

前列舒通联合喹诺酮类抗菌药物治疗慢性前列腺炎疗效与安全性的Meta分析

黄超原^{1*},徐景利¹,丘勇超^{2#}(1.广州中医药大学第一临床医学院,广州 510405;2.广州中医药大学第一临床医学院第一附属医院,广州 510405)

中图分类号 R285;R277.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0793-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.24

摘要 目的:系统评价前列舒通胶囊联合喹诺酮类抗菌药物治疗慢性前列腺炎的疗效与安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文摘数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集前列舒通胶囊联合喹诺酮类抗菌药物(试验组)对比单用喹诺酮类抗菌药物(对照组)治疗慢性前列腺炎的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用改良后的Jadad量表进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入16项RCT,合计2368例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的总有效率[RR=1.56,95% CI(1.29,1.88), $P<0.001$]、美国国立卫生研究院慢性前列腺炎症状指数评分[MD=-6.97,95% CI(-8.67,-5.26), $P<0.001$]、疼痛症状评分[MD=-3.18,95% CI(-3.92,-2.44), $P<0.001$]、排尿障碍评分[MD=-1.62,95% CI(-1.85,-1.38), $P<0.001$]、生活质量评分[MD=-2.16,95% CI(-2.89,-1.43), $P<0.001$]、前列腺液白细胞计数[MD=-8.90,95% CI(-11.79,-6.02), $P<0.001$]和复发率[RR=0.22,95% CI(0.12,0.42), $P<0.001$]均显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.49,95% CI(0.11,2.13), $P=0.34$]。结论:前列舒通胶囊联合喹诺酮类抗菌药物治疗慢性前列腺炎的疗效优于单用喹诺酮类抗菌药物,安全性相当。

关键词 前列舒通胶囊;喹诺酮类抗菌药物;慢性前列腺炎;Meta分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Qianlie Shutong Combined with Quinolone Antibiotics in the Treatment of Chronic Prostatitis: A Meta-analysis

HUANG Chaoyuan¹, XU Jingli¹, QIU Yongchao² (1.The First Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2.The First Affiliated Hospital of the First Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of Qianlie shutong capsule combined with Quinolone antibiotics in the treatment of chronic prostatitis, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM, CJFD, VIP Database and Wanfang Database, randomized clinical trials (RCT) about the efficacy and safety of Qianlie shutong capsule combined with Quinolone antibiotics (test group) versus only Quinolone antibiotics (control group) in the treatment of chronic prostatitis were collected, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extracting and quality evaluating by modified Jadad. RESULTS: Totally 16 RCTs were enrolled, involving 2368 patients. Results of Meta-analysis showed the total effective rate [RR=1.56, 95% CI(1.29, 1.88), $P<0.001$], US National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index scores (NIH-CPSI scores) [MD=-6.97, 95% CI(-8.67, -5.26), $P<0.001$], pain symptom scores [MD=-3.18, 95% CI(-3.92, -2.44), $P<0.001$], voiding dysfunction scores [MD=-1.62, 95% CI(-1.85, -1.38), $P<0.001$], life quality scores [MD=-2.16, 95% CI(-2.89, -1.43), $P<0.001$], EPS leukocyte count [MD=-8.90, 95% CI(-11.79, -6.02), $P<0.001$] and recurrence rate [RR=0.22, 95% CI(0.12, 0.42), $P<0.001$] in test group were significantly better than control group, there were statistically significant differences between 2 groups; and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups [RR=0.49, 95% CI(0.11, 2.13), $P=0.34$]. CONCLUSIONS: The efficacy of Qianlie shutong capsule combined with Quinolone antibiotics is better than only Qianlie shutong capsule or Quinolone antibiotics in the treatment of chronic prostatitis, with similar safety.

