

不同剂量癃闭欣通颗粒治疗慢性前列腺炎疗效观察

高 瞻^{1*} 邵魁卿¹ 沈建武¹ 李 奇¹ 李 丁¹ 金宝亮¹ 贺菊乔² 安立文³ 苏 迪⁴ 张军跃⁵

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091 2. 湖南中医药大学第一附属医院;

3. 辽宁中医药大学附属医院; 4. 黑龙江中医药大学附属第一医院; 5. 北京中医药大学)

* 通讯作者: gaozhan0000@sina.com, (010)62835256

[摘要] 目的 评价癃闭欣通颗粒治疗慢性前列腺炎(湿热瘀滞证)的有效性和安全性。方法 将 240 例患者随机分为低剂量组、高剂量组和安慰剂组, 每组各 80 例。低剂量组给予癃闭欣通颗粒 1 袋+安慰剂 1 袋, 每袋 8g; 高剂量组给予癃闭欣通颗粒; 安慰剂组给予安慰剂, 各组均每次 1 袋, 每日 2 次。共服药 4 周。观察各组治疗前后慢性前列腺炎症状评分(NIH-CPSI)、临床疗效、中医症状总积分和不良反应。结果 治疗 4 周后, 低剂量组和高剂量组 NIH-CPSI 评分、中医症状总积分、临床疗效总有效率均优于安慰剂组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后低剂量组与高剂量组组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 癃闭欣通颗粒治疗慢性前列腺炎(湿热瘀滞证)患者安全有效, 其中高剂量组和低剂量组的治疗效果相当。

[关键词] 癃闭欣通颗粒; 慢性前列腺炎; 湿热瘀滞证; 剂量

Clinical Observation on Longbi Xintong Granule of Different Dosage for Chronic Prostatitis

GAO Zhan¹, SHAO Kuiqing¹, SHEN Jianwu¹, LI Qi¹, LI Ding¹, JIN Baoliang¹, HE Jujiao², AN Liwen³, SU Di⁴, ZHANG Junyue⁵

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091; 2. The First Affiliated Hospital, Hunan University of Chinese Medicine; 3. Hospital Affiliated to Liaoning University of TCM; 4. The First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine; 5. Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Longbi Xintong Granule (granule for dysuria) for chronic prostatitis patients with damp-heat and blood-stasis syndrome. **Methods** A multicenter, randomized double blind, placebo paralleled controlled clinical trial was conducted. Totally 240 chronic prostatitis patients with damp-heat and blood-stasis syndrome were randomized into the small-dose trial group, large-dose trail group and placebo control group, with 80 in each. The small-dose trial group was given one packet of Longbi Xintong Granule (8g per packet) and one packet of placebo per time, twice daily. The large-dose trail group was given two packets of Longbi Xintong Granule (8g per packet) per time, twice daily. The placebo control group was given two packets of placebo per time, twice daily. The treatment lasted for 4 weeks. The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), efficacy of Chinese medical syndrome, total score of Chinese medical symptoms and adverse reactions were observed. **Results** After treatment, the NIH-CPSI, total scores of Chinese medical symptoms and total effective rates in two trail groups were superior to those in the placebo group ($P<0.05$), but there was no significant difference between two trail groups ($P>0.05$). The symptoms in two trail groups were significantly relieved as compared with the placebo group ($P<0.05$), but there was no significant difference between two trail groups ($P>0.05$).

Conclusion Longbi Xintong Granule is safe and effective for chronic prostatitis with damp-heat and blood-stasis syndrome, with no significant difference between large dose and small dose ($P>0.05$).

