108 例纳米细菌感染致Ⅲ型前列腺炎的诊断和治疗

袁宇峰,唐吉元,沈学成,周占松 (第三军医大学西南医院全军泌尿外科研究所,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 研究纳米细菌所致的Ⅲ型前列腺炎的综合治疗方案并探讨其作用机制。**方法** 对 108 例纳米细菌所致的Ⅲ型前列腺炎患者进行抗纳米细菌治疗(主要由四环素加 EDTA 等药物组成)。动态观察治疗前后的前列腺液纳米细菌鉴定、前列腺液常规及 NIH-CPSI 评分。**结果** 经过为期 3 个月的治疗,患者的纳米细菌阳性率、前列腺液卵磷脂小体及 NIH-CPSI 评分均较治疗前有明显改善。**结论** 四环素加 EDTA 等药物对于纳米细菌感染的Ⅲ型前列腺炎安全有效。其机制可能与 EDTA 先溶解纳米细菌的钙化壳,再发挥四环素的穿透杀菌作用有关。

[关键词] 纳米细菌;Ⅲ型前列腺炎;四环素;EDTA

[中图分类号] R697.33 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)02-0127-03

Diagnosis and treatment of type Ⅲ prostatitis induced by inflammation of nanobacteria in 108 cases

YUAN Yu-feng, TANG Ji-yuan, SHEN Xue-cheng, ZHOU Zhan-song (Urological Research Institute of PLA, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To research into the diagnosis and treatment of type Ⅲ prostatitis induced by inflammation of nanobacteria (NB) in 108 cases. **Methods** A total of 108 patients with type Ⅲ prostatitis induced by NB were treated with anti-nanobacterial therapy which consists of tetracycline and EDTA(ethylene diamine tetraacetic acid). The identification of NB from prostatic fluid, indexes of expressed prostatic secretions (EPS) and NIH-CPSI (national institutes of health-chronic prostatitis symptom index) scores were observed at the beginning and ending of the therapy. **Results** The positive rate of NB from prostatic fluid, NIH-CPSI scores and lecithine of prostates were improved significantly after the treatment for three months. **Conclusion** Anti-nanobacterial therapy has desirable effect on type Ⅲ prostatitis induced by NB. Its mechanism may be related with the dissolution effect of EDTA on calcified shells of NB and bactericidal action of tetracycline.

Keywords: nanobacteria; type Ⅲ prostatitis; tetracycline; EDTA

Ⅲ型前列腺炎病因复杂,通过传统的组织活检、尿及前列腺液培养常常找不到细菌性病原体,但又常发现炎症存在或至少能检出炎症标记物。近来有资料表明,一种能自我复制的极其微小的微生物"纳米细菌(nanobacteria,NB)"从泌尿生殖道分离出来,对其在一些泌尿疾病如多囊肾、肾结石及慢性前列腺炎等的病理发生过程中的作用人们给予了极大的关注[1]。有研究认为纳米细菌感染可能是Ⅲ型前列腺炎发病的重要原因[2]。本所自 2009 年 9 月至 2010 年 6 月门诊收集 108 例纳米细菌感染的Ⅲ型前列腺炎患者,并对其进行抗纳米细菌治疗,现将诊断和治疗报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择本科门诊 2009 年 9 月至 2010 年 6 月诊治的纳米细菌所致的Ⅲ型前列腺炎患者 108 例,均为男性,年龄 18 ~ 42 岁,平均 29 岁,病程 3 ~ 18 个月。所有病例符合美国国立卫生院(NIH)制定的Ⅲ型前列腺炎诊断标准。具有以下临床特征:①盆腔区域疼痛或不适至少持续 3 个月以上,可伴有各种排尿和性生活方面症状,但没有复发性下尿路感染的症状,实验室检查不能证实感染的存在;②前列腺液中伴或不伴每高倍镜下 WBC 数目大于 10 个,卵磷脂小体减少或消失;③尿常规检查正常;④前列腺液细菌培养阴性而纳米细菌鉴定阳性;⑤1 周内未服用其他治疗慢性前列腺炎和影响排尿的药物。108 例患者均符合以上条件并排除有神经源性膀胱、前列腺增生、尿道狭窄、前列腺癌、结核、结石等影响排尿功能以及有严重心血管疾病、肝肾功能不全及严重糖尿病等疾患。

