

基于“黜浊培本”理论探讨健脾利湿化痰法联合醋酸阿比特龙治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的临床疗效和安全性

张小青¹, 贾英杰^{2,3}, 王林欢^{2,3}, 牟睿宇^{2,3}, 郭姍琦^{2,3}, 张 瑶^{2,3}, 孙彬栩^{2,3}, 刘宏根^{2,3}, 苏 畅^{2,3}, 贾春鑫^{2,3}, 李小江^{2,3*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 骨伤科, 天津 300381

2. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300381

3. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 目的 基于“黜浊培本”理论探讨健脾利湿化痰法联合醋酸阿比特龙加泼尼松治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的临床疗效和安全性。方法 共纳入符合标准的 mCRPC 患者 62 例, 随机分为观察组 33 例, 对照组 29 例。对照组患者口服醋酸阿比特龙, 4 片/次, 1 次/d; 醋酸泼尼松片, 1 片/次, 2 次/d; 如有骨转移, 使用唑来膦酸治疗, 每 28 天 1 次。观察组在对照组基础上联合“健脾利湿化痰方”化裁治疗。两组均治疗 6 周期, 28 d 为 1 个周期。观察近期疗效(客观缓解率、疾病控制率)及前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)水平, 国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)、骨痛数字评分(numeric rating scale, NRS)、中医临床症状评分、生活质量(functional assessment of cancer therapy-prostate, FACT-P)评分及不良反应情况。结果 观察组患者客观缓解率为 45.45%、疾病控制率为 72.73%, 与对照组(37.93%、65.52%)比较差异无统计学意义。两组治疗后较治疗前中医临床症状评分明显下降($P < 0.05$), 且观察组较对照组下降程度更加明显($P < 0.05$); 两组治疗后 IPSS 评分较治疗前明显下降($P < 0.05$), 且观察组下降程度更加明显($P < 0.05$); 两组治疗后患者的生理状况、情感状况、附加关注评分均明显下降($P < 0.05$), 社会及家庭状况、功能状况评分明显升高($P < 0.05$), 观察组生活质量改善情况更明显($P < 0.05$); 在 PSA 改善方面, 治疗后两组均能有效降低总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, tPSA)和游离前列腺特异性抗原(free prostate specific antigen, fPSA)水平($P < 0.05$), 且观察组 t-PSA、f-PSA 水平降低更明显($P < 0.05$); 治疗后两组骨痛 NRS 评分较治疗前均明显下降($P < 0.05$), 且观察组骨痛 NRS 评分较对照组下降更明显($P < 0.05$); 两组均未发生严重不良反应而导致停药的情况, 经对症处理后不良反应均得到了改善, 观察组在改善患者疲劳方面显示出了优势, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 健脾利湿化痰法联合醋酸阿比特龙治疗 mCRPC 可以降低 PSA 水平、缓解疲劳症状、缓解骨痛以及提高患者生活质量。

关键词: 健脾利湿化痰法; 转移性去势抵抗性前列腺癌; 醋酸阿比特龙; 临床疗效; 减毒增效

中图分类号: R285.4 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)20-6536-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.20.026

Clinical efficacy and safety of “invigorating spleen, invigorating dampness and removing stasis method” combined with abiraterone acetate in treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer based on theory of “Chuzhuo Peiben”

ZHANG Xiao-qing¹, JIA Ying-jie^{2,3}, WANG Lin-huan^{2,3}, MOU Rui-yu^{2,3}, GUO Shan-qi^{2,3}, ZHANG Yao^{2,3}, SUN Bin-xu^{2,3}, LIU Hong-gen^{2,3}, SU Chang^{2,3}, JIA Chun-xin^{2,3}, LI Xiao-jiang^{2,3}

1. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

3. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

收稿日期: 2022-02-12

基金项目: 天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(2021106); 天津市教委课题(2020KJ163)