KEYWORDS Qianlie shutong capsule; Quinolone antibiotics; Chronic prostatitis; Meta-analysis; Efficacy; Safety

前列腺炎是以尿频、尿急、尿痛、排尿不尽、排尿困难、尿道灼热等排尿异常症状,会阴、下腹、腰骶部、睾丸及精索等部位不适或疼痛为主要症状的综合征^[1]。前列腺炎是男科常见病,患病率为2.2%~9.7%^[2],好发于青壮年,病势缠绵,病情反复,严重时可引起阳痿、早泄甚至不育,严重地影响了患者个人生活与心理健康。美国国立卫生研究院(NIH)将前列腺炎分为4型^[3]:急性细菌性前列腺炎(I型)、慢性细菌性前列腺炎(II型)、慢性非细菌性前列腺炎(又称:慢性盆腔疼痛综合征,III型)和无症状的炎性前列腺炎(IV型)。根据精液、前列腺液(EPS)和尿液中白细胞类别的不同可将慢性非细菌性前

* 本科生。研究方向:中医学。电话:020-34508412。E-mail: 530091049@qq.com

通信作者:主任医师,教授。研究方向:泌尿外科学、男科学、生殖医学的中西医结合。E-mail: 13902252869@163.com

列腺炎分为炎性慢性盆腔疼痛综合征(Ⅲa型)和非炎症性慢性盆腔疼痛综合征(Ⅲb型)^[4]。慢性非细菌性前列腺炎约占前列腺炎的90%~95%^[4-5]。第三代头孢、喹诺酮类和大环内酯类抗菌药物能透过前列腺屏障,因此可作为治疗前列腺炎的药物的临床常用药^[6]。喹诺酮类抗菌药物在前列腺炎治疗中,疗效肯定,但单用喹诺酮类抗菌药物仍具有一定局限性,现临床多联合中成药综合治疗。前列舒通胶囊治疗前列腺炎的疗效较好,在临床中得到广泛应用。多项研究比较了前列舒通胶囊联合喹诺酮类抗菌药物治疗慢性前列腺炎疗效与安全性,但各研究样本量较小,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了前列舒通胶囊联合喹诺酮类抗菌药物治疗慢性前列腺炎的疗效与安全性,以为临床治疗慢性前列腺炎提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否为单盲、双盲均纳入研究。国家与地区均不限,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合NIH制定的前列腺炎诊断标准的患者^[7],年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用前列舒通胶囊联合喹诺酮类抗菌药物,对照组患者单用喹诺酮类抗菌药物。喹诺酮类抗菌药物包括司帕沙星、左氧氟沙星、加替沙星、环丙沙星、诺氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、恩诺沙星、帕珠沙星等。两组剂量、疗程均不限。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括:①总有效率;②NIH慢性前列腺炎症状指数(NIH-CPSI)评分;③疼痛评分;④排尿障碍评分;⑤生活质量评分;⑥EPS白细胞计数;⑦随访复发率。安全性指标包括:⑧不良反应发生率。疗效判断标准分为4级:治愈,前列腺炎症全部消失,NIH-CPSI评分降低 $\geq 90\%$,EPS常规检查白细胞计数 < 10 个/高倍视野,且连续2次正常;显效,NIH-CPSI评分降低60%~90%,EPS常规检查白细胞计数较治疗前减少50%~89%;有效,疗程结束后,临床症状和体征明显好转,NIH-CPSI评分降低30%~59%,EPS常规检查白细胞计数较治疗前减少25%~49%;无效:疗程结束后,临床症状及体征依然存在,NIH-CPSI评分降低 $\leq 30\%$ 以下,EPS常规检查白细胞计数较治疗前减少低于25%。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②非目标药物临床试验;③资料不全而无法提取有效信息的文献。④资料数据混乱,无法统计的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文摘数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年8月。中文检索词包括“前列舒通”“司帕沙星”“左氧氟沙星”“加替沙星”“环丙沙星”“诺氟沙星”“莫西沙星”“洛美沙星”“恩诺沙星”“帕珠沙星”“喹诺酮”“慢性前列腺炎”“白浊”“精浊”“淋症”“劳淋”;英文检索词包括“Qianlie shutong”“Sparfloxacin”“Levofloxacin”“Gatifloxacin”“Ciprofloxacin”“Moxifloxacin”“Quinolone”“Chronic prostatitis”等。根据不同数据库特点采用相应高级检索和自由词检索相结合的方式进行搜索。

