

中医药治疗前列腺癌的研究进展

牛天力 张青川

【摘要】 中医药有着独特的抗肿瘤优势,可作为临床上治疗晚期前列腺癌的主要手段之一。近年来,相关基础和临床研究认为,正虚邪入、痰湿瘀阻下焦为前列腺癌中医病因病机,特定中药单体和复方可抑制前列腺癌细胞增殖并诱发凋亡,此外,结合西医分期的中西医结合治疗前列腺癌能获得良好的临床效果。但是,中医治疗前列腺癌尚缺乏统一证治标准,需要深入研究从而完善前列腺癌中医辨证论治体系,拓展中医药治疗前列腺癌的临床应用范围。

【关键词】 前列腺癌; 中医药; 治疗; 综述

【中图分类号】 R737.25 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.02.041

Research progress of Chinese traditional medicine on the treatment of prostate cancer NIU Tian-li, ZHANG Qing-chuan. Graduate school of Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
Corresponding author: ZHANG Qing-chuan, E-mail: qc Zhang888@yeah.net

【Abstract】 Chinese traditional medicine has its own advantage on anti-tumor treatments and it can be one of the main therapeutic approaches in treating advanced prostate cancer (PCa). Recent correlative basic studies and clinical trials have demonstrated that superficies pathogens involving interior and phlegm and dampness obstruction in lower Jiao are the Chinese traditional medicine etiology of PCa, while special herbal monomers and Chinese herbal prescriptions can prevent proliferation of cancer cells and induce apoptosis. Furthermore, integrated traditional Chinese medicine and Western medicine combining with clinical stage classification based therapy is quite effective to treat PCa. However, treatment of PCa by traditional Chinese medicine is in lack of unified standards of diagnosis and treatment. Further studies will be applied to improve traditional Chinese medicine system and broaden clinical application in the treatment in PCa.

【Key words】 Prostate cancer; Traditional Chinese Medicine; Treatment; Review

前列腺癌(prostatic cancer, PCa)是一种严重威胁男性健康的恶性肿瘤,占全球肿瘤发病率第2位、死亡率第6位^[1]。上海市疾病预防控制中心的资料显示,前列腺癌的发病率自2002年起已跃居男性泌尿生殖系恶性肿瘤的首位^[2]。近年的流行病学数据还显示,中国前列腺癌发病率已从1993年的1.71/100000男性人口增加到2005年的7.9/100000男性人口,年增幅13%,严重威胁着男性的健康^[3]。中国PCa特点与西方国家显著不同的是确诊患者中晚期患者的比例更高、基数更大,发现时肿瘤多数

已经局部或远处转移^[4],肿瘤进入晚期,抗雄激素治疗(去除雄激素或者雄激素受体的拮抗剂)是主要治疗方法之一,经抗雄治疗后大部分患者可获得病情好转,然而,在经过中位时间为18~24个月,几乎所有患者都会转变为去势抵抗性PCa(Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC)^[5],其治疗是目前全球公认的难点。中医药对抗肿瘤有着悠久的历史,以其辨证论治及整体调节的独特优势,对抗前列腺癌疗效确切,已经得到许多中西医学界学者的认同。本文梳理近几年文献,对前列腺癌的中医病因病机、辨证论治、实验及临床研究进行综述。

1 前列腺癌发病机制研究

前列腺癌病因尚未完全查明,目前研究认为其可能与遗传、环境、性激素等有关。不仅如此,前列腺癌的发病与社会经济情况密切相关,发达地区高发病的趋势明显。目前,elaC同系物2(elaC homo-

作者单位:201203 上海中医药大学研究生院[牛天力(硕士研究生)];上海市普陀区中心医院泌尿外科[张青川、牛天力(硕士研究生)]

