

前列腺炎的临床诊断及治疗进展

潘思源^{1,2}, 张海博³, 杜春²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省人民医院, 陕西 西安 710068;

3. 大连医科大学医学科学研究院, 辽宁 大连 116044

摘要: 前列腺炎是一种男性泌尿生殖系统的常见炎症性疾病。近年来,随着对前列腺炎的基础及临床研究的不断深入,新型血清学标记物的发现,前列腺液常规检查炎症成分的变化,尿液中新的诊断指标的发现极大的推动了前列腺炎及并发症的诊断和预后的评估。随着对前列腺炎发病机制研究的深入,一系列可能用于治疗前列腺炎的药物已经验证,可作为潜在临床用药,本文就近年来前列腺炎的临床诊治研究进行综述,以为临床诊断、治疗和预防前列腺炎提供参考。

关键词: 前列腺炎; 临床诊断; 药物治疗

中图分类号: R697⁺.33 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)03-0404-06

Clinical diagnosis and treatment of prostatitis

PAN Si-yuan*, ZHANG Hai-bo, DU Chun

* Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China

Abstract: Prostatitis is a common inflammatory disease of male genitourinary system. In recent years, with the deepening of basic and clinical research on prostatitis, the discovery of new serological markers, the changes of inflammatory components in prostatic fluid by routine examination, and the discovery of new diagnostic indicators in urine have greatly promoted the diagnosis and prognosis of prostatitis and complications. With the in-depth study of the pathogenesis of prostatitis, a series of drugs that may be used to treat prostatitis have been verified and can be used as potential clinical drugs. This paper reviews the clinical diagnosis and treatment of prostatitis in recent years, so as to provide reference for clinical diagnosis, treatment and prevention of prostatitis.

Keywords: Prostatitis; Clinical diagnosis; Medication

前列腺炎是男性常见的泌尿生殖系统疾病,其人群发病率为30%~35%。前列腺炎、前列腺增生与前列腺癌是男性最常见的三种泌尿外科疾病。美国国立卫生研究院(NIH)在前列腺炎的最新分类中,将前列腺炎分为4型:I型为急性细菌性前列腺炎(acute bacterial prostatitis, ABP),II型为慢性细菌性前列腺炎(CBP),III型为慢性前列腺炎(CP)/慢性骨盆疼痛综合征(CPPS),IV型为无症状性前列腺炎,其中III型又分为III A型(炎症性)和III B型(非炎症性),常见于中青年,在中国,男性发病率为10%~15%^[1],其中15~60岁男性中出现前列腺炎症状的占比达到8.4%^[2]。在欧美国家中,男性患病率为10%~14%。前列腺炎虽然不是一种直接威胁患者生命的疾病,但相关研究表明其炎症反应对患者的生活质量、生育能力都造成严重影响,因此应该对其加以重视^[3]。

1 前列腺炎的临床诊断

临床对前列腺炎的诊断主要以病史及体格检查、尿常规、前列腺液(EPS)常规检查和尿液、EPS细菌培养为主。目前通

常以尿4杯试验(Meares-Stamey 试验)及尿2杯试验(PPMT)仍是前列腺炎分型的金标准,尿、EPS常规在区别II、III型前列腺炎时特异性较差,EPS由于在镜检时主观性较强,同时尿及EPS培养复杂且耗时,最终诊断结果存在较高的假阴性和假阳性,而直肠指检难免会对患者造成一定的侵入性伤害^[4],同时也伴有上行性感染的风险。因此新型血清学标志物的发现对前列腺炎的诊断及分型具有重要意义。同时对细菌学诊断提供更好的诊断依据。近年来,诸多血清学诊断模型的建立、EPS及尿液相关标记物的发现及细菌培养检出率的提高,对前列腺炎的临床诊断和分型提供了多种可能,若能将多种检查手段组合运用,对前列腺炎的诊断和治疗起到积极的作用。

1.1 血清学检查 中性粒细胞指数(delta neutrophil index, DNI)通常反映了外周血中未成熟粒细胞的数量。中性粒细胞在宿主对细菌的防御中起重要作用。外周血中未成熟粒细胞数的升高通常伴有感染或严重的炎症性疾病。随着感染的加重,DNI增加的幅度也越来越大。在菌血症的最佳临界值分

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.03.025

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JQ-945); 陕西省科技技术研究发展计划(社发攻关)(S2018-YF-YBSF-0772)

