

## 良性前列腺增生治疗药物的选择与比较

【作者】 黄仲义

上海市静安区中心医院 (上海 200040)

【中图分类号】 R983

【文献标识码】 B

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 简称前列腺增生, 是老年男性常见病。国际良性前列腺增生咨询委员会建议其定义应包括: 存在良性前列腺长大或前列腺移行区长大的客观证据; 有下尿路症状 (LUTS) 或下尿路症状加重以及上尿路受损; 存在膀胱出口梗阻。男性自 35 岁以后前列腺可有不同程度的增生, 到 50 岁以后任何男性都会出现良性前列腺增生, 这是一个正常的生理现象。但当增生的前列腺向尿道内突出, 后尿道延长、弯曲、变窄时, 可使排尿阻力增加, 出现排尿困难。一般 50 岁以后会出现排尿困难等临床症状, 随着年龄增长其发病率也不断升高。据国外统计, 50 岁以上发病率约 50%, 80 岁以上人群中 80%~100% 前列腺增大。良性前列腺增生目前已成为泌尿外科的常见疾病。

良性前列腺增生是一种进展性疾病, 它是逐渐加重, 并有相应的并发症。主要是因为前列腺随年龄而不断增生, 无论治疗与否, 前列腺增大是不断发展的。其次这种进展性疾病随着年龄增大和前列腺增生, 一旦出现症状不去治疗, 症状就会加重。PLESS 研究证实未予治疗的 BPH 进展迅速, 4 年后前列腺的体积可以增大 14%, 有 7% 的病人出现急性尿潴留, 10% 的病人需进行手术治疗。这种进展性疾病所产生的后果严重影响了生活质量, 必须治疗。

良性前列腺增生的病因尚不完全清楚, 但目前公认的是年龄增长和有功能的睾丸是发病的基础, 两者缺一不可。前列腺增生与体内雄激素及雌激素的平衡失调关系密切。睾丸酮是男性主要雄激素,

在酶的作用下, 变为双氢睾丸酮, 双氢睾丸酮是雄激素刺激前列腺增生的活性激素。上皮和基质的相互影响, 催乳素以及各种生长因子的作用, 随着年龄的增长, 睾丸酮、双氢睾丸酮以及雌激素的改变和失去平衡是前列腺增生的重要病因。雌雄激素间平衡失调的证据主要来自动物实验, 对人类良性前列腺增生有何影响, 尚待证明。

前列腺增生的症状是随着病理改变而逐渐出现的。早期因膀胱代偿而症状不明显, 因而患者常不能准确地回忆起病程的长短, 随着病情加重而出现各种症状: ①尿频、尿急: 尿频常是前列腺增生病人最初出现的症状, 且逐渐加重, 尤其是夜尿次数增多。②进行性排尿困难: 主要表现为起尿缓慢、排尿费力、射尿无力、尿线细小、尿流滴沥、分段排尿及排尿不尽等。③尿失禁。④急性尿潴留: 如有受凉、饮酒、劳累等诱因引起腺体及膀胱颈部充血水肿时, 即可发生急性尿潴留。患者膀胱极度膨胀, 疼痛, 尿意频繁, 辗转不安, 难以入眠。⑤血尿: 出血量不等, 多为间歇性, 偶有大量出血, 血块充满膀胱, 须紧急处理。⑥肾功能不全: 晚期由于长期尿路梗阻而导致肾功能减退, 表现为食欲不振、恶心、呕吐及贫血等。⑦其他症状: 由于长期排尿困难而依赖增加腹压排尿, 可引起或加重痔, 脱肛及疝等。

20 世纪 80 年代以前用来治疗 BPH 的药物很少, 手术是唯一治疗 BPH 的方法。虽然效果较好, 死亡率不高, 但再次手术及并发症的发生率较高。80 年代后, 随着 BPH 基础研究的发展, 可供治疗 BPH 的药物迅猛发展, 现在普遍认为药物治疗应作

为第一线的治疗方法。目前治疗 BPH 的药物主要有：

## 1 $\alpha$ 受体阻断剂

患有 BPH 的病人，有一个非常明显的病理改变，即基质和上皮比例失调。正常前列腺比例大概是 2:1，基质总重量是上皮的 2 倍。BPH 病人基质和上皮比例达 5:1，而基质中含大量的平滑肌细胞，平滑肌细胞约占基质总重量的 40%；而平滑肌细胞中间含有大量的  $\alpha$  受体， $\alpha$  受体激动后平滑肌紧张度增高，症状加重。 $\alpha$  受体被阻断后紧张度降低，使前列腺和膀胱壁的平滑肌松弛，尿道松弛，排尿障碍的症状得以改善。所有的  $\alpha$  受体阻断剂都能迅速改善下尿路症状，疗效相似；但它们不改变前列腺体积或血清前列腺特异性抗原（PSA）水平，不减少发生急性尿潴留及手术的危险性。共同存在的主要不良反应包括头晕、头痛、无力、困倦、体位性低血压、逆行射精等。