作者简介:牛天力(1988-),2013级在读硕士研究生。研究方向:前列腺癌基础与临床研究。E-mail: hnntianli@163.com

通讯作者:张青川(1973-),博士,主任医师,副教授。研究方向:泌尿系肿瘤。E-mail: qc Zhang888@yeah.net

logue 2, ELAC2) 基因、核糖核酸酶 L、巨噬细胞清道夫受体 1 基因和细胞周期调定点激酶基因被公认为四种前列腺癌遗传易感基因^[6]。近年来,细胞调节信号通路、雄激素受体是 PCa 发病机制研究的主要方面。曹亿等^[7]整理发现磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)以及细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)信号传导通路在前列腺癌细胞的存活、增殖以及分化方面起重要作用。朱圣生等^[8]认为前列腺癌的发生从基因层面来讲与雄激素受体(Androgen receptor, AR)基因扩增、突变及 AR 配体非依赖性激活有关。另外体细胞的遗传改变、抑癌基因的丢失也参与了前列腺癌的发生与进展。雄激素依赖型前列腺癌向雄激素非依赖型前列腺癌转变说明了肿瘤的进展与恶化。研究发现激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路可直接或间接影响 AR 的活性^[9],这提示 MAPK 信号通路的激活,可能是雄激素依赖型转变为雄激素非依赖型前列腺癌的原因之一。这些基础研究并没有完全阐明前列腺癌发病机制,更没有解释清楚晚期前列腺癌进展的原因,因此,关于前列腺癌发生发展的机制,还需进一步深入研究。同时,这也是从中医的角度认识并治疗前列腺癌的原因之一。

2 中医对前列腺癌病因病机的研究

中医并无前列腺癌病名,根据其临床症状一般将其归为“淋证”、“癃闭”、“癥瘕”等疾病范畴。《黄帝内经》“肾藏精,主生殖,开窍于前后二阴”、《灵枢·经脉篇》足厥阴肝经“起于大指丛毛之际,……循股阴,八毛中,环阴器,抵小腹,挟胃,属肝,……”,表明前列腺由肾所主,为肝经所巡行,与脾胃关系密切。前列腺癌病因病机目前中医界尚无统一的标准。贾立群教授认为,本病的病机责之于肾,旁及肝脾。把前列腺癌病机归为肾气亏虚,痰湿蕴结下焦^[10]。丁永锋等^[11]对 77 例前列腺癌患者进行中医证型研究,发现气滞、血瘀、湿热、痰瘀是前列腺癌常见致病因素,气滞血瘀、湿热蕴结、痰瘀闭阻应是前列腺癌的常见证型。彭培初从内因与外因两方总结前列腺癌致病因素:外因为六淫之邪,内因为正气之不足和七情乖戾,外因与内因共同作用导致机体阴阳失调,脏腑、经络、气血运行障碍,气滞血瘀,痰凝毒聚,相互交结而发病^[12]。陈志强教授认为前列腺癌的发病过程就是人体正气虚

弱,邪毒乘虚袭入的过程。对 160 例晚期前列腺癌患者证候调查结果显示:气血阴阳亏虚,痰、淤、湿、毒夹杂为晚期前列腺癌最常见的证候类型。结合临床经验,得出晚期前列腺癌病因病机总特点为本虚标实,以虚为主,本虚为脾肾两虚,标实以湿、痰、淤、毒等兼夹为多见^[13-14]。崔芳因^[10]根据患者去势治疗后不同的症状以及正气亏虚、痰湿夹杂的病机特点,将去势术后前列腺癌证候类型分为脾肾两虚、痰湿下注和肾气亏虚、痰湿内蕴两种。

《景岳全书》:“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病。”前列腺癌的发生、发展有着正气不足的内因,也有痰、湿、瘀、毒等致病因素的影响,内外因共同作用导致机体功能失调、痰浊结聚、邪毒壅积。正气亏虚、瘀血痰湿聚积下焦作为前列腺癌主要病因病机,已被诸多医家认可^[15-16]。

3 中医对前列腺癌辨证、机制、治疗的研究

3.1 辨证论治

目前中医辨证论治多按西医分期特点来对不同阶段的前列腺癌患者进行辨证论治,中西结合疗效显著。唐汉钧^[17]把前列腺癌的证型分为肝气郁结、痰瘀互结、湿热内蕴、阴虚火旺四种,同时分别采用逍遥散合金铃子散、大黄蛰虫丸合消瘰丸、八正散合黄连解毒汤、大补阴丸进行加减治疗。此四型是前列腺癌的基本证型,方证准确、临床疗效确切、能起到防治并发症、提高生活质量的作用,临床应用广泛。李远鹏^[18]把前列腺癌的基本证型归纳为:湿热型、瘀毒型、痰瘀互结型、肾阴虚型、肾阳虚型五种。结合临床对湿热型、瘀毒型和痰瘀互结型分别采用八正散、五味消毒饮合血府逐瘀汤、血府逐瘀汤合温胆汤加减治疗。对于前列腺癌术后易出现的肾阴虚型、肾阳虚型则分别用知柏地黄丸加味、右归饮加味进行治疗并取得良好的临床效果。中医辨证论治由于缺乏统一标准,目前多按西医分期特点来对不同阶段的前列腺癌进行辨证论治,中西结合疗效显著。