1.2 治疗方法

治疗上予以四环素 250 mg 口服,每日 2 次;EDTA 1 000 mg 纳肛,每日 1 次,抗纳米细菌治疗,为期 3 个月。

1.3 疗效判断

Ⅲ型前列腺炎症状判断主要依据治疗前后慢性前列腺炎症状指数(NIH-CPSI)分值,分别对慢性前列腺炎引起的疼痛或不适,对排尿的影响,以及对生活质量的影响进行评估。病原学检查主要依据前列腺液纳米细菌鉴定。CPSI 总分下降 50% 以上,前列腺液纳米细菌鉴定阴性者为显效;CPSI 总分下降 50% 以上,前列腺液纳米细菌鉴定阳性或 CPSI 总分下降 25%

[基金项目] 重庆市科技攻关计划项目(CSTC,2009AC5026)

[作者简介] 袁宇峰(1979 -),男,江苏省海门市人,医师,学士,主要从事前列腺疾病诊断与治疗方面的研究。电话:(023)68765717

[通信作者] 周占松,E-mail: zhouzhansong@sohu.com

[收稿日期] 2011-01-23 [修回日期] 2011-02-08

~50%,前列腺液纳米细菌鉴定阴性者为好转;前列腺液纳米细菌鉴定阳性及 CPSI 总分下降小于 25% 者为效果不明显或无效[2]。

1.4 统计学分析

计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 17.0 统计软件,采用治疗前后配对 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

经过为期 3 个月的治疗,共有 102 人完成整个疗程,6 人失访。按照治疗评判标准显效的有 58 人,占完成治疗总人数的 56.8%,好转的有 44 人,占完成治疗总人数的 43.2%,共有 71 名患者纳米细菌鉴定恢复阴性,卵磷脂小体评分自(1.61 ±0.61)分上升至(3.29 ±0.53)分。CPSI 总分值下降数均大于 25%,主要从疼痛、生活质量及总评分、排尿症状进行统计(图 1)。本组患者对治疗耐受性良好,无明显不良反应。

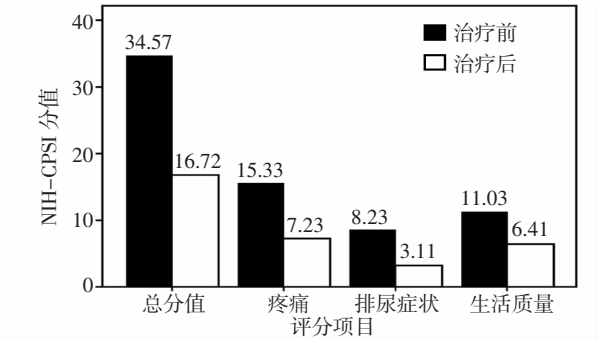


图 1 治疗前后 NIH-CPSI 变化

3 讨论

纳米细菌是由芬兰科学家 Kajander 等[3]发现的直径约为 50 ~ 500 nm 左右能自我复制的球形颗粒,是迄今发现的唯一能产生羟磷灰石矿物沉积于人体的病原菌。纳米细菌存在的标志是在培养基上形成碳灰石或磷灰石的生物矿化作用,经过低营养条件培养证实这些颗粒甚至存在于碳灰石屋顶中。能耐受 90 ℃高温和 γ-射线照射[4]。纳米细菌能在不需要宿主细胞的情况下自我复制。有人甚至推测纳米细菌与生命的最基本元素有关,因为它存在于火星和古化石中。纳米细菌对与它接触的细胞产生直接的细胞毒作用。目前已知纳米细菌可广泛存在于人体的血液、胆汁、尿、前列腺液和其他许多器官组织中。文宇等[5]发现我国正常人群血清中纳米细菌感染率为 8.0%。纳米细菌最大的致病性在于它的矿化作用,Shen 等[6]通过大鼠尿道逆行加压注入纳米细菌感染前列腺,成功诱发大鼠慢性前列腺炎,并形成前列腺结石。通过前列腺活检经常在无症状的老年患者中发现前列腺结石,而在年轻的 CPPS 患者中前列腺结石的存在与程度则往往与症状相关。体内感染的纳米细菌一般通过尿液排出体外,此过程中纳米细菌容易侵入前列腺组织并在其内繁殖、增生[7]。目前已经在相当一部分Ⅲ型前列腺炎患者的前列腺液中分离并培养出纳米细菌,从而证实纳米细菌感染是Ⅲ型前列腺炎重要病因之一。

