

降至原来(不用 α 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^[1,2]。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 ≤ 7) 的患者, 以及中度以上症状 (IPSS 评分 ≥ 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^[3]。

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

用,可以引起尿量增多、尿频、尿急等症状,因此应限制酒精类和含咖啡因类饮料的摄入。指导排空膀胱的技巧,如重复排尿等。精神放松训练,把注意力从排尿的欲望中转移开。

1.3 合并用药的指导

BPH 患者常因合并其他全身性疾病同时使用多种药物,应了解和评价患者这些合并用药的情况,必要时在其他专科医师的指导下进行调整以减少合并用药对泌尿系统的影响,治疗同时存在的便秘。

1.4 随访

随访是接受观察等待 BPH 患者的重要临床过程,观察等待开始后第 6 个月进行第一次随访,以后每年进行一次随访。随访的目的主要是了解患者的病情发展状况,是否出现临床进展以及 BPH 相关合并症和(或)绝对手术指征,并根据患者的愿望转为药物治疗或外科治疗。随访内容应包括病史及 IPSS、QOL 评分、体格检查(直肠指诊)、尿常规、血清 PSA、超声检查(包括残余尿量测定)和尿流率。

研究显示观察等待的患者在随访至 1 年时 85% 保持病情稳定,5 年时 65% 无临床进展^[4]。一项研究将 556 名有中度下尿路症状的 BPH 患者随机分为外科治疗和观察等待两组,随访 3 年发现观察等待组治疗失败的比例是 8.2%,治疗失败主要表现为残余尿异常和症状评分上升。随访到 5 年时观察等待组有 36% 的患者转入外科治疗组,64% 保持稳定^[5]。

2 药物治疗

2.1 α 受体阻滞剂

α 受体阻滞剂是通过阻滞分布在前列腺和膀胱颈部平滑肌表面的肾上腺素能受体,松弛平滑肌,达到缓解膀胱出口动力性梗阻的作用。 α 受体阻滞剂分为非选择性 α 受体阻滞剂(酚苄明)、选择性 α_1 受体阻滞剂(多沙唑啉、阿呋唑啉、特拉唑啉)和高选择性 α_1 受体阻滞剂(坦洛新)。

根据 2006 年出版的中华医学会泌尿科学分会的 BPH 临床诊疗指南的推荐意见, α 受体阻滞剂

适用于有下尿路症状的 BPH 患者。推荐坦洛新、多沙唑啉、阿呋唑啉和特拉唑啉用于 BPH 的药物治疗。不推荐哌唑啉以及非选择性 α 受体阻滞剂酚苄明治疗 BPH。

α 受体阻滞剂临床用于治疗 BPH 引起的下尿路症状始于 20 世纪 70 年代。Djavan 和 Marberger 的 Meta 分析结果显示:与安慰剂相比,各种 α_1 受体阻滞剂能显著改善患者的症状,使症状评分平均改善 30%~40%、最大尿流率提高 16%~25%。最初使用的酚苄明具有明显的副作用,因而难以被患者接受。 α 受体阻滞剂治疗后 48h 即可出现症状改善,但采用 IPSS 评估症状改善应在用药 4~6 周后进行。连续使用 α 受体阻滞剂 1 个月无明显症状改善则不应继续使用^[8]。一项长达 6 年的关于坦洛新治疗 BPH 临床研究结果表明, α 受体阻滞剂长期使用能够维持稳定的疗效^[9]。同时 MTOPS 研究也证实了单独使用 α 受体阻滞剂的长期疗效。

BPH 患者的基线前列腺体积和血清前列腺特异性抗原(PSA)水平不影响 α 受体阻滞剂的疗效,同时 α 受体阻滞剂也不影响前列腺体积和血清 PSA 水平。美国泌尿外科学会 BPH 诊疗指南制定委员会采用特殊的 Bayesian 技术进行总结的结果显示,各种 α 受体阻滞剂的临床疗效相近,副作用有些不同。如坦洛新引起心血管系统副作用的发生率较低,但是逆行射精的发生率较高。

