

癃闭舒胶囊治疗 BPH 的疗效与安全性观察

郭军¹ 霍红旭² 张长江³

[摘要] 目的:观察癃闭舒胶囊治疗 BPH 的疗效与安全性。方法:将 440 例患者随机分为试验组(320 例)和对照组(120 例),分别给予癃闭舒胶囊和前列舒乐颗粒,治疗 4 周后,观察两组治疗前后最大尿流率、前列腺重量、I-PSS 与 QOL。结果:两组患者治疗后最大尿流率、前列腺重量、I-PSS 与 QOL 较治疗前均有明显改善($P < 0.01$);治疗前后试验组与对照组差值分别为 2.36 ± 1.66 、 1.76 ± 0.78 、 2.71 ± 0.58 、 2.60 ± 0.64 、 11.28 ± 7.54 、 8.62 ± 7.36 、 4.32 ± 3.60 、 3.49 ± 3.37 。但治疗后两组比较,除前列腺重量外,其余均有统计学意义。结论:癃闭舒胶囊治疗 BPH 有明显的疗效且安全。

[关键词] 良性前列腺增生症;药物治疗;癃闭舒胶囊;疗效观察

doi:10.3969/j.issn.1001-1420.2011.12.018

[中图分类号] R697 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2011)12-0937-03

Clinical Observation of Therapeutic Effect and safety of Longbishu Capsule on Benign Prostatic Hyperplasia

Jun GUO¹ Hongxu HUO² Changjiang ZHANG³

(¹Department of Andrology, Xiyuan Hospital of China Academy of Tradition Chinese Medicine, Beijing, 100091, China; ²Department of Urology, the Second Affiliated Hospital, Hebei Medical University; ³Department of Urology, Kailuan (Group) Co., LTD. The Hospital)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effect and safety of Longbishu Capsule on BPH. **Methods:** 440 patients were divided into treatment group(320 patients) and control group(120 patients). The former were treated with Longbishu Capsule, and the later were treated with Qianlieshule Capsule. After 4 weeks, maximum flow rate, the weight of prostate, I-PSS and QOL were observed. **Results:** Above four parameters observed were improved after therapy ($P < 0.01$). There were obvious difference comparing treatment group and control group before treatment, except the weight of prostate. **Conclusions:** Longbishu Capsule is effective and safe on benign prostatic hyperplasia.

Key words longbishu capsule; benign prostatic hyperplasia; observation of clinical therapeutic effect

BPH 是老年男性常见泌尿系疾病,以进行性排尿困难为主要临床表现,其发病率随年龄的增大而显著增高。国内资料显示^[1],50 岁以上的老年男性 BPH 发病率为 30%~50%。随着我国人口的老龄化,因其严重影响老年男性的生活质量,甚至出现各种并发症,而备受临床医师关注。中医药在国内临床治疗 BPH 应用很普遍,在改善 BPH 症状,提高生活质量等方面均具有优势。为了进一步评价癃闭舒胶囊治疗 BPH 的有效性及安全性,2005 年 8 月~2006 年 8 月在三家医院进行了临床研究,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 试验设计

试验方法:本试验采用随机、阳性药对照、开放性的临床研究方法。

试验设计:由中国中医科学院西苑医院为组长

单位,河北医科大学第二院、开滦(集团)有限责任公司医院为参加单位。所有符合入选条件的患者随机分入试验组和对照组,随机数字表由统计专家提供,计算机模拟产生,初筛符合入选标准的患者,进入 4 周的治疗期,于治疗后的第 2 和 4 周末返回医院进行访视,以提供对癃闭舒胶囊有效性和安全性的评估,并给患者提供下一随访期的药物。

药品分配:观察医生应按每位患者就诊先后顺序和药物编号发放药品,不得选择药品。该药物编号在整个试验过程中保持不变。研究单位在第 2 周、第 4 周末分别提供给每位患者同一编号的研究药物,包含足够 2 周加 2 天服用的药品。每次随访发药时,研究者应及时、准确填写药品发放登记表。癃闭舒胶囊由石家庄科迪药业有限公司生产,批准文号 Z10960007,批号 050501;用法用量:口服,每次 3 粒,每天 2 次;前列舒乐颗粒由贵州东伟药业有限公司生产,规格 4g/袋,批准文号 Z52020270,批号 20050301;用法用量:口服,每次 1 袋,每天 3 次。

1.2 病例选择

¹中国中医科学院西苑医院男科(北京,100091)

²河北医科大学第二附属医院泌尿外科

³开滦(集团)有限责任公司医院泌尿外科

[通信作者]郭军(E-mail:guojun1126@sina.com.cn)

