

桂附地黄丸联合盐酸坦洛新治疗良性前列腺增生症 60 例

章卓睿¹, 孙昌友², 杨峻峰¹, 杨茂林¹, 肖民辉^{1*}

(1. 云南省第一人民医院, 昆明 650032; 2. 文山州砚山县人民医院, 云南 文山 663000)

[摘要] 目的: 观察桂附地黄丸联合坦洛新对良性前列腺增生(BPH)(肾阳虚证)疾病进展的影响。方法: 将116例BPH患者采用随机按数字表法分为西药组56例和观察组60例。西药组口服盐酸坦洛新缓释胶囊, 0.2 mg/次, 1次/晚; 观察组在西药组治疗的基础上加用桂附地黄丸, 6 g/次, 2次/d, 口服。两组疗程均为12周。进行国际前列腺症状评分(I-PSS), 肾阳虚证、排尿症状对生活质量(QOL)评分; 测量残余尿量(PVR), 最大尿流率(Q_{max})和平均尿流率(Q_{ave}); 采用B超检测前列腺大小和质量; 记录夜尿次数, 以上指标治疗前后各评价1次。结果: 观察组临床疗效总有效率为91.66%, 西药组为76.78%, 观察组优于西药组($P < 0.05$); 治疗后观察组I-PSS, 肾阳虚证和QOL评分均比西药组低($P < 0.01$); 治疗后观察组PVR少于西药组($P < 0.01$), 观察组 Q_{max} 和 Q_{ave} 高于西药组($P < 0.01$); 治疗后观察组前列腺大小和前列腺质量均比治疗前减少, 并<西药组($P < 0.01$); 治疗后观察组夜尿次数少于西药组($P < 0.01$)。结论: 桂附地黄丸联合坦洛新治疗BPH(肾阳虚证)患者, 能改善下尿路症状, 提高患者生活质量, 改善了BPH临床进展的高危因素, 值得进一步的研究。

[关键词] 良性前列腺增生; 肾阳虚证; 桂附地黄丸; 临床研究

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0192-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090192

Clinical Research of Guifu Dihuang Pills Combined Tamsulosin Hydrochloride Sustained Release Capsules in Treating 60 Patients with Benign Prostatic Hyperplasia ZHANG Zhuo-rui¹, SUN Chang-you², YANG Jun-feng¹, YANG Mao-lin¹, XIAO Min-hui^{1*} (1. First People's Hospital in Yunnan Province, Kunming 650032, China; 2. The People of Wenshan Prefecture County Hospital, Wenshan 663000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Guifu Dihuang pills combined tamsulosin hydrochloride sustained release capsules in treating benign prostatic hyperplasia (BPH) disease of kidney-yang deficiency syndrome. **Method:** One hundred and sixteen BPH patients were randomly divided into the control group (56 cases) and the observation group (60 cases) via a digital method. Patients in the control group received 0.2 mg tamsulosin hydrochloride sustained release capsules orally once every night. Based on the therapy of the control group, patients in the observation group added 6 g Guifu Dihuang pills orally twice daily. All patients in two groups received 12 weeks of treatment. International prostate symptom scores (I-PSS), kidney-yang deficiency syndrome scores, and quality of life (QOL) scores caused by urination symptom were assessed. Moreover, post-void residual urine volumes (PVR), the maximal urinary flow rates (Q_{max}) and average urinary flow rates (Q_{ave}) were measured. Prostate size and quality were tested through type-B ultrasonic. Enuresis nocturia frequencies were recorded. **Result:** The total curative effect in the observation group was 91.66%, which was superior to 76.78% in the control group ($P < 0.05$). Scores of I-PSS, kidney-YANG deficiency syndrome, QOL in the observation group were less than those in the control group ($P < 0.01$). The PVR in the observation group was lower ($P < 0.01$), the Q_{max} and Q_{ave} were higher than those in the control group ($P < 0.01$). After therapy, prostate size and quality decreased as compared with the control group ($P < 0.01$). Frequencies of enuresis nocturia were less than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Guifu Dihuang pills combined tamsulosin could ameliorate lower urinary-tract syndrom, improve patients' QOL and ameliorate risk factors of clinical progression in treating BPH patients with kidney-yang syndrome, and it is worthy of further study.

