

宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎随机双盲安慰剂对照临床研究

杨建林¹, 刘跃新¹, 张光银¹, 陈山¹, 张琨^{2*}

1. 首都医科大学附属北京同仁医院 泌尿外科, 北京 100730

2. 北京市大兴区亦庄医院 医务科, 北京 100176

摘要: 目的 评价宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎的有效性和安全性。方法 采用随机、双盲以及安慰剂作为对照进行临床试验设计。试验共 50 例 III 型前列腺炎患者入选, 治疗组 25 例患者口服宁泌泰胶囊, 每次 4 粒, 每日 3 次, 4 周为 1 个疗程。对照组 25 例患者口服安慰剂胶囊, 用法用量与治疗组完全一致。治疗有效性以美国国立卫生院前列腺炎症状评分 (NIH-CPSI) 为主要疗效评价指标; 以治疗前后患者尿常规及肝肾功能指标评估其安全性; 并记录不良事件。**结果** 治疗组 NIH-CPSI 总分治疗前为 23.96 ± 1.30 , 经 4 周治疗后下降为 16.04 ± 1.66 ($P < 0.001$)。安慰剂组与其不同, 同治疗前相比, 所有评分在 4 周治疗后无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗组疼痛评分、排尿评分、生活质量评分均显著性降低 ($P < 0.05$)。参与本研究完成治疗的全部患者未见明显不良反应发生。**结论** 宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎安全有效。

关键词: 宁泌泰胶囊; III 型前列腺炎; 临床研究; NIH-CPSI 评分; 安慰剂

中图分类号: R287.3 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2019)10 - 2428 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.025

Efficacy and safety of Ningmitai Capsule in treatment towards type III prostatitis: A randomized, double-blind, placebo-control clinical trial

YANG Jian-lin¹, LIU Yue-xin¹, ZHANG Guang-yin¹, CHEN Shan¹, ZHANG Kun²

1. Department of Urology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

2. Department of Medical services, Beijing Daxing District Yizhuang Hospital, Beijing 100176, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Ningmitai Capsule in the treatment towards type III prostatitis.

Methods A randomized, double-blind, placebo-control clinical trial was conducted. A total of 50 patients diagnosed as type III prostatitis were divided into two groups with the ratio of 1 : 1. Patients of the trial group were treated with Ningmitai Capsule at the dose of four grain tid for 4 weeks, and patients of the control group were given placebo in the same way. The efficacy was evaluated by the NIH chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI) while safety-evaluation was evaluated by adverse events, results of urine routine examinations and hepatorenal-function tests. **Results** After 4-week treatment, NIH-CPSI total scores were 23.96 ± 1.30 before treatment, and reduced to 16.04 ± 1.66 ($P < 0.001$). To the contrary, for all these scores, no significant statistical differences exist in placebo-control group. Pain-symptom scores, micturition-symptom scores and QOL scores were all statistically reduced in the trial group. No significant adverse events occurred in all patients who completed the study. **Conclusion** Ningmitai Capsule is effective and safe in the treatment of type III prostatitis.

Key words: Ningmitai Capsule; type III prostatitis; clinical evaluation; NIH chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI); placebo

据报道, 男性慢性前列腺炎发病率为 2.2%~9.7%, 是一种好发于青壮年的常见多发病^[1]。泌尿外科就诊患者中慢性前列腺炎患者占 25%~30%^[2]。现代医学研究仍未阐明其发病机制, 其可能与人种、环境、教育程度等有关^[3]。对前列腺炎的治疗应采取综合及个体化治疗, IIIA 型前列腺炎

患者可先口服抗生素 2~4 周, 然后根据疗效反馈决定是否继续抗生素治疗; 对 IIIB 型前列腺炎患者则不推荐使用抗生素治疗, 可根据患者的情况选择不同的 α -受体阻滞剂^[4]。中药治疗慢性前列腺炎疗效确切, 与西医疗法比较有疗效稳定、副作用小等特点^[5]。宁泌泰胶囊具有清热解毒、利湿通淋之功,

