

前列腺切除术前应用爱普列特 临床疗效的 Meta 分析

陈勇伟 龚小新 杨 勇 王晓康 姚启盛

摘 要 **目的** 探讨良性前列腺增生患者术前应用爱普列特对于手术的临床疗效。**方法** 通过检索自 1994 年 1 月 ~ 2014 年 1 月期间万方数据库 (CECDB)、维普中文科技期刊数据库 (CQVIP)、中国学术期刊数据库 (CNKI)、考克兰图书馆 (The Cochrane Library)、西文生物医学期刊数据库 (EMCC)、荷兰医学文摘数据库 (EMbase)、学术期刊集成数据库 (ASP)、美国国立医学图书馆 (PubMed) 等数据库内相关的随机对照试验 (RCT), 对纳入文献的质量进行严格评价和资料提取, 使用 Stata/SE version 12.0 软件对纳入研究进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 8 篇 RCT, 共 644 例患者, 其中实验组患者 341 例、对照组患者 303 例。实验组患者实施爱普列特、对照组为空白对照组。Meta 分析结果显示: 相比对照组患者, 术前应用爱普列特的前列腺增生患者, 其术中出血量显著降低: ①等离子电切术亚组 ($P=0.314, I^2=15.5\%, SMD=-0.57, 95\% CI: -0.81 \sim -0.34$); ②汽化电切术亚组 ($P=0.100, I^2=42.9\%, SMD=-2.70, 95\% CI: -4.22 \sim -0.97$)。其结果稳健: ①等离子电切术亚组 ($bias_P=0.142, bias_95\% CI: -31.54348 \sim 9.208739$); ②汽化电切术亚组 ($bias_P=0.945, bias_95\% CI: -14.27004 \sim 14.79971$)。但对于术中前列腺腺体的切除重量, Meta 分析差异无统计学意义 ($P=0.578, I^2=0\%, SMD=-0.02, 95\% CI: -0.23 \sim 0.18$)。**结论** 前列腺增生患者术前应用爱普列特, 能够有效显著降低患者的术中出血量, 其疗效确切, 值得临床推广。

关键词 爱普列特 经尿道前列腺切除术 良性前列腺增生症 $5-\alpha$ 还原酶抑制剂 Meta 分析

中图分类号 R697 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.039

Effect of Clinical Efficacy Before Prostatectomy Surgery Using Epristeride; Meta - analysis. Chen Yongwei, Gong Xiaoxin, Yang Yong, et al. Urological Department of Shiyan Taihe Hospital, Affiliated to Hubei Medical College, Hubei 442000, China

Abstract Objective To investigate the clinical efficacy of benign prostatic hyperplasia patients using epristeride before surgery. **Methods** By searching the RCT CECDB, CQVIP, CNKI, The Cochrane Library, EMCC, EMbase, ASP, PubMed in 1994 January to 2014 January period, strict appraisal and data extraction on the quality of the included studies, using Stata/SE version 12 software systematic evaluation of included studies. **Results** Eventually included eight RCT, a total of 644 cases of patients, and then the experimental group including 341 cases of patients who were using the epristeride before surgery while the control group including patients 303 cases who were not. Meta - analysis showed that: compared with the control group, the intraoperative blood loss of the patients with benign prostatic hyperplasia using epristeride before surgery was significantly reduced; ①Plasma TURP subgroups ($P=0.314, I^2=15.5\%, SMD=-0.57, 95\% CI: -0.81 \sim -0.34$); ②transurethral resection subgroups ($P=0.100, I^2=42.9\%, SMD=-2.70, 95\% CI: -4.22 \sim -0.97$). The results are robust: ①Plasma TURP subgroups ($bias_P=0.142, bias_95\% CI: -31.54348 \sim 9.208739$); ②transurethral resection subgroups ($bias_P=0.945, bias_95\% CI: -14.27004 \sim 14.79971$). But for the weight of the removal prostate gland, Meta - analysis shows no significant difference ($P=0.578, I^2=0\%, SMD=-0.02, 95\% CI: -0.23 \sim 0.18$). **Conclusion** Using epristeride before surgery of the prostatic hyperplasia patients can reduce the intraoperative blood loss significantly, the efficacy is definitely, worthy of clinical promotion.