1.3 资料提取与质量评价

两位评价者根据纳入与排除标准独立筛选相关文献,排除明显不相关的文献并交叉核对结果,意见不同时则征求第三方意见裁定。用Excel办公软件管理和提取研究资料,资料提取项目包括文献题目、作者、发表年份、病例数、干预措施的方法与疾病分型、结局指标等。

采用改良Jadad量表法评价纳入研究的方法学质量。主要包括:1)随机序列的产生:恰当为2分,不清楚为1分,不恰当为0分;2)随机化隐藏:恰当为2分,不清楚为1分,不恰当或未使用为0分;3)盲法:恰当为2分,不清楚为1分,不恰当为0分;4)撤出与退出:描述为1分,未描述为0分。总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量;连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检测,若各研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2<50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,初检出相关文献262篇,均为中文文献,去重111篇,阅读题目和摘要后去除123篇,阅读全文后去除有效性指标不合适的文献12篇,最终纳入16篇(项)RCT^[8-23],合计2368例患者,其中试验组1258例,对照组1110例。纳入的16项RCT均对两组患者的年龄、性别等基本信息进行了统计学处理,差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的16项RCT中,所有研究均提及“随机”^[8-23],有2项研究报道了具体的随机方法^[14,17],2项研究报道了撤出与退出情况^[13,21],所有研究都没有对实施盲法、分配隐藏进行说明^[8-23]。所有研究的改良Jadad评分结果均为低质量研究^[8-23]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 16项研究(2368例患者)报道了总有效率^[8-23],各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=94\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.56,95%CI(1.29,1.88), $P<0.001$]。

2.3.2 NIH-CPSI评分 8项研究(1069例患者)报道了NIH-CPSI评分^[10,13,15-17,19-20,23],各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=90\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者的NIH-CPSI评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-6.97,95%CI(-8.67,-5.26), $P<0.001$]。

2.3.3 疼痛症状评分 5项研究(736例患者)报道了疼痛症状评分^[12-13,15,18,20],各研究间有统计学异质性($P=0.04$, $I^2=60\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者的疼痛症状评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-3.18,95%CI(-3.92,-2.44), $P<0.001$]。