通信作者: 杜春, E-mail: 1596425757@qq.com

析中,DNI 临界值确定在 5.4。与其他炎症标志物血清(红细胞沉降率、C 反应蛋白和降钙素原)水平相比,DNI 具有计数方便、时效性强的优点,是诊断 AP 患者发生菌血症及早期脓毒症血清学最有效的潜在标志物^[5]。

前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)是一种前列腺上皮细胞分泌产生的蛋白,属激肽酶家族蛋白。fPSA/tPSA 比值目前主要作为前列腺癌早期诊断的血清学标志物,但近期感染、射精、创伤、排尿困难和医院性因素等原因,也可引起 PSA 水平一过性升高^[6]。既往研究显示,PSA 在 ABP 中升高属于正常生理现象^[7]。但近期研究结果表明,因前列腺周围结构损伤引起的血行播散性细菌感染患者更易出现低水平 PSA,同时脓毒症患者的 PSA 水平也常处于低水平状态。因此血清 PSA 水平的可能是诊断前列腺炎的灵敏性指标^[5,8]。

1.2 EPS 常规检查 EPS 中的白细胞(WBC)计数是最早用于诊断前列腺炎的标志物,当白细胞数目>10 个/HP 时则提示有炎症,若巨噬细胞胞质内出现吞噬的卵磷脂小体或细胞碎片等成分时,提示前列腺炎为ⅢA 型,但因其敏感性差,并不能完全反映炎症程度,因此仍需更深入的研究。近期有研究显示,前列腺液中 IL-8 的增高可用于前列腺炎的早期诊断。Penna 等^[9] 研究中对照组,ⅢA 型、ⅢB 型前列腺炎,前列腺增生 4 组患者 IL-8 含量中位数分别为 1 984 pg/ml、2 983 pg/ml、15 240 pg/ml、5 044 pg/ml。ⅢB 型前列腺炎患者前列腺炎中 IL-8 含量呈现显著差异,ⅢA 型也有部分升高。

IL-8 吸引并激活中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 T 细胞,具有促血管生成作用。通过本次实验,可以将 IL-8 作为前列腺炎ⅢA 及ⅢB 的一个潜在指标。而在 Cai 等^[10] 研究表明使用花粉提取物对前列腺炎的治疗时,IL-8 的含量明显下降,就更进一步证明了 IL-8 对于前列腺炎的提示作用,但 IL-8 在现在已知的文献中并未发现在疾病诊断中ⅢA 与ⅢB 的相对应参考值范围,故仍需继续研究。

1.3 尿液检查 尿液常规检查通常是通过尿液中的白细胞计数以排除尿路感染,新近研究发现前列腺小体外泌蛋白(prostatic exosomal protein, PSEP)可以作为慢性前列腺炎的诊断指标。PSEP 是前列腺小体分泌合成的一类蛋白质的总称,前列腺小体作为前列腺上皮细胞产生的一种外泌体,其平均直径为 100~150 nm,它存在于前列腺导管上皮细胞富含高尔基体的前列腺导管上皮细胞的上部。它们通过胞吐作用分泌到尿液中,有很强的抗菌和抗氧化作用。李凯强等^[4] 在对 358 例前列腺炎患者的首段及中段尿中 PSEP 的检测显示 PSEP 检测灵敏度在百分之八十以上,特异度接近百分之九十,可以推测当炎症发生时,前列腺小体分泌到外周的数量增多,则尿液中 PSEP 的含量增加,故首段和中段尿检测 PSEP 均可以作为临床辅助诊断 CP 的指标^[11]。

1.4 精液培养 在细菌性前列腺炎的治疗中,Budía 及其同事曾在对 895 例符合 CP/CPPS 的患者进行了一项研究,结果显示,对于 CBP 诊断,特别是在非细菌性前列腺炎患者中,精液的敏感性高于前列腺按摩液(EPS)^[12]。而 Francesca 通过对

传统的精液培养进行改进,在稀释精液后在牛心脑浸液培养基(BHI)中进行孵育,进一步提高了细菌的检出率^[13]。因此,精液培养可以更有有效的指导临床医生对于抗生素的使用。

2 前列腺炎的治疗

抗感染是针对细菌性前列腺炎的首选治疗方案,同时给予必要的支持治疗。CPPS 是一种非细菌性的泌尿系统综合征,抗生素治疗可缓解症状,但无法治愈。由于Ⅳ型前列腺炎不会引起任何症状,所以在临床上常不给予任何治疗,部分Ⅳ型前列腺炎患者会采取抗生素治疗方案,但无足够证据支持这种治疗方案^[14]。

