

坦索罗辛联合双氯芬酸钠治疗输尿管结石的疗效与安全性的 meta 分析*

范志楠¹ 施鸿金¹ 张劲松¹ 李宁¹ 王海峰¹ 左毅刚¹ 王剑松¹

[摘要] 目的:系统评价坦索罗辛联合双氯芬酸钠治疗输尿管结石的疗效及安全性。方法:计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、The Cochrane Library、万方、维普及知网数据库,搜集坦索罗辛联合双氯芬酸钠治疗输尿管结石的随机对照试验,检索时限均从建库至 2020 年 9 月,采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果:共纳入 18 个 RCT。meta 分析结果显示:①联合用药比保守疗法结石排出率更高($RR=2.65, 95\%CI:1.99\sim 3.52$),肾绞痛发生率更低($RR=0.21, 95\%CI:0.12\sim 0.38$)。②联合用药与单用坦索罗辛相比,患者排石率更高($RR=1.34, 95\%CI:1.20\sim 1.49$),排石时间更短($SMD_{随机}=-1.01, 95\%CI:-1.34\sim -0.68$),肾绞痛发生率更低($RR=0.4, 95\%CI:0.28\sim 0.58$)。③联合用药与单用双氯芬酸钠比较,排石率更高($RR=1.61, 95\%CI:1.44\sim 1.79$),排石时间更短($SMD_{随机}=-0.94, 95\%CI:-1.25\sim -0.63$),肾绞痛发生率更低($RR=0.41, 95\%CI:0.24\sim 0.70$)。结论:坦索罗辛联合双氯芬酸钠治疗输尿管结石安全有效,有较高排石率,降低了肾绞痛的发生率,但仍需更多大样本,高质量研究予以验证。

[关键词] 输尿管结石;meta 分析;药物排石;坦索罗辛;双氯芬酸钠

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.02.013

[中图分类号] R693 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of tamsulosin combined with diclofenac sodium in the treatment of ureteral calculi: a meta-analysis

FAN Zhinan SHI Hongjin ZHANG Jinsong LI Ning WANG Haifeng
ZUO Yigang WANG Jiansong

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650101, China)

Corresponding author: ZHANG Jinsong, E-mail: zhangjinsongkm@163.com

Abstract Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of tamsulosin combined with diclofenac sodium in the treatment of ureteral calculi. **Methods:** The randomized controlled trials of tamsulosin combined with diclofenac sodium in the treatment of ureteral calculi were retrieved from PubMed, EMbase, Web of Science, The Cochrane Library, Wanfang, VIP and CNKI databases. The retrieval time was from the establishment of the database to September 2020. The meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 18 RCTs were included. The results of meta-analysis showed that: ① Combined therapy had a higher rate of stone removal than conservative therapy [$RR=2.65, 95\%CI:1.99\sim 3.52$], and a lower incidence of renal colic [$RR=0.21, 95\%CI:0.12\sim 0.38$]. ② Compared with tamsulosin alone, combined treatment had higher stone discharge rate [$RR=1.34, 95\%CI:1.20\sim 1.49$], shorter stone discharge time [$SMD_{randomization}=-1.01, 95\%CI:-1.34\sim -0.68$], and lower incidence of renal colic [$RR=0.4, 95\%CI:0.28\sim 0.58$]. ③ Compared with diclofenac sodium alone, the combined treatment had higher stone discharge rate [$RR=1.61, 95\%CI:1.44\sim 1.79$], shorter stone discharge time [$SMD_{randomization}=-0.94, 95\%CI:-1.25\sim -0.63$], and lower incidence of renal colic [$RR=0.41, 95\%CI:0.24\sim 0.70$]. **Conclusion:** The combination of tamsulosin and diclofenac sodium is safe and effective in the treatment of ureteral calculi, with a high rate of stone removal and a reduced incidence of renal colic. However, more large samples and high-quality studies are needed for verification.

Key words ureteral calculi; meta-analysis; drug stone removal; tamsulosin; diclofenac sodium

输尿管结石是泌尿外科常见疾病,而我国也是结石高发国家,尤其是南方地区,其发病率可达 5%~10%,其中输尿管结石约占 20%^[1]。目前针对输尿管结石的治疗包括药物治疗和手术治疗,虽

然现阶段绝大部分结石手术已为微创治疗,但仍存在具有相应创伤、并发症及费用较高等问题,因此药物治疗依旧在体积较小的输尿管结石治疗中具有重要作用,欧洲泌尿外科协会的指南也提出药物排石是治疗输尿管结石的一种安全有效方法^[2]。目前大量研究据证明坦索罗辛对输尿管结石具有良好疗效,而我国泌尿外科指南也推荐双氯芬酸钠

*基金项目:昆明医科大学第二附属医院院内临床研究项目(No:2020ynlc015)

¹昆明医科大学第二附属医院泌尿外科(昆明,650101)
通信作者:张劲松, E-mail: zhangjinsongkm@163.com

作为药物排石的一种选择,但尚无研究系统评价坦索罗辛联合双氯芬酸钠排石的疗效及安全性。因此,本研究通过 meta 分析比较联合使用与传统治疗及单药使用排石的疗效与安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献的纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 语种限制为中文、英文。

1.1.2 研究对象 适合药物治疗的输尿管结石患者, 经由超声、X 线腹部平片及 CT 明确诊断。

1.1.3 干预措施 试验组: 坦索罗辛 + 双氯芬酸钠联合治疗。对照组: 单用坦索罗辛或双氯芬酸钠治疗, 或保守疗法 (饮水, 运动)

