

## “健脾利湿化痰法”治疗中晚期前列腺癌内分泌治疗后部分雄激素缺乏综合征的临床观察

李小江<sup>1,2</sup>, 冯梦晗<sup>3</sup>, 牟睿宇<sup>1,2</sup>, 郭珊珊<sup>1</sup>, 李文杰<sup>1</sup>, 张 畅<sup>1</sup>, 王 亮<sup>4</sup>, 贾英杰<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 天津市中医方证转化研究重点实验室, 天津 300381

3. 广州中医药大学, 广东 广州 510006

4. 天津医科大学总医院, 天津 300052

**摘要:** **目的** 观察“健脾利湿化痰法”治疗中晚期前列腺癌内分泌治疗后部分雄激素缺乏综合征的改善情况及临床疗效。**方法** 选取符合纳排标准 60 例中晚期前列腺癌患者, 随机分为治疗组 30 例和对照组 30 例, 对照组行间歇内分泌治疗(全雄激素阻断), 治疗组在对照组基础上联合“健脾利湿化痰方”化裁治疗。研究终点为发展为去势抵抗性前列腺癌的时间, 比较两组中老年男子睾酮部分缺乏症状自我测量表(ISS量表)评分、疾病无进展生存期、前列腺特异性抗原(PSA)、血清睾酮、国际前列腺症状评分(I-PSS)及中医临床症状评分。**结果** 观察两组患者中位无进展生存期可达 23 个月, 与对照组 19 个月相比差异无统计学意义; 治疗后治疗组 ISS 总评分、体能症状评分、血管舒缩症状评分、精神心理症状评分较治疗前明显降低, 且低于对照组评分( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组 ISS 评分有效率(73.33%)明显高于对照组(16.67%); 两组患者治疗后 PSA 水平均显著下降且治疗组( $2.13 \pm 0.58$ ) ng/mL 优于对照组( $5.30 \pm 1.40$ ) ng/mL ( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗后血清睾酮较治疗前差异无统计学意义; 治疗组与对照组治疗后 I-PSS 评分、中医临床症状评分均较治疗前改善, 且治疗组优于对照组( $P < 0.05$ ), 治疗后治疗组 I-PSS 评分有效率(96.67%)、中医临床症状评分改善率(76.67%), 优于对照组(73.33%、26.67%)。**结论** “健脾利湿化痰法”联合内分泌治疗一方面能延长激素依赖性前列腺癌进展为去势抵抗性前列腺癌的时间, 提高临床疗效, 降低肿瘤标志物水平, 稳定睾酮水平, 并且能改善内分泌治疗后部分雄激素缺乏综合征, 尤其在改善体能症状、血管舒缩症状、精神心理症状方面具有明显的优势, 明显减轻内分泌治疗后出现的不良反应, 另一方面能更好地改善临床症状, 降低 I-PSS 评分、中医临床症状评分等, 提高患者的生活质量, 充分发挥中医药减毒增效的作用。

**关键词:** 健脾利湿化痰法; 前列腺癌; 内分泌治疗; 部分雄激素缺乏综合征; 减毒增效

中图分类号: R28; R737 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)21-5559-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.020

## Clinical observation on treatment of androgen deficiency syndrome after endocrine therapy for advanced prostate cancer by “Jianpi Lishi Huayu Method”

LI Xiao-jiang<sup>1,2</sup>, FENG Meng-han<sup>3</sup>, MOU Rui-yu<sup>1,2</sup>, GUO Shan-qi<sup>1</sup>, LI Wen-jie<sup>1</sup>, ZHANG Chang<sup>1</sup>, WANG Liang<sup>4</sup>, JIA Ying-jie<sup>1</sup>

1. The First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300381, China

2. Tianjin Key Laboratory of Transformation Research of TCM Prescription and Syndrome, Tianjin 300381, China

3. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

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

**Abstract: Objective** To observe the improvement of androgen deficiency syndrome after endocrine therapy by “Jianpi Lishi Huayu Method” for advanced prostate cancer and its clinical effect. **Methods** A total of 60 patients with advanced prostate cancer were randomly divided into observation group (30 cases) and control group (30 cases). The control group was treated with

