癃闭舒联合多沙唑嗪治疗肾虚血瘀型 良性前列腺增生的临床研究

常德贵^{1,2}, 李广森¹, 彭成华³, 俞旭君², 张培海¹,
毕明帅¹, 陈帝昂¹, 尤耀东⁴, 杨兴智⁵

(1. 成都中医药大学附属医院泌尿男科, 四川 成都 610072; 2. 成都中医药大学第二附属医院男科, 四川 成都 610041; 3. 成都市龙泉驿区中医院外科, 四川 成都 610100; 4. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 5. 重庆市中医院泌尿外科, 重庆 400021)

【摘要】 目的: 研究癃闭舒胶囊联合甲磺酸多沙唑嗪片治疗肾虚血瘀型良性前列腺增生(BPH)的临床疗效及安全性。 方法: 采用随机、对照、双盲双模拟的方法将60例肾虚血瘀型BPH患者分为治疗组(甲磺酸多沙唑嗪片联合癃闭舒胶囊)和对照组(甲磺酸多沙唑嗪片联合癃闭舒胶囊安慰剂)各30例,治疗6个月后比较两组治疗前后国际前列腺症状评分(IPSS)、生活质量(QOL)评分、中医症状评分及最大尿流率(Q_{max})的变化。 结果: 治疗组临床治愈5例、显效13例、有效9例、无效1例、脱落2例,总有效率96.4%;对照组临床治愈2例、显效8例、有效10例、无效7例、剔除3例,总有效率74.1%。治疗后两组患者IPSS、中医证候评分及Q_{max}均较治疗前有明显改善,治疗组改善程度明显优于对照组,治疗组、对照组治疗后IPSS评分分别为(15.22±2.98)、(18.15±5.88)分,两者比较有显著差异(P<0.05),Q_{max}分别为(13.56±2.26)、(11.78±2.97) ml/s,两者比较有显著差异(P<0.05),中医证候评分分别为(6.18±2.13)、(9.52±3.15)分,两者比较有显著差异(P<0.05)。其中治疗组和对照组治疗前QOL评分有差异(P=0.038),无法再进行两组治疗后QOL评分比较。 结论: 癃闭舒胶囊联合甲磺酸多沙唑嗪治疗BPH临床安全有效,可以作为治疗该病的一种良好选择。

【关键词】 良性前列腺增生症; 癃闭舒; 多沙唑嗪

中图分类号: R697+.33 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2015.02.014

Longbishu Capsule combined with mesylate doxazosin: An efficacious therapy for benign prostatic hyperplasia

CHANG De-gui^{1,2}, LI Guang-sen¹, PENG Cheng-hua³, YU Xu-jun², ZHANG Pei-hai¹,
BI Ming-shuai¹, CHEN Di-ang¹, YOU Yao-dong⁴, YANG Xing-zhi⁵

1. Department of Urology and Andrology, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. Department of Andrology, The Second Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu, Sichuan 610041, China; 3. Department of Surgery, Longquanyi Hospital of TCM, Chengdu, Sichuan 610100, China; 4. Chengdu University of TCM, Chengdu, Sichuan 610075, China; 5. Department of Urology, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China

基金项目 “十一五”国家科技支撑计划(2007BAI20B044); 四川省人事厅课题: 2007年省学术和技术带头人培养资金(2008-B-RST-01)

