TRT 在男性迟发性性腺功能减退症伴轻中度前列腺增生的应用

周 刚,彭境罗,刘幸生,姜 庆 (重庆医科大学附属第二医院泌尿外科,重庆 400016)

[摘 要] **目的** 探讨雄激素替代治疗(TRT)对男性迟发性性腺功能减退症(LOH)合并轻中度前列腺增生(BPH)的有效性和安全性。**方法** 纳入 LOH 伴轻中度前列腺增生患者 43 例,分为治疗组和观察组。治疗组 28 例,口服十一酸睾酮(每次 40 mg,每日 2 次,餐后服用),观察组 15 例,不做任何治疗。连续随访 12 个月,统计直肠指检结果、前列腺大小、IPSS 评分,最大尿流率(Qmax)、AMS 临床症状评分、血清睾酮水平、血清 PSA 水平、红细胞比容(HCT)等指标变化情况。**结果** 在治疗 12 个月后,对照组与治疗组前列腺体积均未见显著变化($P>0.05$),治疗组 IPSS 评分、最大尿流率较治疗前有明显改善($P<0.05$);对照组 IPSS 评分、最大尿流率前后无明显差异($P>0.05$);治疗组与对照组之间 AMS 临床症状评分和血睾酮值在治疗前无显著差异($P>0.05$),治疗 12 个月后治疗组患者睾酮水平基本达正常范围,AMS 临床症状评分明显下降($P<0.05$),对照组的相应指标在治疗前后并无显著差异($P>0.05$)。**结论** TRT 对于伴有轻中度前列腺增生的 LOH 患者安全有效。

[关键词] 雄激素替代治疗;前列腺增生症;男性迟发性性腺功能减退症

[中图分类号] R588;R697.32 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)01-0073-04

Testosterone replacement therapy on male late-onset hypogonadism with Mild-to-moderate benign prostate hyperplasia

ZHOU Gang, PENG Jing-luo, LIU Xing-sheng, JIANG Qing (Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To explore the safety and efficacy of testosterone replacement therapy in patients with male late-onset hypogonadism and Mild-to-moderate benige prostate hyperplasia. **Methods** Forty-three patients diagnosed as male late-onset hypogonadism and Mild-to-moderate benige prostate hyperplasia were selected, of which 28 patients were assigned to Eleven acid testosterone (40 mg each time, after a meal, 2 times per day), other patients were in the control group. The patients were followed for 12 months and their data about digital rectal inspection, size of the prostate, IPSS score, maximum urinary flow rate (Qmax), AMS clinical symptom score, serum testosterone level, serum PSA level, RBC hematocrit (HCT), and other indicators were collected. **Results** Twelve months After testosterone replacement therapy, both the prostate volume of treated and control groups were not significantly changed ($P>0.05$). IPSS score and maximum urinary flow rate in treatment group were improved significantly ($P<0.05$), but the control group showed no statistically significant changes ($P>0.05$). Baseline AMS clinical symptom score and blood testosterone level were similar between treatment and control group ($P>0.05$). Twelve months after treatment, the blood testosterone level of the treatment group reached the normal range, and the AMS clinical symptom scores decreased significantly ($P<0.05$). However, none indexes of control group significantly changed after the treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Testosterone replacement therapy in patients with male late-onset hypogonadism and the Mild-to-moderate benige prostate hyperplasia is safe and effective.

Keywords: tesosterone replacement therapy; benige prostate hyperplasia; late-onset hypogonadism

男性迟发性性腺功能减退症(late-onset hypogonadism, LOH)是一种与年龄增长密切相关的临床综合征,具有较为典型的临床症状和显著低于正常水平的血清睾酮,严重影响着中老年男性的身心健康[1]。随着我国逐渐跨入老龄社会,这一健康问题在国内越来越受到关注。大量临床研究证实雄激素替代治疗(tesosteronereplacement therapy, TRT)能改善 LOH 患者临床症状[2]。但是由于此类患者多为中老年人,良性前列腺增生是该类人群的多发病和常见病。目前研究表明,与前列腺增生发病较为相关的因素是年龄和双氢睾酮水平。临床医生对于给予有 LOH 症状的中老年男性患者补充雄激素的治疗方法仍持怀疑态度,尤其对于同时伴有前列腺增生的患者治疗争议更大。本研究旨在观察同时合并有 LOH 和轻中度前列腺增生的患者,在使用十一酸睾酮胶囊(安特尔)进行替代治疗时,患者的 AMS 临床症状评分、血清睾酮水平、前列腺大小、IPSS 评分和最大尿流率的变化情况,希望给予临床一些治疗意见。

