

前列腺癌的中医论治策略与实践

广东省中医院泌尿外科 陈志强

-
- * 一、概述与现状
 - * 二、基础研究与思考
 - * 三、分期论治策略
 - * 四、晚期前列腺癌的中医论治实践
 - * 五、问题与展望

一、概述与现状

* (一) 论治进展

- * 前列腺癌是最常见的老年男性恶性肿瘤之一
- * 发病率不断上升⁽¹⁾
- * 临床早期症状少
- * 约50~80%前列腺癌患者确诊时已属晚期，容易发生骨转移⁽²⁾
 - * 1. 叶定伟, 李长岭. 前列腺癌发病趋势的回顾和展望[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(3):177-179.
 - * 2. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (4):cD006250

* **临床表现：**

- * **1. 尿道梗阻和刺激症状** 早期前列腺癌可无明显症状，晚期前列腺癌，因肿瘤侵犯或阻塞尿道、膀胱颈时，可出现尿路梗阻或刺激症状。
- * **2. 转移症状** ①局部浸润转移；②骨转移；③脏器转移；④其他转移症状。
- * **3. 全身症状** 晚期前列腺癌常伴明显的全身症状，如消瘦、乏力、低热、进行性贫血、恶病质或肾功能衰竭。

* 治疗:

* 1.早期前列腺癌 ($T_{1-2}N_0M_0$) --进展期 T_3 ?

* 根治性前列腺切除术 (简称根治术) 是治愈局限性前列腺癌($T_{1-2}N_0M_0$)最有效的方法之一。

* 根治性外放射治疗具有疗效好、适应证广、并发症少等优点, 也适用于局限性前列腺癌患者, 是最重要的治疗手段之一。

* 。

* 2. 晚期前列腺癌

* 主要治疗方法---内分泌治疗

* 可以延缓肿瘤进展，但几乎都发展为雄激素非依赖性前列腺癌

* 中位转化时间为14~30个月

* 内分泌治疗通常的副作用（包括潮热、并发脊髓压迫、乳房疼痛、肥胖及发生心血管疾病、骨质疏松、性欲缺失、勃起功能障碍等）

* 治疗难点

* 去势抵抗性前列腺癌

- * 雄激素非依赖性前列腺癌

- * 激素难治性前列腺癌

- * 化疗、靶向治疗等

* 一旦发展为激素难治性前列腺癌

* 中位生存期 12~20个月

(二) 面临的挑战

- * 前列腺癌是老年男性疾病
- * 1999年起中国进入老年社会，研究显示国内的前列腺癌发病率已逐渐上升为泌尿系肿瘤的第一位
- * 前列腺癌被列为国家“十二五”攻关重大疾病

* 1.早期前列腺癌 ($T_{1-2}N_0M_0$) --进展期 T_3

* ---围手术期、围放疗期

* 2. 晚期前列腺癌

* ---内分泌治疗期

* ---去势抵抗性前列腺癌、激素难治性前列腺癌

* 如何发挥中医药论治优势？

二、基础研究与思考

* 治疗原则：

* 治病求本，扶正祛邪，调整阴阳，因人因时因地制宜。

* 前列腺癌的病因病机特点：

* ①发生于老年男性，年老体虚

* ②多数发现时已属晚期转移，正气大虚导致病邪“长驱直进”。

* “正气存内，邪不可干；邪之所凑，其气必虚”

- * ③内分泌治疗晚期前列腺癌，在去除体内雄激素、抑制肿瘤的同时，亦往往大伤正气。
- * “雄激素剥夺治疗（ADT）绝非是无害的治疗方法，除了前面讨论过的影响生活质量方面的副反应（骨质疏松症、潮热、性功能障碍、认知功能减退、体质改变、男性乳房发育和贫血等）外，所有人都注意到ADT会加快患者老化速度，而老化速度加快的自然延伸就是患者自然死亡”。
- * 《坎贝尔-沃尔什泌尿外科学》（第九版·第3卷·前列腺癌激素治疗）

* “尽管ADT可降低疾病进展和疾病相关死亡的风险，但是总体死亡率会升高，这些数据表明ADT会伴随老化加速，低危前列腺癌患者会因ADT而提前死亡”。

* 《坎贝尔-沃尔什泌尿外科学》（第九版·第3卷·前列腺癌激素治疗）

* 内分泌治疗期

- * 气阴两虚多见

- * (潮热、并发脊髓压迫、乳房疼痛、肥胖及发生心血管疾病、骨质疏松、性欲缺失，勃起功能障碍等)

