

香菇多糖辅助 FOLFOX4 化疗在晚期胃癌患者中的应用

贾琪, 张巍巍, 刘其伟

(南阳市第一人民医院肿瘤二科, 南阳 473000)

摘要 **目的** 观察香菇多糖辅助奥沙利铂联合氟尿嘧啶(FOLFOX4)化疗对晚期胃癌近期效果及预后情况的影响。**方法** 选取 100 例晚期胃癌患者作为研究对象,按照随机数字表法分为两组,每组 50 例。两组患者均实施 FOLFOX4 化疗,仅联合组采用香菇多糖辅助治疗,两组治疗后均开展为期 1 年的随访,比较两组患者的近期治疗效果及短期预后情况。**结果** 在不同治疗方案下,联合组血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-10(IL-10)的水平均低于化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组 T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 的水平均高于化疗组($P<0.05$);癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 242(CA242)的水平均低于化疗组($P<0.05$);联合组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)均高于化疗组($P<0.05$);随访结束时,联合组的中位无进展生存期(PFS)、中位总生存期(OS)均长于化疗组($P<0.05$)。**结论** 香菇多糖辅助 FOLFOX4 化疗能增强晚期胃癌患者的近期疗效,对改善患者短期预后也有积极意义。

关键词: 晚期胃癌;香菇多糖;FOLFOX4 化疗;近期疗效;短期预后

中图分类号:R735

文献标志码: A

文章编号:1008-2409(2024)03-0093-06

Application of lentinan assisted FOLFOX4 chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer patients

JIA Qi, ZHANG Weiwei, LIU Qiwei

(Department of Tumor II, the First People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China)

Abstract **Objective** To observe the effect of lentinan assisted FOLFOX4 chemotherapy on the short-term efficacy and long-term prognosis of advanced gastric cancer. **Methods** 100 patients with advanced gastric cancer were selected as the research subjects, and randomly divided into two groups using a random number table method, with 50 cases in each group. Both groups of patients were received FOLFOX4 chemotherapy, while the combination group were received adjuvant treatment with lentinan. After treatment, both groups were followed up for 1 year to compare their short-term efficacy and prognosis.

基金项目:河南省科技攻关项目(20210231069)。

第一作者:贾琪,本科,护师,研究方向为胃癌,jiaqikeai45@163.com。

Results Under different treatment regimens, the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-10 (IL-10) in the combination group were lower than those in the chemotherapy group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$); the subsets of T lymphocytes $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were all higher than those in the chemotherapy group ($P<0.05$); the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), and carbohydrate antigen 242 (CA242) were all lower than those in the chemotherapy group ($P<0.05$); the objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were higher than those in the chemotherapy group ($P<0.05$); as of the end of follow-up, the median progression free survival (PFS) and median overall survival (OS) in the combination group were higher than those in the chemotherapy group ($P<0.05$). **Conclusion** Lentinan assisted FOLFOX4 chemotherapy enhances the short-term efficacy of advanced gastric cancer patients and has positive implications for improving their short-term prognosis.

Keywords: advanced gastric cancer; lentinan; FOLFOX4 chemotherapy; recent therapeutic effects; short term prognosis

胃癌为一种起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 在我国的患病率及死亡率远超世界水平。目前认为, 胃癌发病与个人遗传、地域、饮食习惯及幽门螺旋杆菌感染等密切相关^[1-2]。手术为目前治疗早期胃癌的首选方法, 相关研究^[3]表明, 经根治性手术治疗后, 早期胃癌患者5年内存活率可超过90%。但此病隐匿, 多数患者就诊时病情已进展中期, 甚至晚期, 即便接受根治术治疗, 其术后5年内存活率仍不足20%^[3]。美国国立综合癌症网络指南^[4]指出, 含奥沙利铂的FOLFOX4为晚期胃癌一线治疗的2A类推荐方案, 此化疗方案能一定程度上延长患者生存周期, 但化疗药物可能破坏患者免疫系统, 并诱发多种化疗不良反应, 如何在确保患者获得满意治疗效果同时, 提升其生存质量是目前临床研究的重要课题^[5]。香菇多糖是一种可激活淋巴细胞功能的免疫多糖, 可通过增强T细胞杀伤能力而达到化疗增敏效果, 对改善肿瘤患者免疫功能, 增加临床获益均有重要意义^[6]。本研究旨在观察香菇多糖辅助FOLFOX4化疗对晚期胃癌近期疗效及预后情况的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市第一人民医院2021年2月至2022年9月收治的100例晚期胃癌患者作为研究对象。

