

“一杯法”对慢性前列腺炎诊断与分型的随机、双盲、对照、多中心研究

李 路¹, 何 玮¹, 陈志强¹, 徐 华¹, 蓝儒竹¹, 余 淦¹, 潘铁军², 章传华³,
黄遂斌³, 钱卫红³, 包 慧³, 王 敏², 杨 娟³, 朱金燕³, 孙 莹³

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科, 湖北 武汉 430032; 2. 中部战区总医院泌尿外科, 湖北 武汉 430060; 3. 武汉市第一医院泌尿外科, 湖北 武汉 430030)

【摘要】 目的: 探究慢性前列腺炎分型的新方法“一杯法”与国际金标准“四杯法”对照的有效性。 方法: 纳入 360 例慢性前列腺炎受试者, 随机选择其中 120 例行“四杯法”检验, 余 240 例进行“一杯法”检测, 收集所有受试者尿液和前列腺液标本进行镜检和细菌学检查, 结果进行统计分析; 同时对安全性、步骤和费用评估。 结果: 与“四杯法”相比, 尿道膜“一杯法”诊断 II 型前列腺炎(8.6%)及对 III A 型前列腺炎(50.0%)、III B 型前列腺炎(41.4%)分型更准确($P < 0.05$), 安全可靠, 步骤和费用降低, 节约费用 412 元(61.24%)。 结论 “一杯法”能更准确地对慢性前列腺炎分型和诊断, 同时操作简便、费用低廉, 具有替代“四杯法”的优势, 对临床有实际价值。

【关键词】 前列腺炎分型; 一杯法; 四杯法; 尿道膜; 前列腺液

中图分类号: R697+.33 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2020.12.006 ①

One-glass test for diagnosis and classification of chronic prostatitis: A randomized double-blind controlled multicentered clinical trial

LI Lu¹, HE Wei¹, CHEN Zhi-qiang¹, XU Hua¹, LAN Ru-zhu¹, YU Gan¹, PAN Tie-jun², ZHANG Chuan-hua³,
HUANG Sui-bin³, QIAN Wei-hong³, BAO Hui³, WANG Min², YANG Juan³, ZHU Jin-yan³, SUN Ying³

1. Department of Urology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430032, China; 2. Department of Urology, Central Theater General Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China; 3. Department of Urology, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei 430030, China

【Abstract】 Objective: To compare a new method "one-glass test" with the international gold standard "four-glass test" for the classification of chronic prostatitis (CP). **Methods:** Totally, 360 CP patients were randomly assigned to receive "one-glass test" ($n = 240$) and "four-glass test" ($n = 120$) for the classification of the disease. Urine and expressed prostatic secretion (EPS) samples were collected from all the patients for microscopic and bacteriological examination and the results were subjected to statistical analysis, followed by comparison of the safety, procedures and costs of the two strategies. **Results:** Compared with the "four-glass test", the urethral membrane "one-glass test" showed a significantly higher accuracy in the classification of types II (8.6%), III A (50.0%) and III B prostatitis (41.4%) ($P < 0.05$), simpler procedures and lower costs, reducing RMB ¥412 (61.24%) per case. **Conclusion:** The "one-glass test" has a high accuracy in the diagnosis and classification of chronic prostatitis and the advantages of simple operation and low cost, and therefore can be used in place of the "four-glass test" and widely promoted clinically. *Natl J Androl*, 2020, 26(12): 1092-1095

① 作者简介: 李 路(1973-), 男, 湖北武汉市人, 副主任医师, 博士, 从事男科学和泌尿外科学专业。Email: tjhl99@126.com
通讯作者: 何 玮, Email: Hewei_6688@163.com

【Key words】 classification of prostatitis; one-glass test; four-glass test; urethral membrane; expressed prostatic secretion

Correspondence to: HE Wei, email: Hewei_6688@163.com

Received: October 13, 2020; accepted: November 20, 2020

前列腺按摩液(expressed prostatic secretions, EPS)检测是慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)分型的主要依据^[1]。近几十年诊疗指南推荐采用 Meares-Stamey 的“四杯法”对 CP 分型^[2],但此法操作繁琐,费用高,患者常常十分痛苦,甚至拒绝检查,且取液失败风险高^[3]。此外,EPS 经尿道流出易被尿道中的微生物污染,造成假阳性,影响结果准确性。因此,亟需研发一种快速、简便、廉价的 EPS 收集新方法,以提高 CP 的诊断准确率。