Keywords Longbi Xintong Granule (granule for dysuria); chronic prostatitis; damp-heat and blood-stasis syndrome; dosage

慢性前列腺炎是泌尿外科常见病。近年来, 其发病率逐渐增高, 且发病人群有年轻化趋势。慢性前列腺炎病因复杂, 加之前列腺局部解剖因素, 往往不易彻底治愈, 长时间会影响患者性功能, 影响患者的生理及心理健康。癃闭欣通颗粒具有清热祛湿、活血通络、化瘀行水之功, 我们采用其治疗慢性前列腺炎, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

诊断标准参考《中药新药临床研究指导原

则》^[1]、《吴阶平泌尿外科学》^[2]制订。①症状: 尿频、尿急, 排尿不尽或尿道灼热, 下腹、腰骶部、会阴、辜丸疼痛不适、尿后滴白等。②前列腺触诊: 大小正常或表面不平或不对称, 可触及不规则的炎性硬结, 或有压痛。③前列腺液(EPS)检查: 白细胞(WBC) ≥ 10 个/HP, 卵磷脂小体减少或消失。④前列腺液细菌培养阳性。凡具备以上①、②、③项者, 即可诊断为慢性非细菌性前列腺炎。具备以上①、②、③、④项者, 诊断为慢性细菌性前列腺炎。

中医辨证标准: 主症: ①小便频、频、急或小便不

畅、余沥不尽、尿道灼热;②小腹或会阴或腰骶部有疼痛或不适感、或股内侧痛。次症:①睾丸疼痛或不适;②阴囊潮湿;③尿后滴白。舌脉:舌质红,或夹有瘀点、瘀斑,苔黄或黄腻;脉滑数或弦、涩。凡具备以上主症①和②中 1 项,以及次症中的任 1 项,参照舌脉,即可辨证为湿热瘀滞证。

1.2 纳入标准

年龄 18~50 岁;符合慢性前列腺炎诊断标准;符合湿热瘀滞证中医辨证;病程 3 个月以上;签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并心、脑、肝、肾、造血系统严重疾病者(肝、肾功能异常);合并精神病、严重神经症者;合并急性精囊炎或有不明原因血精者;合并急、慢性附睾炎者;良性前列腺增生症患者;合并前列腺癌者;合并尿道狭窄、间质性膀胱炎、膀胱肿瘤或神经原性膀胱等泌尿系统疾病者;过敏体质或对该药物组成成分有过敏史者;怀疑或确有酒精、药物滥用病史者;正在参加其他临床试验者。

1.4 一般资料

240 例病例来自 2009 年 1 月至 2011 年 3 月中国中医科学院西苑医院、湖南中医药大学第一附属医院、辽宁中医药大学附属医院、黑龙江中医药大学附属第一医院的门诊患者。采用随机数字表法将患者分为低剂量组、高剂量组、安慰剂组 3 组,每组各 80 例。低剂量组脱落 12 例,高剂量组脱落 12 例,安慰剂组脱落 10 例。低剂量组患者年龄 21~50 岁,平均(37.66±8.22)岁,病程 6~35 个月,平均(16.08±6.64)个月;中医症状总积分 13~45 分,平均(24.94±6.43)分;慢性前列腺炎症状积分指数(NIH-CPSI)评分 18~40 分,平均(26.91±5.24)分。高剂量组患者年龄 19~50 岁,平均(35.68±8.68)岁;病程 5~45 个月,平均(15.32±8.73)个月;中医症状总积分 12~48 分,平均(15.32±8.73)分;NIH-CPSI 评分 19~37 分,平均(26.79±4.49)分。安慰剂组患者年龄 20~49 岁,平均(35.13±8.53)岁;病程 4~36 个月,平均(14.29±6.87)个月;中医症状总积分 10~47 分,平均(24.38±8.97)分;NIH-CPSI 评分 17~38 分,平均(26.36±4.78)分。各组年龄、病程、NIH-CPSI 评分、中医症状总积分差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

低剂量组每日给予 1 袋癃闭欣通颗粒(鲁南厚

普制药有限公司生产,8g/袋,批号 080501)+1 袋安慰剂(鲁南厚普制药有限公司生产,8g/袋,批号 080501),饭后温开水送服。高剂量组每日给予癃闭欣通颗粒,每次 1 袋,每日 2 次,饭后温开水送服。安慰剂组给予安慰剂,每次 1 袋,每日 2 次,饭后温开水送服。各组共服药 4 周。

