

坦索罗辛联合体外冲击波碎石对上尿路 结石疗效的 Meta 分析

谭小军 邓国贤 王安果 张宗平 周玉 伍季 唐硕 李云祥

【摘要】 目的 对坦索罗辛联合体外冲击波碎石(ESWL)的治疗方法对上尿路结石(输尿管结石及肾结石)疗效评价分析。方法 通过计算机检索 PubMed、MEDLINE、万方数据库、CKNI 数据库、维普数据库、Embase、Google 数据库,收集相关外文随机对照试验,纳入符合研究并评价其方法学质量。使用统计学软件 RevMan 4.2.2 进行 Meta 分析。结果 共纳入 13 个随机对照试验,7 个在国外,6 个在国内,共 1322 例患者。Meta 分析结果表明:坦索罗辛联合 ESWL 较单用 ESWL 有更高的结石清除率[RR=1.29, 95% CI (1.16, 1.44)],其中 6 个试验分析提示试验组与对照组的结石清除时间无统计学差异[SMD=0.46, 95% CI (-0.01, 0.94)],3 个试验分析提示试验组的疼痛评分比对照组较低[SMD=-1.02, 95% CI (-1.27, -0.76)],9 个试验分析提示试验组与对照组患者出现的不良反应无统计学差异[RR=3.51, 95% CI (0.97, 12.63)]。结论 坦索罗辛联合 ESWL 比单用 ESWL 在治疗上尿路结石有更好的治疗效果,而且坦索罗辛联合 ESWL 可以减轻患者的疼痛,在一定程度上可以减少止痛药物的使用,试验中患者不良反应发生较少,患者耐受良好,表明坦索罗辛联合 ESWL 的安全性较好。

【关键字】 碎石术; 尿路结石; 随机对照试验; Meta 分析; 坦索罗辛

A Meta-analysis: the effect of tamsulosin and extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi patient TAN Xiao-jun, DENG Guo-xian, WANG An-guo, ZHANG Zong-ping, ZHOU Yu, WU Ji, TANG Shuo, LI Yun-xiang. Department of Urologic Surgery, Nanchong Central Hospital, the Second Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: TAN Xiao-jun, Email: zgntxj@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate and analyze the curative effects of using tamsulosin combined with ESWL (extracorporeal shock-wave lithotripsy) for the treatment of upper urinary tract calculi. **Methods** We collect relevant foreign randomized control groups by retrieving PubMed, MEDLINE, Wanfang database, CNKI database, VIP database, Embase and google database on the computer, included in the study and evaluated the quality of its methodology. At last, we used the statistical software of RevMan 4.2.2 to Meta analyze. **Results** We collected 13 randomized controlled trials (a total of 1322 patients), 7 in foreign countries, 6 in China. The Meta analysis showed that using tamsulosin combined with ESWL was higher than only using ESWL in calculi clearance rate[RR=1.29, 95% CI (1.16, 1.44)], in which 6 experiments' analyses indicated that the calculi clearance time of the experimental groups and control groups had no statistical differences[SMD=0.46, 95% CI (-0.01, 0.94)], in which 3 experiments' analyses showed that the pain of experimental groups was lower than the pain of control groups[SMD=-1.02, 95% CI (-1.27, -0.76)], in which 9 experiments' analyses suggested that the patients' adverse reactions of the experimental groups and control groups had no statistical differences[RR=3.51, 95% CI (0.91, 12.63)]. **Conclusion** Using tamsulosin combined with ESWL has a better therapeutic effect than only using ESWL for the treatment of upper urinary tract calculi, and it can ease the pain of the patients and reduce the use of painkillers to some extent. In the experiment, there were fewer adverse effects in patients, and the patients were well tolerated, so it showed that the security of tamsulosin combined with ESWL is better.

