

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

林百顺, 戴勇

■背景资料

目前, 胃癌作为常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 患者初诊时多已发展至晚期并失去最佳的根治手术时机, 但可通过积极而有效的化疗来延长患者的生存时间, 同时改善患者生存质量。香菇多糖是从香菇的子实体中提取的免疫多糖, 联合常规化疗能够提高机体免疫。相关研究表明, 白介素-10(interleukin-10, IL-10)是由Th2分泌的一种免疫细胞因子, 在肿瘤免疫抑制中发挥重要作用。

林百顺, 戴勇, 南华大学附属第一医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

林百顺, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤治疗的基础及临床研究。

湖南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 13C822

作者贡献分布: 此课题由林百顺设计; 研究过程由林百顺与戴勇操作完成; 数据测定和分析由林百顺完成; 论文写作由林百顺完成。

通讯作者: 林百顺, 主治医师, 421001, 湖南省衡阳市船山路69号, 南华大学附属第一医院消化内科。hucw197811@163.com 电话: 0734-8899681

收稿日期: 2015-09-02
修回日期: 2015-10-30
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-11-28

Effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor, interleukin-10 and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer

Bai-Shun Lin, Yong Dai

Bai-Shun Lin, Yong Dai, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Education Department of Hu'nan Province, No. 13C822

Correspondence to: Bai-Shun Lin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to University of South China, 69 Chuanshan

Road, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. hucw197811@163.com

Received: 2015-09-02

Revised: 2015-10-30

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-10 (IL-10) and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer.

METHODS: One hundred and sixteen patients with medium and advanced gastric cancer treated at the Affiliated Hospital of the University of South China from October 2013 to October 2014 were divided into a control group ($n = 56$) and an observation group ($n = 60$). The control group was given the FOLFOX4 regimen (oxaliplatin + calcium folinate + 5-fluorouracil) alone, and the observation group was given lentinan plus the FOLFOX4 regimen. After the course of treatment, short-term curative efficacy, toxic side effects, levels of VEGF and IL-10, and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS: After the course of treatment, the short-term curative rate in the control group and observation group was 55.4% and 65.0%, respectively, which had no statistical difference ($P > 0.05$). During treatment, the incidences of grades I - II neutropenia and grades I - II

■同行评议者

杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

myelosuppression in the observation group were statistically lower than those in the control group ($P < 0.05$ for both), while the incidences of gastrointestinal reaction and liver function damage in the two groups were statistically same ($P > 0.05$ for both). After treatment, in comparison with the control group, serum levels of VEGF and IL-10 in the observation group were statistically lower than those in the control group ($P < 0.05$ for both). At the six-month follow-up, scores of subjective symptom, psychological states, daily life and social activities and total score in the observation group were statistically higher than those in the control group ($P < 0.05$ for all), while scores of physiological status in the two groups were statistically same ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Combined treatment of lentinan and FOLFOX4 regimen for medium and advanced gastric cancer has a relatively high short-term curative rate and can significantly reduce the incidence of toxic side effects, decrease the levels of VEGF and IL-10, and improve quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lentinan; FOLFOX4; Medium and advanced gastric cancer; Vascular endothelial growth factor; Interleukin-10; Quality of life

Lin BS, Dai Y. Effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor, interleukin-10 and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(33): 5372-5376 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5372.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i33.5372>

摘要

目的: 探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响。

方法: 选取2013-10/2014-10南华大学附属第一医院收治的116例中晚期胃癌患者作为研究对象, 按照治疗方案分为对照组56例和观察组60例。对照组给予奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶的FOLFOX4方案治疗, 在此基础上, 观察组联合应用香菇多糖治疗。疗程结束后, 比

较两组患者肿瘤近期疗效、不良反应、血清VEGF、IL-10水平及生活质量。

结果: 疗程结束后, 观察组和对照组肿瘤治疗近期有效率分别为65.0%和55.4%($P > 0.05$)。治疗期间, 与对照组相比, 观察组 I - II 度中性粒细胞减少症及骨髓抑制发生率显著降低($P < 0.05$), 而胃肠道反应、肝功能损害的发生率比较无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后, 观察组VEGF、IL-10水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。随访6 mo, 观察组主观症状、心理状态、日常生活及社会活动状态、总分评分均明显高于对照组($P < 0.05$), 而两组患者生理状态评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 降低血清VEGF、IL-10水平, 提高生活质量, 值得临床上进一步研究。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 香菇多糖; FOLFOX4; 中晚期胃癌; 血管内皮生长因子; 白介素-10; 生活质量