收稿日期: 2020-02-21

基金项目: 国家中医药管理局中医药科技研究专项(2019XZZX-ZL007); 天津市自然科学基金(19JCZDJC37000); 天津市教委项目(2019YJSB138)

作者简介: 李小江(1980-), 女, 副主任医师, 研究方向为中西医结合肿瘤学。Tel: (022)27986535 E-mail: zxqlovelxj@126.com

\*通信作者 贾英杰, 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向为中西医结合肿瘤学。E-mail: jiayingjie1616@sina.com

intermittent endocrine therapy (androgen blocking). The treatment group was treated with “Jianpi Lishi Huayu Decoction” on the basis of the control group. The end point of the study was the time to develop castration-resistant prostate cancer. ISS scale scores, disease progression-free survival, PSA, serum testosterone, I-PSS and TCM clinical symptom scores were compared between the two groups. **Results** The median progression-free survival time of the patients in the observation group was 23 months, and there was no significant difference between the two groups. After treatment, the total ISS score, physical symptoms score, vasomotor symptoms score and psychosocial symptoms score in the observation group were significantly lower than those before treatment, and lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the effective rate of ISS score in the observation group (73.33%) was significantly higher than that in the control group (16.67%); The PSA level in both groups decreased significantly after treatment, and the PSA level in the observation group ( $2.13 \pm 0.58$ ) ng/mL was better than that in the control group ( $5.30 \pm 1.40$ ) ng/mL ( $P < 0.05$ ); There was no significant difference in serum testosterone between the two groups after treatment. After treatment, the I-PSS score and TCM clinical symptom score of the observation group and the control group were improved, and the observation group was better than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the effective rate of the I-PSS score of the observation group (96.67%) and the improvement rate of TCM clinical symptom score (76.67%) were better than those of the control group (73.33%, 26.67%). **Conclusion** On one hand, “invigorating spleen, draining dampness and removing blood stasis” method combined with endocrine therapy can prolong the time for hormone-dependent prostate cancer to develop into castrated resistant prostate cancer, improve clinical efficacy, reduce the level of tumor markers, stabilize the level of testosterone, and improve some androgen deficiency syndrome after endocrine therapy, especially in ovariectomized resistant prostate cancer. It has obvious advantages in improving physical symptoms, vasomotor symptoms and psycho-psychological symptoms. It can obviously alleviate adverse reactions after endocrine therapy. On the other hand, it can better improve clinical symptoms, reduce I-PSS scores and TCM clinical symptoms scores, improve the quality of life of patients, and give full play to the role of reducing TCM toxicity and increasing synergism efficiency.

**Keywords:** invigorating spleen, draining dampness and removing blood stasis; prostate cancer; endocrine therapy; partial androgen deficiency syndrome; attenuation and synergy

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性泌尿系统常见的恶性肿瘤, 好发于中老年男性。2019 年前列腺癌的发病率和死亡率在欧美发达国家分列第 1、2 位<sup>[1]</sup>。我国最新流调显示, 前列腺癌在男性肿瘤中发病率位居第 6 位, 已经超过膀胱癌成为男性泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。前列腺癌是一种雄激素相关性生长的恶性肿瘤, 内分泌治疗已成为治疗中晚期前列腺癌的主要方案<sup>[3]</sup>。内分泌治疗临床疗效确切但在实际应用中造成的不良影响是不可忽略的。经过内分泌药物治疗达到去势水平后, 由于雄激素水平的骤减, 出现一系列雄激素缺乏综合征的不适症状, 临床常常表现为烘热汗出、皮肤潮红、乏力、乳房发育、心烦、骨质疏松、记忆力减退、精力不集中、抑郁、焦虑、烦躁、性功能障碍等, 归属于部分雄激素缺乏综合征 (partial androgen deficiency in aging male, PADAM) 的范畴<sup>[4]</sup>。

