

# 良性前列腺增生的药物治疗现状

陶俊东, 张景欣\*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年10月9日; 录用日期: 2022年11月8日; 发布日期: 2022年11月15日

## 摘要

良性前列腺增生症是中老年男性中比较常见的一类排尿障碍类的疾病, 主要临床表现是下尿路症状(LUTS), 它包括尿等待、尿流不畅、排尿不全、尿潴留、尿失禁, 以及刺激性症状尿频、尿急、夜尿和急迫性尿失禁等。它严重影响中老年的生活质量, 现在主要的治疗方式是微创手术治疗、药物治疗。其中药物治疗是治疗前列腺增生不可或缺的一个部分, 主要包括 $\alpha$ 受体阻滞剂、5- $\alpha$ 还原酶抑制剂、M受体阻滞剂、磷酸二酯酶-5-抑制剂、 $\beta_3$ 激动剂、植物制剂、联合治疗及中医药。现在由于发病人群的年轻化以及病情的轻重程度使药物治疗逐渐成为了某些患者的首选治疗方式。

## 关键词

前列腺, 良性前列腺增生, 药物治疗

# Current Status of Drug Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia

Jundong Tao, Jingxin Zhang\*

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 9<sup>th</sup>, 2022; accepted: Nov. 8<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 15<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common urination disorder in middle-aged and elderly man. Its main clinical manifestation is lower urinary tract symptoms (LUTS), which include urinary waiting, dyspnea, dysuria, urinary retention, urinary incontinence, irritant symptoms such as frequent urination, urgent urination, nocturnal urination and urgent urinary incontinence. It seriously affects the quality of life of the middle-aged and elderly, and now the main treatment is

\*通讯作者。

minimally invasive surgery and drug therapy. Drug therapy is an indispensable part of the treatment of benign prostatic hyperplasia. It mainly includes  $\alpha$  receptor blockers, 5- $\alpha$  reductase inhibitors, M receptor blockers, phosphodiesterase-5-inhibitors,  $\beta$ 3 agonists, plant preparations, combined therapy and traditional Chinese medicine. Now, due to the younger age of the disease and the severity of the disease, drug therapy has gradually become the first choice for some patients.

## Keywords

Prostate, Benign Prostatic Hyperplasia, Drug Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

良性前列腺增生简称前列腺增生症(Benign prostatic hyperplasia, BPH)。前列腺增生是临床上一种男性的常见病。目前,随着人口的增加,前列腺增生在中国男性的患病人数也逐渐上升,同时前列腺增生在中国成人体检年龄 < 40 岁男性中的患病率也在逐渐上升[1]。也有研究表明,60 岁男性 BPH 发病率大于 50%,80 岁时达 80% 以上[2]。临床上根据患者的症状、实验室检查和其他检查的结果,便可初步完成对 BPH 的诊断。运用国际前列腺症状评分(IPSS)有助于评估疾病的严重程度和选择正确的治疗方法。根据 IPSS 问卷结果,患者可分为轻度(IPSS: 0~7)、中度(IPSS: 7~20)和重度(IPSS: 20~35)类别。由于临床上许多患者属于轻中度级别,不愿意接受手术治疗,需要选择其他治疗,因此药物治疗应运而生。本文是关于良性前列腺增生药物治疗的综述,希望为前列腺增生患者制定科学的个体化治疗方案提供一些帮助。现报到如下。

## 2. 发病机制

目前前列腺增生的发病机制并没有完全阐释清楚。有研究表明雌激素在 BPH 的形成过程中同样扮演着重要角色,随着年龄的增长,雄激素转化为雌激素的量就越多,所以雌激素与雄激素之间的比例失衡是 BPH 的发病机制之一。多肽因子也可能破坏前列腺细胞增殖和凋亡之间的平衡。一些炎症因子、细胞凋亡以及前列腺腺体细胞的自我改变等也可以导致前列腺增生。前列腺缺血会产生活性氧以及受损的上皮和间质细胞,并刺激生长因子如白细胞介素-6、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子- $\beta$  等细胞因子[3]。现在针对这些发病机制,临床上通过运用一些药物去影响其发病机制和预防并发症,从而达到缓解患者病情甚至是治愈的目的。

## 3. 药物治疗分类

### 3.1. $\alpha$ 受体阻滞剂

$\alpha$  受体阻滞剂是解除下尿路症状的首选药。其主要通过阻滞分布在膀胱颈部平滑肌和前列腺表面的肾上腺素受体,松解平滑肌,缓解膀胱出口动力性梗阻,解除下尿路症状。长期使用  $\alpha$  受体阻滞剂能够维持稳定的疗效,常用药物有坦索罗辛、特拉唑嗪、赛洛多辛等。其禁忌人群是对  $\alpha$  受体阻滞剂过敏者、有直立性低血压以及同时服用其他  $\alpha$  受体阻滞剂者。常见的副作用包括头晕、头痛、乏力、困倦、直立

