

香菇多糖联合信迪利单抗治疗胰腺癌的效果分析

厉冰, 王静, 李江琳

(河南大学第一附属医院普通外科, 开封 475000)

摘要 目的 观察香菇多糖联合信迪利单抗治疗胰腺癌的抗肿瘤效果及对患者免疫应答的影响。方法 选取 95 例胰腺癌患者, 按照随机数字表法分为常规组和联合组。常规组 47 例采用信迪利单抗治疗, 联合组 48 例采用香菇多糖结合信迪利单抗治疗。均随访 1 年, 比较两组的肿瘤标志物、免疫功能、近期疗效, 及短期生存情况。结果 治疗后, 联合组的 CEA、CA199、CA242、T 细胞表面抗原 CD3⁺、CD4⁺ 均高于常规组, CD8⁺ 低于常规组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); INF- γ 、IL-2、IL-4、客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 均高于常规组 ($P < 0.05$); 随访期间, 联合组 1 年内的中位无进展生存期 (PFS)、中位总生存期 (OS) 均高于常规组 ($P < 0.05$)。结论 香菇多糖联合信迪利单抗治疗胰腺癌, 能通过增强患者免疫应答而产生更加理想的抗肿瘤效果, 对改善患者近期疗效及短期预后均有积极意义。

关键词: 胰腺癌; 信迪利单抗; 香菇多糖; 免疫应答

中图分类号: R735.9

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0081-06

Analysis effects of Lentinan combined with Sintilimab in pancreatic cancer

LI Bing, WANG Jing, LI Jianglin

(Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Henan University,
Kaifeng 475000, China)

Abstract Objective To observate the anti-tumor effect of Lentinan combined with Sintilimab in pancreatic cancer and its effect on patient immune response. **Methods** 95 patients with pancreatic cancer were randomly divided into two groups. 47 cases in the conventional group were treated with Sintilimab. The combined group of 48 cases were treated with Lentinan combined with Sintilimab. Both groups were followed up for 1 year to compare their tumor markers, immune function, recent efficacy, and short-term survival. **Results** The levels of CEA, CA199, CA242, T cell surface antigen CD3⁺, CD4⁺ in the combined group were higher than those in the conventional group, while CD8⁺ was lower than that in the conventional

基金项目: 2022 年度开封市科技发展计划项目 (2203036)。

第一作者: 厉冰, 本科, 主管护师, 研究方向为胰腺癌的诊治, libingy67@163.com。

group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of INF- γ , IL-2 and IL-4, objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were all higher than those in the conventional group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). During the follow-up period, the median progression free survival (PFS) and median overall survival (OS) within one year in the combined group were higher than those in the conventional group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Lentinan combined with Sintilimab in the treatment of pancreatic cancer produces more ideal anti-tumor effect by enhancing the immune response of patients, which has positive significance in improving the short-term efficacy and short-term prognosis of patients.

Keywords: pancreatic cancer; xindilizumab; mushroom polysaccharides; immune response