常见副作用包括头晕、头痛、无力、困倦、体位性低血压、逆行射精等,体位性低血压更容易发生在老年及高血压患者中。

2.2 5 α 还原酶抑制剂

5 α 还原酶抑制剂属于雄激素抑制剂,其作用基础在于 Shapiro 等发现的双氢睾酮(DHT)对胚胎期前列腺发育的影响^[6]。睾酮在 5 α 还原酶的作用下转化为双氢睾酮。手术或药物治疗都会抑制睾酮或双氢睾酮的合成或者降低其活性,从而起到缩小 BPH 患者前列腺体积的作用^[7]。前列腺体积的缩小会降低 BPH 患者的膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)的静力性因素,从而缓解 BPH 患

者的下尿路症状,达到改善排尿困难的治疗目的。

目前我国国内应用的 5 α 还原酶抑制剂有非那雄胺 (finasteride) 和依立雄胺 (epristeride), 国外应用的还有度他雄胺 (dutasteride)。

非那雄胺是选择性的 II 型 5 α 还原酶抑制剂, 血浆平均消除半衰期为 6h, 常用剂量为每日 5mg, 服用 12 个月后可以使血浆中的 DHT 含量减少 70%, 前列腺中的 DHT 含量减少 80%~90%。服用非那雄胺一般不会降低性欲和影响性功能, 是目前唯一可耐受且有效的雄激素抑制剂的药物。

Gormley 及其同事 1992 年开展了研究非那雄胺的安全性和疗效的第一个随机双盲对照试验^[8]。他们将 895 名 BPH 患者随机分入安慰剂组、非那雄胺 1mg 组和 5mg 组, 服药的时间均为 1 年。这个试验也被称为非那雄胺北美试验 (North American Finasteride Trial)。以上 3 组患者 1 年之后症状评分下降的平均比例是 2%、9% 和 21%, 前列腺体积缩小的平均比例是 3%、18% 和 19%。1mg 组和 5mg 组的患者前列腺体积缩小的比例与安慰剂组相比都有统计学差异, 5mg 组患者症状评分下降的平均比例与安慰剂组相比也有统计学差异, 但是 1mg 组患者症状评分下降的平均比例与安慰剂组的平均比例之间的差异并没有统计学意义。这两项试验结果说明非那雄胺缓解 BPH 患者下尿路症状的作用是剂量依赖性的, 但是它缩小前列腺体积的作用却不依赖于药物的剂量。这项研究也说明非那雄胺对 BPH 患者的治疗作用并不会因治疗后前列腺体积的缩小而受到影响。

1998 年发表了非那雄胺 (保列治) 长期有效性和安全性研究 (PLESS)^[9], PLESS 是一个前瞻性、双盲、随机、安慰剂对照的多中心大规模长期研究, 共纳入了 3040 名有中到重度下尿路症状的患者, 前列腺平均体积为 55mL, 试验措施为每日 5mg 保列治。经过 4 年的研究发现保列治组急性尿潴留的发生率为 6.6%, 安慰剂组为 2.8%, 保列治组降低达 57% ($P<0.001$); 保列治组手术干预率为 4.6%, 安慰剂组为 10.1%, 保列治组降低达 55%

($P<0.001$); 保列治组前列腺体积平均缩小了 18%, 安慰剂组平均增长了 14% ($P<0.001$); 保列治组的最大尿流率 (PFR) 较安慰剂组高 1.7mL/秒 ($P<0.001$)。在体积大于 55mL 的亚组中, 保列治组的急性尿潴留的发生率和手术干预率降低达 70%。不良反应的发生率较低, 主要有性欲下降 (治疗组发生率为 6.4%, 安慰剂组为 3.4%; $P=0.002$)、勃起功能障碍 (分别为 8.1% 和 3.7%; $P<0.001$)、射精量减少 (分别为 3.7% 和 0.8%; $P<0.001$), 其他不良反应还包括射精障碍、皮疹、乳房增大或压痛等。经 1 年治疗后, 不良反应不再增加, 两组性欲下降的发生率均降低至 2.6%, 且治疗组勃起功能障碍发生率降低至 5.1%。

