

影响 BPH/LUTS 患者 α 受体阻滞剂和 5- α 还原酶抑制剂治疗效果的因素分析

金露¹ 全晶² 代光成¹ 朱进¹ 薛波新¹

[摘要] 目的:探讨可用于预测具有下尿路症状(LUTS)的良性前列腺增生(BPH)患者 α 受体阻滞剂和 5- α 还原酶抑制剂治疗效果的相关指标。方法:通过设计前瞻性研究,对患者进行为期 6 个月的随访,收集患者年龄、治疗前后国际前列腺症状评分(IPSS)、生活质量评分(QOL)、最大尿流率(Q_{max})、前列腺体积(PV)、前列腺移行带体积(TZV)、前列腺突入膀胱内程度(IPP)、残余尿量(PVR)、PSA 水平等指标,比较患者治疗前后相关指标的差异;按 IPSS 下降程度将患者分为三组,比较三组患者治疗前各临床指标的差异;选取临床指标,绘制 ROC 曲线,确定具有预测价值的指标。结果:本研究最终纳入 92 例患者,患者在接受 6 个月的坦索罗辛联合非那雄胺治疗后,除 IPP 外其余指标均有明显变化($P < 0.05$)。将患者根据 IPSS 降低程度将患者分为治疗效果优、良、差组,其中 40 例患者 IPSS 下降程度 $\geq 50\%$ 为治疗效果优组;38 例患者 IPSS 下降 $> 25\%$ 且 $< 50\%$ 为治疗效果良组,14 例患者 IPSS 下降 $\leq 25\%$ 为治疗效果差组。三组患者 IPP 值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其余临床指标无明显差异。根据 IPP 和治疗效果绘制 ROC 曲线,曲线下面积(AUC)为 0.825,最佳临界值为 13.65 mm,敏感性为 0.929,特异性为 0.654。结论:坦索罗辛联合非那雄胺治疗 BPH/LUTS 患者有效,IPP 可用于坦索罗辛联合非那雄胺治疗效果的预测。

[关键词] 前列腺增生;下尿路症状;膀胱内前列腺突出度; α 受体阻滞剂;5- α 还原酶抑制剂

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.011

[中图分类号] R697.32 **[文献标志码]** A

Analysis of the impact factor for the therapeutic effects of α -blocker and 5-ARI in BPH/LUTS patients

JIN Lu¹ QUAN Jing² DAI Guangcheng¹ ZHU Jin¹ XUE Boxin¹

(¹Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China; ²Department of Urology, Peking University Shenzhen Hospital)

Corresponding author: XUE Boxin, E-mail: xbxcp@hotmail.com

Abstract Objective: To find a predicting indicator for the therapeutic effects in benign prostatic hyperplasia (BPH) patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) treated with alpha blockers and 5 α -reductase inhibitors. **Method:** A prospective study was designed and patients were followed up for six months. Patients' clinical characteristics, including age, IPSS, QOL score, maximum flow rate, postvoid residual urine volume, intravesical prostatic protrusion (IPP), PSA level and prostate volume were collected. The change of these characteristics before and after the treatment for 6 months was assessed. Patients were divided into 3 groups based on the change of IPSS, and these characteristics before the treatment among the 3 groups were compared. The specific characteristic would be used to generate the ROC curve and a valuable factor would be chosen. **Result:** A total of 92 patients were collected at last. After 6 months of treatment, the clinical characteristics all changed significantly ($P < 0.05$), except IPP. Patients were divided into 3 groups. Forty patients showed an excellent IPSS decrease of 50% or greater and 14 patients showed an IPSS decrease of $< 25\%$. Thirty-eight patients were in the middle group. There was a significant difference among the 3 groups for IPP, while not other characteristics ($P < 0.05$). The ROC curve was generated based on IPP and AUC was 0.825. The cut-off value was 13.65 mm, with sensitivity of 0.929 and specificity of 0.654. **Conclusion:** Tamsulosin and finasteride are effective for BPH/LUTS patients, and IPP is considered a useful predictor of the therapeutic effects of tamsulosin and finasteride.