收稿日期: 2018-12-28

作者简介: 杨建林 (1965—), 男, 主任医师, 研究方向为男科学、泌尿外科学、微创外科学。Tel: (010)58266204 E-mail: Jlyang9@126.com

*通信作者 张琨 (1966—), 女, 主治医师, 研究方向为社区常见疾病的中医药治疗。Tel: (010)67870497 E-mail: 13683269256@163.com

能够有效改善前列腺炎引起的下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS)^[6]。有临床研究表明, 单用宁泌泰治疗 III 型前列腺炎患者 12 周, 总有效率显著高于诺氟沙星组^[7]。为使宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎的安全性和有效性得到进一步评价, 笔者在首都医科大学附属北京同仁医院泌尿外科进行了宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎的随机、双盲、安慰剂对照临床研究, 比较干预药与安慰剂的治疗效果, 排除心理安慰因素符合可比原则。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选择自 2017 年 2 月—2018 年 7 月在本院门诊就诊的 III 型前列腺炎患者共 50 例, 年龄分布 21~51 岁, 平均 (31.2±6.7) 岁。患者随机分为对照组和治疗组, 各 25 例, 两组患者在年龄、入选时症状评分方面差异均无显著性 ($P>0.05$)。本研究通过了首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会的审核批准 (审查编号 TREC2016-18), 所有患者自愿受试, 并同意签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①18~60 岁男性患者; ②具有长期、反复的骨盆区域不适或疼痛, 美国国立卫生研究院慢性前列腺炎症状评分 (National Institutes of Health-chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) 疼痛评分 ≥ 4 , 持续时间超过 3 个月, 可伴有不同程度的排尿症状和性功能障碍; ③前列腺按摩前尿液、按摩后尿液细菌培养均为阴性; ④自愿受试, 并同意签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①近 2 周内治疗使用抗生素和 α -受体阻滞剂; ②患有副睾炎、精囊炎、精索静脉曲张或膀胱、尿道、前列腺等处的肿瘤或其他影响膀胱功能的疾病; ③接受过经尿道前列腺电切术 (transurethral resection of the prostate, TURP)、经尿道前列腺切开术 (transurethral incision of the prostate, TUIP)、经尿道热疗/射频消融/气囊扩张、膀胱颈内切开、开放前列腺切除术, 或其他任何前列腺手术及治疗, 如冷冻治疗或热疗; ④合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等疾病或精神病的患者; ⑤已知对宁泌泰胶囊或其中某成分过敏者; ⑥非自愿、不能配合完成研究的患者。

1.3 试验设计

1.3.1 给药方案 治疗组患者服用宁泌泰胶囊 (贵阳新天药业有限公司提供, 规格为 0.38 g/粒, 批号

151115、170503), 每次 4 粒, 每天 3 次, 4 周为 1 个疗程。对照组患者服用安慰剂 (贵州新天药业股份有限公司提供, 规格为 0.38 g/粒, 批号 161217, 颜色、口味、外观与宁泌泰胶囊一致), 用法用量与宁泌泰胶囊完全一致。模拟产生相应的随机数字和药物编码后, 依次对试验用药品 (含受试药和安慰剂) 进行分类编号、贴签。双盲试验用药品准备相应编码的应急信件, 随机数的计算机程序和药品的编码作为盲底保存, 实验结束后揭盲。

1.3.2 样本量估算 根据以往研究结果, 试验组 NIH-CPSI 平均总分降低为 7.66 分, 标准差为 0.7 分, 对照组平均总分降低为 5.16 分, 标准差为 0.7 分, 本研究设治疗组较对照组总分平均多降低 2 分, 优效界值为 1 分, 标准差为 1 分, 两组样本比例为 1:1, 采用 SPSS 软件进行样本估算, 得试验组与对照组病例数比例为 25:25。同时考虑受试者脱落 20% 情况, 则计划入选 80 位受试者。