doi:10.11659/jjssx.11E014026

[通讯作者] 姜 庆,E-mail:jq001002@sina.com

[收稿日期] 2014-11-12 [修回日期] 2014-12-07

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2013 年 9 月至 2014 年 9 月 58 例合并有 LOH 和轻中度前列腺增生就诊的患者,年龄 48 ~ 70 岁。通过详细询问病史,确认受试前至少 6 周未使用任何性激素或对性激素水平有影响的药物。与患者充分沟通,告知其诊断、治疗方案及雄激素治疗的风险和益处,患者自行决定接受 TRT 治疗或者随访观察。4 例患者拒绝参与此项研究,2 例患者因 PSA 大于4 ng/mL 行前列腺穿刺证实前列腺癌,6 例患者因存在明显肝肾功能异常或存在严重心脏器质性疾病而被排除,研究结束前失访 3 例患者,最终纳入 43 例。

LOH 根据男性迟发性性腺功能减退症诊疗指南采用 AMS 临床症状评分表及血清睾酮水平测定法来确立诊断[3-4],AMS 临床症状总积分大于 17 分,同时血清总睾酮测量值小于 8 nmol/L时可确诊为 LOH。对于轻中度前列腺增生诊断标准则选取有下尿路症状且排除尿路感染、泌尿系结石,神经源性膀胱等其他可能引起下尿路症状的疾病患者,前列腺体积在 20 ~ 50 mL之间,IPSS 评分小于 19 分。对于 PSA 大于 4 ng/mL 的,常规行前列腺穿刺活检。排除标准:①前列腺癌或乳腺癌患者;②良性前列腺增生伴有严重下尿路梗阻患者;③严重睡眠呼吸暂停综合征患者;④红细胞增多症患者;⑤严重肝功能衰竭或严重心功能衰竭患者。

1.2 方法

根据患者意愿,最终选择接受 TRT 的患者 28 例患者为治疗组,选择随访观察的 15 例患者为对照组。治疗组予以口服十一酸睾酮胶囊(安特尔)每次 40 mg,每日 2 次,餐后服用;对照组不做任何治疗。所有研究均取得患者知情同意。所有患者治疗随访每 3 个月 1 次,连续随访 12 个月,统计直肠指检结果、前列腺大小、IPSS 评分、最大尿流率、AMS 临床症状评分、血清睾酮水平、血清 PSA 水平、红细胞比容(hematocrit,HCT)等指标变化情况,分组比较。若随访中出现直肠指检发现可疑结节、血清 PSA、HCT 等明显异常达停药标准者,则立即停药。量表采用自我评分的方式进行,所有问卷由患者结合自身实际情况及病史在专科医师指导下填写。文化程度过低难以完成问卷者,则向患者解释后根据其口述帮助其填写。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,定量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异性比较采用 t 检验,$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2 组患者治疗前和治疗 12 个月后前列腺体积未见显著增加($P > 0.05$)。治疗组治疗 12 个月后 IPSS 评分、最大尿流率较治疗前有明显改善($P < 0.05$),对照组 IPSS 评分、最大尿流率前后无明显差异($P > 0.05$)。在治疗前,治疗组与对照组之间 AMS 临床症状评分和血清睾酮值无明显差异($P > 0.05$),治疗 12 个月后治疗组绝大部分患者血清睾酮水平接近或达到生理水平,AMS 临床症状评分明显下降($P < 0.05$),而对照组的指标变化在治疗前后并无显著差异($P > 0.05$)。治疗组在治疗期间随访直肠指检未发现明显异常,也无阴茎异常勃起、水、钠潴留及急性尿潴留等症状发生。PSA、HCT 较前无显著变化($P > 0.05$),见表 1、表 2。

