

去势抵抗性前列腺癌患者预后影响因素探讨

牟睿宇¹, 贾英杰¹, 张 瑶¹, 郭姍琦¹, 刘宏根¹, 王 亮², 冯梦晗¹, 李文杰¹, 郭明歆¹, 李小江^{1*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300381

2. 天津医科大学总医院, 天津 300052

摘要: **目的** 探讨影响去势抵抗性前列腺癌(CRPC)预后的因素。**方法** 收集2015年12月1日—2017年11月30日在天津中医药大学第一附属医院、天津医科大学肿瘤医院、天津医科大学总医院就诊符合纳入标准的CRPC患者。对18项纳入因素进行可靠性分析及效应度分析;用Kaplan-Meier法进行单因素分析,筛选CRPC预后影响因素,绘制生存曲线;将单因素分析有意义的因素纳入COX比例风险模型,进行多因素分析,判断预后独立危险因素。**结果** 确诊CRPC时存在血尿症状、骨痛症状、血红蛋白(HGB) < 120 g/L、胆固醇(CHO) > 5.18 mmol/L、总前列腺特异性抗原(TPSA) > 10 ng/mL、游离前列腺特异性抗原与总前列腺特异性抗原的比值(f/TPSA) > 0.19、气血两虚证、未进行中药联合治疗为CRPC患者总生存时间(OS)的危险因素;CHO > 5.18 mmol/L为CRPC患者OS的独立危险因素。CHO > 5.18 mmol/L、HGB < 120 g/L、气血两虚证为CRPC患者无进展生存时间(PFS)的危险因素,但不是CRPC患者PFS的独立危险因素。**结论** CHO > 5.18 mmol/L是CRPC患者OS的独立危险因素。

关键词: 去势抵抗性前列腺癌; 预后影响因素; 总生存时间; 无进展生存时间; 胆固醇

中图分类号: R286.91 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)24-5882-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.24.022

Exploration of prognostic factors of castration-resistant prostate cancer patients

MOU Rui-yu¹, JIA Ying-jie¹, ZHANG Yao¹, GUO Shan-qi¹, LIU Hong-gen¹, WANG Liang², FENG Meng-han¹, LI Wen-jie¹, WU Ming-xin¹, LI Xiao-jiang¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic factors of castrated resistant prostate cancer (CRPC). **Methods** From December 1, 2015 to November 30, 2017, CRPC patients who met the inclusion criteria were collected from the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tumor Hospital of Tianjin Medical University, and General Hospital of Tianjin Medical University. The reliability and validity of 18 included factors were analyzed. The Kaplan-Meier method was used to screen the prognostic factors of CRPC and draw the survival curve. The significant factors from single factor analysis were included in COX proportional risk model for multiple-factor analysis to determine the independent prognostic factors. **Results** Hematuria, osteodynia, HGB < 120 g/L, CHO > 5.18 mmol/L, TPSA > 10 ng/mL, f/TPSA > 0.19, deficiency of both *qi* and blood, and no treatment of combination of traditional Chinese medicine were the risk factors for overall survival (OS) in CRPC patients; CHO > 5.18 mmol/L was the only risk factor for OS in CRPC patients, which was established as risk factors. CHO > 5.18 mmol/L, HGB < 120 g/L, and deficiency of both *qi* and blood were the risk factors for progression free survival (PFS) in CRPC patients, but they were not independent risk factors for PFS in CRPC patients. **Conclusion** CHO > 5.18 mmol/L is an independent risk factor for OS in CRPC patients.

