

· 论 著 ·

舍尼通[®]和抗生素联合用药治疗慢性非细菌性前列腺炎临床研究

叶章群¹, 蓝儒竹¹, 王少刚¹, 蔡松良², 陈戈明², 李宁忱³, 宋毅³, 那彦群³

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科, 湖北 武汉 430030; 2 浙江大学医学院附属第一医院泌尿外科, 浙江 杭州 310003; 3. 北京大学泌尿外科研究所, 北京 100034)

摘要: 目的: 评价舍尼通[®]与抗生素联合用药治疗慢性非细菌性前列腺炎的有效性及其耐受性。方法: 采用双盲、平行对照、多中心临床试验研究方法, 通过 Stamey 试验、前列腺按摩液 (EPS) 常规及美国国立卫生院慢性前列腺炎症状评分 (NIH-CPSI), 筛选出 160 例慢性非细菌性前列腺炎患者, 随机分为试验组 (80 例, 脱落 1 例) 和对照组 (80 例)。试验组前 4 周合用舍尼通[®]和左氧氟沙星, 后 4 周单用舍尼通[®], 服用剂量为舍尼通 2 次/d, 1 片/次, 左氧氟沙星 2 次/d, 0.1 g/次; 对照组方法同上, 仅将舍尼通[®]换为安慰剂。所有患者均行入组前、治疗第 4 周和第 8 周随访并行 NIH-CPSI 评分、EPS 等检查及药物不良反应的评估。结果: 治疗后 4 周和 8 周, 试验组疼痛评分降低分别为 3.34 ± 2.45, 4.33 ± 3.13, 排尿评分降低分别为 2.22 ± 1.79, 2.77 ± 2.04; 对照组疼痛评分降低分别为 2.28 ± 2.42, 3.30 ± 3.29, 排尿评分降低分别为 1.24 ± 1.67, 1.83 ± 2.25。两组治疗前后的自身对比均差异有显著性 ($P < 0.01$), 生活质量影响评分差异也有显著性 ($P < 0.05$)。组间比较, 试验组较对照组第 4 周和第 8 周疼痛和排尿评分差异均有显著性 ($P < 0.00$ 或 $P < 0.05$)。两组治疗前后白细胞、卵磷脂小体差异无显著性 ($P > 0.05$), 对药物的耐受性差异无显著性 ($P > 0.05$), 无严重不良反应事件发生。结论: 舍尼通[®]与抗生素联合用药方案能更有效地缓解慢性非细菌性前列腺炎患者的疼痛不适症状和排尿症状, 耐受性好, 值得在临床上推广应用。

关键词: 慢性前列腺炎; 临床试验; 舍尼通

中图分类号: R697+.33 文献标识码: A 文章编号: 1009-3591 (2006) 09-0807-04

A Clinical Study of Prostat Combined with an Antibiotic for Chronic Nonbacterial Prostatitis

YE Zhang-qun¹, LAN Ru-zhu¹, WANG Shao-gang¹, CAI Song-liang²,
CHEN Ge-ming², LIN ing-chen³, SONG Yi³, NA Yan-qun³

1. Department of Urology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 210003, China; 3. Institute of Urology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Correspondence to: YE Zhang-qun

Abstract: Objective: To evaluate the efficacy and safety of Prostat in combination with an antibiotic for the treatment of chronic non-bacterial prostatitis. Methods: A double-blind, parallel contrasted, multi-central method was applied in the study. After the Stamey

收稿日期: 2006-04-05; 修回日期: 2006-06-10

作者简介: 叶章群 (1954-), 男, 湖北武汉市人, 教授, 主任医师, 从事泌尿外科专业。

通讯作者: 叶章群



test and expressed prostate secretion (EPS) examination, 160 patients with prostatitis were recruited and randomized into a trial group (80 cases with 1 case missing) and a control group (80 cases). In the trial group, the patients used the levofloxacin and Prostat during the first 4 weeks and Prostat only during the following 4 weeks. In the control group, the patients used the levofloxacin and placebo during the first 4 weeks, and placebo only during the following 4 weeks. Before and 4 and 8 weeks after the treatment, the patients were visited and evaluated by the national institute health-chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI), EPS, and asked about the side effects. Results: After 4-week and 8-week treatment, the pain index dropped by 3.34 ± 2.45 and 4.06 ± 3.03 in the trial group, and 2.28 ± 2.42 and 3.30 ± 3.29 in the control; the voiding index dropped by 2.22 ± 1.79 and 2.77 ± 2.04 in the trial group, and 1.24 ± 1.67 and 1.83 ± 2.25 in the control respectively. There was significant difference between pre-treatment and post-treatment in both the two groups ($P < 0.01$), while the difference was not significant between 4-week and 8-week post-treatment ($P > 0.05$). And there was significant difference between the two groups in the pain index and voiding index ($P < 0.01$), but not in the white blood cell count and lipid in the EPS ($P > 0.05$). No serious side effects were recorded, and the tolerance to Prostat and placebo showed no significant difference. Conclusion: Prostat in combination with an antibiotic can effectively relieve the pain and voiding symptoms and improve the life quality of the patients with nonbacterial prostatitis and well deserves to be recommended in clinical practice. Natl J Androl, 2006, 12 (9): 807-810

