

• 综述 •

5 α 还原酶抑制剂在前列腺癌治疗中的作用庞然¹ 卢建新^{1△}

[摘要] 前列腺癌(PCa)是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一。5 α 还原酶抑制剂可以抑制睾酮向双氢睾酮转化,阻断双氢睾酮的生物学效应,可以在PCa的化学预防与治疗中起到一定作用。其化学预防作用已经在两项大型临床试验中得到验证,而其治疗作用也随着大型临床试验REDEEM研究结果的公布引起了广泛的关注,本文对5 α 还原酶抑制剂对PCa的治疗进展做一综述。

[关键词] 前列腺癌;5 α 还原酶抑制剂;治疗

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.04.028

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A

Utilization of 5- α reductase inhibitor in treating prostate cancer

PANG Ran LU Jianxin

(Department of Urology, Guang'an Men Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053)

Corresponding author: LU Jianxin, E-mail: 13501392760@163.com

Abstract Prostate cancer is one of the most common urogenital malignant tumors in male. The conversion from testosterone to dihydrotestosterone can be suppressed by 5- α reductase inhibitor. Thus, the biological effects of dihydrotestosterone on human body can be blocked. It is found that 5- α reductase inhibitor can be used in chemoprevention and treatment of prostate cancer. Its effects on chemoprevention of prostate cancer have been confirmed by two famous clinical trials. Furthermore, great attention has been paid to the curative effects of 5- α reductase inhibitor due to the announcement of outcomes in REDEEM study. In this paper, we review the utilization of 5- α reductase inhibitor in treating prostate cancer.

Key words prostate cancer; 5- α reductase inhibitor; treatment

前列腺癌(PCa)是最常见的男性泌尿生殖系统肿瘤之一。在美国,其发病率一直高居首位。据美国肿瘤学会评估,2011年PCa新发病例为240 890,死亡病例为33 720^[1]。在我国,其发病率近年来亦呈上升趋势,现已位居男性恶性肿瘤第五位^[2]。由于PCa是雄激素相关肿瘤,而5 α 还原酶抑制剂可以抑制睾酮向二氢睾酮的转化,阻断双氢睾酮的生物学效应,因此关于5 α 还原酶抑制剂对PCa的预防和治疗作用受到了普遍关注。随着PCPT(prostate cancer prevention trial)和REDUCE(reduction by dutasteride of prostate cancer events)两项大型临床试验结果的公布,关于5 α 还原酶抑制剂对PCa的化学预防作用已经为公众所认知,然而关于5 α 还原酶抑制剂对PCa的治疗作用仍然存在一定的争议,本文将就这一方面进展进行综述。

1 5 α 还原酶抑制剂在PCa中的作用机制

人体内雄激素主要以睾酮和双氢睾酮两种形式存在。在前列腺内部,二者通过与雄激素受体结

合而被转移至细胞核内,之后在与位于雄激素调控基因的雄激素效应元件结合后发生基因转录,并最终诱导前列腺增生(BPH)和PCa的发生^[3]。在二者之中,双氢睾酮具有比睾酮高2~10倍的能力与雄激素受体结合,因而在对前列腺作用方面具有更强的生物学活性。5 α 还原酶是诱导睾酮转化为双氢睾酮的催化酶,在人体中其主要存在有3种亚型:I型酶主要存在于肝脏、皮肤与脑组织中,II型酶主要存在于前列腺内,III型酶则主要存在于胰腺和脑组织中^[4]。有研究显示在PCa组织内I型酶表达增加,而在高级别PCa组织内I型和II型酶均表达增加,III型酶则仅在激素难治性PCa细胞中表达增加^[4,5]。5 α 还原酶抑制剂可以通过选择性阻断这些酶,抑制睾酮向双氢睾酮的转化,从而可以对PCa起到一定的治疗作用。

