

治疗良性前列腺增生的新药非那甾胺

章元沛 (浙江医科大学药理学系 杭州 310008)

1 引言

良性前列腺增生(BPH, 旧称前列腺肥大)是55岁以上男子的常见病。由于前列腺部尿道粘膜下平滑肌的增生, 压迫膀胱颈部和后尿道, 引起尿路梗阻以及其他症状和并发症, 使患者深感痛苦。BPH的治疗主要用前列腺摘除术。因其操作复杂, 不易广泛开展。曾经不断有人探索 BPH 的药物疗法。 α_1 受体阻断药哌唑嗪等可以减轻患者的尿路梗阻症状, 但疗效短暂。雄激素受体阻断药赛普龙(cyprosterone)等能使患者的前列腺略有缩小, 但对性功能有严重影响。直至1992年非那甾胺(finasteride)出世, BPH 的药物疗法才算获得基本成功^[1]。非那甾胺的作用方式比较特殊, 能选择性地阻断雄激素对前列腺组织的刺激作用, 却很少影响男子的性功能。该药的创制是基础研究最终解决实际问题的生动例子。

2 非那甾胺的开发历程

60年代末人们逐渐认识到睾酮(T)并非雄激

素在体内的唯一活性形式。在前列腺和其他一些组织中, 它是依赖5 α -还原酶(5 α -R)的作用, 转化成对雄激素受体有更大亲和力, 并与其形成更加稳定激素-受体复合体的二氢睾酮(DHT)以后, 再产生作用的^[2]。有一种性器官畸形病最能说明5 α -R在体内的重要性。该病患者出生时阴茎不明显, 却有一阴道凹陷, 而其内生殖器则为男性型。待到青春后期, 可以长出阴茎, 呈现正常男子的体型和心理状态, 但胡须稀少, 前列腺终生不发育。经过深入研究, 发现其症结为体内缺少5 α -R, 不能将T转化成DHT所致^[3, 16]。药学家由此得到两点启发: (1)5 α -R将T转化为DHT为前列腺生长发育之必需条件。(2)对于已发育完全之男子, 如给予5 α -R抑制剂, 或能抑制前列腺的增生而不致显著影响性功能^[4]。沿着此种思路, 80年代许多科学家开展了5 α -R抑制剂的大量合成与筛选, 探索的方向主要为4-杂氮甾体化合物。起初人们寄希望于4-MA^[5], 后来发现性能较好, 可供临床实用的是非那甾胺^[6]。

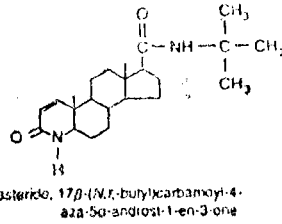
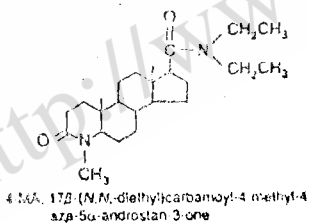


图1 两种杂氮甾体类5 α -还原酶抑制剂的结构式

3 5 α -R 及非那甾胺对它的抑制

5 α -R的全名为甾体5 α -还原酶(steroid 5 α -reductase)。它存在于某些组织的细胞核膜上, 在男子的肝脏、前列腺和皮肤等处含量最高。它所催化的反应为将T还原为DHT。表睾酮和黄体酮等也可成为其底物^[7]。

深入的研究发现5 α -R有两种同功酶。两者的

性质有一定差异, 氨基酸序列只有47%部分相同, 在体内的分布不尽相同(且随动物种类而异)^[8]。

非那甾胺对I型5 α -R的抑制作用甚强而对II型5 α -R的作用微弱, 其作用类型属竞争性抑制。令人意外的是它对雄激素受体并无亲和力。

4 非那甾胺的药理学

非那甾胺口服后吸收良好, 生物利用约达

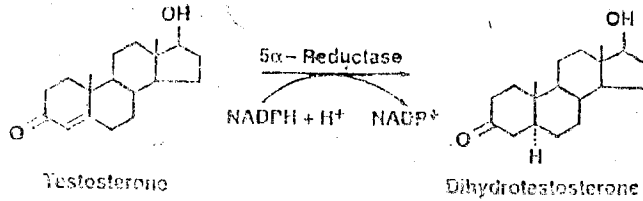


图2 5 α -还原酶所催化的反应

表 两种 5 α -还原酶同功酶的比较

型 别	存 在 (人 类)	基 因 位 点	最 适 pH	先天性缺陷者是否缺失	非 那 甾 胺 的 Ki 值
I	肝、非性器皮肤	5号染色体的短臂上	6~8.5	不缺	325 nmol/L
II	前列腺、附睾、贮精囊、性器皮肤、肝	2号染色体的短臂上	5~5.5	缺乏	12 nmol/L

80%。口服 5 mg 后, T_{max} 为 1.8~2.8 h, C_{max} 可达 37~41 $\mu\text{g/L}$ 。血浆中非那甾胺 90% 左右以蛋白结合形式存在。它在脂肪、肝脏和肾上腺等组织中的浓度比在其他组织(包括前列腺)中为高。非那甾胺的血清 $t_{1/2}$, 中年男子约 6 h, 老年男子约 8 h。但它的生物学 $t_{1/2}$ 要长得多, 停药后须经 1~2 wk 血清 DHT 才会回到给药前水平。非那甾胺经氧化代谢成 6 α -羟基非那甾胺等产物后, 从粪及尿中排出^[6]。