多项研究显示非那雄胺能减少 BPH 患者血尿的发生率。研究资料显示经尿道前列腺电切 (TURP) 术前应用非那雄胺 (5mg/d) 能减少前列腺体积较大的 BPH 患者 TURP 术中的出血量^[10]。将拟行 TURP 术的 BPH 患者随机分为术前 2 周服用非那雄胺组 (5mg/d) 及对照组, 每组 50 例。记录 TURP 前列腺切除重量, 计算术中失血量。免疫组织化学 SP 法检测前列腺组织微血管密度 (MVD) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白表达。结果发现服药组和对照组前列腺组织平均手术切除量分别为 (19.36 \pm 7.95)g 和 (20.32 \pm 8.66)g ($P>0.05$)。术中平均出血量分别为 (135.8 \pm 62.9)mL 和 (245.1 \pm 168.9)mL ($P<0.05$)。前列腺组织 MVD 值分别为 21.4 \pm 9.7 和 33.4 \pm 11.2 ($P<0.05$)。VEGF 平均阳性细胞数分别为 112.1 \pm 30.1 和 214.6 \pm 53.4 ($P<0.05$)。这项研究说明术前服用非那雄胺可抑制前列腺组织内 VEGF 蛋白表达, 进而抑制前列腺组织血管生成, 从而减少 TURP 术中出血。

另外每天服用非那雄胺 5mg 持续 1 年可使血 PSA 水平降低约 50%^[11]。因此在检测 PSA 水平时应增加 1 倍来考虑, 再结合前列腺指检, 服用非那雄胺并不会影响前列腺癌的检出率^[12,13]。

2006 年出版的中华医学会泌尿外科学分会的 BPH 临床诊疗指南指出, 非那雄胺适用于治疗有前

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，如发生尿潴留或接受手术治疗。应该告知患者如果不接受治疗可能出现 BPH 临床进展的危险。

非那雄胺最常见的副作用包括勃起功能障碍、射精异常、性欲低下和其他如男性乳房女性化、乳腺痛等^[14]。

依立雄胺是一种非竞争性 5 α 还原酶抑制剂^[15]，国内一项为期 4 个月、含 2006 例的多中心开放临床试验显示，依立雄胺能降低 IPSS 评分、增加尿流率、缩小前列腺体积和减少残余尿量^[16]。目前尚无来源于随机临床试验的证据。

度他雄胺是第二代 5 α 还原酶抑制剂，由葛兰素史克公司开发，2003 年 1 月首次在美国上市。度他雄胺可同时阻断 1 型和 2 型两种 5 α 还原酶。目前已有研究表明其治疗 BPH 的有效性^[17]，并有研究提示其能通过诱导凋亡的途径降低前列腺癌的发生率^[18]。

2.3 联合用药

联合治疗是指联合应用 α 受体阻滞剂和 5 α 还原酶抑制剂治疗 BPH。

2006 年中华医学会泌尿外科学分会出版的 BPH 临床诊疗指南的推荐意见是：联合治疗适用于前列腺体积增大、有下尿路症状的 BPH 患者。BPH 临床进展危险较大的患者更适合联合治疗。采用联合治疗前应充分考虑具体患者 BPH 临床进展的危险性、患者的意愿、经济状况、联合治疗带来的费用增长等。目前的研究结果证实了联合治疗的长期临床疗效。MTOPS 的研究结果显示与安慰剂相比，多沙唑啉和非那雄胺均显著降低 BPH 临床进展的危险；而多沙唑啉和非那雄胺的联合治疗进一步降低了 BPH 临床进展的危险^[10]。进一步分析结果发现当前列腺体积 $\geq 25\text{mL}$ 时，联合治疗减少 BPH 临床进展危险性的效果显著优于多沙唑啉或非那雄胺单药治疗。

2.4 中药和植物制剂

目前应用于 BPH 临床治疗的中药种类很多，但是由于中药和植物制剂的成分复杂、具体生物学作用机制尚未阐明，积极开展对包括中药在内各种药物的基础研究有利于进一步巩固中药与植物制剂的国际地位。

