

α 1A 受体阻滞剂在上尿路结石术后应用的临床研究

毕晓方¹⁾, 史云强²⁾, 钟一鸣¹⁾, 李 琿¹⁾, 王春晖¹⁾

(1) 昆明医科大学附属延安医院泌尿外科, 云南 昆明 650051; 2) 昆明医科大学第二临床学院, 云南 昆明 650101)

[摘要] **目的** 评价 α 1A 受体阻滞剂在上尿路结石术后对残留结石排出的影响, 及其对输尿管支架管综合症的改善作用. **方法** 回顾性研究 2008 年 6 月至 2011 年 8 月, 对延安医院 128 例上尿路结石患者采用输尿管镜治疗输尿管结石 102 例, 经皮肾镜取石术治疗输尿管上段结石和肾结石 26 例, 所有患者术后均留置 D-J 管, 治疗组 68 例术后给给予坦索罗辛 0.2 mg 口服, 对照组 60 例. 观察残留结石的排除成功率、排除时间, 2 周后 D-J 管拔除前的下尿路症状、生活质量及疼痛改善的情况. **结果** 坦索罗辛治疗组残留结石完全排出 60 例, 对照组 42 例; 与对照组比较, 治疗组对下尿路症状的改善情况、生活质量评分、视觉模拟评分 (VAS) 均优于对照组 ($P < 0.05$). **结论** α 1A 受体阻滞剂对上尿路结石术后具有明确的辅助排出残留结石的作用, 并能有效缓解输尿管支架管综合症, 改善患者术后的生活质量, 值得临床上推广应用.

[关键词] α 1A 受体阻滞剂; 尿石症; 治疗

[中图分类号] R691.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 11 - 0107 - 04

Clinical Research of the Application of α 1A Adrenergic Antagonist in Treatment Of the Upper Urinary Tract Calculi After Surgery

BI Xiao - fang¹⁾, SHI Yun - qiang²⁾, ZHONG Yi - ming¹⁾, LI Hui¹⁾, WANG Chun - hui¹⁾

(1) Dept. of urology, Yan'an Hospital of Kunming, The Affiliated Yan'an Hospital Kunming Medical University; 2) The 2nd Clinical School of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the beneficial effect of α 1A adrenergic antagonist for residual calculi and Ureteric Stent Symptom (USS) of upper urinary tract calculi on postope. **Methods** The data of 128 cases including 102 cases of medial and lower ureteral calculi who received ureteroscopic lithotripsy, and 26 cases of upper ureteral calculi or renal calculi who received percutaneous nephrostolithotomy from June 2008 to August 2011 were reviewed. All patients given insertion of a double-J ureteral stent after operation and divided into two groups: control group (60 cases) and tamsulosin treatment group (68 cases). The expulsion rate, expulsion time, lower urinary tract symptom before D-J tube removed in 2 weeks, quality of life (QOL) and 10-cm linear visual analogue scale (VAS) were observed. **Results** There were 60 cases with successful expulsion in tamsulosin treatment group and 42 cases with successful expulsion in control group. Compared with control group, Tamsulosin treatment group showed obvious advantage in improving lower urinary tract symptom, QOL and VAS ($P < 0.05$). **Conclusions** α 1A adrenergic antagonist can increase the expulsion rate of on postope, release USS and improve quality of life, should be added to the first-line adjunctive medical approach for treating upper urinary tract calculi.

[Key words] α 1A adrenergic antagonist; Urinary calculus; Treatment

[作者简介] 毕晓方 (1975~), 男, 云南昆明市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事泌尿外科临床工作.

[通讯作者] 王春晖. E-mail: chunhui_wang1215@163.com

上尿路结石是泌尿外科最常见疾病之一, 其外科治疗手段已十分成熟, 包括体外冲击波碎石、经皮肾镜碎石取石、输尿管镜碎石取石、腹腔镜和开放手术等, 但均为有一定风险的治疗方式。一方面, 术后往往有小结石残留而需要药物辅助排石; 另一方面, 术后多数患者需要留置 D-J 管, D-J 管置入后的相关症状也是临床上需要处理的问题。 α 1A 受体阻滞剂 (坦索罗辛) 作为第三代高选择性 α 1 受体阻滞剂, 不仅能促进输尿管下段结石排出, 而且可以改善 D-J 管相关尿路症状, 本临床研究评价自 2008 年 6 月至 2011 年 8 月昆明市延安医院应用坦索罗辛对上尿路结石术后置入 D-J 管患者的辅助排石作用及下尿路症状以及生活质量的改善作用。