作者简介: 常德贵(1964-)男,山西汾阳市人,主任医师,教授,博士研究生导师,博士,从事泌尿男科及生殖系统基础与临床研究。

通讯作者: 尤耀东, Email: yyd110@163.com

【Abstract】 Objective: To assess the clinical effect and safety of the Chinese medicine *Longbishu* Capsule combined with mesylate doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) of the kidney deficiency and blood stagnation type. **Methods:** This was a randomized, double-blind, double-simulation control study. We equally assigned 60 men diagnosed with BPH of the kidney deficiency and blood stagnation type to an experimental and a control group, the former treated with mesylate doxazosin plus *Longbishu* Capsule and the latter with mesylate doxazosin plus placebo. We compared the International Prostate Symptom Score (IPSS), quality of life (QOL), Chinese symptom score (CSS), maximal urinary flow rate (Q_{max}), and prostate volume between the two groups of patients before and after 6 months of medication. **Results:** After treatment, there were 5 cured cases, 13 markedly effective cases, 9 effective cases, 1 ineffective case, and 2 eliminated cases in the experimental group, as compared with 2 cured cases, 8 markedly effective cases, 10 effective cases, 7 ineffective cases, and 3 eliminated cases in the control group. The total effectiveness rate was obviously higher in the former (96.4%) than in the latter (74.1%). IPSS, Q_{max}, and CSS were improved in both of the groups after medication, even more significantly in the experimental than in the control group (IPSS: 15.22 ± 2.98 vs 18.15 ± 5.88, *P* < 0.05; Q_{max}: [13.56 ± 2.26] ml/s vs [11.78 ± 2.97] ml/s, *P* < 0.05; CSS: 6.18 ± 2.13 vs 9.52 ± 3.15, *P* < 0.05). Because of the difference in the QOL score between the two groups at the baseline (*P* = 0.038 < 0.05), no more comparison was made in this aspect after treatment. **Conclusion:** The combination of *Longbishu* Capsule with mesylate doxazosin is safe and effective for the treatment of BPH. *Natl J Androl*, 2015, 21 (2): 165–169

【Key words】 benign prostatic hyperplasia; *Longbishu* Capsule; mesylate doxazosin

Supported by grants from National Key Sci-Tech Program of the 11th 5-Year Plan of China (2007BA120B044) and Cultivation Foundation for Academic and Technological Leaders of the Personnel Department of Sichuan Province (2008-B-RST-01).

Correspondence to: YOU Yao-dong, email: yyd110@163.com

Received: March 29, 2014; accepted: September 26, 2014

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是引起中老年男性排尿障碍中最为常见的一种良性疾病^[1], 该病引起膀胱尿液流出梗阻, 为老年男性患者尿急、尿频和排尿困难最常见的原因, 且常并发泌尿系统感染甚至肾积水和尿毒症, 严重影响患者的生活质量。目前治疗 BPH 的手术方法有了进一步的发展和创新, 但以药物治疗为主的非手术疗法仍占首要地位。多项大规模临床试验证实, 药物治疗已成为 BPH 的重要治疗手段^[2]。我院自 2009 年 7 月至 2011 年 12 月, 采用癃闭舒胶囊联合甲磺酸多沙唑嗪片治疗肾虚血瘀型 BPH 30 例取得满意疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 来自成都中医药大学附属医院门诊就诊的肾虚血瘀型 BPH 患者, 共 60 例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考《2009 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[1]。①症状: 排尿困难、尿等待、尿细无力、尿频、夜尿频数; ②直肠指检: 前列腺两侧叶增大, 中央沟变浅或消失, 表面光滑、无结节, 肛门括约肌紧张度适中; ③B 超检查: 采用经直肠 B 超测量前列腺三径, 应用 Terris 公式 [前列腺体积 (V) = 上下径 × 前后径 × 左右径 × 0.52] 计算前列腺体积, 重量 > 20 g; ④尿流率测定: 尿量 > 150 ml,

最大尿流率 (Q_{max}) < 15 ml/s。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[3]、“中药 (新药) 治疗癃闭 (前列腺增生症) 临床研究指导原则”的“前列腺增生症中医诊断与辨证标准”制定。(1) 主症: 排尿困难、夜尿次数增加; (2) 次症: ①腰膝酸软; ②神疲乏力; ③尿线细、断续成线或涓滴不成线; ④少腹满闷感、胀满或胀痛; ⑤舌暗淡、脉沉细、虚大迟、或见涩。凡具备以上主症和次症中的一项者, 即可诊断为 BPH 肾虚血瘀证。

