

索利那新联合坦索罗辛治疗 III 型前列腺炎的 Meta 分析

陈福兵, 张文森, 陈正军, 杨 勇, 王和西, 蒋诗坤*

遂宁市第一人民医院 泌尿外科, 四川 遂宁 637000

摘要: **目的** 系统评价索利那新联合坦索罗辛治疗 III 型前列腺炎的临床疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库, 收集索利那新联合坦索罗辛治疗 III 型前列腺炎的随机对照试验 (RCT), 检索时限 2000 年 1 月—2017 年 6 月。采用 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.3 软件对各效应指标进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 项 RCTs, 计 938 例 III 型前列腺炎患者。Meta 分析结果显示, 联合用药组痊愈率 [OR=1.82, 95%CI (1.30, 2.56), $P=0.000\ 5$] 与总有效率 [OR=4.46, 95%CI (2.86, 6.95), $P<0.001$] 均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 联合用药组 NIH-CPSI 评分、疼痛症状评分、排尿症状评分、生活质量评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 索利那新联合坦索罗辛治疗 III 型前列腺炎较单用坦索罗辛的临床效果好。受纳入文献的质量和样本量限制, 上述结论尚待更多大样本、高质量的研究予以进一步证实。**关键词:** 索利那新; 坦索罗辛; III 型前列腺炎; 联合用药; Meta 分析

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 01- 0134 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.026

Meta-analysis on solifenacin combined with tamsulosin in treatment of type III prostatitis

CHEN Fubing, ZHANG Wensen, CHEN Zhengjun, YANG Yong, WANG Hexi, JIANG Shikun

Department of Urology, Suining First People's Hospital, Suining 629000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of solifenacin combined with tamsulosin in the treatment of type III prostatitis. **Methods** The randomized controlled trials (RCT) of solifenacin combined with tamsulosin in the treatment of type III prostatitis were searched from PubMed, EMbase, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP database, and Wangfang database. Data were collected from January 2000 to June 2017 and also retrieved manually. At the same time, Meta analysis was carried out by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of nine RCTs were included, including 938 patients with type III prostatitis. Meta analysis results showed that the cure rate [OR = 1.82, 95%CI (1.30, 2.56), $P = 0.000\ 5$] and effective rate [OR = 4.46, 95%CI (2.86, 6.95), $P < 0.001$] of treatment group were significantly higher than those in control group. Moreover, NIH-CPSI score, symptom of pain score, voiding symptom score and life quality score of treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Solifenacin combined with tamsulosin in the treatment of type III prostatitis has better effect than tamsulosin monotherapy. However, there is limit of methodological quality and sample size, so more RCTs with high quality, large sample, and long-term follow up are required for further verification.

Key words: solifenacin; tamsulosin; type III prostatitis; drug combination; Meta Analysis

前列腺炎是男性泌尿系统最常见的疾病之一, 在中国的发病率为 5%~16%, 多见于性活动频繁的青壮年^[1-2]。美国国家卫生研究院 (NIH) 将前列腺炎分为 4 型, 其中 III 型前列腺炎又称慢性非细菌性前列腺炎或慢性骨盆疼痛综合征 (CPPS), 发病率高, 占前列腺炎的 90%~95%, 但是对其病因及发

病机制仍不完全清楚^[3]。 α_1 肾上腺素受体阻滞剂 (如坦索罗辛) 作为 III 型前列腺炎的一线治疗药物仍存在部分患者临床疗效不佳, 停药后易复发等缺点。因此, 选择一种药物与其联合使用已成为治疗 III 型前列腺炎的迫切需要^[4]。有文献报道, 坦索罗辛联合索利那新治疗 III 型前列腺炎较单用坦索罗辛效

收稿日期: 2017-07-22

第一作者: 陈福兵, 汉族, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为泌尿外科常见疾病的诊治。Tel: (0817)22335636 E-mail: 324350335@qq.com