3.2 中医药治疗前列腺癌实验研究

中医药在临床上治疗前列腺癌已经取得了良好的疗效,因此探究其作用机制成为现今研究热点。赵文杰等^[19]通过研究中药红参提取物 20(S)-人参皂苷 Rg3 [20(S)-ginsenoside Rg3, SPG-Rg3] 对前列腺癌细胞株 PC-3m 细胞的诱导凋亡作用,发现 SPG-Rg3 能显著诱导前列腺癌 PC-3m 细胞发生凋

亡,半胱氨酸蛋白酶 8 的活化可能是其诱导凋亡机制。来源自山楂等多种植物中有抗肿瘤作用的原花青素也同样被证实可以在体外抑制前列腺癌 LNCaP、PC-3 细胞增殖,并促进其凋亡^[20-21]。刘立民等^[22]研究发现姜黄素可通过上调半胱氨酸蛋白酶 3 蛋白表达来抑制前列腺癌 PC-3 细胞体外生长、增加凋亡率。杨磊等^[23]也发现姜黄素可抑制前列腺癌 LNCap 细胞血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)与 AR 受体的表达,体外可抑制 LNCap 细胞增殖,诱导凋亡,并呈现时间和剂量依赖性。向春燕等^[24]研究枸杞多糖对前列腺癌 DU-145 细胞体外生长增殖和凋亡的影响,结果显示枸杞多糖对人前列腺癌 DU-145 细胞增殖有显著抑制作用,并且其机制可能与诱导凋亡相关基因表达有关。郭琼等^[25]研究发现雷公藤内酯醇可增强前列腺癌 DU145/细胞对阿霉素的敏感性,其逆转耐药机制与下调多药耐药基因 1 表达有关。Yu CH 等^[26]研究发现从中药蟾酥提取出的单体蟾毒灵可抑制前列腺癌三种细胞株 LNCaP、PC-3 和 DU145 细胞的增殖并可促进其凋亡。

侯国良等^[27]通过临床常用抗肿瘤中药复方(复方 A:白花蛇舌草、半枝莲、土茯苓和莪术;复方 B:白花蛇舌草、半枝莲、土茯苓、莪术、三棱和皂角刺)对人前列腺癌细胞株 PC-3 在体外与体内生长的影响,发现中药复方 A 和 B 在体外可显著抑制 PC-3 细胞增殖,诱导凋亡作用明显,同时在体内复方 A、B 均能抑制肿瘤生长,复方 B 的抑瘤作用强于复方 A。复方中药紫龙金片由白英、龙葵、黄芪、当归等中药组成,李学松等^[28]已证实其对 3 种前列腺癌细胞系 LNCaP、DU-145 和 PC-3 均具有增殖抑制、诱导凋亡作用。张晏等^[29]研究复方苦参注射液(由苦参、冬虫夏草等多味中草药提取而成)对前列腺癌 PC-3 作用发现:复方苦参注射液可下调细胞周期蛋白 E 的表达从而抑制 PC-3 细胞增殖,至凋亡作用呈时间和剂量的依赖性。以上研究结果证实了中医药治疗前列腺癌的效果并提供了实验依据。

3.3 中医药治疗前列腺癌临床研究

前列腺癌早期临床症状较少,有研究发现 80% 患者就诊时已处于晚期。现代医学疗法对此期患者作用有限且副作用大,因此探寻中医疗法成为临床研究热点。陈志强教授采用扶正抑瘤法治疗晚期前列腺癌取得了很好的临床疗效。扶正为先、抑瘤为辅为其治则,基本方为:黄芪、太子参、龟板、全

