

· 综述 ·

局部药物注射治疗 Peyronie 病的研究进展

樊子豪,任正举,曹德宏,魏 强

(四川大学华西医院泌尿外科/泌尿外科研究所,四川成都 610041)

摘要: Peyronie 病是一种发生在阴茎白膜的纤维性疾病,其发病机理尚不清楚,由于该疾病会导致阴茎畸形、疼痛和改变阴茎曲率,甚至引起勃起功能障碍,给患者和性伴侣带来重大困扰。局部药物注射可在疾病急性期发挥作用,减缓疾病进程,改善畸形情况达到治疗目的。目前注射治疗药物种类繁多,各有利弊,如何合理选择注射治疗药物仍值得商榷。

关键词: Peyronie 病;局部药物注射;治疗;斑块大小;阴茎弯曲

中图分类号: R697

文献标志码: R

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.10.019

1 Peyronie 病的定义、发病机理及其流行病学特征

Peyronie 病(Peyronie's disease, PD)是一种致使成年男性阴茎斑块形成的纤维化疾病。结缔组织增生导致斑块形成、阴茎弯曲和缩短。特别在 PD 活跃期,伴随阴茎弯曲的发展,阴茎疼痛成为一种常见症状,从而严重影响患者的生活^[1]。

PD 的发病机理尚不清楚,但研究表明,在遗传易感性个体中,勃起阴茎的创伤或微创伤都会导致 PD 的发生^[2]。而性活动期间的阴茎微创伤是 PD 纤维化的最常见诱因^[3]。创伤诱发的局部炎症反应会导致成纤维细胞过度增殖,进而导致损伤部位过度胶原堆积形成纤维斑块^[4]。目前,白膜的反复微损伤是一种公认的 PD 发病机制,反复微损伤可导致长期炎症反应,通过增加转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的表达促进纤维斑块形成,从而造成白膜顺应性下降而致使阴茎弯曲和畸形^[5]。

研究表明 PD 的发病率与种群相关。在美国, PD 成年男性发病率在 0.4%~3.2% 之间,而在 2012 年日本的一项研究中, PD 成年男性发病率约为 0.6%。欧洲 PD 成年男性发病率相对较高,德国为 2.7%,意大利则高达 7.1%^[6]。PD 的发病率与年龄也呈正相关。德国大科隆地区的一份大样本调查研究显示, PD 发病率多集中于 40~70 岁, 30~39 岁年龄段 PD 发病率约 1.5%, 大于 70 岁 PD 发病率约 6.5%^[7]。美国 2016 年通过网络调查,纳入 7 711 名

受访者,得出 PD 患病率约为 11.8%,其中已确诊 PD 患者平均年龄为 57.9 岁,可能诊断 PD 患者平均年龄为 48.3 岁,可见年龄是 PD 的重要独立预测因子^[8]。而在我国尚无相关流行病学调查,具体发病情况尚不明确,但基于 PD 对患者的严重不良影响,积极寻求可靠的治疗方法至关重要。

PD 的自然病程分两个阶段,首先是急性期,纤维斑块逐渐形成,通常持续 6~18 个月;其次是慢性期,纤维斑块内发生钙化,钙化病灶的非手术治疗效果欠佳,故具有钙化特征的 PD 患者常需手术治疗^[9]。非手术治疗最常见的方法为注射治疗,主要针对急性期 PD 患者,由于其效果较好,也是目前较为流行的治疗方式,故本文对 PD 的注射治疗进行综述,以期对 PD 治疗提供参考。

2 PD 的局部注射药物

目前,临床或实验室采用的局部注射药物主要有以下几种:钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)、溶组织梭菌胶原酶(collagenase clostridium histolyticum, CCH)、干扰素 α -2b (interferon α -2b, IFN α -2b)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、肉毒杆菌毒素 A 及硫代秋水仙碱^[10]。评价 PD 治疗效果的指征主要有:①斑块大小;②阴茎曲率;③勃起功能评分;④疼痛减轻等。

