

他达拉非联合坦索罗辛治疗 FPKRP 术后继发阴茎勃起功能障碍的临床观察

林升汉^{1*}, 黄卫², 孙占玉¹, 李猛¹ (1. 儋州市第一人民医院泌尿外科, 海南 儋州 571700; 2. 海南省人民医院泌尿外科, 海口 570100)

中图分类号 R699.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2944-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.18

摘要 目的: 观察他达拉非联合坦索罗辛治疗经尿道四区分割法双极等离子体前列腺剜切术(FPKRP)后继发阴茎勃起功能障碍(ED)的疗效和安全性。方法: 70例 FPKRP 术后继发 ED 患者随机分为对照组和观察组, 每组 35 例。两组患者均行常规 FPKRP 术治疗, 术后 1 d 对照组患者给予盐酸坦索罗辛缓释胶囊 0.2 mg, 口服, 每天 1 次; 观察组患者在对照组治疗基础上加服他达拉非片 10 mg, 每天 1 次。两组疗程均为 3 个月。观察并比较两组患者临床疗效, 治疗前后国际前列腺症状评分、前列腺特异抗原、最大尿流率、国际勃起功能问卷-5 评分、生活质量指数评分和不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 (97.14% vs. 71.43%, $P < 0.05$)。治疗前, 两组患者国际前列腺症状评分、最大尿流率、国际勃起功能问卷-5 评分和生活质量指数评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者国际前列腺症状评分和生活质量指数评分显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组; 最大尿流率和国际勃起功能问卷-5 评分显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前后前列腺特异抗原水平比较, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 他达拉非联合坦索罗辛治疗 FPKRP 术后继发 ED 疗效较好, 可有效改善患者阴茎勃起功能, 缓解下尿路症状, 提高日常生活质量, 安全性亦较好。

关键词 他达拉非; 坦索罗辛; 经尿道四区分割法双极等离子体前列腺剜切术; 勃起功能障碍; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Tadalafil Combined with Tamsulosin in the Treatment of ED Patients after FPKRP

LIN Shenghan¹, HUANG Wei², SUN Zhanyu¹, LI Meng¹ (1. Dept. of Urology, Danzhou First People's Hospital, Hainan Danzhou 571700, China; 2. Dept. of Urology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of tadalafil combined with tamsulosin in the treatment of erectile dysfunction (ED) patients after four area division plasmakinetic enucleation of prostate (FPKRP). **METHODS:** Seventy patients with ED after FPKRP were randomly divided into control group and observation group, with 35 cases in each group. Both groups received FPKRP; control group was given Tamsulosin capsule 0.2 mg orally, once a day, 1 d after surgery; observation group was additionally given Tadalafil tablet 10 mg, once a day, on the basis of control group. Both groups were treated for 3 months. Clinical efficacies of 2 groups were compared; international prostate symptom score, the levels of prostate specific antigen, the maximal urinary flow rate, international erectile function questionnaire-5 score, life quality score and ADR were also compared before and after treatment. **RESULTS:** The total response rate of short-term therapy in observation group was significantly better than control group, with statistical significance (97.14% vs. 71.43%, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference between 2 groups in terms of international prostate symptom score, the maximal urinary flow rate, international erectile function questionnaire-5 score and life quality score ($P > 0.05$). After treatment, international prostate symptom score and life quality score in 2 groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group; the maximal urinary flow rate and international erectile function questionnaire-5 score were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the levels of prostate specific antigen between 2 groups before and after treatment ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** For patients with ED after FPKRP, tadalafil combined with tamsulosin can effectively improve erectile function, relieve the lower urinary tract symptoms and improve the quality of daily life with good safety.