Key words Epristeride; Transurethral resection of prostate; Benign prostatic hypertrophy; $5-\alpha$ Reductase suppressors; Meta - analysis

良性前列腺增生症 (BPH) 是老年男性的常见病、多发病^[1]。本病可致下尿路梗阻、尿潴留、尿路感染, 迁延不愈可损伤患者肾功能, 产生严重后果, 显著降低患者的生活质量^[2]。于耻骨联合上方、经尿道

行前列腺切除术是目前广泛采用的手术方式^[3], 但该术式始终存在出血量过多的风险, 亦可表现为术后持续肉眼血尿或镜下血尿, 影响临床疗效^[4]。爱普列特是一种非竞争型 $5-\alpha$ 还原酶抑制剂, 其药效浓度与睾酮水平波动无关^[5], 作用稳定。因而被广泛用于治疗前列腺增生症。本研究拟参照 Cochrane 体系, 汇总相关文献对爱普列特治疗围术期前列腺增生

患者的临床疗效进行 Meta 分析,旨在为本病的进一步治疗提供临床决策依据。

对象与方法

1. 文献检索:(1)检索策略:为提高检索系统性及覆盖率,Meta 分析的检索策略应秉承客观、全面的原则^[6]。本研究由两名研究员(第一、第二作者)通过万维网共同完成文献筛选、评价、数据提取工作,如上述工作出现分歧且难以达成一致,则由第三方(通讯作者)引领研究员共同进行商讨^[7]。(2)检索范围:文献检索的截止时间设定为 2014 年 8 月,检索起始时间上溯至建库时,各数据库检索时间跨度均不得短于 20 年。检索以下数据库:万方数据库(CECDB)、维普中文科技期刊数据库(CQVIP)、中国学术期刊数据库(CNKI)、考克兰图书馆(The Cochrane Library)、西文生物医学期刊数据库(EM-CC)、荷兰医学文摘数据库(EMbase)、学术期刊集成数据库(ASP)、美国国立医学图书馆(PubMed)。(3)检索步骤:本 Meta 分析的检索关键词:①英文为“epristeride”,“transurethral resection of prostate”,“benign prostatic hypertrophy”;②中文为“爱普列特”、“经尿道前列腺切除术”、“良性前列腺增生症”。所有关键词以“And”&“和”连接,检索对象设定为“A-dult”&“成人”。各数据库的检索步骤大致相同,以 PubMed 为例简述如下,详见表 1。

2. 纳入标准:①中文文献对前列腺增生的诊疗符合《吴阶平泌尿外科学》相关章节的规定^[8],英文文献对前列腺增生的诊疗符合美国泌尿外科学会(AUA)于 2003 年发布的《前列腺增生临床诊疗指南》^[9];文献中对研究对象的手术流程规范均符合相关述评要求^[10]。②研究对象的术中失血量遵循以下公式计算:失血量(ml)=冲洗液血红蛋白浓度(g/L)×冲洗液的量(L)/术前血红蛋白浓度×1000。③纳入研究的对象均签署授权同意书,配合相关手术治疗。

3. 排除标准:①排除综述、述评、纯粹为基因及分子机制研究、未涉及临床试验的文献;②排除仅含有摘要而缺乏全文资料的论文;③排除总体样本量偏低($n \leq 20$)的论文;④排除涵盖以下患者为研究对象的论文:尿路感染、长期导尿、依赖性服用非那雄胺史、凝血功能异常、器质性心脏病等;⑤剔除出现严重术后并发症的患者。

