

DOI:10.16305/j.1007-1334.2016.08.015

滋肺散结方预防前列腺癌去势抵抗的临床观察

要全保¹, 彭煜², 曾丽琼¹, 顾炜¹, 毛文娟¹, 周永明¹, 牛忆军¹

1. 上海交通大学附属第一人民医院分院中医科(上海 200081); 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院泌尿科(上海 200437)

【摘要】 目的 观察滋肺散结方对去势抵抗型前列腺癌(CRPC)的预防作用。**方法** 将 110 例非去势抵抗型前列腺癌患者随机分为对照组与治疗组, 每组 55 例。对照组予去势加内分泌治疗, 治疗组在对照组治疗措施基础上, 加服滋肺散结方治疗。两组疗程均为 3 个月, 随访至终点时间或研究截止, 观察去势抵抗发生率、血尿与骨转移发生率、终点事件发生率, 比较前列腺特异性抗原(PSA)的倍增情况。**结果** ①至 2016 年 3 月, 110 例病例的随访时间范围为 12~36 个月, 中位随访时间为 24 个月。②至研究截止时, 治疗组、对照组 CRPC 发生率分别为 10.91%、69.09%, 差异有统计学意义, 治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。两组 PSA 倍增情况比较, 差异有统计学意义, 治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。③两组血尿与骨转移发生率比较, 差异有统计学意义, 即治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。④两组终点事件发生率比较, 差异有统计学意义, 即治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 滋肺散结方可一定程度上抑制 CRPC 的发生, 减少尿血及骨转移, 从而提高患者生活质量, 延长其生存时间。

【关键词】 前列腺癌; 去势抵抗型; 滋肺散结方; 骨转移; 预防性治疗

Clinical observation of “Zifei Sanjie Decoction” in preventing castrate resistant prostate cancer

YAO Quan-bao¹, PEN Yu², ZENG Li-qiong¹, GU Wei¹, MAO Wen-juan¹, ZHOU Yong-ming¹, NIU Yi-jun¹

1. Branch Hospital of Shanghai First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University; Shanghai, 200081;
2. Yueyang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437

Abstract: Objective To observe the preventive effects of “Zifei Sanjie Decoction” on castrate resistant prostate cancer(CRPC). **Methods** Total 110 subjects with non-CRPC were randomized into two group; the control group in which 55 cases were treated with castration and endocrine therapy, and the treatment group in which 55 cases were treated with “Zifei Sanjie Decoction” additionally, with a course of 3 months. At the end of follow up, the incidence of castration resistance, hematuria and bone metastases, and terminal events were observed, the doubling of prostate specific antigen (PSA) was compared. **Results** ①Up to March 2016, the follow up time for all patients ranged from 12~36 months. Median time was 24 months. ②The incidence of CRPC in the treatment group and control group were 10.91% and 69.09% respectively, the difference was statistically significant, and the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). ③There were statistically significant differences in the doubling of PSA, hematuria and bone metastases and terminal events between two groups, and those in treatment group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** “Zifei Sanjie Decoction” could inhibit the CRPC to a certain extent and decrease the hematuria and bone metastasis, which improve the life quality of patients and prolong the survival time.

Keywords: prostatic cancer; type of castration resistant; “Zifei Sanjie Decoction”; bone metastasis; preventive treatment

前列腺癌确诊时约 70% 的患者已失去根治性手术的机会。自从 1941 年 Huggins 提出去势治疗前列腺癌以来^[1], 内分泌治疗已成为未根治前列腺癌患者的主要疗法。然而, 绝大多数初始对内分泌治疗敏感的前列腺癌患者, 经过中位时间 12~33 个月后将产生去势抵抗, 转化为去势抵抗型前列腺癌(CRPC)^[2], 使病情迅速恶化, 严重威胁患者健康和生命安全。因此, 寻找抑制去势抵抗产生的方法, 推迟或阻止其发生, 是

前列腺癌远期治疗的目标。近年来, 我们在临床诊治前列腺癌中, 发现滋养肺阴、软坚散结中药具有预防、减少前列腺癌去势抵抗发生的作用。本研究拟通过临床随机对照观察, 明确滋肺散结方对前列腺癌去势抵抗的影响。现将有关结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 前列腺癌的诊断参照《前列腺疾病中西医结合诊治》^[3]中的相关标准制定: ①老年男性, 多无明显临床症状, 晚期癌肿较大时可有排尿困难, 侵犯膀胱可有血尿, 侵犯双侧输尿管可有肾功能不全, 骨转移可有骨痛、病理性骨折, 少数见肝脑肺皮下转移性