$\alpha$  受体分为  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  两种类型， $\alpha_1$  受体又分为  $\alpha_{1a}$ 、 $\alpha_{1b}$ 、 $\alpha_{1c}$  三个亚型。 $\alpha_1$  受体主要分布在膀胱底中部和前列腺， $\alpha_2$  受体主要位于节后各神经末梢。 $\alpha_{1a}$  又是整个泌尿系统  $\alpha_1$  受体决定性的亚型。因此如果能选择性的阻断  $\alpha_{1a}$  受体可以在治疗 BPH 的同时大大降低其不良反应。

$\alpha$  受体阻断剂可分为选择性和非选择性两种。

### 1.1 非选择性 $\alpha$ 受体阻断剂

非选择性  $\alpha$  受体阻断剂有苯苄胺，很早就用于 BPH 症状治疗，因此药口服吸收差，生物利用度只有 20%~30%；其次本品能与  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  受体无选择性地牢固结合，体内消除慢；且本品还有弱的组胺及 5-羟色胺拮抗作用，故可伴有头晕、鼻塞、乏力、视物不清等不良反应，现在已基本淘汰。

### 1.2 选择性 $\alpha$ 受体阻断剂

选择性  $\alpha$  受体阻断剂包括哌唑嗪、阿夫唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、阿苏洛星等。

1.2.1 哌唑嗪（prazosin）短效  $\alpha_1$  受体阻断剂，生物利用度 43%~85%，口服后 1~3h 达峰，蛋白结合率高达 80%~85%，肝内代谢，某些代谢物仍有

降压效应。代谢物及 5%~11% 原型药物经胆通过粪便排出，经肾排出 <10%。虽  $t_{1/2}$  为 2~4h，但维持效用时间长，可能与受体结合力有关。充血性心衰病人  $t_{1/2}$  可延长至 7h。常用剂量：1~2mg/次，bid。但由于本品可产生严重低血压反应，故首剂量必须减半。据 Kirby 及 Rowden 等作者报道，应用于 BPH 可改善动力性梗阻症状，增大尿流率。约半数病人经过一个月治疗后，最大尿流率得到明显改善。由于本品有胃肠道、精神、过敏、尿失禁等不良反应，现基本不再用于 BPH 治疗。20 世纪 80 年代曾做为抗高血压的药物广泛利用，现已很少使用。

1.2.2 阿夫唑嗪（alfuzosin、桑塔、xatral）短效  $\alpha_1$  受体选择性阻断剂。常用剂量 7.5~10mg/d。据 Jardin 临床证实，应用 Boyardky 评分法，刺激症状评分改善 57%，梗阻症状评分改善 40%，不良反应有体位性低血压、胃肠道反应及头痛等。因为半衰期短，每天需多次服用，不方便。目前在临床上一般不推荐使用。

1.2.3 特拉唑嗪（terazosin、高特灵、hytrin）选择性  $\alpha_1$  受体阻断剂，本品吸收完全，进食对本品吸收仅有较小影响，使达峰时间延迟 40min，首作用低，口服后约 1h 达峰，蛋白结合率 90%~94%，约 10% 以原型经尿排出，20% 经粪便排出，余下以代谢物形式排出。总之，大约 40% 剂量经肾排出，60% 经粪便排出， $t_{1/2}$  为 12h，70 岁以上老年人总体血浆清除下降 30%。由于本品作用于前列腺及膀胱  $\alpha_1$  受体，对抗脱羟肾上腺素导致痉挛，改善动力性梗阻所产生症状。据 Lepor 等人观察本品症状改善与剂量成线性关系。本品起效迅速，约 70% 患者刺激症状改善，尿流率增加。一般首剂 1mg，睡时服用。维持剂量：根据症状及尿流率逐步增加剂量，最大达 10mg/d，观察 4~6 周。如症状无改善一般停用，个别可增加至 20mg/d。停药时也应逐步减量。