胰腺癌为一种起源于一线导管上皮及滤泡细胞的恶性肿瘤,目前临床尚未明确其发病原因,但考虑与吸烟、酗酒等不良生活习惯及长时间接触化学物质等因素相关。微小 RNA (miRNA) 可调控机体多种生理、病理功能,胰腺癌大多伴有不同程度的 miRNA 表达异常^[1]。手术为治疗早期胰腺癌的首选方法,但此病起病隐匿、病情进展迅速,多数患者发病时病情已进展至中晚期,单纯实施手术治疗的效果并不理想^[2]。胰腺癌病灶恶性程度极高,被称为“癌中之王”,部分患者经多线化疗后仍可能发生不良预后。程序性死亡蛋白受体-1(PD-1)可参与肿瘤细胞的增殖、转移等多种生理过程,通过对 PD-1 进行有效抑制,能改善周围组织的免疫微环境。信迪利单抗为国内较早获批的 PD-1 抑制剂,目前此药已在多种恶性肿瘤的免疫治疗中得到广泛应用,但单独予以 PD-1 抑制剂治疗晚期胰腺癌也难以获得满意效果^[3-4]。 β -葡聚糖为一种新型生物效应调节剂,能通过多种免疫细胞相结合而诱发免疫防御及相关级联反应,具有增强机体免疫应答的效果。香菇多糖为现阶段临床较为常见的 β -葡聚糖之一^[5]。鉴于此,本研究旨在分析香菇多糖联合信迪利单抗治疗胰腺癌的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月河南大学第一附属医院收治的 95 例胰腺癌患者,按照随机数字表法分为常规组和联合组。常规组 47 例,男 25 例,女 22 例;年龄 48~62 岁,平均(55.4 \pm 5.3)岁;胰腺癌病程 2~5 年,平均(3.3 \pm 0.4)年。病灶位置:37 例为胰

头癌,10 例为胰体尾部癌。病理分期:Ⅱ期 27 例,Ⅲ期 20 例。病理类型:32 例为导管腺癌,13 例为黏液性囊腺癌,2 例为腺泡细胞癌。入院时 KPS 评分 70~80 分,平均(75.2 \pm 5.5)分。联合组 48 例,男 27 例,女 21 例;年龄 50~60 岁,平均(56.1 \pm 5.4)岁;胰腺癌病程 3~4 年,平均(3.4 \pm 0.3)年。病灶位置:35 例为胰头癌,13 例为胰体尾部癌。病理分期:Ⅱ期 30 例,Ⅲ期 18 例。病理类型:30 例为导管腺癌,14 例为黏液性囊腺癌,4 例为腺泡细胞癌。入院时 KPS 评分 72~78 分,平均(75.4 \pm 5.2)分。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获得河南大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准(批准号:2022120)。

纳入标准:①入组患者均符合胰腺癌诊断标准^[6];②经卡氏评分(KPS)^[7]评估分值均 ≥ 70 分,预计生存时间 ≥ 1 年;③经多线化疗无效且符合免疫治疗指征;④已由医护人员告知患者此次研究目的及具体试验内容,患者已签署同意书。

排除标准:①合并其他免疫性疾病;②合并重要脏器功能障碍;③合并严重感染性症状;④伴精神疾病或认知障碍。

1.2 方法

常规组采用信迪利单抗治疗。经静脉输注信迪利单抗[信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字:S20180016],每次 200 mg,每 3 周用药 1 次,连续治疗 4 次(即 12 周),若期间出现疾病进展或不可耐受的毒副反应时需立即停药。

联合组采用香菇多糖联合信迪利单抗治疗。取 2 mL 香菇多糖注射液(金陵药业股份有限公司福州梅峰制药厂,国药准字:Z10920012)加入至 250 mL

0.9%的氯化钠注射液中,经静脉缓慢滴注,每周用药2次,连续用药12周,信迪利单抗用法同常规组。两组治疗后统一开展为期1年随访。

1.3 观察指标

①血清肿瘤标志物。检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原242(CA242)等肿瘤标志物。②免疫功能。检测T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,检测NK细胞因子干扰素- γ (INF- γ)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)。③近期疗效。参考肿瘤疗效评估标准^[8]评估两组的近期疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、疾病进展(PD)。若治疗后直径和靶病灶基线水平减小 $\geq 30\%$ 时为CR;减小 $>20\%$,且 $\leq 30\%$ 为PR;减小 $\leq 20\%$ 但未继续生长为SD;若治疗期间靶病灶再次生长为PD。客观缓解率(ORR)包括CR、PR。疾病控制率(DCR)包括CR、PR、SD。④短期生存情况。记录两组治疗后1年内的中位无进展生

存期(PFS)、中位总生存期(OS)。自患者接受治疗开始,因疾病进展开始后到导致死亡之间的时间为PFS;自患者接受治疗开始,因任何因素导致死亡之间的时间为OS^[9]。