作者简介: 张小青, 男, 天津中医药大学第一附属医院骨伤科主治医师。

*通信作者: 李小江, 女, 医学博士, 博士生导师, 天津中医药大学第一附属医院肿瘤科主任。

Abstract: Objective Based on the theory of “Chuzhuo Peiben”, to explore the clinical efficacy of the method of strengthening the spleen, removing dampness and removing blood stasis combined with a new endocrine drug (abiraterone acetate) plus prednisone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). **Methods** A total of 62 mCRPC patients who met the criteria for inclusion and exclusion were enrolled. They were randomly divided into 33 cases in the observation group and 29 cases in the control group. The control group received abiraterone acetate orally, four tablets per time, once a day; Prednisone acetate tablets, 1 tablet per time, 2 times/d; If bone metastases are present, treat with zoledronic acid once every 28 d. The observation group was combined with “invigorating spleen, invigorating dampness and removing stasis” on the basis of the control group. Both groups were treated for six cycles, 28 d was a cycle. The main observation indicators included short-term efficacy (objective remission rate, disease control rate); secondary observation indicators included prostate-specific antigen (PSA), international prostate symptom score (IPSS), bone pain numeric rating scale (NRS), Chinese medicine clinical symptom score and quality of life (functional assessment of cancer therapy-prostate, FACT-P) score and adverse reactions. **Results** The objective remission rate and disease control rate of observation group were 45.45% and 72.73% respectively, the difference was not statistically significant. The scores of Chinese medicine clinical symptom in both groups decreased significantly after treatment compared with before treatment ($P < 0.05$), and the decrease degree in observation group was more obvious than that in control group ($P < 0.05$); The IPSS scores in both groups decreased significantly after treatment compared with before treatment ($P < 0.05$), and the decrease degree in observation group was more obvious ($P < 0.05$). After treatment, the physiological status, emotional status and additional attention scores of patients in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), the scores of social and family status and functional status were significantly increased ($P < 0.05$), and the improvement of quality of life in the observation group was more obvious ($P < 0.05$). In terms of PSA improvement, both groups can effectively reduce total prostate specific antigen (tPSA) and free prostate specific antigen (fPSA) after treatment ($P < 0.05$), and the t-PSA and f-PSA levels in the observation group were decreased more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the NRS score of bone pain in the two groups decreased significantly compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the NRS score of bone pain in the observation group decreased more significantly than that in the control group ($P < 0.05$). There were no serious adverse reactions leading to drug withdrawal in the two groups, and the adverse reactions were improved after symptomatic treatment. The observation group showed an advantage in improving fatigue, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of “invigorating spleen, invigorating dampness and removing stasis method” combined with abiraterone acetate in the treatment of mCRPC can reduce PSA level, relieve fatigue symptoms, relieve bone pain and improve the quality of life of patients.

Key words: spleen and dampness and removing phlegm method; metastatic castration resistant prostate cancer; abiraterone acetate; clinical efficacy; attenuation and synergy

前列腺癌 (prostate cancer) 是一种在男性泌尿生殖系统中最为常见的恶性肿瘤, 中老年前列腺癌的发病率较高。2020 年美国男性中癌症发病率最高的为前列腺癌, 同时前列腺癌的死亡率排在第 2 位^[1]。我国最新的 1 项流行病学调查显示, 在男性泌尿系统中, 曾经发病率位居首位的是膀胱癌, 如今位居首位的是前列腺癌, 暂列男性肿瘤发病率的第 6 位, 且发病率呈现逐年上升的趋势^[2]。前列腺癌一般是经前列腺穿刺活检、血液前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 水平或直肠指检来诊断, 其治疗方法包括主动监测、前列腺癌根治切除术和放疗^[3]。我国众多前列腺癌患者初次就医时已经发生肿瘤转移, 丧失手术机会。转移性前列腺癌以内分泌治疗为标准手段, 初始治疗有效, 但是在经过 18~24 个月的内分泌用药后, 病情不可避免地进展为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC), 其中位生存期仅为 12 个

月。转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 治疗效果差, 预后不良。目前 mCRPC 的治疗方法包括雄激素受体 (androgen receptor, AR) 拮抗剂、化疗、放疗和 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂奥拉帕利^[3]。近几年, 以醋酸阿比特龙为代表的新型内分泌药物在 mCRPC 治疗中脱颖而出, 国内外多项大型临床试验表现出了令人欣喜的结果。在 1 项 II 期随机临床试验中发现, 随着时间的推移, 接受醋酸阿比特龙治疗的老年 mCRPC 患者相较于恩扎卢胺组有更好的生活质量^[4]。另有 1 项临床试验表明, 醋酸阿比特龙联合强的松能够显著改善 mCRPC 患者的预后, 缓解患者肿瘤相关疼痛以及降低 PSA 水平^[5]。健脾利湿化瘀方为贾英杰教授治疗前列腺癌的基础方, 此方在 CRPC 的基础研究中显示出了显著的疗效。本研究采用健脾利湿化瘀方联合醋酸阿比特龙治疗

mCRPC, 观察其临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2018 年 10 月—2020 年 8 月于天津中医药大学第一附属医院、天津医科大学总医院治疗的 62 例 mCRPC 患者为研究对象。患者年龄 60~89 岁。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 年龄 ≥ 18 周岁的男性; 经病理学明确诊断为前列腺腺癌; 符合 CRPC 诊断标准^[6]; 病灶转移的依据为骨扫描发现骨转移病灶; 磁共振成像 (magnetic resonance imaging) 或者 CT 显示转移病灶; 只存在淋巴结转移时, 病灶直径 ≥ 2 cm; 根据 Zubrod-ECOG-WHO (ZPS, 5 分法) 评分标准, 患者入组前基线评估需符合 0~2 分; 预计生存期 ≥ 6 个月; 患者自愿加入研究并签署知情同意书, 依从性好, 可配合随访。