Key words benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; intravesical prostatic protrusion; α -blocker; 5 α -reductase inhibitors

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia-

a, BPH)是泌尿外科常见病之一,也是引起中老年男性下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)的主要疾病,在老年男性中的发病率随年龄增长而上升^[1,2]。以 LUTS 为主诉的 50 岁以上

¹ 苏州大学附属第二医院泌尿外科(江苏苏州,215000)

² 北京大学深圳医院泌尿外科

通信作者:薛波新, E-mail: xbxcp@hotmail.com

男性患者应首先考虑 BPH 的可能性, BPH 患者 LUTS 是困扰并影响其生活质量的主要原因, 目前 BPH/LUTS 患者治疗的总体目标为在改善生活质量的基础上降低其手术可能^[3,4]。

BPH/LUTS 患者的治疗包括药物治疗和手术治疗, 在不具备手术指征时多采用药物治疗^[5]。药物治疗的短期目标为缓解患者症状, 长期目标为延缓疾病进展。目前常用的治疗药物为 α 受体阻滞剂、5- α 还原酶抑制剂、植物制剂, 可单用或联合用药^[5]。 α 受体阻滞剂和 5- α 还原酶抑制剂在临床诊疗中常联合应用, 随机对照研究结果显示二者联合用药在 LUTS 以及最大尿流率的改善方面疗效明显^[6,7]。但我们在临床工作中发现, 部分患者在接受长期规律的 α 受体阻滞剂和 5- α 还原酶抑制剂治疗后, 症状缓解并不明显。因此, 本研究对 BPH/LUTS 患者接受 α 受体阻滞剂和 5- α 还原酶抑制剂治疗前后的基本资料进行分析, 探讨是否存在可作为预测 α 受体阻滞剂和 5- α 还原酶抑制剂治疗效果的相关指标, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性研究, 收集 2017 年 1~6 月就诊于苏州大学附属第二医院泌尿外科的 BPH/LUTS 患者的基本资料, 对患者进行筛选后纳入本研究。纳入标准: ①国际前列腺症状评分 (IPSS) ≥ 8 分, 生活质量评分 (QOL) ≥ 3 分; ②患者前列腺体积 (PV) ≥ 30 ml; ③既往未曾服用 α 受体阻滞剂、5- α 还原酶抑制剂; ④年龄 50~80 岁。排除标准: ①患者曾服用 α 受体阻滞剂或 5- α 还原酶抑制剂, 或近期服用过抗胆碱能药物; ②患者合并神经源性膀胱或急性尿路感染或膀胱结石或急性尿潴留; ③患者既往有尿道损伤或泌尿系结核病史; ④患者前列腺特异性抗原 (PSA) > 4 ng/ml 需行前列腺穿刺活检排除前列腺癌的可能, 若穿刺活检诊断为前列腺癌, 则排除; ⑤患者依从性较差, 不遵医嘱用药; ⑥合并严重的心肺功能疾病或肝肾功能异常。本研究通过医院伦理委员会批准, 且所有纳入患者均签署知情同意书。

根据纳入及排除标准, 剔除失访及中途退出患者后, 本研究最终纳入 92 例研究对象。其中失访患者 2 例, 中途退出患者 2 例, 分别因勃起异常和中途接受手术治疗。92 例患者平均年龄为 (63.90 $\pm$ 7.43) 岁, 平均 PV 为 (51.22 $\pm$ 8.82) ml。患者临床资料见表 1。

1.2 观察指标

收集患者年龄、开始用药前和连续用药 6 个月后 IPSS 评分、IPSS 储尿期评分、IPSS 排尿期评分、QOL 评分、最大尿流率 ($Q_{\max}$)、PV、前列腺移

行带体积 (TZV)、前列腺突入膀胱内程度 (IPP)、残余尿量 (PVR)、PSA 水平 (其中 PV、TZV、IPP 采用经直肠超声检测, PVR 采用经腹超声检测) 等资料, 以患者主观感受为依据评价治疗效果: 在连续用药满 6 个月时, IPSS 下降程度 $\geq 50\%$ 则认为治疗效果为优, IPSS 下降程度 $> 25\%$ 且 $< 50\%$ 则认为治疗效果为良, IPSS 下降程度 $\leq 25\%$ 则认为治疗效果差^[8,9]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析, 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用秩和检验、配对 t 检验比较患者治疗前后各项指标的变化; 将患者根据 IPSS 变化程度分为三组, 利用方差分析比较三组患者接受治疗前各项指标的差异, 找出可能用于预测治疗效果的评价指标; 将上述指标绘制受试者工作曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 根据曲线下面积 (area under curve, AUC) 选定较优的预测指标。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