表 1 对照组各项指标变化情况($\bar{x} \pm s$, $n = 15$)

项目	AMS 临床症状评分	睾酮水平 (nmol/L)	前列腺大小 (mL)	IPSS 评分	最大尿流率 (mL/秒)	PSA (ng/mL)	HCT (%)
治疗前	37.87 ± 1.594	6.280 ± 0.252 5	35.13 ± 1.679	11.73 ± 0.700 1	19.07 ± 0.783 6	2.060 ± 0.289 6	43.53 ± 1.004 0
观察 12 个月后	36.53 ± 1.291	6.133 ± 0.225 7	34.67 ± 1.501	11.80 ± 0.470 1	18.27 ± 0.870 0	1.980 ± 0.220 0	42.40 ± 0.950 2
t 值	1.451	1.329	0.572 1	0.106 1	1.344	0.539 1	1.239
P 值	0.168 8	0.205 1	0.576 3	0.917	0.200 3	0.598 3	0.235 7

表 2 治疗组各项指标变化情况($\bar{x} \pm s$, $n = 28$)

项目	AMS 临床症状评分	睾酮水平 (nmol/L)	前列腺大小 (mL)	IPSS 评分	最大尿流率 (mL/秒)	PSA (ng/mL)	HCT (%)
治疗前	38.57 ± 1.144	6.050 ± 0.176 9	36.43 ± 1.286	11.57 ± 0.742 6	19.71 ± 0.625 4	2.489 ± 0.256 3	43.89 ± 0.694 5
治疗 12 个月后	33.86 ± 1.194	12.85 ± 0.293 2	36.32 ± 1.155	10.07 ± 0.514 2	20.89 ± 0.651 3	2.393 ± 0.202 3	43.11 ± 0.740 6
t 值	5.59	24.1	0.181 1	3.631	2.456	0.918 7	0.902 7
P 值	< 0.000 1	< 0.000 1	0.857 7	0.001 2	0.020 8	0.366 4	0.374 7

3 讨论

随着社会进步,男性健康问题越来越受到关注,LOH 逐渐成为研究的热点。大量研究已证实 TRT 作为治疗 LOH 的首选方案疗效确切[5]。但对于 TRT 治疗的禁忌证,目前仍缺乏大样本量及多中心的临床研究证据,目前对于此治疗的最大的争议在于 TRT 对于前列腺疾病的影响。大量研究证实,前列腺增生的发生发展与雄激素密切相关,通过抗雄治疗能够缩小前列腺的体积[6-7]。这些提示 TRT 可能会使前列腺增生

患者病情加重。但是大量研究证明男性体内的雄激素水平是随着年龄增长而逐渐降低的,当 BPH 发生于高龄时,其体内雄激素的水平已较年轻时明显降低[1,8],这说明雄激素并非引发前列腺增生的唯一因素。在此研究基础上,"雌激素与雄激素的协同作用"学说的提出受到广泛关注[9]。男性体内约 70% 雌激素是由体内的雄激素经芳香酶作用转化而来,而老年男性随着睾丸功能逐渐减退,血浆中雄激素水平不断下降,雄激素向雌激素的转变却在不断增加,由此导致了血浆中雌/雄激素比例升高[10]。Gallardo 等[11]在一项动物实验中用雄激素处理去势的狗,其前列腺恢复到去势前的大小且无明显增生倾向,但同时加服雌二醇者前列腺较去势前明显增大。通过以上研究表明,雌激素是在雄激素的基础上发挥作用的,在一定范围内协同雄激素促进前列腺增生。本研究通过单纯补充生理剂量雄激素,既可以达到改善 LOH 患者症状,又降低了血清中雌/雄激素比例。基于此,补充生理剂量雄激素,对于轻中度 BPH 患者是相对安全的。

