

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00750

· 论 著 ·

坦索罗辛治疗输尿管上段结石疗效的 meta 分析

唐国强, 王英俊, 张荣秋, 张荣贵, 徐光勇, 张唯力*

重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆 400010

[摘要] **目的** 系统评价坦索罗辛治疗上段输尿管结石的有效性及其安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane library、EMBASE、万方数据库、中国知网全文数据库(CNKI)、维普在线数据库, 纳入坦索罗辛治疗上段输尿管结石的随机对照试验, 对纳入的研究进行质量评价, 并提取有效数据, 采用 RevMan 5.0 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 5 个随机对照试验, 涉及输尿管上段结石患者 480 例。Meta 分析结果表明, 与经保守治疗的对照组比较, 经坦索罗辛辅助治疗的试验组患者: (1) 结石清除率提高 ($RR=1.25, 95\% CI: 1.12\sim 1.40, P<0.0001$); (2) 平均结石排出时间缩短了 2.99 d ($95\% CI: -3.61\sim -2.37, P<0.0001$); (3) 肾绞痛发生率及平均视觉模拟疼痛评分降低 ($RR=0.39, 95\% CI: 0.26\sim 0.57, P<0.0001$; $WMD=-10.94, 95\% CI: -21.30\sim -0.58, P=0.04$)。**结论** 坦索罗辛治疗输尿管上段结石, 能提高结石清除率、缩短平均结石排出时间、降低肾绞痛发生率及平均视觉模拟疼痛评分。

[关键词] 输尿管结石; 坦索罗辛; meta 分析**[中图分类号]** R 693.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2012)07-0750-05

Efficacy of tamsulosin in treatment of upper ureteral calculi: a meta-analysis

TANG Guo-qiang, WANG Ying-jun, ZHANG Rong-qiu, ZHANG Rong-gui, XU Guang-yong, ZHANG Wei-li*

Department of Urology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

[Abstract] **Objective** To systematically revise the efficacy and safety of tamsulosin in treatment of proximal ureteral calculi. **Methods** Electronic search was conducted with PubMed, Cochrane library, EMBASE, Wanfang database, CNKI and VIP to collect randomized controlled trials(RCTs) involving the application of tamsulosin in treatment of upper ureteral calculi. The quality of the included trials was assessed; the data were extracted and analyzed with RevMan 5.0 software. **Results** Five RCTs involving 480 patients were identified. The results of meta-analysis showed that, compared with the control group, patients in the tamsulosin group had (1) a remarkably higher stone clearance rate ($RR=1.25, 95\% CI: 1.12-1.40, P<0.0001$), (2) shorter mean time of calculi expulsion (shortened by 2.99 days, $95\% CI: -3.61-2.37, P<0.0001$), and (3) decreased incidence of renal colic episodes and mean visual analogue scale pain score ($RR=0.39, 95\% CI: 0.26-0.57, P<0.0001$; $WMD=-10.94, 95\% CI: -21.30-0.58, P=0.04$). **Conclusion** Our results show that tamsulosin can improve the stone clearance, shorten the mean time for calculi expulsion, decrease the incidence of renal colic episodes and the mean visual analogue scale pain score in patients with proximal ureteral calculi.

[Key words] ureteral calculi; tamsulosin; meta-analysis.

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(7):750-754]

输尿管结石是泌尿外科常见疾病, 其治疗方法有体外冲击波碎石术 (extracorporeal shockwave lithotripsy, ESWL)、经皮肾镜取石术、输尿管镜取石术、腹腔镜及开放手术、药物治疗和溶石治疗^[1]。结石大小、形状及部位是影响结石通过输尿管的重要因素^[2]。临床上运用钙通道阻滞剂、 α 受体阻滞剂、非甾体类药物降低输尿管张力, 减轻输尿管炎症, 从而缓解肾绞痛、辅助结石从输尿管排出。目前已有多个系统评价提示坦索罗辛 (α_1 受体阻滞剂) 能提

高输尿管下段结石的清除率, 并缩短平均排石时间, 减少肾绞痛的再发生率^[3-4]。而关于坦索罗辛治疗输尿管上段结石的相关研究较少, 且对坦索罗辛治疗上段输尿管结石是否能促进结石排除, 争议较大。为客观评价坦索罗辛对上段输尿管结石的疗效, 本文通过搜集整理国内外坦索罗辛治疗输尿管上段结石的随机对照试验文献, 从符合入选标准的文献中提取相关数据进行 meta 分析, 以期得到比较明确的结果, 为临床治疗提供参考依据。