[收稿日期] 20141203(242)

[第一作者] 章卓睿, 主治医师, 从事泌尿外科临床工作, Tel: 15198891168, E-mail: zhangzhuorui1168@163.com

[通讯作者] * 肖民辉, 硕士, 主任医师, 从事泌尿外科临床研究, Tel: 13013307986; E-mail: xiaominhui7986@163.com

[Key words] benign prostatic hyperplasia; kidney-yang deficiency syndrome; Guifu Dihuang pills; clinical study

良性前列腺增生(BPH)是一种进行性疾病,以下尿路症状(LUTS)和尿动力学上的膀胱出口梗阻(BOO)为特征。年龄、血清前列腺特异抗原(PSA),前列腺体积、最大尿流率、残余尿量及国际前列腺症状(I-PSS)评分等均是 BPH 临床进展的高危因素。其发病率随着年龄的增长而增加,随着我国人口老龄化的到来,BPH 已经成为各地泌尿外科临床诊疗中最为常见的疾病之一^[1-2]。手术切除被认为是根治 BPH 的首选方法,但并不是所有患者均适合手术治疗,特别是该类患者往往年龄较高,合并糖尿病、心脑血管等疾病,不适合采用手术治疗,且我国指南建议轻、中度生活质量未受到明显影响的患者采用观察等待^[3]。观察等待期内给予包括 5 α -还原酶抑制剂和 α -受体阻滞剂等药物进行治疗,但此类存在明显的副作用,因此指南指出在减少药物治疗副作用的同时保持患者较高的生活质量是 BPH 药物治疗的总体目标^[2]。

中医将 BPH 称为“癃闭”,多因年老体虚,肾气亏虚,气化不利,膀胱失开阖是发病的根本^[4]。桂附地黄丸源于《医宗金鉴》将金匱肾气丸中的干地黄易为熟地黄,桂枝易为肉桂,即八味地黄丸,具有温补肾阳,用于肾阳不足所致临床诸症。现代研究认为其具有降血脂、增强免疫功能、改善内分泌、清除活性自由基、改善肾功能、利尿、改善微循环,调节植物神经系统作用,延缓衰老等诸多方面的作用,临床用于泌尿系统疾病、心血管、妇科、眼科、风湿、皮肤、骨科等多种疾病的治疗。本研究笔者观察了桂附地黄丸联合盐酸坦洛新治疗 BPH 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共选择云南省第一人民医院泌尿外科 2013 年 1 月—2014 年 5 月期间 116 例符合条件的 BPH 患者,采用随机按数字法分为西药组 56 例和观察组 60 例。西药组年龄 51~73 岁,平均(59.5 \pm 8.4)岁;病程 2~8 年,平均(3.9 \pm 2.7)年;病情程度^[2]:轻度 13 例,中度 28 例,重度 15 例。观察组年龄 53~75 岁,平均(61.4 \pm 8.8)岁;病程 2~10 年,平均(4.2 \pm 3.1)年;病情程度:轻度 14 例,中度 27 例,重度 19 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照“良性前列腺增生临

床诊治指南”^[2],根据临床症状、体征、尿流率、B 超等检查即可确诊。病情轻重分级标准参照国际前列腺症状评分(I-PSS)^[2],轻度:评分 0~7 分;中度:评分 8~19 分;重度:评分 20~35 分。

1.2.2 肾阳虚证 参照《中药新药临床研究指导原则》(第 3 辑):排尿困难、尿线细弱、排尿费时、费力,或尿流点滴不成线,点滴难下,夜尿次数增多;面色萎黄,神气怯弱,畏寒肢冷;舌淡,苔;脉细弱。