1.3.3 研究方法 试验总体设计采用随机、双盲、安慰剂对照的临床研究方法, 在首都医科大学附属北京同仁医院泌尿外科进行。拟纳入 III 型前列腺炎病例 81 例, 排除 17 例前列腺按摩前尿液、按摩后尿液细菌培养阳性的有菌患者, 同时去除 14 例脱落样本, 最终纳入 50 例患者, 随机进入治疗组及对照组。所有纳入的患者开始用药治疗前必须停止服用任何治疗 III 型前列腺炎药物 2 周。经过 4 周的治疗, 进行最后的有效性及安全性评价。根据纳入标准筛选合格病例, 进行体格检查、尿常规、肝肾功能等安全性检查开始服药。在治疗前及治疗 2 周、4 周后分别进行 NIH-CPSI 评分。

1.4 疗效及安全性指标

1.4.1 主要疗效指标 治疗前及治疗 2 周、4 周分别进行 NIH-CPSI 评分^[4]。

1.4.2 安全性指标 治疗前、后进行尿常规、肝肾功能检查, 记录不良事件。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计分析软件进行分析, 服从正态分布的计量资料将以 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述, 采用配对 t 检验比较组内治疗前后差异, 组间差异采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 疗效分析

2.1.1 对照组 NIH-CPSI 评分疗效分析 患者服用安慰剂 2 周, NIH-CPSI 总评分与治疗前相比, 差

异不显著 ($P>0.05$)；其中疼痛、排尿、生活质量各单项评分均未显著改善 ($P>0.05$)。患者服用安慰剂 4 周，NIH-CPSI 总评分与治疗前相比，差异不显著 ($P>0.05$)；其中疼痛、排尿、生活质量各单项评分均未显著改善 ($P>0.05$)。结果见表 1。

2.1.2 治疗组 NIH-CPSI 评分疗效分析 患者经宁泌泰胶囊治疗 2 周，NIH-CPSI 总评分与治疗前相比显著降低 ($P<0.05$)；其中疼痛症状显著改善 ($P<0.05$)，排尿、生活质量评分有改善的趋势，但无统计性差异 ($P>0.05$)。患者经宁泌泰胶囊治疗

4 周，NIH-CPSI 总评分与治疗前相比显著降低 ($P<0.001$)；其中疼痛 ($P<0.001$)、排尿 ($P<0.05$)、生活质量 ($P<0.01$) 各项评分均有显著性改善。可见随着治疗时间的延长，宁泌泰胶囊改善患者症状效果更加显著，疼痛、排尿及生活质量评分随治疗时间延长均进一步下降。结果见表 2。

2.1.3 治疗组与对照组疗效比较 以治疗前后 NIH-CPSI 评分差值作为疗效评价指标，结果见图 1，经过 4 周治疗，与对照组比较，治疗组在改善患者症状即 NIH-CPSI 评分总分方面效果显著 ($P<$

表 1 对照组 III 型前列腺炎患者 NIH-CPSI 评分结果 ($\bar{x} \pm s, n = 25$)

Table 1 NIH-CPSI results of placebo in treatment of type III prostatitis ($\bar{x} \pm s, n = 25$)

时间	NIH-CPSI 评分			
	疼痛	排尿	生活质量	总分
治疗前	6.96±0.42	7.48±0.57	4.88±0.19	19.32±0.87
治疗 2 周	6.96±0.71	7.64±0.83	4.88±0.27	19.48±1.43
治疗 4 周	8.32±0.93	7.92±1.01	4.92±0.30	21.16±1.89

表 2 治疗组 III 型前列腺炎患者 NIH-CPSI 评分结果 ($\bar{x} \pm s, n = 25$)

Table 2 NIH-CPSI results of Ningmitai Capsule in treatment of type III prostatitis ($\bar{x} \pm s, n = 25$)

