

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.03.004

## 托特罗定叠加槐杞黄颗粒和心理行为干预治疗 晨尿渗透浓度正常的原发性遗尿症患儿的随机平行对照研究

蒋颖颖 徐 玲 周江瑾

**摘要** **目的** 对去氨加压素 (DDAVP) 治疗无效的、晨尿渗透浓度正常的原发性遗尿 (PNE) 患儿,以托特罗定为基础叠加槐杞黄颗粒和心理行为干预,寻求最佳治疗方案。**方法** 对 DDAVP 治疗无效的 PNE 门诊患儿经过 1 个月的药物洗脱期,以区组随机方法分为 3 组:西药组(托特罗定)、中西药组(托特罗定+槐杞黄颗粒)和联合组(托特罗定+槐杞黄颗粒+心理行为干预)行平行随机对照试验,入组时依据患儿及其家长回忆的月遗尿次数视为基线遗尿次数,在治疗结束时(近期)和治疗结束后 3 个月(远期)评估疗效并行意向性分析。**结果** 符合纳入排除标准的 234 例 PNE 患儿进入本文分析,3 组各 78 例,3 组间年龄、性别和基线遗尿次数差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ );近期和远期总有效率,联合组和中西药组均好于西药组,差异有统计学意义( $P$  分别为 0.017 和  $<0.001$ );近期总有效率,联合组与中西药组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),远期总有效率,联合组与中西药组差异有统计学意义( $P=0.005$ )。联合组近期和远期得到 1 例有益结果需要治疗 PNE 人数 (NNT) 分别为 6.5 (95% CI: 3.7 ~ 25.3) 和 2.4 (95% CI: 1.8 ~ 3.6),中西药组远期 NNT 为和 4.6 (95% CI: 2.7 ~ 15.2)。**结论** 托特罗定+槐杞黄颗粒+心理行为干预 2.4 例 DDAVP 治疗无效的晨尿渗透浓度正常的 PNE 患儿在远期疗效上有 1 例有效,而且置信区间很窄,对这一结果信心很大。

**关键词** 托特罗定; 槐杞黄颗粒; 心理行为干预; 随机平行对照试验; 原发性遗尿症

Effect of tolterodine combined with Huai Qi Huang and mental behavioral therapy on children with primary nocturnal enuresis but normal osmotic concentration: A randomized, parallel controlled clinical trial

JIANG Ying-ying, XU Ling, ZHOU Jiang-jin (Ningbo Women & Children's Hospital, Ningbo 315012, China)

Corresponding Author: ZHOU Jiang-jin, E-mail: mxjj1972@126.com

**Abstract** **Objective** Primary nocturnal enuresis (PNE) children with normal osmotic concentration who were ineffective to desmopressin (DDAVP) were treated with tolterodine combined with Huai Qi Huang and mental behavioral therapy, to seek the best treatment. **Methods** PNE children in the outpatient clinic who were ineffective to DDAVP for one month were randomized and allocated into western medicine group (tolterodine oral), Chinese and western medicine group (tolterodine and Huai Qi Huang oral) and combined treatment group (tolterodine, Huai Qi Huang oral and mental behavioral therapy). PNE children and their parents recalled the number of enuresis in one month as the baseline number. Efficacy was evaluated at the end of the treatment and 3 months after the treatment, and intention-to-treat analysis was performed. **Results** A total of 234 children with enuresis were recruited for analysis, with 78 cases in each group. There was no significant difference in age, gender and baseline number of enuresis ( $P=0.778$ ;  $\chi^2=0.933$ ,  $P=0.627$ ;  $F=0.141$ ,  $P=0.868$ ). The total effective rate in Chinese and western medicine group and combined treatment group was better than western medicine group at the end of the treatment and 3 months after treatment ( $P=0.017$  and  $<0.001$ ). There was no significant difference in total effective rate between combined treatment group and Chinese and western medicine group at the end of the treatment ( $P>0.05$ ), but differences were observed 3 months after the treatment ( $P=0.005$ ). NNT of combined treatment were 6.5 (95% CI: 3.7 ~ 25.3) at the end of the treatment, and 2.4 (95% CI: 1.8 ~ 3.6) 3 months after the treatment; NNT of Chinese and western medicine group was 4.6 (95% CI: 2.7 ~ 15.2) 3 months after the treatment, respectively. **Conclusion** If 2.4 patients were treated by tolterodine, Huai Qi Huang oral and mental behavioral therapy, one of them was effective for long-term efficacy, the confidence intervals was very narrow. The results were reliable.