Key words: chronic prostatitis; clinical trial; Prostat

舍尼通[®] (Prostat) 是一种花粉提取物,已在国内外广泛用于慢性非细菌性前列腺炎的治疗,并取得了一定疗效^[1,2],舍尼通[®]与抗生素联合用药是否能更有助于慢性非细菌性前列腺炎临床症状的缓解,尚缺乏多中心、双盲、随机、安慰剂对照的研究报告。为评估这种联合用药方案的临床实用价值,2005年9月~2006年3月在武汉、北京、杭州等地3家医院对舍尼通[®]与抗生素联合用药方案进行了双盲、平行对照、多中心的临床试验研究。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 试验设计

1.1.1 试验方法 采用多中心、平行对照、双盲的临床研究。

1.1.2 试验程序 根据治疗前检查筛选合格病例,慢性非细菌性前列腺炎初诊患者或经7d洗脱期后的复诊患者(最近服药者)方能开始服药,4周后及8周试验结束时复查,评价药物的有效性及安全性。

1.1.3 给药方案 试验组前4周合用舍尼通[®]和左氧氟沙星,后4周单用舍尼通[®],服用剂量为舍尼通[®]2次/d,1片/次,左氧氟沙星2次/d,1片/次;对照组方法同上,仅将舍尼通[®]换为安慰剂。采用的舍尼通[®]片剂,0.375g/片(含70mg水溶性提取物P5及4mg脂溶性提取物EA10),由南京美瑞制药有限公司提供,批号:20050304,有效期2年。喹诺酮类抗生素采用东莞万城制药有限公司生产的左氧氟沙星胶囊,0.1g/片,批号:20050402。安慰剂外形、包装及口味与舍尼通[®]无显著差别,由南京美瑞制药有限公司提供。均符合临床研究用质量标准。

1.2 病例选择

1.2.1 病例选择标准

1.2.1.1 纳入标准 美国国立卫生研究院慢性前列腺炎症状评分(NIH-CPSI)达10分以上者;或6分以上,同时并有前列腺按摩液(EPS)中白细胞计数(WBC) > 10/HP;且症状持续至少6周;年龄18~50岁;受试者在观察前2周末用抗生素、受体阻滞类药物及其它植物制剂;或虽然用过,但同意进行1周洗脱。

1.2.1.2 拒纳标准 已经采用前列腺穿刺给药或尿道、输精管穿刺给药者;伴有中度以上的良性前列腺增生者;伴有尿道、膀胱炎、肾盂肾炎或泌尿系结石者;伴有神经源性膀胱等器质性排尿功能障碍者;疑有前列腺结核、肿瘤或嗜酸性肉芽肿者;精神病或肿瘤患者;伴有其他系统的慢性或严重疾病者;不能坚持治疗或拒绝复查者;研究者认为不适宜参加临床试验者。

1.2.2 病例剔除、脱落及终止试验标准

1.2.2.1 剔除 误纳、误诊,全未用药或全无检测记录者。

1.2.2.2 脱落 用药不足3d,无法评价疗效者;因严重不良反应停药者,不计入疗效分析,归入不良反应统计;患者自行退出、医师责令退出(依从性差、病情严重需合并应用或改用其它药物者)。

1.3 观察指标与评价 疗效观察指标:症状评分:NIH-CPSI,包括疼痛评分、排尿评分、生活质量影响评分、症状严重程度评分。实验室检查指标:前列腺液WBC计数及卵磷脂小体(LPS)计数。分别于治疗前、治疗后4周和8周评价各项指标并进行比较,分析其变化及统计学意义。

观察服药后的任何不良事件,按与药物有关、很可能有关、可能有关、可能无关及无关 5 级进行评价,前 3 类计为药物不良反应,统计药物不良反应发生率。

观察药物的耐受性按患者的反应作评价:很好、好、一般和差。

1.4 统计学分析 采用 t 检验对身高、体重、年龄、病程及治疗前后的症状评分进行组间或组内比较,采用 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH-²)检验对给药前后前列腺液中 WBC 和 LPS 的变化进行比较。所有统计检验均采用双侧检验, P 值 0.05 被认为差异有统计学意义。