1.1.4 结局指标 ①排石率; ②排石时间; ③药物不良反应; ④肾绞痛发生率。

1.1.5 排除标准 ①合并心、脑、肝、肾等严重疾病者; ②妊娠者; ③非随机对照试验; ④采用其他药物联合治疗; ⑤重复文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、EM-base、The Cochrane Library、万方、维普及知网数据库, 搜集坦索罗辛联合双氯芬酸钠对治疗输尿管结石疗效与安全性的 RCT, 检索时限均从建库至 2020 年 9 月。中文检索词包括: 输尿管结石, 双氯芬酸钠及坦索罗辛等; 英文检索词包括: Ureteral Calculi, Diclophenac, Tamsulosin 等。

1.3 文献的筛选与资料提取

由两位研究者按照纳入与排除标准独立进行

文献筛选和资料提取, 若有出入, 则由第 3 位研究者协助完成。对符合纳入标准的文献提取以下信息: ①文献的作者及发表时间; ②试验组与对照组的基本特征及干预方案; ③结石的大小, 位置; ④结局指标的结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

根据 Cochrane 协作网随机对照试验报告标准评估文献质量^[3]。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件行直接 meta 分析。计量资料采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 为效应分析统计量, 二分类变量采用相对危险度 (risk ratio, RR) 为效应分析统计量, 各效应量均提供其 95% CI。纳入文献的异质性检验, 若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 提示无异质性, 则采取固定效应模型; 反之则采取随机效应模型, 并分析可能的异质性来源, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索和筛选结果

初检共获得相关文献 215 篇, 经逐层筛选, 最终纳入个 18 RCT^[4-21], 包括 1538 例患者, 其中接受坦索罗辛联合双氯芬酸钠治疗 714 例, 单用坦索罗辛治疗 267 例, 单用双氯芬酸钠治疗 455 例, 接受保守治疗 102 例。

2.2 纳入研究的特征

纳入研究的基本特征见表 1, 质量评价结果见图 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	结石位置	样本量	随访时间	治疗方案	结石大小/mm
桂西青等, 2008 ^[4]	输尿管下段 结石	94	2 周	试验组 ($n=47$): 坦索罗辛 (0.2 mg, qd) + 双氯芬酸钠栓 (50 mg, bid, 肛塞) 对照组 ($n=47$): 饮水	6.7 ± 1.9 7.0 ± 1.8
吴进锋, 2011 ^[5]	输尿管下段 结石	90	2 周	试验组 1 ($n=30$): 坦索罗辛 (0.2 mg, qn) + 双氯芬酸钠治疗 (50 mg, bid) 试验组 2 ($n=30$): 坦索罗辛 (0.4 mg, qn) + 双氯芬酸钠治疗 (50 mg, bid) 对照组 ($n=30$): 饮水, 运动	6.7 ± 2.1 6.8 ± 2.0 6.9 ± 1.8
曹正国等, 2008 ^[6]	输尿管下段 结石	84	3 周	试验组 ($n=30$): 坦索罗辛 (0.2 mg, qn) + 双氯芬酸钠 (50 mg, bid) 对照组 1 ($n=29$): 坦索罗辛 (0.2mg, qn) 对照组 2 ($n=25$): 饮水	6.4 ± 1.1 6.3 ± 1.0 6.3 ± 1.1
李步堂, 2013 ^[7]	输尿管中下 段	98	—	试验组 ($n=49$): 坦索罗辛 (0.2 mg, bid) + 双氯芬酸钠栓 (50 mg, bid, 塞肛) 对照组 ($n=49$): 坦索罗辛 (0.2 mg, bid)	5.1 ± 2.5 7.8 ± 5.1
万华等, 2020 ^[8]	输尿管远端 结石	159	—	试验组 ($n=53$): 双氯芬酸钠 (50 mg, qd, 塞肛) + 坦索罗辛 (0.4 mg, qd) 对照组 1 ($n=53$): 坦索罗辛 (0.4 mg, qd) 对照组 2 ($n=53$): 双氯芬酸钠 (50 mg, qd, 塞肛)	

