

非那雄胺治疗经尿道前列腺切除术出血疗效的 meta 分析

夏蕾, 王丽霞*

(中国中医科学院广安门医院药剂科, 北京 100053)

【摘要】 目的: 系统评价非那雄胺治疗经尿道前列腺切除术 (TURP) 出血的疗效。**方法:** 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、CNKI 数据库、维普数据库和万方数字化期刊全文数据库中关于非那雄胺治疗 TURP 术出血疗效的随机对照试验 (RCT), 按纳入和排除标准选择试验, 提取资料后采用 RevMan 5.2 统计学软件进行 meta 分析。**结果:** 共纳入 24 项 RCT, 合计 1 984 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组在减少术中失血量 [MD=-76.85, 95%CI (-95.78, -57.92), $P<0.01$]、减少术中冲洗液吸收量 [MD=-4.20, 95%CI (-6.02, -2.37), $P<0.01$]、减少切除每克组织的失血量 [MD=-2.58, 95%CI (-3.79, -1.38), $P<0.01$]、缩短手术时间 [MD=-11.27, 95%CI (-15.13, -7.40), $P<0.01$] 以及减少腺体微血管密度 [MD=-18.33, 95%CI (-27.34, -9.32), $P<0.01$] 等方面均优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论:** TURP 术前常规使用非那雄胺治疗, 可以减少术中失血量和术中冲洗液吸收量, 降低术后并发症的发生。但由于多数研究样本量较小, 文献质量不高, 上述结论还需多中心、大样本、随机双盲对照的 RCT 加以证实。

【关键词】 非那雄胺; 经尿道前列腺切除术; meta 分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)02-0017-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.005

Efficacy of finasteride for perioperative bleeding in patients undergoing transurethral resection of prostate: a meta-analysis

XIA Lei, WANG Li-xia*

(Department of Pharmacy, Guang An Men Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy of finasteride in treating perioperative bleeding in patients undergoing transurethral resection of prostate. **Methods:** The randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy of finasteride in treating perioperative bleeding in patients undergoing transurethral resection of prostate were retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, VIP and Wanfang database by computer. Trial selection was performed according to including and excluding criteria. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.2 software after data extraction. **Results:** 24 RCTs were included, involving 1 984 patients. Our Meta-analysis showed that the experimental group were better than the control group in the following ways: reducing blood loss [MD=-76.85, 95%CI (-95.78, -57.92), $P<0.01$], irrigation absorption [MD=-4.20, 95%CI (-6.02, -2.37), $P<0.01$], blood loss per gram tissue resected [MD=-2.58, 95%CI (-3.79, -1.38), $P<0.01$], operating time [MD=-11.27, 95%CI (-15.13, -7.40), $P<0.01$] and microvessel density [MD=-18.33, 95%CI (-27.34, -9.32), $P<0.01$], there was statistical difference between the two groups ($P<0.01$). **Conclusion:** Finasteride showed advantage in reducing blood loss and irrigation absorption in treating perioperative bleeding in patients undergoing transurethral resection of prostate, which could reduce the risk of postoperative complications. Nevertheless, the number and quality of included study were not satisfactory, the study result should be confirmed by multi-center and large-scale randomized double-blind controlled trials.

【Keywords】 finasteride; transurethral resection of prostate; meta-analysis

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是一种常见于老年男性的泌尿系统疾病, 对

[收稿日期] 2015-10-14

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划子课题 (2013BAI06B04Y023079)

[作者简介] 夏蕾, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: xialei66@163.com

[通讯作者] *王丽霞, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 88001282; E-mail: wanglixia626@126.com

于前列腺增生较严重或药物无法改善症状的患者,采取手术外科治疗是效果最佳的方法,而经尿道前列腺切除术(transurethral resection of prostate, TURP)是治疗BPH的金标准^[1]。但由于前列腺组织血管丰富,因此TURP术中及术后出血是围手术期的严重并发症之一。近年来有关非那雄胺治疗TURP术中出血的临床研究不少,但这些研究的样本量都偏少,循证证据不足。本研究采用meta分析的方法,检索国内外有关非那雄胺治疗TURP术中出血的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),对其临床疗效进行定量分析,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,无论是否采用盲法;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入标准:①符合BPH诊断标准且需行TURP者^[2];②术后病理证实为BPH者,年龄不限。排除标准:①行TURP术,因为手术原因转开放手术者;②术后病理诊断为前列腺癌者;③术前因为脂溢性脱发等原因正在接受非那雄胺治疗者;④术前服用非那雄胺过敏或无法耐受该药物者;⑤术前合并严重肝肾功能异常、严重心脑血管并发症以及肿瘤等影响结局指标的患者。