时间	NIH-CPSI 评分			
	疼痛	排尿	生活质量	总分
治疗前	10.00±0.60	8.96±0.83	5.00±0.22	23.96±1.30
治疗 2 周	8.00±0.66*	7.32±0.70	4.36±0.32	19.68±1.36*
治疗 4 周	6.16±0.66***	6.40±0.80*	3.48±0.38**	16.04±1.66***

与治疗前比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs pro-treatment of same group

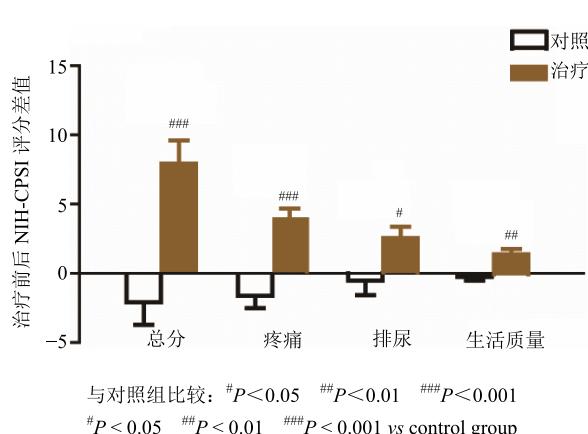


图 1 两组治疗前后 NIH-CPSI 评分差值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 25$)

Fig. 1 Comparison of NIH-CPSI scores reduction before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 25$)

0.001)。对于各项症状，如在减缓疼痛 ($P<0.001$)、促进排尿 ($P<0.05$)、提高生活质量 ($P<0.01$) 方面，治疗组与对照组相比均有显著改善。

2.2 安全性评价

本试验完成治疗的全部 50 例患者未见明显不良反应发生。治疗 4 周后，治疗组患者给药后与给药前相比，3 例患者出现丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高的现象；对照组患者给药后与给药前相比，3 例患者出现 ALT 升高的现象；治疗组相较于对照组差异不显著 ($P>0.05$)。治疗组中 5 例患者给药前高水平的 ALT 得到有效降低；对照组中 3 例患者给药前高水平的 ALT 得到有效降低 ($P>0.05$)。此外，治疗组和对照组给药前后病人尿素氮 (BUN) 及肌酐 (Cr) 基本没有变化。

3 讨论

慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征，其特点是在没有明确的细菌病因的情况下慢性盆腔疼痛和排尿异常等症状，是影响男性正常生活的常见病症。此外，持续超过 1 年的症状预示着惨淡的生活质量。由于病因学十分复杂，导致前列腺炎发病机

制至今仍存在广泛争议。概言之，前列腺炎的发病因素主要有病原体感染、排尿功能障碍、免疫反应异常、氧化应激、神经内分泌因素、物理或化学因素及精神心理因素等多种因素。前列腺炎症状与组织学前列腺炎严重程度之间缺乏有临床意义的相关性^[8]。目前治疗 III 型前列腺炎的基本药物是 α -受体阻滞剂，通过改善平滑肌功能而达到治疗目的，但该类药物会导致眩晕和体位性低血压等不良反应。