与治疗前比较, 治疗后 6 个月患者 PV、TZV、IPSS 评分、QOL 评分、PSA、PVR、 $Q_{\max}$ 均明显改善, 且差异无统计学意义 ($P < 0.001$); 但两组 IPP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者治疗前后临床资料比较 $\bar{x} \pm s$

指标	治疗前	治疗后	P 值
PV/ml	51.22 $\pm$ 8.82	33.97 $\pm$ 5.72	< 0.001
TZV/ml	24.90 $\pm$ 4.75	16.94 $\pm$ 3.67	< 0.001
IPSS 评分/分	17.01 $\pm$ 3.50	9.51 $\pm$ 2.78	< 0.001
IPSS 储尿期/分	7.30 $\pm$ 1.63	4.12 $\pm$ 1.19	< 0.001
IPSS 排尿期/分	9.71 $\pm$ 2.15	5.39 $\pm$ 1.85	< 0.001
QOL/分	4.73 $\pm$ 0.63	2.73 $\pm$ 0.64	< 0.001
PSA/(ng $\cdot$ ml ⁻¹)	5.82 $\pm$ 2.44	3.52 $\pm$ 1.53	< 0.001
IPP/mm	13.34 $\pm$ 2.30	12.82 $\pm$ 2.23	0.086
PVR/ml	59.04 $\pm$ 21.04	36.11 $\pm$ 10.40	< 0.001
$Q_{\max}$ /(ml $\cdot$ s ⁻¹)	9.25 $\pm$ 1.29	12.05 $\pm$ 1.92	< 0.001

2.2 治疗效果不同的患者临床资料比较

根据 IPSS 降低程度将患者分为治疗效果优、良、差三组, 其中治疗效果优组 40 例; 治疗效果良组 38 例, 治疗效果差组 14 例。比较三组患者治疗前各项指标发现, 三组患者 IPP 比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 治疗效果越差的患者在治疗前 IPP 值越大, 表明 IPP 和患者治疗效果具有明显的相关性。其余各项指标均无明显差异。

表 2 三组患者接受治疗前临床资料比较

 $\bar{x} \pm s$

指标	治疗效果优组($n=40$)	治疗效果良组($n=38$)	治疗效果差组($n=14$)	P 值
年龄/岁	63.90 $\pm$ 8.07	64.59 $\pm$ 7.00	61.89 $\pm$ 6.23	0.563
PV/ml	51.68 $\pm$ 9.57	56.65 $\pm$ 8.31	51.44 $\pm$ 7.77	0.876
TZV/ml	24.52 $\pm$ 5.24	25.12 $\pm$ 4.48	25.36 $\pm$ 3.83	0.796
IPSS 评分/分	17.25 $\pm$ 3.58	16.87 $\pm$ 3.33	16.71 $\pm$ 3.67	0.844
IPSS-储尿期/分	7.58 $\pm$ 1.69	7.05 $\pm$ 1.57	7.21 $\pm$ 1.47	0.365
IPSS-排尿期/分	9.68 $\pm$ 2.15	9.82 $\pm$ 2.10	9.50 $\pm$ 2.26	0.890
QOL/分	4.78 $\pm$ 0.61	4.74 $\pm$ 0.68	4.57 $\pm$ 0.49	0.623
PSA/(ng $\cdot$ ml $^{-1}$)	6.19 $\pm$ 3.28	5.42 $\pm$ 1.43	5.84 $\pm$ 1.40	0.703
IPP/mm	12.47 $\pm$ 2.76	13.55 $\pm$ 1.26	14.22 $\pm$ 1.66	<0.001
PVR/ml	58.98 $\pm$ 22.62	59.75 $\pm$ 21.06	57.29 $\pm$ 15.48	0.890
$Q_{\max}$ /(ml $\cdot$ s $^{-1}$)	9.24 $\pm$ 1.43	9.29 $\pm$ 1.17	9.17 $\pm$ 1.18	0.816

2.3 ROC 曲线绘制

将治疗效果优组和治疗效果良组患者赋值为 1, 治疗效果差组患者赋值为 0, 根据 IPP 值绘制 ROC 曲线, 结果如图 1 所示, AUC 为 0.825, 95% CI 为 0.727~0.922。根据约登指数选定最佳临界值为 13.65 mm, 对应的敏感性为 0.929, 特异性为 0.654。