1 资料与方法

1.1 对象

选取 2006 年 6 月至 2011 年 8 月昆明市延安医院泌尿外科住院患者 128 例, 其中男性 71 例, 女性 57 例, 年龄 19~56 岁, 平均 (38.5 ± 8.5) 岁。入选标准: 经 B 超、腹部平片和静脉肾盂造影诊断单侧上尿路结石; 排除标准: 多发结石、尿路感染、严重肾积水、糖尿病、消化性溃疡、使用钙通道阻滞剂的高血压、妊娠、上尿路解剖异常、既往输尿管手术史。

1.2 方法

输尿管镜下气压弹道或钬激光治疗输尿管结石 102 例, 经皮肾镜取石术治疗输尿管上段结石和肾结石 26 例, 所有患者术后均留置 D-J 管。各组患者随机分为治疗组和对照组, 2 组患者的年龄、性别比例、结石大小差异无显著性 ($P > 0.05$)。治疗组于术后第 2 天开始服用坦索罗辛 0.2 mg/d 至 D-J 管拔除, 观察时间为术后 2 周, 对照组未给予坦索

罗辛, 按照术后常规治疗。观察指标: B 超或 KUB 了解残留结石的排除成功率、排除时间; 2 周后 D-J 管拔除前的下尿路症状、生活质量及疼痛改善的情况; 视觉模拟评分 (VAS), 评估疼痛和排尿时侧腹部疼痛程度 IPSS 评估储尿期症状; 生活质量 (QOL) 评分表评估生活质量。

本研究中 128 例患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组在对照组的基础上予以口服坦索罗辛 0.2 mg/d, 观察时间为 2 周。

1.3 统计学处理

应用 SPSS11.0 软件对两组数据进行检验。计量资料组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

128 例患者均顺利完成手术, 术后随访 2 周。治疗组完全排石率 88.24% (60/68), 对照组完全排石率 75% (45/60), $P = 0.043$; 治疗组排石时间 (5.08 ± 2.23) d, 对照组排石时间 (8.13 ± 3.01) d, $P = 0.042$; 治疗组 4 例出现下尿路症状, 对照组 14 例出现下尿路症状 ($P = 0.005$); 排尿时腰腹部疼痛程度 VAS 评分: 治疗组 3.85 ± 1.81, 对照组 (5.40 ± 1.53), $P < 0.01$; 生活质量评分: 治疗组 1.27 ± 0.92, 对照组 2.88 ± 0.84 ($P < 0.01$)。2 例病人服用坦索罗辛出现轻度头晕, 1 例患者出现血压下降, 未予停药。

表 1 2 组资料临床参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of clinical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	性别 (男/女)
治疗组	68	36.6 ± 5.7	37/31
对照组	60	39.7 ± 6.0	34/26

表 2 两组结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of clinical results between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	完全排石率 (%)	排石时间 (d)	下尿路症状 (n)	VAS 评分	生命质量评分
治疗组	68	88.24	5.08 ± 2.23	4	3.85 ± 1.81	1.27 ± 0.92
对照组	60	75.00	8.13 ± 3.01	14	5.40 ± 1.53	2.88 ± 0.84

3 讨论

泌尿系结石, 尤其是上尿路结石发病率为 5%~12%, 诊治结石患者是泌尿外科日常的主要工作

之一。现有的较为成熟的治疗技术包括体外冲击波碎石、经皮肾镜、输尿管镜、后腹腔镜和开放手术等均可用于上尿路结石的治疗^[1]。

上尿路结石术后留置 D-J 管不仅可以起到支

撑内引流, 有利于黏膜的修复, 还能防止粘连和炎症水肿引起的继发性梗阻, 并使输尿管持续扩张, 促进结石的排出^[2]。但是留置双 J 管后可能出现一系列症状: (1) 膀胱刺激症状: 尿频、尿急, 尿痛; (2) 腰痛; (3) 血尿: D-J 管作为一种异物, 由于输尿管的蠕动与其摩擦导致黏膜充血、水肿, 产生血尿; (4) D-J 管回缩移位; (5) D-J 管上下端钙盐沉积导致难以拔除、继发结石形成以及异物排斥反应与持续高热等; (6) 影响成年男性性功能。这一系列症状被称为输尿管支架管综合症 (Ureteric Stent Symptom, USS)^[3,4], 留置 D-J 管是引起 USS 最主要的原因。结合文献报道分析 D-J 管导致 USS 的机理可能为: (1) D-J 管使输尿管远端张力增高、平滑肌痉挛; (2) D-J 管远端刺激膀胱三角区导致 α 受体的激动引起膀胱痉挛; (3) 膀胱颈和后尿道的张力增高^[5]; (4) D-J 管钙盐沉积; (5) 心理因素。