* 雄激素非依赖性前列腺癌

- * 脾肾两虚多见

* 激素难治性前列腺癌

- * 肾阳亏虚，阴精耗竭

*

* ④证候调查研究：2003年，对1600人次大样本证候调查聚类分析，晚期前列腺癌的病因病机特点为本虚标实、以虚为主。

*

古代无前列腺癌之称，据临床症状参考“癃闭”“精癃”“血尿”“癥瘕”诊治。

*

- ▶ 王树声,古炽明,. 中医药治疗前列腺癌的探索与优势[J]. 中国中西医结合外科杂志,2010,(3).
- ▶ 吕立国,古炽明,王昭辉,等,. 对晚期前列腺癌中医病因病机的探讨[J]. 新中医,2007,(2).

- * 中医认为其病因为年老体虚，痰湿瘀毒互结于下焦。病机是本虚标实，虚实夹杂。整体辨证以虚为主，局部辨证（精室，即前列腺）以实为主。
- * 早期以邪实为主，主要以湿、痰、瘀、毒为多见，晚期本虚标实，虚实夹杂，以虚为主，虚证以气阴两虚或脾肾两虚为多见。
- * 前列腺癌病位在下焦，与肺、脾、肾密切相关。

三、分期论治策略

- * 早期前列腺癌
- * ---采取根治性手术或放疗，围手术期或围放疗期中医药快速康复治疗。

*

* 晚期前列腺癌

- * ---主要采取内分泌治疗与中医药减毒增效的综合治疗，提高生活质量，延缓转化为非激素依赖性前列腺癌的时间，部分病人达到临床治愈。
- * ---激素抵抗型（激素难治性）前列腺癌主要采取中医扶正抑瘤治疗，改善临床症状，提高生活质量，延长生存期。

四、晚期前列腺癌的中医论治实践

* (一) 中西医结合治疗209例晚期前列腺癌的临床观察

* 一般资料

* 2005年1月至2011年3月住院患者，总住院316人次，实际住院215人。实际随访209人，有6人失访。

* 纳入随访的209例患者中，以患者的第一次住院诊断为起点统计分析有关资料。

- * ①**年龄**：42~95岁，平均73.45岁。
- * ②**主症**：因排尿困难就诊者81例，尿潴留者39例，血尿者42例，骨痛者28例，无任何临床症状行体检发现PSA升高就诊者19例。
- * ③**体征**：初诊时行DRE示前列腺质硬者170例，可扪及明显结节者110例，无明显阳性体征者39例。

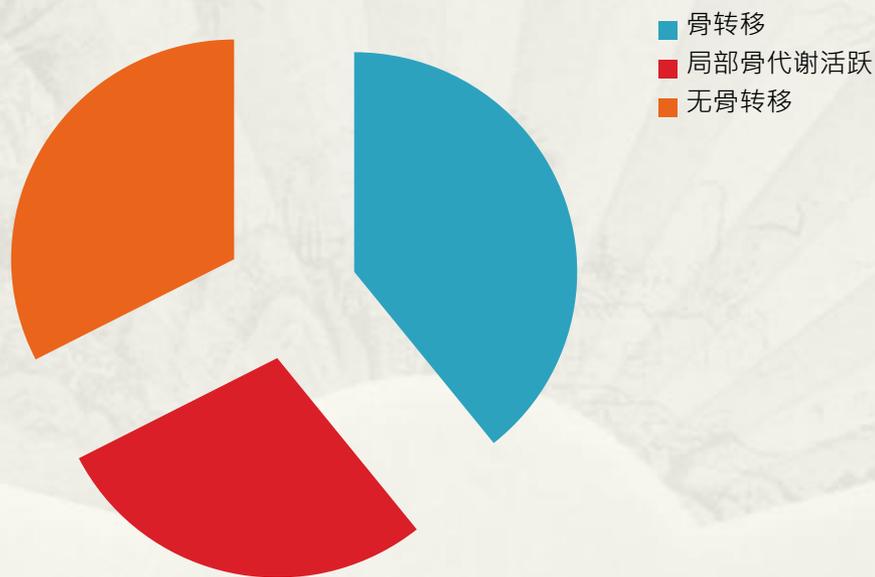
* ④**合并病**：其中合并高血压42例，合并糖尿病20例，合并冠心病23例，合并肺部疾病者13例，无合并症者仅11例，其它的合并症多为泌尿系结石或感染等。

* ⑤**实验室检查**

* 初诊时前列腺特异性抗原（PSA）1.0ng/mL~6650ng/mL，平均值为(403.85±1034.09)ng/mL，中位值为52.88ng/mL。PSA值 <10ng/mL者38例，10~20ng/mL者31例，介于20~100ng/mL者66例，>100ng/mL者74例（其中 >1000ng/mL者共21例）。

* 血红蛋白：41~159g/L，平均值为（121.69±21.19）g/L.