性低血压(多见于中老年)、逆行射精等。 $\alpha$ 受体阻滞剂对于前列腺体积小于40毫升的患者应用后效果较明显,因此主要用于治疗有中-重度下尿路症状的BPH患者。

坦索罗辛是选择性的 $\alpha_1$ 肾上腺素受体阻滞剂。它可以明显提高患者的尿流率和缓解下尿路症状。有研究表明过量服用坦索罗辛会导致老年患者出现体位性低血压且容易摔倒[4]。特拉唑嗪是选择性 $\alpha_1$ 肾上腺素受体阻滞剂,能迅速改善患者主观症状,是治疗BPH的理想药物。它能显著改善患者症状,提高最大尿流率,而对前列腺体积和血清PSA水平无明显影响,关于其剂量,Abdullah Gul等人作了一项对比性研究,研究表明4mg的剂量和8mg的剂量对于中度前列腺增生患者无明显差异,但是8mg的剂量对于重度患者的治疗效果优于4mg的剂量[5]。

### 3.2. 5- $\alpha$ 还原酶抑制剂

5- $\alpha$ 还原酶抑制剂的作用机制是通过抑制睾酮向双氢睾酮转化过程中的5- $\alpha$ 还原酶,进而降低前列腺内双氢睾酮水平,降低前列腺体积,缓解BPH静力因素而改善临床症状。代表药物有非那雄胺、度他雄胺。

关于非那雄胺,李庆元等人的临床研究证实,与治疗前相比,治疗后1年,患者国际前列腺症状评分、前列腺体积、膀胱残余尿等指标均显著降低( $P < 0.05$ );与治疗前相比,治疗后1年,患者最大尿流速显著提高( $P < 0.05$ ) [5]。另一方面,长期服用非那雄胺可以降低前列腺移行区体积,使下尿路症状得到明显的缓解[6] [7]。同时,非那雄胺还可以减少良性前列腺增生患者血尿的发生率和复发率。用其治疗前列腺增生症,如果停药时间超过3个月,血液中双氢睾酮含量会恢复至正常水平,这说明为维持疗效,必须坚持长期服药[8]。其常见的副作用有阳痿、射精异常、性欲低下、男性乳房女性化发育等。

与非那雄胺相比,度他雄胺更为强效且能够同时双重抑制1型和2型5 $\alpha$ -还原酶的药品。NIZON.A.N分析了近年来对度他雄胺0.5mg的有效性进行了相关研究,度他雄胺能将IPSS的总分降低到30%。它增加了2~3ml/sec的体积尿流率,在各种研究中显著降低了70%~88%的急性尿潴留的机会,并将住院频率降低了66%。度他雄胺还将及时诊断前列腺癌的可能性提高了23% [9]。这意味着其不仅可以有效改善下尿路症状,还可以抑制前列腺增生。其副作用基本与非那雄胺相同,不同的是其主要经肝脏代谢,有肝损伤和心脏损伤的患者应该慎用[10]。

### 3.3. M受体阻滞剂

膀胱收缩是通过乙酰胆碱作用于膀胱平滑肌肉上的M受体而发生的。M受体阻滞剂能竞争性抑制神经递质与M受体的结合,阻断其支配肌群的节律性收缩和不稳定收缩。并且膀胱逼尿肌周围分布大量M受体,故应用M受体阻滞剂能够有效抑制膀胱逼尿肌的收缩。目前临床使用托特罗定去治疗膀胱过度活动综合征(OAB)等前列腺增生相关症状,在一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验中,34名托特罗定缓释药(ER)与安慰剂和快速释放制剂进行了对比研究。该小组将1529名有尿频的患者(81%为女性)随机分为三组,用日尿量评估疗效。与安慰剂相比,托特罗定两种剂型均显著减少了每周急迫性尿失禁发作次数。ER制剂比快速释放制剂更有效( $P < 0.05$ )。此外托特罗定每天4mg治疗OAB是有效的,耐受性良好,且无安全隐患[11]。总之,M受体阻滞剂对于患有膀胱过度活动综合征而无膀胱出口梗阻的患者可有效减少排尿次数、夜尿次数及IPSS评分,减少急迫性尿失禁的发生[12]。