采用随机数字表法将患者分为化疗组和联合组, 每组50例。化疗组男30例, 女20例; 年龄45~65岁, 平均 (55.3 ± 5.2) 岁; 胃癌病程2~5年, 平均 (3.5 ± 0.5) 年; 入院时卡氏评分(KPS)为70~80分, 平均 (75.4 ± 5.3) 分; 体力状态评分(ZPS)为1~2分, 平均 (1.6 ± 0.4) 分。联合组男27例, 女23例; 年龄47~63岁, 平均 (56.1 ± 5.2) 岁; 胃癌病程3~4年, 平均 (3.6 ± 0.4) 年; 入院时KPS评分为72~78分, 平均 (75.4 ± 5.4) 分; ZPS评分为1~2分, 平均 (1.6 ± 0.2) 分。两组一般资料无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性。本研究已获得南阳市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(NS02738-21)。

纳入标准: ①诊断为胃癌^[7]; ②经评估确认为晚期胃癌; ③KPS^[8] ≥ 70 分且ZPS^[9] < 3 分, 预计生存周期 > 1 年; ④充分了解此次研究的主要目的及具体研究内容, 并自愿参与研究。

排除标准: ①早期胃癌; ②合并精神疾病或认知障碍性疾病; ③伴有其他类型恶性肿瘤。

1.2 方法

两组患者均实施FOLFOX4化疗, 化疗第1天, 以 85 mg/m^2 的剂量取注射用奥沙利铂(苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20000337)经静脉滴注; 第1天、第2天以 200 mg/m^2 的剂量取亚叶酸钙注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20020177)经静脉滴注; 第1天、第2天以 400 mg/m^2 剂量取5-氟

尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字:H12020959)经静脉快速推注,而后按 600 mg/m²剂量经静脉滴注,连续滴注 22 h。上述治疗每周 1 次,连续治疗 2 周为 1 个周期,连续治疗 6 个周期,总治疗时间为 3 个月。联合组在此基础上采用香菇多糖辅助治疗,取 1 mg 本品加入至 250 mL 0.9%氯化钠注射液中经静脉滴注,每周用药 2 次,连续治疗 12 周,总治疗时间为 3 个月。两组治疗结束后均开展为期 1 年的随访。

1.3 观察指标

(1)比较两组患者的近期疗效。①以 2 mL 抗凝、离心后的外周静脉血清为检测样本,经酶免法检测两组 VEGF、IL-10 等炎症因子变化情况,检测设备为 SAF-680T 酶标仪(购自上海巴玖实业有限公司),治疗后,上述指标水平越低越好。②采用 LongCyte 流式细胞仪(购自北京层浪生物科技有限公司),采用流式细胞术检测两组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平,检测样本同上,治疗后,上述指标水平越高越好。③检测两组 CEA、CA199、CA242 等肿瘤标志物变化情况,检测样本、方法及设备同炎症因子检测,治疗后上述指标水平越低越好。④参考肿瘤疗效评估标准^[10]评估两组患者的近期

疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、疾病进展(PD)。若治疗后直径和较靶病灶基线水平减小>30%时为 CR,减小 20%~30%为 PR,减小不足 20%但未继续生长为 SD,治疗期间靶病灶再次生长为 PD。ORR 包括 CR、PR,DCR 包括 CR、PR、SD。(2)比较两组患者的短期预后。随访期间,记录两组患者的 PFS、OS,自患者接受治疗开始至因疾病进展后导致死亡的时间为 PFS;自患者接受治疗开始至因任何因素导致死亡的时间剂量为 OS^[11]。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 软件处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以样本量 *n*、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症因子

治疗前,两组炎症因子无统计学差异(*P*>0.05);治疗后,联合组 VEGF、IL-10 的水平均低于化疗组(*P*<0.05),结果如表 1 所示。

表 1 两组炎症因子比较

组别	<i>n</i> /例	VEGF/(ng/L)		IL-10/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	455.36±50.25	305.33±30.29 [*]	95.44±10.29	57.44±10.31 [*]
化疗组	50	456.23±50.33	328.45±30.14 [*]	95.38±10.31	62.25±10.37 [*]
<i>t</i>		0.087	3.826	0.029	2.326
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

2.2 免疫功能

治疗前,两组免疫功能无统计学差异(*P*>0.05);

治疗后,联合组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平均高于化疗组(*P*<0.05),结果如表 2 所示。

