

## 课题名称：姜黄素联合标准治疗可以改善 BPH 患者 LUTS 症状、腰围及内脏脂肪以及保护患者性功能

### 一、研究目的和意义

良性前列腺增生 (BPH) 是一种常见病，多见于老年男性。越来越多的文献和证据表明，炎症在 BPH 发生发展过程中起到重要作用，且与其 LUTS 症状及 ED 严重程度之间具有一定的关系 [1-3]。标准的 BPH 药物治疗方案包括  $\alpha$ -受体阻滞剂和 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂，但这两种药物都缺乏直接的抗炎作用，且可能会对性功能和勃起产生负面影响 [4, 5]。因此，在标准药物治疗方案的基础上加用具有抗炎效果的药物，可以提升药物治疗的效果 [6]。但是临床上常用的非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 毒副作用大，可能引起胃肠道炎症、上消化道溃疡甚至穿孔、出血，还可能导致肾脏、中枢神经系统、血液系统、呼吸系统、皮肤和肝脏相关的副作用，使其临床应用及疗效受到限制 [7]。

近年来一些植物制剂成为抗前列腺疾病领域研究的热点 [8, 9]。姜黄素是从姜科、天南星科植物的根茎中提取的植物多酚类天然物质 [10]，一系列研究均表明，姜黄素可能具有抑制 BPH 的作用。前列腺周围脂肪 (PPF) 包绕在前列腺周围，可以产生几种涉及自分泌、旁分泌、内分泌信号的激素和细胞因子 [11-13]。我们的前期研究显示，前列腺周围脂肪厚度 (PPFT) 与 BPH 患者前列腺体积、LUTS 症状、ED 程度显著相关，PPFT 可以更好地识别出 BPH 临床进展的高风险患者 [14]。一些临床研究报告了食用姜黄素对机体脂肪分布（如体重、BMI 及腰围）的影响 [15-17]。然而，几乎没有报道探讨姜黄素对 BPH 患者前列腺周围脂肪的影响。因此，本前瞻性研究旨在分析标准治疗药物 ( $\alpha$ 1-受体阻滞剂+5 $\alpha$  还原酶抑制剂)  $\alpha$ -受体阻滞剂和 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂联用姜黄素对比单用标准治疗药物，对改善患者的 LUTS 症状，腰围及内脏脂肪（前列腺周围脂肪），性功能是否更具优势并评估其疗效及安全性。

### 二、国内研究现状

良性前列腺增生是老年男性的常见病与多发病，随着人们生活水平的提高，人口老龄化不可避免的出现，BPH 的发生率也呈逐年上升趋势，但其发病机制尚不明确。近年来，炎症在 BPH 发生发展过程中的重要作用已引起了广泛关注 [1-3]。另外，肥胖和前列腺增生 LUTS 症状及 ED 严重程度之间的关系也被越来越多

的文献报道[18-20]。目前 BPH 主要的治疗手段包括手术治疗及药物治疗。手术治疗主要针对药物治疗无效或效果不佳的患者，包括 TURP 术、钬激光摘除术前列腺 (HoLEP)，前列腺激光汽化术等。然而，手术具有一定的创伤且可能带来术后并发症的风险，如出血，尿道狭窄，逆行射精，和尿失禁等[21-23]。标准的 BPH 药物治疗方案包括  $\alpha$ -受体阻滞剂和  $5\alpha$ -还原酶抑制剂，但这两种药物都缺乏直接的抗炎作用，且可能会对性和勃起产生负面影响[4, 5]。

姜黄素是从姜科、天南星科植物的根茎中提取的植物多酚类天然物质[10]。作为一种植物制剂，姜黄素已被证明具有抗炎、抗氧化应激、降脂、抗凝、抗肿瘤、抗纤维化等多种作用。有研究发现，姜黄素灌胃可以有效的抑制雄性 Wistar 大鼠 BPH 的发生和发展，且可以降低前列腺组织中的炎性细胞因子 TGF- $\beta$ 1 的表达[24]。一项包含 61 名受试者的前瞻性临床对比研究显示，相比单独使用非那雄胺，姜黄素联合非那雄胺治疗 BPH 患者在改善患者 IPSS 评分、QOL 评分及控制尿路感染方面更具优势，然而，该文献没有探讨姜黄素对于 BPH 患者性功能的影响[13]。而另外一项研究发现，相比单独运用他达拉非，姜黄素与他达拉非联用可以更有效的改善糖尿病大鼠的勃起功能障碍[25]。