1.4 统计学方法

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

2 结果

2.1 肿瘤标志物

治疗前,两组肿瘤标志物水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组的CEA、CA199、CA242水平均低于常规组,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果如表1所示。

表1 两组肿瘤标志物水平比较

| 组别 | n/例 | CEA/(ng/mL) | | CA199/(U/mL) | | CA242/(IU/mL) | |
|-----|-----|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 48 | 452.33 \pm 40.36 | 255.36 \pm 20.71* | 415.77 \pm 40.36 | 239.45 \pm 20.72* | 665.25 \pm 50.33 | 346.45 \pm 30.21* |
| 常规组 | 47 | 451.45 \pm 40.28 | 270.35 \pm 20.31* | 416.36 \pm 40.11 | 254.35 \pm 20.42* | 664.36 \pm 50.72 | 362.33 \pm 30.44* |
| t | | 0.106 | 3.561 | 0.041 | 3.530 | 0.086 | 2.552 |
| P | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 T淋巴细胞

治疗前,两组的T淋巴细胞水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组的CD3⁺、CD4⁺

高于常规组,CD8⁺低于常规组,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果如表2所示。

表2 两组T淋巴细胞水平比较

| 组别 | n/例 | CD3 ⁺ /% | | CD4 ⁺ /% | | CD8 ⁺ /% | |
|-----|-----|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 48 | 38.24 \pm 5.11 | 65.28 \pm 10.31* | 40.22 \pm 10.31 | 70.33 \pm 10.46* | 72.36 \pm 10.41 | 45.11 \pm 10.27* |
| 常规组 | 47 | 38.13 \pm 5.23 | 60.41 \pm 10.27* | 40.25 \pm 10.43 | 65.52 \pm 10.32* | 72.28 \pm 10.56 | 50.26 \pm 10.35* |
| t | | 0.104 | 2.306 | 0.014 | 2.256 | 0.051 | 2.434 |
| P | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 NK 细胞因子

治疗前,两组 NK 细胞因子水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组的 INF- γ 、IL-2、

IL-4 水平均高于常规组,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 两组 NK 细胞因子比较

| 组别 | n/例 | INF- γ /(pg/mL) | | IL-2/(pg/mL) | | IL-4/(pg/mL) | |
|----------|-----|------------------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 48 | 12.23 \pm 3.31 | 25.75 \pm 5.16* | 10.33 \pm 2.25 | 20.44 \pm 5.16* | 135.25 \pm 10.31 | 306.45 \pm 30.61* |
| 常规组 | 47 | 12.16 \pm 3.45 | 20.36 \pm 5.28* | 10.41 \pm 2.37 | 17.33 \pm 4.12* | 136.44 \pm 10.27 | 277.45 \pm 20.62* |
| <i>t</i> | | 0.101 | 5.032 | 0.169 | 3.242 | 0.564 | 5.404 |
| <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 近期疗效

治疗后,联合组的 ORR 为 72.92%(35/48)、DCR 为 83.33%(40/48)均高于常规组,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果如表 4 所示。

表 4 两组近期疗效比较

| 组别 | n/例 | CR/例 | PR/例 | SD/例 | PD/例 | ORR/% | DCR/% |
|----------|-----|------|------|------|------|-------|-------|
| 联合组 | 48 | 20 | 15 | 5 | 8 | 72.92 | 83.33 |
| 常规组 | 47 | 14 | 10 | 3 | 20 | 51.06 | 57.45 |
| <i>Z</i> | | | | | | 2.195 | 2.767 |
| <i>P</i> | | | | | | <0.05 | <0.05 |

