

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.21.024

双氢克尿噻联合坦索罗新治疗老年 BPH/LUTS 患者夜尿增多

黄世勇, 赖载礼, 高金龙, 张益生, 傅 强, 胡 钊

福建中医药大学附属厦门中医院泌尿外科, 福建厦门 361009

摘 要:目的 探讨双氢克尿噻联合坦索罗新治疗前列腺增生/下尿路症状(BPH/LUTS)患者夜尿增多的疗效。方法 将 82 例 BPH/LUTS 夜尿增多患者分为两组, 一组患者给予坦索罗新(0.2 mg/d), 另一组患者给予双氢克尿噻(睡前 8 h 25 mg)联合坦索罗新, 两组患者分别治疗 6 周后, 记录患者尿量、QOL 评分、IPSS 评分。结果 双氢克尿噻联合坦索罗新组与单用坦索罗新组比较, 夜尿次数、夜间尿量明显减少($P < 0.001$), 白天尿量增加($P < 0.001$), IPSS、QOL 评分改善更明显($P < 0.001$), 而总尿量两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 双氢克尿噻联合坦索罗新治疗 BPH/LUTS 患者夜尿增多有明显疗效。

关键词:夜尿症; 前列腺增生; 双氢克尿噻; 坦索罗新

中图法分类号:R697+.32

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)21-3155-03

Hydrochlorothiazide combined with tamsulosin for treating increased nocturia in elderly patients with BPH/LUTS

HUANG Shiyong, LAI Zaili, GAO Jinlong, ZHANG Yisheng, FU Qiang, HU Zhao

Department of Urological Surgery, Affiliated Xiamen Hospital of Traditional Chinese

Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Xiamen, Fujian 361009, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of hydrochlorothiazide combined with tamsulosin in the treatment of increased nocturia in the patients with BPH/LUTS. **Methods** Eighty-two BPH/LUTS patients with increased nocturia were divided into the two groups. The one group was given tamsulosin (0.2 mg/d) and another group was given hydrochlorothiazide (25 mg at 8 h before bedtime) plus tamsulosin treatment. After 6-week treatment, urine volume, IPSS score and QOL score were recorded in the two groups. **Results** Comparing the hydrochlorothiazide combined with tamsulosin group with tamsulosin group, the nocturia frequency and nocturia urine volume were significantly decreased ($P < 0.001$), the daytime urine volume was increased ($P < 0.001$), and the IPSS and QOL scores were significantly improved ($P < 0.01$), but the total urine volume had no obvious difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Hydrochlorothiazide combined with tamsulosin has significant efficacy for treating increased nocturia in the patients with BPH/LUTS.

Key words: nocturia; BPH; hydrochlorothiazide; tamsulosin

下尿路症状(LUTS)是老年前列腺增生(BPH)患者常见症状, 其中夜尿增多是最常见、危害最大的症状之一。夜尿使得患者夜间睡眠受到干扰, 睡眠质量下降, 常导致抑郁、认知功能障碍、情绪障碍、跌倒性损伤等并发症^[1], 因此夜尿增多是最困扰老年 BPH 患者的症状。临床上, 无论是单用 α 受体阻滞剂还是联合 5 α 还原酶抑制剂等其他药物或是手术治疗, 效果都不理想^[2]。这里介绍一种新的双氢克尿噻联合坦索罗新治疗 BPH/LUTS 患者夜尿增多的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月就诊的老年 BPH/LUTS 患者, 患者均以夜尿增多为主诉症状, 彩超检查前列腺体积均大于 25 mL, 夜尿次数大于 2 次。患者均无泌尿系统感染、肿瘤; 无神经源性膀胱、尿道狭窄、前列腺手术、留置尿管病史; 无