研究证明许多抗生素治疗对纳米细菌无效或在超出生理浓度下才能起抗菌作用,但四环素是为数不多的能在生理浓度下起灭菌作用的抗生素,乙二胺四乙酸(EDTA)能抑制纳米细菌的矿化作用,而不影响其生长繁殖[8]。鉴于纳米细菌的致病性主要来自其矿化作用,所以本研究采用四环素加 EDTA 的联合作用模式,以期待 EDTA 先螯合纳米细菌周围的矿化层,再通过四环素的杀菌作用来达到治疗的目的。国外 Maniscalco 等[9]曾用此种抗纳米细菌疗法治疗动脉粥样硬化取得良好效果。Shoskes 等[10]曾进行过一宗小样本的纳米细菌感染的Ⅲ型前列腺炎临床治疗研究,治疗结果显示,患者对治疗耐受性良好,对比治疗前后临床症状也显著改善。

本组患者采用自身前后对照,参照国外抗纳米细菌治疗方案原理,采用四环素加 EDTA 的治疗模式,对纳米细菌感染的Ⅲ型前列腺炎患者进行为期 3 个月的门诊治疗[11]。治疗结果显示,患者对治疗耐受性良好,对比治疗前后国际前列腺炎症状评分问卷调查结果,疼痛、生活质量及总评分显著改善,并且排尿症状也显著改善。有 70% 的患者前列腺液纳米细菌鉴定恢复阴性,这些结果均有力地证明四环素加 EDTA 治疗纳米细菌感染的有效性。

[参考文献]

[1] Zhou ZS, Li H, Shen XC, et al. Detection of nanobacteria infection in type Ⅲ prostatitis[J]. Urology, 2008, 71(6): 1091 - 1095.

[2] 明爱民,沈学成,周占松,等. 纳米细菌致Ⅲ型前列腺炎的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(11): 1005 - 1008.

[3] Kajander EO, Ciftcioglu N, Aho K, et al. Characteristics of nanobacteria and their possible role in stone formation[J]. Urol Res, 2003, 31(2): 47 - 54.

[4] Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT[J]. Urology, 2010, 75(6): 1249 - 1253.

[5] 文 宇,李永国,杨竹林,等. 胆囊结石患者血清、胆汁与胆囊黏膜中纳米细菌的分布研究[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(4): 267 - 270.

[6] Shen XC, Ming A, Li X, et al. Nanobacteria: a possible etiology for type III prostatitis[J]. J Urol, 2010, 184(1): 364 - 369.

[7] Ciftcioglu N, Bjorklund M, Kuorikoski K, et al. Nanobaeteria: an infec-

tious cause for kidney stone formation[J]. Kidney Int, 1999, 56(5): 1893 – 1898.
[8] Ciftcioglu N, Miller Hjelle MA, Hjelle JT, et al. Inhibition of nanobacteria by antimicrobial drugs as measured by a modified microdilution method[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(7): 2077 – 2086.
[9] Maniscalco BS, Taylor KA. Calcifi cation in coronary artery disease can be reversed by EDTA-tetracycline long-term chemotherapy[J]. Pathophysiology, 2010, 11(2): 95 – 101.
[10] Shoskes DA, Thomas KD, Gomez E. Anti-nanobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience[J]. J Urol, 2005, 173(2): 474 – 477.
[11] 周占松, 宋 波. 纳米细菌在泌尿系疾病中的作用[J]. 重庆医学, 2007, 36(10): 967 – 968.

(编辑: 周小林)

(上接第 126 页)

2 讨论

肝内胆管囊腺瘤约占肝脏良性肿瘤的 0.8%, 多见于中年女性, 偶可发生于儿童, 平均发病年龄 50 岁。肿瘤 85% 发生于肝内胆管, 少数发生于肝外胆管, 极少数发生于胆囊。该病病因目前尚不明确, 有以下几种观点: ①胚胎时期原始前肠在肝内退化后残余异常增生而形成; ②胚胎期发育异常所形成的肝内迷走性小胆管; ③起源于异位的形成胆囊的胚胎组织; ④胆管周围腺体的一种错构瘤; ⑤来源于异位卵巢组织[2]; ⑥后天因素, 如胆管上皮在损伤作用下的一种增生性病变。也有学者认为与口服避孕药有关。