### 3.4. 磷酸二酯酶-5-抑制剂

磷酸二酯酶-5-抑制剂(PDE-5抑制剂)通过抑制磷酸二酯酶的作用,通过抑制平滑肌松弛的作用来提高环鸟嘌呤单磷酸(CGMP)的作用,从而导致平滑肌松弛。PDE5抑制剂导致的平滑肌松弛不仅发生在海

绵体,也发生在膀胱颈、尿道和前列腺。这些发现支持使用 PDE5 抑制剂治疗继发于 BPH 的下尿路症状的可能性。抑制剂首先被批准用于治疗勃起功能障碍(ED),但现在的工作表明,一氧化氮途径也至少部分负责与男性老龄化的 BPH 相关的下尿路症状[13]。临床前和临床研究进一步证实了这一假设的正确性。目前我国常用的磷酸二酯酶-5-抑制剂主要是他达那非等。在目前的研究中,他达那非抑制了 2 型糖尿病大鼠前列腺重量的增加,可能是由于改善了前列腺缺血,抑制了炎症细胞因子和包括 IGF-1 在内的生长因子的增加。他达那非在其他高血压和动脉硬化的病理模型中也显示出类似的作用。PDE5 亚型在大鼠和人前列腺的纤维肌肉间质和血管系统(内皮细胞和平滑肌细胞)中表达。重要的是,PDE5 在人的膀胱-输精管动脉中的表达,起始于膀胱下动脉至下尿道和前列腺。结果显示,他达那非可以改善前列腺氧合,表明他达那非增加前列腺血流量。有报道称,他达那非的预处理可恢复夹住/松开腹主动脉的大鼠模型的前列腺血流减少。他达那非的长期治疗改善了动脉内皮损伤大鼠模型的形态变化。与先前报道他达那非对自发性高血压大鼠前列腺增生的影响相比,本研究显示大剂量的他达那非可以改善前列腺血流,降低了自发性高血压大鼠的前列腺重量、氧化应激、促炎症细胞因子和生长因子[14]。总之,他达那非可以有效抑制前列腺体积增加,改善前列腺的血流,对患有高血压的前列腺增生病人的血管内皮也有一定的保护作用。

### 3.5. $\beta_3$ 激动剂

公认的  $\beta_3$  肾上腺受体激动剂的作用机制是腺苷环化酶激活, cAMP 的形成,导致逼尿肌松弛[15]。最近的一项研究也证明了  $\beta_3$  肾上腺受体在人膀胱胆碱能神经末梢的表达,提示该受体可能在调节乙酰胆碱释放中发挥作用[16]。米拉贝格隆成为第一个可用于临床的  $\beta_3$  肾上腺受体激动剂,此前美国食品药品监督管理局和美国食品药品监督管理局于 2012 年获得批准。从那时起,世界上大多数国家都批准将其用于膀胱过度活动症(OAB)治疗。最近,另一种  $\beta_3$  激动剂 维贝格龙于 2018 年获得日本卫生局的许可用于治疗 OAB,并于 2020 年获得美国食品药品监督管理局的许可[17]。与第一代相比,维贝格龙作为第二代  $\beta_3$  激动剂,具有高度选择性,不与细胞色素 P450 酶相互作用,可有效减少尿失禁发作和每日排尿次数[18]。 $\beta_3$  激动剂最常见的不良反应是高血压、泌尿系感染、头痛和有严重失控高血压(收缩压 > 180 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg,或两者兼而有之)的鼻咽炎患者。

### 3.6. 植物制剂

植物类药物可以缓解 BPH 患者的下尿路症状,常用植物类药物有锯叶棕提取物、大蓍麻、黑麦等[19],其中最为常用的为锯叶棕提取物。锯叶棕是生长于美国的一种矮棕榈,其提取物是包括脂肪酸、甾醇类( $\beta$ -谷甾醇、菜油甾醇及豆甾醇)、黄酮及其他成分的混合物,其治疗 BPH/LUTS 的机制有:1) 抗性激素作用;2) 抗水肿作用;3) 抗炎作用;4) 抑制 II 型及 III 型磷酸二酯酶-5 的活性;5) 抑制催乳素及生长激素导致的细胞过度增殖[20]。近期一项系统评价纳入 19 个机构的 354 名 LUTS/BPH 患者进行了双盲安慰剂对照研究,比较了锯叶棕提取物与安慰剂的治疗效果。在 LUTS/BPH 的目标人群中,锯叶棕提取物是有效的、安全的、耐受性好的,在临床和统计学上优于安慰剂,随着时间的推移,下尿路症状以及男性的性和勃起功能得到改善,副作用少[21]。