睡眠障碍病史。共入选 82 例患者分为两组。(1)双氢克尿噻联合坦索罗新组: 41 例, 年龄 60.0~81.0 岁、平均(68.6 $\pm$ 6.3)岁, 前列腺体积(39.08 $\pm$ 4.94) mL。(2)单用坦索罗新组: 41 例, 年龄 61.0~81.0 岁、平均(69.5 $\pm$ 5.9)岁, 前列腺体积(38.12 $\pm$ 4.66) mL。两组患者年龄、前列腺体积差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法 双氢克尿噻联合坦索罗新组: 给予坦索罗新 0.2 mg/d, 睡前 8 h 给予双氢克尿噻 25 mg/d, 治疗 6 周。单用坦索罗新组: 给予坦索罗新 0.2 mg/d, 治疗 6 周。治疗前后记录国际前列腺症状评分表(IPSS)、生活质量指数(QOL)和排尿日记。

1.3 统计学处理 统计分析运用 SPSS 23.0 软件包。计量资料若符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间

比较采用两独立样本 t 检验,若不符合正态分布则应用 Wilcoxon 秩和检验分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

治疗前双氢克尿噻联合坦索罗新组和单用坦索罗新组两组患者的夜尿次数、白天尿量、夜间尿量、总尿量、IPSS 评分及 QOL 评分两组比较差异无统计学意义

($P>0.05$),如表 1 所示,两组患者具有均衡可比性。

治疗 6 周后对两组数据结果分析显示双氢克尿噻联合坦索罗新组与单用坦索罗新组比较,夜尿次数、夜间尿量、IPSS 评分、QOL 评分减少更明显($P<0.001$);双氢克尿噻联合坦索罗新组治疗 6 周后白天尿量增加而单用坦索罗新组减少($P<0.001$);而总尿量无明显变化($P>0.05$),具体详见表 2。

表 1 治疗前两组患者基线参数比较($\bar{x}\pm s$)

项目	夜尿次数	白天尿量(mL)	夜间尿量(mL)	总尿量(mL)	IPSS 评分(分)	QOL 评分(分)
双氢克尿噻联合坦索罗新组	4.29±1.10	1 054.63±162.36	946.34±147.49	2 000.98±305.95	14.51±4.34	3.76±0.43
单用坦索罗新组	4.17±1.14	1 050.49±109.38	922.68±84.65	1 973.17±164.51	13.54±4.37	3.68±0.47
t	-0.422	-0.102	-0.726	-0.437	-1.175	-0.733
P	0.673	0.919	0.468	0.662	0.240	0.464

表 2 两组患者治疗前后排尿相关参数及 QOL 评分、IPSS 评分差异情况比较($\bar{x}\pm s$)

项目	夜尿次数	白天尿量(mL)	夜间尿量(mL)	总尿量(mL)	IPSS 评分(分)	QOL 评分(分)
双氢克尿噻联合坦索罗新组	-2.78±0.94	196.83±94.11	-144.63±103.13	-6.34±123.62	-7.73±2.56	-0.98±0.76
单用坦索罗新组	-0.54±0.55	-13.17±90.79	-60.98±53.47	-68.78±125.40	-1.95±2.02	-0.02±0.47
t	-7.800	-7.515	-4.779	-2.323	-7.039	-5.563
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.562	<0.001	<0.001

3 讨 论

2002 年国际尿控协会(ICS)对夜尿症的定义是患者夜间排尿 ≥ 1 次^[3]。2018 年夜尿症临床诊疗中国专家共识编写组推荐以每晚排尿 ≥ 2 次作为夜尿症的判断标准^[4]。

夜尿症分为 3 类:夜间膀胱容量减低、夜间多尿、混合型夜尿症。夜间膀胱有效容量减低,会出现夜间膀胱容量低于功能性膀胱容量,导致夜尿次数增加。这类夜尿症患者夜间尿量小于 24 h 总尿量的 1/3。老年 BPH 是导致夜间膀胱有效容量减低的最常见病因。夜间多尿是指夜晚入睡后产生的尿量增加。正常情况下,夜晚入睡后产生的尿量低于 1 d 总尿量的 1/3。人体这种呈现昼夜尿量生成不同的变化是由于抗利尿激素(ADH)的作用。当患者 ADH 分泌呈现紊乱,就出现夜间尿量增加的现象。混合型夜尿症是指既有夜间膀胱有效容量的减低又有夜间尿量增加多种原因导致的夜尿症。

