# 金水相生法联合雄激素阻断治疗晚期前列腺癌34例临床研究

杨　明[1]　叶和松[1]　王　飞[1]　唐龙龙[1]　彭　煜[2]　朱文静[2]
（1.江苏省第二中医院、南京中医药大学第二附属医院，江苏南京210017；
2.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院，上海200437）

**摘　要**　目的：观察金水相生法联合雄激素阻断治疗晚期前列腺癌的临床疗效。方法：68例晚期前列腺癌患者随机分为治疗组与对照组，每组34例。对照组采用去势+抗雄治疗方案，治疗组在对照组治疗的基础上，基于中医金水相生法，予中药汤剂治疗。观察2组患者治疗前与治疗3、6、12个月时前列腺特异性抗原（PSA）和前列腺癌生活质量（PROSQOLI）评分的变化，比较2组患者治疗12个月后雄激素抵抗发生率。结果：治疗组治疗3、6、12个月时PROSQOLI评分均明显高于治疗前（$P<0.05$，$P<0.01$）以及对照组治疗后（$P<0.05$，$P<0.01$）；PSA含量较治疗前明显降低（$P<0.01$），治疗12个月时治疗组PSA含量明显低于对照组（$P<0.01$）。治疗12个月后2组患者雄激素抵抗发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。结论：金水相生法联合雄激素阻断治疗晚期前列腺癌，相较于单纯雄激素阻断能够延缓晚期PCa进展，值得进一步临床和实验研究。

**关键词**　前列腺癌　生活质量　抗雄激素药　去势疗法　中药复方　金水相生　前列腺特异性抗原
**中图分类号**　R737.25　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-397X（2018）05-0036-03
**基金项目**　上海市卫计委高级中西医结合人才培养项目（ZYSNXD012-RC-ZXY013）；上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院科研项目（2013kjyy08）

内分泌疗法是治疗晚期前列腺癌（prostate cancer，PCa）的主要手段之一，但内分泌治疗经过15~30个月的有效期后，大多数发展为去势抵抗性前列腺癌（castration resistant prostate cancer，CRPC），最终导致内分泌治疗无效，疾病进展。CRPC是当前临床研究的热点和难点[1]。我国名老中医彭培初教授早在20世纪90年代初期便建立了“上海市中医前列腺专病医疗协作中心”，根据“虚则补其母”的治疗原则，提出了“金水相生法”治疗晚期PCa，至今课题组累计运用“金水相生法”治疗晚期PCa患者达数百例，具有可靠的临床疗效。本研究在去势+抗雄治疗方案的基础上基于中医金水相生法，加用中药汤剂治疗晚期PCa，为期1年，观察治疗方案对患者前列腺特异性抗原（PSA）、前列腺癌生活质量（PROSQOLI）评分和雄激素抵抗发生率的影响，现将结果报道如下。

## 1　临床资料

1.1　一般资料　纳入患者均为2014年11月至2016年3月在上海市岳阳中西医结合医院和江苏省第二中医院门诊的晚期PCa患者，采用随机数字法将68例患者随机分为治疗组与对照组，每组34例。2组患者年龄、Gleason评分、PSA含量及PROSQOLI评分比较均无统计学差异（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。

表1　2组患者一般资料比较（$\bar{x}\pm s$）

| 组别 | 例数 | 年龄（岁） | Gleason评分（分） | PSA（ng/mL） | 生活质量评分（分） |
|---|---|---|---|---|---|
| 治疗组 | 34 | 68.26±4.89 | 8.91±0.75 | 64.86±24.41 | 56.24±6.74 |
| 对照组 | 34 | 66.53±5.01 | 8.82±0.76 | 66.18±22.82 | 58.09±7.75 |
| *P*值 | | 0.153 | 0.622 | 0.804 | 0.297 |

1.2　诊断标准

1.2.1　西医诊断标准　参照那彦群主编的《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》[2]诊断标准制定。（1）年龄：50岁以上男性；（2）临床表现：包括下尿路梗阻和刺激症状，严重者可能出现血尿、尿潴留、尿失禁，骨转移时则引起骨骼疼痛、贫血、病理性骨折、脊髓压迫致下肢瘫痪等；（3）直肠指检（DRE）：前列腺表面结节不平，坚如磐石，固定，边界不清；（4）经直肠超声检查（TRUS）：前列腺呈低回声，

多位于周边区域；（5）前列腺特异性抗原：血清总PSA>20ng/mL；（6）晚期前列腺癌一般指的是Ⅳ期前列腺癌，根据前列腺癌TNM2002年AJCC分期标准，Ⅳ期前列腺癌指T4N0M0或者任何T，N1M0，或者任何T，任何N，M1。T4指肿瘤固定或侵犯精囊外的临近组织结构，例如膀胱颈、尿道括约肌、直肠或盆底；N0指无区域淋巴结转移，N1指区域淋巴结转移（一个或多个）；M0指无远处转移，M1指伴远处转移。凡具备1~5中的2项并兼有（6）者，可诊断为晚期前列腺癌。