常见的5 α 还原酶抑制剂主要有非那雄胺和度他雄胺。前者可以竞争性抑制II型酶,而后者则对I型和II型酶同时具有抑制作用。一些在体试验已经证实非那雄胺和度他雄胺能够杀死PCa细胞并诱导其发生凋亡^[6,7]。在传统观点来看,5 α 还原酶抑制剂对PCa的治疗作用主要集中在其对雄激素途径的影响。然而,近来有研究显示其还可以作

¹ 中国中医科学院广安门医院泌尿外科(北京,100053)

[△] 审校者

通信作者:卢建新,E-mail: 13501392760@163.com

用于雄激素以外的多种信号途径,这些途径涉及对PCa细胞周期的调控、促进凋亡、干扰脂肪酸代谢和对细胞骨架重构的影响^[8]。此外,一些研究也关注于5 α 还原酶抑制剂与雄激素受体间的关系。尽管有研究发现5 α 还原酶抑制剂并不能显著调控前列腺细胞内雄激素受体的表达^[9],但同时也有研究显示细胞内雄激素受体的基础水平与5 α 还原酶抑制剂对PCa的预防和治疗效果密切相关^[10]。现有的研究结果虽然从某些方面诠释了5 α 还原酶抑制剂对PCa的治疗机理,但更加全面的作用机制则有赖于今后进一步的探索。

2 对低危PCa治疗

为期3年的REDEEM(reduction by dutasteride of clinical progression events in expectant management)试验是目前最著名的应用5 α 还原酶抑制剂治疗PCa临床试验。该临床试验是由美国和加拿大共65个医学机构合作完成的随机、双盲、安慰剂对照研究^[11]。共有302例低危PCa($T_{1c} \sim T_{2a}$, Gleason评分 ≤ 6 , PSA $\leq 11 \mu\text{g/L}$)患者参加了试验,其年龄范围为48~82岁。受试者被随机分为2组,1组口服度他雄胺(每日0.5 mg),另1组口服安慰剂。试验第1年内,每3个月对受试者进行临床评估及血清前列腺特异性抗原(PSA)检查,在随后2年则每6个月进行一次评估。并且在第18个月和3年试验结束时,分别对受试者进行12针前列腺穿刺活检以确定患者病理分级变化情况。试验的主要结果为:①在18个月和3年时度他雄胺组比安慰剂组PCa进展的发生率分别降低12%(23%:35%)和10%(38%:48%)。②在3年时度他雄胺组比安慰剂组对PCa活检转阴率提高13%(36%:23%)。③在18个月和3年时活检提示进展为高级别肿瘤(Gleason评分 ≥ 7)的发生率度他雄胺组略低于安慰剂组,但无显著性差异。④度他雄胺组在性功能障碍的发生率方面与安慰剂组相似。该研究最后得到的结论是对于低危PCa患者度他雄胺可以成为在积极监测以外的一种辅助治疗手段,并能够使患者从中受益。这项试验结果导致了巨大的影响,发表在2012年1月23日纽约时报的一篇头版文章Drug seen to curtail cancer left in prostate (By Kolata G)指出这项研究每年能够对10万以上的PCa患者产生潜在的影响。但也有学者指出在本研究中度他雄胺虽然能够降低患者短期组织学进展的风险,但对于疾病自然病程以及PCa治疗应答的远期影响仍然是未知数,因此并不推荐将度他雄胺作为低危PCa患者的常规治疗^[12]。另有学者指出由于本研究中并未纠正度他雄胺对PSA数值的降低影响,因而可能误导患者推迟采用进一步的治疗手段^[13]。面对这些争论,REDEEM试验的研究者指出纠正PSA数值会

可能会对评价药物真实疗效产生干扰,此外由于绝大多数PCa患者存在有增大的前列腺体积和下尿路症状,因此使用度他雄胺可以使这些患者在治疗肿瘤的同时从多方面受益^[14]。

