

表1 肿瘤外科病房消毒物品及环境卫生学监测结果

样本来源	样本份数	大肠埃希氏菌标本数	其他菌株阳性标本数
处置室台面	3	1	1
处置室床	3	1	1
治疗室台面	3	0	1
治疗车	4	1	0
听诊器	5	1	1
床垫	4	2	1
床头柜	4	1	1
医务人员手	8	1	1
合计	34	8	7

3 讨论

4例产ESBLs的大肠埃希氏菌致手术部位感染的患者均有严重的基础疾病,患者机体抵抗力低,加之抗菌药物的使用破坏了人体的正常菌群结构,使患者发生感染的机会大大增加。

从这起事件暴露了临床科室工作人员手卫生管理不足,直接接触患者前后、诊疗操作前后未能做到严格洗手或手消毒。科室环境有污染,这也与卫生员对环境清洁消毒不彻底密切相关。医院感染管理科加强工作人员手卫生培训及监督,以提高各科室人员手卫生的依从性;对卫生员进行消毒隔离知识的培训,强调一床一巾,分区使用拖把,每天用500 mg/L含有效氯消毒剂擦拭治疗室、处置室、床单

元等物体表面,做好终末消毒,出院、转科病人的床褥、枕头等使用床单消毒机消毒;经采取以上综合措施后未再出现新发感染病例,环境卫生学监测均符合标准,未检出产ESBLs的大肠埃希氏菌。因此,推断此次肿瘤外科发生产ESBLs的大肠埃希氏菌至手术部位感染有可能与部分医务人员的手卫生依从性较差,无菌操作执行不严格有关。

耐药菌泛滥在国内已成为普遍现象^[3],如何降低耐药菌的产生和传播已成为迫在眉睫的问题,一方面要合理使用超广谱抗菌药物,以减少耐药菌的产生;另一方面应采取切实可行的感染控制措施,包括耐药菌的早期发现和采取相应的隔离措施。早期发现耐药菌依赖于临床科室、医院感染管理科、微生物实验室之间的相互沟通,应建立网络连接,资源共享,及时获取微生物资料,从而能及时采取隔离措施。

参 考 文 献

- [1] 孔海深,汪宝贯,顾毅,等.超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希氏菌的耐药性[J].中华检验医学杂志,2000,23(1):23-25.
- [2] 中华人民共和国卫生部.医院消毒技术规范[S].北京:2002.
- [3] 丁晓萍,姜燕南,许波银,等.呼吸重症监护病房多药耐药鲍氏不动杆菌医院感染暴发流行调查及控制对策[J].中华医院感染学杂志,2009,19(21):2979-2981.

(收稿日期:2010-11-15 修回日期:2010-12-30)

· 综 述 ·

早泄药物治疗研究进展

唐喜 梁季鸿*

(广西医科大学第一附属医院男性学科,南宁市 530021)

【关键词】 早泄;药物治疗;综述

【中图分类号】 R 698 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-7768(2011)01-0048-05

早泄(premature ejaculation, PE)指总是或几乎总是发生在插入阴道以前或插入阴道的1分钟以内射精,完全或几乎完全缺乏控制射精的能力,并造成自身的不良后果,如苦恼、忧虑、挫折和(或)回避性亲热^[1]。

PE^[2]是一种非常常见的男性性功能障碍,近年来就诊者日益增多,约有1/3已婚男性存在不同程度的PE。PE不仅会降低患者和/或配偶的性生活质量,减少性生活满意度,长期PE更会打击患者的自尊心,引起患者焦虑、抑郁,影响夫妻之间感情,甚至导致婚姻危机,因此及时合理地治

疗PE也显得尤为重要。目前的PE的治疗方法主要有手术、药物和心理行为疗法;手术疗法目前主要行阴茎背神经切除术,其见效快,但是术中神经分支切除数量、长短难把握,以及手术后可能出现局部疼痛、局部硬结、阴茎远端麻木等并发症,远期疗效尚需长期随访;行为疗法无创,但疗程长,难以坚持,且效果欠佳;故目前药物是PE治疗的最常用、最有效的治疗方法,常用的药物有主要包括:选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂、其他类抗抑郁药、5型磷酸二酯酶抑制剂、肾上腺能 α 受体阻滞剂、中医药、外用剂等。本文就目前用于治疗PE药物的研究进展综述如下。

* 通讯作者

1 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin re-uptake inhibitors, SSR Is)