1.2.2 中医诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则（试行）》[3]拟定。气阴两虚证主症：畏寒肢冷，腰膝酸软，倦怠乏力，自汗盗汗，五心烦热；次症：头晕眼花，大便干结，颜面浮肿；舌脉：舌体胖大，色暗，苔灰黑，脉弱细。具备主症2项及次症2项者，结合舌脉，即辨证成立。

1.3 纳入标准 （1）年龄50~80岁，男性；（2）全身基本情况尚可，生活能自理；（3）同意参加本试验并签署知情同意书。

1.4 排除标准 精神不健全者；既往服用中药后，胃肠道反应剧烈者；合并有心血管、消化、呼吸、血液系统等严重原发疾病者；合并其他肿瘤疾病者；3个月之内参加过其他相关临床试验者。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 根据患者病情给予个体化雄激素剥夺治疗。抗雄激素药物比卡鲁胺（上海朝晖药业有限公司），每次50mg，每日1次口服；去势：采用手术去势或者药物去势，药物去势使用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂（阿斯利康制药有限公司），每次3.6mg，每月1次皮下注射；对症支持治疗。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用中药汤剂口服。主方：南沙参15g，北沙参15g，天冬15g，麦冬15g，黄芩9g，桂枝9g，垂盆草15g，玄参15g，浙贝母9g，牡蛎15g，半枝莲15g，蜀羊泉15g，蛇舌草15g。下焦湿热证，加龙葵15g、金钱草15g、凤尾草15g、婆婆针15g；阴虚火旺证，加知母9g、黄柏9g、生地黄12g；脾气虚证，加黄精9g、甘草9g；肝火旺盛者，加龙胆草9g、栀子12g；食欲不振、苔滑齿痕者，加豆蔻9g、砂仁9g；食积不化、胃脘饱胀者，加鸡内金12g、焦山楂9g、焦神曲9g、陈皮9g。中药制剂由医院中药房煎煮，1剂中药浓煎为400mL药液，分装成2袋，每袋200mL，每日1剂，每次200mL，分别于早、晚饭后30min内服用。

2组均连续治疗12个月。

## 3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 PROSQOLI评分 PROSQOLI评分具体包括体力、疼痛、情绪、排尿情况、疲劳程度、食欲、家庭/婚姻关系、社会关系、便秘情况以及总体感觉这10个方面问题，每项以100分评定，分数越低则表明情况越差，是一种比较能完善地反映出前列腺癌患者在治疗前后各项生活质量的评价方式之一[4]。分别于治疗前和治疗3、6、12个月时对2组患者进行评定。

3.1.2 前列腺特异性抗原 分别于治疗前和治疗3、6、12个月时检测2组患者血清PSA。

3.1.3 雄激素抵抗发生率 连续2次测量PSA持续升高且血清睾酮小于1.7ng/L即为雄激素抵抗，治疗12个月后统计2组患者雄激素抵抗发生率。

3.1.4 安全性指标 包括肝功能、肾功能、心电图，分别于治疗前和治疗3、12个月时进行检测，如研究过程中患者出现严重肝肾功能不全则立即终止研究。

3.2 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件对数据进行统计分析。组间、组内比较进行完全随机设计分析：若满足方差齐和正态分布，使用单因素方差分析或成组 $t$ 检验；若不满足方差齐或正态分布，使用两独立样本wilcoxon秩和检验。雄激素抵抗发生率采用卡方检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后PROSQOLI评分、血清PSA含量比较 见表2。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后PROSQOLI评分、血清PSA含量比较（$\bar{x}\pm s$）

| 组别 | 例数 | 时间 | PROSQOLI评分（分） | PSA（ng/mL） |
|---|---|---|---|---|
| 治疗组 | 34 | 治疗前 | 56.24±6.74 | 64.86±24.41 |
| | 34 | 治疗3个月 | 60.18±5.65*# | 5.12±1.51** |
| | 34 | 治疗6个月 | 64.15±5.97*## | 1.02±0.70** |
| | 34 | 治疗12个月 | 68.74±5.46**## | 1.42±4.40**## |
| 对照组 | 34 | 治疗前 | 58.09±7.75 | 66.18±22.82 |
| | 34 | 治疗3个月 | 57.00±6.21 | 4.87±1.72** |
| | 34 | 治疗6个月 | 59.91±5.99 | 1.18±0.74** |
| | 34 | 治疗12个月 | 62.62±6.17* | 7.11±13.90** |

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与对照组同时期比较，#$P<0.05$，##$P<0.01$。

3.3.2 2组患者治疗后雄激素抵抗发生率比较 经过12个月的治疗后，治疗组与对照组各有部分患者出现了雄激素抵抗，2组雄激素抵抗发生率比较差异无统计学意义（$P=0.171>0.05$），见表3。