续表1

纳入研究	结石位置	样本量	随访时间	治疗方案	结石大小/mm
徐宪飞,2019 ^[9]	输尿管远端 结石	120	2 周	试验组($n=39$):坦索罗辛(0.2 mg/次,qd)+双氯芬酸钠栓(塞肛,50 mg/次,qd)	5.16±1.17
				对照组 1($n=41$):坦索罗辛(0.2 mg/次,qd)	5.15±0.98
				对照组 2($n=40$):双氯芬酸钠栓(塞肛 50 mg/次,qd)	5.14±1.29
杜广建等,2016 ^[10]	输尿管远端 结石	150	3 周	试验组($n=50$):坦索罗辛胶囊(0.2 mg,qd)+双氯芬酸钠栓(50 mg,qd,塞肛)	5.2±1.1
				对照组 1($n=50$):坦索罗辛胶囊(0.2 mg,qd)	5.1±0.9
				对照组 2($n=50$):双氯芬酸钠栓(50 mg,qd,塞肛)	5.1±1.0
刘培夫,2020 ^[11]	输尿管下段 结石	92	2 周	试验组($n=47$):坦索罗辛(0.2 mg,qd)+双氯芬酸钠(50 mg,qd) 对照组($n=45$):坦索罗辛(0.2 mg,qd)	6.8±1.3 6.1±0.9
刘莎,2019 ^[12]	输尿管下段 结石	86	—	试验组($n=43$):坦索罗辛(0.2 mg,qd)+双氯芬酸钠栓剂(肛塞,每日 50~100 mg) 对照组($n=43$):双氯芬酸钠栓剂(肛塞,每日 50~100 mg)	6.1±0.9
王凤等,2006 ^[13]	输尿管远段 结石	73	2 周	试验组($n=37$):双氯芬酸(25 mg,tid)+盐酸坦索罗辛(0.4 mg,qd) 对照组($n=36$):双氯芬酸(25 mg,tid)	6.1±1.5 5.9±1.7
Lojanapiwat et al, 2008 ^[14]	输尿管远端 结石	75	4 周	试验组 1($n=25$):双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 10 日,后按需肌注)+坦索罗辛(0.2 mg,qd)	6.42 ± 1.48
				试验组 2($n=25$):双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 10 d,后按需肌注)+坦索罗辛(0.4 mg,qd)	6.26 ± 1.27
				对照组($n=25$):双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 10 d,后按需肌注)	6.70 ± 1.66
Ahmed et al, 2010 ^[15]	输尿管远端 结石	57	30 d	试验组($n=29$):坦索罗辛(0.4 mg,qd)+双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 1 周,后按需肌注)	4.97±2.2
				对照组($n=28$):双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 1 周,后按需肌注)	5.39±1.81
Küpeli et al, 2004 ^[16]	输尿管下段 结石	30	15 d	试验组($n=15$):坦索罗辛(0.4 mg,qd)+双氯芬酸钠(100 mg,qd)	4.7(3~5)
				对照组($n=15$):双氯芬酸钠(100 mg,qd)	4.9(3~5)
Rahim et al,2012 ^[17]	输尿管远端 结石	90	4 周	试验组($n=45$):双氯芬酸钠(50 mg,bid)+坦索罗辛(0.4 mg,qd) 对照组($n=45$):双氯芬酸钠(50 mg,bid)	6.21±0.70 6.00±0.53
Lojanapiwat et al, 2012 ^[18]	输尿管近端 结石	42	4 周	试验组($n=21$):双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 10 d,后按需肌注)+坦索罗辛(0.4 mg,qd) 对照组($n=21$):双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 10 d,后按需肌注)	
Rathi et al,2014 ^[19]	输尿管远端 结石	58	4 周	试验组($n=30$):坦索罗辛(0.4 mg,qd)+双氯芬酸钠(1 周,然后按需给予) 对照组($n=28$):双氯芬酸钠(1 周,然后按需给予)	
Georgescu et al, 2015 ^[20]	输尿管上中 下段均有	100	4 周	试验组($n=50$):坦索罗辛(0.4 mg,qd)+双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 1 周,后按需给予)	5.08±2.09
				对照组($n=50$):双氯芬酸钠(50 mg,bid,持续 1 周,后按需给予)	5.1±2.02
Kang et al, 2009 ^[21]	输尿管上中 下段均有	40	1 周	试验组($n=19$):双氯芬酸钠(100 mg,qd)+坦索罗辛(0.2 mg,qd)	5.1±1.1
				对照组($n=21$):双氯芬酸钠(100 mg,qd)	4.7±0.8

