

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.021

· 短篇论著 ·

香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌

Lentinan combined with chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer

张海梅,徐建华*,任韶韶(青岛市肿瘤医院 肿瘤内科,山东 青岛 266042)

[摘要] 目的:观察香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗效果。方法:113例Ⅲ~Ⅳ期经病理学或细胞学证实的NSCLC的初治或复治晚期非小细胞肺癌患者随机分为A、B两组,A组(57例)采用香菇多糖加TP方案(多西他赛+顺铂)化疗,B组(56例)采用单纯TP方案化疗。对患者疗效、不良反应及T淋巴细胞亚群水平进行评价。结果:A、B两组的治疗有效率分别为43.85%和37.50%($P>0.05$);B组的Ⅱ~Ⅳ度白细胞减少及恶心呕吐反应发生率(分别为34和32例)明显高于A组(分别为20和17例)($P<0.05$)。A组T淋巴细胞中CD3、CD4、CD4/CD8及NK显著高于B组($P<0.05$)。结论:香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌与单纯化疗相比疗效相当,但不良反应轻、免疫功能明显改善。

[关键词] 香菇多糖;非小细胞肺癌;化疗

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)05-0523-03

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的70%~80%,其中三分之二的患者确诊时已属晚期,失去了手术机会,预后较差;不治疗者的中位生存期仅4~5个月,1年生存率仅10%左右。化疗是晚期非小细胞肺癌不可缺少的治疗手段之一^[1],但是由于药物的毒性作用,不可避免地损伤机体的免疫功能。香菇多糖(lentinan, LNT)是从香菇中提取纯化的甘露糖苷肽,具有增强免疫功能、抑制肿瘤生长等作用^[2,3]。本研究以香菇多糖联合TP化疗方案(多西他赛+顺铂;TXT+DDP)治疗NSCLC,观察和评价香菇多糖辅助化疗治疗NSCLC的效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

入组113例患者均为2007年4~2009年4月青岛市肿瘤医院肿瘤内科经病理学或细胞学证实均为无手术条件的晚期NSCLC的初治或复治患者;男68例,女45例,年龄42~76(中位58.5)岁。按1997年新的国际TNM分期:ⅢA期12例,ⅢB期53例,Ⅳ期48例;有可测量的或可评估的肿瘤病灶;Karnofsky评分 ≥ 70 分,预计生存期在3个月以上;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个月内未接受其他抗肿瘤治疗;对香菇多糖不过敏者。采用随机交叉试验设计,将患者随机分为A、B两组;A组57例,采用香菇多糖联合化疗,B组56例,单纯采用化疗。患者均签署知情同意书,并经医院伦理委员会审查并批准。

1.2 试验用药物

香菇多糖(商品名易能,1 mg/瓶,南京易亨制药有

限公司生产),多西他赛(商品名艾素,20 mg/瓶,江苏恒瑞医药股份有限公司生产),顺铂(1 mg/ml,南京制药厂有限公司生产)。

1.3 治疗方法

A组:多西他赛60 mg/m²,静滴第1、8天;顺铂25 mg/m²,静滴第1~3 d,每3~4周为1疗程;同时给予香菇多糖2 mg加入250 ml生理盐水中静滴,每周1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。两组均于每日化疗前给予止呕、水化利尿等治疗。化疗2个疗程以上作疗效评价。

1.4 疗效评价及不良反应

按照WHO抗肿瘤疗效进行疗效评价,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。不良反应评定按照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准分为0~Ⅳ度。

1.5 免疫指标测定

流式细胞术检测治疗前、后T细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、NK)。

1.6 统计学方法

采用SPSS10.0软件进行统计学处理。组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较

A组获CR 3例,PR 22例,SD 24例,PD 8例,有效

[作者简介] 张海梅(1974-),女,青岛市人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤的免疫治疗研究。E-mail: 2004zhanghaimei@163.com

*通信作者(Corresponding author)。E-mail: xu_huajian@163.com

率为 43.85%。B 组获 CR 2 例, 获 PR 19 例, SD 26 例, PD 9 例, 有效率为 37.50%。两组治疗有效率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.473, P = 0.491$)。

2.2 患者生活质量评价

生活质量变化采用 Karnofsky 评分评定。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。A 和 B 两组 Karnofsky 评分上升的比例分别为 54.4% (31/57) 和 23.2% (13/56) ($\chi^2 = 11.54, P = 0.001$); 评定为下降的比例分别为 17.5% (10/57) 和 46.4% (26/56) ($\chi^2 = 10.86, P = 0.001$), 评定为稳定的比例分别为 28.1% (16/57) 和 30.1% (17/56) ($\chi^2 = 0.071, P = 0.789$)。