1.2.2 排除标准 行前列腺癌根治术; 使用其他西医肿瘤治疗方案者; 合并心、脑、肝和造血系统等严重疾病者; 感染、酸中毒、电解质紊乱等尚未得到有效控制者; 合并其他原发恶性肿瘤患者; 各种原因导致不能正确回答问题者。

1.3 中医辨证分型

参照周岱翰主编《中医肿瘤学》(2007 年)、《中华中医药学会标准·肿瘤中医诊疗指南》(2008 年)、林洪生主编《恶性肿瘤中医诊疗指南》(2014 年)、《中医临床诊疗术语·证候部分》(1997 年), 将 mCRPC 患者分为 4 个证型。(1) 湿热证。主症: 小便频急, 灼涩疼痛, 阴囊潮湿; 主舌: 舌红苔黄腻主脉: 脉滑数。或见症: 小腹胀满, 伴有灼热感, 或小便浑浊, 口干口苦, 大便溏泄, 或见舌: 舌边齿痕, 苔黄厚腻, 白厚苔, 或见脉: 脉弦数, 脉濡数, 脉沉数。(2) 肝肾阴虚证。主症: 小便排出困难, 尿流缓慢、尿线变细, 腰骶部出现疼痛, 头晕耳鸣; 主舌: 舌红苔少; 主脉: 脉细数。或见症: 排尿时伴有疼痛, 呈进行性加重, 偶见血尿, 下腹部坠胀、疼痛, 口干口渴, 五心烦热, 失眠, 自汗、盗汗, 大便干燥; 或见舌: 舌干少津, 苔薄白, 光剥苔, 花剥苔; 或见脉: 脉弦细, 脉弦细数, 脉沉。(3) 血瘀证。主症: 小便点滴而下, 尿如细线, 偶见尿中夹有血块, 或癃闭不通, 小腹作痛, 痛处固定不移; 主舌: 舌质紫黯, 伴有瘀斑、瘀点; 主脉: 脉涩。或见症: 腰痛连及少腹, 时痛剧难忍, 行动艰难, 烦躁易怒, 口唇紫黯; 或见

舌: 舌干裂, 苔薄白或薄黄而干, 花剥苔, 无苔; 或见脉: 脉细涩, 脉沉细涩, 脉结代。(4) 气血两虚证。主症: 小便排便无力或尿血, 神疲气短; 主舌: 舌淡, 苔白; 主脉: 脉沉细无力。或见症: 四肢倦怠, 少气懒言, 自汗, 爪甲淡白, 腰骶部疼痛并向双下肢放射, 头晕, 手足发麻; 或见舌: 舌边齿痕, 苔白滑, 中剥苔, 薄白苔; 或见脉: 脉沉细, 脉细弱, 脉沉迟。符合 2 个主症, 并见相应舌象、脉象者, 可辨为该证; 符合 2 个主症, 或符合 1 个见症, 并见该证任何舌象、脉象, 可辨为该证; 符合 1 个主症, 或符合 2 个以上见症, 并见该证舌象、脉象, 可辨为该证。

1.4 分组及治疗方法

将患者随机数字表法将患者分为观察组和对照组。观察组 33 例, 对照组 29 例。

1.4.1 对照组 患者口服醋酸阿比特龙 (商品名为泽珂, 西安杨森制药有限公司, 规格 250 mg/片, 批号 180101), 4 片/次, 1 次/d; 醋酸泼尼松片 (商品名为醋酸泼尼松片, 天津力生制药股份有限公司, 规格 5 mg/片, 批号 181001) 1 片/次, 2 次/d。如有骨转移, 使用唑来膦酸 (商品名艾朗, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格 4 mg/支, 批号 H20041953) 治疗, 每 28 天 1 次。28 d 为 1 个周期, 共治疗 6 个周期。