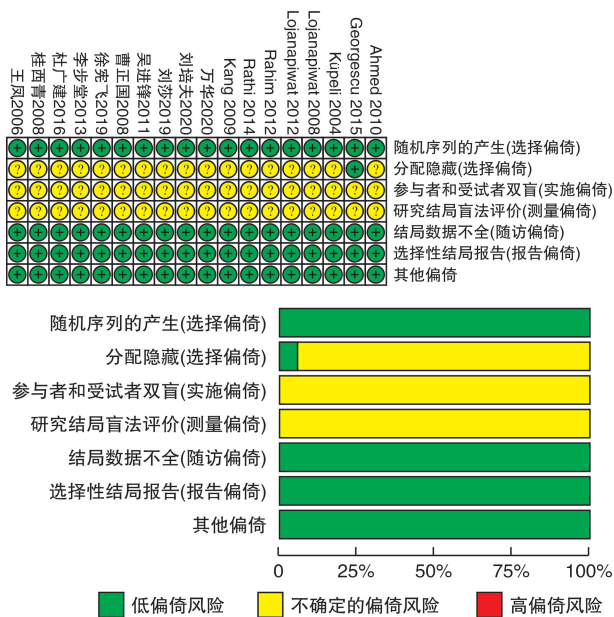


图 1 纳入文献的质量评价

2.3 meta 分析结果

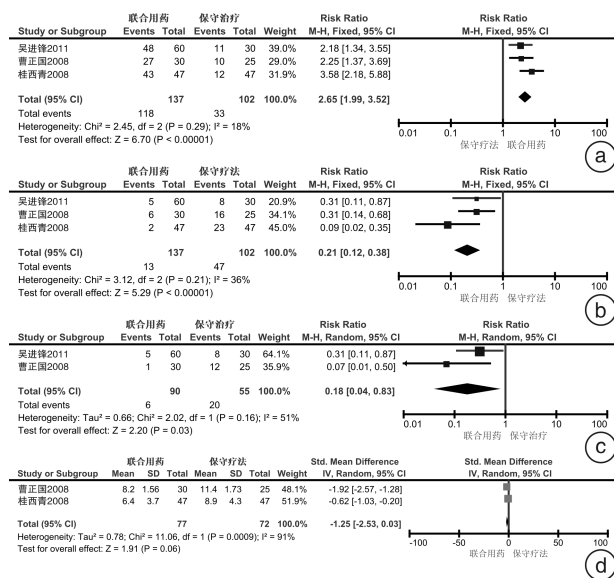
2.3.1 坦索罗辛联合双氯芬酸钠与保守疗法比较

3 个 RCT^[4-6] 比较了联合用药与保守疗法的疗效, 共 239 例输尿管结石患者纳入分析, 此组研究无异质性, 选择固定效应模型分析, meta 分析结果显示坦索罗辛联合双氯芬酸钠使用的排石率更高 ($RR = 2.65, 95\% CI: 1.99 \sim 3.52, P < 0.00001$), 肾绞痛发生率更低 ($RR = 0.21, 95\% CI: 0.12 \sim 0.38, P < 0.00001$)。其中 2 个研究^[5-6] 分析了强止痛剂使用情况, 合并效应: 联合用药的强止痛剂使用率更低 ($RR_{随机} = 0.18, 95\% CI: 0.04 \sim 0.83, P = 0.03$), 2 个 RCT^[4-6] 分析了排石时间, 合并效应 ($SMD_{随机} = -1.25, 95\% CI: -2.53 \sim 0.03, P = 0.06$)。见图 2。

2.3.2 坦索罗辛联合双氯芬酸钠与单用坦索罗辛比较

6 个 RCT^[6-11] 比较了联合用药与单用坦索罗辛的疗效, 共纳入 535 例输尿管结石患者, 此组研究无异质性, 选择固定效应模型分析, meta 分析

结果显示坦索罗辛联合双氯芬酸钠使用排石率更高 ($RR = 1.34, 95\% CI: 1.20 \sim 1.49, P < 0.00001$)。将其按用量及双氯芬酸钠给药方式进行亚组分析, 结果未见明显变化(表 2)。联合使用组排石时间短于坦索罗辛治疗组 ($SMD_{随机} = -1.01, 95\% CI: -1.34 \sim -0.68, P < 0.00001$), 此组异质性高, 因此按不同给药方式和剂量进行亚组分析(表 3)。其中 5 个 RCT^[6,8-11] 描述了肾绞痛发生率, 分析显示联合组肾绞痛发生率明显降低 ($RR = 0.4, 95\% CI: 0.28 \sim 0.58, P < 0.00001$)。3 个 RCT^[6-7,11] 描述了强止痛剂使用率, 分析显示联合组强止痛剂使用率明显降低 ($RR = 0.31, 95\% CI: 0.12 \sim 0.81, P = 0.02$)。4 个 RCT^[6,8-10] 描述了不良反应发生率, 分析显示联合用药与单用坦索罗辛不良反应发生率相当, 分别为 15.7% (27/172) 与 13.3% (23/173) ($RR = 1.18, 95\% CI: 0.71 \sim 1.97, P = 0.52$)。见图 3。



a: 排石率; b: 肾绞痛发生率; c: 强止痛药使用率; d: 排石时间。

图 2 联合用药与保守疗法 meta 分析

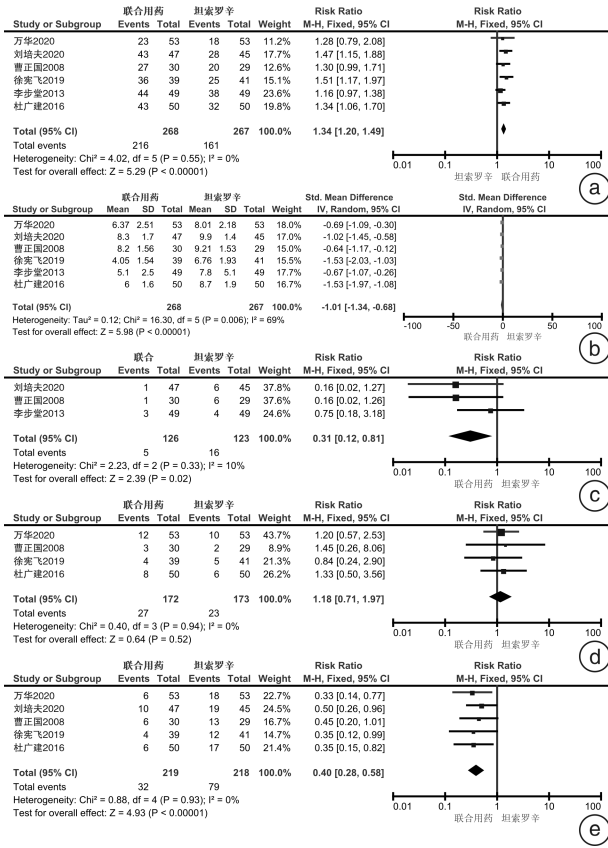
表 2 联合用药组与单用坦索罗辛组排石率比较

组别	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		P 值	I ²		RR (95% CI)	P 值
T: 0.2 mg + D: 50 mg vs. T: 50 mg	3	0.78	0	固定	1.44 (1.24, 1.65)	< 0.0001
T: 0.2 mg + D: 100 mg vs. T: 100 mg	1				1.30 (0.99, 1.71)	0.05
T: 0.4 mg + D: 100 mg vs. T: 100 mg	1				1.16 (0.97, 1.38)	0.11
T: 0.4 mg + D: 50 mg vs. T: 50 mg	1				1.28 (0.79, 2.08)	0.32
双氯芬酸钠口服	2	0.52	0	固定	1.40 (1.17, 1.68)	0.0003
双氯芬酸钠塞肛	4	0.38	2%	固定	1.31 (1.15, 1.49)	< 0.0001

