

代谢综合征对前列腺增生症患者药物治疗疗效的影响

张云云¹,洪侃¹,王滨¹,邵剑锋²,徐卓群²,诸明²,周锋盛³,王卓^{1*}

¹南京医科大学附属无锡人民医院老年医学科,²泌尿外科,³超声医学科,江苏 无锡 214023

[摘要] 目的:观察非那雄胺、坦索罗辛缓释胶囊治疗代谢综合征合并前列腺增生患者及单纯前列腺增生患者疗效差异。方法:收集前列腺增生患者172例,其中合并代谢综合征92例,单纯前列腺增生80例,两组均予非那雄胺5 mg/d、坦索罗辛缓释胶囊0.2 mg每晚1次,口服治疗3个月,代谢综合征患者通过控制血压、血糖、血脂及适度运动。比较两组国际前列腺症状评分(IPSS)、生活质量(QOL)评分、最大尿流率、平均尿流率、残余尿、前列腺体积、前列腺癌特异性标志物(prostate-specific antigen, PSA)等指标差异。结果:治疗前,代谢综合征合并前列腺增生组的QOL评分较单纯前列腺增生组的评分高,差异有统计学意义($P=0.001$),最大尿流率较单纯前列腺增生组低,差异亦有统计学意义($P<0.01$),前列腺体积较单纯前列腺增生组更大,差异有统计学意义($P=0.033$);而IPSS评分、平均尿流率、残余尿、PSA治疗前两组无明显统计学差异($P>0.05$)。经药物治疗3个月,采用多因素协方差分析提示代谢综合征合并前列腺增生组的IPSS评分、QOL评分改善及PSA下降的水平较单纯前列腺增生组疗效差,差异有统计学意义($P=0.042, P=0.017, P=0.064$)。结论:代谢综合征增加了前列腺增生患者的QOL评分,降低了最大尿流率水平;非那雄胺、坦索罗辛治疗代谢综合征合并前列腺增生疗效较单纯前列腺增生患者疗效差,代谢综合征影响着前列腺增生药物治疗疗效。

[关键词] 前列腺增生;代谢综合征;非那雄胺;坦索罗辛

[中图分类号] R697.3

[文献标志码] A

[文章编号] 007-4368(2018)01-0084-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180119

代谢综合征(MetS)和前列腺增生症(BPH)均为老年男性常见疾病。众多流行病学调查研究表明, MetS能促进BPH发生、发展,且两个疾病均严重影响老年患者生活质量,威胁患者生命安全。MetS是一个多病因的疾病,流行病学、组织病理学、分子病理学、临床试验表明, MetS及相关组分在BPH发生、发展中起着重要作用^[1]。本研究拟探讨MetS对BPH患者药物治疗效果的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

2015年1月—2016年12月本院经B超证实为BPH患者172例,年龄56~96岁,平均(77.45±10.13)岁,平均前列腺癌特异性标志物(prostate-specific antigen, PSA)(2.82±2.46) ng/mL;平均前列腺体积(54.42±18.12) mL。

入选标准:前列腺体积>25 mL,国际前列腺症状(IPSS)评分8~19分,PSA≤10 ng/mL,且游离PSA/总

PSA(F/T)正常。无BPH的相关并发症,如肾积水、氮质血症、尿路感染、血尿、膀胱结石、严重糖尿病(空腹血糖≥12.6 mg/dL),无神经源性膀胱、下肢病理反射异常,无长时间应用抗胆碱能类药物、利尿剂、精神神经药物,无慢性尿道炎或尿道狭窄,无异常蛋白尿。排除标准:患者停止药物治疗(任何原因),药物治疗无任何效果,出现BPH相关并发症。MetS的诊断采用2004年中华医学会糖尿病学会制定的标准。符合以下4个组成成分中的3个及以上者入选:①超重或肥胖:体重指数(BMI)≥25.0 kg/m²;②高血糖:空腹血糖(FPG)≥6.1 mmol/L和(或)餐后2 h血糖(2hPG)≥7.8 mmol/L和(或)已确诊为糖尿病并治疗者;③高血压:血压≥140/90 mmHg和已确诊为高血压并治疗者;④血脂紊乱:甘油三酯(TG)≥1.70 mmol/L,和(或)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)<0.9 mmol/L(男)。

1.2 方法

测量血压、FPG、血脂、糖化血红蛋白、身高、体重等相关指标,前列腺体积由B超室同一医生完成,前列腺体积:上下径×左右径×前后径×0.52,生化检查由生化室完成。其中MetS合并BPH 92例,单纯BPH 80例,BPH患者经非那雄胺片5 mg/d、坦索罗

