

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.15.021

不同剂量坦索罗辛与比卡鲁胺联合曲普瑞林内分泌治疗前列腺癌患者近、远期临床疗效分析*

刘建刚, 李坚勇[△], 陈旭

(四川省凉山彝族自治州第一人民医院, 四川 西昌 615000)

摘要:目的 探讨不同剂量坦索罗辛与比卡鲁胺联合曲普瑞林内分泌治疗前列腺癌(PCa)患者的近、远期临床疗效。方法 选取医院2008年1月至2013年1月收治的PCa患者128例,均予以常规临床基础治疗,并在此基础上予以坦索罗辛、比卡鲁胺联合曲普瑞林内分泌治疗,根据坦索罗辛使用剂量的不同分为对照组(58例,低剂量)和观察组(70例,高剂量)。结果 治疗后,两组患者血清前列腺特异性抗原(PSA)水平、国际前列腺症状(IPSS)和疼痛视觉模拟评分(VAS)均较治疗前明显下降,且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组临床总有效率为77.14%,显著高于对照组的48.28%($P < 0.05$);两组患者生活质量均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且观察组明显优于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组患者5年生存率为62.86%,显著高于对照组的44.83%($P < 0.05$);对照组与观察组患者不良反应发生率无显著差异(17.24%比20.00%, $\chi^2 = 0.158$, $P = 0.691$)。结论 高剂量坦索罗辛与比卡鲁胺联合曲普瑞林治疗PCa,更有利于改善临床症状,提高临床疗效、生活质量和远期生存率,且具有一定的安全性,值得作为保守治疗PCa的首选方案。

关键词:坦索罗辛;给药剂量;比卡鲁胺;曲普瑞林;前列腺癌;近期疗效;远期疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0061-03

Short-Term and Long-Term Clinical Efficacy of Different Dosages of Tamsulosin and Bicalutamide Combined with Triptorelin in the Treatment of Prostate Cancer

LIU Jiangang, LI Jianyong, CHEN Xu

(The First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang, Sichuan, China 615000)

Abstract: Objective To investigate the short-term and long-term clinical efficacy of different dosages of tamsulosin combined with bicalutamide and triptorelin in the treatment of prostate cancer(PCa). **Methods** Totally 128 patients with PCa admitted to our hospital from January 2008 to January 2013 were selected. All patients were given routine basic clinical treatment, on this basis, they were treated with tamsulosin, bicalutamide and triptorelin. However, according to the dosage of tamsulosin, all the patients were divided into the control group(58 cases, low-dosage) and the observation group(70 cases, high-dosage). **Results** After treatment, the levels of serum prostate-specific antigen(PSA), International Prostate Symptom Score(IPSS) and Visual Analogue Score(VAS) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control

*基金项目:四川省科技计划项目[2015SZ0230-7]。

第一作者:刘建刚,男,大学本科,主治医师,研究方向为泌尿外科结石、肿瘤微创治疗及男科,(电子信箱)ljgang@126.com。

[△]通信作者:李坚勇,男,彝族,主任医师,研究方向为泌尿外科结石、肿瘤微创治疗,(电子信箱)lijianyong001@163.com。

安全性较好,值得推广。

参考文献:

- [1] LUDWIG K, SCHNEIDER - KORIATH S, SCHARLAU U, et al. Totally Laparoscopic versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer: a Matched Pair Analysis[J]. Zentralbl Chir, 2018, 143(2): 145-154.
- [2] 徐静雯,王楠. 黄芪多糖对胃癌前病变模型大鼠胃黏膜P53、P65、VEGF蛋白表达及AI的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3069-3071.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011年版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2012, 4(5): 62-71.
- [4] 穆芳,刘克宇. 参芪扶正注射液对晚期胃癌患者化疗后肿瘤坏死因子- α 高敏C反应蛋白及造血功能的影响[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(19): 2269-2271.
- [5] 宋敏,李佳,刘洪岩,等. 中晚期胃癌患者术后化疗联合黄芪颗粒治疗对其生活质量和免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(16): 73-75.
- [6] 赵为民,刘林,方等. 黄芪注射液对Ⅲ期胃癌的疗效及对机体免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(6): 982-985.
- [7] 曾伟,方和敬. 穴位注射黄芪注射液对XELOX方案化疗胃癌患者免疫功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(6): 643-645.
- [8] 刘华蓉,刘尚义. 黄芪颗粒联合化疗治疗对老年胃癌患者生活质量及外周血T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15): 3733-3734.
- [9] 吴军,张俊玲,王婧,等. 黄芪多糖通过抑制磷酸化蛋白激酶B表达增强阿帕替尼抗胃癌细胞作用的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(6): 731-734.
- [10] 傅金龙,汪勇,胡可,等. 黄芪对腹腔镜下胃大部切除术后胃癌患者T细胞亚群的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2654-2656.