2.1 CCB 钙通道阻滞剂主要包括维拉帕米和硝吡胺甲酯。维拉帕米可在细胞增殖、细胞外基质蛋白合成和分泌以及胶原降解多个水平上改变成纤维细胞功能,因此可能具有减缓、预防甚至逆转斑块形成和 PD 进展的能力^[11]。

FAVILLA 等^[12]进行局部注射维拉帕米和 HA 的对照研究,共纳入 140 例患者,结果表明维拉帕米对斑块大小、勃起功能的改善明显,但在阴茎曲率降

收稿日期:2019-07-12

修回日期:2019-08-21

基金项目:国家自然科学基金(No. 81770756);四川省科技厅(No. 2017KJT0034)

通信作者:魏强,教授,博士生导师. E-mail: weiqiang339@126.com;

曹德宏,医学博士,讲师. E-mail: hxcaodehong@163.com

作者简介:樊子豪,本科,医师. 研究方向:泌尿外科.

E-mail: nmbtfzh@163.com;

任正举,医学博士,医师. 研究方向:泌尿外科.

E-mail: 415335464@qq.com,系共同第一作者

低方面较基线没有明显改变,然而其治疗时间长度仅有12周。REHMAN等^[11]进行了维拉帕米和安慰剂生理盐水的对照研究,纳入患者14例,研究结果证明,局部注射钙通道阻滞剂最适于持续时间小于2年且阴茎成角小于 30° 的非钙化斑块。研究还表明对治疗有效的患者应该持续治疗长达6个月,这一时间明显长于FAVILLA等^[12]研究中12周的治疗时间,基于此可能可以解释上述FAVILLA等^[12]研究中得出阴茎曲率无改善的结论。

关于硝吡胺甲酯,目前相关临床研究较少。SOH等^[13]采用随机对照方式纳入74例患者,对比尼卡地平(硝吡胺甲酯)和安慰剂生理盐水,研究发现10 mg的尼卡地平对阴茎曲率、斑块大小以及勃起功能均有改善,且疼痛减轻效果显著。

因此,钙通道阻滞剂尤其是较为常用的维拉帕米可以明显改善PD患者的斑块大小。但钙通道阻滞剂适用范围有限,可能仅适用于持续时间小于2年且阴茎成角小于 30° 的非钙化斑块,因而临床研究中维拉帕米仅对部分患者有效。关于维拉帕米的适应证还有待进一步探讨。

2.2 CCH CCH是一种新型的、来自溶组织梭菌的生物制剂,大部分商品用的CCH一般来源于溶组织梭菌培养后直接提取或者转基因至大肠杆菌后收获的表达产物。CCH是目前为止唯一被美国食品和药物管理局及欧洲药品管理局核准的PD治疗药物。有研究表明:局部注射CCH治疗PD后可以发生不同程度的治疗相关的并发症,但大多数是轻微且可控的^[14]。CCH发挥治疗作用的具体机制是:CCH可降解PD患者斑块中的I型和II型胶原蛋白从而减缓纤维化进程^[15]。

GELBARD^[16]综合分析了两个三期随机双盲安慰剂对照临床研究,分别纳入415、417名患者,研究表明,CCH可以显著降低阴茎曲率,同时其还对纳入对象进行了PD症状烦扰评分,也得出显著改善的结果。可见无论是客观病症还是主观感受,CCH对于PD患者均有较好的疗效。ZIEGELMANN等^[17]将2014年3月至2016年6月的PD患者纳入前瞻性队列研究,研究分析了局部注射CCH的120例患者及阴茎牵引的35例患者,研究表明,相比阴茎牵引CCH可显著改善阴茎曲率。