SSR Is 原本是一类治疗抑郁症的药物,因发现其在治疗抑郁症时部分患者出现射精延迟、性高潮延迟等性功能不良反应而被用于治疗 PE,并且逐渐受到男科医生和患者的关注。中枢神经递质 5-HT 及其受体对射精调节起到重要的作用。其作用机制是:下丘脑内侧视前区和室旁核发出的下行传导到达脑干的 5 羟色胺(5-HT)能旁巨细胞核(nucleus paragi ganto cell ularis, nPGi)后, nPGi 的 5-HT 能下行传导投射至腰骶部脊髓运动核,可对射精过程产生紧张^[3]。5-HT 受体有多个不同的亚型,激活相关的 5-HT 受体可以产生延迟射精的作用。SSRIs 通过抑制突触前膜 5-HT 的再摄取部位,提高突触间隙 5-HT 的浓度,激活突触后膜相关的 5-HT 受体,提高射精阈值,发挥其延迟射精的功能^[4]。临床常用的 SSRIs 包括舍曲林、氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、达伯西汀、三氟戊胺等。黄晓科^[4]对中国 1950~2008 年的 SSRIs 治疗 PE 的相关文献进行 Meta 分析,结果显示:现有 SSRIs 除三氟戊胺外均能不同程度地延长阴道内射精潜伏时间(intravaginal ejaculatory latency time, IELT),帕罗西汀、西酞普兰、达伯西汀能同时提高患者及配偶的性生活满意度,常见的不良反应为疲乏、瞌睡、打呵欠、头晕、头痛、失眠、情绪改变、恶心、呕吐、口干、腹泻、出汗等神经系统及消化系统症状。另外还有可能引起性功能障碍,但除舍曲林可引起不射精和氟西汀引起勃起功能障碍(erec-tile dysfunction, ED)发生率超过 5% 以外,其余 SSRIs 引起性功能障碍的发生率均 < 5%, 并且都不需要特殊治疗和处-理,停药或减量后症状缓解。所以说 SSRIs 还是相对安全、有效的,但需进一步进行多中心、大样本实验证实。

1.1 氟西汀 口服后从胃肠道吸收良好,进食不影响其生物利用度。主要通过肝脏代谢,药物浓度约在 6~8 h 达峰值。用于治疗 PE 效果肯定,有研究认为联合 PDE5-I 类药物具有协同作用,更能提高患者和/或性伴性满意度,不良反应少。孙忠义等^[5]对 84 例患者进行随机分配比较盐酸氟西汀每日用药与按需给药的研究效果,经过 4 周用药,结果两组患者射精潜伏期及性生活满意度均能明显提高,按需用药效果好于每日用药,但两组差异无统计学意义。氟西汀联合 PDE-5 抑制剂能更加有效治疗 PE,两者具有协同作用,具有相容性。Mattos 等^[6]通过随机双盲、安慰剂、对照组方法研究氟西汀联合他达拉非治疗 PE,结果氟西汀组平均 IELT 为(56.55 ± 18.55 s ~ 233.62 ± 105.08 s),他达拉非组 IELT(49.26 ± 19.43 s ~ 186.53 ± 159.05 s),氟西汀联合他达拉非组 IELT(49.57 ± 25.87 s ~ 336.13 ± 224.77s)。

1.2 帕罗西汀 其血药浓度达峰时间为 6.3 h,药物半衰期为 24 h, 7~14 d 内达稳态血浆浓度,在肝脏代谢。该药用于治疗 PE 时间较早, Waldinger 等^[7]1994 年报道了第一

个随机、双盲、安慰剂对照 SSR I 帕罗西汀的临床试验,与安慰剂组相比每日服用帕罗西汀可以显著改善 PE 症状,随后 SSR Is 广泛应用于 PE 治疗。余祖辉等^[8]在 2009 年亦对帕罗西汀 20 mg 剂量对 70 例 PE 患者予按需用药、每日用药对比,两组 IELT 及其性伴侣性生活满意度均能提高,但两组间性满意度及副反应均无明显差异性,故可以主张按需服药,能提高患者依从性。

