

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.026

他达拉非联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生伴急性尿潴留疗效观察*

曾传兴¹, 史南¹, 罗成^{2△}

(1. 海南省儋州市人民医院, 海南 儋州 571799; 2. 湖南省脑科医院, 湖南 长沙 411007)

摘要:目的 探讨他达拉非联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生伴急性尿潴留的疗效, 以及对患者国际前列腺症状评分(IPSS)的影响。方法 选取海南省儋州市人民医院2018年6月至2020年6月收治的良性前列腺增生伴有急性尿潴留患者102例, 随机分为观察组和对照组, 各51例。两组患者均予坦索罗辛治疗, 观察组患者加用他达拉非治疗, 均以4周为1个疗程, 共治疗3个疗程。结果 观察组患者的总有效率为91.84%, 显著高于对照组的72.92% ($P < 0.05$); 观察组患者的残余尿量显著低于对照组, 最大尿流率、平均尿流率、尿流量均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗第4、8、12周的IPSS评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者的富半胱氨酸蛋白61(CYR61)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素8(IL-8)水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组和对照组的不良反应发生率相当(16.33%比10.42%, $P > 0.05$)。结论 他达拉非联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生伴急性尿潴留疗效良好, 可改善患者的尿流动力学参数和IPSS评分, 降低CYR61、VEGF、IL-8等细胞标志物水平, 且治疗安全性良好。

关键词:他达拉非; 坦索罗辛; 良性前列腺增生; 急性尿潴留; 临床疗效; 国际前列腺症状评分

中图分类号: R969.4; R983

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)13-0090-04

Efficacy of Tadalafil Combined with Tamsulosin in the Treatment of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia Complicated with Acute Urinary Retention

ZENG Chuanxing¹, SHI Nan¹, LUO Cheng²

(1. Danzhou People's Hospital, Danzhou, Hainan, China 571799; 2. Hunan Brain Hospital, Changsha, Hunan, China 411007)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of tadalafil combined with tamsulosin in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia complicated with acute urinary retention and its effect on the International Prostate Symptom Score (IPSS). **Methods** A total of 102 patients with benign prostatic hyperplasia complicated with acute urinary retention admitted to the Danzhou People's Hospital from June 2018 to June 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 51 cases in each group. The patients in the two groups were treated with tamsulosin, on this basis, the patients in the observation group were treated with tadalafil. Both groups were treated for three courses with four weeks as a course of treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.84%, which was significantly higher than 72.92% of the control group ($P < 0.05$). The residual urine volume in the observation group was significantly lower than that in the control group, while the maximum urine flow rate, average urine flow rate and urine flow volume in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The IPSS scores in the observation group at the 4th, 8th and 12th week of treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of cysteine rich 61 (CYR61), vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-8 (IL-8) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (16.33% vs. 10.42%, $P > 0.05$). **Conclusion** Tadalafil combined with tamsulosin is effective and safe in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia complicated with acute urinary retention, which can improve the urinary dynamic parameters and IPSS score, and reduce the levels of serum markers such as CYR61, VEGF and IL-8.

Key words: tadalafil; tamsulosin; benign prostatic hyperplasia; acute urinary retention; clinical efficacy; International Prostate Symptom Score

良性前列腺增生主要发生于男性中老年人群, 发病率较高, 严重影响患者的生命健康^[1-2], 临床表现为尿频、尿急、尿失禁、夜尿多、排尿困难等下尿路症状, 若不及时、有效治疗, 病情会进一步加重, 出现急性尿潴留, 危害性极大^[3]。因此, 前列腺增生伴急性尿潴留一旦确

诊, 应给予积极、有效的干预措施, 以延缓病情恶化^[4]。目前, 治疗药物主要包括5 α -还原酶抑制剂、 α_1 受体阻滞剂、M受体拮抗剂、植物制剂、中药制剂等, 多数药物以对症缓解症状为主, 未能从根本上解除病因^[5-6]。他达拉非既往用于治疗勃起功能障碍等男性功能障碍性疾

*基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目[20A200315]。

第一作者: 曾传兴, 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为泌尿外科, (电子信箱) yanggengaw585430@163.com。

△通信作者: 罗成, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为急诊学, (电子信箱) 88188135@qq.com。

病,疗效显著,也用于治疗良性前列腺增生^[7]。本研究探讨了达非联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生伴急性尿潴留的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:良性前列腺增生,符合《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册》中的相关诊断标准^[8];伴有急性尿潴留;患者自愿参与本研究,并签署知情同意书。