因此,局部注射CCH对于PD患者的治疗效果比较稳定,对于PD急性期或者慢性期不愿意接受手

术治疗的患者,采用非手术治疗时应首先考虑局部注射CCH。

2.3 IFN α -2b 局部注射IFN α -2b可降低金属蛋白酶组织抑制剂的表达,因此可能降低斑块纤维化和恢复阴茎勃起功能^[18]。

KENDIRCI等^[19]纳入39名患者分别用IFN α -2b和安慰剂生理盐水进行平行对照试验,研究结果证实局部注射IFN α -2b较安慰剂可显著降低阴茎曲率,而且斑块大小也有改善。HELLSTROM等^[20]同样对IFN α -2b及安慰剂生理盐水进行平行对照试验,纳入117名多中心的患者,研究证明IFN α -2b对于阴茎曲率和斑块大小均有明显改善作用;该研究还发现IFN α -2b的副作用主要为相对轻微的流感样症状。对比两组试验,后组即HELLSTROM等^[20]的研究所涉及样本量较大,试验采用盲法,结果可信度更高。

对于其他历史性队列研究,由于其用药剂量及用药频率不统一,故临床参考价值不大,通过上述两篇随机对照研究可进一步证实IFN α -2b在改善阴茎曲率和斑块大小方面具有临床价值^[21-23]。同时,RUSO等^[10]在文章中提到,IFN α -2b可以作为对CCH注射治疗存在严重过敏反应患者的一个安全替代治疗药物。上述随机对照研究结果也表明,IFN α -2b的副作用要远小于CCH。

2.4 HA HA可作为一种抗炎因子对抗炎症和阻止瘢痕形成^[24]。HA主要用于骨关节炎患者,可显著减轻患者的关节疼痛症状,但近年来有研究者发现HA对于PD的治疗也有一定的作用。

GENNARO等^[25]对比了接受20 mg HA注射治疗的83名患者和未接受治疗的81名患者,治疗6个月,并在结束治疗后的12个月和24个月进行随访,研究结果表明HA可以显著减小斑块大小和改善患者的勃起功能。

在两个前瞻性队列研究中,LAMPRAKOPOULOS等^[26]和ZUCCHI等^[27]也都得出了HA可以改善阴茎曲率、减小斑块大小以及改善PD患者勃起功能障碍的结论。分析两研究样本纳入标准及结果数据发现患者均处于斑块直径较小的早期。可见HA对于PD患者的治疗较为局限,可能仅针对斑块直径较小的早期患者。

通过初步试验,不难发现HA对于PD患者症状的改善存在一定作用,但还缺乏进一步研究论证,对

于 HA 具体效能及使用指征还有待进一步商榷。

2.5 其他可治疗 PD 的注射剂

2.5.1 肉毒杆菌毒素-A

肉毒杆菌毒素-A 可以抑制炎症细胞的浸润和降低纤维化反应,原本可用于维持伤口的不愈合状态,即针对肉芽组织减缓机体自然闭合伤口^[28]。故基于其可降低纤维化和抑制炎症反应的机制,肉毒杆菌毒素-A 可用于 PD 患者的治疗。

MUÑOZ-RANGEL^[29]对 55 名 PD 患者进行前瞻性队列研究,其主要观察指标是阴茎曲率,次要观察指标为纤维斑块大小、勃起功能改善和疼痛。研究表明肉毒杆菌毒素-A 在各方面均有效果,但对阴茎曲率、斑块大小等改善有限。故对于 PD 治疗,肉毒杆菌毒素-A 可能存在临床药用价值,但目前尚无强有力临床研究论证,效能有待商榷。

2.5.2 硫代秋水仙碱

秋水仙碱是一种抗炎药,现已广泛应用于风湿性疾病如急性痛风性关节炎,其作用位点在亚细胞层次的微管,研究发现其在淀粉样变中存在作用^[30]。由于秋水仙碱具有抑制胶原生成、抑制细胞有丝分裂和抑制成纤维细胞生长因子的能力,近年来已被用于 PD 的注射治疗^[31]。

TOSCANO 等^[32]在关于钙通道阻滞剂与硫代秋水仙碱的对照试验中发现:硫代秋水仙碱可以显著改善患者的阴茎曲率和斑块大小,且使用硫代秋水仙碱未观察到明显的副作用。其余相关研究较少,故其可能存在的临床意义仍值得后续研究投入。

