

- 3439-3440, 3443.
- [8] 郑捷, 郑小敏, 王琦, 等. 断指再植患者戒烟后心理状态与血管危象相关因素的研究[J]. 护士进修杂志, 2009, 24(20): 1830.
- [9] 孙玉娇, 陈璇, 王洋, 等. 大黄敷脐治疗便秘的 Meta 分析[J]. 护理研究, 2016, 30(11B): 4020-4024.
- [10] 陈本法, 武春敏, 马超, 等. 罂粟碱对断指再植患者血浆降钙素基因相关肽和内皮素的影响[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(13): 1357-1361.
- (责任编辑: 刘淑婷)

补益肺肾、化痰解毒法治疗去势抵抗性前列腺癌临床研究

卢子杰¹, 雷博涵², 张扬¹, 章茂森¹, 朱清毅¹, 王省博¹, 徐福松¹

1. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029; 2. 中国药科大学, 江苏 南京 211198

【摘要】目的: 观察补益肺肾、化痰解毒方联合内分泌疗法治疗去势抵抗性前列腺癌的临床疗效。**方法:** 将符合纳入标准的72例患者随机分为2组。对照组采用单纯西医治疗, 最大限度雄激素阻断疗法(MAB); 治疗组在对照组治疗方案的基础上加用补益肺肾、化痰解毒方治疗, 疗程均为3月。观察2组治疗前后总生存期、血清前列腺特异性抗原(PSA)、体力状况、生活质量和中医症状评分的变化。**结果:** 治疗后, 对照组患者血清PSA有明显上升, Karnofsky评分降低, 各方面生活质量评分均有所下降, 中医症状评分升高, 治疗前后比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而治疗组患者PSA与治疗前比较, 上升不明显, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 且与对照组比较, 低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组Karnofsky评分明显升高, 各方面生活质量评分均有改善, 中医症状评分降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且以上各项包括Karnofsky评分、生活质量评分、中医症状评分等分别与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者死亡13例, 平均生存期24.1月; 对照组患者死亡15例, 平均生存期19.7月。**结论:** 中药补益肺肾、化痰解毒方治疗去势抵抗性前列腺癌可减少西医治疗的副作用, 稳定PSA水平, 改善患者生活质量, 进而延长患者总生存期。

【关键词】 去势抵抗性前列腺癌(CRPC); 补益肺肾; 化痰解毒; 生活质量; 总生存期

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415(2018)01-0091-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.01.025

Clinical Study of Therapy of Tonifying Lung and Kidney Combined with Resolving Stasis and Detoxification for Castrated Resistant Prostate Cancer

LU Zijie, LEI Bohan, ZHANG Yang, ZHANG Maosen, ZHU Qingyi, WANG Xingbo, XU Fusong

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the prescription of tonifying lung and kidney combined with resolving stasis and detoxification combined with endocrine therapy for castrated resistant prostate cancer. **Methods:** Divided 72 cases of patients with castrated resistant prostate cancer according with the inclusion criteria into the control group and the treatment group randomly. Both groups received western medicine therapy of maximal androgen blockade(MAB), while the treatment group additionally received the prescription of tonifying lung and kidney combined with resolving stasis and detoxification. The course of treatment for both groups lasted for 3 months. Observed changes of overall survival, serum prostate specific antigen(PSA), physical status, life quality and Chinese medicine symptom scores before and after treatment in both groups. **Results:** After treatment, in the control group, serum PSA levels were increased obviously, scores of Karnofsky and each aspect of life quality were decreased, as well as Chinese medicine symptom scores were increased,

【收稿日期】 2017-07-04

【基金项目】 江苏省中医药局重点科技项目(ZD201503)