1.1.3 干预措施 术前试验组口服非那雄胺,对照组口服安慰剂或者使用空白作为对照。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括:①术中失血量,②术中冲洗液吸收量,③切除每克组织的失血量,④手术时间,⑤微血管密度(microvessel density, MVD)。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMbase、CNKI数据库、维普数据库、万方数字化期刊全文数据库至2015年4月。中文检索词包括“非那雄胺”、“良性前列腺增生”、“经尿道前列腺切除术”、“随机”、“对照”等;英文检索词包括“finasteride”、“benign prostatic hyperplasia”、“transurethral resection of prostate”、“random”、“RCT”等。

1.3 数据提取与质量评价

按照Cochrane系统评价手册5.1.0中RCT质

量评价方法,对纳入的文献进行方法学质量评价,包括随机序列产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、结局数据完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚来源等。文献筛选、资料提取和质量评价均由2名研究人员独立完成,出现疑问或意见不一致时,通过讨论或征求第三方专家意见协助解决。采用Cochrane偏倚风险评价工具将指标偏倚的高低分为3级,A级:低度偏倚;B级:中度偏倚;C级:高度偏倚^[3]。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.2软件进行统计学分析。计量资料计算加权均值(MD),计数资料计算比值比(OR),二者均以95%可信区间(CI)表示。根据异质性分析结果,当 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 时视为无统计学异质性,采用固定效应模型分析;当 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$ 时视为有统计学异质性,采用随机效应模型分析。采用失安全系数法(N_{fs})进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出1376篇文献,排除重复、综述类、非临床试验类、基线不相似研究,最后纳入24篇^[4-27]符合标准的RCT,合计1984例患者,其中英文8篇,中文16篇。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本信息和质量评价

24篇文献中,3篇文献^[4,9,13]总体评价为低度偏倚。其中有3项研究^[5,8,9]简单描述了随机序列产生方法,5项研究^[4,9,10,12,13]提及使用双盲法,4项研究^[4,8,9,13]描述了退出和失访的数目及理由。纳入研究的基本信息和方法学质量评价见表1。

