

Drug Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia

前列腺增生症的药物治疗

广州市第一人民医院泌尿外科 钟惟德教授

前列腺增生症(BPH)是老年男性的常见病。发病率随年龄而递增,40~49岁仅占10%,60~70岁可高达85%。前列腺增生症治疗仍为手术效果最佳,但手术在不同程度上给病人带来了损伤,如术后尿失禁、阳痿、逆向射精、术后复发等。故要求临床医生寻找一种既有效、安全,又能防止病情进展的药物治疗方法,用来弥补手术治疗的不足;同时对一些高危病人,不能耐受手术或为配合手术治疗,均需应用药物治疗。目前临床上用于治疗前列腺增生症的药物很多,归纳起来可分为以下几类。

激素和抗性激素——针对机械性因素

1. 雄性激素治疗

1935~1945年,很多人推荐应用雄性激素治疗前列腺增生症。Meullner

等指出雄性激素的主要作用为增加膀胱肌肉的张力、减少前列腺局部的充血、增进残余尿的排出。药物有丙酸睾丸酮25mg肌注,每周2~3次,共10次。但因各方面对应用雄性激素治疗意见不统一,且其治疗效果并不十分理想,而且目前认为雄性激素过多是产生前列腺增生症的原因,故推荐以雌激素和雄激素联合应用,或者单独应用雌性激素治疗。

2. 雌性与雄性激素联合应用

有动物实验证明,雌雄激素同时应用,其量为2:1时,则前列腺无变化;雌性激素用量增加,则前列腺萎缩;雄性激素用量增加,则前列腺增大。

3. 雌性激素疗法

目前广泛推荐使用雌性激素治疗前列腺增生症,可得到良好的效果。雌性激素疗法可使腺体缩小、质地变韧、排尿症状得到不同程度的改善。

常用的药物有:乙烯雌酚1mg,1日3次口服,还有苯甲酸雌二醇、戊酸雌二醇等。

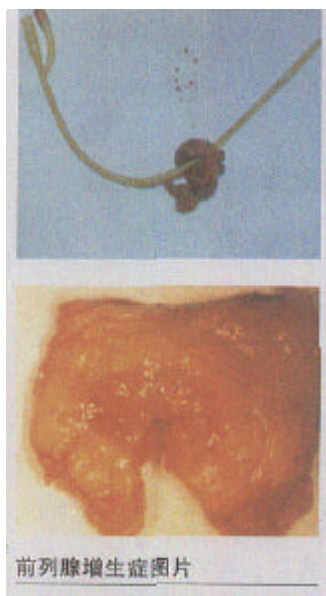
4. 抗雌性激素疗法

近年来合成了一种抗雄性激素醋酸环丙氯地孕酮(Cyproteroneacetate),它是类固醇性抗雄性激素,可以抑制雄激素的合成或者抑制雄激素的活性。醋酸环丙氯地孕酮既可降低血浆睾酮,又能阻断前列腺细胞的雄激素合成。它具有类似雌激素的作用,但其副作用较雌激素少,仅10%~15%患者出现男子乳房肥大症状,且这一现象常常会自动消失。应用方法:每天口服100mg,共4个月。这类治疗方法的药物还有雄激素受体拮抗剂,如缓退瘤(Flutamide)250mg,每日3次。

5. 孕激素疗法

孕激素(黄体酮)可使前列腺腺体缩小,近年来应用较为广泛。原作为

非雌激素及非雄激素的睾丸功能抑制剂而产生内科的阉割作用,继而发现是抑制雄激素的细胞结合及核摄取,或抑制5 α 还原酶而干扰双氢睾丸酮形成。这类药物有:17-己酸孕酮、17-羟-19-去甲己酸孕酮、甲酸孕酮等。



α -受体阻滞剂——针对动力性因素

1. 非选择性 α -受体阻滞剂

药物酚苳明(竹林胺)兼有 α_1 、 α_2 受体阻滞功能,以共价键与 α 受体结合,作用强大而持久。它能有效地舒张前列腺平滑肌、降低尿道内压、改善排尿梗阻症状。其化学结构似氮芥,在鼠类可诱发胃肠道肿瘤。副作用多与外周及脑内 α 受体被阻断有关。但Caine认为:应用酚苳明同时阻断 α_1 、 α_2 受体,要比单阻断 α_1 受体更为有效。许多患者已应用酚苳明15~18年而无不良反应。有实验证实,前列腺和包膜内均含有 α 受体,用可乐停(Clondine)兴奋 α_2 受体可使包膜收缩。因此, α_2 受体在前列腺动力性梗阻中的作用不容忽视。

2. 选择性 α_1 受体阻滞剂

哌唑嗪、四喃唑嗪(高特灵)为选择性 α_1 受体阻滞剂,能有效地松弛膀胱颈及前列腺的平滑肌而不影响逼尿肌功能,因而可迅速解除BPH的梗阻症状。使用 α_1 受体阻滞剂仍有头痛、头晕、乏力、鼻塞、体位性低血压等副作用。近来研究表明, α_1 受体阻滞剂还可通过诱导前列腺基质细胞的凋亡而发挥作用。坦索罗辛(哈乐)为高选择性 α_1A -受体阻滞剂的代表药物,其临床副作用最轻,称为第三代 α 受体阻滞剂。

