

坦索罗辛单用或联合抗胆碱能药物治疗输尿管支架相关症状疗效的Meta分析[△]

谢超帆^{1*}, 韦堂墙², 刘俊波¹, 张强¹, 姜果¹, 邬韬^{1#}(1.川北医学院附属医院泌尿外科, 四川南充 637000; 2.南充市中心医院泌尿外科, 四川南充 637000)

中图分类号 R983 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)13-1633-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.13.17

摘要 目的:系统评价坦索罗辛单用或联合抗胆碱能药物治疗输尿管支架相关症状(SRSs)的疗效,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,检索时限均为各数据库自建库起至2019年10月,收集坦索罗辛单药(单用组)或联合抗胆碱能药物(联用组)对比安慰剂或空白对照(对照组)治疗SRSs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后,采用Cochrane协作网系统评价手册5.1.0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9项RCT,合计932例患者。Meta分析结果显示,在支架置入术后,单用组患者尿路症状评分[MD=-4.23, 95%CI(-5.96, -2.51), $P<0.000\ 01$]、躯体疼痛评分[MD=-4.20, 95%CI(-5.30, -3.10), $P<0.000\ 01$]、总体健康评分[MD=-1.36, 95%CI(-1.75, -0.98), $P<0.000\ 01$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者工作能力评分[MD=0.19, 95%CI(-0.99, 1.37), $P=0.76$]、性生活质量评分[MD=-0.31, 95%CI(-0.68, 0.05), $P=0.09$]比较,差异均无统计学意义。支架取出后4周,单用组患者躯体疼痛评分[MD=-0.64, 95%CI(-0.84, -0.43), $P<0.000\ 01$]、总体健康评分[MD=-0.28, 95%CI(-0.41, -0.15), $P<0.000\ 01$]、尿路症状评分[MD=-1.46, 95%CI(-2.60, -0.32), $P=0.01$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义;而两组患者工作能力评分[MD=0.31, 95%CI(-0.22, 0.84), $P=0.25$]、性生活质量评分[MD=-0.15, 95%CI(-0.41, 0.10), $P=0.23$]比较,差异无统计学意义。单用组患者尿路症状评分[MD=5.93, 95%CI(2.83, 9.02), $P=0.000\ 2$]、躯体疼痛评分[MD=3.49, 95%CI(1.39, 5.60), $P=0.001$]、总体健康评分[MD=2.96, 95%CI(1.44, 4.49), $P=0.000\ 1$]均显著高于联用组;两组患者工作能力评分[MD=1.53, 95%CI(-0.12, 3.18), $P=0.07$]、性生活质量评分[MD=0.46, 95%CI(-1.03, 1.96), $P=0.54$]比较,差异均无统计学意义。结论:坦索罗辛对SRSs有较好的治疗作用,联合抗胆碱能药物能获得更好的治疗效果。

关键词 坦索罗辛;抗胆碱能药物;输尿管支架相关症状;疗效;Meta分析

Efficacy of Tamsulosin Alone or Combined with Antimuscarinic Drugs in the Treatment of Ureteral Stent-related Symptoms: A Meta-analysis

XIE Chaofan¹, WEI Tangqiang², LIU Junbo¹, ZHANG Qiang¹, JIANG Guo¹, WU Tao¹(1. Dept. of Urology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 2. Dept. of Urology, Nanchong Center Hospital, Sichuan Nanchong 637000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of tamsulosin alone or combined with antimuscarinic drugs in the treatment of ureteral stent-related symptom (SRSs), and to provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CJFD, CBM, VIP and Wanfang database, from the inception to Oct. 2019, RCTs about tamsulosin alone (monotherapy group) or combined with antimuscarinic drugs (combination group) versus placebo or blank control (control group) in the treatment of SRSs were collected. After data extraction of included clinical studies met inclusion criteria, their quality was evaluated with Cochrane collaborative network system evaluation manual 5.1.0, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: A total of 9 RCTs were included, involving 932 patients. Meta-analysis results showed that after stent placement, the urinary symptoms score [MD=-4.23, 95%CI(-5.96, -2.51), $P<0.000\ 01$], body pain score [MD=-4.20, 95%CI(-5.30, -3.10), $P<0.000\ 01$], general health score [MD=-1.36, 95%CI(-1.75, -0.98), $P<0.000\ 01$] in monotherapy group were significantly lower than control group with statistical significance; there was no significantly difference in the work performance score [MD=0.19, 95%CI(-0.99, 1.37), $P=0.76$], sexual matters score [MD=-0.31, 95%CI(-0.68, 0.05), $P=0.09$] in 2 groups. 4 weeks after the

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81900617);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.17PJ155)