4. 统计学方法:使用 Stata/SE 12.0 软件进行统计学处理,设定 $\alpha = 0.05$ 为本次 Meta-analysis 的检验水平, $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。以标准误的倒数($1/se_b$)为横轴、以合并效应量(b)及标准误(se_b)为纵轴,绘制 Galbraith 图^[11]。依照公式 $I^2 = \frac{Q-d}{Q} * 100\%$ 计算 I^2 及相应的 P 值^[12],从而评价异质性:若各研究间异质性较低($P > 0.10, I^2 < 50\%$),采用 Mantel-Haenszel 固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究间异质性显著($P \leq 0.10, I^2 \geq 50\%$),则采用 Dersimonian-Laird 随机效应模型以消除异质性,并根据结局指标的特点行亚组分析,进一步行 Meta 分析。若始终无法判断异质性或无法行亚组分析,则最终放弃 Meta 分析。根据整合后的 Meta 分析结果绘制森林图,以显示研究结论。为尽可能避免结局的发表偏倚,采用 Begg&Egger 法识别研究结论:如纳入 RCT 数量较多则采用 Begg 法、以直线相关检验图评价其发表偏倚性,如纳入 RCT 数量相对较少则采用 Egger 法、以线性回归检验图评价其发表偏倚性。若偏倚度 $P < 0.1$ 、其 95% 可信区间未涵盖 0,则提示存在发表偏倚。

结 果

1. 纳入研究的检索流程:依据前文制定的检索策略,初步检索得到 111 篇相关临床研究,其中英文文献 13 篇、中文文献 98 篇。按照前文所述的纳入及排除标准,剔除非临床论著、质量低劣、描述性研究、未交待预后、非随机对照、对照组设置不合理的文献共 103 篇,最终纳入 8 篇文献进入本次 Meta 分析^[13~20],其中中文文献 6 篇,英文文献 2 篇,文献的检索与纳入流程见图 1,经 Excel 表格收集纳入研究的一般情况,各 RCT 的基本特征见表 2。

表 1 本次 Meta 分析的文献检索步骤(PubMed)

步骤	检索表达式
#1	Explode “transurethral resection of prostate”/ all Title & Abstract
#2	Explode “benign prostatic hypertrophy”/ all Title & Abstract
#3	#1 and #2
#4	Explode “Epristeride”/ all Title & Abstract
#5	Explode “5-α reductase suppressors”/ all Title & Abstract
#6	Explode “randomized quasi-randomized controlled trials”/ all Title & Abstract
#7	#4 and #5 and #6
#8	#3 and #7

表 2 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年代(年)	样本量(n)		比较指标
		实验组	对照组	
Busetto ^[13]	2014	22	19	手术时间、术中出血量
Komura ^[14]	2014	30	34	术中出血量、切除前列腺腺体重量
安蜀昆 ^[15]	2012	42	42	手术时间、术中出血量、术中冲洗液量、切除前列腺腺体重量
陈镇钊 ^[16]	2009	92	64	术中出血量、术后血尿人数
初铭彦 ^[17]	2008	30	30	术中出血量、术中冲洗液量、切除前列腺腺体重量
李启忠 ^[18]	2006	42	42	术中出血量
孔令军 ^[19]	2011	43	50	手术时间、术中出血量、切除前列腺腺体重量
王进 ^[20]	2010	40	22	术中出血量、切除前列腺腺体重量

