

· 临床 ·

基于倾向性评分法探讨金水相生方对晚期前列腺癌 临床结局的影响

朱旭东¹, 杨明^{1*}, 叶和松¹, 何麒¹, 邵轶群²

(1. 南京中医药大学第二附属医院, 南京 210017;

2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

[摘要] 目的:探讨金水相生方对晚期前列腺癌患者5年生存率临床结局的影响及相关影响因素分析。方法:采集2014年5月1日至2016年5月1日上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院和江苏省第二中医院泌尿外科门诊和病房收治的符合晚期前列腺癌并使用金水相生方辅助治疗的患者(观察组,155例),并根据患者年龄及Gleason评分同期采用倾向性评分法按1:1的比例匹配未使用金水相生方的患者(对照组,155例)。观察各组患者1、3、5年雄激素抵抗率、生存率和中位生存期及中位无进展生存期,并通过卡方检验、t检验、Kaplan-Meier和Cox生存分析,分析筛选晚期前列腺癌预后因素。结果:观察组1、3、5年雄激素抵抗率分别为9.0%(14/155)、72.3%(112/155)、92.9%(144/155),对照组1、3、5年雄激素抵抗率分别为20.6%(32/155)、87.7%(136/155)、97.4%(151/155),观察组1年($\chi^2=8.271, P<0.01$)、3年($\chi^2=11.613, P<0.01$)雄激素抵抗率显著低于对照组;观察组中位生存期和中位无进展生存期分别为(26.35±9.01)个月和(11.02±4.40)个月,对照组中位生存期和中位无进展生存期分别为(22.31±9.21)个月和(9.87±5.12)个月,与对照组比较,观察组中位生存期和中位无进展生存期显著延长,差异均具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$);观察组1、3、5年累计生存率分别为96.1%(149/155)、80.6%(125/155)、39.4%(61/155);对照组1、3、5年累计生存率分别为94.2%(146/155)、60.0%(93/155)、22.6%(35/155),观察组3年($\chi^2=15.828, P<0.01$)、5年($\chi^2=10.201, P<0.01$)累计生存率显著高于对照组。单因素分析结果显示,Gleason评分、初始前列腺特异性抗原(PSA)、肿瘤发生部位、肿瘤分期、去势方案、放疗、化疗、全雄阻断治疗、金水相生方为预后相关因素($P<0.05, P<0.01$);多因素分析结果显示,初始PSA、肿瘤部位、肿瘤分期为影响晚期前列腺癌患者生存时间的独立危险因素,而金水相生方、去势方案、化疗、放疗与全雄阻断是影响晚期前列腺癌预后的独立保护因素。结论:金水相生方对晚期前列腺癌患者的生存有保护作用,可降低晚期前列腺癌雄激素抵抗率和死亡风险,使患者生存获益,值得进一步推广。

[关键词] 金水相生方;倾向性匹配方法;雄激素抵抗;前列腺癌;生存分析

[中图分类号] R22;R242;R287;R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0084-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221796

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220513.1534.012.html>

[网络出版日期] 2022-05-16 9:22

Effect of Jinshui Xiangsheng Prescription on Clinical Outcome of Advanced Prostate Cancer Based on Propensity Score Matching

ZHU Xudong¹, YANG Ming^{1*}, YE Hesong¹, HE Qi¹, SHAO Yiqun²

(1. The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China;

2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Jinshui Xiangsheng prescription on the five-year clinical

[收稿日期] 2022-02-09

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(82104720);江苏省中医药管理局项目(MS2021031);江苏省第二中医院院内课题(SEZ202006)