核心提示: 本文探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响, 结果表明, 香菇多糖可有效改善中晚期胃癌患者的生活质量, 同时可降低患者血清中VEGF、IL-10的水平, 为中晚期胃癌的联合用药治疗提供了数据支持。

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. *世界华人消化杂志* 2015; 23(33): 5372-5376 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5372.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i33.5372>

0 引言

由于早期临床症状的非特异性及健康意识薄弱, 多数胃癌患者在初次就诊时已进展至疾病的中晚期, 无法采取手术切除肿瘤病灶, 化疗则成为其主要治疗手段^[1]。在肿瘤治疗过程中, 生活质量改善是治疗有效性的一个重要指标^[2,3]。因此, 探讨疗效高、不良反应少及改善生活质量的化疗方案对中晚期胃癌的治疗意义重大。

■ 研究前沿

目前中晚期胃癌的化疗疗效有限, 探索能够改善患者生活质量的化疗组合是目前的研究热点。

■ 相关报道

有研究报道采用奥沙利铂联合卡培他滨化疗治疗进展期老年胃癌患者的客观疗效高, 不良反应发生率较少, 值得推广使用。

■ 创新亮点

国内已开展香菇多糖针对晚期胃癌的辅助化疗, 但少见联合化疗方案对患者血清血管内皮生长因子、IL-10水平的影响观察, 本文可提供数据参考。

本研究旨在探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响, 以期为该疾病的临床治疗进一步提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-10/2014-10南华大学附属第一医院收治的116例中晚期胃癌患者作为研究对象, 按照治疗方案分为对照组56例和观察组60例。所有患者均经病理学确诊为胃癌, 按TNM分期均为III期或者IV期, 具有可测量的实体肿瘤病灶, 并排除存在消化道出血、穿孔、梗阻等并发症、已发生颅内远处转移、血液系统疾病、自身免疫系统疾病及严重心肺、肝肾功能不全等患者。其中对照组患者男性31例, 女性25例, 年龄47-69岁, 平均55.3岁 \pm 9.5岁; TNM分期: III期36例, IV期20例。观察组患者男性33例, 女27例, 年龄45-71岁, 平均56.2岁 \pm 9.7岁; TNM分期: III期38例, IV期22例。对照组合观察组在性别、年龄及TNM分期等一般资料方面比较无统计学差异(均 $P>0.05$), 具有可比性。使用药物: 奥沙利铂, 昆明贵研药业有限公司, 国药准字H20093552; 亚叶酸钙, 江苏盛迪医药有限公司, 国药准字H32024656; 5-氟尿嘧啶, 上海旭东海普药业有限公司, 国药准字H31020593; 香菇多糖, 南京易亨制药有限公司, 国药准字H20055745。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者给予FOLFOX4化疗方案, 具体给药方法: 奥沙利铂85 mg/m², 静滴, d1; 亚叶酸钙200 mg/m², 静滴, d1和d2; 5-氟尿嘧啶400 mg/m², 快速静推, 1次/d, d1和d2, 剂量调整至600 mg/m², 持续静滴22 h, d1和d2, 2 wk为1个周期, 共治疗2个周期。在此基础上, 观察组联合给予香菇多糖治疗, 具体方法: 香菇多糖1 mg+生理盐水250 mL静滴, 2次/wk, 疗程4 wk。

1.2.2 观察指标: 治疗4 wk结束后, 依据实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价实体瘤的近期治疗效果^[4]。完全缓解(complete remission, CR): 治疗后, 肿瘤病灶完全消失, 且肿瘤消失状态维持时间 ≥ 4 wk; 部分缓解(partial remission, PR): 治

疗后, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前减少 $\geq 50\%$, 而且此状态维持时间 ≥ 4 wk, 且4 wk内动态观察无新发病灶出现; 稳定(stable disease, SD): 经过治疗, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前减少 $<50\%$, 而且无新的肿瘤病灶出现; 恶化(progressive disease, PD): 治疗后, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前增大 $\geq 25\%$ 或者有新的肿瘤病灶出现。其中CR和PR均为近期治疗有效。治疗期间, 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的不良反应评价标准评估不良反应。治疗前与治疗4 wk后, 抽取患者静脉血, 采用ELISA法检测比较两组患者血清VEGF、IL-10水平(试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司)。治疗结束后, 采用消化病生活质量指数(GLQI)评价两组患者治疗后的生活质量, 分值越高, 生活质量越高^[5]。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0分析数据, 计量资料以mean \pm SD表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 治疗后, 对照组CR 12例, PR 19例, SD 15例, PD 10例, 近期有效率为55.4%; 观察组CR 14例, PR 25例, SD 16例, PD 5例, 近期有效率为65.0%。对照组和观察组近期有效率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.12, P = 0.29$)。

