

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.023

排石颗粒联合盐酸坦洛新用于上尿路结石软性输尿管镜 钬激光碎石术临床评价*

刘庆辉, 张志超, 姚 丽, 王丽叶, 白栩搏

(华北医疗健康集团邢台总医院泌尿外科, 河北 邢台 054000)

摘要:目的 探讨排石颗粒联合盐酸坦洛新对行软性输尿管镜钬激光碎石术(FURSL)治疗的上尿路结石患者术后残余结石的清除效果。方法 选取医院2020年8月至2021年8月收治的上尿路结石患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。两组患者均择期行FURSL治疗,术后口服盐酸坦洛新缓释片,观察组患者加服排石颗粒。两组均连续治疗4周。术后随访3个月。结果 观察组总有效率为100.00%,明显高于对照组的90.00%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者尿频尿急、血尿及腰痛评分均显著低于治疗前,且观察组降幅更显著($P < 0.05$);观察组患者残余结石排净率显著高于对照组($P < 0.05$),残余结石开始排出时间及排净时间均显著短于对照组($P < 0.05$);两组患者血清白细胞介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和C反应蛋白(CRP)水平均显著下降,且观察组降幅更显著($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率及术后并发症发生率均与对照组相当(6.00%比4.00%,4.00%比12.00%; $P > 0.05$)。术后3个月内,患者均无其他严重并发症(如感染性休克、脓毒血症等)发生。结论 上尿路结石患者FURSL术后联用排石颗粒与盐酸坦洛新,能加快术后残余结石排出及提高其排净率,促进临床症状缓解,减轻机体炎症反应。

关键词:排石颗粒;盐酸坦洛新;上尿路结石;软性输尿管镜钬激光碎石术;临床疗效;炎症反应

中图分类号:R969.4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)02-0097-04

Clinical Evaluation of Paishi Granules Combined with Tamsulosin Hydrochloride in the Treatment of Patients with Upper Urinary Calculi Undergoing Flexible Ureteroscopy Lithotripsy

LIU Qinghui, ZHANG Zhichao, YAO Li, WANG Liye, BAI Xubo

(Department of Urology, Xingtai General Hospital, North China Health Group, Xingtai, Hebei, China 054000)

Abstract: Objective To investigate the effect of Paishi Granules combined with tamsulosin hydrochloride on the removal of residual stones in patients with upper urinary calculi undergoing flexible ureteroscopy lithotripsy (FURSL). **Methods** A total of 100 patients with upper urinary calculi admitted to the hospital from August 2020 to August 2021 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the two groups underwent FURSL, and they were given Tamsulosin Hydrochloride Sustained-Release Tablets after the operation. On this basis, the patients in the observation group were given Paishi Granules. Both groups were continuously treated for four weeks and followed up for three months. **Results** The total effective rate in the observation group was 100.00%, which was significantly higher than 90.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of frequent and urgent urination, hematuria and lumbago in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significant lower than those in the control group ($P < 0.05$). The complete removal rate of residual stones in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the duration from the end of the surgery to the beginning of residual stone removal and the duration of complete removal of residual stones in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significant lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse drug reactions and postoperative complications in the observation group were similar to those in the control group (6.00% vs. 4.00%, 4.00% vs. 12.00%; $P > 0.05$). No other serious complications (such as septic shock, sepsis, etc.) occurred within three months after the operation. **Conclusion** Paishi Granules combined with tamsulosin hydrochloride in the treatment of patients with upper urinary calculi undergoing FURSL can speed up the removal of stones and improve the complete removal rate of residual stones, promote the relief of clinical symptoms and reduce the inflammatory reaction of the body.