中医理论认为，慢性前列腺炎属于正虚为本，湿热淤阻下焦、淤血、败精淤浊内蕴是标。久病入络，精室脉络淤阻，败精淤浊与湿热互结，形成本虚标实、虚实夹杂的病机特点。慢性前列腺炎临床表现多样化，基本证型为湿热下注证、气滞血瘀证、肝气郁结证、肾阳不足证、肾阴亏虚证；复合证型为湿热瘀滞证。湿热下注证主症：尿频尿急，灼热涩痛。《慢性前列腺炎中西医结合诊疗专家共识》推荐中成药宁泌泰胶囊为治疗前列腺炎的有效药物，治则为清热利湿、导浊通淋，指出：“凡辨证为湿热蕴结所致的慢性前列腺炎均可使用”。宁泌泰胶囊组方包括四季红、白茅根、大风藤、三颗针、仙鹤草、芙蓉叶和连翘^[9]。研究表明宁泌泰胶囊能够消除局部炎症、减轻前列腺水肿、改善病理性血管扩张状态、促进腺体分泌代谢功能，也可以提高巨噬细胞的吞噬功能，从而提高机体免疫功能^[10]。现代药理学研究也表明，宁泌泰胶囊对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等多种致病菌均有抑菌作用^[11-12]，具有较好的抗炎作用^[13]。宁泌泰胶囊生物活性可能是多种单体成分共同作用的结果。四季红中的槲皮素及连翘中的连翘苷可发挥舒张平滑肌的作用^[13-15]；四季红中的没食子酸和槲皮素等成分可以抑制金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和变异链球菌的生物膜形成，增强前列腺炎致病菌对抗生素的敏感性^[16-17]；白茅根中白茅根多糖^[18]、仙鹤草中金丝桃苷^[19]、连翘中熊果酸^[20-21]等能减少炎症因子的产生，共同发挥抗炎作用。宁泌泰胶囊治疗慢性前列腺炎，改善症状的同时能够针对发病机制，发挥复方中成药多组分、多靶点、多途径的优势。

虽然已有部分临床研究表明宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎安全、有效，但均为开放、非安慰剂对照试验，宁泌泰胶囊以联合用药为主^[22-27]，常以左氧氟沙星或 α 受体阻滞剂作为阳性对照药，无法准确评价宁泌泰胶囊对 III 型前列腺炎的疗效。因

此，本研究采用随机、双盲、安慰剂对照临床试验，目的是证实宁泌泰胶囊对 III 型前列腺炎的治疗效果及安全性。慢性前列腺炎的主要治疗目标是缓解疼痛、改善排尿和提高患者生活质量， NIH-CPSI 评分是目前公认的最主要疗效评价指标。

本研究对 III 型前列腺炎患者口服宁泌泰胶囊治疗 4 周，用 NIH-CPSI 评分为主要评价指标，进行随机双盲安慰剂对照研究。结果表明，与安慰剂相比，宁泌泰胶囊可明显改善 III 型前列腺炎患者的评分，对疼痛、排尿及生活质量等症状评分均有显著改善；并且具有较好的安全性：在研究过程中，受试患者均没有出现明显不良反应。本研究证明，宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎疗效显著，临床缓解率高。此外，临床除给予患者针对性药物治疗外，还需从改变自身生活、饮食习惯，积极治疗临床病症，注意自身卫生，增加日常饮水量等措施预防疾病发生，进而提高生活质量。综上所述，III 型前列腺炎患者临床治疗过程中使用宁泌泰胶囊治疗作用明显，值得临床推广。

参考文献

- [1] 周峥嵘, 梁朝朝, 刘明, 等. 慢性前列腺炎患者疼痛和排尿症状的调查分析 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2014, 34(2): 153-157.
- [2] 葛成栋. 中西医结合治疗慢性前列腺炎 118 例 [J]. 中医外治杂志, 2006, 15(1): 11.
- [3] Ku J H, Kim M E, Lee N K, et al. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men: Results of a community-based survey [J]. Urology, 2001, 58(6): 853-858.
- [4] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [5] 李海松, 韩亮, 王斌. 慢性前列腺炎的中医药研究进展与思考 [J]. 环球中医药, 2012, 5(7): 481-484.
- [6] 宁泌泰胶囊临床应用中国专家共识编写组, 中国中医药信息研究会男科分会. 宁泌泰胶囊在下尿路症状中临床应用中国专家共识 [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(9): 852-855.
- [7] 林毅枢, 张钢, 薛建. 宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎的临床研究 [J]. 中国性科学, 2016, 25(6): 143-145.
- [8] Nickel J C, Roehrbom C G, O'Lear M P, et al. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: Baseline data from the REDUCE chemoprevention trial [J]. J Urol, 2007, 178(3 Pt 1): 896-901.