诊断标准: BPH 西医诊断标准参照《吴阶平泌尿外科学》^[2] 拟定。即: ①排尿困难症状: 排尿踌躇, 费时费力, 尿线细, 排尿无力, 尿后不尽, 夜尿频数, 甚者有尿失禁; ②肛诊: 前列腺两侧扩大或中间沟消失; ③超声波检查: 直肠超声断层检查, 前列腺大部密度均匀, 对称性扩大, $V_{BPH} = \pi(\text{长径} \times \text{宽} \times \text{厚})/6$, 体积 $>20\text{ ml}$ 为宜; ④剩余尿量测定: 采用 B 超法或导尿法均可, 尿量 $\geq 150\text{ ml}$ 为宜; ⑤尿流率测定: 最大尿流率 $<15\text{ ml/s}$ 。凡具备①、②、③、⑤项, 即可诊断为 BPH。中医证型标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[3] (国家中医药管理局发布, 1995)、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4] 拟定, 属肾阴亏虚、痰瘀互阻。主症: 夜尿次数增多, 排尿困难; 次症: ①腰膝酸软; ②神疲乏力, 头晕耳鸣; ③小腹胀痛; 舌红或暗淡, 苔黄腻; ④脉细弱或涩或弦。凡具备主症和次症的其中两项者, 结合舌脉, 均辨证为 BPH 肾阴亏虚、痰瘀互阻证。

入选标准: 签署知情同意书; 符合肾气不足、湿热瘀阻证中医辨证标准; 符合西医 BPH 临床 1、2 期的诊断标准; 病程 3 个月以上者; 入选时年龄 50~75 岁。

排除标准或剔除标准: 年龄 50 岁以下或 75 岁以上; 过敏体质或对本药过敏者; 并有心、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病和精神病患者; 严重神经系统疾病、腰椎间盘突出症、椎管狭窄、下腹部或盆腔大手术、严重糖尿病引起的神经源性膀胱; 输尿管间嵴肥大、精阜肥大、膀胱颈纤维化、尿道狭窄引起的排尿困难; 合并尿路结石、尿路感染、前列腺癌患者; 良性前列腺梗阻侵入性治疗失败者; 正在服用可能影响膀胱出口功能的药物; 非药物疗法适应症者; 纳入后, 发现不符合纳入标准者; 虽符合纳入标准而纳入后未曾服药者。

1.3 观察指标及疗效评价

观察指标: 单项疗效评定标准 I-PSS 总分, 生活质量治疗前后变化, 最大尿流率, 前列腺体积。

安全性评价: ①临床安全性评估, 通过患者自发报告、或医师直接观察、或通过非诱导的方式, 询问患者有关不良事件情况, 评价其临床安全性。②实验室安全性评估, 分别于治疗前及治疗后 4 周进行安全性指标评价的检测(包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能的检测)。

1.4 统计学分析

试验数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。统计分析将采用 SAS6.12 统计分析软件进行计算, 与入选时基线值进行比较, 采用配对 t 检验比较组内前后差异。两组治疗前后的差值比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 所有统计检验均采用双侧检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 病例入选与试验完成情况

共有 440 例患者入选本试验, 其中试验组 320 例, 对照组 120 例。截止本试验结束时, 共有 426 例患者完成和结束了临床试验, 其中试验组 309 例, 对照组 117 例; 试验期间因失访而脱落病例共 14 例, 其中试验组 11 例, 对照组 3 例。

2.2 一般资料

试验组年龄分布为 50 岁~者 99 例, 60 岁~者 165 例, 70~75 岁者 45 例; 对照组相应年龄段分别为 39 例、59 例、19 例, 两组比较, $\chi^2=0.34, P>0.05$, 有可比性; 试验组与对照组病程比较, $\chi^2=3.48, P>0.05$, 有可比性; 试验组与对照组病情轻重程度比较, $\chi^2=0.65, P>0.05$, 有可比性。

2.3 最大尿流率和前列腺重量比较

最大尿流率治疗前后比较差异有统计学意义, 两组间比较, 最大尿流率差异有统计学意义($P<0.01$), 试验组优于对照组; 前列腺重量治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.01$), 两组间比较, 前列腺重量差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

表 1 最大尿流率和前列腺重量比较 $\bar{x} \pm s$				
组别	例数	时间	最大尿流率/ml	前列腺大小/g
试验组	309	治疗前	10.82±2.07	35.27±5.11
		治疗后	13.18±2.07 ¹⁾ 2)	32.56±5.156 ¹⁾
		差值	2.36±1.66	2.71±0.58
对照组	117	治疗前	11.09±2.23	35.71±5.51
		治疗后	12.86±2.10 ¹⁾	33.05±5.66 ¹⁾
		差值	1.76±0.78	2.60±0.64

¹⁾ 与本组治疗前比较, $P<0.01$; ²⁾ 与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.4 I-PSS 与 QOL 治疗前后比较

I-PSS 与 QOL 试验组与对照组治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.01$), 两组间比较, I-PSS 试验组明显优于对照组($P<0.01$)。QOL 差异有统计学意义($P<0.05$), 试验组优于对照组。详见表 2。

表 2 I-PSS 与 QOL 治疗前后比较 $\bar{x} \pm s$				
组别	例数	时间	I-PSS/分	QOL/分
试验组	309	治疗前	18.23±7.42	8.45±6.18
		治疗后	6.95±6.30 ¹⁾²⁾	4.12±4.56 ¹⁾
		差值	11.28±7.54	4.32±3.60
对照组	117	治疗前	18.54±6.76	8.79±6.53
		治疗后	9.93±7.96 ¹⁾	5.29±5.04 ¹⁾
		差值	8.62±7.36	3.49±3.37