* 硕士研究生。研究方向:泌尿外科疾病的诊断与治疗。E-mail: 2805097532@qq.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:泌尿外科疾病的诊断与治疗。E-mail: wootao@163.com

stent was removed, the body pain score [MD=-0.64, 95% CI(-0.84, -0.43), $P<0.000\ 01$], general health score [MD=-0.28, 95% CI(-0.41, -0.15), $P<0.000\ 01$], urinary symptoms score [MD=-0.64, 95% CI(-0.84, -0.43), $P<0.000\ 01$] in monotherapy group were significantly lower than control group after stent placement, with statistical significance; there was no significantly difference in the work performance score [MD=0.31, 95% CI(-0.22, 0.84), $P=0.25$] or sexual matters score [MD=-0.31, 95% CI(-0.68, 0.05), $P=0.09$] in 2 groups. The urinary symptoms score [MD=5.93, 95% CI(2.83, 9.02), $P=0.000\ 2$], body pain score [MD=3.49, 95% CI(1.39, 5.60), $P=0.001$] and general health score [MD=2.96, 95% CI(1.44, 4.49), $P=0.000\ 1$] in the monotherapy group were higher than the combination group; there was no significantly difference in the work performance score [MD=1.53, 95% CI(-0.12, 3.18), $P=0.07$] or sexual matters score [MD=0.46, 95% CI(-1.03, 1.96), $P=0.54$] in 2 groups. CONCLUSIONS: Tamsulosin has a good therapeutic effect on SRSs; its combination with antimuscarinic drugs can achieve better therapeutic efficacy.

KEYWORDS Tamsulosin; Antimuscarinic drugs; Ureteral stent-related symptoms; Efficacy; Meta-analysis

输尿管支架由 Zimskind PD 等^[1]于 1967 年首次报道用于临床。经过不断改进,输尿管支架已经成为泌尿外科不可或缺的工具,广泛用于肾和输尿管结石等疾病的治疗。然而,留置输尿管支架的患者,无论留置时间长短,都可能出现一系列与支架相关的症状(SRSs),包括尿频(发生率约 60%)、尿急(发生率约 60%)、排尿困难(发生率约 40%)、血尿(发生率约 18.1%)和腰腹部疼痛(发生率约 25.3%)等^[2],这些症状可对约 78% 患者的一般健康状况、性生活和工作表现产生负面影响^[3]。

为了降低 SRSs 的发生率,国内外相关人员在改进输尿管支架方面做出了许多努力,如优化输尿管支架的物理性能,包括材料、长度、设计和置入位置等。然而,通过改变支架尺寸和设计来减少 SRSs 的效果似乎是有限的^[4-5]。因此目前药物治疗仍是治疗 SRSs 最普遍的选择,常用的药物包括 α 受体阻滞剂和/或抗胆碱能药物。其中坦索罗辛作为 α 受体阻滞剂在 SRSs 的治疗中应用广泛。

输尿管支架相关症状问卷(Ureteral stent symptom questionnaire, USSQ)是由 Joshi HB 等^[6]开发的一种易于使用且经过验证的工具,可用来更好地评估 SRSs 对患者生活质量的负面影响。虽有一些研究使用 USSQ 来评估不同药物治疗 SRSs 的疗效^[7-15],但其评价不够全面。此外,坦索罗辛联合抗胆碱能药物的疗效是否优于坦索罗辛单用目前仍存在争议。因此,本研究采用 Meta 分析的方法,使用 Joshi HB 等^[6]最初设定的特定时间点的 USSQ 评分来评估坦索罗辛单用或联合抗胆碱能药物治疗 SRSs 的疗效,旨在为临床治疗 SRSs 提供循证参考。

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),无论是否采用盲法均纳入研究。语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 接受输尿管支架置入术的患者,性别与年龄均不限。

1.1.3 干预措施 单用组患者给予坦索罗辛单药治疗 SRSs;联用组患者给予坦索罗辛联合抗胆碱能药物治疗 SRSs;对照组患者给予安慰剂或空白对照。3 组患者均按需给予镇痛药。

1.1.4 结局指标 USSQ 共包括 5 个方面,分别为:①尿路症状评分;②躯体疼痛评分;③总体健康评分;④工作能力评分;⑤性生活质量评分。评分越高,表明症状越严重。

1.1.5 排除标准 ①未使用 USSQ 作为结局指标进行评估的研究;②非中英文文献;③重复发表文献;④数据缺失或无法使用,联系原作者也无法获得的文献;⑤文献综述、编辑评论、病例报告、回顾性研究等非 RCT。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,检索时限均为各数据库自建库起至 2019 年 10 月。中文检索词包括“坦索罗辛”“索利那新”“托特罗定”“输尿管支架”“双 J 管”“随机对照试验”;英文检索词包括“Adrenergic alpha-antagonists”“Tamsulosin”“Muscarinic antagonists”“Solifenacin”“Tolterodine”“Ureter stent”“Randomized controlled trial”。使用所有可能的组合方式进行检索。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 由两位研究者独立根据事先预定的纳入与排除标准筛选文献和提取资料,并交叉核对;如遇分歧,则通过讨论或邀请第三位研究者协助解决分歧;若数据不完整或缺失,尽可能通过电话或电子邮件方式与文献原作者联系并获取相关信息予以补充。按事先制定的资料提取表提取资料,提取的内容主要包括:①纳入研究基本信息,包括研究题目、第一作者、发表年份等;②质量评价的关键要素;③研究对象的基本特征,包括各组患者数、平均年龄等;④手术方式、干预措施的具体细节、输尿管支架型号及长度、随访时间;⑤各研究关注的结局指标和结果测量数据。