Key words: Paishi Granules; tamsulosin hydrochloride; upper urinary calculi; flexible ureteroscopy lithotripsy; clinical efficacy; inflammatory reaction

*基金项目:河北省邢台市科技计划项目[2019ZC327]。

第一作者:刘庆辉,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为泌尿系统疾病的诊治,(电子信箱)kj011@163.com。

上尿路结石包括输尿管结石和肾结石,近年来其发病率呈逐年升高趋势^[1]。软性输尿管镜钬激光碎石术(FURSL)是当前临床常用外科治疗手段,但对于直径>2.0 cm的上尿路结石,由于排石率较低、并发症较多,属软镜的相对适应证。因此术后常联合相关西药(如盐酸坦洛新)辅助治疗,以促进残余结石排出,提高结石清除率^[2-3]。近些年,中医药在泌尿系结石术后辅助治疗中的重要作用正逐渐引起临床关注。如排石颗粒,其有通淋排石、清热利水功效,主治下焦湿热所致泌尿系结石^[4]。本研究中探讨了排石颗粒联合盐酸坦洛新对上尿路结石的辅助治疗作用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合上尿路结石诊断标准,并经临床症状、B超、CT、X线摄片等影像学检查确诊;结石直径2~4 cm;年龄18~65岁;具有手术指征;未接受过其他治疗;既往无泌尿生殖系统手术史。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理编号:ZCKT-0073),患者签署知情同意书。

排除标准:合并尿路感染或出现严重肾积水;伴严重心、肺、肝、肾功能障碍;伴严重出血倾向或凝血功能异常;合并精神疾病或智力障碍;先天性泌尿系统畸形;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物或其成分有过敏史。

病例选择与分组:选取医院2020年8月至2021年8月收治的上尿路结石患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两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。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予相同的FURSL治疗。治疗前,先采用硬性输尿管镜扩张患侧输尿管,进镜时利用注射器或灌注泵调节灌洗液压力与流量,维持术野清晰,尽可能进入肾盂,留置导丝,将硬性输尿管镜退出后,于导丝引导下置入F11~F14软性输尿管镜扩张鞘至输尿管上段或近肾盂处,退出内芯与导丝,保留扩张鞘,软性输尿管镜经扩张鞘进入肾盂,检查肾盂、肾盏情况;找到结石后,经工作通道置入200 μm 钬激光光纤实施碎石

术,钬激光功率8~30 W(能量0.8~1.5 J,频率10~30 Hz),将结石粉碎成直径0.1~0.3 cm碎片,尽可能寻找并处理所有碎石粒,术后留置5F双J管与16F尿管。术前、术后均常规使用抗生素抗感染,大量饮水。并口服盐酸坦洛新缓释片(昆明积大制药股份有限公司,国药准字H20051461,批号20200509,规格为每片0.2 mg),每次1片,每日2次。观察组患者术后加予排石颗粒(南京同仁堂药业有限责任公司,国药准字Z32020071,批号20200605,规格为每袋5 g)开水冲服,每次1袋,每日3次。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)症状评分,治疗前后分别对患者尿频尿急、血尿、腰痛症状进行量化,单项评分范围均为0~3分,评分越高提示对应症状越严重^[5];2)术后残余结石排出情况,计算患者残余结石排净率,并统计残余结石开始排出时间及排净时间;3)血清炎性指标,采集患者空腹外周静脉血,3 000 r/min离心10 min,取上清液,-20 $^{\circ}\text{C}$ 冻存待检;以酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和C反应蛋白(CRP)水平。试剂盒均购自研域(上海)化学试剂有限公司,严格按说明书要求操作。

疗效判定^[6]:治愈,结石排出,并收集到结石,X线摄片显示结石阴影消失,临床症状消失;有效,X线摄片显示结石缩小或位置下移,临床症状改善;无效,X线摄片显示结石大小、位置等无变化,临床症状无改善。总有效=治愈+有效。

安全性:统计患者排石药物治疗期间不良反应(食欲不振、恶心、头晕等)及术后3个月内并发症(如发热、石街形成及需镇痛治疗的腰痛等)发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,组内与组间两两比较分别行配对 t 检验与独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。对照组发生头晕、恶心各1例,观察组发生食欲不振1例,恶心2例,两组患者不良反

