

中晚期胃肠道肿瘤患者采用香菇多糖联合化疗的疗效

唐洁

(江苏省苏州金阊医院 肿瘤科, 江苏 苏州, 215000)

摘要: 目的 探讨香菇多糖联合化疗治疗中晚期胃肠道肿瘤的疗效。方法 选取本院收治的中晚期胃肠道肿瘤患者60例分为观察组($n=30$)和对照组($n=30$), 2组均给予FOLFOX4(奥沙利铂+叶酸钙+氟尿嘧啶)方案化疗, 观察组在此基础上于化疗前3 d开始给予香菇多糖治疗。2个化疗疗程后比较2组近期临床疗效、T细胞亚群及NK细胞活性变化、生活质量Karnofsky评分、体质量变化及不良反应。**结果** 观察组近期临床疗效显著优于对照组($P<0.05$); 治疗前, 2组患者免疫功能指标、Karnofsky评分及体质量比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 及NK细胞较治疗前显著上升, $CD8^+$ 较治疗前显著降低($P<0.05$); 对照组 $CD8^+$ 较治疗前显著升高, 其他指标均下降($P<0.05$); 2组以上指标比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组Karnofsky评分、体质量下降程度及化疗不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 香菇多糖联合化疗治疗中晚期胃肠道肿瘤能显著提高患者免疫功能和临床疗效, 改善生活质量及减轻体质量下降程度, 并减轻化疗不良反应。

关键词: 香菇多糖; 化疗; 中晚期; 胃肠道肿瘤; 免疫功能

中图分类号: R 735.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)09-009-04 DOI: 10.7619/jcmp.201909003

Effect of lentinan combined with chemotherapy in patients with gastrointestinal tumors in middle and advanced stages

TANG Jie

(Department of Oncology, Suzhou Jinchang Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215000)

ABSTRACT: Objective To investigate the curative effect of lentinan combined with chemotherapy in the treatment of gastrointestinal tumors in middle and advanced stages. **Methods** A total of 60 patients with gastrointestinal tumors in middle and advanced stages who were admitted to the hospital were randomly divided into observation group ($n=30$) and control group ($n=30$). All patients were treated with FOLFOX4 (oxaliplatin, calcium folinate and fluorouracil) chemotherapy, while the observation group was additionally treated with lentinan at 3 days before chemotherapy. The short-term clinical curative effect, changes in T cell subsets, NK cell activity, Karnofsky scores of quality of life, weight and adverse reactions were compared. **Results** The clinical curative effect of the observation group was significantly better than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the immune function indexes, Karnofsky scores or weight between the two groups before treatment ($P>0.05$). $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK cells in the observation group were significantly increased, while $CD8^+$ was significantly decreased after treatment ($P<0.05$). $CD8^+$ in the control group was significantly increased after treatment, while the other indicators were decreased ($P<0.05$). There were statistically significant differences between groups in above indicators ($P<0.05$). The Karnofsky scores, the incidence of chemotherapy adverse reactions and weight of the observation group were significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Lentinan combined with chemotherapy for gastrointestinal tumors in middle and advanced stages can significantly improve the immune function and quality of life, reduce weight decrease, and alleviate chemotherapy-related adverse reactions.

KEY WORDS: lentinan; chemotherapy; middle and advanced stages; gastrointestinal tumor; immune function

