

· 专家共识 ·

克淋通胶囊治疗泌尿生殖疾病应用专家共识*

中国中医药信息学会男科分会

摘要 泌尿生殖疾病是中医药治疗的优势病种,中成药在其临床治疗中起着重要的作用,而克淋通胶囊是临床治疗泌尿生殖疾病的常用中成药之一。本项目组织了行业内中西医临床专家、药学专家及方法学专家,分别从药物的组成及功效、作用机制、临床应用、推荐方案及安全性等几个方面对克淋通胶囊的临床应用进行了说明,制定了克淋通胶囊临床应用专家共识,为临床合理使用本药提供参考。

关键词 克淋通胶囊;泌尿生殖疾病;专家共识

克淋通胶囊是 2004 年经国家食品药品监督管理局批准用于治疗热淋的中药复方制剂,具有清热泻火、利尿通淋的功效。2017 年至今被《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》列为乙类品种,同时被《慢性前列腺炎中西医结合药物治疗专家共识》(2021 版)^[1]和《中成药临床应用指南·肾与膀胱疾病分册》推荐^[2]。

随着克淋通胶囊基础与临床研究的逐步深入,为更好地指导临床医生合理、规范地使用克淋通胶囊,规范其在泌尿生殖疾病中的应用,中国中医药信息学会男科分会组织国内相关专家,对克淋通胶囊在泌尿生殖疾病中的临床应用进行了系统整理、评价和讨论,形成本共识。

1 范围

本共识内容包括克淋通胶囊的组成及功效、作用机制、临床应用、推荐方案及安全性等,以供中医、西医和中西医结合医师、基层卫生服务机构的临床医师、药师及护理人员参考。

2 组成及功效

2.1 药物组成 头花蓼(四季红)、黄柏。

2.2 功能主治 清热泻火,利尿通淋。用于湿热下

注,热结膀胱所致的热淋,症见小便频数、尿急、尿痛、小腹胀痛、腰痛、苔黄腻、脉滑数。

2.3 方解 头花蓼为君药,味苦、辛,性凉,归肾、膀胱经。功能清热解毒,利湿通淋,活血止痛。用于肾盂肾炎、膀胱炎、前列腺炎、尿路结石、盆腔炎、痢疾、风湿痛、跌仆损伤、疮疡湿疹等病的治疗。

黄柏为臣药,味苦、微咸,性寒,归肾、膀胱经。功能清热燥湿,泻火解毒。用于湿热泻痢、黄疸尿赤、带下阴痒、热淋涩痛、脚气痿痹、骨蒸劳热、盗汗、遗精、疮疡肿毒、湿疹湿疮。

头花蓼与黄柏配伍后可增强清热泻火、利尿通淋之功。其中黄柏尤擅清下焦湿热,用于治疗湿热蕴结膀胱所致的小便赤涩淋痛,可助君药清热解毒、利湿通淋。二药合用,共奏清热泻火、利尿通淋、活血止痛之功^[3]。

2.4 主要成分 克淋通胶囊为复方制剂,质量标准研究表明没食子酸、槲皮素、盐酸小檗碱和盐酸巴马汀等为克淋通胶囊的主要质控成分^[4-13]。其中头花蓼主要含有黄酮类、酚酸类、木脂素类、烷基糖苷类、有机酸类、醇类、酯类等成分,尤其以酚酸类和黄酮类为主^[14-15]。健康人体药代动力学研究显示,血浆中头花蓼的药代标志物为没食子酸和原儿茶酸^[16]。黄柏主要含有生物碱、内酯、酚酸、苯丙素等成分,尤以生物碱类成分最具代表性,化学结构类型多样且具有较好的药理活性,其中以小檗碱和巴马汀的作用最为显著^[17-18]。

*基金项目 中国中医科学院科技创新工程(No.CI2021A02208)

▲通讯作者 郭军,男,主任医师,博士研究生导师,中国中医科学院西苑医院男科主任。E-mail:guojun1126@126.com

3 作用机制

3.1 抑菌 克淋通胶囊体外实验表明其具显著的抑菌效应^[19],包括淋病奈瑟氏菌、金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌、乙型溶血性链球菌及伤寒沙门菌、致病大肠埃希菌、弗氏志贺菌及铜绿假单胞菌,对各种细菌的最低抑菌浓度分别为:淋菌 0.0125 g/mL;金黄色葡萄球菌 0.00135 g/mL;肺炎双球菌 0.025 g/mL;乙型溶血性链球菌及伤寒沙门菌 0.05 g/mL;致病大肠埃希菌、弗氏志贺菌及铜绿假单胞菌 < 1 g/mL。

头花蓼及头花蓼类药物对幽门螺杆菌、多重耐药金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌具有明显的抑菌作用^[19-21]。盐酸小檗碱和盐酸巴马汀作为黄柏的主要化学成分,可以抑制革兰阴性菌及革兰阳性菌,有广谱抗菌作用,同时可以起到一定保护肾脏的作用^[22-23]。