目前在全世界各地，尤其是欧洲国家，植物提取物已被广泛采用，可以减轻 BPH 患者的下尿路症状。但是目前植物药治疗 BPH 的机制并不确切，可能的机制有：5 α 还原酶抑制剂作用、抗炎作用、抗雄激素作用、类雌激素作用、抑制芳香脂酶作用、 α 受体阻滞剂作用、降低体内的雄激素结合蛋白、抑制碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和表皮生长因子 (EGF) 作用、调节胆固醇代谢作用、体内清除自由基的作用、调节脂质过氧化作用、抑制催乳素诱导的前列腺生长作用、保护膀胱和逼尿肌功能的作用和安慰剂作用^[19]。

目前最常用的植物药是以下几种植物的提取物：锯叶棕榈果 (saw palmetto berry)、非洲果臀木 (pygeum africanum) 树皮、南非洲草星 (south African Star Grass) 根、异柱荨麻 (urtica dioica)、南瓜 (cucurbita pepo) 籽等。

尽管有大量的安慰剂对照的随机对照试验得以发表，但是它们普遍存在样本含量小，随访时间短的不足^[18]，结果并不一致。目前仍然缺乏高质量、大规模、安慰剂对照的长程临床试验来进一步检验植物药疗法的有效性和安全性。因此以循证医学原理为基础的大规模随机对照的临床研究对进一步推动中药和植物制剂在 BPH 治疗中的临床应用有着积极的意义。

【参考文献】

- [1] Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The nature history of untreated "prostatism". Br J Urol, 1981, 53: 613-616
- [2] Kirby RS. The nature history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Vrology, 2002, 56: 3-6
- [3] Rietenberg JBM, Kranse R, Boeken Kruger AE. Additional value of the AUA 7 symptom score in prostate cancer detection. J Urol, 1997, 157: 467

- [4] Netto JH, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*, 1999, 53: 314-316
- [5] Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol*, 1998, 160: 12-16
- [6] Shapiro E. Embryologic development of the prostate. *Urol Clin North Am*, 1990, 17: 487-493
- [7] McConnell JD. Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. *Prostate*, 1990, 3 (Suppl): S49-S59
- [8] Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 1992, 327: 1185-1191
- [9] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 1998, 338: 557-563
- [10] 刘孝东, 杨宇如, 卢一平, 等. 非那雄胺减少 TURP 术中出血的机理研究. *中华泌尿外科杂志*, 2003, 24 (10): 694-697
- [11] Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol*, 1975, 47: 193-202
- [12] Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of α_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 1999, 36: 1-13
- [13] Witjes WP, Rosier PF, Caris CT, et al. Urodynamic and clinical effects of terazosin in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction. A stratified analysis. *Urology*, 1997, 49: 197-205
- [14] Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al. Effect of finasteride on bother and other health related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*, 1999, 54: 670-678
- [15] Clark RV, Hermann DJ, Gabriel H, et al. Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT) G1198745, a novel, dual 5- α -reductase inhibitor. (Abstract 1037) *J Urol*, 1999, 161: 268
- [16] 李宁忱, 那彦群, 丁强, 等. 新型 5 α -还原酶抑制剂爱普利特治疗良性前列腺增生的 IV 期临床研究. *中华泌尿外科杂志*, 2002, 23: 413-416
- [17] Kaplan SA. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *J Urol*, 2006, 175 (6): 2211-2212
- [18] Maria McCrohan A, Morrissey C, O'keane C, et al. Effects of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride on apoptosis in primary cultures of prostate cancer epithelial cells and cell lines. *Cancer*, 2006, 106 (12): 2743-2752
- [19] Campbell's urology 08th\volume1\section6\chapter39: 1369

文章编号: 1672-3384 (2007) -02-0022-03

多沙唑嗪控释片临床应用现状及进展

【作者】 司延斌 赵志刚

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R983; R697.3

【文献标识码】 B

多沙唑嗪 (doxazosin mesylate, Dox) 是美国辉瑞公司最早研发的一种选择性长效 α_1 交感神经肾上腺素能受体阻滞剂, 中文全称为甲磺酸多沙唑嗪, 它是唑嗪酮的衍生物。Dox 控释片 (商品名为

可多华) 口服吸收迅速, 服药后 8~9h 血浆药物浓度达峰值, 峰值浓度约为同剂量普通片的 1/3。口服生物利用度为 65%, 蛋白结合率为 98%, 双相终末半衰期为 22h, 主要经肝脏代谢, 仅有 5% 左右