2.3.4 排尿障碍评分 6项研究(856例患者)报道了排尿障碍评分^[12-13,15,18,20-21],各研究间有统计学异质性($P=0.11$, $I^2=45\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	n		治疗疾病	干预措施		疗程,月	结局指标	Jadad评分
	试验组	对照组		试验组	对照组			
马久太(2006) ^[8]	100	60	慢性细菌性前列腺炎	前列舒通胶囊1.2 g/次,tid+环丙沙星0.2 g/次,bid	环丙沙星0.2 g/次,bid	1	①⑦⑧	1
王界宇(2008) ^[9]	120	120	慢性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+左氧氟沙星2粒/次,bid	左氧氟沙星2粒/次,bid	2	①⑥	1
张明(2009) ^[10]	95	95	慢性细菌性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+左氧氟沙星2粒/次,bid	左氧氟沙星2粒/次,bid	3	①②	1
赵润璞(2009) ^[11]	90	60	慢性前列腺炎	前列舒通胶囊1.6 g/次,tid+诺氟沙星0.2 g/次,tid	诺氟沙星0.2 g/次,tid	1	①	1
谢国祥(2010) ^[12]	120	120	慢性细菌性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+司帕沙星1粒/次,bid	司帕沙星1粒/次,bid	2	①③④⑤⑥	1
李峰(2011) ^[13]	58	56	慢性非细菌性前列腺炎	前列舒通胶囊1.2 g/次,tid+盐酸左氧氟沙星0.2 g/次,bid	盐酸左氧氟沙星0.2 g/次,bid	1	①②③④⑤⑥⑦	2
范青红(2012) ^[14]	63	63	慢性前列腺炎	前列舒通胶囊1.2 g/次,tid+左氧氟沙星0.4 g/次,qd	左氧氟沙星0.4 g/次,qd	1	①⑧	2
姜波(2012) ^[15]	36	36	慢性前列腺炎	前列舒通胶囊1.2 g/次,tid+巴洛沙星0.4 g/次,bid	巴洛沙星0.4 g/次,bid	2	①②③④⑤	1
吕波(2012) ^[16]	100	100	慢性细菌性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+加替沙星1粒/次,bid	加替沙星1粒/次,bid	2	①②	1
刘杰(2012) ^[17]	101	97	慢性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+左氧氟沙星2粒/次,bid	左氧氟沙星2粒/次,bid	1	①②⑥	1
朱宏明(2013) ^[18]	100	80	慢性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+盐酸莫西沙星1粒/次,tid	盐酸莫西沙星1粒/次,qd	1	①③④⑤⑥⑧	2
汪生(2013) ^[19]	43	43	慢性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+盐酸莫西沙星1片/次,qd	盐酸莫西沙星1片/次,qd	2	①②	1
肖亮(2013) ^[20]	90	40	炎性慢性盆腔疼痛综合征	前列舒通胶囊0.3 g/次,tid+司帕沙星0.2 g/次,bid	司帕沙星0.2 g/次,bid	1	①②③④⑤	1
田义华(2014) ^[21]	60	60	慢性非细菌性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+盐酸左氧氟沙星0.2 g/次,bid	盐酸左氧氟沙星0.2 g/次,bid	1	①④⑤	2
李鹏(2014) ^[22]	45	44	慢性细菌性前列腺炎	前列舒通胶囊3粒/次,tid+环丙沙星0.2 g/次,bid	环丙沙星0.2 g/次,bid	1	①⑦	1
张梅香(2015) ^[23]	37	36	慢性前列腺炎	前列舒通胶囊1.2 g/次,tid+左氧氟沙星2粒/次,bid	左氧氟沙星2粒/次,bid	1	①②⑥	1

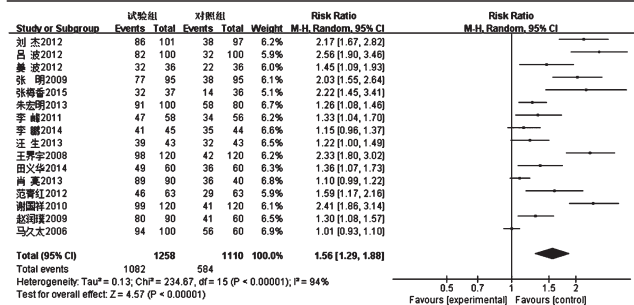


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total efficacies in 2 groups

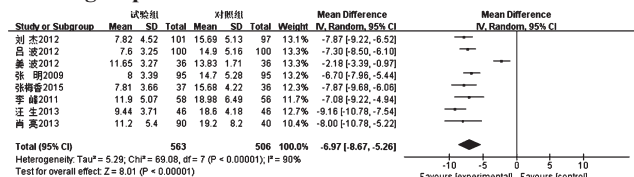


图2 两组患者NIH-CPSI评分的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of NIH-CPSI scores in 2 groups

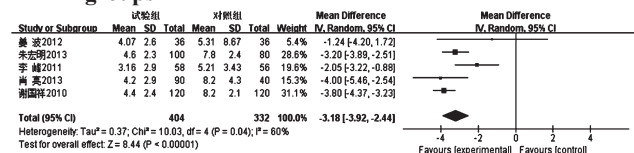


图3 两组患者疼痛症状评分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of pain symptom scores in 2 groups

