

良性前列腺增生及其治疗药物研究进展

丁 丽*,陈立功(天津大学药物科学与技术学院,天津市 300072)

中图分类号 R983 文献标识码 A 文章编号 1001-0408(2005)04-0308-03

良性前列腺增生(Benign Prostate Hyperplasia, BPH)是前列腺尿道周围区细胞的良性腺瘤性增生。腺体的进行性肿大可使前列腺尿道狭窄,引起膀胱尿液流出梗阻,临床表现为尿急、尿频、尿液残留,常导致尿道感染^[1]、尿潴留、膀胱感染、膀胱结石和肾功能衰竭^[2]。资料显示,前列腺增生在40岁以前发病率很低,50岁者占40%,80岁者近90%,90岁时几乎100%患有该病^[3]。因此,前列腺增生是国内、外老年男性的常见疾病之一,极大地降低了患者的生活质量。

1 BPH的发病机理

1.1 性激素在BPH发病中的作用

“双氢睾酮(DHT)学说”认为,前列腺为雄激素(T)依赖器官,其生长发育与功能的维持均需睾丸供给适当水平的雄激素(T),睾酮需在5-还原酶的作用下转化为DHT才能发挥雄激素对前列腺的作用,刺激前列腺增生,导致前列腺肥大,即DHT是前列腺内雄激素的活性形式。BPH组织DHT含量比正常组织高3倍~4倍,在同一前列腺中,BPH结节内的DHT含量高于正常部分^[4]。

1.2 细胞外基质与BPH发生

检测BPH中I、II和III型胶原及纤维粘蛋白(FN)的表达情况,表明I、II型胶原主要分布于前列腺的间质, FN和III型胶原除分布于间质外,基底膜亦有表达。I型胶原和FN在BPH中的表达量明显高于正常前列腺,说明细胞外基质参与了BPH的发生。

1.3 生长因子及其受体

曾有专家首先于1979年报道前列腺组织提取物可促成纤维细胞有丝分裂。这种分裂源性物质被证明是碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。(1)BPH中的bFGF的表达明显高于正常前列腺,其表达与BPH间质成分的增生呈正相关,说明其在BPH的发生中可能起作用^[5]。(2)胰岛素样生长因子(IGF)及其受体:正常前列腺和增生的前列腺内均有IGF mRNA的表达,IGF-1主要在上皮细胞尤其是基底细胞表达,IGF-2主要在间质细胞表达,BPH中二者的表达高于正常前列腺。IGF-1的受体mRNA在上皮中可检测到,而IGF-2的受体mRNA无论在间质和上皮中均无表达,说明IGF-1是IGF发挥作用的唯一受体。(3)转化生长因子TGF- β ^[6]:TGF- β 具有刺激或抑制有丝分裂的双重效应,其效应取决于作用细胞的类型和细胞分化阶段。TGF- β 可刺激成纤维细胞而导致了BPH的间质增生^[7]。(4)抗血小板衍生生长因子受体(PDGFR):PDGFR在BPH上皮、间质、血管平滑肌中有高于正常前列腺的表达,提示其可能参与了BPH新生血管的发生。研究间质-上皮细胞相互作用和生长因子在前列腺正常和异常生长中的作用,对解开BPH发病之谜将有重要意义^[8]。

*工程师。研究方向:甾体药物的化学合成。电话:022-84513813。
E-mail:katedl@sina.com

1.4 细胞的增殖与凋亡

用增殖细胞核抗原(PCNA)的免疫组化染色,证明BPH间质和上皮细胞均较正常前列腺有明显活跃的增殖;用核酸末端原位标记,证明BPH上皮细胞的凋亡率较正常前列腺低。抗凋亡基因(bc1-2mRNA)及其蛋白在BPH的上皮细胞中高表达,前者表达量是正常前列腺的1.71倍,证明BPH上皮细胞的抗凋亡作用强于正常前列腺,说明细胞凋亡的减少和增殖的增加共同参与了BPH的发生^[8]。