[第一作者] 朱旭东,硕士,从事中西医结合泌尿外科研究,E-mail:foreverzxdben@126.com

[通信作者] *杨明,博士,主治医师,从事中西医结合泌尿外科疾病的临床研究,E-mail:ymlm1008@163.com

survival outcome of patients with advanced prostate cancer. **Method:** From May 1, 2014 to May 1, 2016, patients with advanced prostate cancer from Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine and the Urology Department of the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine were collected and treated with Jinshui Xiangsheng prescription (155 cases in the observation group). According to age and Gleason score, the patients without Jinshui Xiangsheng prescription were matched in a ratio of 1:1 (155 cases in the control group). The androgen resistance rate, survival rate, median survival time, and median progress free survival time in 1, 3, 5 years were observed. The prognostic factors of advanced prostate cancer were analyzed and screened out by Chi-square test, *t* test, Kaplan-Meier and Cox survival analysis. **Result:** The androgen resistance rates in the observation group in 1, 3, 5 years were 9.0% (14/155), 72.3% (112/155), and 92.9% (144/155), respectively, and those in the control group were 20.6% (32/155), 87.7% (136/155), and 97.4% (151/155). The 1-year ($\chi^2=8.271, P<0.01$) and 3-year ($\chi^2=11.613, P<0.01$) androgen resistance rates in the observation group were significantly lower than those in the control group. The median survival time and median progress free survival time in the observation group were (26.35±9.01) months and (11.02±4.40) months, respectively, and in the control group were (22.31±9.21) months and (9.87±5.12) months, respectively. The median survival time and median progress free survival time in the observation group were significantly longer than those in the control group ($P<0.05, P<0.01$). The cumulative survival rates in 1, 3, 5 years in the observation group were 96.1% (149/155), 80.6% (125/155), and 39.4% (61/155), respectively, and those in the control group were 94.2% (146/155), 60.0% (93/155), and 22.6% (35/155), respectively. The 3-year ($\chi^2=15.828, P<0.01$) and 5-year ($\chi^2=10.201, P<0.01$) cumulative survival rates in the observation group were significantly higher than those in the control group. The monofactor analysis showed that the prognostic factors involved in Gleason score, initial prostate specific antigen (PSA), tumor location, tumor stage, castration regimen, radiotherapy, chemotherapy, complete androgen blockade (CAB), and Jinshui Xiangsheng prescription ($P<0.05, P<0.01$). The multivariate analysis showed that initial PSA, tumor location, and tumor stage were the risk factors affecting the survival time of patients with advanced prostate cancer, whereas Jinshui Xiangsheng prescription, castration regimen, chemotherapy, radiotherapy, and CAB were the independent protective factors affecting the prognosis of advanced prostate cancer. **Conclusion:** Jinshui Xiangsheng prescription has a protective effect on the survival of patients with advanced prostate cancer, which reduces the androgen resistance rate and death risk of advanced prostate cancer, thus benefiting the survival of patients. Therefore, it deserves further promotion.

[Keywords] Jinshui Xiangsheng prescription; propensity score matching; androgen resistance; prostate cancer; survival analysis

晚期前列腺癌治疗手段较多,因内分泌治疗临床疗效好,不良反应少,最为被广大患者和医师接受,但其治疗的缺点在于存在一定疗效时间窗,超过这个时间窗,疾病就会出现进展、甚至发生转移^[1-2]。因此延长内分泌治疗有效时间窗,提高临床疗效是当前治疗的热点和难度。中医药作为一项辅助治疗方式被证明可以改善患者的症状并延长生存时间。全国名老中医彭培初教授,根据“虚则补其母”的治疗原则,提出了“金水相生法”治疗晚期前列腺癌的灼见。至今课题组累计运用“金水相生法”治疗晚期前列腺癌患者并获效达千例以上,临床疗效可靠。本研究通过倾向性评分法,观察金

水相生方对晚期前列腺癌的临床结局的影响,进一步明确其对晚期前列腺癌预后的干预作用

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年5月1日至2016年5月1日上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院和江苏省第二中医院泌尿外科门诊和病房收治的符合晚期前列腺癌入组标准并使用金水相生方辅助治疗超过3个月以上的患者155例(观察组),同期根据患者年龄及Gleason评分用倾向性评分法按照1:1的比例匹配未使用金水相生方的患者155例(对照组)。本研究通过江苏省第二中医院伦理委员会批准(伦理编号2021SEZ-030-01)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 晚期前列腺癌的诊断参照那彦群等主编的《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册》^[3]中的标准:晚期前列腺癌一般指的是Ⅲ~Ⅳ期前列腺癌,根据前列腺癌TNM2002年美国癌症联合委员会(AJCC)分期标准,Ⅲ期指肿瘤突破前列腺包膜;Ⅳ期前列腺癌指T4N0M0;或者任何T, N1M0;或者任何T,任何N, M1。T4指肿瘤固定或侵犯精囊外的临近组织结构,例如膀胱颈、尿道括约肌、直肠或盆底;N0指无区域淋巴结转移,N1指区域淋巴结转移(1个或多个);M0指无远处转移,M1指伴远处转移。中医气阴两虚证的诊断参照周宜强主编的《实用中医肿瘤学》^[4]。气阴两虚证主证为畏寒肢冷,腰膝酸软,倦怠乏力,自汗盗汗,五心烦热;次证为头晕眼花,大便干结,颜面浮肿;舌脉为舌体胖大,色暗,苔灰黑,脉弱细。具备主证2项及次证2项者,结合舌脉,即辨证成立。

