

非手术型前列腺炎治疗方法研究进展

刘开来, 张雨晨, 郑云鹤, 何江川, 卜轶卓, 温金鹏, 胡大涛, 黄宇, 王珂*

西安交通大学药学院 陕西西安
西安交通大学第一附属医院胸外科 陕西西安

【摘要】前列腺炎是临床上最常见的男性疾病之一, 根据不同病因和症状可分为四类。数据显示, 前列腺炎在我国男性人口中拥有较高的发病率, 并且其临床症状严重影响男性的身心健康, 其长期治疗的高昂成本和较差的疗效给患者和社会带来巨大的经济负担。然而关于前列腺炎的发病机制的研究仍未产生具有足够说服力的统一理论, 其复杂的病因和尚不明确的发病机制给临床治疗带来困难。本文将针对前列腺炎的现有治疗方式进行简要概述, 为前列腺炎的治疗提供思路, 并展望了现有疗法的不足和发展前景。

【关键词】前列腺炎; 药物治疗; 纳米给药系统

【收稿日期】2023 年 5 月 1 日 **【出刊日期】**2023 年 6 月 9 日 **【DOI】**10.12208/j.jmbr.20230001

Research progress on non-surgical treatments for prostatitis

Kailai Liu, Yuchen Zhang, Yunhe Zheng, Jiangchuan He, Yizhuo Bu, Jinpeng Wen, Datao Hu, Yu Huang, Ke Wang*

School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi
Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi

【Abstract】 Prostatitis is one of the most common male diseases in clinical practice. It can be divided into four categories according to different etiology and symptoms. Data show that prostatitis has a high incidence in the Chinese male population, and its clinical symptoms seriously affect men's physical and mental health. The high cost of long-term treatment and poor curative effect upset patients. However, the study on the pathogenesis of prostatitis has not yet put forward a unified theory with sufficient persuasiveness, its complex etiology, and unclear pathogenesis take it difficult for clinical treatment. In this paper, the existing treatment methods for prostatitis will be briefly summarized, providing ideas for the treatment of prostatitis, and looking forward to the shortcomings and development prospects of existing therapies.

【Keywords】 Prostatitis; Drug therapy; Nano drug delivery system

1 绪论

前列腺炎作为成年男性的常见病, 是男性泌尿科门诊最常见的疾病之一。美国国立卫生研究院将前列腺炎分为四种类型^[1], 即 I 型前列腺炎 (急性前列腺炎)、II 型前列腺炎 (慢性细菌性前列腺炎)、III 型前列腺炎 (慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征) 和 IV 型前列腺炎 (无症状的隐匿性前列腺炎)。其中 I 型和 II 型前列腺炎主要由细菌感染引起, 统称为细菌性前列腺炎; III 型前列腺炎主要由非细菌因素引起, 在所有类型前列腺炎中发病率占 90% 以上,

是最常见的类型。据统计, 前列腺炎在世界男性群体中发病率为 2.2%~16%^[2]。而针对我国的调查结果显示, 男性发病率为 10%~15%^[3], 其中老年人口占比最大。前列腺炎的临床症状主要表现为 4 大类, 疼痛、排尿功能异常 (尿频、尿急、尿痛和尿灼热等)、性功能障碍以及心理问题 (情绪低落、抑郁焦虑等), 严重危害患者的身心健康。全球每年用于诊断和治疗前列腺炎的费用超过 84 万美元, 其中还不包括生产力损失的成本, 并且这笔费用仍在随着时间的推移而增加^[4]。高额的花费给患者和社会

