

于高血压的治疗。一项名为 ASOCIA 的大规模多中心的试验研究共入选 36 631 位 (40%女性) 患者<sup>[6]</sup>, 均为其他抗高血压药物治疗效果不佳者, 受试者每日在原有治疗基础上加用 Dox, 16 周后血压下降达标率达 61%, 而与 Dox 药物治疗有关的不良事件发生率仅为 1.6%, 表明 Dox 对不同类型高血压均有良好效果, 且能显著提高其他抗高血压药物的治疗效果, 而患者的耐受性良好。

同时研究发现 Dox 对血脂代谢有良好的改善作用, 该药能降低甘油三酯和总胆固醇水平, 提高血浆高密度脂蛋白与胆固醇的比率, 并能降低冠状动脉疾病的易患性和危险性, 对合并血脂异常的患者十分有利。Dox 还能改善胰岛素抵抗、有利于糖尿病的控制。Jagroop 等研究还发现 Dox 能显著抑制 5-羟色胺诱导的血小板活化, 具有预防血小板聚集和阻止血栓形成等作用<sup>[7]</sup>。

总之,多沙唑嗪控释片能保持更为平稳的血浆药物浓度,延长药物作用时间,具有更好的血浆峰谷浓度比值,患者每日仅需一次服药,能明显提高用药的依从性。更为重要的是控释制剂可显著减少首剂效应和体位性低血压等不良反应的发生,在保持疗效的基础上提高了安全性和耐受性,且目前还未发现药物耐药。同时结合药理作用特点,多沙唑嗪控释片的最佳适应证应为合并高血压及(或)血脂异常的患者。但需注意的是药物治疗并非对所有

良性前列腺增生患者都是有效的，对有症状明显的重度患者当药物治疗效果不佳时应适时考虑换用手术治疗。

### 【参考文献】

- [1] Akduman B, Crawford ED. Terazosin, doxazosin and prazosin: current clinical experience. *Urology*, 2001, 58 ( Suppl.6A): S49-S53
- [2] Garrison JB, Kyrianiou N. Doxazosin induces apoptosis of benign and malignant prostate cells via a death receptor-mediated pathway. *Cancer Res*, 2006, 66 (1): 464-472
- [3] Kirby RS. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-released doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU International*, 2003, 91 (1): 41-44
- [4] John D, Claus G, Oliver M. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 349 (25): 2387-2398
- [5] Chung BH, Hong SJ. Long-term follow-up study to evaluate the efficacy and safety of the doxazosin gastrointestinal therapeutic system in patients with benign prostatic hyperplasia with or without concomitant hypertension. *BJU Int*, 2006, 97 (1): 90-95
- [6] Alvaro F, Hernandez-Presa M. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system on patients with uncontrolled hypertension: the ASOCIA Study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47 (2): 271-276
- [7] Jagroop IA, Mikhailidis DP. An alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human platelets. *J Hum Hypertens*, 2001, 15 (3): 203-207

和前列腺癌，而中青年男性则以慢性前列腺炎最为常见。中华医学会泌尿外科学分会已制定了《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》，对上述3种常见的前列腺疾病制定了诊治规范，使得今后的诊治更加有章可循。

$\alpha$ 受体阻滞剂作为治疗BPH和慢性前列腺炎的一线药物，其效果已经得到确证。其中盐酸特拉唑嗪在我国应用较早且广泛，其有效性及安全性好。盐酸特拉唑嗪口服吸收好，服药后1h血浆浓度达峰值。消除半衰期为12h。药代动力学参数与肾功能无关，食物对生物利用度无影响。国产品种马沙尼和进口品种高特灵治疗效果和不良反应相当，但是马沙尼价格便宜，具有药物经济学优势<sup>[1]</sup>。下面介绍盐酸特拉唑嗪在3种常见前列腺疾病中的应用。

