

# $\alpha$ -受体阻滞剂和生物类黄酮治疗慢性非细菌性前列腺炎的随机对照临床试验

吕明 赵升田 王束玫 史本康 范医东 王洁贞

**【摘要】** 目的 比较盐酸酚苄明和盐酸黄酮哌酯改善慢性前列腺炎患者临床症状的效果。方法 采用随机对照临床试验方法 将 60 例慢性非细菌性前列腺炎( NIH-III a 型)患者随机分为三组, 分别给予安慰剂、竹林胺(盐酸酚苄明)和盐酸黄酮哌酯, 连服 1 个月。在试验起始及结束时分别采用 NIH 慢性前列腺炎症状指数量表对每一例患者进行测定。结果 试验前三组中年龄、患病时间及 NIH-CPSI 评分均衡无差异。研究结束时, NIH-CPSI 平均值安慰剂组从 21.85 降到 19.55( 差异无统计学意义), 竹林胺组从 21.95 降到 13.75(  $P < 0.01$ ); 盐酸黄酮哌酯组从 21.75 降到 16.95(  $P < 0.05$ )。NIH-CPSI 的降低均伴随有症状的显著改善。结论 在一定时间内竹林胺能被慢性非细菌性前列腺炎患者接受且能显著降低患者的主观症状, 盐酸黄酮哌酯虽能改善主观症状, 但效果较竹林胺差。

**【关键词】** 前列腺炎, 慢性;  $\alpha$ -受体阻滞剂; 随机对照试验

**Alpha-blockers and bioflavonoids in men with chronic nonbacterial prostatitis ( NIH-III a ): a prospective, placebo-controlled trial** LV Ming\*, ZHAO Sheng-tian, WANG Shu-mei, SHI Ben-kang, FAN Yi-dong, WANG Jie-zhen. \*Department of Clinical Epidemiology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China

**【Abstract】 Objective** The National Institutes of Health (NIH) category III a chronic prostatitis syndromes (non bacterial chronic prostatitis) were common disorders but with few effective therapies. Alpha-blockers and bioflavonoids had recently been reported in randomized controlled trials to improve the symptom of these disorders in a significant proportion of men. The aim of this study was to confirm these findings in a prospective randomized, placebo-controlled trial. **Methods** Forty-five men with category III a chronic non bacterial prostatitis were randomized into three groups as follows: (1) placebo; (2) phenoxybenzamine-hydrochloride: 10 mg two times a day for one month; (3) flavoxate HCl-neptumus: 200 mg three times a day for one month. The NIH chronic prostatitis symptom score was used to grade symptoms at the beginning and conclusion of the study. **Results** All the patients in three groups completed the study except three dropout patients in placebo group because of severe symptoms. The three groups were similar in age, duration of symptoms and initial symptom score. Patients taking placebo had a mean improvement in NIH-CPSI from 21.85 to 19.55 (not significant), while the phenoxybenzamine-hydrochloride group had a mean improvement from 21.95 to 13.75 (  $P < 0.01$  ), and those taking flavoxate HCl-neptumus had a mean improvement from 21.75 to 16.95 (  $P < 0.05$  ). The decrease in NIH-CPSI was associated with significant improvement in patients' clinical manifestations. **Conclusion** Therapy with alpha-blockers was well tolerated with significant symptomatic improvement in most men having chronic non-bacterial chronic prostatitis while the bioflavonoids group had no significant improvement. Mechanism of both medicines needs further study.

**【Key words】** Prostatitis, chronic; Alpha-blockers; Randomized controlled trial

前列腺炎是目前我国男性常见病、疑难病之一。由于目前对非细菌性前列腺炎及前列腺痛的病因和

发病机制没有深刻的认识, 因而尚无理想的治疗方法。慢性前列腺炎给患者带来的痛苦远远大于良性前列腺增生症, 而与前列腺癌<sup>[1]</sup>、不稳定心绞痛相当。目前估计其发病率为 5.0% ~ 8.8%。在国内, 据不完全统计, 前列腺炎患者约占泌尿外科门诊量的 25% ~ 30%。由于慢性前列腺炎的临床表现无特异性, 故临床治疗方法多种多样, 常用的药物有抗生素、 $\alpha$ -受体阻滞剂、非激素类镇痛剂及其他的药物如别嘌醇、生物类黄酮等。本研究的目的是采用随

