

·临床研究·

本文引用:徐文静,陈其华,宾东华.益肾通癥汤对前列腺癌去势治疗的减毒增效作用临床观察[J].湖南中医药大学学报,2020,40(5):617-620.

益肾通癥汤对前列腺癌去势治疗的减毒 增效作用临床观察

徐文静¹,陈其华^{2*},宾东华²

(1.湖南中医药大学第一中医临床学院,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

〔摘要〕目的 探研补肾填精之益肾通癥汤对前列腺癌去势治疗的减毒增效作用。方法 将38例病理诊断为前列腺癌且经药物去势治疗3个月的患者随机分为观察组与对照组,每组19例。对照组采用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂腹前壁皮下注射联合比卡鲁胺片口服治疗,观察组在此基础上增服益肾通癥汤。两组疗程均为4个月。观测治疗前后两组患者血清总前列腺特异性抗原(total prostate-specific antigen, tPSA)、国际前列腺症状评分(international packet switched service, IPSS)及中医证候评分变化。结果 两组治疗后的血清tPSA水平均较治疗前显著下降($P<0.05$),但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后的IPSS均较治疗前降低($P<0.05$),且组间差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的中医证候评分在治疗后明显下降($P<0.05$),且明显低于对照组($P<0.05$)。结论 以补肾填精为治法的益肾通癥汤不仅能维持去势治疗降低PSA的临床疗效,还能进一步降低患者IPSS,更能明显减轻去势治疗所带来的不良反应,提高患者的生活质量。

〔关键词〕 前列腺癌;去势治疗;益肾通癥汤;补肾填精;前列腺特异性抗原;临床观察

〔中图分类号〕R273 **〔文献标志码〕**B **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.05.022

Clinical Observation on Yishen Tonglong Decoction on Reducing Toxicity and Increasing Efficacy of Castration Therapy for Prostate Cancer

XU Wenjing¹, CHEN Qihua^{2*}, BIN Donghua²

(1. The First Clinical College of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the reducing toxicity and increasing efficacy of Yishen Tonglong Decoction on castration therapy of prostate cancer. Methods A total of 38 patients with pathological diagnosis of prostate cancer and 3 months after castration were randomly assigned to an observation group and a control group, with 19 cases in each group. The control group was treated with subcutaneous injection of goserelin acetate sustained-release depot in the anterior wall of the abdomen. On the basis of this, the observation group was given Yishen Tonglong Decoction. The course of both treatments was 4 months. The serum total prostate-specific antigen (tPSA), international packet switched service (IPSS) and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were observed before and after treatment. Results After treatment, serum tPSA levels were significantly decreased in the 2 groups than before treatment ($P<0.05$), but the difference between the groups was not statistically significant ($P>0.05$). The IPSS after treatment was decreased than that before treatment ($P<0.05$), and the difference between the groups was statistically significant ($P<0.05$). The TCM syndrome scores of the observation group decreased significantly after treatment ($P<0.05$), and it was significantly lower than the control group ($P<0.05$). Conclusion With the treatment method of reinforcing kidney to replenish essence, Yishen Tonglong

〔收稿日期〕2019-07-16

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81603634);湖南省男性疾病中医临床医学研究中心(2018SK4012);湖南省中医药科研计划项目(201732);湖南中医药大学研究生创新课题(2018CX16)。

〔作者简介〕徐文静,女,在读博士研究生,研究方向:中医药防治男科疾病的研究。

〔通讯作者〕*陈其华,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:hnzyyx152@163.com。

Decoction can not only maintain the clinical efficacy of castration therapy in reducing PSA, but also further reduce the patient's IPSS, and can significantly reduce the adverse reactions caused by castration therapy and improve patient's quality of life.

