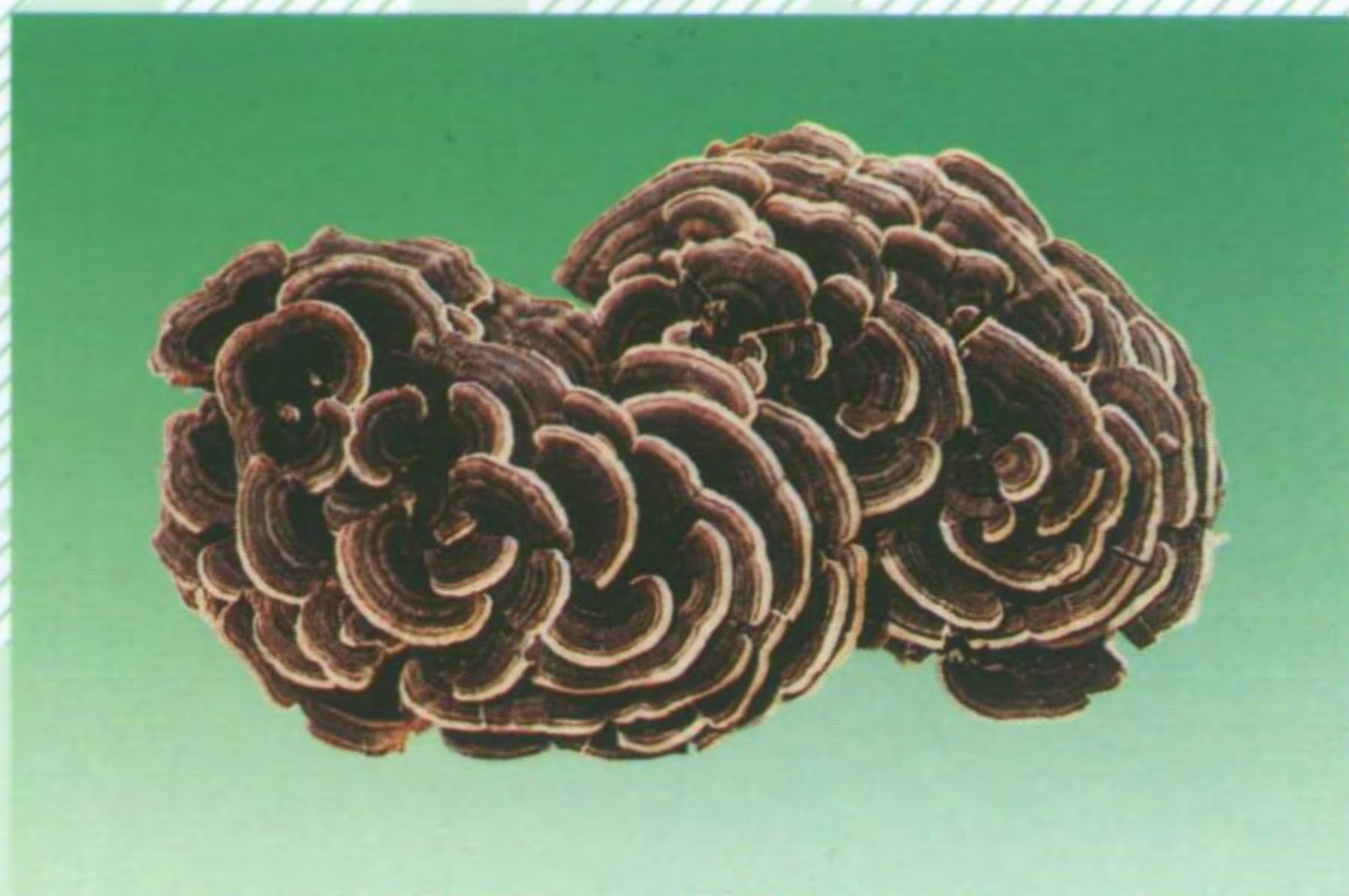


雲芝精華 (PSP)

研究概況及 I、II、III 期臨床試驗



香港保健協會出版

The Hong Kong Association for Health Care

目 录

PSP 研究概况	楊慶堯	1
PSP I 期臨床試驗報告	許國銘	8
PSP II 期臨床試驗		
衛生部上海中醫藥大學臨床藥理基地		11
PSP III 期臨床試驗		
衛生部上海中醫藥大學臨床藥理基地		23
附: PSP 在降低腫瘤化、放療毒副反應中的作用		
楊慶堯 費鶴良 孫曾一		34

PSP 研究概況

——PSP 研究歷史、現況與展望

楊慶堯

(中國菌物學會藥用真菌專業委員會主任)

雲芝(*Trametes versicolor* Fr., 舊稱 *Coriolus versicolor* Fr.) 與靈芝在古代統稱為“芝”，都是傳統中藥材。明代李時珍把芝分為六類，靈芝屬赤芝、紫芝類，雲芝歸黑芝、青芝類。“芝”的藥效已經數千年的臨床驗證，兩千年前世界第一部本草巨著——神農本草經已將芝稱作“仙藥”；“本草綱目”具體描述芝的功效為：“益氣，久食輕身延年”。

研究歷史

將雲芝這一傳統藥材製成中成藥，首創於1978年東北師範大學。將雲芝製成抗癌藥則由日本Kureha公司開發成。它源於一個偶然機會：該公司一位藥學工程師的鄰居，患晚期胃癌，醫院已拒收，但連服幾個月的土方——さるのこしかけ(一類真菌藥材)後，竟治癒且正常上班了。這一奇跡激發了他立志從藥用真菌中去研製抗癌藥。他們比較分析了兩百餘株さるのこしかけ類真菌，包括靈芝、口蘑、層孔菌等，最終評選出最佳菌種——雲芝，並開發成抗癌新藥Krestin(PSK)。PSK的生產原料並不取用野生雲芝子實體，因野生菌常有雜菌混入，質量不保證；他們亦不用人工培養的雲芝子實體，因PSK的抗癌成分——結合蛋白多糖存在於深層培養菌絲體中。

PSK的研究成功，轟動了腫瘤醫藥界。第14屆國際化療學術研討會上PSK的論文數多達68篇，獨占論文總數的19.3%。八十年代，PSK在日本的銷售額歷居百藥之首。PSK的研製成功告訴我們 傳統中藥是個寶庫，但傳統藥材必須現代化、科學化！

1984 年，我開始作雲芝的深層培養研究，決心開發中國自己的 PSK。

我們起步晚，但我們亦有兩個優勢：一、我國有豐富的真菌資源。1984—1985 年我們很快分離和收集了八十餘株雲芝菌株，並通過自行創建的雙板薄層層析法，比較檢測了結合蛋白多糖含量，從中篩選得最佳菌株 Cov-1；二、我們擁有獲中國發明展覽金獎的擔子菌深層培養技術，用該項技術培養雲芝菌絲體，生產效率比日本高 3 倍；另外，我們意外地發現用酒精分部沉澱法提取的雲芝結合蛋白多糖，其抗瘤力最強的 B 組分，高於日本用鹽析法獲得的結合蛋白多糖。

Zhou, J.X.; Chen, R.T. Yang, M.P. 等分別測定了它在抑製 P388 白血病、Sarcoma-180 及 HL-60 上的活性，均高於 PSK。另外，本品的多糖組分中含有阿拉伯糖和鼠李糖，藥理活性中有鎮痛和改善食慾作用，PSK 均無此報告。於是，我們把自己提取的這個成份稱為糖肽。

糖肽的英文名詞原已有 glycopeptide, glycoprotein, glycosaminoglycan 等，但此類多糖均由氨基己糖組成，而 PSP 不含此糖，故用 Polysaccharide-peptide 表示，簡寫 Ps-P。1989 年我們接受 S.C. Jong 等建議，將 Polysaccharide 與 peptide 兩詞合併成一詞 Polysaccharopeptide，簡寫 PSP。

1987 年 1 月，PSP 通過科研成果鑒定，鑒定結論為：“Ps-P 的研究成功，填補國內這類藥物的空白，打破了日本 Krestin 的國際壟斷”；

1987 年 10 月 PSP 獲中國發明協會第三屆發明展覽銀牌獎；

1989 年 PSP 生產新方法獲中華人民共和國發明專利，專利號 89105471.5；

1989 年以 PSP 為主題的 “Recent Advances in Cancer 1989” 學術研討會在香港召開；

1992 年 PSP 作為國家 I 類藥材、II 類製劑，通過衛生部新藥評審；

1993 年 6 月 PSP 的研究榮獲美國中華醫學會“傑出成就獎”；

1993 年香港保健協會主持召開 PSP 專題國際學術研討會；

1993 年 PSP 及其原料分獲衛生部新藥證書，證書號為：(93)衛藥證 Z-32 號和(93)衛藥證 Z-33 號；

1994 年 PSP 的研究獲上海市科技進步貳等獎；

1995年 PSP 獲國家科委、國家技術監督局等單位授予的“國家級新產品”證書;

1996年 PSP 生產方法獲“中國專利優秀獎”;

1997年 PSP 的研究獲國家教委科技進步貳等獎;

1998年 PSP 及其原料分獲衛生部正式生產批准文號[(98)衛藥準字Z—095號和(98)衛藥準字Z—096號];

