

# 香菇多糖辅助治疗对老年晚期结直肠癌患者肿瘤转移浸润及新生血管形成的影响

徐志敏

(鹰潭一八四医院 胃肠外科 江西鹰潭 335000)

**【摘要】**目的:观察香菇多糖辅助治疗对老年晚期结直肠癌患者肿瘤转移浸润及新生血管形成的影响。方法:选取2021年9月至2022年12月本院收治的老年晚期结直肠癌患者84例,按照治疗方案的不同分为对照组(42例)与治疗组(42例)。对照组仅给予化疗,在此基础上,治疗组加用香菇多糖。比较两组临床疗效,基质金属蛋白酶9(MMP9)、钙粘附蛋E(E-cad-herin)、Kr ü ppe l样因子4(KLF4)mRNA ]、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、转化生长因子-β (TGF-β)、血管内皮生长因子-A(VEGF-A) ]的差异。结果:治疗组临床疗效(80.95%)明显高于对照组(57.14%)( $\chi^2=5.57,P=0.02$ );经治疗后,两组MCP-1、TGF-β、TIMP-1、VEGF-A、MMP9均降低,且治疗组低于对照组( $P<0.01$ );两组E-cad-herin、KLF4 mRNA均升高,且治疗组高于对照组( $P<0.01$ )。结论:香菇多糖联合化疗可有效抑制老年晚期结直肠癌患者病灶中恶性分子的转移侵袭,调节肿瘤血管的生长,疗效显著。

**【关键词】**香菇多糖;化疗;晚期结直肠癌;转移浸润;新生血管

## The effect of shiitake mushroom polysaccharide adjuvant therapy on tumor metastasis, infiltration, and neovascularization in elderly patients with advanced colorectal cancer

Xu Zhimin

(Yingt an 184 Hospital Gastrointestinal Surgery Department Jiangxi Yingt an 335000)

**[Abstract]** Objective: To observe the effect of shiitake mushroom polysaccharides as an adjuvant therapy on tumor metastasis, infiltration, and neovascularization in elderly patients with advanced colorectal cancer. Method: 84 elderly patients with advanced colorectal cancer divided into a control group (42 cases) and a treatment group (42 cases). The control group was only given chemotherapy, and on this basis, the treatment group was supplemented with shiitake mushroom polysaccharides. The clinical efficacy of the two groups, matrix metalloproteinase 9 (MMP9), E-cad-herin, Kr ü ppe l like factor 4 (KLF4), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), transforming growth factor (TGF-β), vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) were compared. Result: The clinical efficacy of the treatment group (80.95%) was significantly higher than that of the control group (57.14%) ( $P=0.02$ ); After treatment, both groups of MCP-1 and TGF-β, VEGF-A, MMP9 were all reduced, and the treatment group was lower than the control group ( $P<0.01$ ); Both groups of E-cad-herin and KLF4 mRNA increased, and the treatment group was higher than the control group ( $P<0.01$ ). Conclusion: Mushroom polysaccharides combined with chemotherapy can effectively inhibit the metastasis and invasion of malignant molecules in the lesions of elderly patients with advanced colorectal cancer, regulate the growth of tumor blood vessels, the therapeutic effect is significant.

**[Keywords]** Lentinan; Chemotherapy; Advanced colorectal cancer; Metastatic infiltration; Neovascularization

结直肠癌是结直肠上皮组织恶性增殖性病变为主的恶性肿瘤疾病,该病患病率呈明显上升之势。在临床实践中,该病确诊时多为局部晚期、丧失手术治疗指征,因此对于结直肠癌的治疗多会采用放化疗方案延缓生存期。有研究发现<sup>[1]</sup>,香菇多糖作为一种新型多糖类生物反应调节剂,具有抗肿瘤、抗病毒、调节免疫功能和刺激干扰素形成等功能。但目前临床尚无香菇多糖联合化疗对老年晚期结直肠癌患者肿瘤转移浸润及新生血管形成的研究报道,为此笔者于本文展开临床对照性研究,以期后续同类患者的治疗奠定实践

基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年9月至2022年12月我院收治的老年晚期结直肠癌患者84例,均符合《结直肠肛管癌》中的诊断标准<sup>[2]</sup>,且经组织病理学或影像学检查确诊。纳入标准:①年龄>60周岁;②预计生存期不低于3个月;③Karnofsky功