2.2 观察指标和方法

疗效性指标:NIH-CPSI 评分^[3]及根据文献^[1]拟定的中医症状评分,治疗前后各记录 1 次。

安全性指标:一般体格检查;血常规、尿常规、便常规和潜血检查;心电图、肝功能、肾功能。实验室等安全性指标在治疗前后各检查 1 次。出现生化检测指标异常者,则需复查,直至恢复正常。用“肯定有关、很可能有关、可能无关、可疑、不可能有关”5 个等级来评定试验药物与不良事件的关系,从而确定药物不良反应,并统计药物不良反应发生率。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]、NIH-CPSI 评分及 EPS 中 WBC 计数作为疗效判定的标准^[4]。治愈:NIH-CPSI 评分减少 $\geq 95\%$,EPS 镜检连续 2 次正常;显效:NIH-CPSI 评分减少 60%~94%,EPS 镜检 WBC 减少 $\geq 60\%$;有效:NIH-CPSI 评分减少 30%~59%,EPS 镜检 WBC 减少 $\geq 30\%$;无效:NIH-CPSI 评分减少 $<30\%$,EPS 镜检 WBC 减少 $<30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SAS 9.1.3 和 DASforClinical Trial 3.0 统计分析软件进行数据处理。计数资料采用 CMH 法,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析。

3 结果

3.1 各组患者治疗前后 NIH-CPSI 评分比较

表 1 示,治疗后低剂量组和高剂量组 NIH-CPSI 评分均明显低于治疗前($P<0.05$),安慰剂组与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后低剂量组和高剂量组 NIH-CPSI 评分低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$),低剂量组与高剂量组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后低剂量组和高剂量组 NIH-CPSI 评分差值大于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 各组患者临床疗效比较

表 2 示,治疗后低剂量组和高剂量组总有效率均优于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$),而低剂量组与高剂量组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组患者治疗前后 NIH-CPSI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗前后 差值
低剂量组	68	27.22±5.32	10.51±6.28*△	16.71±7.19*
高剂量组	68	27.00±4.63	10.29±7.06*△	16.71±7.47*
安慰剂组	70	26.54±4.88	21.00±6.50	5.54±6.28

注:与安慰剂组同时时间点比较,* $P<0.05$;与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$

表 2 各组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
低剂量组	68	1(1.5)	45(66.2)	16(23.5)	6(8.8)	62(91.2)
高剂量组	68	5(7.4)	43(63.2)	11(16.2)	9(13.2)	59(86.8)
安慰剂组	70	0	8(11.4)	7(10.0)	55(78.6)	15(21.4)

3.3 各组患者治疗前后中医症状总积分比较

表 3 示,治疗后低剂量组和高剂量组中医症状总积分均明显低于治疗前($P<0.05$),安慰剂组与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后低剂量组和高剂量组中医症状总积分低于安慰剂组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而低剂量组与高剂量组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后低剂量组和高剂量组中医症状总积分差值大于安慰剂组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 各组患者治疗前后中医症状总积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗前后 差值
低剂量组	68	24.93±6.37	8.50±5.72*△	16.4±8.00*
高剂量组	68	25.09±7.62	8.29±6.93*△	16.8±8.95*
安慰剂组	70	24.74±9.24	18.29±8.86	6.46±8.71

注:与安慰剂组同时时间点比较,* $P<0.05$;与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$

3.4 安全性结果

治疗后,低剂量组有 1 例发生不良事件,发生率为 1.3%,判断与药物可能无关;高剂量组无不良事件;安慰剂组有 2 例发生不良事件,发生率为 2.5%,其中 1 例判断为不良反应,发生率为 1.3%。不良事件发生率和不良反应发生率各组之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

慢性前列腺炎主要表现为排尿异常,以及少腹、会阴、睾丸部不适,而排尿异常可表现为尿频、尿急、尿痛和夜尿增多等,属中医学“淋浊”、“精浊”、“肾虚”范畴,多由欲念不遂,心肾不交;或房劳过度,房事不洁,湿热壅滞,气血瘀阻而成;或因肾阴不足,相火妄动,或素体阳虚所致。病机以瘀阻为主,兼夹有湿、热、毒、虚等证,湿、热、瘀是慢性前列腺炎的主要