1.2.2 纳入标准 ①符合以上疾病及中医证候诊断标准[中医证候的辨证依据根据已有病例报告表(CRF)表采集患者信息],经病理学检查确诊,且临床分期为T3-T4、Nx-N1、Mx-M1;②年龄40~80岁;③男性;④随访时间至少5年。

1.2.3 排除标准 ①合并有心、肺、脑等严重原发性疾病者;②合并其他恶性肿瘤者;③近3个月长期中药治疗史;④依从性差者。

1.3 治疗方法 对照组(155例),患者接受单纯接受西医内分泌治疗,既往有接受西医常规治疗(包括化疗、放疗、靶向治疗),如出现内分泌治疗不良反应给与积极对症支持治疗。

观察组(155例),在对照组治疗的基础上加用金水相生方治疗。金水相生方组方组成为南沙参15g,北沙参15g,天冬15g,麦冬15g,黄芩9g,桂枝9g,垂盆草15g,玄参15g,浙贝母9g,牡蛎15g,半枝莲15g,蜀羊泉15g,白花蛇舌草15g。中药制剂由江苏省第二中医院和上海中医药大学附属岳

阳中西医结合医院中药房煎煮,每日1剂,每剂400mL,每次200mL,分别于早、晚饭后30min内服用。符合连续服用金水相生方辅助治疗满3个月及以上即纳入观察组。

1.4 观察指标及随访 符合纳入标准的患者后期通过门诊、电话联系方式随访,从治疗结束后3个月随访或复查1次,随访或复查的内容主要包括血前列腺特异性抗原(PSA)、睾酮水平、骨扫描、胸全腹部计算机断层扫描(CT)和盆腔磁共振成像(MRI)怀疑转移或复发时行全身正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查。随访的终点当出现患者死亡或病例失访和随访时间达5年,失访18例,失访率为5.8%,失访原因为患者及家人更换电话及家庭住址。总生存期为从患者开始入组接受治疗至终点事件发生的时间。无进展生存期为从患者开始入组接受治疗至肿瘤进展或死亡的时间。试验终止为从患者开始入组接受治疗至出现雄激素抵抗。

1.5 统计学方法 将所有患者临床资料录入Excel(Office 2016),建立数据库,使用SPSS 24.0软件进行统计分析,雄激素抵抗率比较用卡方检验;寿命表法计算2组患者1、3、5年总生存率,*t*检验比较2组患者中位生存期中位无进展生存期,采用Kaplan-Meier法绘制患者生存曲线,Log-rank检验法比较生存率。Cox回归单因素、多因素分析(采用向前逐步回归法),得到气阴两虚型晚期前列腺癌患者预后的危险因素及保护因素。所有检验均为双侧,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线数据比较 2组患者基线值比较差异均无统计学意义,资料具有可比性。见表1。

2.2 两组患者雄激素抵抗率比较 经随访后,观察组1、3、5年雄激素抵抗率分别为9.0%(14/155)、72.3%(112/155)、92.9%(144/155),对照组1、3、5年雄激素抵抗率分别为20.6%(32/155)、87.7%(136/155)、97.4%(151/155)。观察组1年雄激素抵抗率

表1 两组患者基线数据比较($n=155$)

Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n=155$)

组别	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	Gleason评分($\bar{x}\pm s$)/分	病程($\bar{x}\pm s$)/月	初始PSA($\bar{x}\pm s$)/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	体质量指数(BMI, $\bar{x}\pm s$)/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	前列腺体积($\bar{x}\pm s$)/mL
观察组	68.58±5.47	8.43±0.99	3.02±0.53	38.79±20.45	22.20±4.16	58.70±24.95
对照组	67.79±5.44	8.25±1.05	3.08±0.43	36.47±24.57	21.76±3.65	59.07±26.92

组别	肿瘤部位/单叶/多叶	肿瘤分期/Ⅲ期/Ⅳ期	去势方案/手术/药物	化疗/是/否	免疫治疗/是/否	肿瘤局部放疗/是/否
观察组	38/117	93/62	27/128	14/141	7/148	26/129
对照组	46/109	97/58	23/132	18/137	11/144	22/133