*通讯作者: 王珂

带来了巨大的经济压力。

关于前列腺炎致病因素的研究表明,不同类型的前列腺炎致病因素也各不相同,细菌性前列腺炎由细菌感染引起,病原体主要为革兰氏阴性杆菌、绿脓杆菌和革兰氏阳性球菌,其中又以大肠杆菌感染最为常见^[5]。非细菌性前列腺炎的发病过程由多种因素参与,致病原因复杂多样,发病机制未完全明确,存在争议。现有病因机制学说主要集中于神经内分泌因素、免疫系统异常、氧化应激、相关器官疾病伴随以及不良生活习惯等方面^[6-9]。神经系统的异常变化可能会导致前列腺炎部位的持续性疼痛,受体、通道或传导通路等发生病变可引起 L5-S2 脊髓的功能异常,从而介导前列腺的神经疼痛;免疫细胞、免疫器官及它们所产生或释放的细胞因子与非细菌性前列腺炎的发生发展密切相关,已有研究表明致病因子侵入人体后会刺激 T 细胞激活免疫系统,释放的免疫相关细胞因子对组织器官进行调节,导致前列腺组织发生充血、水肿,介导前列腺炎的发生^[10];正常人体内氧化与抗氧化之间处于平衡状态,当二者平衡被打破时,过量的活性氧自由基可能导致组织器官的损伤,导致炎症的发生,已有研究对前列腺炎患者的前列腺液进行检测^[11],发现过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶的活性明显降低,这些抗氧化酶可以保护组织细胞免受过氧化物毒害,活性降低提示前列腺炎的发病可能与氧化应激相关;另外,前列腺炎病程长且易反复发作,患者通常会出现焦虑抑郁等心理问题^[12],长期受负面情绪影响,很有可能使疾病加重,产生恶性循环。

面对病因复杂、发病机制不明等问题,前列腺炎的临床治疗十分棘手。本文将对现有的前列腺炎治疗方法进行总结,为未来前列腺炎新型治疗手段的发展提供思路。

2 传统药物治疗

2.1 抗生素

细菌感染是细菌性前列腺炎最重要的致病因素,因此临床上常用抗生素进行治疗。对于非细菌性前列腺炎,尽管缺乏细菌感染致病的证据,抗生素对部分患者仍有治疗效果,临床上治疗时依然常用抗生素疗法。早期猜测可能是由于非细菌病原体的存在,如真菌、支原体、衣原体等,但近几年一些研

究对前列腺炎患者的前列腺液及尿道分泌物中成分进行高通量测序^[13],发现很少有这些非细菌性病原体被检出,但患者的体液内存在微生物种群失衡现象^[14]。除此之外,抗生素能够对非细菌性前列腺炎起效还可能跟部分抗生素具有一定的抗炎活性有关^[15],例如大环内酯类抗生素可抑制前列腺部位的肥大细胞^[16]。但长期使用抗生素,可能导致病原体出现耐药性,使疗效下降。

2.2 α 受体阻滞剂

α 受体阻滞剂可用于缓解下尿路症状,是前列腺炎的常用药。关于 α 受体阻滞剂疗效的研究表明,在临床上由于不同患者的疾病表型不同,病例之间具有异质性,药物的疗效表现也不同^[17],临床上常配合护理以提高疗效。部分患者是由于尿液返流从而导致前列腺炎组织感染发病, α 受体阻滞剂可有效松弛膀胱颈及前列腺的肌肉组织,减少尿液反流现象的发生。该类药物治疗前列腺炎的疗程较长,通常为 3 个月以上^[18],因此药物不良反应发生率较高,如体位性低血压和性功能障碍等,后续研发的新一代阻滞剂可能缓解该类不良反应,但仍有副作用存留。

2.3 非甾体抗炎药

目前普遍认为炎症反应是前列腺炎病理过程中最重要的一部分,非甾体抗炎药成为治疗前列腺炎的可行疗法。但仍缺少大规模的临床试验数据以验证该类药物对前列腺炎的确切疗效。一些研究者通过动物实验证明塞来昔布可有效穿透前列腺上皮浸润到组织内部^[19],但该类药物只能达到治标的作用,在治疗过程中体现出一定的疗效,停药后则会快速复发。并且非甾体抗炎药由于非选择性作用带来的药物副作用可能会成为一大安全隐患。

