

· 药物与临床 ·

良性前列腺增生症的药物治​​疗及个体化用药

雷永芳^a, 凌青^b (华中科技大学同济医学院附属同济医院, a. 药​​学部, b. 泌尿外科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] **目的** 对良性前列腺增生症(BPH)药物治疗中的困境作初步探讨, 以期为临床个体化用药的选择提供参考。**方法** 分析BPH常用药物和一些新型药物的作用机制及存在的问题。**结果** BPH的治疗以 α -受体抑制剂和 5α -还原酶抑制剂效果最好, 然而并不是所有患者都对药物治疗敏感, 还有一些患者需要手术。**结论** 在药物的选择过程中尽量采用个体化用药方案, 在减少医疗资源浪费的同时也能为患者提供最佳的治疗方式。

[关键词] 良性前列腺增生症; 药物治疗; 个体化用药

[中图分类号] R697.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)05-0447-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.015

Drug therapy for benign prostatic hyperplasia and individualized drug regime

LEI Yongfang^a, LING Qing^b (Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical Center of Huazhong University of Science and Technology; a. Department of Pharmacy; b. Department of Urology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] **Objective** To review the drug therapies for benign prostatic hyperplasia (BPH) and provide a reference for clinical individualized medication regime. **Methods** The mechanisms and clinical indications of commonly used BPH medications and some new drugs were discussed. The challenges for BPH therapies were also explored. **Results** α -receptor inhibitors and 5α -reductase inhibitors have the best effect for BPH. Surgery is needed for the BPH patients who are not responsive to the drug therapy. **Conclusion** Individualized medication programs reduce the medication waste and give patients the best treatment options.

[Key words] benign prostatic hyperplasia (BPH); drug therapy; personalized medicine

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是引起中老年男性排尿障碍的最常见的一种良性疾病, 可引起诸如排尿困难、尿不尽、尿潴留、尿频、尿急和夜尿增多等下尿路系症状(lower urinary tract symptoms, LUTS), 还可导致患者产生焦虑、睡眠障碍、性生活不和谐等, 严重影响患者的生活质量。流行病学统计数据显示, BPH的患病率40岁以上人群是40岁以下人群的10倍, 60岁以上男性患病率超过50%, 且患病率随着年龄的增长而增加^[1], 已经成为一个公共卫生问题。

BPH的治疗以 α -受体抑制剂和 5α -还原酶抑制剂效果最好, 特别是轻、中度BPH患者以药物治疗作为首选方式, 然而并不是所有的患者都对这些药物敏感, 还有一些患者需要手术。笔者对BPH患者的药物治疗困境及解决方案作初步探讨, 以期为临床个体化用药提供参考。

1 BPH药物治疗面临的困境与分析

1.1 BPH病因复杂 BPH以腺体上皮和间质细胞增生、上皮/间质比例紊乱为特点, 导致前列腺的体积增大。血液中的雄激素以睾酮为主, 在 5α -还原酶的参与下睾酮可以转变为双氢睾酮, 从而调节前列腺的生长。转化生长因子、表皮生长因子和成纤维细胞生长因子等参与调节前列腺的生长并调控基质细胞的增殖, 学者普遍认为BPH是由多种因素综合作用造成的, 而不是一个单一的“关键因素”决定的^[2]。

另外, 前列腺的体积随着炎症的加重而增大, 慢性炎症被认为是BPH发展出现LUTS的主要原因, 伴有前列腺炎的BPH患者尿潴留的危险明显更大^[3], 这是导致BPH难治的另一原因。

BPH的病因尚未完全阐明, 复杂的病因加大了BPH治疗的难度。随着BPH发病机制的深入研究, 将有助于临床根据病因选择药物。

1.2 BPH常用药物的不良反应 药物治疗是BPH患者最主要的治疗方式, 其中 α -受体阻滞剂和

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81603177)

[作者简介] 雷永芳, 博士, 助理研究员, 研究方向: 临床药​​学与药理学. Tel: (027)83663519

5 α -还原酶抑制剂最为常用。 α -受体阻滞剂最常见的不良反应为头晕、头痛、心动过速、直立性低血压和逆行射精(停药后可逆)。老年患者和合并高血压患者应特别警惕发生直立性低血压的风险。5 α -还原酶抑制剂有许多不良反应,如性欲减退、射精异常、阳痿和皮疹,男性乳腺发育症也有报道^[4],值得关注的是5 α -还原酶抑制剂引起的勃起功能障碍是持久的,甚至是不可逆的^[5]。如果用药过程中发现不良反应,应立即停药或者调换用药方案,可使大部分的不良反应症状消失。

1.3 BPH 药物治疗存在的问题与分析 α -受体阻滞剂抑制前列腺和膀胱颈部平滑肌细胞上的肾上腺素能受体,松弛平滑肌,降低尿道张力,缓解患者的排尿困难症状。 α -受体阻滞剂治疗后48 h就可改善症状。然而, α -受体阻滞剂治疗不能减小前列腺体积或降低疾病进展的风险^[6]。