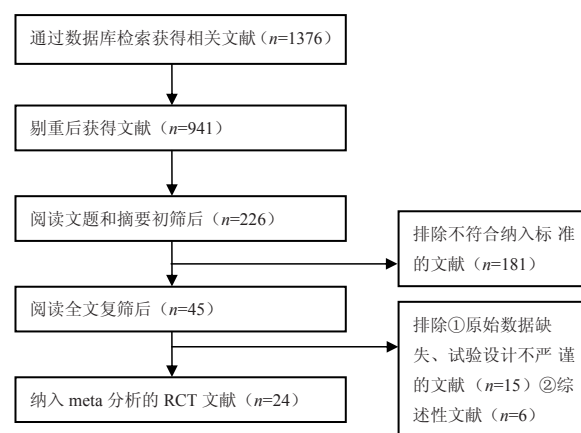


图1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本信息和方法学质量评价

第一作者及发表年份	试验组		对照组		疗程 / 周	失访数	结局指标	偏倚总体评价
	药物用法用量	例数	药物	例数				
Donohue JF ^[4] 2002	非那雄胺 5mg, po, qd	32	安慰剂	36	2	2	③	A
李恭会 ^[5] 2004	非那雄胺 5mg, po, qd	40	空白	40	1-2	0	①②③	B
刘孝东 ^[6] 2003	非那雄胺 5mg, po, qd	50	空白	40	2	0	①③⑤	B
Ozdal OL ^[7] 2005	非那雄胺 5mg, po, qd	20	空白	20	4	0	①③	B
Lekas AG ^[8] 2006	非那雄胺 5mg, po, qd	88	安慰剂	90	12	8	①⑤	B
Lund L ^[9] 2005	非那雄胺 5mg, po, qd	100	安慰剂	100	12	4	①	A
Sandfeldt L ^[10] 2001	非那雄胺 5mg, po, qd	26	安慰剂	29	12	0	①②③⑤	B
Memis A ^[11] 2008	非那雄胺 5mg, po, qd	13	空白	17	4	0	⑤	B
Donohue JF ^[12] 2005	非那雄胺 5mg, po, qd	31	安慰剂	33	2	0	⑤	B
Haggstrom S ^[13] 2002	非那雄胺 5mg, po, qd	15	安慰剂	13	12	3	⑤	A
王碧琼 ^[14] 2011	非那雄胺 5mg, po, qd	55	空白	55	1	0	①②③④	C
马伟立 ^[15] 2007	非那雄胺 5mg, po, qd	60	空白	60	1	0	①②③④	C
李元德 ^[16] 2011	非那雄胺 5mg, po, qd	33	空白	33	4	0	①	C
刘畅 ^[17] 2013	非那雄胺 5mg, po, qd	40	空白	40	12	0	①②④	C
崔 军 ^[18] 2011	非那雄胺 5mg, po, qd	38	空白	43	4	0	①③⑤	C
罗永清 ^[19] 2009	非那雄胺 5mg, po, qd	30	空白	30	2	0	①④	C
何二宝 ^[20] 2012	非那雄胺 5mg, po, qd	30	空白	30	2	0	①④⑤	C
吴才明 ^[21] 2010	非那雄胺 5mg, po, qd	20	空白	20	4	0	①④	C
肖龙明 ^[22] 2009	非那雄胺 5mg, po, qd	33	空白	34	2	0	①④	C
徐庆春 ^[23] 2011	非那雄胺 5mg, po, qd	30	空白	30	4	0	①③④⑤	C
李 涛 ^[24] 2005	非那雄胺 5mg, po, qd	43	空白	78	12	0	①②④	C
王 辉 ^[25] 2010	非那雄胺 5mg, po, qd	60	空白	60	4	0	①②④	C
陈德春 ^[26] 2014	非那雄胺 5mg, po, qd	40	空白	40	1	0	①	C
郭麒麟 ^[27] 2015	非那雄胺 5mg, po, qd	46	空白	40	1	0	①④	C

注: ①术中失血量; ②术中冲洗液吸收量; ③切除每克组织的失血量; ④手术时间; ⑤微血管密度

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 术中失血量 20 项研究^[5-10,14-27]报道了术中失血量, 其中试验组 798 例, 对照组 839 例, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=97\%$), 采用随机效应模型进行分析, 见图 2。Meta 分析结果显示, 试验组的术中失血量显著少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$MD=-76.85$, $95\%CI$ (-95.78, -57.92), $P<0.01$]。

2.3.2 术中冲洗液吸收量 7 项研究^[5,10,14-15,17,24-25]报道了术中冲洗液吸收量, 其中试验组 324 例, 对照组 362 例, 各研究间有统计学异质性 ($P=0.01$, $I^2=64\%$), 采用随机效应模型进行分析, 见图 3。Meta 分析结果显示, 试验组的术中冲洗液吸收量显著少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$MD=-4.20$, $95\%CI$ (-6.02, -2.37), $P<0.01$]。

2.3.3 切除每克组织的失血量 9 项研究^[4-7,10,14-15,18,23]

报道了切除每克组织的失血量, 其中试验组 351 例, 对照组 363 例, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=95\%$), 采用随机效应模型进行分析, 见图 4。Meta 分析结果显示, 试验组的切除每克组织失血量显著少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$MD=-2.58$, $95\%CI$ (-3.79, -1.38), $P<0.01$]。

2.3.4 手术时间 11 项研究^[14-15,17,19-25,27]报道了手术时间, 其中试验组 447 例, 对照组 477 例, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=83\%$), 采用随机效应模型进行分析, 见图 5。Meta 分析结果显示, 试验组在缩短手术时间方面显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$MD=-11.27$, $95\%CI$ (-15.13, -7.40), $P<0.01$]。