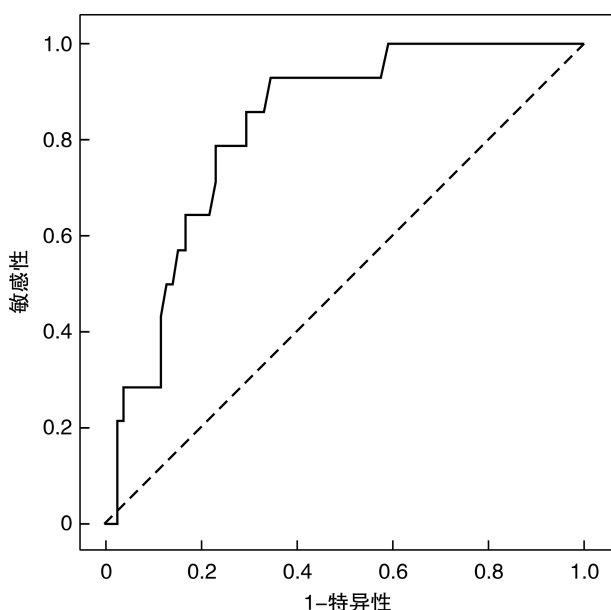


图 1 IPP 值 ROC 曲线

3 讨论

BPH 为引起老年男性下尿路刺激症状的常见病因, 对患者的生活有着较大的困扰。对于 BPH/LUTS 患者, 治疗方式通常为药物治疗, 手术治疗为其最终手段。本研究对服用坦索罗辛联合非那雄胺治疗的 BPH/LUTS 患者进行了为期 6 个月的随访, 随访结果显示, 坦索罗辛联合非那雄胺可有效缓解该类患者的症状, 使 IPSS 降低 44.09%。同时, 在连续用药 6 个月后, 患者平均 PV 缩小了

34.15%。因此, 长期应用坦索罗辛联合非那雄胺治疗可使 BPH/LUTS 患者获益, 并可有效缩小 PV。但对于少数药物治疗效果不明显的患者, 长期用药对患者经济、生活质量均有影响。本研究发现患者接受治疗前 IPP 值可用于预测药物治疗效果, 并有着良好的敏感性。

IPP 为膀胱内前列腺突出度, 即膀胱内突入腺体顶端距膀胱基底部的垂直距离。多项研究结果显示, IPP 是提示 BPH 导致膀胱出口梗阻 (bladder outlet obstruction, BOO) 的良好指标^[10,11]。Lee 等^[10]的研究结果表明, IPP 预测 BOO 优于 PV、PSA, 且该结论在具有较大尿流率患者中同样适用。另外, 国内一组临床研究通过分析 275 例因 LUTS 就诊的 BPH 患者临床资料发现, IPP 除了可预测 BOO 外, 也与患者 PV、年龄具有一定的相关性^[12]。对于接受手术的 BPH 患者, IPP 也可用于手术效果的预测, 一项研究分析结果显示, IPP $\geq$ 10 mm 组相对 <10 mm 组患者术后 IPSS、 $Q_{\max}$ 、PVR 等指标改善更明显, 手术获益更为显著^[13]。因此, IPP 在 BOO 预测和 BPH 手术效果预测方面均有一定价值。

近年来的研究发现, IPP 同样可预测 BPH 患者 α 受体阻滞剂或 5- α 还原酶抑制剂的治疗效果^[9,14]。Topazio 等^[14]将 BPH/LUTS 患者按 IPP 大小分为三组, 在患者接受 α 受体阻滞剂治疗后观察患者 IPSS、 $Q_{\max}$ 等指标的变化, 结果显示低 IPP 组患者治疗效果更佳。Matsukawa 等^[9]对接受度他雄胺治疗的 BPH/LUTS 患者进行了为期 1 年的随访, 对患者治疗效果进行评价分析, 发现 IPP 和患者治疗效果明显相关, 在该项研究中 IPP 的截断值为 13 mm, 对应的敏感性为 0.85, 特异性为 0.84。在本研究中, 患者接受坦索罗辛联合非那雄胺治疗, 根据 ROC 曲线选取 IPP 截断值为 13.65 mm, 对应的敏感性为 0.929, 特异性为

0.654。但本研究中治疗效果差组患者仅 14 例 (15.22%), 可能存在数量偏倚, 后期需收集更多病例进行观察, 验证该结果的准确性。本研究结果表明, IPP 大小受坦索罗辛联合非那雄胺影响较小, 其具体原因尚不明确。Hirayama 等^[15] 和 Foo 等^[16] 发现切除的前列腺 IPP 组织含间质组织比例较低, 而目前研究发现 5- α 还原酶抑制剂对前列腺间质组织体积的影响较正常腺体组织更大, 这可能是 IPP 在治疗后无明显变化的原因。