¹⁾ 与本组治疗前比较, $P<0.01$; ²⁾ 与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.5 安全性评价

试验组和对照组两组患者分别于治疗前后进

行了血、尿、便常规、肝、肾功能及心电图检查,结果均未发现异常。本试验所有入选的患者治疗后均未发生严重不良事件,试验组不良事件发生率为 1.94%,主要腹泄、胃部不适、口渴等轻度不良反应,对照组不良事件发生率为 3.42%,主要为便秘、头痛等轻度不良反应。两组不良反应均未影响患者继续服药,亦未做纠正治疗。

3 讨论

BPH 的发生率随年龄的增大而显著增高,BPH 患者就诊年龄趋于老年化,伴随症增多,腺体体积增大^[5]。国外学者^[13]报道在 90 岁人群中,若进行前列腺组织学检查,则几乎 90% 发现患有 BPH。Berry 总结 5 组来自不同国家的尸检报告 1 075 例,发现随着年龄增长,组织学 BPH 发病率逐渐增加^[6]。BPH 手术治疗已有一个世纪的历史,由于老年人生理特点和并发症使得相当一部分患者不能耐受^[7]。外科治疗目前仍以经尿道前列腺电切术、电气化术和开放性手术为主,因其损伤大、出血多、仪器昂贵及并发症多等因素,患者不易接受。因此,国内外均在研究探索高效、安全的治疗药物^[8]。BPH 患者药物治疗的短期目标是缓解患者的下尿路症状,长期目标是延缓疾病的临床进展,预防合并症的发生。目前,临床上常用药物包括 α_1 -肾上腺能受体(α_1 -AR)阻滞剂、5 α -还原酶抑制剂、植物药及中药治疗。

国内有研究者^[9]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。癃闭舒为纯植物制剂,是石家庄科迪药业有限公司独家生产的国家中药保护品种,由补骨脂、益母草、金钱草、海金沙、山慈菇和琥珀等药组成。现代医学认为,雄激素是 BPH 不可缺少的条件,有功能的睾丸对 BPH 的发生和发展起决定性的作用。研究表明,补骨脂具有性激素样作用,通过调节睾丸及其还原物 DHT 水平来抑制前列腺增生^[10]。益母草、琥珀、山慈菇等

活血化瘀药则能明显改善前列腺组织中 Ki67 的表达,进而抑制前列腺细胞的增殖,缩小前列腺体积^[11]。

本临床试验结果显示:癃闭舒胶囊能明显改善良性前列腺增生症的主要症状,能明显提高最大尿流率,治疗前后比较最大尿流率均有改善,且试验组在提高最大尿流率方面优于对照组($P < 0.01$),有减少前列腺大小的趋势,能降低 I-PSS 分值和改善生活质量指数,两者均优于对照组,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 吴阶平主编. 实用泌尿外科学[M]. 北京:人民军医出版社,1991:296.
- [2] 吴阶平主编. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2004:1159-1162.
- [3] 国家中医药管理局编. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,2005:44-45.
- [4] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:4.
- [5] 丰琅,邵强,宋健,等. 良性前列腺增生诊断与治疗的 20 年临床回顾[J]. 临床泌尿外科杂志,2008,23(11):837-839.
- [6] 张春和,李曰庆. 中医药治疗良性前列腺增生的实验研究进展[J]. 中华男科学杂志,2004,10(12):949-951.
- [7] 顾方六主编. 现代前列腺病学[M]. 第 1 版. 北京:人民军医出版社,2002:158.
- [8] 郭军,宋春生,韩强,等. 滋阴通闭汤治疗良性前列腺增生症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2008,12(28):1082-1085.
- [9] 王林,周仕秩,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[J]. 中华男科学杂志,2004,10(10):785-789.
- [10] 许国振,崔金涛. 决闭胶囊治疗前列腺增生症的研究[J]. 中国中医药科技,2003,10(1):9-10.
- [11] 张蜀武,邵继春,常德贵,等. 通闭胶囊治疗前列腺增生症临床及机理探讨[J]. 现代泌尿外科杂志,2002,7(3):136-139.

(收稿日期:2011-08-23)

(上接第 936 页)

误诊肾囊肿 1 例报告[J]. 中华医学杂志,2006,86(31):2232.

- [11] Tapper E B, Shrewsbury A B, Oprea G, et al. A unique benign mucinous cystadenoma of the retroperitoneum; a case report and review of the literature[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281(1):167-169.

- [12] Lee I W, Ching K C, Pang M, et al. Two cases of retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma[J]. Gy-

necol Oncol, 1996, 63:145-150.

- [13] Yamamoto Y, Yamaguchi S. Laparoscopic resection of primary retroperitoneal mucinous cystadenoma by retroperitoneal approach[J]. Int J Urol, 2011,18(8):607-608.

- [14] 毕建威,魏国,王汉涛,等. 腹膜后黏液性囊腺瘤 1 例报告[J]. 中国实用外科杂志,2001,21(1):27.

(收稿日期:2011-08-29)