

一种新的生物效应调节剂——PSP

II PSP 的临床学研究

杨庆尧 胡月娟 李晓玉 周金煦
(上海师范大学) (上海中医药大学) (中国科学院上海药物研究所)

刘嘉湘 刘泰福 许国铭 廖美琳
(上海龙华医院) (上海医科大学) (上海第二军医大学) (上海胸科医院)

提 要 本文报道了PSP对485例肿瘤患者的II期临床研究结果,采用随机、双盲法观察了服用PSP患者在神疲乏力、食欲不振、口干咽燥、疼痛等临床证候上的效果,结果PSP组有明显改善.用Karnofsky评分及疗前疗后体重法考察PSP对肿瘤患者的生存质量,结果其增加例或稳定例明显高于对照组.测定肿瘤患者治疗前后的NK细胞活性、IL-2量及 CD_4^+ / CD_8^+ 比值,结果PSP组疗后的NK细胞活性上升例、IL-2增加例及 CD_4^+ / CD_8^+ 提高例均比对照组有明显增加,表明PSP能拮抗化疗或放疗引起的免疫抑制;测定PSP对化疗或放疗患者的血象变化,无论其白细胞、血红蛋白或血小板数均与阳性对照组相仿,提示PSP和阳性药一样,对血象有一定的保护效应.

关键词 云芝糖肽;PSP;肿瘤;临床药理

中图法分类号 R961.1;R969.4

PSP是从中国云芝Cov-1菌株的深层培养菌丝体中提取的一种结合蛋白多糖,其特性与著名的生物效应调节剂(Biological Response Modifiers, BRM)PSK相类似,但PSP多糖组分含阿拉伯糖和鼠李糖,PSK不含这两种糖,而含岩藻糖.此外,PSP有镇痛和提高食欲作用,PSK则无此报道.因此PSP是一类新的生物效应调节剂^[1].前文我们已报道了PSP对正常动物、负瘤动物和施用化疗药物小鼠的免疫调节作用^[5],本文报道了PSP的临床学研究结果.

1 方法和结果

我们对485例肿瘤患者在化疗或放疗同时加服PSP,其中211例为自身对照试验,274例作随机分组、双盲对照前瞻性试验.

试验癌种 胃癌(162例)、食管癌(172例)和原发性肺癌(151例).凡收诊病人,食道癌均经食道镜、X线检查及细胞病理学证实者;胃癌均经手术、病理或经胃镜或X线检查并经活检

本文于1994年4月15日收到.

细胞病理学证实者;原发性肺癌均经手术病理或经支气管镜或X线、CT诊断并经活检细胞病理学证实者,Karnofsky评分均 ≥ 60 分,其血象、肝、肾功能均应在正常范围内。

化疗或放疗方案 胃癌用MF化疗方案(MMC+5-FU),肺癌用MAP方案(MMC+ADM+DDP),食管癌用 Co^{60} -Y线放疗方案(DT65—70GY/6—7个月)。

PSP剂量 每日3g 阳性对照用药:鲨肝醇450mg/d。

疗程 以1个月为1疗程,共2个疗程。

测定项目及方法 包括临床证候,检测指标和生存质量三项内容。临床证候主要观察治疗前后在神疲乏力、恶心呕吐、口干咽燥、心烦失眠、自汗盗汗、疼痛等指标变化;检测指标主要测定血象(白细胞、血小板)和免疫功能(自然杀伤细胞、白介素-2,T淋巴细胞)疗前疗后的变化;生存质量则以体重和Karnofsky评分表示。

统计 定性资料用Bonferroi X^2 检验(G 检验),有序资料用Ridit或 u 检验,配对资料用 t 检验,显著水平要求 $P < 0.05$ 。

疗效标准 按下列三项指标作综合判定疗效

A: 临床证候 显著改善(积分值下降 $\geq 2/3$)

B: 检测指标 血象或免疫指标稳定或有所改善($\geq 1/3$)