1.3 舍曲林 舍曲林在体外是神经元强效和特异的 5-HT 再摄取抑制剂,能导致动物体内 5-HT 效应增强。对神经元中去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取仅有极轻微的作用。血药浓度达峰时间为 6~10 h,药物半衰期约 26 h,服药 4~7 d 可达稳态血浓度。黄晓科等^[4]对相关文献进行 Meta 分析,认为其 ED 发生率 > 5%,但停药后症状能缓解,且治疗上效果显著。李君鹏^[9]采用盐酸舍曲林对 60 例 PE 患者进行疗效观察,研究结果显示治疗 4 周后,随访至 12 周,患者 IELT、患者及配偶的性生活满意度均有明显提高,其中 2 例服药 2 d 后出现严重头晕和恶心而自行停药。

1.4 西酞普兰 主要用于治疗重度抑郁症,国内用于治疗 PE 相关报道较少,国外报道治疗 PE 患者例数亦较少。Mohammad Reza Dadfar^[10]采用西酞普兰对 16 例经弗洛西汀治疗无效的新婚患者进行治疗,以 IVELT 和设计的 5-stage 评分表进行疗效评价,经 4 周用药后,病人平均 IVELT 由用药前的(0.388 ± 0.212) min 延长至(4.313 ± 2.886) min,只有 1 例病人治疗无效。不良反应轻微。可见该药用于其他 SSRIs 治疗失败的 PE 患者,但需进一步进行临床 3 期实验,以检验其安全性及有效性。

1.5 达伯西汀 达伯西汀^[11]是近几年研究较广泛和深入的一种短效的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,吸收快、代谢快,口服 30 mg, 60~80 min 后达到血浆峰浓度,药物半衰期仅为 1.3~1.4 h,一般在性交前 1~3 h 服药,不会形成药物积累,副作用轻微,偶有恶心头晕头痛。近来国外大宗病例报道效果明显,副作用小,是将来治疗 PE 的理想用药。McMahon^[12]采用双盲、随机、安慰剂对照的临床试验方法对 6 018 名大于 18 岁的 PE 男性给予每日 30 mg 和 60 mg 达伯西汀、安慰剂,结果发现,实验组病人的 IELT、性满意度在早泄患者中得到明显改善,不良反应少;可见达伯西汀的安全性、有效性经过大宗病例的验证。可能是将来用于 PE 的主要药物之一,但在国内用于 PE 治疗相关的文献报道较少。

1.6 度洛西汀 是一种新的平衡高效 5-HT/NE 再摄取抑制剂,6 小时后达到血浆峰浓度,药物半衰期为 12 h。临床上用于 PE 的文献报道较少。有国外学者对其进行 PE 治疗的研究。Athanasios 等^[13]通过随机、双盲、对照实验方法,通过临床调查表方式评价疗效,结果度洛西汀组效果明显的为 40%,安慰剂组效果明显的仅为 10%。可见度洛西汀亦为 PE 患者不错的选择。

2 其他类抗抑郁药

其他类具有作用于 5-HT 转运体和去甲肾上腺素转运体以抑制 5-HT 与去甲肾上腺素 (NE) 的再摄取作用的药物,同样具有治疗 PE 作用,包括米氮平、曲唑酮、文拉法辛、阿米替林等。其副作用主要有:头痛、头晕、产生幻觉、晕倒,部分患者甚至有自杀倾向等。国内相关文献报道此类药物用于治疗 PE 效果明显,副作用小,但目前国内、国际上用于治疗 PE 的病例数仍较少,少有进行临床 4 期实验报道进一步检验其安全性、及有效性。

2.1 米氮平 是全球第一个对 NE 和 5-HT 具有双重抑制作用的抗抑郁药物,作用于中枢的突触前 α -2 受体拮抗剂,以增强肾上腺素能的神经传导,它通过与中枢的 5-羟色胺受体 (5-HT₂, 5-HT₃) 相互作用起调节 5-HT 的功能,约 2 h 后血浆浓度达到高峰,药物半衰期约为 20 ~ 40 h。李宏军等^[14]用米氮平治疗 106 例 PE 患者,结果总有效率 68.04%,显效率 24.74%,治疗后自我满意度达 75.26%,药物治疗 PE 不良反应少,尤其对于合并睡眠质量差和食欲下降的患者效果更佳。表明米氮平治疗 PE 也是一个不错的选择。