Key words: castration-resistant prostate cancer; prognosis influencing factors; overall survival (OS); progression free survival (PFS); cholesterol

收稿日期: 2018-08-22

基金项目: 天津市教委计划科研项目“健脾利湿化痰方治疗前列腺癌在抑制微血管生成方面的作用与机制研究”(2018KJ037); 天津市科技计划项目“天津市中医内科临床研究中心”(15ZXCLSY00020); 天津市科技计划项目“中医药多靶位效应对难治性激素非依赖性前列腺癌临床治疗方案的研究”(12ZCDZSY17000); 天津市卫生和计划生育委员会项目“益气解毒祛瘀方对激素非依赖性前列腺癌临床治疗方案的研究”(13081)

作者简介: 牟睿宇(1991—), 男, 博士研究生, 研究方向为中医内科学。Tel: (022)27986523 E-mail: mouruiyu@163.com

***通信作者** 李小江, 女, 医学博士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合肿瘤学。E-mail: zxqlovelxj@126.com

近年来前列腺癌 (prostate cancer) 的患病率逐年增加, 前列腺肿瘤正成为严重影响我国男性健康的泌尿系疾病, 严重影响着老年男性的健康和生存质量。极大多数患者都将逐渐发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC)。目前, 国内外已经有大量关于前列腺癌预后因素的研究, 大多数为单因素研究, 缺少对 CRPC 的预后影响因素的系统研究。因此研究 CRPC 发生发展机制及其预后影响因素并针对性制定诊疗方案以期延长患者生存时间是目前研究热点。本研究通过回顾性研究的方法对纳入病例进行分析, 探讨 CRPC 预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1) 年龄 40 岁以上男性; 经病理学明确诊断为前列腺癌; (2) 符合 CRPC 诊断标准, 应同时具备以下 3 个条件: ①血清睾酮达到去势水平 (<1.7 nmol/L); ②前列腺特异性抗原 (PSA) 进展: 间隔 1 周连续 3 次 PSA 上升, 连续 2 次较最低值升高 50% 以上, 且 PSA 升高绝对值 $>2 \mu\text{g/L}$; ③影像学进展: 骨扫描发现 2 处及以上的骨转移病灶或符合实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 的软组织病灶增大。

1.2 排除标准

(1) 感染、酸中毒、电解质紊乱等尚未得到有效控制者; (2) 合并心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病或患有其他癌症患者; (3) 各种原因 (如脑血管意外、精神不正常等) 不能正确回答问题者。

1.3 一般资料

回顾性分析 2015 年 12 月 1 日—2017 年 11 月 30 日在天津中医药大学第一附属医院、天津医科大学肿瘤医院、天津医科大学总医院就诊经组织病理学明确诊断的临床资料完整的前列腺癌病例, 筛选出经过药物或手术去势后出现 PSA 缓解, 经内分泌治疗后病情进展, 发展成为 CRPC 的患者。临床资料的收集包括以下 3 个方面: (1) 患者个体信息: 年龄、民族、职业、出生地、居住地、婚否; (2) 患病情况: 确诊 CRPC 时间、血尿、血尿持续时间、骨痛、骨痛持续时间、骨转移、骨转移数、抗骨转移治疗、抗骨转移治疗次数、淋巴结转移、其他脏器转移、Gleason 评分、胆固醇 (cholesterol, CHO)、血红蛋白 (haemoglobin, HGB)、总前列腺特异性

抗原 (TPSA)、游离前列腺特异性抗原与总前列腺特异性抗原的比值 (f/tPSA)、中医证型、治疗方式; (3) 治疗方式: 单纯西医治疗 (化疗、阿比特龙)、中药联合西医治疗 (健脾利湿化痰方联合化疗或阿比特龙治疗)。

1.4 随访

按照本研究纳入病例的时间, 随访的时间截止于 2018 年 2 月 28 日。随访与查阅病历同步进行, 随访的方法如下: ①电话随访; ②信访; ③面访; ④走访纳入的病例的患者的家庭住址所在的地方公安局以及派出所和殡仪馆等; ⑤对前面提及的随访失败的患者, 通过 114 查号台查找患者单位, 或通过当地派出所等, 以此查询患者准确无误的信息。导致失访原因主要有: ①留下的联系地址不详; ②患者住院期间登记的不是本人的联系地址; ③联系电话记录错误。