[收稿日期] 2012-03-15**[接受日期]** 2012-05-21**[作者简介]** 唐国强, 硕士. E-mail: tangguoqiang_19@sina.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 023-63693574, E-mail: 66zwl@sina.com

1 材料和方法

1.1 纳入标准 (1)研究设计:所有涉及坦索罗辛治疗输尿管上段结石的随机及半随机对照试验,无论是否进行分配隐藏方案或采用盲法。(2)研究对象:纳入患者性别不限,所有适合坦索罗辛治疗的上段输尿管结石患者,无禁忌证。(3)试验组治疗采用坦索罗辛或坦索罗辛+ ESWL,对照组治疗为安慰剂、水化、镇痛或 ESWL 治疗。(4)主要疗效判断指标:1个月内结石清除率、平均排石时间、肾绞痛发生率、平均视觉模拟疼痛评分。

1.2 排除标准 非随机对照试验;中下段及膀胱壁间段输尿管结石;未描述结石在输尿管中位置;肾结石;尿路手术或内镜治疗史;急慢性肾功能衰竭;输尿管远端梗阻;严重肾积水;妊娠期;正服用钙通道阻滞剂、 α 受体阻滞剂、类固醇类药物。

1.3 研究资料的检索及筛选 按照 Cochrane 协作网工作手册要求制定检索策略,计算机检索 PubMed、Cochrane library、EMBASE、万方数据库、中国知网全文数据库(CNKI)、维普在线数据库,中文检索词为“输尿管结石、坦索罗辛或坦洛新或哈罗”;英文检索词为“tamsulosin; ureteral calculus/calculus of the ureter/ureteral calculi/ureteral stones”。2位经过训练的研究者独立决定文献的纳入,如有分歧,则通过讨论解决。

1.4 研究的方法学质量评价 纳入研究的各随机对照试验的方法学质量评价采用 Jadad 质量评分法^[5],随机对照试验最终得分为1~5分,其中1~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究。评价内

容:(1)是否为随机研究;(2)随机方法是否恰当;(3)是否为双盲研究;(4)双盲方法是否恰当;(5)是否有研究对象失访、退出,若存在,原因是否描述,是否采用意向性分析方法。

1.5 数据提取及统计分析 由2名评价人员完成对纳入文献数据的提取,并交叉核对,通过讨论解决分歧,必要时征求第3名研究者的意见。所提取的各研究终点相关数据采用 Cochrane 协作网推荐的统计软件 RevMan 5.0 进行统计学处理。根据资料类型及评价目的选择相应的效应量及统计分析方法。对于连续变量,当结果测量采用相同的度量衡单位时选择加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%CI表示;对计数资料,计算其相对危险度(RR)及其95%CI。各临床试验结果的异质性检验采用 χ^2 检验及 I^2 ($P=0.10$)。无异质性的数据($P>0.10$ 和 $I^2\leq 50\%$)采用固定效应模型进行 meta 分析,有异质性存在者($P\leq 0.10$ 和 $I^2>50\%$)则分析异质性存在的可能原因,若异质性产生的原因不能解释,采用随机效应模型进行 meta 分析,不能进行 meta 分析的资料则进行描述,meta 分析的结果采用森林图表示。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 检索相关文献后,经过阅读标题、摘要及全文后,按照纳入和排除标准对检索文献进行筛选,最终有5篇文献^[6-10]符合本系统评价标准,其中中文文献2篇、英文文献3篇,共480例患者,发表时间为2009~2012年。其基本情况及方法学质量评价见表1、2。

表1 Jadad 标准评价纳入的研究

Tab 1 Quality assessment of included studies with Jadad criterion

Study	Randomization	Quality of randomization	Blinding	Quality of allocation concealment	Description of dropouts	Jadad score
Chen W H et al 2012 ^[6]	1	0	0	0	1	2
Yencilek F et al 2010 ^[7]	1	1	0	0	1	3
Gui X Q et al 2009 ^[8]	1	1	0	0	0	2
Agarwal M M et al 2009 ^[9]	1	1	0	0	1	3
Singh S K et al 2011 ^[10]	1	1	0	0	1	3

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 结石清除率 纳入的5篇文献^[6-10]均对2组患者的结石清除率做了比较,共计480例患者,为计数资料,效应指标采用RR表示。异质性检验 $P=0.12$, $I^2=46\%$,表明各研究间具有同质性,可使用固定效应模型计算合并统计量。结果表明:实验组的结石清除率高于对照组($RR=1.25$,95%CI:1.12~1.40, $P<0.0001$,图1)。