表 2 两组免疫功能比较

组别	n/例	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	45.23±10.33	66.24±10.35 *	50.25±10.36	71.15±10.23 *	0.66±0.12	1.82±0.41 *
化疗组	50	45.11±10.45	61.18±10.23 *	50.31±10.24	66.42±10.31 *	0.65±0.14	1.29±0.76 *
<i>t</i>		0.058	2.459	0.029	2.303	0.384	4.340
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

2.3 血清肿瘤标志物 0.05);治疗后,联合组 CEA、CA199、CA242 的水平
治疗前,两组肿瘤标志物无统计学差异 (*P*> 均低于化疗组(*P*<0.05),结果如表 3 所示。

表 3 两组血清肿瘤标志物比较

组别	n/例	CEA/(ng/mL)		CA199/(U/mL)		CA242/(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	50.31±10.29	8.44±1.26 *	88.46±10.37	40.31±10.52 *	65.22±10.33	21.35±5.23 *
化疗组	50	50.44±10.12	10.36±2.31 *	88.28±10.41	45.44±10.38 *	65.29±10.45	24.49±5.31 *
<i>t</i>		0.064	5.160	0.087	2.455	0.034	2.979
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

2.4 ORR 与 DCR 结果如表 4 所示。
联合组的 ORR、DCR 均高于化疗组 (*P*<0.05),

表 4 两组 ORR 与 DCR 比较

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
联合组	50	28	14	3	5	84.00	90.00
化疗组	50	20	12	4	14	64.00	72.00
χ^2						2.280	2.294
<i>P</i>						<0.05	<0.05

2.5 短期生存情况

随访结束时,联合组的中位 PFS、中位 OS 均多于化疗组(*P*<0.05),结果如表 5 所示。

表 5 两组短期生存情况比较

组别	n/例	中位 PFS/月	中位 OS/月
联合组	50	9.4±1.3	11.2±2.4
化疗组	50	8.4±1.8	9.4±1.8
<i>t</i>		3.169	4.172
<i>P</i>		<0.05	<0.05

3 讨论

胃癌为一种发病率、死亡率均较高的消化道恶性肿瘤,临床认为幽门螺旋杆菌感染、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生及异型增生病变均为其发病的基本原因,而个人家族遗传或不良饮食习惯为诱发因素。手术为治疗早期胃癌的首选方法,绝大部分患者经根治性手术治疗后可获得良好预后。此病起病隐匿,多数患者就诊时已错失最佳手术时间^[12]。化疗为现阶段治疗晚期胃癌的重要手段,对抑制病情恶化、提升患者生存质量均有积极作用^[13]。包括奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶在内的 FOLFOX4 为晚期胃癌的一线化疗方案。奥沙利铂为一种铂类衍生物,可通过破坏肿瘤细胞 DNA 并抑制自我修复能力而促使细胞凋亡;亚叶酸钙的抗肿瘤机制在于抑制肿瘤细胞 DNA 的合成,此药通常与 5-氟尿嘧啶联合应用,二者相结合能共同发挥较强抗肿瘤效果;5-氟尿嘧啶为一种可影响肿瘤细胞分裂、增殖的抗代谢类化疗药,且研究^[14-15]表明,5-氟尿嘧啶可与铂类药物协同产生更强的抗肿瘤活性。FOLFOX4 治疗晚期胃癌的效果已得到相关研究证实,但不同患者对于此化疗方案的耐受性有一定差异,且考虑到胃癌患者自身存在免疫抑制状态,单纯实施 FOLFOX4 化疗的效果不是很理想。

香菇多糖提取自天然菌类,是一种可改善机体免疫功能的淋巴细胞激活药,目前此药已被广泛用于各类恶性肿瘤的临床治疗。本研究结果显示,联合组治疗后 VEGF、IL-10 的水平均低于化疗组。目前认为胃癌的发生及进展与新生血管生成及机体免疫功能下降等因素密切相关,VEGF 为反映肿瘤新生血管活性的重要细胞因子,其表达水平与胃癌患者病情恶性程度呈正相关^[16]。IL-10 为一种免疫抑制因子,在多种恶性肿瘤细胞中均有表达,IL-10 可通过增强 NK 细胞杀伤力并抑制 T 细胞增殖而对免疫系统产生负调节作用,高表达 IL-10 可促进肿瘤进展^[17]。香菇多糖是一种免疫多糖,可通过激活淋巴细胞、提高淋巴细胞增殖与分化水平而解除胃癌患者的免疫抑制状态,能通过激活宿主防御机制而达到辅助抗炎效果^[18]。故本研究中,联合组治疗后,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺等的水平均较化疗组更高。