表1 两组患者一般资料比较($n=50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=50$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	结石位置(例)			结石直径 ($\bar{X}\pm s$,cm)
			肾	输尿管(上段)	肾+输尿管	
观察组	30/20	41.52 \pm 7.27	38	8	4	3.35 \pm 0.52
对照组	33/17	40.48 \pm 8.59	41	7	2	3.28 \pm 0.65
χ^2/t 值	0.386	0.653	0.542	0.078	0.177	0.595
P 值	0.534	0.515	0.461	0.779	0.674	0.553

应发生率相当(4.00%比6.00%, $\chi^2 = 0.211, P = 0.646$)。两组患者不良反应均可自行缓解,术后3个月内均未见其他严重不良事件。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 50$]

组别	治愈	有效	无效	总有效
观察组	40(80.00)	10(20.00)	0(0)	50(100.00)
对照组	31(62.00)	14(28.00)	5(10.00)	45(90.00)
χ^2 值				5.263
P值				0.022

表3 两组患者主要症状评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 50$)

Tab. 3 Comparison of main symptom scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 50$)

组别	尿频尿急		血尿		腰痛	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.31 ± 0.65	0.52 ± 0.27 [*]	2.04 ± 0.70	0.43 ± 0.23 [*]	2.35 ± 0.62	0.57 ± 0.30 [*]
对照组	2.28 ± 0.70	1.14 ± 0.45 [*]	2.01 ± 0.66	0.97 ± 0.36 [*]	2.31 ± 0.69	1.23 ± 0.55 [*]
t值	0.222	8.354	0.221	8.398	0.305	7.449
P值	0.825	0.000	0.826	0.000	0.761	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 and 5).

表4 两组患者术后残余结石排出情况比较($n = 50$)

Tab. 4 Comparison of the removal of residual stones between the two groups ($n = 50$)

组别	排净[例(%)]	开始排出时间($\bar{X} \pm s, d$)	排净时间($\bar{X} \pm s, d$)
观察组	40(80.00)	5.70 ± 1.48	23.73 ± 5.18
对照组	31(62.00)	9.24 ± 2.34	28.85 ± 6.09
χ^2/t 值	3.934	9.041	4.528
P值	0.047	0.000	0.000

表5 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 50$)

Tab. 5 Comparison of serum inflammatory factors levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 50$)

组别	IL-1(ng/L)		TNF- α (ng/L)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42.34 ± 4.71	10.28 ± 1.26 [*]	55.76 ± 4.55	18.34 ± 2.23 [*]	17.27 ± 2.05	7.45 ± 1.23 [*]
对照组	43.07 ± 5.22	17.47 ± 2.34 [*]	54.82 ± 5.20	26.47 ± 3.45 [*]	16.89 ± 2.34	11.34 ± 2.08 [*]
t值	0.734	19.130	0.962	13.994	0.864	11.383
P值	0.465	0.000	0.338	0.000	0.390	0.000

表6 两组患者术后并发症发生情况比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of postoperative complications between the two groups [case (%), $n = 50$]

组别	发热	腰痛(需镇痛)	血尿(超24h)	石街形成	合计
观察组	1(2.00)	1(2.00)	0(0)	0(0)	2(4.00)
对照组	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	6(12.00)
χ^2 值					1.223
P值					0.269

3 讨论

泌尿系结石的微创疗法较多,《中国泌尿外科疾病诊治指南》推荐,结石直径 ≤ 2.0 cm时首选体外冲击波碎石术(ESWL), > 2.0 cm时首选经皮肾镜取石术(PCNL)。其中ESWL可用于大多数输尿管上段结石与肾结石的治疗,但由于受到解剖结构、肥胖、结石成分等一系列因素的影响,排石率不高,残石率及复发率相对较高,碎石过程中脉冲性高压与高能量还可导致一定程度的肾损伤^[7]。极度肥胖、严重心律失常、出血性疾病、骨骼畸形等是ESWL的相对禁忌证,不仅存在手术风险,疗效也欠佳。PCNL治疗肾结石疗效确切,能有效清除结石,但手术难度大,操作复杂,并发症也较多,临床使用受限^[8]。输尿管硬镜碎石具有微创、碎石效率高、恢复快等优点,但易引起输尿管上段结石反流至肾盂肾盏中,难以有效清除肾脏结石^[9]。软性输尿管镜镜体柔软、纤细,可通过灵活转角进入肾盂肾盏中寻找结石,再配合钬激光光纤,能更有效地粉碎结石,弥补了其他微创手术及传统开放性手术在上尿路结石治疗中存在的不足。软性输尿管镜通过利用人体天然通道完成手术治疗,手术创伤小,恢复快^[10]。FURSL对于直径 ≤ 2.0 cm的结石清除率很高,且并发症很少。但对于直径 > 2.0 cm的结石,会不同程度损害肾功能,肾小球滤过率偏低,术后排石难度增加。并可导致并发症风险增加,严重时需二次手术。因此相当一部分结石需术后自行排出。