[基金项目] 上海市虹口区卫计委资助项目(虹卫 1303-14)

[作者简介] 要全保, 男, 博士, 主任医师, 主要从事中医药防治前列腺疾病的临床研究工作

结节、淋巴结等;②直肠指检可有前列腺质地坚硬、硬结,甚至“冰冻盆腔”;③血清前列腺特异抗原(PSA)升高;④经直肠B超可发现病灶及周围有无侵犯,CT、MRI可发现病灶、肿大淋巴结、全身转移等;⑤经直肠穿刺活检,病理组织学诊断是确诊的依据。

去势抵抗型前列腺癌(CRPC)必须同时满足以下条件^[4]:①血浆睾酮达到去势水平(通常定义去势水平为<50 μg/L);②连续3次间隔2周测得的血清PSA递次上升;③停用抗雄激素药物至少4周(康士得需停药至少6周);④在运用二线内分泌治疗的情况下,PSA仍持续上升;或出现骨或软组织病灶继续进展。

1.1.2 纳入标准 ①符合上述疾病诊断标准;②年龄50~80岁;③接受内分泌治疗超过33个月,但不符合去势抵抗标准;④预期寿命超过6个月;⑤受试前未进行过前列腺癌根治术或根治性放疗,未服用其他中药;

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	PSA(μg/L)	Gleason 评分(分)	睾酮(μg/L)
治疗组	55	72.00 ± 7.70	1.68 ± 3.34	7.17 ± 1.06	11.65 ± 14.98
对照组	55	73.00 ± 9.60	1.70 ± 3.43	7.13 ± 1.00	11.17 ± 12.59

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 采用去势(睾丸切除或抑那通3.75 mg皮下注射,每4周1次)措施,加服氟他胺每次250 mg、每日3次,或比卡鲁胺(康士德)每次50 mg,每日1次。

1.3.2 治疗组 在对照组治疗措施基础上,加用滋肺散结方。处方组成:天冬30 g,南沙参30 g,菟丝子15 g,补骨脂15 g,没药9 g,玄参15 g,浙贝母9 g,生牡蛎15 g。由雷允上制药厂统一代煎,每日1剂,煎成药液400 ml,每次200 ml,早、晚饭后半小时顿服。

两组疗程均为3个月。疗程期间不进行其他关于前列腺癌的治疗,包括放、化疗及服用维生素。其后每6个月随访1次,直至终点(死亡或研究截止)。随访期间停用中药,继续原内分泌治疗。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 去势抵抗发生率及前列腺特异性抗原(PSA)倍增情况 从治疗开始至研究截止时,随访记录并判断患者去势抵抗的发生情况,期间每2周检测患者的血清睾酮及PSA水平,记录其变化情况。

1.4.2 血尿与骨转移发生率 治疗前及研究截止时,对受试者进行ECT骨扫描、尿常规及前列腺B超检查,记录其血尿与骨转移发生情况。

1.4.3 终点事件发生率 研究截止时,统计研究期间终点事件(死亡)的发生情况。

1.5 统计学方法 试验数据采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本

⑥签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①合并严重原发性心、肝、肺、肾、血液系统疾病或影响其生存的严重疾病,如其他脏器的肿瘤、艾滋病、精神疾病等;②肝肾功能异常(Scr异常,BUN、AST、ALT超过正常上限20%),白血细胞低于 $3.0 \times 10^9/L$;③过敏体质,如对两种以上食物或药物过敏,或已知对本药成分过敏者;④正在参加其他药物临床试验的患者。

1.2 一般资料 110例病例均为2013年1月至2015年3月上海交通大学附属第一人民医院分院中医科前列腺病特色门诊及泌尿外科门诊收治的非去势抵抗型前列腺癌患者。按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组55例。两组年龄、Gleason评分、前列腺特异性抗原(PSA)等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

t 检验。计数资料及率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 去势抵抗发生率及前列腺特异性抗原(PSA)倍增情况比较 至2016年3月,110例病例的随访时间范围为12~36个月,中位随访时间为24个月。至研究截止时,治疗组、对照组CRPC发生率分别为10.91%、69.09%,差异有统计学意义,即治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。两组PSA倍增情况比较,差异有统计学意义,即治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组CRPC发生率及PSA倍增情况比较

组别	n	CRPC(例)	发生率(%)	PSA(倍)
治疗组	55	6	10.91*	6.89 ± 2.09*
对照组	55	38	69.09	22.22 ± 8.89

