



# 良性前列腺增生症细胞因子水平与中药干预的研究

汪浩<sup>1\*</sup>, 舒跃民<sup>2</sup>, 郑海文<sup>1</sup>, 武东<sup>3</sup>, 黄斌伦<sup>1</sup>, 高素华<sup>1</sup>

(1. 金华职业技术学院 医学院, 浙江 金华 321017;

2. 金华市人民医院, 浙江 金华 321000;

3. 中国水利水电十二局医院, 浙江 金华 321027)

**[摘要]** 目的:研究良性前列腺增生症细胞因子水平与中药干预的影响。方法:采用随机病例对照设治疗组(A组),对照组(B组)及健康组(C组)。A组用前列宁汤,每日1剂,分2次口服。B组用前列康3片/次,每日3次口服,2组疗程均8周。结果:治疗前AB组TNF- $\alpha$ ,IL-17/IL-10,IL-4与C组比明显失调( $P < 0.01$ )。治疗后A组TNF- $\alpha$ ,IL-17明显降低,IL-10,IL-4明显提高,与治疗前比有显著性差异( $P < 0.01$ )。与B组比有显著性差异( $P < 0.01$ )。但仍然达不到C组水平。结论:前列宁汤能有效调节前炎症细胞因子与抗炎细胞因子的水平,为临床诊断与治疗BPH提供科学实验依据。

**[关键词]** 良性前列腺增生症;细胞因子;中药;前列宁汤;干预

良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia, BPH)是老年男性的常见病。经尿道前列腺切除术(transurethral resection of the prostate, TURP)作为本病的金标准已有相当长的时间,虽然效果较好,但仍给患者带来不同程度的损害。由于BPH发病人群高龄化趋势日益明显,心脑血管病、糖尿病等疾病的伴发率增高,手术风险增大,开放性手术治疗受到了限制,所以促使无损伤和微损伤及药物治疗的广泛而深入的研究。2008年1月—2009年9月,应用前列宁汤治疗BPH患者92例,研究其外周血TNF- $\alpha$ ,IL-17,IL-10,IL-4在治疗前后的变化及临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择及诊断标准** BPH诊断参照《吴阶平泌尿外科学》<sup>[1]</sup>的诊断标准及国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, I-PSS)标准<sup>[2]</sup>。符合下列条件者为治疗对象:①年龄50~80岁;②临床表现均有典型的下尿路梗阻症状及刺激症状,I-PSS评分 $\geq 8$ 分<sup>[3]</sup>,即有中度以上症状;③直肠指诊及经直肠超声检查证实前列腺增生;④B超检查膀胱残余尿量 $\leq 150$  mL<sup>[4]</sup>;⑤血前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA) $\leq 4$   $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;⑥所有患者排除前列腺癌、神经原性膀胱、尿道狭窄、膀

胱肿瘤、膀胱结石等疾病,无前列腺手术史,无肝肾肾功能损害。

采用随机病例对照研究选取符合条件病人,设治疗组(A组)102例,年龄50~81岁,平均(66.6 $\pm$ 19.21)岁,病程5.5个月~11年,平均(6.5 $\pm$ 4.2)年;(B组)96例,年龄51~80岁,平均(65.2 $\pm$ 18.67)岁,病程5个月~11年,平均(6.8 $\pm$ 4.2)年;并设健康组(C组)83例,年龄51~80岁,平均(64.7 $\pm$ 19.24)岁。3组资料比较无显著差别,具有可比性。

**1.2 检测** TNF- $\alpha$ ,IL-17,IL-10,IL-4测定方法采用特异性双抗体夹心ELISA法,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司,治疗前、治疗后采集3 mL全血,分离血清置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。应用美国生产的Multiskan MS型全自动酶标仪测定结果。操作严格按试剂盒说明书进行。

**1.3 治疗** A组用前列宁汤:由黄芪100 g、山萸肉15 g、制附片10 g、桂枝10 g、三棱15 g、莪术15 g、黄芩20 g、白花蛇舌草20 g等组成,每日1剂,分2次口服。B组用前列康(浙江康恩贝制药股份有限公司,国药准字Z33020303)3片/次,每日3次口服,2组疗程均8周。

**1.4 指标** 2组治疗前及治疗8周后观察:①TNF- $\alpha$ ,IL-17,IL-10,IL-4浓度;②I-PSS:0~7分为轻度症状,8~19分为中度症状,20~35分为重度症状;③最大尿流率(maximum flow rate, MFR),正常人MFR $\geq 20$  mL $\cdot$ s<sup>-1</sup>。MFR $\leq 15$  mL $\cdot$ s<sup>-1</sup>应疑为排