1.3 纳入标准 ①符合 BPH 西医诊断标准,且符合肾阳虚辨证者;②年龄 50~75 岁;③病程超过 6 个月;④无手术指征,或患者本人要求采用药物保守治疗者;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①血清前列腺特异性抗原(PSA) $>10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;②尿路结石、前列腺癌、膀胱肿瘤、急慢性肾功能衰竭所致的少尿或无尿;③神经源性膀胱、膀胱颈纤维化、尿道狭窄引起的排尿困难;④近 3 个月内采用 5 α -还原酶抑制剂和 α -受体阻滞剂治疗者;⑤合并严重的心、脑、肝、肾功能衰竭等系统疾病者或严重精神障碍者。

1.5 治疗方法 西药组口服盐酸坦洛新缓释胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20050392),0.2 mg/次,1 次/晚;观察组在西药组治疗的基础上加用桂附地黄丸(云南腾药制药股份有限公司,国药准字 Z53020956),6 g/次,2 次/d,口服。两组疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①临床症状评分,采用 I-PSS 量表^[2]。共 7 个问题,每个答案分为 0~5 个等级,总分为 0~35 分,得分越高表示症状越重。②前列腺大小,采用 B 超测量,前列腺体积=0.52 \times (前列腺 3 个径的乘积);前列腺质量=0.546 \times (前列腺 3 个径的乘积)。③梗阻情况,测量残余尿量(PVR),最大尿流率(Q_{\max})和平均尿流率(Q_{ave})。④排尿症状对生活质量的影 响^[2],分 7 个等级,包括 0~6 分,得分越高,表示生活质量越差。⑤夜尿次数。⑥肾阳虚证评分,分级量化标准参照《中药新药临床研究指导原则》(第 3 辑),根据无、轻、中、重分别记录 0, 1, 2, 3 分。以上指标治疗前后各评价 1 次。

1.7 疗效标准 临床疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》制定。临床治愈:主要症状消失、证候积分降低 90% 以上;或(和)最大尿流率 $>15 \text{mL}\cdot\text{s}^{-1}$;或(和)前列腺体积缩小 20% 以上。显效:

主要症状明显改善,证候积分降低 60% ~ 89%;或(和)最大尿流率增加 30%;或(和)前列腺体积缩小 10% 以上。有效:主要症状改善,证候积分降低 30% ~ 59%;或(和)最大尿流率增加 10%;或(和)前列腺体积有缩小。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%。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 91.66%,西药组为 76.78%,观察组优于西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of disease effects in two groups

组别	例数	治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
西药	56	10	19	14	13	76.78
观察	60	17	24	14	5	91.66 ¹⁾

注:与西药组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 I-PSS,肾阳虚证和 QOL 评分比较 与治疗前比较,治疗后两组 I-PSS,肾阳虚证和 QOL 评分均较治疗前显著下降($P < 0.01$);治疗后观察组 I-PSS,肾阳虚证和 QOL 评分均比西药组要低($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 I-PSS,肾阳虚证和 QOL 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分
Table 2 Comparison of scores of I-PSS, deficiency of kidney-yang and QOL in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) score

组别	时间	例数	I-PSS	肾阳虚证	QOL
西药	治疗前	56	24.36 ± 4.59	16.75 ± 2.88	4.86 ± 0.74
	治疗后		10.14 ± 2.11 ¹⁾	12.14 ± 2.59 ¹⁾	2.71 ± 0.60 ¹⁾
观察	治疗前	60	25.07 ± 4.15	16.28 ± 3.07	4.93 ± 0.81
	治疗后		7.26 ± 1.83 ^{1,2)}	5.47 ± 1.72 ^{1,2)}	2.12 ± 0.58 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与西药组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

