

消癃通闭胶囊治疗良性前列腺增生症的 疗效观察及机理研究

贾金铭¹ 李寅增² 孙利民¹ 张桂元³ 王勒渝¹ 李 理¹ 张亚强¹ 刘英山¹ 郭 军¹ 李玉梅⁴

摘要 为进一步探索中药消癃通闭胶囊治疗良性前列腺增生症(BPH)的疗效和机理,本次临床研究观察了120例病人。结果显示:该药疗效确实,无毒副作用,总有效率达80%,综合疗效明显优于对照药舍尼通及保列治。动物实验结果显示,消癃通闭胶囊对自发前列腺增生的老龄犬前列腺组织中的5 α -还原酶活性具有抑制作用;可明显延长大鼠前列腺细胞分裂的G2+M期,对大鼠前列腺组织中的碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达有明显抑制作用。

主题词 前列腺肥大/中医药疗法 @ 消癃通闭胶囊

中药消癃通闭胶囊由中国中医研究院贾金铭研究员、刘猷枋研究员经多年临床实践及药理实验研究而成,临床应用取得了较好疗效,本次研究对其临床疗效及机理进行了进一步探讨,现将结果报告如下。

1 临床疗效观察

1.1 临床资料:所收集病例均来自本院泌尿科门诊,年龄50~80岁,病程3个月~20年,病例纳入标准依照1993年国家卫生部发布的《中药新药临床指导原则》制定的中药辨证标准和1993年国际前列腺咨询委员会制定的标准^[1]。

1.2 治疗方法:共收集120例,随机分为3组,其中治疗组60例,每天口服消癃通闭胶囊3次,每次4粒(每粒含消癃通闭药粉0.5g,每粒胶囊药粉相当于生药4.8g);对照组为西药舍尼通组和保列治组,每组各30例,其中舍尼通组患者每天口服舍尼通片(Cerniton,瑞典PHARMACI AALLERGON AB制药公司生产)2次,每次1片;保列治组每天口服保列治

片(Finasteride,美国默沙东制药公司生产)1次,每次1片。均1个月为1疗程,共3个疗程。

治疗2周内,各组禁止使用其他治疗BPH的药物及影响排尿的药物。分别于治疗前及1个和3个疗程时记录相关指标(IPSS评分、生活质量评估、腹部B超、最大尿流率、残余尿量)及肝肾功能和前列腺特异抗原(PSA)的变化,同时进行疗效评定。统计学方法采用t检验、配对秩和检验、Ridit分析。

1.3 结果:

1.3.1 国际前列腺症状评分(I-PSS)及生活质量评估(L)^[1]:从表1可以看出,各组在治疗1个疗程和3个疗程时I-PSS和L均有明显改善,治疗3个疗程较治疗1个疗程时又有明显改善。

表1 治疗前后I-PSS及L比较($\bar{X} \pm S$)

组别	疗前	1个疗程	3个疗程
I-PSS评分			
治疗组	27.68 $\pm$ 6.24	19.57 $\pm$ 8.92**	15.17 $\pm$ 9.08**
舍尼通组	24.63 $\pm$ 5.35	20.74 $\pm$ 7.13*	15.73 $\pm$ 7.41**
保列治组	28.80 $\pm$ 3.51	24.64 $\pm$ 6.51*	19.90 $\pm$ 7.95** Δ
生活质量评分			
治疗组	4.68 $\pm$ 1.10	3.43 $\pm$ 1.25**	2.88 $\pm$ 1.51** Δ
舍尼通组	4.67 $\pm$ 0.84	3.98 $\pm$ 1.13*	3.20 $\pm$ 1.35** Δ
保列治组	4.90 $\pm$ 0.76	4.21 $\pm$ 1.17*	3.40 $\pm$ 1.43** Δ