1999年 PSP 獲準進入《上海市公費、勞保醫療人員藥品報銷範圍》。

至此，PSP 的新藥研製基本完成，歷時15個年頭。

研究現況

一、PSP 已建立了嚴格的質量指標

PSP 及其原料是國家級Ⅱ類新藥，有兩項衛生部《部標準》。PSP 要走向世界，必需高標準。因此，我們製訂了高於日本PSK的理化質控指標，增設了結合蛋白多糖的特徵性檢驗，要求樣品經DEAE—纖維素吸附後，再經Sephadex G100柱層析，凡PSP樣品的層析流出液在檢出糖的同時又檢得肽，糖肽不分離。而一般多糖產品，即使混有雜肽或蛋白，其糖與肽會出現在不同的流份；用HPLC分析，其糖峰和肽峰亦遠離，而PSP的糖峰和肽峰總疊合在一起，PSP不是多糖和多肽的混合物，它是多糖和多肽的結合物。

由於多糖的生理活性與分子量相關，小於5kd的多糖無生理活性，為此，我們又參照英國藥典中Heparins的標準，建立PSP多糖分子量的HPLC檢測法，這是中藥多糖產品質檢指標中前所未有的，衛生部要求其它中藥多糖產品亦用PSP的方法作分子量監控。

PSP除用於腫瘤患者的輔助治療外，亦可作為保健食品用於健康或亞健康人群的預防和健身。為此，我們在雲芝精華的質控指標中又增加了對重金屬的限製。通過反螯合技術，目前雲芝精華產品中的Pb、Hg、Cr、Cd、Sn、Sb、Cu及As₂O₃含量均低於各國食品衛生標準的允許量。使PSP做到既是國家級藥品，又是安全無毒的高級保健食品。

二、PSP 是祛邪不傷正的綠色藥品

盡管雲芝自古列為無毒的上品藥，但我們仍對PSP作了全面的毒理學檢驗，結果無論急性、亞急性、亞慢性、慢性、遺傳、生殖、胚胎等各項測試均為“陰性”或“與生理鹽水相當”。PSP的Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期臨床試驗亦未見PSP的不良反應。而PSP對癌細胞如人胃癌、肺癌、單核細胞白血病、皮膚組織淋巴瘤、肝癌、結腸癌、鼻咽癌、宮頸癌及動物P388白血病、Ehrlich腹水癌、Lewis肺癌及骨髓瘤等，都有一定的細胞毒作用。有人用同劑量的PSP比較了肺癌細胞和肺成纖維細胞、肝癌和肝細胞的毒反應，結果PSP僅對癌細胞有毒，對正常細胞無害，可見PSP有祛邪不傷正的特點。

三、PSP 是一類 BRM 物質，在癌症治療中有其特殊作用

PSP能誘導人白細胞等單核細胞產生 α 和 γ 干擾素，激活巨噬細胞、NK細胞、LAK細胞及TIL等抗癌免疫細胞的活性；提高IL-2、IL-6及TNF等免疫因子的合成，阻斷荷瘤動物的胸腺萎縮，拮抗化療藥物導致的免疫抑製，加速恢復射線對骨髓造血細胞的傷害，因而它是一類BRM(Biological Response Modifiers)物質。用BRM物質治療癌，是癌症治療的新手段。

PSP在癌症治療上有下列應用價值：

1、能顯著提高癌症病人的生存質量

PSP的Ⅱ期、Ⅲ期臨床研究結果表明化／放療病人加服PSP後，臨床證候明顯改善，K氏評分升值，血象得到保護、免疫功能穩定和提高，從而大大提高患者的生存質量。有人分析為什麼西方的抗癌藥研究領先於東方，但癌症的治療效果卻往往不及東方？發現東方醫師在癌症治療中，除應用殺癌力強的化療藥外，另注意輔以扶正藥物。如日本1989年應用最廣的十個抗癌藥中，名列第1、第2和第8位的均為BRM藥物。

祛邪傷正不可取，扶正祛邪恰是祖國醫藥的精髓。

2、化、放療的降毒劑

化／放療是中晚期癌症的主要治療手段，惜毒副反應大，約1／4化療藥常導致藥源性疾病。我們按WHO確定的有關評定抗癌藥毒副作用的20項指標，對PSPⅢ期臨床試驗中的650個病例作了治療組和對照組及PSP治

療前後毒副反應積分值的統計，結果PSP組療後的積分值明顯低於對照組，亦低於療前，可見PSP能明顯降低化／放療引起的毒副反應，化／放療併用PSP，有助於實現無毒或低毒化／放療。

3、增強免疫，減少繼發感染

腫瘤患者或施用化／放療患者免疫功能低下，PSP能使患者低下了的免疫功能得到恢復或部分恢復，且能抑製病毒侵染，從而有利於減少繼發感染，促進康複，提高生存率。已知晚期癌症患者的死亡約60%源於繼發感染，上海醫科大學腫瘤醫院曾統計了100例癌症患者的生存率，結果服PSP組的一年生存率為72%，對照組僅為42%。

4、緩解疼痛

癌性疼痛是難以忍受的痛苦，約50%中、晚期癌症患者主訴有疼痛，常用的抗癌藥長春新鹼、順氯氬鉑等能引起神經痛。PSP不是止痛藥，但無論扭體法、熱板法、電刺激法、急性和慢性炎症疼痛試驗或II、III期臨床研究均證實PSP有緩解疼痛作用。

5、改善癌症患者的食慾減退

約40—50%的腫瘤患者食慾不振，應用化療藥的晚期病人約80%食慾低下，乃至厭食。中醫治病，開胃為本，“胃為水谷之海，不可虛祛，虛祛則百邪皆入矣”。藥理和臨床研究證實：PSP能拮抗化／放療病人的食慾減退，增加患者食量，從而補充營養，增強體質，有益於提高治療效果。

6、癌症預防。

癌症常被突然發現，但癌症係非突發性疾病，惡性腫瘤的形成與發展，一般需要20—30年漫長過程。其演變順序如下：

正常細胞→癌前病變細胞→癌細胞→微小癌→原位癌→浸潤癌				
臨床分期	臨 床 前 期		臨 床 期	
			早期	中、晚期
臨床症狀	無		無或有	有
演化歷程	10年以上	10年以上	幾月至幾年	

人們所以談癌色變，在於人們求診時多半已屬難以治愈的中晚期了，而此以前無明顯的臨床症狀，CT也不易檢出小於2mm的微小癌，因此人類對付癌症的戰略，應着眼於臨床前期，治癌不如防癌，預防勝於治療。

PSP在癌症預防中可助一臂之力。現代藥理學實驗證明：PSP對致癌劑環磷酰胺的誘變有保護作用；PSP能消除致癌化合物四氯化碳對肝細胞的損害，PSP能激活抗癌免疫細胞的活性，增加抗癌免疫因子的產生量，抑製癌細胞DNA和RNA合成，使癌細胞染色體畸變，延緩癌細胞分裂週期促成癌細胞的凋亡……PSP的這些生理活性無疑將有利於阻斷或延緩癌變過程，祖國醫學確定雲芝有“久食，輕身延年”之功，不是沒有道理的。

展 望

PSP在大家共同努力下已取得一定成績。PSP是中國唯一的國家級雲芝優質藥品，亦是國際學術界公認的兩個雲芝抗癌產品之一。但科研成果永無止境，PSP的研究尚需開拓深入：

一、目前PSP已通過衛生部臨床研究的癌譜只有胃、肺、食管三種。但藥理和部分臨床試驗揭示，PSP亦有益於肝癌、腸癌、乳腺癌、鼻咽癌、白血病及黑色素瘤等癌症的治療，應擴大癌譜，讓更多的癌症病人受益於PSP。

二、同為BRM的PSK已證實另可用於慢性風濕、糖尿病腎炎等與免疫相關的疑難疾病治療，PSP亦宜作此研究。已知PSP能激活巨噬細胞吞噬寄生蟲卵，有益於防治迄今尚無藥物可治的細胞內寄生蟲——弓形蟲病，Colling R.A. & Ng.T.B.等證實，PSP能阻斷HIV病毒與 CD_4^+ 細胞結合、抑製HIV反轉錄酶及糖基化酶，且用藥量低。PSP在HIV病的綜合治療上有望能發揮其獨特作用。

三、雲芝漆酶是已知真菌中最好的漆酶，漆酶除廣泛應用於漆的快干外，也是高效抗癌藥——長春新鹼生物合成的關鍵酶，目前長春新鹼提取自長春花，成本高、得率低，如能在PSP生產的同時，從發酵醪液中提取漆酶，生物合成長春新鹼，可綜合利用，一箭雙雕！

四、幽門螺桿菌(*Helicobacter pylori* , HP) 自 1983 年澳大利亞醫生發現以來, 已證實它是胃潰瘍、十二指腸潰瘍的元凶, 亦是 WHO 確認的胃癌一級致癌物。我國學者證明 PSP 有抗潰瘍作用, 韓國學者 Kim, D.H. 證明雲芝能抗幽門螺桿菌的活性, PSP 抗幽門螺桿菌的作用值得研究。

五、迄今人們已從多種傳統藥材中提取到可逆轉癌細胞的活性成分, 并已建立了模型, PSP 的類似研究亦已開始, 臨床試驗已證實 PSP 能阻斷口腔癌癌前病變細胞的惡化。

迫使癌細胞“改邪為正”是我們的共同目標!