*通信作者: 蒋诗坤, 汉族, 副主任医师。E-mail: 1794383930@qq.com

果更为显著, 但还缺乏循证医学的证据加以进一步证实。本文采用 Meta 分析的方法系统评价坦索罗辛联合索利那新治疗III型前列腺炎的临床疗效, 以期对III型前列腺炎的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验 (randomized clinical trials, RCT), 文献语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 诊断为III型前列腺炎的患者^[5], 年龄不限。

1.1.3 干预措施 对照组: 单用盐酸坦索罗辛治疗, 口服, 1次/d, 每次0.2 mg, 4周为1个疗程。治疗组: 在对照组的基础上加用琥珀酸索利那新, 坦索罗辛的服用方法同对照组, 口服琥珀酸索利那新, 1次/d, 5 mg/次, 4周为1个疗程。

1.1.4 结局指标 主要指标: ①显效率, ②总有效率, ③慢性前列腺炎症状指数 (NIH-CPSI) 评分。次要指标: ④疼痛症状评分, ⑤排尿症状评分, ⑥生活质量评分。

1.1.5 排除标准 (1) 回顾性研究; (2) 重复发表的文献; (3) 信息不全不能进行合并分析的文献; (4) 综述、基础研究及个案报道等; (5) 器质性疾病及药物滥用史患者。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库, 检索时限 2000 年 1 月—2017 年 6 月 30 日。中文主题词: 坦索罗辛、索利那新、III型前列腺炎、随机对照研究; 英文主题词: tamsulosin、solifenacin、type III prostatitis、randomized clinical trials (or RCT)。采用主题词与自由词相结合的方式文献检索。手工检索部分专业期刊, 并在获得的参考文献中追踪检索所需的文献。

1.3 数据提取与质量评价

1.3.1 数据提取 对最终纳入的文献, 分别由 2 名研究人员独立进行一般资料和结局指标的提取, 并进行交叉核对检验, 如遇分歧则由第 3 位研究者协助解决。资料提取完成后再进行方法学的质量评价。

1.3.2 文献质量评价 纳入的 RCTs 根据 Jadad 分量表^[6]进行文献质量评价: (1) 研究是否描述具体的随机方法; (2) 随机分组时是否做到分配隐藏;

(3) 是否采用盲法, 包括对研究者和试验者进行盲法处理; (4) 是否描述失访或退出, 是否进行意向性分析。具体分方法: 随机 (叙述了随机为 1 分, 描述了具体随机方法加 1 分), 双盲 (叙述了双盲为 1 分, 描述了具体双盲方法加 1 分), 失访病例 (若描述了失访及失访原因为 1 分); 总分为 5 分, ≥ 3 分为高质量文献。

1.4 统计方法

采用 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.0 统计软件对各效应指标进行 Meta 分析。计量资料采用均数差 (MD) 及其 95% 可信区间 (95%CI) 表示其效应量, 计数资料采用比值比 (OR) 及其 95%CI 为效应量分析其统计量。采用 χ^2 检验, 当各研究间无统计学异质性 ($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$) 时, 采用固定效应模型进行合并分析; 当各研究间存在统计学异质性 ($P \leq 0.05$, $I^2 \geq 50\%$) 时, 则分析其异质性来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析, 若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合并分析, 并谨慎解释结果。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索到 98 篇文献, 用 Endnote 软件去重 23 篇。然后严格根据纳入与排除标准逐层筛选后, 最终纳入 9 项 RCTs^[6-14], 均为中文文献。

2.2 纳入研究的一般特征与质量评价

共纳入 9 项 RCTs^[7-15], 合计 938 例患者, 均为近 5 年发表的文献, 时效性较好。纳入的各项研究间联用组与对照组平均年龄、性别比、病程、用药疗程、干扰措施等一般资料均衡有可比性。纳入的全部研究均为随机分组, 但是只有 3 项 RCTs^[11]描述了具体的随机方法, 纳入的文献均未提及分配隐藏和盲法的实施, 且均未提及失访与退出情况, 最终质量评分 1 项 RCT^[11]2 分, 其余的均为 1 分, 总体上来说纳入文献的质量不高。见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 痊愈率 纳入 7 项 RCTs^[7-8, 10-14], 计 718 例患者。异质性检验结果 $P=0.99$, $I^2=0\%$, 表明纳入各研究间无异质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 治疗末期联用组较单用组痊愈率高, 差异有统计学意义 [OR=1.82, 95%CI (1.30, 2.56), $P=0.0005$]。见图 1。