($\chi^2=8.271, P<0.01$)、3年雄激素抵抗率($\chi^2=11.613, P<0.01$)显著低于对照组5年雄激素抵抗率两组比较差异无统计学意义。见表2。

表2 两组患者雄激素抵抗比较 ($n=155$)

Table 2 Comparison of androgen resistance rate between two groups ($n=155$) 例(%)

组别	1年	3年	5年
对照组	32(20.6)	136(87.7)	151(97.4)
观察组	14(9.0) ²⁾	112(72.3) ²⁾	144(92.9)

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ (表3和表4同)。

2.3 两组患者累计生存率比较 经随访后,观察组1、3、5年累计生存率分别为96.1%(149/155)、80.6%(125/155)、39.4%(61/155);对照组1、3、5年累计生存率分别为94.2%(146/155)、60.0%(93/155)、22.6%(35/155)。1年累计生存率两组比较差异无统计学意义;3年($\chi^2=15.828, P<0.01$)、5年($\chi^2=10.201, P<0.01$)累计生存率观察组显著高于对照组,差异均具有统计学意义。见表3。

表3 两组患者累计生存率比较 ($n=155$)

Table 3 Comparison of cumulative survival rate between two groups ($n=155$) %

组别	1年	3年	5年
对照组	146(94.2)	93(60.0)	35(22.6)
观察组	149(96.1)	125(80.6) ²⁾	61(39.4) ²⁾

2.4 两组患者中位生存期和无进展生存期比较 研究结果显示,与对照组比较,观察组患者的中位生存期和中位无进展生存期均明显延长,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者中位生存期和中位无进展生存期比较 ($\bar{x}\pm s, n=155$)

Table 4 Comparison of median survival and median progression-free survival between two groups ($\bar{x}\pm s, n=155$)

组别	中位生存期/月	中位无进展生存期/月
对照组	22.31±9.21	9.87±5.12
观察组	26.35±9.01 ²⁾	11.02±4.40 ¹⁾

2.5 影响前列腺癌患者生存期的单因素分析结果 将晚期前列腺癌预后可能相关因素纳入单因素分析,与患者生存期进行Log-rank检验。结果显示Gleason评分、初始PSA、肿瘤发生部位、肿瘤分期、去势方案、放疗、化疗、全雄阻断治疗、金水相生方与总生存期相关($P<0.05, P<0.01$);年龄、BMI、前列

腺体积、免疫治疗与总生存期无相关。见表5。

表5 影响前列腺癌患者生存期的单因素分析结果

Table 5 Single factor analysis of survival in patients with prostate cancer

临床特征	例数/例	Log-rank 检测	
		χ^2	P
年龄/ <65 岁/ ≥ 65 岁	82/228	0.156	0.693
Gleason 评分/ <8 分/ ≥ 8 分	56/254	22.336	<0.001
初始PSA/ $<20 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ / $\geq 20 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	56/254	22.236	<0.001
BMI/ $<18.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ / $18.5\sim 23.9 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ / $>23.9 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$	57/140/113	0.095	0.964
前列腺体积/ $<40 \text{ mL}$ / $\geq 40 \text{ mL}$	47/263	0.015	0.902
肿瘤部位/单叶/多叶	74/236	12.405	<0.001
肿瘤分期/III期/IV期	186/124	72.678	<0.001
去势方案/手术/药物	37/273	16.394	<0.001
中成药治疗/是/否	47/263	0.969	0.325
化疗/是/否	31/279	9.363	0.002
免疫治疗/是/否	15/295	0.866	0.352
放疗/是/否	30/280	26.246	<0.001
全雄激素阻断/是/否	67/243	6.565	0.010
金水相生方/是/否	155/155	12.524	<0.001

2.6 影响前列腺癌患者总生存期的多因素Cox分析结果 将单因素分析具有统计学意义的影响晚期前列腺癌患者预后的9个因素行Cox回归多因素分析。研究结果显示,血清PSA水平、肿瘤部位、肿瘤分期是影响晚期前列腺癌患者生存时间的独立危险因素($P<0.05, P<0.01$),而金水相生方、去势方案、化疗、放疗与全雄阻断是影响晚期前列腺癌预后的独立保护因素,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。表明金水相生方治疗可降低相对危险度、延长生存时间。接受金水相生方治疗的晚期前列腺癌患者死亡风险可降至未接受金水相生方治疗者的0.44倍。见表6。