3.2 抗炎 研究表明克淋通胶囊对琼脂所致大鼠足趾肿胀有一定的抑制作用,抗炎作用明显^[19]。头花蓼提取物可阻止机体释放炎症介质,减轻局部炎症反应^[21]。致病体长期侵袭尿路黏膜或组织会产生炎症,造成尿路感染,持续的炎症反应还将加重泌尿系统感染,而研究显示头花蓼水提醇沉提取物的抗炎机制可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)通路,抑制一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)的释放,进而发挥抗炎作用^[24]。同时研究发现,头花蓼的主要成分没食子酸可以显著抑制慢性细菌性前列腺炎大鼠组织细菌生长,降低前列腺指数,下调前列腺组织中炎症介质(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)水平,下调蛋白激酶 B(AKT)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)的蛋白表达和 mRNA 表达水平^[25]。

黄柏中的甾醇类物质能抑制多种炎症介质和基质降解,刺激网状内皮系统增生,加强巨噬细胞的能力,从而发挥抗炎作用^[26]。黄柏可通过抑制一氧化氮的生成及抑制 IL-6、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1 等细胞因子的表达^[25],对慢性前列腺炎发挥作用^[27-28]。另有研究发现黄柏生物碱通过对花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢、嘌呤代谢等代谢通路的调节,可有效干预非细菌性前列腺炎的产生与发展^[29]。

3.3 利尿、排石 克淋通胶囊可以降低草酸钙结石大鼠的尿草酸及钙浓度,增加尿枸橼酸浓度,减轻肾近曲小管上皮细胞损害,其防治草酸钙结石的作用机制可能与其下调骨桥蛋白表达相关^[30]。头花蓼水提液具有防治感染性结石的功效^[31],其主要成分之一没

食子酸有保钾利尿的作用^[32]。黄柏的主要成分原阿片碱、槲皮素有解痉、松弛平滑肌的功效^[33],其主要成分之一盐酸小檗碱可通过利尿等作用来起到一定的排石效果^[34]。

4 临床应用

克淋通胶囊治疗泌尿生殖疾病应辨证使用,推荐用于治疗湿热下注之“淋证”“精浊”“石淋”,对应西医学中尿路感染、前列腺炎、上尿路结石等疾病^[35]。

4.1 尿路感染 症见:小便频急、滴沥不尽、尿道涩痛、小腹拘急、痛引腰腹等。一项入组 210 例尿路感染患者的随机对照研究表明,克淋通胶囊能明显提高湿热瘀阻证型轻、中度尿路感染患者的综合疗效,改善临床症状,降低中医证候评分,疗效确切^[36]。推荐克淋通胶囊单独使用治疗单纯性下尿路感染或联合抗菌药物使用治疗复杂性尿路感染。

4.2 前列腺炎 症见:尿频、尿痛、尿道灼热、尿不尽感、尿后余沥、尿道滴白、腰骶疼痛、少腹疼痛、会阴疼痛等^[37-40]。一项随机对照研究表明,克淋通组对入组的前列腺炎患者治疗有效率达到 77.8%,中医证候改善有效率达到 88.9%。推荐克淋通胶囊治疗慢性前列腺炎或联合抗生素治疗急性前列腺炎^[41],以改善症状,提高患者生活质量。

4.3 上尿路结石 症见:小便滞涩不畅,或尿不能卒出,痛引少腹,或尿时中断,或腰痛如酸牵引少腹或连及外阴、尿中带血等。一项入组 72 例输尿管结石患者的随机对照研究表明,加用克淋通胶囊后可以明显提高患者的临床治疗效果,可促进排石,迅速改善临床症状,并降低术后并发症的发生率^[30,42]。推荐克淋通胶囊单用或联合 α 受体阻滞剂治疗上尿路结石(符合西医药物排石指征类结石),尤其是输尿管下段结石,以尽快解除梗阻,保护肾功能,降低感染风险。

4.4 上尿路结石术后感染 结石术后造成黏膜损伤及留置引流管等因素会导致泌尿系感染迁延,如长期使用抗菌药物将造成耐药菌株增多、菌群紊乱。回顾分析 980 例上尿路结石术后患者资料,发现使用克淋通胶囊可显著降低上尿路结石术后感染^[43]。推荐在上尿路结石术后应用克淋通胶囊,以降低术后感染发生率。

5 推荐方案

5.1 给药途径及给药剂量 给药方式为口服,1 次

4~6粒,1日3次。

5.2 疗程 尿路感染疗程建议1~2 w,上尿路结石建议2~3 w,慢性前列腺炎建议6~8 w。具体用药时间应根据疾病发展及证候演变进行调整。

5.3 合并用药 复杂性尿路感染及病因复杂的慢性尿路感染,建议根据临床情况采用克林通胶囊联合一种或多种药物治疗;若为急性尿路感染,建议与抗生素合用;对于与中成药的联合用药需辨证使用。