盡管人們迄今尚未能完全征服癌症, 但相信人類最終一定能戰勝癌魔。祖國傳統醫藥一定會在戰勝癌症的神聖鬥爭中作出驚世業績!

參考文獻 63 篇(略)

(返回目錄)

PSP I 期臨床試驗報告

許國銘

(第二軍醫大學附屬長海醫院)

雲芝爲擔子菌類多孔菌科栓菌屬真菌，是傳統的中藥滋補強壯藥物，性溫味甘微淡，具有益氣溫陽，養陰生津，扶正固本的作用。日華子本草謂其“益精氣、安臟腑、久服輕身延年”。近代研究認爲多糖類中藥可以減少放療與化療的毒副反應，且能降低心肌耗氧量，增加冠脈血流量，能減輕四氯化碳所致肝損傷。因此，近來應用真菌多糖於腫瘤治療，作爲扶正固本、滋補強壯劑。PSP是從雲芝Cov—1菌株中提取的結合蛋白多糖，其膠囊製劑每粒含PSP 0.34g，爲觀察該藥對正常人群的耐受性與有無副反應，特作下述I期臨床試驗。

材料和方法

(一)受試者選擇：共21人，按正常每人每日3.0g的標準，以每日服2.0g、4.0g、6.0g分爲A、B、C三組，其中健康志願者(指心、肝、腎功能均正常者)16人，乳腺癌術後患者5人，(乳腺癌患者全部治愈，無複發轉移跡象)，隨機分入各組。一般情況見表1。

表1 分組及一般情況

分組	例數	男 / 女	年齡($\bar{X} \pm SD$) 歲	劑量(g/天)
A	7	4/3	27.7 ± 4.1	2
B	7	5/2	42.4 ± 10.3	4
C	7	3/4	26.9 ± 5.3	6
合計	21	12/9	$32.3 \pm 9.9(22 \sim 50)$	

(二)用法及療程: 爲餐後服藥, 用藥時間爲30天。服PSP期間不服用其他任何藥物。

(三)觀察指標: 臨床症狀有腹痛、腹瀉、便秘、納差、頭痛、頭脹、皮疹、發痒、發熱、心悸、胸悶和尿異常。如出現上述症狀分輕、中、重度記錄。輔助診斷有心電圖, 化驗指標爲膽紅素、谷丙轉氨酶、尿素氮、血紅蛋白、紅細胞計數、血小板計數及尿常規等。全部數據用 Student's *t* 檢驗及 X^2 作統計學處理。

結 果

(一)服藥後症狀變化

21例受試者全部按規定服藥, 服畢後除有5例($A=2$ 、 $B=1$ 、 $C=1$)出現大便較稀軟外(<2 次/天), 均未出現上述異常症狀。有11例(52.8%, $A=2$ 、 $B=3$ 、 $C=6$)食慾明顯增加, 主要表現爲善飢多食, 劑量組大者更爲明顯($A28.5\%$ 、 $B42.8\%$ 、 $C85.7\%$)。

1例原有便秘者, 服藥3天後大便正常。

1例服藥前經常有畏寒感, 服藥結束後症狀消失。

(二)21例志願者服藥前後心電圖均無變化。

(三)肝腎功能改變: 服藥前後血清膽紅素、谷丙轉氨酶、尿素氮等均在正常範圍內。

(四)血常規、血小板變化: 服藥後血紅蛋白、白細胞與血小板計數有增加趨勢, 但無統計學差異(見表2)。

(五)健康志願者與乳腺癌術後患者無論是臨床症候與各項化驗指標均無顯著差異。

討 論

從本組21例受試者服用PSP前後證候比較, 除5例出現輕度通便作用外, 均無明顯副作用。1例原有便秘者, 服藥後大便轉爲正常, 提示PSP對

氣虛便秘者更為適宜。有 11 例(52.8%)服藥後食慾增加，可能是 PSP 促進機體代謝的結果。原有畏寒怕冷者服藥後症狀消失，說明 PSP 有補益精氣、扶正固本功能，該藥對正常人羣體弱者也有一定效用。

表 2 服藥前後血紅蛋白、白細胞、血小板變化

分組	血紅蛋白		白細胞計數		血小板計數	
	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
A	1.46	>0.05	0.87	>0.05	1.24	>0.05
B	1.62	>0.05	0.94	>0.05	1.45	>0.05
C	2.11	>0.05	1.52	>0.05	2.00	>0.05

全部受試者肝腎功能均無變化，心電圖亦無改變，證實本製劑對心、肝、腎等主要臟器功能無明顯毒副反應。血紅蛋白、白細胞計數、血小板計數服藥後呈增長趨勢，尤以 6.0g / 日組更為明顯，但尚無統計學差異。

結 論

- (一)日服 PSP 3.0g、6.0g 對正常人羣是安全的，無明顯毒副反應。
- (二)正常人羣服用 PSP 後可以增加機體代謝，提高食慾，且具有補益精氣、扶正固本之功效，故對正常人羣中體弱者亦可使用。

(返回目錄)

PSP II 期臨床試驗

衛生部上海中醫藥大學臨床藥理基地

臨床研究醫院及主持專家

上海中醫藥大學龍華醫院
上海市胸科醫院
上海醫科大學腫瘤醫院
第二軍醫大學長海醫院
上海第二醫科大學仁濟醫院
上海中醫藥大學曙光醫院
第二軍醫大學長征醫院
上海紡織工業局第三醫院

劉嘉湘教授
廖美琳教授
劉泰福教授
許國銘教授
姚培炎教授
張麗英教授
施靖華教授
陳毓敏教授

PSP II 期臨床試驗

衛生部上海中醫藥大學臨床藥理基地

摘要: 上海8所醫院對楊慶堯教授從雲芝 COV-1 菌株中提取製成的PSP進行II期臨床研究。1992年2~7月,對食管癌、胃癌、原發性肺癌等485例在進行化療或放療同時口服PSP,觀察其在抗癌輔助治療中的作用,其中274例進行了隨機分組、雙盲對照前瞻性試驗(PSP治療組139例,鯊肝醇對照組135例),211例為開盲治療組。療效評定標準:1.臨床證候[根據《新藥(中藥)臨床研究指導原則》];2.檢測指標:血象,免疫指標(NK, IL-2, CD₄⁺ / CD₈⁺);3.Karnofsky評分。結果:PSP治療組的總有效率為82.0%,而對照組為45.2%,差異非常顯著($p < 0.001$)。PSP開盲治療組的總有效率為83.9%。PSP對心、肝、腎功能無明顯不良反應。結果表明PSP對癌症患者進行化療或放療和手術後所出現的氣陰兩虛及心脾不足為主的證候,具有改善作用,並對免疫功能和血象有保護和改善作用。

關鍵詞 中草藥 雲芝 食管腫瘤 胃腫瘤 肺腫瘤 臨床試驗

雲芝 (*Coriolus versicolor*) 在本草綱目中屬芝類,具有益精氣、堅筋骨、久食輕身延年的功效。楊慶堯教授採用現代科學方法,從雲芝 COV-1 菌株的深層培養菌絲體中提煉雲芝精華 (polysaccharide-peptide, PSP),製成膠囊製劑。自1991年11月起,上海中醫藥大學附屬龍華醫院、曙光醫院,上海醫科大學附屬腫瘤醫院,上海市胸科醫院,上海第二醫科大學附屬仁濟醫院,第二軍醫大學附屬長海醫院、長征醫院和上海市紡織工業局第三醫院等8所醫院對PSP進行了II期臨床試驗,並於1992年2~7月間對食管癌、胃癌、原發性肺癌485例,在進行化療或放療的同時給予口服PSP,觀察該藥在抗癌輔助治療中的作用。現將臨床試驗結果報告如下:

資料和方法

一、病例選擇

485例中,住院患者299例,門診患者186例。其中,龍華醫院58例,曙

光醫院 34 例，腫瘤醫院 90 例，胸科醫院 63 例，仁濟醫院 70 例，長海醫院 73 例，長征醫院 45 例，紡織工業局第三醫院 52 例。全部病例均符合以下條件：（1）經細胞病理學證實。（2）中醫辨證屬於氣陰兩虛、心脾不足。（3）I~IV 期胃癌、肺癌患者（包括手術和未手術切除）和胸段食管癌無遠處轉移者。（4）活動狀況評分（Karnofsky 標準） ≥ 60 分，估計存活時間 > 3 個月。（5）無嚴重心、肝、腎等疾患；血象，肝、腎功能在正常範圍內。

（一）性別和年齡 男性 351 例，女性 134 例。年齡為 27~87 歲，平均 59 歲。

（二）病種和分期 根據國際 TNM 分期標準進行分期。食管癌 172 例，I 期 22 例，II 期 91 例，III 期 59 例。胃癌 162 例（手術 99 例，未手術 63 例），I 期 4 例，II 期 63 例，III 期 52 例，IV 期 43 例。肺癌 151 例（手術 93 例，未手術 58 例），I 期 24 例，II 期 17 例，III 期 84 例，IV 期 26 例。