2.2.2 平均结石排出时间 纳入的5篇文献^[6-10]均比较了2组患者的平均结石排出时间,为连续性变量,效应指标采用WMD表示。异质性检验 $P=0.74$, $I^2=0\%$,表明各研究间具有同质性,采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示:试验组平均结石排出时间较对照组平均缩短了2.99 d(95%CI:-3.61~-2.37, $P<0.00001$,图2)。

2.2.3 肾绞痛发生率 有3篇文献^[6-8]比较了2组患

者的肾绞痛发生率,对其进行系统评价,为计数资料,效应指标用RR表示。异质性检验结果显示 $P=0.30$, $I^2=17\%$,提示无统计学异质性存在,采用固

定效应模型分析。Meta分析结果显示:试验组肾绞痛发生率低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.39$, $95\% CI:0.26\sim0.57$, $P<0.00001$,图3)。

表2 5个纳入研究的基本特征

Tab 2 Features of 5 studies included in the meta-analysis

Study	Experimental group/control group				Evaluative contents
	Number of cases <i>n/n</i>	Average age (year)	Male : female <i>n/n</i>	Lithiasis size <i>d/mm</i>	
Chen W H et al 2012 [6]	52/56	35.46±10.85/31.32±8.58	32 : 20/34 : 22	8.88±1.54/8.55±1.56	A,B,C
Yencilek F et al 2010 [7]	42/50	34.9±11.8/33.5±10.1	24 : 18/30 : 20	6.4±2.1/6.6±2.7	A,B,C,D
Gui X Q et al 2009 [8]	61/62	39.2±9.4/38.9±10.5	39 : 22/41 : 21	8.8±1.5/9.2±1.3	A,B,C
Agarwal M M et al 2009[9]	20/20	32.4±8.7/35.5±15.4	15 : 5/16 : 4	9.4±1.9/10.04±3.0	A,B,D
Singh S K et al 2011[10]	59/58	32.20±12.22/36±13.78	44 : 15/41 : 17	(6-10 mm : 11-15 mm) = 30 : 29/30 : 28	A,B,D

A: Stone clearance rate; B: Mean time of calculi expulsion; C: Incidence of renal colic episodes; D: Mean visual analogue scale pain score

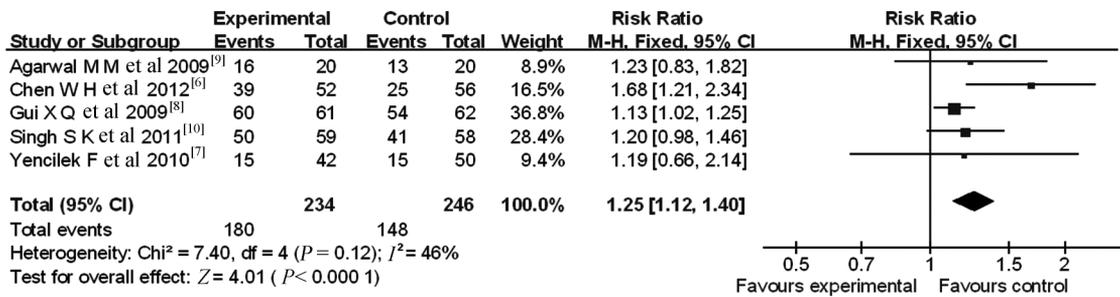


图1 两组患者结石清除率比较的 meta 分析

Fig 1 Comparison of stone-free rate between experimental group and control group

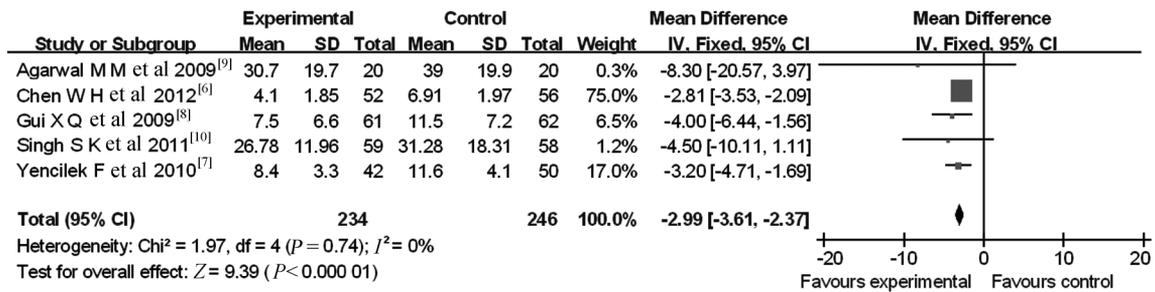


图2 两组患者平均结石排出时间比较的 meta 分析

Fig 2 Comparison of the mean time of calculi expulsion for experimental group and control group

