

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.09.012

坦索罗辛与索利那新在轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者中的应用效果

王冠群, 刘毅东, 孙 杰, 黄翼然, 周立新[△]

(上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科, 上海 200120)

摘要:目的 探讨坦索罗辛与索利那新在轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者中的应用效果。方法 选取该院 160 例轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者为研究对象,按随机数字表法将轻度患者分为研究 1 组、对照 1 组,中度患者分为研究 2 组、对照 2 组,各组均为 40 例,研究组患者均采用索利那新(每次 5 mg,每天 1 次)与坦索罗辛(每次 0.2 mg,每天 1 次)联合治疗,对照组均采用坦索罗辛(每次 0.2 mg,每天 1 次)治疗,治疗 12 周后比较各组患者最大尿流率、残余尿量、排尿期症状评分(VSS)、储尿期症状评分(USPSS)、膀胱过度活动症症状评分(OABSS)、国际前列腺症状评分(IPSS)等有效性指标变化情况及不良反应发生情况。结果 治疗前研究 1 组与对照 1 组患者 IPSS、USPSS、OABSS、残余尿量及最大尿流率比较,差异无统计学意义($t=0.333, 0.448, 0.269, 0.081, 0.384, P>0.05$)。经过治疗后研究 1 组 IPSS、USPSS、OABSS 均较对照 1 组低,最大尿流率较对照组高,差异有统计学意义($t=8.692, 8.095, 9.264, 6.065, P<0.05$)。治疗前后残余尿量组间比较,差异无统计学意义($t=0.081, 0.456, P>0.05$)。治疗前研究 2 组与对照 2 组患者 IPSS、VSS、OABSS、残余尿量及最大尿流率比较,差异无统计学意义($t=1.253, 0.139, 0.092, 0.006, 0.619, P>0.05$)。经过治疗后研究 2 组 IPSS、VSS、残余尿量及最大尿流率与对照 2 组比较,差异均无统计学意义($t=0.096, 1.678, 0.478, 0.456, P>0.05$)。研究 2 组 OABSS 较对照 2 组低,差异有统计学意义($t=4.222, P<0.05$)。在轻度与中度患者中,研究 1 组与对照 1 组(12.50% 与 7.50%)、研究 2 组与对照 2 组(10.00% 与 7.50%)患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.556, 0.157, P>0.05$)。结论 索利那新与坦索罗辛联合用药对轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者临床症状均有显著改善效果,安全性好,值得临床推广。

关键词:前列腺增生; 良性; 膀胱过度活动症; 索利那新; 坦索罗辛

中图分类号:R697+3/R694+5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)09-1255-04

Application effects of solifenacin combined with tamsulosin in the mild and moderate benign prostatic hyperplasia with overactive bladder

WANG Guanqun, LIU Yidong, SUN Jie, HUANG Yiran, ZHOU Lixin[△]

(Department of Urinary Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200120, China)

Abstract: Objective To investigate the application effects of solifenacin combined with tamsulosin in mild and moderate benign prostatic hyperplasia with overactive bladder. **Methods** A total of 160 patients with mild and moderate benign prostatic hyperplasia and overactive bladder were chosen as experimental subjects, mild patients were divided into research group one and control group one, moderate patients were divided into research group two and control group two, each group were 40 cases, patients in research group were treated with solifenacin (5 mg each time, once per day) combined with tamsulosin (0.2 mg each time, once per day), patients in control group were treated with tamsulosin (0.2 mg each time, once per day), after 12 weeks' treatment, residual urine, Qmax, Voiding symptom score (VSS), Urine storage period symptom score (USPSS), Overactive bladder symptom score (OABSS), International Prostate Symptom Score (IPSS) and adverse reactions were compared. **Results** Before treatment, IPSS, USPSS, OABSS, residual urine and Qmax between research group one and control group one had no significant differences ($t=0.333, 0.448, 0.269, 0.081, 0.384, P>0.05$). After treatment, IPSS, USPSS, OABSS of research group one were lower than those in the control group one, Qmax was higher than that in the control group one, the differences were statistically different ($t=8.692, 8.095, 9.264, 6.065, P<0.05$). Residual urine between two groups had no significant difference ($t=$