排除标准:合并其他泌尿科疾病;入组前2周已服用类似治疗药物;精神状态异常;坦索罗辛、他达拉非禁忌证;自身免疫性疾病;基础资料、临床检测资料缺失。

脱落/剔除标准:自愿退出本研究;随访期间失访;未按要求服用药物;病情变化需终止治疗。

病例选择与分组:选取海南省儋州市人民医院2018年6月至2020年6月收治的良性前列腺增生伴急性尿潴留患者102例,随机分为观察组和对照组,各51例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 51$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	前列腺体积 ($\bar{X} \pm s$, cm ³)	合并症(例)		
					高血压	高血脂症	糖尿病
观察组	50.09 ± 9.18	6.98 ± 2.09	22.67 ± 2.81	41.23 ± 9.15	10	12	8
对照组	51.27 ± 9.87	6.70 ± 2.14	22.16 ± 2.96	42.48 ± 9.01	8	9	9
χ^2/t 值	0.610	0.652	0.870	0.678		0.426	
P 值	0.543	0.516	0.386	0.500		0.808	

1.2 方法

两组患者均口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊(商品名哈乐, 阿斯泰来制药<中国>制药有限公司, 国药准字H20000681, 规格为每粒0.2 mg), 每次1粒, 每日1次, 饭后服用。观察组患者加用他达拉非片(商品名希爱力, Lilly del Caribe, Inc., 进口药品注册证号H20170285, 规格为每片20 mg), 每次10 mg, 每日1次。均以4周为1个疗程, 共治疗3个疗程。

表3 两组患者尿流动力学指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of urodynamic parameters between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	残余尿量(mL)		最大尿流率(mL/s)		平均尿流率(mL/s)		尿流量(mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 49$)	47.23 ± 9.28	28.12 ± 4.17*	8.13 ± 3.02	13.87 ± 3.82*	4.03 ± 1.22	8.17 ± 1.89*	124.03 ± 11.22	228.17 ± 23.89*
对照组($n = 48$)	47.98 ± 9.12	34.19 ± 5.19*	7.98 ± 2.87	11.56 ± 3.39*	3.90 ± 1.17	7.06 ± 1.79*	123.10 ± 12.09	207.06 ± 21.79*
t 值	0.401	6.357	0.251	3.148	0.535	2.969	0.393	4.544
P 值	0.689	0.000	0.803	0.002	0.594	0.004	0.695	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:统计患者治疗前后的残余尿量、最大尿流率、平均尿流率、尿流量。采用国际前列腺症状评分(IPSS)评估患者治疗前及治疗第4、8、12周的前列腺增生症状,IPSS满分35分,得分越高表明症状越严重。采集患者治疗前后的空腹静脉血各5 mL,采用KM-12B型高速离心机(德国索福公司)离心10 min,转速为5 000 r/min,离心半径为8 cm,分离,得血清样本,采用酶联免疫吸附法检测富半胱氨酸蛋白61(CYR61)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素8(IL-8)水平,检测仪器为Elx808型多功能酶标仪(美国Bio-Tek公司),检测试剂盒购于德国欧赛德生物。统计患者不良反应的发生情况。

疗效判定^[9]:显效,患者尿频、尿急、尿失禁、夜尿多、排尿困难等症状均消失,IPSS评分减少 $\geq 60\%$;有效,上述症状均好转,IPSS评分减少20%~59%;无效,患者上述症状均无明显好转,IPSS评分减小 $< 20\%$ 。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组患者未严格执行治疗方案1例、自愿退出1例,对照组患者病情变化调整治疗方案1例、失访2例,均被剔除。结果见表2至表6。

3 讨论

前列腺增生的首要治疗原则为降低患者尿频、尿急、尿失禁、夜尿多、排尿困难等症状对生活质量的

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups[case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 49$)	27(55.10)	18(36.73)	4(8.16)	45(91.84)
对照组($n = 48$)	23(47.92)	12(25.00)	13(27.08)	35(72.92)
χ^2 值				6.806
P 值				0.009

表 4 两组患者 IPSS 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

Tab. 4 Comparison of IPSS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	治疗前	治疗第 4 周	治疗第 8 周	治疗第 12 周
观察组 ($n=49$)	25.78 ± 4.38	17.09 ± 3.75*	12.33 ± 3.15*	7.82 ± 2.03*
对照组 ($n=48$)	26.45 ± 4.47	19.91 ± 3.96*	14.31 ± 3.06*	9.62 ± 2.26*
t 值	0.746	3.602	3.139	4.129
P 值	0.458	0.001	0.002	0.000

表 5 两组患者血清学标志物水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum markers levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	CYR61 (ng/L)		VEGF (μg/L)		IL-8 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=49$)	97.23 ± 11.08	48.76 ± 5.17*	109.13 ± 13.02	63.37 ± 7.12*	84.03 ± 8.22	38.17 ± 4.89*
对照组 ($n=48$)	96.10 ± 10.12	54.19 ± 5.87*	110.23 ± 12.87	70.26 ± 7.39*	83.10 ± 8.17	44.02 ± 4.72*
t 值	0.524	4.837	0.418	4.677	0.559	5.993
P 值	0.601	0.000	0.677	0.000	0.578	0.000