**Key words** Tolterodine; Huai Qi Huang; Mental behavioral therapy; Children; Randomized parallel controlled study; Primary nocturnal enuresis

作者单位 宁波市妇女儿童医院科教科 宁波 315012

通讯作者 周江瑾 E-mail: mxjj1972@126.com

基于问卷调查的中国小学生原发性遗尿症(PNE)患病率达4.6%<sup>[1]</sup>,PNE随着年龄增加可能存在一定的自然年缓解率,但仍有0.5%~2.0%延续至成年<sup>[2]</sup>,给家庭和个人的学习、生活甚至工作带来很多困扰。国外已有指南将去氨加压素(DDAVP)和(或)报警器推荐为治疗PNE的首选方法<sup>[3]</sup>,但一部分PNE患儿对DDAVP治疗效果不佳,表现为无效或停药后复发。对于某些无低渗性夜尿增多的PNE患儿,给予抗胆碱药物(托特罗定)治疗常常有意外疗效,为此本研究采用随机平行对照的方法,对DDAVP治疗效果欠佳的晨尿渗透浓度正常的PNE患儿,以托特罗定、托特罗定+槐杞黄颗粒和托特罗定+槐杞黄颗粒+心理行为干预3种治疗方式干预,在治疗结束时(近期)及治疗结束后3个月时(远期)评估疗效,试图寻求其中一种最佳治疗方案。

## 1 方法

1.1 PNE诊断标准 ≥5岁儿童在睡眠状态下不自主排尿每周≥2次且持续6个月以上<sup>[4]</sup>。

1.2 纳入标准 同时满足以下条件者:①在宁波市妇女儿童医院门诊予DDAVP正规治疗无效或停药后1个月内复发;②检测3次晨尿比重>1.015和尿渗透浓度>800 mOsm·L<sup>-1</sup>。

1.3 排除标准 入组前经询问病史、测血压、尿常规检测、中段尿培养、血生化检测、脊柱X线片和泌尿系统彩色超声等检查,排除合并有隐形脊柱裂、泌尿系统畸形、尿路感染、糖尿病、便秘、神经源性膀胱、膀胱排空障碍和癫痫等任何一种器质性疾病者。

### 1.4 治疗方案

1.4.1 西药组 托特罗定饭后口服,1日2次,体重≤20 kg每次1 mg,体重~30 kg每次1.5 mg,体重>30 kg每次2 mg,疗程共3个月。

1.4.2 中西药组 托特罗定+槐杞黄颗粒;托特罗定第1和2个月剂量和服药方法同西药组,第3个月托特罗定减量1/2。槐杞黄饭前口服,1日2次,体重≤20 kg每次10 g,体重~30 kg每次15 g,体重>30 kg每次20 g,疗程共3个月。

1.4.3 联合组 在中西药组基础上+心理行为干预;心理行为干预(疗程共3个月):①家长和患儿一起完成遗尿日记,记录夜间遗尿时间、次数和尿量,选择合适时间予以唤醒(一般提前半小时唤醒,以不严重影响其他家庭成员休息为前提)并排尿(不管有无尿液),同时根据遗尿日记不断调整夜间叫醒的次数和时间;②平时多鼓励患儿,帮助孩子树立信心,可予适当的物质奖励;③进行生活指导,如鼓励白天多喝水,晚餐后不饮水或进食含水分少的食物。

1.5 随机分组方案 告知患儿及其家长有3种治疗方案的前提下,以就诊先后次序每3个患儿为一区组,在密闭容

器内装有由1(西药组)、2(中西药组)和3(联合组)不同组配的6个纸签,任意取其中1个纸签,决定3个患儿的分组去向。

1.6 疗效评估方法 ①入组时月遗尿次数视为基线遗尿次数;②不同组别基线和近、远期评估时点的遗尿次数均记录最后1个月遗尿次数;③远期疗效是通过电话随访遗尿次数;④除联合组近期疗效遗尿次数的记录依据遗尿日记外,其他各组各时点的遗尿次数均依据患儿及其家长的回忆;⑤干预疗效:基线遗尿次数减治疗结束时每月遗尿次数为近期疗效,基线遗尿次数减治疗结束后3个月时每月遗尿次数为远期疗效,<20%为无效,~90%为好转,≥90%为治愈,好转+治愈为有效;⑥不良反应:干预期间每个月来门诊取药,随访记录用药的不良反应。