据研究^[1]报道,近年来中国胃肠道肿瘤发病率和病死率不断增加。由于手术对机体造成的应激反应较大以及术后易复发等因素,化疗是中晚期胃肠道肿瘤患者的主要治疗方式,但化疗易引起一系列不良反应^[2]。有研究^[3]表明,肿瘤患者的免疫功能受到抑制,因而调节患者的免疫功能状态对肿瘤治疗有重要作用。香菇多糖是一种真菌多糖,研究^[4]表明其在抗肿瘤的同时还具有增强免疫力作用,因而日益受到临床重视。本研究为进一步探讨其对中晚期胃肠道肿瘤的疗效,对本院收治的中晚期胃肠道肿瘤患者采用香菇多糖联合化疗治疗,观察其近期疗效,旨在为临床治疗提供参考,具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月—2018 年 3 月收治的胃肠道肿瘤患者 60 例,按随机区组设计分为观察组($n=30$)和对照组($n=30$)。观察组男 16 例,女 14 例;年龄 52~71 岁,平均(64.33 ± 5.12)岁;肿瘤部位:胃癌 11 例,食管癌 6 例,结肠癌 7 例,直肠癌 6 例;肿瘤淋巴结转移(TNM)分期:Ⅲa 期 7 例,Ⅲb 期 18 例,Ⅳ期 5 例;Karnofsky 评分 68~89 分,平均(82.24 ± 7.28)分。对照组男 18 例,女 12 例;年龄 54~73 岁,平均(65.04 ± 4.97)岁;肿瘤部位:胃癌 12 例,食管癌 6 例,结肠癌 8 例,直肠癌 4 例。TNM 分期:Ⅲa 期 6 例,Ⅲ期 18 例,Ⅳ期 6 例;Karnofsky 评分 66~90 分,平均(82.56 ± 7.12)分。2 组患者基本资料及病情比较差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。纳入标准:① 均经病理证实为Ⅲa 期、Ⅲb、Ⅳ期胃肠道肿瘤;② Karnofsky 评分 60 分以上;③ 有可测量病灶;④ 半年内未服用免疫抑制剂;⑤ 均符合化疗适应证;⑥ 均同意参与本研究且签署知情同意书。排除标准:① 血常规及心、肝、肾功能严重异常;② 自身免疫性疾病;③ 造血系统疾病;④ 妊娠或哺乳期妇女;⑤ 精神病患者;⑥ 治疗依从性差。

1.2 方法

对照组采用奥沙利铂方案给予化疗治疗,第 1 天给予奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:08100412) 130 mg/m^2 静脉滴注 2 h,第 1~5 天给予亚叶酸钙(哈尔滨三联药业股份有限公司,国药准字 H20034072) 200 mg/m^2 避光静脉滴注 2 h,以及氟尿嘧啶(海南长安国际制药有限

公司,国药准字 H20050980) 500 mg/m^2 静脉滴注 6 h,3 周为 1 个疗程。化疗前半小时给予盐酸格拉司琼注射液(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字 H20043610) 3 mg 静脉滴注止吐,当患者出现Ⅲ度恶心、呕吐时,肌注盐酸甲氧氯普胺注射液(江苏朗欧药业有限公司,国药准字 H32026442) 20 mg。

观察组在对照组基础上于化疗前 3 d 开始静脉滴注香菇多糖 1 mg 加生理盐水 100 mL 静脉滴注,每周 3 次,3 周为 1 个疗程。化疗方案及疗程同对照组。

1.3 观察指标

统计 2 组患者治疗 2 个疗程后的疗效、免疫功能、生活质量、体质量变化情况以及治疗期间的不良反应。分别于化疗前及化疗 2 个疗程结束后评价疗效,采用实体瘤疗效评价标准(2000)^[5]进行评定。完全缓解(CR):肿块完全消失,持续至少 1 个月以上;部分缓解(PR):肿块缩小超过 50%,持续至少 1 个月以上;疾病稳定(SD):肿块缩小 $< 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$;疾病进展(PD):1 个或多个病变增大 $\geq 25\%$ 或出现新病变。客观缓解率(RR) = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$ (至少相隔 4 周确认的 CR 和 PR)。疾病控制率(DCR) = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数} \times 100\%$ (初次用药至少 6 周后记录到的 SD)。免疫功能测定:采用流式细胞仪(美国 B-D 公司)的免疫法检测。分别于化疗前及化疗第 2 个疗程结束后空腹采集静脉血,检测 T 细胞亚群(CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$)含量及 NK 细胞活性。生活质量评价:采用 Karnofsky 体力状况评分进行评估,分数越高表示体力状况越好,生活质量越高。记录 2 组患者化疗前后体质量变化。记录化疗期间不良反应:观察化疗前后症状及体征,如消化道反应、神经毒性等。化疗前及化疗 2 疗程后检测血常规、心电图、肝肾功能等指标。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件包完成数据处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用 [$n(\%)$]表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组近期疗效比较

2 组患者均全部完成 2 个疗程化疗,观察组 DCR 显著高于对照组,差异有统计学意义($P <$

0.05), RR 虽高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组近期疗效比较[n(%)]

