

输尿管镜碎石术前应用坦索罗辛辅助治疗有效性的 Meta 分析

王春力, 李雨根, 邓显忠, 李进铭, 唐浩桐, 邬 韬

(川北医学院附属医院泌尿外科, 四川 南充 637000)

摘要:目的 系统评价输尿管镜碎石术前使用坦索罗辛作为辅助治疗的有效性。方法 通过计算机检索方式, 检索 Cochrane Library、EMBase、PubMed、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库、中国知网和维普网, 同时结合其他检索方法, 收集关于输尿管镜碎石术前使用坦索罗辛辅助治疗相关的随机对照实验(RCT), 检索时限为建库至 2020 年 1 月。使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 10 篇随机对照实验, 共 1035 例患者, Meta 分析结果显示, 实验组置镜成功率、结石清除率高于对照组 [$OR=3.44$, 95% CI (1.83, 6.47), $P=0.0001$]、[$OR=4.15$, 95% CI (2.63, 6.53), $P<0.00001$], 手术时间短于 [$MD=-10.05$, 95% CI (-17.9, -2.19), $P=0.01$], 手术并发症发生率低于对照组 [$OR=0.35$, 95% CI (0.22, 0.57), $P<0.0001$]。结论 输尿管镜碎石术前使用坦索罗辛辅助治疗可增加置镜成功率, 提高结石清除率, 缩短手术时间, 降低手术相关并发症。

关键词: 输尿管镜; 输尿管结石; 坦索罗辛; 辅助治疗

中图分类号: R693+4

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.19.020

文章编号: 1006-1959(2020)19-0068-05

Meta Analysis of the Effectiveness of Tamsulosin Adjuvant Treatment Before Ureteroscopic Lithotripsy

WANG Chun-li, LI Yu-gen, DENG Xian-zhong, LI Jin-ming, TANG Hao-tong, WU Tao

(Department of Urology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effectiveness of tamsulosin as an adjuvant treatment before ureteroscopic lithotripsy. Methods Through computer retrieval methods, the Cochrane Library, EMBase, PubMed, Wanfang Data Knowledge Service Platform, China Biomedical Literature Database, China Knowledge Network and Weipu Network were retrieved, and other retrieval methods were used to collect information about the preoperative use of ureteroscopic lithotripsy a randomized controlled trial (RCT) related to tamsulosin adjuvant therapy, the search time limit was from the establishment of the database to January 2020. Use RevMan 5.3 software for Meta analysis. Results 10 randomized controlled trials with 1,035 patients were included. Meta analysis showed that the success rate of mirror placement and stone clearance rate in the experimental group were higher than those in the control group [$OR=3.44$, 95% CI (1.83, 6.47), $P=0.0001$], [$OR=4.15$, 95% CI (2.63, 6.53), $P<0.00001$], operation time was shorter than [$MD=-10.05$, 95% CI (-17.9, -2.19), $P=0.01$], surgical complications occur the rate was lower than that of the control group [$OR=0.35$, 95% CI (0.22, 0.57), $P<0.0001$]. Conclusion The adjuvant treatment of tamsulosin before ureteroscopic lithotripsy could increase the success rate of endoscopic placement, improve stone removal rate, shorten operation time, and reduce operation-related complications.

Key words: Ureteroscopy; Ureteral stones; Tamsulosin; Adjuvant therapy

泌尿系统结石(urolithiasis)作为泌尿外科常见疾病之一,在世界范围内广泛流行^[1]。据报道^[2],我国成年人中泌尿系结石发病率约为 6.5%,且呈逐年增高趋势。对于难以自然排出的上尿路结石,输尿管镜手术(ureteroscopy, URS)从自然通道进入,通过微创的腔内泌尿外科技术和精细化操作,可达到较为理想的手术效果,目前已成为最常用和最安全有效的治疗方法之一^[3]。坦索罗辛(Tamsulosin)是一种特异性 α_1 -肾上腺素能受体阻滞剂,通过阻断输尿管平滑肌中高密度分布的 α_1 -肾上腺素能受体,起到良好的输尿管平滑肌松弛作用,已被广泛应用于上尿路结石的治疗^[4]。基于相同的药理作用,近年来临床开始思考输尿管镜碎石术前使用坦索罗辛是否有利于手术操作和预后。有研究表明^[5,6],术前使用坦索罗辛有助于大口径输尿管镜的置入,且通过数字测量仪证实了术前应用肾上腺素能受体阻滞剂