【Key words】 Lithotripsy; Urinary calculi; Randomized controlled trial; Meta-analysis; Tamsulosin

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.22.079

作者单位: 637000 四川,南充市中心医院 川北医学院第二临床学院泌尿外科(谭小军、王安果、张宗平、周玉、伍季、唐硕、李云祥); 第三军医大学附属西南医院泌尿外科(邓国贤)

通讯作者: 谭小军, Email: zgntxj@126.com

尿路结石是一种临床的常见疾病,有4%~15%的人一生中会患尿石症,当结石小于4 mm均容易自然排出体外,当结石大于6 mm时则需要进一步处理^[1]。体外冲击波碎石(extacorporeal shock-wave lithotripsy, ESWL)是一个颠覆传统的非侵袭性结石治疗手段,在临床上已经广泛用于治疗肾、输尿管结石。ESWL治疗结石是否成功主要取决于两个方面:结石是否被击碎和破碎结石的清除。前者由碎石机的类型和结石的性质来决定,肾结石还与患者肾盏的形状有关;而结石被击碎后,碎石便通过输尿管排出体外,这是一个保守治疗的过程,体积小的结石能顺利通过输尿管进入膀胱再排出体外,而体积大的结石在输尿管内有嵌顿可能。针对这种情况,很多药物被用于研究联合ESWL术以增强碎石的排出,而坦索罗辛作为一种 α 受体阻滞剂进行了大量的随机对照试验(RCT)^[2]。本文通过Cochrane统计学方法进行系统评价,比较坦索罗辛联合ESWL与单用ESWL两种治疗方法对上尿路结石清除率的差异,为临床治疗提供指导。

资料和方法

一、纳入标准

1. 研究类型: RCT。

2. 纳入标准: 患者年龄大于18岁,通过X线检查肾和输尿管结石大小为4~24 mm。坦索罗辛可在ESWL以前或者以后使用,坦索罗辛使用方法为口服0.4 mg/d。

3. 干预措施: 试验组在ESWL之前或之后口服0.4 mg/d,对照组在ESWL之前或之后加用安慰剂或者只予ESWL。

4. 结局测量指标: 随访患者2周至3个月的结石清除率,结石清除的时间,治疗过程中出现不良反应的情况,治疗过程中的疼痛评分。

二、检索策略

锁定检索文章语言为英语、中文,以“Tamsulosin, Extracorporeal shock wave lithotripsy, Randomized controlled, Upper urinary tract stones, 坦索罗辛, 体外冲击波碎石, ESWL”作为主要检索词, PubMed, MEDLINE, 万方数据库, EMBASE, Google 数据库, CNKI 数据库, 维普数据库中检索2013年6月前的相关文献。

三、文献评价

由两名研究者独立认真阅读所检索的全文并从中提取相关的资料,对纳入研究的偏倚风险进行评估,根据RCT治疗评价标准: 是否随机、是否隐藏分组、

是否盲法处理、资料是否完整、选择性报告是否存在偏倚,对RCT进行评价^[3]。整合两位研究员的评价,对于存在分歧的评价再重新分析全文,协商最后的结果。

四、统计学分析

使用统计学软件RevMan 4.2.2进行统计学计算,用相对危险度(RR)和95%可信区间(95% CI)作为计算资料效应量,用SMD和95% CI作为计量资料的效应量。采用 χ^2 检验分析研究之间的统计学异质性(以 $P < 0.1$ 为标准),以 I^2 为根据判断异质性大小, $I^2 > 50\%$ 表示明显或者实质的异质性, $I^2 > 75\%$ 一般不予合并分析^[4]。

结 果

一、文献检索结果

通过PubMed, MEDLINE, 万方数据库, EMBASE, Google 数据库, 纳入相关RCT 13个^[1-2,5-15], 共1322例患者(坦索罗辛试验组647例,对照组675例),其中6个在国内进行,7个在国外进行。所有RCT试验组均为口服坦索罗辛0.4 mg/d, 试验时间为2周至3个月,患者为上尿路结石,包括肾结石与输尿管结石。纳入研究文献一般情况见表1。