2 结果

入选病例总数 160 例。随机分配后最终揭盲的情况是:试验组 79 例,脱落 1 例,对照组 80 例。试验组平均年龄 (31.23 ± 8.03) 岁,平均病程 $(2.55 \pm$

$1.92)$ 年;对照组平均年龄 (31.84 ± 6.39) 岁,平均病程 (2.18 ± 1.96) 年。两组在年龄、身高、体重、病程、入选时症状评分、EPS 常规方面差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

试验组和对照组治疗后各种症状评分均有显著降低。组内比较(自身治疗前后比较)治疗前、治疗 4 周及 8 周之间各种症状评分差异有显著性 ($P < 0.01$) (见表 1)。组间比较,治疗后 4 周和 8 周,疼痛评分、排尿评分、症状严重程度评分及治疗前后下降值之间差异均有显著性 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$) (见表 2)。两组治疗前后生活质量影响评分虽有差异,但其下降值两组间差异却无显著性 ($P > 0.05$)。第 8 周较 4 周上述症状评分的下降值差异均无显著性 ($P > 0.05$)。EPS 常规中 WBC 和 LPS 治疗前后差异均无显著性 ($P > 0.05$)。两组耐受性方面比较,行双向无序 CMH-² 检验。试验组与对照组差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1 试验组和对照组治疗前后各种评分值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of NIH-CPSI index between pre- and post-treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	w0		w4		w8	
	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2
Pain	8.39 \pm 3.82	8.46 \pm 2.94	5.05 \pm 3.16* ^x	6.19 \pm 3.12*	4.06 \pm 3.03* ^x	5.16 \pm 3.24*
Urination	4.35 \pm 2.45	4.24 \pm 2.26	2.14 \pm 1.78*	3.00 \pm 2.13*	1.58 \pm 1.51*	2.41 \pm 1.96*
Life quality	8.56 \pm 2.41	9.71 \pm 8.31	5.77 \pm 2.58*	7.35 \pm 2.28*	4.75 \pm 2.84*	6.13 \pm 2.92*
Severity	12.71 \pm 4.30	12.70 \pm 4.21	7.19 \pm 3.81*	9.19 \pm 4.12*	5.67 \pm 3.68*	7.58 \pm 4.24*

Group 1: 试验组; Group 2: 对照组; w0: 治疗前; w4: 治疗后第 4 周; w8: 治疗后第 8 周; 与对照组比, ^x: $P < 0.05$, *: $P < 0.01$; 与治疗前比较, *: $P < 0.01$

Group 1: Trial; Group 2: control; w0: before treatment; w4: 4-week after treatment; w8: 8-week after treatment; compared with the control group, ^x: $P < 0.05$, *: $P < 0.01$; compared with pre-treatment, *: $P < 0.01$

表 2 试验组和对照组治疗后各种评分差值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of the changes of NIH-CPSI index after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	w0-4		w0-8		w4-8	
	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2
Pain	3.34 \pm 2.45	2.28 \pm 2.42	4.33 \pm 3.13*	3.30 \pm 3.2	0.99 \pm 1.67	1.03 \pm 2.35
Urination	2.22 \pm 1.79	1.24 \pm 1.67	2.77 \pm 2.04	1.83 \pm 2.25	0.56 \pm 1.03	0.59 \pm 1.46
Life quality	2.79 \pm 2.19	2.36 \pm 8.46	3.81 \pm 2.71	3.59 \pm 8.61	1.03 \pm 1.83	1.23 \pm 2.06
Severity	5.52 \pm 3.25	3.51 \pm 3.31	7.04 \pm 3.99	5.13 \pm 4.49	1.52 \pm 2.35	1.61 \pm 3.14

Group 1: 试验组; Group 2: 对照组; w0-4: 第 4 周比治疗前评分的下降值; w0-8: 第 8 周比治疗前评分的下降值; w4-8: 治疗第 8 周比第 4 周评分的下降值。

与对照组比较, *: $P < 0.05$, : $P < 0.01$

Group 1: Trial; Group 2: control; w0-4: changes after 4-week treatment; w0-8: changes after 8-week treatment; w4-8: changes from 4-week to 8-week treatment; compared with the control group, *: $P < 0.05$, : $P < 0.01$