能状态(KPS)评分 $\geq 70$ 分;④患者签署知情同意书。排除标准:①已出现腹腔转移、肝转移等其他重要脏器转移者;②对依从性差,不能进行合作或不能清楚表达的患者;③合并严重免疫系统疾病或其他恶性肿瘤者;④近半年服用免疫抑制剂、糖皮质激素。按照治疗方案的不同分为对照组(42例)与治疗组(42例)。治疗组中男23例,女19例;年龄61~82(71.75 $\pm$ 7.31)岁;TNM分期:ⅢB期22例,Ⅳ期20例;病灶位置:结肠癌18例,直肠癌24例。对照组中男24例,女18例;年龄60~81(72.68 $\pm$ 7.40)岁;TNM分期:ⅢB期25例,Ⅳ期17例;病灶位置:结肠癌24例,直肠癌18例。经检验,两组一般资料差异不显著( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

两组均首先给予单纯化疗方案,具体方法为:注射用盐酸吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20030105)1000 mg/m<sup>2</sup>,静滴,第1d和8d;顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20040812)25 mg/m<sup>2</sup>,静滴3h,第1、2、3d,3w后在各项指标恢复正常后进行下一个疗程。治疗组在化疗方案上加用注射用香菇多糖(山西振东泰盛制药有限公司,国药准字H20064611),静滴,2次/周,1 mg/次。3w为一个疗程,根据患者病情控制情况,给予2~4个疗程。

### 1.3 观察指标

①分别于治疗前后,采集空腹外周静脉血液2ml,置于血常规试管内并以乙二胺四乙酸抗凝,以3000 r/min离心10min后取血清,采用酶联免疫吸附法测定血清中MCP-1、TGF- $\beta$ 、VEGF-A等变化,测定试剂盒均为美国BD公司产品。

②分别于治疗前后进行腹腔镜下活组织检查,提取血液中的总RNA,并逆转录为cDNA。PCR反应在实时荧光定量

PCR仪上进行,以 $\beta$ -actin为内对照,并用同一样品的cDNA和同样的PCR反应条件进行扩增,根据反应曲线计算MMP9、E-cad-herin、KLF4的mRNA表达量。

③根据WHO制定的实体瘤疗效评价新标准(RECIST)<sup>[6]</sup>,经治疗后所有靶病灶完全消失,至少维持1个月者为完全缓解(CR);靶病灶明显改善,且其最大径之和减少 $\geq 30\%$ ,至少维持1个月者为部分缓解(PR);靶病灶最大径之和减小或增大未落在PR与PD范围内者为稳定(SD);以治疗后,靶病灶最大径之和较治疗前相比增加 $\geq 20\%$ ,或出现新病灶者为进展(PD)。总有效率=CR+PR;

### 1.4 统计学方法

采用SPSS22.0软件分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验;计数资料以%表示,率的比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 提示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

治疗组总有效率为80.95%(CR:21例,PR:13例,SD:6例,PD:2例),对照组为57.14%(CR:14例,PR:10例,SD:12例,PD:6例),组间差异显著( $\chi^2=5.572, P=0.023$ )。

### 2.2 病灶内侵袭基因表达量

治疗后,两组MMP9 mRNA表达量均降低,且治疗组相较于对照组更低( $P<0.01$ );两组E-cad-herin、KLF4 mRNA表达量均升高,且治疗组相较于对照组更高( $P<0.01$ )。见表1。

### 2.3 新生血管形成

治疗后两组MCP-1、TGF- $\beta$ 、VEGF-A均降低,且治疗组相较于对照组更低( $P<0.01$ )。见表2。

表1 两组病灶内侵袭基因表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MMP9		E-cad-herin		KLF4	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组(n=42)	0.99 $\pm$ 0.17	0.41 $\pm$ 0.06	1.04 $\pm$ 0.12	2.91 $\pm$ 0.35	1.01 $\pm$ 0.19	2.79 $\pm$ 0.37
对照组(n=42)	0.97 $\pm$ 0.16	0.65 $\pm$ 0.10	1.05 $\pm$ 0.11	1.79 $\pm$ 0.22	1.06 $\pm$ 0.20	1.80 $\pm$ 0.24
t	0.562	13.345	0.403	17.569	1.178	14.552
P	0.589	0.000	0.691	0.000	0.244	0.000