1.3.2 质量评价 两位研究者参照 Cochrane 协作网系统评价手册 5.1.0 评估纳入研究的质量和偏倚风险。评价内容包括:①随机序列的生成;②分配隐藏;③对受试者和试验人员施盲;④对结果评估者施盲;⑤结果数据不完整;⑥选择性报告结果;⑦其他偏倚。评估过程中若两位研究者意见不一致可通过讨论或邀请第三位研究者协助解决分歧。评估结果用低偏倚风险、高偏倚风险、偏倚风险不确定呈现。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 统计软件进行统计分析,采用森林图呈现 Meta 分析结果。对于连续型变量,采用均数差(MD)及其 95% 置信区间(CI)表示;对于二分类变量,采用比值比(OR)及其 95% CI 表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,同时结合 I^2 定量判断异质性的 大小。若各研究间无统计学异质性 ($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$), 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,并谨慎解释结果。同时,按评估时间的不同进行亚组分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献 365 篇,其中 PubMed 42 篇、Embase 98 篇、Cochrane 图书馆 92 篇、中国期刊全文数据库 35 篇、中国生物医学文献数据库 38 篇、中文科技期刊数据库 31 篇、万方数据库 29 篇,剔除重复文献后获得文献 251 篇。通过阅读题目及摘要,排除不符合纳入标准的文献后剩余 17 篇;阅读全文后,5

篇因数据不全或统计指标不一致被排除,1 篇因结局指标评估时间不符合要求被排除,2 篇因缺乏对照被排除,最终纳入 9 篇(项)RCT^[7-15],合计 932 例患者。所纳入研究并非均包含对照组、单用组、联用组。文献筛选流程图见图 1;纳入研究基本信息见表 1。

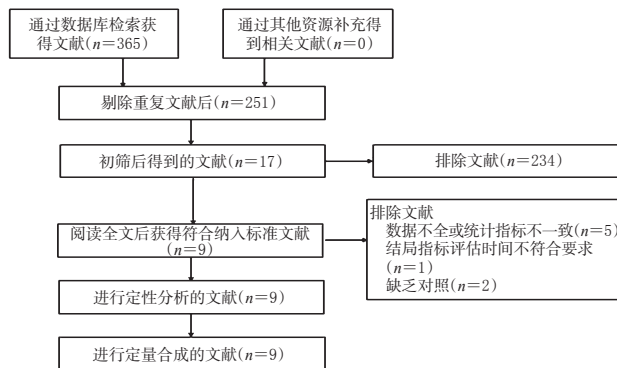


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart for literature screening

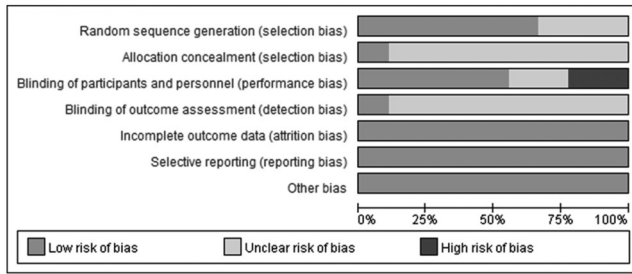
2.2 方法学质量评价结果

纳入的 9 项 RCT 均对患者的基线情况进行了报道,3 项研究^[7-8, 13]未描述采用何种随机分组的方法,8 项 RCT^[7-14]未对是否分配隐藏和是否对结果评估者施盲进行明确报告,故只能评估为偏倚风险不确定。对受试者和试验人员施盲只有在有安慰剂对照的研究中才可被评估为低风险,在空白对照的研究^[11, 15]中则被评估为高风险。所有研究数据报告完整,均对缺失结果数据或缺失原因进行了描述。纳入研究方法学质量评价结果见图 2。