- * ⑥**骨转移**：ECT等提示伴有单发骨转移65例，多发骨转移17例，共82例，占39.23%；另有59例局部有骨代谢活跃。盆腔CT/MR提示前列腺包膜侵犯或精囊侵犯共91例，有淋巴结转移73例。



* ⑦病理

- * 所有病例均经活组织病理检查诊断为前列腺腺癌。
- * 其中前列腺穿刺活检诊断者147例，行前列腺电切术后病理确诊者62例。
- * 按照Gleason评分4~10分区间分析，以6~9分最为多见。其中6分者有20例，7分者有48例，8分者有42例，9分者有33例。
- * 有53例患者因为在外院活检作病理检查，仅报道为前列腺癌，未行Gleason分级而无法分类统计。

* 论治策略：

- * (1) 针对晚期前列腺癌（激素敏感期）采取内分泌治疗结合中医药的扶正抑瘤法的**减毒增效**治疗策略。
- * (2) 针对激素非依赖性前列腺癌及激素难治性前列腺癌患者，采用以中医药**扶正治疗为主**的治疗策略，目的为改善生活质量和延长患者生存期。

* **具体方药：**

- * 内分泌治疗期以**气阴两虚**多见，治疗以益气养阴为主，基本处方以生脉散加黄芪、浮小麦、白术、酌加半支莲、泽兰等解毒理湿之品，或加用参麦针静滴。
- * 雄激素非依赖性前列腺癌，以**脾肾两虚、阴阳两亏**多见，治疗以补肾益精、健脾益气为主，基本处方以左归丸合补中益气汤加减，或加用参芪扶正液静滴。

- * 激素难治性前列腺癌，则以肾阳大亏，阴精耗竭为主要病机，治疗以温壮元阳、大补元气为法，基本处方以参附汤和参茸大补丸加减治疗，或加用参附针静滴。
- * 治疗过程时时注意顾护胃气，鼓励饮食调理；同时对骨痛等并发症及时对症处理。