注: T: 坦索罗辛, D: 双氯芬酸钠

表 3 联合用药组与单用坦索罗辛组排石时间比较

组别	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		P 值	I ²		SMD(95%CI)	P 值
T:0.2 mg+D:50 mg vs. T:50 mg	3	0.19	40%	固定	-1.34(-1.6, -1.07)	<0.000 01
T:0.2 mg+D:100 mg vs. T:100 mg	1				-0.64(-1.17, -0.12)	0.02
T:0.4 mg+D:100 mg vs. T:100 mg	1				-0.67(-1.07, -0.26)	0.001
T:0.4 mg+D:50 mg vs. T:50 mg	1				-0.69(-1.09, -0.30)	0.000 5
双氯芬酸钠口服	2	0.29	12%	固定	-0.86(-1.20, 0.53)	<0.000 01
双氯芬酸钠塞肛	4	0.002	79%	随机	-1.09(-1.57, -0.61)	<0.000 01



a: 排石率; b: 排石时间; c: 强止痛剂使用率; d: 不良反应发生率; e: 肾绞痛发生率。

图 3 联合用药组与单用坦索罗辛组 meta 分析

表 4 联合用药与单用双氯芬酸钠排石率比较的亚组分析

组别	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		P 值	I ²		RR(95%CI)	P 值
双氯芬酸钠全程使用	8	0.79	0	固定	1.52(1.34, 1.72)	<0.00001
双氯芬酸钠短程使用	5	0.38	5%	固定	1.70(1.42, 2.03)	<0.000 01
双氯芬酸钠口服	9	0.68	0	固定	1.66(1.43, 1.94)	<0.000 01
双氯芬酸钠塞肛	4	0.49	0	固定	1.47(1.26, 1.71)	<0.000 01
T:0.4 mg+D:100 mg vs. D:100 mg	6	0.13	42%	固定	1.88(1.54, 2.3)	<0.000 01
T:0.2 mg+D:100 mg vs. D:100 mg	2	0.03	79%	随机	2.99(0.31, 29.17)	0.35
T:0.2 mg+D:50 mg vs. D:50 mg	2	0.71	0	固定	1.48(1.23, 1.78)	<0.000 1
T:0.4 mg+D:50 mg vs. D:50 mg	1				1.15(0.72, 1.83)	0.55
T:0.4 mg+D:75 mg vs. D:75 mg	1				1.53(1.13, 2.06)	0.005

2.3.3 坦索罗辛联合双氯芬酸钠与单用双氯芬酸钠比较 13 个 RCT^[8-10, 12-21] 比较了联合用药与单用双氯芬酸钠的疗效,共纳入 936 例患者。meta 分析结果显示坦索罗辛联合双氯芬酸钠使用的排石率更高(RR = 1.61, 95%CI: 1.44 ~ 1.79, P < 0.000 01)。根据不同服药方式,疗程及剂量进行亚组分析,结果未见明显变化(表 4)。联合使用组排石时间短于双氯芬酸钠治疗组(SMD_{随机} = -0.94, 95%CI: -1.25 ~ -0.63, P < 0.000 01), 但此组异质性高,因此进行亚组分析(表 5)。3 个 RCT^[8-10] 描述了治疗期间的肾绞痛发生率,分析显示联合组的肾绞痛发生率明显降低(RR = 0.41, 95%CI: 0.24 ~ 0.70, P = 0.001)。有 2 个 RCT^[12, 15] 描述的是肾绞痛发作次数,进行 meta 分析提示异质性极高,无法定量分析,但 2 个研究均指出联合使用的肾绞痛平均发作次数更少。其中 5 个 RCT^[8-10, 12-13] 描述了不良反应发生率,分析显示联合用药比单用双氯芬酸钠不良反应发生率更高,分别为 16.2% (36/222) 与 10% (22/222) (RR = 1.63, 95%CI: 1.00 ~ 2.65, P = 0.05)。见图 4。