## 1 良性前列腺增生 (BPH)

### 1.1 BPH 的流行病学、病因学、病理生理和临床表现<sup>[2]</sup>

组织学上BPH最初通常发生在40岁以后，随着年龄增长发病率增加，60岁超过50%，80岁高达83%。发病机制尚不完全明确，可能是上皮和间质细胞的增殖及细胞凋亡的平衡被破坏引起的。所有BPH增生结节发生于前列腺移行带和尿道周围腺体区。可以腺体组织的增生为主，也可以间质成分的增生为主。间质组织中的平滑肌是构成前列腺的重要成分。这些平滑肌以及前列腺尿道周围组织受肾上腺素能神经、胆碱能神经或其他酶类递质神经支配。其中以肾上腺素能神经起主要作用。前列腺和膀胱颈部有丰富的 $\alpha$ 受体，尤其是 $\alpha_1$ 受体，激活 $\alpha$ 受体可以明显提高前列腺尿道阻力。BPH导致后尿道延长，受压变形，狭窄和尿道阻力增加，引起膀胱高压并出现相关排尿期症状。随着膀胱压力的增加，出现膀胱逼尿肌代偿性肥厚，逼尿肌不稳定并引起相关储尿期症状。主要临床表现有膀胱刺激症状，梗阻症状和相关并发症。多项研究证实BPH是一种缓慢进展的前列腺良性疾病。临床进展性的评价指数有下尿路

症状加重（主要通过IPSS评分方法评价），最大尿流率进行性下降，BPH相关并发症的发生以及手术治疗几率的上升。临床进展的危险因素包括年龄、血清PSA、前列腺体积、最大尿流率、残余尿量及IPSS评分等。

### 1.2 BPH 的治疗

下尿路症状是BPH患者的切身感受，最为患者重视，也是选择治疗措施的重要依据。BPH患者药物治疗的短期目标是缓解患者的下尿路症状，长期目标是延缓疾病的临床进展，预防并发症的发生。治疗药物有 $\alpha$ 受体阻滞剂、5 $\alpha$ 还原酶抑制剂以及植物药等。

$\alpha$ 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。由于该部位以 $\alpha_1$ 受体为主，所以主要应用选择性 $\alpha_1$ 受体阻滞剂。药物有特拉唑嗪、多沙唑嗪和阿夫唑嗪，还有高选择性 $\alpha_1$ 受体阻滞剂坦洛新等。各种 $\alpha_1$ 受体阻滞剂均能显著改善患者的症状，提高最大尿流率。同时不影响血清PSA水平，从而不影响前列腺癌的筛查。

### 1.3 盐酸特拉唑嗪在治疗BPH中的作用

特拉唑嗪是最早应用的选择性 $\alpha_1$ 受体阻滞剂，其治疗效果已得到肯定。1997年在上海市进行的良性前列腺增生症治疗的多中心开放式临床验证试验，结果显示特拉唑嗪可以显著降低IPSS评分，提高最大尿流率并有效降低残余尿<sup>[3]</sup>，从而降低了BPH的临床进展性，达到长期治疗的目标。

除有 $\alpha_1$ 受体阻滞剂的作用外，有研究报道特拉唑嗪还可以诱导前列腺细胞的凋亡，从而起到缩小腺体，改善BPH排尿症状的作用。由于前述所说上皮和间质细胞的增殖和凋亡平衡破坏造成BPH，而实验研究发现特拉唑嗪可以诱导人前列腺间质细胞产生TGF- $\beta$ 1，TGF- $\beta$ 1可以诱导前列腺间质细胞的凋亡<sup>[4]</sup>。也有研究发现虽同为 $\alpha_1$ 受体阻滞剂，特拉唑嗪和多沙唑嗪可以诱导前列腺细胞的

凋亡，而坦索罗辛则无此作用。通过比较这三者的化学结构，发现前二者有喹唑啉核结构，后者没有这种结构。推测特拉唑嗪和多沙唑嗪诱导前列腺平滑肌细胞凋亡可能与该结构有关，与其  $\alpha_1$  受体阻滞剂的功能无关。

对发生急性尿潴留的 BPH 患者服用特拉唑嗪治疗后再拔除尿管，则再次置管的几率明显低于安慰剂治疗。经尿道前列腺电切术的围手术期应用特拉唑嗪，可有效缩短术后留置尿管的时间，降低再置管的几率，缓解下尿路的症状<sup>[5]</sup>。

## 2 慢性前列腺炎 (chronic prostatitis, CP)

### 2.1 慢性前列腺炎的病因及临床表现

慢性前列腺炎是青壮年男性的常见病、多发病之一。其症状反反复复，治疗效果欠佳，令人困惑。据报道至少 90% 为慢性非细菌性前列腺炎。它是一种由不同原因引起的一组临床症候群。主要表现为排尿异常和慢性会阴盆底部位的坠胀疼痛不适等，并且在成年人中伴随有不同程度的性功能障碍，其病因机制复杂。一般认为与细菌、支原体、衣原体等病原体的感染，尿液返流，盆底肌肉痉挛，锌含量降低以及前列腺抗菌因子活性抑制导致前列腺免疫功能低下等有关<sup>[6]</sup>。目前无治疗 CP 的金标准，任何单一药物或治疗方法都难以取得满意的疗效。因此综合治疗显得尤为重要。