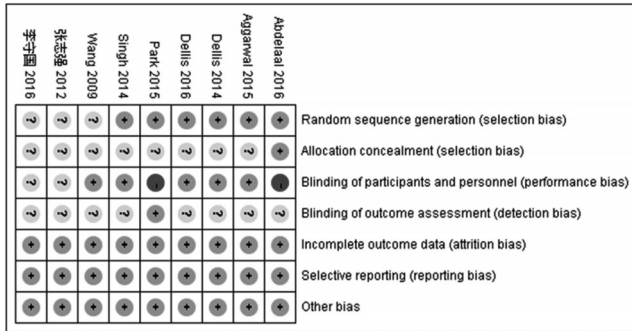
表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者(发表年份)	组别(例数)	患者平均年龄,岁	手术方式	干预措施	输尿管支架型号(长度,cm)	结局指标	评估时间
Wang CJ(2009) ^[7]	对照组(75) 单用组(79)	50.8	输尿管镜碎石术(URSL)	安慰剂,qd 坦索罗辛 0.4 mg,qn	7F(不详)	USSQ	支架置入后 1 周;支架取出后 2 周
张志强(2012) ^[8]	单用组(48) 联用组(48)	37.5	URSL	坦索罗辛 0.2 mg,qd 坦索罗辛 0.2 mg,qd+托特罗定 2 mg,bid	5F(26)	USSQ	术前 1 d;支架置入后 4 周
Dellis AE(2014) ^[9]	对照组(50) 单用组(50)	46.3	体外冲击波碎石术(ESWL)或 URSL	安慰剂,qd 坦索罗辛 0.4 mg,qd	6F(24,26)	USSQ	支架置入后 1,4 周;支架取出后 4 周
Singh I(2014) ^[10]	对照组(30) 单用组(30)	32.1	经皮肾镜取石术(PCNL)或 URSL	安慰剂,qd 坦索罗辛 0.4 mg,qd	4F~5F(24~26)	USSQ	支架置入后 3 d,4 周;支架取出后 2 周
Park J(2015) ^[11]	对照组(23) 单用组(20) 联用组(18)	52.1	URSL	空白对照 坦索罗辛 0.2 mg,qd 坦索罗辛 0.2 mg,qd+索利那新 5 mg,qd	6F(20,22,24,26,28)	USSQ	支架置入后 2 周;支架取出后 4 周
Aggarwal SP(2015) ^[12]	对照组(50) 单用组(51)	33.9	PCNL 或 URSL	安慰剂,qd 坦索罗辛 0.4 mg,qd	6F(26)	USSQ	支架置入后 1,3 周
李守国(2016) ^[13]	对照组(54) 联用组(66)	36.4	PCNL 或 URSL	坦索罗辛 0.4 mg,qd 坦索罗辛 0.4 mg,qd+托特罗定 4 mg,qd	不详	USSQ	支架置入前 1 d、置入后 1 d;支架取出前 1 d、取出后 1 d
Dellis AE(2016) ^[14]	对照组(60) 单用组(60)	53.5	ESWL 或 URSL	安慰剂,qd 坦索罗辛 0.4 mg,qd	6F(24,26)	USSQ	支架置入后 1,4 周;支架取出后 4 周
Abdelaal AM(2016) ^[15]	单用组(59) 联用组(61)	38.1	ESWL 或 URSL 或 PCNL 或输尿管狭窄和内镜下肾盂切开术或其他	坦索罗辛 0.4 mg,qd 坦索罗辛 0.4 mg,qd+索利那新 5 mg,qd	4.7F,6F,7F(24,26,28)	USSQ	支架置入后平均 2.8 周



A. 偏倚风险条图



B. 偏倚风险总图

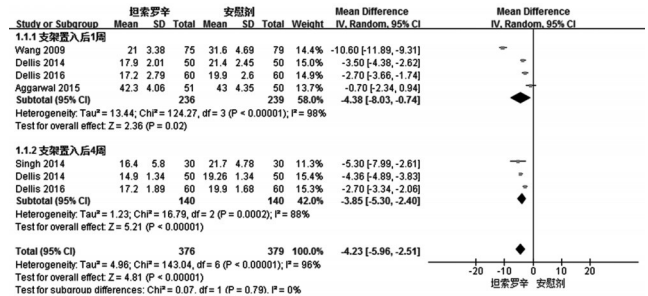
图2 纳入研究方法学质量评价结果

Fig 2 Methodological quality evaluation results of included studies

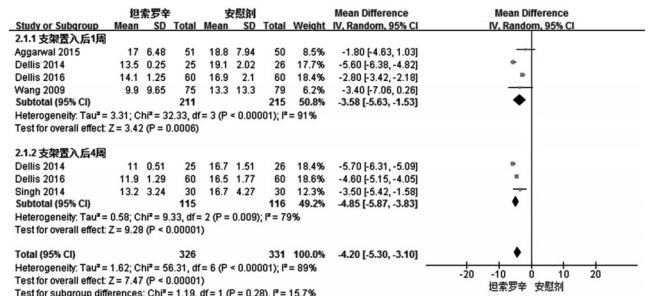
2.3 Meta分析结果

2.3.1 单用组 vs. 对照组(支架置入术后) 5项研究(535例患者)^[7,9-10,12,14]报道了单用组对比对照组治疗SRSs的疗效。各研究间存在统计学异质性[尿路症状评分($P < 0.00001$, $I^2 = 96%$)、躯体疼痛评分($P < 0.00001$, $I^2 = 89%$)、总体健康评分($P = 0.008$, $I^2 = 66%$)、工作能力评分($P < 0.00001$, $I^2 = 98%$)、性生活质量评分($P < 0.00001$, $I^2 = 82%$)],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,两组患者工作能力评分[MD=0.19, 95%CI(-0.99, 1.37), $P = 0.76$]和性生活质量评分[MD=-0.31, 95%CI(-0.68, 0.05), $P = 0.09$]比较,差异均无统计学意义;单用组患者尿路症状评分[MD=-4.23, 95%CI(-5.96, -2.51), $P < 0.00001$]、躯体疼痛评分[MD=-4.20, 95%CI(-5.30, -3.10), $P < 0.00001$]、总体健康评分[MD=-1.36, 95%CI(-1.75, -0.98), $P < 0.00001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。