1.7 结局指标 ①主要结局指标为远期疗效;②次要结局指标为近期疗效和不良反应。

1.8 意向性分析 对治疗中不能坚持原方案转组、治疗中出现与治疗药物不关联的疾病(严重感染和器质性疾病)并需要治疗者、退出者和失访者计为无效病例纳入意向性分析。

1.9 把握度计算 采用PS 3.0.43软件,假设联合组远期总有效率高于西药组、中西药组,设定检验水准 $\alpha=0.05$ ,根据远期的总有效率数据、纳入分析样本量和 $\alpha$ 水平计算把握度。

1.10 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件包进行分析,计数资料以百分比表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间的疗效比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法,每组近期、远期疗效比较采用 $\chi^2$ 检验,以组间总有效率差异有统计学意义为前提,计算1例有益结果需要治疗PNE的人数(NNT)表示各组疗效并计算置信区间。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 2007年6月至2012年5月符合纳入排除标准的234例PNE患儿进入本文研究,图1显示研究中分配、治疗、评估、退出和失访的过程。

234例患儿中男129例,女105例,男:女=1.23:1,年龄5~16岁,平均 $(8.2 \pm 2.7)$ 岁,西药组78例,男43例,女35例,平均年龄 $(8.2 \pm 2.6)$ 岁,基线遗尿次数 $(16.3 \pm 4.7)$ ;中西药组78例,男46例,女32例,平均年龄 $(8.1 \pm 2.2)$ 岁,基线遗尿次数 $(16.6 \pm 4.8)$ ;联合组78例,男40例,女38例,平均年龄 $(8.2 \pm 2.5)$ 岁,基线遗尿次数 $(16.7 \pm 4.6)$ ,各组间性别构成、年龄和基线遗尿次数差异均无统计学意义( $\chi^2=0.933$ , $P=0.627$ ;  $F=3.035$ , $P=0.778$ ;  $F=0.141$ , $P=0.868$ )。

2.2 近期疗效 表1显示,西药组1例治疗中发生与治疗药物无关的感染计为无效病例,西药组总有效率75.6%

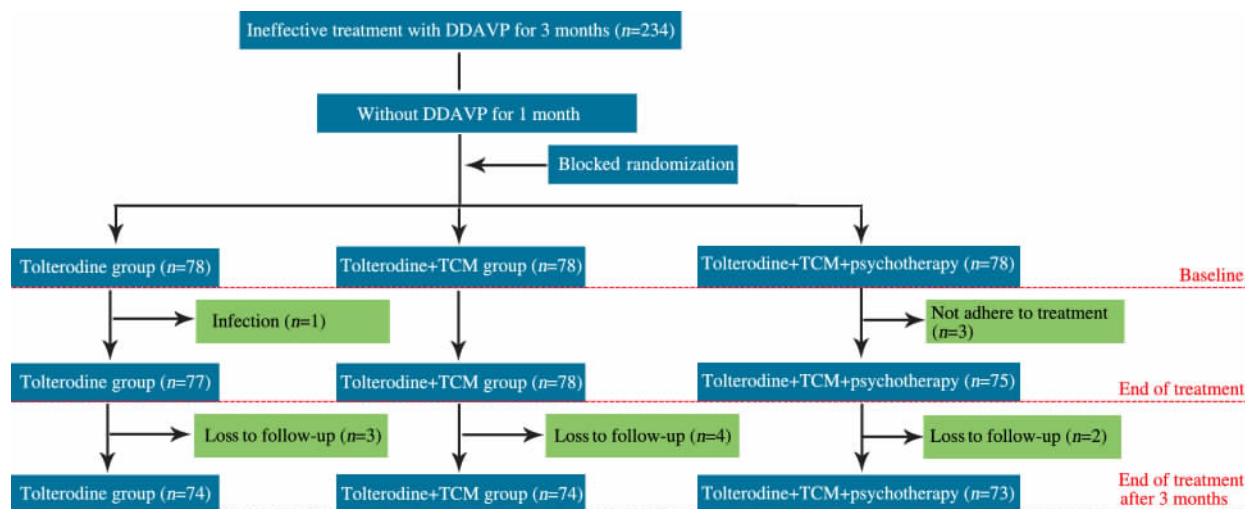


图 1 分配、治疗、评估、退出和失访流程图

Fig 1 Flowchart of allocation, intervention, assessment, quit and lost to follow-up