可降低管镜鞘通过输尿管时的阻力。目前,已有多项随机对照实验(RCT)对输尿管镜碎石术前使用坦索罗辛进行了相关研究,但尚未达成一致意见,且实验样本量偏小,为提供更加完善的循证医学证据,本研究对相关随机对照实验进行了 Meta 分析,以期能为输尿管镜手术术前应用坦索罗辛提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 Cochrane Library、EMBase、PubMed 以及万方数据知识服务平台、CBM、CNKI 和 VIP,同时结合其他检索,收集有关输尿管镜术前使用坦索罗辛治疗和未使用坦索罗辛治疗的随机对照实验。检索时限为建库至 2020 年 1 月。中文检索词包括输尿管镜、输尿管结石、坦索罗辛,英文检索词包括 Ureteroscopy、Ureteroscopies、ureteral calculi、Calculi、Ureteral、Tamsulosin 等。本 Meta 分析涉及的方法学均依照 PRISMA 指导完成。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:实验设计类型设定为

作者简介:王春力(1993.8-),男,四川南充人,硕士研究生,主要从事泌尿外科疾病的研究

通讯作者:邬韬(1985.6-),男,四川南充人,博士,副教授,主要从事泌尿外科疾病的诊治工作

RCT;②研究对象:已确诊输尿管结石,且需行输尿管镜手术治疗的患者;③干预措施:实验组:输尿管镜手术前口服坦索罗辛治疗;对照组:输尿管镜手术前未口服坦索罗辛治疗或口服安慰剂治疗;④结局指标:结石清除率、置镜成功率、手术时间、随访期手术相关并发症(输尿管损伤、血尿、尿潴留、术后感染)。

1.2.2 排除标准 ①研究类型为文献综述、病例报告、背景及编辑评论、动物实验等;②严重泌尿系感染患者、重度肾积水患者、孤立肾患者、输尿管明显扭曲和狭窄及输尿管手术史患者;③严重肾功能不全、妊娠及哺乳期患者;④对坦索罗辛药物过敏的患者。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

1.3.1 文献筛选 由 2 名评价员独立依照预先制定的纳入及排除标准查阅相关文献,然后阅读文献题目、摘要以及全文,独立对文献进行筛选,若存在分歧,首先采用相互讨论方式解决分歧,若不能有效解决,则邀请第 3 位评价员协助的方法处理分歧。

1.3.2 资料提取 由 2 位研究者独立按预先制定好的关于本课题的资料提取表,提取纳入研究的基本资料。在提取过程中若遇分歧,首先采用相互讨论方式解决分歧,若不能有效解决,则邀请第 3 位评价员协助的方法处理分歧。资料提取内容包括①纳入研究的基本信息;②研究对象的基本特征;③干预措施的具体方法;④偏倚风险评价关键要素;⑤结局指标。

1.3.3 纳入研究的偏倚风险评价 由 2 名研究人员独立依据 Cochrane 手册 5.1.0 版提供的偏倚风险评价工具,对纳入研究进行偏倚风险评价:①随机方法的产生方式;②分配方案是否进行隐藏;③对研究者和受试者是否实施盲法;④结果数据是否完整;⑤是否存在选择性报道研究结果;⑥是否存在有其他偏倚来源。若对同一研究的评价产生分歧,

可通过协商解决。

1.4 统计学方法 使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行统计学分析,采用森林图呈现 Meta 分析的结果。对于二分类资料采用比值比 (OR)及其 95%可信区间(95%CI)表示,连续性资料采用加权均数差(MD)表示;若各研究之间异质性不高($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行分析;如果各研究之间异质性较高($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$),则寻找其异质性产生的可能原因,并对可能产生异质性的因素进行亚组分析或进行敏感性分析。如果各研究结果间存在统计学异质而无临床异质性,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程 最终纳入 10 个 RCT^[7-16],共 1035 例患者,见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入研究的基本特征见表 1。