基金项目 卫生部科技专项基金资助 (WKZ-2000-16)

作者单位 250012 济南, 山东大学齐鲁医院临床流行病学研究室 (吕明), 泌尿外科 (赵升田、史本康、范医东), 山东大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学研究所 (王束玫、王洁贞)

机对照临床试验来验证这两类药物的单独作用。

## 对象与方法

1. 病例选择 : 病例为 2000 年 10 月至 2001 年 3 月, 该课题负责人在山东大学齐鲁医院泌尿外科门诊诊治的所有符合试验要求的慢性非细菌性前列腺炎(NIH-III a 型)患者。入选标准: ①符合 1998 年美国国立健康研究院(NIH)首届前列腺炎国际协调会议<sup>[2]</sup>(The first International Prostatitis Collaborative Network Workshop, November 5-6, 1998, Washington, DC)中诊断指南要求; ②年龄在 20 岁以上, 临床确诊在 3 个月以上(要求至少在入组前 3 个月有益会阴区的疼痛或不适)。排除标准: 泌尿系统感染或尿培养阳性者、良性前列腺增生症患者、可疑前列腺癌患者(通过 PSA 进行筛选)、合并其他急性疾病及心、脑、肝、肾和造血系统严重疾病者。

2. 样本含量 : 在双侧  $\alpha = 0.05$ ,  $1 - \beta = 0.9$ , 完全随机设计多个样本均数比较的各组样本所需例数  $N$  的估计公式:

$$\Psi^2 \frac{\sum_{i=1}^k s_i^2 / k}{\sum_{i=1}^k (\bar{X}_i - \bar{X})^2 (k-1)} \dots$$

式中  $\bar{X}_i$  和  $s_i$  分别为第  $i$  个样本的均数和标准差的初估值,  $k$  为组数,  $\Psi$  值查表可得。经过计算, 每组至少需要观察 19 人, 考虑到可能的失访, 放宽到每组 20 人, 3 组共需 60 人。

3. 随机分组及服药方法 : 在随机排列表中任意指定一行开始, 将尾数非 0 的数字按就诊顺序依次赋予患者, 尾数为 1~3、4~6 及 7~9 分别分入 I、II、III 组。I 组: 安慰剂组(淀粉与维生素 C 的复合制剂, 与盐酸酚苄明外观一致, 服用方法相同); II 组: 竹林胺(盐酸酚苄明)组 10 mg 每日 2 次连服 1 个月; III 组: 盐酸黄酮哌酯组 200 mg 每日 3 次连服 1 个月。试验期间禁止使用治疗前列腺炎的任何方法及药物, 包括理疗、抗生素、中药制剂等。

4. 观察指标及资料收集 : 三组均在入选时, 治疗开始后 2 周、4 周及结束后的分别采用 NIH 慢性前列腺炎症状指数量表(NIH-CPSI)对每例患者进行测定。该量表是目前评价慢性前列腺炎患者生活质量状况较为真实可靠的结局参数。NIH-CPSI 指标包括三方面, 分别评价在过去的一周内疼痛(0-21)、排尿症状(0-10)和生活质量的影响(0-11)。量表一般

由患者自行填写, 填写困难者由课题组中指定一人帮助填写。帮助填写者负责资料收集, 不参与也不了解患者的治疗与分组, 负责治疗及分组者不参与资料收集。

5. 统计学方法 : 三个试验组间患者 NIH-CPSI 评分的比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK- $q$  检验; 同组内治疗前后 NIH-CPSI 评分值的比较采用配对  $t$  检验, 显著性水平设为  $P < 0.05$ 。

## 结 果

1. 资料的均衡性比较 : 在所有符合纳入标准的 60 例患者中, 除安慰剂组中有 3 例患者因症状严重中途退出外, 其余病例均顺利完成试验。研究初期三组患者的年龄、患病时间及其 NIH-CPSI 评分均衡无差异(表 1)。

表 1 三组患者入组时的基线资料( $\bar{x} \pm s$ )

项目	竹林胺组 ( $n = 20$ )	黄酮哌酯组 ( $n = 20$ )	安慰剂组 ( $n = 20$ )
年龄(岁)	39.8 ± 4.5 (22~48)	38.5 ± 4.2 (23~49)	39.1 ± 4.3 (23~48)
病程(月)	9.80 ± 2.30	9.50 ± 2.10	9.60 ± 2.20
EPS 白细胞计数(个数/HP)	17.80 ± 5.30	17.60 ± 5.20	17.20 ± 5.20
NIH-CPSI 评分	21.95 ± 3.49	21.75 ± 4.27	21.85 ± 3.95