2.3 患者 T 淋巴细胞亚群的变化

两组治疗前免疫细胞标志无差异, 治疗组治疗后 CD3、CD4、NK 与 CD4/CD8 比值较治疗前明显增加 ($P < 0.05$), 与对照组治疗后比较差异更为显著 ($P < 0.01$); 对照组治疗后 CD3、CD4、NK 与 CD4/CD8 比值较治疗前降低 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.4 不良反应

两组均无致命性不良反应, 但 B 组恶心、呕吐较 A 组严重 ($\chi^2 = 8.584, P = 0.003$), 骨髓抑制(白细胞减少)亦较 A 组明显 ($\chi^2 = 7.435, P = 0.006$)。给予 5-HT3 受体拮抗剂及甲氧氯普胺止吐, 骨髓抑制达 III 度者给予皮下注射重组粒细胞集落刺激因子。两组其余不良反应无明显差异 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 1 香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌后患者免疫细胞亚群的变化

组别	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8	NK
A 组(57 例) 治疗前	56.89 ± 8.30	31.78 ± 5.9	24.11 ± 5.23	1.32	19.27 ± 7.80
治疗后	62.2 ± 10.48* $\Delta\Delta$	35.87 ± 3.45* $\Delta\Delta$	21.82 ± 1.98	1.64* $\Delta\Delta$	23.40 ± 7.63* $\Delta\Delta$
B 组(56 例) 治疗前	55.29 ± 6.93	32.7 ± 10.98	25.23 ± 4.89	1.30	21.2 ± 12.61
治疗后	43.75 ± 3.32*	29.56 ± 9.18	28.2 ± 4.52	1.05*	14.71 ± 7.88*

* $P < 0.05$ 与本组治疗前比较; $\Delta\Delta P < 0.01$ 与 B 组治疗后比较

表 2 香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者的不良反应

不良反应	香菇多糖联合化疗组(57 例)						单纯化疗组(56 例)					
	0	I	II	III	IV	II-IV(%)	0	I	II	III	IV	II-IV(%)
白细胞下降	15	22	13	7	0	20(35.1)*	8	14	20	12	2	34(60.7)
血小板下降	37	16	3	1	0	4(7.0)	35	13	6	2	0	8(14.3)
贫血	29	13	12	3	0	15(26.3)	19	20	12	4	1	17(30.4)
恶心、呕吐	22	18	9	6	2	17(29.8)*	12	12	13	11	8	32(57.1)

* $P < 0.05$ 与单纯化疗组比较

3 讨论

肺癌为临床常见的恶性肿瘤, 大多数 NSCLC 患者就诊时已发展至晚期(III 期或 IV 期)。治愈率低, 病死率高, 严重威胁着人类的健康, NSCLC 主要采用以化疗为主的综合治疗^[1]。多西他赛是治疗非小细胞肺癌最有效的药物之一, 对晚期非小细胞肺癌一线和二线化疗均有效^[4]; 多西他赛与铂类联用有协同和叠加作用, 多西他赛联合顺铂已作为状态评分较好患者的标准一线治疗方案^[5]。但是以顺铂为基础的化疗方案不良反应较大, 降低了患者的生活质量, 或因不能耐受而中断化疗, 降低了疗效。因此, 减轻化疗对患者机体的影

响, 维护和提高患者的生存质量日益引起关注。

生物治疗现已被公认为除手术、放疗、化疗外的第四种治疗手段。香菇多糖为生物反应调节剂, 是从香菇子实体中提取获得的均一组分的多糖, 其主要成分为甘露糖苷肽。研究证实^[2-3], 香菇多糖无直接细胞毒作用, 是 T 淋巴细胞的特异性免疫佐剂, 能增强机体对抗原刺激的免疫反应, 通过刺激免疫细胞成熟分化和增殖, 达到恢复和提高宿主细胞对淋巴因子、激素和其他生理活性因子的反应性; 并通过刺激机体的杀伤性 T 细胞, 活化巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)和机体依赖性巨噬细胞的细胞毒作用而间接杀伤肿瘤细胞, 从而提高机体免疫功能, 具有宿主介导性抗肿瘤、

抗病毒作用。香菇多糖还可以加强 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌,从而提高 NK 细胞活性,增强抗肿瘤能力。