2.2 文拉法辛 是一种全新的抗抑郁药,不良反应少,近来有学者用来治疗 PE,其疗效和不良反应报道结论不一。Kiliç 等^[15]通过安慰剂、单盲实验方法,对 21 例 PE 患者予文拉法辛 75 mg/d,两周后对照组和实验组射精潜伏期从治疗前 (60.1 ± 39.1) s,增至治疗后 (126.9 ± 98.3) s 和 (178.1 ± 122) s,不良反应少。但 Safarinejad^[16]通过双盲、安慰剂对照、定量、随机临床实验对文拉法辛的疗效进行评价,将 222 名患者随机分为实验组和对照组,分别给予 75 mg 文拉法辛和安慰剂,通过每周和实验结束对射精潜伏期的评价,认为文拉法辛的效果仅稍优于安慰剂,且实验组有 32 人出现副作用,而对照组仅有 8 例,作者认为文拉法辛治疗 PE 的效果并不明显优于安慰剂,故文拉法辛治疗 PE 的优越性和安全性还有待于大宗临床病例试验进一步证实。

3 选择性 α -肾上腺素能受体阻断剂

选择性 α -肾上腺素能受体阻断剂治疗早泄的机制是能选择性或非选择性阻断脊髓射精中枢、射精管、输精管、前列腺、精囊、后尿道平滑肌上肾上腺素能 α 1 受体,从而使上述部位平滑肌松弛,蠕动减少,射精潜伏期延长,目前常用的治疗药物有坦索罗辛、特拉唑嗪、多沙唑嗪和阿夫唑嗪、坦洛新等。李文通等^[17]对 III B 型前列腺炎导致的获得性早泄予 α 受体阻滞剂治疗的临床观察,临床疗效满意,治疗后 NIH-CPSP 评分、性生活质量评分以及尿流改善情况等的相关检查均明显改善,但改善效果未与其他药物进行对比。韩起鹏等^[18]予盐酸坦洛新缓释片治疗早泄,患者 IVET 和性生活满意度均明显改善。通常认为单用选择性 α -肾上腺

素能受体阻断剂治疗早泄临床仍欠满意,通常和 SSR Is 联合用药效果更明显。

4 PDE-5 抑制剂

目前关于 PDE-5 抑制剂可有效治疗 PE 的机制推测有很多。目前最主要的理论认为,PDE-5 抑制剂可通过一氧化氮/环磷酸鸟苷途径发挥作用。其次,它可导致输精管、精囊、前列腺以及尿道的平滑肌舒张,并可抑制肾上腺素能信号的传导,或直接导致外周痛觉的缺失。还有一项可能的解释认为 PDE-5 抑制剂可延长勃起持续的时间。有此研究者得出结论,已有证据显示 PDE-5 抑制剂治疗 PE 是有效的,但其作用机制是复杂的,可能包括了中心因素及外周作用^[19]。此类药物包括西地那非、伐地那非、他达拉非等。本类药物不良反应小,对于合并 ED 患者治疗效果更加显著,短期效果显著,容易使部分患者接受。陈洪德等^[20]采用随机方法把 152 例 PE 患者分成 4 组,实验组采用口服小剂量西地那非 25 mg/d,结果实验组能延长阴道内射精潜伏期,改善夫妻性生活满意度,并且安全、方便,副作用小。Mathers 等^[21]给予 72 例 PE 患者使用伐地那非,通过随机、双盲、交叉的研究方法,对伐地那非的安全性和有效性进行研究,结果入选患者 IELT 从原来 (2.7 ± 2.1) min 提高至 (5.01 ± 3.69) min,无明显不良反应及毒副作用。部分 PE 患者通常合并 ED,所以 PDE-5 抑制剂联合 SSRIs 能够改善患者性生活满意度。但 Chen 等^[22]对西地那非治疗 PE 的 5 个研究进行综述,其中一个研究认为单用西地那非能够明显提高患者 IELT,两个研究认为西地那非与帕罗西汀联合用药的效果优于单用帕罗西汀,还有一个研究认为西地那非不能明显延长 IELT,但能提高患者控制射精的能力,最后一个研究结果显示表面麻醉剂的效果优于西地那非。可见西地那非的效果还有待大宗病例进行双盲、随机、安慰剂对照临床实验的验证。故目前多数研究采用 PDE-5 抑制剂与 SSR Is 更能改善 PE 患者性满意度及射精潜伏期。

5 镇静剂

三溴片、鲁米那、安定等能减少大脑皮层的兴奋,延长性交时间,同时可用非那根,提高射精中枢阈值。口服苯丙胺减低交感神经兴奋性,使精液不能泄入后尿道,适用于不要求生育者。目前因本类药物效果不确切,相关文献报道极少。