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 血尿与骨转移发生率比较 至研究截止时,治疗组、对照组分别出现血尿2例、10例,出现骨转移7例、40例。两组血尿与骨转移发生率比较,差异有统计学意义,即治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 终点事件发生率比较 至研究截止时,治疗组、对照组分别出现终点事件(死亡)2例、12例;两组终点事件发生率比较,差异有统计学意义,治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表 3 血尿与骨转移发生率比较

组别	n	血尿		骨转移	
		例	发生率(%)	例	发生率(%)
治疗组	55	2	3.64	7	12.73
对照组	55	10	18.18	40	72.73

3 讨论

前列腺癌去势抵抗的发生机制并不十分清楚,尚未找出最关键的信号转导通路及敏感性、特异性高的治疗靶点^[5],故西医对其缺乏满意的治疗方法。虽然目前内分泌治疗使 CRPC 患者的生存期及生活质量均有了较大提高,但仍不能令人满意。而化疗仅适用于存在远端转移灶者,且超过 50% 患者 PSA 下降不足一半,维持时间较短;放疗主要针对骨转移疼痛,有易于复发、骨髓抑制等问题;疫苗是近年来新兴的治疗手段,可使患者生存期延长约 3.3 个月,但不够成熟,尚需进一步研究。以多西紫杉醇为基础的化疗是为数不多的治疗选择^[6],但其对 CRPC 疗效也仅表现为有限地延长患者生存期约 2 个月^[7-8],故未能找到一种治疗去势抵抗的特效方法^[8]。

前列腺癌过去在欧美国家发病率远高于亚洲国家,而中国近年来的,发病率呈明显上升趋势,越来越接近于欧美国家。这与人群的生活水平提高密切相关,特别是与肉类、动物性食物摄入的大幅增加有关,而肉类食物生痰助火,易致痰毒集聚、火旺阴伤。同时,本病多发于老年人群,并有一定的家族聚集性,可见其受到肾虚、先天不足等“本虚”因素的影响。前列腺癌可归属于中医学“癃闭”“血尿”范畴,而骨转移类似于“骨痹”范畴,晚期严重者可出现“关格”“虚劳”等。西医学认为,前列腺癌与雄激素有关,而中医学亦认为本病发病机制与相火及肾虚特别是肾阴不足有关。故本病治疗之法,当遵王冰“壮水之主,以制阳光”之意,以滋肺降火、软坚散结为大法,如此则可改善机体内环境,使其达到新的动态平衡。

滋肺散结方由天门冬、南沙参、玄参、生牡蛎等组成,其中天门冬、南沙参、玄参具有滋阴补肺、降虚火作用;根据五行理论,肺属金,肾属水,金水相生,补肺阴可增强滋补肾阴的作用,从而清降肝肾相火,故也有清

虚火作用。菟丝子、补骨脂补肾壮骨、引火归元。玄参、生牡蛎、浙贝母即消瘰丸,具有消痰散结作用,对各种肿块痰核均有消散作用。没药活血祛瘀,以助消散痰瘀积聚。诸药合用,共奏滋阴降火、消肿散结之功。

本研究结果表明,治疗组、对照组 CRPC 发生率分别为 10.91%、69.09%,治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。同时,治疗组 PSA 水平倍增数、血尿及骨转移发生率、终点事件(死亡)发生率均明显低于对照组($P<0.05$)。本观察结果提示,滋肺散结方可一定程度上抑制 CRPC 的发生,减少血尿及骨转移,从而提高患者生活质量,延长其生存时间,符合中医学“未病先防,既病防变”的治未病思想。本疗法于前列腺癌晚期去势抵抗之治疗困局中提出的新思路,是应大力提倡的治疗观念和思想。

参考文献:

[1] Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate[J]. Cancer Res, 1941, 1(1): 293-297.

[2] Fioriti D, Mischitelli M, Di Monaeo F, et al. Cancer stem cells in prostate adenocarcinoma: a target for new anticancer strategies[J]. J Cell Physiol, 2008, 216(3): 571-575.

[3] 郑伟达. 前列腺疾病中西医结合诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 95-96.

[4] 叶定伟, 孙燕. 激素抵抗性前列腺癌的治疗进展[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(3): 220-224.

[5] 宋海珠, 陈龙邦. 激素抵抗型前列腺癌的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2007, 13(1): 57-60.

[6] Mohler JL, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guide lines in oncology: prostate cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(2): 162-200.

[7] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer[J]. New Engl J Med, 2004, 351(15): 1513-1520.

[8] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer [J]. New Engl J Med, 2004, 351(15): 1502-1512.

编辑: 黄博韬
收稿日期: 2016-04-18