本品最常见的不良反应是低血压，也可见头晕、乏力、嗜睡，罕见血色素、血小板、白血球等下降。另外因 BPH 患者一般是老年人，常同时伴

有高血压、心律不齐等病症，药物相互作用是必须关注的问题之一。有资料显示，与维拉帕米（verapamil）首次合用后，本品 AUC 增加 11%；合用 3 周后， $C_{\max}$  增加 25%， $C_{\min}$  增加 32%， $t_{\max}$  从 1.3h 降至 0.8h，而维拉帕米无变化。与卡托普利（captopril）合用，卡托普利药动学无变化，但本品药动学发生变化，且改变程度与卡托普利剂量相关。

1.2.4 多沙唑嗪（doxazosin、cardua） 选择性  $\alpha_1$  受体阻断剂。口服具有首过效应，生物利用度约为 65%，有效血浓度 25~80ng/mL，峰浓度为 60~80ng/mL，谷浓度为 25ng/mL。在此血药浓度范围，可得最大尿流率改善，此血药浓度与口服 8mg/d 剂量血药浓度相符。食物影响本品吸收， $C_{\max}$  降低 18%，AUC 降低 12%。本品蛋白结合率约 98%，主要经肝代谢，代谢物 61% 及 4.8% 原型药物经肠道排泄，9% 代谢物及少量原型药物经肾排泄。本品  $t_{1/2}$  为 22h。年龄对本品动力学影响不显著。但肝病患者服用本品时动力学变化不详。特别当与西咪替丁等肝药酶抑制剂合用时，更应予以注意。此外，业已显示早、晚服用本品药动学相似，但晨服本品较晚服本品的 AUC 低 11%，但  $t_{\max}$  晚服较晨服延迟（5.6:3.5h）。

本品经 900 例双盲安慰剂对照研究显示，治疗后 1 周内起效，最大尿流率治疗组增高 0.8mL/秒，而对照组减少 0.5mL/秒。2 年随访研究，总有效率为 66%~71%。剂量：首剂 1mg，按症状需要，以后逐步加量至 2、4、8mg/d。剂量必需个体化。

1.2.5 坦索洛新（tamsulosin、哈乐、harmal、flomax） 高选择性  $\alpha_{1a}$  受体阻断剂，作为专一性 BPH 治疗药物，不用于高血压治疗，口服吸收完全，禁食状态下口服 4~5h 后达峰，而与食物合用，达峰时间推迟 6~7h。禁食状态下 AUC 较进食状态下 AUC 可高出 30%，而  $C_{\max}$  可增加 40%~70%，故本品应空腹服用，每日 1 次，服用第五天血药浓度达稳态。体内分布广泛。静脉给药表现分布容积为 16L，蛋白结合率为 94%~99%，主要为  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白（AAG）。虽有如此高蛋白结合率，但与其他

高蛋白结合率药物无竞争性置换现象。本品经肝脏代谢，仅 10% 原型药物经肾排出，代谢物与葡萄糖醛酸或硫酸结合经肾排出。

本品普通制剂  $t_{1/2}$  约为 9~13h（正常志愿者），BPH 患者为 14~15h，老年人（55~75 岁）清除率下降，AUC 降低 40%。同用西咪替丁时可使本品清除率下降 26%，AUC 增加 44%，故合用时应注意剂量调整。除西咪替丁外与硝苯地平、依那普利、阿替洛尔、地高辛、呋塞米、华法林等均未见有显著相互作用。

本品起始剂量 0.2~0.4mg/d，1 次服用，1 周后可视症状需要增至 0.8mg。国内数千例临床研究证实，尿流率流速较治疗前基线显著增加，IPPS 评分值显著降低。本品的不良反应有血压下降，心率加快，过敏，上腹不适，鼻塞，偶见肺功能异常。

用  $\alpha$  受体阻断剂治疗 BPH 时应注意以下问题：① 选用选择性  $\alpha$  受体阻断剂；② 选用半衰期长的品种，可以提高病人的依从性；③ 关注疗效，连续应用 1 个月后病人的临床症状无明显改变则不应继续使用；④ 关注药物不良反应，如果患者临床症状改变的同时能够耐受药物的不良反应，则可以继续使用；⑤ 患者的基线前列腺体积不影响  $\alpha$  受体阻断剂的疗效， $\alpha$  受体阻断剂也不影响前列腺体积和血清 PSA 水平。

阿夫唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、坦洛新都是美国 FDA 批准用于治疗 BPH 的药物；从循证医学的角度看，阿夫唑嗪和特拉唑嗪具有 A 类级别的证据，多沙唑嗪和坦洛新具有 B 类级别的证据。