1.5 5-还原酶的活性

由于对前列腺组织起主要作用的是雄性激素二氢睾酮,故凡是能提高前列腺组织内二氢睾酮含量的因素都能诱发良性前列腺增生,因此,消除二氢睾酮是防止前列腺增生的至关重要的步骤。而5-还原酶的作用就是将睾酮还原为二氢睾酮,即4-烯双键的还原是由还原性辅酶(NADPH)提供H⁺,立体专一性地引入甾体5-H,形成一个新的手性中心。

1.6 α_1 肾上腺素能受体(AR)、一氧化氮(NO)合成酶与前列腺平滑肌张力

研究证明 α_1A 、 α_1B 和 α_1D 3种AR同时存在于BPH的平滑肌中,但以 α_1A 与AR作用介导的前列腺平滑肌的收缩为主,BPH中 α_1AR 亲和性增加,可能是BPH平滑肌张力增加的主要原因。此外,BPH中神经和神经节、血管内皮细胞和肾上皮细胞NO合成酶的表达,也提示BPH中存在NO神经传导通路,说明了BPH平滑肌张力增加的又一原因^[9]。

1.7 基因变异与BPH

用聚合酶链反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)的实验指示证明,抑癌基因CDKN2在BPH中有纯合性缺失,缺失率达31.6%,明显高于正常前列腺5%的缺失率,说明CDKN2抑癌基因的缺失与BPH的发生有关。

2 良性前列腺增生的作用靶标

2.1 已成功开发的作用靶标

2.1.1 5-还原酶抑制剂:其主要生理功能是将睾酮不可逆地转化为DHT,而DHT控制着前列腺生长和男性秃发。如5-还原酶被抑制,则体内DHT的水平下降,从而抑制与DHT相应的生物作用。其作用机制有以下2种:(1)模拟5-还原酶天然底物睾酮与酶结合前所形成的烯酮过渡态构型与5-还原酶结合,竞争性地抑制5-还原酶催化睾酮转化为DHT的活性^[9];(2)产物二氢睾酮的类似物,这一类似物在二氢睾酮被释放后与5-还原酶-NADP⁺结合,从而防止NADP⁺离去产生NADPH再参与下一个反应过程,进而阻断二氢睾酮的合成。

2.1.2 α_1 -肾上腺素能受体拮抗剂:BPH引起的梗阻机制可分为机械性和功能性。机械性梗阻是围绕尿道的腺体增大所致;而功能性梗阻与前列腺和其尿道内的平滑肌张力有关。 α_1 受体拮抗剂可直接作用于平滑肌,减少尿道阻力,部分缓解

BPH 的梗阻症状^[10,11],是 BPH 较好的对症治疗药。

2.1.3 抗雄激素:抗雄激素能使雄激素受体受到抑制,阻碍雄激素或 DHT 与受体结合。

2.1.4 天然产物制剂:研究显示,花粉提取物具有抑制 BPH 的作用。目前,应用于 BPH 临床的天然产物制剂多为花粉提取物,花粉富含人体所需的多种营养物质,主要作为营养补剂。

2.2 可开发的新靶标

2.2.1 复合 5 - 还原酶与 α_1 - 肾上腺素能受体抑制剂:二者的作用机制不同,配伍使用可能有协同效应,因此,同时具有这两种机制的药物可能效果更好。

2.2.2 α_1 - 混合型 5 - 还原酶抑制剂:Bartsch^[9]等发现,人体主要有两种 5 - 还原酶。 α_1 型分布于全身大多数组织中,主要支配皮脂腺,但 α_2 型 5 - 还原酶的激活也会诱发 DHT 产生,而 DHT 在扩大 BPH 患者的前列腺方面具有重要作用; α_2 型主要分布于生殖器中(包括前列腺)。如果能同时抑制 α_1 型及 α_2 型 5 - 还原酶,则会更好地抑制 DHT 的产生,从而减少 BPH 的发生。

2.2.3 生长因子^[6]:前列腺中雄激素的促进生长作用,由局部产生的生长因子介导。这些因子的作用,包括表皮生长因子(EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。因此,对 EGF 或 bFGF 有抑制作用的药物,可能在治疗 BPH 中起作用。

2.2.4 内皮素:除 α_1 受体拮抗剂外,内皮素是唯一能缩小前列腺基质的药物。内皮素前体和内皮素转化酶(ECE)分布于前列腺组织中。其主要激动内皮素 ET_A 受体,但也激动 ET_B 受体,使前列腺基质中的平滑肌收缩。因此,内皮素受体拮抗剂可试用于 BPH 的治疗^[2]。