1.2.3 纳入标准 ①年龄 50 ~ 80 岁男性; ②病程在 3 个月以上; ③符合 BPH 西医诊断标准、符合中医肾虚血瘀证的辩证标准; ④国际前列腺症状评分 (IPSS) ≥ 7 分; ⑤签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 ①对本研究药物过敏者; ②合并重要脏器严重原发性疾病患者; ③精神病患者; ④神经源性膀胱、膀胱新生物、膀胱颈纤维化、输尿管间嵴肥大、精阜肥大、尿道狭窄引起的排尿困难; ⑤正在服用可能影响膀胱出口功能的药物; ⑥血清前列腺特异性抗原 (PSA) > 10 μg/L 或确诊为前列腺癌患者。

1.3 实验设计 采用完全随机分组方式, 将 60 例患者按 1:1 随机分到治疗组、对照组中, 借助 SAS 统计软件 PROC PLAN 过程语句。按照双盲临床试验规范化操作步骤, 对试验药和对照药进行重新包装和分配, 采用两级盲法设计, 第一级为编号所对应的处理, 第二级为两处理组所对应的代号。两级盲底分别

单独密封,各一式2份,分别存放于不同的两处。病例收集结束,建立数据库并锁定数据后进行两级揭盲。

1.4 治疗与评估

1.4.1 治疗方法 治疗组采用癍闭舒胶囊[石家庄科迪制药有限公司,批准文号:(96)卫药准字Z-39号]联合甲磺酸多沙唑嗪片(商品名:络欣平,广东康美药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20000444),癍闭舒胶囊:口服,一日2次,每次3粒,于早、晚饭后半小时温水服。甲磺酸多沙唑嗪片:口服,一日1次,每次2 mg,于每晚睡前温水服;对照组采用甲磺酸多沙唑嗪片联合癍闭舒胶囊安慰剂(石家庄科迪制药有限公司提供):甲磺酸多沙唑嗪片用法与治疗组相同,安慰剂用法同癍闭舒。治疗2个月为1个疗程,共3个疗程,治疗后的第2、4、6个月复诊,记录观察指标。

1.4.2 观察指标 疗效性指标:IPSS、生活质量(QOL)评分、中医证候积分、 Q_{max} 。安全性指标:一般体检项目,血压,心率,血常规,尿常规,心电图,肝、肾功能。

1.4.3 疗效评定 标准参照国家药品监督管理局《中药新药治疗前列腺增生症临床指导原则》拟定。

①临床控制:主要症状消失,证候积分降低 $\geq 90\%$, $Q_{max} > 15$ ml/s。②显效:主要症状明显改善,证候积分降低 $\geq 60\%$ 且 $< 90\%$, Q_{max} 增加30%。③有效:主要症状改善,证候积分降低 $\geq 30\%$ 且 $< 60\%$, Q_{max} 增加10%。④无效:主要症状及各项指标变化不明显或加重,证候积分减少不足30%。

1.5 统计学分析 应用SPSS 17.0软件包进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,符合正态分布的选择独立样本 t 检验进行差异比较,非正态分布的定量变量采用秩和检验(Mann-Whitney U 检验),定性变量采用秩和检验、卡方检验。假设检验统一使用双侧检验,给出检验统计量及其对应的 P 值, $P \leq 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

55例患者完成治疗,治疗组脱落2例(失访),

对照组剔除3例(1例出现肝功能异常,1例出现肾功能异常,1例确诊为前列腺癌)。两组治疗后IPSS、QOL、中医证候评分及 Q_{max} 均较治疗前有明显改善,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

2.1 影响因素分析 揭盲后,对可能的影响因素如年龄和病程进行分析。即治疗组年龄 $[(65.61 \pm 6.95)$ 岁]、病程 $[(72.14 \pm 80.57)$ 个月],与对照组年龄 $[(63.19 \pm 8.08)$ 岁]、病程 $[(54.85 \pm 46.19)$ 个月]分别进行比较,差异均无统计学意义,提示治疗组和对照组具有可比性。