6 安全性

6.1 不良反应 根据国家食品药品监督管理总局不良反应监测中心的监测数据显示,克林通胶囊不良反应多以恶心、腹泻、皮疹等轻微症状为主,停药后可恢复,未见严重不良反应。但是在临床使用过程中仍需观察,重视辨证论治。如出现明显不良反应,应停止使用或在医生指导下使用。

6.2 使用禁忌 根据临床用药经验,建议孕妇、产妇、哺乳期女性、月经期女性及体质虚弱者慎用。

附 起草单位及相关人员

一、顾问

李曰庆 北京中医药大学东直门医院

宋春生 中国中医药出版社

裴晓华 北京中医药大学厦门医院

二、编委

郭 军 中国中医科学院西苑医院

贾玉森 北京中医药大学东方医院

戴继灿 上海仁济医院

孙自学 河南省中医院

欧阳斌 天津中医药大学第一附属医院

吴天浪 成都中医药大学附属医院

李湛民 辽宁中医药大学附属医院

周 青 湖南中医药大学第一附属医院

陈四文 中医药通报编辑部

张春影 哈尔滨医科大学附属第二医院

陈 磊 上海中医药大学附属龙华医院

高文喜 湖北省中医院

傅 强 山东省立医院

陈 贇 江苏省中医院

章慧平 华中科技大学同济医学院

邓庶民 北京医院

宾 彬 广西中医药大学第一附属医院

罗 旭 遵义医科大学附属医院

戴东曦 首都医科大学附属北京朝阳医院

王德林 重庆医科大学附属第一医院

罗杰坤 中南大学湘雅医院

孙一鸣 黑龙江省中医院

张亚东 中山大学附属第一医院

孟 磊 广州中医药大学第一附属医院

邹 强 北京中医药大学厦门医院

耿 强 天津中医药大学第一附属医院

王 彬 北京中医药大学东直门医院

赵家有 中国中医科学院研究生院

俞旭君 成都中医药大学第二附属医院

韩 强 首都医科大学附属北京中医医院

王 福 中国中医科学院西苑医院

三、执笔

高庆和 中国中医科学院西苑医院

于文晓 中国中医科学院西苑医院

参考文献

[1]李海松.慢性前列腺炎中西医融合药物治疗专家共识[J].中国男科学杂志,2021,35(4): 55-58.

[2]何立群.中成药临床应用指南·肾与膀胱疾病分册[M].北京:中国中医药出版社,2017:152.

[3]胡 楠,唐仕欢,成 龙.苗药头花蓼及克林通胶囊组方的临证解析[J].中国中药杂志,2014,39(7): 1318-1320.

[4]康绍建,赵琪钟,侯安国.克林通胶囊质量标准提升研究[J].中国民族民间医药,2021,30(24): 31-34.

[5]汪佳萍,柴 军,吕林锋.高效液相色谱法同时测定克林通胶囊中槲皮素、盐酸小檗碱和盐酸巴马汀的含量[J].中国医院药学杂志,2014,34(10): 805-807.

[6]徐天玲.高效液相色谱法测定克林通片中盐酸小檗碱的含量[J].江西中医药,2009,40(6): 77.

[7]刘思源,王宝佳,林 芳,等.高效液相色谱法测定克林通胶囊中盐酸小檗碱的含量[J].中国药业,2005,14(3): 43.

[8]韩林涛,黄 芳.高效液相色谱法测定克林通分散片中盐酸小檗碱含量的方法学研究[J].湖北中医学院学报,2007,9(4): 21-23.

[9]韩林涛,黄 芳.高效液相色谱法测定克林通分散片中没食子酸含量的方法学研究[J].湖北中医学院学报,2008,10(2): 46-48.

[10]唐慧文.HPLC法测定克林通颗粒中槲皮素的含量[J].贵阳医学院学报,2006,31(4): 360-361.

[11]刘帮好.克林通软胶囊质量标准的研究[J].安徽医药,2008,12(3):

222-223.

[12] 蔡丽娜, 余胜利. 克林通片中槲皮素的含量测定[J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2011, 40(12): 1257-1258.

[13] 贺伟, 展宏刚. 克林通片质量标准研究[J]. 齐鲁药事, 2010, 29(8): 461-463.

[14] 刘慧, 张庆捷, 袁丽, 等. 苗药头花蓼研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(6): 1-5.

[15] 刘玉兰, 隋怡, 胡春兴, 等. 苗药头花蓼的药理活性研究进展[J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(1): 81-84.