1.5 研究内容

1.5.1 可信度及效度分析 将 18 项可能的预后影响因素纳入 SPSS 19.0 统计软件, 对其进行效度分析和可信度分析。

1.5.2 单因素分析 将确诊 CRPC 年龄、血尿、血尿持续时间、骨痛、骨痛持续时间、骨转移、骨转移数、抗骨转移治疗次数、淋巴结转移、淋巴结转移数目、其他脏器转移、Gleason 评分、CHO、HGB、TPSA、f/t PSA、中医证型、中药联合治疗 18 项可能的预后影响因素纳入 SPSS 19.0 进行统计分析。用 Kaplan-Meier 法对可能的预后因素进行单因素分析, 筛选出 CRPC 预后危险因素, 绘制生存曲线, 生存率的比较用 log-rank 检验。

1.5.3 多因素分析 将单因素分析有统计学意义的因素纳入 COX 比例风险模型, 用向前逐步回归法进行多因素分析, 判定预后独立危险因素。

1.6 数据处理

1.6.1 对于本次统计分析做如下定义: 将患者确诊 CRPC 定义为起始事件; 将患者死于 CRPC 定义为终止事件; 将患者确诊 CRPC 至死于 CRPC 或随访结束的时间间隔定义为生存时间, 以月计算。将 ①失访; ②患者因 CRPC 以外的原因死亡; ③观察结束时患者仍存活 3 种情况作截尾数据处理。

1.6.2 统计分析 将可能的预后影响因素纳入 SPSS 19.0 进行统计分析, 并将统计分析结果定义为以 $P < 0.05$ 为有统计学意义, 以 $P < 0.01$ 为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

本研究总共纳入病例数为62例，其中失访例数3例，随访率95.16%。确诊CRPC患者的最大年龄为87岁，最小年龄为53岁，平均年龄为 (71.42 ± 8.54) 岁。

2.2 患者生存情况

截止随访日期，共纳入的62例前列腺癌患者，中位总生存时间（median overall survival, mOS）为 (13.68 ± 5.79) 月，中位无进展生存期时间（median progression free survival, mPFS）为 (7.19 ± 3.93) 月，患者10个月的生存率为74.2%、15个月的生存率为38.7%、20个月的生存率为14.5%。总生存时间（OS）曲线见图1，表明患者总的生存率随时间的推进而逐渐降低；无进展生存期时间（PFS）曲线见图2，表明患者总的无进展生存率随时间的推进而逐渐降低。

