



口服鲜食海参对胃肠癌术后辅助化疗患者淋巴细胞亚群和生活质量的影响（一项 II 期临床研究报告）

张 弦 赵丹懿 何红梅 王 冰 任珊玲 张 阳^{通讯作者}

大连医科大学附属第二医院肿瘤内科 辽宁大连 116000

【摘要】目的 评价鲜食海参对胃肠癌术后辅助化疗患者生活质量和淋巴细胞亚群的影响。**方法** 采用自身交叉设计，随机分为 A 组或 B 组。A 组在第一、二周期口服“鲜食海参”，在第三、四周期进行观察；B 组反之。**结果** A 组入组 5 例，撤回知情同意而出组 1 例；B 组入组 5 例，因病情进展出组 1 例。10 例均进入不良事件统计，8 例完成研究。中性粒细胞减少是最常见的不良事件，但在服用海参与未服用海参周期之间比较，未发现明显差异；对服用海参前后周期的淋巴细胞亚群比较，CD4、CD8、NKT 淋巴细胞的均值未见差异，但 NK 细胞在服用海参周期提升次数更多（5/8，67.5%）；生活质量问卷调查统计中，鲜食海参对整体生活质量的总评分无明显改善，但在健康水平自我评价方面和疲倦评分中有明显差异（ p 分别为 0.044 和 0.002）。**结论** 鲜食海参可能改善胃肠癌患者术后辅助化疗期间的生活质量，尤其在疲倦感和提高自我健康评价方面，对淋巴细胞亚群未见明显升高，可以扩大样本对此进行观察。

【关键词】 鲜食海参；胃肠癌；化疗；淋巴细胞亚群；生活质量

【中图分类号】 R735 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2016) 06-001-03

The effect of sea cucumber on lymphocyte subsets and quality of life of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with gastric and colon-rectal cancer: a phase II clinical study

Zhang xian, Zhao danyi, He hongmei, Wang bing, Zhang yang*

The second affiliated hospital of Dalian Medical University, Oncology Department

【Abstract】Objective To evaluate the effect of fresh sea cucumber on the quality of life and lymphocyte subsets in patients with postoperative adjuvant chemotherapy for gastric and colon-rectal cancer. **Methods** A self crossover design was used, and the subject was randomly divided into group A or group B. The group A was given sea cucumber in the first and two cycles, and wasn't in the third and four cycles. The group B was contrary. **Results** 10 cases were involved in the statistics of adverse events, including A group of 5 cases (the withdrawal of informed consent of 1 case), and B group of 5 cases (withdraw because of disease progression in 1 case). 8 cases were completed. Neutropenia is the most common adverse events, but in taking the sea cucumber and not taking sea cucumber cycles, there is no significant difference. The lymphocyte subsets of before and after in using of sea cucumber the period, showed there was no difference between the CD4, CD8, NK T cells mean, but NK cells in taking the sea cucumber cycle enhance more (5 / 8, 67.5%). The investigation of quality of life questionnaire discovered fresh cucumber can not improve the overall quality of life score, but in the health self evaluation and fatigue score, there is significant difference (p :0.044 and 0.002, respectively). **Conclusion** The fresh sea cucumber may improve quality of life in gastric and colon-rectal cancer patients during chemotherapy, especially in fatigue and the self health evaluation. However, the lymphocyte subsets were not significantly increased. More study should be developed.

【Key words】 fresh sea cucumber, gastric and colon-rectal cancer, chemotherapy, lymphocyte subsets, quality of life

消化道肿瘤患者行根治术后行辅助化疗期间，常合并营养状态不佳、免疫状态下降等情况，影响患者辅助化疗期间的生活质量。我国北方地区有通过进食海参补益身体的传统，现代科学也发现海参含有 50 多种天然营养成分，具有一定的食用价值和保健功能。海参提取物还具有多种重要的生物学活性：一为酸性黏多糖，具有增强巨噬细胞的吞噬能力、较强的抗凝血酶活性和抗病毒的作用；另一种为具有较强的抗生毒素作用、抗肿瘤活性和抗放射作用的海参皂苷。动物实验也证实海参能提高机体细胞免疫功能，改善和增强因荷瘤或使用抗癌药物引起的动物机体免疫功能低下状况；但尚无肿瘤患者口服海参的疗效和安全性方面的临床数据。鲜食海参是一种创新工艺加工的海参，可以更好地保存海参内有效成分。为评价鲜食海参对消化道肿瘤患者术后辅助化疗期间的淋巴细胞亚群和生活质量的影响，本单位设计、注册了 II 期临床研究（中国临床试验中心注册号：ChiCTR10R15007566），将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 临床病例

