

灵泽片治疗肾虚血瘀湿阻型良性前列腺增生疗效的分层研究

吴达如 邱云桥[#]

广州中医药大学第一附属医院 广东 广州 510405

摘要 目的:分析灵泽片治疗肾虚血瘀湿阻型良性前列腺增生(BPH)的有效性及安全性。方法:筛选符合标准的肾虚血瘀湿阻型良性前列腺增生门诊患者,给予口服灵泽片治疗,3次/d,4片/次,疗程6周。于首诊及用药后第2、4、6周采用国际前列腺症状评分(IPSS)进行评分,并对可能影响疗效的年龄、分期及合并用药因素进行分层分析。结果:共纳入符合条件的患者201例,其中9例脱落。患者首诊IPSS为(20.61±4.83)分;治疗6周后IPSS为(11.11±3.14)分,总有效率为77.60%,其中单用灵泽片IPSS下降(9.62±4.43)分,灵泽片联合其他泌尿系统药物IPSS下降(9.44±5.01)分,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。用药6周后,BPH II期患者IPSS下降(5.92±3.01)分,III期下降了(11.81±4.02)分,BPH II期、III期患者治疗前后的IPSS下降差异具有统计学意义($P<0.05$);同时单用灵泽片与灵泽片联合其他泌尿系统药物对BPH-III期患者IPSS评分上差异存在统计学意义($P<0.05$),另外单用和联用灵泽片对于入组各年龄段患者均有一定疗效,总有效率在80%以上。结论:灵泽片能明显改善肾虚血瘀湿阻型BPH患者的LUTS症状且安全性良好,对于BPH相关的轻中度下尿路症状,足疗程、单用灵泽片疗效确切;对于重度下尿路症状患者,联用灵泽片或具有增效效果。

关键词 灵泽片 良性前列腺增生 肾虚血瘀湿阻 分层研究

良性前列腺增生(BPH)作为一种良性病理改变,主要是前列腺基质和/或腺体增生引起,是一种临床上以前列腺增生压迫尿道而引起排尿困难、尿线变细、尿等待、排尿时间延长等梗阻症状,以及夜尿频多、尿急,甚则尿潴留、尿失禁等膀胱刺激症状为特征的常见疾病^[1],也被称为前列腺肥大。灵泽片由浙江佐力药业股份有限公司研制生产,已通过III期临床研究,并于2011年批准上市。笔者旨在进一步评价灵泽片治疗肾虚血瘀湿阻型BPH的有效性及安全性,将采用真实世界研究的方法(RWS),连续入组使用灵泽片的BPH患者,并开展为期6周的随访,观察患者国际前列腺症状评分(IPSS)变化,进一步客观评价灵泽片的外部有效性及临床安全性^[2]。现将其真实世界研究的分层研究结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:本研究数据由广州中医药大学第一附属医院提供,最终纳入2021年3月至7月门诊就诊且完成随访的192例肾虚血瘀湿阻型BPH患者,平均年龄(59.31±10.93)岁,平均病程(2.33±1.24)年。

1.2 诊断标准:分述如下。

1.2.1 西医诊断标准:参考《吴阶平泌尿外科学》^[3]及《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册(2014版)》^[4]制定的BPH诊断标准:①肛门指诊:可扪及变浅或消失的

中央沟,增大、光滑、有弹性的两侧叶;②临床表现:出现排尿困难、踌躇、尿细无力、费时费力、尿流中断等梗阻症状和/或夜尿频数,严重者甚至出现尿潴留或尿失禁等膀胱刺激症状;③B超检查:前列腺增大体积达到20mL以上者。经腹B超检查前列腺大小,公式:前列腺体积=0.52×长径(上下)×宽径(左右)×厚径(前后)。B超同时应检查膀胱壁改变、膀胱容量以及有无膀胱结石、憩室、肿瘤及中叶增生,避免误诊延误患者病情。