另一项试验性研究采用磁共振波谱成像来评价度他雄胺(每日3.5 mg)对低危PCa患者的治疗作用,其结果显示经过6个月的治疗后有1/3的患者肿瘤体积呈现30%~45%的缩小,而所有患者均表现为PSA显著降低,平均下降47%。此外,治疗前后患者在包括性功能在内的各项生活质量均没有出现显著变化^[15]。

3 对PCa接受根治性治疗后生化复发的治疗

对于应用5 α 还原酶抑制剂治疗前列腺癌根治术后或放疗后生化复发的尝试性研究已经具有近20年的历史,其涉及5 α 还原酶抑制剂单药治疗与抗雄药物联合治疗。Andriole等(1995年)报道的随机对照研究显示对比安慰剂,非那雄胺(每日10 mg)可以延缓患者前列腺癌根治术后生化复发达9个月之久。而一项最近研究则应用度他雄胺(每日0.5 mg)治疗临床分期 $T_{1c} \sim T_3$ 生化复发的35例患者,在经过27个月的中位随访期后,46%的患者PSA下降10%以上。其中,25%的患者PSA下降50%以上。而PSA倍增时间也由治疗前的8.7个月推迟到了治疗后的15.7个月^[16]。

美国杜克大学前列腺中心的学者Bañez等^[17]通过对两项II期临床试验结果进行比较分析后指出对比氟他胺单药治疗,非那雄胺与氟他胺联合治疗可以显著降低生化复发者的PSA谷值(0.6 $\mu\text{g/L}$: 0.99 $\mu\text{g/L}$),大幅提高完全的PSA反应率(36%:15%)。另一项最新公布的CALGB9782试验结果也显示非那雄胺与氟他胺联合治疗可以使96%的生化复发者PSA下降80%以上^[18]。

此外,一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的ARTS(avodart after radical therapy for prostate cancer study)临床试验已在欧洲多个国家协作完成,其用以进一步评价度他雄胺在治疗PCa根治性治疗后生化复发的有效性和安全性^[19],相信即将公布的结果能够给我们提供高级别的循证医学证据。

4 治疗去势抵抗性PCa

对于局部晚期或转移性PCa,内分泌治疗是其主要治疗手段。虽然其可以使大多数患者的病情得到控制和改善,但在经过中位时间为18~30个月的缓解期后,绝大多数患者会转变为去势抵抗性PCa(castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[2]。而5 α 还原酶同工酶则在这种转变过程中扮演了重要角色。有研究显示在CRPC细胞中5 α 还原酶同工酶呈上调表达,其可以促进雄激素在细胞内分泌合成^[20]。这些同工酶不仅能将睾酮

转化为双氢睾酮,而且还可以将孕酮转化为孕烯醇酮,并最终通过旁路途径转化为双氢睾酮,从而导致 CRPC 的发生^[21]。因此,理论上讲 5 α 还原酶抑制剂可以通过选择性阻断这些同工酶起到对 CRPC 的治疗作用。然而,研究表明单独应用 5 α 还原酶抑制剂并不能使 CRPC 患者从治疗中受益^[22]。因此,更多的研究关注于 5 α 还原酶抑制剂与其他药物的协同作用。一项 II 期临床试验结果显示度他雄胺(每日 0.5 mg)联合酮康唑(400 mg, 每日 3 次)和氢化可的松(早 30 mg,晚 10 mg)治疗可使 56% 的 CRPC 患者 PSA 下降 50% 以上,并可维持 20 个月的中位反应期。对比前期单纯应用酮康唑和氢化可的松的研究结果,联合度他雄胺可以将该病的中位无进展期延长 5.9 个月(8.6 个月:14.5 个月)^[23]。另一项研究针对酮康唑和氢化可的松治疗失败的 10 例 CRPC 患者应用度他雄胺(每日 0.5 mg)治疗,结果显示 80% 的患者表现为 PSA 下降,中位下降率为 16.5%,其中位无进展生存期为 4.8 个月^[24]。此外,一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 TRAP(therapy assessed by rising psa study)临床试验正在美国和加拿大多个医学中心进行,用以评价度他雄胺联合比卡鲁胺对激素难治性 PCa 的治疗效果^[25],相信预期在 2013 年公布的试验结果将能够为我们 在激素难治性 PCa 的治疗方面带来一些全新的理念。