2.3.2 总有效率 纳入 8 项 RCTs^[7-14], 计 778 例患者。异质性检验结果 $P=0.66$, $I^2=0\%$, 表明纳入各

研究间无异质性，采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示：治疗末期联用组总有效率较单用组高，差异有统计学意义[OR=4.46, 95%CI (2.86, 6.95), $P < 0.001$]。见图2。

2.3.3 NIH-CPSI 评分 纳入5项RCTs^[7, 10, 13-15]。异质性检验结果 $P < 0.001$, $I^2 = 94%$ ，表明纳入各研究间存在统计学异质性，采用随机效应模型分析。NIH-CPSI 评分越低，表明前列腺炎症症状越轻。Meta分析结果显示：治疗末期联用组 NIH-CPSI 评分较

单用组低，差异有统计学意义[MD=-6.29, 95%CI (-8.78, -3.80), $P < 0.001$]。见图3。

2.3.4 疼痛症状评分 纳入4项RCTs^[7, 12-14]。异质性检验结果 $P = 0.002$, $I^2 = 80%$ ，表明纳入各研究有异质性，采用随机效应模型分析。疼痛症状评分越低，表明前列腺炎症症状越轻。Meta分析结果显示：治疗末期联用组疼痛症状评分较单用组低，差异有统计学意义[MD=-2.26, 95%CI (-3.06, -1.46), $P < 0.001$]。见图4。

表 1 纳入文献基本信息和质量评价

Table 1 Basic information and quality evaluation

纳入研究	组别	平均年龄/岁	病程/年	干预措施	疗程/月	结局指标	Jada 评分
贺晓龙等 ^[7]	对照	35.7±4.8	3.0±1.2	坦索罗辛 0.2 mg/d	2	①②③④⑤	1
2016	治疗	35.2±4.6	3.1±1.4	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d		⑥	
张绍宏 ^[8]	对照	41.6±7.0	2.6±1.2	坦索罗辛 0.2 mg/d	3	①②	2
2016	治疗	42.1±6.5	2.8±1.1	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d			
马彦生等 ^[9]	对照	39.5	未提及	坦索罗辛 0.2 mg/d	4	②	1
2016	治疗	39.5	未提及	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d			
赵万辉等 ^[10]	对照	36.7±6.9	2.7±1.4	坦索罗辛 0.2 mg/d	3	①②	1
2015	治疗	37.1±6.5	2.9±1.1	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d			
罗学宏等 ^[11]	对照	45.0±4.0	2.5±0.5	坦索罗辛 0.2 mg/d	3	①②	2
2017	治疗	45.5±4.5	3.0±0.5	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d			
崔博等 ^[12]	对照	54.9±11.5	3.5±0.5	坦索罗辛 0.2 mg/d	2	①②④⑤⑥	2
2016	治疗	53.2±10.3	3.2±0.6	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d			
桂金勇等 ^[13]	对照	31.4±5.4	1.1±0.9	坦索罗辛 0.2 mg/d	2	①②③	1
2015	治疗	31.0±5.8	1.2±0.8	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d			
尚辉等 ^[14]	对照	33.0±2.9	1.9±0.7	坦索罗辛 0.2 mg/d	2	①②④⑤⑥	1
2016	治疗	32.0±2.7	1.7±0.4	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d			
郭建华等 ^[15]	对照	31	1.8	坦索罗辛 0.2 mg/d	3	③	1
2013	治疗	31	1.8	坦索罗辛 0.2 mg/d+索利那新 5 mg/d			