（三）病理類型 食管癌 172 例，均為鱗癌。胃癌 162 例中，腺癌 149 例，未分化癌 13 例。肺癌 151 例中，鱗癌 73 例，腺癌 78 例。

（四）中醫辨證分型 參照全國高等醫藥院校試用教材和新藥（中藥）治療指導原則的中醫辨證分型，用中醫四診進行辨證分型。食管癌：氣陰兩虛 109 例，痰氣交阻 35 例，痰瘀互結 4 例，熱毒傷陰 13 例，氣血兩虧 11 例。胃癌：肝胃不和 11 例，痰食交阻 9 例，心脾不足 33 例，脾胃虛寒 7 例，氣陰兩虛 102 例。肺癌：脾虛痰濕 34 例，陰虛內熱 45 例，氣陰兩虛 66 例，氣滯血瘀 5 例，熱毒熾盛 1 例。

（五）證候 神疲乏力 408 例；食慾不振 384 例；口乾咽燥 213 例；心悸氣短 225 例；心煩失眠 279 例；自汗盜汗 138 例；噁心嘔吐 120 例；形體消瘦 222 例；疼痛 236 例；舌紅齒印 199 例；脈細弱 59 例；脈細弦 396 例。本組病例多為中、晚期患者，其中 191 例為手術後患者，特別是在使用放療、化療後，出現上述氣陰兩虛、心脾不足的證候。

二、研究方法

（一）試驗藥物 先將 PSP 0.34g（治療藥）和澱粉加鯊肝醇 50mg（對照藥）分別製成包裝完全相同的膠囊，然後由衛生部上海中醫藥大學臨床藥理基地將其分別編號為 9101 和 9102，供上述臨床試驗單位使用，醫務人員和患者均不知道膠囊中所含的藥物。試驗結束後，由上海中醫藥大學進行破盲，破盲後得知 9102 為治療藥，9101 為對照藥。

（二）分組 將 274 例住院患者進行隨機分組、雙盲對照前瞻性試驗。於治療前按不同部位腫瘤分別採用信封法隨機分為 9101 組和 9102 組，作

雙盲對比觀察。兩組例數、性別、年齡、病種和分期、病理類型、辨證分型和證候，經統計學分析，組間差異無顯著性，具有可比性。(1) 對照組：共135例。其中胃癌39例，肺癌40例，食管癌56例。胃癌和肺癌患者於化療同時，食管癌患者於放療同時，口服9101膠囊，每次3粒，每天3次。連用1個月為一個療程，共2個療程。(2) 治療組：共139例，其中胃癌39例，肺癌44例，食管癌56例。口服9102膠囊，服藥時間、劑量、方法和療程均與對照組相同。

另211例為非隨機治療組，即PSP開盲組（簡稱開盲組）。其中胃癌84例，肺癌67例，食管癌60例。口服PSP，服藥時間、劑量、方法和療程均與上述兩組相同。

(三) 化療、放療方案 (1) 胃癌：採用MF方案。絲裂霉素(MMC) 6~8mg，靜脈注射，第1天；5-氟尿嘧啶(5-FU) 500~750mg，靜脈滴注，共5天。連用1個月為一個療程，共2個療程。(2) 肺癌：採用MAP方案。MMC10mg加入生理鹽水(NS) 40ml中靜脈注射，第1天；阿霉素(ADM) 40mg/m²，加入NS40ml中靜脈注射，第1天；甲氧氯普胺(滅吐靈) 20mg加入5%葡萄糖注射液(或NS) 500ml中，靜脈滴注，第1天；順鉑(DDP) 60~90mg/m²、地塞米松5mg和甲氧氯普胺30mg，加入5%葡萄糖注射液(或NS) 500ml中，靜脈滴注，第1天；甲氧氯普胺30mg和KCl 1g，加入林格溶液500ml中，靜脈滴注，第1和2天。用順鉑後30分鐘，靜脈注射呋塞米(速尿) 20mg，如有心臟疾患，則將ADM改用長春新鹼(VCR) 1mg/m²，加入NS10mg中靜脈注射，稱為MOF方案。每3~4週為一個週期，共2個週期。(3) 食管癌：採用放療方案。放射源是用直線加速器MV-X或鈷⁶⁰- γ ，選用同中心三野外照射方法，劑量為DT65~70 Gy/6~7週。

(四) 觀察項目 根據PSP的功能、適應證和化療、放療的反應，主要觀察以下指標的變化：(1) 中醫證候：治療前和治療後每週記錄1次。每月總評1次。(2) 體重：治療前和治療後每月稱重1次。(3) 活動狀況：按Karnofsky標準評分法，治療前和治療後每月評價1次。(4) 免疫功能：天然殺傷細胞(NK細胞)活性、白細胞介素2(IL-2)、T淋巴細胞及其亞羣(CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₄⁺/CD₈⁺)。治療前和治療後每月複查1次。(5) 血象：白細胞每週複查1~2次，血紅蛋白和血小板每月複查1次。(6) 肝、腎功能，心電圖，胸透或胸片，治療前和治療後每月複查1次。

(五) 數據統計 (1) 定性資料：採用Bonferroi X²檢驗(G檢驗)和

定性 X^2 檢驗。(2) 有序資料: 用 Ridit 或 Mann Whitney Wilcoxon U 檢驗。(3) 配對資料: 應用差值統計 t 檢驗。(4) 顯著性檢驗: 均為雙向檢驗。顯著水平要求 $p < 0.05$ 。

結 果

一、療效評定標準

根據《新藥(中藥)臨床研究指導原則》結合臨床實際, 製定如下3項指標綜合判定療效: (1) 臨床證候: 顯著改善(積分值下降($\geq 2/3$)). (2) 檢測指標: 血象(白細胞、血紅蛋白、血小板)或免疫指標(NK, IL-2, CD_4^+ / CD_8^+) 穩定或有所改善($\geq 1/3$). (3) Karnofsky 評分或體重 $\geq$ 陽性對照組。上述3項全部達到標準者為顯效; 其中(1)、(2)或(1)、(3)達到標準者為有效; 3項均達不到標準者為無效。

二、治療結果

(一) 總療效見表1和2。PSP 雙盲治療組與非隨機開放組的平均總有效率為82.95%。治療組和開盲組的療效相仿($p > 0.05$), 但均明顯高於對照組($p < 0.01$)。

(二) 證候療效由表3~5看出, 治療組和開盲組於治療後證候的改善明顯, 而對照組不明顯。治療組或開盲組, 對於增強體質、改善食慾不振、神疲乏力、口乾咽燥和減輕疼痛方面都明顯地優於對照組($p < 0.05$), 對於心煩失眠、心悸氣短、自汗盜汗、形體消瘦、噁心嘔吐方面也有改善。在治療組和開盲組間各證候改善情況基本相似。

表1 PSP II 期臨床試驗總療效 (485 例)

組別	例數	顯效		有效		無效		有效率 (%)
		例數	%	例數	%	例數	%	
對照組	135	20	14.8	41	30.4	74	54.8	45.2
治療組	139	55	39.6	59	42.4	25	18.0	82.0
開盲組	211	78	37.0	99	46.9	34	16.1	83.9

經 Ridit 檢驗, $u=6.0976$, $p < 0.001$

表2 PSP II期臨床試驗分組療效

病種	對照組					治療組					開盲組				
	例數	顯效	有效	無效	有效率 (%)	例數	顯效	有效	無效	有效率 (%)	例數	顯效	有效	無效	有效率 (%)
胃 癌	39	11	19	9	76.9	39	25	13	1	97.4	84	38	44	2	97.6
食管癌	56	5	13	38	32.1	56	19	26	11	80.4	60	23	24	13	78.3
肺 癌	40	4	9	27	32.5	44	11	20	13	70.5	67	17	31	19	71.6
總 計	135	20	41	74	45.2	139	55	59	25	82.0	211	78	99	34	83.9

經Ridit檢驗，胃癌 $u=3.2399$ ， $p<0.01$ ；食管癌 $u=4.7622$ ， $p<0.0001$ ；肺癌 $u=3.0936$ ， $p<0.01$

表3 PSP治療後對證候的療效

證候	對照組			治療組			G值 *	開盲組		
	例數	有效 例數	有效率 (%)	例數	有效 例數	有效率 (%)		例 數	有效 例數	有效率 (%)
食慾不振	106	37	34.9	114	87	62.1	40.480	164	123	75.0
神疲乏力	107	42	39.2	125	90	72.0	25.603	176	128	72.7
口乾咽燥	58	15	25.9	78	46	51.0	16.454	77	44	57.1
疼 痛	69	23	33.3	67	43	64.2	13.555	100	55	55.0
心煩失眠	80	20	25.0	91	37	40.7	5.203	108	71	65.7
心悸氣短	69	26	37.7	75	41	54.7	5.000	81	42	51.8
自汗盜汗	43	12	23.3	56	26	46.4	4.042	39	28	71.8
形體消瘦	62	9	14.5	64	18	28.1	3.889	96	30	31.3
噁心嘔吐	31	15	48.4	44	30	68.2	3.368	45	37	82.2

*按Bonferroi X^2 檢驗，進行9個測驗， $P=0.05$ ， $X^2(G)=7.689$

表4 治療前後脈象的變化

脈 象	對 照 組		治 療 組		開 盲 組	
	療前	療後	療前	療後	療前	療後
細 弱	19	20	30	24	10	10
弦細數	28	13	26	9	67	22
弦 細	82	88	82	85	111	125