KEYWORDS Tadalafil; Tamsulosin; FPKRP; Erectile dysfunction; Therapeutic efficacy; Safety

已有研究显示, 良性前列腺增生是导致老年男性排

尿困难主要病因之一; 目前, 对于良性前列腺增生患者多推荐采用经尿道四区分割法双极等离子体前列腺剜切术(FPKRP)治疗, 但相关临床报道显示, 患者术后可

* 主治医师。研究方向: 泌尿外科。电话: 0898-23315068。
E-mail: 13976789068@163.com

能出现阴茎勃起功能障碍(ED),严重影响日常生活质量^[1-2]。坦索罗辛属于选择性 α 受体阻滞药,已被证实具有一定改善ED的效果,但其单独用于FPKRP术后继发ED患者效果欠佳,无法满足临床需要^[3]。近年来以他达拉非为代表的口服磷酸二酯酶V型抑制剂开始被广泛用于ED治疗并取得一定效果^[4],但其与坦索罗辛联用能否增加FPKRP术后继发ED患者的临床收益尚缺乏随机对照研究。因此,本研究观察了他达拉非联合坦索罗辛治疗FPKRP术后继发ED的临床疗效和安全性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取海南省人民医院2014年3月—2015年12月收治的70例FPKRP术后继发ED患者,以随机抽签法分为对照组和观察组,每组35例。对照组患者平均年龄为(63.15±5.84)岁,平均前列腺体积为(50.75±4.33) cm³,术中平均出血量为(103.67±14.38)mL,平均国际勃起功能问卷-5评分为(12.93±2.10)分。观察组患者平均年龄为(63.28±5.89)岁,平均前列腺体积为(50.83±4.36) cm³,术中平均出血量为(104.10±14.43)mL,平均国际勃起功能问卷-5评分为(12.85±2.04)分。两组患者年龄、前列腺体积、术中出血量、国际勃起功能问卷-5评分等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者及家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①择期行FPKRP手术患者,年龄不限;②国际勃起功能问卷-5评分术前 ≥ 22 分,术后 < 22 分。排除标准:①口服硝酸酯类药物无法停药;②入组前6个月合并严重心、脑血管疾病;③无法进行性活动;④重要脏器功能不全;⑤有精神系统疾病;⑥临床资料不全。

1.3 治疗方法

两组患者均行FPKRP手术治疗,麻醉及手术操作均由同一组医师完成。术后1 d对照组患者给予盐酸坦索罗辛缓释胶囊[安斯泰来制药(中国)有限公司,规格:0.2 mg,批准文号:国药准字H20000681] 0.2 mg,口服,每天1次;观察组患者在对照组治疗基础上加用他达拉非片(Eli Lilly Nederland B.V.,规格:5 mg,批准文号:H20170022) 10 mg,每天1次。两组患者疗程均为3个月。

1.4 观察指标

观察并比较两组患者临床疗效、治疗前后国际前列腺症状量表评分^[5]、前列腺特异抗原水平、最大尿流率、国际勃起功能问卷表-5评分^[6]和生活质量指数评分^[5],其中国际勃起功能问卷表-5评分指标包括4项内容,每项分值为0~5分,总分值越高,提示阴茎勃起功能越好;生活质量指数评分为0~6分,分值越高提示生活质量越好;同时记录治疗期间不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

①显效:疗程结束后国际勃起功能问卷-5评分 ≥ 22 分,阴茎可完全勃起并完成性交;②有效:疗程结束后国际勃起功能问卷-5评分为15~ < 22 分或较治疗前评分增加10分,阴茎可部分勃起并插入阴道;③无效:未达上述标准^[5]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	35	9	16	10	71.43
观察组	35	16	18	1	97.14*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后国际前列腺症状评分、前列腺特异抗原和最大尿流率比较

治疗前,两组患者国际前列腺症状评分和最大尿流率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者国际前列腺症状评分显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;最大尿流率显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后前列腺特异抗原水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者手术前后国际前列腺症状评分、前列腺特异抗原及最大尿流率比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of international prostate symptom score, the levels of prostate specific antigen and maximal urinary flow rate between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	国际前列腺症状评分,分		前列腺特异抗原,ng/mL		最大尿流率,mL/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	12.77±3.66	9.72±2.27*	3.53±0.80	3.60±0.82	13.79±2.33	15.10±3.20*
观察组	35	12.82±3.70	8.10±1.79**	3.47±0.77	3.55±0.81	13.65±2.28	16.56±4.62**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后国际勃起功能问卷-5评分和生活质量指数评分比较