2.5 短期生存情况

随访期间,联合组 1 年内的中位 PFS、中位 OS 均高于常规组,差异具有统计学意义($P<0.05$),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 | 48 | 10.33 \pm 2.26 | 11.49 \pm 2.72 |
| 常规组 | 47 | 9.11 \pm 1.85 | 10.24 \pm 2.29 |
| <i>t</i> | | 2.876 | 2.421 |
| <i>P</i> | | <0.05 | <0.05 |

3 讨论

近年来,随人们生活方式、饮食习惯改善,胰腺癌的发病率、病死率均呈逐步上升趋势,手术为目前治疗早期胰腺癌的首选方法。胰腺癌起病隐匿且病情进展迅猛,多数患者就诊时多已丧失最佳手术时机,即便接受手术治疗,此类患者的治愈性切除率也仅有 5%,术后病情复发或转移风险较高,因此针对中期、晚期胰腺癌,临床更多会对患者实施放疗、化疗^[10-11]。胰腺癌恶性程度极高,对于病灶已发生远处转移患者来说,一线、二线化疗方案也难以有效延长其生存期,如何改善晚期胰腺癌患者的临床症状,并提升生存质量,一直为临床工作的重点及难点^[12]。随着分子生物学技术的不断发展,以 PD-1 为代表的免疫疗法逐步成为晚期恶性肿瘤患者的重要治疗措施之一。信迪利单抗作为国内较早获批上市的 PD-1 抑制剂,目前已被广泛用于多种晚期肿瘤的免疫治疗^[13]。

T 细胞中的 PD-1 受体可通过与程序性死亡配体 1、程序性死亡配体 2 相结合而促使肿瘤细胞逃脱免疫监视。PD-1 抑制剂能通过阻断 PD-1 受体与其配体相结合而激活 T 细胞自身免疫反应,当 PD-1 通路失去活性则可有效抑制肿瘤细胞在体内生长^[14]。以香菇多糖为代表的 β -葡聚糖为一种重要的免疫佐剂,可通过与树突状细胞(DC)相关性 C 型植物血凝素-1(dectin-1)相互作用后发挥免疫效应,并形成吞噬突触,还可通过刺激骨髓来源的巨噬细胞、DC 细

胞诱导体液免疫和细胞免疫^[15]。本研究结果显示,治疗后,联合组的 CEA、CA199、CA242 等肿瘤标志物水平均低于常规组,提示与单纯实施 PD-1 抑制剂治疗相比,联合应用 β -葡聚糖能进一步增强抗肿瘤效果。CR3 为 β -葡聚糖受体中的异源二聚体膜糖蛋白,可增强巨噬细胞、中性粒细胞吞噬功能并改变依赖蛋白酪氨酸激酶 I 区构象,并介导肿瘤细胞的吞噬作用和杀伤效应。 β -葡聚糖还可通过诱导髓源抑制细胞分化而参与肿瘤细胞的免疫逃逸,进而产生显著抗肿瘤效果^[16]。黄哲等^[17] 研究表明,香菇多糖具有一定化疗增敏效应,可通过影响胰腺癌细胞的生物学行为而促使肿瘤细胞凋亡。香菇多糖为一种典型的 T 细胞激活剂,其产生的白介素能释放多种辅助性 T 细胞并促进巨噬细胞吞噬,对恢复或刺激 T 细胞免疫功能有重要作用。同时,香菇多糖还可通过增强 CD3⁺、CD4⁺ 表达而调节辅助性 T 细胞平衡,还能通过增强 NK 细胞活性,从而增加具有免疫活性的细胞因子含量,进而增强机体免疫应答反应^[18]。本研究结果显示,治疗后,联合组的 CD3⁺、CD4⁺ 高于常规组,CD8⁺ 低于常规组,且 INF- γ 、IL-2、IL-4 等细胞因子均高于常规组。在香菇多糖的抗肿瘤及免疫增强效应下,联合组的临床疗效明显优于常规组,其对应的 ORR、DCR 均较常规组更高。刘子祚等^[19] 研究表明,天然 β -葡聚糖能通过增强机体免疫应答而增加恶性肿瘤患者的临床获益,并改善预后。本研究结果表明,治疗后,联合组的中位 PFS、中位 OS 均高于常规组,也进一步证实了 β -葡聚糖在延长胰腺癌患者生存周期方面的应用价值。