前列腺周围脂肪 (PPF) 中含有高度活跃的脂肪细胞，它们作为旁分泌细胞具有分泌许多生长因子、趋化因子和炎症修饰分子的能力，可能在前列腺疾病的发生和发展中发挥突出作用[26-28]。我们的前期研究显示，前列腺周围脂肪厚度 (PPFT) 与 BPH 患者前列腺体积、LUTS 症状、ED 程度显著相关，但目前尚无文献探讨姜黄素对 BPH 患者前列腺周围脂肪的影响[14]。

### 三. 研究内容及研究方法

本研究是一项前瞻性，随机，单盲，单中心，为期 6 个月的针对前列腺增生患者的临床研究。所有参与者在报名前提供书面知情同意，选取 2018.12-2020.1 湘雅医院门诊 50-70 岁诊断为 BPH 的患者，并与患者签署知情同意书。

纳入标准为年龄 50-70 岁，TPSA < 4ng/ml；总 IPSS  $\geq$  8；前列腺体积  $\geq$  30ml；最大尿流率 (Qmax) < 15ml /s (排尿量  $\geq$  100ml)。此外，4 周内若服用过  $\alpha$  受体阻滞剂、 $5\alpha$  还原酶抑制剂、中成药或植物制剂等治疗 BPH 药物的受试者，在研究人员的监督下停药 4 周后也可纳入本研究中。排除标准包括：对姜黄素过敏，既往 LUTS 或 ED 药物治疗史，前列腺手术史，合并前列腺癌，尿道狭窄，尿路感

染，膀胱结石，膀胱癌，神经源性膀胱功能障碍，严重的心脏疾病，肾功能障碍，肝功能障碍，糖尿病，性传播疾病，恶性肿瘤，消化性溃疡，出血性疾病，精神性疾病等。

分组：对照组（SM）采用服用坦索罗辛 0.2mg qn+非那雄胺 5mg qn+安慰剂胶囊 3 粒 qn。实验组（姜黄素+SM）采用坦索罗辛 0.2mg qn+非那雄胺 5mg qn+ Naturewise 姜黄素胶囊 3 粒 qn（内含有机姜黄素 2250mg），安慰剂与姜黄素胶囊在外观上难以区分。观察时间 6 个月，观察指标：（1）临床指标：年龄、BMI 值、腰围、PPFT、PSA 水平、PV、Q<sub>max</sub>、（2）LUTS 症状：IPSS total score, IPSS-V score, IPSS-S score, IPSS-QOL;（3）性功能指标：IIEF-5 评分。

所有统计学分析均采用 SPSS 20.0 软件进行。连续变量用均数加标准差，分类变量用频率和百分比来描述。采用 ST 检验、卡方检验进行两组患者用药前后临床指标及两组间临床数据的对比。所有检验均为双侧检验，p 值<0.05 具有统计学意义。

## 参考文献

1. Torkko KC, Wilson RS, Smith EE, Kusek JW, van Bokhoven A, Lucia MS. Prostate Biopsy Markers of Inflammation are Associated with Risk of Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia: Findings from the MTOPS Study. *J Urol* 2015; 194: 454-61.
2. Wang L, Yang JR, Yang LY, Liu ZT. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: implications for therapy. *MED HYPOTHESES* 2008; 70: 1021-3.
3. He Y, Ou Z, Chen X, Zu X, Liu L, Li Y, et al. LPS/TLR4 Signaling Enhances TGF-beta Response Through Downregulating BAMBI During Prostatic Hyperplasia. *Sci Rep* 2016; 6: 27051.
4. Rosen RC, Wei JT, Althof SE, Seftel AD, Miner M, Perelman MA. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry. *UROLOGY* 2009; 73: 562-6.
5. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *INT J CLIN PRACT* 2012; 66: 1052-5.
6. Dimitropoulos K, Gravas S. New therapeutic strategies for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Res Rep Urol* 2016; 8: 51-9.
7. Geusens P, Emans PJ, de Jong JJ, van den Bergh J. NSAIDs and fracture healing. *CURR OPIN RHEUMATOL* 2013; 25: 524-31.
8. Asare GA, Afriyie D, Ngala RA, Appiah AA, Anang Y, Musah I, et al. Shrinkage of Prostate and Improved Quality of Life: Management of BPH Patients with Croton membranaceus Ethanolic Root Extract. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 365205.
9. Ye Z, Huang J, Zhou L, Chen S, Wang Z, Ma L, et al. Efficacy and Safety of Serenoa repens Extract Among Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in China: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *UROLOGY* 2019; 129: 172-9.
10. Yang Y, Duan W, Liang Z, Yi W, Yan J, Wang N, et al. Curcumin attenuates endothelial cell oxidative stress injury through Notch signaling inhibition. *CELL SIGNAL* 2013; 25: 615-29.
11. Laurent V, Guerard A, Mazerolles C, Le Gonidec S, Toulet A, Nieto L, et al. Periprostatic adipocytes act as a driving force for prostate cancer progression in obesity. *NAT COMMUN* 2016; 7: 10230.
12. Ribeiro R, Monteiro C, Catalan V, Hu P, Cunha V, Rodriguez A, et al. Obesity and prostate cancer: gene expression signature of human periprostatic adipose tissue. *BMC MED* 2012; 10: 108.
13. Dahran N, Szewczyk-Bieda M, Vinnicombe S, Fleming S, Nabi G. Periprostatic fat

