

· 临床论著 ·

苓芍枣仁配方颗粒联合酒石酸托特罗定治疗女性膀胱过度活动症随机、双盲对照研究

沈建武¹ 高 瞻¹ 秦鹏旭¹ 罗 然² 张 林¹ 吕双喜¹ 李芋锦¹ 郑卫军³

摘要 目的 评价苓芍枣仁配方颗粒联合酒石酸托特罗定缓释片治疗女性膀胱过度活动症的临床疗效以及对酒石酸托特罗定缓释片不良反应的缓解作用。**方法** 采用随机、双盲、平行对照研究方法,选择 60 例女性膀胱过度活动症门诊患者随机分为治疗组及对照组,每组 30 例。两组均口服酒石酸托特罗定缓释片 4 mg/d,治疗组口服苓芍枣仁配方颗粒 4 g,每天 2 次;对照组口服苓芍枣仁颗粒安慰剂 4 g,每天 2 次;连续治疗 4 周。比较两组治疗前后排尿症状评分、中医证候评分、不良反应评分。**结果** 与本组治疗前比较,两组治疗 14、28 日排尿症状评分降低($P < 0.05$);治疗组治疗 14、28 日中医证候评分降低($P < 0.05$),治疗 14 日不良反应评分升高($P < 0.05$);对照组治疗 14、28 日不良反应评分明显升高($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗 28 日排尿症状评分降低($P < 0.05$),治疗 14、28 日中医证候评分及不良反应评分降低($P < 0.05$)。**结论** 苓芍枣仁配方颗粒可改善女性膀胱过度活动症患者排尿症状、中医证候,减轻酒石酸托特罗定不良反应。

关键词 苓芍枣仁配方颗粒;膀胱过度活动症;排尿症状;中医证候;不良反应

Efficacy of Combined Therapy with Lingshao Zaoren Formula Granule and Tolterodine Tartrate in Treating Female Overactive Bladder: A Randomized, Controlled and Double-blinded Trial SHEN Jian-wu¹, GAO Zhan¹, QIN Peng-xu¹, LUO Ran², ZHANG Lin¹, LU Shuang-xi¹, LI Yu-jin¹, and ZHENG Wei-jun³ 1 Department of Urology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Department of Infertility, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 3 College of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053)

ABSTRACT Objective To evaluate the therapeutic efficacy of combined therapy with Lingshao Zaoren Formula Granule (LZFG) and Tolterodine Tartrate on female overactive bladder (OAB). **Methods** Using randomized double-blinded controlled design, 60 female patients with OAB were randomly assigned to the treated group and the control group, 30 cases in each group. All patients were treated with Tolterodine Tartrate sustained release Tablets (4 mg/d), but to the treated group LZFG (4 g) was given additionally twice every day, while to the control group placebo capsule of equal dosage was given instead. The therapeutic course for all was 4 weeks. The urination symptom score, TCM syndrome score and adverse reaction score were measured before and after treatment. **Results** Compared with before treatment in the same group, the urination symptom score decreased in both groups after 14 and 28 days of treatment ($P < 0.05$), TCM syndrome score decreased in the treatment group after 14 and 28 days of treatment ($P < 0.05$), and adverse reaction score increased after 14 days of treatment ($P < 0.05$); adverse re-

基金项目:北京市科技计划首都临床特色应用研究(No. Z14107002514161);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(No. ZZ11-067);中国中医科学院西苑医院育才人才培养计划(No. 2014);中国中医科学院西苑医院苗圃课题(No. 2013-26)

作者单位:1.中国中医科学院西苑医院泌尿外科(北京 100091);2.中国中医科学院西苑医院不孕不育科(北京 100091);3.浙江中医药大学基础医学院(杭州 310053)

通讯作者:高 瞻, Tel:62835231, E-mail: gaozhanmd@vip.163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180103. 002

action score in the control group increased after 14 and 28 days of treatment($P < 0.05$). Compared with the control group, the urination symptom score decreased in the treatment group after 28 days of treatment($P < 0.05$), TCM syndrome score and adverse reaction score decreased after 14 and 28 days of treatment($P < 0.05$). Conclusions LZFG could improve urination symptom and TCM Syndrome of female overactive bladder, and alleviate adverse reaction of Tolterodine Tartrate.