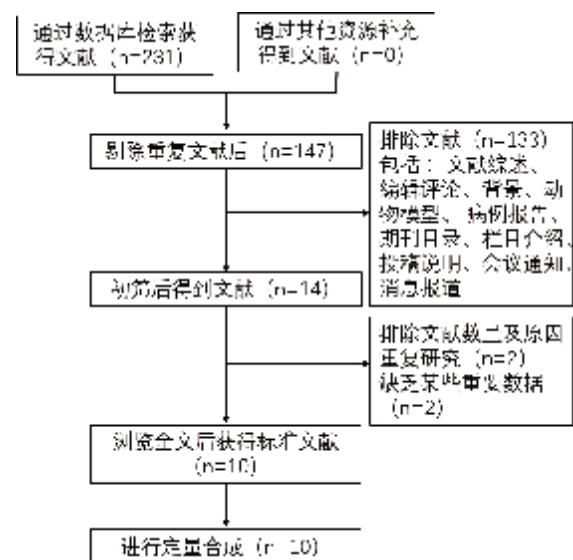


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者 及年份	研究 类型 (实验组/对照组)	样本量 (男女)	性别 (mm,实验组/对照组)	结石大小	结石部位	输尿管镜术	术前用药 (d)	随访时间 (周)	结局指标
Abdelaziz ^[7] 2015	RCT	51/47	64/34	6.6±2.3/6.2±3.2	下段	7.5F,硬镜	7	2	①③④
Ahmed ^[8] 2017	RCT	81/84	98/67	13.4±2.7/12.7±2.4	上段	7.5F,硬镜	7	4,8	①②③④
Bayar ^[9] 2019	RCT	61/63	84/40	/	上、中、下段	6/7.5F,硬镜	7	4	
Bhattar ^[10] 2018	RCT	34/35	49/20	10.2±2.1/11.3±2.8	中、下段	8/9.8F,硬镜	10	/	①②③④⑤
Ketabchi ^[11] 2013	RCT	52/50	77/25	6.6±2.3/6.2±3.2	/	6F,硬镜	1	1,2	①③④
蔡笃森 ^[12] 2018	RCT	40/40	43/36	16.0±3.0/15.0±5.0	/	8/9.8F,硬镜	7	/	②
耿怀振 ^[13] 2018	RCT	42/42	50/34	8.0±2.0/8.0±3.0	中、下段	8/9.8F,硬镜	3	2,4	①
李杰 ^[14] 2018	RCT	65/65	/	6.2±2.0/6.2±2.0	/	/	3	1,2	①②③④
吴序立 ^[15] 2014	RCT	62/61	70/53	5.8±1.0/5.9±0.9	/	8/9.8F,硬镜	7	2,4	①②
朱亮 ^[16] 2013	RCT	30/30	33/27	15.0±0.2/14.0±0.3	上、中、下段	/	7	2	①②

2.3 纳入文献的偏倚风险评价 纳入的 10 篇 RCT 中 5 篇文献具体描述了随机分组的方法^[7,10,11,15,16], 5 篇文献未描述采用何种随机分组的方法^[8,9,12-14], 3 篇文献采用了分配隐藏的方法^[8-10], 6 篇文献未采用分配隐藏的方法^[7,11,12,14-16], 1 篇文献未提及分配隐藏方法^[13]; 4 篇文献^[8-11,15]采用了双盲的方法进行研究; 2 篇文献^[8,10]采用了对结果评价施盲, 所有试验的结果数据不完整和选择性结果报道风险为低风险, 见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 结石清除率 共 9 篇文献^[7-11,13-16]报道了最终随访时间的结石清除率, 共 955 例患者。对纳入的 9 篇 RCT 进行异质性检验, 发现各研究结果间统计学异质性小 ($P=0.81$; $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示实验组结石清除率优于对照组, 差异有统计学意义 [$OR=4.15$, 95% $CI(2.63, 6.53)$, $P<0.00001$], 见图 3。