本研究采用 TP 方案治疗了 113 例晚期非小细胞肺癌患者,57 例合并应用香菇多糖的有效率达 43.85%,对照组 56 例单独 TP 方案化疗的有效率为 37.5%,治疗组结果与国内报道基本相似^[6],治疗组有效率略高于对照组,但无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前免疫细胞标志无差异,治疗组治疗后 CD3、CD4、NK 与 CD4/CD8 比值较治疗前明显增加($P < 0.05$),与对照组治疗后比较差异更为显著($P < 0.01$);对照组治疗后 CD3、CD4、NK 与 CD4/CD8 比值较治疗前降低($P < 0.05$)。说明香菇多糖可以改善患者机体的细胞免疫功能,从而增强化疗的效果,与文献报道一致^[7-8]。治疗组不良反应亦较轻,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,与国内研究^[9]相似。

香菇多糖通过提高机体免疫功能增强化疗疗效,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,其是否可以延长生存期还有待于进一步随访。

[参 考 文 献]

[1] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer

[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(1): 92-98.

[2] Markova N, Kussovski V, Drandarski I, *et al.* Protective activity of lentinan in experimental tuberculosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(10-11): 1557-1562.

[3] Wu D, Pae M, Ren Z, *et al.* Dietary supplementation with white button mushroom enhances natural killer cell activity in C57BL/6 mice [J]. *Nutr*, 2007, 137(6): 1472-1427.

[4] Belani CP. Optimizing chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: focus on docetaxel [J]. *Lung Cancer*, 2005, 50(2): 3-8.

[5] Chu Q, Vincent M, Logan D, *et al.* Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline [J]. *Lung Cancer*, 2005, 50(3): 355-374.

[6] 王文武,戴西湖,欧阳学农. 香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(1): 78-81.

[7] Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 60(3): 258-274.

[8] Kimura Y, Iijima S, Kato T, *et al.* TS-1 and lentinan combination immunochemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer: a preliminary report [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2003, 30(11): 1791-1793.

[9] 陆红,黄国福,张京. 香菇多糖注射液联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. *山东医药*, 2007, 19(2): 134-135.

[收稿日期] 2009-06-28

[修回日期] 2009-09-15

[本文编辑] 韩丹

· 简 讯 ·

第十一届全国肿瘤生物治疗学术会议征文通知

“中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会”和“中国抗癌协会生物治疗专业委员会”联合主办、哈尔滨医科大学肿瘤医院和肿瘤研究所承办、《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部协办的“第十一届全国肿瘤生物治疗学术会议”定于 2009 年 12 月 26~29 日在黑龙江省哈尔滨市召开。诚邀国内各位专家与同行踊跃投稿参加会议交流。会议还邀请了多位著名的专家介绍本领域基础及临床研究的新进展。曹雪涛院士:肿瘤生物治疗研究进展;万涛教授:细胞过继免疫治疗研究进展;田志刚教授:天然免疫研究进展;郑利民教授:巨噬细胞在不同肿瘤微环境中的独特功能;刘斌磊博士:溶瘤病毒研究进展等。

征文主题:1. 肿瘤生物治疗的新理论与新策略;2. 肿瘤生物治疗和诊断的新技术;3. 肿瘤生物治疗的临床应用与评价;4. 细胞治疗(包括造血干细胞和骨髓移植);5. 新型肿瘤相关抗原的研究;6. 细胞因子治疗;7. 抗体治疗;8. 疫苗治疗;9. 基因治疗;10. 生物反应调节剂(包括中药)治疗;11. 与生物治疗相关的综合治疗;12. 肿瘤干细胞;13. 肿瘤微环境和逃逸机制研究等。

征文要求:凡未在国内外公开学术刊物发表过的研究论文和相关领域国内外研究进展的综述文章均可向会议投稿,请以 Word 文档的电子邮件发至本次大会的专设电子邮箱。稿件为 800~1000 字的中文摘要,如希望大会报告请附上全文。摘要包括研究目的、方法、结果、结论。标注 3~5 个关键词。请注明作者的单位,作者和通讯作者的联系地址、电话(固定电话和手机)及电子邮箱。

来稿经专家评审后选择优秀论文作大会发言。所接受的论文摘要将编入会议论文集。

征文截稿日期:2009 年 10 月 15 日。

收稿电子邮箱:biotherapy11@163.com;联系人:张叔人,马文波;联系电话:010-67764138,010-87788416

联系地址:中国医学科学院肿瘤医院免疫室,北京市朝阳区潘家园南里 17 号;邮政编码:100021。

中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会
中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会