6 中药

祖国传统中医药博大精深,依据其整体观念及辨证论治的特点治疗早泄有独特的疗效,而且不良反应及毒副作用小,有很大的发展潜力。随着中医药的发展,近几年应用专方治疗 PE 的报道较多,主要有辨证分型治疗和专方验方治疗。目前常与其他药物联合用药治疗早泄。陈洪德等^[23]对癸闭舒结合行为疗法治疗 PE 研究,结果 IELT 及中

国 PE 指数评估表 (CIPE) 评分均较前明显改善, 无不良反应。郝俊杰等^[24]复方玄驹胶囊联合盐酸曲唑酮(美抒玉)片对 86 例 PE 患者进行治疗, 复方玄驹胶囊联合盐酸曲唑酮片对继发性 PE 患者在延长射精潜伏期, 改善夫妻双方性生活满意度方面明显优于原发性 PE 患者, 此应用复方玄驹胶囊联合盐酸曲唑酮片治疗继发性 PE 具有一定的应用前景。总之, 中医药综合治疗 PE 有其特色, 确切疗效还需大宗临床病例及循证医学更进一步支持。

7 局部用药

使用局部麻醉疗法来延迟射精是一种古老的药物疗法。一些实验显示: 局部的麻醉剂可以减少龟头的敏感度从而延长了 IELT, 但是并没有影响射精的快感。本类药物不良反应少, 操作简单, 不需要口服, 患者对药物副反应顾虑少, 依从性高, 越来越受到广大医务人员的重视。朱成彬等^[24]采用复方利多卡因乳膏治疗 80 例 PE 患者, 结果治疗后双方满意者 51 例, 占 63.75%, 基本满意者为 18 例, 占 22.50%; 不满意者 11 例, 占 13.75%, 总满意率为 86.25%, 治疗后射精潜伏期明显延长, CIPE-5 评分明显提高。SS2 膏(SS2cream), SS2 膏是从植物中提取的局部麻醉药, 用法是: 局部涂抹在龟头 1 h, 并在性生活之前立刻洗掉。Choi 等^[25]在一项随机双盲安慰剂对照的实验中显示: 在实验组中, 应用 0.2 g SS2 膏可以改善 IELT 1.37 ~ 10.92 min; 而安慰剂组为 2.45 min。张士更等^[26]淫羊藿苷复合物外涂治疗 PE 的疗效观察, 治疗前射精潜伏期为 (1.4 ± 0.3) min, 治疗后为 (7.2 ± 2.1) min, 显效 24 例, 显效率为 42.9%; 好转 18 例, 好转率为 32.1%; 无效 14 例, 无效率为 25%。PSD502 是一种在利多卡因、丁卡因上发展起来新型治疗早泄的喷雾剂, Carson C, Wyllie M^[27]采用随机、双盲、安慰剂对照, 3 期临床实验对 PSD502 治疗 265 位早泄患者的疗效进行评价。结果显示: 经过 3 个月用药治疗后, 实验组和对照组平均 IELT 分别增加 2.6 min、0.8 min, 可见 PSD502 效果明显, 可用运用于临床。局部用药治疗 PE 效果明显, 副作用小, 亦是用于治疗 PE 不错的选择。

8 其他

随着临床上不断的发展, 新的药物及治疗 PE 的方法不断涌现。Serefoglu 等^[28]认为药物疗法优于行为疗法, A 型肉毒素注射可能可以治疗终身 PE, 但具体剂量及安全性仍缺乏临床验证。

总之, 目前用于治疗 PE 药物的效果不断提高, 药物治疗也不断登上新的台阶, 但随着人类生活质量的提高, 人类对性生活满意度的要求也有进一步提高, 将来用于 PE 的方法及药物不断出现。

参 考 文 献

[1] ISSM. ISSM announces new definition of premature ejaculation [N].

International Society of Sexual Medicine Newsbulletin, 2007; 24 - 26.