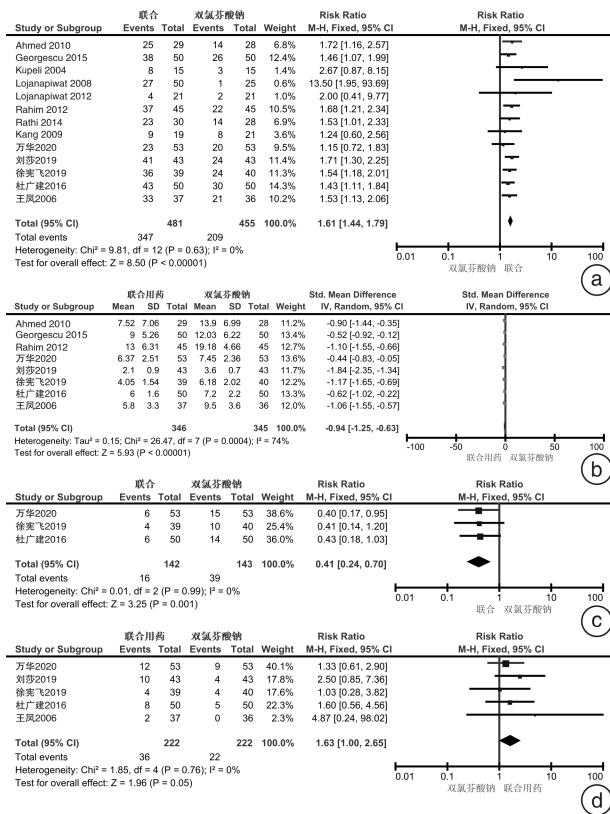
2.4 发表偏倚

对各结局指标进行发表偏倚分析和 Egger 定量检验,结果 Egger 定量检验均 P > 0.05, 提示结果无明显发表偏倚。其中排石率漏斗图见图 5。

表 5 联合用药与单用双氯芬酸钠排石时间比较

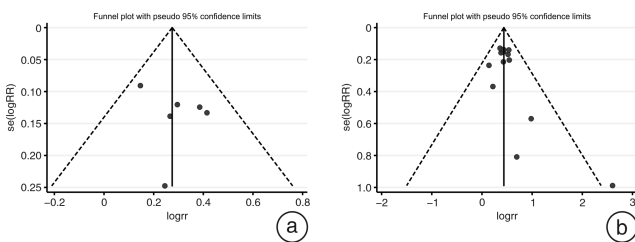
组别	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		P 值	I ²		SMD(95%CI)	P 值
双氯芬酸钠全程使用	6	0.000 4	78%	随机	-1.02(-1.41, -0.63)	<0.000 01
双氯芬酸钠短程使用	2	0.28	15%	固定	-0.65(-0.97, -0.33)	<0.000 1
双氯芬酸钠口服	4	0.21	34%	固定	-0.86(-1.09, -0.63)	<0.000 01
双氯芬酸钠塞肛	4	<0.000 1	86%	随机	-1.00(-1.59, -0.41)	0.000 9
T:0.4 mg+D:100 mg vs. D:100 mg	3	0.15	47%	固定	-0.81(-1.07, -0.55)	<0.000 01
T:0.2 mg+D:50 mg vs. D:50 mg	2	0.08	67%	随机	-0.88(-1.42, -0.34)	0.001
T:0.4 mg+D:50 mg vs. D:50 mg	1				-0.44(-0.83, -0.05)	0.03
T:0.4 mg+D:75 mg vs. D:75 mg	1				-1.06(-1.55, -0.57)	<0.000 1

T:坦索罗辛 D:双氯芬酸钠



a: 排石率; b: 排石时间; c: 肾绞痛发生率; d: 不良反应发生率。

图 4 联合用药组与单用双氯芬酸钠组 meta 分析



a: 联合用药组与坦索罗辛组; b: 联合用药组与双氯芬酸钠组。

图 5 患者漏斗图

3 讨论

目前已有大量研究证实坦索罗辛是治疗尿管

管结石的良好选择,其缩短排石时间,降低后期手术治疗率,减少排石过程的疼痛和镇痛药使用^[22-23]。坦索罗辛能有效阻断输尿管平滑肌的 α 受体,松弛输尿管平滑肌,扩张输尿管管腔^[8,10]。但单独使用坦索罗辛仍有一定比例的失败率,因此添加某类药物联合使用以增加疗效,这或许是一种可行方案。我国泌尿外科指南推荐双氯芬酸钠作为药物排石的一种良好选择,因其具有控制肾绞痛和促进结石排出的双重作用。双氯芬酸钠是一种非甾体镇痛抗炎药,可阻止花生四烯酸转化为前列腺素,同时,它也能促进花生四烯酸与甘油三酯结合,降低细胞内游离的花生四烯酸浓度,而间接抑制白三烯的合成,减轻结石嵌顿部位的局部水肿和炎症,松弛输尿管壁平滑肌^[6]。坦索罗辛与双氯芬酸钠通过不同作用治疗输尿管结石,因此将两者联合使用,对输尿管结石排出有着相辅相成的促进疗效,本研究结果也验证了坦索罗辛联合双氯芬酸钠的促排石效果,显示联合用药的排石率明显高于传统治疗及单药使用,且平均排石时间也更短。

在药物排石过程中,输尿管结石患者常常因无法忍受肾绞痛而过早中止药物治疗,选择手术,进而导致药物排石无法发挥应有作用,因此在药物治疗时,减少肾绞痛发生率及有效止痛是保证药物治疗顺利完成的重要一环。目前有许多镇痛药已用于肾绞痛的治疗,主要包括非甾体抗炎药(NSAIDs),阿片类药物和解痉药等。相关荟萃分析中指出,NSAIDs 治疗肾绞痛可提供有效和最持久的疼痛缓解,不良反应更少,且对抢救性镇痛的需求也更少^[24-25]。同时双氯芬酸钠可预防肾绞痛复发^[26]。而对于坦索罗辛,刘建军等^[27]的 meta 分析指出,在肾绞痛再发方面,坦索罗辛组的肾绞痛再发风险降低了 55%,其中坦索罗辛在降低下段及上段输尿管结石的肾绞痛再发风险方面效果明显(分别为 57%及 46%)。可见双氯芬酸钠与坦索罗辛对于肾绞痛均有着独特的预防及治疗价值,在本研究中无论是对比单用坦索罗辛或是保守治疗,联合用药均使得肾绞痛发生率明显降低(45% vs.