研究发现,输尿管平滑肌中有丰富的 α_1 受体,其阻滞剂能抑制输尿管收缩,可用于输尿管结石的治疗^[11]。盐酸坦洛新缓释片为高选择性 α_1 受体阻滞剂,可有效阻断输尿管平滑肌中的 α_1 受体,抑制远端输尿管张力,降低输尿管的蠕动频率与幅度,这不仅能减轻结石所致腰腹部疼痛,还可促进结石排出。研究证实,在 α_1 受体阻滞剂治疗基础上联合中医药治疗,能进一步提高泌尿系结石术后残余结石的清除率,促进患者临床症状的缓解^[12]。

泌尿系结石属中医“砂淋”“石淋”等范畴,主要表现为小腹拘急、小便频数短涩、腰痛等,下焦湿热蕴结,气滞血瘀,杂质于尿液聚集即可形成砂石。排石颗粒由连钱草、徐长卿、盐车前子、关木通、石韦、滑石等多味中药组方,主治下焦湿热所致泌尿系结石。方中连钱草利尿通淋、清热解毒、消肿散瘀;盐车前子清热利尿、渗湿通淋;徐长卿解毒消肿、祛风止痛;忍冬藤清热解毒、疏风通络;苘麻子清热利湿、解毒消痈;瞿麦、滑石、石韦、关木通利尿通淋、清热下火;甘草清热解毒、缓急止痛、调和诸药。诸药合用,可共奏清热利尿、通淋排石之功效,能有效促进结石排出,减轻结石对输尿管与肾脏

的刺激,缓解腰腹部疼痛、血尿、尿频尿急等临床表现。研究证实,泌尿系结石主要成分为草酸钙,排石颗粒组方中连钱草提取物的有效成分有机酸类、黄酮类可与钙离子结合成可溶性盐或络合物,使尿液中结晶形成的抑制物增加,减少草酸钙沉积,增加尿量,促进结石排出,并减少肾结石形成^[13]。现代药理研究证实,排石颗粒能抑制草酸钙晶体生长,抑制肾结石增大,减少结石复发,对泌尿系结石的近期治疗及长期预防均具有重要价值;其组方中车前子具有明显的抗氧化作用,能清除氧自由基,缓解肾损伤;石韦能减轻术后炎性反应,保护肾脏功能^[14]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组。且观察组治疗后尿频尿急、血尿及腰痛评分均显著低于对照组,残余结石排净率显著高于对照组,同时残余结石开始排出时间及排净时间均显著短于对照组。两组患者排石药物相关不良反应均少而轻微。提示中西药结合治疗能安全有效地促进上尿路结石患者FURSL术后残余结石的排出,提高结石清除率,缓解临床症状及体征,加快术后机体恢复。早期报道显示,输尿管软镜碎石取石术治疗直径>2 cm的泌尿系结石,术后并发症发生率为5%~15%,结石清除率为75%~90%^[15]。近年来国内相关报道显示,其并发症发生率约为10%,常见的并发症为发热、腰痛、血尿、石街等,极少发生感染性休克、脓毒血症等严重并发症^[16]。本研究结果显示,观察组术后并发症发生率低于对照组,但差异不显著,也可能与本研究样本量较小有关。