- [2] 郭军, 王瑞. 男性性功能障碍的诊断与治疗 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2009; 278-2079.
- [3] Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation [J]. J Urol, 2002, 168(6): 2359 - 2367.
- [4] 黄晓科, 卢一平, 罗顺文, 等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗早泄的有效性和安全性系统评价 [J]. 中华男科学杂志, 2009, 15(3): 248 - 255.
- [5] 孙中义, 李彦锋, 周波, 等. 盐酸氟西汀每日用药与按需给药在早泄治疗中的比较研究 [J]. 中国男科学杂志, 2010, 24(3): 50 - 51, 59.
- [6] Mattos RM, Marmo Lucon A, Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Urol Int, 2008, 80(2): 162 - 165.
- [7] Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. Am J Psychiatry, 1994, 151(9): 1377 - 1379.
- [8] 余祖辉, 孙祥宙, 陈羽, 等. 按需服用帕罗西汀治疗原发性早泄 [J]. 广东医学, 2009, 30(6): 848 - 849.
- [9] 李君鹏. 盐酸舍曲林治疗早泄疗效观察 [J]. 中国生育健康杂志, 2010, 21(2): 89 - 90, 94.
- [10] Dadfar MR, Baghinia MR. Salvage use of citalopram for treatment of fluoxetine-resistant premature ejaculation in recently married men: a prospective clinical trial [J]. Urol J, 2010, 7(1): 40 - 44.
- [11] Owen RT. Dapoxetine: a novel treatment for premature ejaculation [J]. Drugs Today (Barc), 2009, 45(9): 669 - 678.
- [12] McMahon CG. Dapoxetine for premature ejaculation [J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(10): 1741 - 1752.
- [13] Athanasios Z, Polyanthi P, George K. The efficacy of duloxetine in the treatment of premature ejaculation [J]. Int Urol Nephrol, 2007, 39(1): 115 - 118.
- [14] 李宏军, 严肃, 张新宇, 等. 米氮平治疗早泄 106 例临床观察 [J]. 中国男科学杂志, 2009, 29(11): 40 - 42.
- [15] Kiliç S, Ergin H, Baydınç YC, et al. Venlafaxine extended release for the treatment of patients with premature ejaculation: a pilot, single-blind, placebo-controlled, fixed-dose crossover study on short-term administration of an antidepressant drug [J]. Int J Androl, 2005, 28(1): 47 - 52.
- [16] Safarinejad MR. Safety and efficacy of venlafaxine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomised study [J]. Andrologia, 2008, 40(1): 49 - 55.
- [17] 李文通, 吴建军, 虎华静, 等. α 受体阻滞剂治疗 III B 型前列腺炎导致的获得性早泄的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(10): 48 - 50.
- [18] 张思孝. PDE-5 抑制剂在早泄治疗中的作用 [J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(4): 382.
- [19] 陈洪德, 武志刚, 李湘斌, 等. 持续口服小剂量西地那非治疗早泄 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(2): 84 - 86.
- [20] Mathers MJ, Klotz T, Roth S, et al. Safety and efficacy of vardenafil versus sertraline in the treatment of premature ejaculation: a randomised, prospective and crossover study [J]. Andrologia, 2009, 41

(3):169-175.

- [21] Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, et al. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data [J]. Eur Urol, 2007, 52(5):1331-1339.
- [22] 郝俊杰, 徐计秀. 复方玄驹胶囊联合盐酸曲唑酮片治疗早泄的临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2009, 38(5):452-453.
- [23] 朱成彬, 秦兆江, 李归宿, 等. 复方利多卡因乳膏治疗早泄的临床研究 [J]. 中国性科学, 2008, 17(4):12-14.
- [24] Choi HK, Jung GW, Moon KH, et al. Clinical study of SS2 cream in patients with lifelong premature ejaculation [J]. Urology, 2000, 55(2):257-261.

- [25] 张士更, 吕伯东, 黄晓军, 等. 淫羊藿苷复合物外涂治疗早泄的疗效观察 [J]. 中国男科学杂志, 2010, 24(3):58-59.
- [26] Carson C, Wyllie M. Improved ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when PSD502 is applied topically in men with premature ejaculation: results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study [J]. J Sex Med, 2010, 7(9):3179-3189.
- [27] Serefoglu EC, Silay MS. Botulinum toxin-A injection may be beneficial in the treatment of life-long premature ejaculation [J]. Med Hypotheses, 2010, 74(1):83-84.
- [28] 韩起鹏, 姜力, 王德权, 等. 盐酸坦洛新缓释片结合行为疗法治疗早泄 [J]. 临床医药实践, 2010, 19(2):70-104.