二、纳入研究的质量评价

按照RCT治疗评价标准: 是否随机、是否隐藏分组、是否盲法处理、资料是否完整、选择性报告是否存在偏倚对纳入研究进行质量评价。评价结果见表2。

三、Meta 分析结果

1. 试验组和对照组结石清除率的比较: 试验组(ESWL+坦索罗辛)与对照组共1322例,13个RCT, 齐性分析得出: $\chi^2 = 25.43$, $P = 0.01$, $I^2 = 52.8\%$ 。 $I^2 > 50\%$, 试验有一定的异质性,但 $I^2 < 75\%$, 数据仍适合合并。漏斗图(图1)提示左右不对称,可能存在一定的发表偏倚。故使用随机模型进行分析。计量资料分析结果(图2): $RR = 1.29$, 95% CI (1.16, 1.44), 表示对照组结石清除率较对照组结石清除率高,坦索罗辛联合ESWL较单用ESWL对上尿路结石有更好的治疗效果。

2. 试验组和对照组结石清除时间的比较: 在所纳入的研究中有6个相关RCT对试验患者的结石排出时间进行了记录,对相关数据进行Meta分析。齐性分析结果 $\chi^2 = 42.35$, $P < 0.000 01$, $I^2 = 88.2\%$ 。所纳入研究同质性较好,使用固定模型进行分析,连续性计量资料分析结果(图3)为: $SMD = 0.46$, 95% CI (-0.01, 0.94), 表示试验组与对照组的结石清除时间无统计学差异。

表1 纳入研究各文献一般情况分析

纳入研究(年份)	患者人数 (试验组/对照组)	结石 位置	结石清除率(%)		结石清除时间(d)		疼痛评分		出现不良反应(例)	
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
Gravas(2007)	30/31	下段输尿管	67	58	13.22±4.73	13.22±4.73	未提及	未提及	2	0
Bhagat(2007)	29/29	肾脏和输尿管	97	79	未提及	未提及	未提及	未提及	1	0
Wang(2009)	34/38	下段输尿管	85	82	6.1±2.3	6.5±2.7	未提及	未提及	1	0
Falahatkar(2011)	70/71	肾脏和输尿管	71	61	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及
Agarwal(2009)	20/20	上段输尿管	55	25	30.7±19.6	39±19.9	25.3±17.9	38.3±28	0	0
Naja(2008)	51/65	肾脏	53	31	35.53±19.47	47.22±23.64	28.67±20.4	47.3±24.98	1	0
Gravina(2005)	65/65	肾脏	78	60	未提及	未提及	未提及	未提及	0	0
Küveli(2004)	24/24	下段输尿管	71	33	未提及	未提及	未提及	未提及	1	0
Singh(2011)	59/58	下段输尿管	92	86	26.78±11.96	31.32±18.31	24.92±7.57	41.81±17.2	未提及	未提及
王慧君(2008)	26/38	输尿管结石	42	78	未提及	未提及	未提及	未提及	0	1
傅长德(2008)	150/150	肾和输尿管	84	65	3.01±1.41	5.37±2.14	未提及	未提及	未提及	未提及
代碧芳(2010)	49/46	下段输尿管	77	57	未提及	未提及	未提及	未提及	0	0
董万超(2009)	40/40	下段输尿管	78	48	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及

表2 纳入研究各文献评价结果

纳入研究(年份)	随机方法	分配隐藏	盲法	不完整资料偏倚	选择报告结果偏倚	其他偏倚	质量等级
Gravas(2007)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
Bhagat(2007)	正确	充分	双盲	充分描述数据完整	无	无	A
Wang(2009)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
Falahatkar(2011)	正确	充分	双盲	充分描述数据完整	无	无	A
Agarwal(2009)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
Naja(2008)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
Gravina(2005)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
Küveli(2004)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
Singh(2011)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
王慧君(2008)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
付长德(2008)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	不清楚	不清楚	B
代碧芳(2010)	正确	充分	双盲	充分描述数据完整	无	无	A
董万超(2009)	不清楚	不清楚	不清楚	充分描述数据完整	无	无	B