从本研究结果我们发现,经过 TRT 治疗后,患者血清睾酮水平逐渐恢复至正常范围,AMS 临床症状评分明显下降。前列腺大小无明显变化,在整个治疗过程中,所有有效随访患者均未出现急性尿潴留、阴茎异常勃起、水钠潴留等不良反应。更加值得注意的是,我们的研究结果显示 IPSS 评分、最大尿流率等均有不同程度的改善。同时,国外研究也得出了类似的结论。2011 年,Shigehara 等[12]在一项为期 1 年的随机对照试验中纳入 42 名伴有轻中度下尿路症状的 LOH 患者,最终结果表明,TRT 治疗不但没有加重患者下尿路症状,反而其 I-PSS 评分及 Qmax 等明显好转。McVary[13]在关于下尿路症状(LTUS)与勃起功能障碍(ED)的病因学相关性的研究中发现他们之间许多相似之处,如自主神经活性、代谢综合征、一氧化氮(NO)活性、RhoA 激酶活性等。而 Pradidarcheep 等[14]从细胞生物学的角度证实雄激素能够调节 RhoA 激酶活性,从而减少平滑肌细胞的增殖,降低肾上腺素能相关性收缩。Karazindiyanoğlu 等[15]在一项前瞻性的研究中证实 TRT 对于早期前列腺增生患者,可以增加其膀胱最大容量及膀胱顺应性。Celayir[16]及 Madeiro[17]在动物模型上也观察到了这样的结果,并且 Madeiro 等研究还发现在给予去势大鼠雄激素治疗后,其膀胱血管的数量、肌纤维的数量、上皮的厚度均有明显增加。这些研究都提示我们,TRT 可以改善膀胱收缩性及顺应性。

本研究虽证实对于 LOH 伴轻中度 BPH 的患者进行生理剂量雄激素替代治疗是安全有效的,并且在一定程度上对于改善下尿路症状有帮助。但大量研究证实前列腺病变的发生和发展是依赖于雄激素,体内较高的雄激素水平可能会促进 BPH、前列腺癌的进展。因此,临床上在对 LOH 患者进行雄激素替代治疗时,使用剂量不宜过大(以每天 80 ~ 160 mg 为宜),加强随访监测,在患者临床症状得到明显改善,血清睾酮水平回升至正常范围后,可考虑逐渐减量至每天 40 ~ 80 mg 维持治疗。

本研究固然存在许多不足之处,主要存在于试验设计、样本量及随访时间等方面。由于受制于国内医疗现状,未能采用随机盲法等更科学的研究方法,导致研究结果存在选择偏移、测量偏移。再者本研究样本量较小,且随访时间较短,可能存在潜在的混杂偏移。对于所得出的结论,尚不能对 TRT 的长期安全性作出判断,希望有更多的研究团队、机构能够开展多中心,大样本随机对照长时间的临床研究,得出更加科学、可靠的结论。

[参考文献]

[1] 李宏军,谷翊群. 男性迟发性性腺功能减退症的发病机制与流行病学[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(1):10 - 13.

[2] 李文化,周建辉,苏开德,等. 短效雄激素治疗迟发性性腺功能减退的安全性研究[J]. 海南医学,2014,25(15):2208 - 2210.

[3] Wang C, Nieschlage E, Swerdloff R, et al. 男性迟发性性腺功能减退症的检查、治疗和监测:国际男科学会(ISA)、国际老年男性研究会(ISSAM)、欧洲泌尿外科学会(EAU)、欧洲泌尿外科学院(EAA)和美国男科学会(ASA)联合推荐[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(1):29 - 32,41.

[4] Lee CP, Jiang JR, Chen Y, et al. The "Aging Males' Symptoms" (AMS) Scale assesses depression and anxiety[J]. Aging Male, 2013, 16(3):97 - 101.

[5] Schreiber G, Ziemer M. The aging male-diagnosis and therapy of late-onset hypogonadism [J]. J Dtsch Dematol Ges, 2008, 6(4):273 - 279.

[6] Yadav N, Heemers HV. Androgen action in the prostate gland[J]. Minerva Urol Nefrol, 2012, 64(01):35 - 49.

[7] Roehrborn CG, 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, 57(1):23 - 131.

[8] 李江源. 加强对中老年男子部分性雄激素缺乏综合征的研究[J]. 中国男科学杂志,2002,16(1):3 - 4.

[9] 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.

[10] 赵品婷,卢少平,梁 军. 前列腺增生症的病因学和发病机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(9):1872 - 1875.