1.4.2 观察组 在对照组的基础上口服健脾利湿化瘀方化裁方剂, 每次 150 mL, 早晚各服 1 次。健脾利湿化瘀方基本方: 生黄芪 30 g, 刺五加 10 g, 补骨脂 10 g, 姜黄 15 g, 王不留行 15 g, 炙甘草 10 g。加减化裁: 湿气阻遏脾胃气机, 舌有齿痕苔厚食欲不振者, 加苍术、砂仁、豆蔻等; 胃脘部胀满、食积不化、噎腐吞酸者, 加木香、鸡内金、焦三仙等; 腰痛辨证为肝肾虚者, 加地黄、蜀枣、杜仲、桑寄生、川断; 小便色黄、气味难闻者, 加石韦、萹蓄、车前草等; 大便秘结痛苦难下者, 加枳壳、玄参、厚朴、炒莱菔子、麦冬等; 因体质虚弱排便无力时, 加当归、党参、牛膝、黄芪、白术等; 对于肿瘤标志物 PSA 水平高、接受化疗者, 使用半边莲、半枝莲、石见穿等抗癌解毒药, 如出现呕吐可予旋覆花、代赭石、竹茹降胃和逆; 骨蒸劳热或持续低热者, 可酌情使用银柴胡、地骨皮、牡丹皮; 出现骨转移癌痛者, 加明石、蝎子、透骨草、骨碎补等; 肌肤甲错、舌质紫暗、气滞血瘀者, 加红花、丹参、鸡血藤等; 肝肾亏虚者, 加龟甲、牛膝、桑寄生。所有中药均来源于天津中医药大学第一附属医院,

药房代煎, 1 副药煎煮为 300 mL。28 d 为 1 个周期, 共治疗 6 个周期。

1.5 观察指标

主要观察指标为近期疗效(客观缓解率、疾病控制率);次要观察指标为肿瘤标志物总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, tPSA)和游离前列腺特异性抗原(free prostate specific antigen, fPSA)水平及国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)和总有效率、骨痛数字评分(numeric rating scale, NRS)、中医临床症状评分和改善率、生活质量(functional assessment of cancer therapy-prostate, FACT)评分及不良反应。

1.5.1 疗效判定标准 完全缓解: 疾病发生部位的肿瘤病变消失不见且未发现新的肿瘤, 持续 1 个月; 部分缓解: 疾病发生部位的病灶最大直径比之前减少 30%且未出现新的肿瘤, 持续 1 个月; 病期稳定: 疾病发生部位的病灶最大直径比之前增大幅度小于 1/5 且未出现新的肿瘤, 持续 1 个月; 病情进展: 疾病发生部位的病灶最大直径比之前增大幅度大于 1/5 或出现了新的肿瘤。计算客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)。

$$\text{ORR} = (\text{完全缓解例数} + \text{部分缓解例数}) / \text{总例数}$$

$$\text{DCR} = (\text{完全缓解例数} + \text{部分缓解例数} + \text{病情稳定例数}) / \text{总例数}$$

1.5.2 中医临床症状评分及改善率 参照 2002 年中华人民共和国卫生部发行的《中药新药临床研究指导原则(试行)》疗效标准拟定, 对治疗前后症状发生的变化进行量表评分, 根据积分情况观察中医症状改善情况。

显著缓解: 治疗后所采集症状的积分之和比治疗前积分之和减少 $\geq 70\%$; 部分缓解: 治疗后所采集症状的积分之和比治疗前积分之和减少 $< 70\%$ 且 $> 50\%$; 稳定: 治疗后积分之和比治疗前积分之和减少 $< 50\%$, 或升高 $< 25\%$; 恶化: 治疗后积分之和比治疗前积分之和升高 $\geq 25\%$ 。

$$\text{中医症状改善率} = (\text{显著缓解例数} + \text{部分缓解例数}) / \text{总例数}$$

1.5.3 肿瘤标志物水平 肿瘤标志物 PSA 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》疗效标准检测治疗前后 tPSA、fPSA 水平, 根据数值变化情况判定疗效。患者晨起采空腹静脉血 2 mL, 用人前列腺特异性抗原检测试

剂盒(上海酶联生物科技有限公司)采用化学发光免疫分析法测定 tPSA、fPSA 水平。

1.5.4 IPSS 评分 IPSS 量表中的症状由轻至重规定分值 0~5, 随访 6 个月过程中收集患者的临床症状, 根据积分法计算疗效指数, 以此来判定临床疗效。显效: 无症状或疗效指数 $\geq 20\%$; 有效: 疗效指数 $< 20\%$; 无效: 疗效指数 $< 10\%$ 。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗前积分之和} - \text{治疗后积分之和}) / \text{治疗前积分之和}$$

$$\text{有效率} = (\text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数}$$

1.5.5 骨痛缓解程度 采用 NRS 进行评估, 用 0~10 分表示疼痛程度。0, 无痛; 1~3, 轻度疼痛; 4~6, 中度疼痛; 7~9, 重度疼痛; 10, 剧痛。治疗后的骨痛程度下降 1 个等级为有效。