[收稿日期] 2009-12-12

[基金项目] 浙江省金华市科技局项目(2009-3-255)

[通信作者] \*汪浩, Tel: (079) 82232797, E-mail: wanghao9864@163.com

尿功能异常,  $MFR \leq 10 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$  为明显异常; ④经腹 B 超测膀胱残余尿量, 正常人残余尿量 0 ~ 10 mL, 当残余尿量达到 60 mL 时, 说明膀胱逼尿肌已处于失代偿状态, 转手术治疗; ⑤经直肠超声测前列腺体积, 正常前列腺大小 12 ~ 15 g, 20 g 以上即为前列腺增生, 计算公式  $V = R1(\text{cm}) \times R2(\text{cm}) \times R3(\text{cm}) \times 0.52^{[5]}$ ; ⑥血、尿常规及肝肾功能。

**1.5 统计学处理** 各组数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 SPSS16.0 统计软件包进行统计, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 计量资料用  $t$  检验, 判断两组间比较差异的显著程度。

## 2 结果

### 2.1 病例脱落情况

表 1 治疗前后血 TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-10, IL-4 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	n	时间	TNF- $\alpha$	IL-17	IL-10	IL-4
A	92	治疗前	78.4 $\pm$ 34.2	56.5 $\pm$ 35.7	10.4 $\pm$ 7.8	9.2 $\pm$ 2.5
		治疗后	32.0 $\pm$ 34.22 <sup>1,2,3)</sup>	15.6 $\pm$ 8.3 <sup>1,2,3)</sup>	18.9 $\pm$ 9.2 <sup>1,2)</sup>	17.3 $\pm$ 7.5 <sup>1,2)</sup>
B	88	治疗前	77.9 $\pm$ 35.4 <sup>3)</sup>	57.2 $\pm$ 32.5 <sup>3)</sup>	11.2 $\pm$ 8.6 <sup>3)</sup>	9.0 $\pm$ 2.8 <sup>3)</sup>
		治疗后	74.7 $\pm$ 18.8	55.3 $\pm$ 28.6	12.9 $\pm$ 6.3	8.9 $\pm$ 4.5
C	83		20.3 $\pm$ 16.9	5.94 $\pm$ 2.83	20.4 $\pm$ 6.81	8.3 $\pm$ 9.1

注: 与本组治疗前比<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照治疗后比<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与健康组比<sup>3)</sup>  $P < 0.01$  (表 2 同)。

**2.3 I-PSS, MFR, 残余尿量及前列腺体积比较** 治疗后 A 组患者的 I-PSS, MFR 及残余尿量均有显著改善 ( $P < 0.01$ )。B 组 MFR 及残余尿量与治疗前

例 (9.8%), 5 例因经济原因自行中断治疗, 4 例因惧怕不良反应而自行停药, 1 例因为出现恶心、呕吐而自行停药。B 组脱落 8 例 (8.3%), 其中 4 例因出国自行中断治疗, 3 例不明原因失访, 1 例因为临床疗效不理想自行停药。治疗组 92 例, 对照组 88 例患者有完整的资料进入统计学分析处理。

**2.2 TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-10, IL-4 含量比较** 治疗前 AB 组 TNF- $\alpha$ , IL-17/IL-10, IL-4 与 C 组比明显失调 ( $P < 0.01$ )。治疗后 A 组 TNF- $\alpha$ , IL-17 明显降低, IL-10, IL-4 明显提高, 与治疗前比有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。与 B 组比有显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 但仍然达不到 C 组水平 (表 1)。

表 2 治疗前后 I-PSS, MFR, 残余尿量及前列腺体积结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	I-PSS/分	MFR/ $\text{mL} \cdot \text{s}^{-1}$	残余尿/mL	前列腺体积/ $\text{m}^3$
A	92	治疗前	20.19 $\pm$ 4.16	9.87 $\pm$ 4.26	49.02 $\pm$ 19.16	31.25 $\pm$ 13.89
		治疗后	12.14 $\pm$ 3.32 <sup>1,2,3)</sup>	18.37 $\pm$ 4.77 <sup>1,2,3)</sup>	20.28 $\pm$ 10.33 <sup>1,2,3)</sup>	21.17 $\pm$ 14.22 <sup>1,2,3)</sup>
B	88	治疗前	20.14 $\pm$ 4.35 <sup>3)</sup>	10.23 $\pm$ 4.32 <sup>3)</sup>	50.33 $\pm$ 21.09 <sup>3)</sup>	31.27 $\pm$ 12.47 <sup>3)</sup>
		治疗后	18.99 $\pm$ 5.16	14.12 $\pm$ 4.53 <sup>1)</sup>	38.18 $\pm$ 9.98 <sup>1)</sup>	29.66 $\pm$ 12.12
C	83		5 $\pm$ 1.84	25 $\pm$ 15.52	8 $\pm$ 4.28	15 $\pm$ 4.83