作者简介:王冠群,男,医师,主要从事显微外科治疗精索静脉曲张及前列腺相关治疗方面研究。△ 通信作者, E-mail: zhou_li_xin@hotmail.com

0.081, 0.456, $P > 0.05$). Before treatment, IPSS, VSS, OABSS, residual urine and Qmax between research group two and control group two had no significant difference ($t = 1.253, 0.139, 0.092, 0.006, 0.619, P > 0.05$). After treatment, IPSS, VSS, residual urine and Qmax between the two groups had no significant differences ($t = 0.096, 1.678, 0.478, 0.456, P > 0.05$). OABSS of research group two was lower than that in the control group, the difference was statistically different ($t = 4.222, P < 0.05$). In mild and moderate patients, adverse reaction rate between research group one and control group one (12.50% vs. 7.50%), research group two and control group two (10.00% vs 7.50%) had no significant differences ($\chi^2 = 0.556, 0.157, P > 0.05$).

Conclusion Solifenacin combined with tamsulosin could effectively improve the clinical symptom of mild and moderate benign prostatic hyperplasia with overactive bladder, and with good safety, worthy of clinical promotion.

Key words: prostatic hyperplasia; benign; overactive bladder; tamsulosin; solifenacin

良性前列腺增生是男性常见病,在老年男性中尤为高发^[1]。有研究指出,我国 50 岁以上男性人群中良性前列腺增生发病率高达 30%~50%,而在 70~79 岁人群中发病率高达 70%^[2]。另一项研究指出,在 80 岁以上男性人群中良性前列腺增生发病率达 90%^[3]。良性前列腺增生主要导致患者尿流动力学发生功能障碍。目前认为尿流动力学功能障碍的发生主要有以下两个机制:(1)膀胱出口梗阻导致逼尿肌代偿性增大;(2)前列腺增生导致的尿路动力性梗阻,可能导致膀胱发生神经性病变^[4-5]。俞保柱等^[6]的研究发现,良性前列腺增生患者中合并膀胱过度活动症的比例高达 40%~60%。膀胱过度活动症主要表现为尿急,多合并夜尿、尿频等症状,严重时合并急迫性尿失禁,对患者生活质量影响极大^[7]。本院采用索利那新与坦索罗辛联合治疗轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症,取得了较好效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 160 例轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者为研究对象。纳入标准^[8], (1)轻度患者:①每天排尿次数 > 8 次,每次尿量 < 200 mL;②膀胱过度活动症症状评分(OABSS) > 9 分,第 3 项 > 2 分,合并轻度排尿困难;③最大尿流率 ≥ 12 mL,残余尿 ≤ 30 mL。(2)中度患者:①排尿困难症状严重;②OABSS 总分 > 9 分,第 3 项 > 2 分;③最大尿流率 7~12 mL/s;④残余尿量 30~200 mL。排除标准:(1)合并膀胱修补手术或前列腺手术史;(2)合并前列腺癌;(3)残余尿量 > 200 mL;(4)合并膀胱结石或泌尿系统感染;(5)合并神经源性膀胱;(6)合并尿道肿瘤或尿道狭窄;(7)尿量 > 3 000 mL/d。按随机数字表法将轻度患者分为研究 1 组及对照 1 组,中度患者分为研究 2 组及对照 2 组。研究 1 组患者 40 例,年龄 48~63 岁,平均(56.12 ± 5.71)岁,体质量(67.48 ± 11.23) kg,前列腺体积(37.26 ± 5.08) mL。对照 1 组患者 40 例,年龄 48~64 岁,平均(56.17 ± 5.74)岁,体质量(67.53 ± 11.15) kg,前列腺体积(37.23 ± 5.14) mL。