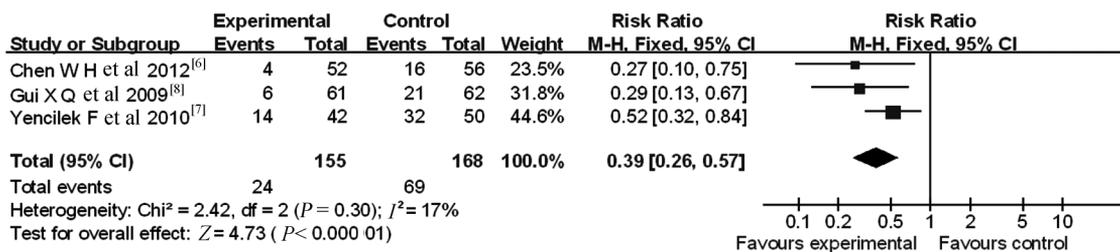


图3 两组患者肾绞痛发生率比较的 meta 分析

Fig 3 Comparison of the incidence of renal colic episodes between experimental group and control group

2.2.4 平均视觉模拟疼痛评分 纳入的文献中,3 篇文章^[7,9-10]对试验组和对照组患者的视觉模拟疼痛

评分进行了比较,为连续性变量,效应指标采用 WMD 表示。各试验间有统计学异质性存在($P <$

0.000 01, $I^2=92\%$), 故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果表明试验组患者平均视觉模拟疼痛评分

低于对照组, 差异有统计学意义 ($WMD = -10.94$, $95\% CI: -21.30 \sim -0.58$, $P=0.04$, 图 4)。

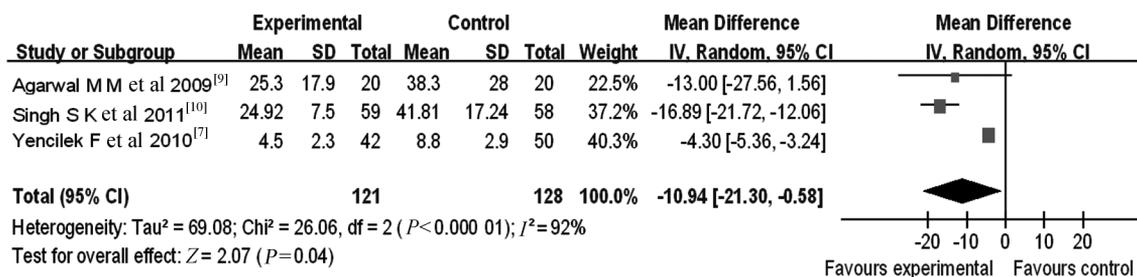


图 4 两组患者平均视觉疼痛评分比较的 meta 分析

Fig 4 Comparison of the mean visual analogue scale pain score between experimental group and control group

分析异质性产生的原因, Yencilek 等^[7]的研究中视觉模拟疼痛评分低于 Agarwal 等^[9]和 Singh 等^[10]的研究, 而该研究中采用的基础治疗方式试验组为坦索罗辛药物治疗, 对照组为水化、镇痛、增加运动量保守治疗方式, Agarwal 等^[9]和 Singh 等^[10]的研究中试验组为 ESWL+坦索罗辛药物治疗, 对照组为 ESWL+水化, 镇痛治疗; 而 ESWL 可对输尿管造成轻微的损伤, 导致输尿管痉挛、水肿, 而引

起肾绞痛, 加重患者疼痛程度, 这可能是导致 Yencilek 等^[7]研究中视觉模拟疼痛评分较低的原因。故剔除该研究, 其余 2 个研究间无统计学异质性存在 ($P=0.62$, $I^2=0\%$), 敏感性分析结果显示试验组患者平均视觉模拟疼痛评分仍低于对照组, 差异有统计学意义 ($WMD = -16.50$, $95\% CI: -21.09 \sim -11.92$, $P < 0.000 01$, 图 5)。