2002 年, Cervenakov 等报道了对 104 例患者进行的随机双盲试验, 提出 $\alpha 1$ 受体阻滞剂坦索罗辛 (Tamsulosin) 能够加速输尿管远段结石排出^[6]。此后, 多个 $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻滞剂治疗输尿管结石的随机对照临床研究相继发表^[7-9]。但是不同研究者报道结果均有差异, 如 Hong 等认为坦索罗辛对直径小于 5 mm 的输尿管下段结石无治疗价值, 且尚无大宗的随机对照研究报告, 缺乏临床指导意义。

研究证明输尿管平滑肌中存在 α 和 β 肾上腺素能受体, 且以 $\alpha 1$ 受体为主。Sigala 等通过 RT-PCR 进一步证实了输尿管中 $\alpha 1A$ 亚型分布以中、下段输尿管为主^[10]。由于输尿管结石在向下移动时会刺激输尿管和膀胱分布的自主神经, 兴奋肾上腺素能受体而出现输尿管平滑肌痉挛、膀胱三角区刺激症状同时伴有疼痛导致结石难以排出。 $\alpha 1$ 受体阻滞剂可以抑制输尿管平滑肌张力, 降低输尿管蠕动频率和幅度, 增强尿液冲刷能力, 增加尿液脉冲, 继而增加了结石上方的压力, 降低结石下方的管腔阻力, 于结石的上、下方建立一个压力梯度, 形成一个较强的推力, 从而促进结石的排出^[7]。研究表明, 盐酸坦索罗辛通过上述机制特异性阻断 $\alpha 1A$ 受体通路, 抑制平滑肌痉挛, 而且并不减少输尿管的自然蠕动, 从而有效地促进输尿管结石在输尿管及尿液压力作用下排出^[11]。此外, 坦索罗辛还能作用于膀胱颈、前列腺部尿道的 α 受体, 从而松弛了后尿道各部分的平滑肌, 更好的促进结石的排出。同时, 由于减轻了平滑肌的痉挛和膀胱三角区的刺激, 从而缓解

了疼痛和膀胱刺激症状, 这也有利于结石的排出^[12]。本研究中笔者还发现一个现象, 术后告知使用坦索罗辛为促进排石治疗的患者临床收益略好于使用坦索罗辛但未告知的患者, 尤其对于术前明显表示出焦虑的患者, 分析可能为心理暗示作用。综上所述, 坦索罗辛使输尿管末端肌肉松弛和扩张, 降低输尿管张力, 从而降低输尿管反流发生的机率, 降低输尿管黏膜和三角区的敏感性, 从而缓解 USS, 明显改善下尿路症状, 使患者的生活质量得到提高。

本对照研究 2 例患者服用坦索罗辛出现轻度头晕, 1 例患者出现血压下降, 经过继续服药观察, 1 周后症状逐渐缓解, 且排石效果良好。由于坦索罗辛为特异性 $\alpha 1$ 受体阻滞剂, 相对于传统的第二代 $\alpha 1$ 受体阻滞剂, 如阿呋唑嗪、多沙唑嗪和特拉唑嗪, 其对心血管不良反应小, 因此是一种相对安全的排石辅助药物。

结果治疗组完全排石率 88.24%, 对照组 75%, 排石时间分别为 (5.08 ± 2.23) d 和 (8.13 ± 3.01) d, 出现下尿路症状分别为 4 例和 14 例, VAS 评分和 QOL 评分治疗组均低于对照组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组实验数据均提示 $\alpha 1$ 受体阻滞剂可以促进上尿路结石病人术后排石, 减少下尿路症状和 USS 的发生率, 改善生活质量, 安全有效, 可以作为上尿路结石术后辅助排石的治疗用药, 值得推广。

[参考文献]