**2.4 不良反应** 除脱落患者外, 治疗前后测定两组血、尿常规, 肝、肾功能, 未发现明显异常。治疗组有 4 例 (占 3.57%) 出现轻微的皮肤搔痒, 在停药后均消失; 对照组未出现不良反应。

## 3 讨论

BPH 是引起中老年男性排尿障碍中最为常见的一种良性疾病, 占我国泌尿外科门诊量的第 2 位<sup>[6]</sup>。早在 20 世纪 90 年代有报道 3140 岁时仅 8% 有组织学前列腺增生, 51 ~ 60 岁时为 50%, 80 岁以上达 90%, 大约有 50% 组织学诊断 BPH 的男性有中度到重度下尿路症状。近年来, 随着我国人口老龄化问题日益突出, 前

列腺增生症的发病率呈逐年上升趋势<sup>[7]</sup>。比均有显著改善 ( $P < 0.01$ ), 但没有 A 组明显。A 组前列腺体积治疗前后及与对照组比差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (表 2)。

列腺增生症的发病率呈逐年上升趋势<sup>[7]</sup>。

BPH 属中医“癃闭”、“淋证”等范畴, 常见病机有湿热下注、脾肾气虚、气滞血瘀、肾阴虚、肾阳虚等, 多以清热解毒、补脾益肾、软坚散结、活血通络、理气通滞等为主要治法<sup>[8]</sup>。目前有关 BPH 的发病机制主要有激素-内分泌学说、生长因子学说、上皮-间质细胞相互作用学说、细胞凋亡与基因调控学说。任何一种学说都不可能独立解释 BPH 的发病机制。但慢性炎症可能在发病进程中起重要作用<sup>[9]</sup>。研究已表明, 慢性炎症会引起氧化应激, 导致渗透部位的组织损伤<sup>[10]</sup>。依据 BPH 的理论研究, 采用补肾



健脾、活血化淤、行气化痰,软坚散结,清热利湿的前列宁汤。方中重用黄芪为君药,以益气利水,而达到气化得行,则小便自通的目的,山茱萸、制附片益肾助阳填精;桂枝、三棱、莪术通经破瘀消积;黄芩、白花蛇舌草清热利湿、解毒。现代药理研究表明,黄芪具有增强机体免疫功能,利尿、抗衰老作用;三棱、莪术能改善血液循环及血液流变的性质,从而改善局部的血液供应,黄芩中的黄芩苷有抗炎、抗氧化、抑制免疫等作用。黄芩苷可能通过减少 TNF- $\alpha$  的产生和释放,下调 TNF- $\alpha$ /IL-10 起到对前列腺组织的保护作用。白花蛇舌草有抗炎、增强肾上腺皮质激素样功能及抗肿瘤等作用。

研究证明,治疗后 2 组患者的 I-PSS, MFR 及残余尿量均有显著改善 ( $P < 0.01$ )。前列腺体积治疗前后及与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗后组间各项指标比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),提示前列宁汤能改善 BPH 临床症状,副作用轻微,从而达到较为满意的临床疗效。且中药可长期服用,易为老年患者接受。

TNF- $\alpha$  在前列腺慢性炎症的发生发展中可能起重要作用,慢性盆底疼痛综合征 (CPPS) 和无症状炎症性前列腺炎患者前列腺液中发现高水平的 TNF- $\alpha$ ,可能是宿主对感染因素的一种应答<sup>[11]</sup>。

BPH 中活化的 T 细胞、上皮细胞及平滑肌细胞中 IL-17 不断增多,Steiner 等<sup>[12]</sup>发现,正常前列腺中 IL-17 几乎可以忽略,但在 BPH 标本中却增加 79%。这也证明了 IL-17 可以直接作用于前列腺 T 细胞,这些是通过刺激细胞因子 (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-5 等),至少又能增强 5 倍的 IL-17 释放。IL-17 促进多种炎性细胞因子的分泌,如 IL-6, TNF- $\beta$ , CC 家族的趋化因子等。这些增多的炎性细胞因子提高了局部炎症反应的强度,直接影响了疾病的严重程度。