### 3.7. 联合治疗

目前, BPH 的致病机理还不清楚,任何一个药物都不能彻底根除,但  $\alpha$  受体阻滞剂可以迅速减轻下尿路症状,5- $\alpha$  还原酶抑制剂可以显著减少前列腺体积,二者联合使用理论上优于单一用药,因此关于药物的结合治疗的探讨日益受到重视。相对而言,  $\alpha$  受体阻滞剂起效更快,在改善症状方面更具优势。5- $\alpha$



还原酶抑制剂起效慢, 但可降低 BPH 患者远期(>1 年)急性尿潴留、外科手术的风险。 $\alpha$  受体阻滞剂联合 5- $\alpha$  还原酶抑制剂, 可降低 BPH 临床进展, 且在改善 LUTS 以及最大尿流率方面具有更好的疗效。5 型磷酸二酯酶抑制剂联合  $\alpha$  受体阻滞剂或 5- $\alpha$  还原酶抑制剂均可用于患有勃起功能障碍的 BPH 患者。5 型磷酸二酯酶抑制剂和非那雄胺联合使用可改善储存和排尿症状、生活质量及勃起功能[22]。现在联合治疗已经成为了一种趋势, 越来越多的国内外学者都在对其进行更加深入的研究, 通过联合治疗可以降低使用单位药的副作用。相信未来会有越来越多的医生推荐使用此种这种治疗方法。

### 3.8. 中医药

中医将良性前列腺增生称为癃闭或精癃, 认为病位在膀胱及脾肾肝肺等脏腑。中国中西医结合学会男科专业委员会将 BPH 病因病机总结为, 早期正虚邪微, 多以肾气虚为主; 中期以正虚邪实, 以肾虚兼湿热或血瘀为主; 后期正虚邪盛, 以湿热或瘀血阻滞更为明显[23]。中医通过辨证选方、针灸、穴位贴敷、中药坐浴、中药灌肠、穴位埋线等治疗 BPH。辨证多为湿热蕴结、血瘀、肾阴虚、肾阳虚、脾肾两虚等症, 临证多选用八正散、沉香散和代抵挡丸、金匱肾气丸、知柏地黄丸、补中益气汤等经典方剂加减。国医大师王琦认为此病多因瘀血和肾虚所致, 因此用药多为活血化瘀和补阳类药, 如桂枝、桃仁、炮山甲、三棱、乌药等, 方多为桂枝茯苓丸、复元活血汤、血府逐瘀汤等[24]。针灸上临床主要选用三阴交、中极、关元、肾俞、气海、秩边、水道, 同时结合经络辨证与脏腑辨证选取中髎、太溪、神阙、横骨、会阳、曲骨、阴陵泉、膀胱俞、次髎、足三里、归来等穴[25]。通过针药结合的方式, 往往能取得更好的疗效。现在中医药治疗前列腺增生的方法各个不一, 但其疗效都获得了一定数量患者的认可。未来随着基础研究的推进和中医文献的整理, 或许也会出现其他的治疗理论和治疗方法, 尤其是在中药坐浴和穴位贴敷方面。

## 4. 小结

药物治疗 BPH 的安全性及有效性已得到验证, 成为了轻中度 BPH 患者的首选治疗方法, 对于中重度患者, 也能取得较好疗效, 为 BPH 患者提供了更多治疗选择; 但对于重度增生、下尿路症状明显、有明显手术适应征的患者, 应尽早手术。总的来说, 药物治疗是安全有效的。目前随着医疗理念和医疗技术的进步, 联合用药方式、植物制剂以及中草药逐渐成为现在的研究热点, 它们疗效显著, 但仍需大量临床研究去验证其安全性, 尤其是植物制剂和中草药还需要进行大量的基础研究去确定其有效成分以及相应的作用机制。从而制定最合适的治疗方案。这将为 BPH 临床用药提供更多选择。

## 参考文献

- [1] Zhang, X., Xiao, L., Zhang, L., et al. (2022) Associated Factors for Prostate Enlargement in Chinese Adult Men Aged <40 Receiving Checkups. *International Journal of Clinical Practice*, **2022**, Article ID: 4792451. <https://doi.org/10.1155/2022/4792451>
- [2] Egan, K.B. (2016) The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urologic Clinics of North America*, **43**, 289-297. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.001>
- [3] Saito, M., Tsounapi, P., Oikawa, R., et al. (2014) Prostatic Ischemia Induces Ventral Prostatic Hyperplasia in the SHR; Possible Mechanism of Development of BPH. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 3822. <https://doi.org/10.1038/srep03822>
- [4] Oelke, M., Gericke, A. and Michel, M.C. (2014) Cardiovascular and Ocular Safety of  $\alpha$ 1-Adrenoceptor Antagonists in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Expert Opinion on Drug Safety*, **13**, 1187-1197. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.936376>
- [5] Gul, A., Coban, S., Turkoglu, A.R., et al. (2020) Comparative Efficacy and Safety Profile of 4 vs 8 mg of Silodosin Once Daily Usage in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia-Related Lower Urinary Tract Symptoms Divided into