9.5%, 36.2% vs. 14.6%), 说明联合使用在预防肾绞痛方面具有明显优势, 从而使患者能够更好耐受药物排石。此外联合使用过程中需额外使用强止痛剂治疗肾绞痛的发生率也是明显降低的。

需要指出的是双氯芬酸钠可通过口服、肛塞及肌注 3 种方式给药, 给药方式不同, 双氯芬酸钠在人体内所呈现的相应效果也有所不同。直肠给药的方式比口服给药起效速度更快, 半衰期长, 作用恒定, 且可减少胃肠道不良反应, 有研究指出直肠给药体内的血药浓度是口服给药的 2 倍^[28]。肌内注射双氯芬酸钠虽能比直肠给药更快产生镇痛效果, 但镇痛效果维持较短, 不良反应较多, 而直肠用药效果稳定持久, 安全性更高^[29], 但 Pathan 等^[30]认为肌注双氯芬酸治疗的患者, 需抢救性镇痛药的使用明显减少。本研究也按口服与肛塞双氯芬酸钠进行亚组分析, 两者在排石率上未见明显差异, 但因为纳入研究有限, 未能比较两者的不良反应及肾绞痛发生的差异, 且纳入研究中无选用定期肌注双氯芬酸钠的试验, 因此到底何种给药方式最有益于输尿管结石患者仍需进一步探讨。

在本研究的并发症相关分析中, 我们发现与单独使用坦索罗辛相比, 联合用药并没有明显增加不良反应的发生 (15.7% vs. 13.3%), 但对比单用双氯芬酸钠时联合用药的不良反应却有所上升, 这可能说明联合用药中不良反应主要来自坦索罗辛, 研究中的不良反应均为轻度, 无须特殊治疗, 也无患者因此退出治疗, 总体而言联合用药的耐受性良好, 不良反应轻微且可逆。但对于有活动性消化道溃疡及出血患者, 应避免联合使用双氯芬酸钠。最近的一项荟萃分析显示, 使用双氯芬酸钠的患者发生心血管事件的风险增加^[31], 欧洲泌尿外科协会 (EAU) 指南也明确指出了这种风险, 建议在仔细考虑后可以在相应患者中使用双氯芬酸钠。

我们发现部分 RCT 中采用的是全程使用坦索罗辛联合短程使用双氯芬酸钠的治疗方案, 进行亚组分析显示全程使用与短程使用双氯芬酸钠的排石率无明显差异 (76.4% vs. 75.6%), 且短程使用情况下的排石时间也有相应缩短 [SMD = -0.65, 95% CI (-0.97, 0.33), $P < 0.000 1$], 但此部分研究未报道不良反应, 无法对比短程使用双氯芬酸钠是否具有更少不良反应发生率。短时间的双氯芬酸钠使用或许是一种值得思考的方案, 其减少药物的用量, 带来了相应的经济效益, 但能否减少不良反应的发生仍需进一步研究。此外, 我们发现各研究中坦索罗辛常用量为每天 0.2 mg 或 0.4 mg, 而双氯芬酸钠常用为每天 50 mg 或 100 mg, 进行相关亚组分析发现, 坦索罗辛不同剂量组合均有更高排石率。

本研究的局限性还包括: ①纳入研究的部分结

局指标报道不完整, 无法进行定量分析, 降低了结果的准确性; ②纳入部分研究样本量小, 且随机方法、盲法、分配隐藏报道不全, 具有一定局限性; ③各研究中结石部位、成分, 药物剂量、使用方法以及治疗时间不尽相同, 可能影响研究结果的评估。

综上所述, 本项 meta 分析结果表明坦索罗辛联合双氯芬酸钠在治疗输尿管结石效果方面要优于单药使用, 其有效提高排石率, 减少排石时间, 可显著预防及治疗肾绞痛, 降低排石痛苦及额外强镇痛剂使用, 不良反应发生率低且轻微, 联合使用是一种安全有效的治疗方案。但由于纳入的研究数量及样本量较少, 具有一定不足, 仍需更多的大样本、高质量的多中心随机对照试验的实施, 进一步完善两药联用的疗效评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏汉平, 焦志敏, 刘晓武, 等. 江苏常州 885 例泌尿系结石成分特点及与患者临床特征的关系[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(10): 791-794, 799.
- [2] Sudah M, Re; Christian Türk, Aleš Petřík, Kemal Sarica, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol 2016; 69: 468-74; Magnetic Resonance Urography Can be Used to Detect Urinary Stones[J]. Eur Urol, 2016, 69(4): e76-e77.
- [3] Kicinski M, Springate DA, Kontopantelis E. Publication bias in meta-analyses from the Cochrane Database of Systematic Reviews[J]. Stat Med, 2015, 34(20): 2781-2793.
- [4] 桂西青, 郭振宇, 孙华宾, 等. 坦索罗辛联合双氯芬酸钠栓治疗下段输尿管结石的随机对照临床研究[J]. 中国基层医药, 2008, 15(12): 1982-1984.
- [5] 吴进锋. 坦索罗辛联合双氯芬酸钠对输尿管下段结石的疗效研究[J]. 海峡药学, 2011, 23(10): 89-91.
- [6] 曹正国, 孙友文, 诸禹平, 等. 坦索罗辛联合双氯芬酸钠在输尿管下段结石辅助排石中的作用[J]. 现代泌尿外科杂志, 2008, 13(6): 435-437.
- [7] 李步堂. 坦索罗辛联合双氯芬酸钠栓治疗输尿管中下段小结石疗效观察[J]. 中国保健营养, 2013, 23(1): 327-328.
- [8] 万华, 曾安军, 李金贵. 输尿管远端结石联合应用双氯芬酸钠与坦索罗辛的临床价值[J]. 中国医药指南, 2020, 18(11): 124-125.
- [9] 徐宪飞. 双氯芬酸钠栓联合坦索罗辛治疗输尿管远端结石的临床疗效[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(14): 2402-2403.
- [10] 杜广建, 艾克拜尔·阿布拉, 袁留亚, 等. 双氯芬酸钠栓和坦索罗辛及两药联用治疗输尿管远端结石的疗效比较[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(2): 151-153.
- [11] 刘培夫. 坦索罗辛联合双氯芬酸钠在输尿管下段结石辅助排石中的作用[J]. 北方药学, 2020, 17(6): 99.
- [12] 刘莎. 坦索罗辛联合双氯芬酸钠栓剂对泌尿系结石引起肾绞痛缓解处理观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(11): 1-2.