2.3 预后影响因素可信度及效度分析

可信度结果Cronbach的 α 系数为0.623，表示可信度尚好。效度分析结果显示，KMO值为0.560，巴

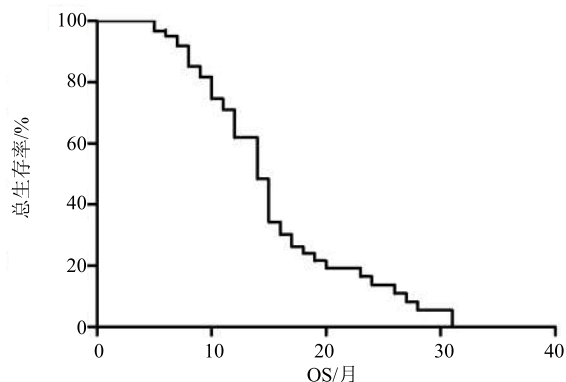


图1 CRPC患者OS曲线

Fig. 1 OS curve of CRPC patients

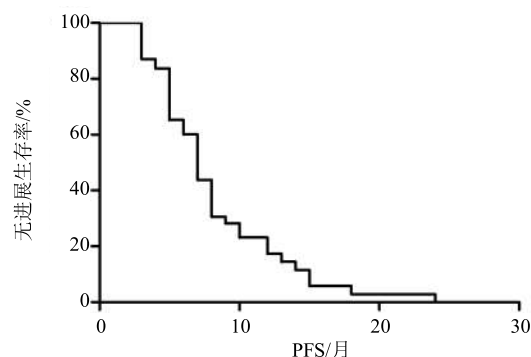


图2 CRPC患者PFS曲线

Fig. 2 PFS curve of CRPC patients

特利检验 $P < 0.001$ ，表示结果纳入的因子效度尚可。

2.4 CRPC患者OS单因素分析结果

将可能影响CRPC患者OS的因素在SPSS 19.0中进行Kaplan-Meier法单因素分析，分析结果显示：确诊年龄（岁）、血尿持续时间（月）、骨痛持续时间（月）、骨转移、骨转移数目、抗骨转移治疗次数、淋巴结转移、淋巴结转移数目、其他脏器转移、Gleason评分与CRPC患者预后总生存时间无相关性（ $P > 0.05$ ）；HGB < 120 g/L与患者总生存预后不良相关（ $P < 0.05$ ）；确诊CRPC时存在血尿症状、骨痛症状、CHO > 5.18 mmol/L、TPSA值异常、f/tPSA大于0.19、气血两虚证、未进行中药联合治疗均与患者总生存预后不良显著相关（ $P < 0.01$ ）。具体结果见表1。

2.5 CRPC患者OS多因素COX分析结果

将单因素分析结果中CRPC患者OS预后危险因素血尿、骨痛、CHO、HGB、TPSA、f/tPSA、中医证型、中药联合治疗纳入多因素分析，分析结果显示CHO > 5.18 mmol/L为CRPC患者总生存的独立危险因素（ $P < 0.05$ ），结果见表2。

表1 CRPC患者OS单因素分析

Table 1 Single factor analysis of OS in CRPC patients

序号	变量	P 值	序号	变量	P 值
1	确诊年龄	0.079	10	淋巴结转移数目	0.408
2	血尿	0.006	11	其他脏器转移	0.745
3	血尿持续时间	0.742	12	Gleason 评分	0.415
4	骨痛	0.007	13	CHO	< 0.001
5	骨痛持续时间	0.790	14	HGB	0.032
6	骨转移	0.066	15	TPSA	0.005
7	骨转移数目	0.292	16	f/tPSA	0.005
8	抗骨转移治疗次数	0.389	17	中医证型	0.009
9	淋巴结转移	0.617	18	中药联合治疗	0.001

表 2 CRPC 患者 OS 多因素 COX 分析

Table 2 Multiple factor COX analysis of OS in CRPC patients

因素	B	SE	P 值	OR	95.0% CI
血尿	0.580	0.509	0.255	1.786	0.658~4.846
骨痛	-0.368	0.437	0.400	0.692	0.294~1.630
CHO	1.171	0.415	0.005	3.224	1.428~7.277
HGB	0.059	0.435	0.891	1.061	0.452~2.492
TPSA	0.787	0.438	0.072	2.197	0.931~5.185
f/tPSA	0.403	0.444	0.364	1.497	0.627~3.576
中医证型	0.178	0.141	0.208	1.194	0.906~1.575
中药联合治疗	0.901	0.543	0.097	2.463	0.850~7.134

B 代表回归系数; SE 代表标准误; OR 代表危险因素; 95.0% CI 代表 95%置信区间, 表 4 同

B represents regression coefficient; SE stands for standard error; OR stands for risk factors; 95.0% CI stands for 95% confidence interval, table 4 is same

2.6 CRPC 患者 PFS 单因素分析结果

将可能影响 CRPC 患者 PFS 的因素在 SPSS 19.0 中进行 Kaplan-Meier 法单因素分析, 结果显示, 确诊年龄、血尿、血尿持续时间、骨痛、骨痛持续时间、骨转移、骨转移数目、抗骨转移治疗次数、淋巴结转移、淋巴结转移数目、其他脏器转移、Gleason 评分、TPSA、f/tPSA、中药联合治疗与 CRPC 患者预后无进展生存时间无相关性 ($P>0.05$); CHO >5.18 mmol/L、HGB <120 g/L、气血两虚证是 CRPC 患者预后无进展生存的危险因素 ($P<0.05$)。结果见表 3。