治疗前,两组患者国际勃起功能问卷-5评分和生活质量指数评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者国际勃起功能问卷-5评分显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,生活质量指数评分显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后国际勃起功能问卷-5评分和生活质量指数评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 3 Comparison of international erectile function questionnaire-5 score and quality of life score between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	国际勃起功能问卷-5评分		生活质量指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	12.93±2.10	16.70±3.25*	3.36±0.76	2.69±0.43*
观察组	35	12.85±2.04	20.37±4.41**	3.41±0.78	1.92±0.27**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$
Note:vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups(case)

组别	n	头晕	皮疹	消化道不适	低血压	不良反应发生率,%
对照组	35	1	1	2	0	11.43
观察组	35	2	1	3	1	20.00

3 讨论

近年来FPKRP术以其切割精度高、热效应和碳化程度低及性功能保护效果佳等优势开始被广泛用于良性前列腺增生的临床治疗,其在降低术后继发ED发生风险方面优于传统术式^[6];但已有研究显示,FPKRP术后继发ED发生率仍可达10%^[7]。如何有效改善FPKRP术后继发ED患者症状体征,提高阴茎勃起功能及生活质量已成为医学界关注的热点和难点之一。

坦索罗辛是临床常用超选择性 α 受体阻滞药之一,可通过调节阴茎海绵体血管平滑肌收缩和舒张平衡达到改善ED作用;但其应用后患者间疗效差异较大,无反应比例较高,临床应用受限明显^[8]。近年来研究认为,ED的发生与多种因素导致血管内皮功能紊乱、一氧化氮(NO)合成释放水平下降及血管舒张功能异常密切相关;而阴茎海绵体平滑肌中磷酸二酯酶V型成分被认为在ED发生发展过程中发挥着关键作用,其能够选择性下调环磷酸鸟苷(cGMP)水平,促进海绵体平滑肌收缩,降低阴茎血流灌注量,从而诱发阴茎疲软^[9-10]。而他达拉非属于磷酸二酯酶V型抑制剂,主要作用机制为竞争性干扰cGMP与磷酸二酯酶V型结合,延缓cGMP水解

进程,从而延长阴茎充血勃起时间^[11];同时,其还能够有效降低三磷酸鸟苷结合蛋白AR(RhoA)激酶活性,促进尿道口平滑肌松弛,增加局部动脉血供,这对于改善尿流动力学水平和降低前列腺基质细胞增殖均具有重要作用^[12]。2014年欧洲“泌尿外科学会下尿路症状诊治指南”中已将他达拉非作为一线推荐药物,认为其能够有效缓解前列腺增生患者储尿及排尿期症状,改善日常生活质量^[13]。

本次研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组;治疗后观察组患者国际前列腺症状评分、最大尿流率、国际勃起功能问卷-5评分及生活质量指数评分均显著优于对照组,提示联合药物方案治疗FPKRP术后继发ED在改善勃起功能和下尿路症状、提高生活质量方面优势明显,这与以往研究结果相一致^[14]。观察组中1例患者治疗无效,笔者推测这可能与术中出血量过多,持续电凝止血对包膜外阴茎勃起神经血管束造成损伤密切相关;而两组患者治疗前后前列腺特异抗原水平和不良反应发生率比较,差异无统计学意义,则说明加用他达拉非并未影响机体前列腺特异抗原水平,亦未增加不良反应的发生,安全性较好。

综上所述,他达拉非联合坦索罗辛治疗FPKRP术后继发ED疗效较好,可有效改善患者阴茎勃起功能,缓解下尿路症状,提高日常生活质量,且安全性较好。但鉴于随访时间短、入选样本量较小及单一中心等因素制约,所得结论还有待更大规模随机对照试验证实。

参考文献

[1] Xue B, Zang Y, Zhang Y, et al. Greenlight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized trial[J]. J Xray Sci Technol, 2013,21(1):125-132.

[2] Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A, et al. Photoselective vaporisation of the prostate using 80 W and 120 W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta analysis from 2002 to 2012 [J]. Eur Urol, 2012, 62 (2):315-323.

[3] Wang X, Wang X, Li S, et al. Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9 (9) : e107593.