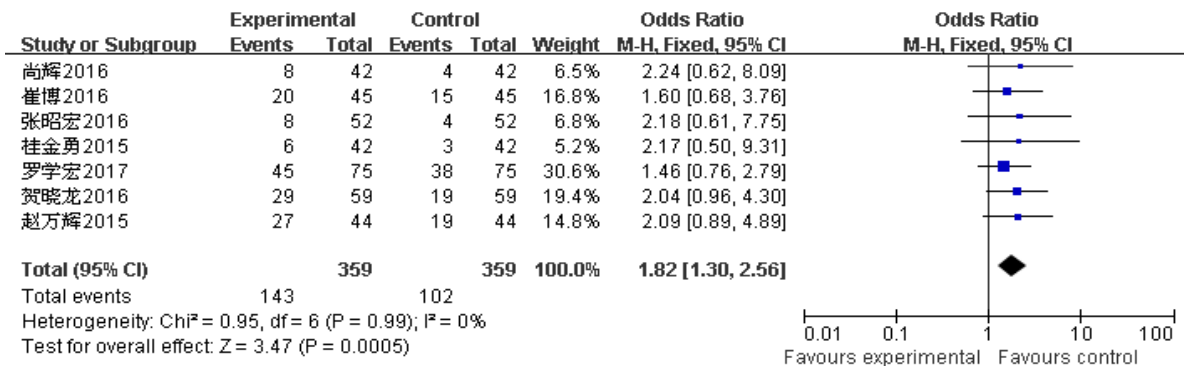


图 1 痊愈率的 Meta 分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot for cure rate

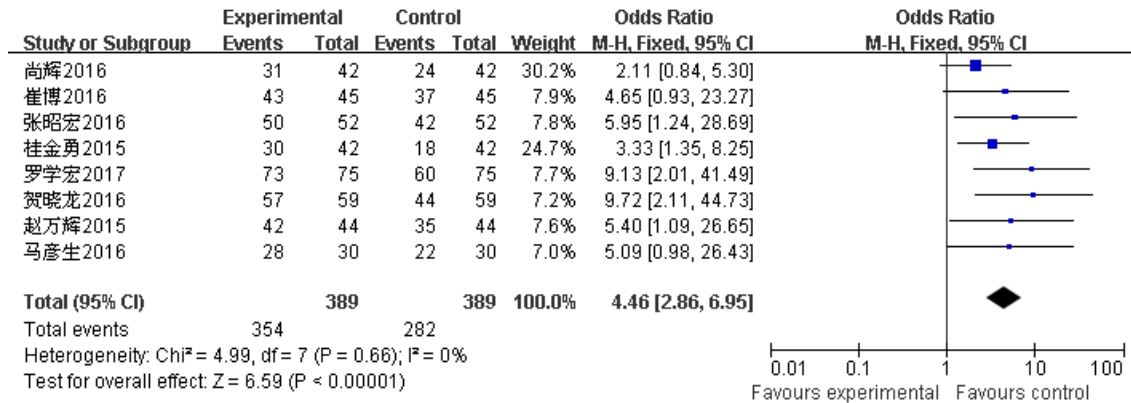


图 2 总有效率的 Meta 分析森林图
Fig. 2 Meta-analysis of forest plot for total effective rate

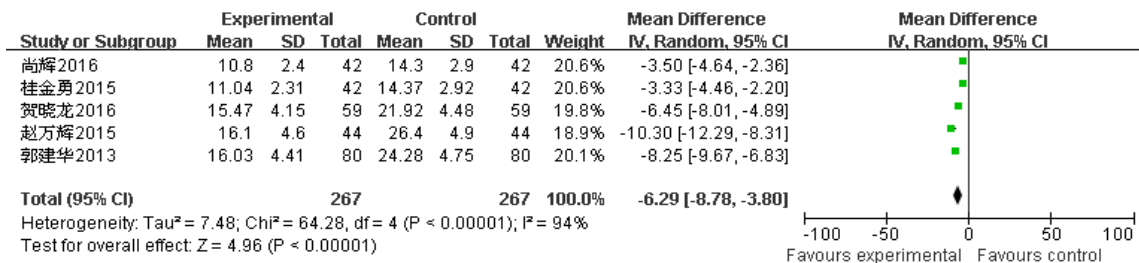


图 3 NIH-CPSI 评分的 Meta 分析森林图
Fig. 3 Meta-analysis of forest plot for NIH-CPSI score