2.3 两组治疗前后 PVR, Q_{max} 和 Q_{ave} 变化情况比较 治疗后两组 PVR 较治疗前减少,治疗后观察组 PVR 少于西药组($P < 0.01$);治疗后两组 Q_{max} 和 Q_{ave} 均比治疗前升高,治疗后观察组 Q_{max} 和 Q_{ave} 高于西药组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组治疗前后前列腺大小、前列腺质量和夜尿次数比较 与治疗前相比较,治疗后西药组前列腺

表 3 两组治疗前后 PVR, Q_{max} 和 Q_{ave} 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the change of PVR, Q_{max} and Q_{ave} in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PVR /mL	Q_{max} /mL·s ⁻¹	Q_{ave} /mL·s ⁻¹
西药	治疗前	56	84.5 ± 16.3	9.74 ± 1.69	6.02 ± 0.73
	治疗后		62.3 ± 14.7 ¹⁾	11.81 ± 1.78 ¹⁾	7.17 ± 1.05 ¹⁾
观察	治疗前	60	86.1 ± 17.2	9.56 ± 1.57	5.93 ± 0.71
	治疗后		48.9 ± 13.6 ^{1,2)}	13.29 ± 1.83 ^{1,2)}	7.90 ± 1.13 ^{1,2)}

大小和前列腺质量变化无统计学意义,观察组前列腺大小和前列腺质量均比治疗前减少,治疗后组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后两组夜尿次数较治疗前减少,治疗后观察组夜尿次数少于西药组($P < 0.01$);见表 4。

表 4 两组治疗前后前列腺大小、前列腺质量和夜尿次数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of size and weight of prostate and times of nocturia in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	前列腺大小 /cm ³	前列腺质量 /g	夜尿数 /次
西药	治疗前	56	46.7 ± 7.5	48.2 ± 8.9	3.25 ± 0.46
	治疗后		45.3 ± 7.2	46.9 ± 8.1	1.93 ± 0.41 ¹⁾
观察	治疗前	60	47.1 ± 8.1	49.4 ± 8.7	3.32 ± 0.55
	治疗后		39.5 ± 7.4 ^{1,2)}	40.9 ± 8.3 ^{1,2)}	1.16 ± 0.32 ^{1,2)}

3 讨论

BPH 的发病机制是一个非常复杂的病理过程,涉及因素众多,包括激素-内分泌学说、生长因子学说、基因调控学说、胚胎再唤醒学说及炎症-免疫学说等,但确切发病机制仍然不清^[1]。下尿路症状(LUTS)如尿频、夜尿增多、尿急或伴尿痛、急迫性尿失禁等等,是 BPH 患者突出临床表现,常常难以忍受,痛苦不堪,严重妨碍着中老年男性的日常生活和社会交往,导致生活质量下降,这是 BPH 患者寻求治疗的主要原因^[5]。其中夜尿次数增多是 BPH 早期最明显症状,其干扰患者正常睡眠,导致白天精神疲惫,影响生活质量,严重者可导致神经衰弱,使得机体抵抗力下降,器质性病变发生率升高^[6]。

α -受体阻滞剂通过阻滞分布在前列腺和膀胱颈部平滑肌表面的肾上腺素能受体,松弛平滑肌,达到缓解膀胱出口动力性梗阻的作用^[2]。盐酸坦洛新是一种强效和高选择性的 α -肾上腺受体抑制剂,对尿道、膀胱及前列腺平滑肌具有高度选择性,其常见副作用包括头晕、头痛、无力、困倦、体位性低血压、逆行射精等^[7]。

中医认为 BPH 多发于中老年男性,与“七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”的生理特点密不可分。肝肾之气逐步衰减,精气互化,肾精不足无以滋补肾阳,肾阳对机体形体官窍的温煦作用下降,出现畏寒肢冷、腰膝冷痛等临床症状。“膀胱者,州都之官,津液藏焉,气化而能出矣”。肾阳不足,命门火衰,膀胱气化功能失司,开合失常,排尿困难,小便点滴而出,夜尿增多,甚则闭塞不通等小便不利。气化不利,气机郁阻,日久则产生湿浊、瘀血、败精等病理标实^[3-4]。有学者对 152 例 BPH 中医辨证分型与尿动力学之间关系进行分析,发现以肾阳虚弱为主者 BPH 占 81.69%,其次为瘀阻水道^[8]。因此临床温补肾阳,以助其气化功能是治疗 BPH 的根本。