注:  $P > 0.05$

2. 三个组试验前后 NIH 评分的变化 : 经过统计分析, 竹林胺组和黄酮哌酯组在治疗前后均有改善, 差异有显著性( $P < 0.05$ )。而对照组无明显改善。进一步的两两比较发现, 治疗后竹林胺组和黄酮哌酯组在 NIH 总分、排尿症状和生命质量方面差异均存在显著性( $P < 0.05$ ), 竹林胺明显优于黄酮哌酯; 但是在改善疼痛方面却不存在差异( $P > 0.05$ )。且在疼痛方面, 治疗后只有竹林胺组与对照组差异有显著性, 黄酮哌酯组和对照组之间差异无显著性(表 2, 3)。

3. 前列腺液中白细胞计数的改变 : 三个组治疗前后高倍镜视野(HP)下前列腺液(EPS)中白细胞计数的变化见表 4。治疗前后 II 组和 III 组白细胞计数均显著减少( $P < 0.01$ ); 安慰剂组的变化无统计学意义( $P > 0.05$ )。进一步的分析发现, II 组和 III 组均与安慰剂组差异有显著性( $P < 0.01$ ), 两组之间差异无统计学意义。

表2 治疗前后三个组 NIH 评分的变化( $\bar{x} \pm s$ )

项目	竹林胺组	黄酮哌酯组	安慰剂组	F 值	P 值
NIH 评分总分					
试验前	21.95±3.49	21.75±4.297	21.85±3.95		
试验后	13.75±3.29	16.95±3.11	19.55±3.51	15.93	<0.001
疼痛					
试验前	9.90±2.34	9.73±2.45	10.05±2.65		
试验后	6.85±2.43	7.75±2.34	9.10±2.51	4.35	<0.050
排尿症状					
试验前	4.05±1.67	4.10±1.45	4.05±1.36		
试验后	1.95±0.89	2.75±1.16	3.55±1.28	10.18	<0.001
生命质量					
试验前	7.95±1.64	7.90±1.83	7.65±1.51		
试验后	4.95±1.47	6.10±1.55	7.15±1.56	10.35	<0.001

表3 三个组两两比较的 q 检验

对比组	NIH 评分总分	疼痛	排尿症状	生命质量
I 与 II	7.97 ( <0.01 )	4.140 ( <0.05 )	6.38 ( <0.01 )	6.44 ( <0.01 )
I 与 III	4.39 ( <0.01 )	1.657 ( >0.05 )	3.19 ( <0.05 )	3.36 ( <0.05 )
II 与 III	3.57 ( <0.05 )	2.480 ( >0.05 )	3.16 ( <0.05 )	3.07 ( <0.05 )

注: 括号外数据为 q 值, 括号内数据为 P 值

表4 治疗前后 EPS 中白细胞计数的改变

项目	竹林胺组	黄酮哌酯组	安慰剂组
试验前	17.80±5.3	17.60±5.2	17.2±5.1
试验后	6.53±2.1*	8.33±3.1*	14.2±3.89*

\* P < 0.05

## 讨 论

依据 NIH 关于慢性前列腺炎的国际协作组和工作网制订的分类标准, NIH-III 型包括传统分类中的慢性非细菌性前列腺炎和盆痛综合征, 该类患者的特点是对抗生素治疗不敏感, 且 EPS 培养为阴性。但有些研究者认为, 即使在 EPS 培养为阴性的患者中, 也存在感染<sup>[3,4]</sup>。经过多年的研究, 其病因仍不明确, 因此在治疗上争议颇大。

Donker 等<sup>[5]</sup>的研究证实了尿道壁的张力是受  $\alpha$ -肾上腺素控制的。美国有 35% 以上的医生在半数以上的前列腺炎患者中使用  $\alpha$ -受体阻滞剂<sup>[6]</sup>。但是在国内报道较少。尤其缺少对于慢性非细菌性前列腺炎患者单独使用  $\alpha$ -受体阻滞剂的资料。Barbalias 等<sup>[7]</sup>研究发现, 单独使用  $\alpha$ -受体阻滞剂的慢性非细菌性前列腺炎患者与抗生素联合应用者比较, 前者不仅临床症状缓解率较高, 且随访发现其症状复发率较低。慢性非细菌性前列腺炎病因不明确, 临床表现也不一。对于有膀胱出口梗阻症状者, 用  $\alpha$ -受