KEYWORDS Lingshao Zaoren Formula Granule; overactive bladder; urination symptom; TCM syndrome; adverse reaction

膀胱过度活动症(overactive bladder,OAB)是一种以尿急症状为特征的临床症候群,常伴尿频和夜尿症状,可伴或不伴有急迫性尿失禁,是女性的常见的泌尿外科疾病之一^[1],我国 40 岁以上人群发病率为 11.3%,而且女性略高于男性,发病率随年龄增长而上升^[2,3]。目前现代医学多采用行为治疗、药物治疗、手术治疗等方式治疗该病^[4]。其中药物治疗是应用最为广泛的治疗方式,常用药物为 M 受体阻滞剂,而酒石酸托特罗定缓释片为代表药物之一,但该药的治疗有效率约为 65%,且不良反应明显^[5,6]。芩芍枣仁配方颗粒是中国中医科学院西苑医院泌尿外科在长期的诊疗实践中总结出的治疗该病的经验方,前期研究已经初步证实该方的有效性^[7],为了进一步证实该方的临床疗效,笔者开展了随机、双盲对照临床研究,现将研究结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照《中国膀胱过度活动诊断治疗指南》^[1]。患者存在尿急症状并伴有尿频(日间≥8 次,夜间≥2 次,每次尿量<200 mL)或夜尿症状(排尿≥2 次/夜);可伴或不伴急迫性尿失禁;膀胱过度活动症状评分问卷(OABSS)总得分≥3 分,尿急症状得分≥2 分。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;年龄 18~60 岁;女性;近 1 周以来未使用治疗 OAB 的药物;签署知情同意书。排除标准:泌尿系统感染及下尿路梗阻;神经源性膀胱;尿道功能障碍;尿潴留;重症肌无力;溃疡性结肠炎;窄角型青光眼病史;精神神经障碍;对酒石酸托特罗定片过敏;残余尿量>50 mL。

3 剔除及脱落标准 剔除标准:严重违反纳入或排除标准,本不应随机化者;纳入后未曾接受治疗者。符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效判断者。脱落标准:受试者决定退出;试验过程中病情恶化,根据医生判断应该停止临床试验者;受试者依从性差(试验用药依从性<80%),或自动中途换药或加用本方案禁止使用的药物者。

4 合并用药的规定 试验期间禁用一切与试验药物效用相同的中西药品;若因其他疾病使用其他药物,须在合并用药表中详细填写;试验期间忌辛辣等刺激性食物,戒酒。

5 一般资料 选取 2015 年 5 月—2017 年 4 月于中国中医科学院西苑医院泌尿外科门诊就诊的女性 OAB 患者 60 例。本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准,批件号:2017XLA001-2。利用统计软件 SPSS 19.0 产生一组均匀分布的随机数值,根据其大小进行排序 1~60,排名 1~30 为治疗组(A 组),31~60 为对照组(B 组)。统计人员负责编盲,统计人员为非课题组成员。治疗组年龄 19~60 岁,对照组年龄 19~56 岁,两组一般资料比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组一般资料比较					
组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 [年, M(IQR)]	中医证候 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	不良反应评分 [(分, M(IQR)]
治疗	30	37 ± 11	5.0(3.0~9.5)	5.13 ± 1.42	2.0(0~3)
对照	30	36 ± 9	6.0(3.0~11.0)	5.30 ± 1.62	2.0(0~3)
P 值		0.588	0.583	0.675	0.551

6 治疗方法 两组早饭后口服酒石酸托特罗定缓释片(4 mg,南京美瑞制药有限公司,批号为 17020100) 4 mg/d;对照组加用芩芍枣仁配方颗粒安慰剂(每袋 4 g,成分为糊精,口感微甜,由中国中医科学院西苑医院颗粒药房制备)4 g,治疗组加用芩芍枣仁配方颗粒(组成:白芍 30 g 生甘草 10 g 生黄芪 20 g 酸枣仁 10 g 柴胡 6 g 当归 10 g 车前草 10 g 茯苓 10 g 白术 10 g 补骨脂 15 g 续断 15 g,每袋 4 g,由中国中医科学院西苑医院颗粒药房制备)4 g,早晚饭后各 1 袋,温开水 250 mL 冲服,连续治疗 4 周。