本组研究表明前列宁汤能够有效抑制前炎症细胞因子 (TNF- $\alpha$ , IL-17) 的释放和提高抗炎症细胞因子 (IL-10, IL-4) 的水平, A 组 TNF- $\alpha$ , IL-17 治疗前后比较差异有显著性 ( $P < 0.01$ ),与对照组比差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。B 组自身治疗前后比较无显著性差异。A 组 IL-10, IL-4 比治疗前有明显升高,差异有显著性 ( $P < 0.01$ ),与 B 组比差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。而 B 组自身治疗前后比较无显著性差异,提示 BPH 患者其前炎症细胞因子 (TNF- $\alpha$ , IL-17) 的增加和抗炎症细胞因子 (IL-10, IL-4) 下降可

提示诊断 BPH 临床实验依据。而前列宁汤可以上调抗炎症细胞因子的水平,是其优点所在。

近年来受到广泛关注的 BPH 分子生物学的变化目前还不十分清楚。因此研究中药对 BPH 的疗效影响,探讨、总结 BPH 外周血 TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-10, IL-4 水平和中药治疗后上述细胞因子的变化、产生临床疗效的机制,为中药治疗 BPH 的应用建立科学的理论基础。

拟在以后的研究中扩大样板量,应用多元统计的方法综合分析多因素对症状分布及细胞因子规律的影响,以便更好地将结果修改、充实和完善。

#### [参考文献]

- [1] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 1143.
- [2] 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[J]. 中华泌尿外科杂志, 1994, 15(3): 230.
- [3] AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations [J]. J Urol, 2003, 170(2): 530.
- [4] Andersen J T, Nickel J C, Marshall V R, et al. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostate hyperplasia [J]. J Urol, 1997, 49(6): 839.
- [5] Roehrborn C G. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transperineal ultrasound [J]. Urology, 1998, 51(4A Suppl): 19.
- [6] 黄小波, 李宗信, 李斌, 等. 消癥合剂联合消癥散治疗良性前列腺增生症的临床研究 [J]. 中西医结合急救杂志, 2003, 13(2): 73.
- [7] Gu F L, Xia T L, Kong X T. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China [J]. J Urol, 1994, 44(5): 688.
- [8] 尹华峰. 中西成药治疗前列腺增生的作用机理比较 [J]. 西藏医药杂志, 2004, 25(4): 49.
- [9] Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia [J]. Curr Opin Urol, 2006, 16(1): 25.
- [10] Victor V M, Rocha M, Dela Fuente M. Immune cells; Free radicals and antioxidants in sepsis [J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(3): 327.
- [11] Gelmann E P. Molecular biology of the androgen receptor [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(13): 3001.
- [12] Steiner G E, Stix U, Handisurya A, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue [J]. Lab Invest, 2003, 83(8): 1131.



## Influence of intervene of traditional Chinese medicine on cytokine level in benign prostatic hyperplasia

WANG Hao<sup>1</sup>, SHU Yuemin<sup>2</sup>, ZHENG Haiwen<sup>1</sup>, WU Dong<sup>3</sup>, HUANG Binlun<sup>1</sup>, GAO Suhua<sup>1</sup>

(1. School of Medicine, Jinhua Colloge of Profession and Tecnology, Jinhua 321017, China;

2. Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, China;

3. Hospital of Twelfth Bureau of China's Water Conservancy and Hydroelectric Power, Jinhua 321027, China)

[**Abstract**] **Objective:** To make a study of the influence of the intervene of traditional Chinese medicine on cytokine level in benign prostatic hyperplasia. **Method:** The patients were divided into treatment group (group A), control group (group B) and healthy group (group C) with the randomly compared researching method. Group A were given Qianliening Tang (QLNT), daily position, two times a day. Group B were given Qianliekang, three times a day, three pills each time. The course of both treatment lasted for 8 weeks. **Result:** Before treatment, TNF- $\alpha$ , IL-17/IL-10, IL-4 in group A and B are obviously out of order compared with group C ( $P < 0.01$ ). After the treatment, TNF- $\alpha$ , IL-17 in group A decreased dramatically and IL-10, IL-4 increased, which shows great differences compared with those before treatment and with group B ( $P < 0.01$ ), but still can't reach to group C level. **Conclusion:** Qian liening Tang can efficiently regulate the level of suppressive inflammatory cytokines and proinflammatory cytokines. It provides scientific experimental basis for clinical diagnosis and treatment of the disease.

[**Key words**] benign prostatic hyperplasia; cytokines; traditional Chinese medicine; Qianliening Tang; intervene

doi: 10.4268/cjcm20100628

[责任编辑 刘 ■]