表2 两组肿瘤相关因子比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MCP-1(pg/mL)		TGF- $\beta$ (ng/L)		VEGF-A(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组(n=42)	175.49 $\pm$ 18.27	85.31 $\pm$ 9.06	1780.22 $\pm$ 114.20	1303.68 $\pm$ 98.25	180.81 $\pm$ 16.39	66.79 $\pm$ 6.07
对照组(n=42)	176.43 $\pm$ 19.26	125.69 $\pm$ 12.42	1771.97 $\pm$ 115.57	1579.24 $\pm$ 108.54	183.76 $\pm$ 16.40	83.09 $\pm$ 7.44
t	0.233	16.945	0.331	12.206	0.821	11.003
P	0.826	0.000	0.745	0.000	0.415	0.000

## 3 讨论

结直肠癌是消化道常见肿瘤之一,主要包括结肠癌及直肠癌,其发病具有一定隐匿性,早期缺乏特异性检测手段,

加之老年结直肠癌患者机体衰弱且保健意识相对较差,当出现明显症状时,多已步入晚期,使得化疗成为治疗该病的重要手段。有学者发现<sup>[1]</sup>,香菇多糖与细胞间物质的转运、肿瘤的诊断与治疗等有一定的联系,应用于肿瘤的治疗虽不能够直接灭杀肿瘤细胞,但该药可以通过刺激免疫细胞成熟而改善宿主机体平衡,进而抑制病情进展。本研究结果显示,治疗组疗效高于对照组,证实香菇多糖辅助治疗可有效提高老年晚期结直肠癌患者的近期疗效。

晚期结直肠癌进入晚期后会出现病灶内的细胞外基质及基底膜过度降解、细胞上皮间质转化过程增强等情况,癌细胞向腹腔播散及远处转移,故其侵袭性生长与之密切相关。MMP9 是基质金属蛋白酶家族的重要成员,其能够水解细胞外基质及基底膜并促进细胞侵袭; E-cad-herin 作为一种上皮表型的调控基因,可增强上皮特征、维持细胞间极性并抑制细胞侵袭; KLF4 是细胞上皮间质转化的上游调节分子,其可使癌症病灶内的侵袭抑制基因表达上调,参与细胞上皮特征及细胞间黏附的维持<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,治疗后治疗组的 MMP9 mRNA 低于对照组, E-cad-herin、KLF4

mRNA 则高于对照组,提示香菇多糖在调节侵袭基因表达、抑制癌细胞侵袭等方面的作用显著。与此同时,癌细胞过度的增殖及侵袭不仅涉及相应调控基因表达的异常,同时新生血管亦是恶性肿瘤的进展的基础,其中 MCP-1、TGF- $\beta$ 、VEGF-A 是具有促进肿瘤生长效应的细胞因子<sup>[5]</sup>。本研究发现,治疗后治疗组 MCP-1、TGF- $\beta$ 、VEGF-A 均低于对照组,提示香菇多糖辅助治疗可有效抑制肿瘤新生血管,遏制疾病进展。笔者推测原因为作为一种宿主防卫保护剂,香菇多糖能够有效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,并且与化疗药物发挥协同、增敏作用以控制病情发展。

综上所述,香菇多糖联合化疗较单一使用化疗方案更能够有效地调节老年晚期结直肠癌病灶中恶性分子侵袭基因的表达,抑制肿瘤血管的继续生长,治疗效果显著。但本研究亦存在不足之处,即研究时间相对较短、未对相关指标进行动态观察,故而有关该方案治疗老年晚期结直肠癌的有效性 & 安全性仍需循证医学加以证实。

#### 参考文献:

- [1]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.
- [2]蔡三军.结直肠癌肛管癌[M].北京大学医学出版社,2006:145-150.
- [3]鲁海燕,张喜平.香菇多糖对新辅助化疗后乳腺癌患者免疫功能及淋巴细胞的影响[J].安徽医药,2018,22(12):157-161.
- [4]戴小芳,王芝芝,王媛,等.结直肠腺癌 KLF4 和 BIRC7 表达及其临床病理意义[J].中国现代医学杂志,2015,25(13):35-39.
- [5]石永康,白晶,王清波.肿瘤标志物与结直肠癌术后 XELOX 辅助化疗疗效的相关性分析[J].中国肿瘤外科杂志,2016,8(6):364-368.

作者简介:徐志敏,鹰潭一八四医院,胃肠外科,1990年5月23日,男,汉,江西贵溪,主治医师,本科,临床工作。