3 讨论

慢性前列腺炎是临床上的一种常见病,在美国,每年约有 200万人因前列腺炎而就诊,其中慢性前列腺炎占 90%以上^[3]。国际上已经将慢性前列腺炎分为 5类: I型为急性细菌性前列腺炎, II型为慢性细菌性前列腺炎, III型为慢性非细菌性前列腺炎, 又称慢性盆腔痛综合征 (CPPS), 此型又分为炎症性或非炎症性, IV型为无症状性前列腺炎^[4]。

我们引入了 NIH-CPSI慢性前列腺炎症状评分系统,评价患者症状严重程度、生活质量影响等指标,将患者的主观症状较细致地量化,进行治疗前后及分组比较,从而评价联合治疗的疗效。结果显示,治疗 4、8周后 NIH-CPSI的疼痛及排尿评分、症状严重程度、生活质量影响评分等指标均较治疗前明显降低,统计学检验差异均有显著性意义,说明抗生素单用及抗生素与舍尼通合用均能明显改善慢性非细菌性前列腺炎的症状。

试验组与安慰剂对照组比较,症状评分(包括疼痛、排尿、症状严重程度)治疗前无显著差异,治疗后 4周和 8周均有显著性差异。合用组较单用组对疼痛、排尿症状评分的下降作用更为明显,表明抗生素与舍尼通[®]合用较单用抗生素疗效优越。治疗 8周与 4周比较,症状评分各指标无显著差异,这一方面说明舍尼通[®]疗效稳定,长期应用无减效或失效,另一方面也说明 1个月后停用抗生素治疗而单用舍尼通[®]是可行的。两组在 EPS常规 WBC及 LPS方面无显著差别,这提示舍尼通[®]对降低 WBC及提升 LPS方面可能没有作用。而近来研究表明, EPS中的 WBC及 LPS可能与前列腺炎症状和体征无显著相关性^[5],这与本研究结果是相符的。

整个观察中仅见 2例发生与药物相关的不良反应,表现为轻度恶心、呕吐等不适感,未停药自行缓解。2例均为联合用药组病例。与对照组比较,合用舍尼通[®]组耐受性无显著差异,显示患者联合服用舍尼通[®]与抗生素具有良好的耐受性。

舍尼通[®]是由纯种裸麦花粉经 100%破壳后提取纯化而成,有效成分为水溶性物质 P5和脂溶性物质 EA10。研究表明, P5与 EA10能抑制环氧合酶、

脂氧合酶,减少花生四烯酸转化成前列腺素和白三烯这两种致炎物质,从根本上缓解因炎症物质增多所导致的一系列前列腺炎的临床症状;收缩膀胱逼尿肌、舒张尿道平滑肌,直接改善前列腺炎所导致的下尿路症状,如尿频、尿急等^[6]。国内外临床研究均显示,舍尼通[®]对慢性非细菌性前列腺炎有明显疗效^[1,2]。但由于慢性非细菌性前列腺炎是一种多因素所致的疾病,治疗方法迥异,疗效报道结果不一。因此寻找理想的治疗方法至关重要。为观察喹诺酮类抗生素与舍尼通[®]联合应用治疗慢性非细菌性前列腺炎的疗效,我们采用双盲、平行对照及多中心研究,结果显示:舍尼通[®]与抗生素联合用药方案能更有效地缓解慢性非细菌性前列腺炎患者的疼痛不适症状和排尿症状,耐受性好,值得在临床上推广应用。

综合治疗是慢性非细菌性前列腺炎的治疗原则,由于本研究的病例总数尚少及观察时间不够长,因此舍尼通[®]与抗生素联合治疗及单独舍尼通[®]治疗的长期疗效及耐受性尚待进一步的临床研究。

(致谢:本研究在武汉、北京、杭州 3个中心完成,作者只列出各中心负责人,在此谨向此项研究的所有参加者表示衷心感谢!)

参考文献

- [1] Elist J. Effects of pollen extract preparation Prostat/Polit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Urology*, 2006, 67(1): 60-63.
- [2] 李宁忱,那彦群,郭宏寿,等. 舍尼通治疗慢性非细菌性前列腺炎的临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2003, 24(9): 635-637.
- [3] Collins MM, Stafford RS, O Leary MP, et al. How common is prostatitis? A national survey of physician visits[J]. *J Urol*, 1998, 159(4): 1224-1228.
- [4] Litwin MS, McNaughton-Collins M, Flower FJ Jr, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network[J]. *J Urol*, 1999, 162: 369-375.
- [5] Nichel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, et al. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls[J]. *J Urol*, 2003, 170(3): 818-822.
- [6] Loschen G, Ebeling L. Inhibition of the arachidonate metabolism by an extract from rye pollen[J]. *Arzneimittelforschung*, 1991, 41(2): 162-167.

(商学军 编发)