本研究纳入胃肠癌根治术后至少可以进行辅助化疗 4 个周期的患者，化疗方案不限，年龄在 18-70 岁，ECOG 评分 ≤ 2 分，有足够的骨髓功能和肝肾功能并同意签署知情同意书，除外消化道梗阻或者合并严重内科疾病者、手术后仍有伤口

不愈合者、对海参过敏者。有下列情况者退出：受试者要求退出研究、主要研究者判断退出研究有利于受试者、因治疗需要改变治疗方案、受试者未遵守试验方案规定用药。所签署的知情同意书经过本单位伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 试验设计：本研究为单中心、开放性、2 期临床研究，采取自身交叉设计，随机分为 A 组或 B 组。A 组在第一、二试验周期给予“鲜食海参”口服，在第三、四试验周期进行观察；而 B 组在第一、二试验周期观察，在第三、四试验周期给予“鲜食海参”。

1.2.2 海参来源及服用方法：本研究的所有食用海参均由大连上品堂海洋生物有限公司提供，由该公司负责食品质量并提供质量检测合格书。患者在签署知情同意书并随机后即可开始服用，每日一次，整只服用。化疗前一天、当天、第二天到第四天可以暂停，但不建议连续中断五天或者总计中断二周以上，出现食后立即呕吐情况，可以补服海参。

1.2.3 合并用药：化疗方案应保持一致，包括激素、止吐剂、化疗剂量和用法，避免化疗期间同时给予免疫制剂或中成药，不建议同时使用中草药或其他类似治疗手段（如有必要，应记录主要成分），研究期间受试者应避免同时服用其他海参产品或含有海参成分的药品或者保健食品。

1.2.4 观察指标：每周治疗前和 4 个周期结束后均进行



T 细胞亚群和生活质量问卷评价, 研究期间记录不良事件, 进行安全性评估。

1.3 统计方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。与筛选期基础值进行比较, 采用配对 t 检验比较组内前后差异, 各组治疗前后的变化用 χ^2 检验。以 $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者临床特征

本研究共计入组受试者 10 例, A 组 5 例, B 组 5 例。各入组病例数和每位受试者基本情况见下表 1, 其中, 完成全部试验、可评价的受试者 8 例, 有 1 例因病情进展退出试验 (B 组)、1 例撤回知情同意 (A 组) 无法进行疗效评价, 但可以收集不良事件进行统计。受试者性别男/女为 7/3, 中位年龄为 60 岁, 入组时 ECOG 评分均为 1 分, 其中胃癌 8 例, 肠癌 2 例, TNM 分期多在 II / III 期, 化疗药物以氟尿嘧啶为主, 包括紫杉醇和奥沙利铂的单药或联合化疗方案。

表 1 受试者一般资料

组别	受试者编号	性别	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	体表面积 (m^2)	ECOG 评分	入院诊断	分期	化疗方案
A	1	男	50	165	60	1.65	1	胃癌	II	紫杉醇
B	2	男	71	168	43	1.51	1	胃癌	III	紫杉醇 + 替吉奥
B	3	女	74	156	69	1.65	1	胃癌	III	氟尿嘧啶
A	4	男	74	164	73	1.77	1	胃癌	III	替吉奥
A	5	男	54	170	61	1.71	1	胃癌	III	替吉奥
B	6	男	57	170	74	1.84	1	结肠癌	III	FOLFOX
B	7	女	32	160	55	1.55	1	直肠癌	III	FOLFOX
B	8	女	65	165	56	1.71	1	胃癌	II	紫杉醇
A	9	男	57	174	72	1.86	1	胃癌	II	紫杉醇
A	10	男	66	170	65	1.75	1	胃癌	III	替吉奥 + OXA