析结果显示,试验组患者的排尿障碍评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.62,95%CI(-1.85,-1.38), $P<0.001$]。

2.3.5 生活质量评分 6项研究(856例患者)报道了生活质量评分^[12-13,15,18,20-21],各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=76\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者的生活质量评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.16,95%CI(-2.89,-1.43), $P<0.001$]。

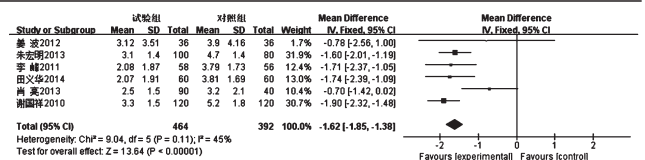


图4 两组患者排尿障碍评分的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of voiding dysfunction scores in 2 groups

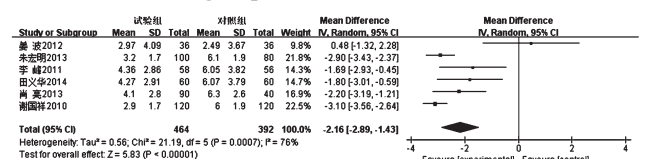


图5 两组患者生活质量评分的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of life quality scores in 2 groups

2.3.6 EPS白细胞计数 6项研究(1 045例患者)报道了EPS白细胞计数^[9,12-13,17-18,23],各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=98\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者的EPS白细胞计数显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-8.90,95%CI(-11.79,-6.02), $P<0.001$]。

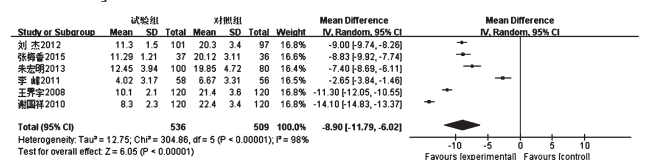


图6 两组患者EPS白细胞计数的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of EPS leukocyte counts in 2 groups

2.3.7 复发率 3项研究(363例患者)报道了复发率^[8,13,22],各研究间无统计学异质性($P=0.26$, $I^2=25\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者的复发率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.22,95%CI(0.12,0.42), $P<0.001$]。

2.3.8 不良反应发生率 3项研究(466例患者)报道了不良反应发生情况,其中1项研究报道两组患者均未发生不良反应^[14],2项

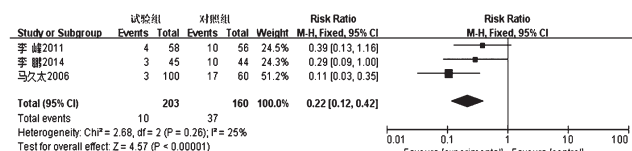


图7 两组患者复发率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of recurrence rates in 2 groups

研究报道患者发生不良反应^[8,18]。2项研究间无统计学异质性($P=0.68$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.49, 95% CI(0.11, 2.13), $P=0.34$]。

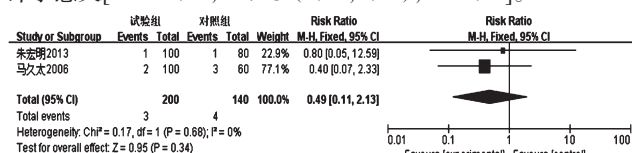


图8 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of incidence of adverse reactions in 2 groups

2.4 发表偏倚分析与敏感性分析

选取总有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图9。结果,倒漏斗图分布基本不对称,提示纳入的研究存在发表偏倚的可能性较大。同时进行敏感性分析,结果逐一剔除任意一篇文章后,总有效率均具有统计学意义($P<0.001$),说明Meta分析结果比较稳定。