2.1 抗生素的使用 ABP 流行病学调查显示,65%~80% APB 患者是因大肠杆菌引起^[15],以抗生素治疗为主。EAU2019 指南中指出,可给予 ABP 患者静脉大剂量使用抗生素,如广谱青霉素、第三代头孢菌素或氟喹诺酮类等。治疗初期,可结合使用氨基糖苷类抗菌药物如阿米卡星、依替米星等,辅以补液和利尿。

研究表明,粪肠球菌成为 CBP 的主要致病菌^[16],BP 致病菌种类繁多,在抗生素的具体选用时应根据前列腺液或前列腺按摩后尿液培养结果和药敏实验进行选择,一般抗生素治疗周期在 4~6 周。尿路致病菌如大肠埃希菌、克雷伯杆菌对氟喹诺酮类药物有较高的耐药性,但因其具有穿透前列腺包膜的特性及对包括铜绿假单胞菌和衣原体在内的革兰阴性菌较好的抑制作用,仍作为临床治疗 CPB 的一线药物,治疗周期一般大于 2 周。阿奇霉素和多西环素对非典型病原体(如沙眼衣原体和解脲支原体)有较好的杀伤作用,治疗周期应延长至 3~4 周。

对 CP/CPPS 非细菌感染性炎症,有研究表明,可能与沙眼衣原体^[17]、支原体^[18] 和病毒感染^[19] 有关,可经验性给予抗生素治疗(喹诺酮类、大环内酯类、四环素类等)^[20]。治疗周期一般在 2~4 周,若症状改善,可延长治疗周期 2~4 周^[21]。

2.2 α 受体阻滞剂 α 受体阻滞剂对 CP/CPPS 治疗机制主要有以下两种:(1) α 受体阻滞剂通过阻滞肾上腺能受体,松弛前列腺、尿道和膀胱平滑肌组织,降低排尿阻力,减轻排尿的刺激症状。(2) 通过阻滞中枢神经系统肾上腺素能受体,缓解 CP/CPPS 伴随的疼痛症状^[22]。临床目前常使用的一线药物包括坦索罗辛、多沙唑啉等。近期研究显示,在对 196 名患者的短期、长期随访中,单药使用 ≤ 6 周无显著治疗效果,而在对 α 受体阻滞剂坦索罗辛和安慰剂进行超过 6 周的临床试验对比中也显示出不同的临床结果。一方面,Alexander 等^[23] 所有治疗组 NIH 慢性前列腺炎症状指数(NIH-CPSI)总分均轻度下降,差异无统计学意义,研究证明 α 受体阻滞剂并没有临床疗效;另一方面,Nickel 的试验 6 周后病人在 NIH-CPSI 总得分和 3 个区域基线得分的 75%时都有显著下降且有统计学意义,故支持使用坦索罗辛。因此,对于 α 受体阻滞剂的使用应继续进行研究。

2.3 5 α -还原酶抑制剂(5 α -reductase inhibitors, 5ARI) 5ARI 对 CP/CPPS 的治疗是通过调节前列腺内尿液反流和排尿功

能障碍。主要用于良性前列腺增生(BPH)的治疗,通过阻止睾酮转化为双氢睾酮,逆转前列腺增生肥大^[24-25]。Nickel等^[26]给予64名男性非那雄胺(5 mg/d)为期6个月的治疗,结果显示NIH-CPSI评分降低,但统计值不显著。而在对5379名PSA增强(2.5~10 ng/ml)的50~75岁男性进行的为期4年研究,每日口服0.5 mg的度他雄胺的治疗,根据NIH-CPSI评分,有大量患者有轻度及中度症状改善。该研究的结论是,长期的度他雄胺治疗通过减少前列腺内尿液反流和排尿功能障碍改善CP/CPSPS的症状^[26]。因此,可以建议对老年CP/CPSPS患者使用5ARI。

2.4 磷酸二酯酶抑制剂 磷酸二酯酶抑制剂是抑制磷酸二酯酶活性的药物,其中选择性的磷酸二酯酶5抑制剂(PDE5)通过松弛平滑肌,使前列腺、尿道和膀胱颈内压力降低,促进尿液对前列腺的冲洗,减轻前列腺炎症,改善下尿路症状^[27]。Kong等^[28]在对88名中年CP/CPSPS患者的研究中,将40例患者随机分为左氧氟沙星组(500 mg/d)和48例左氧氟沙星和米罗那非组(500 mg/d+50 mg/d)。持续治疗6周。治疗6周后,与L组相比,ML组NIH-CPSI评分下降,排尿及生活质量有中度减轻。然而,疼痛和储存症状并没有改善。Park等^[29]以单盲方式将86例患者随机分为两组。第一组给予左氧氟沙星(500 mg/d)治疗,第二组给予达他拉非(5 mg/d)治疗,使用他达拉非治疗6周后,患者的排尿及生活状况明显改善。Benelli等^[30]使用达他拉非(5 mg/d)对患者进行了4周的治疗,患者症状和生活质量有所改善。因此,PDE5可用于CP/CPSPS患者的联合治疗,改善患者的生活质量。