[**Keywords**] prostate cancer; castration therapy; Yishen Tonglong Decoction; reinforce kidney to replenish essence; total prostate-specific antigen; clinical observation

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性最常见的癌症,每年造成约30万人死亡,是继肺癌后导致男性癌症死亡的第二大原因。PCa的5年总存活率为99%,但远期存活率则显著下降至30%^[1-2]。目前,去势治疗是进展性前列腺癌和转移性前列腺癌的标准治疗方式^[3];但由于体内雄激素水平的不断降低,接受去势治疗的患者可能会出现一系列不良反应,如潮热、性欲减退、勃起障碍、疲倦乏力、水肿及紧张、焦虑、易怒等身心异常改变^[4]。寻找既行之有效又可尽可能减轻相应不良并发症的抗癌措施一直是我们努力的方向。在多年的临床观察中,我们发现PCa去势治疗配合以补肾填精之益肾通癥汤疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年4月至2018年6月就诊于湖南中医药大学第一附属医院男性病·外科杂病科及泌尿外科、经穿刺活检诊断为前列腺癌且经药物去势治疗3个月的患者38例,按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组19例。观察组年龄70~79(75.68±2.14)岁,对照组年龄71~79(76.53±1.87)岁;观察组与对照组国际前列腺症状评分(International packet switched service, IPSS)^[5]分别为(18.53±1.65)分、(18.89±1.82)分,中医证候评分分别为(24.26±1.37)分、(24.16±1.12)分。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准

(1)预期寿命<10年;(2)局限性前列腺癌或局部进展前列腺癌、无法行根治性前列腺切除术(如:临床分期T2c以上、Gleason评分>7、PSA>20);(3)转移前列腺癌。

1.3 排除标准

(1)诊断为雄激素非依赖型或去势抵抗型前列腺癌;(2)已采用根治性手术、放化疗等其他非去势治疗措施;(3)合并严重心脑血管、肝肾等多系统多器官损伤;(4)精神病患者;(5)对研究药物过敏者;(6)治疗依从性差者。

1.4 治疗方法

(1)对照组:给予药物去势及抗雄治疗。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(AstraZeneca UK Limited生产,国药准字:J20160052,规格:3.6 mg/支)腹前壁皮下注射,1支/次,每28天1次;比卡鲁胺片(CORDEN PHARMA GMBH生产,国药准字:J20150050,规格:50mg/片)口服,1片/次,每天1次。(2)观察组:在同对照组去势及抗雄治疗基础上加服益肾通癥汤。益肾通癥汤(组成:补骨脂15 g,枸杞子15 g,熟地黄12 g,山茱萸12 g,金樱子30 g,黄芪30 g,茯苓12 g,山药15 g等。中药超微饮片,由湖南中医药大学第一附属医院药房提供)超微饮片加入300 mL开水,搅拌均匀后浸泡10 min左右,分早晚温服。两组连续治疗4个月后评估各项指标^[3]。

1.5 观察指标

观测两组患者治疗前后的血清总前列腺特异性抗原(total prostate-specific antigen, tPSA)、IPSS及中医证候评分。中医证候自拟评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]及《前列腺癌经典内分泌治疗安全共识》^[4]制定,见表1。同时在研究期间监测血常规及肝肾功能。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,用 t 检验或Wilcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前两组患者的血清tPSA、IPSS以及中医证候评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的血清tPSA水平均较治疗前显著下降($P<0.05$),但组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。两组治疗后的IPSS均较治疗前降低($P<0.05$),且组间差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。治疗后观察组患者的中医证候评分明显下降($P<0.05$),但对照组患者的评分无显著变化($P>0.05$),两组差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。研究期间两组患者的血常规、肝肾功能监测结果未见明显异常。

表1 中医证候自拟评分标准

项目	0分	1分	2分	3分
潮热	无或消失	偶尔	经常	频繁
性欲减退	无或消失	有		
勃起障碍	无或消失	刺激后能顺利完成性交	能进入阴道但不能维持至性交结束	无法勃起
腰膝酸软	无或消失	轻微	较明显,不影响生活	明显,影响生活
疲倦乏力	无或消失	轻微	较明显,不影响生活	明显,影响生活
下肢浮肿	无或消失	轻微	较明显,能缓解	明显,不能缓解
口干咽燥	无或消失	轻微	较明显,饮水频繁	明显,口舌生疮
焦虑易怒	无或消失	轻微	较明显,能自制	明显,不能自制
舌淡或红	无或消失	轻微	较明显	明显
苔白或少苔	无或消失	有	较明显	明显
脉沉迟或细数	无或消失	有		