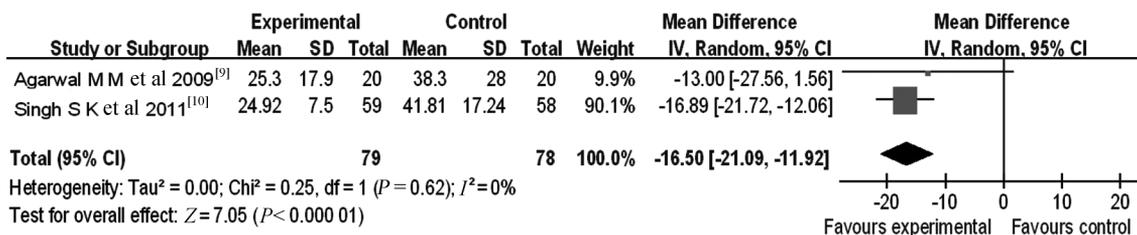


图 5 两组患者平均视觉评分比较的敏感性 meta 分析

Fig 5 Sensitivity comparison of the mean visual analogue scale between experimental group and control group

3 讨论

有症状的输尿管结石是泌尿外科最常见急症^[10], 依据结石在输尿管中的不同位置分为输尿管上段结石、输尿管中段结石、输尿管下段结石。其中约 70% 为输尿管下段结石, 其次为输尿管中段结石, 输尿管上段结石较为少见^[1]。肾功能正常、无感染、直径小于 5 mm 的输尿管结石通常采取保守观察、药物排石治疗, 随着结石直径的增大, 结石自发性排出的概率降低, 应视结石部位、梗阻程度及形状决定选择药物辅助排石或外科干预治疗^[1,11]。输尿管平滑肌痉挛、水肿或感染可阻塞结石的排出通路, 影响结石排出^[10,12], 同时结石梗阻所导致输尿管管腔内压力增加及输尿管平滑肌痉挛所致的代谢产物乳酸的增加也是肾绞痛产生的重要原因^[13]。因此运用药物抑制输尿管痉挛、降低输尿管张力、减

轻输尿管炎症, 从而缓解肾绞痛、辅助结石排出受到临床医生的重视。

目前研究证明在人类及动物的输尿管平滑肌中 α_1 受体水平高于 α_2 和 β 受体水平, 特别是输尿管下段 α_{1A} 受体及 α_{1D} 受体密度高于其他受体^[14]。 α_1 受体阻滞剂能阻断输尿管平滑肌上 α_1 受体药理效应, 降低输尿管平滑肌蠕动频率、抑制平滑肌痉挛, 同时降低输尿管平滑肌张力, 增加尿流量^[15]。坦索罗辛是一种高选择性 α_1 受体阻滞剂, 通过阻滞分布在前列腺部和膀胱颈部平滑肌表面的肾上腺素能受体, 松弛平滑肌, 达到缓解膀胱出口动力梗阻的作用^[1], 已作为良性前列腺增生的安全用药之一。目前多个随机对照试验的 meta 分析结果显示, 坦索罗辛通过阻断输尿管平滑肌上 α_1 受体药理效应, 能明显提高输尿管下段结石 ESWL 后残余结石或药物排石治疗的结石排出率, 缩短排石时间^[3-4]。然

而既往的研究多集中在 α 受体阻滞剂对输尿管下段及膀胱壁间段的阻滞作用,目前有学者发现在输尿管上段也存在 α_1 肾上腺素能受体亚型,在上段输尿管及中段输尿管中 α_{1D} 受体密度最高,其次是 α_{1A} 受体, α_{1B} 受体密度最低^[16-17]。Davenport 等^[18] 运用输尿管压力传感器发现坦索罗辛能降低患者输尿管上段管腔压力,进一步证明了输尿管上段也存在 α_1 肾上腺素能受体。

Meta 分析作为系统、客观的文献研究分析方法,能对多个研究结果进行合并,从而反映多个同类研究的综合效应,增加证据的说服力。本研究采用循证医学方法对高选择性 α_1 肾上腺素能受体阻滞剂坦索罗辛治疗上段输尿管结石进行了评估,纳入了 5 个随机对照试验予以分析,各研究间病例基线具有可比性。其分析结果显示:输尿管上段结石采用坦索罗辛治疗的试验组较对照组在结石清除率、平均结石排出时间方面具有优势,且试验组降低了肾绞痛的发生率及平均视觉模拟疼痛评分。