与治疗前相比,* $P < 0.005$,** $P < 0.001$;与1个疗程时相比, $\Delta P < 0.05$

1.3.2 3组最大尿流率(Qmax,ml/s)、残余尿量(R,ml)及前列腺体积(V,ml)比较:由表2可以看出,治疗1个疗程时,治疗组的最大尿流率已有明显改善,残余尿量明显减少(P 均 < 0.05),但前列腺体积缩小不明显,两对照组3项变化均不显著;治疗3个疗程时,3组的前列腺体积均明显缩小($P < 0.01$)。治疗3个疗程

1 中国中医研究院广安门医院,北京宣武区北线阁(100053)

2 北京医科大学药学院

3 北京市计划生育委员会

4 中国中医研究院基础理论研究所

收稿日期:1998-02-10;修回日期:1998-06-20

与 1 个疗程时比较,差异不显著($P>0.05$)。

表 2 各组治疗前后 $Q_{\max}$ 、R 及 V 比较($\bar{X}\pm S$)

组 别	疗前	1 个疗程	3 个疗程
$Q_{\max}(\text{ml/s})$			
治疗组	11.05±4.95	12.85±4.72*	13.83±4.63**
舍尼通组	11.88±6.93	12.97±6.41	14.04±5.97**
保列治组	10.35±2.84	11.14±2.79	11.96±2.93**
R(ml)			
治疗组	46.18±43.03	35.22±40.52*	28.33±36.10**
舍尼通组	39.30±31.15	32.45±31.27	26.83±31.41*
保列治组	46.53±38.06	39.64±34.58	33.97±30.21*
V(ml)			
治疗组	42.90±19.18	41.97±18.84	41.00±18.03**
舍尼通组	36.73±13.23	36.35±13.17	35.57±13.05*
保列治组	45.24±15.96	44.86±16.19	44.10±16.43*

注:前列腺体积 V 经腹部 B 超测定,与治疗前相比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$

1.3.3 综合疗效评定:治疗 1 个疗程时,治疗组、舍尼通组、保列治组总有效率分别为 70.0%、53.3%、50.0%,治疗组疗效明显优于两对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗 3 疗程时分别为 80.0%、70.0%、66.7%,治疗组疗效明显优于两对照组($P<0.05$)。

1.3.4 不良反应:治疗组有 1 例在服药 2 个月时感腰部发热,停药后消失,未见其他不良反应,治疗过程中肝肾功能及血压均未见异常,前列腺特异抗原 PSA 未见明显下降。

2 机理研究

2.1 对犬前列腺增生组织中 5α -还原酶活性的影响:

2.1.1 材料:动物模型用犬龄在 5 年以上老龄

犬,经手术切开确定前列腺增生体积范围在 18~45.12cm³ 者。

2.1.2 方法及检验指标:按实验要求将前列腺增生犬 20 只分为 4 组,消癭通闭胶囊高剂量组每日 2g/kg(相当于临床服药量 20 倍),低剂量组每日 1g/kg(相当临床药量 10 倍)。前列康组和空白对照组,每组 5 只。另设年龄 2~3 年的无前列腺增生犬 5 只为正常对照组。给药组将药粉分上、下午 2 次定时拌入饲料中喂,服药后再添加饲料,以保证药物全部服入。记录进食及大便情况,连续给药 32 天,每周称体重 1 次,以调节给药剂量。试验结束后开腹摘取前列腺,测其大小重量后,即刻液氮中冻存(-70℃),测定皮质中 5α -还原酶。测定方法参照 Harris G、Mocre RJ 等人的方法设计。

2.1.3 结果:如表 3 所示,粗制微粒液体中 II 型酶正常组和前列腺增生空白对照组之间有统计学差异($P<0.05$);消癭通闭小剂量组、消癭通闭大剂量组与前列腺空白对照组之间也有显著差异($P<0.01$)。

2.2 消癭通闭胶囊对大鼠前列腺上皮细胞增殖期的影响:

2.2.1 材料:雄性 Wistar 大鼠 32 只,体重 300~350g。消癭通闭胶囊药粉、通尿灵(Tadenan,为法国利博福尼公司生产)片、丙酸睾酮注射液 25mg/ml。仪器:FACS-420 型流式细胞仪。试剂:碘化丙啶(PI)及 RNA 酶。

2.2.2 方法:大鼠经麻醉后,无菌手术摘除双侧睾丸,经恢复后,32 只大鼠按体重随机分为 4 组,皮下注射丙酸睾酮 5mg/kg,每天 1 次。其中丙酸睾酮+消癭通闭高剂量组,经口服给予

表 3 各组前列腺组织中 5α -还原酶含量比较($\bar{X}\pm S$, DHTPmol/mg Protein/30min)

分 组	例数	粗制微粒体		核悬浮液	
		I 型酶	II 型酶	I 型酶	II 型酶
正常组	4	97.15±45.73	15.75±13.09*	16.94±13.90	5.94±2.37
空白对照组	4	183.15±110.12	69.10±37.39	12.52±3.22	13.09±19.10
消癭通闭小剂量组	5	92.45±47.70	11.33±10.06**	5.91±7.63	2.40±2.06
消癭通闭大剂量组	4	42.84±31.91	9.29±11.21**	12.53±6.51	3.75±4.75
前列康组	3	46.45±25.02	4.83±2.37	16.00±2.09	31.55±23.17

与空白对照组比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

消癥通闭药粉 2g/kg (相当于临床用药量的 20 倍), 每天 1 次。丙酸睾酮+低剂量组, 经口服给予消癥通闭药粉 1g/kg (相当于临床用药量的 10 倍), 每天 1 次。丙酸睾酮+通尿灵组, 经口服给予通尿灵 33.3mg/kg (相当于临床用药量的 20 倍), 每天 1 次。以上 3 组给药均用蒸馏水稀释成混悬液, 按 10ml/kg 给药。睾酮组仅皮下注射 5mg/kg 睾酮, 每组 8 只, 连续给药 20 天时, 断头处死。

取相同部位腹叶, 剪碎后在生理盐水环境下匀浆, 用 200 目尼龙网过滤后, 离心, 弃上清液后, 以 75% 乙醇固定、摇匀。然后再离心, 弃上清液后加入 PBS 液洗两次, 再弃上清液, 加 RNA 酶 10 μ l, 摇匀, 37℃ 温度保持 45 分钟; 加入 PI50 μ l, 加 PBS 液至 0.5ml, 摇匀, 4℃ 温度避光保存 1 小时后以流式细胞仪进行测试。

2.2.3 结果: 由表 4 可以看出, 和睾酮组比较, 消癥通闭高剂量组和通尿灵组给药 20 天时均使前列腺上皮细胞增殖期 G2+M 期延长 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.005$), 即两者均在 G2+M 期抑制了细胞的有丝分裂; 而消癥通闭小剂量组与睾酮组经统计学处理无显著性差异。

表 4 各组对睾酮诱导大鼠前列腺上皮细胞分裂周期的影响 ($\bar{X} \pm S$)

组别	鼠数	G1 期 (%)	S 期 (%)	G2+M 期 (%)
高剂量组	8	55.13 $\pm$ 4.88	33.25 $\pm$ 5.60	11.50 $\pm$ 4.07**
低剂量组	8	52.38 $\pm$ 15.40	40.25 $\pm$ 13.86	7.25 $\pm$ 4.65
通尿灵组	8	49.38 $\pm$ 8.60	42.05 $\pm$ 6.90	8.70 $\pm$ 3.16*
睾酮组	8	52.88 $\pm$ 16.26	41.00 $\pm$ 15.04	5.75 $\pm$ 2.61

与睾酮组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$

2.3 消癥通闭胶囊对大鼠前列腺组织碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的影响:

2.3.1 材料: MPIAS-500 型多媒体彩色病理图文分析系统, 试剂: bFGF 抗体。

2.3.2 方法: 造模、喂药及取标本方法同流式测试方法测定。取相同部位前列腺组织以 10% 福尔马林浸泡固定。常规石蜡包埋, 连续切片。免疫组化法染色: 切片常规脱蜡, ABC 法染色, 一抗 bFGF 抗体, 一抗体滴度为 1:100; 二抗体滴度为 1:200; 三抗体滴度 1:200; DAB 显色,

苏木素染色, 0.5% 氨水返蓝, 酒精脱水后, 以二甲苯透明, 最后以光学树脂胶封固, 备检测用。采用 MPIAS-500 型多媒体彩色病理图文分析系统, 对每张免疫组化切片进行 bFGF 显微图像定量分析。

2.3.3 结果: 从表 5 可以看出, 平均等效直径及平均阳性单位各组无显著性差异, 提示阳性颗粒总数的比较有可比性。消癥通闭高剂量组及通尿灵组 bFGF 表达明显少于睾酮组, 统计学处理差异有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而消癥通闭小剂量组与睾酮组差异不显著。说明高剂量消癥通闭及通尿灵均明显抑制了 bFGF 的表达。

表 5 消癥通闭对大鼠前列腺组织 bFGF 的影响 ($\bar{X} \pm S$)

组别	鼠数	平均等效直径 (μ m)	平均阳性单位 (IU)	阳性颗粒总数 (个)
高剂量组	8	0.78 $\pm$ 0.10	39.06 $\pm$ 6.89	11116 $\pm$ 3636**
低剂量组	8	0.81 $\pm$ 0.06	43.72 $\pm$ 2.32	18678 $\pm$ 7299
通尿灵组	8	0.86 $\pm$ 0.07	43.35 $\pm$ 5.03	13929 $\pm$ 4409*
睾酮组	8	0.87 $\pm$ 0.18	44.37 $\pm$ 3.63	20615 $\pm$ 5776

注: 阳性单位表示阳性着色的深浅, 与睾酮组相比, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

3 讨论

自 1980~1983 年由 Wilson、Geller、Walsh 等人提出前列腺增生发病的“双氢睾酮 (DHT)”学说 (BPH 的发生与双氢睾酮在前列腺腺体内的积聚有关), 至今已有多个实验证实了这一观点^[2~5]。

上皮-间质相互作用要通过多肽类生长因子的自分泌及旁分泌作用来实现, 其中碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 是前列腺组织中发现的主要生长因子, 具有促人类前列腺匀浆中几乎所有细胞的有丝分裂作用。Lawson 认为, 排尿、射精或感染导致尿道周围组织长期慢性微损伤, 使尿道周围导管上皮细胞、基底细胞或基底膜释放 bFGF, 增多的 bFGF 可通过自分泌作用使间质中的成纤维细胞增殖, 或通过旁分泌作用使腺上皮细胞增生。许多研究证实, bFGF 及其 mRNA 在 BPH 组织中明显高于正

常前列腺组织^[6-8]。有研究证实,非洲臀果木提取物通尿灵可抑制由 bFGF 诱导的 3T3 成纤维细胞的增殖活动^[9]。

消癭通闭胶囊由莪术、山豆根、桔梗、土茯苓、牛膝、益母草、肉桂、夏枯草、大黄、黄芪等十几味中药组成,主要作用为益气活血,清热利湿,既结合老年人特点,又标本兼顾,经初步临床应用,已取得较好疗效,动物实验亦显示该药对犬 $\alpha 1$ 受体有抑制作用^[10],可抑制小鼠前列腺上皮细胞的 DNA 合成^[11]。