目前, 西医对于 PADAM 的治疗主要采取为患者补充睾酮的方法, 对于雄激素依赖生长的前列腺癌显然并不适用。中医药的介入则可改善前列腺癌患者内分泌治疗后出现的不良反应, 改善临床症状, 提高生活质量, 发挥减毒增效的作用。我院贾英杰

教授结合中医经典理论, 通过多年临床实践, 认为前列腺癌属本虚标实之病。本虚为正气亏虚, 标实责之毒、瘀、湿。据此提出“健脾利湿化痰法”作为治疗前列腺癌的主要治法, 并自拟“健脾利湿化痰方”为基本方。本研究通过前瞻性临床研究的方法对纳入病例进行分析, 观察“健脾利湿化痰法”治疗中晚期前列腺癌内分泌治疗后 PADAM 的改善情况及临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月—2018 年 12 月于天津中医药大学第一附属医院、天津医科大学总医院住院及门诊治疗的 60 例中晚期前列腺癌患者为研究对象, 年龄 47~87 岁, 平均年龄为 ( $69.63 \pm 7.68$ ) 岁。

纳入标准: 经病理学明确诊断为前列腺癌, 临床分期为 III 期或 IV 期; 接受内分泌治疗后 3 个月; 符合西医 PADAM 及脾虚毒瘀证型诊断标准; 骨髓造血功能、肝肾功能无明显受损; 患者入组前 ECOG 评估需符合 0~2 分。

排除标准: 激素非相关性前列腺癌; 感染、酸中毒、电解质紊乱等尚未得到有效控制者; 合并心、

脑、肝和造血系统等严重原发性疾病或患有其它肿瘤患者；各种原因（如患重度抑郁或焦虑精神心理疾病等）不能正确回答问题者；伴有甲亢、甲减等干扰雄激素缺乏综合征临床表现的内分泌系统疾患；属肿瘤终末期 KPS 评分 < 60 分，多个脏器衰竭，无治疗价值者。

## 1.2 分组及治疗方法

将患者随机分为治疗组和对照组各 30 例，治疗组平均年龄（70.83 ± 7.33）岁，对照组平均年龄（68.43 ± 7.96）岁；治疗组患者临床分期为 III 期 13 例，IV 期 17 例，对照组患者临床分期为 III 期 12 例，IV 期 18 例；治疗组患者基线 ECOG 评分：0 分 3 例、1 分 5 例、2 分 22 例，对照组患者基线 ECOG 评分：0 分 2 例、1 分 12 例、2 分 16 例；治疗组患者基线 Gleason 评分：≤ 6 分 6 例、7 分 12 例、8~10 分 12 例，对照组患者基线 Gleason 评分：≤ 6 分 4 例、7 分 11 例、8~10 分 15 例。两组患者一般资料基线均齐，差异无统计学意义。所有患者均签署知情同意，并通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查。

**1.2.1 对照组** 对照组接受每 4 周 1 次腹前壁皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂（商品名：诺雷德，英国阿斯利康制药公司，规格：3.6 mg/支，批号 20160052）3.6 mg，联合口服比卡鲁胺（商品名：康士得，英国阿斯利康制药公司，规格：50 mg/片，批号 J20150050）50 mg，1 次/d，内分泌治疗持续 3 个月后，对患者前列腺特异性抗原（prostate specific antigen, PSA）水平进行密切监测，当总前列腺特异性抗原（tPSA）< 0.2 ng/mL，并且保持稳定时间 > 3 个月时，停止治疗。当其再次升高，并且 > 4 ng/mL 时，再次为患者实施治疗。

**1.2.2 治疗组** 在对照组基础上给予“健脾利湿化痰方”加减方治疗，每日 1 剂，水煎至 300 mL，分 2 次早晚服，连续服用直至观察终点。“健脾利湿化痰方”基本方：黄芪、补骨脂、刺五加、姜黄、大黄、王不留行、白英、蛇六谷；加减化裁：肝气郁结者，加柴胡、郁金、川楝子、香附等；大便困难者，加枳壳、厚朴、炒莱菔子等；下焦湿热小便不利者，加石韦、篇蓄、车前草等；癌毒偏盛、标志物较高者，酌加白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、石见穿等；恶心呕吐者，加竹茹、旋覆花、代代花；湿浊困脾，食欲不振食欲不振、麦冬以增液行舟；若大便特别癌毒、药毒、瘀，化疗期间者，加豆蔻、