3 展望

局部注射治疗是 PD 治疗体系中较为重要的一部分,尤其是对于疾病急性期控制病情进展、改善阴茎畸形具有重要意义。手术治疗 PD 存在二次损伤的风险,可能会导致新的畸形,而口服药物治疗虽然无创,但疗效甚微,故局部注射治疗显得尤为重要。其中局部注射 CCH 治疗 PD 已被美国泌尿外科学会(American Urological Association, AUA)指南中度推荐,其循证等级为 B 级。其他例如肿瘤坏死因子 α -2b(tumor necrosis factor, TNF α -2b)也存在临床价值,且毒副作用较小,但其整体效果稍差于 CCH。钙通道阻滞剂和 HA 主要针对疾病早期、斑块尺寸较小和阴茎曲率较低的患者,是否其适用范围仅限于病变轻微者仍需进一步研究。目前关于肉毒杆菌毒素 A 和硫代秋水仙碱的相关研究较少,其具体疗效及适用范围还有待进一步研究确定。

综上,关于 PD 的相关研究还存在许多空白,尤其是局部注射治疗也存在一些争议。我们认为:首先,PD 的发病机理不完全清楚,导致进一步精准治疗存在困难;其次,具体注射药物的相关临床研究不足,不能有效论证药物疗效和适用范围。解决上述问题,对于 PD 的注射治疗乃至综合治疗都至关重要,也将为广大患者带来福音。

参考文献:

- [1] BRIMLEY SC, YAFI FA, GREENBERG J, et al. Review of management options for active-phase Peyronie's disease[J]. Sex Med Rev, 2019, 7(2): 329-337.
- [2] RALPH D, GONZALEZCADAVIA N, MIRONE V, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines[J]. J Sex Med, 2015, 7(7): 2359-2374.
- [3] NEHRA A, ALTEROWITZ R, CULKIN D J, et al. Peyronie's disease: AUA guideline[J]. J Urol, 2015, 194(3): 745-753.
- [4] CAMPBELL J, ALZUBAIDI R. Understanding the cellular basis and pathophysiology of Peyronie's disease to optimize treatment for erectile dysfunction[J]. Transl Androl Urol, 2017, 6(1): 46-59.
- [5] JIANG H, GAO Q, CHE X, et al. Repeated micro-trauma of the penile tunica albuginea: a new animal model of Peyronie's disease [J]. Urol Int, 2018, 100(2): 228-239.
- [6] OSTROWSKI KA, GANNON JR, WALSH TJ. A review of the epidemiology and treatment of Peyronie's disease[J]. Res Rep Urol, 2016, 8: 61-70.
- [7] SCHWARZER U, SOMMER F, KLOTZ T, et al. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey[J]. BJU Int, 2001, 88(7): 727-730.
- [8] STUNTZ M, PERLAKY A, DES VIGNES F, et al. The Prevalence of Peyronie's disease in the United States: a population-based study[J]. PLoS One, 2016, 11(2): E0150157.
- [9] SHAW EJ, MITCHELL GC, TAN RB, et al. The Non-surgical treatment of Peyronie disease: 2013 update[J]. World J Mens Health, 2013, 31(3): 183-192.
- [10] RUSSO GI, MILENKOVIC U, HELLSTROM W, et al. Clinical efficacy of injection and mechanical therapy for Peyronie's disease: a systematic review of the literature[J]. Eur Urol, 2018, 74(6): 767-781.
- [11] LEVINE LA, ESTRADA CR. Intravesical verapamil for the treatment of Peyronie's disease: a review[J]. Int J Impot Res, 2002, 14(5): 324-328.
- [12] FAVILLA V, RUSSO GI, ZUCCHI A, et al. Evaluation of intravesical injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study[J]. Andrology, 2017, 5(4): 771-775.