2.2.5 磷酸二酯酶同工酶(PDE)^[12]:前列腺平滑肌的松弛作用由 cGMP 和升高的 cAMP 介导。抑制磷酸二酯酶同工酶(PDE)可升高 cAMP 和 cGMP,从而翻转肾上腺素产生的张力。有水解活性的 PDE₄ 和 PDE₅ 存在于前列腺组织胞浆中,而其它部分只有 PDE₄。

3 BPH 的临床用药

目前, BPH 的临床药物主要有:(1) 5 - 还原酶抑制剂;(2) α_1 - 肾上腺素能受体拮抗剂;(3) 雄性激素抑制剂;(4) 天然产物制剂。现对其简要介绍如下。

3.1 5 - 还原酶抑制剂

3.1.1 非那雄胺(Finasteride):商品名保列治(Proscar),是第 1 个在美国上市的 5 - 还原酶抑制剂,已先后在欧洲、北美、亚洲多个国家上市,口服有效,选择性抑制前列腺中主要同工酶- α_1 型 5 - 还原酶。临床研究证明,5mg/次,1次/d,血清双氢睾酮(DHT)含量可从 45ng/dl 降至 10ng/dl,同时也可降低前列腺特异抗原水平,症状评分降低 2.7,最大尿流量每秒增加 1.6ml,前列腺体积从 68.6cm³ 降至 47.5cm³。不良反应主要是性功能障碍,包括射精障碍(7.7%)、阳痿(15.8%)等。截至目前,非那雄胺稳居前列腺增生用药市场的第 1 把交椅^[13]。

3.1.2 度他雄胺(Dutasteride)^[14,15]:商品名 Avolve,由 Glaxo Smith Kline 公司开发,为第 2 代 5 - 还原酶抑制剂,是目前第 1 种也是唯一能够同时抑制 I 型和 α_1 型 5 - 还原酶的药物。与非那雄胺相比,其优势在于能有效抑制睾酮转化为 DHT,而该过程正是 BPH 的主要原因,因此,其主要作用于中度和重度 BPH 症。一项临床研究表明,使用度他雄胺治疗

2wk,即可使 DHT 降低 90%,且 2y 内可维持降低 93%的水平,提供持续的症状缓解和预防良性 BPH 的疗效。而且,本品治疗 1mo 后即可见增大的前列腺体积缩小,比使用非那雄胺 6mo 后方见效要快得多。本品耐受性好,不良反应包括阳痿(6%)、射精障碍(2%)和性欲降低(3.7%)等。它分别于 2003 年 1 月和 2003 年 2 月在美国和英国上市,预测 2005 年的市场销售额将达到 2.03 亿欧元。

3.2 α_1 - 肾上腺素能受体拮抗剂^[11,16]

α_1 - 肾上腺素能受体拮抗剂可缓解增生的前列腺对尿道的压迫和膀胱基底部及远端尿道肌肉张力的增加,故能很快缓解排尿障碍症状,其中尿流率增加 1.8~6.2ml/s,排尿症状指数减少 3.1~4.4。但因 α_1 - 肾上腺素能受体拮抗剂传统上系用于治疗高血压的药物,不能减小前列腺的体积,故最常见的不良反应是体位性低血压。

3.2.1 特拉唑嗪(Terazosin):商品名高特灵(Hytrin),由辉培公司开发,一般制成盐酸盐,剂型有胶囊剂和片剂 2 种,治疗剂量为 10mg/d。一项针对 285 例 BPH 患者参加的为期 16wk 的安慰剂对照研究显示,本品减少了 Boyarsky 症状评分,同时增加了最大及平均尿流量。该作用一直持续到治疗开始后的 42mo,说明该药安全、长效。