5 展望

应用 5 α 还原酶抑制剂治疗 PCa 现在仅仅处于起步阶段,许多临床研究还仅仅停留在预实验阶段。尽管有一些包括多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究在内的临床试验的结果显示出 5 α 还原酶抑制剂在 PCa 中的治疗优势,然而大多数研究则仅仅将试验终点放在了对 PSA 进展的评价,并未对疾病的特异性生存率和整体生存率进行评价。因此,对于 5 α 还原酶抑制剂对 PCa 的完整治疗效果还有待于更多的大规模临床试验来验证。

[参考文献]

- 1 Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011; the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212-236.
- 2 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 2011 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 63-64.
- 3 Dehm S M, Tindall D J. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(2): 333-344.
- 4 Uemura M, Tamura K, Chung S, et al. Novel 5 alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(1): 81-86.
- 5 Thomas L N, Douglas R C, Lazier C B, et al. Levels of 5alpha-reductase type 1 and type 2 are increased in localized high grade compared to low grade prostate cancer[J]. *J Urol*, 2008, 179(1): 147-151.
- 6 Cayatte C, Pons C, Guignon J M, et al. Protein profiling of rat ventral prostate following chronic finasteride administration: identification and localization of a novel putative androgen-regulated protein[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2006, 5(11): 2031-2043.
- 7 Xu Y, Dalrymple S L, Becker R E, et al. Pharmacologic basis for the enhanced efficacy of dutasteride against prostatic cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13): 4072-4079.
- 8 Schmidt L J, Regan K M, Anderson S K, et al. Effects of the 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride on gene expression in prostate cancer xenografts[J]. *Prostate*, 2009, 69(16): 1730-1743.
- 9 Bass R, Perry B, Langenstroer P, et al. Effects of short-term finasteride on apoptotic factors and androgen receptors in prostate cancer cells[J]. *J Urol*, 2009, 181(2): 615-619; discussion 619-620.
- 10 Mostaghel E A, Geng L, Holcomb I, et al. Variability in the androgen response of prostate epithelium to 5alpha-reductase inhibition: implications for prostate cancer chemoprevention[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1286-1295.
- 11 Fleshner N E, Lucia M S, Egerdie B, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9821): 1103-1111.
- 12 Tombal B, Lecouvet F. Words of wisdom: Re: Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6): 1265-1266.
- 13 Walsh P C. Re: Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Urol*, 2012, 188(1): 110-111.
- 14 Fleshner N E. REDEEM trial investigators. Dutasteride and active surveillance of low-risk prostate cancer[J]. *Lancet*, 2012, 379(9826): 1590.
- 15 Chung H T, Noworolski S M, Kurhanewicz J, et al. A pilot study of endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging changes with dutasteride in patients with low risk prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2011, 108(8 Pt 2): E164-E170.
- 16 Perrotti M, Jain R, Abriel L M, et al. Dutasteride monotherapy in men with serologic relapse following radical therapy for adenocarcinoma of the prostate: a pilot study[J]. *Urol Oncol*, 2012, 30(2): 133-138.
- 17 Bañez L L, Blake G W, McLeod D G, et al. Combined low-dose flutamide plus finasteride vs low-dose flutamide monotherapy for recurrent prostate cancer: a comparative analysis of two phase II trials with a long-term follow-up[J]. *BJU Int*, 2009, 104(3): 310-314.
- 18 Monk J P, Halabi S, Picus J, et al. Efficacy of peripheral androgen blockade in prostate cancer patients with biochemical failure after definitive local therapy: results