2.2 总疗效分析 两组总疗效比较,治疗组临床治愈5例、显效13例、有效9例、无效1例,总有效率96.4%;对照组临床治愈2例、显效8例、有效10例、无效7例,总有效率74.1%,两组总有效率比较采用卡方检验,因最小理论频数小于5,使用Continuity Correction检验,统计量 $= 3.874$, $P = 0.049$,认为治疗组疗效高于对照组。见表1。

2.3 IPSS、QOL评分、 Q_{max} 比较 治疗组和对照组治疗前IPSS评分无差异($P > 0.05$)。两组治疗后IPSS比较, $P < 0.05$,可以认为两组治疗后IPSS评分有差异,且根据IPSS评分多少,可以认为治疗组的效果好于对照组;治疗组和对照组治疗前QOL评分比较, $P = 0.038 < 0.05$,可以认为两组治疗前QOL评分有差异,无法再进行两组治疗后QOL评分比较;治疗组和对照组治疗前 Q_{max} 比较无差异($P > 0.05$),两组治疗后 Q_{max} 比较有差异($P < 0.05$),且根据 Q_{max} 多少,可以认为治疗组的效果优于对照组。见表2。

2.4 中医证候积分比较 中医证候总积分及各项症状积分两组治疗前比较, P 值均 > 0.05 ,无统计学意义,提示两组治疗前证候总积分和各项症状积分无差别;两组治疗后比较和组内治疗前后比较均有显著差异($P < 0.05$),见表3。因治疗后治疗组中医证候总积分 $[(6.18 \pm 2.13)$ 分]低于对照组中医证候总积分 $[(9.52 \pm 3.15)$ 分],可以认为治疗组治疗效果优于对照组。见表3。

表1 两组治疗后总疗效比较

Table 1. Comparison of total effects of mesylate doxazosin plus Longbishu Capsule (experimental group) and mesylate doxazosin alone (control group) in the treatment of BPH

Group	n	Cure, $n(\%)$	Markedly effective, $n(\%)$	Effective, $n(\%)$	Ineffective, $n(\%)$
Experimental	28	5(17.9)	13(46.4)	9(32.1)	1(3.6)
Control	27	2(7.4)	8(29.7)	10(37.0)	7(25.9)

表 2 治疗前、后两组各项指标比较

Table 2. Comparison of IPSS, QOL score, and Qmax of the BPH patients before and after treated with mesylate doxazosin plus Long-bishu Capsule (experimental group) or mesylate doxazosin alone (control group)

Group	n	IPSS		QOL		Qmax	
		Pre-trt	Post-trt	Pre-trt	Post-trt	Pre-trt	Post-trt
Experimental	28	25.26 ± 3.28	15.22 ± 2.98*	4.92 ± 0.58*	3.59 ± 0.81	10.67 ± 2.40	13.56 ± 2.26*
Control	27	25.61 ± 4.97	18.15 ± 5.88	4.76 ± 0.69	3.63 ± 0.88	9.63 ± 2.35	11.78 ± 2.97

与对照组比较, * : $P < 0.05$

* : $P < 0.05$ versus the control group.

表 3 治疗前、后中医证候总积分及各项症状积分比较

Table 3. Comparison of Chinese symptom score (CSS) of the BPH patients before and after treated with mesylate doxazosin plus Long-bishu Capsule (experimental group) or mesylate doxazosin alone (control group)

Group	n	Total CSS		Nocturia		Urine line		Sore back and knees		Abdominal pain	
		Pre-trt	Post-trt	Pre-trt	Post-trt	Pre-trt	Post-trt	Pre-trt	Post-trt	Pre-trt	Post-trt
Experimental	28	14.93 ± 3.24	6.18 ± 2.13* [△]	3.93 ± 1.49	1.43 ± 1.32* [△]	1.46 ± 0.51	0.71 ± 0.46* [△]	2.00 ± 0.82	0.82 ± 0.61* [△]	1.93 ± 0.81	0.43 ± 0.50* [△]
Control	27	14.59 ± 4.14	9.52 ± 3.15 [△]	3.70 ± 1.54	2.37 ± 1.47 [△]	1.44 ± 0.64	1.04 ± 0.44 [△]	1.81 ± 0.83	1.26 ± 0.90 [△]	1.59 ± 0.84	0.93 ± 0.87 [△]