坦索罗新是 α 受体阻滞剂,可选择性阻断膀胱颈、前列腺腺体平滑肌 α 受体,降低平滑肌张力,从而降低膀胱出口的阻力,减少残余尿量,降低排尿次数。因此, α 受体阻滞剂是治疗 BPH/LUTS 症状的常见药物^[5]。研究表明 α 受体阻滞剂在改善 BPH 相关的夜尿增多症状上疗效有限^[6],何志嵩等^[7]研究发现改善率仅 7.4%。

双氢克尿噻是临床上常用的利尿剂,其主要的药理作用是通过抑制氯化钠的重吸收来增加钠、钾离子

的排泄,从而增加尿的排出,达到利尿的作用^[8]。利尿剂通过对 1 d 的尿量再分配达到夜尿减少的目的。要达到这一目的,利尿剂的使用时间很重要。利尿剂在给药后 2 h 起效,4~6 h 达峰值,持续时间 6~12 h,因此双氢克尿噻推荐在睡前 8 h 口服^[9]。

本研究使用坦索罗新联合双氢克尿噻,通过两种药物的不同作用达到减少夜尿次数的目的。通过利尿剂的使用可以明显发现患者白天的尿量增加,夜间尿量减少,1 d 的总尿量不变,从而达到减少夜尿次数的目的。该治疗方法的关键在于双氢克尿噻的使用时间。如果双氢克尿噻的使用时间在睡前 8 h 内,因药物的血药浓度维持到入睡后,仍有可能导致夜尿增加可能。双氢克尿噻在睡前 8 h 使用,患者在入睡前药物已基本代谢,因此能达到减少夜尿次数的效果。利尿剂的缺点是会出现白天尿量增加,从而增加白天的排尿次数。但白天排尿次数增加对患者生活质量影响明显小于夜尿次数增加^[10]。

排尿日记在夜尿症分类上起到重要作用,可作为夜尿症诊断和鉴别诊断的重要指标。中国专家共识推荐连续记录 72 h,并记录相关参数:夜间排尿量、夜间排尿次数、夜间多尿指数、夜尿指数、预测夜尿次数、实际的夜尿次数、夜间膀胱容量指数^[4]。老年患者(≥ 65 岁)夜间多尿指数 $>33\%$ 诊断夜间多尿,夜间膀胱容量指数 >0 时诊断夜间膀胱容量下降^[11-12]。

本研究中双氢克尿噻联合坦索罗新组在治疗老年 BPH/LUTS 夜尿增多患者中的疗效明显优于单用

坦索罗新组。特别是排尿日记的记录可以明确夜尿增多的类型,针对夜间多尿的患者该方法可作为一线治疗方案。

参考文献

- [1] 孟亚莉,郑松柏.老年人夜尿症的危害及其治疗和管理策略[J/CD].中华老年病研究电子杂志,2018,5(3):19-23.
- [2] RAHNAMA'I M S, VRIJENS D, HAJEBRAHIMI S, et al. The discrepancy between European Association of Urology (EAU) guidelines and daily practice in the evaluation and management of nocturia: results of a Dutch survey[J/OL]. World J Urol, 2019[2019-08-26]. <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [3] ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society[J]. Neurourol Urodyn, 2002, 21(2):167-178.
- [4] 夜尿症临床诊疗中国专家共识编写组.夜尿症临床诊疗中国专家共识[J].中华泌尿外科杂志,2018,39(8):561-564.
- [5] ZUBER A M, SINGER D, PENNINGER J M, et al. Increased renal responsiveness to vasopressin and enhanced V2 receptor signaling in RGS2^{-/-} mice[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(6):1672-1678.