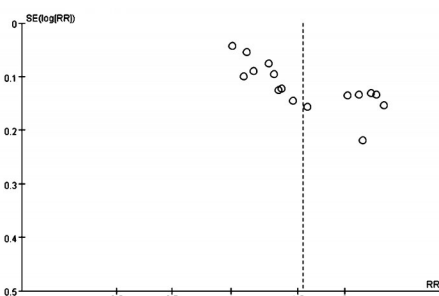


图9 总有效率的倒漏斗图

Fig 9 Invert funnel plot of total efficacies

3 讨论

慢性前列腺炎病程较长,所涉及的病证范围较广,在中医范畴中属淋证、癃闭、遗精、遗尿、精浊、尿浊等^[24]。前列舒通胶囊由黄柏、赤芍、土茯苓、马鞭草、虎耳草、马齿苋、川芎、牛膝、柴胡、当归、泽泻、甘草、三棱等13味中药组成,具有清热利湿、活血化瘀、通络散结之功效,同时起到益肾理气的效果^[25]。

本系统评价共纳入16项RCT,合计2368例患者。Meta分析结果显示,前列舒通胶囊联合喹诺酮类抗菌药物治疗慢性前列腺炎在总有效率、NIH-CPSI评分、疼痛症状评分、排尿障碍评分、生活质量评分、EPS白细胞计数和复发率方面均显著优于单用喹诺酮类抗菌药物,差异均有统计学意义。1项RCT报道两组患者均未发生不良反应,2项RCT报道两组患者发生不良反应,但不良反应发生率比较差异无统计学意义。总有效率的倒漏斗图表明可能存在发表偏倚,各项研究随机对照的方法学质量偏低或者存在未发表的阴性结果的试验等。总之,前列舒通胶囊联合喹诺酮类抗菌药物治疗慢性前列腺炎的疗效优于单用喹诺酮类抗菌药物,安全性相当。

本次Meta分析的局限性包括:(1)纳入的16项RCT均未明确提及分配隐蔽性、盲法,均提及随机序列产生,其中只有2

项RCT的随机序列产生方法明确,改良Jadad评分均为低质量研究。(2)目标疾病为慢性前列腺炎的RCT并未对不同分型的慢性前列腺炎进行分类研究,这可能导致一定的误差。提示后续研究需更多设计严谨、高质量的RCT加以验证。

参考文献

- [1] 李轩,张迅,何清湖.慢性非细菌性前列腺炎中西医结合研究概况[J].湖南中医学院学报,2003,23(3):62.
- [2] Krieger JN, Lee SW, Jeon J, et al. Epidemiology of prostatitis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(Suppl 1):85.
- [3] Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The national institutes of health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure [J]. *J Urol*, 1999, 162(2):369.
- [4] Nickel JC. Effective office management of chronic prostatitis [J]. *Urol Clin North Am*, 1998, 25(4):677.
- [5] Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, et al. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes[J]. *Urology*, 1997, 49(6):809.
- [6] 晏斌,赖维奇.综合治疗慢性细菌性前列腺炎的效果分析[J].西南军医,2010,12(5):847.
- [7] Touma NJ, Nickel JC. Prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men[J]. *Med Clin N Am*, 2011, 95(1):75.
- [8] 马久太,赵明君,卢新义.前列舒通胶囊合用喹诺酮类抗生素治疗慢性细菌性前列腺炎100例临床研究[J].中医杂志,2006,47(12):915.
- [9] 王界宇,于萍.前列舒通胶囊联合左氧氟沙星治疗慢性前列腺炎疗效观察[J].中医临床医生杂志,2008,36(6):42.
- [10] 张明,魏巍.前列舒通胶囊联合左氧氟沙星治疗慢性细菌性前列腺炎95例[J].世界中医药,2009,4(1):30.
- [11] 赵润璞,张向辉.前列舒通胶囊治疗湿热瘀阻型慢性前列腺炎临床观察[J].当代医学,2009,15(31):138.
- [12] 谢国祥.前列舒通胶囊联合司帕沙星治疗慢性细菌性前列腺炎240例体会[J].贵州医药,2010,34(1):40.
- [13] 李峰,郑仿.前列舒通胶囊联合喹诺酮类药治疗Ⅲ型前列腺炎,60例[J].世界中医药,2011,6(5):403.
- [14] 范青红,李海燕,何国伟,等.前列舒通胶囊联合左氧氟沙星治疗慢性前列腺炎126例疗效分析[J].数理医药学杂志,2012,25(4):429.
- [15] 姜波.中西医结合治疗慢性前列腺炎疗效分析[J].浙江临床医学,2012,14(9):1041.
- [16] 吕波.前列舒通胶囊联合加替沙星治疗慢性细菌性前列腺炎200例[J].中国医药科学,2012,2(6):53.
- [17] 刘杰.左氧氟沙星与前列舒通胶囊合用治疗慢性前列腺炎临床研究[J].河北医学,2012,18(3):378.
- [18] 朱宏明,贾玲,胡海龙.前列舒通胶囊联合盐酸莫西沙星治疗慢性前列腺炎的临床观察[J].中国医院药学杂志,2013,33(2):137.
- [19] 汪生.前列舒通联合莫西沙星治疗慢性前列腺炎的疗效观察[J].中国社区医师,2013,15(22):72.
- [20] 肖亮,陈鑫,冯旭辉.前列舒通联合司帕沙星治疗班型前列腺炎的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2013,33(12):29.
- [21] 田义华,范天勇.前列舒通胶囊联合喹诺酮类药治疗Ⅲ型前列腺炎[J].中国中医药科技,2014,21(z2):90.
- [22] 李鹏.前列舒通胶囊合用喹诺酮类抗生素治疗慢性细菌性前列腺炎患者临床疗效分析[J].中西医结合心血管病