2.4.2 置镜成功率 共 6 篇文献描述了置镜成功率, 其中 4 篇文献^[8,9,12,15]报道了置镜成功率, 2 篇文献^[14,16]报道了一次性置镜成功率, 共 682 例患者, 对纳入的 6 篇文献进行异质性检验发现各研究间异质性较高 ($P=0.09$, $I^2=65.1\%$), 根据观察指标不同进行亚组分析, 结果显示亚组内各研究均无异质性 ($P=0.72$, $I^2=0\%$; $P=0.45$, $I^2=0$), 故采用固定效应模型进行 Meta

分析, 结果显示在置镜成功率亚组中实验组置镜成功率优于对照组 [$OR=3.44$, 95% $CI(1.83, 6.47)$, $P=0.0001$]; 在一次性置镜成功率亚组中, 实验组一次性置镜成功率优于对照组 [$OR=21.39$, 95% $CI(2.84, 161.04)$, $P=0.003$], 见图 4。

2.4.3 手术时间 共 5 篇文献^[7-10,14]报道了手术时间, 共 586 例患者, 对纳入文献进行异质性检验, 发现各研究间存在较大异质性 ($P<0.00001$, $I^2=96\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示实验组手术时间短于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-10.05$, 95% $CI(-17.9, -2.19)$, $P=0.01$], 见图 5; 由于纳入文献异质性较大, 故对其进行敏感性分析, 发现当剔除 3 项研究^[8-10]后异质性降低 ($P=0.63$, $I^2=0$), 合并效应量后显示实验组手术时间短于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-17.60$, 95% $CI(-20.53, -14.67)$, $P<0.00001$], 与剔除前结果相比未发生本质性变化, 但由于剔除 3 项研究后样本量较小, 发生偏移可能性较大, 故不能剔除。

2.4.4 手术相关并发症 5 篇文献^[7-11]对手术相关并发症进行了报道, 共 555 例患者, 纳入研究间异质性较低 ($P=0.70$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 合并效应量后显示实验组并发症低于对照组 [$OR=0.35$, 95% $CI(0.22, 0.57)$, $P<0.0001$], 见图 6。