本研究中,联合组治疗后的各肿瘤标志物水平均较化疗组低,提示香菇多糖还具有一定抗肿瘤效果。相关研究^[19]表明,香菇多糖进入体内后即可诱导大量免疫细胞因子产生,在高免疫活性细胞因子作用下能进一步杀伤肿瘤细胞,且可通过活化巨噬细胞并诱导抗体依赖性细胞产生细胞毒而达到抗肿瘤目的,还可促使肿瘤部位血管扩张、出血,最终导致肿瘤组织发生出血性坏死和完全退化。且本研究中联合组治疗后的 ORR、DCR 均高于化疗组,对应的中位 PFS、中位 OS 也多于化疗组,提示将此药辅助胃癌一线化疗还可增加患者临床获益,对改善患者短期预后也有积极作用。

4 结论

香菇多糖辅助 FOLFOX4 化疗可改善晚期胃癌的近期疗效及短期预后情况。但受随访时间限制,此次研究未能对患者远期生存情况进行深入分析。未来临床可基于此次研究成果,通过开展长期随访进一步探讨香菇多糖对晚期胃癌远期生存率及生存质量的影响。

参考文献

- [1] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):4012.
- [2] 王如意,范震.早期胃癌病因及内镜诊断的研究进展[J]. *浙江医学*, 2023, 45(19):2113-2118.
- [3] 林鹏航,林春霖,王琴,等.胃癌 D2 根治术后短期并发症对患者远期生存率的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(6):625-630.
- [4] 蒋祈,张鹏,陶凯雄.美国国立综合癌症网络临床实践指南:胃癌(2022.V2)更新解读[J]. *临床外科杂志*, 2023, 31(1):21-23.
- [5] 郭洪波,范招银,朱珠,等.奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的近期疗效及预后[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(35):80-82.
- [6] NARAYANAN S, DE MORES A R, COHEN L, et al. Medicinal mushroom supplements in cancer: a systematic review of clinical studies[J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(6):

- 569-587.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J].中华医学杂志,2022,102(16):1169-1189.
- [8] BARBETTA C, ALLGAR V, MADDOCKS M, et al. Australia-modified karnofsky performance scale and physical activity in COPD and lung cancer: an exploratory pooled data analysis[J]. BMJ Support Palliat Care, 2022, 12(e6): e759-e762.
- [9] 钱金平,吉冬丽.老年胃癌伴腹膜转移患者预后不良的危险因素及模型建立[J].老年医学与保健,2022,28(3): 479-483,492.
- [10] SJOQUIST K M, MARTIN A, PAVLAKIS N, et al. Value of central review of RECIST v1.1 outcomes in the AGITG INTEGRATE randomised phase 2 international trial for advanced oesophago-gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(8): 4959-4965.
- [11] ZHANG Y, HAN C, LI J, et al. Efficacy and safety for apatinib treatment in advanced gastric cancer: a real world study[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13208.
- [12] 孙婷,柯希权,王启之.幽门螺杆菌感染相关异时性胃癌的研究进展[J].国际消化病杂志,2022,42(3): 159-162.
- [13] 梅刚.胃癌患者腹腔镜辅助全胃切除手术治疗的有效性以及对患者预后的影响[J].实用癌症杂志,2021,36(2): 316-318.
- [14] 武四化,刘胜海,刘澎涛,等.S-1单药和卡培他滨联合奥沙利铂两种化疗方案对Ⅱ期胃癌术后患者的有效性和安全性分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(2): 180-183.
- [15] 赵淑霞,肖琼.XELOX与FOLFOX4新辅助化疗方案对进展期胃癌根治术疗效的对比研究[J].河南外科学杂志,2022,28(5): 39-41.
- [16] PARK J H, SEO J H, JEON H Y, et al. Lentivirus-mediated VEGF knockdown suppresses gastric cancer cell proliferation and tumor growth *in vitro* and *in vivo*[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 1331-1341.
- [17] 傅鹭华,刘毅杰,张文荣.Hp感染和IL-10及CHL1基因多态性与胃癌的关联[J].中华医院感染学杂志,2023,33(4): 532-536.
- [18] 马传贵,张志秀,王寿江,等.香菇多糖提取和生物活性研究进展[J].微量元素与健康研究,2023,40(6): 69-72.
- [19] 张玉,张琪琳,王静林,等.香菇多糖构效关系、抗肿瘤作用机制及药代动力学研究进展[J].中国医院药学杂志,2023,43(7): 804-812.
- [收稿日期:2024-02-27]
- [责任编辑:郭海婷 英文编辑:李佳睿]