(收稿日期:2018-11-18)

group ($P < 0.05$). The total clinical effective rate of the observation group was 77.14%, which was significantly higher than 48.28% of the control group ($P < 0.05$). The quality of life of patients in the two groups was significantly improved compared with that before treatment ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 5-year survival rate of the patients in the observation group was 62.86%, which was significantly higher than 44.83% in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the control group and the observation group (17.24% vs. 20.00%, $\chi^2 = 0.158$, $P = 0.691$). **Conclusion** High-dosage tamsulosin combined with bicalutamide and triptorelin is more beneficial to improve the clinical symptoms, clinical efficiency, quality of life and long-term survival rate of patients with PCa, and has a certain degree of safety. It is worthy of being the first choice for conservative treatment of patients with PCa.

Key words: tamsulosin; dosages; bicalutamide; triptorelin; prostate cancer; short-term efficacy; long-term efficacy

大多数前列腺癌(PCa)患者早期无明显临床症状,待确诊时已至临床晚期。手术和药物去势治疗为主要方案,其中手术去势治疗为标准方案,但对于晚期PCa患者,手术往往导致严重的心理负面情绪,且术后复发率较高,临床疗效不理想^[1]。药物去势治疗具有更好的依从性,毒副反应少,具有更好的临床价值^[2]。坦索罗辛、比卡鲁胺与曲普瑞林为目前临床治疗PCa的常用药物,不同剂量坦索罗辛的临床效果也有差异,具体适宜剂量尚未明确^[3-4]。本研究中探讨了不同剂量坦索罗辛与比卡鲁胺联合曲普瑞林内分泌治疗PCa的近、远期临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《泌尿外科诊疗指南》中PCa诊断标准^[4];经直肠前列腺穿刺活检病理检查确诊;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并器官功能不全、精神疾病和免疫功能抑制;对所用药物及其所含成分过敏;其他恶性肿瘤;临床资料不完整或缺乏准确性。

病例选择与分组:选取医院2008年1月至2013年1月收治的PCa患者128例,根据治疗方案的不同分为对照组(58例)和观察组(70例)。对照组中,年龄51~86岁,平均(64.20±2.08)岁;病程1~9年,平均(4.92±0.90)年;体质量指数21.00~25.00 kg/m²,平均(22.86±0.64) kg/m²。观察组中,年龄50~88岁,平均(64.32±2.18)岁;病程1~8年,平均(4.86±0.86)年;体质量指数22.00~25.00 kg/m²,平均(23.10±0.68) kg/m²。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患者均予以常规临床基础治疗,并予以坦索罗辛、比卡鲁胺联合曲普瑞林内分泌治疗。对照组予以比卡鲁胺片(阿斯利康制药有限公司,进口药品注册证号H20130043,规格为每片150 mg),每次150 mg,每日1次、注射用曲普瑞林(Iosenpharma<法国>,进口药品注册证号H20140298,规格为每支3.75 mg)皮下注射,每次3.75 mg,每4周1次,联合低剂量盐酸坦索罗辛缓

释胶囊(安斯泰来制药<中国>有限公司,国药准字H20000681,规格为每粒0.2 mg),每次0.2 mg,每日1次。观察组予以比卡鲁胺、曲普瑞林(均同对照组)联合高剂量盐酸坦索罗辛缓释胶囊每次0.4 mg,每日1次,两组患者均治疗3个月。随访5年,随访截止时间为患者死亡或2018年1月31日。