### 2.2 盐酸特拉唑嗪在治疗慢性前列腺炎中的作用

近年的研究表明，前列腺内尿液返流所造成的化学性前列腺炎可能是 CP 的重要因素。尿液返流与后尿道压力有关。特拉唑嗪作为一种选择性的长效  $\alpha_1$  受体阻滞剂，可选择性作用于前列腺和膀胱颈的  $\alpha_1$  受体，松弛前列腺和膀胱颈部位的平滑肌，降低尿道阻力和压力，增加尿流率，促进膀胱排空，防止尿液返流。同时作用于盆底交感神经，可解除盆底痉挛，缓解会阴盆底紧张，改善下尿路症状和疼痛<sup>[7]</sup>。

$\alpha_1$  受体阻滞剂是治疗慢性非细菌性前列腺炎和前列腺痛的基本药物。即使是慢性细菌性前列腺炎也应配合使用  $\alpha_1$  受体阻滞剂<sup>[6]</sup>。另外在射精管，精

囊腺的平滑肌中富含  $\alpha$  受体。使用特拉唑嗪可以阻断  $\alpha$  受体，使这些部位的平滑肌蠕动减少，射精反射延迟，从而增强勃起和延长勃起的时间，改善勃起功能障碍及早泻表现<sup>[8]</sup>。研究结果显示  $\alpha_1$  受体阻滞剂对 CP 患者的排尿症状，疼痛以及生活质量指数等有不同程度的改善。

治疗 CP， $\alpha_1$  受体阻滞剂的疗程至少为 12 周。与抗生素合用治疗 III A 型 CP，合用疗程应在 6 周以上。

## 3 前列腺癌

前列腺癌是美国男性发病率最高的恶性肿瘤。在我国，由于寿命的延长和检查手段的提高，前列腺癌的发病率也逐年升高，已经成为泌尿外科常见的肿瘤之一。《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》对前列腺癌的治疗作了详细的阐述。有根治性手术治疗，放射治疗，内分泌治疗等等。并没有提及  $\alpha_1$  受体阻滞剂的应用。但是最近研究表明， $\alpha_1$  受体阻滞剂可通过诱导凋亡的机制抑制前列腺癌细胞株的生长。刘毅等<sup>[9]</sup>报道了特拉唑嗪和多沙唑嗪可诱导前列腺癌细胞株 PC-3 的凋亡，而坦洛新和萘哌地尔对细胞生长无明显影响。4 种药物有相似的  $\alpha_1$  受体阻滞剂作用，但化学结构不同。因此考虑特拉唑嗪和多沙唑嗪诱导癌细胞凋亡的作用不依赖对  $\alpha_1$  受体的阻断，作用活性在喹唑啉基，但是具体分子机制尚待进一步研究。结论突出了应用喹唑啉基  $\alpha_1$  受体阻滞剂的意义，即不仅对 BPH 行长期治疗，而且有临床用于治疗进展期前列腺癌的前景。也有研究报道用特拉唑嗪作预处理能够显著增加前列腺癌对放疗的敏感性，从而减少放射剂量，减少放疗并发症，提高生活质量。

目前，特拉唑嗪在前列腺癌治疗中的作用尚处于实验研究阶段，需要在今后的临床研究中得到验证。

## 4 特拉唑嗪在其他疾病中的应用

### 4.1 治疗女性膀胱颈梗阻

女性膀胱颈梗阻以老年居多，原因有绝经后雌激素减少，使尿道黏膜下组织萎缩、硬化，而且膀

胱颈部富含  $\alpha_1$  受体, 交感神经兴奋导致膀胱颈及后尿道内括约肌痉挛, 使得尿流受阻。特拉唑嗪可阻滞  $\alpha_1$  受体, 松弛平滑肌, 缓解因女性膀胱颈梗阻导致的功能性排尿障碍。与抗胆碱脂酶药联合应用, 可收到良好效果<sup>[10]</sup>。

#### 4.2 治疗轻、中度高血压病

特拉唑嗪可选择性阻断突触后  $\alpha_1$  受体, 使外周血管扩张而降低血压。而且可使部分患者的血胆固醇, 低密度脂蛋白, 极低密度脂蛋白下降, 高密度脂蛋白升高, 改善胰岛素的敏感性, 纠正胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。故特拉唑嗪适用于轻中度高血压, 尤其是合并糖脂代谢异常的患者。