7 观察指标及方法 根据该疾病的症状特点以及常用治疗药物的不良反应,参照参考文献[8,9],自拟评分量表(表 2),观察两组患者治疗前、治疗 14 日、治疗 28 日的排尿症状(1~4 项)、中医证候(5~7 项)及酒石酸托特罗定缓释片不良反应(8~11 项)评分。

表 2 临床观察评分量表

临床症状	无	有	时有	经常有
1 小便频	0 分	2 分 (10~14 次/日)	4 分 (15~18 次/日)	6 分 (>19 次/日)
2 尿后余沥不尽	0 分	2 分 (<1/2 次有)	4 分 (1/2~3/4 次有)	6 分 (>3/4 次有)
3 排尿困难	0 分	2 分 (<1/2 次有)	4 分 (1/2~3/4 次有)	6 分 (>3/4 次有)
4 排尿急迫	0 分	2 分	4 分	6 分
5 神疲乏力	0 分	2 分	4 分	6 分
6 腰膝酸软	0 分	1 分	2 分	3 分
7 畏寒肢冷	0 分	1 分	2 分	3 分
8 便秘	0 分	1 分	2 分	3 分
9 口干	0 分	1 分	2 分	3 分
10 头疼	0 分	1 分	2 分	3 分
11 眼干涩	0 分	1 分	2 分	3 分

注:4~11 项症状:有(每天清醒时间 1/2 以内),时有(每天清醒时间 1/2~3/4),经常有(超过每天清醒时间 3/4)

8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计量资料符合正态分布的统计描述以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的数据统计描述以 $M(IQR)$ 表示,两组基线比较时,正态性资料比较采用独立样本 t 检验,偏态资料则用秩和检验,试验前后资料比较采用配对 t 检验,重复测量资料的综合分析采用重复测量方差分析方法,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况及处理流程(图 1) 治疗过程中,治

疗组和对照组均有 1 例患者因无法耐受酒石酸托特罗定缓释片而退出研究,并报告伦理委员会备案,随后只接受中药辨证治疗和中成药治疗,经随访患者症状缓解不明显;两组各失访 1 例患者,失访患者经多次联系未果,考虑知情同意书电话留取不真实,也向伦理委员会报告。共有 56 例患者完成研究。

2 两组排尿症状评分比较(图 2) 与本组治疗前比较,两组 14、28 日排尿症状评分降低($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗 28 日排尿症状评分降低($P < 0.05$)。

3 两组中医证候评分比较(图 3) 与本组治疗前比较,治疗组治疗 14、28 日中医证候评分降低($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗 14、28 日中医证候评分降低($P < 0.05$)。

4 两组不良反应评分比较(图 4) 与本组治疗前比较,治疗组治疗 14 日不良反应评分升高($P < 0.05$),对照组治疗 14、28 日不良反应评分升高($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗 14、28 日不良反应评分降低($P < 0.05$)。

5 综合分析试验措施对评分的影响(表 3) 综合分析 with 对照组比较,排尿症状评分、不良反应评分和中医证候评分差异有统计学意义($P < 0.001$)。

6 其他不良反应 由于课题经费限制原因,研究开始和研究结束,未对所有患者进行心电图检测和肝肾功能检测,部分患者自费进行了出组的安全性检测,检测患者未发现明显的肝肾损害。治疗期间治疗组患