- [13] 王凤,曹清丽,张瑜,等.盐酸坦索罗辛治疗输尿管远段小结石的临床研究[J].中国医师进修杂志,2006,29(1):52-53.
- [14] Lojanapiwat B, Kochakarn W, Suparatchatpan N, et al. Effectiveness of low-dose and standard-dose tamsulosin in the treatment of distal ureteric stones: a randomized controlled study[J]. J Int Med Res, 2008, 36(3):529-536.
- [15] Ahmed AF, Al-Sayed AY. Tamsulosin versus Alfuzosin in the Treatment of Patients with Distal Ureteral Stones: Prospective, Randomized, Comparative Study [J]. Korean J Urol, 2010, 51(3):193-197.
- [16] Küpeli B, Irkilata L, Gürocak S, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? [J]. Urology, 2004, 64(6):1111-1115.
- [17] Rahim J, Mahmood A, Ashraf S, et al. Efficacy of tamsulosin spontaneous expulsion in the treatment of distal ureteric stones[J]. J Comb Theory, 2012, 6(1):191-194.
- [18] Lojanapiwat, B. Role of tamsulosin as medical expulsive therapy for proximal ureteral calculi: A randomized controlled study[J]. Urology, 2012, 80(3):S176.
- [19] Rathi S, Agarwal A, Patnaik P, et al. Evaluation of medical expulsive therapy for distal ureteral stone: A prospective randomized controlled study to compare silodosin versus tamsulosin [J]. Ind J Urol, 2014, (30):S83.
- [20] Georgescu D, Ionițaru F, Muțescu R, et al. The role of alpha 1-blockers in the medical expulsive therapy for ureteral calculi—a prospective controlled randomized study comparing tamsulosin and silodosin [J]. Farmacia, 2015, 63(2):184-188.
- [21] Kang DI, Cho WY, Kim TH, et al. Effect of Tamsulosin 0.2 mg on the Short-Term Treatment of Urinary Stones: Multicenter, Prospective, Randomized Study [J]. Kore J Urol, 2009, 50(6):586-590.
- [22] Ye Z, Zeng G, Chen Z, et al. Reply to Taimur T. Shah, Graeme MacLennan, Rob Pickard, Samuel McClinton and Veeru Kasivisvanathan's Letter to the Editor re: Zhangqun Ye, Guohua Zeng, Huan Yang, et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Eur Urol 2018; 73: 385-91 [J]. Eur Urol, 2018, 74(2):e45-e47.
- [23] Cui Y, Chen J, Zeng F, et al. Tamsulosin as a Medical Expulsive Therapy for Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. J Urol, 2019, 201(5):950-955.
- [24] Afshar K, Jafari S, Marks AJ, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, (6):CD006027.
- [25] Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic [J]. Eur Urol, 2018, 73(4):583-595.
- [26] Kaynar M, Koyuncu F, Buldu İ, et al. Comparison of the efficacy of diclofenac, acupuncture, and acetaminophen in the treatment of renal colic [J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(6):749-753.
- [27] 刘建军,谷磊.坦索罗辛在输尿管结石治疗中对急性肾绞痛发生的预防价值[J].同济大学学报(医学版), 2016, 37(3):112-117, 128.
- [28] 景婕黎,魏琴.双氯芬酸不同剂型联合丁溴东莨菪碱治疗结石性肾绞痛临床疗效比较[J].中国药师, 2016, 19(8):1523-1525.
- [29] 王跃平,朱扬进,陶宏平,等.双氯芬酸钠联合坦索罗辛治疗肾绞痛疗效分析[J].浙江创伤外科, 2016, 21(2):333-334.
- [30] Pathan SA, Mitra B, Straney LD, et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multi-group, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016: 1999-2007.
- [31] Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials [J]. Lancet, 2013, 382(9894):769-779.

(收稿日期:2021-01-21)

(上接第137页)

- [23] Brown JA, Powell CL, Carlson KR. Metallic full-length ureteral stents: does urinary tract infection cause obstruction? [J]. ScientificWorldJournal, 2010, 10:1566-1573.
- [24] Yu SH, Ryu JG, Jeong SH, et al. Predicting factors for stent failure-free survival in patients with a malignant ureteral obstruction managed with ureteral stents [J]. Korean J Urol, 2013, 54(5):316-321.
- [25] Matsuura H, Arase S, Hori Y. Clinical outcomes and prognostic factors associated with internal ureteral stent placement for malignant extrinsic ureteral obstruction [J]. Support Care Cancer, 2020, 28(12):5743-5750.
- [26] 张彩祥,王娟,肖荆,等.输尿管支架管置入后引起疼痛、排尿症状、一般健康问题的危险因素分析[J].临床泌尿外科杂志, 2020, 35(6):471-474.
- [27] Liu KL, Lee BC, Ye JD, et al. Comparison of single and tandem ureteral stenting for malignant ureteral obstruction: a prospective study of 104 patients [J]. Eur Radiol, 2019, 29(2):628-635.

(收稿日期:2021-05-26)