2.3.5 MVD 9 项研究^[6,8,10-13,18,20,23]报道了 MVD, 其中试验组 321 例, 对照组 335 例, 各研究间有

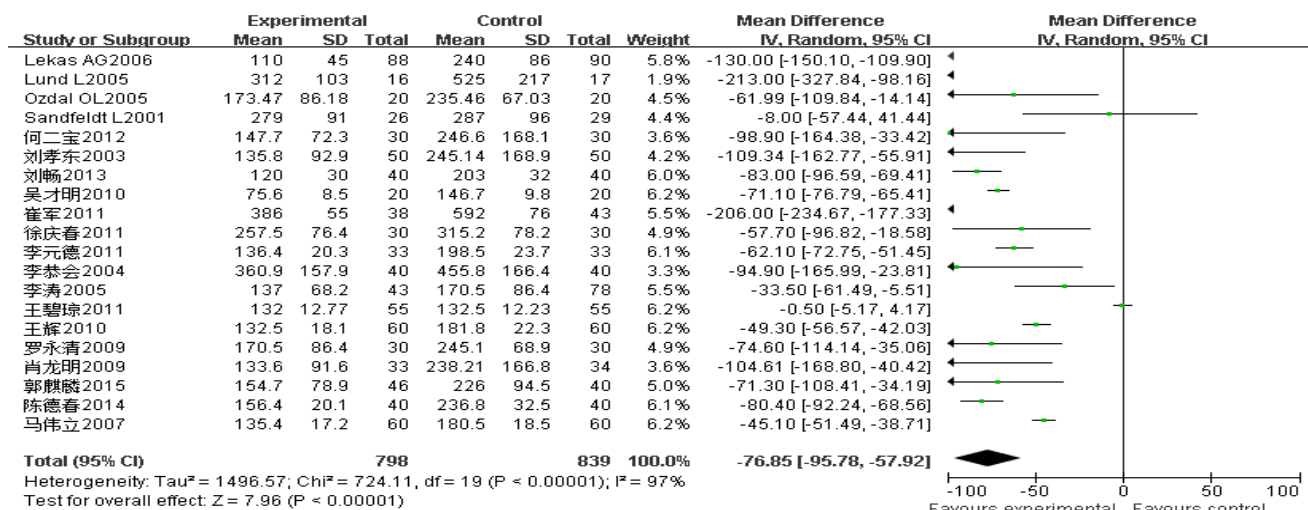


图2 术中失血量的 meta 分析森林图

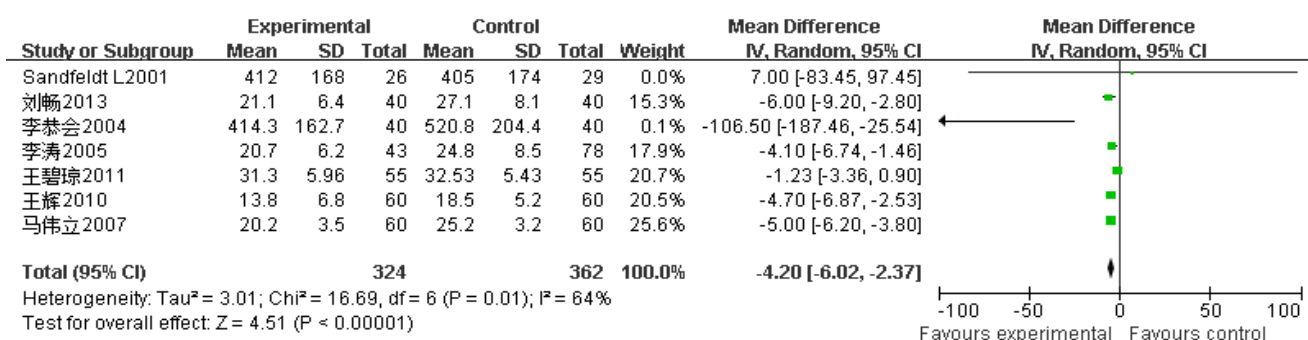


图3 术中冲洗液吸收量的 meta 分析森林图

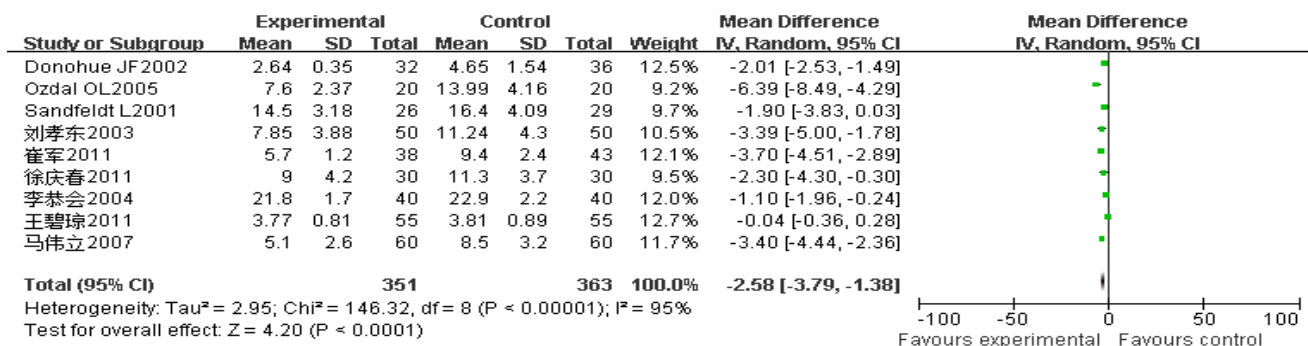


图4 切除每克组织的失血量的 meta 分析森林图

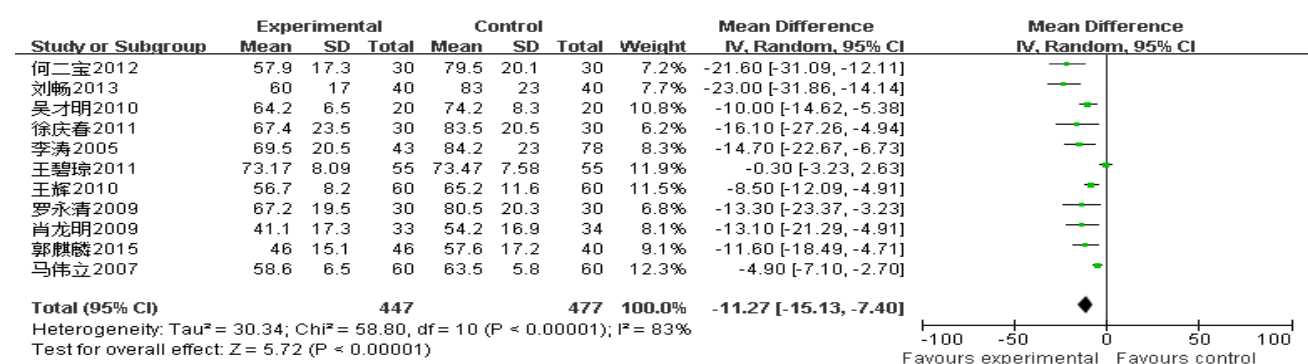