坦索罗辛具有较好的尿路选择性,常见的不良反应包括头晕、头痛、乏力、困倦、逆行射精、体位性低血压等。本研究纳入的 5 篇文献中试验组均采用 0.4 mg 的日剂量,有 2 篇文献报道了不良反应的发生。桂西青等^[8] 报道 2 例患者因严重头晕和皮疹而退出研究,另有 3 例患者出现乏力、3 例头晕、4 例心动过速、2 例出现胃肠道症状,患者症状均可自行缓解;Singh 等^[10] 报道试验组 3 例患者出现头晕、5 例出现恶心,均可耐受;Agarwal 等^[9] 报道 20 例服用坦索罗辛的试验组患者均可耐受,未出现不良反应。可见患者对坦索罗辛 0.4 mg/d 的治疗剂量具有良好的耐受性,但在临床中对老年及高血压患者仍需慎用。

同时,本研究也存在不足,由于目前关于坦索罗辛对上段输尿管结石治疗的研究不多,因此本研究纳入的文献较少,样本量偏小,检验效能不足,存在偏倚。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 那彦群,叶章群,孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:242-252.
- [2] Dal Moro F, Abate A, Lanckriet G R, Arandjelovic G, Gasparella P, Bassi P, et al. A novel approach for accurate prediction of spontaneous passage of stones: support vector machines[J]. *Kidney Int*, 2006, 69: 157-160.
- [3] Arrabal-Martin M, Valle-Diaz de la Guardia F, Arrabal-Polo M

- A, Palao-Yago F, Mijan-Ortiz J L, Zuluaga-Gomez A. Treatment of ureteral lithiasis with tamsulosin: literature review and meta-analysis[J]. *Urol Int*, 2010, 84: 254-259.
- [4] 熊玮,王坤杰,王莉,王佳,魏强,李虹. 坦索罗辛用于输尿管结石排石治疗随机对照试验的 meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2007, 7: 506-515.
- [5] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D J, Gavaghan D J, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Contr Clin Trials*, 1996, 17: 1-12.
- [6] 陈卫红,刘军,王元林,孙兆林,朱建国. 52 例 α_1 受体阻滞剂在输尿管上段结石体外冲击波碎石术后的应用[J]. *重庆医学*, 2012, 42: 40-43.
- [7] Yencilek F, Erturhan S, Canguven O, Koyuncu H, Erol B, Sarica K. Does tamsulosin change the management of proximally located ureteral stones? [J]. *Urol Res*, 2010, 38: 195-199.
- [8] 桂西青,郭振宇,孙华宾,练文飞,张斌. 坦索罗辛在上段输尿管结石体外冲击波碎石术后排石中的作用[J]. *中国医药*, 2009, 4: 140-142.
- [9] Agarwal M M, Naja V, Singh S K, Mavuduru R, Mete U K, Kumar S, et al. Is there an adjunctive role of tamsulosin to extracorporeal shockwave lithotripsy for upper ureteric stones: results of an open label randomized nonplacebo controlled study? [J]. *Urology*, 2009, 74: 989-992.
- [10] Singh S K, Pawar D S, Griwan M S, Indora J M, Sharma S. Role of tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled trial [J]. *Urol J*, 2011, 8: 14-20.
- [11] Seitz C, Fajkovic H, Waldert M, Tanovic E, Remzi M, Kramer G, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of proximal ureteral stones: does the presence and degree of hydronephrosis affect success? [J]. *Eur Urol*, 2006, 49: 378-383.
- [12] Küpeli B, Biri H, Isen K, Onaran M, Alkibay T, Karaoglan U, et al. Treatment of ureteral stones: comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and endourologic alternatives [J]. *Eur Urol*, 1998, 34: 474-479.
- [13] Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi [J]. *J Urol*, 2005, 174: 167-172.
- [14] Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Pallazzo F, et al. Evidence for the presence of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter [J]. *Neurourol Urodyn*, 2005, 24: 142-148.
- [15] Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones [J]. *J Urol*, 2003, 170: 2202-2205.
- [16] Nakada S Y, Coyle T L, Ankem M K, Moon T D, Jerde T J. Doxazosin relaxes ureteral smooth muscle and inhibits epinephrine-induced ureteral contractility *in vitro* [J]. *Urology*, 2007, 70: 817-821.
- [17] Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter [J]. *Int J Urol*, 2007, 14: 749-753.
- [18] Davenport K, Timoney A G, Keeley F X Jr. Effect of smooth muscle relaxant drugs on proximal human ureteric activity *in vivo*: a pilot study [J]. *Urol Res*, 2007, 35: 207-213.

[本文编辑] 尹茶