2.2 两组患者不良反应比较 治疗期间, 两组患者均发生中性粒细胞减少症、骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害等不良反应。进行组间比较发现, 两组患者胃肠道反应、肝功能损害的发生率比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。而与对照组相比, 观察组治疗期间I-II度中性粒细胞减少症及骨髓抑制发生率显著降低, 比较都有统计学意义(均 $P<0.05$)(表1)。

2.3 两组患者治疗前后VEGF、IL-10水平比较 由表2可见, 治疗前, 组间VEGF、IL-10水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后, 两组患者上述指标水平均有不同程度降低(均 $P<0.05$), 而观察组治疗后VEGF、IL-10水平明显低于对照组(均 $P<0.05$)。

2.4 两组治疗后生活质量比较 观察组反映生活质量的主观症状、心理状态、日常生活及

表 1 两组患者不良反应比较 (n)

不良反应	对照组(n = 56)		观察组(n = 60)	
	I - II度	III-IV度	I - II度	III-IV度
中性粒细胞减少症	27	8	11 ^a	5
骨髓抑制	28	9	10 ^a	6
胃肠道反应	22	6	20	5
肝功能损害	12	8	10	7

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 两组患者治疗前后VEGF、IL-10水平比较 (mean ± SD)

分组	n	时间	VEGF(ng/L)	IL-10(pg/mL)
对照组	56	治疗前	414.8 ± 50.7	86.7 ± 10.4
		治疗后	346.2 ± 56.2 ^a	74.3 ± 9.7 ^a
观察组	60	治疗前	416.1 ± 53.9	87.8 ± 11.5
		治疗后	301.4 ± 51.6 ^{ac}	63.2 ± 10.7 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. VEGF: 血管内皮生长因子; IL-10: 白介素-10.

表 3 两组患者治疗后生活质量比较 (mean ± SD, 分)

项目	对照组(n = 56)	观察组(n = 60)	t值	P值
主观症状	65.8 ± 7.4	69.8 ± 6.2	3.16	0.00
生理状态	19.2 ± 4.4	18.7 ± 5.3	0.55	0.58
心理状态	13.7 ± 3.2	10.2 ± 2.3	3.06	0.00
日常生活及社会活动状态	15.8 ± 4.1	12.6 ± 2.7	5.14	0.00
总分	108.4 ± 12.3	120.6 ± 11.8	5.45	0.00

社会活动状态、总分评分均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 两组患者生理状态评分组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表3).

3 讨论

随着饮食结构、生活方式的改变, 胃癌的发生率表现出不断增高趋势, 给患者的健康和生活质量带来严重威胁^[6,7]. 然而, 早期胃癌症状缺乏特异性, 早期胃癌的发现率低, 采取根治性手术治疗的胃癌患者很少. 多数患者在确诊胃癌时即到达疾病的中晚期, 已不适合手术切除肿瘤病灶治疗, 化疗是其主要治疗手段^[8,9]. 目前, 中晚期胃癌的化疗方案较多, 治疗疗效取得了不断进展, 但其有效性有待进一步提高, 作用机制有待进一步探讨.

FOLFOX4方案是目前临床治疗胃癌的常用化疗方案, 在中晚期胃癌中的治疗效果肯定,

且具有较好的耐受性^[10]. 本研究中, 对照组采用FOLFOX4方案治疗中晚期胃癌的近期有效率达55.4%, 但是治疗中出现中性粒细胞减少症及骨髓抑制仍然较高, 影响治疗依从性. 香菇多糖是从香菇的子实体中提取的免疫多糖, 具有很强的抗肿瘤活性, 作为一种生物反应调节剂, 联合常规化疗能够提高机体免疫、提高治疗效果、减轻不良反应^[11,12]. 本研究中, 香菇多糖联合FOLFOX4方案治疗中晚期胃癌的近期有效率可达65.0%, 治疗期间中性粒细胞减少症、骨髓抑制发生率明显降低, 结果表明香菇多糖能够提高中晚胃癌的治疗效果, 提高患者耐受性, 减少不良反应.

Tepper等^[13]的研究显示, 胃癌的发生发展与新生血管形成及免疫功能下降密切相关. VEGF是诱导血管生成的重要细胞因子, 作用强, 特异性高, 在胃癌患者中高水平表达^[14].

应用要点

本文初步探讨了香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是治疗中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 提高生活质量.