[基金项目] 无锡市科技发展基金(CSE31N1502);江苏省干部保健科研项目(BJ14028)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:wangzhuo@163.com

辛胶囊0.2 mg 每晚1次治疗3个月, MetS患者经药物治疗和适度运动各项指标控制在正常范围, 分别记录治疗前后IPSS评分、生活质量(QOL)评分; 最大尿流率、平均尿流率、残余尿、前列腺体积、PSA等。

1.3 统计学方法

应用SPSS11.0统计软件, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料用例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 应用多因素协方差分析比较治疗前后疗效差异, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义, 本研究多因素包括: IPSS、QOL、最大尿流率、平均尿流率、残余尿、前列腺体积、PSA, 协变量为6个变量因素中的其余5个。

2 结果

本组172例入选并完成相关临床研究, 其中合并MetS 92例, 单纯BPH 80例, 基本临床资料见表1。两组治疗前IPSS评分分别为(15.70 ± 5.02)分和(14.85 ± 3.58)分, 两组比较无显著性差异($P=0.21$); QOL评分分别为(4.83 ± 1.03)分和(4.30 ± 0.76)分, 两组比较有显著性差异($P=0.001$); 最大尿流率分别为(11.47 ± 1.85) mL/s和(10.11 ± 2.94) mL/s, 两组比较有显著性差异($P < 0.001$); 平均尿流率分别为(5.10 ± 2.79) mL/s和(4.57 ± 1.78) mL/s, 两组比较无显著性差异($P=0.139$); 残余尿分别为(34.94 ± 21.69) mL和(29.05 ± 23.48) mL, 两组比较有显著性差异($P=0.09$); PSA水平两组分别为(3.57 ± 1.40) ng/mL和(2.90 ± 2.00) ng/mL, 两组比较无显著性差异($P=0.064$); 前列腺体积分别为(54.15 ± 14.68) mL和

表1 前列腺增生患者治疗前代谢相关因素比较
[n(%)]

变量	MetS合并BPH组	单纯BPH组	P值
收缩压(mmHg)			0.001
≥140	62 (67.40)	30 (37.50)	
<140	30 (32.60)	50 (62.50)	
舒张压(mmHg)			0.780
≥90	20 (21.74)	16 (20.00)	
<90	72 (78.26)	64 (80.00)	
甘油三酯(mmHg)			0.003
≥150	60 (65.22)	34 (42.50)	
<150	32 (34.78)	46 (57.50)	
空腹血糖(mmHg)			0.000
≥6.1	68 (73.91)	28 (35.00)	
<6.1	24 (26.09)	52 (65.00)	
腰围(cm)			0.007
≥90	17 (18.48)	4 (5.00)	
<90	75 (81.52)	76 (95.00)	

(49.40 ± 14.23) mL, 两组比较有显著性差异($P=0.033$)。BPH合并MetS患者和单纯BPH患者经药物相应治疗后疗效分析, 采用多因素协方差分析比较两组治疗前后差异, 发现经治疗后IPSS、QOL对药物治疗变化有明显差异(表2)。

3 讨论

MetS是多种代谢成分异常聚集的病理状态, 是一组复杂的代谢紊乱症候群。MetS已被确认为

表2 应用多因素协方差分析治疗前后疗效对比结果
($\bar{x} \pm s$)

变量		单纯BPH组	MetS合并BPH组	P值
IPSS	治疗前	14.85 ± 3.58	15.70 ± 5.02	0.042
	治疗后	7.35 ± 3.68	11.85 ± 3.51	
QOL	治疗前	4.30 ± 0.76	4.83 ± 1.03	0.017
	治疗后	3.42 ± 0.93	2.90 ± 0.74	
最大尿流率(mL/s)	治疗前	10.11 ± 2.94	11.47 ± 1.85	0.330
	治疗后	13.04 ± 3.02	13.97 ± 2.89	
平均尿流率(mL/s)	治疗前	4.57 ± 1.78	5.10 ± 2.79	0.276
	治疗后	6.68 ± 1.62	7.04 ± 2.69	
残余尿(mL)	治疗前	29.05 ± 23.48	34.94 ± 21.69	0.710
	治疗后	22.30 ± 14.73	17.43 ± 11.94	
前列腺体积(mL)	治疗前	49.40 ± 14.23	54.15 ± 14.68	0.150
	治疗后	45.00 ± 12.67	48.71 ± 13.66	
PSA(ng/mL)	治疗前	2.90 ± 2.00	3.57 ± 1.40	0.064
	治疗后	2.70 ± 1.60	2.77 ± 1.13	