借助一种新型生物医用材料,在尿道腔内形成分子级的“尿道膜”,阻断尿道细菌污染,获取“纯净”的 EPS,只需一杯 EPS 即可对 CP 进行分型“一杯法”。我们在前期动物实验和小样本临床试验的基础上^[4-6],采用随机、双盲、对照、多中心临床试验,进一步确认“一杯法”的有效性以及对 CP 分型的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2014年12月至2017年12月,武汉3家大型综合医院(武汉同济医院、中部战区总医院和武汉第一医院)泌尿外科门诊初步诊断为 CP 者作为受试者。入选者禁欲 2~7 d;排除严重系统性疾病、精神病患者、2周内应用过抗菌药物及铵盐过敏者,共计 360 例,年龄 30~82(48.2±11.5)岁。每位受试者自愿签署知情同意书。本研究方案由世界卫生组织(WHO)中国临床注册中心伦理委员会批准,批准文号:ChiECRCT-20140040,并在 WHO 注册,注册号:ChiCTR18PR15006351。

1.2 方法 360 例受试者进行随机编号,其中编号为 3 及 3 的倍数的受试者编为一组,行“四杯法”检查,共计 120 例;其他 240 例受试者行“一杯法”检查,利用随机数字表法将 240 例受试者随机分成尿道膜“一杯法”组和安慰剂“一杯法”组(对照组),各 120 例。尿道膜“一杯法”组采用洁悠神长效抗菌材料(JUC)^[7-8](中国三类医疗器械注册、美国 FDA、欧盟 CE 注册,成分为 1.5% 有机硅双季铵盐水溶液,南京神奇科技开发有限公司生产);对照组采用生理盐水,外观和气味与尿道膜“一杯法”组一致,并采用同样的包装。受试者和研究者双盲。

1.2.1 “四杯法”检查操作方法 先洗净、消毒阴茎头和包皮,将无菌试管直接放在尿道口收集标本。收集最初排出的 10 ml 尿液(VB1);继续排尿 100~200 ml,用另一无菌试管收集中段尿 10 ml(VB2);由医生进行前列腺按摩,收集自尿道口流出的 EPS;最后收集按摩以后排出的 10 ml 尿液(VB3)^[9]。将收集的 4 份标本分别进行白细胞镜检和细菌培养。

1.2.2 “一杯法”检查操作方法 先洗净、消毒阴茎头和包皮,将尿道给药器注入试剂(JUC 或安慰剂)5~10 ml,如见有液体返流溢出,停止给药;按摩尿道海绵体,让药物充分覆盖尿道腔;嘱咐受试者用手捏压住阴茎头部的尿道海绵体,注意不要触碰尿道外口;10 min 后由医生进行前列腺按摩,收集自尿道外口流出的 EPS;将收集的 1 份标本进行白细胞镜检和细菌培养。

所有受试者在行“四杯法”或“一杯法”检查前,以及检查后第 8 天,采集静脉全血 5 ml,行血常规和肝肾功能检查。疼痛评价:采用视觉模拟疼痛评分(VAS)表进行评估。

1.3 评价标准

1.3.1 CP 临床评价标准

1.3.1.1 微生物培养计数标准 留取样本中分离出病原体且病原体培养细菌计数 $\geq 10^3$ CFU/ml 为阳性,白细胞计数 > 10 个/HP 为阳性^[10]。

1.3.1.2 CP “四杯法”分型标准 研究者根据结果,参照“四杯法”分型诊断方案,对 CP 进行分型。见表 1。

表 1 “四杯法”分型方案

Table 1. "Four-glass test" for classification of chronic prostatitis

Type	Item	VB1	VB2	EPS	VB3
II	WBC	-	+ / -	+	+
	Bacterial culture	-	+ / -	+	+
III A	WBC	-	-	+	+
	Bacterial culture	-	-	-	-
III B	WBC	-	-	-	-
	Bacterial culture	-	-	-	-

WBC: white blood count; EPS: expressed prostatic secretion.

1.3.1.3 CP “一杯法”分型标准 研究者根据结果参照“一杯法”分型诊断方案,对 CP 进行分型。见表 2。

表 2 “一杯法”分型方案

Table 2. "One-glass test" for classification of chronic prostatitis

Type	Item	EPS
II	WBC	+
	Bacterial culture	+
III A	WBC	+
	Bacterial culture	-
III B	WBC	-
	Bacterial culture	-

WBC: white blood count; EPS: expressed prostatic secretion.