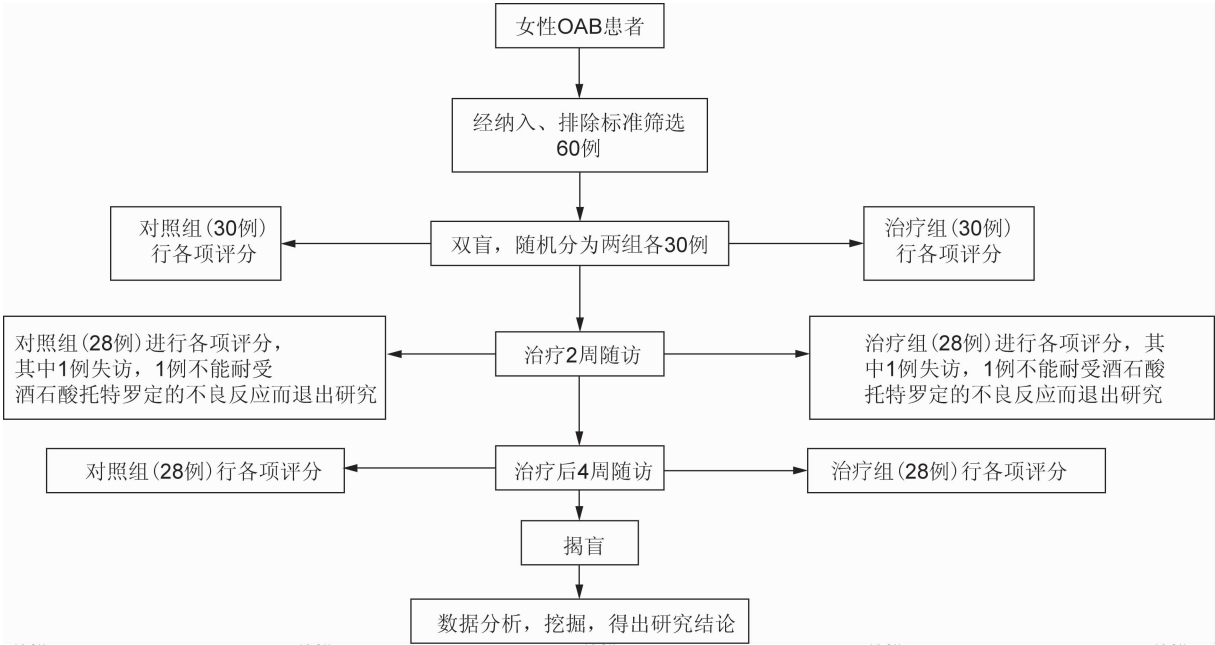
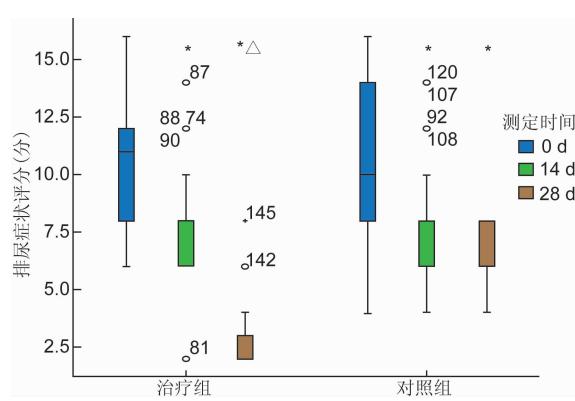


图 1 受试者流程



注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$,下同

图2 两组排尿症状评分比较

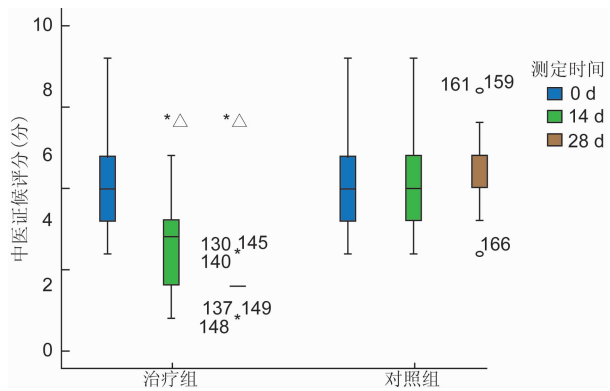


图3 两组中医证候评分比较

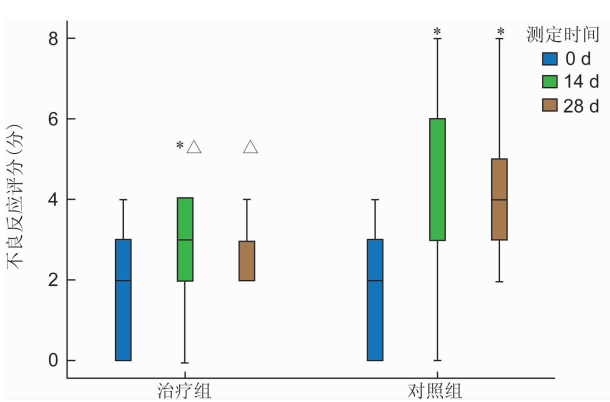


图4 两组不良反应评分比较

表3 重复测量方差分析结果

项目	Ⅲ型平方和	均方	F	P 值
排尿症状评分	124.32	124.32	27.20	<0.001
中医证候评分	198.22	198.22	68.06	<0.001
不良反应评分	72.32	72.32	19.01	<0.001