(59/78); 中西药组总有效率 87.2% (68/78); 联合组不能坚持治疗 3 例计为无效病例, 总有效率 91.0% (71/78)。3 组间治愈率、好转率、总有效率差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 31.831, P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 6.874, P = 0.032$ ;  $\chi^2 = 7.682, P = 0.021$ )。两两比较, 总有效率联合组与西药组的差异有统计学意义 ( $P = 0.017$ ), 治愈率中西药组、联合组与西药组的差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.381, P = 0.004$ ;  $\chi^2 = 16.641, P < 0.001$ )。总有效率和治愈率, 联合组与中西药组差异均无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.594, P = 0.441$ ;  $\chi^2 = 1.140, P = 0.286$ )。鉴于中西药组与西药组在近期疗效上差异无统计学意义 ( $P = 0.099$ ), 故不行 NNT 分析, 联合组 NNT 为 6.5 (95% CI: 3.7 ~ 25.3)。

2.3 远期疗效 表 1 显示, 西药组 1 例治疗中发生与治疗药物无关的感染和 3 例失访计为无效病例, 西药组总有效率 44.9% (35/78); 中西药组失访 4 例计为无效病例, 总有效率 66.7% (52/78); 联合组不能坚持治疗 3 例和失访 2 例计为无效病例, 总有效率 85.9% (67/78)。3 组间治愈率和总有效率差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 25.089$  和  $29.217, P$

均  $< 0.001$ )。两两比较, 总有效率中西药组、联合组与西药组的差异有统计学意义 ( $P$  分别为 0.01 和  $< 0.001$ ), 把握度分别为 0.769 和 1.000。治愈率中西药组、联合组与西药组的差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.718, P = 0.001$ ;  $\chi^2 = 24.743, P < 0.001$ )。总有效率联合组与中西药组差异有统计学意义 ( $P = 0.005$ ), 把握度为 0.811; 治愈率联合组与中西药组差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.815, P = 0.051$ )。联合组 NNT 为 2.4 (95% CI: 1.8 ~ 3.6), 中西药组 NNT 为 4.6 (95% CI: 2.7 ~ 15.2)。

2.4 各组近期和远期疗效 表 1 显示, 西药组和中西药组远期总有效率均低于近期总有效率, 差异有统计学意义 ( $P$  分别为 0.001 和 0.002), 而联合组近期和远期总有效率差异无统计学意义 ( $P = 0.316$ )。

2.5 不良反应 治疗过程中 3 组均有出现腹泻、轻微口干和皮疹等不良反应病例。西药组: 皮疹 3 例、口干 3 例; 中西药组: 腹泻 4 例 (2 例腹泻次数  $< 3$  次)、口干 4 例、皮疹 1 例; 联合组: 腹泻 3 例 (腹泻次数  $< 3$  次)、口干 2 例、皮疹 1 例。

表 1 三组治疗结束时和治疗结束后 3 个月疗效比较 [n(%) ]

Tab 1 Comparisons of efficacy at the end of treatment and 3 months after treatment among three groups [n(%) ]

Groups	End of treatment					3 months after treatment				
	Cure	Improve- ment	Total effective	Invalid	NNT(95% CI)	Cure	Improve- ment	Total effective	Invalid	NNT(95% CI)
Tolterodine (n = 78)	34 (43.6)	25 (32.0)	59 (75.6) <sup>1)</sup>	19 (24.4)		21 (26.9)	14 (17.9)	35 (44.9) <sup>4)</sup>	43 (55.1)	
Tolterodine + TCM (n = 78)	53 (67.9)	15 (19.2)	68 (87.2) <sup>2)</sup>	10 (12.8)	Not analyzed	40 (51.3)	12 (15.4)	52 (66.7) <sup>5)</sup>	26 (33.3)	4.6 (2.7, 15.2)
Tolterodine + TCM + psychotherapy (n = 78)	59 (75.6)	12 (15.4)	71 (91.0) <sup>3)</sup>	7 (9.0)	6.5 (3.7, 25.3)	52 (66.7)	15 (19.2)	67 (85.9) <sup>6)</sup>	11 (14.1)	2.4 (1.8, 3.6)