C: 生存质量 体重或Karnofsky评分 \geq 阳性对照组

上述三项指标均达标者为显效;上述AB或AC二项指标达标者为有效;三项均不达标者无效。

1.1 PSP在改善肿瘤患者临床证候上的效果

肿瘤患者经化疗或放疗后大多出现神疲乏力、食欲不振、口干咽燥、疼痛、心烦失眠、心悸气短、自汗盗汗、形体消瘦、恶心呕吐等症状,加服PSP后,上述症状均有一定的改善效果(表1),尤以食欲不振、神疲乏力、口干咽燥和疼痛改善明显,说明PSP有补益精气、健脾养心的功能。

表1 治疗前后证候疗效*

Tab. 1 Effect on the improvement of symptoms before and after treatment

证候	对照组		治疗组		G值**
	总例数	有效数	总例数	有效数	
食欲不振	106	37	114	87	40.480
神疲乏力	107	42	125	90	25.603
口干咽燥	58	15	78	46	16.454
疼痛	69	23	67	43	13.555
心烦失眠	80	20	91	37	5.203
心悸气短	69	26	75	41	5.000
自汗盗汗	43	12	56	26	4.042
形体消瘦	62	9	64	18	3.889
恶心呕吐	31	15	44	30	3.368

* 疗效量化评定标准见附件

** 按Bonferroi X^2 9个测验 $P = 0.05$ $X^2(G) = 7.689$

1.2 PSP 在改善肿瘤患者生存质量上的效果

我们以肿瘤患者疗前疗后体重和 Karnofsky 评分值考察 PSP 对患者生存质量的影响,结果 PSP 治疗组的体重增加例或稳定例, Karnofsky 评分提高例或稳定例数均明显高于对照组 ($P < 0.01$)(表2)

表2 肿瘤患者疗后体重和 Karnofsky 评分情况*

Tab.2 The weights of tumor patients and the conditions of Karnofsky's evaluation after treatment

项目	组别	总例数	提高		稳定		降低		u 检验
			例数	%	例数	%	例数	%	
体重	对照组	135	31	22.9	58	42.9	46	34.1	试验组与对照组比: $u = 3.185$ $P = 0.0041$
	试验组	139	52	37.4	60	43.2	27	19.4	
	PSP 自身对照组	211	78	37.0	100	47.3	33	15.6	
K 氏评分	对照组	135	40	29.6	81	60.0	14	10.4	试验组与对照组比: $u = 2.957$ $P = 0.0031$
	试验组	139	62	44.6	72	51.8	5	3.6	
	PSP 自身对照组	211	44	20.9	163	77.2	4	1.9	

* 体重:疗后增加1kg 或1kg 以上作“提高”,增加或减少不到1kg 为“稳定”,体重减少1kg 以上为“降低”;
Karnofsky 评分:疗后增加10分或10分以上者为“提高”,降低10分或10分以上者为“降低”,其他作稳定计。

1.3 PSP 在改善肿瘤患者免疫功能上的效果

分析测定了患者治疗前后在自然杀伤细胞活性,白细胞介素2(IL-2)量及 T 淋巴细胞 $CD4^+/CD8^+$ 比值上的变化,结果:试验组疗后的上述指标均有所改善,即 PSP 组的疗后 NK 细胞活性上升例、IL-2增加例及 $CD4^+/CD8^+$ 提高例均比对照组有明显增加,提示 PSP 对化疗或放疗引起的免疫抑制有一定的拮抗作用。

表3 PSP 治疗后的 NK 细胞活性测定

Tab.3 The determination of the activity of NK cells after the treatment with PSP

组别	例数	升高例	降低例	提高率(%)
对照组	135	57	78	42.22
治疗组	138	89	49	64.49
PSP 自身对照组	206	142	42	68.93

注:对照组与治疗组比较: $X^2 = 13.6144$ $P = 0.000199$

表4 PSP治疗前后IL-2量测定

Tab. 4 The determination of IL-2 amount before and after the treatment with PSP

组别	例数	$\bar{d} \pm Sd$	t值	P值
对照组	81	-0.91+23.56	0.3467	≥ 0.05
治疗组	88	7.96+16.85	4.4330	< 0.001

注:应用配对计量资料t检验(差值统计),df为n-1

表5 PSP治疗前后CD4⁺/CD4⁺比值测定Tab. 5 The determination of CD4⁺/CD4⁺ ratio value before and after the treatment with PSP

