

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.22.008
文章编号: 1005-8982 (2021) 22-0039-05

泌尿系统疾病专题·论著

参斛汤对前列腺癌患者术后病灶及血清 microRNA-301a-3p水平的影响

杨静¹, 李晓天¹, 陈品金²

(1. 郑州大学药学院, 河南 郑州 450000; 2. 郑州大学第一附属医院 泌尿外科, 河南 郑州 450003)

摘要: 目的 探讨参斛汤对前列腺癌术后病灶进展及血清microRNA-301a-3p (miRNA-301a-3p) 水平的影响。**方法** 选取2020年2月—2021年3月就诊于郑州大学第一附属医院的95例前列腺癌患者作为研究对象, 按随机数表法分为对照组(47例)和研究组(48例)。患者均接受经尿道前列腺癌根治术, 对照组术后接受常规化学治疗, 研究组在对照组基础上增加参斛汤辅助治疗。比较两组患者术后病灶进展情况、血清学指标 [前列腺特异性抗原(PSA)、游离前列腺特异性抗原(f-PSA)、游离前列腺特异抗原百分率(FPSAR)、血清肿瘤相关物质(TAM)]、免疫功能、不良反应等。**结果** 研究组局部病灶进展时间、远处转移时间较对照组长($P < 0.05$)。两组患者治疗前血清PSA、FPSAR、TAM、miR-301a-3p表达水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 研究组FPSAR高于对照组($P < 0.05$), PSA、TAM、miR-301a-3p低于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 研究组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较对照组高($P < 0.05$), CD8⁺较对照组低($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 参斛汤用于前列腺癌术后辅助治疗可有效抑制病灶进展, 提高患者免疫功能, 抑制miR-301a-3p表达, 但在减少术后化学治疗不良反应方面未见明显优势。

关键词: 前列腺癌; 化学治疗; 病灶进展; microRNA-301a-3p

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

The effect of Shenhu Decoction on postoperative tumor progression and serum microRNA-301a-3p level in patients with prostate cancer

Jing Yang¹, Xiao-tian Li¹, Pin-jin Chen²

(1. School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Shenhu Decoction on postoperative tumor progression and serum microRNA-301a-3p level in patients with prostate cancer. **Methods** A total of 95 patients with prostate cancer treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from February 2020 to March 2021 were included in this study. They were randomly divided into control group (47 cases) and study group (48 cases). Both groups received transurethral radical prostatectomy. After the operation, the control group received routine chemotherapy, while the study group additionally received Shenhu Decoction as an adjuvant treatment on the basis of the control group. The postoperative tumor progression, serological indicators [prostate-specific antigen (PSA), free prostate-specific antigen (f-PSA), free/total PSA ratio (FPSAR), and tumor-associated materials (TAM)], immune function and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The time to local tumor

收稿日期: 2021-10-9

[通信作者] 李晓天, E-mail: liyanglei12@163.com

progression and distant metastasis in the study group was longer than that in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of PSA, FPSAR, TAM, and microRNA-301a-3p before the treatment were not different between the two groups ($P > 0.05$). After the treatment, the serum levels of PSA, TAM and microRNA-301a-3p were lower, but the serum level of FPSAR was higher in the study group compared with the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the frequency of CD3⁺ cells, CD4⁺ cells, CD8⁺ cells, and CD4⁺/CD8⁺ ratio before the treatment ($P > 0.05$). However, the frequency of CD3⁺ cells, CD4⁺ cells, and CD4⁺/CD8⁺ ratio were higher, but the frequency of CD8⁺ cells was lower in the study group relative to the control group after the treatment ($P < 0.05$). In addition, there was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusions As a adjuvant therapy for prostate cancer, Shenhu Decoction can effectively slow the postoperative tumor progression, enhance the immune function of the patients, and inhibit the expression of microRNA-301a-3p. However, it shows no advantage in reducing the adverse reactions induced by postoperative chemotherapy.