BPH临床进展的危险因素^[2],但确切机制不明。国内尚缺乏药物治疗相关研究报道,根据2014版中国泌尿外科疾病指南及相关文献, MetS是BPH的病因,本文主要研究MetS合并BPH患者,通过控制MetS相关因素下,观察前列腺增生药物治疗的疗效。MetS对BPH药物疗效的研究报道较少,韩国Cyrus等^[3]研究表明:MetS降低BPH药物治疗的效果,临床医生在选择药物治疗患者时, MetS为需要考虑因素之一。本研究结果表明:去除治疗前混杂因素(前列腺体积及年龄差异等),虽经相同的前列腺增生药物治疗,但MetS组治疗后IPSS评分降低不明显,同样, MetS组改善QOL评分也不明显,两组比较有显著性差异($P=0.042$; $P=0.017$);最大尿流率、平均尿流率、残余尿、前列腺体积的改变两组治疗前后比较无显著性差异($P=0.330$; $P=0.276$; $P=0.710$; $P=0.150$),与Cyrus等研究结果基本一致。两组PSA治疗前后比较接近统计学差异($P=0.064$),仍有一定临床意义,可能与应用控制血脂药物,降低了类固醇激素,进而影响PSA水平有关,提示控制MetS相关指标,能降低PSA水平,而PSA高低可以作为BPH进展的危险因素,因此积极治疗MetS能降低BPH进展危险性。

有研究表明,代谢指标异常越多,发生BPH的比例越高^[4-5]。董作亮等^[6]认为,高血压与BPH的病理生理机制可能通过肾素-血管紧张素系统及交感神经系统发挥作用。长期的高血压状态能够促进BPH的发生、进展,并影响着前列腺上皮和间质细胞增殖,促进前列腺组织的血管新生,进而促进前列腺细胞生长及抑制凋亡,导致前列腺容积增大;高血糖导致周围外周神经病变,影响膀胱逼尿肌收缩力等因素导致排尿困难;胰岛素抵抗和下尿路症状(LUTS)密切相关^[7]。本研究表明, MetS组收缩压异常患者更多,但舒张压和前列腺增生无明显相关性。有研究显示前列腺容积的增长率与舒张压呈正相关,高血压的病程延长及高舒张压状态是BPH发生的原因之一,它们可促进前列腺体积增大,前列腺体积增大压迫尿道,导致膀胱出口部动力学变化以及逼尿肌退行性变,出现下尿路症状^[8-9];本研究显示两组舒张压无明显差异,考虑本研究入组为高龄患者,多有动脉硬化基础,舒张压差异较小,关于舒张压是否与BPH相关联,需继续观察探讨。

流行病学调查发现, MetS可促进中老年男性BPH的发生和发展,其可能机制为提高交感神经活性、刺激胰岛素样生长因子分泌、高胰岛素血症、影

响激素水平、氧化应激以及缺血缺氧等^[10],本研究发现, MetS患者前列腺体积较非MetS患者的前列腺体积明显增大,但治疗前后前列腺体积变化无统计学差异($P=0.432$),可能与非那雄胺需较长时间治疗才能明显缩小前列腺体积,本研究随访患者仅有3个月,可能非那雄胺的疗效尚未体现。

有文献表明, BPH合并MetS和单纯BPH患者比较,两者IPSS评分无差异^[11],本研究也表明治疗前两者无明显差异,但比较治疗前后改变, MetS患者IPSS评分降低不明显,两组比较差异有统计学意义。推测其可能的机制为高血压、高血脂及高血糖、肥胖等因素导致下尿路症状的加重,影响了药物治疗疗效。由此说明, MetS合并BPH患者, MetS药物治疗效果相对不佳。通过饮食控制和身体锻炼,改变MetS患者相关代谢异常指标,能改变BPH患者治疗效果^[12],为BPH患者的治疗及预防提供新思路^[13]。

[参考文献]