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	头晕恶心	腹泻腹痛	血压升高	心率异常	合计
观察组 ($n=49$)	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	8(16.33)
对照组 ($n=48$)	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	5(10.42)
χ^2 值					0.730
P 值					0.393

影响^[7]。 α_1 受体阻滞剂通过阻断患者体内的 α_1 受体,降低前列腺、膀胱及尿道平滑肌的张力,改善尿路动力性梗阻,以及尿频、尿急等刺激症状^[8]。坦索罗辛为经典的 α_1 受体阻滞剂,但单用 α_1 受体阻滞剂治疗,停药后易反复^[9]。因此,本研究中联合应用他达拉非。

本研究结果显示,观察组患者的临床疗效显著提升,表明他达拉非能进一步提高良性前列腺增生患者的疗效。他达拉非作为磷酸二酯酶 5 特异性抑制剂,可下调一氧化氮-环磷酸鸟苷信号通路,同时还可增强相应激酶的通路活性,升高自主神经的反应性和膀胱传入神经的活性,纠正膀胱神经功能的异常反射,改善患者的尿频、尿急、尿失禁、夜尿多、排尿困难等症状^[10-11]。另外,他达拉非还可抑制前列腺间质细胞增生,松弛膀胱平滑肌,抑制平滑肌上皮细胞增殖^[12]。观察组患者的尿流动力学参数均显著改善,且治疗第 4、8、12 周的 IPSS 评分均显著低于对照组,表明他达拉非能显著缓解患者的前列腺症状。

良性前列腺增生的发病伴随着多种生物学标志物成分的异常表达。VEGF 为血管通透因子,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移和增殖、血管形成等作用。在良性前列腺增生患者体内,

VEGF 水平呈高表达,通过自分泌和旁分泌的方式发挥促进细胞增殖和血管新生的作用。CYR61 是半胱氨酸家族中的一员,能激活患者体内的 Akt 信号通路,从而提高血管内皮细胞增殖水平,同时还对 VEG 受体及蛋白水平具有调控作用,引起前列腺血管内皮细胞增殖活跃、导致良性前列腺增生发生及临床进展,患者体内 CYR61 水平呈高表达^[13-14]。良性前列腺增生疾病的病情进展是炎症反应参与的过程,伴随多种炎症细胞因子水平的升高,其中 IL-8 呈高表达。本研究中,观察组加用他达拉非治疗,患者的 CYR61、VEGF、IL-8 水平均显著降低,从分子学角度证实了他达拉非治疗良性前列腺增生疗效较好。

综上所述,他达拉非联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生伴急性尿潴留疗效较好,能改善患者的尿流动力学参数和 IPSS 评分,降低 CYR61、VEGF、IL-8 等血清学标志物水平,且治疗安全性良好。

参考文献

- [1] LI WM, PASARIBU N, LEE SS, et al. Risk of incident benign prostatic hyperplasia in patients with gout: a retrospective cohort study[J]. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2018, 21(2): 277-286.
- [2] KIM M, JEONG CW, OH SJ. Effect of Preoperative Urodynamic Detrusor Underactivity on Transurethral Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Journal of Urology, 2018, 199(1): 237-244.
- [3] 任毅, 王瑶, 郑入文. 良性前列腺增生病因及发病机制的研究现状[J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2372-2376.
- [4] TOTARO A, PINTO F, PUGLIESE D, et al. Intraprostatic botulinum toxin type "A" injection in patients with benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to medical therapy: A randomized, double-blind, controlled trial using urodynamic evaluation[J]. Neurourology and Urodynamics, 2018, 37(3): 1031-1038.
- [5] 刘红. 介入栓塞治疗良性前列腺增生 145 例临床疗效分析[J]. 中国药业, 2018, 27(5): 62-64.
- [6] 刘心露, 曹德宏, 任正举, 等. 良性前列腺增生和代谢综合征的相关性研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(4): 716-719.
- [7] 郑瀚, 许永德, 孙吉磊, 等. 他达拉非 5 mg 治疗前列腺增生继发下尿路症状的荟萃分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(2): 119-126.
- [8] 胡文豪, 陈光耀, 沈立亮, 等. 坦索罗辛胶囊与多沙唑嗪片治疗良性前列腺增生伴下尿路症状的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(24): 2562-2565.
- [9] SHARMA B, MEHRA P, OBERAI P, et al. Homoeopathic treatment for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia: An open label randomised multicentric placebo-controlled clinical trial[J]. Indian Journal of Research in