1.5.6 生活质量改善情况 采用第 4 版生活质量量表, 共囊括 5 项(生理状况、社会及家庭状况、情感状况、功能状况和附加关注), 一共包含了 39 个问题, 每个问题设定 4 个等级(0~4)。0 分表示“一点也不”, 1 分表示“有一点”, 2 分表示“有些”, 3 分表示“相当”, 4 分表示“非常”。其中生理状况、情感状况和附加关注 3 项, 汇总的分值越低表示生活质量越优越, 剩余 2 项总分值越高表示生活质量越优越。

1.6 不良反应

治疗期间记录患者相关不良反应事件及发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布用 t 检验, 不符合正态分布用非参数检验; 计数资料比较用 χ^2 检验; 等级资料用两个独立样本秩和检验。以 $P < 0.05$ 作为具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 基线资料

观察组 33 例, 对照组 29 例。观察组患者平均年龄 (73.97 ± 6.10) 岁, 对照组患者平均年龄 (72.48 ± 6.09) 岁。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分: 观察组 0 分 12 例, 1 分 14 例, 2 分 7 例; 对照组 0 分 9 例, 1 分 11 例, 2 分 9 例。格林森(Gleason)评分: 观察组小于 8 分 12 例, 8 分 11 例, 大于 8 分 10 例; 对照组小于 8 分 10 例, 8 分 13 例, 大于 8 分 6 例。观察组患者基线肿瘤标志物 tPSA 水平为 (70.08 ± 27.39) ng/mL, fPSA 水平为 (21.46 ± 8.76)

ng/mL; 对照组患者基线肿瘤标志物 tPSA 水平为 (65.30 ± 22.61) ng/mL, fPSA 水平为 (21.76 ± 7.45) ng/mL。观察组和对照组骨转移分别为 18 例和 15 例, 淋巴结转移分别为 4 例和 3 例, 内脏转移人数两组相同, 均为 2 例, 多发转移人数两组相同, 均为 9 例。观察组患者基线骨痛 NRS 评分: 0 分 1 例, 1~3 分 6 例, 4~6 分 18 例, 7~9 分 8 例, 10 分 0 例; 对照组患者骨痛 NRS 评分: 0 分 1 例, 1~3 分 11 例, 4~6 分 10 例, 7~9 分 7 例, 10 分 0 例。两

组患者一般资料基线均齐, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 近期疗效

两组均无完全缓解病例, 观察组部分缓解病例 15 例, 病情稳定病例 9 例, 病情进展病例 9 例, ORR 为 45.45%, DCR 为 72.73%; 对照组部分缓解病例 11 例, 病情稳定病例 8 例, 病情进展病例 10 例, ORR 为 37.93%, DCR 为 65.52%。两组差异无统计学意义。结果见表 1。

表 1 近期疗效比较

Table 1 Comparison of short-term efficacy

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	病情稳定/例	病情进展/例	ORR/%	DCR/%
对照	29	0	11	8	10	37.93	65.52
观察	33	0	15	9	9	45.45	72.73

2.3 中医临床症状评分及改善情况

治疗前观察组与对照组中医临床症状评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组中医临床症状评分较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组下降更明显 ($P < 0.05$)。观察组中医症状改善率显著优于对照组 ($P < 0.05$)。结果见表 2、3。

2.4 肿瘤标志物 PSA 水平

两组患者治疗前 tPSA、fPSA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组 tPSA 和 fPSA 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且观察组较对照组下

表 2 两组患者中医临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Chinese medicine clinical symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	中医临床症状评分	
		治疗前	治疗后
对照	29	21.55 ± 4.06	$12.86 \pm 3.71^{\Delta}$
观察	33	22.30 ± 3.43	$9.42 \pm 2.54^{*}$

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

$^{\Delta}P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{*}P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者中医临床症状评分疗效评价及改善率比较

Table 3 Efficacy evaluation and improvement rate of Chinese medicine clinical symptom score between two groups

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	29	1	8	17	3	31.03
观察	33	7	18	8	0	75.76 [*]

与对照组比较: $^{*}P < 0.05$

$^{*}P < 0.05$ vs control group

降更明显 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

2.5 IPSS 评分情况

治疗前两组 IPSS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组 IPSS 评分均有明显下降, ($P < 0.05$), 且观察组 IPSS 评分较对照组下降更明显 ($P < 0.05$)。治疗后观察组有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 5、6。