病因^[5]。发病之初,湿与热结,难分难解,湿热日久,伤及血分,导致血瘀,或灼伤肾阴或湿盛阳微,变成气虚,而病情的反复,患者心理的焦虑,久之肝郁气滞日甚^[6]。日久导致气血凝滞。瘀浊阻滞又可加剧局部湿热毒邪的蕴遏,形成不良循环,使慢性前列腺炎顽固难愈^[7]。临床中湿热瘀阻证型慢性前列腺炎最为多见,在治疗上既要清热利湿又要活血化瘀。瘀去则前列腺局部组织的血液供应得到改善,有利于炎性分泌物的引流,进而消除炎症反应,缓解或消除症状^[8]。

癃闭欣通颗粒由黄柏、苦参、紫花地丁、萆薢、瞿麦、蒲黄、泽兰、桃仁等组成,具有清热祛湿、活血通络、化瘀行水之功效。药理学研究表明,本品具有镇痛、抗炎、抗菌、利尿、活血化瘀等药理作用,并可对抗大鼠因角叉菜胶所致足组织及血清中前列腺素 E2(PGE2)和丙二醛(MDA)含量的升高,对因消痔灵所致慢性前列腺炎模型病理组织学改变有一定的治疗和预防作用^[9-11]。

本研究结果显示,治疗 4 周后,癃闭欣通高剂量组和低剂量组 NIH-CPSI 评分、中医症状总积分的改善均明显优于安慰剂组,临床疗效总有效率明显优于安慰剂组。表明癃闭欣通颗粒治疗慢性前列腺炎(湿热瘀滞证)疗效确切,对于 NIH-CPSI 评分的改善和临床症状的消除具有良好的效果,并且安全性高。高剂量组和低剂量组对于患者的临床症状、NIH-CPSI 评分、临床疗效、中医症状总积分的改善程度差异无统计学意义,表明两组的治疗效果相当。

致谢:感谢黑龙江中医药大学附属第一医院泌尿外科、湖南中医药大学第一附属医院泌尿外科、辽宁中医药大学附属医院泌尿外科及上海中医药大学药物临床研究中心盛玉成、郑青山等相关人员的辛勤工作。

参考文献

- [1]中华人民共和国卫生部. 中药新药临床指导原则(第三辑)[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:52-53.
- [2]吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2004:579-586.
- [3]那彦群,叶章群,孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:134.
- [4]Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure[J]. J Urol,1999,162(2):369-375.
- [5]崔学教,谢建兴,陈铭,等. 前列安栓的临床应用[J]. 中药新药与临床药理,2003,14(6):417-418.

(下转第 1576 页)

血参数比较,仅 D 二聚体(D-D)治疗后较治疗前明显减低,余各项参数治疗前后无统计学差异,本临床研究也表明两治疗组在治疗前后 APTT 并无明显差异。孟新科等^[8]认为,当 APACHE-Ⅱ 评分为 15~25 分时,CBP 治疗可以明显提高 MODS 患者的存活率,缩短住院时间。本研究两组患者 APACHE-Ⅱ 评分在治疗后均明显降低,治疗组治疗后患者症状改善略优于对照组。治疗组患者实验室指标、MBP 改善与对照组患者并无明显统计学意义,但治疗组中医证候有明显改善,并且治疗组所用肝素比对照组偏少,且 APTT 较对照组略长,TNF- α 、IL-6 浓度较对照组均偏低。