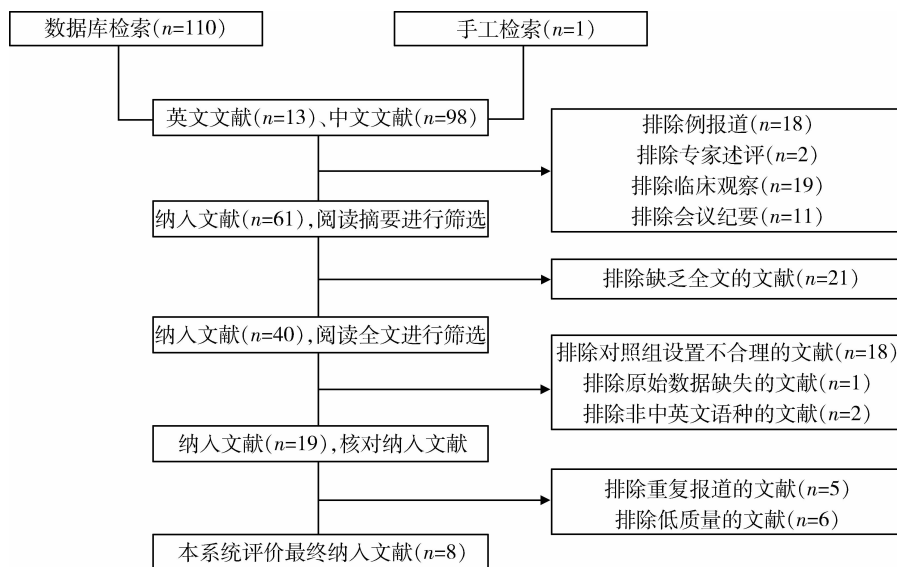


图1 本次 Meta 分析文献筛选流程图

2. 纳入研究的基本内容: 本研究纳入 8 篇 RCT, 共 644 例患者, 其中实验组患者 341 例、对照组患者 303 例。两组患者的年龄、既往史等基线资料差异均无统计学意义。所有患者均常规行直肠指诊、前列腺 B 超、尿流率测定, 均经尿道行前列腺电切术, 实验组患者均于术前常规服用爱普列特至少 7 日, 每日给药剂量为每日两次, 每次 5mg。两组患者就以下共同指标的差异性 (相关 RCT ≥ 5 项) 进行了比较: ① 术中出血量; ② 切除前列腺腺体重量。

3. 患者术中出血量的差异性: 所有 RCT^[13-20] 均对两组患者术中出血量进行了报道。如图 2 所示, Galbraith 图表明部分点分布于两条回归线平行线之外, 提示纳入 RCT 的结果存在一定异质性。Cochran's Q 检验示 $P=0$, $I^2=93.2\%$, 说明各研究之间异质性较为显著, 再结合 Galbraith 图中 RCT 分布情况, 采取随机效应模型以消除异质性, 并根据前列腺手术术式的不同, 将 RCT 进一步分为等离子电切术组和汽化电切术组。森林图示: ① 等离子电切术亚组: $P=0.314$, $I^2=15.5\%$, $SMD=-0.57$, 95% CI: $-0.81 \sim -0.34$; ② 汽化电切术亚组: $P=0.100$, $I^2=42.9\%$, $SMD=-2.70$, 95% CI: $-4.22 \sim -0.97$, 即应用爱普列特可显著降低前列腺增生患者的两种术式的术中出血量, 如图 3 所示。考虑到本次 Meta 分析纳入 RCT 数量相对较少, 故采用 Egger 法评价漏斗图的发表偏倚性。① 等离子电切术亚组: $bias_P=0.142$, $bias_95\text{ CI}: -31.54348 \sim 9.208739$; ② 汽化电切术亚组: $bias_P=0.945$, $bias_95\text{ CI}: -14.27004 \sim$