组别	例数	升高例	稳定例	降低例
对照组	133	62	3	68
治疗组	133	89	7	37
PSP自身对照组	211	133	12	66

对照组与治疗组比: $u = 3.158$ $P = 0.006$

1.4 PSP对化疗或放疗患者血象变化的影响

化疗或放疗的毒副反应之一是疗后病人的白细胞、血小板、血红蛋白数明显下降,因此在肿瘤治疗中常需在化疗或放疗的同时,加服鲨肝醇以防止血象恶化.我们用PSP代鲨肝醇观察病人疗后血象的变化,并与阳性对照药作比较,结果PSP治疗组的白细胞、血红蛋白、血小板数均与鲨肝醇相当(表6,7,8).提示PSP对化疗放疗病人的血象恶化有一定的改善作用.

表6 PSP治疗后白细胞数测定

Tab. 6 The determination of the numbers of WBC the treatment with PSP

组别	例数	白细胞数/ 10^3 个 \cdot mm ⁻³				
		≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
对照组	135	97	25	12	1	0
治疗组	139	105	23	10	1	0
PSP自身对照组	211	188	12	11	0	0

注:对照组与治疗组之比: $u = 0.7057$ $P = 0.48$

表7 PSP 治疗后血红蛋白测定

Tab. 7 The determination of hemoglobin after the treatment with PSP

组别	例数	血红蛋白/10g·L ⁻¹				
		≥11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
对照组	134	82	36	15	1	0
治疗组	139	97	26	15	1	0
PSP 自身对照组	211	163	34	13	1	0

注:对照组与治疗组之比: $u = 1.3139$ $P = 0.2516$

表8 PSP 治疗后血小板数测定

Tab. 8 The determination of the numbers of platelettes after the treatment with PSP

组别	例数	血小板数/10 ⁴ 个·mm ⁻³				
		≥10.0	7.5-9.9	5.0-7.4	2.5-4.9	<2.5
对照组	135	103	22	6	1	0
治疗组	139	114	24	1	0	0
PSP 自身对照组	211	167	37	6	1	0

注:对照组与治疗组比较: $u = 1.3348$ $P = 0.1633$

2 讨论

云芝自古以来是中国传统药材,有补益精气、轻身延年功效^[1]。从云芝菌丝体中提取的PSP就是它的精华。药理学研究证明,PSP能显著提高正常动物的免疫功能;拮抗动物因负瘤或施用化疗药物引起的免疫抑制^[5]。本文对485例肿瘤患者所进行的临床学研究结果与药理学研究结果相符。

据胡月娟等报道,口投PSP小鼠有增进食欲作用^[6];姜建伟、叶文博等报道PSP能提高家兔和小鼠的痛阈^[3,6]。本研究证明,PSP能改善肿瘤患者的食欲不振、疼痛等临床证候。刘泰福等对41例晚期食管癌患者的调查证明,PSP能使89%病人食欲增加;84%病人疼痛缓解;80%病人的放疗副反应减轻^[8]。

尽管生物效应调节剂(BRM药物)对肿瘤的杀伤力不及化疗、放疗,但它能明显消除放、化疗引起的免疫抑制提高生存质量,因而在肿瘤的综合治疗中具有特殊的应用价值。

本研究证实了PSP确能使肿瘤患者受抑了的免疫功能得到解放或部分解放。患者服用PSP后,其NK细胞活性、IL-2分泌量、CD⁺₄/CD⁺₈比值均有一定程度的提高。

沈曾一等检测了黑色素肿瘤等28例患者的白细胞数,结果有2/3以上患者,因服PSP后白细胞数递升1000个/mm³以上^[10]。香港威尔斯亲王医院应用PSP于乳房癌,发现它也能明显改善病人因服用化疗药(环磷酰胺,表阿霉素)而引起的白细胞降低。单用化疗组的病人白细胞数从 6.96×10^3 个/mm³降到 5.05×10^3 个/mm³ ($P < 0.01$),而化疗加PSP组的白细胞数稳定在

7.02— 6.82×10^3 个/ mm^3 间($P > 0.05$)^[9].