(收稿日期:2010-10-15 修回日期:2010-12-27)

B 细胞恶性肿瘤单克隆抗体治疗新进展

刘翠珍(综述) 刘汉锋(审校)

(广西医科大学第一附属医院肿瘤内科, 南宁市 530021)

【关键词】 单克隆抗体; 靶向治疗; 淋巴瘤; 综述

【中图分类号】 R 733.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-7768(2011)01-0052-04

以利妥昔单抗(rituximab)为基础的分子靶向治疗方案的使用明显改善了 B 细胞恶性肿瘤患者的治疗有效率、远期效果以及生活质量。自从人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体 rituximab 获批后, 多项研究表明这个单克隆抗体单独或与化疗联合应用于 B 细胞恶性肿瘤的疗效。Rituximab 与慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 细胞及化疗敏感性恶性 B 淋巴细胞上的 CD20 结合, 诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (ADCC) 和补体介导的细胞毒作用 (CDC) 的细胞凋亡。Rituximab 联合化疗方案, 如环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱和泼尼松 (CHOP) 或氟达拉滨、米托蒽醌和地塞米松, 均能显著增加总体反应率 (ORR) 和完全缓解 (CR) 率, 以及延长疾病进展时间 (TTP)^[1]。Rituximab 治疗的成功表明 CD20 是 CLL 与 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 治疗的靶标, 奠定了单克隆抗体在 B 细胞恶性肿瘤中的地位。目前针对 B 细胞表面的多种抗原具有独特专一性的单克隆抗体正在研究中, 本文将对其最新进展作一综述。

1 抗 CD20 单克隆抗体

1.1 Ofatumumab Ofatumumab (HuMax-CD20) 是一个完全人源化的 IgG 单克隆抗体, 其独特的靶标表位位于接近细胞膜的细胞外较小的一圈 CD20 上。事实上认为, 为了确保补体结合在作用位点上且远离 C1 抑制因子, ofatumumab 与 CD20 的结合几乎是发生在细胞膜上的^[2]。这样一来, ofatumumab 能有效诱导 rituximab 抵抗的细胞和 CD20 低表达的恶性 B 细胞的 CDC^[3]。在 CD20 的饱和度上, 体内 ofatumumab 的浓度为 5~10 μg/ml 时即能发挥持久的生物学活性^[4]。

Ofatumumab 现在被证实可作为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 和巨球蛋白血症单药治疗, 也可与化疗结合治疗 DLBCL 和滤泡性淋巴瘤 (FL)。Hagenbeek 等^[5] 进行的 40 例复发难治性 FL 的 I/II 期临床研究中, 静脉注射 ofatumumab 300~1 000 mg/周, 连用 4 周, ORR 为 63%, 没有发生剂量限制性毒性。美国 Anderson 癌症中心 Kipps 等^[6,7] 进行的一项关于对氟达拉滨和阿伦珠单抗耐药的难治性 CLL 患者 (RFA 组) 和氟达拉滨难治性巨块型患者 (BFR 组) 的国际性 III 期中心试验奠定了 ofatumumab 在 CLL 治疗中的地位。该研究随机入组 138 例患者 (59 例 RFA, 79 例 BFA), 其中 63% 为 III/IV 期 CLL 患者。所有患者接受 8 周期 ofatumumab 诱导治疗, 然后接受 4 个月的维持治疗 (第一周期 300 mg, 2 到 12 周期是 2 000 mg)。ORR 分别为 RFA 组 58%, BFR 组 47% (一例患者获得 CR)。中位生存期为 RFA 组 13.7 个月, BFR 组 15.4 个月, 中位 PFS 为 RFA 组 5.7 个月, BFR 组 5.9 个月。RFA 组和 BFR 组在 B 症状完全消失, 淋巴结以及脾脏缩小的发生上分别为 48% 和 63%, 16% 和 11%, 47% 和 35%。

1.2 Ocrelizumab Ocrelizumab 是一种完全人源化抗 CD20 的单克隆抗体, 与 rituximab 相比, 具有更强的抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用。法国 Morschhauser 等^[8] 学者进行的一项 I/II 期临床研究评估了其在治疗复发难治性 FL 患者时的安全性和有效性。研究中 47 例 rituximab 治疗后复发的 FL 患者接受 ocrelizumab 的治疗, 剂量分别为 200 mg/m² (n=15), 375 mg/m² (n=16), 750 mg/m² (n=16), 每 3 周用药 8 剂。ORR 值为 38%, 中位 PFS 为 11.4 个月。1~2 度的毒性发生率为 74%, 3~4 度的毒性发生率为 9%, 较