同行评价

本文探讨了香菇多糖联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的疗效及其对患者生活质量的影响, 实验设计合理, 统计方法正确, 结论可靠, 对晚期胃癌的治疗有一定的理论价值和指导意义。

IL-10主要是由Th2细胞分泌的一种免疫抑制因子, 在多种肿瘤细胞中过量表达, 通过抑制T细胞克隆增殖、NK细胞杀伤能力等多种途径负向调节细胞免疫, 促进肿瘤进展^[15]。本研究中, 与FOLFOX4方案治疗组相关, 联合应用香菇多糖患者治疗后VEGF、IL-10水平均显著下降($P<0.05$), 表明香菇多糖能够减少肿瘤血管新生, 提高机体免疫功能, 从而在中晚期胃癌中发挥重要作用。

另外, 生活质量的改善是现代肿瘤治疗中的一个重要目标。在肿瘤疾病本身、治疗过程中的不良反应等因素作用下, 胃癌患者的生活质量较健康人群明显降低^[16]。本研究中, 与FOLFOX4方案相比, 联合应用香菇多糖组治疗后反映生活质量的主观症状、心理状态、日常生活及社会活动状态、总分评分显著升高($P<0.05$), 结果表明香菇多糖在提高中晚期胃癌患者的生活质量具有明显的优势, 这可能与香菇多糖减少化疗不良反应、提高机体免疫功能的作用有关。

总之, 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 提高生活质量, 可能与降低血清VEGF、IL-10水平有关, 值得临床上进一步研究。

参考文献

- 1 Bilici A, Selcukbiricik F, Demir N, Oven Ustaalioglu BB, Dikilitas M, Yildiz O. Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8661-8666 [PMID: 25374186]
- 2 成旭惠, 欧希龙, 宋永谦. COX-2及VEGF在胃癌中的表达及临床意义. *江苏医药* 2012; 38: 2034-2036
- 3 江薇, 喻国华, 陈建章, 唐翔宇, 龚晓军, 张宏泉, 吴娟, 王进. 隔姜灸对胃癌大鼠VIP和IL-10水平的影响. *南京中医药大学学报* 2013; 29: 466-468
- 4 王健, 曹东, 顾文静, 陈清华, 殷建平, 平小英, 胡平,

- 5 杨淑. WHO标准与RECIST标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较. *中国基层医药* 2013; 20: 652-654
- 6 朱燕辉, 陈雪江, 阳生光, 韩正理, 黄丽霞. 胆道镜联合腹腔镜对胆胆取石患者胃肠功能及生存质量研究. *中国普通外科杂志* 2013; 22: 1025-1028
- 7 季加孚, 陕飞. 重视对胃癌患者进行规范性的治疗前肿瘤学评估. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 104-107
- 8 Oblak I, Vidmar MS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Hadzic JB. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol Oncol* 2014; 48: 189-196 [PMID: 24991209 DOI: 10.2478/raon-2013-0065]
- 9 Grybos A, Bar J. The relationships between the immunoexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2014; 52: 187-194 [PMID: 25308734 DOI: 10.5603/FHC.2014.0022]
- 10 吴福道, 张小静, 蔡辉, 宋红梅, 伍显庭. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床疗效观察. *重庆医学* 2015; 44: 1835-1837
- 11 王海英, 郑瑞鹏, 姚志华, 汤虹, 赵燕, 姚书娜, 刘艳艳, 李佳睿. SOX方案与FOLFOX4方案治疗老年晚期胃癌的临床分析. *中国老年学杂志* 2015; 35: 1525-1527
- 12 顾琼艳, 吴美媛. 香菇多糖联合氟尿嘧啶体内抗肝肿瘤作用的研究. *中国药师* 2015; 18: 400-403
- 13 Jung HA, Kim HJ, Maeng CH, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Changes in the mean corpuscular volume after capecitabine treatment are associated with clinical response and survival in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 72-77 [PMID: 25143051 DOI: 10.4143/crt.2013.172]
- 14 Tepper CG, Seldin MF. Modulation of caspase-8 and FLICE-inhibitory protein expression as a potential mechanism of Epstein-Barr virus tumorigenesis in Burkitt's lymphoma. *Blood* 1999; 94: 1727-1737 [PMID: 10477698]
- 15 石海, 卢杰, 程凡, 张楠楠, 许建明, 胡乃中. 巨噬细胞金属弹力酶缺氧诱导因子-1 α 及血管内皮生长因子在胃癌中的表达及其意义. *安徽医学* 2015; 36: 880-883
- 16 张广钰, 窦拉加. 胃癌患者IL-10, IL-12的检测及其临床意义. *现代肿瘤医学* 2006; 14: 179-181
- 17 Kim ST, Kang JH, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Hwang IG, Lee SC, Park KW, Lee HR, Kang WK. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2822-2830 [PMID: 25218337 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.08.005]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