3.2.2 多沙唑嗪(Doxazosin):商品名必亚欣(Beyacin),由辉瑞公司开发,主要制成甲磺酸盐,也有制成盐酸盐。剂型有胶囊剂和片剂(控释片) 2 种,治疗剂量为 8mg/d。一项临床研究表明,本品可使 BPH 症状得到改善,最大尿流量增加,同时平均血压降低。该药为另一长效 α_1 受体阻滞剂,只需 1 次/d,尚未见长期临床应用的研究报道。目前,其同分异构体 S- 多沙唑嗪正在美国进行第 1 阶段的临床实验,对 α_1 受体选择性更佳,在治疗良性前列腺肥大中似有最大的商业前途。

3.2.3 阿夫唑嗪(Alfuzosin):由 Sanofi Synthlabo 公司开发,其缓释配方最近在欧洲上市。一般制成盐酸盐,剂型为片剂(缓释片),仍是非选择性 α_1 - 肾上腺素能受体拮抗剂。一项针对 5 849 例法国 BPH 患者参加的为期 12mo 的前瞻性研究表明,服用 2.5mg/次、3 次/d 的患者,症状得以改善,生活质量明显提高。

3.2.4 坦洛新(Tamsulosin):商品名哈乐(Harnal),由日本山之内公司开发,一般为盐酸盐,剂型为胶囊剂(缓释胶囊剂)和片剂(缓释片剂) 2 种,其为选择性 α_1A - 肾上腺素能受体拮抗剂,是对症治疗的典型药物。在一项针对 313 例 BPH 患者参加的为期 12wk 的临床研究中,服用本品 0.4mg/d,增加了最大尿流量,减少了总体 Boyarsky 症状评分。

3.3 雄性激素抑制剂

BPH 的发生、发展依赖于雄激素,因此抗雄激素类药物无论是通过抑制体内睾酮产生,还是通过其生物活性作用,均使前列腺不同程度地缩小,从而缓解机械性梗阻。但是,由于该类药物使血浆中睾酮的水平显著下降,疗效不佳又引起不少副作用,故已逐渐退出。

3.4 天然产物制剂^[17]

3.4.1 舍尼通(Cernilton):商品名普适泰(Prostat Tablets),剂型为片剂(薄膜衣片)。该药最早由瑞典科学家从裸麦花粉中提取,有效成分为植物生长素(EA-10)和阿魏酸-丁二胺(P5)。本品可特异性阻断雄性激素、二氢睾酮与前列腺雄性激

素受体结合,阻止受体作为转录因子发挥作用,进而抑制前列腺增生。其能适当改善尿路症状,耐受性好,但不影响最大尿流量。其不良反应小,市场情况良好,稍逊于非那雄胺。

3.4.2 伯泌松(Permixon):由皮尔·法伯(Pierre Fabre)公司开发,是从美洲棕榈中提取的n-乙烷类固醇,为多种化合物组成的混合物,能抑制I型和型5-还原酶,同时竞争性抑制DHT与受体的结合。持续21d~180d的11项随机研究表明,其可增加最大尿流量,同时减少夜尿次数,且未发现不良反应。

4 正在研制的新药

4.1 α_1 -受体拮抗剂

Sildenafil^[18]是一种 α_1 -肾上腺受体拮抗剂,对BPH相关性排尿紊乱有治疗功能。其I期临床已完成,Daiichi Pharmaceutical与Kissei公司合作正开始II期临床实验。通过大鼠BPH模型试验证明,Sildenafil不仅能改善膀胱功能,而且也改善BPH相关性刺激症状。

AIO-8507L^[18]由日本Ono公司开发,是一种选择性 α_1 -肾上腺受体拮抗剂,现在美国和日本处于II期临床阶段。

4.2 双效5-还原酶抑制剂

TF-505(FK-687)由Taiho公司开发,是一种双效型和型5-还原酶抑制剂,在日本进行II期临床研究阶段。PNU-157706^[2]由Pharmacia公司开发。伊啞甾胺(izonsteride)^[2]由礼来公司开发。

4.3 其它激素药

Osaterone acetate^[18]由日本帝国脏器制药公司(Teikoku Hormone)开发,是醋酸氯地孕酮衍生物,主要用于BPH和前列腺癌的治疗,现处于注册前阶段。Cetrorelix acetate^[18]是黄体激素释放激素拮抗剂,作为妇女不孕症的治疗药早已上市,现由Zentaris公司开发用于治疗BPH,尚处于II期临床阶段。ML-04^[18]由美国Milkhaus公司开发,是人绒毛膜促性腺激素结构,主要用于BPH和慢性前列腺炎治疗,现处于II期临床阶段。BXL-628由意大利Bioxell公司开发,是维生素D3类似物,可抑制与前列腺细胞生长相关的几种生长因子,现处于II期临床阶段。Finrozole^[18]由Hormos公司开发,是一种非甾体竞争的芳香酶抑制剂,现处于II期临床阶段。