用Ridit 檢驗: 1. 對照組治療前後比較, $u=0.9799$, $P>0.05$; 2. 治療組治療前後比較, $u=1.4422$, $P>0.05$; 3. 對照組與治療組治療前比較, $u=0.8599$, $P>0.05$; 4. 對照組與治療組治療後比較 $u=0.2169$, $P>0.05$

(三) 體重變化 在療程結束後體重較治療前增加或減少 1 kg 作為“提高”或“降低”, 增加或減少未越過 1kg 為“穩定”。從表 6 中可見, 治療組、開盲組在化療、放療後體重減輕例數少於對照組, 增加和穩定者均明顯多於對照組。治療組與對照組相比, 差異有非常顯著性 ($P<0.01$)。

表 5 治療前後舌質的變化

舌 質	對 照 組		治 療 組		開 盲 組	
	療前	療後	療前	療後	療前	療後
舌淡紅	22	45	23	55	21	62
舌 淡	54	38	61	57	105	113
舌 紅	53	43	52	26	73	33

用Ridit 檢驗: 1. 對照組治療前後比較, $u=2.3176$, $P<0.05$; 2. 治療組治療前後比較, $u=4.3435$, $P<0.001$; 3. 對照組與治療組治療前比較, $u=0.3213$, $P>0.05$; 4. 對照組與治療組治療後比較 $u=1.7605$, $P>0.05$

表 6 治療後體重的變化

組 別	例數	提 高		穩 定		降 低	
		例	%	例	%	例	%
對照組	135	31	23.0	58	43.0	46	34.0
治療組	139	52	37.4	60	43.2	27	19.4
開盲組	211	78	37.0	100	47.4	33	15.6

治療組與對照組比較; $u=3.185$, $P=0.0041$

(四)活動狀況評定 在療程結束後, 較治療前評分增 10 分者為提高, 減少大於 10 分者為降低, 增加或減少小於 10 分者為穩定。從表 7 中可見, 治療組、開盲組服藥後提高與穩定者明顯多於對照組。治療組與對照組相比,

差異有非常顯著性 ($p<0.01$)。

表 7 治療後活動狀況評定

組 別	例數	提 例	高 %	穩 例	定 %	降 例	低 %
對照組	135	40	29.6	81	60.0	14	10.4
治療組	139	62	44.6	72	51.8	5	3.6
開盲組	21	44	20.8	163	77.3	4	1.9

治療組與對照組比較; $u=2.957$, $p=0.0031$

(五) 免疫功能的變化

1. NK細胞活性變化: 由表 8 和 9 看出, 治療組和開盲組 NK 細胞活性比對照組明顯升高。治療組與對照組相比, 差異有非常顯著性 ($P<0.001$)。

表 8 治療後 NK 細胞活性上升情況

組 別	例 數	升 高	降 低	提高率 (%)
對 照 組	135	57	78	42.22
治 療 組	138	89	49	64.49
開 盲 組	206	142	42	68.93

對照組與治療組比較, $X^2=13.6144$, $P=0.000199$

表 9 治療前後 NK 細胞活性變化

組 別	病 種	例 數	$\bar{d} \pm SD$	p 值
對 照 組	胃 癌	39	-4.86 ± 28.05	>0.05
	食 管 癌	56	-5.79 ± 18.70	<0.05
	肺 癌	40	4.69 ± 22.85	>0.05
治 療 組	胃 癌	39	7.43 ± 14.89	<0.01
	食 管 癌	56	-6.35 ± 19.17	<0.05
	肺 癌	43	8.34 ± 13.06	<0.001

應用配對計量資料 t 檢驗, df 均為 $n-1$

2. IL-2 變化：由表 10 看出，與治療前比較，治療組淋巴細胞產生 IL-2 的能力有明顯提高($P < 0.001$)，而對照組則無明顯變化($P > 0.05$)。

表 10 治療前後 IL-2 變化情況

組 別	例 數	$\bar{d} \pm SD$	p 值
對 照 組	81	-0.91 ± 23.56	>0.05
治 療 組	88	7.96 ± 16.85	<0.001

用配對計量資料 t 檢驗， df 為 $n-1$

3. T 淋巴細胞及亞羣的變化，由表 11 看出，治療組和開盲組 CD_4^+ / CD_8^+ 比值升高及穩定例數明顯多於對照組，對照組則降低者多。治療組與對照組比較，差異有非常顯著性 ($P < 0.001$)。另從治療前後 T 淋巴細胞亞羣的變化來看，治療組於治療後 CD_4^+ 值明顯高於治療前 ($P < 0.05$)，見表 12 和 13。

表 11 治療前後 CD_4^+ / CD_8^+ 比值升高

組 別	例 數	升 高	穩 定	降 低
對 照 組	133	62	3	68
治 療 組	133	89	7	37
開 盲 組	211	133	12	66

對照組與治療組比， $u=3.158$ ， $P=0.006$

表 12 治療前後 T 淋巴細胞亞羣的變化

組 別	項目	例數	$\bar{d} \pm SD$	t 值	p 值
對照組	CD_3^+	133	-3.44 ± 47.49	0.83	> 0.05
	CD_4^+	133	0.66 ± 12.82	0.59	> 0.05
	CD_8^+	133	1.93 ± 13.07	1.70	> 0.05
治療組	CD_4^+ / CD_8^+	133	0.00 ± 0.49	0.00	> 0.05
	CD_3^+	133	1.62 ± 11.31	1.65	> 0.05
	CD_4^+	133	2.31 ± 11.04	2.14	< 0.05
	CD_8^+	133	0.51 ± 10.77	0.54	> 0.05
	CD_4^+ / CD_8^+	133	0.09 ± 0.62	1.77	> 0.05

應用配對計量資料 t 檢驗， df 均為 $n-1$

表 13 三組腫瘤治療前後 T 淋巴細胞亞羣的變化

組 別	項 目	病 種	例數	$\bar{d} \pm SD$	t 值	p 值
對照組	CD ₃ ⁺	胃 癌	39	-1.84 ± 12.92	0.8887	> 0.05
		食管癌	56	-8.74 ± 72.09	0.9069	> 0.05
		肺 癌	38	2.73 ± 8.19	2.0542	< 0.05
	CD ₄ ⁺	胃 癌	39	2.50 ± 11.05	1.4152	> 0.05
		食管癌	56	2.61 ± 16.81	1.1628	> 0.05
		肺 癌	38	1.02 ± 4.94	1.2729	> 0.05
	CD ₈ ⁺	胃 癌	39	0.13 ± 9.05	0.0883	> 0.05
		食管癌	56	5.17 ± 17.97	2.1541	< 0.05
		肺 癌	38	-0.74 ± 4.14	1.1126	> 0.05
	CD ₄ ⁺ / CD ₈ ⁺	胃 癌	39	-0.024 ± 0.49	0.3098	> 0.05
		食管癌	56	-0.017 ± 0.62	0.2136	> 0.05
		肺 癌	38	0.051 ± 0.24	1.3112	> 0.05
治療組	CD ₃ ⁺	胃 癌	39	7.07 ± 12.83	3.4407	< 0.01
		食管癌	56	-1.17 ± 11.77	0.7451	> 0.05
		肺 癌	38	0.14 ± 6.02	0.1401	> 0.05
	CD ₄ ⁺	胃 癌	39	6.36 ± 10.02	3.9609	< 0.001
		食管癌	56	0.24 ± 13.87	0.1320	> 0.05
		肺 癌	38	1.21 ± 4.55	1.6444	> 0.05
	CD ₈ ⁺	胃 癌	39	-0.17 ± 11.18	0.0942	> 0.05
		食管癌	56	2.08 ± 13.04	1.1586	> 0.05
		肺 癌	38	-1.11 ± 3.33	2.0599	< 0.05
	CD ₄ ⁺ / CD ₈ ⁺	胃 癌	39	0.171 ± 0.47	2.2608	< 0.05
		食管癌	56	0.066 ± 0.85	0.5791	> 0.05
		肺 癌	38	0.060 ± 0.18	2.0765	< 0.05

用配對計量資料 t 檢驗, df 均為 $n - 1$

(六) 外週血象變化

1. 白細胞計數: 在化療與放療過程中白細胞 $> 4 \times 10^9 / L$ 為正常, $< 4 \times 10^9 / L$ 為下降。從表 14 中可見治療組或 PSP 開盲組 $> 4 \times 10^9 / L$ 者多, 分別為 89.09% 和 75.54%, 下降至 $< 4 \times 10^9 / L$ 者分別為 10.90% 和

24.46%，而對照組下降至 $<4 \times 10^9/L$ 者占28.15%，但治療組和對照組間差異無顯著性。

表 14 治療前後白細胞情況 ($\times 10^9/L$)

組 別	例數	≥ 4.0	3.0 ~ 3.9	2.0 ~ 2.9	1.0 ~ 1.9	> 1.0
對照組	135	97	25	12	1	0
治療組	139	105	23	10	1	0
開盲組	211	188	12	11	0	0

治療組與對照組比較， $u=0.7057, p=0.48$

2. 血紅蛋白 (Hb) 變化：從表 15 中可見開盲組與治療組血紅蛋白以 $>110g/L$ 者為多，但與對照組比較，差異無顯著性 ($p>0.05$)。

表 15 治療前後血紅蛋白情況 (g/L)