研究 1 组与对照 1 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。研究 2 组患者 40 例,年龄 49~67 岁,平均(57.34 ± 6.02)岁,体质量(69.63 ± 9.46) kg,前列腺体积(35.27 ± 5.43) mL。对照 2 组患者 40 例,年龄 48~66 岁,平均年龄(57.25 ± 5.97)岁,体质量(69.71 ± 9.42) kg,前列腺体积(35.72 ± 5.51) mL。研究 2 组与对照 2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者均给予为期 16 周的治疗,前 4 周为导入期,均给予安慰剂治疗。后 12 周为临床治疗期,研究 1 组与研究 2 组患者均采用盐酸坦索罗辛[安斯泰来制药(中国)有限公司,国药准字 H20000681]与索利那新[安斯泰来制药(中国)有限公司,国药准字 J20090109]治疗,索利那新每次 5 mg,每天 1 次,盐酸坦索罗辛每次 0.2 mg,每天 1 次,均为早餐后口服。对照 1 组与对照 2 组患者仅采用盐酸坦索罗辛治疗,每次 0.2 mg,每天 1 次,早餐后口服。

1.3 观察指标 (1)有效性评价:在入组时及治疗结束后分别检测 1 次最大尿流率、残余尿量,并进行排尿期症状评分(VSS)、储尿期症状评分(USPSS)、OABSS、国际前列腺症状评分(IPSS)等,以评价治疗有效性。(2)安全性评价:记录药物相关不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内两两比较采用配对 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度患者治疗前后有效性指标比较 治疗前研究 1 组与对照 1 组患者 IPSS、USPSS、OABSS、残余尿量及最大尿流率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过治疗后研究 1 组 IPSS、USPSS、OABSS 均较对照 1 组低,最大尿流率较对照 1 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后残余尿量组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 中度患者治疗前后有效性指标比较 治疗前研究 2 组与对照 2 组患者 IPSS、VSS、OABSS、残余尿量及最大尿流率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经过治疗后研究 2 组 IPSS、VSS、残余尿量及最大尿

流率与对照 2 组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后研究 2 组 OABSS 较对照 2 组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 轻度患者治疗前后有效性指标比较(±s)

组别	n	IPSS(分)		USPSS(分)		最大尿流率(mL/s)		OABSS(分)		残余尿量(mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究 1 组	40	18.54±2.31	9.67±2.98*	14.65±2.07	8.09±1.64*	13.62±2.53	18.67±4.15*	10.26±1.83	5.32±1.33*	18.34±12.16	16.75±10.21*
对照 1 组	40	18.36±2.52	15.74±3.26*	14.43±2.32	12.59±3.11*	13.41±2.36	14.12±2.30	10.38±2.15	9.65±2.64	18.13±11.04	15.73±9.78*
t		0.333	8.692	0.448	8.095	0.384	6.065	0.269	9.264	0.081	0.456
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

表 2 中度患者治疗前后有效性指标比较(±s)

组别	n	IPSS(分)		VSS(分)		最大尿流率(mL/s)		OABSS(分)		残余尿量(mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究 2 组	40	19.38±2.54	10.65±3.28*	5.47±1.43	3.08±1.05*	10.74±2.28	15.63±3.52*	9.72±1.56	4.81±1.49*	46.38±21.32	39.63±16.04*
对照 2 组	40	20.11±2.67	10.72±3.24*	5.52±1.76	3.71±2.13*	10.42±2.34	15.31±2.70*	9.68±2.25	6.73±2.46*	46.41±20.78	37.92±15.98*
t		1.253	0.096	0.139	1.678	0.619	0.456	0.092	4.222	0.006	0.478
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.3 不良反应发生情况比较 研究 1 组与对照 1 组, 研究 2 组与对照 2 组患者不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.556, 0.157, P > 0.05$)。见表 3、4。

表 3 轻度患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	头晕	口干	视物模糊	排尿困难加重	总发生率
研究 1 组	40	0(0.00)	1(2.50)	3(7.50)	1(2.50)	5(12.50)
对照 1 组	40	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	3(7.50)

表 4 中度患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	头晕	口干	视物模糊	排尿困难加重	总发生率
研究 2 组	40	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	4(10.00)
对照 2 组	40	0(0.00)	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	3(7.50)