有研究揭示前列腺移行带存在NO-cAMP通道,PDE-4抑制剂可通过提高cAMP水平,触发蛋白激酶A和其他下游效应物抑制促炎因子的转录,阻止促炎细胞因子和趋化因子的产生,起到抗炎作用^[31]。McLennan等^[32]给予17名大于18岁的男性口服阿普斯特(20 mg, bid) 12周。88.9%的患者在最后一次就诊时报告性行为疼痛减轻,提示PDE-4抑制剂可能有助于改善CP/CPSPS症状。对于PDE-4抑制剂及相关药物对PC/PCCS患者的治疗效果仍需进一步研究。

2.5 神经系统药物 CP/CPSPS患者易出现神经系统症状,如偏头痛、椎间盘疾病或四肢麻木等^[33]。CP/CPSPS的主要病因是感染及自身免疫引起炎症反应,致使细胞因子的释放增加,对神经组织和血管造成损伤,进而导致疼痛^[34]。长期疼痛和自主神经系统异常进一步导致神经源性炎症和神经敏化,如CP/CPSPS初始阶段的外周敏化或持续性CP/CPSPS的中枢敏化。外周敏化可由感染、创伤、免疫原等因素触发,而中枢敏化以传入信号的增强为主,其主要原因是伤害性感受神经元的敏感性增强和抗伤害性感受作用降低,这可能是CP/CPSPS疼痛感觉的主要病因,神经炎症的发生是由于神经释放P物质,导致炎症介质从白细胞和其他免疫细胞的分泌,导致炎症和传入感觉的放大^[35]。神经生长因子(NGF)作为神经源性炎症的放大因子,在CP/CPSPS患者中,NGF的表达与疼痛的严重程度直接相关^[36]。虽然CP/CPSPS的疼痛

机制尚不是很清楚,最新研究表明,神经系统药物可改善CP/CPSPS患者的疼痛、泌尿症状,提高整体生活质量^[37]。如抗抑郁药物可通过直接作用于疼痛神经元缓解慢性疼痛,也可间接作用改善抑郁和焦虑症状,提高控制疼痛的能力。有研究表明,使用5羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)抑制剂(如洛西汀、多沙唑嗪等)在治疗CP/CPSPS疼痛症状随着口服时间的延长而显著缓解,NIH-CPSI评分更是在三个月后最高可降低12.64^[38]。然而,目前对于神经系统药物在CP/CPSPS中的有效性正在进行更加深入的研究。

2.6 A型肉毒杆菌神经毒素(BoNT-A) 肉毒毒素是由革兰阳性肉毒杆菌产生的一种外毒素。7种抗原神经毒素分为A~G型7型。A型肉毒杆菌神经毒素(BoNT-A)作为最强的神经毒素,能通过抑制神经肌肉连接处的突触前胆碱能乙酰胆碱(ACh)、降钙素基因相关肽和P物质的分泌,在CP/CPSPS中起到抗感染的作用^[39]。同时它也作用于来自膀胱和前列腺的内脏传入纤维以及作用于躯干的自主运动神经,协调骨盆横纹肌和前列腺、膀胱平滑肌的收缩功能以改善神经性疼痛,缓解前列腺炎的神经性疼痛^[40]。前列腺素作为炎症和疼痛的重要介质,在辣椒素诱导的大鼠前列腺炎中,BoNT-A可抑制中性粒细胞浸润和环氧合酶-2(COX-2)的表达^[41],抑制花生四烯酸转化为前列腺素。同时在辣椒素诱导的前列腺炎大鼠模型中,前列腺内注射肉毒杆菌毒素,前列腺和脊髓神经元中COX-2的表达降低。Tubaro等^[42]研究表明,经尿道在括约肌周围系统注射BoNT-A,可显著改善疼痛、尿道压力剖线和峰值血流率。Bschleipfer等^[43]给予68例CP/CPSPS男性患者前列腺内注射BoNT-A,也得到了类似的结果,患者NIH-CPSI评分改善。Falahatkar等^[44]研究也表明经尿道前列腺内注射BoNT-A能有效减轻疼痛并改善生活质量(QoL)。因此,对于Ⅲ型前列腺炎引起的神经性疼痛,A型肉毒杆菌神经毒素前列腺注射可能是潜在的治疗手段。