3. 试验组和对照组疼痛评分的比较: 在所纳入的研究中有3个相关RCT对患者治疗过程中的疼痛情况进行了评分并记录, 对相关数据进行Meta分析。齐性分析结果 $\chi^2=2.70$, $P=0.26$, $I^2=25.9\%$, 所纳入资料存在发表偏倚, 使用随机模型进行分析, 连续性计量资料Meta分析结果(图4)为: $SMD=-1.02$, $95\% CI(-1.27, -0.76)$, 提示试验组的疼痛评分比对照组较低。

4. 试验组和对照组患者出现不良反应的比较: 在所纳入的研究中有9个相关RCT对患者治疗过程中患者出现恶心、头晕等不良反应患者人数进行记录, 对相关数据进行Meta分析。齐性分析结果 $\chi^2=0.10$, $P=1$, $I^2=0\%$, 所纳入研究中内部变异较大, 使用随机模型进行分析, 计数资料分析结果(图5)为: RR

$=3.51$, $95\% CI(0.97, 12.63)$, 提示试验组与对照组患者出现的不良反应无统计学差异。

讨 论

通过以上的统计学分析, 坦索罗辛在协助ESWL术结石的排除, 对提高碎石后结石排除有重要的作用。ESWL后患者排石过程中, 由于结石的移动、梗阻等原因导致输尿管发生痉挛及输尿管黏膜发生水肿, 痉挛的输尿管和水肿的黏膜不利于结石的排出。坦索罗辛作为一种 α 受体阻滞剂, 能高选择性地阻滞输尿管远端的 $\alpha1A$ 和 $\alpha1D$ 受体, 这两种受体主要分布于远端输尿管的平滑肌内, 从而降低输尿管下段的痉挛, 降低输尿管下段的压力, 上下输尿管间产生压力差, 促进结石排出^[16]。本研究有其局限性, 主要在于只研究