【作者简介】 卢子杰(1968-), 男, 主任中医师, 主要从事晚期前列腺癌临床工作。

【通信作者】 徐福松, E-mail: luzijie6800@sina.com。

compared with those before treatment, differences being significant($P < 0.05$). Serum PSA levels in the treatment group were not significantly increased, comparing with those before treatment, there was no significance in differences($P > 0.05$). Serum PSA levels in the treatment group were lower than those in the control group, the difference being significant($P < 0.05$). Karnofsky scores were increased obviously, scores of each aspect of life quality were improved, and Chinese medicine symptom scores in the treatment group were decreased, comparing with those before treatment, differences being significant($P < 0.05$). The comparisons of the above scores between the two groups showed significance in differences($P < 0.05$). The number of death cases was 13 and the average survival was 24.1 months in the treatment group, while the number of death cases was 15 and the average survival was 19.7 months in the control group. **Conclusion:** Chinese medicine therapy of tonifying lung and kidney prescription as well as resolving stasis and detoxification prescription for castrated resistant prostate cancer can reduce side effect of western medicine therapy, stabilize PSA level and improve life quality of patients so as to prolong overall survival of patients.

Keywords: Castrated resistant prostate cancer(CRPC); Tonifying lung and kidney; Resolving stasis and detoxification; Life quality; Overall survival

前列腺癌是男性常见恶性肿瘤,严重危害了中老年男性健康。经手术与内分泌治疗2年左右,多数前列腺癌逐渐进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)并发生骨转移而进入临床晚期,成为目前治疗难点,此时患者的平均生存期仅有15月,且生活质量明显降低,对于CRPC,目前尚无治愈性的治疗方法^[1]。本研究在常规西医治疗的基础上,加用中药补益肺肾、化痰解毒方治疗去势抵抗性前列腺癌,并设立对照组进行临床疗效观察,观察其临床疗效,以及对血清前列腺特异性抗原(PSA)水平的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 参照《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[2]: ①符合前列腺癌诊断标准; ②血清睾酮达去势水平($< 50 \text{ ng/dL}$); ③间隔1周,连续3次血清前列腺特异性抗原(PSA)上升,较最低值升高50%以上; ④受试者体力状况尚好, Karnofsky评分 > 60 分,估计生存期6个月以上; ⑤能坚持配合治疗方案,能接受随访者。

1.2 排除标准 ①前列腺癌有严重并发症者; ②对药物过敏者; ③合并严重心、脑、肝、肾疾病及精神病患者; ④合并前列腺癌以外的原发恶性肿瘤的患者; ⑤接受化疗和阿比特龙靶向治疗的患者; ⑥属肿瘤终末期,多个脏器衰竭,无治疗价值者。

1.3 一般资料 观察病例为2014年6月—2016年11月在江苏省中医院门诊就诊的去势抵抗性前列腺癌患者,共72例。年龄64~86岁,平均73.5岁;

病程15~34月。根据随机对照原则将患者分为2组各36例,治疗组平均年龄(73.9 ± 6.9)岁;平均病程(17.35 ± 7.1)月; Gleason评分7分10例,8分9例,9分15例,10分2例。对照组平均年龄(73.5 ± 7.1)岁;平均病程(17.95 ± 9.7)月; Gleason评分7分7例,8分10例,9分16例,10分3例。2组临床基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 单纯采用内分泌治疗,最大限度雄激素阻断疗法(MAB): 戈舍瑞林(阿斯利康公司),每次3.6 mg,每28天1次,皮下注射; 比卡鲁胺(阿斯利康公司),每次50 mg,每天1次,口服。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上加用补益肺肾、化痰解毒方治疗(即采用补益肺肾、化痰解毒方联合内分泌治疗)。处方: 生黄芪、炙黄芪、黄精、续断各15 g,熟地黄、生地黄、片姜黄、蚤休、木馒头、莪术、骨碎补、桑寄生各10 g,猪苓、茯苓、河白草各20 g,炙甘草6 g。用法: 每天1剂,水煎,约取汁250 mL,早、晚分服。

治疗1月为1疗程,连续用药3疗程后进行临床疗效的评估。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 收集2组患者治疗前后血清前列腺特异性抗原(PSA)水平并进行比较; 以问卷调查的形式评估2组患者治疗前后体力状况、生活质量及中医