砂仁、薏苡仁等；食积不化、胃脘饱胀者，加鸡内金、焦三仙等；自汗、盗汗，汗出量多者，加防风、浮小麦、糯稻根、五味子等；骨蒸潮热或持续低热者，加银柴胡、地骨皮、牡丹皮；腰痛，属肝肾虚者，加熟地、山萸肉、杜仲、桑寄生、川断；骨转移疼痛者，加全虫、透骨草、络石藤、骨碎补等（中药来源于天津中医药大学第一附属医院中药房）。

## 1.3 疗效标准

**1.3.1 中老年男子睾酮部分缺乏症状自我测量表（ISS 量表）评分评估标准** 临床显效：症状明显改善，ISS 疗效指数 ≥ 70%；临床有效：症状好转，30% ≤ ISS 疗效指数 < 70%；临床无效：症状无改善，ISS 疗效指数 < 30%。

有效例数 = 临床显效例数 + 临床有效例数

ISS 量表评分疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

**1.3.2 国际前列腺症状评分（I-PSS 评分）标准** 显效：症状消失，或疗效指数 ≥ 20%；有效：疗效指数 < 20%；无效：疗效指数 < 10%。

疗效指数 (n) = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

**1.3.3 中医临床症候评分评估标准** 显著缓解：治疗后总分比治疗前总分下降 ≥ 70%；部分缓解：治疗后总分比治疗前总分下降 < 70% 且 > 50%；稳定：治疗后总分比治疗前总分下降 < 50%，或升高 < 25%；恶化：治疗后总分比治疗前总分升高 ≥ 25%。

改善例数 = 显著缓解例数 + 部分缓解例数

改善率 = 改善例数 / 总例数

## 1.4 观察指标

主要观察指标为 ISS 量表评分和疾病无进展生存期（PFS）。次要观察指标为肿瘤标志物 tPSA、游离前列腺特异性抗原（free prostate specific antigen, fPSA）、血清睾酮、I-PSS、中医临床症状评分。

**1.4.1 ISS 评分** 根据每一个症状由轻至重依次为 0、1、2、3、4、5 分，观察临床症状，根据积分法计算疗效指数，判定临床症状疗效。

**1.4.2 I-PSS 评分** 根据每项症状出现的频率记录分值：共分为 4 个分级：“是”为 3 分，“经常”为 2 分，“偶尔”为 1 分，“没有”为 0 分。观察临床症状，根据积分法计算疗效指数，判定临床症状疗效。

**1.4.3 中医临床症候判定** 参照 2002 年中华人民

共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》疗效标准对治疗前后症状变化进行评分，每个症状按程度不同分为无、轻、中、重 4 级，根据积分情况总结疗效。

**1.4.4 肿瘤标志物** 参照 2002 年中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》疗效标准对治疗前后 tPSA、fPSA 的数值记录，根据数值变化情况总结疗效。

**1.4.5 血清睾酮** 参照 2002 年中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》疗效标准对治疗前后血清睾酮的数值记录，根据数值变化情况总结疗效。

**1.4.6 疾病无进展生存期 (PFS)** 根据去势抵抗性前列腺癌的诊断标准，记录患者由激素依赖性前列腺癌进展为去势抵抗性前列腺癌的时间。去势抵抗性前列腺癌诊断标准，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前列腺癌特异性抗原 (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 μg/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。

**1.5 不良反应**

在治疗期间，记录两组患者肝功能、肾功能的情况。

**1.6 统计学方法**

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行处理分析，计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，符合正态分布采用 *t* 检验，不符合正态分布采用非参数检验，计数资料采用  $\chi^2$  检验，以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。应用 Kaplan-Meier 绘制无进展生存曲线，并计算中位无进展生存期 (mPFS)。