气相色谱法测定六味地黄苷糖原料药中的7种残留溶剂^Δ

仲海洁^{1,2*}, 胡军华^{1,2}, 王晓娇^{1,2}, 乔善义³, 吴 云^{1,2}, 王振中^{1,2}, 萧 伟^{1,2#}(1.江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001; 2.中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001; 3.军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0797-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.25

摘 要 目的:建立测定六味地黄苷糖原料药中7种残留溶剂(乙醇、正己烷、苯、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙烯苯)的方法。方法:色谱条件:色谱柱为DB-624弹性石英毛细管柱,载气为高纯氮气,流速为5.0 ml/min,检测器为氢火焰离子化检测器,检测器温度为250 ℃(程序升温);顶空条件:平衡温度为80 ℃,样品环温度为90 ℃,传输线温度为100 ℃,样品瓶加热平衡时间为30 min,定量环填充时间为0.5 min,定量环平衡时间为0.05 min,进样时间为1.0 min,载气压力为95 kpa,样品瓶压力为60 kpa。结果:乙醇、正己烷、苯、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙烯苯检测质量浓度线性范围分别为25~500($r=0.998\ 7$)、0.025~10($r=0.998\ 8$)、0.025~10($r=0.999\ 9$)、0.1~40($r=1.000\ 0$)、0.25~100($r=0.999\ 9$)、0.5~500($r=1.000\ 0$)、0.5~500 μg/ml($r=1.000\ 0$);精密度、稳定性、重复性试验的RSD<4%;加样回收率分别为99.60%~102.70%(RSD=1.08%, $n=9$)、90.70%~100.30%(RSD=4.51%, $n=9$)、100.10%~109.80%(RSD=3.82%, $n=9$)、99.50%~110.00%(RSD=4.40%, $n=9$)、100.00%~109.10%(RSD=3.50%, $n=9$)、93.40%~102.30%(RSD=3.73%, $n=9$)、99.70%~101.70%(RSD=0.79%, $n=9$);检测限分别为1.000、0.025、0.025、0.025、0.100、0.025、0.250 μg/ml。结论:该方法操作简便、稳定、重复性好,可用于六味地黄苷糖原料药中残留溶剂乙醇、正己烷、苯、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙烯苯的测定。
关键词 六味地黄苷糖;顶空气相色谱法;残留溶剂