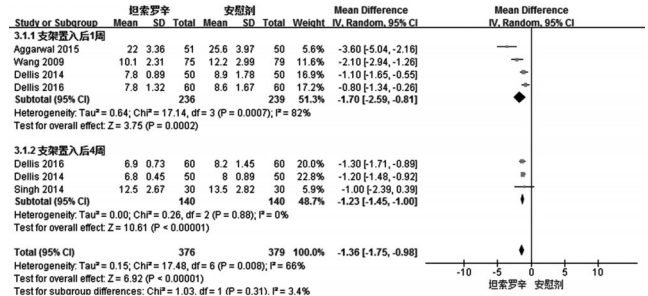
按支架置入后的时间不同行亚组分析,4项研究(475例患者)^[7,9,12,14]对支架置入术后1周进行了疗效评估。结果显示,单用组患者尿路症状评分($P = 0.02$)、躯体疼痛评分($P = 0.0006$)、总体健康评分($P = 0.0002$)均显著低于对照组,差异均有统计学意义;而两组患者工作能力评分($P = 0.67$)和性生活质量评分($P = 0.31$)比较,差异均无统计学意义。3项研究(280例患者)^[9-10,14]对支架置入术后4周进行了疗效评估。结果显示,除工



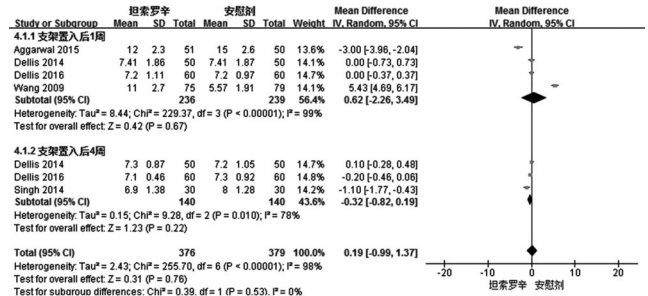
A. 尿路症状评分



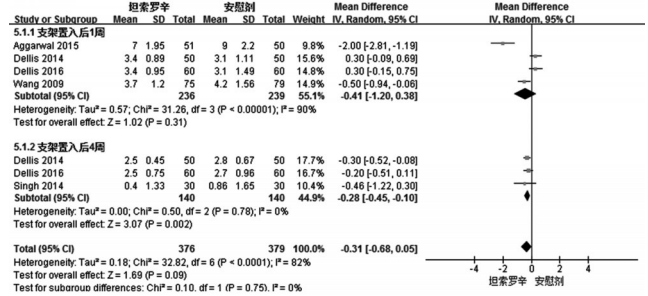
B. 躯体疼痛评分



C. 总体健康评分



D. 工作能力评分



E. 性生活质量评分

图3 支架置入术后单用组对比对照组治疗SRSs疗效的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of therapeutic efficacy of monotherapy group versus control group in the treatment of SRSs after stent placement

作能力评分($P=0.22$)两组比较差异无统计学意义外, 单用组其余各项评分[尿路症状评分($P<0.000\ 01$)、躯体疼痛评分($P<0.000\ 01$)、总体健康评分($P<0.000\ 01$)、性生活质量评分($P=0.002$)]均显著低于对照组, 差异均有统计学意义。

2.3.2 单用组 vs. 对照组(支架取出后4周) 3项研究(263例患者)^[9,11,14]报道了支架取出后4周的疗效。躯体疼痛评分($P=0.21, I^2=37\%$)、总体健康评分($P=0.39, I^2=0$)各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型合并效应量分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 单用组患者躯体疼痛评分[MD=-0.64, 95% CI(-0.84, -0.43), $P<0.000\ 01$]、总体健康评分[MD=-0.28, 95% CI(-0.41, -0.15), $P<0.000\ 1$]均显著低于对照组, 差异均有统计学意义。其余3个指标的比较中各研究间存在统计学异质性[尿路症状评分($P=0.000\ 5, I^2=87\%$)、工作能力评分($P=0.02, I^2=75\%$)、性生活质量评分($P=0.02, I^2=75\%$)], 采用随机效应模型合并效应量分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 单用组患者尿路症状评分显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-1.46,