14.79971。提示两亚组的发表偏倚程度可控, 结果稳健。

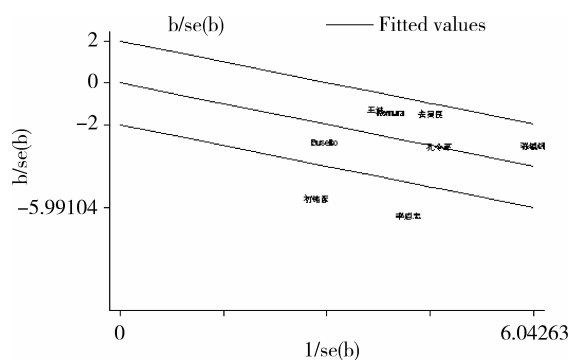


图2 应用爱普列特对于前列腺增生患者术中出血量差异性的 Galbraith 图

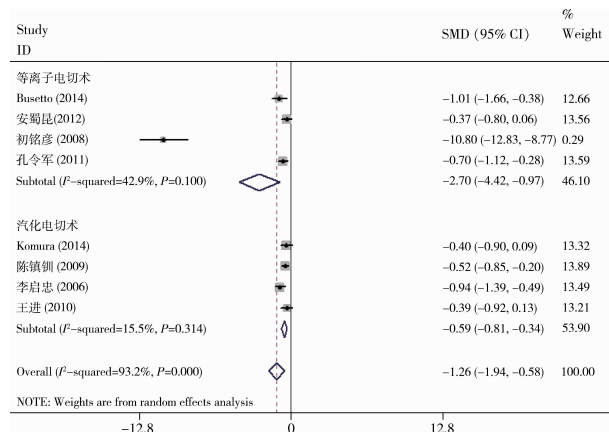


图3 应用爱普列特对于前列腺增生患者术中出血量差异性的森林图

4. 患者切除前列腺腺体重量的差异性: 部分 RCT^[13,14,16,19,20]对两组患者术中出血量进行了报道。如图 4 所示, Galbraith 图表明所有点均分布于两条回归线平行线之内, 提示纳入 RCT 的结果的异质性尚可。Cochran's *Q* 检验示 $P = 0.578$ 、 $I^2 = 0\%$, 说明各研究之间异质性较低, 再结合 Galbraith 图中 RCT 分布情况, 可以采取固定效应模型进行 Meta 分析。森林图示 $SMD = -0.02$, 95% CI: $-0.23 \sim 0.18$ 。即应用爱普列特对于前列腺切除腺体的重量未产生显著影响, 如图 5 所示。考虑到本次 Meta 分析纳入 RCT 数量相对较少, 故采用 Egger 法评价漏斗图的发表偏倚性: $bias_P = 0.537$, $bias_95\ CI: -10.21827 \sim 15.92789$, 提示发表偏倚程度可控, 结果具有推广性。

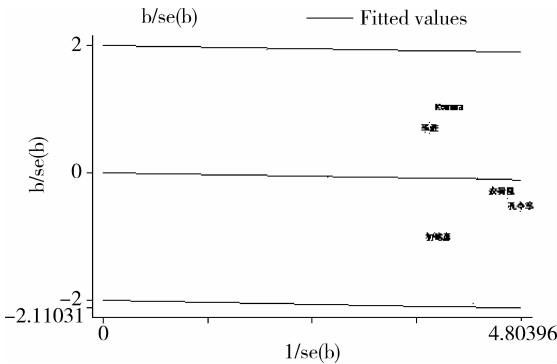


图 4 应用爱普列特对于前列腺增生患者切除前列腺腺体重量差异性的 Galbraith 图

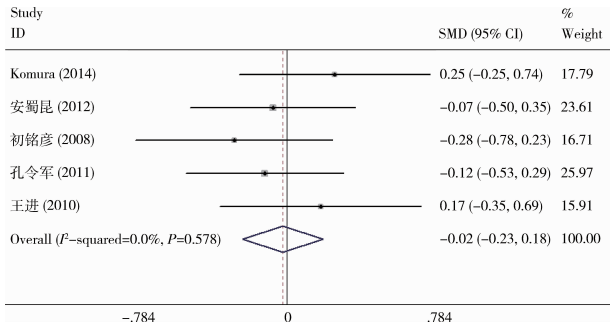


图 5 应用爱普列特对于前列腺增生患者切除前列腺腺体重量差异性的森林图

讨 论

人体主要存在两种 5 α -还原酶, I 型广泛分布于多处组织中, 主要支配皮脂腺; II 型主要分布于泌尿-生殖器官中, 与睾酮、雄激素相作用, 转化为双氢睾酮, 分化前列腺细胞^[21]。爱普列特新型 5 α -还原酶抑制剂, 与 II 型 5 α -还原酶及双氢睾酮形成三元聚合物。抑制体内睾酮转化为双氢睾酮, 降低前列腺腺