2.4 中药治疗

中医理论认为前列腺炎属精浊类疾病,为湿热、气虚等因素的外在体现,病症的发生发展与肾、脾、肝等有关。针对前列腺炎的治疗,中医则提倡对症下药,不同症状采取不同治疗方法。已有研究通过归纳临床和实验数据^[20],发现当归贝母苦参丸与抗生素和 α 受体阻滞剂相比可显著降低前列腺炎患者炎症评分,这可能是由于该药多种组分各自发挥不同效果,协同治疗。但将中药用于前列腺炎的治疗可能存在具体机制和有效成分不明等潜在问题。

3 新型治疗方式

鉴于传统疗法的疗效不确切, 临床治疗屡屡受挫, 许多研究者已转向新型治疗方式的研究, 新兴疗法层出不穷。

3.1 天然多酚类化合物

天然多酚类化合物是一种来源于植物的天然产物, 其广泛存在于水果、蔬菜和茶类中。天然多酚类化合物以苯酚为基本母核, 根据是否具有C6-C3-C6的结构, 可区分为黄酮类化合物和非黄酮类化合物, 二者的苯环上通常都具有多个酚羟基, 通过氧化还原反应可以清除活性氧, 达到抗氧化的目的。同时, 该类化合物还被研究证明具有抗炎活性^[21, 22], 因此在治疗前列腺炎方面极具潜力。有研究者通过前列腺部位原位注射完全弗式佐剂建立大鼠慢性非细菌性前列腺炎模型, 病连续四周给予槲皮素进行治疗, 发现槲皮素可通过影响 NF- κ B 和 MARK 信号通路有效缓解前列腺部位的炎症反应, 并且可上调抗氧化酶的表达水平来抵抗氧化应激^[23]。除此之外, 该课题组还利用番茄红素进行了类似的前列腺炎治疗实验, 实验结果表明番茄红素不仅可通过调节 NF- κ B 和 MARK 信号通路影响炎症反应, 还通过调节 Nrf2 信号通路以达到抗氧化的效果, 有效缓解前列腺炎症状^[24]。但将该类化合物直接应用可能会出现溶解性差、靶向性差或结构不稳定体内易分解等问题, 从而导致生物利用度低, 无法达到预期疗效。

3.2 物理疗法

由于药物治疗疗效的不确定性, 各种物理治疗方法正逐步用于前列腺炎的治疗。用于前列腺炎的物理疗法多种多样, 如体外冲击波治疗、针刺及电针刺激法、超声电磁治疗及神经刺激治疗等。数据表明^[25], 推荐程度和应用程度最广泛的物理疗法是体外冲击波治疗和针灸治疗两种, 因此近期研究也多集中于二者。体外冲击波疗法使用较低能量密度的声波, 能够发挥独特的生物学效应, 研究表明该疗法的疗效可达 12 个月^[26], 在长时间治疗中疗效仍然显著。有研究者通过临床试验^[27], 对比放射性体外冲击波治疗与 α 受体阻滞剂和非甾体抗炎药联合治疗的疗效, 研究结果表明相比于药物治疗, 体外冲击波治疗表现出更优的前列腺炎治疗效果, 并且拥有较低复发率和不良反应发生率等优点。而针灸