- [13] SOH J, KAWAUCHI A, KANEMITSU N, et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial[J]. *J Sex Med*, 2010, 7(11): 3743-3749.
- [14] CARSON CC 3RD, SADEGHI-NEJAD H, TURSI JP, et al. Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase clostridium histolyticum (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD)[J]. *BJU Int*, 2015, 116(5): 815-822.
- [15] WATT AJ, CURTIN CM, HENTZ VR. Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up [J]. *J Hand Surg AM*, 2010, 35(4): 534-539.
- [16] GELBARD M, GOLDSTEIN I, HELLSTROM WJ G, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie disease in 2 Large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies [J]. *J Urol*, 2013, 190(1): 199-207.
- [17] ZIEGELMANN MJ, VIERS BR, MONTGOMERY BD, et al. Clinical experience with penile traction therapy among men undergoing collagenase clostridium histolyticum for Peyronie's disease [J]. *Urology*, 2017, 104: 102-109.
- [18] GOKCE A, ABD ELMAGEED ZY, LASKER GF, et al. Intratunical injection of genetically modified adipose tissue-derived stem cells with human interferon α -2b for treatment of erectile dysfunction in a rat model of tunica albuginea fibrosis [J]. *J Sex Med*, 2015, 12(7): 1533-1544.
- [19] MUAMMER KENDIRCI MD, USTA MF, MATERN RV, et al. The impact of intralesional interferon α -2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease [J]. *J Sex Med*, 2005, 2(5): 709-715.
- [20] HELLSTROM WJG, KENDIRCI M, MATERN R, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon α -2b for minimally invasive treatment for Peyronie's disease [J]. *J Urol*, 2006, 176(1): 394-398.
- [21] STEWART CA, YAFI FA, KNOEDLER M, et al. Intralesional injection of interferon- α 2b improves penile curvature in men with Peyronie's disease independent of plaque location [J]. *J Urol*, 2015, 194(6): 1704-1707.
- [22] DANG G, MATERN R, BIVALACQUA TJ, et al. Intralesional interferon- α -2b injections for the treatment of Peyronie's disease [J]. *Southern Med J*, 2004, 97(1): 42-46.
- [23] BRAKE M, LOERTZER H, HORSCH R, et al. Treatment of Peyronie's disease with local interferon- α 2b [J]. *BJU Int*, 2002, 87(7): 654-657.
- [24] MASUKO K, MURATA M, YUDOH K, et al. Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: not just for viscosity [J]. *Int J Gen Med*, 2009, 2: 77-81.
- [25] GENNARO R, BARLETTA D, PAULIS G. Intralesional hyaluronic acid: an innovative treatment for Peyronie's disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(10): 1595-1602.
- [26] LAMPRAKOPOULOS A, ZORZOS I, LYKOURINAS I. The use of betamethasone and hyaluronidase injections in the treatment of Peyronie's disease [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2009, 34(6): 355-360.
- [27] ZUCCHI A, COSTANTINI E, CAI T, et al. Intralesional injection of hyaluronic acid in patients affected with Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, multicenter, pilot study [J]. *Sex Med*, 2016, 4(2): e83-e88.
- [28] LEE BJ, JEONG JH, WANG SG, et al. Effect of botulinum toxin type a on a rat surgical wound model [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2009, 2(1): 20-27.
- [29] MUÑOZ-RANGEL CA, FERNANDEZ-VIVAR E, BANUELOS-GALLO RA, et al. Minimally invasive therapy using intralesional onabotulinumtoxinA in Peyronie's disease. [J]. *Urol J*, 2015, 12(2): 2105-2110.
- [30] Levy M, Spino M, Read SE. Colchicine: a state-of-the-art review [J]. *Pharmacotherapy*, 1991, 11(3): 196-211.
- [31] CORTÉS-GONZÁLEZ JR, GLINA S. Conservative treatment of Peyronie's disease: colchicine vs. colchicine plus vitamin E [J]. *Actas Urol Esp*, 2010, 34(5): 444-449.
- [32] TOSCANO L JR, REZENDE MV, MELLO LF, et al. A prospective, randomized, single-blind study comparing intraplaque injection of thiocolchicine and verapamil in Peyronie's disease: a pilot study [J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42(5): 1005-1009.

(编辑 郭楚君)