体阻滞剂能使紧张的膀胱颈和前列腺松弛, 改善排尿功能异常和后尿道高压, 消除前列腺导管系统内尿液返流, 进而改善和消除症状。本研究表明, 国产的  $\alpha_1$  受体阻滞剂可明显改善非细菌性慢性前列腺炎患者的前列腺炎症状评分以及临床症状 (P < 0.01); 对于排尿症状的改善尤为突出, 超过 50%, 单药应用效果值得肯定。

生物类黄酮是一类广泛存在于植物中的多酚化合物<sup>[8]</sup>, 具有抑制腺苷酶、磷酸二酯酶的作用, 亦有钙离子拮抗作用和较弱的抗毒覃碱作用。对泌尿生殖系统平滑肌有选择性的解痉止痛作用。Shoskes 等<sup>[9]</sup>发现, 黄酮类药物 quercetin 可以明显改善慢性盆痛综合征患者的临床症状。在我们的试验中, 黄酮哌酯(泌尿灵)组在服用前后无论是 NIH-CPSI 总分、各部分分值和 EPS 中白细胞计数均有明显改善, 但其结果与安慰剂组相比差异却无统计学意义。可以认为, 该药在治疗慢性非细菌性前列腺炎时, 需要与其他药物联合应用, 以增加其疗效。

在试验的设计阶段, 我们的初衷是采用双盲、随机、安慰剂对照的前瞻性临床试验, 但是由于技术方面的原因, 安慰剂选用的是淀粉与维生素 C 的复合制剂, 与盐酸酚苄明外观一致, 服用方法相同。无法获得与黄酮哌酯相同的安慰剂, 为不足之处。

有研究者报告, 连续服用  $\alpha$ -受体阻滞剂 6 个月可以使患者症状完全消失<sup>[9]</sup>, 但未详细报告长期用药患者副作用出现情况。其主要的副作用为体位性低血压、头晕等。关于前列腺炎治疗中的长期作用, 我们在临床实践中发现, 较少患者能够耐受长期服用  $\alpha$ -受体阻滞剂所带来的副作用, 因此可以在临床上考虑  $\alpha$ -受体阻滞剂与黄酮哌酯交替使用的方法, 以巩固疗效。

$\alpha$ -受体阻滞剂能否降低非细菌性慢性前列腺炎患者的复发率及对于尿流动力学的改变等问题, 需要我们进一步的研究。但无论如何,  $\alpha$ -受体阻滞剂在慢性非细菌性前列腺炎治疗中的作用应予以重视。

## 参 考 文 献

- 1 Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, et al. Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. Urology, 1998, 52: 797-802.
- 2 Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M. Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. Urology, 1999, 54: 229-233.

3 Krieger JN, Riley DE, Vesella RL, et al. Bacterial DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer and chronic prostatitis. *J Urol* 2000, 164: 122-128.

4 Shahed AR, Shoskes DA. Detection of bacterial signal by 16S rRNA polymerase chain reaction in expressed prostatic secretions predicts response to antibiotic therapy in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2000, 6: 240-243.

5 Donker PJ, Inanovic F, Noach EL. Analyses of the urethral pressure profile by means of electromyography and the administration of drugs. *Brit J Urol* 1972, 44: 180.

6 McNaughton CM, Fowler FJ, Elliott DB, et al. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologists use the four-glass test? *Urology* 2000, 55:

403-407.

7 Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatasikos EN.  $\alpha$ -blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998, 159: 883-887.

8 DeVries JH, Janssen PL, Hollman PC, et al. Consumption of quercetin and kaempferol in free-living subjects eating a variety of diets. *Cancer Lett* 1997, 114: 141-144.

9 Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999, 54: 960-963.