2.6 骨痛 NRS 评分

两组患者治疗前骨痛 NRS 评分比较差异无统

计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组骨痛 NRS 评分较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组骨痛 NRS 评分较对照组下降更明显 ($P < 0.05$)。结果见表 7。

2.7 生活质量改善情况

治疗前观察组患者的生理状况、社会及家庭状况、情感状况、功能状况和附加关注评分与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者的生理状况、情感状况、附加关注评分均明显下降 ($P < 0.05$), 社会及家庭状况、功能状况评分明

表 4 两组患者治疗前后 tPSA、fPSA 变化情况 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Changes of tPSA and fPSA of patients in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	tPSA/(ng·mL ⁻¹)		fPSA/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	29	65.30±22.61	27.08±16.61 [△]	21.76±7.45	11.24±5.53 [△]
观察	33	70.08±27.39	14.65±12.83 ^{△*}	21.46±8.76	7.05±6.61 ^{△*}

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [△] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment表 5 两组患者治疗前后 IPSS 评分变化情况 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Changes of IPSS scores of patients in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	IPSS 评分	
	治疗前	治疗后
对照	18.21±3.05	13.48±3.69 [△]
观察	17.48±3.02	9.18±4.30 ^{△*}

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [△] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 6 IPSS 评分疗效评价及有效率

Table 6 IPSS score for curative effect evaluation and effective rate

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	29	14	8	7	75.86
观察	33	28	3	2	93.94 [*]

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs control group表 7 两组患者骨痛 NRS 评分情况 ($\bar{x} \pm s$)Table 7 NRS scores of bone pain in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	NRS 评分	
	治疗前	治疗后
对照	4.52±2.43	2.52±1.53 [△]
观察	5.15±2.24	2.27±1.38 ^{△*}

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [△] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment表 8 两组患者治疗前后生活质量评分变化情况 ($\bar{x} \pm s$)Table 8 Changes of life quality scores in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别			n/例	生活质量评分				
				生理状况	社会及家庭状况	情感状况	功能状况	附加关注
对照	治疗前	29	13.00±1.28	9.76±1.83	11.07±1.53	10.41±2.12	19.76±1.27	
	治疗后	29	7.03±1.78 [△]	14.41±2.08 [△]	6.83±1.77 [△]	14.66±1.95 [△]	14.83±1.31 [△]	
观察	治疗前	33	12.36±1.58	9.79±2.26	10.42±1.75	9.64±1.88	19.61±1.68	
	治疗后	33	5.73±1.55 ^{△*}	15.06±2.26 ^{△*}	5.58±2.09 ^{△*}	13.24±2.24 ^{△*}	14.18±1.94 ^{△*}	

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [△] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment

显升高 ($P < 0.05$), 且观察组 5 项生活质量评分较对照组改善更明显 ($P < 0.05$), 其中情感状况显示了更加显著的疗效。结果见表 8。

2.8 不良反应

观察组不良反应总发生率为 45.45%, 对照组不良反应总发生率为 68.97%, 差异无统计学意义。骨髓抑制、丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT) 异常、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartic transaminase, AST) 异常、 γ -谷氨酰转肽酶 (gamma-

glutamyl transpeptidase, GGT) 异常、胃肠道反应、脱发、高血压、低血钾、高血糖、体液潴留、心脏毒性的发生情况均无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组疲劳的发生情况低于对照组 ($P < 0.05$)。根据两组患者在调研期间的表现来看, 其产生的不良反应通过一系列的对症处理都有所改善, 没有产生严重的不良反应而导致停药情况。两组不良反应情况见表 9。

表 9 两组不良反应发生情况

Table 9 Incidence of adverse reactions in two groups

不良反应	观察组 (n = 33)	对照组 (n = 29)	χ^2	P
骨髓抑制/例 (占比/%)	1 (3.03)	1 (3.45)	0.009	0.93
ALT 异常/例 (占比/%)	2 (6.06)	1 (3.45)	0.229	0.63
AST 异常/例 (占比/%)	2 (6.06)	1 (3.45)	0.229	0.63
GGT 异常/例 (占比/%)	2 (6.06)	1 (3.45)	0.229	0.63
胃肠道反应/例 (占比/%)	1 (3.03)	4 (13.79)	2.412	0.12
脱发/例 (占比/%)	1 (3.03)	1 (3.45)	0.009	0.93
疲劳/例 (占比/%)	1 (3.03)	6 (20.69)	4.806	0.03
高血压/例 (占比/%)	1 (3.03)	1 (3.45)	0.009	0.93
低血钾/例 (占比/%)	2 (6.06)	1 (3.45)	0.229	0.63
高血糖/例 (占比/%)	1 (3.03)	1 (3.45)	0.009	0.93
体液潴留/例 (占比/%)	1 (3.03)	1 (3.45)	0.009	0.93
心脏毒性/例 (占比/%)	0 (0)	1 (3.45)	1.157	0.28
总计/例 (占比/%)	15 (45.45)	20 (68.97)	3.471	0.06