Keywords: prostate cancer; chemotherapy; postoperative tumor progression; microRNA-301a-3p

前列腺癌是临床常见的男性泌尿生殖系统恶性肿瘤，多发于中老年男性，其发病率较高，且与年龄呈正相关^[1]。目前临床对于前列腺癌的发病机制尚未完全阐明，多数学者认为与遗传、种族、年龄、肥胖、性激素等因素有关^[2]。该病早期病情隐匿，多数患者确诊时已至中晚期，临床上治疗此类患者以手术根治为主，并于术后进行化学治疗（以下简称化疗）以提高疗效，降低复发率。但术后化疗对患者免疫功能造成一定损伤，易引发严重不良反应^[3]。近年来，随着中医药的兴起，部分学者将中西医结合作为治疗肿瘤疾病的新方向。多项研究指出，参斛汤可有效减少膀胱癌、食管癌等化疗带来的不良反应，并可对肿瘤细胞产生抑制作用，改善预后^[4-5]。基于此，本研究通过对95例接受根治术的前列腺癌患者术后进行分组治疗，探讨参斛汤对前列腺癌术后病灶进展及血清miRNA-301a-3p水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月—2021年3月就诊于郑州大学第一附属医院的95例前列腺癌患者，按随机数表法分为对照组（47例）和研究组（48例）。对照组患者年龄48~72岁，平均 (65.36 ± 4.23) 岁；鳞癌11例，腺癌36例；卡氏评分62~72分，平均 (66.34 ± 2.41) 分。研究组患者年龄49~73岁，平均 (66.01 ± 4.16) 岁；鳞癌10例，腺癌38例；卡氏评分63~72分，平均 (66.15 ± 2.36) 分。西医诊断标准：参照2011版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[6]中前列腺癌诊断标准，且经前列腺穿刺活检确诊。

中医诊断标准：参照2011版《中医肿瘤学》^[7]，主症：尿流变细，点滴不通或排出无力，头晕眼花，消瘦贫血，倦怠乏力，心悸怔忡，动则气促；次症：腰痛，潮热盗汗，食欲下降；舌脉象：舌红，苔少或无苔。2项主症+1项次症+1项舌脉象可诊断为前列腺癌气阴两虚证。纳入标准：①符合以上西医、中医诊断标准；②年龄 ≤ 75 岁；③TNM分期Ⅲ、Ⅳ期；④预计生存期 > 6 个月；⑤卡氏评分 > 60 分；⑥自愿签署知情同意书；排除标准：①合并其他重要器官恶性肿瘤者；②合并免疫功能障碍者；③术前已接受放射治疗、化疗者；④术后恢复不佳者；⑤治疗依从性较差者。两组一般资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，可对比。

1.2 方法

患者均接受经尿道前列腺癌根治术，对照组术后第2天接受常规化疗，即静脉滴注紫杉醇注射液（四川汇宇制药股份有限公司，国药准字H20203702），剂量 75 mg/m^2 ，3周1次；醋酸泼尼松片（天津柏海药业有限责任公司，国药准字H12020364）5 mg，口服，2次/d，21 d为1个疗程。研究组在对照组基础上增加参斛汤，即术后第2天开始服用参斛汤，药方组成：生晒参15 g，黄精、天花粉、鸡血藤、墨旱莲、女贞子各12 g，石斛、黄芪、连翘、猪苓各10 g，马鞭草、生地黄、姜半夏各8 g，甘草、石韦、藕节、半枝莲各6 g，鸡内金9 g，薏苡仁、麦冬各20 g；对于乏力严重患者可增加黄芪至30 g；对于失眠严重患者可加茯神9 g，莲子心12 g，炒酸枣仁15 g；对于呕吐严重患者可加竹茹10 g，生姜3段；加水煎服，1剂/d，早晚分服，21 d为1个疗程。两组患者治疗周期均为5个疗程。