表2 两组患者治疗前后血清tPSA比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组	19	11.54±1.58	2.93±0.90	19.41	0.00
对照组	19	11.51±1.50	2.84±0.74	21.72	0.00
t值		0.07	0.35		
P值		0.94	0.73		

表3 两组患者治疗前后IPSS比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组	19	18.53±1.65	9.47±1.43	15.48	0.00
对照组	19	18.89±1.82	14.42±1.07	9.84	0.00
t值		-0.65	-12.08		
P值		0.52	0.00		

表4 两组患者治疗前后中医证候评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组	19	24.26±1.37	14.42±1.31	-3.89	0.00
对照组	19	24.16±1.12	23.89±1.33	-1.04	0.30
t值		0.26	-22.18		
P值		0.80	0.00		

3 讨论

雄激素具有维持认知、兴奋精神、刺激造血、促进骨骼肌肉生长发育、保持男性性欲等生理功能,是维持男性特征及功能的主要物质,因而又被称为“男性激素”^[4]。中医学认为,男子以肾为先天。《素问·六节藏象论》说:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”因此,肾以藏精为职。《素问·金匱真言论》云:“夫精者,身之本也。”故肾精主司人体的生长发育和生殖;同时,由于肾精化为肾气,且涵有阴阳两种成分,所以肾阳充盛,温煦脏腑形体官窍,使其活动得以促进,机体代谢旺盛,产热增加,精神振奋;肾阴充足,

濡润脏腑形体官窍,使其活动得以调控,机体代谢减缓,产热减少,精神宁静^[7]。综合雄激素与肾精的生理机能,本研究认为“雄激素是肾精的微观实质”。在长期的临床观察中我们发现,PCa患者经去势治疗后因雄激素水平的明显降低而引发的一系列身心不良反应与中医肾精虚衰所导致的临床表现高度契合。肾虚虚衰,温煦、推动不及,脏腑功能减退,肌体新陈代谢减慢、精神不振,则出现性欲减退、勃起障碍、肢体浮肿、疲倦乏力、悲观抑郁等症状;肾阴虚衰,抑制、宁静无力,脏腑机能虚性亢奋,新陈代谢相对加快、精神虚性躁动,则出现潮热、口干舌燥、腰膝酸软、焦虑易怒等症状。这从病理层面进一步佐证了“雄激素是肾精的微观实质”的假说。

基于肾精虚衰的病机,针对去势治疗的PCa患者本研究予以补肾填精为治则的方药,取得了良好疗效。本研究结果显示,益肾通癥汤不仅能维持去势治疗降低PSA的临床疗效,还能进一步降低患者IPSS,更能明显减轻去势治疗所带来的不良反应,提高患者的生活质量。该方是在补肾填精治法的限定范围内创立的验方,方中补骨脂、枸杞子乃壮阳滋阴之良药,益火壮水,阴阳并补,合而为君;熟地黄甘温质润,填精益髓、养血补虚,精血同源,血能生精、亦能化精,辅君之所治而为臣;山茱萸、金樱子味酸而涩,功专固敛,为治肾虚膀胱失约之对药;黄芪、茯苓补气健脾,取其资后天以养先天之意,四药相合,标本皆治;山药平补三阴,引诸药直达病所,谋使药之职。