图5 手术时间的 meta 分析森林图

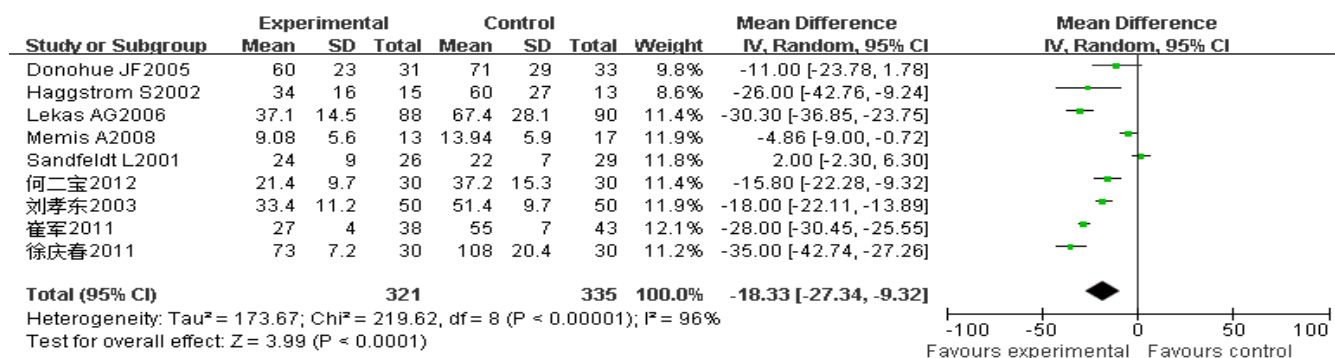


图6 MVD的 meta 分析森林图

统计学异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 96\%$), 采用随机效应模型进行分析, 见图6。Meta 分析结果显示, 试验组在减少腺体 MVD 方面优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$MD = -18.33$, $95\%CI (-27.34, -9.32)$, $P < 0.01$]。