4.4 其它类型药物

NX-1207^[18]由加拿大Nymox公司开发,I期临床研究已结束,无临床显著毒性,对BPH有快速和显著的改善,正在进行II期临床研究准备。SPM-969,由Schwarzs公司开发,现处于I期临床阶段。ANPH-103,由Ancile Pharmaceuticals公司开发,是一种植物药,现处于II期临床阶段。Z-350^[2],由日本Zeria公司开发,是复合5-还原酶与 α_1 -肾上腺素能受体拮抗剂,但最近没有其进展报道。

5 结语

治疗BPH的药物种类繁多,且效果显著。选择性 α_1 -肾上腺素能受体拮抗剂是治疗BPH的较好选择,但只为对症治疗,并不能从根本上解决前列腺的增生症状。5-还原酶抑制剂可使增生的前列腺体积明显缩小,主要用于特大前列腺患者的治疗。植物药虽已用于治疗BPH,但因作用机制尚不清楚,使其

在临床应用仍存在争议。随着BPH症发病机理的进一步明确,相信在不久的将来,药物可成为治疗BPH的最佳疗法。

参考文献

- [1] 顾方六. 良性前列腺增生的诊断和治疗[J]. 中华外科杂志,1999,37(4):251.
- [2] 黄世杰. 目前和未来良性前列腺增生的药物治疗[J]. 国外医学-药学分册,2003,30(4):231.
- [3] 鲍镇美. 良性前列腺增生的病因研究及药物治疗[J]. 世界药品信息,2001,2(3):29.
- [4] 洪伟平,袁子彦. 良性前列腺增生症发病机理和治疗的研究进展[J]. 广东医学院学报,2000,18(1):64.
- [5] 王福利,王禾,秦卫军,等. 碱性成纤维细胞生长因子在前列腺增生和癌组织中表达的临床意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2004,20(2):203.
- [6] Pollan C, Benghuzzi A, Tucci I. Growth factor expression in early stage of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens[J]. *Biomed Sci Instrum*, 2003,39:329.
- [7] Steiner Ms. Role of peptide growth factors in the prostate: a review[J]. *Urology*, 1993,42:99.
- [8] 夏木阶,许纯孝,杜得利,等. 细胞凋亡和性激素环境与前列腺增生的关系[J]. 中华泌尿外科杂志,1999,20:299.
- [9] Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia[J]. *Eur Urol*, 2000,37(4):367.
- [10] Testa R, Taddeei C, Poggese E, et al. REC15/2739(SB216489): A novel prostate selective alpha-1-adrenoceptor antagonist[J]. *Pharmacol Commun*, 1995,6:79.
- [11] Kyprianou N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: clinical significance[J]. *J Urol*, 2003,169(4):1520.
- [12] Andersson E, Chapple R, Hofner K. Future drugs for the treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. *World J Urol*, 2002,19(6):436.
- [13] 国家经贸委工业信息站. 全国前列腺增生用药市场现状分析[J]. 药物市场新动态,2001,(1):106.
- [14] Foley CL, Kirby RS. 5 alpha-reductase inhibitors: What's New? [J]. *Curr Opin Urol*, 2003,13(1):31.
- [15] 王海勇. 度他雄胺治疗良性前列腺增生症很有前景[J]. 国外医学-药学分册,2002,29(5):314.
- [16] 姜红,郭春宏. 治疗良性前列腺增生症用药[J]. 中国药房,2002,13(2):112.
- [17] 宋钟娟,童如镜,陈焰,等. 良性前列腺增生的药物治疗[J]. 中国临床药学杂志,2001,10(4):145.
- [18] 张宇. 良性前列腺肥大的治疗进展[J]. 国外药讯,2003,4:50.

(收稿日期:2004-09-24 修回日期:2004-12-20)