## 2 激素类药物及相关酶抑制剂

### 2.1 黄体激素释放激素（LHRH）类似物

本类药物可与 LHRH 受体高度结合，使 LHRH 受体失去敏感性。卵泡刺激素（FSH）和黄体生成素（LH）生成减少，从而使睾丸间质细胞（leydig）细胞不再产生睾酮，使睾酮浓度  $<500\mu\text{g/L}$ ，前列腺发生萎缩。本类药物有亮丙瑞林（利普安，leuprolide, lupron），戈舍瑞林（goserelin, zoladex）等，一般经 3~6 个月治疗后，20%~25% 病人出现前列腺

上皮萎缩，体积减少，但仅 30%~40%病人有客观症状改善。本品副作用明显，阳痿，性欲丧失见于所有接受治疗病人。半数病人面色潮红，乳房女性化等，故已少用。

## 2.2 抗雄激素药物

本类药物直接作用于前列腺，在前列腺内细胞水平阻断双氢睾酮（DHT）与细胞核内受体结合；此外可抑制  $5\alpha$  还原酶活性使睾酮不能转变成 DHT 而发挥抗雄激素作用。常用药物为氟他胺（氟硝丁酰胺，flutamide），主要用于前列腺癌治疗，现也用于治疗 BPH 的辅助药物。口服吸收佳，肝脏迅速代谢，其中 2-羟基代谢物，仍具有抗雄激素活性， $t_{1/2}$  为 4~6h，代谢物主要经肾脏排泄。每次 250mg，每日 3 次，最大尿流率明显改善，连续治疗 6 个月后可见前列腺体积缩小，总有效率为 20%~30%。本品无阳痿、乳房女性化等不良反应，但价格较贵。

## 2.3 芳香化酶抑制剂

由于雌激素可与雄激素起协同作用促进前列腺生长，且前列腺内有雄激素受体，而芳香化酶又催化睾酮转化为雌二醇（E2），雄烯二酮转化为雌三醇（E3）。因此应用芳香化酶抑制剂可阻断外周睾酮转化为 E2，用于 BPH 治疗。现常用药物有睾内酯（testosterone）及阿他美坦（atamestane）。据 Schweikert 报导，阿他美坦 200mg/次，tid，连续 2 周治疗后，最大尿流率增大，前列腺体积缩小 21%。

## 2.4 $5\alpha$ 还原酶抑制剂

前列腺生长受到类固醇的调控，它在不同年龄有不同作用。类固醇有几个方面的调控，主要由双氢睾酮调控。要控制前列腺生长可以通过激素来调控，最主要的是抑制睾酮转变为双氢睾酮，而睾酮转变为双氢睾酮需要  $5\alpha$  还原酶的参与。 $5\alpha$  还原酶是一个依赖性还原型辅酶 II 的膜蛋白酶，它有 I、II 两种亚型，I 型主要存在头皮、毛囊、皮脂腺脂肪组织中，II 型主要存在于前列腺组织中。他们的主要功能是转化睾酮成为双氢睾酮，使双氢睾酮维

持一定的浓度和正常的生理功能。 $5\alpha$  还原酶抑制剂可以阻止睾酮转化为双氢睾酮，降低血清及前列腺体内的双氢睾酮含量，从而抑制前列腺增生，缩小前列腺体积。代表药物为非那雄胺（保列治、finasteride、proscar），此外尚有爱普列特（epristeride）。

非那雄胺临床上用于前列腺体积增大伴下尿路症状的 BPH 患者；对于具有 BPH 临床进展高危性的患者，非那雄胺可用于防止 BPH 的临床进展，如发生尿滞留或接受手术治疗的危险。其口服生物利用度一般为 63%。饮食可影响药物的吸收，以服用 10mg 药物为例，早餐前空腹服用，血清峰浓度 81.5ng/mL， $t_{max}$  为 1.9h；如在进食后服用，血清峰浓度 75.5ng/mL， $t_{max}$  为 4.2h。故早餐前空腹服用更为合理。药物吸收后在循环血浆中主要为原型药物，蛋白结合率 >90%；经肝脏代谢为 2 个单羟基活性代谢物，其对  $5\alpha$ -还原酶抑制活性为母药的 20%，由于经肝代谢，肝功能不全患者需注意剂量调整。所给剂量 39%（32%~46%）以代谢物形式经肾排出，57%（51%~64%）经粪便排出。由于双通道排泄，肾功能轻至中度不全者无需调整剂量。在前列腺及精液中均未检出药物。 $t_{1/2\beta}$  为 6h，但年龄 >70 岁者  $t_{1/2\beta}$  延长至 8h（6~15h），但 >65 岁以上经临床长期观察（5mg，每日 1 次）显示其安全性及有效性，故一般情况下老年无需调整剂量。