组别	CR + PR	SD	PD	RR	DCR
观察组(n=30)	15(50.00)	11(36.67)	4(13.33)	15(50.00)	26(86.67)*
对照组(n=30)	10(33.33)	9(30.00)	11(36.67)	10(33.33)	19(63.33)

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; RR: 客观缓解率; DCR: 疾病控制率。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者治疗前后免疫功能指标变化比较

治疗前, 2 组患者免疫功能指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞较治疗前显著上升, CD8⁺ 较治疗前显著降低($P < 0.05$), 对照组

CD3⁺ 下降, CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞较治疗前显著均下降, CD8⁺ 较治疗前显著升高($P < 0.05$); 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后免疫功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺	47.21 ± 4.36	58.33 ± 5.42*#	47.15 ± 4.28	46.83 ± 4.12
CD4 ⁺	31.42 ± 2.93	35.23 ± 3.17*#	31.29 ± 3.08	28.45 ± 3.26*
CD8 ⁺	28.52 ± 2.31	24.29 ± 2.16*#	27.46 ± 2.68	29.33 ± 1.83*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.48 ± 0.07	1.87 ± 0.13*#	1.57 ± 0.13	1.49 ± 0.11*
NK 细胞	27.49 ± 2.48	38.62 ± 3.49*#	27.63 ± 2.82	25.31 ± 2.58*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 2 组治疗前后 Karnofsky 评分及体质量变化比较

治疗前, 2 组患者 Karnofsky 评分及体质量比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组

Karnofsky 评分及体质量均下降, 但观察组与治疗前比较无显著差异($P > 0.05$); 2 组 Karnofsky 评分及体质量比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组治疗前后 Karnofsky 评分及体质量变化比较($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Karnofsky 评分/分	82.24 ± 7.28	80.39 ± 6.12#	82.56 ± 7.12	67.16 ± 9.11*
体质量/kg	57.29 ± 2.85	56.33 ± 7.04#	57.64 ± 4.13	53.07 ± 8.01*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 2 组不良反应比较

观察组白细胞下降、血小板下降、消化道反应、谷丙转氨酶升高及周围神经毒性的发生率显著较对照组低($P < 0.05$); 2 组肌酐、尿素氮升高的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组不良反应比较[n(%)]

不良反应	观察组(n=30)	对照组(n=30)
白细胞减少	15(50.00)*	25(83.33)
血小板减少	4(13.33)*	12(40.00)
恶心、呕吐	18(60.00)*	25(83.33)
腹泻	2(6.67)*	9(30.00)
谷丙转氨酶升高	4(13.33)*	12(40.00)
肌酐升高	1(3.33)	4(13.33)
尿素氮升高	1(3.33)	1(3.33)
周围神经毒性	4(13.33)*	11(36.67)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

胃肠道肿瘤是中国常见的肿瘤, 其发病率和病死率逐年升高。临床对中晚期胃肠道肿瘤的治疗原则是延长生存期, 改善患者的生活质量, 联合化疗是其主要治疗方式, 但化疗存在一系列副作用导致很多患者不能耐受^[6]。研究^[7]表明, 机体免疫力低下与肿瘤形成有密切关系, 免疫功能在

肿瘤的发生、发展、消退中有重要作用, 因而在临床治疗中越来越受到重视。目前, 生物免疫治疗已成为手术、放化疗之外治疗肿瘤的重要手段^[8]。香菇多糖是香菇中提取的有效成分之一,

它是一种天然生物免疫调节剂,能通过增强 T 细胞和巨噬细胞的功能达到增强免疫力、抗肿瘤的作用^[9]。本研究对中晚期胃肠道肿瘤患者采用香菇多糖联合化疗治疗,拟探讨其疗效。

本研究结果显示,观察组 DCR 显著高于对照组($P < 0.05$),表明香菇多糖联合化疗能提高中晚期胃肠道肿瘤的治疗疗效,与相关研究^[10]结果一致。香菇多糖作为一种生物免疫调节剂,其本身无直接细胞毒作用,而具有宿中介导的免疫增强作用。其具体作用机制是通过促进淋巴细胞增殖分化,提高 NK 细胞活性,并通过刺激机体的杀伤性 T 细胞,活化巨噬细胞,激活机体依赖性巨噬细胞的细胞毒作用而间接杀伤肿瘤细胞,与化疗药物联合应用有一定的协同作用^[11]。本研究还显示,2 组治疗前生活质量评分及体质量比较无显著差异,治疗后观察组生活质量及体质量下降程度显著低于对照组,表明香菇多糖联合化疗对生活质量的改善优于单纯化疗,还能改善因化疗造成的体质量下降。与相关研究^[10]结果类似。