体内双氢睾酮的含量, 下调前列腺细胞的增殖信号水平, 抑制细胞内特异性生长因子、抑制前列腺细胞增殖, 并促进前列腺细胞凋亡因子的表达水平以加速细胞凋亡, 从而有效降低术中出血量、降低手术风险, 并缩短术后血尿时间、改善预后^[22]。

本次研究通过严格搜集病例, 汇总近年来相关 RCT 进一步得出结论: ①前列腺良性增生患者术前应用爱普列特, 可有效降低术中出血量、降低手术风险; ②前列腺良性增生患者术前应用爱普列特, 对术中前列腺腺体切除重量不产生影响。但本研究尚存在显著不足之处: ①受试者人种涵盖面不够广阔, 可能会对结果的精确性产生一定的影响; ②纳入 RCT 的数量较少, 高质量 RCT 仅有 2 篇, 因此本结论尚有待于进一步大规模多中心研究的论证; ③大部分纳入 RCT 未对研究中前列腺增生患者的远期预后进行报道; ④报道手术时间、术中冲洗液量、术后血尿人数等结局指标的 RCT 相对较少, 其结果难以进行循证医学汇总。今后应注意相关 RCT 的研究进展, 及时跟进报道。

限于笔者的循证医学水平有限, 文献检索及筛选的全面精确性尚存在不足, 后续研究中应严格遵守循证医学的理论, 继续追踪国内外相关研究进展, 以期为本病的临床诊疗提供进一步循证医学依据。随着更多 RCT 的不断涌现, 当前该疗法的不足之处将陆续得到解决。

参考文献

- 张祥华, 张骞, 李学松, 等. 良性前列腺增生合并组织学前列腺炎的检出率[J]. 中华临床医师杂志, 2007, 1(1): 29-31
- Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia[J]. J Urol, 2004, 172(5): 1784-1791
- 陈明, 钟甘平. 爱普列特在治疗良性前列腺增生中的应用[J]. 国际泌尿系统杂志, 2009, 29(4): 492-495
- 陈潜, 时俊伟, 韩健乐, 等. 经尿道手术治疗良性前列腺增生三种术式的疗效比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2007, 28(1): 42-45
- 吴海洋, 李新德. 经尿道前列腺电切术的并发症及其防治[J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 2002, 22(4): 35-37
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. BMJ, 2009, 21(7): 339-340
- Leandro G. Meta-analysis in medical research[M]. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd, 2005: 74-78
- 吴阶平. 泌尿外科科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 1187-1197
- AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline off management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations[J]. J Urol, 2003, 170(2): 530-547