者2例出现服用中药后呕吐的副作用,后经改变服药方法后恶心,呕吐症状消失。对照组患者2例出现排尿困难症状,后经热敷小腹后症状消失,查残余尿

正常。

讨论

OAB 是泌尿外科的常见疾病,成年女性 OAB 发病率高达 16.6%,且随着年龄的增长而增加。王驭良等^[3]对北京地区成年女性膀胱过度活动症流行病学调查发现北京郊区女性 OAB 发病率高达 8.1%。虽然这一疾病不危及生命,却明显降低患者生活质量,OAB 产生的尿频尿急、小腹坠胀症状,使患者十分痛苦,患者的正常生活受到很大干扰,夜尿频多更使患者不能很好的休息,影响工作状态,常常使患者陷入极度痛苦中,引起沉重的情感压力和自卑感,久治不愈会导致焦虑抑郁等精神疾患。同时严重的尿频、尿急、尿失禁使患者无法工作、学习、生活,逐渐无法融入社会,对患者产生巨大的影响。目前一线治疗药物 M 受体阻滞剂酒石酸托特罗定疗效患者满意度较低,存在一定不良反应^[10,11]。二线治疗包括膀胱灌注治疗、肉毒素注射、骶神经刺激器置入术等治疗,灌注治疗和肉毒素注射可以一定时间段内缓解症状,但疗效不持续^[12,13]。通过将电极植入第三骶后孔中,通过电流刺激骶 3 神经,可缓解患者症状,但电刺激器植入手术创伤大,费用昂贵,并发症多。金属植入物也会造成未来生活的诸多不便,如不能行 MRI 检查,安检尴尬等,患者接受度较低。三线的手术治疗主要包括尿流改道等术式,是患者最难以接受的方案,且并发症多,常为无奈之选择。中医药治疗该病具有悠久的历史,OAB 属于中医学“遗溺”、“淋证”范畴,在《素问·宣明五气》就有记载:“五气所病……膀胱不利为癃,不约为遗溺。”中医学认为“遗溺”的病机多为脾气虚衰,膀胱失约,或久病多产,耗伤肾气,不能固摄膀胱所致^[14]。

张春和等^[15]认为,该病脾肾两虚是本,为本虚标实治病,治疗以益气健脾补肾为可兼以利湿。苓芍枣仁配方颗粒是中国中医科学院西苑医院泌尿外科治疗该病的经验方,正是针对该病的主要病因病机所设立,该方是在补中益气汤以及芍药甘草汤化裁的基础上加酸枣仁、补骨脂、续断、茯苓、车前草构成。该方以补中益气为基础,可补患者亏虚之脾气,升清而止尿;辅以芍药甘草汤养血柔肝,缓急止痛,而解尿急;臣以补骨脂、续断补肾助阳,固精缩尿,涩尿止遗,以解肾虚小便频数;佐以酸枣仁,敛气而灌溉营更用茯苓益脾渗湿,宁心安神。诸药合用具有补中益气、益肾固摄、兼以滋阴安神清热,可从整体上调整患者的阴阳平衡,恢复脏腑功能。从而使膀胱气化有常,既能稳定逼尿肌,又能