治疗的疗效研究结果显示, 该治疗方法也可达到长期不复发的效果^[28], 但其治疗机制仍缺乏足够的研究进行论证。

3.3 纳米给药系统

现有药物虽均能产生一定的疗效, 但仍存在靶向差、生物利用度低、不良反应发生率高等问题, 新型给药系统的研究仍在不断进行中。纳米给药系统是指将药物中有效物质、药物本身直接纳米化, 或是将药物置于纳米载体中所制备的给药系统。该类给药系统易修饰, 可有效提高药物的靶向性、稳定性、有效性及生物利用度。有研究者制备了一种具有活性氧响应性的脂类纳米载体, 并将头孢类抗生素负载于载体内制备成活性氧响应性载抗生素纳米给药系统, 该给药系统可有效在前列腺部位富集, 并利用自身的活性氧响应能力控制药物在炎症部位释放, 从而提高抗生素的靶向能力和可控释放性^[29]。另有课题组通过与铜离子配合提高了姜黄素的结构稳定性和抗菌能力, 再将姜黄素铜配合物通过酯化反应接枝于透明质酸上以改善水溶性和靶向性, 制备了改性姜黄素纳米给药系统, 该给药系统可通过透明质酸的 CD44 受体靶向能力使药物聚集于前列腺炎症部位, 通过释放铜离子姜黄素以杀灭细菌、调控 NF- κ B 信号通路抵抗炎症, 从而达到治疗前列腺炎的目的^[30]。

4 结论与展望

虽然随着科技的进步医疗技术正在快速发展, 但前列腺炎的治疗仍有待进步。在传统的治疗方法中, 抗生素对于细菌性前列腺炎有较好的效果, 而对于非细菌性前列腺炎效果较差, 并且长时间使用抗生素容易出现细菌耐药的问题。资料显示, 约 10% 的细菌性前列腺炎是由耐药菌感染引起的。除抗生素外, α 受体阻滞剂的不良反应、非甾体抗炎药的短效性以及中药的治疗机制不明等问题, 均限制着传统药物治疗前列腺炎的效果。而新型治疗方式的出现, 在一定程度上解决了上述问题, 天然多酚类化合物通常具有多种生物活性, 对细菌性前列腺炎和非细菌性前列腺炎都有较好的效果, 但该类化合物水溶性较差, 生物利用度可能限制其药效发挥。物理治疗具有高效性、长效性, 但其潜在的安全性问题不容忽视。新型纳米给药系统的出现, 进一步解决了各种前列腺炎治疗中的缺陷, 使靶向性、可控

性和多功能性成为可能, 然而, 纳米给药系统用于前列腺炎的治疗研究还仅仅处于初步阶段, 未来还有很大的进步空间。生物膜的形成也是影响前列腺炎治疗的重要因素。生物膜是嵌入粘附在任何非生物或生物表面上的细菌自产胞外多糖基质中形成的结构化细菌群落, 一旦形成生物膜, 杀菌药物的有效性就会大大降低, 可能导致持续性感染。除此之外, 血-前列腺屏障的存在也制约着药物疗效的发挥。如何解决这些问题仍需研究者们不懈努力, 未来前列腺炎治疗药物的研发任重而道远。

参考文献

- [1] SUNG Y H, JUNG J H, RYANG S H, et al. Clinical significance of national institutes of health classification in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *Korean J Urol*, 2014, 55(4): 276-280.
- [2] KHATTAK A S, RAISON N, HAWAZIE A, et al. Contemporary Management of Chronic Prostatitis [J]. *Cureus*, 2021, 13(12): e20243.
- [3] ARORA H C, ENG C, SHOSKES D A. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(2): 30.
- [4] CHEN R, NICKEL J C. Acupuncture ameliorates symptoms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *Urology*, 2003, 61(6): 1156-1159; discussion 9.
- [5] LUPO F, INGERSOLL M A. Is bacterial prostatitis a urinary tract infection? [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(4): 203-204.
- [6] REES J, ABRAHAMS M, DOBLE A, et al. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline [J]. *BJU International*, 2015, 116(4): 509-525.
- [7] KONKOL Y, VUORIKOSKI H, STRENG T, et al. Characterization of a model of prostatic diseases and obstructive voiding induced by sex hormone imbalance in the Wistar and Noble rats [J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(Suppl 1): S45-S57.
- [8] LIU Y, MIKRANI R, XIE D, et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020, 34(2): 160-172.
- [9] XIANG H, ZHANG T, AL-DANAKH A, et al. Neuromodulation in Chronic Pelvic Pain: A Narrative Review [J]. *Pain Ther*, 2022, 11(3): 789-816.
- [10] BAI J, WANG S, LIU J, et al. Characterization of circulating CD4+CD25high regulatory T cells in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *Urology*, 2010, 75(4): 938-942.
- [11] KRSMANOVIC A, TRIPP D A, NICKEL J C, et al. Psychosocial mechanisms of the pain and quality of life relationship for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) [J]. *Can Urol Assoc J*, 2014, 8(11-12): 403-408.
- [12] WANG G C, HUANG T R, HU Y Y, et al. Corpus cavernosum smooth muscle cell dysfunction and phenotype transformation are related to erectile dysfunction in prostatitis rats with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2020, 17.
- [13] WU Y, JIANG H, TAN M, et al. Screening for chronic prostatitis pathogens using high-throughput next-generation sequencing [J]. *Prostate*, 2020, 80(7): 577-587.
- [14] SHOSKES D A, ALTEMUS J, POLACKWICH A S, et al. The Urinary Microbiome Differs Significantly Between Patients With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls as Well as Between Patients With Different Clinical Phenotypes [J]. *Urology*, 2016, 92: 26-32.
- [15] POLACKWICH A S, SHOSKES D A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(2): 132-8.
- [16] APPIYA SANTHARAM M, KHAN F U, NAVEED M, et al. Interventions to chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome treatment. Where are we standing and what's next? [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 857.
- [17] FALL M, BARANOWSKI A P, ELNEIL S, et al. EAU