(收稿日期 2003-04-01)

(本文编辑:张林东)

## · 疾病控制 ·

# 山西省一鹿场布鲁氏菌病流行调查

崔步云 李军延 殷继明 李元凯 梁正虎

布鲁氏菌病(布病)是畜牧养殖业中的一个重点疾病。我们通过调查布病患者追踪到一起养鹿场布病爆发疫情。

1. 基线情况 ①鹿场位于山西省一个小村庄外。2001 年已有 9 雌 6 雄共 15 头马鹿饲养规模,既往未发现异常情况,未曾野外放牧。2001 年 11 月从原购鹿场借回一头公鹿进行配种,当时未见公鹿有睾丸肿大等异常情况。6 月份在离产期还有 1 个多月时,3、6、8、9 号 4 头怀孕母鹿分别发生了流产。2 号母鹿发生难产,由于采用群鹿自然配种,无法确定怀孕时间,流产时间约为配种后 210~230 天。流产物为死胎等,均能自然排出。流产前后未见母鹿有异常表现。当地村庄饲养有牛羊等家畜,并有人畜布病发生,但是所有的鹿均未与家畜直接接触。鹿场有饲养员 2 名和炊事员 1 名。②采样 根据患者病史,无菌采集了 2 名饲养员、1 名炊事员的血样品约 10 ml,当即依次接种两个肝浸液双相培养瓶和注入洁净的试管中。全部 9 头母鹿采集了血样 10 ml,采集的鹿血同样接种双相培养瓶和注入洁净的试管中进行血清学检验。③检验方法 按照姜顺求主编的布病防治手册、鲁齐发介绍双抗原夹心酶免疫试验(DAgS-ELISA)方法进行了血培养、血清学和基因型检测。试剂由中国疾病预防控制中心传染病所供给,效期内使用。血培养分别放入烛缸和大气中,置 37℃ 培养至第 8~10 天,烛缸中的鹿血标本 6、7、8 号长出针尖大、半透明、露滴状菌落,其余标本 1 个月均未见上述菌落;对 3 株疑似菌落涂片,革兰染色均为阴性细短小杆菌;布氏菌因子血清凝集 A:-、M:+、R:-。用国际标准菌株对照测定:H<sub>2</sub>S±;噬菌体裂解试验:Tb-、Wb-、Bk<sub>2</sub>+;纸片法染料抑菌试验:硫堇+、碱性复红+。对所分

离的 3 株菌进行 PCR 鉴定,采用煮沸法和酚/氯仿抽提法从分离的 3 株菌中提取 DNA,用 B4 和 B5 引物进行扩增,证实为布氏菌,与生物学鉴定结果相符。

2. 结果 对 2 名男性饲养员血标本进行布病检验,布氏试管凝集抗体 1:800 和 1:400 阳性,血培养阴性,根据检验结果和临床症状,诊断为布病。经使用四环素和链霉素治疗,在一周左右症状基本消失,进一步证明为布病感染。鹿场的炊事员未接触母鹿及流产物,没有相关的布病症状,血清学检测两次均为阴性。鹿血检验 1、2、3、6、7、8、9 号母鹿判为布氏菌抗体阳性。DAgS-ELISA 敏感性较高,所分离的 3 株菌初步鉴定为羊 1 型布氏菌。后送中国疾病预防控制中心传染病所鉴定,肯定了上述结果。

3. 讨论 鹿感染布病可以造成人间布病流行。综合检验结果和流行病学资料可以确认此鹿场的布病属一起人畜间布病爆发。而马鹿布病疫情和鹿血中培养分离出羊 1 型布氏菌在山西省尚未见报道。结合以前从未发生流产等情况,可以认为是由借来的公鹿通过配种传染给 5 头母鹿,其余母鹿通过在一起生活而感染。饲养员的感染途径主要是处理患布病鹿的流产物、接产和日常的饲养。羊 1 型布氏菌多为强毒株,致病力强,感染率高。本次所检查的马鹿血清阳性率为 77.78%,在血清阳性的鹿中布氏菌检出率为 42.86%,流产率 80%,鹿场饲养员全部感染,符合羊 1 型强毒株布氏菌的致病特点。DAgS-ELISA 一种试剂可以检测多种动物的血标本,此次应用于鹿体液标本,进一步说明该方法的广泛实用性。其敏感性高于其他方法,在结果分析时要予以注意。

(对中国疾病预防控制中心传染病预防控制所尚德秋研究员、李兰玉副主任技师的指导,特此致谢)

(收稿日期 2003-02-26)

(本文编辑:尹廉)

作者单位 030012 太原,山西省疾病预防控制中心(崔步云、李军延、梁正虎);中国疾病预防控制中心传染病预防控制所(殷继明、李元凯)