- [1] De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(3):560-570
- [2] Kwon H, Kang HC, Lee JH. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome in men with moderate to severe lower urinary tract symptoms [J]. *Urology*, 2013, 81(6):1325-1329
- [3] Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, et al. Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. *Korean J Urol*, 2014, 55(12):814-820
- [4] Park YW, Kim SB, Kwon H, et al. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome [J]. *Urology*, 2013, 82(3):674-679
- [5] Nandy PR, Saha S. Association between components of metabolic syndrome and prostatic enlargement: An Indian perspective [J]. *Med J Armed Forces India*, 2016, 72(4):350-355
- [6] 董作亮, 张萌. SHBG及其在内分泌代谢性疾病中的研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(15):1843-1845
- [7] Russo GI, Cimino S, Fragalà E, et al. Insulin resistance is an independent predictor of severe lower urinary tract symptoms and of erectile dysfunction: results from a cross-sectional study [J]. *J Sex Med*, 2014, 11(8):2074-2082
- [8] Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men [J]. *J Clin Epidemiol*, 2001,

- 54(9):935-944
- [9] 帕力达·阿不力孜,周晓辉.代谢综合征与良性前列腺增生的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(11):937-940
- [10] 罗文娟.代谢综合征与良性前列腺增生的关系[J].医学综述,2013,19(9):1650-1652
- [11] Gacci M, Corona G, Vignozzi L, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis[J]. BJU Int, 2015, 115(1):24-31
- [12] Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, et al. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS): an observational study in a 4666 European men cohort [J]. BJU Int, 2015, 116(1):124-130
- [13] Agrawal A. Metabolic syndrome and BPH: What do we know?[J]. Med J Armed Forces India, 2017, 73(1):102-103
- [收稿日期] 2017-02-23

(上接第33页)

- Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108
- [3] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland [J]. N Engl J Med, 2000, 343(2):78-85
- [4] Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(23):9362-9367
- [5] Takata R, Akamatsu S, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population [J]. Nat Genet, 2010, 42(9):751-754
- [6] Xu J, Mo Z, Ye D, et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4 [J]. Nat Genet, 2012, 44(11):1231-1235
- [7] Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, et al. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese [J]. Nat Genet, 2012, 44(4):426-429
- [8] Wang ML, Takahashi A, Liu F, et al. Large-scale association analysis in Asians identifies new susceptibility loci for prostate cancer [J]. Nat Commun, 2015, 6:8469
- [9] Rockman MV, Kruglyak L. Genetics of global gene expression [J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(11):862-872
- [10] Rushton MD, Reynard LN, Young DA, et al. Methylation quantitative trait locus analysis of osteoarthritis links epigenetics with genetic risk [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(25):7432-7444
- [11] Gu X, Huang T, Xu D, et al. Association of a common variant at 10q26 and benign prostatic hyperplasia aggressive-ness in han Chinese descent [J]. Biochem Res Int, 2013, 2013:820849
- [12] Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, et al. Deep resequencing of GWAS loci identifies Independent rare variants associated with inflammatory bowel disease [J]. Nat Genet, 2011, 43(11):1066-1073
- [13] Nicolae DL, Gamazon E, Zhang W, et al. Trait-Associated SNPs are more likely to be eQTLs: annotation to enhance discovery from GWAS [J]. PLoS Genet, 2010, 6(4):e1000888
- [14] Hancock DB, Wang JC, Gaddis NC, et al. A multiancestry study identifies novel genetic associations with CHRNA5 methylation in human brain and risk of nicotine dependence [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(20):5940-5954
- [15] Katoh M, Katoh M. FGFR2 and WDR11 are neighboring oncogene and tumor suppressor gene on human chromosome 10q26 [J]. Int J Oncol, 2003, 22(5):1155-1159
- [16] Ittmann M. Allelic loss on chromosome 10 in prostate adenocarcinoma [J]. Cancer Res, 1996, 56(9):2143-2147
- [17] Dionne CA, Crumley G, Bellot F, et al. Cloning and expression of two distinct high-affinity receptors cross-reacting with acidic and basic fibroblast growth factors [J]. EMBO J, 1990, 9(9):2685-2692
- [18] Zhang X, Ibrahimi OA, Olsen SK, et al. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family [J]. J Biol Chem, 2006, 281(23):15694-15700
- [19] Matsubara A, Kan M, Feng SJ, et al. Inhibition of growth of malignant rat prostate tumor cells by restoration of fibroblast growth factor receptor 2 [J]. Cancer Res, 1998, 58(7):1509-1514
- [20] Ricol D, Cappellen D, El Marjou A, et al. Tumour suppressive properties of fibroblast growth factor receptor 2-IIIb in human bladder cancer [J]. Oncogene, 1999, 18(51):7234-7243
- [收稿日期] 2016-01-27