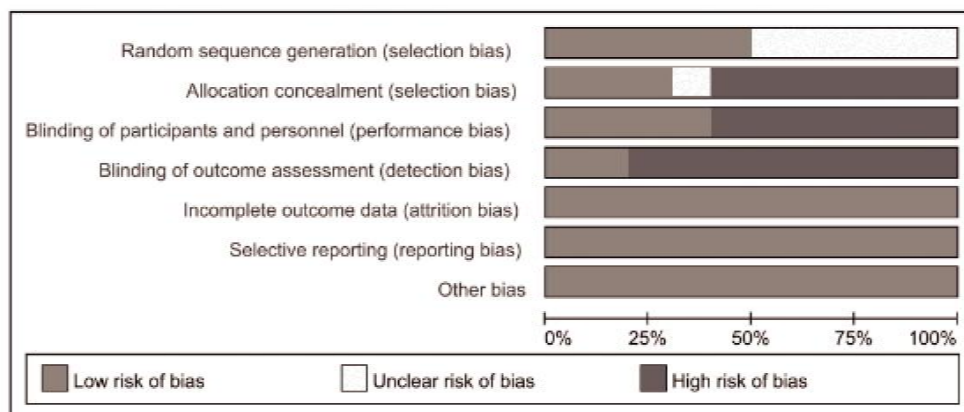


图 2 纳入随机对照试验的风险偏倚

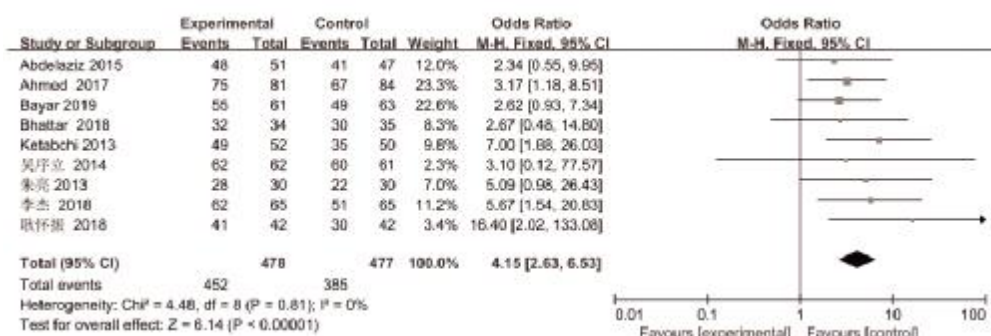


图 3 两组结石清除率比较

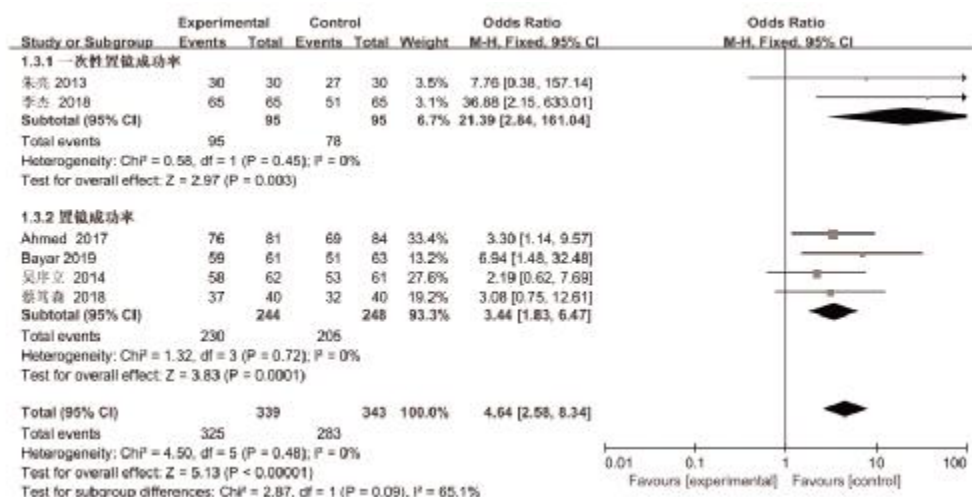


图 4 两组置镜成功率比较

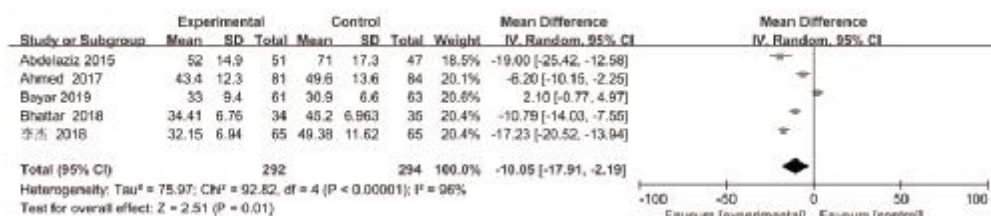


图 5 两组手术时间比较

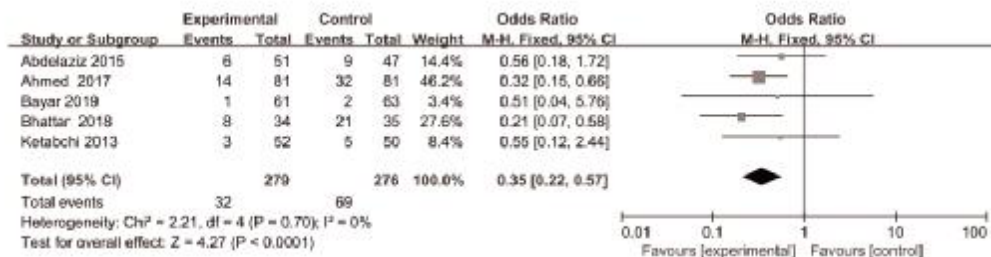


图 6 两组并发症发生情况比较

3 讨论

上尿路结石的治疗方法主要包括内科排石疗法(MET)、体外冲击波碎石术、输尿管镜手术、经皮肾镜碎石取石手术、腹腔镜和开腹输尿管切开取石术等^[3]。输尿管镜手术具有微创、安全及高效等特点,已作为上尿路结石首选治疗方法之一,但也存在多种因素影响输尿管镜手术的成功率及手术效果^[17]。Bourdoumis A 等^[18]研究报道,其置镜失败率高达 8%~10%,对于这类情况多选择先留置输尿管支架再进行二期手术^[17],但留置输尿管支架可能导致尿路刺激症状,降低患者生活质量,甚至出现发热、肾脏积水、支架断裂、破损等并发症^[19]。因而,改善输尿管镜手术存在不足具有重要意义。近年来,有多项研究报道^[7-9],输尿管镜手术术前使用坦索罗辛作为辅助用药可增加结石清除率及置镜成功率。其原理可能为输尿管平滑肌分全程均布有 α_1 -肾上腺素能受体,该受体激活可介导输尿管平滑肌收缩^[20],坦索罗辛则通过特异性阻断 α_1A 及 α_1D 受体亚型,抑制输尿