2.7 CRPC 患者 PFS 多因素 COX 分析结果

将单因素分析结果中 $P<0.05$ 的因素 CHO、

HGB、中医证型纳入多因素分析, 分析结果显示 CHO >5.18 mmol/L、HGB <120 g/L、气血两虚证不是 CRPC 患者无进展生存的独立危险因素 ($P>0.05$), 见表 4。

3 讨论

近年来前列腺癌的患病率逐年增加, 在全球男性恶性肿瘤中发病率居于第 2 位, 每年全球新发病例数近 110 万, 死亡人数超过 30 万^[1]。据美国癌症学会发表的 2018 年美国癌症统计数据预测, 2018 年美国将有 164 690 例前列腺癌新发病例, 前列腺癌发病率为 19%, 已经超过肺支气管癌发病率 14%, 排名第 1; 29 430 例前列腺癌患者死亡, 前列腺癌

表 3 CRPC 患者 PFS 单因素分析

Table 3 Single factor analysis of PFS in CRPC patients

序号	变量	P 值	序号	变量	P 值
1	确诊年龄	0.684	10	淋巴结转移数目	0.384
2	血尿	0.129	11	其他脏器转移	0.750
3	血尿持续时间	0.782	12	Gleason 评分	0.116
4	骨痛	0.246	13	CHO	0.021
5	骨痛持续时间	0.217	14	HGB	0.013
6	骨转移	0.955	15	TPSA	0.244
7	骨转移数目	0.228	16	f/tPSA	0.318
8	抗骨转移治疗次数	0.751	17	中医证型	0.046
9	淋巴结转移	0.509	18	中药联合治疗	0.120

表 4 CRPC 患者 PFS 多因素 COX 分析

Table 4 Multiple-factor COX analysis of PFS in CRPC patients

因素	B	SE	P 值	OR	95.0% CI
CHO	0.401	0.349	0.251	1.493	0.753~2.960
HGB	-0.633	0.402	0.116	0.531	0.241~1.168
中医证型	0.025	0.125	0.840	1.026	0.802~1.311

死亡率为 9%，在男性排名中占第 2 位，仅次于肺癌死亡率 26%^[2]。虽然我国前列腺肿瘤发病率低于欧美国家，但近年来随着饮食习惯的改变，人口老龄化以及诊断水平的提高，其发病率及死亡率也呈逐年上升趋势。前列腺肿瘤正成为严重影响我国男性健康的泌尿系恶性肿瘤^[3]。严重影响着老年男性的健康和生存质量^[4-5]。2015 年我国的肿瘤登记中心年报数据指出，2011 年我国前列腺恶性肿瘤的新发病例大约为 4.9 万例，前列腺癌增长比欧美等国家更加迅速^[6]，2017 年中国城市癌症最新数据报告显示：前列腺癌在城市地区男性中发病率已跃居第 6 位^[7]。在初期内分泌治疗对大多数病人都有疗效，但经过 18~36 个月内内分泌治疗后，极大多数患者都将逐渐发展为 CRPC^[8]。目前，国内外已经有大量关于前列腺癌预后因素的研究，大多数为单因素研究，包括年龄、临床分期、肿瘤体积、病理学分期、开始治疗时机、临床治疗方法等多个方面^[9-10]。但缺少对 CRPC 的预后影响因素的系统研究。因此研究 CRPC 发生发展机制及其预后影响因素，并针对性制定诊疗方案，以期延长患者生存时间是目前研究热点。