对于直径>2.0 cm的泌尿系结石,由于结石嵌顿、停留时间长,可引起不同程度的炎性反应,导致IL-1、TNF- α 等炎性因子表达增多,乃至引发息肉,治疗不及时还可能引起肾积水。此外,当人体受到外界创伤刺激时也会释放大量炎性因子,而手术操作亦属应激源,一定程度上会加重机体内炎性应激反应。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清IL-1、TNF- α 和CRP水平均较治疗前显著降低,且观察组改善更显著。提示FURSL术后联用盐酸坦洛新及排石颗粒能更有效地下调患者血清相关炎性介质的表达水平,促进机体炎性反应的缓解。原因可能与排石颗粒具有明显的利尿、通淋、抗炎及止痛等药理作用有关。

综上所述,上尿路结石患者FURSL术后给予盐酸坦洛新与排石颗粒,能加快术后残余结石排出及提高其排净率,加快结石排出,缓解尿频尿急、血尿、腰痛等临床表现,促进患者机体内炎性反应缓解。

参考文献

[1] YOSHIOKA T, IKENOUE T, HASHIMOTO H, et al. Development and validation of a prediction model for failed shockwave lithotripsy of upper urinary tract calculi using computed tomography information; the S3HoCKwave score [J]. *World J Urol*, 2020, 38(12): 3267 - 3273.

[2] 王青富,张 玉,郭建功,等. 体外震波碎石术后联合中药排石汤治疗肾结石对红细胞免疫功能、排石效果的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 91 - 93.

[3] GUR M, ULU MB, CALISKAN ST, et al. Dexamethasone vs. Tamulosin vs. Silodosin vs. Tadalafil as Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones in Men [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(8): 947 - 952.

[4] 刘义迅,肖 峻,苏 红,等. 输尿管软镜钬激光碎石联合排石颗粒治疗肾结石的临床研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2017, 37(4): 519 - 522.

[5] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则(试行)* [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 171 - 172.

[6] 国家中医药管理局. *中医病证诊断疗效标准* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 112 - 113.

[7] DESOKY EAE, SAKR AM, ALHEFNAWY M, et al. Renal protective effect of N - acetylcysteine with stepwise ramping voltage against extracorporeal shock wave lithotripsy - induced renal injury: a prospective randomized trial [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(5): 2261 - 2267.

[8] 陈立杰,吕学锋,郭 强,等. 微通道经皮肾镜取石术与标准通道经皮肾镜取石术治疗上尿路结石的荟萃分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(10): 837 - 842.

[9] 顾朝辉,宋 武,袁海川. S. T. O. N. E. 评分系统预测输尿管硬镜碎石术治疗输尿管结石结石清除率准确性的研究[J]. *现代医学*, 2020, 48(4): 464 - 468.

[10] 刘庆辉,张志超,姚 丽,等. 软性输尿管镜钬激光碎石术治疗单侧上尿路结石的疗效及对外周血T淋巴细胞亚群、肾功能和氧化应激因子的影响[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(1): 1 - 5.

[11] SHARMA G, KAUNDAL P, PAREEK T, et al. Comparison of efficacy of various drugs used for medical expulsive therapy for distal ureter stones: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(9): e14214.

[12] 朱 超,黄家威. 在输尿管软镜碎石治疗中使用 α_1 M受体阻滞剂对输尿管通道建立及术后双J管综合征和疼痛的影响[J]. *临床外科杂志*, 2020, 28(2): 163 - 165.

[13] 杨念云,刘 培,郭建明. 连钱草提取物对肾结石模型大鼠的防治作用[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(8): 918 - 920.

[14] 张 丽,朴晋华,张 蕪. 排石颗粒主要药效学研究[J]. *中国药物与临床*, 2005, 5(7): 532 - 533.

[15] KIMURA M, SASAGAWA T. Significance of age on prognosis in patients treated by extracorporeal shock wave lithotripsy [J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2008, 99(4): 571 - 577.

[16] 高 让,廖邦华,陈云天,等. 输尿管软镜钬激光碎石取石术治疗大于2 cm上尿路结石的疗效及安全性分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(4): 527 - 531.

(收稿日期:2022-03-04;修回日期:2022-07-12)