3 讨论

良性前列腺增生主要引起排尿期症状、储尿期症状、排尿后症状等相关下尿路症状, 以上症状在良性前列腺增生的病程进展中均可发生, 对患者生活质量造成较大影响^[9]。梁小绿^[10]的研究指出, 储尿期尿急、尿频、尿失禁等下尿路症状对患者生活质量的影响最为严重, 排尿期与排尿后症状次之。还有研究发现, 超过 50% 的膀胱出口梗阻患者合并膀胱过度活动症^[11]。目前临床上主要采用 α 受体阻滞剂治疗良性前列腺增生及膀胱出口梗阻导致的下尿路症状。但有研究发现, 部分良性前列腺增生患者下尿路症状与逼尿肌过度活动、良性前列腺增生等多种因素有关, 单用 α 受体阻滞剂无法有效缓解症状^[12]。

膀胱过度活动症的发病原因尚未明确, 目前主要认为与逼尿肌上 M 胆碱能受体异常活动有关^[13]。也

有研究认为激素代谢失调、精神行为异常、膀胱感觉过敏、逼尿肌不稳定、盆底功能异常等均是膀胱过度活动症发生的影响因素^[14]。膀胱正常的收缩节律由逼尿肌上 M 受体介导。金柯等^[15]的研究证实, M2 是逼尿肌上毒芹碱受体(M 受体)的主要类型, 但膀胱收缩主要由 M3 受体介导。因此, 在治疗膀胱过度活动症时应以拮抗 M3 受体为主。需要指出的是, M 受体在机体多种组织中均有广泛分布, 因此 M 受体拮抗剂的使用可能导致便秘、口干、排尿困难及视物模糊等不良反应的发生^[16]。而膀胱过度活动症需要长期进行药物治疗, 因此长期用药的安全性也是选择药物的重要考虑因素。索利那新是高选择性抗毒芹碱药物, 对患者膀胱过度活动症临床症状有着显著效果。但临床研究也发现, 索利那新的 M3 受体阻断剂相关不良反应发生率较高, 甚至可能加重尿潴留、排尿困难症状, 因此在治疗良性前列腺增生时应慎重选择^[17]。但关于应用 M 受体拮抗剂时的出口梗阻严重程度目前尚无统一判断标准。

$\alpha 1$ 肾上腺素受体阻滞剂常用于缓解前列腺增生患者排尿困难症状^[18]。那彦群^[19]的研究指出, $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻滞剂主要通过缓解膀胱出口梗阻改善尿急、尿频症状。目前有研究发现, 联合使用 $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻滞剂与 M 受体阻断剂可有效增强下尿路症候群治疗效果^[20]。坦索罗辛是 $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻滞剂的代表药物, 通过阻断 $\alpha 1$ 肾上腺素受体松弛前列腺平滑肌, 进而达到缓解排尿困难的效果。本研究中, 研究组患者采用坦索罗辛与索利那新联合治疗, 对照组仅用索利那新治疗, 研究结果发现治疗后研究 1 组 IPSS、USPSS、OABSS 均较对照 1 组低, 最大尿

流率较对照 1 组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后研究 2 组 OABSS 较对照 2 组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。该结果表明联合用药对轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症均有较好治疗效果, 可明显改善临床症状, 与高中伟等^[21]的研究结论相符。

本研究中, 研究组 1 与对照 1 组、研究 2 组与对照 2 组患者不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明联合用药未增加不良反应风险。此外, 本次研究中各组均未发生尿潴留, 仅研究 1 组发生 1 例排尿困难加重, 表明索利那新与坦索罗辛联合用药在轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者中有着良好的耐受性。综上所述, 索利那新与坦索罗辛联合用药对轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者临床症状均有显著改善效果, 安全性好, 值得临床推广。

参考文献

[1] 赵力, 沈文浩, 印苏培, 等. 经尿道前列腺电切术治疗大体积良性前列腺增生安全性及有效性的回顾性对照研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 299-303.

[2] 张孝雄, 吴健, 罗德毅, 等. 经尿道双极等离子电切术治疗良性前列腺增生的疗效分析[J]. 西部医学, 2015, 27(2): 200-202.