2.7 纳米粒(nanoparticles) 多数研究认为CP/CPSPS源于自身免疫,这一观点在动物模型实验中得也到证实^[45]。自身免疫主要是控制自身反应性T细胞和B细胞的外周耐受性的紊乱造成的。CP/CPSPS慢性自身免疫反应诱导T细胞介导的前列腺组织损伤,T细胞、巨噬细胞、粒细胞的浸润增强和抗原抗体反应^[46]。慢性前列腺炎患者的免疫紊乱导致对PSA的自身耐受性丧失,并产生促炎环境^[47]。慢性前列腺炎患者前列腺中自我耐受的调节性T细胞(Treg细胞)的丧失和单核细胞的浸润会导致炎症反应。上述研究表明CP/CPSPS可能是一种自身免疫性疾病,源自于外周免疫对自身抗原的耐受性紊乱。瞬时受体电位阳离子通道亚家族M成员8(TRPM8)作为前列腺抗原中最重要的成员之一,Cheng等^[48]将TRPM8的疾病相关的T2肽与PLGA纳米颗粒偶联来治疗自身免疫性前列腺炎模型中的CP/CPSPS症状,结果表明自身抗原新肽T2结合的纳米颗粒能一定程度上缓解甚至治愈小鼠的CP/CPSPS。小鼠在CP/CPSPS诱导后通过给予T2偶联纳米粒可以降低前列腺中TNF- α 和CRP。而纳米粒诱导自身免疫性疾病

的免疫耐受已被用于调节多种疾病的免疫系统^[49]。因此在纳米粒这一领域可以进行更深入的研究。

2.8 中医治疗 在病因病机方面中医认为慢性前列腺炎为一种慢性的常见病^[50],以湿热、热毒、气滞血瘀、肾气虚损证型为主^[51-53]。常见的治疗方法有中药汤剂、针灸及中药灌肠,同时辅助以电针、中药坐浴、熏蒸、艾灸、脐疗、前列腺按摩等^[54-56]。

其中中医针灸一般被认为通过刺激穴位调节人身体气血平衡,改善人体功能。研究表明,针刺通过刺激相关穴位刺激患者的镇痛系统,加速中枢神经系统内源性阿片肽的产生并

作用于相应的受体,从而达到外周镇痛的作用^[57]。同时针灸还可通过提高炎症组织和血清中的 β 内啡肽(β -Ep)水平以达到抗炎作用。故可以通过联合针灸治疗以缓解CP/CPPS的疼痛症状,改善患者生活质量。

3 临床新药开发及试验

临床上正在进行的药物试验如表1所示,这些药物大部分针对CP/CPPS,由于病因及发病机制仍不明确,治疗依然以对症治疗为主,对于药物的有效性和安全性应继续长期观察。

表1 前列腺炎临床药物试验进展
Tab.1 progress of clinical drug trials of prostatitis

实验编号	治疗方法	阶段	患者数量	开始时间	结果更新时间	状态	研究结果
NCT04552431	环丙沙星和坦索罗辛	II	196	1997年9月	2020年9月	完成	暂未发布
NCT00919893	塞尼尔顿	III	139	1999年12月	2020年11月	完成	有意义
NCT00236808	左氧氟沙星和环丙沙星	III	383	2000年5月	2011年6月	完成	无意义
NCT00277511	左氧氟沙星	III	120	2003年3月	2007年10月	完成	暂未发布
NCT00103402	阿呋唑嗪	III	272	2005年2月	2020年6月	完成	无意义
NCT00169585	左氧氟沙星	III	240	2005年3月	2017年5月	完成	暂未发布
NCT00236990	聚硫戊聚糖钠	II	283	2005年10月	2011年7月	完成	无意义
NCT00402688	左氧氟沙星	III	242	2006年11月	2013年9月	完成	有意义
NCT00701311	CC-10004	II	21	2008年6月	2014年10月	完成	有意义
NCT00740779	西罗多辛	II	153	2008年9月	2012年2月	完成	有意义
NCT00826514	替尼珠单抗	II	62	2009年3月	2011年3月	完成	有意义
NCT01843946	罗红霉素	—	75	2011年3月	2013年5月	完成	有意义
NCT01391338	ASP3652	II	239	2011年6月	2013年3月	完成	无意义
NCT02130713	短期抗生素治疗联合营养补充(塞雷诺、乳酸菌孢子素和熊果苷)	IV	210	2012年1月	2014年5月	完成	有意义
NCT02385266	D-环丝氨酸	IV	20	2013年9月	2016年9月	完成	暂未发布
NCT03201796	普利沙星	II	148	2016年2月	2020年1月	未招募中	暂未发布
NCT04446598	尿道内激光治疗:非消融性钬	—	36	2017年3月	2020年6月	完成	暂未发布
NCT04252625	槲皮素、菠萝蛋白酶、黑麦花花粉和木瓜蛋白酶	II	140	2021年2月	2020年12月	未招募中	暂未发布