3 讨论

前列腺癌的发病率、致死率占发达国家男性恶性肿瘤第2位^[5]。在发展中国家,如中国,本病已占男性恶性肿瘤第6位^[6]。相关统计表明,以上海、北京、广州三大一线城市为例,本病的发病率超过膀胱癌的发病率,居男性泌尿、生殖系统肿瘤第1位^[7-8]。目前晚期前列腺癌的治疗方式有如下几种,放疗、化疗、内分泌治疗或几种治疗手段组合使用。其中内分泌治疗方案临床运用最广,也最有

表6 影响前列腺癌患者总生存期的多因素Cox分析结果

Table 6 Multivariate Cox analysis results affecting overall survival of prostate cancer patients

变量	回归系数(B)	标准误差	Wald值	P	比值比(OR)	95%置信区间(CI)	
						下限	上限
金水相生方	-0.821	0.15	29.937	<0.001	0.44	0.328	0.591
初始PSA	1.044	0.254	16.911	<0.001	2.841	1.727	4.673
肿瘤部位	0.412	0.187	4.829	0.028	1.509	1.045	2.178
肿瘤分期	1.098	0.171	41.249	<0.001	2.999	2.145	4.193
去势方案	-0.714	0.291	6.006	0.014	2.042	1.154	3.616
化疗	-0.647	0.307	4.458	0.035	0.523	0.287	0.955
放疗	-0.733	0.218	11.331	0.001	2.081	1.358	3.188
全雄激素阻断	-0.329	0.167	3.884	0.049	0.720	0.519	0.998

效。然而内分泌治疗方案主要有两点不足之处：①药物的不良反应，如研究发现大约80%的患者经内分泌治疗后都会出现自汗、盗汗、五心烦热等^[9]，另外在经过6个月的内分泌治疗后患者更容易发生腰膝酸软，且骨折的发生概率高于未行内分泌治疗者的6倍^[10]；还有研究发现前列腺癌患者在行内分泌治疗后6个月时间内多数都会发生性功能异常及乳房女性化^[11]。②内分泌治疗的时限性，无论患者使用何种药物(去势、抗雄、去势联合抗雄)或何种治疗方案均存在有限的有效时间窗，故当前的研究重点在于如何延长晚期患者的内分泌治疗窗，从而提高总的生存时间^[12]。近年来，中药复方全方位、多靶点治疗优势得到了国内、国际医学界越来越多的认可^[13]。中医药在治疗晚期前列腺癌中所发挥的增效减毒功效吸引了发达国家医学界的关注^[14]。

中医学无确切的前列腺癌病名，多数医家参考“癃闭”“血尿”“精室岩”进行辨证论治。前列腺位居下焦，下焦为肾与膀胱之所，现代医学认为前列腺分泌的前列腺液是男子精液的重要组成，故前列腺亦为藏精之所。肾藏精，为生殖发育之源，故前列腺与肾密切相关。同时前列腺癌好发于老年男性，《黄帝内经》云：“丈夫……七八天癸竭，精少，肾脏衰，形体皆极。”肾精不足、肾气亏虚是老年男性的生理特征，肾元亏虚常累及机体阴阳失调、脏腑功能障碍，所以肾虚是前列腺癌主要的病机。近代医家在前人的理论上对前列腺癌的病因病机进行了总结和完美，丰富了前列腺癌的中医理论体系。贾英杰认为前列腺癌病位在肾，肾气亏虚为“本”，湿毒为“标”^[15]。谭新华教授认为前列腺癌本虚标实，正虚以阴阳失调、脾肾两虚为主，邪实以湿毒、邪郁下焦为多见，疾病到达晚期的不同临床阶

段，其具体病因病机亦有不同，但肾虚是始终贯穿晚期前列腺癌的主线^[16]。但由于前列腺癌与雄激素有着必然的联系，有学者研究证实，补肾类中药含雄激素样作用会打破患者体内的激素平衡，加速前列腺癌患者的疾病进展，运用补肾类中药治疗晚期前列腺癌需慎重^[17-18]。