肿瘤的发生、发展与患者的免疫功能密切相关,CD3⁺细胞和 CD4⁺细胞分别是辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞的前体,而辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞及其比值平衡状态决定了机体细胞免疫水平,若 T 细胞总数或 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值发生异常时,即视为免疫紊乱。CD4⁺/CD8⁺比值增加,会抑制肿瘤增殖;反之,则利于肿瘤增殖^[12]。故检测患者外周血 T 细胞亚群是衡量机体免疫功能状态的有效指标。本研究发现,治疗前 2 组 T 细胞亚群各指标比较差异无统计学意义,而治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及 NK 细胞显著增加,且显著高于对照组,表明香菇多糖可纠正化疗对患者外周血 T 细胞数量、淋巴细胞活性造成的不利影响,还能促进淋巴细胞增殖和提高 NK 细胞活性,从而提高细胞免疫功能^[13]。本研究还显示,香菇多糖联合化疗在血象异常、胃肠道反应、肝功能异常等化疗不良反应的发生率显著低于对照组,可见香菇多糖在减轻化疗不良反应、预防化疗引起的白细胞下降有一定作用。

综上所述,香菇多糖联合化疗能增强机体免疫力,改善患者生活质量和减轻体质量下降,并减轻化疗副作用,近期疗效显著,但其远期疗效有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李剑萍,路萍,王冬冬,等.香菇多糖联合化疗治疗晚期消化道恶性肿瘤的临床疗效[J].中国药物经济学,2014,5(s1):151-152.
- [2] 张永红,张瑞娟,齐增平,等.香菇多糖联合化疗治疗晚期胃癌的观察[J].中国肿瘤外科杂志,2014,6(3):197-198.
- [3] 马云飞,孙旭,念家云,等.香菇多糖联合化疗治疗晚期胃癌的 Meta 分析[J].辽宁中医杂志,2016,8(11):2260-2265.
- [4] 张瑜,俞婕,向阳,等.香菇多糖联合化疗治疗中晚期老年 NSCLC 的临床疗效及安全性研究[J].肿瘤药学,2015(3):222-225.
- [5] Therasse P, 鄢践,曾益新.实体瘤疗效评定最新指南[J].国外医学:肿瘤学分册,2000,6(27):375-376.
- [6] 徐玉侠.香菇多糖对中晚期胃恶性肿瘤化疗增效减毒临床观察及安全性评价[J].中国药物经济学,2014,6(7):222-223.
- [7] 林百顺,戴勇.香菇多糖联合 FOLFOX4 化疗方案治疗对中晚期胃癌患者血清 VEGF、IL-10 和生活质量的影响[J].世界华人消化杂志,2015(33):5372-5376.
- [8] 王小红,余新民,沈祝苹,等.香菇多糖联合化疗对晚期结肠癌患者的临床疗效[J].中国医药导报,2014,5(17):65-69.
- [9] 万盟,朱余兵,邱润泽,等.香菇多糖对结肠癌化疗患者免疫功能及外周血中炎症因子水平的影响[J].中国医药导报,2017,14(12):159-163.
- [10] 乔蕾.香菇多糖辅助化疗对中晚期胃癌的临床效果[J].华南国防医学杂志,2014,3(5):504-505.
- [11] 李晓利,牛敏,张铭,等.香菇多糖注射液联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能和临床疗效的影响[J].陕西医学杂志,2015,7(12):1624-1626.
- [12] 崔洪霞,刘永利,蒋雪超,等.香菇多糖联合 FOLFOX4 化疗方案对中晚期胃癌患者免疫功能和生活质量的影响[J].中国医药,2015,10(7):996-1000.
- [13] 王纯,卢宏达,孔庆志.香菇多糖增强 XELOX 方案治疗晚期胃癌疗效研究[J].中国生化药物杂志,2014,34(1):95-96.