[3] 沈玲玲, 刘旻, 王荣江, 等. 湖州市良性前列腺增生的流行病学调查[J]. 中国性科学, 2016, 25(5): 20-22.

[4] 张琳琳, 杨帆, 张铁辉. 良性前列腺增生流行病与病因学研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(8): 635-636.

[5] 宁夏, 时景璞, 吴作艳, 等. 沈阳农村 60 岁以上人群良性前列腺增生危险因素的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(4): 276-280.

[6] 俞保柱, 王荣江, 曹莉. 浙江省长兴县良性前列腺增生患者下尿路症状的特征分析[J]. 中国性科学, 2015, 12(6): 16-19.

[7] 方强, 陈志文. 膀胱过度活动症的诊断与药物治疗进展[J]. 西部医学, 2015, 27(2): 164-166.

[8] 宋大龙, 孙兆林, 刘军, 等. 索利那新联合坦索罗辛治疗膀胱过度活动症的疗效研究[J]. 中华全科医学, 2012, 10

(9): 1358-1359.

[9] 周岩, 程静, 王瑾, 等. 良性前列腺增生症与勃起功能障碍的流行病学及治疗方案研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 37(21): 2437-2447.

[10] 梁小绿. 良性前列腺增生治疗进展[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2013, 15(3): 346-349.

[11] 朱智能, 兰东阳, 王海鹏, 等. 良性前列腺增生患者并发膀胱过度活动症与膀胱出口梗阻的关系[J]. 临床泌尿外科杂志, 2013, 12(2): 145-147.

[12] 王行环. 良性前列腺增生的微创治疗[J]. 临床外科杂志, 2013, 21(11): 819-821.

[13] 李新立, 张东霞, 刘美燕. 中老年人膀胱过度活动症危险因素调查分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2015, 35(3): 387-390.

[14] 张前兴, 马利英, 朱建平, 等. 坦索罗辛联合托特罗定治疗良性前列腺增生伴膀胱过度活动症的临床研究[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(1): 30-33.

[15] 金柯, 徐卓群, 王强, 等. 托特罗定联合坦索罗辛及双氯芬酸钠治疗女性膀胱过度活动症的疗效[J]. 国际泌尿系统杂志, 2015, 35(6): 2869-2870.

[16] 任瑞民, 成建军, 杨光华, 等. 索利那新和托特罗定治疗膀胱过度活动症的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物与临床, 2015, 12(7): 912-916.

[17] 杨林, 贺大林. 索利那新在儿童及青少年膀胱过度活动症患者中的应用: 一项 III 期随机双盲对照临床研究的结果[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(3): 222.

[18] 刘婧, 付小梅, 吴建华, 等. $\alpha 1$ -肾上腺素受体拮抗剂类药物治疗前列腺增生症的研究进展[J]. 中国医药科学, 2014, 17(13): 38-43.

[19] 那彦群. 新型高选择性 $\alpha(1A)$ -肾上腺素受体阻滞剂赛洛多辛治疗良性前列腺增生的临床应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(2): 24-28.

[20] 何晓英, 张永革, 杨茜. 坦索罗辛联合索利那新治疗良性前列腺增生伴膀胱过度活动症[J]. 实用药物与临床, 2012, 32(12): 639-642.

[21] 高中伟, 辛士永, 张建国, 等. 坦索罗辛联合索利那新在治疗轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症中的疗效分析[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(3): 239-243.

(收稿日期: 2017-12-12 修回日期: 2018-02-12)

(上接第 1254 页)

及 NSE 含量与心肺转流心脏瓣膜置换术后早期认知功能障碍的相关性研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(7): 656-658.

[14] BARANYI A, ROTHENHÄUSLER H B. The impact of S100 β and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass[J]. Brain Injury, 2013, 27(4): 417-424.

[15] DE TOURNAY-JETTE E, DUPUIS G, BHERER L, et

al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(1): 95-104.

[16] LI X M, LI F, LIU Z K, et al. Investigation of one-lung ventilation postoperative cognitive dysfunction and regional cerebral Oxygen saturation relations[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(12): 1042-1048.

(收稿日期: 2017-12-11 修回日期: 2018-02-11)