1.3.2 “一杯法”疼痛评分疼痛程度分级 0 分为无疼痛,1~3 分为有轻微疼痛,患者能够忍受,4~6 分为疼痛尚能忍受,但影响睡眠,应给予临床处置,7~10 分为强烈疼痛,难以忍受。

1.3.3 血常规和肝肾功检查结果判定 根据血常规和肝肾功报告单进行判定。

1.3.4 操作步骤和费用比较 对两种方法的操作步骤和检测费用进行比较。

1.4 统计学分析 用 SPSS17.0 统计软件包处理,对计数数据采用 χ^2 检验,对计量数据采用配对 *t* 检验; $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 3 各组各型前列腺炎检出率比较

Table 3. Detection of different types of prostatitis in different groups

Group	<i>n</i>	II	III A	III B
Normal (%)		5.0-8.0	45.0	45.0
"Four-glass test", <i>n</i> (%)	120	21(17.5)**	54(45.0)	45(37.5)
Urethral membrane "one-glass test", <i>n</i> (%)	116	10(8.6)# $\Delta\Delta$	58(50.0) $\Delta\Delta$	48(41.4) $\Delta\Delta$
Control, <i>n</i> (%)	120	54(45.0)**##	36(30.0)*#	30(25.0)**#

与正常组比较,* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$; 与“四杯法”组比较 # : $P < 0.05$, ## : $P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta\Delta$: $P < 0.01$ * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ versus the normal group; # : $P < 0.05$, ## : $P < 0.01$ versus the "four-glass test" group; $\Delta\Delta$: $P < 0.01$ versus the control group.

2.2 安全性评价 试验组、安慰剂组受试者 VAS 为(2.70 ± 1.29)分 vs (2.80 ± 1.05)分,两组比较无显著性差异($P > 0.05$)。“四杯法”和“一杯法”检查前后的血常规、肝肾功参数,均在正常参考值范围内[血常规:白细胞(4~10) × 10⁹/L、红细胞(3.5~5.5) × 10¹²/L、血红蛋白 110~160 g/L;肝肾功:谷丙转氨酶:0~32 U/L、谷草转氨酶:1~

2 结果

本试验结束后,对数据进行揭盲,360 例受试者中有 4 例因未收集到 EPS 而被排除,均为尿道膜“一杯法”组,总体完成率为 98.89%。

2.1 有效性评价

2.1.1 II 型 诊断 II 型前列腺炎的主要依据是细菌培养和白细胞计数均呈阳性。结果显示,II 型前列腺炎检出率,尿道膜“一杯法”8.6%与流行病学(正常组)5%~8%相比无显著性差异($P > 0.05$);“四杯法”组 17.5%和对照组 45.0%与流行病学(正常组)5%~8%相比都存在显著性差异($P < 0.01$),说明尿道膜“一杯法”更符合流行病学发病率,而“四杯法”组和对照组明显高于流行病学(正常组)发病率,均存在发生假阳性的可能,对照组尤甚。

2.1.2 III A 和 III B 型前列腺炎 诊断 III A 和 III B 型前列腺炎的主要依据是细菌培养呈阴性,III A 型前列腺炎白细胞计数 $\geq (4 \sim 10) \times 10^9/L$,而 III B 型前列腺炎白细胞计数在 $(4 \sim 10) \times 10^9/L$ 。结果显示,III A 和 III B 型前列腺炎检出率,尿道膜“一杯法”50.0%、41.4%和“四杯法”45.0%、37.5%与流行病学发病率 45.0%、45.0%相比,都无显著性差异($P > 0.05$);而对照组 30.0%、25.0%与流行病学发病率 45.0%、45.0%相比,有显著性差异($P < 0.05$),以及尿道膜“一杯法”组和“四杯法”组比较无显著性差异($P > 0.05$)。

31 U/L、尿素 3.1~8.8 mmol/L、肌酐 41~81 $\mu\text{mol/L}$ 、尿酸 150~350 $\mu\text{mol/L}$]。

2.3 操作步骤和费用评价 “一杯法”操作步骤 4 次,费用 262 元。“四杯法”操作步骤 9 次,费用 676 元。两者相比,“一杯法”减少了 5 个程序,节约费用 412 元(61.24%)。

3 讨论

CP是泌尿男科常见疾病,包括Ⅱ型前列腺炎和Ⅲ型前列腺炎。明确分型是临床正确诊治CP的基础。Meares-Stamey的“四杯法”是第一个较规范的CP分型方法^[11],但此方法操作繁琐,费用高,且收集的EPS易受污染,临床实际价值面临挑战。