症状, 体力状况评估采用 Karnofsky 评分量表, 生活质量评估采用第 4 版 FACT-P 量表, 中医症状评估采用中医症状评分量表(包括排尿困难、血尿、尿频、尿急、尿痛、骨痛、食欲、舌苔、脉象等各方面); 统计并比较 2 组患者治疗后的总生存期。

3.2 统计学方法 本研究数据分析采用 SPSS19.0 统计软件, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 其中治疗前和治疗 3 月后的比较分析采用配对 t 检验, 同时间段 2 组的比较应用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为存在统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2 组治疗前后血清 PSA 情况比较 见表 1。治疗前, 2 组血清 PSA 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 月后, 对照组患者血清 PSA 有明显上升, 前后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而治疗组患者 PSA 与治疗前比较, 上升不明显, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且与对照组比较, 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组治疗前后血清 PSA 情况比较 $(\bar{x} \pm s)$ ng/mL

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	41.0 ± 23.6	43.1 ± 25.9 ^②
对照组	36	39.3 ± 27.8	56.4 ± 20.7 ^①

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.2 2 组治疗前后体力状况 Karnofsky 评分情况比较 见表 2。治疗前, 2 组体力状况 Karnofsky 评分情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 对照组 Karnofsky 评分降低, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 Karnofsky 评分明显升高, 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后体力状况 Karnofsky 评分情况比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	74.1 ± 12.4	84.1 ± 7.3 ^{②③}
对照组	36	79.3 ± 9.2	77.4 ± 9.8 ^①

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ③ $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后各方面生活质量 FACT-P 评分比较 见表 3。治疗前, 2 组各方面生活质量情况比较,

差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 对照组各方面生活质量评分均有所下降, 治疗前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组各方面生活质量均有改善, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后各方面生活质量情况比较

项目	n	FACT-P 评分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分			
		治疗组		对照组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理状况	36	8.7 ± 4.4	6.7 ± 3.4 ^①	8.2 ± 4.2	9.2 ± 4.5 ^{①②}
社会/家庭状况	36	16.1 ± 2.8	18.0 ± 2.3 ^①	17.1 ± 1.8	16.7 ± 2.0 ^{①②}
感情状况	36	9.7 ± 3.2	7.7 ± 2.1 ^①	8.9 ± 3.4	9.7 ± 3.1 ^{①②}
功能状况	36	13.9 ± 4.4	15.6 ± 3.9 ^①	14.3 ± 3.9	13.4 ± 3.8 ^{①②}
附加关注	36	15.2 ± 2.8	12.9 ± 3.3 ^①	14.0 ± 4.1	15.7 ± 3.2 ^{①②}

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后中医症状评分情况比较 见表 4。治疗前, 2 组中医症状评分情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 对照组中医症状评分升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示肿瘤引起的症状加重; 治疗组中医症状评分降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示肿瘤引起的症状缓解; 且与对照组相比, 评分有降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 2 组治疗前后中医症状评分情况比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	7.3 ± 3.0	6.1 ± 2.3 ^{①②}
对照组	36	6.7 ± 3.8	8.3 ± 4.0 ^①

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 2 组平均生存期比较 见表 5。治疗组患者死亡 13 例, 平均生存期 24.1 月; 对照组患者死亡 15 例, 平均生存期 19.7 月, 治疗组较对照组平均生存期延长 4.4 个月。

表 5 2 组平均生存期比较 $(\bar{x} \pm s)$ 月

组别	n	平均生存期
治疗组	13	24.1 ± 3.8 ^①
对照组	15	19.7 ± 4.7

与对照组治疗后比较, ① $P < 0.05$

5 讨论

中医药在肿瘤防治方面的作用越来越受到临床关注,中医药的整体观念、辨证论治、药食兼顾、身心调理、扶正抑瘤、带瘤生存等综合治疗理念,可以弥补西药治疗只能阻断一两个病理环节的不足。临床证实中医治疗前列腺癌疗效肯定,副作用小,和西医配合治疗更有利于发挥西医对前列腺癌各病理环节的阻断作用,体现出一加一大于二的治疗优势,显示了中医治疗的独特临床疗效。