1.3 观察指标与疗效判定标准

近期临床疗效包括患者血清前列腺特异性抗原(PSA)水平、临床症状、疼痛情况及临床疗效。远期临床疗效包括治疗1,3,5年生存率。采用酶联免疫吸附法检测PSA水平;临床症状采用国际前列腺症状(IPSS)评分^[5]表评定,总分为35分,得分越高,表明其临床症状越严重;按视觉模拟评分(VAS)^[6]评定疼痛,总分为10分,得分越高,表明疼痛越严重。临床疗效^[7]分为完全缓解(临床症状完全缓解,PSA水平恢复至正常范围内)、部分缓解(临床症状较前明显好转,PSA水平较前下降50%)、稳定(相关临床症状未见明显变化,PSA水平较前稍降低,但未达上述标准或升高不高于治疗前的25%)和进展(临床症状进一步加重,PSA水平较治疗前上升25%),以前两者合计为总有效。生活质量^[8]采用FACT-G自评量表评价,包括身体状况、社交及家庭状况、情绪、功能状况等项目,得分越高,表明患者生活质量越好。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表4。对照组出现头晕3例,乏力2

表1 两组患者临床指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	血清PSA(ng/mL)		IPSS评分		VAS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=58$)	58.94±10.32	16.20±2.68 ^a	20.30±4.84	9.64±3.20 ^a	7.84±2.36	4.14±1.64 ^a
观察组($n=70$)	58.60±10.30	10.02±1.34 ^a	20.18±4.40	5.46±1.48 ^a	7.68±2.30	2.02±1.02 ^a
t 值	0.186	16.918	0.247	9.748	0.387	8.933
P 值	0.853	<0.001	0.884	<0.001	0.699	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 两组患者生活质量比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	身体状况		社交及家庭状况		情感		功能状况		总评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=58$)	1.20 $\pm$ 0.38	3.82 $\pm$ 0.80 ^a	14.26 $\pm$ 4.62	18.28 $\pm$ 6.26 ^a	3.14 $\pm$ 1.08	4.84 $\pm$ 1.96 ^a	12.26 $\pm$ 4.12	18.24 $\pm$ 8.68 ^a	29.68 $\pm$ 2.54	42.48 $\pm$ 8.46 ^a
观察组($n=70$)	1.30 $\pm$ 0.42	4.02 $\pm$ 0.86 ^a	14.36 $\pm$ 4.84	23.84 $\pm$ 8.02 ^a	2.92 $\pm$ 0.96	5.18 $\pm$ 2.08 ^a	12.38 $\pm$ 4.18	20.02 $\pm$ 8.60 ^a	29.50 $\pm$ 2.84	54.80 $\pm$ 10.38 ^a
t 值	1.400	1.352	0.119	4.303	1.630	0.945	0.163	1.161	0.374	7.258
P 值	0.164	0.179	0.906	<0.001	0.106	0.347	0.871	0.248	0.709	<0.001

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组($n=58$)	10(17.24)	18(31.03)	20(34.48)	10(17.24)	28(48.28)
观察组($n=70$)	20(28.57)	34(48.57)	12(17.14)	4(5.71)	54(77.14) [*]

注:与对照组比较, $\chi^2=11.481$, $^*P=0.001<0.05$ 。

表4 两组患者远期生存情况比较[例(%)]

组别	1年	3年	5年
对照组($n=58$)	48(82.76)	40(68.97)	26(44.83)
观察组($n=70$)	58(82.86)	52(74.29)	44(62.86)
χ^2 值	1.365	0.444	4.161
P 值	0.243	0.505	0.041

例,胃肠道反应5例,不良反应发生率为17.24%;观察组患者出现头晕、胃肠道反应各5例,乏力4例,不良反应发生率为20.00%。两组患者不良反应发生率相当($\chi^2=0.158$, $P=0.691$),且均经相应处理后消失,未出现其他明显严重不良反应。