管收缩,降低输尿管蠕动频率、幅度及输尿管基础压力,利于输尿管镜置入,提高结石清除率,减少手术时间及手术并发症^[13]。同时,坦索罗辛可诱导输尿管内自上而下递减的压力差,促进结石排出的同时缩短排石时间^[21]。研究表明^[22], α -肾上腺素能受体参与持续性疼痛的产生和传导,通过阻断 α -肾上腺素能受体可减少肾及输尿管结石所致的疼痛,有助于减少术后镇痛需求,缩短住院时间。但坦索罗辛使用的不良反应也时常被报道。因而,对于输尿管镜碎石术前是否应常规使用坦索罗辛等辅助药物尚无统一结论。

本研究收集了相关随机对照实验进行 Meta 分析,结果显示实验组置镜成功率、结石清除率高于对照组 [OR=3.44, 95% CI (1.83, 6.47), P=0.0001], [OR=4.15, 95% CI (2.63, 6.53), P<0.00001], 手术时间短于 [MD=-10.05, 95% CI (-17.9, -2.19), P=0.01], 手术并发症发生率低于对照组 [OR=0.35, 95% CI (0.22, 0.57), P<0.0001], 说明输尿管镜术前使用坦

索罗辛可提高结石清除率和置镜成功率,缩短手术时间,减少手术相关并发症,与 Alsaikhan B 等^[23]研究结论相似,但本研究只针对于国内广泛应用的坦索罗辛单个药进行评价,且纳入了更多的国内文献^[12-16],其结果较为符合我国临床情况。此外,本研究将近年来相关文献进行汇总合并,与单独的各项研究相比,增加了研究的样本量,且同时纳入国内外的随机对照实验,并对纳入文献进行质量评价,保证了结果的可行度和实用性。但本研究也存在一些局限性:①纳入文献质量参差不齐,部分文献并未报道具体的随机分组方法、是否采取盲法,这可能导致选择偏倚及实施偏倚,进而影响结果的可靠性;②由于每项 Meta 分析文献数量均小于 10 篇,采用漏斗图并不能准确估计对称性,未对发表偏倚进行评估;③由于大多数文献并未报道坦索罗辛药物相关副作用,本研究未对其进行进一步研究,这可能对临床应用造成影响。

总之,输尿管镜碎石手术术前使用坦索罗辛治疗可以增加结石清除率和置镜成功率,缩短了手术时间,减少手术相关并发症,进而使患者获益。对于本研究的局限,还需开展更多的高质量随机对照实验进行验证。

参考文献:

- [1] Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, et al. Epidemiology of stone disease across the world[J]. *World J Urol*, 2017, 35(9): 1301-1320.
- [2] 曾国华, 麦赞林, 夏木阶, 等. 中国成年人群尿石症患病率横断面调查[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(7): 528-532.
- [3] Singal RK, Denstedt JD. Contemporary management of ureteral stones[J]. *Urol Clin North Am*, 1997, 24(1): 59-70.
- [4] Campschroer T, Zhu X, Vernooij RWM, et al. α -blockers as medical expulsive therapy for ureteric stones: a Cochrane systematic review[J]. *BJU Int*, 2018, 122(6): 932-945.
- [5] Kaler KS, Safiullah S, Lama DJ, et al. Medical impulsive therapy (MIT): the impact of 1 week of preoperative tamsulosin on deployment of 16-French ureteral access sheaths without preoperative ureteral stent placement [J]. *World J Urol*, 2018, 36 (12): 2065-2071.
- [6] Koo KC, Yoon JH, Park NC, et al. The Impact of Preoperative α -Adrenergic Antagonists on Ureteral Access Sheath Insertion Force and the Upper Limit of Force Required to Avoid Ureteral Mucosal Injury: A Randomized Controlled Study [J]. *J Urol*, 2018, 199(6): 1622-1630.
- [7] Abdelaziz AS, Kidder AM. Tamsulosin therapy improved the outcome of ureterorenoscopy for lower ureteral stones: A prospective, randomised, controlled, clinical trial [J]. *African Journal of Urology*, 2015(23): 148-153.
- [8] Ahmed AF, Maarouf A, Shalaby E, et al. Semi-Rigid Ureteroscopy for Proximal Ureteral Stones: Does Adjunctive Tamsulosin Therapy Increase the Chance of Success[J]. *Urol Int*, 2017, 98(4): 411-417.
- [9] Bayar G, Kilinc MF, Yavuz A, et al. Adjunction of tamsulosin or mirabegron before semi-rigid ureterolithotripsy improves outcomes: prospective, randomized single-blind study [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(6): 931-936.
- [10] Bhattar R, Tomar V, Yadav SS, et al. Comparison of safety and efficacy of tamsulosin, tadalafil, combinations and deflazacort in lower ureteric orifice negotiation by large size ureteroscope (8/9.8 Fr) prior to intracorporeal lithotripsy [J]. *African Journal of Urology*, 2018, 24(2): 139-145.
- [11] Ketabchi AA, Mehrabi S. The effect of tamsulosin, an α -1 receptor antagonist as a medical expelling agent in success rate of ureteroscopic lithotripsy[J]. *Nephrourol Mon*, 2013, 6(1): e12836.
- [12] 蔡笃森, 郭绍洪. α 受体阻滞剂提高输尿管硬镜置入成功率的效果[J]. *医疗装备*, 2018, 31(23): 128-129.
- [13] 耿怀振, 仝雯, 曹玉梅, 等. 输尿管镜钦激光碎石术联合坦索罗辛治疗输尿管中下段结石的临床研究[J]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2018, 10(2): 26-29.
- [14] 李杰, 余思源. 输尿管镜手术围术期应用盐酸坦索罗辛临床价值分析[J]. *现代仪器与医疗*, 2018, 24(3): 38-40.
- [15] 吴序立, 黄伟雄, 郑培奎. 坦索罗辛联合黄体酮在输尿管镜碎石术围术期应用的临床研究 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2014, 34(6): 831-834.
- [16] 朱亮, 刘锋, 周帆. 坦索罗辛在输尿管镜碎石术围术期应用的前瞻性随机对照研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2013, 13(3): 82-83, 90.
- [17] Ambani SN, Faerber GJ, Roberts WW, et al. Ureteral Stents for Impassable Ureteroscopy [J]. *Journal of Endourology*, 2012, 27(5): 549-553.
- [18] Bourdumis A, Tanabalan C, Goyal A, et al. The difficult ureter: stent and come back or balloon dilate and proceed with ureteroscopy? What does the evidence say[J]. *Urology*, 2014, 83(1): 1-3.
- [19] Damiano R, Autorino R, Esposito C, et al. Stent positioning after ureteroscopy for urinary calculi: the question is still open[J]. *Eur Urol*, 2004, 46(3): 381-388.
- [20] Park HK, Choi EY, Jeong BC, et al. Localizations and expressions of α -1A, α -1B and α -1D adrenoceptors in human ureter[J]. *Urol Res*, 2007, 35(6): 325-329.
- [21] Jayant K, Agrawal R, Agrawal S. Tamsulosin versus tamsulosin plus tadalafil as medical expulsive therapy for lower ureteric stones: a randomized controlled trial [J]. *Int J Urol*, 2014, 21(10): 1012-1015.
- [22] Kinnman E, Nygard EB, Hansson P. Peripheral α -adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans [J]. *Pain*, 1997, 69(1-2): 79-85.
- [23] Alsaikhan B, Koziaz A, Lee JY, et al. Preoperative α -Blockers for Ureteroscopy for Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *J Endourol*, 2020, 34(1): 33-41.

收稿日期: 2020-07-04; 修回日期: 2020-07-15

编辑/杜帆