[4] Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, et al. Inhibitory effects of phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, on mechanosensitive bladder afferent nerve activities of the rat, and on acrolein-induced hyperactivity of these nerves [J]. BJU Int, 2012,110(6 Pt B):E259-266.

[5] 那彦群,叶章群,孙光.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南:2011版[M].北京:人民卫生出版社,2011:154.

[6] Zhang KY, Xing JC, Chen BS, et al. Bipolar plasmakin-

玉屏风散加减辅助治疗过敏性鼻炎的系统评价[△]

郭 惟^{1*},何颖贤²,张徐文¹,温俊茂²,刘煜德^{2#}(1.广州中医药大学第四临床医学院,广东 深圳 518033;2.广州中医药大学第一临床医学院,广州 510405)

中图分类号 R765.21 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2947-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.19

摘 要 目的:系统评价玉屏风散加减辅助治疗过敏性鼻炎的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、Cochrane 图书馆、EMBase、PubMed,收集玉屏风散加减联合化学药(试验组)对比单纯化学药(对照组)治疗过敏性鼻炎的随机对照试验,提取资料并按照Cochrane 系统评价员手册5.1.0评价纳入研究质量,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入15项RCT,合计1 366例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=3.95,95%CI(2.80,5.58),*P*<0.001]显著高于对照组,复发率[OR=0.37,95%CI(0.22,0.63),*P*<0.001]和不良反应发生率[OR=0.15,95%CI(0.06,0.35),*P*<0.001]显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:玉屏风散加减辅助治疗过敏性鼻炎疗效较好,可以降低复发率,安全性亦较好。
关键词 玉屏风散;过敏性鼻炎;Meta分析;系统评价;疗效;安全性

Modified Yupingfeng Powder in Adjuvant Therapy of Allergic Rhinitis: A Systematic Review
GUO Wei¹, HE Yingxian², ZHANG Xuwen¹, WEN Junmao², LIU Yude² (1.Forth Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangdong Shenzhen 518033, China; 2.First Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of Yupingfeng powder in adjuvant therapy of allergic rhinitis, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Wanfang database,

etic transurethral resection of the prostate vs. transurethral enucleation and resection of the prostate: pre-and postoperative comparisons of parameters used in assessing benign prostatic enlargement [J]. *Singapore Med J*, 2011, 52 (10):747-751.

[7] Xu A, Zou Y, Li B, *et al.* A randomized trial comparing diode laser enucleation of the prostate with plasmakinetic enucleation and resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. *J Endourol*, 2013, 27 (10):1254-1260.

[8] Woo HH, Hossack TA. Photoselective vaporization of the prostate with the 120 W lithium triborate laser in men taking coumadin[J]. *Urology*, 2011, 78(1):142-145.

[9] Ko K, Yang DY, Lee WK, *et al.* Effect of improvement in lower urinary tract symptoms on sexual function in men: tamsulosin monotherapy vs. combination therapy of tamsulosin and solifenacin[J]. *Korean J Urol*, 2014, 55 (9):608-614.

[10] Shelbaia A, Elsaied WM, Elghamrawy H, *et al.* Effect of selective alpha-blocker tamsulosin on erectile function in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia[J]. *Urology*, 2013, 82(1):130-135.

[11] Oelke M, Giuliano F, Mirone V, *et al.* Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomized, parallel, placebo-controlled clinical trial[J]. *Eur Urol*, 2012, 61 (5): 917-925.

[12] 袁润强.他达拉非治疗继发于良性前列腺增生下尿路症状的研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2012, 18(12): 1147-1151.

[13] 段雪光.他达拉非治疗 ED 的概述[J]. *中华男科学杂志*, 2013, 19(4):380-383.

[14] Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, *et al.* Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study [J]. *J Sex Med*, 2012, 9(1):271-281.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81373567)
* 本科生。研究方向:中医学。E-mail:859132472@qq.com
通信作者:教授,博士。研究方向:中医内科学。电话:020-36591593。E-mail:liuyude@126.com

(收稿日期:2016-10-27 修回日期:2017-05-22)
(编辑:申琳琳)