**2 结果**

**2.1 临床疗效比较**

**2.1.1 ISS 评分疗效评价** 两组 ISS 评分疗效评价结果显示，对照组显效 0 例、有效 5 例、无效 25 例，总有效率为 16.67%；治疗组显效 0 例、有效

22 例、无效 8 例，总有效率为 73.33%，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果见表 1。

表 1 ISS 评分疗效评价

Table 1 ISS score efficacy evaluation

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	0	5	25	16.67
观察	30	0	22	8	73.33*

与对照组比较，\* $P < 0.05$ ，表 2、3 同

\* $P < 0.05$  vs control group, same as Table 2, 3

**2.1.2 I-PSS 评分疗效评价** 2 组 I-PSS 评分疗效评价结果显示，对照组显效 16 例、有效 6 例、无效为 8 例，总有效率为 73.33%；治疗组显效 26 例，有效 3 例、无效 1 例，总有效率为 96.67%，2 组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果见表 2。

表 2 I-PSS 评分疗效评价

Table 2 I-PSS score efficacy evaluation

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	16	6	8	73.33
观察	30	26	3	1	96.67*

**2.1.3 中医临床症状评分疗效评价** 2 组中医临床症状评分疗效评价结果显示，对照组显著缓解 1 例、部分缓解 7 例、稳定 18 例、恶化 4 例，改善率为 26.67%；治疗组显著缓解 6 例、部分缓解 17 例、稳定 7 例，恶化 0 例，改善率为 76.67%，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果见表 3。

**2.2 ISS 量表评分结果比较**

治疗后治疗组 ISS 总评分、体能症状评分、血管舒缩症状评分、精神心理症状评分较治疗前明显降低，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，对照组较治疗前评分差异均无统计学意义，治疗后治疗组较对照组评分明显降低 ( $P < 0.05$ )；治疗后治疗组 ISS 评分有效率明显高于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后 ISS 量表评分变化结果见表 4。

表 3 中医临床症状评分疗效评价

Table 3 Evaluation of curative effect of TCM clinical symptom score

组别	n/例	显著缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	恶化/例	改善率/%
对照	30	1	7	18	4	26.67
观察	30	6	17	7	0	76.67*

表 4 两组患者治疗前后 ISS 量表评分变化情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 4 Changes of ISS scale scores before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	体能症状评分		血管舒缩症状		精神心理症状		性功能症状		ISS 总评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	8.07±1.91	8.00±1.07	4.33±2.41	4.08±1.12	10.60±1.45	9.93±1.21	13.47±1.06	13.53±1.06	37.06±1.92	37.31±1.40
观察	7.77±1.96	3.57±1.65 <sup>*△</sup>	4.13±1.60	1.25±0.87 <sup>*△</sup>	9.53±1.99	5.44±1.42 <sup>*△</sup>	13.60±0.99	13.50±1.09	38.15±0.99	25.24±2.60 <sup>*△</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\Delta P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs the same group before treatment;  $\Delta P < 0.05$  vs the control group after treatment

### 2.3 I-PSS 评分情况比较

治疗后治疗组 I-PSS 评分  $8.72 \pm 2.76$ , 对照组 I-PSS 评分  $11.20 \pm 1.58$ , 经治疗后治疗组和对照组 I-PSS 评分均有明显下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 治疗组 I-PSS 评分较对照组下降明显, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果见表 5。

### 2.4 中医临床症状评价比较

治疗前 2 组中医临床症状评分 (治疗组  $19.67 \pm 2.19$ , 对照组  $19.47 \pm 2.36$ ) 比较差异无统计学意义; 治疗后治疗组中医临床症状评分  $8.20 \pm 2.22$ ,

对照组中医临床症状评分  $11.00 \pm 2.68$ , 经治疗后治疗组和对照组中医临床症状评分均有明显下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 治疗组中医临床症状评分较对照组下降显著 ( $P < 0.01$ )。具体结果见表 5。

### 2.5 肿瘤标志物水平变化情况

2 组患者治疗前后肿瘤标志物 tPSA、fPSA, 与同组治疗前相比, 治疗后 2 组患者肿瘤标志物 tPSA、fPSA 水平均显著下降 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 且治疗组优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01, 0.001$ ), 具体结果见表 6。