2.2 不良事件统计

整个试验期间, 共出现不良事件 30 例 / 次, 以中性粒细胞减少多见, 占 40% (12/30), 在服用海参周期与未服用

海参周期之间交叉比较, 未发现明显差异 (表 2)。在恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应中, 服用海参周期与未服用海参周期之间比较也无明显倾向。其他不良事件少见。

表 2 研究期间出现的不良事件表

组别	总周期数	AE 例数	中性粒细胞减少	贫血	血小板减少	恶心、呕吐	神经毒性	腹泻	其他
服用海参周期	16	14	5	2	3	1	0	3	0
未服用海参周期	18	16	7	4	2	1	0	1	1
χ^2		0.073	0.25	-	-	-	-	0.178	-
p		0.810	0.743	0.665	1.0	-	-	0.607	-

2.3 淋巴细胞亚群统计

因第 3 例受试者病情进展退出试验, 第 10 例受试者撤回知情同意退出试验未统计数据。从统计结果看, CD4、CD8、NK 最高值出现在服用海参周期分别有 25% (2/8)、37.5% (3/8)、

37.5% (3/8), CD4、CD8、NK 有较高均值出现服用海参周期的比例分别是 37.5% (3/8)、37.5% (3/8)、67.5% (5/8), 服用海参周期与未服用海参周期的细胞亚群 CD4、CD8、NK 细胞数值变化上均无统计学差异 (见表 3)。

表 3 服用海参与细胞亚群相关性统计表 (单位为 %)

项目	基线期	服用海参周期	未服用海参周期	t	p
CD4	43.38 ± 7.64	44.9 ± 8.23	45.23 ± 8.69	-0.435	0.67
CD8	25.81 ± 9.35	25.84 ± 8.41	25.36 ± 9.82	-0.173	0.865
NK	13.32 ± 6.58	15.81 ± 5.72	16.14 ± 9.38	0.368	0.718

2.4 生活质量问卷统计

从生活质量问卷调查中, 服用海参对整体生活质量的总评分 (SS) 无明显改善, 但在健康水平自我评价方面 (Q29+Q30)/2 和疲倦评分 (Q10+Q12+Q26)/3 中服用海参组较未服用海参组有明显差异 (见表 4)。其他躯体功

能 (Q1+Q2+Q3+Q4+Q5)/5、角色功能 (Q6+Q7)/2、情绪功能 (Q21+Q22+Q23+Q24)/4、认知功能 (Q20+ Q25)/2、社会功能 (Q26+Q27)/2、恶心呕吐 (Q14+Q15)/2、疼痛 (Q9+Q19)/2、气促 Q8、失眠 Q11、食欲丧失 Q13、便秘 Q16、腹泻 Q17、经济困难 Q28, 以上的问卷得分经统计未见明显意义。

表 4 服用海参与生活质量量表指标相关性统计表

项目	基线期	服用海参周期	未服用海参周期	t	p
总 SS	3722 ± 89.2	3770 ± 98.13	3780 ± 96.67	0.383	0.627
健康水平自我评价	5.69 ± 0.13	5.75 ± 0.27	5.16 ± 0.17	2.20	0.044
疲倦评分	1.63 ± 0.08	2.25 ± 0.12	3.15 ± 0.18	-3.785	0.002

3 讨论

海参属于棘皮动物门海参纲盾手目, 多在热带区和温带区分布, 是一种美味可口、营养丰富的保健食品。海参中蛋白质含量高, 其中含有 18 种氨基酸、牛磺酸、硫酸软骨素、刺参黏多糖、超氧化物歧化酶等多种成分, 并富含钙、磷、铁、碘、锌、硒、钒、锰等元素以及多种维生素。不仅营养成分丰富,

研究还发现海参中的某些物质具有调控人体生理功能的作用: 一为具有增强机体免疫功能、较强的抗凝血酶活性和抗病毒作用的酸性黏多糖^[1-2]; 另一为具有较强的抗生素作用、抗肿瘤活性和抗血管新生作用的海参皂苷^[3-4]; 近年还发现海参岩藻聚糖硫酸酯可以调节巨噬细胞的吞噬能力、抑制恶性肿瘤细胞的转移^[5-6]。因此, 海参作为功能性食品和开发药用的发