4 结论

β -葡聚糖结合 PD-1 抑制剂能增强胰腺癌患者的免疫应答反应,并产生更加理想的抗肿瘤效果,对改善其近期疗效及短期预后均有积极意义,但受随访时间限制,本研究未能证实 β -葡聚糖对患者远期生存情况的影响。未来临床可基于多中心研究及长期随访,进一步证实以香菇多糖为代表的 β -葡聚糖在胰腺癌免疫治疗中的应用价值。

参考文献

- [1] 朱鹏,彭明珠,吴莉莉.胰腺癌中 miRNA 的功能及临床研究进展[J].国际医药卫生导报,2023,29(13):1790-1794.
- [2] 刘远远.不同放疗剂量治疗胰腺癌的疗效及预后评估[J].淮海医药,2020,38(6):594-596.
- [3] 徐冬,杨飞,夏存冰.胰腺癌免疫治疗的应用现状与展望[J].中国肿瘤外科杂志,2023,15(1):85-91.
- [4] FU Q H, CHEN Y W, HUANG D B, et al. Sintilimab plus modified FOLFIRINOX in metastatic or recurrent pancreatic cancer: the randomized phase II CISPD3 trial[J]. Ann Surg Oncol, 2023,30(8):5071-5080.
- [5] WANI S M, GANI A, MIR S A, et al. β -Glucan: a dual regulator of apoptosis and cell proliferation[J]. Int J Biol Macromol, 2021,182: 1229-1237.
- [6] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会.中国抗癌协会胰腺癌整合诊治指南(精简版)[J].中国肿瘤临床,2023,50(10):487-496.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] ZHANG Y, HAN C, LI J, et al. Efficacy and safety for Apatinib treatment in advanced gastric cancer: a real world study[J]. Clinical Trial,2017,7(1):13208.
- [10] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021,18(7):493-502.
- [11] 易波,杨召铭,唐才喜,等.可切除或交界可切除胰腺癌新辅助治疗+手术与直接手术治疗的临床对比[J].肝胆胰外科杂志,2023,35(2):96-100.
- [12] 雷静玉,罗宝花,赵菊梅,等.基于免疫检查点抑制剂靶向胰腺癌微环境的联合免疫治疗策略[J].中国实验动物学报,2022,30(5):720-726.
- [13] 肖霞,王琦,过雪丹,等.信迪利单抗在晚期胰腺癌多线治疗中的疗效及安全性观察[J].肿瘤研究与临床,

- 2021,33(11):857-860.
- [14] 汝继轩,吴川林,张占田,等.PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗胰腺癌研究进展[J].中华胰腺病杂志,2021,21(2):143-147.
- [15] 田亚丽.香菇多糖注射液辅助全身化疗对消化道恶性肿瘤免疫功能和近期疗效的影响[J].临床研究,2020,28(2):58-59.
- [16] STOTHERS C L, BURELBACH K R, OWEN A M, et al. β -glucan induces distinct and protective innate immune memory in differentiated macrophages [J]. J Immunol, 2021,207(11):2785-2798.
- [17] 黄哲,李云泽,赵文嫣,等.香菇多糖联合吉西他滨对胰腺癌细胞 ASPC-1 生物学行为的影响[J].中国医科大学学报,2020,49(3):215-219.
- [18] MOTTA F, GERSHWIN M E, SELMI C. Mushrooms and immunity[J]. J Autoimmun, 2021,117: 102576.
- [19] 刘子祚,赵世博,任景云,等.天然 β -葡聚糖的结构特征及其免疫增强作用研究进展[J].免疫学杂志,2022,38(11):1007-1012.

[收稿日期:2023-11-23]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]