BPH 患者在接受 α 受体阻滞剂联合 5- α 还原酶抑制剂联合治疗后, PV 出现了明显缩小, 但突入膀胱内的腺体体积并无明显改变, 因此 BOO 仍然存在。所以对于 IPP 值较大的患者, 需根据患者情况尽早行手术治疗。本研究对患者进行了用药后 6 个月的随访研究, 发现 IPP > 13.65 mm 的患者药物联合治疗效果较差。但本研究也存在不足之处, 后期将设计双盲随机对照研究, 增加安慰剂应用组作为对照, 并扩大研究病例数, 进行更全面地研究分析, 评估 IPP 预测 BPH/LUTS 患者治疗效果的临床价值。

综上所述, 本研究通过设计开展前瞻性研究, 根据严格的纳入及排除标准选定 BPH/LUTS 患者, 并对患者进行为期 6 个月的随访, 评估患者治疗效果及相关影响因素。结果显示坦索罗辛联合非那雄胺对于 BPH/LUTS 患者有明显的治疗效果, 并可显著缩小 PV; 根据 ROC 曲线选取 IPP 截断值为 13.65 mm, 对于 IPP > 13.65 mm 的患者, 药物治疗效果不佳, 该截断值的敏感性为 0.929, 特异性为 0.654。因此, 坦索罗辛联合非那雄胺治疗 BPH/LUTS 患者有效, IPP 可用于坦索罗辛联合非那雄胺治疗效果的预测。

[参考文献]

- 1 杨国胜, 陈波特, 李环辉. 国内良性前列腺增生激光治疗的应用、创新与优化[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(4): 245-249.
- 2 徐良, 吴宁, 蔡启亮, 等. BPH 患者年龄、睾酮水平、体重指数、前列腺体积及血清前列腺特异性抗原的关系分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(6): 508-512.
- 3 果宏峰, 那彦群. 《良性前列腺增生诊断治疗指南》解读及相关研究进展[J]. 现代实用医学, 2014, 26(10): 1193-1195.
- 4 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.
- 5 De Nunzio C, Presicce F, Tubaro A. Combination thera-

- pies for improved management of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2016, 52(9): 501-517.
- 6 Haillot O, Fraga A, Maciukiewicz P, et al. The effects of combination therapy with dutasteride plus tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic BPH: 4-year post hoc analysis of European men in the CombAT study[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2011, 14(4): 302-306.
 - 7 Roehrborn C G, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study[J]. *Eur Urol*, 2010, 58(5): 801.
 - 8 Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, et al. Estimate criteria for efficacy of treatment in benign prostatic hyperplasia[J]. *Int J Urol*, 1996, 3(4): 267-273.
 - 9 Matsukawa Y, Kato M, Funahashi Y, et al. What are the predicting factors for the therapeutic effects of dutasteride in male patients with lower urinary tract symptoms? Investigation using a urodynamic study [J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(7): 1809-1815.
 - 10 Lee A, Lee H J, Lim K B, et al. Can intravesical prostatic protrusion predict bladder outlet obstruction even in men with good flow? [J]. *Asian J Urol*, 2016, 3(1): 39-43.
 - 11 Shin S H, Kim J W, Kim J W, et al. Defining the degree of intravesical prostatic protrusion in association with bladder outlet obstruction[J]. *Korean J Urol*, 2013, 54(6): 369-372.
 - 12 韩文科, 山刚志, 金杰. 膀胱内前列腺突出程度与良性前列腺增生临床评价指标的相关性[J]. 中华男科学杂志, 2010, 16(3): 254-257.
 - 13 赖炳旺, 叶正辉, 王小勇, 等. 良性前列腺增生膀胱内突出程度对手术治疗效果的预测[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(4): 30-33.
 - 14 Topazio L, Perugia C, De Nunzio C, et al. Intravesical prostatic protrusion is a predictor of alpha blockers response: results from an observational study[J]. *BMC Urol*, 2018, 18(1): 6.
 - 15 Hirayama K, Masui K, Hamada A, et al. Evaluation of intravesical prostatic protrusion as a predictor of dutasteride-resistant lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement with a high likelihood of surgical intervention[J]. *Urology*, 2015, 86(3): 565-569.
 - 16 Foo K T. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia[J]. *Asian J Urol*, 2017, 4(3): 152-157.

(收稿日期: 2018-05-30)