展前景受到了广泛关注^[7]。

海参对机体免疫的调节作用比较明确,尤其是细胞免疫。T细胞介导的特异性细胞免疫在机体免疫中起重要作用,当机体细胞免疫功能紊乱时,T淋巴细胞亚群比例失调,Th1/Th2比例失衡,细胞因子分泌紊乱。海参能提高血清中细胞因子IL-23、IFN- γ 水平,降低IL-24水平,促进T细胞增殖、逆转Th1/Th2失衡,从而增强细胞免疫功能^[8-9]。连续给予小鼠口服海参液,可提高绵羊红细胞诱导的迟发性变态反应能力,增强细胞免疫功能及巨噬细胞吞噬功能^[10]。另一研究也证实,对于免疫功能低下的BALB/c小鼠,革皮氏海参皂苷能提高脾淋巴细胞的增殖能力,增强BALB/c小鼠的细胞免疫功能^[11]。海参及海参提取物还可以通过多条信号通路,如TNF- α ^[12]、NF- κ B和MAPK^[13],甚至调控转录因子的表达^[14],影响细胞功能。

为进一步证实海参对人体免疫功能的调节作用,探讨在免疫低下的特定人群中,口服鲜食海参可否提高淋巴细胞亚群功能、改善生活质量,我们进行了这项临床研究,并通过自身交叉设计避免临床药物治疗带来的干扰,出于伦理和安全性的考虑,仅纳入10例胃肠癌术后辅助化疗的患者,进行了小样本II期试验,初步观察鲜食海参对免疫状态和生活质量的影响。

从10例患者的不良事件统计结果看,先服用海参组(A组)较后服用海参B组的不良事件发生次数有显著增加,但在服用海参周期和未服用海参周期的不良事件发生次数无显著性差异,提示服用海参不增加化疗期间的药物毒副作用,有较好的安全性;从胃肠道反应的发生来看,主要是恶心、呕吐、腹泻,先服用海参组(A组)有增加的趋势,但在交叉对比后,两者未见明显差异,因此,每日一次服用海参不会增加化疗期间胃肠道的负担。而在一些临床前研究中,海参中的褐藻糖胶还有减轻化疗导致的胃肠道黏膜炎的作用^[15],还有研究认为三萜皂苷有增效减毒的生化调节作用^[16]。因此,对于化疗期间服用海参的安全性,应予更多的观察。

对肿瘤患者术后辅助化疗期间的细胞亚群CD4、CD8、NK细胞数检测,未见服用鲜食海参周期的数据与未服用鲜食海参周期的数据有明显统计学差异,但有部分患者的细胞亚群明显升高,而且NK细胞在服用海参周期提升次数更多(5/8, 67.5%)。对此,我们认为可能存在剂量不足和观察例数偏少的情况,每个患者的吸收程度和胃肠道肿瘤手术对鲜食海参的吸收影响也存在差异,因此,可以扩大样本对此进行观察。

在化疗期间服用鲜食海参可能改善胃肠癌患者的生活质量,我们收集了患者在治疗前后的生活质量问卷调查,并统计数据发现,尤其在疲倦感和提高自我健康评价方面,服用海参较未服用海参有明显的增益效果。尽管在整体的健康总评分中没有获得统计学差异,但这一数据对后期研究有指导意义。另外,由于海参本身的特点,无法进行盲法设计,研究采取自身交叉设计,避免治疗因素的干扰;由于非盲方法造成的试验数据偏倚,可以通过试验过程的严格质控和增加试验例数以尽量避免。

综上,我们的结论是鲜食海参可能改善胃肠癌患者术后辅助化疗期间的生活质量,尤其在疲倦感和提高自我健康评价方面,对淋巴细胞亚群未见明显升高,可以扩大样本对此进行观察。

参考文献:

- [1] 李惟敏,王述姮,梁袖勤,李军,王桂云. 刺参酸性黏多糖对机体免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床, 1985, 12: 118.
- [2] 王振立,刘桂敏,郑瑞,郝晓阁,李德华. 刺参酸性

黏多糖抑制小鼠肿瘤细胞DNA合成及其代谢研究[J]. 中国医药工业杂志, 1993, 24(9): 405-408.