3.1 祖国医学对 CRPC 病因病机的认识

中医文献中虽没有“去势抵抗性前列腺癌”的记载，但本病所出现的“尿流改变、小便不通、血尿”等症状属于祖国医学“肾岩”“癰闭”“癥积”“淋证”“腰痛”“尿血”等病范畴。祖国医学对于 CRPC 的病因病机研究并不十分清楚，认为其病机总属为本虚标实，以正气亏虚（以肝、脾、肾 3 脏虚为主）为本，以膀胱湿热为标。《医宗必读》曰：“积之所成，正气不足，而后邪气踞之”，《诸病源候论·诸淋病候》曰：“诸淋者，由肾虚而膀胱热故也”。“邪之所凑，其气必虚”，而在正气虚损的基础上，复感邪毒，正如《疡科心得集》：“癌瘤者，非阴阳正气所结肿，乃五脏癖血，浊气痰滞而成”。贾英杰教授认为，前列腺癌发病的主要原因是邪毒内侵、饮食情志失调、久病劳伤等；脾肾不足是内在基础，阴阳失调，外感邪毒乘虚侵入下焦，致使肾与膀胱气化失司，脏腑功能紊乱，气血津液运化失常，湿热、痰浊、瘀毒内生，蕴积体内，发为前列腺癌；机体长期遭受癌瘤侵袭，耗伤气血，累及脾肾二脏，由此循环往复，因而病情往往迁延难愈，进展成为 CRPC。课题组在文献整理^[11]的基础上继而对 CRPC 病机进行概括和浓缩，贾英杰教授认为其病位在下

焦，其发生发展与脾、肾密切相关，“脾虚湿困、气虚毒瘀”是 CRPC 核心病机；“健脾利湿、解毒祛瘀”是 CRPC 基本治疗大法，健脾利湿化瘀方是治疗 CRPC 的基础方。

3.2 HGB 质量浓度与 CRPC 预后

本研究结果显示，HGB 质量浓度低于 120 g/L 是 HGB 患者总生存预后的危险因素，也是无进展生存期预后的危险因素。由于恶性肿瘤对人体的消耗或由于肿瘤侵犯骨髓，影响造血功能，导致 HGB 浓度降低。HGB 具有携氧能力，并输送氧气到全身组织，当 HGB 质量浓度降低，HG 携氧能力减弱，血液中氧气含量降低，输送至全身组织的氧气不足，组织缺氧。肿瘤细胞增殖活跃，肿瘤局部耗氧量增加，因此缺氧成为肿瘤微环境的主要特点，并成为其发生发展的重要因素^[12]。在缺氧微环境中，肿瘤细胞能够通过改变代谢方式，抑制免疫细胞的抗肿瘤作用，易于发生侵袭、转移等途径提高自身的适应能力^[13-14]。缺氧不仅可以诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT），使得肿瘤细胞具有了更多间叶细胞样特性，更加容易发生转移^[15]。肿瘤细胞的过度生长还会限制肿瘤内的氧气弥散，导致肿瘤内血液供应不足，产生缺氧的微环境，进而促进低氧诱导因子（HIF）的表达。HIF 具有广泛的下游基因，与多种信号通路有关，参与肿瘤血管的形成，肿瘤细胞中低氧诱导因子-1 α （HIF-1 α ）信号通路激活，促进血管内皮生长因子（VEGF）的表达，从而加速异常血管的形成，促进肿瘤细胞的侵袭与转移能力；HGB 越低，肿瘤细胞缺氧越严重，癌细胞对全身化学治疗的敏感性也随之降低；共同导致恶性肿瘤患者的预后不良。

3.3 CHO 与 CRPC 预后

本研究结果显示，CHO>5.18 mmol/L 是 CRPC 患者总生存预后的独立危险因素。睾酮是以胆固醇为原料合成的含 19 个碳原子的类固醇激素，可以通过雄激素受体（AR）相关信号通路对雄激素效应进行调控。研究发现^[16-18]，胆固醇酯在缺乏雄激素环境时可由激素敏感性水解酶（HSL）介导产生游离胆固醇，进而合成雄激素，当前列腺癌进展为 CRPC 时，尽管雄激素去势治疗（androgen deprivation therapy, ADT）后血清中雄激素水平达到了去势水平，但细胞内胆固醇代谢调节发生了变化，游离胆固醇增多，胆固醇作为内源性类固醇类激素合成的原料，在前列腺组织中大量合成雄激素^[19-22]。研究