表 5 两组患者治疗前后 I-PSS 评分和中医临床症状评分变化情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 5 Changes of I-PSS score and TCM clinical symptom score before and after treatment in two groups of patients ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	I-PSS 评分		中医临床症状评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	20.21±2.61	11.20±1.58 <sup>***</sup>	19.47±2.36	11.00±2.68 <sup>***</sup>
观察	20.55±1.92	8.72±2.76 <sup>***△△</sup>	19.67±2.19	8.20±2.22 <sup>***△△</sup>

与同组治疗前比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与对照组治疗后比较:  $\Delta\Delta P < 0.01$

\*\*\* $P < 0.001$  vs the same group before treatment;  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs the control group after treatment

表 6 两组患者治疗前后 tPSA、fPSA 变化情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 6 Changes of tPSA and fPSA before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	tPSA/(ng·mL <sup>-1</sup> )		fPSA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	14.70±8.07	5.30±1.40 <sup>**</sup>	5.02±1.99	2.77±0.71 <sup>**</sup>
观察	13.76±8.64	2.13±0.58 <sup>*△△△</sup>	7.14±3.71	1.67±0.93 <sup>**△△</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较:  $\Delta\Delta P < 0.01$   $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs the same group before treatment;  $\Delta\Delta P < 0.01$   $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$  vs the control group after treatment

### 2.6 血清睾酮

治疗组与对照组 2 组患者治疗后血清睾酮水平均处于去势水平 ( $< 1.7$  nmol/L), 差异无统计学意义, 具体结果见表 7。

### 2.7 中位无进展生存期

治疗组患者中位无进展生存期 (mPFS) 为 23 个月, 对照组患者中位无进展生存时间 (mPFS) 为

19 个月。两组患者中位无进展生存期差异无统计学意义, 结果见图 1。

### 2.8 两组不良反应比较

两组患者治疗前后的肝功能、肾功能均在正常范围内, 谷丙转氨酶分别为 ( $21.18 \pm 0.05$ )、( $22.14 \pm 0.34$ ) U/L, 谷草转氨酶分别为 ( $30.42 \pm 1.19$ )、( $29.23 \pm 2.02$ ) U/L, 尿素分别为 ( $2.77 \pm 0.41$ )、

表 7 两组患者治疗后血清睾酮水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )  
Table 7 Serum testosterone levels of two groups after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	血清睾酮/(nmol·L <sup>-1</sup> )
对照	0.14±0.03
观察	0.18±0.05

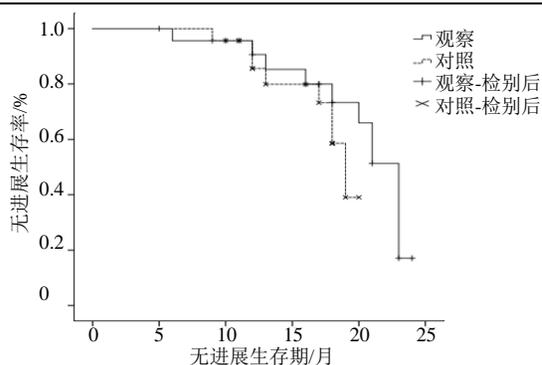


图 1 两组患者无进展生存曲线

Fig. 1 Progression-free survival curve of two groups of patients

( $2.34 \pm 0.27$ )  $\mu\text{mol/L}$ , 肌酐分别为 ( $68.59 \pm 2.46$ )、( $65.48 \pm 1.92$ )  $\mu\text{mol/L}$ , 差异无统计学意义。

### 3 讨论

内分泌治疗作为治疗前列腺癌的重要手段在控制病情、提高生存率方面的作用是肯定的。但是实际应用中, 内分泌治疗所造成的雄激素缺乏对前列腺癌患者的不良影响也是不可忽略的, 导致 PADAM 的发生。祖国医学并没有相关记载<sup>[5]</sup>, 但根据临床上乏力、汗出、潮热等症状, 与“虚劳”“心悸”“阳痿”“不寐”“汗证”“郁证”等病临床表现相似, 病机以肾虚为本, 脏腑气血阴阳失和, 失于濡养, 功能减退, 而发为 PADAM。西医对于内分泌治疗后雄激素缺乏的症状无从干预, 中医药的配合可以减轻西医治疗的不良反应, 提高生活质量, 发挥减毒而不减效的作用。