* 随访方法

* 每6月随访1次，采用电话随访与门诊随访相结合的方法。死亡患者的随访截止其死亡日期为止。

* 随访内容：包括治疗规律、临床症状、检查结果（PSA、影像学、ECT、肝肾功能、血常规、胸片等）、副作用、并发症、向激素非依赖性前列腺癌转化的时间及生存期等。

*

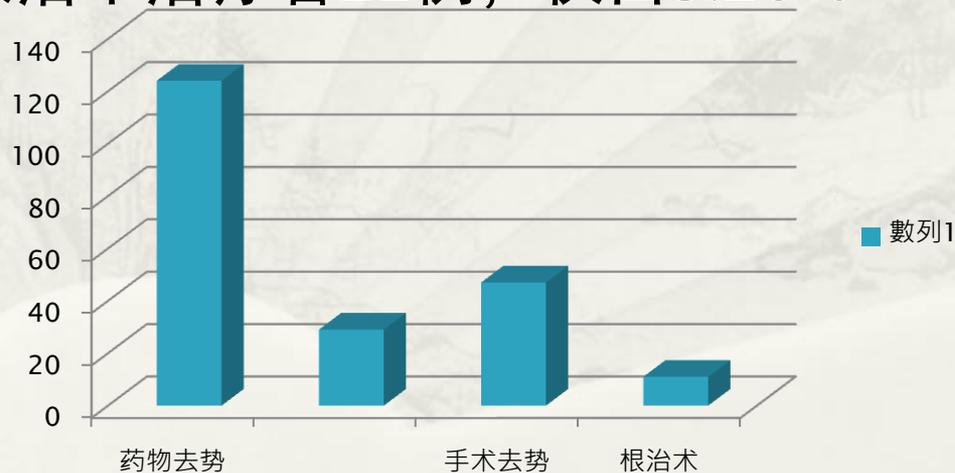
治疗情况

* ①行药物去势治疗的患者共153例，占73.21%，其中同时行扶正抑瘤法治疗者110例

* ②行手术去势治疗的患者共74例，其中同时行扶正抑瘤法治疗者40例

* ③行前列腺癌根治术治疗者11例，仅占5.26%

*



结果

* 向激素非依赖性前列腺癌转化的中位时间

- * 内分泌治疗过程中向激素非依赖性前列腺癌转化的患者共36例，平均转化时间为(31.86±27.46) 月
- * 治疗组有26例，平均转化时间为(39.62±31.84) 月
- * 对照组有10例，平均转化时间为(21.00±14.87) 月
- * 2组的平均转化时间比较，差异有显著性意义 (P < 0.05)

* 生存期

- * 随访的209例患者中，共死亡69例；其中明确因前列腺癌死亡的AIPC/HRPC患者有42例，平均生存时间(43.67±30.94)月。
- * 治疗组有15例，平均生存时间为(47.19±44.37)月
- * 对照组有27例，平均生存时间为(41.59±19.95)月
- * 2组平均生存时间比较，差异无显著性意义 ($P > 0.05$)

* 目前仍生存的的患者有140例，平均生存时间
(34.15±18.02) 月。

* 治疗组有81例，平均时间为(37.10±17.97) 月

* 对照组有27例，平均时间为(31.2±18.53) 月

* 2组平均时间比较，差异无显著性意义 (P >
0.05)

* **治疗组患者生活质量改善明显，患者PSA水平等客观检查指标同步好转，3例患者达到临床痊愈。**

*

(二) 基础研究

* 1.扶正抑瘤方含药血清对PC-3细胞作用的实验研究

- * 扶正抑瘤方含药血清处理后, PC-3 细胞可发现不同程度的细胞皱缩, 染色质凝集, 或细胞核固缩碎裂
- * MTT 实验表明含药血清能明显抑制PC-3 细胞增殖, 且剂量越高细胞增殖抑制率越高, 20%高剂量含药血清组抑制率约50%
- * 流式细胞仪检测发现, 含药血清组处理后48h, 各组在非凋亡细胞二倍体峰(G1) 之前均出现大小不等的凋亡细胞峰, 凋亡率均显著高于空白血清组, 而且G0/G1期细胞比例增加, S期及G2/M期细胞比例下降
- * 古炽明,陈艳芬,陈志强,等. 扶正抑瘤方含药血清对PC-3细胞作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2010,(9).

* 2.前列腺癌与免疫水平的相关研究

* (1)前列腺癌T淋巴细胞亚群及NK细胞

* 流式细胞仪检测患者外周血T淋巴细胞亚群（CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺）及NK细胞（CD₍₁₆₊₅₆₎⁺）水平

* 与对照组比较，前列腺癌CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平显著下降（ $P<0.01$ ），CD₍₁₆₊₅₆₎⁺水平明显下降（ $P<0.05$ ）。并发多个骨转移灶患者CD3⁺水平较无骨转移灶患者组显著下降（ $P<0.01$ ），CD₍₁₆₊₅₆₎⁺水平亦明显下降（ $P<0.05$ ），而CD4⁺、CD8⁺无明显变化

* 前列腺癌患者存在细胞免疫功能紊乱和抑制。

* 古炽明,潘明沃,陈志强,等,. 前列腺癌患者T淋巴细胞亚群及NK细胞的变化[J]. 南方医科大学学报,2009,(10).

* (2)前列腺癌浸润性树突状细胞CD1a、CD83

* 免疫组化Envision两步法染色技术标记前列腺癌组织树突状细胞(DC)的CD1a及CD83分子

* 前列腺癌组织DC CD1a多分布在癌周,染色浅,数量比前列腺增生组织CD1a的数量少,差异有统计学意义($P < 0.05$);前列腺癌组织DC CD83亦分布于癌周,染色较浅,数量比前列腺增生组织CD83的数量略多,差异无统计学意义($P > 0.05$);28例前列腺癌患者的CD1a、CD83、年龄、PSA的相关性不显著,相关无统计学意义($P > 0.05$)

* **前列腺癌患者原发灶树突状细胞的数量较前列腺增生组织减少、活化受抑制**

* 潘明沃,陈志强,古焱明,等. 前列腺癌浸润性树突状细胞CD1a、CD83的表达及与临床指标的相关性分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2009,(4).