5 α -还原酶抑制剂通过抑制5 α -还原酶活性而降低双氢睾酮的水平,减小前列腺的体积,缓解尿路流出道梗阻,改善LUTS,还能降低患者发生急性尿潴留和需要实施手术干预的风险。5 α -还原酶有I型、II型和III型同工酶,I型和III型在前列腺中分布较少,而II型主要分布于前列腺中^[7],3种5 α -还原酶在前列腺上皮和间质中均有分布,但是II型5 α -还原酶在BPH中起主要作用^[5,6]。

然而临床发现有25%~30%的患者使用5 α -还原酶抑制剂后LUTS没有改善,甚至另有5%~7%的患者的症状进一步恶化,最终可能需要手术^[6]。

BPH患者对5 α -还原酶抑制剂存在个体差异可能与基因多态性有关,其中单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是最常见的一种。研究发现5 α -还原酶存在基因多态性,Gu等^[8]研究发现位于5 α -还原酶I型基因(SRD5A1)和5 α -还原酶II型基因(SRD5A2)的SNPs与患者经过药物治疗后国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)和前列腺总体积(total prostate volume, TPV)改变有关,这可能是影响药物治疗的重要因素。

α -受体阻滞剂和5 α -还原酶抑制剂作用机制不同,临床上常将 α -受体阻滞剂和5 α -还原酶抑制剂联合使用,以期获得比单一用药更好的效果,并减少不良反应的发生率。但是两项联合用药的临床试验研究发现也有一些联合用药效果并不比单一用药疗效好^[9]。

2 BPH的其他药物治疗

吴楠等对中国11个城市的33家三甲医院老年

科BPH门诊患者治疗用药进行研究,各医院抗BPH药物中,除了常见的 α -受体阻滞剂和5 α -还原酶抑制剂外,中药植物制剂也占据一定比例^[10]。植物制剂越来越受到关注,在意大利,一些植物制剂已经被注册为处方用药,在德国和奥地利,植物制剂成为治疗轻、中度BPH的一线用药。锯叶棕果提取物(沙巴棕)和非洲臀果树皮提取物(通尿灵)和裸麦花粉提取而得的阿魏酸 γ -丁二胺/植物生长素(舍尼通)在国内外已经得到广泛使用,且安全性良好^[4,11]。然而,植物制剂治疗BPH的作用机制尚不明确,有待进一步深入研究。

近年来研究发现,治疗勃起功能障碍的经典药物磷酸二酯酶-5抑制剂(phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE5I)能够显著改善BPH患者的IPSS评分,并且不会增加 α -受体阻滞剂或者5 α -还原酶抑制剂可能造成的性功能不良事件的风险^[12]。其作用机制可能为:磷酸二酯酶-5(phosphodiesterase type 5, PDE5)除了在阴茎海绵体组织中有分布外,在前列腺和膀胱颈等组织也都有广泛分布,PDE5I可通过选择性地抑制PDE5活性,从而抑制环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的降解和失活,进而使cGMP大量蓄积而产生强大的血管舒张作用,使尿道口平滑肌松弛,逆转尿流动力学参数的恶化,还可增加动脉血供,缓解前列腺和膀胱颈局部缺血缺氧症状,还能改变膀胱传入神经活动过程,抑制前列腺基质细胞的增生,最终改善良性前列腺增生所致下尿路系症状(BPH-LUTS)^[13]。《欧洲泌尿外科学会指南(2013年版)》已经明确PDE5I可用于中至重度LUTS,为BPH-LUTS的药物治疗提供了一个新的选择^[14]。然而,PDE5I也有轻度的扩张周围血管作用,因此,在治疗合并有高血压的BPH患者时需调整药物的剂量。从作用机制来看,PDE5I和 α -受体阻滞剂联合应用也有不同程度的协同作用,但是需警惕两者的降压作用。

3 展望

随着我国逐渐步入老龄化社会,BPH的发病率逐年增加,在药物的选择过程中应尽量采用个体化用药方案,在减少医疗资源浪费的同时也能为患者提供最佳的治疗方式。随着BPH病因研究的深入,将根据病因选择最适合患者的药物或者出现新的BPH治疗药物;在选择药物或者制订联合用药方案时,应注意药物的不良反应和患者的合并疾病,可减少不良反应的发生;在选择5 α -还原酶抑制

(下转第456页)

