素、S-1 等。由多西紫杉醇、顺铂、5-氟尿嘧啶组成的 DCF 方案是目前疗效肯定的化疗方案,可用于术后辅助和转移复发胃癌的一线选择方案^[5]。多西紫杉醇单药治疗进展期胃癌的有效率达 15%~24%,联合氟尿嘧啶、顺铂一线治疗进展期胃癌的有效率达 37%^[6]。

肿瘤的发生发展与机体的免疫功能紧密相关,免疫功能低下是恶性肿瘤的重要生物学特征之一。在肿瘤治疗中,保护机体免疫功能与杀伤肿瘤细胞同样重要。在抗肿瘤免疫中,起着主要作用的是T淋巴细胞,T淋巴细胞包括 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_8^+ ,细胞免疫功能状态直接影响着肿瘤的发生发展和预后。 CD_3^+ 代表总T细胞, CD_4^+ 可以促进其他T细胞亚群成熟及B细胞产生抗体,代表T细胞辅助诱导亚群,而 CD_8^+ 具有负调节作用,能抑制T细胞和B细胞的功能,并对靶细胞有杀伤作用,代表T抑制细胞毒亚群。 CD_4^+ / CD_8^+ 的比例决定了免疫反应发生,维持细胞免疫功能的平衡^[7]。

注射用香菇多糖(天地欣)为伞菌科斗菇属香菇的热水提取物,是从香菇中分离纯化的一种高纯度、高分子结构的葡聚糖,兼有抑制肿瘤和提高患者免疫功能,进入体内后能诱导产生具有免疫活性的细胞因子,这些细胞因子增强机体的免疫系统,对肿瘤细胞起到防御与杀伤作用。天地欣促进机体免疫系统抗肿瘤作用的机制主要有以下三条途径:(1)促进机体内T淋巴细胞成熟,诱导产生IL-2,使具有免疫活性的NK细胞活性增加,从而直接杀伤肿瘤细胞;(2)在体内诱导巨噬细胞具有免疫活性,从而产生IL-1(包含LAT),在IL-1、IL-2两种因子作用下,促进杀伤性T淋巴细胞成熟,发挥杀伤肿瘤细胞的作用;(3)有些T细胞辅助因子,有抗体依赖性细胞介导细胞毒性作用,使B淋巴细胞分化为浆细胞后产生抗体,协同裸细胞,对靶细胞产生特异性破坏杀伤作用,这被认为是抗体依赖的巨噬细胞杀伤作用。天地欣对肿瘤细胞没有直接杀伤作用,但通过激活机体的杀伤T细胞、活化巨噬细胞、自然杀伤细胞和抗体依赖性巨噬细胞的细胞毒性作用而起抗肿瘤作用,与化疗并用起增效作用^[8-9]。

本临床观察结果显示,虽然联合治疗组与对照组治疗后的T细胞免疫功能差异未达到统计学意义,但在天地欣联合DCF方案化疗组中,治疗后T细胞总数 $[CD_3^+, (61.76 \pm 1.03)\%]$ 、T辅助细胞 $[CD_4^+, (44.69 \pm 1.04)\%]$ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值 (3.11 ± 0.14) 均较治疗前明显增加,差异有统计学意义 $(P < 0.05)$;T抑制细胞 (CD_8^+) 比值为 $(14.84 \pm 0.56)\%$,较治疗前明显降低,差异有统

计学意义 $(P < 0.05)$ 。而对照组治疗后T辅助细胞 (CD_4^+) 的数量有所降低 $(P < 0.05)$,T细胞总数及 CD_4^+/CD_8^+ 比值无明显变化。毒副作用方面,天地欣联合组白细胞下降的发生率 (63.64%) 、恶心呕吐发生率 (59.09%) 显著低于对照组白细胞下降 (90.91%) 及恶心呕吐发生率 (86.36%) ,差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。腹泻、肝肾功能损害及黏膜损害等不良反应的发生两组差异无统计学意义。

综上所述,注射用香菇多糖与化疗同时使用,可以提高机体免疫功能,减轻化疗所致的毒副作用,改善患者生活质量,安全有效,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Chen XL, Chen XZ, Yang C, et al. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60320.
- [2] Castro IJ, Pons Busom M, Ballesteros Cabañas GI, et al. Study on the adverse reactions related to paclitaxel and docetaxel infusion [J]. Farm Hosp, 2013, 37(2): 88-94.
- [3] Li XJ, Jia YJ, Chen L. Clinical observation of thermotherapy combined with thoracic injection of lentinan in treatment of cancerous hydrothorax of patients with lung cancer [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2011, 31(8): 1062-1065.
- [4] 孙 燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 90.
- [5] Chen L, Song MQ, Lin HZ, et al. Chemotherapy and resection for gastric cancer with synchronous liver metastases [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(13): 2097-2103.
- [6] Alici S, Buyukberber S, Alkis N, et al. Low-dose docetaxel/cisplatin - leucovorin and 46 hour infusional fluorouracil in metastatic gastric carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(1): 423-427.
- [7] Ma Y, Zhang Z, Tang L, et al. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis [J]. Cytotherapy, 2012, 14(4): 483-493.
- [8] Yoshino S, Yoshida S, Maeda N, et al. Clinical evaluation of the combination treatment of intrapleural or intraperitoneal administration of lentinan and OK-432 for malignant effusion [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010, 37(12): 2798-2800.
- [9] 张 浩, 向海艳, 吴金玲, 等. 天地欣的临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(6): 117-118.

(收稿日期: 2013-07-01)