Determination of Seven Residual Solvents in Liuwei Dihuang Glycoside by Gas Chromatography Method
ZHONG Haijie^{1,2}, HU Junhua^{1,2}, WANG Xiaojiao^{1,2}, QIAO Shanyi³, WU Yun^{1,2}, WANG Zhenzhong^{1,2}, XIAO Wei^{1,2}(1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangsu Lianyungang 222001, China; 2.State Key Laboratory of Chinese Pharmaceutical Process New Technology, Jiangsu Lianyungang 222001, China; 3.Institute of Pharmacology and Toxicology of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of 7 residual solvents (ethanol, *n*-hexane, benzene, toluene, xylene, styrene, divinylbenzene) in Liuwei dihuang glycoside. METHODS: The column was DB-624 capillary column, carrier gas was nitrogen, flow rate was 5.0 ml/min; detector was a hydrogen flame ionization detector with temperature of 250 ℃ (programmed temperature); equilibrium temperature was 80 ℃, sample loop temperature was 90 ℃, and transfer line temperature was 100 ℃; the equilibrium time of vial heating was 30 min, sample loop filling time was 0.05 min, injection time was 1.0 min; the carrier gas pressure was 95 kpa, and the vial pressure was 60 kpa. RESULTS: The linear range was 25-500 μg/ml for ethanol($r=0.998\ 7$), 0.025-10 μg/ml for *n*-hexane ($r=0.998\ 8$), 0.025-10 μg/ml for benzene ($r=0.999\ 9$), 0.1-40 μg/ml for toluene($r=1.000\ 0$), 0.25-100 μg/ml for xylene($r=0.999\ 9$), 0.5-500 μg/ml for styrene($r=1.000\ 0$) and 0.5-500 μg/ml for divinylbenzene ($r=1.000\ 0$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 4%; recoveries were 99.60%-102.70% (RSD=1.08%, $n=9$), 90.70%-100.30% (RSD=4.51%, $n=9$), 100.10%-109.80% (RSD=3.82%, $n=9$), 99.50%-110.00% (RSD=4.40%, $n=9$), 100.00%-109.10% (RSD=3.50%, $n=9$), 93.40%-102.30% (RSD=3.73%, $n=9$) and 99.70%-101.70% (RSD=0.79%, $n=9$), respectively; the low limits of detection were 1.000, 0.025, 0.025, 0.025, 0.100, 0.025, 0.250 μg/ml respectively. CONCLUSIONS: The method is simple, stable and reproducible, and can be used for the determination of residual solvents (ethanol, *n*-hexane, benzene, toluene, xylene, styrene, divinylbenzene) in Liuwei dihuang glycoside.
KEYWORDS Liuwei dihuang glycoside; Headspace gas chromatography; Residual solvent

杂志, 2014, 2(5): 85.
[23] 张梅香.左氧氟沙星合前列舒通胶囊治疗慢性前列腺炎37例临床观察[J].中国民族民间医药, 2015, 24(13): 47.
Δ 基金项目:“重大新药创制”科技部重大专项(No.2013ZX09402 203)
* 博士。研究方向:新药质量标准。E-mail:18260389826@163.com
通信作者:研究员级高级工程师, 博士。研究方向:中药新药研发。电话:0518-81152337。E-mail:kanionlunwen@163.com

[24] 陈国宏, 宋竖旗, 李海松, 等.中医辨证治疗慢性前列腺炎的多中心随机对照临床研究[J].中医杂志, 2010, 51(5): 419.
[25] 祁进伟.前列舒通胶囊联合抗生素治疗慢性细菌性前列腺炎的疗效研究[J].临床医药文献杂志, 2015, 2(8): 1 536.
(收稿日期:2015-09-13 修回日期:2015-10-12)
(编辑:刘明伟)