1.3 评价指标

①术后病灶进展情况:所有患者术后每3个月至医院复查1次,比较两组术后局部病灶进展时间、发生远处转移时间,开始时间为术后第2天,截止时间为局部出现肿瘤或发生远处转移。②血清学指标:于治疗前、治疗后6个月采集两组患者肘正中静脉血5 ml,离心后取上层血清保存待测。采用发射免疫法对前列腺特异性抗原(PSA)、游离前列腺特异性抗原(f-PSA)水平进行测定,并计算游离前列腺特异抗原百分率(FPSAR), $FPSAR=f-PSA/PSA$ 。采用化学发光免疫法测定血清肿瘤相关物质(TAM)。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)对 microRNA-301a-3p (miR-301a-3p) 相对表达量进行检测。RT-PCR反应体积20 μ l,反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性3 min,95 $^{\circ}$ C变性15 s,60 $^{\circ}$ C退火15 s,共40个循环。内参基因为 GAPDH,计算 Ct 值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法检测 miR-301a-3p 相对表达量。引物合成自广州伯信生物科技有限公司,miR-301a-3p 正向引物:5'-AGCACCTTCGGAAGTCTCC CG-3',反向引物:5'-ATGGGAGCACAATACCAC AGCAA-3',分别为14 bp和16 bp;GAPDH 正向引物:5'-CGGAGTCAACGGATTTGGTCGTAT-3',反向引物:5'-AGCCTTCTCCATGGTGGTGAAGAC-3',分别为15和16 bp。③免疫功能:血清采集方法同上,采用 Attune NxT 流式细胞仪(赛默飞世尔科技中国有限公司)检测 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。④不良反应:比较两组治

疗后不良反应发生情况,包括发热、胃肠道反应、口腔黏膜炎、肝功能损伤等。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后病灶进展情况比较

两组患者局部病灶进展时间、远处转移时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组较对照组长。见表1。

表1 两组患者术后病灶进展情况比较 (月, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	局部病灶进展时间	远处转移时间
对照组	47	12.24 \pm 1.66	13.11 \pm 1.80
研究组	48	15.48 \pm 2.01	15.82 \pm 2.14
<i>t</i> 值		8.557	6.673
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 两组患者治疗前后血清学指标比较

两组患者治疗前血清 PSA、FPSAR、TAM、miR-301a-3p 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后血清 PSA、FPSAR、TAM、miR-301a-3p 表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组 FPSAR 高于对照组,PSA、TAM、miR-301a-3p 低于对照组。见表2。

表2 两组患者治疗前后血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PSA(μ g/L)		FPSAR/%		TAM/(u/ml)		miR-301a-3p	
		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	47	32.43 \pm 8.34	8.46 \pm 2.57	14.24 \pm 5.12	17.31 \pm 5.52	110.46 \pm 16.97	82.17 \pm 11.23	5.62 \pm 1.24	2.59 \pm 0.91
研究组	48	32.89 \pm 8.26	5.19 \pm 2.13	14.39 \pm 5.06	20.12 \pm 6.48	109.83 \pm 16.60	75.14 \pm 10.29	5.53 \pm 1.29	2.01 \pm 0.88
<i>t</i> 值		0.270	6.758	0.144	2.273	0.183	3.182	0.347	8.158
<i>P</i> 值		0.788	0.000	0.886	0.025	0.855	0.002	0.729	0.034

2.3 两组患者治疗前后免疫功能比较

两组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺

较对照组高,CD8⁺较对照组低。见表3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.176, P=0.278$)。见表4。

表 3 两组患者治疗前后免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		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	47	55.16 ± 3.54	52.35 ± 3.31	35.64 ± 2.34	33.39 ± 2.26	28.94 ± 1.86	30.09 ± 1.97	1.22 ± 0.41	1.17 ± 0.35
研究组	48	55.37 ± 3.46	60.06 ± 4.03	35.27 ± 2.40	38.72 ± 2.89	28.67 ± 1.80	26.14 ± 1.65	1.25 ± 0.39	1.40 ± 0.63
t 值		0.292	10.178	0.761	9.946	0.719	10.603	0.365	2.193
P 值		0.771	0.000	0.449	0.000	0.474	0.000	0.716	0.031

表 4 两组患者不良反应比较 例(%)

组别	n	肝功能损伤	发热	胃肠道反应	白细胞减少	口腔黏膜炎	总计
对照组	47	1(2.13)	1(2.13)	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	6(12.77)
研究组	48	1(2.08)	0(0.00)	1(2.08)	1(2.08)	0(0.00)	3(6.25)

3 讨论

化疗是临床治疗前列腺癌的重要手段之一，可有效延长患者生存时间并提高生存质量^[8]。为降低前列腺癌根治术后复发及转移风险，临床常在中晚期前列腺癌患者术后给予化疗，但化疗必然伴随着一定程度的副作用。以往多项研究已证实，中医在治疗癌症方面具有独特优势，在缓解临床症状、抑制病灶进展、改善患者生存质量等多方面可发挥积极作用^[9]。故中西医结合治疗前列腺癌成为目前临床研究热点。