蝎、半枝莲、泽兰、白术、茯苓、陈皮。临证加减为用,起到了改善生存质量,延长生存期的临床目的^[30]。陈智锋等^[31]将 62 例晚期前列腺癌患者随机分为内分泌治疗组和内分泌治疗加养阴益肾汤剂组。以 PSA 水平评价治疗效果。结果显示:内分泌治疗加养阴益肾汤剂疗法,可明显改善晚期前列腺癌的 PSA 水平,减轻不良反应,提高生活质量。庞然等^[32]探讨刘猷枋教授自拟方前列消癥汤对晚期激素难治性前列腺癌的疗效,把 63 例确诊为激素难治性前列腺癌的患者随机分为单纯西医疗法组、西医疗法加前列消癥汤组,观察疗效。结果显示前列消癥汤加西医疗法组治疗效果明显好于单纯西医组,这提示了在西医疗法基础上加用中医中药治疗晚期前列腺癌可取得显著疗效。赵文硕等^[33]研究具有滋阴养血、清热疏肝作用的六味地黄汤合丹栀逍遥散的合方加味滋水清肝饮对前列腺癌去势治疗后雄激素缺乏综合征的疗效。针对去势术后患者常出现烦躁、自汗、焦虑、失眠等雄激素缺乏综合征,对 36 例患者临床疗效观察结果显示:加味滋水清肝饮可使患者血清睾酮水平恢复到手术前相当水平,明显改善患者雄激素缺乏综合征症状。而许树才等^[34]也报道了柴胡桂枝汤加加减调节气血阴阳,和解少阳枢机同样可缓解去势术后雄激素缺乏综合征症状。彭煜教授^[35]采用自拟泉安方治疗前列腺晚期高发的骨转移,软坚消积、活血祛瘀、辅以散寒通滞,明显改善了骨转移引起的痛证。魏睦新教授认为早期前列腺癌病机多为肝肾阴虚,主张采用滋阴降火法来治疗早期前列腺癌,以知柏地黄丸为主方。魏教授对知柏地黄汤加味治疗早期前列腺癌患者 38 例的疗效进行了观察,结果显示:31 例有效,有效患者中 9 例患者 PSA 恢复正常,11 例降低,7 例无效,有效率为 81.58%。这说明采用滋阴降火法治疗早期前列腺癌患者是有效的。由此可见养阴补肾是早期前列腺癌的基本原则^[36-37]。

4 结语与展望

前列腺癌发病率逐年上升,现有治疗方案疗效不佳。综合各项实验、临床研究证实了中医药治疗前列腺癌有着独特的优势,能够缓解临床症状、防治肿瘤进展、提高患者生活质量。而这种独特优势也得到了广大泌尿外科界学者的认可。通过对临床研究资料的整理不难发现中医汤剂和西医疗法联用能取得减轻西医疗法毒副作用、提高疗效的作