組 別	例數	≥ 110	95 ~ 109	80 ~ 94	65 ~ 79	> 65
對照組	134	82	36	15	1	0
治療組	139	97	26	15	1	0
開盲組	211	163	34	13	1	0

治療組與對照組比較， $u=1.3139, P=0.2516$

3. 血小板：從表 16 中可見化療、放療後，治療組血小板以 $>100 \times 10^9/L$ 者多，占82.01%，但與對照組相比，差異無顯著性 ($P>0.05$)。

表 16 治療後血小板情況 ($\times 10^9/L$)

組 別	例數	≥ 100	75 ~ 99	50 ~ 74	25 ~ 49	> 25
對照組	135	103	22	9	1	0
治療組	139	114	24	1	0	0
開盲組	211	167	37	6	1	0

治療組與對照組比較， $u=1.3948, P=0.1633$

(七)不良反應 按WHO關於抗癌急性和亞急性毒性分級標準統計，肝、腎功能治療前後的積分值未見明顯增加 (表 17)。

表 17 治療前後不良反應比較

類 別	積分	對照組		治療組		開盲組	
		療前	療後	療前	療後	療前	療後
肝功能	0	134	132	138	137	207	209
	1	0	2	0	1	3	2
	2	0	0	0	0	1	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
腎功能	0	130	128	135	133	209	210
	1	4	6	2	5	2	1
	2	0	0	1	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0

討 論

本研究證明從雲芝中精煉的PSP確有補益精氣和健脾養心的顯著效應，在改善證候、體重、生存質量、免疫功能和血象方面均有良好的作用。

本藥經急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、二代致畸胎試驗，臨床I期、II期試驗對肝、腎功能、心功能，均無不良反應，可長期服用。

PSP臨床使用方便，適應症廣，無禁忌症，對癌症患者由於放療、化療所致氣陰兩虛、心脾不足證候見有食慾不振、神疲乏力、口乾咽燥和疼痛等有顯著改善作用，並能明顯提高患者生存質量，對放療、化療患者的白細胞和免疫功能也有一定的保護和改善作用，可作為一種良好的腫瘤輔助性治療藥物。

劉嘉湘 周吉燕 執筆

(返回目錄)

PSP Ⅲ期臨床試驗

衛生部上海中醫藥大學臨床藥理基地

臨床研究醫院及主持專家

上海中醫藥大學龍華醫院

上海中醫藥大學曙光醫院

上海醫科大學腫瘤醫院

北京醫科大學腫瘤醫院

常州第一人民醫院

南通市腫瘤醫院

上海市第一人民醫院

上海第二醫科大學仁濟醫院

中國人民解放軍第二軍醫大學長征醫院

蘇州醫學院第一人民醫院

蘇州醫學院第二人民醫院

揚州醫學院蘇北人民醫院

上海友誼醫院

上海市第六人民醫院

劉嘉湘教授

張麗英教授

何少琴教授

季加孚副教授

吳昌平副教授

顧國權副教授

周小寒教授

柯 玲教授

施靖華教授

許昌韶教授

朱世浩教授

宗文九教授

吳錚副教授

柴志康教授

劉泰福教授

徐光煒教授

PSP III期臨床試驗

衛生部上海中醫藥大學臨床藥理基地

摘要： 通過上海、北京、常州、蘇州、揚州地區共14所醫院對PSP作了III期臨床研究。試驗組在放療和化療同時口服PSP，每日三次，每次三粒；對照組在放、化療同時口服鯊肝醇，每日三次，每次150mg，兩組均以30天為一個療程，共兩個療程。結果：PSP治療組能顯著改善神疲乏力、食慾不振、噁心嘔吐、口乾咽燥、自汗盜汗、疼痛等臨床證候；增加體重，提高KPS評分值，穩定白細胞、NK細胞、IL-2和 CD_4^+ / CD_8^+ 比值。總療效為85.8%，對照組為41.9%，具顯著差異， P 值 <0.01 。另按“WHO急性、亞急性毒副反應評分標準”，比較測定兩組患者的肝、心、腎功能，結果均未見因PSP引起的不良反應，亦未見禁忌症。

關鍵詞： PSP, BRM, III期臨床試驗, 胃癌, 食管癌, 肺癌

前言

PSP係楊慶堯教授從傳統中藥雲芝的深層培養菌絲體中，用現代科學方法提取製成的膠囊製劑。1992年7月完成II期臨床試驗，經衛生部藥品審評委員會專家審評一致通過。1993年分獲國家二類新藥證書和試生產批准文號。並由上海中醫藥大學臨床藥理基地負責牽頭，有上海醫科大學腫瘤醫院、北京醫科大學腫瘤醫院等14所醫院參加。於1996年4月至1997年9月進行PSP III期臨床研究，觀察食管癌、胃癌、原發性肺癌650例患者，在進行化療和放療同時口服PSP以考察其療效和不良反應。

臨床試驗方法

一、分組：

189例住院患者，於治療前按不同部位腫瘤分別採用信封法隨機分為治療組與對照組；461例為非隨機治療組（開放組）。

(一) 治療組: 96 例, 其中食管癌 31 例, 胃癌 30 例, 肺癌 35 例。胃癌及肺癌患者於化療同時, 食管癌患者於放療同時口服 PSP, 每次 1 克, 每日三次, 每月為一療程, 共 2 個療程。

(二) 對照組: 93 例, 其中食管癌 30 例, 胃癌 30 例, 肺癌 33 例。胃癌及肺癌患者於化療同時, 食管癌患者於放療同時口服鯊肝醇, 每次 150mg, 每日 3 次, 療程同 PSP 治療組。

(三) PSP 開放組: 461 例, 其中食管癌 162 例, 胃癌 170 例, 肺癌 129 例。胃癌及肺癌患者於化療同時, 食管癌患者於放療同時口服 PSP, 服藥劑量、方法、療程均同隨機法治療組和對照組。

二、化療、放療方案及用法:

(一) 胃癌化療方案: (MF)

(二) 肺癌化療方案: (MAP)

(三) 食管癌放療方案:

直線加速器 8MV - X 或鈷 60 - γ ; 同中心三野外照射, DT 65 ~ 70 GY / 6 ~ 7 周。

三、觀察項目: 主要觀察中醫證候、體重、活動狀況及有關免疫、血象等指標的治療前和治療後變化。

治療結果

一、療效評定標準:

根據《新藥(中藥)臨床研究指導原則》結合臨床實際, 製定如下三項指標綜合判定療效:

指標: 甲: 臨床證候 顯著改善 (積分值下降 $\geq 2/3$);

乙: 檢測指標 血象 (WBC、Hb、PBC) 或免疫指標 (NK、IL - 2、 CD_4^+ / CD_8^+) 穩定或有所改善 ($\geq 1/3$);

丙: Karnofsky 評分或體重 $\geq$ 對照組。

上述甲、乙、丙三項全部達標者為顯效;

上述甲、乙或甲、丙達標者為有效;

甲乙丙三項均不達標準者為無效。

(一) 證候療效評定標準:

臨床證候積分值下降 $\geq 2/3$ 為顯著改善, 積分下降 $\geq 1/3$ 為部分改善, 積分無變化者為穩定。

(二) 生活質量: 按KPS分級標準評定, 治療後較治療前評分增加大於10分者為提高, 減少大於10分者為降低, 增加或減少小於10分者為穩定。

(三) 體重: 治後較治前體重增加或減少1kg作為“增加”或“下降”, 增加或減少未超過1kg者為穩定。

(四) 免疫功能的評價: NK、IL-2、 CD_4^+ / CD_8^+ 比值等免疫指標治療後比治療前有明顯提高為“改善”, 治療前後無明顯變化為“穩定”, 治療後比治療前降低為“減少”。

(五) 毒性反應: 根據WHO急性亞急性毒副反應標準評分。

二、總療效和分組療效: PSP總療效為85.8%, 其中隨機分組對照治療結果, 治療組96例, 總有效率87.5%, 對照組93例, 總有效率為41.9%, 非隨機PSP治療開放組461例, 總有效率85.5%, 現將650例PSP III期臨床試驗總療效及肺癌、胃癌、食管癌分組療效列表如下:

表 1 PSP III期臨床試驗總療效(650例)

	顯效	有效	無效	合計	有效率
治療組	16	68	12	96	87.5%
對照組	6	33	54	93	41.9%
開放組	105	289	67	461	85.5%

治療組與對照組比較(ridit): $u=5.58, P<0.01$

表 2 食管癌 223 例 PSP III期臨床試驗療效

	顯效	有效	無效	合計	有效率
治療組	6	21	4	31	87.0%
對照組	2	11	17	30	43.3%
開放組	24	114	24	162	85.2%

治療組與對照組比較(ridit): $u=3.14, P<0.01$

表3 胃癌230例PSP III期臨床試驗療效

用藥分組	顯效	有效	無效	合計	有效率
治療組	6	21	3	30	90.0%
對照組	2	10	18	30	40.0%
開放組	46	99	25	170	85.3%

治療組與對照組比較(ridit): $u=3.49$, $P<0.01$

表4 肺癌198例PSP III期臨床試驗療效

用藥分組	顯效	有效	無效	合計	有效率
治療組	4	26	5	35	85.7%
對照組	2	12	19	33	42.4%
開放組	35	76	18	129	86.0%

治療組與對照組比較(ridit): $u=3.07$, $P<0.01$

三、證候及病情療效:

(一) 治療後中醫症狀改善情況:

表5顯示無論PSP治療或開放組均能明顯改善神疲乏力、食慾不振、噁心嘔吐、口乾咽燥、自汗盜汗和疼痛等證候。

表5 症狀改善百分比情況

		例數	有效	有效率 %
神疲乏力 **	治療組	96	78	81.3
	對照組	93	47	50.5
	開放組	461	355	77.0
食慾不振 **	治療組	96	69	71.9
	對照組	93	31	33.3
	開放組	461	334	72.5
噁心嘔吐 *	治療組	96	24	25.0
	對照組	93	19	20.4
	開放組	461	141	30.6
口乾咽燥 **	治療組	96	55	57.3
	對照組	93	33	35.5
	開放組	461	226	35.3
自汗盜汗 **	治療組	96	51	53.1
	對照組	93	27	29.0
	開放組	461	186	40.3
疼痛 *	治療組	96	25	26.0
	對照組	93	20	21.5
	開放組	461	176	38.2

* 治療組與對照組比較 $P<0.05$

** 治療組與對照組比較 $P<0.01$

（二）：生活質量

本研究治療後治療組患者的生活質量比治療前有明顯改善，治療組與對照組有明顯差異。

表6 治療後生活質量狀況（KPS 評分）

	改善（例）	穩定（例）	惡化（例）	合計（例）
治療組	12	79	5	96
對照組	7	65	21	93
開放組	187	257	17	461

治療組與對照組比較(ridit) $u=2.37$, $P<0.05$

（三）治療前後白細胞變化：白細胞大於 $4 \times 10^9 / L$ 為正常，小於 $4 \times 10^9 / L$ 為下降。

本試驗從表中可見白細胞改善方面治療組與對照組有明顯差異，治療組用藥後白細胞下降明顯低於對照組。

表7 白細胞積分改善情況

治療前			治療後			治後 - 治前		
	例	均值		例	均值		例	均值
治療組	96	6.74 ± 1.85		96	5.44 ± 1.45		96	-1.30 ± 1.63
對照組	93	6.65 ± 1.88		93	4.66 ± 1.64		93	-1.99 ± 2.01
開放組	461	6.08 ± 1.95		461	5.28 ± 1.64		461	-0.80 ± 1.92

治療組與對照組比較：前： $t=0.33$, $P>0.05$

後： $t=3.47$, $P<0.01$

差： $t=2.58$, $P<0.05$

治療組治療前後比較： $t=7.62$, $P<0.01$

（四）治療前後血紅蛋白情況：

表8 血紅蛋白(g / 100ml)

治療前			治療後			後 - 前		
	例	均值		例	均值		例	均值
治療組	96	12.17 ± 1.92		96	11.78 ± 1.68		96	-0.38 ± 1.73
對照組	93	11.56 ± 2.25		93	10.63 ± 2.08		93	-0.93 ± 1.50
開放組	461	11.61 ± 2.03		461	11.50 ± 1.92		461	-0.10 ± 1.54

治療組與對照組比較：前： $t=1.99$, $P<0.05$

後： $t=4.17$, $P<0.01$

差： $t=2.31$, $P<0.05$

治療組治療前後配對比較： $t=2.20, P<0.05$

(五) 治療前後血小板情況

表 9 血小板分布

	~ 10		~ 7.5		~ 5.0		~ 2.5		<2.5		合計
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	
治療組	85	89	5	4	6	3	0	0	0	0	96
對照組	84	82	6	8	3	1	0	2	0	0	93
開放組	425	439	29	15	6	6	1	1	0	0	461

治療組治療前後及治療後治療組與對照組皆無顯著差異

(六) 治療前後免疫功能指標變化:

本研究在治療前後對免疫功能進行了檢測, 主要觀察NK、IL-2、 CD_4^+ 、 CD_4^+ / CD_8^+ , 按免疫功能總體評價, 經統計學處理, 兩組間有明顯的差異, 見下表:

表 10 用藥前後免疫功能評價

	下降	穩定	提高	合計
治療組	25	31	19	75
對照組	55	26	12	93
開放組	47	212	141	400

治療組與對照組比較(ridit) $u=2.98, P<0.01$

(1)NK 細胞活性

本研究對 650 例患者的NK測定, 治療前後治療組與對照組之間兩組無明顯差異。見下表:

表 11 NK 細胞活性 (%)

	治 療 前		治 療 後		治後 - 治前	
	例	均值	例	均值	例	均值
治療組	75	19.87 ± 9.67	75	20.58 ± 13.17	75	0.75 ± 7.83
對照組	93	22.34 ± 13.95	93	21.05 ± 15.15	93	-1.33 ± 9.01
開放組	400	21.79 ± 13.91	400	24.25 ± 14.34	400	2.50 ± 7.82

治療組與對照組比較: 前: $t=1.30, P>0.05$

後: $t=0.21, P>0.05$

治療組治療前後配對比較: $t=0.83, P>0.05$

(2) IL-2 變化

本研究臨床病例在 IL-2 的檢測中可以發現 PSP 對 IL-2 的改善明顯，統計學處理治療前後比較有明顯差異。與對照組相比也有明顯差異，見下表：

表 12 用藥前後 IL-2 含量比較

	治 療 前		治 療 後		治後 - 治前	
	例	均值	例	均值	例	均值
治療組	55	32.84 ± 16.39	55	37.59 ± 19.73	55	7.15 ± 19.60
對照組	52	37.23 ± 19.48	52	31.94 ± 12.65	52	-4.99 ± 16.15
開放組	326	36.06 ± 16.05	326	40.19 ± 15.04	32	64.44 ± 13.90

治療組與對照組比較：前： $t=1.26$ ， $P>0.05$

後： $t=1.76$ ， $P>0.05$

差： $t=3.41$ ， $P<0.01$

治療組治療前後配對比較： $t=2.56$ ， $P<0.05$

(3) CD_4^+ 、 CD_4^+ / CD_8^+ 改善情況

本研究對、 CD_4^+ 、 CD_4^+ / CD_8^+ 的檢測顯示，用藥後治療組改善比對照組明顯，經統計學處理有顯著差異。見下表：

表 13 用藥前後 CD_4^+ 變化

	治 療 前		治 療 後	
	例	均值	例	均值
治療組	75	34.07 ± 9.43	75	34.28 ± 10.69
對照組	93	33.79 ± 8.08	93	30.37 ± 10.48
開放組	400	33.93 ± 7.73	400	36.20 ± 8.12

治療組與對照組比較：前： $t=0.21$ ， $P>0.05$

後： $t=2.38$ ， $P<0.05$

表 14 用藥前後 CD_4^+ / CD_8^+ 變化

	治 療 前		治 療 後	
	例	均值	例	均值
治療組	75	1.66 ± 0.87	75	1.61 ± 0.77
對照組	93	1.37 ± 0.66	93	1.16 ± 0.59
開放組	400	1.34 ± 0.46	400	1.49 ± 0.53

治療組與對照組比：前： $t=2.33$ ， $P<0.05$

後： $t=4.12$ ， $P<0.01$

（七）體重變化

本研究病例的治療前後體重變化，治療組治療後與對照組相比較積分明顯好於對照組，兩組之間有顯著差異。

表 15 治療前後體重變化

	增加	穩定	下降	合計
治療組	38	26	31	95
對照組	14	34	45	93
開放組	220	141	100	461

治療組與對照組比較(ridit): $u=3.12$, $P<0.05$

不良反應

本研究在Ⅲ期臨床研究中對650例患者均進行了安全性檢測，未見有因PSP治療中所產生的不良反應。見下表：

一、肝功能檢測

表 16 治療前後肝功能的影響（例）

	治 前			治 後		
	例	正常	異常	例	正常	異常
治療組	96	96	0	96	96	0
對照組	93	93	0	93	93	0
開放組	461	459	2	461	460	1

各種比較均無顯著差異

二、腎功能檢測

表 17 治療前後腎功能的影響（例）

	治 前			治 後		
	例	正常	異常	例	正常	異常
治療組	96	96	0	96	96	0
對照組	93	93	0	93	93	0
開放組	461	459	2	461	459	2

各種比較均無顯著差異

三、心功能檢測

表 18 治療前後心功能的影響（例）

	治 前			治 後		
	例	正常	異常	例	正常	異常
治療組	96	87	9	96	87	9
對照組	93	93	0	93	91	2
開放組	461	433	28	461	437	24

各種比較均無顯著差異

小 結

PSP 爲傳統藥材——雲芝的菌絲體提取物。雲芝在本草綱目中屬菜部芝類，本經上品，性甘平無毒。久食，補益精氣，輕身延年。PSP 是用現代生物工程技術從雲芝菌絲體中分離純化而得，系雲芝的精華成份。劑型膠囊，劑量每日 3 次，每次 3 粒（0.34g / 囊）。

PSP 經 14 所醫院 650 例Ⅲ期臨床研究證明，該品確有補益精氣，健脾養心的顯著功效。在胃癌、肺癌、食管癌患者的化、放療治療中加服 PSP，能顯著改善氣陰兩虛、心脾不足臨床證候和免疫功能，保護血象，提高生存質量，總有效率 85.8%，對照組（化、放療加鯊肝醇）總有效率爲 41.9%，兩者具有顯著差異（ $P < 0.01$ ）。本研究結果與Ⅱ期臨床試驗結果相符。