朱旋等<sup>[5]</sup>共纳入 34 例经过内分泌治疗后出现 PADAM 的前列腺癌患者, 所有患者联合口服中药汤剂, 经治疗后患者 PADAM 评分与治疗前相比明显下降, 而且用药前后血清睾酮水平平均处于去势水平。从而得出中医药治疗 PADAM 疗效显著, 显示出较大的治疗优势。赵文硕等<sup>[6]</sup>在内分泌治疗的基础上同时给予加味滋水清肝饮治疗, 结果发现联合中药治疗可以有效减轻患者内分泌治疗出现的不良反应。本研究以“健脾利湿化痰方”为抗肿瘤基本方(黄芪 30 g、刺五加 15 g、补骨脂 15 g、姜黄 15 g、王不留行 30 g、生大黄 5 g、蛇六谷 15 g、白英 15 g)进行临床加减化裁。本方取健脾以补先天, 利湿以实脾, 温肾以助利水, 解毒以祛邪, 化痰以消癥积之意, 随着疾病的发展变化, 虚、毒、痰、湿主次矛盾发生变化, 用药亦当随症加减。对于接受内分泌治疗的患者, 临床上常出现神疲乏力、潮热汗出、心烦不寐等症状, 在以“健脾利湿化痰方”为主方的基础上, 临证加减, 发挥减毒增效之功。前列腺癌属本虚标实之病, 多见于中老年患者, 机体本身免疫力低下, 经内分泌治疗后, 虽癌瘤得以控制, 但肾之精气骤然衰减, 天癸枯竭, 更加折杀正气, 往往会出现精神疲乏、少气懒言, 腰膝酸软, 小便无力, 少腹坠胀, 潮热、盗汗、畏寒等肾阴虚及肾阳虚的表现, 为避免补肾药之激素样作用, 临症多用健脾益气之药, 通过补益后天之本, 来达到补益先天之本的目的; 患者久病思虑过度, 肝气郁结, 症见情绪不宁、烦躁易怒, 配伍疏肝理气之药; 或因饮食不节, 长期损伤脾胃, 湿浊困脾, 脾失健运, 症见食积不化, 恶心呕吐, 配合健脾化湿、理气降逆之品; 肾藏精生髓, 髓充于骨, 久病耗伤阴精, 则髓虚骨枯, 骨枯髓虚, 另久病气血津液运行不畅, 不通则痛, 症见骨骼、关节疼痛, 加用通络止痛之药。

ISS 量表评分是评价内分泌治疗后部分雄激素缺乏综合征的主要指标, 本研究结果表明治疗组在改善 ISS 评分方面展现了显著的优势。前列腺癌患者本身存在免疫功能低下, 尤其是内分泌治疗阻断雄激素更会进一步加重机体免疫抑制状态。中药联合组 ISS 评分有效率明显高于对照组, 这与“健脾利湿化痰方”提高免疫功能, 从而促进机体肿瘤细胞杀伤力存在一定联系。中药药理学研究显示黄芪多糖对细胞免疫、体液免疫和单核-巨噬细胞吞噬功能均有良好的促进作用, 诱导淋巴细胞产生 IL-2 和 IFN, 直接或间接参与细胞因子网络和免疫系统的调控<sup>[7]</sup>, 通过提高患者免疫功能, 进一步改善患者乏力等体能症状。《本草拾遗》记载, 姜黄其功用在于行气、通经、止痛, 姜黄主要成分姜黄素具有明确的抗肿瘤作用, 可诱导肿瘤细胞凋亡、抗肿瘤侵袭及转移<sup>[8]</sup>, 减轻患者出现骨骼、关节疼痛等症状。另有研究表明刺五加有效抗癌成分为苷类化合物和多糖, 其水提物能够抑制腺癌细胞, 促进肿瘤细胞凋亡, 并能延缓细胞癌变<sup>[9]</sup>。现有临床研究亦支持中医药治疗 PADAM 疗效显著, PADAM 评分与治疗前相比明显下降, 与本实验研究结果相似<sup>[5]</sup>, 体