前期我们利用Beagle犬尿路感染模型已证明采用JUC的“一杯法”可快速、高效、简便地收集无污染的EPS,且对黏膜刺激极轻微^[4]。“一杯法”是通过在尿道灌注洁悠神长效抗菌材料水制剂,10 min后固化形成一层分子级的尿道膜^[12]。电镜观察显示JUC在正常尿道黏膜表面形成了均匀、致密、规则的物理抗微生物膜,阻隔白细胞“污染”,并且细菌细胞壁也被抗菌物质崩解,从而有效收集纯净的EPS^[13]。

本试验结果发现:在Ⅱ型前列腺炎检出率比较中,尿道膜“一杯法”组(8.6%)与流行病学5%~8%之间比较无显著性差异($P>0.05$),而“四杯法”组(17.5%)和安慰剂“一杯法”组(45.0%)均存在显著性差异($P<0.05$)。尿道膜“一杯法”组检出率符合流行病学发病率,提示其发生假阳性的可能性最低。“四杯法”组和安慰剂组Ⅱ型前列腺炎检出率显著高于5%~8%。因此,上述结果说明在Ⅱ型前列腺炎诊断中,“一杯法”优于“四杯法”,诊断更准确。

在Ⅲ型前列腺炎诊断与分型比较中,主要鉴别指标是白细胞计数。结果发现,在尿道膜“一杯法”组、“四杯法”与流行病学两两比较中,都无显著性差异($P>0.05$),而安慰剂“一杯法”组与其他组别比较都有显著性差异($P<0.05$),说明“一杯法”组对前列腺液中的白细胞没有影响。

在疼痛和安全性方面,结果显示“一杯法”组与“四杯法”之间无显著性差异($P>0.05$),疼痛度在可以接受范围内,对肝肾功能没有损伤,说明“一杯法”组是安全的。

同时在依从性方面和费用,与“四杯法”比较,“一杯法”显著缩减了操作步骤,降低了费用,故凸显了临床应用价值。

综上所述,与“四杯法”相比,“一杯法”能在临床应用中更快速准确地对CP进行诊断和分型,同时操作简便、费用低廉、医生依从性高,未来具有替代“四杯法”的可能。

参考文献

- [1] Werneburg GT, Farber N, Gotwald P, et al. Culture-independent next generation sequencing of urine and expressed prostatic secretions in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2021, 147(1): 230-234.
- [2] 中国中医药信息学会男科学会. 慢性前列腺炎中西医结合多学科诊疗指南. *中华男科学杂志*, 2020, 26(4): 369-376.
- [3] Seop LK, Duck CJ. Chronic prostatitis: Approaches for best management. *Korean J Urol*, 2012, 53(2): 69-77.
- [4] 何玮,李路,袁红方,等.“一杯法”:一种前列腺按摩液收集方法. *中华实验外科杂志*, 2007, 34(7): 1170-1172.
- [5] 何玮,李路,余斌,等. Beagle犬细菌性下尿路炎动物模型的建立. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(10): 2085-2086.
- [6] 李路,何玮,袁红方,等. 尿道膜法分型诊断前列腺炎临床分析. *临床外科杂志*, 2017, 25(4): 307-310.
- [7] Tam BM, Chow SK. A preliminary report on the effectiveness of nanotechnology anti-microbial spray dressing in preventing Tenckhoff catheter exit-site infection. *Perit Dial Int*, 2014, 34(6): 670-673.
- [8] Schubeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature*, 2015, 517(7534): 321-326.
- [9] Stamatou K, Magri V, Perletti G, et al. Prostatic calcifications are associated with a more severe symptom burden in men with type II chronic bacterial prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*, 2019, 91(2): 79-83.
- [10] 那彦群,叶章群,孙光,等主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南-前列腺炎诊断治疗指南. 北京: 人民卫生出版社, 2014. 435-454.
- [11] Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*, 1968, 5(5): 492-518.
- [12] Liu CJ, Shen WG, Peng SY, et al. miR-134 induces oncogenicity and metastasis in head and neck carcinoma through targeting WWOX gene. *Int J Cancer*, 2014, 134(4): 811-821.
- [13] He W, Wang D, Ye Z, et al. Application of a nanotechnology antimicrobial spray to prevent lower urinary tract infection: A multicenter urology trial. *J Transl Med*, 2012, 10(Suppl 1): 1-8.

(收稿日期: 2020-10-13; 接受日期: 2020-11-20)

(本文编辑: 夏佳东)