毒理學研究證明（急性、亞慢性、慢性、生殖、遺傳及兩代致畸試驗），PSP 無毒性。本期（PSPⅢ期）臨床研究和Ⅰ、Ⅱ期臨床研究結果一樣，未見 PSP 對肝、腎、心功能的不良反應，亦無禁忌症，可長期服用。PSP 對胃癌、肺癌、食管癌患者確是一種良好的輔助性治療藥物。

參考文獻

1. 許國銘 PSPⅠ期臨床試驗報告，PSP 國際學術研討會論文和論文摘要集，1993 年，142-144，複旦大學出版社。
2. 劉嘉湘，廖美琳，劉泰福等 PSPⅡ期臨床研究，中國癌症雜誌，1993 年，第 3 卷，第 4 期。
3. 張利民 PSP 慢性毒性試驗，中國醫藥工業雜誌 1989 年，20（6），

4. 錢震斌等 PSP 小鼠精子畸變試驗, PSP 國際學術研討會論文與論文摘要集, 1993 年, 124 – 25.
5. 李真觀, 錢震斌, 周蘭鳳, 張振德, 胥彬, 忻佩君, 周歷昀, 陳瑞婷 PSP 兩代致畸胎試驗, PSP 國際學術研討會論文與論文摘要集, 1993 年, 126 – 40.
6. Yang, Q.Y.: Yun Zhi polysaccharopeptide (PSP) and the general aspects of its research. *Fung. Sci.* 1997, 12(1, 2), 1 – 8.
7. Ng, T.B. : A review of research on the protein bound polysaccharide (Polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom *Coriolus versicolor* (Basidiomycetes: Polyporaceae), *Gen Pharmac.* 1998 Vol.30, No.1, p.1 – 4.
8. Liu Taifu: Radiotherapy of carcinoma of the esophagus in China — a review. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1991 Vol. 20, pp.875 – 879.

執筆: 周吉燕、劉嘉湘、劉泰福

(返回目錄)

PSP 在降低腫瘤化、放療毒副反應中的作用

楊慶堯¹ 費鶴良¹ 孫曾一²

(1, 上海師範大學 2, 上海醫科大學腫瘤醫院)

摘要：按 WHO “抗癌藥急性及亞急性毒性分級標準”對 650 例化、放療腫瘤患者分別作了治療前後毒性反應的積分值統計。結果顯示加服 PSP 組 (557 例) 的療後積分值為 837，低於療前的 962；而 93 例陽性對照組 (加服鯊肝醇) 療前積分為 157，療後為 241。療後積分高於療前。用 Wilcoxon 兩樣本秩和統計法檢驗，取顯著性水平 $\alpha = 0.001$ ，其檢驗的臨界值 $U_{0.001} = -3.1$ ，觀測值為 $U = -5.5662$ ， p 值 < 0.001 。PSP 組與對照組間具極顯著差異，表明 PSP 對化、放療藥物引起的毒副反應有明顯降低效應。

關鍵詞：PSP 腫瘤放化療 不良反應

前 言

化、放療是目前中晚期腫瘤治療的主要手段，但化、放療的毒副反應亦嚴重，它可廣泛傷及患者的造血、消化、肝臟、心血、皮膚、神經等系統⁽¹⁾。

PSP 是從傳統藥材雲芝中提取的國家 II 類新藥，其 II 期臨床試驗證明：它能顯著改善腫瘤患者的臨床證候，提高生存質量⁽²⁾，提示 PSP 有降低化、放療毒副反應的效應，為此，我們對 PSP III 期臨床試驗中的全部 650 例不良反應記錄作了整理，以觀察 PSP 在降低化、放療毒副反應中的效果。

材料與方法

收集上海、北京、蘇州、揚州、南通、常州等 14 家醫院在 PSP III 期臨床研究中記錄的全部 650 例不良反應記錄表，並加以統計整理。PSP III 期臨

床研究癌種和化／放療方案，均與Ⅱ期臨床試驗相同，即胃癌的化療用藥為5－氟尿嘧啶、絲裂霉素；肺癌的化療用藥為阿霉素、順鉑和絲裂霉素；食管癌的放療劑量為 γ －射線DT65－70，GY／6－7週；對照組為化／放療加服鯊肝醇，治療組為化／放療加服PSP⁽³⁾。所記錄的不良反應有白血球、血紅蛋白、血小板、出血時間、膽紅素、肌酐、蛋白尿、血尿、尿素氮、噁心嘔吐、腹瀉、口腔炎、SGPT、心律、心功能、皮膚、脫發、神志、周圍神經及便秘共20項指標；不良反應積分值依據世界衛生組織“抗癌藥急性及亞急性毒性分級標準”，該標準按毒性反應輕重分為0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ5個級別，如白血球數(千／mm³) ≥ 4.0 為0度，3.0－3.9為Ⅰ度，2.0－2.9為Ⅱ度，1.0－1.9為Ⅲ度， < 1.0 為Ⅳ度⁽³⁾，凡0度作積分值為0，Ⅰ度為1，Ⅱ度為2，餘類推。積分值越小，毒性越輕；反之，毒性越大。

結 果

整理結果，陽性對照組93例的療前總積分值為157分，療後為241分，療後積分值大於療前；PSP治療組557例療前總積分值為962分，療後為837分，療後積分值小於療前，可見化、放療加PSP後其不良反應有所下降。(表1)

表1 PSP Ⅲ期臨床試驗不良反應積分值

	癌 種	試驗例數	療前積分	療後積分
對照組 (化、放療加鯊肝醇)	胃 癌	70	71	118
	肺 癌	33	34	70
	食管癌	30	52	53
	合 計	93	157	241
PSP 治療組 (化、放療加PSP)	胃 癌	200	381	328
	肺 癌	165	313	290
	食管癌	192	268	219
	合 計	557	962	837

爲統計兩組積分差異的顯著性，我們對 93 例對照組和 557 例 PSP 治療組又分別計算出每一病例化、放療前後 20 種毒性指標積分值的差值之和，按 Wilcoxon 兩樣本秩和統計量來檢驗兩組積分值的顯著性^(4,5)，結果由 650 例數據得到統計量 W 的數值爲：

$$W = \sum_{k=1}^{17} v_k \frac{\omega_k}{\tau_k} = 1772251.50$$

統計量 W 的數學期望方差和標準差爲：

$$EW = N \bar{C}_N \bar{a}_N = 181303.5$$

$$\text{Var}(\omega) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (C_N(i) - \bar{C}_N)^2 \sum_{i=1}^N (\bar{a}_N(i) - \bar{a}_N)^2 = 2644639.183$$

$$\sqrt{\text{Var}(\omega)} = 1626.2347.$$

取顯著性水平 $\alpha = 0.001$ ，按標準正態分布表查得檢驗的臨界值 $U_{0.001} = -3.1$ 。

由 Wilcoxon 統計量的漸近正態性，求得統計量的觀測值爲 $\phi = -5.5662$

$$\phi\left(\frac{172251.5 - 181303.5}{1626.2347}\right) = \phi(-5.5662)$$

由於 $-5.5662 < U_{0.001}$ ，故 $p < 0.001$ ，由此表明 PSP 治療組與對照組相比，有高度顯著性差異，即 PSP 能明顯降低化、放療引起的毒、副反應。

討 論

化、放療的毒副反應是當今腫瘤臨床學上急待解決的重大課題。PSP III 期臨床試驗中應用的化療藥爲阿霉素、順鉑、5 氟尿嘧啶和絲裂霉素；放療爲鈷⁶⁰ γ - 射線，它們對患者的骨髓、胃腸及心功能等均有較大毒害^(2,6)。

PSP 提取自傳統藥材—雲芝，芝類歷代列作“上品藥”，“無毒”，“久食，輕身延年”，PSP 的現代毒理學研究証明，它不僅對正常細胞和器官的發育和功能無任何影響，且有解毒功能^(7,8)。本研究發現胃、肺、食管癌患

者在化、放療同時加服PSP後，其不良反應積分值低於不用PSP的對照組，亦低於療前，說明它有降低化、放療毒副反應的作用。這可能亦是患者服用PSP後能提高其生存質量的一個原因。

參考文獻

- (1)李振：惡性腫瘤的化學治療與免疫治療，1990，人民衛生出版社。
- (2)劉嘉湘等：雲芝糖肽膠囊Ⅱ期臨床研究，中國癌症雜誌第3卷第4期，1993。
- (3)Yang Qing Yao:PSP International Symposium 1993. P.206- 208,Shanghai, Fudan University Press.
- (4)陳希孺，方兆本，李國英，陶波著，非參數統計，上海，上海科學技術出版社，1989年。
- (5)T.P. 海特曼期格著，楊永信譯，基於秩的統計推斷，長春，東北師範大學出版社，1995年。
- (6)金有豫等，藥物不良反應(第二版)，1988，人民衛生出版社。
- (7)Yeung, J. H. et al: Effect of polysaccharide peptide (PSP) on glutathione and protection against paracetamol-induced hepatotoxicity in the rat. Method & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology 16(10):723-9,1994.
- (8)Yang Qing Yao:Yun Zhi polysaccharopeptide(PSP) and the general aspects of its research Fung.Sci,12(1,2):1-8,1997.

(返回目錄)