adipokine expression is correlated with prostate cancer aggressiveness in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized disease. *BJU INT* 2019; 123: 985-94.

14. Zhang B, Chen X, Liu YH, Gan Y, Liu PH, Chen Z, et al. Periprostatic fat thickness measured on MRI correlates with lower urinary tract symptoms, erectile function, and benign prostatic hyperplasia progression. *ASIAN J ANDROL* 2020.

15. Jazayeri-Tehrani SA, Rezayat SM, Mansouri S, Qorbani M, Alavian SM, Daneshi-Maskooni M, et al. Nano-curcumin improves glucose indices, lipids, inflammation, and Nesfatin in overweight and obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr Metab (Lond)* 2019; 16: 8.

16. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendia LE, Sahebkar A. Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drug Res (Stuttg)* 2017; 67: 244-51.

17. Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, et al. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *PHYTOTHER RES* 2016; 30: 1540-8.

18. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, De Nunzio C, Tubaro A, Vignozzi L, et al. Central obesity is predictive of persistent storage lower urinary tract symptoms (LUTS) after surgery for benign prostatic enlargement: results of a multicentre prospective study. *BJU INT* 2015; 116: 271-7.

19. Corona G, Vignozzi L, Rastrelli G, Lotti F, Cipriani S, Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. *INT J ENDOCRINOL* 2014; 2014: 329456.

20. Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *AGING MALE* 2019; 22: 12-9.

21. Ray AF, Powell J, Speakman MJ, Longford NT, DasGupta R, Bryant T, et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU INT* 2018; 122: 270-82.

22. Welliver C, Helo S, McVary KT. Technique considerations and complication management in transurethral resection of the prostate and photoselective vaporization of the prostate. *Transl Androl Urol* 2017; 6: 695-703.

23. Patel NH, Uppaluri N, Iorga M, Schulman A, Bloom JB, Phillips J, et al. Device Malfunctions and Complications Associated with Benign Prostatic Hyperplasia Surgery: Review

of the Manufacturer and User Facility Device Experience Database. J ENDOUROL 2019; 33: 448-54.

24. Kim SK, Seok H, Park HJ, Jeon HS, Kang SW, Lee BC, et al. Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model. BMC Complement Altern Med 2015; 15: 380.

25. Abdel AM, Rezaq AM, Atta HM, Fouad H, Zaahkook AM, Ahmed HH, et al. Molecular signalling of a novel curcumin derivative versus Tadalafil in erectile dysfunction. ANDROLOGIA 2015; 47: 616-25.

26. Laurent V, Guerard A, Mazerolles C, Le Gonidec S, Toulet A, Nieto L, et al. Periprostatic adipocytes act as a driving force for prostate cancer progression in obesity. NAT COMMUN 2016; 7: 10230.

27. Ribeiro R, Monteiro C, Catalan V, Hu P, Cunha V, Rodriguez A, et al. Obesity and prostate cancer: gene expression signature of human periprostatic adipose tissue. BMC MED 2012; 10: 108.

28. Dahran N, Szewczyk-Bieda M, Vinnicombe S, Fleming S, Nabi G. Periprostatic fat adipokine expression is correlated with prostate cancer aggressiveness in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized disease. BJU INT 2019; 123: 985-94.

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/tau-21-567>