[3] Tian F1, Zhang X, Tong Y, Yi Y, Zhang S, Li L, Sun P, Lin L, Ding J. PE, a new sulfated saponin from sea cucumber, exhibits anti-angiogenic and anti-tumor activities in vitro and in vivo[J]. Cancer Biol Ther, 2005,4(8): 874-882.

[4] 王静凤,傅佳,王玉明,刘治东,李晓林. 革皮氏海参皂苷对小鼠免疫功能的调节作用[J]. 中国海洋大学学报, 2010, 40(2): 28-32.

[5] 张祺,李学敏,李兆杰,左涛,唐庆娟,常耀光,王静凤,薛长湖. 海参岩藻聚糖硫酸酯对巨噬细胞的调节作用及信号通路研究[J]. 中国药理学通报, 2015(1):87-92.

[6] 王静凤,张珣,李辉,杨玉红,薛长湖. 海参岩藻聚糖硫酸酯抗肿瘤转移作用研究[J]. 中国海洋药物, 2012(2):14-18.

[7] 张伟伟,陆茵. 海参的抗肿瘤作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 中华中医药杂志, 2010(1):105-108.

[8] Trakattelli M1, Tounouz M, Blocklet D, Dodoo Y, Gordower L, Laporte M, Vereecken P, Sales F, Mortier L, Mazouz N, Lambermont M, Goldman S, Coulie P, Goldman M, Velu T. A new dendritic cell vaccine generated with interleukin23 and interferon—beta induces CD8+ T cell responses against NA172A2 tumor peptide in melanoma Patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2006, 55(4): 469-474.

[9] He LX, Zhang ZF, Sun B, Chen QH, Liu R, Ren JW, Wang JB, Li Y. Sea cucumber (Codonopsis pilosula) oligopeptides: immunomodulatory effects based on stimulating Th cells, cytokine secretion and antibody production[J]. Food Funct. 2016,7(2):1208-16.

[10] 刘昌衡,王小军,袁文鹏,孟秀梅,夏雪奎. 复方海参口服液的抗疲劳和免疫功能的研究[J]. 现代食品科技, 2009, 25(10): 1115-1119.

[11] 王静凤,傅佳,王玉明,刘治东,李晓林. 革皮氏海参皂苷对小鼠免疫功能的调节作用[J]. 中国海洋大学学报, 2010, 40(2): 28-32.

[12] Zhang X, Zhang P, Li C, Li Y, Jin C, Zhang W. Characterization of two regulators of the TNF- α signaling pathway in Apostichopus japonicus: LPS-induced TNF- α factor and baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 2[J]. Dev Comp Immunol. 2015,48(1):138-142.

[13] Song J, Li T, Cheng X, Ji X, Gao D, Du M, Jiang N, Liu X, Mao X. Sea cucumber peptides exert anti-inflammatory activity through suppressing NF- κ B and MAPK and inducing HO-1 in RAW264.7 macrophages[J]. Food Funct. 2016,7(6):2773-2779.

[14] Soltani M, Parivar K, Baharara J, Kerachian MA, Asili J. Transcriptional analysis of VEGF-D and TGF β genes in MCF7 cells exposed to saponin isolated from Holothuria leucospilota (sea cucumber) [J]. Rep Biochem Mol Biol. 2015, 4(1):25-31.

[15] Zuo T, Li X, Chang Y, Duan G, Yu L, Zheng R, Xue C, Tang Q. Dietary fucoidan of Acaudina molpadioides and its enzymatically degraded fragments could prevent intestinal mucositis induced by chemotherapy in mice [J]. Food Funct. 2015,6(2):415-422.

[16] Al Shemali J, Mensah-Brown E, Parekh K, Thomas SA, Attoub S, Hellman B, Nyberg F, Adem A, Collin P, Adrian TE. Frondoside A enhances the antiproliferative effects of gemcitabine in pancreatic cancer. Eur J Cancer. 2014,50(7):1391-1398.