与对照组比较, * : $P < 0.05$; 与治疗前比较, Δ : $P < 0.05$

* : $P < 0.05$ versus the control group; Δ : $P < 0.05$ versus pre-treatment in the same group.

2.5 不良事件 治疗组 1 例出现轻度下肢水肿、头晕症状; 1 例出现轻度胃部不适、不明原因发热症状; 1 例出现轻度尿常规、肝功能异常。对照组 1 例出现与药物无关的中度血尿、尿常规异常; 2 例出现轻度肝功能异常; 1 例出现轻度肾功能异常。

3 讨论

BPH 是中老年男性常见疾病, 有患病率不断上升和低龄化趋势^[4], 目前 BPH 的治疗主要包括观察等待、药物治疗及外科治疗^[5], 随着对 BPH 的病因及病理生理变化的逐步了解, 药物治疗得到很大的发展, 目前普遍认为, 药物治疗应作为 BPH 的第一线疗法^[6]。

目前治疗 BPH 的药物主要有 $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻断剂、5 α 还原酶抑制剂 (5 α -RI) 和促性腺激素释放激素 (GnRH) 类药物等, 磷酸二酯酶抑制剂 (PDEI) 西地那非用于 BPH 的疗效评价研究也见报道^[7]。 $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻断剂由于见效快、疗效好, 国际上已公认其为治疗 BPH 的首选一线药物^[8], 在 MTOPS 的研究中, 其采用的 $\alpha 1$ 受体阻滞剂代表药物为多沙唑嗪, 众多研究显示, 多沙唑嗪对预防 LUTS 加重有效^[9]。Kirby^[10]报道了用坦索罗辛和多沙唑嗪治疗 52 例 BPH 的结果, 其结论是: 患者对两种药物耐受均很好, 但在解除 LUTS 方面多沙唑嗪比坦索罗辛更有效。国内学者研究发现^[11],

多沙唑嗪控释片在缓解 BPH 患者梗阻、刺激症状评分方面的疗效优于坦索罗辛, 且安全性和耐受性更高。循证医学研究显示多沙唑嗪控释片导致恶心少于坦索罗辛, 且有统计学意义, 其他不良事件无明显差别^[12]。

中医对 BPH 没有单独相对应的病名, 目前大多数学者认为与文献中所描述的“癃闭”、“淋证”、“精癯”的范畴有密切联系。对 BPH 病因病机的认识是一个逐步深入的过程, 90 年代初期, 湿热、肾虚、痰瘀、肝郁、肺热、脾虚被认为是 BPH 较常见的病因, 关于该症的辨证分型, 各家认识尚不一致。临床上大多趋向于从肾虚、血瘀、湿热、气滞分型立论, 具体辨证与施治方药略有差异。而国内有研究者^[13]将中医药治疗 BPH 的文献经 Meta 分析认为, 补肾活血类中药复方治疗 BPH 的效果与非那雄安相比无差异 (总体效应无统计学意义), 这提示我们采用中医药治疗 BPH 在补肾治本的同时, 应注重活血化瘀。现代药理研究亦发现^[14], 温肾药物可改善雌激素/雄激素比例失调、调节内分泌功能及老年男性下丘脑-垂体-性腺轴的功能, 活血化瘀中药具有改善微循环, 达到化瘀散结和抑制组织增生的作用^[15]。癃闭舒胶囊是纯中药制剂, 由补骨脂、山慈菇、海金沙、金钱草、琥珀等天然药物组成, 具有温肾化气、利水通淋、活血化瘀、散结止痛等功能^[16]。国内学者研究发现^[17], 癃闭舒治疗前列腺增生症有显著的疗