肝内胆管囊腺瘤典型的囊壁可分为 3 层: ①单层柱状或立方上皮构成的内衬上皮; ②外膜由胶原结缔组织构成; ③上皮与外膜间为类似于卵巢样间质的致密梭形细胞束。有学者称之为含有间充质基质的囊腺瘤(cystadenoma with mesenchymal stroma, CMS)。CMS 占肝胆管囊腺瘤的 85% 左右, 均见于女性。肝胆管囊腺癌是一种起源于肝内胆管上皮的恶性肿瘤, 多来自于肝胆管囊腺瘤内衬上皮向腺癌发生的恶变, 细胞生长活跃, 有明显的异型性, 病理性核分裂, 恶性细胞突破上皮, 向间质内浸润。瘤体逐渐增大可表现出腹部包块, 压迫肝脏或周围器官时可伴腹胀、腹痛症状。囊腺瘤压迫肝内外胆道也可出现黄疸[3]。肿瘤内出血或自发破裂时可有急腹症表现。肝胆管囊腺瘤和囊腺癌的治疗原则均为根治性手术切除, 手术范围包括周围正常的肝组织或行规则的肝叶切除。未完全切除者, 行囊肿穿刺抽液或结合硬化剂注射治疗、囊肿袋形缝合术、部分切除术、囊肿空肠吻合术等治疗, 术后复发率在 90% 以上。有学者认为存在卵巢样间质的女性患者(CMS), 手术切除后预后良好, 而非 CMS 患者术后预后不良。也有根据囊腺癌是否局限于囊壁内将其分为非浸润型和浸润型, 前者术后预后良好, 后者即使完全切除, 预后也较差。

本病血生化检验多正常, 肝内外胆管受压迫的病例可出现碱性磷酸酶, γ-谷氨酰转肽酶和胆红素升高。血清肿瘤标志物的诊断意义目前尚在研究中, 部分囊腺癌患者 CA-199 可升高[4]。有文献报道在超声引导下穿刺囊液化验 CA-199 升高, 有助于同单纯肝囊肿鉴别[5]。囊腺癌穿刺后可能引发腹膜种植转移, 因此术前应尽量避免穿刺。影像学检查对肝内胆管囊腺瘤的诊断与鉴别诊断具有重要的意义, 超声检查多表现为肝内低回声区, 其内常有分隔以及不规则的高回声; CT 可提供更丰富的信息: 肝内低密度囊性或多囊性占位性病变, 囊壁较薄, 可见钙化影, 囊内合并出血时可见液平面, 囊内可有分隔, 内壁有结节和(或)乳头状突起; MRI 检查同样表现为肝脏囊性占位性病变, 多充满囊液, 通过分析比较囊液在 T1W1 及 T2W1 下的信号区别, 有助于同其他肝内囊性病变鉴别。单纯依靠影像学检查完全鉴别肝胆管囊腺瘤和囊腺癌尚有一定困难, 但有一定提示意义, 如显示肿瘤大于 10 cm、局部间隔增厚、囊壁结节或乳头状突起、囊内出血或伴粗大钙化者多考虑为囊腺癌。另外, 应强调术中对肿物的探查, 在高度怀疑恶变的情况下应常规切取囊壁增厚、分隔或乳头状突起部分行术中冰冻病理检查以获得更加及时准确的信息, 可使部分病例在术中得到确诊。本病仍需与单纯肝囊肿、多囊肝、囊性错构瘤、胚胎性肉瘤、肝脓肿、包虫病、肝细胞性肝癌的液化坏死等疾病鉴别[6-7]。其中肝脓肿和肝包虫病是最容易与肝胆管囊腺瘤相混淆的 2 种疾病。

[参考文献]

[1] Beuran M, Venter MD, Dumitru L. Large mucinous biliary cystadenoma with "ovarian-like" stroma: a case report[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(23): 3779 – 3781.
[2] Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraduc-tal papillary neoplasm of the bile duct[J]. Mod Pathol, 2006, 19(9): 1243 – 1254.
[3] Erdogan D, Busch OR, Rauws EA, et al. Obstructive jaundice due to hepato-biliary cystadenoma or cystadenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(35): 5735 – 5738.
[4] 王立群, 刘 刚. 肝外胆管癌 48 例的病理与诊治分析[J]. 局解手术学杂志, 2009, 18(2): 105.
[5] Carson JG, Huerta S, Butler JA. Hepatobiliary cystadenoma: a case report and a review of the literature[J]. Curr Surg, 2006, 63(4): 285 – 289.
[6] 郭 伟, 张忠涛, 金 岚, 等. 经脐单孔腹腔镜治疗肝内胆管囊腺瘤[J]. 中华消化外科杂志, 2010, 9(4): 298.
[7] 吴伟岗, 陈 红, 陈锦萍, 等. 肝内胆管囊性肿瘤的诊断和治疗[J]. 南京医科大学学报, 2010, 30(4): 546 – 549.

(编辑: 周小林)