- guidelines on chronic pelvic pain [J]. *Eur Urol*, 2010, 57(1): 35-48.
- [18] MAGISTRO G, WAGENLEHNER F M, GRABE M, et al. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(2): 286-297.
- [19] Yellepeddi V K, Radhakrishnan J, Radhakrishnan R. Penetration and pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rat prostate tissue [J]. *Prostate*, 2018, 78(2): 80-85.
- [20] LI H, HUNG A, YANG A W H. A Classic Herbal Formula Danggui Beimu Kushen Wan for Chronic Prostatitis: From Traditional Knowledge to Scientific Exploration [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018.
- [21] LUAN Y, SUN C, WANG J, et al. Baicalin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through Akt/NF-kappaB pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3212-3219.
- [22] LONG Y, XIANG Y, LIU S, et al. Baicalin Liposome Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice via Inhibiting TLR4/JNK/ERK/NF-kappaB Pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020(8414062).
- [23] MENG L-Q, YANG F-Y, WANG M-S, et al. Quercetin protects against chronic prostatitis in rat model through NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *The Prostate*, 2018, 78(11): 790-800.
- [24] ZHAO Q, YANG F, MENG L, et al. Lycopene attenuates chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome by inhibiting oxidative stress and inflammation via the interaction of NF-kappaB, MAPKs, and Nrf2 signaling pathways in rats [J]. *Andrology*, 2020, 8(3): 747-755.
- [25] FRANCO J V A, TURK T, JUNG J H, et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review [J]. *BJU International*, 2019, 124(2): 197-208.
- [26] GUU S-J, LIU C-C, JUAN Y-S, et al. The 12-month follow-up of the low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of patients with chronic pelvic pain syndrome refractory to 3-As medications [J]. *The Aging Male*, 2019, 23(5): 793-800.
- [27] Zhang Z-X, Zhang D, Yu X-T, et al. Efficacy of Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy for Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Nonrandomized Controlled Trial [J]. *American Journal of Men's Health*, 2018, 13(1).
- [28] QIN Z, WU J, XU C, et al. Long-term effects of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: systematic review and single-arm meta-analyses [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2019, 7(6): 113.
- [29] ZHENG J, HU R, YANG Y, et al. Antibiotic-loaded reactive oxygen species-responsive nanomedicine for effective management of chronic bacterial prostatitis [J]. *Acta Biomater*, 2022, 143: 471-486.
- [30] GAO Y, LIU K, ZHANG Y, et al. Hyaluronic acid-modified curcumin-copper complex nano delivery system for rapid healing of bacterial prostatitis [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 310:120668.