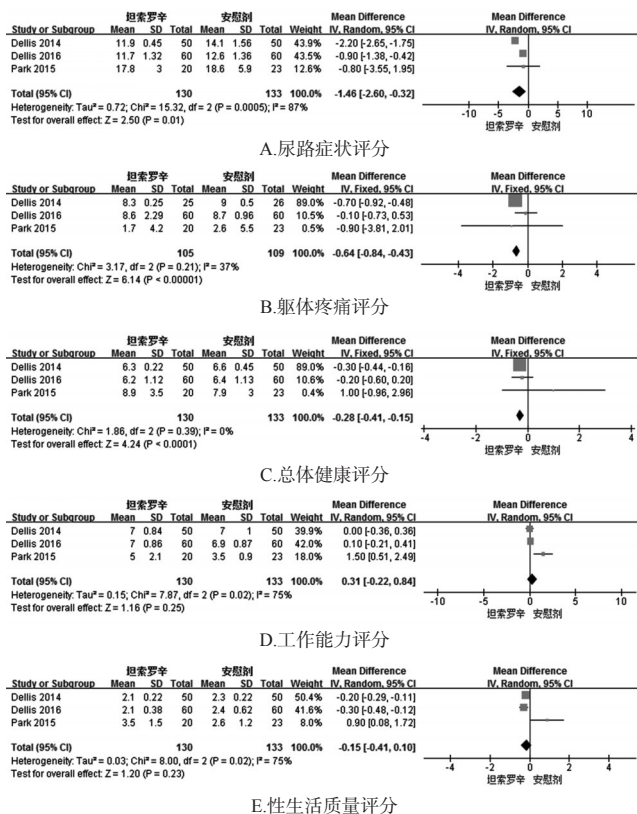


图4 支架取出后4周单用组对比对照组治疗SRSs疗效的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of therapeutic efficacy of monotherapy group versus control group in the treatment of SRSs 4 weeks after stent removal

95% CI(-2.60, -0.32), $P=0.01$];而两组患者工作能力评分[MD=0.31, 95% CI(-0.22, 0.84), $P=0.25$]、性生活质量评分[MD=-0.15, 95% CI(-0.41, 0.10), $P=0.23$]比较, 差异均无统计学意义。

2.3.3 单用组 vs. 联用组 4项研究(374例患者)^[8,11,13,15]报道了单用组对比联用组治疗SRSs的疗效。各研究间存在统计学异质性[尿路症状评分($P<0.000\ 01, I^2=91\%$)、躯体疼痛评分($P=0.04, I^2=64\%$)、总体健康评分($P=0.02, I^2=70\%$)、工作能力评分($P=0.000\ 2, I^2=85\%$)、性生活质量评分($P<0.000\ 01, I^2=94\%$)], 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, 单用组患者尿路症状评分[MD=5.93, 95% CI(2.83, 9.02), $P=0.000\ 2$]、躯体疼痛评分[MD=3.49, 95% CI(1.39, 5.60), $P=0.001$]、总体健康评分[MD=2.96, 95% CI(1.44, 4.49), $P=0.000\ 1$]均显著高于联用组, 差异均有统计学意义。两组患者工作能力评分[MD=1.53, 95% CI(-0.12, 3.18), $P=0.07$]和性生活质量评分[MD=0.46, 95% CI(-1.03, 1.96), $P=0.54$]比较, 差异无统计学意义。

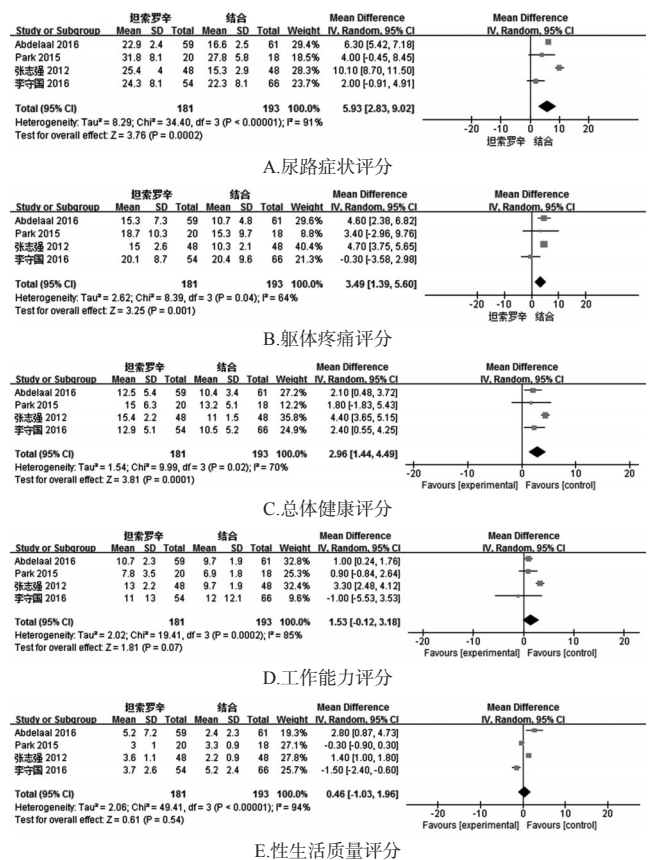


图5 单用组对比联用组治疗SRSs疗效的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of therapeutic efficacy of monotherapy group versus combination group in the treatment of SRSs

3 讨论

发生SRSs的确切机制尚不清楚,目前的共识主要归因于置入支架对输尿管和膀胱三角区的机械刺激,导致输尿管蠕动中断、逼尿肌痉挛、膀胱黏膜炎症和尿液反流至肾脏等^[6]。鉴于SRSs的复杂性,对其进行全面的临床评价对SRSs的正确管理具有重要意义。由Joshi HB等^[6]开发的USSQ是由尿路症状、躯体疼痛、总体健康、工作能力、性生活质量和其他问题共6个指标组成。这些指标的重要性和可靠性已在各种语言版本的USSQ中得到充分验证,是一个可靠的SRSs评估验证量表,因此在本Meta分析中只纳入使用USSQ评估的研究。