表3 治疗组与对照组患者经12个月治疗后雄激素抵抗发生率比较 例

| 组别 | 例数 | 雄激素依赖 | 雄激素抵抗 | 雄激素抵抗发生率(%) |
|---|---|---|---|---|
| 治疗组 | 34 | 31 | 3 | 8.82 |
| 对照组 | 34 | 27 | 7 | 20.59 |

3.4 不良反应发生情况 治疗过程中对照组3例患者出现肝功能升高,后复查恢复正常;治疗组没有患者出现肝功能升高的情况。余未发现严重不良反应。

## 4 讨论

前列腺癌可归属于中医学“淋证”“癃闭”范畴。前列腺位居下焦,下焦为肾与膀胱之所。肾藏精,为生殖发育之源,故前列腺与肾密切相关。近代医家在前人的理论基础上对PCa的病因病机进行了总结和完善,丰富了PCa的中医理论体系[5-7]。晚期PCa以肾虚为本,因此治疗必不可少加用补肾中药,如仙茅、补骨脂、益智仁等,但这类中药打破患者体内的激素平衡[8-10],而PCa与雄激素有着必然的联系,因此早期PCa患者雄激素依赖阶段应尽量避免使用此类药物。彭培初教授依据“金水相生,虚则补其母”理论提出“金水相生法”治疗晚期前列腺癌,可避免使用补肾类中药。金水相生,肺属金,肾属水,肺金与肾水为母子关系,生理、病理均相互影响。《类证治裁》:“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和。”病理上多见肺肾两虚,治疗时则肺肾同治,故有“肺肾同源”之说。方中南沙参、北沙参药性甘寒,具有补肺气、生津液之功效,为君药;天冬、麦冬药性亦属甘寒,养阴清热、润肺生津,为臣药;桂枝辛、温,温经通脉、调和营卫为佐药。君臣佐相辅相成,补、润、和兼而有之,以上诸药合用以扶正。半枝莲、蜀羊泉、蛇舌草解毒抗癌,玄参、浙贝、牡蛎软坚散结,六药合用以祛邪,现代药理研究已证实上述六药的有效成分亦有抗肿瘤作用。

本研究结果显示,在治疗3、6个月时,治疗组与对照组患者血清PSA含量比较差异无统计学意义,但治疗12个月时,治疗组患者PSA含量明显低于对照组,说明金水相生法联合内分泌治疗可以延长雄激素依赖的时间窗,延缓晚期PCa进展。PROSQOLI评分是评价晚期PCa患者生活质量的特异性评分表,治疗组在治疗3、6、12个月时,评分均较治疗前明显上升,而对照组直到治疗12个月时患者生活质量评分才较治疗前明显升高;治疗组改善患者生活质量评分呈递增式表现,而对照组患者治疗后生活质量评分分值波动较大,总体提高幅度明显低于治疗组。

在经过12个月的雄激素阻断后,治疗组有3例(8.82%)发生雄激素抵抗,对照组有7例(20.59%)发生雄激素抵抗,治疗组低于对照组,但差异无统计学意义,考虑晚期PCa患者的雄激素剥夺平均治疗有效的时间窗为15~30个月,本研究时间未涵盖雄激素剥夺治疗的有效时间窗,下一步拟扩大样本,并延长观察时间,同时进行动物实验以进一步明确中药的作用机制。

## 参考文献


[1] WEI Y, YANG J, YI L, et al.MiR-223-3p targeting SEPT6 promotes the biological behavior of prostate cancer[J]. Sci Rep, 2014 (4): 7546.

[2] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014版)[M].北京:人民卫生出版社,2014:62.

[3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:168.

[4] STOCKLER M R, OSOBA D, COREY P, et al.Convergent discriminitive, and predictive validity of the Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument (PROSQOLI) assessment and comparison with analogous scales from the EORTC QLQ-C30 and a trial-specific module. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Core Quality of Life Questionnaire[J].J Clin Epidemiol, 1999, 52 (7): 653.

[5] 崔芳囡.前列腺癌的中医病因病机与治疗:贾立群经验总结[J].辽宁中医杂志,2011,38 (11):2142.

[6] 彭煜.彭培初治疗前列腺癌经验[J].中医文献杂志,2010,28 (3):42.

[7] 贾英杰,陈军,李小江,等.前列腺癌中医证候研究的文献分析[J].辽宁中医杂志,2014,41 (9):1850.

[8] 凌云,罗方成,李秋侠,等.中药鹿茸性激素的含量测定[J].中草药,1999,30 (7):499.

[9] 马建玲,陶大勇.肉苁蓉提取物对雄性小鼠性激素分泌的影响[J].中兽医医药杂志,2014,33 (4):43.

[10] 章振保,杨庆涛,杨镜秋,等.淫羊藿甙、菟丝子提取物对雄激素部分缺乏大鼠生殖保护用的比较研究[J].中国老年学杂志,2006,26 (10):1389.



**第一作者**:杨明(1990—),男,医学硕士,住院医师,主要从事泌尿外科疾病的临床研究工作。

**通讯作者**:叶和松,医学硕士,副教授。15216676695@163.com



收稿日期:2017-12-04

编辑:吴 宁