效,且安全。研究证实^[18] 癃闭舒胶囊可减轻尿道压力,松弛膀胱平滑肌,还能减轻充血所致的前列腺肿大,并可使增生的前列腺体积缩小、软化或抑制前列腺的进一步增生。

本研究发现单独使用多沙唑嗪可显著降低患者的IPSS评分,提高Q_{max},增加QOL评分,同时降低中医症状评分。本文的目的是观察癃闭舒胶囊联合多沙唑嗪治疗BPH的疗效,结果显示,患者同时服用癃闭舒胶囊和多沙唑嗪时,上述指标的改善明显优于单独服用多沙唑嗪。

本研究显示在半年的临床观察中无急性尿潴留、血尿等情况发生,对照组1例出现肝功能异常,追述病史,考虑与患者服药期间还有其他合并用药有关;1例出现肾功能异常,追问患者,患者那段时间睡眠质量差,同时服用改善睡眠药物;1例确诊为前列腺癌。

综上所述,多沙唑嗪联合癃闭舒胶囊可显著改善BPH患者临床症状,较单纯应用多沙唑嗪临床疗效好,且安全性良好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 那彦群,孙光主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2009版). 北京: 人民卫生出版社,2009. 103-120.
- [2] 许传亮,张振声,孙颖浩. 良性前列腺增生症的药物治疗及其长期用药. 中华老年医学杂志,2007,26(8): 639-640.
- [3] 中华人民共和国卫生部编. 中药新药临床研究指导原则(第三辑). 1997. 54-57.
- [4] 汪秀英,徐珊珊,刘倩倩,等. 健康体检男性前列腺增大现状及危险因素分析. 中华男科学杂志,2012,18(7): 639-641.
- [5] 那彦群,叶章群,孙光主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2011版). 北京: 人民卫生出版社,2011. 116-131.
- [6] 吴阶平主编. 吴阶平泌尿外科学. 山东: 山东科学技术出版社,2004. 1143-1170.
- [7] 杨艳玲,闵旸,夏玉叶,等. 良性前列腺增生治疗药物研究进展. 世界临床药物,2011,32(5): 295-298.
- [8] Kaplan SA. alpha-Blocker Therapy: Current update. Rev Urol,2005,7(Suppl 8): S34-42.
- [9] Chapple CR. The total approach in low urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) management: Introduction and conclusion. Eur Urol,2003,2: 1.
- [10] Kirby RS. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. BJU Int,2003,91(1): 41-44.
- [11] 马志方,王东文,马腾骧,等. 多沙唑嗪控释片和坦索罗辛治疗前列腺增生症的对照研究. 天津医药,2005,33(1): 22-24.
- [12] 刘冬,吕永安,邵晋凯. 多沙唑嗪控释片和坦索罗辛治疗良性前列腺增生疗效及安全性的Meta分析. 医学研究杂志,2009,38(9): 63-67.
- [13] 王林,周仕轶,邵继春,等. 补肾活血类中药复方治疗良性前列腺增生的系统评价. 中华男科学杂志,2004,10(10): 785-789.
- [14] 郭军,常德贵主编. 中西医结合男科治疗学. 北京: 人民军医出版社,2003. 189.
- [15] 顾方六主编. 现代前列腺病学. 北京: 人民军医出版社,2002. 189.
- [16] 王宏志. 癃闭舒胶囊治疗良性前列腺增生疗效观察. 中华男科学杂志,2005,11(11): 873,879.
- [17] 郭军,霍红旭,张长江. 癃闭舒胶囊治疗BPH的疗效与安全性观察. 临床泌尿外科杂志,2011,26(12): 937-939.
- [18] 王江华. 癃闭舒胶囊治疗前列腺增生临床研究. 中医临床研究,2010,2(12): 40-41.

(收稿日期: 2014-03-29; 接受日期: 2014-09-26)

(本文编辑: 史轶超)