一次口服非那甾胺 5 mg, 24 h 后可使血清 DHT 降低 62~82%。但即使再提高剂量(甚至提高到 100 mg), 也不会使血清 DHT 进一步降低^[10]。前列腺中 DHT 浓度的降低程度则较高, 可达 90% 左右^[11]。出现此种差别的原因可能是非那甾胺只抑制 I 型 5 α -R, 而前列腺中的 5 α -R 皆属 I 型之故。在接受非那甾胺治疗的患者身上, 还可见到血清 T 和 LH 升高, 一般不超出正常范围; 血清中的前列腺特异抗原多有明显下降, 当属药物抑制腺体生长之后果^[12]。

将非那甾胺投与成年狗、大鼠、小鼠、亦可引起血清 DHT 降低和前列腺缩小。但在不同种类动物身上效果有别。这可能由于 I 型 5 α -R 的分布在不同种类动物身上不尽相同之故^[8,18]。给怀孕大鼠喂以非那甾胺可致雄性仔鼠外生殖器畸形^[14]。

5 BPH 患者试用非那甾胺的效果

已有试用非那甾胺治疗 BPH 的临床报告近 10

篇^[15,16]。兹择其中包含病例数最多的一篇, 予以摘录。

1992 年由美国 9 个单位组成的非那甾胺临床协作组发表了他们的研究成果^[17]。共有 895 例 BPH 患者接受试验, 其中安慰对照组 300 例, 非那甾胺 1 mg/d 组 298 例, 非那甾胺 5 mg/d 组 297 例。疗程 1 年。88% 的患者完成试验。1 年后前列腺体积(磁共振法测定)的缩小率(均值, 下同)对照组为 3%, 非那甾胺 1 mg/d 组为 18%, 5 mg/d 组为 19%。三组的最大排尿速度提高率分别为 8%、22% 与 23%。三组的症状总积分减少率分别为 2%、9%、和 21%。不良反应方面, 消化道、神经系统等反应的发生率三组无明显差别, 性功能反应的发生率则两个给药组略高(阳痿发生率对照组 1.7%, 非那甾胺 1 mg/d 组 5.0%, 5 mg/d 组 3.4%。射精量减少发生率对照组 1.7%, 非那甾胺 1 mg/d 组 4.4%, 5 mg/d 组 4.4%)^[17]。

非那甾胺的毒性甚低。有报告曾在临床用过 100 mg/d 的大剂量, 连续 3 mo, 未见明显毒性反应^[18]。已有人将非那甾胺试用于前列腺癌患者。血清中的前列腺特异抗原含量有所降低, 然未见肿瘤萎缩^[19]。早期文献曾谓非那甾胺或可用于多毛症、秃顶和痤疮之治疗^[8,16], 未得进一步证实。目前默沙东药厂的非那甾胺使用说明书只把 BPH 列为适应症, 建议按 5 mg/d 服药, 至少 6 mo 后评价药效。

6 结束语

非那甾胺的开发成功在药物发展史上当然有其重大意义,但对其实用价值的评价尚不一致。有人说,按照BPH的自然规律,患者的最大排尿速度大约每年下降0.2 ml/s;既然经过1年时间的非那甾胺治疗,可使多数患者的最大排尿速度提高1.6 ml/s,也就是说能使患者的排尿功能恢复到八年前的状态,且无严重毒副作用,自应给予较高评价^[16]。也有人说,用非那甾胺治疗BPH不及前列腺切除术干脆、有效,因而价值不大。综述者认为目前非那甾胺确实只能作为一时无条件行手术治疗BPH患者的一种次选措施;但是既然寻找新药的方向已经探明,带头药物已经获得,相信性能更为优越的5 α -R抑制剂必将陆续出现,圆满解决BPH药物治疗的日子当已不远。

参 考 文 献

- 1 Nighting SL. JAMA 1992; 268; 1390
- 2 Bruchovsky N et al. J Biol Chem 1968; 24; 2014
- 3 Walsh PC et al. N Engl J Med 1974; 291; 944
- 4 Wilson JD. *ibid*, 1972; 287; 1284
- 5 Brooks JR et al. Endocrinology, 1981; 109;

- 6 Rasmusson GH et al. J Med Chem 1986; 29; 2298
- 7 McGuire JS et al. J Biol Chem 1960; 235; 1634
- 8 Russel DW et al. Ann Rev Biochem 1994; 63; 25
- 9 Carlin JR, et al. Drug Metab Dispos 1992; 20; 148
- 10 De Schepper PJ et al. Steroids 1991; 56; 469
- 11 McConnel JD et al. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74; 505
- 12 Glenn J et al. N Engl J Med 1992; 327; 1186
- 13 Moor RJ et al. J Clin Invest 1978; 64; 1003
- 14 Clark RL et al. Teratology 1990; 42:91
- 15 Peters DH et al. Drugs 1993; 46; 177
- 16 Rittmater RS. N Engl J Med 1994; 330; 120
- 17 Gormley GJ et al. *ibid* 1992; 327; 1186
- 18 Stoner E. J Urol 1992; 147; 1298
- 19 Lange PH. Engl J Med 1992; 327; 1234

收稿日期, 1995—11—09