《金匱要略》中肾气丸所用有“虚劳腰痛,少腹拘急,小便不利”,“短气有微饮”,“转胞不得溺”等,乃因肾气虚衰,膀胱气化不利,出现水液代谢障碍。方中所用为生地黄和桂枝,而桂附地黄丸则以熟地黄和肉桂代之,熟地黄味甘、性温,功效养血滋阴、补精益髓,入肝肾而功专养血滋阴、填精益髓;肉桂味辛、甘,性大热,功效补火助阳、益阳消阴,作用持久温和,为治命门火衰之要药,制附子加六味地黄丸,用治肾阳不足、命门火衰。因此其温性大增,其温补肾阳的作用凸显^[9]。

本研究显示治疗后观察组 I-PSS 和肾阳虚证评分少于西药组,夜尿次数少于西药组, PVR 少于西药组, Q_{max} 和 Q_{ave} 高于西药组,均提示了桂附地黄丸的使用在减轻 BPH 临床症状(特别是夜尿增多症状),减少残余尿量,促进尿流速方面均有显著疗效。随着 LUTS 的改善,观察组的 QOL 评分明显降低,生活质量得以提高。

本研究显示 α -受体阻滞剂对前列腺的大小无

明显影响,这与以前的研究是一致的^[2]。加用桂附地黄丸治疗,患者的前列腺大小和前列腺质量均治疗前减少,提示了桂附地黄丸对前列腺体积有一定的缩小功能,如前所述桂附地黄丸有多方面的临床药理效应,但确切的机制有待进一步的研究。

综上,桂附地黄丸联合盐酸坦洛新治疗 BPH (肾阳虚证)患者,对前列腺体积(质量)、最大尿流率、残余尿量及国际前列腺症状(I-PSS)评分、生活质量等均有改善作用,从而利于抑制其临床进展的高危因素,稳定或减轻观察等待期病情。

[参考文献]

- [1] 朱圣生,吴建辉,孙祖越. 良性前列腺增生发病机制的研究进展[J]. 毒理学杂志,2013,27(5):387-390.
- [2] 张祥华,王行环,王刚,等. 良性前列腺增生临床诊治指南[J]. 中华外科杂志,2007,45(24):1704-1708.
- [3] 蒋泉,李义学,张剑,等. 中西医结合应用于老年性前列腺增生治疗中的临床效果[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(3):350-351.
- [4] 黄遂斌,严忠亮,章传华,等. 温阳前列腺汤治疗前列腺增生症 30 例[J]. 中医杂志,2014,55(3):249-250.
- [5] 程威,唐根富. 良性前列腺增生患者的生活质量研究[J]. 现代预防医学,2008,35(23):4623-4624.
- [6] 吴镔,孟庆松,高勇前,等. 行为治疗结合托特罗定治疗 BPH 患者夜尿增多的临床观察[J]. 河北医药,2014,36(20):3147-3148.
- [7] 张晓梅,朱梅,孙天慧,等. 盐酸坦洛新缓释胶囊在犬体内的药动学[J]. 沈阳药科大学学报,2011,28(7):569-574.
- [8] 张春和,陈天波,秦国政,等. 良性前列腺增生中医证型与尿动力学参数相关性研究[J]. 中华男科学杂志,2007,13(2):185-188.
- [9] 王加锋,展照双. 金匱肾气丸与桂附地黄丸不同补肾机制研究[J]. 山东中医杂志,2011,30(6):375-376.

[责任编辑 何希荣]