2.4 安全性

24 项研究中, 有 2 项研究^[5,21]报道了试验组低钠血症、低血压、尿失禁和尿潴留等术后并发症的发生率低于对照组; 有 2 项研究^[14-15]提及术后出现暂时性尿失禁, 但能自行恢复, 但无试验组和对照组的发生率比较; 有 1 项研究^[23]提及试验组出现一过性性欲减退, 能自行恢复, 但无具体病例数分析; 有 1 项研究^[4]报道 2 例受试者因不愿等待口服药物时间而退出试验, 余无药物相关不良反应报道。

2.5 敏感性分析

采用每次去除 1 个试验后再重新统计的方法对 meta 分析结果进行敏感性分析。结果显示, 剔除前、后的分析结果比较差异无统计学意义, 敏感性结果均一致, 表明本研究稳定性好。

2.6 发表偏倚分析

采用 N_{fs} 法对术中失血量进行发表偏倚分析。当 $P = 0.05$ 或 $P = 0.01$ 时, 以下述公式进行估算: $N_{fs0.05} = (\sum Z/1.64)^2 - k$; $N_{fs0.01} = (\sum Z/2.33)^2 - k$, 其中 k 为纳入研究的个数, Z 为各独立研究的 Z 值; N_{fs} 较大, 表明发表偏倚的影响程度越小。通过统计软件 SAS8.1 计算得出 $N_{fs0.05} = 5110.6$, $N_{fs0.01} = 2521.8$, 说明本研究结论较为可靠。

3 讨论

术中过量出血和冲洗液的吸收是引起 TURP 术中及术后心血管系统并发症的主要原因^[5]。临床研

究表明, 术中出血较多与前列腺体积增大和前列腺组织血管生成增多有关, 出血量和冲洗液吸收量取决于开放血管的多少和开放时间的长短。非那雄胺是 II 型 5α -还原酶抑制剂, 能阻断睾酮转化为二氢睾酮, 抑制雄激素受体介导的血管内皮生长因子的表达, 抑制前列腺组织的微血管形成, 促进已形成血管的收缩, 抑制前列腺组织细胞增殖和促进前列腺细胞凋亡, 从而使前列腺出血减少。因此, TURP 术前常规使用非那雄胺治疗, 可明显降低前列腺术中出血和术后血尿的复发率, 但需要运用循证医学的方法进一步证实。

本研究对非那雄胺治疗 TURP 术出血疗效的 RCT 进行 meta 分析, 结果显示, 术前使用非那雄胺治疗的试验组在减少术中失血量、术中冲洗液吸收量、切除每克前列腺组织的失血量、腺体 MVD 和缩短手术时间等方面均优于对照组, 两组比较差异有统计学意义。提示 TURP 术前常规使用非那雄胺治疗, 有助于减少术中失血量和冲洗液吸收量, 并能降低低钠血症、低血压以及输血等术后并发症的发生。

鉴于本系统评价纳入的高质量文献不多, 试验设计随机分配方案、分配隐藏及是否实施盲法大多交代不清, 各研究的药物治疗疗程均有不同, 退出及失访、意向处理等都有不足, 且无多中心研究, 导致研究估计效应量的变异程度较大, 从而可能存在选择性、实施及结果测量的偏倚风险。而且, 手术的熟练程度会使各研究间存在临床异质性, 也会在一定程度上产生偏倚。因此, 若要进一步验证非那雄胺治疗 TURP 术中出血的疗效, 尚需开展更多设计合理、多中心、大样本、随机、双盲对照的高质量 RCT 进一步证实。