Notes There were significant differences of total effective rate between end of treatment and 3 months after treatment in three groups,  $\chi^2 = 7.682, P = 0.021$ ,  $\chi^2 = 29.212, P < 0.001$ . Comparisons of the total efficiency at the end of treatment: 2) vs 1),  $\chi^2 = 3.431, P = 0.099$ ; 3) vs 2),  $\chi^2 = 0.594, P = 0.441$ ; 3) vs 1),  $\chi^2 = 6.646, P = 0.017$ . Comparisons of the total efficiency 3 months after treatment: 5) vs 4),  $\chi^2 = 7.510, P = 0.01$ ; 6) vs 5),  $\chi^2 = 7.972, P = 0.005$ ; 6) vs 4),  $\chi^2 = 29.002, P < 0.001$ ; 4) vs 1),  $\chi^2 = 15.418, P < 0.001$ ; 5) vs 2),  $\chi^2 = 9.244, P = 0.002$ ; 6) vs 3),  $\chi^2 = 1.005, P = 0.316$ . Comparisons of the efficiency at the end of treatment: 2) vs 1),  $P > 0.05$ , so NNT was not analyzed.





### 3 讨论

本文以 DDAVP 治疗无效的 PNE 患儿作为研究对象, 并经过 1 个月的药物洗脱期, 采用 3 种不同的治疗方案, 以区组随机方法, 行平行随机对照试验, 较好地控制了入组时的选择性偏倚, 由于随机分配与干预评估均为遗尿专科门诊的一组医生, 也由于 3 组治疗方案明显不同, 托特罗定为基础, 叠加槐杞黄颗粒和心理行为干预, 本研究未考虑实施盲法, 尽管如此, 但在治疗过程中没有患儿及其家长要求转组治疗的病例。

本研究 3 个不同时点的评估指标(基线、近期和远期)主要为患儿及其家长回忆最近 1 个月的遗尿次数, 仅联合组治疗结束时依据遗尿日记计算遗尿次数, 但鉴于遗尿对患儿及其家长印象深刻, 回忆性偏倚对评估指标带来的偏差可能性不大。

本研究 234 例 PNE 患儿中, 在近期因不能坚持治疗和在治疗过程中发生与治疗药物无关联感染退出的病例仅占 1.7% (4/234), 远期失访病例仅占 5.6% (13/234), 较少的退出病例一方面反映本文治疗方案较好地患儿及其家长所接受, 也可能与入组的 PNE 患儿来自于就近的宁波市区, 或与患儿人口学信息登记准确和远期以电话随访为主有关。而且失访病例比较均衡地分布于 3 个组(西药组 4 例、中西药组 4 例、联合组 5 例)。

DDAVP 治疗效果不佳或停药后复发, 导致部分患儿精神压抑或焦虑, 更加重了病情, 有的甚至影响到家长的精神状态。而这部分 PNE 患儿其晨尿比重、尿渗透浓度往往都是正常的, 意味着这些 PNE 患儿可能不存在抗利尿激素分泌节律失调。托特罗定是膀胱高选择性 M 受体拮抗剂, 均衡作用于 M2 和 M3 受体, 起到抗胆碱和松弛平滑肌的作用, 从而抑制膀胱的不自主收缩。常用于成年女性混合性尿失禁和术后膀胱过度活动等<sup>[5]</sup>。本文研究结果显示, 单用托特罗定治疗晨尿渗透浓度正常的 PNE 患儿, 其近期总有效率可高达 76.6%, 说明对于因睡眠过深及逼尿肌不稳定或不协调引起的 PNE 有较好的效果。但远期总有效率下降至 45.4%, 国内研究<sup>[6]</sup>也与本文结果相似, 提示无论是抗胆碱药还是 DDAVP, 单药治疗 PNE 复发率都较高。