g、王不留行 30 g、生大黄 5 g、蛇六谷 15 g、白英 15 g)进行临床加减化裁。本方取健脾以补先天, 利湿以实脾, 温肾以助利水, 解毒以祛邪, 化痰以消癥积之意, 随着疾病的发展变化, 虚、毒、痰、湿主次矛盾发生变化, 用药亦当随症加减。对于接受内分泌治疗的患者, 临床上常出现神疲乏力、潮热汗出、心烦不寐等症状, 在以“健脾利湿化痰方”为主方的基础上, 临证加减, 发挥减毒增效之功。前列腺癌属本虚标实之病, 多见于中老年患者, 机体本身免疫力低下, 经内分泌治疗后, 虽癌瘤得以控制, 但肾之精气骤然衰减, 天癸枯竭, 更加折杀正气, 往往会出现精神疲乏、少气懒言, 腰膝酸软, 小便无力, 少腹坠胀, 潮热、盗汗、畏寒等肾阴虚及肾阳虚的表现, 为避免补肾药之激素样作用, 临症多用健脾益气之药, 通过补益后天之本, 来达到补益先天之本的目的; 患者久病思虑过度, 肝气郁结, 症见情绪不宁、烦躁易怒, 配伍疏肝理气之药; 或因饮食不节, 长期损伤脾胃, 湿浊困脾, 脾失健运, 症见食积不化, 恶心呕吐, 配合健脾化湿、理气降逆之品; 肾藏精生髓, 髓充于骨, 久病耗伤阴精, 则髓虚骨枯, 骨枯髓虚, 另久病气血津液运行不畅, 不通则痛, 症见骨骼、关节疼痛, 加用通络止痛之药。

现了中医药在改善前列腺癌内分泌治疗后 PADAM 方面具有良好的优势。

通过本研究,发现“健脾利湿化痰法”联合内分泌治疗一方面可以降低肿瘤标志物水平、稳定激素环境,延长内分泌治疗的激素敏感时间,另一方面在改善前列腺癌内分泌治疗后 PADAM 的不良反 应、提高了患者的生活质量方面具有明显的优势,充分体现了中医药在前列腺癌内分泌治疗过程中的特色及必要性。

#### 参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A, *et al.* Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(1): 1-7.
- [3] Liaw B C, Shevach J, Oh W K. Systemic therapy for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer: From intermittent androgen deprivation therapy to chemotherapy [J]. *Curr Urol Rep*, 2015, 16(3): 1-10.
- [4] 陈 磊, 郁 超, 何晓锋, 周智恒. 育精阴合剂治疗中老年男子部分性雄激素缺乏综合征的临床研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2009, 43(4): 38-40.
- [5] 朱 旋, 张忠民, 高文喜, 等. 中药治疗前列腺癌去势(雄激素阻断)后雄激素缺乏综合征的临床研究 [J]. *湖北中医杂志*, 2016, 38(7): 14-15.
- [6] 赵文硕, 张 青, 唐武军, 等. 加味滋水清肝饮治疗前列腺癌去势治疗后雄激素缺乏综合征临床观察 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(10): 68-69.
- [7] 李 飞, 朱彦锋, 陈静瑶, 等. 染料木黄酮对去势抵抗性前列腺癌 VCaP 细胞增殖的影响 [J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(12): 1065-1070.
- [8] 张 博, 叶丽红. 姜黄素抗癌机制研究进展 [J]. *中医药学报*, 2013, 41(1): 121-123.
- [9] 杨 阳, 刘玉翠, 韩玉坤, 等. 刺五加成分的多种抗肿瘤作用 [J]. *吉林医药学院学报*, 2014, 35(5): 366-368.