- [1] 辛军, 郑少斌. 微创治疗上尿路结石进展 [J]. 中国微创外科杂志, 2006, 6(12): 996 - 998.
- [2] 刘克龙, 周兴. 双 J 管的临床应用及并发症 [J]. 实用医学杂志, 2002, 18(5): 523 - 524.
- [3] CHEW B H, KNUDSEN B E, DENSTEDT J D. The use of stents in contemporary urology [J]. Curr Opin Urol, 2004, 14(2): 111 - 115.
- [4] DAMIANO R, OLIVA A, ESPOSITO C, et al. Early and late complications of double pigtail ureteral stent [J]. Urol Int, 2002, 69(2): 136 - 140.
- [5] LAWRENTSCHUK N, RUSSELL J M. Ureteric stenting 25 years on: routine or risky [J]. ANZ J Surg, 2004, 74(4): 243 - 247.
- [6] CERVENAKOV I, FILLO J, MARDIAK J, et al. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha1-blocker Tamsulosin [J]. Int Urol Nephrol, 2002, 34(1): 25 - 29.
- [7] DELLABELLA M, MILANESE G, MUZZONIGRO G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and

- phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi [J]. *The Journal of urology*, 2005, 174 (1): 167 – 172.
- [8] PORPIGLIA F, GHIGNONE G, FIORI C, et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones [J]. *The Journal of urology*, 2004, 172 (2): 568 – 571.
- [9] AUTORINO R, DE SIO M, DAMIANO R, et al. The use of tamsulosin in the medical treatment of ureteral calculi: where do we stand [J]. *Urol Res*, 2005, 33 (6): 460 – 464.
- [10] SIGALA S, DELLABELLA M, MILANESE G, et al. Evidence for the presence of alpha 1-adrenoceptor subtypes in the human ureter [J]. *Neuroural Uradyn*, 2005, 24 (2): 142 – 148.
- [11] YILMAZ E, BATHISLAM E, BASAR M, et al. The comparison and efficacy of 3 different alpha adrenergic blockers for distal ureteral stones [J]. *J Urol*, 2005, 173: 2 010 – 2 012.
- [12] DELLABELLA M, MILANESE G, MUZZONIGRO G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxta-vesical ureteral stones [J]. *J Urol*, 2003, 170: 2 202 – 2 205.

(2012 – 07 – 07 收稿)

(上接第 106 页)

- troenterol *Hepalol*, 2005, 3 (6): 587 – 594.
- [3] NAGEL J M, BUCKER S, WOOD M, et al. Less Advanced Stages of Colon Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: an Unexpected Finding [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120 (4): 224 – 228.
- [4] LIU X, JI J, SUNDQUIST K, et al. The impact of type 2 diabetes mellitus on cancer-specific survival: A follow-up study in sweden [J]. *Cancer*, 2012, 118 (5): 1 353 – 1 361.
- [5] STOEHZING O, LIU W, REINMUTH N, et al. Regulation of hypoxia reducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and angiogenesis by insulin like growth factor 1 receptor in autocrine loop in human pancreatic cancer [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163: 1 001 – 1 011.
- [6] LIAO S, LI J, WEI W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12 (4): 1 061 – 1 065.
- [7] CHANG C K, ULRICH C M. Hyperinsulinemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2003, 46: 595 – 607.
- [8] RICHARDSON L C, POLLAEK L A. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer [J]. *Nat Clin Pmet Oneol*, 2005, 2: 48 – 53.
- [9] FOA P, FORNIER M, MICELI R, et al. Tumor markers CEA, NSE SCC, TPA and CYFRA21-1 in respectable non-small lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19 (4c): 361.
- [10] HATZAKIS K D, FROUDARAKIS M E, BOUROS D, et al. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer [J]. *Respiration*, 2002, 69 (1): 25 – 29.
- [11] ZALESKA M, SZTURMOWICZ M, ZYCH J, et al. Elevated serum NSE level in locally advanced and metastatic NSCLC predispose to better response to chemotherapy but worse survival [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2010, 78 (1): 14 – 20.
- [12] KAWACHI R, NAKAZATO Y, TAKEI H, et al. Clinical significance of preoperative carcinoembryonic antigen level for clinical stage I non-small cell lung cancer: can preoperative carcinoembryonic antigen level predict pathological stage [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, 9 (2): 199 – 202.

(2012 – 19 – 17 收稿)