首批全国名老中医彭培初教授早在20世纪90年代初期便建立了“上海市中医前列腺专病医疗协作中心”，从事前列腺的诊疗和研究工作30年余，经多年临床实践和观察后，提出本虚标实是前列腺癌的病机特点，肾虚是本病发生的基本病机，“癌毒”是本病发病的关键环节^[17]。并依据前列腺癌患者去势治疗后的中医证候，多见烦躁不安、胃纳不佳、自汗盗汗、气短乏力、夜寐欠佳、形体消瘦、精神萎靡、腰膝酸软、舌淡黯苔少或剥、脉细沉无力，证属肾气阴亏虚，故治则治法为补肾气、滋肾阴、清虚热、解脏毒。根据中医经典中五行相生理论原则，因肺为水之上源，肾为水脏，故肾水不足可累及肺金。治疗时则肺肾同治，故有“肺肾同源”之说。故在治疗上根据“金水相生、虚则补其母”的治疗原则，制定了“清补兼施”的根本治则。自拟“金水相生方”基本组方为南沙参、北沙参、天冬、麦冬、桂枝、黄芩、垂盆草、玄参、浙贝母、牡蛎、半枝莲、蜀羊泉、白花蛇舌草。方中南沙参、北沙参甘寒，补肺气、生津液；天冬、麦冬甘寒，养阴清热、润肺生津；桂枝辛温，具有温经通脉、调和营卫之功。上述诸药合用，一补一润一和，益气养阴，生津止渴，调和营卫，使气复津生、营卫调和；又前列腺癌患者均有前列腺增生病史，加以消瘰丸组方玄参、浙贝母、生牡蛎，以清化痰浊、软坚散结，缓解患者排尿困难的症候；再针对癌毒，酌加半枝莲、蜀羊泉、白花蛇舌

草以清热解毒散结。金水相生方取得了显著的临床疗效,前期研究表明,金水相生方具有在临床应用中增加了内分泌治疗方案的临床疗效,可以改善前列腺癌患者的生活质量,降低患者血清PSA水平,延缓晚期前列腺癌进展^[19]。

晚期前列腺癌的内分泌治疗时间窗为18~24个月,超过临床有效的时间窗后疾病将进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)阶段,一旦疾病进展到该阶段,后期疾病进展会较快,药物控制效果不佳,唯有以放疗、化疗替代,但二者不仅疗效差且不良反应多,严重影响患者的生活质量^[20-22]。故降低雄激素去势抵抗发生率、延缓雄激素抵抗发生时间,即可延长CRPC出现时间,改善预后,是当前研究的热点。谭信韬等^[23]亦证实降低去势抵抗率的发生,可显著延缓前列腺癌生化复发的发生,降低疾病进展,提供患者的生存率。本课题前期因随访时间短,仅1年;样本量少,仅68例,虽然观察到治疗组雄激素抵抗发生率低于对照组,但两者差异无统计学意义,本次研究采用倾向性评分法回顾性分析增加样本量较前期研究样本量大且随访周期长,结果发现,观察组患者1、3年雄激素抵抗率显著低于对照组,差异具有统计学意义,同时结果亦发现观察组患者中位生存期、无进展中位生存期较对照组显著延长,3、5年总生存率较对照组,显著提高。本研究进一步观察金水相生方与患者预后的具体关系,进行Kaplan-Meier和Cox分析研究时,结果显示,血清PSA、肿瘤部位、肿瘤分期是影响晚期前列腺癌患者生存时间的危险因素,而金水相生方、去势方案、化疗、放疗与全雄阻断是影响晚期前列腺癌预后的独立因素,在Cox回归模型中金水相生方的回归系数为-0.821,且差异具有统计学意义,金水相生方辨证治疗OR 0.44(95% CI 0.328~0.591),说明经金水相生方治疗的晚期前列腺癌患者的病死风险为未使用患者的0.44倍,结果提示金水相生方为主的中医药辨证治疗是改善晚期前列腺癌总生存率的独立保护性因子,显著延长晚期前列腺癌患者的总生存期和无进展生存期。上述结果证实,金水相生方可以一定程度上增加前列腺癌对内分泌治疗的敏感性,延长去势抵抗时间窗,改善晚期前列腺癌患者的预后。再次证实了金水相生方的临床应用价值。