本次临床研究显示了消癭通闭胶囊可明显降低 I-PSS 评分及生活质量评分,提高最大尿流率,减少残余尿量,使部分患者的前列腺体积明显缩小,未见明显毒副作用,对 PSA 的影响亦不明显,综合疗效明显优于对照药舍尼通和保列治。特别是在用药 1 个月时,其总有效率已达 70.0%,而此时舍尼通和保列治的总有效率仅为 53.3% 和 50.0%,与安慰剂的疗效相近^[12]。动物实验结果显示,用消癭通闭胶囊后,老龄犬前列腺组织中 5α -还原酶活性降低,初步揭示了消癭通闭胶囊使前列腺增生组织缩小的机理之一是抑制了 5α -还原酶活性。以流式细胞技术进行测试的结果显示了该药可明显延长大鼠前列腺上皮细胞分裂的 G2+M 期,提示该药可抑制前列腺上皮细胞的有丝分裂。以免组化技术经计算机进行定量分析的结果显示,该药可明显抑制前列腺组织中 bFGF 的表达,进而抑制了前列腺上皮细胞的生长,对通尿灵的研究结果亦与以往相一致。

4 参考文献

- 顾方六. 国际协调委员会有关前列腺疾病患者诊断和治疗方法的推荐意见, 中华泌尿外科杂志, 1994, 15(3): 230.
- Jean MD, Wilson MD. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Am J med, 1980, 68: 745.
- Krieg M, Klotz G, Kaufmann J, et al. Stroma of human BPH: preferential tissue for androgen metabolites and oestrogen binding. Acta Endocrinol, 1981; 96(3): 422.
- Bruchovsky N, Rennie PS, Batzold FH, et al. Kinetic parameters of 5α -reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic and carcinomatous human prostates. J Clin Endocrinol Metab 1988, 67: 806.
- Blohm TR, Laughlin ME, Benson HD, et al. Pharmacological induction of 5α -reductase deficiency in the rat: separation of testosterone-mediated and 5-dehydrotestosterone-mediated effects. Endocrinology, 1986, 119: 959.
- Mori H, Maki M, Oishi K, Oishi K, et al. Increased expression of genes for basic fibroblast growth factor and transforming growth factor type beta 2 in human prostatic hyperplasia. Prostate, 1990, 16: 71.
- 解华, 熊旭林, 鲁功成. BPH 组织中 bFGF、bFGDF-R 表达及其对前列腺组成的影响. 中华泌尿外科杂志, 1996, 17(4): 238.
- 邓方明, 孔祥田, 夏同礼, 等. 碱性成纤维细胞生长因子和成纤维细胞生长因子受体在前列腺增生中的表达. 中华病理学杂志, 1997, 26(2): 111.
- Paubert-Brauet M, Monboisse JC, Servent-Saez N, et al. Inhibition of bFGF and EGF-induced proliferation of 3T3 fibroblasts by extract of *Pygeum africanum* (Tadenan). Biomed & Pharmacother, 1994, 48(supl 1): 43.
- 贾金铭, 禹更生, 韩启德, 等. 消癭通闭对犬大脑皮层 1 受体的结合作用. 中华泌尿外科杂志, 1996, 1: 3.
- 贾金铭, 刘鼎新, 李寅增, 等. 消癭通闭对小鼠前列腺上皮细胞 DBA 合成的影响. 中华泌尿外科杂志, 1997, 1: 18.
- Andersen JT, Ekman P, Wold, et al. Can Finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. Urology, 1995, 46(5): 631.

注: 本课题由国家自然科学基金资助(39270856)并获 1997 年国家中医药管理局科技进步二等奖(K97 2 2)

讣告

著名针灸专家、原中国针灸学会荣誉理事、中国中医研究院专家咨询委员会委员、中医杂志社编审赵尔康同志, 因病于 1998 年 10 月 11 日 5 时 40 分在江苏省无锡市逝世, 享年 86 岁。赵尔康同志的一生, 是为振兴、发展中医药事业辛勤耕耘的一生, 他的逝世使我们失去一位老专家、老编辑, 他的优秀品质将永远铭记在我们心中。