* (3)激素非依赖性前列腺癌T淋巴细胞亚群及NK细胞

* 流式细胞术检测患者外周血T淋巴细胞亚群及NK细胞与对照组比较，激素非依赖性前列腺癌患者CD3+T、CD4+T及CD8+T水平均明显下降（ $P < 0.05$ ），CD(16+56)+N水平亦下降明显（ $P < 0.05$ ），而CD4+/CD8+T比值上升，但差异无统计学意义；多脏器转移患者CD3+T、CD4+T、CD8+T及CD(16+56)+N水平下降更明显，与其他组分别比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

* 激素非依赖性前列腺癌患者T淋巴细胞亚群水平及NK细胞活性明显下降

- ▶ 古炽明,陈志强,向松涛,等,. 激素非依赖性前列腺癌T淋巴细胞亚群及NK细胞水平分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2010,(5).

- * 初步研究表明中医治疗晚期前列腺癌具有良好的应用前景，但有待开展大样本的多中心随机临床研究和实验研究，进一步客观评价中医药治疗晚期前列腺癌的安全性和有效性。

* 已立项资助科研课题：

- * 1) 补肾益气法对前列腺癌细胞增殖及凋亡的影响 (2006-2008)，广州中医药大学创新基金，编号：06C040
- * 2) 扶正抑瘤法对激素非依赖性前列腺癌细胞免疫水平的影响 (2008-2010)，广东省中医药管理局，编号：2008329
- * 3) 温阳益气法对PC-3细胞增殖抑制及凋亡诱导的实验研究 (2010-2012)，广州中医药大学创新基金，编号：10CX037
- * 4) 补肾益气法对内分泌治疗期前列腺癌患者T淋巴细胞亚群的影响 (2010-2013)

▶ **已发表的相关论文：**

- ▶ [1]古炽明,陈艳芬,陈志强,等. 扶正抑瘤方含药血清对PC-3细胞作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2010,(9).
- ▶ [2]古炽明,潘明沃,陈志强等,. 扶正抑瘤法治疗激素非依赖性前列腺癌临床疗效观察[J]. 时珍国医国药,2010,(12).
- ▶ [3]潘明沃,陈志强,古炽明,等. 扶正抑瘤法对前列腺癌患者原发灶树突状细胞CD1a、CD83表达的影响[J]. 新中医,2010,(2).
- ▶ [4]王树声,古炽明,. 中医药治疗前列腺癌的探索与优势[J]. 中国中西医结合外科杂志,2010,(3).
- ▶ [5]古炽明,陈志强,向松涛,等. 激素非依赖性前列腺癌T淋巴细胞亚群及NK细胞水平分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2010,(5).
- ▶ [6]潘明沃,陈志强,古炽明,等. 前列腺癌浸润性树突状细胞CD1a、CD83的表达及与临床指标的相关性分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2009,(4).
- ▶ [7]古炽明,潘明沃,陈志强,等,. 前列腺癌患者T淋巴细胞亚群及NK细胞的变化[J]. 南方医科大学学报,2009,(10).
- ▶ [8]吕立国,古炽明,王昭辉,等,. 陈志强教授对晚期前列腺癌中医病因病机的探讨[J]. 新中医,2007,(2).
- ▶ [9]古炽明,吕立国,王昭辉,陈志强,. 中西医结合治疗前列腺癌的临床观察[J]. 广东药学院学报,2007,(1).
- ▶ [10]吕立国,陈志强,王树声等,. 中西医结合扶正抑瘤法治疗前列腺癌142例临床观察[J]. 新中医,2008,(1).
- ▶ [11]吕立国,代睿欣,王昭辉,朱晓光,潘明沃,. 陈志强教授扶正抑瘤法治疗晚期前列腺癌临床经验介绍[J]. 新中医,2007,(5).

五、问题与展望

- * 1.只是初步研究结论。并非随机对照研究，缺乏大样本长期追踪研究。
- * 2.中医药疗效的关键切入点并不清晰。是仅仅减少西药的毒副作用，还是真正联合增效？抗癌疗效主要是整体调节效果还是局部发挥作用？
- * 3. 机理研究缺乏。仅仅在很小领域开展了部分研究。
- * 4.缺乏对有关药物的深入分类对照研究。中药扶正有气血阴阳之别，是联合起效，还是某些药物作用为主？

***谢谢!**





广东省中医院泌尿外科



(110多张病床)