- Subgroups According to International Prostate Symptom Score Severity. *Prostate International*, **8**, 152-157. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2020.04.002>
- [6] 王志嵩, 李庆元. 非那雄胺治疗良性前列腺增生症临床分析[J]. 人人健康, 2019(24): 13.
- [7] 段刘剑, 钱苏波. 前列腺增生患者应用非那雄胺治疗前后前列腺移行带体积变化的临床意义[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26(10): 831-835.
- [8] 彭昊. 非那雄胺、坦索罗辛和特拉唑嗪治疗良性前列腺增生症的疗效比较[J]. 中国实用医药, 2017, 12(21): 111-113.
- [9] Nizov, A.N. (2019) Efficacy of 5-Reductase Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologiia (Moscow, Russia)*; 1999), **5**, 156-160. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.156-160>
- [10] Traish, A.M. (2020) Health Risks Associated with Long-Term Finasteride and Dutasteride Use: It's Time to Sound the Alarm. *World Journal of Men's Health*, **38**, 323-337. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200012>
- [11] Van Kerrebroeck, P., Kreder, K., Jonas, U., et al. (2001) Tolterodine Once-Daily: Superior Efficacy and Tolerability in the Treatment of the Overactive Bladder. *Urology*, **57**, 414-421. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)01113-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)01113-4)
- [12] Mónica, F.Z. and De Nucci, G. (2019) Tadalafil for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 929-937. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1589452>
- [13] Ückert, S., Richter, K., Fischer, K.-D., Tsikas, D. and Kuczyk, M.A. (2021) Re-Evaluation of the Immunohistochemical Distribution of Isoforms of Nitric Oxide Synthase in the Human Prostate: A Light and Electron Microscopical Study. *Andrologia*, **53**, e14098. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1589452>
- [14] Shimizu, S., Nagao, Y., Kataoka, T., et al. (2020) Protective Effects of Tadalafil on Prostatic Hyperplasia in Spontaneously Hypertensive Rats. *European Journal of Pharmacology*, **882**, Article ID: 173313. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173313>
- [15] Yamaguchi, O. (2013) Latest Treatment for Lower Urinary Tract Dysfunction: Therapeutic Agents and Mechanism of Action. *International Journal of Urology*, **20**, 28-39. <https://doi.org/10.1111/iju.12008>
- [16] Coelho, A., Antunes-Lopes, T., Gillespie, J. and Cruz, F. (2017) Beta-3 Adrenergic Receptor Is Expressed in Acetylcholine-Containing Nerve Fibers of the Human Urinary Bladder: An Immunohistochemical Study. *Neurourology and Urodynamics*, **36**, 1972-1980. <https://doi.org/10.1002/nau.23224>
- [17] Keam, S.J. (2018) Vibegron: First Global Approval. *Drugs*, **78**, 1835-1839. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1006-3>
- [18] Gleicher, S., Sebesta, E.M., Reynolds, W.S., Reynolds, S. and Dmochowski, R. (2022) Vibegron for the Treatment of Overactive Bladder: A Comprehensive Update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **23**, 1479-1484. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2126311>
- [19] Nickel, J.C., Gilling, P., Tammela, T.L., et al. (2011) Comparison of Dutasteride and Finasteride for Treating Benign Prostatic Hyperplasia: The Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU international*, **108**, 388-394. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10195.x>
- [20] Fong, Y.K., Milani, S. and Djavan, B. (2005) Role of Phytotherapy in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Current Opinion in Urology*, **15**, 45-48. <https://doi.org/10.1097/00042307-200501000-00011>
- [21] Ye, Z., Huang, J., Zhou, L., et al. (2019) Efficacy and Safety of *Serenoa repens* Extract among Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in China: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Urology*, **129**, 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.02.030>
- [22] 于文晓. 良性前列腺增生症中西医结合多学科诊疗指南(2022版) [J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(2): 96-102.
- [23] 孙自学, 宋春生, 邢俊平, 等. 良性前列腺增生中西医结合诊疗指南(试行版) [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(3): 280-285.
- [24] 李东. 王琦教授治疗良性前列腺增生的经验[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(2): 286-288.
- [25] 徐桂兴, 罗廖君, 银子涵, 等. 基于数据挖掘近 10 年针灸治疗良性前列腺增生症用穴规律研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(4): 1330-1340.