从现代药理学分析益肾通癥汤的中药组成,也为该方的优良疗效提供了科学依据。君药补骨脂的抗肿瘤活性研究已在多种癌症中展开,内含的补骨

脂素通过使前列腺癌 LNCaP-AD 细胞的增殖细胞核抗原表达下降、影响雄激素受体 AR 表达从而发挥抗 PCa 的药理作用;香豆素类补骨脂素和异补骨脂素对大鼠脑线粒体单胺氧化酶活性有抑制作用,萘酚类补骨脂酚可定向调节牛肾上腺髓质细胞儿茶酚胺的分泌,并显著缩短行为绝望小鼠的固定时间,均提示补骨脂具有抗抑郁作用;黄酮类补骨脂二氢黄酮、异补骨脂二氢黄酮与补骨脂酚都能促进成骨细胞的增殖或分化,且能提高骨质疏松症的骨密度^[8]。枸杞子的主要活性成分是枸杞多糖,它具有增强体质、缓解疲劳、抗癌抑瘤、促进造血等广泛的药理作用^[9-10]。熟地黄中的地黄寡糖可以通过刺激造血微环境中的某些细胞分泌造血生长因子,从而增强造血祖细胞的增殖,实现“补血”功效;熟地黄也能抗骨质疏松、提高机体免疫,还对肾脏有一定保护作用^[11]。山茱萸、金樱子、黄芪和茯苓中的多种化学成分均具有调节免疫、抗肿瘤的生物学活性;此外,金樱子水提液有 α -肾上腺素受体拮抗作用,对膀胱充盈不敏感、膀胱括约肌梗阻等导致的多类型尿失禁有所补益;羧甲基茯苓多糖可能通过降低血清尿酸氮血乳酸含量以及提高肝脏超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性而具有很好的抗疲劳作用^[12-16]。山药不仅具有良好的免疫调节、抗肿瘤、抗突变作用,还能调节酸碱平衡而利于呼吸系统、改善消化功能、促进肾脏再生修复,这与其“平补肺脾肾三阴”的中医功效相一致^[17-18]。以上是从临床治疗层面再一次证明了“雄激素是肾精的微观实质”假说的可行性。

以本次临床研究为基础,后续的重点是在继续扩大临床观察样本量的同时,从细胞、分子、动物多维度开展基础实验,不断验证“雄激素是肾精的微观实质”假说的科学性并探索益肾通癆汤可能的作用机制,以期尽最大可能地挖掘中医药在重大疾病治疗中的协同作用。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2018[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018,68(1):7-30.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2019,69(1):7-34.
- [3] 中华医学会泌尿外科学分会,中国前列腺癌联盟,中国前列腺癌药物去势治疗专家共识[J].中华泌尿外科杂志,2016,37(7):481-484.
- [4] 中国促进会泌尿健康促进分会,中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会. 前列腺癌经典内分泌治疗安全共识[J].现代泌尿外科杂志,2018,23(4):13-23.
- [5] BARRY M J, FOWLER F J, O'LEARY M P, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association[J]. The Journal of urology, 1992,148(5):1549-1557.
- [6] 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,2002:198-199.
- [7] 孙广仁.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2009:124.
- [8] 鲁亚奇,张 晓,王晶晶,等.补骨脂化学成分及药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):180-189.
- [9] 孟 姣,吕振宇,孙传鑫,等.枸杞多糖药理作用研究进展[J].时珍国医国药,2018,29(10):2489-2493.
- [10] 张宏霞,武宏伟,刘新民.抗疲劳药食两用中药现状分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(10):1166-1172.
- [11] 陈思琦,李佳欣,吴鑫宇,等.熟地黄的药理学研究进展[J].化学工程师,2019,33(11):46-50.
- [12] 陆 茵,孙志广.金樱子水提物对泌尿系统的影响[J].中草药,1995,26(10):529-531.
- [13] 蒋 微,蒋式骊,刘 平.黄芪甲苷的药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2019,37(9):2121-2124.
- [14] 杨 雪,季 红,刘颖男.山茱萸多糖提取纯化方法及药理作用研究进展[J].中国老年学杂志,2015,35(7):1984-1986.
- [15] 莫丽萍,刘灵杰,梁 迪,等.金樱子多糖的药理作用及保健产品的研究进展[J].食品研究与开发,2017,38(8):207-211.
- [16] 吴科锐,韩 凌.羧甲基茯苓多糖药理作用研究进展[J].中药材,2017,40(3):744-747.
- [17] 孙晓生,谢 波.山药药理作用的研究进展[J].中药新药与临床药理,2011,22(3):353-355.
- [18] 曾 涌,罗建军,何文生,等.薯蓣属植物化学成分及药理活性的研究进展[J].中国药房,2016,27(31):4454-4459.

(本文编辑 马 薇)