- 10 孙卫兵, 蒋思雄. 《中国泌尿外科疾病诊断和治疗指南》点评——前列腺增生症的诊断[J]. 医学与哲学, 2007, 28(8): 54 – 56
- 11 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115 – 1118
- 12 Brian SE, Torsten H. A handbook of statistical analyses using R[M]. New York: CRC press, 2006: 163 – 169
- 13 Busetto GM, Giovannone R, Antonini G, *et al.* Short – term pretreatment with a dual 5 α – reductase inhibitor before bipolar transurethral resection of the prostate (B – TURP): evaluation of prostate vascularity and decreased surgical blood loss in large prostate[J]. BJU Int, 2014, 10(7): 10 – 11
- 14 Komura K, Inamoto T, Takai T, *et al.* Could transurethral resection of the prostate using the TURis system take over conventional monopolar transurethral resection of the prostate? A randomized controlled trial and midterm results[J]. Urology, 2014, 84(2): 405 – 411
- 15 安蜀昆, 金松, 李松, 等. 尿道前列腺切除术中爱普列特减少出血的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(2): 43 – 45
- 16 陈镇钊, 林其涂. 爱普列特对前列腺等离子电切术后出血的影响[J]. 中国现代医生, 2009, 47(33): 150 – 151
- 17 初铭彦, 张良锁, 丁军平. 5 – α 还原酶抑制剂减少经尿道前列腺电切术中出血的临床观察[J]. 中国现代医生, 2008, 46(36): 16 – 17
- 18 李启忠, 王向阳. 爱普列特减少经尿道前列腺汽化电切术中出血的作用研究[J]. 河南医学研究, 2006, 15(4): 336 – 339
- 19 孔令军. 术前使用爱普列特对经耻骨上膀胱前列腺切除术出血的预防作用[J]. 川北医学院学报, 2011, 26(2): 161 – 163
- 20 王进, 李辉明, 龙清洋, 等. 术前服用爱普列特减少前列腺电切术中出血的效果及其机制[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(1): 75 – 77
- 21 朱怀宇, 刘桂梅, 林瑞新, 等. 前列腺增生程度与体重指数、血压、血脂及血糖的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(18): 4084 – 4086

(收稿日期: 2014 – 11 – 13)

(修回日期: 2014 – 11 – 27)

艾塞那肽对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究

周纪东

摘 要 **目的** 研究艾塞那肽对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用。**方法** 60 只 Wistar 大鼠经线栓法建立大鼠大脑缺血再灌注动脉模型, 随机分为艾塞那肽组 ($n=30$) 和生理盐水组 ($n=30$), 再灌注后 60min 给药, 比较两组再灌注后 24h 的 Bederson 评分、梗死灶体积、超氧化物歧化酶 (SOD)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等指标。**结果** 艾塞那肽组大鼠再灌注 24h 后 Bederson 评分、梗死灶体积、SOD 水平较生理盐水组显著下降 ($P<0.05$), VEGF 水平较生理盐水组显著升高 ($P<0.05$)。**结论** 艾塞那肽对大鼠脑缺血再灌注损伤有神经保护作用。

关键词 艾塞那肽 脑缺血再灌注 损伤

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.040

Neuroprotective Effects of Exenatide for Cerebral Ischemia Reperfusion Injury of Rats. Zhou Jidong. Department of Emergency, Fenghua People's Hospital, Zhejiang 315000, China

Abstract Objective To investigate the neuroprotective effects of exenatide for cerebral ischemia reperfusion injury of rats. **Methods** Sixty Wistar rats were built a stroke and reperfusion model by suture method. At one hour after reperfusion, exenatide ($n=30$) or saline ($n=30$) was administered intraperitoneally. Bederson's test, infarct volumes, superoxide dismutase (SOD) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured. **Results** The Bederson's scores, infarct volumes and SOD of exenatide – treated rats were significantly decreased than those of control rats ($P<0.05$). VEGF level of exenatide – treated rats was significantly increased, compared to that of control rats. **Conclusion** Exenatide has the neuroprotective effects for cerebral ischemia reperfusion injury of rats.

Key words Exenatide; Cerebral ischemia reperfusion; Injury

缺血性脑血管病是现代社会致死、致残的最主要疾病之一。脑缺血一定时间恢复血液供应后, 其功能不但未能恢复, 却出现了更加严重的脑功能障碍, 称

之为脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia reperfusion injury, CIR)。艾塞那肽是胰高血糖素样肽 – 1 (glucagon – like peptide – 1, GLP – 1) 受体激动剂, 牵涉到学习、记忆和神经保护作用^[1,2]。本研究的目的是观察艾塞那肽对大鼠脑缺血再灌注后的神经保护作用。

作者单位: 315000 浙江省奉化市人民医院急诊科