由于通过优化输尿管支架的物理性能来降低SRSs发生率的作用有限,因此许多研究将重心转向药物治疗上。有研究报道了药物对入输尿管的影响,为临床应用药物缓解输尿管SRSs提供了科学依据^[17-18]。这些研究比较了非甾体抗炎药、钙通道拮抗剂和 α 受体阻滞剂对输尿管平滑肌活性的影响,最终得出结论认为, α 受体阻滞剂是促进输尿管平滑肌松弛最有效的治疗方法。此外,在输尿管支架留置患者中应用 α 受体阻滞剂的另外一个重要原因是基于SRSs与前列腺良性增生(BPH)所致下尿路症状的相似性^[19]。

多项RCT或Meta分析评估了坦索罗辛治疗SRSs的有效性^[20-23]。但遗憾的是,这些研究均未依照Joshi HB等^[6]所建议的时间点使用USSQ进行评估,即在支架置入后1周、4周及支架取出后4周进行评估。除此之外,这些研究在设计和方法上存在着相当大的异质性。

本次Meta分析虽然纳入的研究不多,但这些研究均正确使用了USSQ,在特定时间点进行了疗效的评估,克服了上述限制。Meta分析结果表明,在支架置入后1周和4周,单用组患者尿路症状评分、躯体疼痛评分、总体健康评分均显著低于对照组。Joshi HB等^[6]指出尿路症状评分、躯体疼痛评分和总体健康评分是USSQ中最重要的3个部分,故本研究结果提示坦索罗辛对SRSs有较好的治疗作用。本研究也首次对支架取出后4周的相关指标进行循证评估(支架取出当日即停止服用药物),结果可以看到,即使停药4周,单用组尿路症状评分、躯体疼痛评分、总体健康评分仍显著低于对照组,提示坦索罗辛停药后一段时间内仍能使患者持续获益。

另外,由于抗胆碱能药物可通过阻断膀胱M受体从而抑制平滑肌的痉挛,一些研究将其和坦索罗辛联合用药,并与坦索罗辛单一用药治疗SRSs的疗效进行了比较,但得到的结论并不一致。Park J等^[11]进行的RCT结果显示,坦索罗辛和索利那新单用及其联合治疗对缓解SRSs均没有益处。Zhou L等^[21]的Meta分析则显示, α 受体阻滞剂和抗胆碱能药物联合治疗较 α 受体阻滞剂单用

具有显著的优势。然而Chen YB等^[24]的Meta分析表明,与坦索罗辛单药治疗相比,坦索罗辛联合索利那新治疗SRSs没有明显的优势。因此,本研究纳入了4项RCT,其中2项为国内的RCT,这也是首篇纳入我国研究的比较药物治疗SRSs疗效的Meta分析,故本文结论将会更加接近我国的临床实际情况。Meta分析结果显示,抗胆碱能药物联合坦索罗辛较坦索罗辛单用可降低尿路症状评分、躯体疼痛评分及总体健康评分,表明联合治疗较坦索罗辛单药治疗疗效更佳。

在本研究中, I^2 异质性分析显示在大多数纳入研究的比较中存在显著的异质性,但逐一剔除相关研究后异质性未见明显降低。这可能部分归因于临床差异,包括药物剂量、原发疾病、支架规格及支架置入长度等。Abdelaal AM等^[15]研究表明,支架位置是影响药物治疗反应和患者健康相关生活质量的重要因素。在大多数研究中,支架的长度和直径是根据患者情况而调整的,这些因素均可增加异质性,使用随机效应模型可以降低但不能消除其影响。

本次Meta分析的局限性包括:(1)由于严格的纳入与排除标准,导致纳入的文献数量不多,影响结论的可靠性;(2)在单药与联合用药的评估中,由于纳入文献较少,未按照支架置入后1周、4周及支架取出后4周进行亚组分析,这会削弱证据的强度;(3)纳入研究存在一定的偏倚风险,部分研究随机方法、是否采用分配隐藏以及是否存在其他偏倚不清楚,可能存在选择、实施、测量等偏倚;(4)某些缺乏数据和统计指标不一致的研究被排除在外。以上这些因素都可能会导致偏倚。为了进一步了解 α 受体阻滞剂与抗胆碱能药物缓解SRSs的疗效,今后还需要进行大量科学设计的临床研究,去探讨这些药物的作用及其长期的临床疗效。

综上所述,坦索罗辛对SRSs有较好的治疗作用,联合抗胆碱能药物能获得更好的治疗效果。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

- [1] ZIMSKIND PD, FETTER TR, WILKERSON JL. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically[J]. *J Urol*, 1967, 97(5): 840-844.
- [2] JOSHI HB, OKEKE A, NEWNS N, et al. Characterization of urinary symptoms in patients with ureteral stents[J]. *Urology*, 2002, 59(4): 511-516.
- [3] IRANI J, SIQUIER J, PIRES C, et al. Symptom characteristics and the development of tolerance with time in patients with indwelling double-pigtail ureteric stents[J].