3 讨论

目前,对于 mCRPC 治疗的方法主要有化疗、内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗等。近年来,包括第 2 代抗雄激素药物在内的几种新型内分泌药物已被证实可以使 mCRPC 患者的生命得到延长。醋酸阿比特龙在多项研究中已经显示其对 mCRPC 患者有显著的生存获益^[7]。醋酸阿比特龙是一种雄激素合成抑制剂,能够高效地抑制细胞色素氧化酶 P450 17 的活性,可以有效抑制睾丸、肾上腺及前列腺肿瘤细胞合成雄激素。在 1 项对阿比特龙联合泼尼松治疗 mCRPC 患者的回顾性研究中,显示其疗效显著,能在一定程度上抑肿瘤的生长与进展,且安全性也相对较高^[8]。在另 1 项临床研究中显示阿比特龙的耐受性及安全性可观,而且对不愿或不耐受化疗的患者,PSA 水平的缓解率也是可观的^[9]。

贾英杰教授经过多年临床实践总结“虚、毒、瘀”是肿瘤发生发展的主要病理因素,恶性肿瘤的基本病机是正气内虚、毒瘀并存,确立了扶正解毒祛瘀治疗大法^[10-12],进一步与中医历代思想结合,守正创新提出“黠浊培本”理论^[13]。“浊”的含义广泛,此处的“浊”代表秽浊、黏滞、胶结特性的病理产物。五藏浊气久留体内产生浊气;浊者气涩,易与瘀血、瘤毒、痰饮等病理产物相互伴行,裹结为瘀浊、浊毒、痰浊等,脾失健运亦可产生浊邪。浊性黏滞,易阻滞经络,因此壅塞气机,导致津血停留,从而化生痰浊瘀血。毒性峻烈,既耗气伤津,

壅腐气血肌肉,又善变无常。若浊毒长期存于体内,损耗脏腑经络气血津液,虚实夹杂,变证多端,反复不愈成难治之肿瘤。贾英杰教授认为肿瘤是一种代谢性疾病,各种因素导致机体代谢失常从而体内代谢产物积累裹结为邪浊,久蕴不解,胶结难化,克伐脏腑经络,阻碍气机升降,影响气血运行,瘀塞局部,遂发为肿瘤^[14]。基于“黠浊培本”理论,自拟“健脾利湿化瘀方”来治疗 mCRPC。

本研究以健脾利湿化瘀方为抗肿瘤基本方(生黄芪 30 g,刺五加 10 g,补骨脂 10 g,姜黄 15 g,王不留行 15 g,炙甘草 10 g)进行临症加减化裁。对于接受醋酸阿比特龙治疗的患者在临床上多见疲乏、PSA 不稳定等症状,从而影响患者治疗的积极性及信心,此时通过健脾利湿化瘀方的配合达到了减毒增效的效果。前列腺癌患者的发病人群以老年人为主,老年人的五脏之气衰败,天癸枯竭,肾气衰退。此时患有前列腺癌的老年人经过相应的治疗手段后,疾病虽然得以控制,但正气更加衰弱,在临床上常见疲乏、畏寒、腰膝酸软、二便失调等肾虚之征象,然而一些具有补肾作用的中药往往会影响雄性激素的分泌,从而不利于病情的控制,因此临证之时经常会使用补益脾气的方法来达到以后天之气滋养先天之气的目的。

健脾利湿化瘀法联合醋酸阿比特龙治疗的患者客观缓解率为 45.45%,高于对照组的 37.93%;观察组疾病控制率为 72.73%,高于对照组的 65.52%,

但两组比较未见统计学差异,但总体说明健脾利湿化痰法联合醋酸阿比特龙治疗比单纯西医治疗展示出了更好的抗肿瘤潜力。本研究在中医临床症状评分和 IPSS 评分方面展现出了显著的疗效;在肿瘤标志物水平改善方面,观察组 PSA 水平得到显著改善。两组患者常见临床症状主要包括尿痛、尿频、会阴坠胀疼痛不适、尿后滴沥灼热、乏力、精神萎靡,与对照组比较,观察组患者下尿路等症状及精神状态得到明显改善,提高了患者的生活质量。