前列腺癌在中医上属“尿血”、“虚劳”、“癃闭”、“积聚”、“血淋”等范畴，本虚标实是其病机，情志抑郁、饮食不节、脏腑亏虚、六淫邪毒等因素可引发正气亏虚，痰凝气阻，长此以往致使癌毒衍生^[10]。前列腺癌晚期多采用手术联合化疗，化疗属火热之毒，对人体气阴易造成损伤，故气阴两虚型是晚期前列腺癌最常见证型^[11]。气虚主要为脾气虚，脾胃气血生化之源，胃主纳食，脾胃运化乏力，致使正气亏虚，且水湿内停，继而生痰；阴虚主要为肾阴虚，肾阴亏虚致使内生虚火，灼津为痰；痰久则癌毒衍生，阻于前列腺则发为气阴两虚型前列腺癌^[12]。对此证型前列腺癌患者的治疗应以扶正驱邪、益气养阴为主。参斛汤是一种传统中医方剂，常用于膀胱癌、食管癌、胃癌等疾病的辅助治疗，可抑制病灶进展，提高生存质量，其疗效已得到广泛证实，但在前列腺癌的辅助治疗中应用较少。本研究结果显示，研究组局部病灶进展时间、远处转移时间较对照组长，治疗后研究组 CD3⁺、

CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较对照组高，CD8⁺较对照组低，提示参斛汤用于前列腺癌术后可对病灶进展产生抑制，并改善患者免疫功能。究其原因在于，参斛汤方中生晒参可补元气、补脾益肺、生津止渴，常用于治疗气虚、久咳、津亏口渴等气血津液不足之症；且现代药理学研究表明，生晒参中含有大量人参皂苷，口服时均为前药，血液难以直接吸收，经肠道生物催化下可生成次生皂苷 Rh2、Rh1、CK 等，进入血液发挥抗肿瘤的药效，对肿瘤细胞可产生抑制，并诱导其凋亡^[13]。黄芪有补气固表之功，可治气虚乏力；且现代药理证实，黄芪可对机体代谢能量、蛋白质的合成起到促进作用，提高机体抗病能力，且可加速白细胞介素的合成，激活淋巴因子，提高机体抗肿瘤活性，抑制肿瘤细胞的生长^[14]。黄精有健脾、补气、养阴、益肾之功效，可治脾胃气虚、精血不足、内热消渴；且黄精中含有黄精多糖，而其对肿瘤细胞具有抑制作用，可对细胞周期分布产生影响，通过 Caspase 系统对肿瘤细胞凋亡起到诱导作用^[15]。石斛具有养阴、生津之功效，可治阴虚内亏之证；天花粉具有清热泻火、生津止渴之功效，与滋阴药合用，可标本兼治；半枝莲具有清热、化痰之功效；薏苡仁则有健脾、泻热、燥湿之效；连翘、石苇可利尿利湿、清热通淋；麦冬有益气养阴之功，可治气阴两虚所致排尿困难、小便涩痛；甘草调和诸药。全方攻补兼备，攻而不损、补而不滞、生津而不助湿，共奏补气养阴、祛痰生津之功效^[16]。

微 RNA 是非编码 RNA，是近年来疾病诊断、预

后评估的新型标志物。已有多项研究指出, miR-301a-3p 在胰腺癌、结直肠癌、喉癌、乳腺癌等多种肿瘤中表达异常^[17]。ZHANG 等^[18]研究提出, miR-301a-3p 可通过抑制 PTEN 促进食管鳞状细胞癌细胞增殖。ZHANG 等^[19]研究也指出, miR-301a-3p 在 SW620、HT29 细胞系及结直肠癌组织中呈异常高表达,且 miR-301a-3p 的异常表达与癌细胞的增殖、侵袭密切相关。赵琪等^[20]研究指出, TAM 在前列腺癌的诊断中具有较高价值,与 PSA 联合检测可提升诊断特异性。本研究结果显示,研究组治疗后血清 PSA、TAM、miR-301a-3p 表达水平均低于对照组, FPSAR 高于对照组,提示参斛汤用于前列腺癌辅助治疗可有效抑制肿瘤生长,改善肿瘤标志物水平,抑制 miR-301a-3p 表达,但具体作用机制仍需进一步研究。