注:基于www.clinicaltrials.gov 2021年8月的搜索结果中成年人研究,其中包含“Prostatitis”以及“Pelvic Pain Syndrome”终点或第二个终点。包括“完成状态”、“招募”、“活跃”、“未招募中”的研究,不包括“未知状态”的试验。

4 讨论

前列腺炎作为泌尿外科的常见疾病,虽然I、II型前列腺炎可以根治,但存在相关并发症及向III型转变的风险,95%以上的CP/CPPS发病机制仍不明确,而随着现代生活节奏的加快和生活习惯的改变,其发病率在不断提升。所以在对前列腺炎的诊断和治疗过程中未来依然面临众多的挑战,如诊断中仍存在特异性低,新型血清特异性标志物和检测方法依然缺乏等问题。而在治疗中对急性前列腺并发症及抗生素耐药的问题,III型前列腺炎在治疗中依然难以有效治愈,仅能缓解相关症状,这对于临床医生都提出了更多的挑战。因此,临床医生在治疗过程中应充分了解病人的具体情况,并在全面考虑患者具体病情及其意愿的基础上,根据所学知识和经验,制定合理的诊疗方案以缓解病人的痛苦同时严密观察并预防并发症的发生,在不断完善相关诊断过程中更新治疗方案,最大

程度缓解病人的痛苦,提高患者生存质量。

参考文献

- [1] 李勋华,葛成国,周洋,等.慢性前列腺炎患者性欲减退相关因素分析[J].第三军医大学学报,2015,37(15):1534-1538.
Li XH, Ge CG, Zhou Y, et al. Hyposexuality related factor analysis in patients with chronic prostatitis[J]. J Third Mil Med Univ, 2015, 37(15): 1534-1538.
- [2] Liang CZ, Li HJ, Wang ZP, et al. The prevalence of prostatitis-like symptoms in China[J]. J Urol, 2009, 182(2): 558-563.
- [3] Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Almonte-Fernández H, et al. Antibiotic activity and concentrations in clinical samples from patients with chronic bacterial prostatitis[J]. Actas Urol Esp, 2017, 41(10): 631-638.
- [4] 李凯强,许松,张国巍,等.首段和中段尿中前列腺小体外泄蛋白对慢性前列腺炎诊断价值的比较[J].中华男科学杂志,2018,24