改善临床证候,稳定和提高免疫功能,必然会提高疗效,延长寿命.姚伟强、刘泰福等的研究证明,食管癌病人加服PSP后,其肿瘤的完全缓解率从对照组(单用放疗)的42%上升到72%.一年生存率从40.2%上升到51.2%^[4,7].

PSP的上述药理学和临床学研究结果,为云芝在中医学上的“补益精气”、“轻身延年”理论,提供了现代科学依据.

参 考 文 献

- [1] 李时珍,本草纲目,28卷,菜部,芝,1596
- [2] 李家泰主编,临床药理学,人民卫生出版社,1991
- [3] 姜建伟、何莲芳、杨庆尧,云芝糖肽镇痛作用的研究,上海师范大学学报(自然科学版),1991,20(2)
- [4] 姚伟强、施学辉、刘泰福、何少琴,云芝糖肽加放射治疗食管癌前瞻性研究的初步报告,中国科学技术协会首届青年学术年会论文集,中国科学技术出版社,1992
- [5] 杨庆尧、胡月娟、李晓玉、周金煦、刘嘉湘、刘泰福、许国铭、廖美琳,一种新的生物效应调节剂——PSP, I. PSP的药理学研究,上海师范大学学报(自然科学版),1994,23(3)
- [6] Hu Yuejian, The Pharmacological Research of PSP (Testing Report), The Polysaccharide of *Coriolus versicolor* (Yun Zhi Mushroom), Landford Enterprise, Hong Kong, 1989
- [7] Liu Taifu, Radiotherapy of Carcinoma of the Esophagus in China-A Review, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1991, 20:875—979
- [8] Liu Taifu, Clinical Implication of PSP in Oncology, Recent Advances in Cancer 1989, Cancer Research Group, CUHK, Hong Kong, 1989:57—61
- [9] Shiu, W. C. T., T. W. T. Leung, M. Tao, A Clinical Study of PSP on Peripheral Blood Counts during Chemotherapy Phytotherapy Research, 1992,6:217—218
- [10] Sun Zeng Yi, The Preliminary Appraisal of Polysaccharide-Peptide (PSP) in Malignant and Non-Malignant Diseases Hong Kong, 1989:43—44
- [11] Yang Qingyao, S. C. Jong, X. Y. Li, J. X. Zhou, R. T. Chen, L. Z. Xu, Antitumor and Immunomodulating Activities of the Polysaccharide-peptide (PSP) of *Coriolus versicolor*, *Estratto dalla rivista EOS*, 1992, XII(1):29—34

A New Biological Response Modifier Substance—PSP

II The Clinical Research of PSP

Yang Qingyao

(Shanghai Teacher's University)

Hu Yujuan

(Shanghai Chinese Medical University)

Li Xiaoyu *Zhou Jinxu*

(Shanghai Institute of Materia Medica Academia Sinica)

Liu Jiaxiang

Liu Taifu

(Shanghai Longhua Hospital) (Shanghai Medical University)

Xu Guomin

Liao Meilin

(Shanghai Second Military Medical University) (Shanghai Thorax Hospital)

Abstract

This text is a report of the results of the clinical research of the 485 cases of the tumorous and cancerous patients. The observation was made by means of the random and double-blind method on the effects of PSP on such symptoms of the patients as weakness and tiredness, poor appetite, dry mouth and throat and pains of various kinds. The results showed that there were marked improvements in the symptoms of the patients in the PSP group.

By means of Karnofsky's evaluation, the differences between patients' bodily weights before and after the treatment with PSP on the quality of life showed that the raised and stable cases in the PSP group were obviously greater than those in the control group.

By determining the NK cell activities, the amount of IL-2 and CD_4^+/CD_8^+ ratios, the results showed that the raised and stable cases in the PSP group after treatment were obviously more than those in the control group. This fact proved that PSP could resist the inhibitory effects of the immunological functions due to chemotherapy and radiotherapy.

Besides, determination was also made of the changes of the hemograms of the patients undergoing chemotherapy and radiotherapy. Whether the white blood cells, hemoglobin or the numbers of the platelets were all similar to those of the positive control group. This suggested that PSP just the same as the positive drugs had a definite protective function on the hemograms.

Keywords Yun Zhi; polysaccharide-peptide; PSP; tumor; clinical pharmacology