3 讨论

PCa是目前临床泌尿外科男性常见的恶性肿瘤,主要是由于前列腺腺泡异常繁殖、增生导致,与生活习惯、遗传等因素有密切联系^[9]。临床PCa的治疗有手术及药物等多种治疗方式,但有部分患者不可进行手术治疗。有研究发现,PCa患者其癌细胞的生长对雄性激素具有一定的依赖性,由此为不可手术的PCa患者提供了治疗思路^[10]。

本研究结果显示,治疗后的患者血清PSA水平较治疗前显著下降,临床症状及疼痛明显改善,生活质量明显提高。比卡鲁胺为一类抗雄激素药物,属于非甾体类药物,当其进入人体后,与雄激素受体的结合具有一定的竞争作用,减少了雄激素的产生,一定程度上抑制了肿瘤细胞的增殖和生长,改善临床症状。曲普瑞林为促黄体激素释放激素类药物,初期使用曲普瑞林治疗PCa时对脑垂体释放促黄体激素具有一定的促进作用,随着使用时间的延长,其持续刺激可使脑垂体的促黄体激素释放激素受体下调,进而对促黄体激素的释放产生了一定的抑制作用,从而使睾酮降低至去势水平^[11]。坦索罗辛属于高选择性 α_1A 受体阻滞剂,对不同受体有着不同的亲和力^[4],主要作用是选择性松弛前列腺、尿道和膀胱颈部平滑肌,解除流出道梗阻,促进尿液排空,达到改善临床症状的效果。本研究结果显示,观察组临床

总有效率及5年生存率较对照组更高,可见,高剂量坦索罗辛联合内分泌治疗PCa更具有临床价值,因高剂量坦索罗辛在其药理作用发挥时具有更高的选择性,从而改善症状。同时,观察组患者未出现明显严重不良反应,表明该方案具有一定的安全性。

综上所述,高剂量坦索罗辛与比卡鲁胺联合曲普瑞林内分泌治疗PCa更有利于改善临床症状和提高临床疗效、生活质量和远期生存率,且具有一定的安全性,值得作为临床保守治疗PCa的首选方案。

参考文献:

- [1] 李霞,汤坤龙,林毅.坦索罗辛治疗高PSA患者后PSA的变化与前列腺癌活检检出率的相关性研究[J].中华内分泌外科杂志,2016,10(6):499-502.
- [2] 王新,宋洪飞,万齐福,等.内分泌治疗联合经尿道前列腺电切术治疗晚期前列腺癌的临床观察[J].解放军医药杂志,2017,29(6):55-57.
- [3] 汪洋,杨丽,孔东波,等.阿比特龙治疗老年去势抵抗性前列腺癌疗效和安全性研究[J].中国药业,2018,26(11):184-186.
- [4] 彭涛,庄红雨,姜永光.高剂量盐酸坦索罗辛改善永久性前列腺近距离放疗术后下尿路症状的短期效果分析[J].中国医药,2016,11(5):720-724.
- [5] WEISS C, FORBES A, HOBART M, et al. Short-Term and Long-Term Efficacy of Brexpiprazole in Adults With Schizophrenia: Effect Across Marder Factors[J]. Schizophrenia Bulletin, 2017,43(1):S154.
- [6] 刘华,唐宏,郭忠聪.知柏地黄汤加减联合内分泌治疗肾阴虚型晚期前列腺癌临床研究[J].中国中医药信息杂志,2016,23(4):24-27.
- [7] 管杨波,农绍军,张跃平,等.Nanog蛋白对前列腺癌雄激素剥夺治疗后进展速度的预测价值[J].现代泌尿外科杂志,2016,21(6):433-436.
- [8] 郑杰,陶凌松,陈弋生,等.调强放疗联合内分泌治疗中晚期前列腺癌42例临床分析[J].国际泌尿系统杂志,2017,37(1):70-73.
- [9] 曲静坤.比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗局部晚期前列腺癌的临床评价[J].中国药业,2016,25(11):46-48.
- [10] 王宗平,朱绍兴.前列腺癌免疫治疗进展[J].保健医学研究与实践,2017,14(3):108-112.
- [11] 鹿宽,周泽光,黄英凡,等.比卡鲁胺联合戈舍瑞林治疗晚期前列腺癌的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,31(3):224-226.

(收稿日期:2018-12-06)