2.3.5 排尿症状评分 纳入 4 项 RCTs^[7, 12-14]。异质性检验结果 $P < 0.001$, $I^2 = 89%$, 表明纳入研究有异质性, 采用随机效应模型分析。排尿症状评分越低, 表明前列腺炎症状越轻。Meta 分析结果显示: 联用组排尿症状评分较单用组低, 差异有统计学意义 [MD = -1.15, 95%CI (-1.80, -0.50), $P = 0.0005$]。见图 5。

2.3.6 生活质量评分 纳入 4 项 RCTs^[7, 12-14]。异质性检验结果 $P = 0.04$, $I^2 = 65%$, 表明纳入各研究存在统计学异质性, 采用随机效应模型分析。生活质量评分越低, 表明前列腺炎症状越轻。Meta 分析结果显示: 治疗末期联用组生活质量评分较对照组低,

差异有统计学意义 [MD = -1.61, 95%CI (-2.17, -1.04), $P < 0.001$]。见图 6。

2.4 发表偏倚分析

基于痊愈率和总有效率的数据绘制发表偏倚的漏斗图, 见图 7、图 8。图中可见各研究散点均分布于倒置漏斗图内, 基本沿中心线左右对称, 表明纳入分析的研究无显著发表偏倚。

3 讨论

3.1 药物作用机制

III 型前列腺炎为男性泌尿系统最为常见的疾病之一, 其病因及发病机制仍不清楚^[16]。该病以下

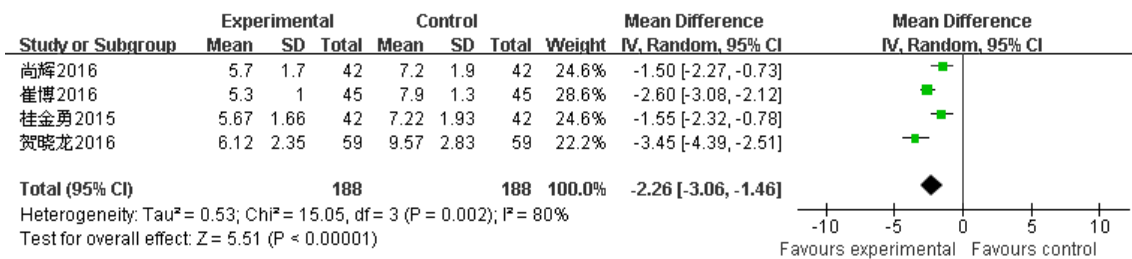


图 4 疼痛症状评分的 Meta 分析森林图
Fig. 4 Meta-analysis of forest plot for pain symptom score

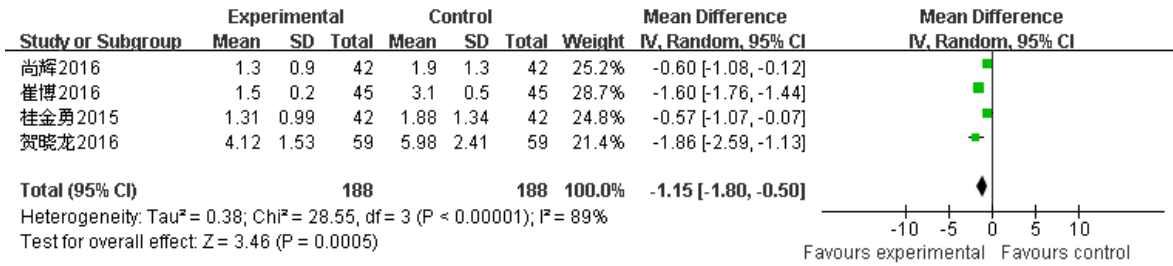


图 5 排尿症状的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot for voiding symptom score