中医认为危重症患者多由久病、重病而使元气耗损;或因年老体弱,脏腑功能衰退而元气亏虚,脏腑功能失调,气血阴阳失衡感染邪毒;或严重外伤手术,使热毒湿等邪内犯,使血行壅聚,脉络不通,导致血液运行不畅而形成瘀血,正虚邪实,正不胜邪,气机逆乱,阴阳失调,甚至阴阳离绝。可见气虚血瘀是危重症发生发展过程中一个重要的辨证分型。气虚无力推动血液运行而致血瘀,血瘀形成又阻遏气机的正常运行。正如王清任《医林改错》所云:“元气既虚,必不能达于血管。血管无气,必停留而瘀。”运用中医整体观念和辨证论治,益气活血法扶正祛邪,使气旺则血行,活血而不伤正,以维持机体阴阳平衡。参麦注射液能通过刺激和兴奋垂体—肾上腺皮质系统,提高机体抗低氧、强心、改善微循环一系列综合性调节作用来实现升压、抗休克^[9]。丹参注射液可以改善器官微循环,增加血流量,减少血小板聚集,减少血栓形成,提高组织携氧能力并能清除自由基和超氧离子,对组织细胞具有保护作用;同时具有直接抗炎、抗免疫作用,抗内毒素损伤,抑制 TNF- α 的合成,有利于心功能改善和肺部感染控制,对危重症患者心脏、肾脏等多个脏器具有良好的保护作用^[10]。本研究显示,益气活血法有效改善了中医证

候积分,降低了 PLT 数目,减少了肝素总用量,提高了总有效率($P<0.05$);但治疗后 TNF- α 、IL-6 水平与对照组相比并无统计学差异($P>0.05$)。可见, CBP 在清除炎症介质方面具有独特的优势,而益气活血法能多环节、多靶点、综合平稳调节人体机能,改善患者整体症状,增强患者免疫力和抗病能力,改善患者预后。因此对于危重患者在应用 CBP 治疗的同时结合静脉应用益气活血类中药对于改善危重患者属气虚血瘀证者的远期预后可能会有更加有益的效果,体现了中西医相辅相成、中西结合救治危重症的优势和特色。

参考文献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 中国重症加强治疗病房(ICU)建设与管理指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(7): 387—388.
- [2] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语[M]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 10.
- [3] 季大玺. 连续性血液净化[M]. 南京: 东南大学出版社, 2004: 10.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 379—380, 383—385.
- [5] 黎澍良. 现代危重病医学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998: 16—20.
- [6] 余青春, 任文杰, 宋英华, 等. 连续性血液净化治疗急性重症肾功能衰竭[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(9): 571.
- [7] 王锦权, 赵劲松, 潘爱军, 等. 连续性血液净化对多脏器功能障碍综合征患者评分和凝血功能的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(2): 79—81.
- [8] 孟新科, 郑晓英, 吴华雄, 等. 急性生理学与慢性健康状况 II 评分在连续性血液净化治疗多器官功能障碍综合征中的应用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(5): 313—314.
- [9] 郑黔雯, 黄斌. 参麦注射液佐治肺心病急性发作期临床观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2006, 28(1): 30—31.
- [10] 朱淑霞, 贾秀红, 杨华琴, 等. 复方丹参辅助重症肺炎 30 例疗效观察[J]. 滨州医学院学报, 2006, 29(2): 62—63.

(收稿日期: 2012-01-09; 修回日期: 2012-04-25)

[编辑: 侯建春]

(上接第 1572 页)

- [6] 王润林, 梁生旺. 慢性前列腺炎的中医分型和综合治疗[J]. 光明中医, 2006, 21(7): 21—23.
- [7] 曾庆琪. 慢性前列腺炎病因病机探析[J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(3): 140—142.
- [8] 夏时炎, 虞洪. 从瘀论治慢性前列腺炎体会[J]. 安徽中医临床杂志, 2002, 14(5): 399.
- [9] 黄世福, 董自波, 杨士友, 等. 癃闭欣通颗粒镇痛、抗炎及抗菌作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12

(4): 50—54.

- [10] 黄世福, 董自波, 杨士友, 等. 癃闭欣通颗粒活血化瘀及抗前列腺炎的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(5): 67—69.
- [11] 裴月梅, 黄世福, 陈茵, 等. 癃闭欣通颗粒治疗大鼠急性细菌性前列腺炎的实验研究[J]. 安徽医药, 2008, 12(4): 300—302.

(收稿日期: 2012-01-30; 修回日期: 2012-06-01)

[编辑: 王利芬]