用。这种中西医结合模式具有良好的临床应用前景。但是,中医药治疗前列腺癌还处于初级阶段,理论基础尚不完整,辨证论治体系尚未统一,而这也一定程度上阻碍了中医疗法治疗前列腺癌在临床上的推广。因此,需要完善前列腺癌中医辨证论治的理论基础,规范其辨证论治体系,深入研究中医药抗前列腺癌机制,使中医药为前列腺癌的治疗做出更大贡献,造福广大前列腺癌患者。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 上海市疾病预防控制中心. 2006 年上海市恶性肿瘤发病率 [J]. 上海预防医学杂志, 2010, 22(1): 52-53.
- [3] 雷涛, 毛伟敏, 杨红健, 等. 中国城乡 11 市县常见恶性肿瘤发病趋势分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(11): 1165-1170.
- [4] 刘明, 王建设, 万钢, 等. 1995-2008 年北京医院前列腺癌诊断状况变迁 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2011, 32(8): 535-538.
- [5] Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current Standards and future prospects [J]. J Urol, 1998, 160(4): 1220-1229.
- [6] 朱秀, 邓松华. 前列腺癌发病与基因关联的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(11): 1648-1651.
- [7] 曹亿, 郭正辉. 前列腺癌发病机制中信号传导通路的研究进展 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2011, 26(8): 632-636.
- [8] 朱圣生, 刘向云, 孙祖越. 前列腺癌的分类及发生机制研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12): 6333-6337.
- [9] 孙健伟, 王剑松. 前列腺癌 DD3 基因与 Ras-MAPK 信号通路的相关性 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2013, 5(3): 177-178.
- [10] 崔芳因. 前列腺癌的中医病因病机与治疗-贾立群经验总结 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11): 2142-2144.
- [11] 丁永锋, 张亚大, 朱子军, 等. 77 例前列腺癌中医证型特点与临床相关因素分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12(6): 528-530.
- [12] 彭煜. 彭培初治疗前列腺癌经验 [J]. 中医文献杂志, 2010, (3): 42-43.
- [13] 吕立国, 古焱明, 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, 39(2): 81-82.
- [14] 王树声, 古焱明. 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, 16(3): 263-265.
- [15] 贾玉森, 陈小均, 张志杰. 中医药治疗前列腺癌的临床研究概况 [J]. 中医杂志, 2012, 53(24): 2142-2146.
- [16] 苏森毅, 程惠华. 中医药治疗前列腺癌的新进展 [J]. 环球中医药, 2012, 5(2): 152-156.
- [17] 唐汉钧. 中医外科常见病辨证思路与方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 545-547.
- [18] 李远鹏. 前列腺癌的中医辨证论治 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(12): 182-183.
- [19] 赵文杰, 陈迪, 倪劲松, 等. 20(S)-人参皂苷 Rg3 对前列腺癌 PC-3M 细胞的诱导凋亡作用 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(2): 235-238.
- [20] 吴自勃, 黄浩, 丁雪梅, 等. 原花青素对前列腺癌 LNCaP 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(4): 499-504.
- [21] 孙怡, 商学军. 原花青素诱导前列腺癌 PC-3 细胞凋亡的机制研究 [J]. 安徽中医学院学报, 2009, 28(1): 47-49.
- [22] 刘立民, 孔祥波, 常喜华, 等. 姜黄素对前列腺癌 PC-3M 细胞生长抑制和凋亡的影响 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2007, 33(4): 283-285.
- [23] 杨磊, 张莲英, 陈蔚文, 等. 姜黄素对前列腺癌细胞 LNCaP 增殖的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(11): 2194-2197.
- [24] 向春燕, 罗琼, 李菁菁, 等. 枸杞多糖对体外人前列腺癌 DU-145 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 营养学报, 2013, 35(5): 489-495.
- [25] 郭琼, 南小新, 张欢, 等. 雷公藤内酯醇对 DU145/ADM 细胞阿霉素化疗敏感性及其耐药性的影响 [J]. 中南药学, 2013, 11(2): 81-84.
- [26] Yu CH, Kan SF, Pu HF, et al. Apoptotic signaling in bufalin and cinobufagin treated androgen-dependent and independent human prostate cancer cells [J]. Cancer Sci, 2008, 99(12): 2467-2476.
- [27] 侯国良, 刘卓伟, 黄剑华, 等. 两组中药复方影响前列腺癌细胞生长的体内外实验研究 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 5(3): 663-671.
- [28] 李学松, 梁云燕, 王代树, 等. 复方中药紫龙金对前列腺癌的体外作用 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(8): 516-520.
- [29] 张晏, 冯传首. 复方苦参注射液对 PC-3 细胞凋亡及 cyclinE 蛋白表达的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(4): 287-288.
- [30] 傅伟, 杨世坚. 陈志强教授应用扶正抑瘤法治疗 IV 期前列腺癌浅谈 [J]. 新中医, 2013, 45(9): 165-166.
- [31] 陈智锋, 余绍龙, 林峰. 内分泌治疗联合中医养阴益肾对晚期前列腺癌患者的 PSA 及生活质量的影响 [J]. 吉林医学, 2013, 34(22): 4450-4451.
- [32] 庞然, 卢建新, 高筱松, 等. 前列消癥汤治疗激素难治性前列腺癌的临床研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2013, 19(4): 374-377.
- [33] 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.
- [34] 许树才, 黄超. 柴胡桂枝汤治疗前列腺癌去势术后综合征 36 例 [J]. 贵阳中医学院学报, 2008, 30(4): 40-41.
- [35] 彭煜. 泉安方治疗晚-JN 前列腺癌骨转移痛 [J]. 中医文献杂志, 2004, (3): 54-55.
- [36] 吴燕敏, 马国花, 魏睦新. 知柏地黄汤加味治疗早期前列腺癌 38 例 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 951-952.
- [37] 马国花, 吴燕敏, 魏睦新. 魏睦新采用中医特疗法治疗早期前列腺癌经验 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(9): 88-89.

(收稿日期: 2014-10-17)

(本文编辑: 董历华)