- (10):898-902.
- Li KQ, Xu S, Zhang GW, et al. Value of prostatic exosomal protein contents in the first- and mid-stream urine for the diagnosis of chronic prostatitis [J]. *Natl J Androl*, 2018, 24(10):898-902.
- [5] Ahn HK, Koo KC, Chung BH, et al. Comparison of the delta neutrophil index with procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein as predictors of Sepsis in patients with acute prostatitis [J]. *Prostate Int*, 2018, 6(4):157-161.
- [6] Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN guidelines insights: prostate cancer early detection, version 2. 2016 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(5):509-519.
- [7] Brede CM, Shoskes DA. The etiology and management of acute prostatitis [J]. *Nat Rev Urol*, 2011, 8(4):207-212.
- [8] 任行飞, 吴春磊, 余沁楠, 等. 良性前列腺增生合并前列腺炎患者前列腺液 IL-8、IL-6 与血清前列腺特异抗原的相关性 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(1):135-139.
- Ren XF, Wu CL, Yu QN, et al. Correlation of IL-8 and IL-6 in prostatic fluid with serum prostate-specific antigen level in patients with benign prostatic hyperplasia complicated by prostatitis [J]. *J South Med Univ*, 2016, 36(1):135-139.
- [9] Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation; interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia [J]. *Eur Urol*, 2007, 51(2):524-533.
- [10] Cai T, Verze P, la Rocca R, et al. The clinical efficacy of pollen extract and vitamins on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is linked to a decrease in the pro-inflammatory cytokine interleukin-8 [J]. *World J Mens Health*, 2017, 35(2):120-128.
- [11] Aalberts M, Stout TAE, Stoorvogel W. Prostatosomes; extracellular vesicles from the prostate [J]. *Reproduction*, 2013, 147(1):R1-R14.
- [12] Budia A, Palmero JL, Broseta E, et al. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2006, 40(4):326-331.
- [13] Iovene MR, Martora F, Bombace F, et al. A new enrichment diagnostic platform for semen culture [J]. *J Microbiol Methods*, 2018, 144:168-172.
- [14] Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis [J]. *Hum Reprod Update*, 1999, 5(5):421-432.
- [15] Yoon BI, Kim S, Han DS, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? [J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18(4):444-450.
- [16] Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Serrano-García ML, et al. Chronic bacterial prostatitis. Clinical and microbiological study of 332 cases [J]. *Med Clínica Engl Ed*, 2016, 147(4):144-147.
- [17] Park H, Sim SM, Lee G. The presence of Chlamydia is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome [J]. *Urology*, 2015, 85(3):574-579.
- [18] Ouzounova-Raykova V, Ouzounova I, Mitov IG. May Chlamydia trachomatis be an aetiological agent of chronic prostatic infection? [J]. *Andrologia*, 2010, 42(3):176-181.
- [19] Cai T, Wagenlehner FME, Mondaini N, et al. Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms [J]. *BJU Int*, 2014, 113(2):281-287.
- [20] Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(8):CD009071.
- [21] Wang JX, Yan DL, Liang KX, et al. A randomized controlled trial of levofloxacin, terazosin, and combination therapy in patients with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(1):13-18.
- [22] Nickel JC. Role of alpha1-blockers in chronic prostatitis syndromes [J]. *BJU Int*, 2008, 101(Suppl 3):11-16.
- [23] Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(8):581-589.
- [24] 王寅磊, 冯宝民, 卢轩, 等. 5- α 还原酶抑制剂用于治疗良性前列腺增生的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(11):1217-1220.
- Wang YL, Feng BM, Lu X, et al. Current situation of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2019, 35(11):1217-1220.
- [25] Murphy AB, Nadler RB. Pharmacotherapy strategies in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome management [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(8):1255-1261.
- [26] Nickel JC, Roehrborn C, Montorsi F, et al. Dutasteride reduces prostatitis symptoms compared with placebo in men enrolled in the REDUCE study [J]. *J Urol*, 2011, 186(4):1313-1318.
- [27] Gacci M, Andersson KE, Chapple C, et al. Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):124-133.
- [28] Kong DH, Yun CJ, Park HJ, et al. The efficacy of mirodenafil for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in middle-aged males [J]. *World J Mens Health*, 2014, 32(3):145.
- [29] Park HJ, Park NC, Moon DG, et al. Efficacy of tadalafil for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in patients without erectile dysfunction [J]. *Eur Urol Suppl*, 2017, 16(3):e453.
- [30] Benelli A, Mariani S, Varca V, et al. Once-daily 5 Mg tadalafil oral treatment for patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *Ther Adv Urol*, 2018, 10(12):377-381.
- [31] Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG, et al. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(5):1529-1538.
- [32] McLennan GP, Khourdaji I, Killinger KA, et al. Apremilast in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a pilot study [J]. *Low Urin Tract Symptoms*, 2012, 4(3):140-143.
- [33] Pontari MA, McNaughton-Collins M, O'Leary MP, et al. A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome [J]. *BJU Int*, 2005, 96(4):559-565.