[16] LI Z, DU X, LI Y, et al. Pharmacokinetics of gallic acid and protocatechuic acid in humans after dosing with Relinqing (RLQ) and the potential for RLQ-perpetrated drug-drug interactions on organic anion transporter (OAT) 1/3[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 757-768.

[17] 李嘉诚, 吴岚, 蔡同凯, 等. 黄柏化学成分及其药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(5): 389-391.

[18] 冯媛, 牛敏格, 张清清. 关黄柏化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2021, 23(8): 1486-1498.

[19] 杨垒, 张子阳, 蒲涛, 等. 克林通方抑菌及抗炎作用的实验研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(15): 3245-3247.

[20] 张妹, 罗昭逊, 莫非, 等. 头花蓼对幽门螺杆菌抗菌作用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(2): 113-118.

[21] 刘瑜新, 宋晓勇, 康文艺, 等. 头花蓼对多重耐药金黄色葡萄球菌抗菌作用研究[J]. 中成药, 2014, 36(9): 1817-1821.

[22] 王晓江, 王利华. 小檗碱在肾病治疗中的应用进展[J/OL]. 海南医学院学报: 1-13. (2021-04-02)[2022-03-12]. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20210402.002>.

[23] 陈小青, 付婷婷, 王丽萍, 等. 小檗碱治疗代谢综合征合并肾损害的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(4): 320-324.

[24] 徐丹. 基于中药血清药理学与血清药物化学方法的头花蓼抗炎药效物质及作用机制研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2016.

[25] FAN S, HUANG Y, ZUO X, et al. Exploring the molecular mechanism of action of *Polygonum capitatum* Buch-Ham. ex D. Don for the treatment of bacterial prostatitis based on network pharmacology and experimental verification[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 291: 115007.

[26] UDDIN G, RAUF A, SIDDIQUI B S, et al. Anti-nociceptive, anti-inflammatory and sedative activities of the extracts and chemical constituents of *Diospyros lotus* L[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7): 954-959.

[27] 刘胜京, 郭军, 王福, 等. 基于网络药理学当归黄柏治疗慢性前列腺炎的作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(1): 186-190.

[28] 吴浩彬, 韦安邦. 盐酸巴马汀治疗慢性前列腺炎临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(33): 8165-8166.

[29] FUJII A, OKUYAMA T, WAKAME K, et al. Identification of anti-inflammatory constituents in *Phellodendri Cortex* and *Coptidis Rhizoma* by monitoring the suppression of nitric oxide production[J]. *J Nat Med*, 2017, 71(4): 745-756.

[30] 于文晓. 头花蓼类中药对草酸钙结石的临床疗效观察及作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[31] 朱晓雨, 张犁, 姜莹, 等. 头花蓼水提液对感染性结石模型大鼠尿液酸化作用的实验观察[J]. 新中医, 2014, 46(4): 200-202.

[32] FABILE S, THAISE B, BOLDA M L N, et al. Gallic acid, a phenolic compound isolated from *mimosa bimucronata* (DC.) kuntze leaves, induces diuresis and saluresis in rats[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2018, 391(6): 649-655.

[33] WANG D, LOU X, JIANG X M, et al. Quercetin protects against inflammation, MMP-2 activation and apoptosis induction in rat model of cardiopulmonary resuscitation through modulating Bmi-1 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 610-616.

[34] BASHIR S, GILANI A H. Antiurolithic effect of berberine is mediated through multiple pathways[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 651(1-3): 168-175.

[35] 郭军. 基于“脑-心-肾-精室”轴的男科用药原则与规律探讨[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(4): 291-294.

[36] 胡楠, 潘国凤. 克林通胶囊治疗泌尿系感染的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8): 2045-2048.

[37] 刘胜京, 高庆和, 邓楹君, 等. 基于知识图谱中医药诊治慢性前列腺炎研究现状分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(7): 817-822.

[38] 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.

[39] 赵明, 郭军, 刘胜京, 等. 基于“脑-心-肾-精室”轴探讨慢性前列腺炎的治疗[J]. 江苏中医药, 2022, 54(2): 12-15.

[40] 刘胜京, 王福, 张继伟, 等. 郭军基于疮疡内消法治疗慢性前列腺炎经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(2): 263-265.

[41] 谭然, 周丽娟. 克林通胶囊治疗急性前列腺炎的临床疗效评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(5): 351-353.

[42] 于文晓, 裴晓华, 孙宁, 等. 克林通胶囊联合盐酸坦索罗辛缓释胶囊治疗输尿管下段结石的临床效果[J]. 中国医药导报, 2021, 18(18): 72-75.

[43] 张能, 苏鹏, 李晓光, 等. 克林通胶囊在上尿路结石术后抗感染疗效观察[J]. 中国性科学, 2018, 27(10): 115-117.

(收稿日期: 2022-03-28)

(本文编辑: 金冠羽)