- of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9782[J]. Cancer, 2012, 118(17): 4139-4147.
- 19 Schröder F H, Bangma C H, Wolff J M, et al. Can dutasteride delay or prevent the progression of prostate cancer in patients with biochemical failure after radical therapy? Rationale and design of the Avodart after Radical Therapy for Prostate Cancer Study[J]. BJU Int, 2009, 103(5): 590-596.
- 20 Stanbrough M, Bubley G J, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen independent prostate cancer [J]. Cancer Res, 2006, 66(5): 2815-2825.
- 21 Locke J A, Guns E S, Lubik A A, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(15): 6407-6415.
- 22 Shah S K, Trump D L, Sartor O, et al. Phase II study of Dutasteride for recurrent prostate cancer during androgen deprivation therapy[J]. J Urol, 2009, 181(2): 621-626.
- 23 Taplin M E, Regan M M, Ko Y J, et al. Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(22): 7099-7105.
- 24 Sartor O, Nakabayashi M, Taplin M E, et al. Activity of dutasteride plus ketoconazole in castration-refractory prostate cancer after progression on ketoconazole alone [J]. Clin Genitourin Cancer, 2009, 7(3): E90-E92.
- 25 Sartor O, Gomella L G, Gagnier P, et al. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design[J]. Can J Urol, 2009, 16(5): 4806-4812.

(收稿日期:2013-06-25)

草酸钙结晶-肾小管细胞损伤机制研究进展*

吴浩然¹ 胡波¹ 施国伟^{1△}

[摘要] 草酸钙是肾结石中最常见的化学成分。肾钙盐结晶是草酸钙结晶形成的关键步骤之一,而近年来研究发现肾钙盐结晶形成与肾小管上皮细胞损伤密切相关。本文就草酸钙结晶形成和肾小管上皮细胞损伤相互作用机制方面进行综述。

[关键词] 草酸钙;机制;肾结石;肾小管上皮细胞

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.04.029

[中图分类号] R692.4 [文献标识码] A

New progress of mechanisms of calcium oxalate crystals and renal tubular cell injury

WU Haoran HU Bo SHI Guowei

(Department of Urology, Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai, 200240, China)

Corresponding author: SHI Guowei, E-mail: dr.sgw@189.cn

Abstract Calcium oxalate is the most common chemical compound found in kidney stones. Renal calcium salt crystallization is one of the key steps in the calcium oxalate stone formation. Moreover, renal calcium salt formation is found closely related to renal tubular epithelial cell damage in recent years. Here we provide a review of the mechanisms of relationship between calcium oxalate stone formation and renal tubular epithelial cell injury.

Key words calcium oxalate; mechanism; renal stone; renal tubular epithelial cell

泌尿系结石是泌尿外科常见疾病,近年来随着体外冲击波碎石术(ESWL)和内镜应用,治疗泌尿系结石取得了很大的进展,但治疗后结石的复发率仍很高。为了减少结石复发和预防结石形成,研究结石形成机制成为一项非常紧迫的课题。

* 基金项目:上海市重点专科建设项目(编号 ZK2012A22), 复旦大学青年骨干基金项目(编号 11L-33)

¹ 复旦大学附属上海市第五人民医院泌尿外科(上海, 200240)

[△] 审校者

通信作者:施国伟, E-mail: dr.sgw@189.cn

研究发现草酸钙结石占泌尿系结石的 70%~80%。随着研究的不断深入,有很多关于草酸钙结晶形成的假说,诸如钙斑学说、基质学说、过饱和和结晶学说、抑制物学说等,但具体机制仍存争议。近年来,有一些研究者提出结晶形成和肾小管上皮细胞损伤的相互作用学说。本文将阐述草酸钙结晶形成机制,并着重介绍肾小管上皮细胞损伤在肾结石形成中的作用。

1 肾草酸钙结晶形成机制