解痉止挛,达到祛病之效。本研究针对上述问题,采用随机、双盲对照研究,通过观察排尿症状评分、中医证候评分和不良反应评分,评价苓芍枣仁配方颗粒联合酒石酸托特罗定缓释片治疗 OAB 疗效和缓解酒石酸托特罗定缓释片不良反应。排尿症状包含尿频、尿后余沥、排尿困难、尿急症状,治疗组上述症状的缓解优于对照组,说明苓芍枣仁颗粒对女性 OAB 患者的尿频、尿急症状等具有改善作用,和酒石酸托特罗定缓释片联合治疗具有协同增效的作用。健脾补肾后,患者肾之气化功能改善,脾之运化恢复,使水道开阖有序,排尿症状得以缓解。中医证候评分包含神疲乏力、畏寒肢冷、腰膝酸软症状的评分,治疗组上述症状也改善,而对照组该评分改善,说明苓芍枣仁配方颗粒具有调理脾肾两虚作用,治疗后脾气得复、肾阳得健,故患者之乏力、畏寒、膝软之状尽复。而对照组则不具备对体质的调理作用,故患者的中医证候评分,未有显著缓解。不良反应评分包含口干、眼干涩、便秘、头疼症状的评分,治疗组和对照组的评分在治疗初期均有上升,但是治疗组上升程度慢于对照组,并且治疗 28 日后治疗组不良反应评分下降,对照组治疗 14 日后未有明显变化,说明苓芍枣仁配方颗粒在缓解患者排尿症状不良反应方面优于对照组。

由于经费的限制,研究样本量较少,临床观察周期较短,使研究结论可能存在偏移;治疗结束后未对患者进行跟踪随访,对于治疗方案疗效的持久性缺乏有力的判断依据。基于此研究结论,有必要开展大样本量的研究,延长治疗周期,并对治疗后患者的状态进行长期随访,进一步证实该治疗方案临床有效性。

利益冲突:本研究所有作者在学术上和任何商业公司在财务上无支持或冲突关系,研究报告的提交,无任何商业公司的支持和赞助。

参 考 文 献

- [1] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等主编.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2013:330-339.
- [2] 廖利民,鞠彦合.膀胱过度活动症(OAB)研究进展——来自第43届国际尿控协会(ICS)年会的报道[J].现代泌尿外科杂志,2014,19(1):15-18.

- [3] 王驭良,许克新,胡浩,等.北京地区成年女性膀胱过度活动症流行病学调查及对患者生活质量的影响[J].中华泌尿外科杂志,2010,31(8):550-554.
- [4] 高宏亮,夏志军.膀胱过度活动症及间质性膀胱炎膀胱灌注治疗的研究进展[J].临床与病理杂志,2017,37(8):172-1724.
- [5] 王阳赞.米拉贝隆在膀胱过度活动症治疗中的研究现状[J].现代泌尿外科杂志,2014,19(8):559-562.
- [6] 苏鹏超,赵继懋,宋健,等.索非那新联合坦索罗辛治疗前列腺增生伴膀胱过度活动症的有效性 Meta 分析[J].现代泌尿外科杂志,2015,20(11):794-797.
- [7] 邵魁卿,李奇,曾凡雄,等.苓芍枣仁颗粒联合酒石酸托特罗定片治疗女性膀胱过度活动症疗效分析[J].国际中医中药杂志,2014,36(10):883-885.
- [8] 王小龙,何爽.温针灸法治疗老年女性特发性膀胱过度活动症的疗效观察[J].中国老年医学杂志,2016,36(3):1160-1161.
- [9] 杨尚淇,来永庆,陈月英,等.膀胱过度活动症症状评分表评估膀胱过度活动症的临床研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(16):4675-4678.
- [10] 方伟林,吕坚伟,蒋晨,等.翁沥通联合托特罗定治疗女性膀胱过度活动症的疗效性和安全性研究[J].现代泌尿外科杂志,2017,22(8):583-589.
- [11] 张杰,黄捷,潘永军,等.经皮胫神经电刺激治疗女性膀胱过度活动症的临床疗效[J].检验医学与临床,2017,14(15):2177-2179.
- [12] Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder[J]. Drug Saf, 2011, 34(9): 733-754.
- [13] Knüpfer S, Hamann M, Naumann CM, et al. Therapy-refractory overactive bladder: alternative treatment approaches[J]. Urologe A, 2011, 50(7): 806-809.
- [14] 贾民,张晓宇.中药敷脐联合盆底肌训练治疗女性膀胱过度活动症疗效观察[J].河北中医,2016,38(10):1495-1497.
- [15] 张春和,李焱风,秦国政,等.1 252 例男性更年期综合征中医证候分布规律研究[J].中华中医药杂志,2012,27(2):338-342.

(收稿:2017-09-03 在线:2018-01-21)

责任编辑:赵芳芳