#### 5 盐酸特拉唑嗪的不良反应

主要不良反应有头晕、头痛、体位性低血压等。这些反应通常轻微, 继续治疗多可自行消失, 必要时可从 1mg 剂量开始逐渐加量。

#### 6 结语

盐酸特拉唑嗪作为一种选择性的  $\alpha_1$  受体阻滞剂, 半衰期长, 每天晚上服用 1 次 2mg, 服用方便, 吸收好。老年 BPH 患者有很多合并高血压病和糖脂代谢异常, 服用特拉唑嗪可一举两得, 而副作用较少, 值得临床应用。

(上接第 37 页)

铜绿假单胞菌属细菌感染或较重感染外)。若首剂加倍, 最大单剂量为 0.4g, 所以本实验采用盐酸左氧氟沙星 0.1, 0.2, 0.4g 3 种剂量, 思密达采用 1 袋在  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$  条件下水浴 2h, 间隔 15min 振摇一次, 体外模拟药物的体内过程, 盐酸左氧氟沙星胶囊辅料无吸收而思密达中含有香兰素、葡萄糖等物质, 有微弱紫外吸收, 因此含量测定时作空白对照, 采用等量同步稀释方式, 减少对药物测定的干扰。

3.2 通过本实验可知, 临床将两药同时合用, 思密达对盐酸左氧氟沙星有强大吸附作用, 思密达在人工肠液和人工胃液中都会吸附盐酸左氧氟沙星, 影响盐酸左氧氟沙星的吸收利用和应有的疗效; 同时

#### 【参考文献】

- [1] 程立. 进口和国产特拉唑嗪片人体生物等效性及临床费用-效果评价. 中国药事, 2005, 19 (1): 58-61
- [2] 那彦群主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 15-68
- [3] 上海市泌尿外科协作组. 马沙尼治疗前列腺增生症临床验证 (附 105 例报告). 中华男科学杂志, 2000, 14 (2): 113-115
- [4] 谢克基, 汤平, 等. 盐酸特拉唑嗪诱导人前列腺间质细胞凋亡的机制研究. 中华实验外科杂志, 2004, 21 (3): 278-279
- [5] 杨存让, 尹向东. 经尿道前列腺电切围手术期应用盐酸特拉唑嗪疗效观察. 山东医药, 2005, 45 (21): 27
- [6] 郭应禄, 李宏军主编. 前列腺炎. 北京: 人民军医出版社, 2002, 89-332
- [7] 沈柏华, 金晓东, 等.  $\alpha_1$  受体阻滞剂联合抗生素治疗慢性前列腺炎疗效及机制. 中华男科学杂志, 2004, 10 (7): 518-520
- [8] 高为, 薛小同. 曲唑酮及特拉唑嗪治疗早泄的疗效评价. 中华男科学杂志, 2004, 10 (5): 394-395
- [9] 刘毅, 孙颖浩, 等.  $\alpha_1$  肾上腺受体拮抗剂对前列腺癌细胞生长的影响. 临床泌尿外科杂志, 2005, 20 (2): 101-103
- [10] 戚裕宏, 徐永干, 等. 盐酸特拉唑嗪吡斯的明治疗女性膀胱颈梗阻. 实用临床医药杂志, 2004, 8 (2): 75
- [11] 沈丽新, 袁晓晨. 特拉唑嗪对高血压患者糖脂代谢的影响. 南通医学院学报, 2002, 22 (4): 451-452

思密达是通过吸附细菌作用而治疗腹泻, 故其吸附药物后, 将减少吸附空间, 降低思密达本身的治疗效应; 另盐酸左氧氟沙星口服吸收完全, 口服有腹部不适或疼痛、腹泻、恶心或呕吐等胃肠道反应, 而思密达对消化道黏膜有很强的覆盖保护能力, 提高黏膜屏障对攻击因子的防御能力和局部止痛作用。因此两药联用时, 建议饭前 1h 服用思密达, 饭后 1h 服用盐酸左氧氟沙星胶囊。

#### 【参考文献】

- [1] 朱增燕. 蒙脱石对配伍药物体外吸附的影响. 儿科学杂志, 2005, 11 (6): 28
- [2] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典 2005 年版二部. 北京: 化学工业出版社, 附录 X