本研究中,2组病例均以内分泌治疗(最大限度雄激素阻断疗法)为基础。最大限度雄激素阻断疗法可以阻断睾丸来源和肾上腺来源的雄激素,从而充分降低体内雄激素水平,抑制前列腺癌细胞的生长。前列腺癌属中医学癃闭、尿血、劳淋、虚劳等疾病范畴。著名中医男科专家江苏省中医院徐福松教授经长期临床实践,认为去势抵抗性前列腺癌辨证当属本虚标实,本虚以肺肾气虚为主,标实以癌毒为主,拟定了补益肺肾、化瘀解毒方用于临床治疗并取得了较好的临床疗效。方中生黄芪、炙黄芪补肺益肾,升提阳气,补阳的同时无升高男性雄激素之虞,此为培本一面,是为君药。黄精有补肾益阴之功效,是为臣药。河白草归肺、膀胱经,有清热解毒、利水消肿之功,基础研究发现,河白草的有效成分槲皮素对前列腺癌有一定的治疗作用,朱清毅等^[3]对槲皮素抑制前列腺癌 PC3 细胞增殖的机制进行了研究,研究结果认为,槲皮素抑制 PC3 细胞生长的可能机制为下调了 COX-2 及 VEGF 基因的表达。片姜黄,在滋阴同时,少扶阳气,其有效成分姜黄素的抗肿瘤活性显著,王康静等^[4]通过体外实验研究了姜黄素对前列腺癌 PC3 细胞活性的影响,结果发现,姜黄素可通过细胞周期阻滞作用而诱导细胞凋亡,从而抑制 PC3 细胞的增殖和侵袭。经多年临床实践证实,该方对缓解去势抵抗性前列腺癌临床症状、稳定血清 PSA 水平、延长生存期有良好疗效。

血清 PSA 是前列腺癌的重要监测指标,但前列腺癌一旦进入去势抵抗阶段则 PSA 的临床意义大大降低,患者总生存期与生活质量理应成为前列腺癌疗效和疾病进展重要指标。

临床观察,本研究中治疗组患者治疗 3 月后血清 PSA 保持相对稳定,而西医对照组血清 PSA 上升显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且高于对照组。在体力状况、生活质量及中医症状方面,中医治疗组治疗后 3 月后改善明显,且优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组在治疗 3 月结束后,我们继续观察并记录 2 组患者的总生存期,发现中医治疗组平均总生存期为 21 月,较对照组 17 月延长 4 月。

本临床研究证实,补益肺肾、化瘀解毒方联合内分泌疗法具有良好的临床疗效。中药汤剂补益肺肾、化瘀解毒方可显著改善去势抵抗性前列腺癌患者生活质量,对患者睡眠、食欲、情绪等方面有明显的改善作用。虽然去势抵抗性前列腺癌细胞对放、化疗均不敏感,但中医药将机体看做一个整体,从调节机体内环境的角度出发,通过提高机体自身免疫力而达到间接抑制肿瘤细胞的作用,从而达到延缓肿瘤进展、延长患者生存期的目的。

[参考文献]

- [1] 魏云飞,顾晓箭,朱清毅,等. 去势抵抗性前列腺癌的治疗新进展[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(5): 455-461.
- [2] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 80-81.
- [3] 朱清毅,胡瑞,刘丽,等. 槲皮素对前列腺癌 PC-3 细胞凋亡作用的研究[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(9): 790.
- [4] 王康静,刘丽,朱清毅,等. 姜黄素对雄激素非依赖性前列腺癌 PC-3 细胞抑制效应[J]. 江苏医药, 2014, 40(5): 508-510.

(责任编辑:刘淑婷)