- BJU Int*, 1999, 84(3): 276–279.
- [4] DAMIANO R, AUTORINO R, DE SIO M, et al. Does the size of ureteral stent impact urinary symptoms and quality of life: a prospective randomized study[J]. *Eur Urol*, 2005, 48(4): 673–678.
- [5] BETSCHART P, ZUMSTEIN V, PILLER A, et al. Prevention and treatment of symptoms associated with indwelling ureteral stents: a systematic review[J]. *Int J Urol*, 2017, 24(4): 250–259.
- [6] JOSHI HB, NEWS N, STAINTHORPE A, et al. Ureteral stentsymptom questionnaire: development and validation of a multi-dimensional quality of life measure[J]. *J Urol*, 2003, 169(3): 1060–1064.
- [7] WANG CJ, HUANG SW, CHANG CH. Effects of specific alpha-1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospectively randomized study[J]. *Urol Res*, 2009, 37(3): 147–152.
- [8] 张志强, 于德新, 谢栋栋, 等. 托特罗定联合坦索罗辛治疗双J管置入后相关症状的临床观察[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(9): 692–695.
- [9] DELLIS AE, KEELEY FX JR, MANOLAS V, et al. Role of α -blockers in the treatment of stent-related symptoms: a prospective randomized control study[J]. *Urology*, 2014, 83(1): 56–61.
- [10] SINGH I, TRIPATHY S, AGRAWAL V. Efficacy of tamsulosin hydrochloride in relieving “double-J ureteral stent-related morbidity”: a randomized placebo controlled clinical study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(12): 2279–2283.
- [11] PARK J, YOO C, HAN DH, et al. A critical assessment of the effects of tamsulosin and solifenacin as monotherapies and as a combination therapy for the treatment of ureteral stent related symptoms: a 2×2 factorial randomized trial [J]. *World J Urol*, 2015, 33(11): 1833–1840.
- [12] AGGARWAL SP, PRIYADARSHI S, TOMAR V, et al. A randomized controlled trial to compare the safety and efficacy of tadalafil and tamsulosin in relieving double J stent related symptoms[J]. *Adv Urol*, 2015. DOI: 10.1155/2015/592175.
- [13] 李守国, 李九智, 王晨宇, 等. 坦索罗辛单用与联合托特罗定治疗输尿管支架置入术后不适的疗效比较[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(8): 567–570.
- [14] DELLIS AE, PAPATSORIS A, KEELEY FX, et al. Tamsulosin, solifenacin, and their combination for the treatment of stent-related symptoms: a randomized controlled study [J]. *J Endourol*, 2017, 31(1): 100–109.
- [15] ABDELAAL AM, AL-ADL AM, ABDELBAKI SA, et al. Efficacy and safety of tamsulosin oral-controlled absorption system, solifenacin, and combined therapy for the management of ureteric stent-related symptoms[J]. *Arab J Urol*, 2016, 14(2): 115–122.
- [16] KOPROWSKI C, KIM C, MODI PK, et al. Ureteral stent-associated pain: a review[J]. *J Endourol*, 2016, 30(7): 744–753.
- [17] DAVENPORT K, TIMONEY AG, KEELEY FX. A comparative in vitro study to determine the beneficial effect of calcium-channel and alpha (1) -adrenoceptor antagonism on human ureteric activity[J]. *BJU Int*, 2006, 98(3): 651–655.
- [18] DAVENPORT K, TIMONEY AG, KEELEY FX JR. Effect of smooth muscle relaxant drugs on proximal human ureteric activity in vivo: a pilot study[J]. *Urol Res*, 2007, 35(4): 207–213.
- [19] DELIVELIOTIS C, CHRISOFOU M, GOUGOUSIS E, et al. Is there a role for alpha1-blockers in treating double-J stent-related symptoms?[J]. *Urology*, 2006, 67(1): 35–39.
- [20] EL-NAHAS AR, THARWAT M, ELSAADANY M, et al. A randomized controlled trial comparing alpha blocker (tamsulosin) and anticholinergic (solifenacin) in treatment of ureteral stent-related symptoms[J]. *World J Urol*, 2016, 34(7): 963–968.
- [21] ZHOU L, CAI X, LI H, et al. Effects of α -blockers, antimuscarinic, or combination therapy in relieving ureteral stentrelated symptoms: a meta-analysis[J]. *J Endourol*, 2015, 29(6): 650–656.
- [22] HE F, MAN L, LI G, et al. Efficacy of α -blocker in improving ureteral stent-related symptoms: a meta-analysis of both direct and indirect comparison[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016. DOI: 10.2147/DDDT.S103195.
- [23] YAN H, WANG Y, SUN R, et al. The efficacy of antimuscarinic alone or in combination with alpha-blockers for the treatment of ureteral stent-related symptoms: a systematic review and meta-analysis[J]. *Urol Int*, 2016, 99(1): 6–13.
- [24] CHEN YB, GAO L, JIANG Q, et al. Tamsulosin monotherapy is effective in reducing ureteral stent-related symptoms: a meta-analysis of randomized controlled studies [J]. *Cur Med Sci*, 2019, 39(5): 707–718.

(收稿日期: 2020-02-07 修回日期: 2020-04-14)

(编辑: 刘明伟)