贾英杰教授将自身临床经验与 mCRPC 的疾病特点相结合,创立出健脾利湿化痰方,全方位体现“黜浊培本、治取中州”的理念。《本草纲目》记载黄芪功用有五:“补诸虚不足,一也;益元气,二也;壮脾胃,三也;去肌热,四也;排脓之痛,活血生血,内托阴疽,为疮家圣药,五也”。现代药理学表明黄芪可以提高机体免疫力^[15]。《名医别录》称刺五加有“补中,益精,坚筋骨,强意志”的功效;《实用补养中药》中称刺五加属于补气药,具有补虚扶弱的功效。现代药理学研究表明,刺五加具有抗疲劳、抗肿瘤、增强免疫力的作用^[16]。疲劳的产生可能与免疫系统异常有关^[17],中医药在改善疲劳方面显示出较好的优势,通过扶正、提高免疫力从而改善患者乏力、疲劳症状。观察组骨痛 NRS 评分得到显著改善,姜黄有行气、通经、止痛之功,针对各种气滞血瘀所致的肢体痛证,其主要成分为姜黄素,姜黄素具有抗肿瘤作用,可诱导癌细胞凋亡、阻止肿瘤侵袭及转移^[18]。两组均未发现严重不良反应,中医药在改善疲劳方面显示出较好的优势。

通过本研究可以发现健脾利湿化痰法联合西医治疗一方面可以降低肿瘤标志物水平、改善骨痛,另一方面在改善患者的临床症状、生活质量方面具有明显的优势,阐明了中医药在前列腺癌治疗过程中的特色及必要性,为临床用药提供了丰富地理论依据,充实了中医健脾利湿化痰的理论体系。全面考虑患者的整体情况制定全方位、个性化的管理方案,使中西医结合防治恶性肿瘤的手段发挥更大效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1-11.

- [3] Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, *et al*. Prostate cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 9.
- [4] Khalaf D J, Sunderland K, Eigl B J, *et al*. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results from a phase II randomized trial [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(6): 940-947.
- [5] Miller K, Carles J, Gschwend J E, *et al*. The phase 3 COU-AA-302 study of abiraterone acetate plus prednisone in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Stratified analysis based on pain, prostate-specific antigen, and gleason score [J]. *Eur Urol*, 2018, 74(1): 17-23.
- [6] 朱耀. 中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识 [J]. *浙江医学*, 2016, 38(14): 1133-1136.
- [7] Manceau C, Mourey L, Pouessel D, *et al*. Abiraterone acetate in combination with prednisone in the treatment of prostate cancer: Safety and efficacy [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(8): 629-638.
- [8] 苏先旭, 黄梦君, 高茜, 等. 阿比特龙联合泼尼松治疗未经化疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者的有效性和安全性探讨 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(16): 1749-1752.
- [9] 叶小波, 熊天宇, 崔韵, 等. 醋酸阿比特龙联合强的松治疗去势抵抗型前列腺癌的疗效分析 [J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(6): 978-985.
- [10] 王金秀, 李小江, 陈军, 等. 贾英杰论前列腺癌的中医病机与治疗 [J]. *新中医*, 2014, 46(4): 20-23.
- [11] 李想. 贾英杰教授使用中药联合内分泌治疗前列腺癌报道 1 例 [J]. *光明中医*, 2014, 29(5): 1062-1064.
- [12] 牟睿宇, 李小江. 贾英杰运用“截断疗法”治疗前列腺癌 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(11): 2296-2298.
- [13] 王晓群, 李玉婷, 赵林林, 等. 贾英杰“黜浊培本”治疗恶性肿瘤学术探讨 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(7): 568-571.
- [14] 陈倩倩, 孔凡铭, 赵辰辰, 等. 贾英杰教授“黜浊培本”理论治疗恶性肿瘤探讨 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(3): 282-286.
- [15] 祁元刚, 孙利国. 黄芪抗肿瘤机制研究进展 [J]. *新中医*, 2018, 50(9): 34-36.
- [16] 高寒, 徐伟, 张宇航, 等. 基于网络药理学的刺五加总苷抗疲劳作用机制研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 413-421.
- [17] Saha A K, Schmidt B R, Wilhelmy J, *et al*. Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 71(1): 113-116.
- [18] 崔明花, 付二花, 林贞花, 等. 姜黄素抗肿瘤药理作用的研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(2): 186-188.

[责任编辑 潘明佳]