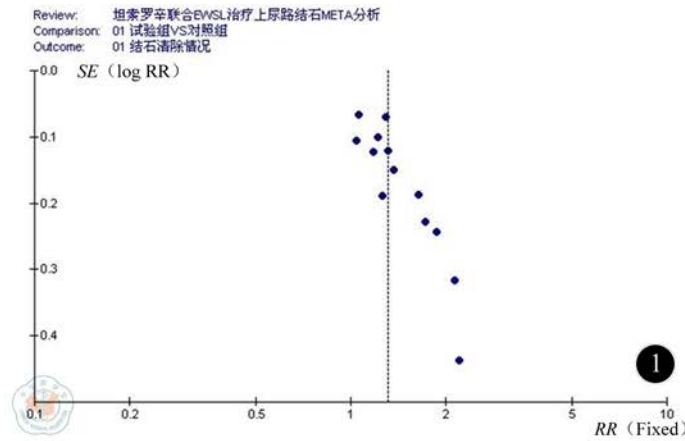


图1 坦索罗辛联合ESWL与对照组结石清除率研究所纳入的研究齐性分析漏斗图

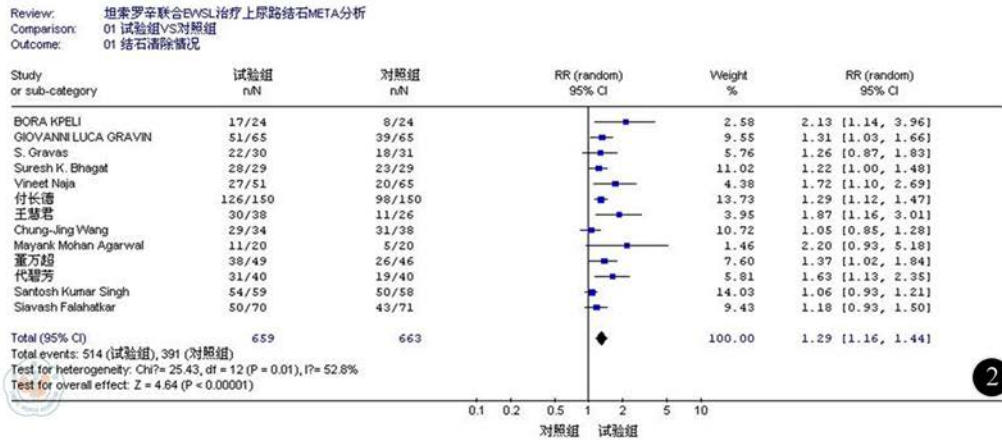


图2 坦索罗辛联合ESWL与对照组结石清除率进行比较的森林图

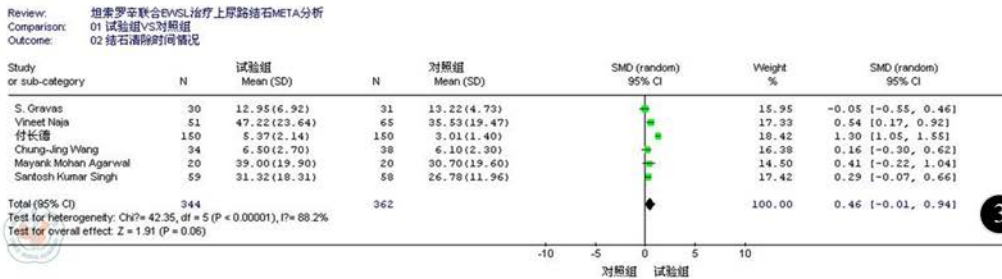


图3 坦索罗辛联合ESWL与对照组结石清除时间进行比较的森林图

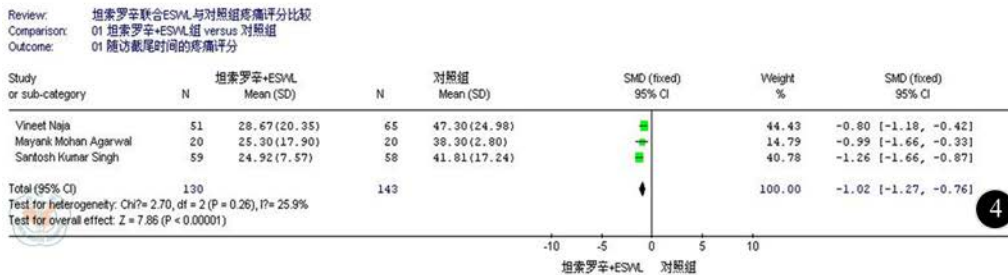


图4 坦索罗辛联合ESWL与对照组疼痛评分进行比较的森林图

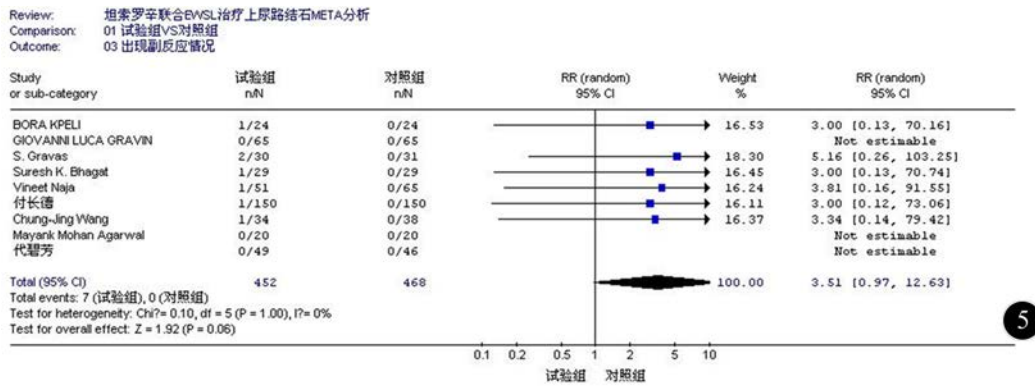


图5 坦索罗辛联合ESWL与对照组患者是否出现副反应进行比较的森林图

了坦索罗辛用量为 0.4 mg/d RCT，而是坦索罗辛用量为 0.2 mg/d 的试验并没有纳入。Quan 等^[17]等研究表明 0.2 mg/d 坦索罗辛联合 ESWL 能够增加排石的成功率，但是另一个研究却有相反的结果^[18]。考虑到所检索到的文件数目较少所以未纳入进行分析，期待更多的相关随机研究为后续研究提供。