综上所述,此次研究对接受金水相生方治疗的晚期前列腺癌患者的临床资料进行了生存分析,得出金水相生方是晚期前列腺癌总生存期预后的独

立危险因素,而且金水相生方治疗是预后的独立保护因素。晚期前列腺癌内分泌治疗患者配合金水相生方长期使用,可以延缓雄激素抵抗的发生,延长无进展时间,提高患者生存率、延长生存期。今后,本课题组将开展更大样本、多中心的前瞻性随机对照研究,进一步观察金水相生方联合内分泌治疗晚期前列腺癌的临床疗效,并且同时进行细胞、动物研究,保证在临床治疗有效的前提下,着重阐明疗效机制。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] FLETCHER C E, SULPICE E, COMBE S, et al. Androgen receptor-modulatory microRNAs provide insight into therapy resistance and therapeutic targets in advanced prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38 (28):5700-5724.
- [2] STUOPELYTE K, BAKAVICIUS A, SABALIAUSKAITE R, et al. Predicting abiraterone acetate treatment resistance from blood-circulating androgen receptor variants in castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol Suppl*, 2019, doi: 10.1016/S1569-9056(19)32143-8.
- [3] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册:2014版[M]. 北京:科学出版社, 2014:94.
- [4] 周宜强. 实用中医肿瘤学[M]. 北京:中医古籍出版社,2006,422-424.
- [5] RAWLA P. Epidemiology of prostate cancer[J]. *World J Oncol*, 2019, 10(2):63-89.
- [6] HA CHUNG B, HORIE S, CHIONG E. The incidence, mortality, and risk factors of prostate cancer in Asian men[J]. *Prostate Int*, 2019, 7(1):1-8.
- [7] 王烨菁,傅忠星,王珏,等. 2004~2011年上海市卢湾区社区人群前列腺癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(6):438-441.
- [8] VAN HEMELRIJCK M, FELLER A, GARMO H, et al. 946: Incidence of second malignancies for prostate cancer in the canton of Zurich, 1980-2010 [J]. *Eur J Cancer*, 2014, doi:10.1016/S0959-8049(14)50838-6.
- [9] MOTOSKO C C, ZAKHEM G A, POMERANZ M K, et al. Acne: A side-effect of masculinizing hormonal therapy in transgender patients [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(1):26-30.
- [10] CHOO S B, SAIFULBAHRI A, ZULLKIFLI S N, et al. Adjuvant endocrine therapy side-effects among postmenopausal breast cancer patients in Malaysia [J].

- Climacteric, 2019, 22(2): 175-181.
- [11] BOURMAUD A, ROUSSET V, REGNIER-DENOIS V, et al. Improving adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer through a therapeutic educational approach: A feasibility study [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2016, 43(3): E94-E103.
- [12] BUTLER M G, MATTHEWS N A, PATEL N, et al. Impact of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome with growth hormone therapy on intelligence and body mass index [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(9): 1826-1835.
- [13] 傅伟, 王树声, 李其信, 等. 扶正抑瘤方对前列腺癌内分泌治疗影响的Meta分析[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(4): 390-395.
- [14] 陈浩然, 刘浩. 从调理中医心-肝-肾轴论治前列腺癌去势综合征[J]. *世界中医药*, 2021, 16(21): 3250-3255.
- [15] 邓仁芬, 姚杨, 李小江, 等. 贾英杰“守方微调”治疗前列腺癌经验[J]. *中医杂志*, 2019, 60(20): 1724-1727.
- [16] 李波男, 何清湖, 周兴, 等. 谭新华治疗前列腺癌临床经验[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7): 3074-3076.
- [17] 杨明, 邵轶群, 朱文静, 等. 彭培初分段论治晚期前列腺癌经验撷英[J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(7): 1-4.
- [18] 余本坚, 朱文静, 王名杨, 等. 温肾法防治前列腺癌骨转移的研究进展[J]. *世界中医药*, 2021, 16(5): 840-843.
- [19] 杨明, 叶和松, 王飞, 等. 金水相生法联合雄激素阻断治疗晚期前列腺癌 34 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2018, 50(5): 36-38.
- [20] MAHON K L, QU W, LIN H M, et al. Serum free methylated glutathione S-transferase 1 DNA levels, survival, and response to docetaxel in metastatic, castration-resistant prostate cancer: Post hoc analyses of data from a phase 3 trial[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(3): 306-312.
- [21] SHIOTA M, NAKAMURA M, YOKOMIZO A, et al. Efficacy and safety of 4-weekly cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(3): 561-566.
- [22] NAGPAL K, FOOTE D, TAN F, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for gleason grading of prostate cancer from biopsy specimens[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1372-1380.
- [23] 谭信韬, 刘秋礼, 彭松, 等. 二甲双胍延缓前列腺癌进展的回顾性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(13): 1253-1257.

[责任编辑 王鑫]