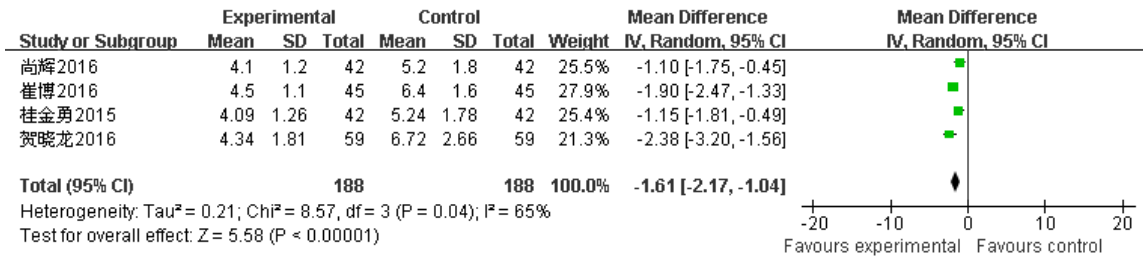


图 6 生活质量 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot for quality of life

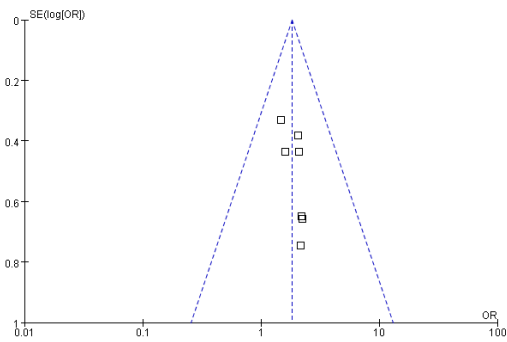


图 7 痊愈率的 Meta 分析漏斗图

Fig. 7 Funnel plot analysis based on cure rate

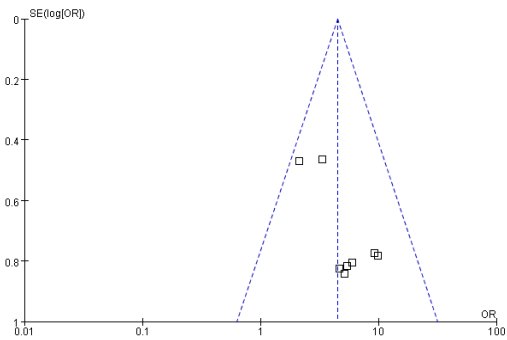


图 8 总有效率的 Meta 分析漏斗图

Fig. 8 Funnel plot analysis based on total effective rate

腹部、会阴部、阴茎等部位疼痛为主要临床症状，常伴有尿频、尿急、尿痛等下尿路刺激症状，严重时可引起性功能障碍，严重影响患者生活质量^[17]。坦索罗辛是新型的 α_1A 受体拮抗剂，可选择性阻断尿道、膀胱颈、前列腺部 α_1A 受体，解除膀胱颈和前列腺部位尿道的压力，改善机体下尿路症状和疼痛，增加尿流率，对前列腺炎有一定的疗效^[18-20]。 α -受体阻滞剂作为其一线治疗药物，但仍存在总体疗效不满意，停药后易复发等不足^[21]。临床研究发现，在坦索罗辛的基础上加用索利那新对前列腺患者的临床效果更好，本研究就纳入的坦索罗辛联合索利那新治疗治疗III型前列腺炎的随机对照研究，对其疗效指标进行荟萃分析。

3.2 临床疗效分析

本次 Meta 分析结果显示，坦索罗辛联合索利那新治疗III型前列腺炎，痊愈率以及总有效率均显著高于单用坦索罗辛治疗，两组比较差异有统计学意义。联用组 NIH-CPSI 评分、疼痛症状评分、排尿症状评分以及生活质量评分均显著低于单用坦索罗辛组，根据 NIH-CPSI 评分的意义，评分越低表明前列腺炎的症状越轻^[22]。根据本次研究结果，可知坦索罗辛联合索利那新治疗III型前列腺炎的临床效果较单用坦索罗辛效果好，值得临床继续推广使用。