- [10] Glezer A, Bronstein MD. Pituitary autoimmune disease: nuances in clinical presentation [J]. *Endocrine*, 2012, 42(1): 74-79.
- [11] 邢光, 母义明. 淋巴细胞性垂体炎[J]. *新医学*, 2008, 39(4): 214-216.
- [12] 张国平, 王翼华. 淋巴细胞性垂体炎1例诊治分析[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(12): 165-166, 187.
- [13] 许二赫, 贾建平. 淋巴细胞性垂体炎临床分析(附2例报告)[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2008, 25(6): 745-746.
- [14] 任高飞, 余勤, 吴文迅, 等. 淋巴细胞性垂体炎1例并文献复习[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(2): 165-166.
- [15] 武晓泓, 刘超. 淋巴细胞性垂体炎的研究进展[J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2002, 22(2): 113-115.
- [16] Nishioka H, Ito H, Fukushima C, *et al.* Recurrent lymphocytic hypophysitis: case report [J]. *Neurosurgery*, 1997, 41(3): 684-687.
- [17] Yamagami K, Yoshioka K, Sakai H, *et al.* Treatment of lymphocytic hypophysitis by high-dose methylprednisolone pulse therapy [J]. *Intern Med*, 2003, 42(2): 168-173.
- [18] 张韶君, 朱惠娟, 金自孟, 等. 淋巴细胞性垂体炎12例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(1): 63-64.
- [19] 安向莲, 高志红, 邱明才. 淋巴细胞性垂体炎的早期发现和治疗[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2013, 21(4): 471-473.
- [20] 王莹莹, 李海东, 赵欢, 等. 淋巴细胞性垂体炎误诊为甲状腺功能减退1例报告及文献复习[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(2): 312-313.
- [21] 王艳, 张真稳, 朱妍, 等. 淋巴细胞性垂体炎1例并文献复习[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(22): 1995-1997.
- [22] 郁冰冰, 窦鸿飞, 朱明, 等. 淋巴细胞性垂体炎误诊二例并文献复习[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(2): 874-875.
- [23] 刘海龙, 曲彦明. 淋巴细胞性垂体炎的诊断与治疗[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(6): 286-288.

[收稿日期] 2016-12-14 [修回日期] 2017-06-30
[本文编辑] 顾文华

(上接第448页)

剂之前先通过基因检测明确个体基因形态,再制订用药方案,可避免不必要的医疗浪费;植物制剂多为植物提取物,成分复杂,可能不是通过一种方式或一个成分达到治疗效果,植物制剂作用机制的进一步研究有利于开发兼顾疗效和安全性的新药,而我国作为中药大国,中草药植物制剂的开发将有很好的市场和应用前景。另外,大量研究证实,炎症确实与BPH的症状有关,因此抗炎药物可能是治疗BPH的新手段,然而可用来评估抗炎药物对BPH影响的临床数据很少,需要大量的基础研究和临床实践作出验证。

【参考文献】

- [1] 王建龙, 张耀光, 万奔, 等. 中国14城市泌尿外科门诊良性前列腺增生患者下尿路症状调查[J]. *中华全科医师杂志*, 2015, 14(4): 256-260.
- [2] Hennenberg M, Schreiber A, Ciotkowska A, *et al.* Cooperative effects of EGF, FGF, and TGF- β 1 in prostate stromal cells are different from responses to single growth factors [J]. *Life Sci*, 2015, 123: 18-24.
- [3] Kim SH, Jung KI, Koh JS, *et al.* Lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: orchestrated by chronic prostatic inflammation and prostatic calculi [J]. *Urol Int*, 2013, 90(2): 144-149.
- [4] Allkanjari O, Vitalone A. What do we know about pyotherapy of benign prostatic hyperplasia [J]. *Life Sci*, 2015, 126: 42-56.
- [5] 王金国, 霄云备, 武志刚. 5 α 还原酶III型的生物学特征及其相关研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(1): 79-83.
- [6] Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, *et al.* Personalized medicine for the management of benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urology*, 2014, 192(1): 16-23.
- [7] 袁莉娟, 刘爱民. 5 α -还原酶抑制剂的临床应用[J]. *首都食品与医药*, 2015(2): 42-43.
- [8] Gu X, Na R, Huang T, *et al.* SRD5A1 and SRD5A2 are associated with the treatment for benign prostatic hyperplasia with the combination of 5 α -reductase inhibitors and α -adrenergic-receptor antagonist [J]. *J Urology*, 2013, 190(2): 615-619.
- [9] 李贺洋, 孟凡学. 良性前列腺增生症的药物治疗进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(3): 488-490.
- [10] 吴楠, 孙健, 张秋桂, 等. 良性前列腺增生门诊患者治疗用药研究[J]. *中南医药指南*, 2011, 9(33): 9-10.
- [11] 居小兵, 顾小箭, 张征宇, 等. 锯叶棕果实提取物软胶囊治疗良性前列腺增生的有效性和安全性分析[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(12): 1098-1101.
- [12] 李磊, 高竹, 张国飞, 等. 他达拉非对前列腺等离子电切术后勃起功能障碍的疗效观察[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(6): 423-426.
- [13] Haddad A, Jabbour M, Bulbul M. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for treating erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review [J]. *Arab J Urol*, 2015, 13(3): 155-161.
- [14] Oelke M, Bachmann A, Descalcaud A, *et al.* EAU guideline on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction [J]. *Eur Urol*, 2013, 64(1): 118-140.

[收稿日期] 2016-11-08 [修回日期] 2017-03-13
[本文编辑] 顾文华