- [9] 中国中西医结合学会男科专业委员会. 慢性前列腺炎中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8): 933-941.
- [10] 殷 崎. 宁泌泰胶囊对大鼠实验性前列腺炎的药效学研究 [J]. 贵州医药, 2000, 24(1): 43-44.
- [11] 张 飞, 窦圣姗, 张 杰. 宁泌泰胶囊的抗炎作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1317-1319.
- [12] 杨晨涛, 张 飞, 窦圣姗, 等. 宁泌泰胶囊对金黄色葡萄球菌抑制作用的研究 [J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(4): 376-378.
- [13] 徐登球, 刘 薇, 江振洲, 等. 宁泌泰胶囊治疗实验性阴道炎研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 190-193.
- [14] 张岳阳, 黄长婷, 刘绍明, 等. 槲皮素对动脉性勃起功能障碍模型大鼠阴茎海绵体压力和一氧化氮合酶影响的实验研究 [J]. 中国性科学, 2015, 24(1): 78-81.
- [15] 宋士军, 张丽华, 徐 瑛, 等. 连翘舒张大鼠离体胸主动脉环作用的研究 [J]. 四川中医, 2009, 30(5): 32-34.
- [16] Shen X F, Ren L B, Teng Y, et al. Luteolin decreases the attachment, invasion and cytotoxicity of UPEC in bladder epithelial cells and inhibits UPEC biofilm formation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 72(10): 204-211.
- [17] Kawarai T, Narisawa N, Yoneda S, et al. Inhibition of *Streptococcus mutans*, biofilm formation using extracts from Assam tea compared to green tea [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 68(8): 73-82.
- [18] 尹友生, 冷 斌, 徐 庆, 等. 白茅根多糖对 IgA 肾病大鼠肾组织学病变及血清白细胞介素 2 和 6 的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(7): 520-524.
- [19] Kim S J, Um J Y, Hong S H, et al. Anti-inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor-u03baB activation in mouse peritoneal macrophages [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(1): 1100873.
- [20] Shanmugam M K, Ong T H, Kumar A P, et al. Ursolic acid inhibits the initiation, progression of prostate cancer and prolongs the survival of TRAMP mice by modulating pro-inflammatory pathways [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32476.
- [21] 刘雁飞, 韩 盼, 赖永继. 熊果酸对慢性非细菌性前列腺炎模型大鼠的治疗作用 [J]. 医药导报, 2015, 34(10): 1292-1295.
- [22] 谢毓芳, 杨荣华, 陈 红. 宁泌泰胶囊治疗慢性非细菌性前列腺炎及对患者血清炎症因子的影响 [J]. 中国性科学, 2015, 24(11): 13-16.
- [23] 周润成. 宁泌泰胶囊联合左氧氟沙星胶囊治疗慢性前列腺炎的临床疗效观察 [J]. 基层医学论坛, 2015, 19(9): 1161-1162.
- [24] 车煜华. 宁泌泰胶囊联合左氧氟沙星治疗慢性前列腺炎临床观察 [J]. 新中医, 2013, 45(8): 43-44.
- [25] 李 杰, 陈 挺, 蒋 悅, 等. 宁泌泰胶囊联合盐酸坦洛新缓释胶囊治疗 IIIB 型前列腺炎的临床疗效及对患者前列腺液 IL-10、TNF- α 、PGE-2 的影响 [J]. 中国化药物杂志, 2017, 37(3): 135-137.
- [26] 夏明康, 胡珍真, 杨素娜, 等. 宁泌泰胶囊联合抗生素治疗慢性前列腺炎的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1704-1709.
- [27] 薛 松, 李海龙. 宁泌泰联合巴洛沙星对 IIIA 型前列腺炎患者血清 PSA 的影响及意义 [J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(12): 31-33.