发现,CRPC患者体内出现了不同程度的AR过表达,因此高水平的胆固醇使得肿瘤组织内雄激素保持较高水平并且通过与AR结合激活下游通路,增强了雄激素效应,导致CRPC进一步进展,预后不良。

3.4 气血两虚证与CRPC预后

本研究结果显示,气血两虚证型既是CRPC患者总生存的预后不良的因素,也是无进展生存期的预后不良的影响因素。研究发现,多数虚证,特别是气虚、脾气虚、血虚、气血两虚患者的免疫功能多明显低下。脾胃为后天之本,气血不足,责之脾胃。祖国医学中脾的功能与现代医学中免疫系统的功能极为相似^[23]。脾虚的患者常伴有免疫机能的低下^[24],主要表现为T细胞减少、T淋巴细胞亚群以及NK细胞的结合性、杀伤性降低等。张声生等^[25]发现脾虚证CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值皆明显下降,证实了此说法。此外,研究还发现^[26],脾虚证还涉及细胞免疫功能抑制。通过动物实验研究发现^[27-28],脾虚证实验动物的免疫器官中脾和胸腺的超微结构改变,脾脏、胸腺超微结构均有明显的破坏现象,脾虚证小鼠的免疫功能较正常低下。现代研究证实^[29-30],肿瘤的发生、发展与肿瘤宿主的免疫状况密切相关,当肿瘤形成之后,宿主能够通过免疫系统发挥抗肿瘤作用,T淋巴细胞介导的细胞免疫在杀伤肿瘤细胞及抑制肿瘤生长中起着主导作用^[31-33],体液免疫可以发挥协同抗肿瘤作用。机体的免疫机能是清除残留肿瘤细胞的一个非常有希望的手段,T细胞数量其在肿瘤发生、发展及转移中发挥了重要作用^[34]。研究显示^[35],恶性肿瘤患者经治疗后CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺值均明显上升,患者的免疫功能也有不同程度的逐渐恢复。美国国家肿瘤协会研究发现^[36]:建立大鼠动物模型,并对其免疫细胞进行干预,结果显示,接受干预的大鼠抗原特异性淋巴细胞增殖明显增强,生存预后明显优于对照组。因此气血两虚的患者,免疫系统对肿瘤的杀伤及抑制作用减弱,疾病进一步发展,预后不良。

参考文献

[1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.

[3] 汪康宁, 廖秋玲, 陈烈钳, 等. 前列腺癌患者生存质量

及影响因素分析 [J]. 中国男科学杂志, 2015, 29(6): 15-20.