3 组的治疗方案呈现逐组叠加, 不论近期还是远期在治愈率和总有效率方面, 治疗方案的逐组叠加与疗效呈现正向趋势。说明针对 DDAVP 无效的 PNE 患儿以托特罗定为基础治疗, 叠加槐杞黄(中西药组) 远期总有效率明显好于托特罗定单药。PNE 的病变部位主要在肾与膀胱, 其病因和病机主要为肾气亏虚, 膀胱失约所致。槐杞黄颗粒是由槐耳菌质配伍黄精、枸杞子而制成的中成药, 具有益气养阴, 补气固表的作用。再叠加心理行为干预(联合组) 远期总有效率明显好于中西药组, 除了槐杞黄颗粒可能的作用机制外, 心理行为干预对疗效的贡献也十分重要。心理行为治疗在儿童 PNE 的积极作用得到了国内外临床学者的

一致肯定, 也被遗尿治疗指南推荐为应用其他治疗前的基础干预措施, 本研究设计了由 3 个核心内容组成的心理行为治疗: 夜间定期叫醒能确保解除睡眠觉醒障碍, 并逐渐建立膀胱满涨感和起床排尿的稳固条件反射; 睡前水分摄入的控制能确实减少夜尿尿量对膀胱的刺激; 而通过遗尿日记使患儿能看到自己的进步, 感受到父母对自己的关爱, 由此信心倍增, 服药的依从性也明显升高。

近期总有效率联合组 91.0% (71/78) 与中西药组 87.2% (68/78) 差异无统计学意义, 联合组 NNT 为 6.5 (95% CI: 3.7 ~ 25.3), 说明联合组的心理行为干预没有更好地体现在近期的满意效果; 远期总有效率联合组 85.9% (67/78) 与中西药组 66.7% (52/78) 差异有统计学意义, 且把握度 > 0.8, 联合组 NNT 为 2.4 (95% CI: 1.8 ~ 3.6), 中西药组 NNT 为 4.6 (95% CI: 2.7 ~ 15.2), 说明联合组的心理行为干预带来远期的满意效果, 特别是联合组治疗 2.4 例 DDAVP 治疗效果不佳或停药后复发的 PNE 患儿远期效果就有 1 例有效, 且置信区间很窄, 对这一结果信心很大。

本研究没有出现因治疗药物不良反应而中止治疗的病例, 在西药组有 1 例与治疗药物无关联的感染。观察到的不良反应主要为腹泻、轻微口干和皮疹等, 在不停药的情况下均能耐受, 呈现了叠加药物后不良反应例数增加的倾向。

不足与局限性 ①心理行为干预作为 PNE 的基础治疗越来越受到重视, 本研究仅在联合组叠加了心理行为干预; ②3 组不同时点的疗效评估手段略有不同, 如联合组近期疗效评估采用遗尿日记记录, 其他组别或时点均为患儿及其家长的回忆, 可能会对疗效的判断有一定的影响; ③本研究随机分配、近远期疗效评估和数据分析均为同一组研究成员, 缺乏必要的制约和质量控制。

本研究与医药厂商无利益相关。

### 参考文献

- [1] Ma J (马骏), Li SH, Jiang F, et al. A questionnaire-based epidemiological investigation on the life quality of primary school children with enuresis. Chin J Evid Based Pediatr (中国循证儿科杂志), 2013, 8(3): 172-175
- [2] Caldwell PH, Deshpande AV, Von Gontard A. Management of nocturnal enuresis. BMJ, 2013, 347: 6259
- [3] Evans JH. Evidence based management of nocturnal enuresis. BMJ, 2001, 323(7322): 1167-1169
- [4] 薛辛东, 杜立中, 毛萌. 儿科学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 356-358
- [5] Zhang B (张波), Ning N, Wu YB. Effect of Huaiqi Huang particles on serum TNF- $\alpha$ , IL-4 and IL-10 in children with primary nephrotic syndrome. Chinese Journal of Practical Pediatrics (中国实用儿科杂志), 2010, 25(1): 33-36
- [6] Ma J (马骏), Zhang YW, Wu H, et al. A randomized controlled clinical trial for treatment of children with primary nocturnal enuresis. Chin J Pediatr (中华儿科杂志), 2007, 45(3): 167-171

(收稿日期: 2014-04-03 修回日期: 2014-05-28)  
(本文编辑: 张崇凡)