1.2.2 中医证候诊断标准^[5]:参考“中药(新药)治疗癃闭(前列腺增生症)临床研究指导原则”中的“前列腺增生症肾虚血瘀湿阻证中医诊断与辨证标准”:①主症:出现排尿困难、踌躇、尿细无力、费时费力、尿流中断等梗阻症状和/或夜尿频数,严重者甚至出现尿潴留或尿失禁等膀胱刺激症状;②次症:腰膝酸软、少腹胀满疼痛、阴囊潮湿、口干口苦;③舌脉:舌红苔黄或黄腻,脉弦数或弦涩。具备主症1项和次症或舌脉中的2项,即可诊为肾虚血瘀湿阻型BPH。

1.3 纳入标准:①符合上述西医BPH诊断标准及肾虚血瘀湿阻型中医辨证标准;②年龄40~95周岁的男性;③明确得知该试验获益及风险,接受每2周1次、为期6周的定期随访并自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准:对灵泽片过敏或过敏体质者,或因其他原因不适于使用灵泽片治疗者;既往或目前患有前列腺癌、神经源性膀胱、尿道狭窄以及膀胱肿瘤等需与BPH

[#] 通讯作者:邱云桥,E-mail:yunqiaoq@163.com

鉴别的泌尿系统疾病,或曾行下尿路手术的患者;近半年内参加过同类型泌尿系统药物临床试验者;研究者判断其他不适宜参与本试验者。

1.5 治疗方法:本试验采用单臂、开放、单中心前后对照的方法。所有患者均口服灵泽片,4片/次,3次/d,疗程6周。灵泽片(国药准字Z20110050)由浙江佐力药业股份有限公司生产提供,规格:0.58g/粒,每盒48粒。

1.6 观察指标:采用IPSS对患者的临床症状进行评分。首诊时记录患者的年龄、病情分期(认定患者IPSS得分为0~7分为I期;8~19分为II期;20~35分为III期)及合并药物等情况。分别在首诊、治疗2周末、4周末、6周末评估患者的IPSS评分。以患者IPSS下降30%判定为有效,下降60%判定为显效,有效率+显效率为总有效率。年龄、分期、合并用药作为协变量考虑,对影响疗效的因素进行分层分析。

1.7 患者退出记录:研究者或患者本人有权利中途停止试验。若患者在试验过程中出现了难以完成试验的情况,或患者未明确表示退出试验,但不再接受用药或因停止记录IPSS而失访,也属于“退出”(或称“脱落”)。

1.8 统计学方法:采用SPSS 24.0软件进行数据处理分析。连续变量使用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述;分类变量以频率和

百分比表示;在有效性分析方面,计量资料使用t检验分析从首诊到第6周IPSS的变化;使用F检验分析不同组别患者用药后IPSS变化差异。上述统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同用药时间IPSS变化、临床疗效及合并用药情况分析:本研究患者首诊IPSS为(20.61±4.83)分,在治疗2、4、6周末IPSS分别为(16.03±4.94)分、(14.51±3.64)分、(11.11±3.14)分,IPSS呈现下降趋势,其中治疗6周末与首诊比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在第2、4、6周末治疗总有效率分别为23.44%、51.56%、77.60%,治疗总有效率逐渐上升。联合用药患者91例,在治疗2、4、6周末IPSS下降值分别为(5.23±3.54)分、(5.94±4.33)分、(9.44±5.01)分;未合并任何用药的患者101例,其在治疗2、4、6周末IPSS下降值分别为(4.01±2.83)分、(6.51±3.62)分、(9.62±4.43)分。治疗2周末单用灵泽片与联合用药患者IPSS有统计学意义($P < 0.05$)。治疗4、6周后两组患者IPSS差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗6周末IPSS下降值与2周末IPSS差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 不同用药时间IPSS变化、临床疗效及合并用药情况