坦索罗辛联合 ESWL 治疗为尿路结石为临床治疗尿路结石提供了新途径，坦索罗辛的使用提高了 ESWL 治疗的成功率，减少了患者止痛药物的使用，具有良好的临床应用前景。口服坦索罗辛可能出现恶心、呕吐、肝功能异常等不良反应^[19]，在相关临床试验中少有发生，患者药物的耐受良好，药物的安全性得以肯定。口服药物操作简单，性价比高且容易被患者接受，可用于上尿路结石的一线用药方案^[20]。

参 考 文 献

[1] Gravas S, Tzortzis V, Karatzas A, et al. The use of tamsulosin as adjunctive treatment after ESWL in patients with distal ureteral stone: do we really need it? Results from a randomised study. *Urol Res*, 2007, 35: 231-235.

[2] Bhagat SK, Chacko NK, Kekre NS, et al. Is there a role for tamsulosin in shock wave lithotripsy for renal and ureteral calculi? *Urol*, 2007, 177: 2185-2188.

[3] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2007, 327: 557-560.

[4] Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, et al. *Methods for Meta-analysis in Medical Research*. Wiley: Chichester, 2000.

[5] Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Adjunctive Medical Therapy with an α 1A-Specific Blocker after shock wave lithotripsy of lower ureteral stones. *Urol Int*, 2009, 82: 166-169.

[6] Falahatkar S, Khosropanah I, Vajary AD, et al. Is there a role for tamsulosin after shock wave lithotripsy in the treatment of renal and ureteral calculi? *Endourol*, 2011, 25: 495-498.

[7] Agarwal MM, Naja V, Singh SK, 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.

Urology, 2009, 74: 989-992.

[8] Naja V, Agarwal MM, Mandal AK, et al. Tamsulosin facilitates earlier clearance of stone fragments and reduces pain after shockwave lithotripsy for renal calculi: results from an open-label randomized study. *Urology*, 2008, 72: 1006-1011.

[9] Gravinga GL, Costa AM, Ronchi P, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. *Urology*, 2005, 66: 24-28.

[10] Küpeli B, Irkilata L, Gürocak S, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? *Urology*, 2004, 64: 1111-1115.

[11] Singh SK, Pawar DS, Griwan MS, et al. Role of tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled trial. *Urol*, 2011, 8: 14-20.

[12] 王慧君, 刘可, 纪志刚, 等. 坦索罗辛在输尿管下段结石 ESWL 后辅助排石的作用. *临床泌尿外科杂志*, 2008, 23: 124-125.

[13] 傅长德. 坦索罗辛对上尿路结石体外冲击波碎石后辅助排石作用的研究. 福州: 福建医科大学, 2008.

[14] 代碧芳, 殷浩, 陈勇. ESWL 联合坦索罗辛治疗输尿管下段结石. *海南医学*, 2010, 21: 16-17.

[15] 董万超, 方大维. ESWL 联合坦索罗辛治疗输尿管下段结石的探讨. *临床泌尿外科杂志*, 2009, 24: 946-947.

[16] 余帆, 郭文俊, 杨慎柯, 等. 盐酸坦索罗辛治疗输尿管下段结石临床疗效观察. *局解手术学杂志*, 2010, 19: 220-221.

[17] Quan WH, Wu ZQ, Li HY, et al. Alpha-1-adrenergic blockers treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteral calculi. *Journal of Clinical Urology (China)*, 2007, 22: 210-212.

[18] Kobayashi M, Naya Y, Kino M, et al. Low dose tamsulosin for stone expulsion after extracorporeal shock wave lithotripsy: efficacy in Japanese male patients with ureteral stone. *Int J Urol*, 2008, 15: 495-498.

[19] 高剑, 宫敬. 坦索罗辛治疗输尿管下段结石的临床分析. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 9: 700-701.

[20] Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *Urol*, 2003, 170: 2202-2205.

(收稿日期: 2013-08-22)

(本文编辑: 戚红丹)