[11] Gallardo F, Lloreta J, Garcia F, et al. Immunolocalization of androgen receptors, estrogen alpha receptors, and estrogen beta receptors in experimentally induced canine prostatic hyperplasia [J]. J Androl, 2009, 30(3):240 - 247.

先天性主动脉缩窄的临床及CT特征对比研究

张笑春,欧 兰,吴宗乾,赵 骏,张 琳,王 健 (第三军医大学西南医院放射科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨2种类型的先天性主动脉缩窄(COA)的CT及临床特征差异。**方法** 回顾性对比分析29例COA患者临床表现及CT特征。**结果** 复合型多见于儿童、缺氧常见、体重指数低、上下肢压差高、股动脉搏动弱和下肢血氧饱和度低,单纯型多见于成人、高血压患者,2种类型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者CT影像特征提示单纯型局限性狭窄和合并变异血管发生率少于复合型($P<0.05$),而单纯型主动脉峡部缩窄明显多于复合型($P<0.05$),单纯型狭窄程度重于复合型($P<0.05$)。单纯型合并主动脉瓣二瓣畸形和合并动脉导管未闭多于复合型($P<0.05$),单纯型合并主动脉畸形/发育不良明显少于复合型($P<0.05$),复合型COA多合并其他心血管畸形或变异,单纯型均伴有侧支循环。**结论** 2种类型COA的临床表现和CT特征不同,明确这种差异有助于COA患者的早期诊断、早期治疗及治疗方式的选择。

[关键词] 先天性主动脉缩窄;体层摄影术;X线计算机

[中图分类号] R814.42;R541.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)01-0076-03

Comparison research on CT features and clinic data of congenital coarctation of the aorta

ZHANG Xiao-chun, OU Lan, WU Zong-qian, ZHAO Jun, ZHANG Lin, WANG Jian (Department of Radiology, Southwest Hospital, Third military medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To compare the CT features and clinic data of patients with congenital coarctation of the aorta (CoA) and complex CoA. **Methods** CT findings and clinical characteristics of 29 patients with CoA were retrospectively analyzed and compared. **Results** There were difference in clinical characteristics between isolated COA and complex COA($P<0.05$). Local COA, aortic isthmus COA, associated with patent ductus arteriosus, bicuspid aortic valve were more than those of complex COA(all $P<0.05$). Grade of vascular stenosis in patients with isolated COA was higher than ones with complex COA. Isolated COA associated with vascular variations and aorta malformation were less than those of Complex COA($P<0.001$). More cardiacvascular malformation were common in patients with complex COA, collateral circulation were in in all patients with isolated COA. **Conclusion** There were differences of CT findings in patients with different COAs. CT findings would be helpful for early diagnosis, treatment in early stage, and choice of treatment.

Keywords: congenital coarctation of the aorta; tomography; X-ray computer

主动脉缩窄(coarctation of the aorta, COA)是一种较常见的先天性血管畸形,系先天性主动脉局限性狭窄或闭塞导致血流受阻引起的疾病,占各类先天性心脏病的1%~8%,男多于女,男女之比(4~5):1[1-4]。未经治疗的COA患者自然预后差,平均死亡年龄34岁,75%的患者死于46岁前[1-4]。治疗时机的把握需

doi:10.11659/jjssx.07E014021

[通讯作者] 王 健,E-mail:wjzxcsy@163.com

[收稿日期] 2014-07-12 [修回日期] 2014-08-14

[12] Shigehara, K, Sugimoto K, Konaka H, et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study[J]. Aging Male, 2011, 14(1): 53-58.

[13] Mcvary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology[J]. Bju Int, 2006, 97: 23-28.

[14] Pradidarcheep W. Lower urinary tract symptoms and its potential relation with late-onset hypogonadism[J]. Aging Male, 2008, 11(2): 51-55.

[15] Karazindiyanoğllu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism[J]. Aging Male, 2008, 11(3): 146-149.

[16] Celayir S. Effects of different sex hormones on male rabbit urodynamics: An experimental study[J]. Horm Res, 2003, 60(5): 215-220.

[17] Madeiro A, Girao M, Sartori M, et al. Effects of the association of androgen/estrogen on the bladder and urethra of castrated rats[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2002, 29(2): 117-120.

(编辑:左艳芳)