3.3 本研究的局限性

尽管研究前进行了周密考虑,但是本研究存在一定的局限性:(1)纳入研究文献质量较低,且样本量较低;(2)纳入文献疗程的差异较大,可能对结局指标产生一定的影响;(3)分析 NIH-CPSI 评分各项指标时,纳入研究间的异质性显示较大,可能是由于对患者以及实验者的培训不够,从而导致评分相差较大;(4)纳入的文献缺乏未发表的灰色资料和其他非传统来源的证据,可能会漏掉部分阴性结果而使 Meta 分析结果受到影响。因此,本次 Meta 分析结果还需多中心、大样本、高质量的研究进一步证实。

参考文献

- [1] Nickel J C, Shoskes D A, Wagenlehner F M. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): The studies, the evidence, and the impact [J]. World J Urol, 2013, 31(4): 747-753.
- [2] 孙大林,蔡滨,金保方,等.补肾导浊颗粒治疗III型前列腺炎的随机对照多中心临床研究 [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(2): 164-168.
- [3] 姚斌,范晓萍,邵四海.坦索罗辛、左氧氟沙星单用与联用治疗III型前列腺炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1624-1626.
- [4] 张小马,方军,龚强,等.纳米银水凝胶联合 α 受体阻滞剂治疗III型前列腺炎的对照研究 [J]. 重庆医学, 2010, 39(22): 3065-3066.
- [5] Wagenlehner F M, van Till J W, Magri V, et al. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. Eur Urol, 2013, 63(5): 953-959.
- [6] Juni P, Altman D G, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(7303): 42-46.
- [7] 贺晓龙,马亚东,靳永胜,等.琥珀酸索利那新联合盐酸坦索罗辛治疗III型前列腺炎的临床研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(5): 474-477.
- [8] 张昭宏.联用索利那新与坦索罗辛治疗III型前列腺炎的效果探析 [J]. 当代医药论丛, 2016, 14(6): 157-158.
- [9] 马彦生,阿汗别克.浅议索利那新与坦索罗辛联合治疗III型前列腺炎的临床效果 [J]. 兵团医学, 2016, 49(3): 37-38.
- [10] 赵万辉,曹楚潇,却学云,等.索利那新联合坦索罗辛治疗 44 例III型前列腺炎的临床效果 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(15): 122-123.
- [11] 罗学宏,舒方国,王永亮.索利那新联合坦索罗辛治疗III型前列腺炎的疗效解析 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(6): 66-67.
- [12] 崔博,叶纯,王健.索利那新联合坦索罗辛治疗III型前列腺炎的临床分析 [J]. 黑龙江医药, 2016, 29(4): 676-678.
- [13] 桂金勇,童宏华,杨巧英,等.索利那新联合坦索罗辛治疗III型前列腺炎的临床效果分析 [J]. 赣南医学院学报, 2016, 35(1): 116-117.
- [14] 尚辉.索利那新联合坦索罗辛治疗III型前列腺炎的临床效果观察 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(11): 135-136.
- [15] 郭建华,龚曼,胡巍,等.索利那新联合坦索罗辛治疗 III 型前列腺炎的临床研究 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2013, 34(11): 839-842.
- [16] 孙大林,蔡滨,金保方,等.补肾导浊颗粒治疗III型前列腺炎的随机对照多中心临床研究 [J]. 中华男科学杂志, 2017, 32(2): 164-168.
- [17] Arora H C, Eng C, Shoskes D A. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(2): 30.
- [18] Wagenlehner F M, Schneider H, Ludwig M, et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome [J]. Eur Urol, 2014, 56(12): 544-555.
- [19] Evliyaoglu Y, Burgut R. Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo [J]. Int Urol Nephrol, 2012, 34(3): 351-356.
- [20] Schaeffer A J, Knauss J S, Landis J R, et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study [J]. J Urol, 2002, 168(3): 1048-1053.
- [21] 陆海,覃江,韦克暖.盐酸坦洛新缓释片联合前列康片治疗III型前列腺炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(4): 504-507.
- [22] 商学军,耿强,段建敏.龙金通淋胶囊治疗III型前列腺炎的疗效与安全性研究 [J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(12): 1109-1112.