用药时间	IPSS($\bar{x} \pm s$,分,n=192)			临床疗效				IPSS下降值($\bar{x} \pm s$,分)	
	分值	减分值	减分率(%)	显效	有效	无效	总有效率	单用灵泽片组 (n=101)	联合用药组 (n=91)
治疗前	20.61±4.83	-	-						
治疗2周	16.03±4.94	4.62±3.21	21.61±13.41	0	45	147	23.44%	4.01±2.83	5.23±3.54 [△]
治疗4周	14.51±3.64	6.21±4.03	28.11±19.32	2	97	93	51.56%	6.51±3.62	5.94±4.33
治疗6周	11.11±3.14*	9.53±4.74	44.13±17.01	38	111	43	77.60%	9.62±4.43 [#]	9.44±5.01 [#]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗2周比较,# $P < 0.05$;与单用灵泽片组比较,△ $P < 0.05$ 。

2.2 BPH组别对患者治疗后IPSS的影响:治疗6周末,单用灵泽片组的BPH I期、II期、III期患者的IPSS分别为(5.01±0.00)分、(11.14±2.31)分、(12.54±3.03)分;联合用药组的BPH II期、III期患者的IPSS分别为(9.21±2.82)分、(11.33±2.93)分。治疗6周末,BPH III期联合用药患者IPSS低于单用灵泽片组,且组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗6周末针对所有BPH I期、II期及III期患者,IPSS分别下降(2.02±0.03)分、(5.92±3.01)分、(11.81±4.02)分,其中不同分期(BPH II期、BPH III期)患者IPSS下降差异有统计学意义($F = 60.2, P < 0.05$),且III期患者IPSS下降最为明显,治疗总有效率最高。见表2、表3。

表2 合并用药IPSS情况比较($\bar{x} \pm s$,分)

BPH分期	单用灵泽片组(n=101)	联合用药组(n=91)
I期	5.01±0	-
II期	11.14±2.31	9.21±2.82
III期	12.54±3.03	11.33±2.93 [△]

注:与单用灵泽片组比较,△ $P < 0.05$ 。

表3 不同分期用药6周后的疗效、IPSS变化值情况

BPH分期	例数	显效	有效	无效	总有效率	IPSS变化值($\bar{x} \pm s$,分)
I期	2	0	2	0	100.00%	2.02±0.03
II期	72	7	42	23	68.06%	5.92±3.01 [▲]
III期	118	35	71	12	89.83%	11.81±4.02 ^{▲◆}

注:与I期比较,▲ $P < 0.05$;与II期比较,◆ $P < 0.05$ 。

2.3 年龄对患者 IPSS 的影响:参加试验的 192 例患者中,门诊就诊系统中存在年龄记录的共 115 例。具体数据见表 4。

表 4 不同年龄患者治疗 6 周临床有效率比较

年龄(岁)	例数	显效	有效	无效	总有效率
年龄≤60	29	5	19	5	82.76%
61≤年龄≤70	31	9	19	3	90.32%
71≤年龄≤80	27	6	21	0	100.00%
年龄≥81	28	17	10	1	96.43%

2.4 安全性分析:该研究过程中,192 例患者均未出现严重不良反应。联合其他药物治疗的部分患者出现一过性不良反应,但未影响治疗。

3 讨论

根据 BPH 的症状表现可将其归属于中医学“癃闭”“精癃”范畴^[6]。多以肾气亏虚、肾精不足为本,加老年男性内有瘀血为标,兼夹痰浊湿热、气机不畅等病理变化,最终导致三焦气化、膀胱开合功能失常,最后出现以小便不利为主要表现等异常症状^[7,8]。故李曰庆^[9]认为治疗 BPH 应以补肾活血为主,辅以化痰散结。由乌灵菌粉、莪术、浙贝母、泽泻组成的灵泽片主要功效为补肾活血、散结利水,其中君药乌灵菌粉入心、胃、膀胱三经,补肾除湿利尿。现代药理学认为乌灵菌粉通过调节免疫而产生抗炎、消水肿作用,并能对膀胱肌肉及前列腺产生作用:松弛膀胱颈、前列腺包膜及腺体平滑肌紧张度,减少膀胱内残余尿量。臣药莪术行气破血,逐瘀消癥,软坚散结;佐药浙贝母清热化痰开郁;使药泽泻利尿、清湿热。四药合用,使灵泽片既能益肾活血,也能改善尿频、尿急、排尿困难、淋漓不尽等症状,标本兼治。从药理学研究分析,乌灵菌粉中含有的腺苷、甘露醇及多种氨基酸等可降低交感神经兴奋性及利尿,主要用于治疗心衰、减轻神经官能症状、抗抑郁等^[10,11]。莪术中含有的挥发油成分则具有减轻前列腺增生症状、抗菌消炎、预防肿瘤等作用^[12]。浙贝母含有的多糖、生物碱等成分同样具有抗肿瘤、抗菌作用^[13]。泽泻的生物活性主要是倍半萜及三萜类成分,其药理作用包括利尿、调节免疫、抗氧化等^[14]。