非那雄胺常用剂量为每日 5mg，一般开始治疗应至少连续用药 6 个月以上。服药 12 周后前列腺体积平均缩小 18%，继续服用 6 个月后可缩小 28%，至少连续服用 6 个月以上血循环中的双氢睾酮水平可以下降到去势水平，即双氢睾酮浓度降低到原来的 25%。而循环中睾酮量无明显变化。非那雄胺对前列腺体积较大和（或）血清 PSA 水平较高的患者治疗效果更好，使用 3~6 个月后可获得最大疗效，连续治疗 6 年，疗效持续稳定。非那雄胺能减少 BPH 患者血尿的发生率。经尿道前列腺电切术（TURP）前应用非那雄胺（5mg/d，4 周以上）能减少 BPH 患者手术中的出血量。非那雄胺应用到临床以后，国际上 BPH 的手术率已

降至原来(不用  $\alpha$  受体阻断剂和非那雄胺以前) 的 10%。

非那雄胺常见的副作用包括勃起功能障碍、射

精异常、性欲低下; 其他如男性乳房女性化、乳腺痛等发病率仅 1% 左右。

(参考文献从略)

文章编号: 1672-3384 (2007) -02-0018-05

# 良性前列腺增生症的治疗

【作者】 魏强

四川大学华西医院 (成都 610041)

【中图分类号】 R697.3; R45

【文献标识码】 B

良性前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 所引起的下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS) 是患者的切身感受, 最为患者本人所重视。国际前列腺症状评分 (IPSS) 和生活质量评分 (QOL) 是目前最常用的判断 BPH 患者症状严重程度手段。下尿路症状及其所致生活质量的下降是患者寻求治疗的主要原因。同时, 作为临床医生在制定 BPH 药物治疗方案时也应进一步考虑到 BPH 临床进展 (如急性尿潴留、BPH 相关手术等) 的预防。因此, 制定 BPH 治疗目标应同时兼顾: 缩小前列腺体积, 防止远期并发症和缓解 LUTS 症状, 从而达到标本兼治的目的。

目前对于 BPH 患者的治疗主要包括观察等待、药物治疗、外科治疗。

## 1 观察等待 (watchful waiting)

部分患者感觉 BPH 引起的 LUTS 尚未影响到自己的生活质量, 尚可耐受, 不选择药物或者手术治疗; 并且考虑到这些症状并不是由泌尿系统肿瘤等恶性疾病引起的, 因此在没有绝对手术指征之前, 观察等待往往是患者自己选择的治疗方式。但是观察等待并不意味着不进行治疗。观察等待应该是一种非药物、非手术的治疗措施, 包括病人教育、生活方式指导、随访等。因为 BPH 是前列腺组织学一种进行性的良性增生过程, 其发展过程较难预

测, 经过长时间的随访, BPH 患者中只有少数可能出现尿潴留、肾功能不全、膀胱结石等并发症<sup>[1,2]</sup>。因此, 对于大多数 BPH 患者来说, 观察等待可以是一种合适的处理方式, 特别是患者生活质量尚未受到下尿路症状明显影响的时候。

根据 2006 年出版的中华医学会泌尿外科学分会的 BPH 临床诊疗指南, 观察等待适合的是轻度下尿路症状 (IPSS 评分  $\leq 7$ ) 的患者, 以及中度以上症状 (IPSS 评分  $\geq 8$ ) 同时生活质量尚未受到明显影响的患者。接受观察等待之前, 患者应进行全面检查以除外各种 BPH 相关合并症。

观察等待应该包括的内容:

### 1.1 患者教育

应该向接受观察等待的患者提供 BPH 疾病相关知识, 包括下尿路症状和 BPH 的临床进展, 特别应该让患者了解观察等待的效果和预后。同时还应该提供前列腺癌的相关知识。BPH 患者通常关注前列腺癌发生的危险, 研究结果显示有下尿路症状人群中前列腺癌的检出率与无下尿路症状的同龄人群无差别<sup>[3]</sup>。

### 1.2 生活方式的指导

适当限制饮水可以缓解尿频症状, 例如夜间和出席公共社交场合时适当限水。但每日水的摄入量不应少于 1500mL。酒精和咖啡具有利尿和刺激作