【参考文献】

- [1] Holtgrwe H L. Transurethral Prostatectomy [J]. Urol Clin North Am, 1995, 12(2):357-366.
- [2] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007:196-199.
- [3] 薛文鑫, 李静, 张黎莉. 他汀类药物对心血管疾病患者肾保护作用的 meta 分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(2):49-53.
- [4] Donohue J F, Sharma H, Abraham R, et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss [J]. J Urol, 2002, 16(8):2024-2026.
- [5] 李恭会, 何正富, 余大敏, 等. 非那雄胺对经尿道前列腺切除术中出血和冲洗液吸收影响的定量性研究 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2004, 33(3):258-260.
- [6] 刘孝东, 杨宇如, 卢一平, 等. 非那雄胺减少 TURP 术中出血的机理研究 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(10):694-696.
- [7] Özdal Ö L, Özden C, Benli K, et al. Effect of short-term finasteride therapy on reoperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2005, 8(3):215-218.
- [8] Lekas A G, Lazaris A C, Chrisofos M. Finasteride effects on hypoxia and angiogenetic markers in benign prostatic hyperplasia [J]. Urology, 2006, 6(8):436-441.
- [9] Lund L, Ernst-Jensen K M. Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study [J]. Scand J Urol Nephrol, 2005, 3(9):160-162.
- [10] Sandfeldt L, Bailey D M. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride [J]. Urology, 2001, 5(8):972-976.
- [11] Memis A, Ozden C, Ozdal O L. Effect of finasteride treatment on suburethral prostatic microvessel density in patients with hematuria related to benign prostate hyperplasia [J]. Urol Int, 2008, 80(1):177-180.
- [12] Donohue J F, Hayne D. Randomized, placebo controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks [J]. BJU Int, 2005, 96(7):1319-1322.
- [13] Haggstrom S, Tørring N. Effects of finasteride on vascular endothelial growth factor—a placebo controlled randomized study in BPH patients [J]. Scand J Urol Nephrol, 2002, 36(6):182-187.
- [14] 王碧琼, 李云祥. 非那雄胺对经尿道前列腺等离子体切除术出血的影响 [J]. 医学信息, 2011, 24(6):3774-3776.
- [15] 马伟立, 侯垒, 白铁男. 非那雄胺对经尿道前列腺电切除术围手术期出血的影响 [J]. 中国现代医药杂志, 2007, 9(6):1-3.
- [16] 李元德. 非那雄胺对经尿道前列腺切除术出血的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(24):61-62.
- [17] 刘畅, 张钦尧, 任立红. 非那雄胺的不同用药方式对前列腺经尿道电切除术影响的观察 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(5):87-88.
- [18] 崔军, 富崑, 宋永胜. 非那雄胺对大体积前列腺增生组织微血管密度的影响 [J]. 山西医药杂志, 2011, 40(11):1075-1077.
- [19] 罗永清. 非那雄胺和立止血联合用于经尿道前列腺电切术的临床观察 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(28):60-62.
- [20] 何二宝, 李解方. 非那雄胺剂量对减少经尿道前列腺电切术中出血的影响 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2012, 17(3):287-289.
- [21] 吴才明. 非那雄胺与舍尼通用于经尿道前列腺电切术降低手术风险的临床研究 [J]. 临床合理用药, 2010, 3(21):48-49.
- [22] 肖龙明, 庞家瑜, 何国友. 非那雄胺在前列腺电切围术期的应用 [J]. 四川医学, 2009, 30(10):1597-1598.
- [23] 徐庆春, 张永海, 李湖. 戈舍瑞林对减少经尿道前列腺切除术出血的机制研究 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2011, 16(4):332-335.
- [24] 李涛, 张延榕, 刘春. 术前不同疗程非那雄胺对中重度前列腺增生手术出血的疗效观察 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2005, 20(8):469-471.
- [25] 王辉. 术前口服非那雄胺在 TURP 治疗 BPH 中的临床效果观察 [J]. 当代医学, 2010, 16(33):20-21.
- [26] 陈德春. 非那雄胺片在减少前列腺手术术中出血的疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2014, 7(2):68-69.
- [27] 郭麒麟, 罗志刚. 非那雄胺对减少经尿道前列腺电切术中术后出血的临床意义 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31(2):182-184.