临床发现服用灵泽片后能明显改善肾虚血瘀湿阻型 BPH 患者的膀胱刺激症状及梗阻症状。本次分层研究中,大部分患者在治疗 6 周后 IPSS 评分显著降低,且治疗过程中下尿路症状改善,生活质量平稳提高。部分 BPH I 期及 II 期患者在不干预临床治疗的基础上,单独用药即可明显改善症状评分,而 BPH III 期患者常需联合一种或两种以上药物(如 α 受体阻滞剂和 5 α 还原酶抑制剂),治疗后改善症状也较显著。有研究对比单独使用 α 受体阻滞剂

或 5 α 还原酶抑制剂,灵泽片联合该两种药物后出现不良反应的可能性更低,副作用更小^[1]。由此可知,灵泽片可缓解前列腺局部炎症反应,减轻 BPH 症状。

在安全性方面,该研究过程中,192 例患者均未出现严重不良反应,无患者出现新发的严重器官衰竭或肝肾损伤。联合其他药物治疗的部分患者曾出现一过性不良反应,以患者自觉的排尿症状为主,但未影响治疗,考虑与 α 受体阻滞剂和 5 α 还原酶抑制剂等药物不良反应、部分合并高血压、糖尿病等基础疾病的高龄患者肾功能异常、代谢速率慢相关。

4 参考文献

- [1]孟繁超,李海松,赵琦,等. 灵泽片治疗良性前列腺增生症真实世界临床应用的疗效观察[J]. 中国男科学杂志,2021,35(4):40-44.
- [2]明丹丹,李军,许璇,等. 真实世界研究的方法及其在临床研究中的应用[J]. 中国药房,2018,29(15):2138-2143.
- [3]吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2004:1143-1150.
- [4]那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册(2014 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:252-255.
- [5]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:168-172.
- [6]张春和,李焱风,秦国政,等. 前列通窍胶囊治疗肾虚瘀阻型前列腺增生症 87 例临床研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(10):4299-4302.
- [7]杨伟,赵红. 良性前列腺增生症的中医治疗研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(5):84-85.
- [8]马健雄,陈望强,丁劲,等. 李海松治疗良性前列腺增生症八法[J]. 中华中医药杂志,2019,34(8):3535-3537.
- [9]张春和,李焱风,李曰庆. 李曰庆教授基于肾虚血瘀论治良性前列腺增生症临证经验[J]. 现代中医临床,2018,25(3):7-10.
- [10]苏便苓,刘振红,李拥军,等. 乌灵菌粉对慢性充血性心力衰竭伴抑郁患者心脏功能的影响[J]. 临床荟萃,2006(1):41-42.
- [11]李冬梅. 乌灵菌粉抗抑郁作用及机制研究[D]. 北京:北京协和医学院,2016.
- [12]朱方剑,姚炳兴,林丽萍,等. HPLC 法同时测定灵泽片中牻牛儿酮和呋喃二烯[J]. 中成药,2015,37(8):1727-1730.
- [13]刘韦望,邹富胜,李东华. 浙贝母抑制耐药肿瘤 P 糖蛋白的活性组分研究[J]. 中国中西医结合外科杂志,2015,21(4):379-382.
- [14]戴梦翔,金姝娜,宋成武,等. 泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药,2023,54(5):1620-1635.

收稿日期 2024-03-12