5- α 还原酶抑制剂

保列治(proscar)是一种具有特异性、强有力的5- α 还原酶,能阻止睾酮向双氢睾酮转化,使睾酮水平保持正常,血双氢睾酮水平明显下降。临床研究表明此药能缩小前列腺体积、增加尿流率、改善症状并保留睾酮的生理功能。北京医科大学泌尿外科研究所进行保列治和安慰剂对照随机双盲试验,观察其对BPH的疗效。在60例患者中,治疗组31例,每日口服保列治5mg/片。经4个月临床观察,结果显示治疗组患者前列腺重量平均减轻11.3g,最大尿流率平均增加25mL/s,对照组无变化。治疗期间未发现明显的药物副作用。BPH是一种缓慢发展的疾病,依靠药物逆转病程需要几个月治疗。经直肠B超检测前列腺体积,其平均下降值在3个月内为19%,6个月为22%,12个月为24%;若长期坚持用药,63%的患者前列腺体积缩小20%以上。但停止服药3个月后,前列腺体积又将恢复至治疗前水平,表明保列治治疗本病的效应是可逆的,维持疗效需长期服用。由于保列治起效慢,而高特灵、哈乐等药物能迅速发挥作用,因此可将保列治与高特灵或哈乐等联合应用。

抑制胆固醇类药物

BPH发病与胆固醇、睾酮有如下关系:睾酮形成性激素结合球蛋白的亲合力增加;由于游离雌激素数量的增加,导致血浆睾酮与雌二醇比率失衡,从而使双氢睾酮活性增加,最后导致上皮受刺激而使其增生;前列腺增生的组织中胆固醇含量明显

高于正常人,胆固醇及其代谢物可导致组织坏死,经内分泌刺激使组织再生而引起增生。临床应用的植物类药物有前列平(Pingenil)、保前列(Ce-fasabal)及护前列(Urgenin)等。大量动物实验研究结果表明,由非洲草药Pygeum、Africamum中提取的前列平能刺激前列腺的分泌。如对前列腺在发育过程的狗注入该提取物,狗前列腺的发育受到抑制,但对睾丸和精囊的发育无明显影响。如对前列腺已发育成熟的狗使用该提取物,可抑制腺泡的扩大。在去势的小鼠中,此药能明显抑制睾酮在腺体内的活性,对前列腺增生的动物模型可减轻腺体水肿。中国医学科学院附属医院用保列平治疗BPH 100 mg,每日2次,服药最长者9个月,多数在2个月后有好转,有效率为74.3%,国外一项600例BPH患者采用前列平与安慰剂的对照临床研究报告表明,前者总有效率达80%,对中度症状患者尤为有效。保前列的主要成分是锯叶棕果,其疗效不低于前列平。

改善膀胱逼尿肌功能的药物

1. 钙拮抗剂

常用的为黄酮哌酯(泌尿灵),该药物是钙离子拮抗剂和cAMP磷酸二酯酶抑制剂。它和膀胱平滑肌有高度的亲合力,能直接作用于逼尿肌,解除

痉挛,抑制不自主收缩,增大膀胱容积,降低界限压力和排尿压力,从而改善BPH的膀胱功能异常症状。硝苯地平也有类似作用。

2. 催乳素拮抗剂

溴麦角环肽为一种麦角碱,由于能抑制催乳素的分泌,而成为治疗BPH的药物。尿流动力学研究表明,此药的作用是改善尿道括约肌功能和膀胱括约肌功能。同时还能减低PGE₂的产生,降低尿流阻力,减轻膀胱不稳定性。

3. 膀胱灵

药物膀胱灵是德国Fink药厂用多种植物提炼而成,对膀胱具有镇定、缓和及调整作用,能增强逼尿肌功能、松弛括约肌,并有镇静、抗菌、消炎作用,治疗BPH引起的尿频症状效果较好。

4. 尿多灵

尿多灵由美国生产,能减轻膀胱不自主收缩,恢复逼尿肌功能,从而改善BPH的排尿不适症状。

花粉制剂

花粉制剂系蜜蜂采集的植物花朵雄蕊上的生殖细胞,含有丰富的氨基酸、维生素、微量元素和生物酶类。其制剂有日本产的塞尿通、瑞典产的前列维它、国产的前列康片。广泛用于治疗BPH,能改善部分排尿梗阻症状,长期服用无明显副作用。新近临床推广应用的舍尼通是纯种花粉经破壳提

取EA-10和P5等成分制成,其药理作用是特异性阻断雄激素5 α -双氢睾酮与前列腺雄激素受体结合,并阻断受体作为转录因子而发挥作用。钱立新等用舍尼通治疗BPH 66例,3个月时显著改善率为6.0%,中度改善率35.6%,总有效率87.1%,6个月时分别上升到13.7%、54.9%和92.0%。3个月、6个月后与服药前比较及3个月与6个月时比较,国际前列腺症状评分的改善、剩余尿的减少,最大尿流率的增加和前列腺体积的减少均很明显,除1例性功能减退外,无其它副作用。有人用舍尼通治疗BPH,每次服1片,早晚各服1次,饭前饭后均可服,6个月后有统计学意义,主观症状改善69%~76%,客观指标有75%~85%的改善。

中药治疗

用中药治疗BPH有肯定的疗效,症状可得到改善,副作用很少,但其作用一般较缓慢。秦建平等用补肾疏肝化积散治疗BPH 100例,治愈65例,好转33例,总有效率98%。与同期86例用前列康治疗作为对照组,经Ridit分析 $u=4.06$ $P<0.01$,有显著性意义。王立强等用中药贴剂治疗BPH 42例,亦有较好的疗效,总有效率87.1%。此外,国产中成药癃泌舒、前列舒乐、一康清淋等对改善前列腺增生症的症状也有一定的作用。