- [6] HVISTENDAHL G M, FROKIAER J, NIELSEN S, et al. Gender differences in nighttime plasma arginine vasopressin and delayed compensatory urine output in the elderly population after desmopressin[J]. J Urol, 2007, 178(6):2671-2676.
- [7] 何志嵩,金杰.α受体阻滞剂对良性前列腺增生患者症状的影响作用[J].中华泌尿外科杂志,2002,23(6):358-360.
- [8] 李星慧,王建业,吴鹏杰,等.单一用药及联合用药治疗良性前列腺增生合并膀胱过度活动症的疗效分析[J].中华老年医学杂志,2018,37(10):1092-1097.
- [9] KOSEOGLU H, ASLAN G, OZDEMIR I, et al. Nocturnal polyuria in patients with lower urinary tract symptoms and response to alpha-blocker therapy[J]. Urology, 2006, 67(6):1188-1192.
- [10] 梁华丽.双氢克尿噻对高血压患者血脂、血糖代谢的影响研究[J].数理医药学杂志,2017,30(3):415-416.
- [11] CHO M C, KU J H, PAICK J. α-Blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with luts: a pilot study[J]. Urology, 2009, 73(3):549-553.
- [12] WEISS J P. Nocturia: "do the math"[J]. J Urol, 2006, 175(3 Pt 2):S16-S18.

(收稿日期:2019-08-06 修回日期:2019-08-29)

(上接第 3154 页)

癌中的高水平表达,与乳腺癌患者的年龄、肿瘤大小、肿瘤级别、淋巴结是否转移等临床病理特征密切相关,两者联合阻断对抑制乳腺癌的发生、发展、转移起着重要作用,为乳腺癌的治疗提供了一个新思路。

参考文献

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, FITZMAURICE C, DICKER D, et al. The Global Burden of Cancer 2013[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4):505-527.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [3] FAN L, KATHRIN S W, JUN J L, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):e279-e289.
- [4] 贺立彩,朱真锋,郑倩倩. ACTL8 的表达与乳腺癌临床病理特征及预后的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(6):1138-1141.
- [5] 周岐,钟锡明,范钰. T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域分子 3、程序性细胞死亡蛋白 1 在乳腺浸润性导管癌患者外周血中的表达及意义[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(4):321-324.
- [6] NIRSCHL C J, DRAKE C G. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy[J]. Clin

- Cancer Res, 2013, 19(18):4917-4924.
- [7] 刘洪涛,周凡涵,申媛媛,等. WNT5B 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(6):1032-1035.
- [8] 刘威,龙梅珺,吴珏堃,等. STAT5a 在乳腺癌组织中的低表达与患者不良预后相关[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(11):2004-2008.
- [9] 余由,潘雪,邢玉斐,等. 抗程序性死亡配体 1 单抗和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对表皮生长因子受体敏感突变肺癌细胞中程序性死亡配体 1 表达和 T 细胞功能的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(12):886-892.
- [10] 张楠,曾园园,黄建安. 免疫卡控点分子 PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(24):1951-1953.
- [11] CENTZLER R, HALL R, KUNK P R, et al. Beyond melanoma: inhibiting the PD-1/PD-L1 pathway in solid tumors[J]. Immunotherapy, 2016, 8(5):583-600.
- [12] GROS A, ROBBINS P F, AO X, et al. PD-1 identifies the patient-specific CD8⁺ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors[J]. J Clin Invest, 2014, 124(5):2246-2259.
- [13] 沈辉,盛晗,陆建菊. 程序性死亡受体 1 和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 在乳腺癌肿瘤微环境中的表达、分布及其与临床病理特征的关系[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17):1352-1357.

(收稿日期:2019-03-19 修回日期:2019-09-02)