综上所述,参斛汤用于前列腺癌术后治疗可有效抑制病灶进展,提高免疫功能,抑制 miR-301a-3p 表达,但在减少术后化疗不良反应方面未见明显优势。

参 考 文 献 :

- [1] 吴波,周东言,杨波.阿比特龙辅助 DP 化疗治疗去势抵抗性前列腺癌的疗效观察[J].中国医师杂志,2019,21(5):779-781.
- [2] GILLESSEN S, ATTARD G, BEER T M, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019[J]. Eur Urol, 2020, 77(4): 508-547.
- [3] 陈妹,陈玲,曹明杰.游离前列腺特异性抗原联合癌胚抗原对前列腺癌的早期诊断价值[J].中国现代医学杂志,2020,30(20):82-86.
- [4] HUANG W C, CHANG M S, HUANG S Y, et al. Chinese herbal medicine ganoderma tsugae displays potential anti-cancer efficacy on metastatic prostate cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4418.
- [5] 张新安.参斛汤用于膀胱癌患者膀胱灌注治疗中的研究[J].光明中医,2020,35(18):2787-2789.
- [6] 那彦群,叶章群,孙光.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南:2011版[M].人民卫生出版社,2011.
- [7] 周岱翰.中医肿瘤学[M].中国中医药出版社,2011.
- [8] ZHANG X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 76.
- [9] SU W, HAN H H, WANG Y, et al. The polycomb repressor complex 1 drives double-negative prostate cancer metastasis by coordinating stemness and immune suppression[J]. Cancer Cell, 2019, 36(2):139-155.
- [10] WANG N, XU L, WANG J S, et al. Traditional chinese medicine on treating pain caused by prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(44): e17624.
- [11] LIN P H, LIN S K, HSU R J, et al. Spirit-quieting traditional chinese medicine may improve survival in prostate cancer patients with depression[J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 218.
- [12] XIANG J, YAN H, LI J, et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 31.
- [13] 向雨晨,杨锐,周彤,等.重楼皂苷通过下调 CIP2A/PP2A/ERK 信号通路抑制前列腺癌转移的机制研究[J].湖北医药学院学报,2019,38(3):201-208.
- [14] GONG X, WANG J S, YU X D, et al. Assessment of the efficacy of Chinese patent medicine on treating pain caused by prostate cancer: A protocol for systematic review and meta analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(51): e17820.
- [15] YE L F, HE S, WU X, et al. Detection of prostate cancer antigen 3 and prostate cancer susceptibility candidate in non-dre urine improves diagnosis of prostate cancer in Chinese population[J]. Prostate Cancer, 2020, 31: 3964615.
- [16] ZHANG X Y, ZHANG Y M, LIN F Z, et al. shh overexpression is correlated with grp78 and ar expression in primary prostate cancer: clinicopathological features and outcomes in a Chinese cohort[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 1569-1578.
- [17] DIAS F, TEIXEIRA A L, NOGUEIRA I, et al. Extracellular vesicles enriched in hsa-mir-301a-3p and hsa-mir-1293 dynamics in clear cell renal cell carcinoma patients: potential biomarkers of metastatic disease[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(6): 1450.
- [18] ZHANG N, LIU J F. MicroRNA (MiR)-301a-3p regulates the proliferation of esophageal squamous cells via targeting PTEN[J]. Bio Engineered, 2020, 11(1): 972-983.
- [19] ZHANG L, ZHANG Y, ZHU H, et al. Overexpression of miR-301a-3p promotes colorectal cancer cell proliferation and metastasis by targeting deleted in liver cancer-1 and runt-related transcription factor 3[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(4): 6078-6089.
- [20] 赵琪,刘秉乾,何长海,等.血清前列腺特异性抗原联合血清肿瘤相关物质在早期前列腺癌诊断中的应用分析[J].癌症进展,2019,17(1):49-51.

(李科 编辑)

本文引用格式: 杨静,李晓天,陈品金.参斛汤对前列腺癌患者术后病灶及血清 microRNA-301a-3p 水平的影响[J].中国现代医学杂志,2021,31(22):39-43.

Cite this article as: YANG J, LI X T, CHEN P J. The effect of Shenhu Decoction on postoperative tumor progression and serum microRNA-301a-3p level in patients with prostate cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(22): 39-43.