- [34] Chiechio S, Zammataro M, Caraci F, et al. Pregabalin in the treatment of chronic pain: an overview [J]. Clin Drug Investig, 2009, 29(3): 203-213.
- [35] Nickel JC, Baranowski AP, Pontari M, et al. Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management [J]. Rev Urol, 2007, 9(2): 63-72.
- [36] Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, et al. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. Urology, 2002, 59(4): 603-608.
- [37] Aboumarzouk OM, Nelson RL. Pregabalin for chronic prostatitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(8): CD009063.
- [38] Zhang MX, Li HZ, Ji ZG, et al. Clinical study of duloxetine hydrochloride combined with doxazosin for the treatment of pain disorder in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an observational study [J]. Medicine, 2017, 96(10): e6243.
- [39] Zhang YC, Smith CP. Botulinum toxin to treat pelvic pain [J]. Toxicol, 2018, 147: 129-133.
- [40] Gottsch HP, Yang CC, Berger RE. A review of botulinum toxin use for chronic pelvic pain syndrome [J]. Curr Urol Rep, 2010, 11(4): 265-270.
- [41] Chuang YC, Yoshimura N, Wu MY, et al. Intraprostatic capsaicin injection as a novel model for nonbacterial prostatitis and effects of botulinum toxin A [J]. Eur Urol, 2007, 51(4): 1119-1127.
- [42] Tubaro A. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? [J]. Curr Opin Urol, 2001, 11(4): 438-439.
- [43] Bschiepfer T, Wagenlehner FME, Weidner W. Intraprostatic botulinum toxin A injection in chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (CP/CPSP) [J]. Urologe A, 2007, 46(9): 1030-1032.
- [44] Falahatkar S, Shahab E, Moghaddam KG, et al. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study [J]. BJU Int, 2015, 116(4): 641-649.
- [45] Lu JC, Shen JM, Hu XC, et al. Identification and preliminary study of immunogens involved in autoimmune prostatitis in human males [J]. Prostate, 2018, 78.
- [46] Murphy SF, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Immune mediators of chronic pelvic pain syndrome [J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(5): 259-269.
- [47] Jiang YM, Cui D, Du YF, et al. Association of anti-sperm antibodies with chronic prostatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Reprod Immunol, 2016, 118: 85-91.
- [48] Cheng YJ, Cao YF, Ihsan AU, et al. Novel treatment of experimental autoimmune prostatitis by nanoparticle-conjugated autoantigen peptide T2 [J]. Inflammation, 2019, 42(3): 1071-1081.
- [49] Serra P, Santamaria P. Nanoparticle-based approaches to immune tolerance for the treatment of autoimmune diseases [J]. Eur J Immunol, 2018, 48(5): 751-756.
- [50] 金保方, 孙大林, 张新东, 等. 对慢性前列腺炎诊治的再认识与中医药的选择 [J]. 环球中医药, 2012, 5(7): 494-498.
- Jin BF, Sun DL, Zhang XD, et al. Recognition on the diagnosis and treatment of chronic prostatitis with traditional Chinese medicine [J]. Glob Tradit Chin Med, 2012, 5(7): 494-498.
- [51] 郭军. “脑-心-肾-精室”轴在中医男科学中的理论构建及应用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(8): 1553-1556.
- Guo J. Theoretical construction and application of “brain-heart-kidney-essence chamber” axis in andrology of traditional Chinese medicine [J]. World J Integr Tradit West Med, 2020, 15(8): 1553-1556.
- [52] 徐福松, 赵伟, 章茂森. 男科疾病临证思辨 [J]. 江苏中医药, 2017, 49(10): 1-6.
- Xu FS, Zhao W, Zhang MS. Diagnosis of andrology diseases [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2017, 49(10): 1-6.
- [53] 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.
- Zeng QQ. Etiology and pathogenesis of chronic prostatitis [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2005, 21(3): 140-142.
- [54] 张敏建, 宾彬, 商学军, 等. 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.
- Zhang MJ, Bin B, Shang XJ, et al. Chinese and Western medicine combined diagnosis and treatment expert consensus of chronic prostatitis [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2015, 35(8): 933-941.
- [55] 俞旭君, 高庆和. 慢性前列腺炎中西医结合多学科诊疗指南 [J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(4): 369-376.
- Yu XJ, Gao QH. Multidisciplinary diagnosis and treatment guide of integrated Chinese and Western medicine for chronic prostatitis [J]. Natl J Androl, 2020, 26(4): 369-376.
- [56] 孙涛, 黄新飞, 姚诗清, 等. 前列腺2号方联合灌肠、穴位贴敷治疗慢性前列腺炎疗效观察 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(4): 662-665.
- Sun T, Huang XF, Yao SQ, et al. Clinical observation on the treatment of chronic prostatitis with prostate decoction number 2 combined with clysis and acupoint application [J]. Chin J Gen Pract, 2020, 18(4): 662-665.
- [57] 苏鸿学, 赵育松. 中西医结合治疗慢性前列腺炎的现状 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2005(3): 490-493.
- Su HX, Zhao YS. Status quo of treatment of chronic prostatitis with integrated Chinese and Western medicine [J]. Chin J Urol, 2005(3): 490-493.

收稿日期: 2021-08-31 修回日期: 2021-11-02 编辑: 叶小舟