- [4] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4): 330-334.
- [5] Chen W, Zheng R, Baade P D. Cancer Statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] Chen W, Zheng R, Zhang S, *et al.* Cancer incidence and mortality in China in 2013: An analysis based on urbanization level [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(1): 1-10.
- [7] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [8] heidenreich A, Bastian P J, Bellmunt J, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2): 467-479.
- [9] Arnold R S, Fedewa S A, Goodman M, *et al.* Bone metastasis in prostate cancer: Recurring mitochondrial DNA mutation reveals selective pressure exerted by the bone microenvironment [J]. *Bone*, 2015, 78(9): 81-86.
- [10] Morgan T, Palapattu G, Wei J. Screening for prostate cancer-beyond total PSA, utilization of novel biomarkers [J]. *Curr Urol Rep*, 2015, 16(9): 63.
- [11] 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): 1850-1852.
- [12] Jiang J, Tang Y L, Liang X H. EMT: A new vision of hypoxia promoting cancer progression [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(8): 714-723.
- [13] Li D W, Dong P, Wang F, *et al.* Hypoxia induced multidrug resistance of laryngeal cancer cells via hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(8): 4853-4858.
- [14] Borsi E, Terragna C, Brioli A, *et al.* Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factor 1 alpha in multiple myeloma [J]. *Transl Res*, 2015, 65(6): 641-650.
- [15] Azab A K, Hu J, Quang P, *et al.* Hypoxia promotes dissemination of multiple myeloma through acquisition of epithelial to mesenchymal transition-like features [J]. *Blood*, 2012, 119(24): 5782-5794.
- [16] Locke J A, Wasan K M, Nelson C C, *et al.* Androgen-mediated cholesterol metabolism in LNCa P and PC-3 cell lines is regulated through two different isoforms of acyl-coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase (ACAT) [J]. *Prostate*, 2008, 68(1): 20-33.
- [17] Cai C, Balk S P. Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(5): R175-R182.

- [18] Ghosh S. Early steps in reverse cholesterol transport: cholesteryl ester hydrolase and other hydrolases [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(2): 136-141.
- [19] 施晓磊, 任善成, 鲁欣, 等. 前列腺癌与胆固醇代谢异常 [J]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2016, 10(2): 132-136.
- [20] Stanbrough M, Bubley G J, Ross K, *et al.* Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(5): 2815-2825.
- [21] Locke J A, Guns E S, Lubik A A, *et al.* Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15): 6407-6415.
- [22] Montgomery R B, Mostaghel E A, Vessella R, *et al.* Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: A mechanism for castration-resistant tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4447-4454.
- [23] 陈学习, 张英杰, 李美霞, 等. 脾虚证与免疫系统关系研究概况与思考 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(34): 6-8.
- [24] 曾庆祥, 衷诚伟. 异功散及其加味方对小儿脾虚证患者临床疗效及免疫功能的影响 [J]. 中医杂志, 2003, 4(3): 197-198.
- [25] 张声生, 陈明, 王禾, 等. 慢性胃病脾虚痰湿证 T 细胞免疫调节及胃宁乐方干预治疗影响的研究 [J]. 中国医药学报, 2002, 17(12): 731-733.
- [26] 赵荣华, 谢鸣, 李聪, 等. 肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠的免疫功能变化 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(12): 821-824.
- [27] 吴玲霓, 雷妮妮, 杨冬娣, 等. 肾虚、脾虚造型动物免疫超微结构的比较研究 [J]. 中医药研究, 1999, 15(3): 39-40.
- [28] 米娜. 脾虚小鼠免疫指标的检测 [J]. 皖南医学院学报, 2000, 19(4): 275-276.
- [29] Yoshimura K, Laird, Chia C Y, *et al.* Live attenuated *Listeria monocytogenes* effectively treats hepatic colorectal cancer metastases and is strongly enhanced by depletion of regulatory T cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 10058-10066.
- [30] 冯利得. 外周血 T 细胞亚群检测在恶性肿瘤中的价值 [J]. 当代医学, 2012, 18(3): 111-113.
- [31] Bronte V, Kasic T, Gri G, *et al.* Boosting antitumor responses of T lymphocytes infiltrating human prostate cancers [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(8): 1257-1268.
- [32] Brenner M K, Heslop H E. Adoptive T cell therapy of cancer [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 251-257.
- [33] 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 6(13): 876-879.
- [34] Canna K, Mcardle P A, Mcmillan D C, *et al.* The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(4): 651-654.
- [35] 任秀红, 刘莉, 刘平平, 等. 恶性肿瘤患者 T 细胞亚群变化及其与肿瘤分期的关系 [J]. 第二军医大学学报, 2006, 9(18): 1906-1907.
- [36] 董珂, 刘晶星, 郭晓奎. 益生菌增强机体免疫和抗肿瘤作用的分子机制 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 17(1): 79-81.