



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.018

## · 论著摘要 ·

## 米拉贝隆治疗帕金森病合并膀胱过度活动症的临床研究

张许平 康延杰 李艳 许晓辉 李小辉 段智慧 蔡卫卫 商丹丹

**【摘要】 目的** 探讨米拉贝隆治疗帕金森病(PD)合并膀胱过度活动症(OAB)的临床效果。**方法** 选取我院2019年5月~2021年4月就诊的30例PD合并OAB患者,均口服米拉贝隆12周,对比所有患者治疗前、后的下尿路症状、尿动力学参数及生活质量评分,观察治疗其有效率及不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比较,治疗后患者日尿次数、夜尿次数、尿急次数、急迫性尿失禁次数、OAB评分及无抑制逼尿肌收缩次数均显著下降,尿失禁生活质量量表评分、平均最大膀胱容量、初始尿意容量、膀胱顺应性均明显提高;与治疗6周相比,治疗12周患者的日尿次数、夜尿次数、尿急次数、急迫性尿失禁次数均显著下降( $P < 0.05$ )。30例患者有效率为93.3%;1例出现高血压,未见其他不良反应。**结论** 米拉贝隆可有效改善PD患者的OAB症状,提高生活质量,药物不良事件发生率较低且症状轻微,具有良好的安全性和有效性。

**【关键词】** 帕金森病; 膀胱过度活动症; 米拉贝隆**【中图分类号】** R741.05 **【文献标识码】** A

帕金森病(PD)是中老年人常见的锥体外系疾病,其症状包括运动症状和非运动症状<sup>[1]</sup>。排尿障碍作为一种常见的非运动症状,主要表现为神经源性膀胱功能障碍,在PD患者中的发生率高达50%~80%<sup>[2]</sup>,严重影响患者的生活质量,尤其是发生于储尿期的膀胱过度活动症(OAB),如尿急、尿频、急迫性尿失禁,过高的排尿频率会增加患者跌倒、外伤的风险。目前PD合并OAB的主要治疗药物为抗胆碱能药物,但其易引发口干、便秘、视物模糊、加重认知功能障碍等不良反应,约60%的患者不得不中断治疗<sup>[3]</sup>。米拉贝隆作为 $\beta_3$ 肾上腺素受体激动剂,国内外已有研究表明其治疗特发性女性OAB安全有效<sup>[4]</sup>。 $\beta_3$ 肾上腺素受体激动剂治疗OAB的主要理论优势是其不会导致抗胆碱能药物的典型不良反应,这使得米拉贝隆成为治疗OAB的新选择<sup>[5]</sup>。目前国内米拉贝隆治疗PD合并OAB的研究有待深入,本研究旨在观察其安全性及有效性。

**对象与方法**

1. 对象:纳入2019年5月~2021年4月于我院就诊的以PD合并OAB患者30例,其中男17例、女13例,年龄55~76岁,平均年龄(67.3±5.5)岁。纳入标准:(1)均符合PD<sup>[6]</sup>及OAB<sup>[7]</sup>的诊断标准。(2)PD正规治疗≥6个月;(3)OAB评分(OABSS)≥3分,尿急评分≥2分;(4)既往未进行米拉贝隆治疗;(5)思维正常,具备正常的沟通能力。排除标准:(1)存在其他可能导致神经源性膀胱功能障碍的因素,包括中枢神经系统疾病(如路易体痴呆、多系统萎缩等)、糖尿病、感染性疾病(如艾滋病、梅毒及医源性因素等);(2)合并尿路感染;(3)尿动力

基金项目:河南省医学联合共建项目(LHGJ20210867、LHGJ20220944)

作者单位:471000 河南洛阳,郑州大学附属洛阳中心医院神经内科(张许平、李艳、许晓辉、段智慧、蔡卫卫、商丹丹),泌尿外科(康延杰、李小辉)

学检查提示逼尿肌收缩力受损及下尿路梗阻;(4)高血压未控制、直立性低血压和症状性仰卧位高血压;(5)肾功能不全。病情评估采用Hoehn-Yahr(H-Y)量表<sup>[8]</sup>和PD统一评分(UPDRS)量表运动部分第三部分<sup>[9]</sup>。认知评估采用简易智力状况检查(MMSE)量表<sup>[10]</sup>和蒙特利尔认知评估(MOCA)量表<sup>[11]</sup>。纳入的男性和女性患者年龄、PD病程、H-Y分级、UPDRS评分、MOCA评分和MMSE评分比较差异均无统计学意义,具有可比性( $P > 0.05$ )。见表1。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意。

**表1** 男性和女性患者的一般临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	PD病程(年)	H-Y分级	UPDRS评分(分)	MOCA评分(分)	MMSE评分(分)
男性	17	66.7±6.3	7.6±2.1	2.5±0.7	30.4±6.5	23.4±2.6	25.9±1.2
女性	13	68.0±4.1	6.4±1.9	2.8±0.6	28.5±5.2	22.2±2.3	24.8±2.5
t值		-0.610	1.639	-1.213	0.859	1.363	1.568
P值		0.547	0.112	0.235	0.398	0.184	0.128

**2. 方法**

(1) 治疗方法:所有患者均予米拉贝隆缓释片,每次50mg,每日1次晚餐后口服。对既往服用托特罗定、索利那新等M受体拮抗剂者,间隔2周的洗脱期后开始服药<sup>[12]</sup>。治疗过程中,使用抗PD药物的种类及剂量、患者的日常生活习惯维持不变。治疗12周后对患者进行神经泌尿学评估及尿失禁生活质量量表(I-QOL)问卷调查。

(2) 观察指标与结果评定:①尿动力学参数:采用尿动力学分析仪(Fr8三腔测压管,37℃温盐水灌注,速度40ml/min)评价患者治疗前和治疗6周的膀胱功能。观察指标包括最大膀胱容量(MCC)、初始尿意容量(FDV)、膀胱顺应性(BC)、无抑制逼尿肌收缩次数(UDC)、最大尿流率时逼尿肌压力(PdetQ<sub>max</sub>)、

最大尿流率( $Q_{max}$ )及残余尿量。②下尿路症状:分别记录患者开始治疗前 7 天,治疗 6 周、治疗 12 周的白尿次数、夜尿次数,尿急次数、急迫性尿失禁次数并进行 OABSS 评分。③生活质量:采用 I-QOL 评分评价患者治疗前、后的生活质量(0~100 分),得分越高表示生活质量越好。④药物不良反应发生情况,包括高血压、尿潴留、便秘、头晕头痛、心悸、尿路感染等。⑤药物治疗有效情况:治疗后 OABSS 评分及 I-QOL 评分均大于治疗前则计为治疗有效。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**结 果**

1. 治疗前后患者尿动力学参数比较:所有患者治疗后的残余尿量均  $< 10$  ml。与治疗前比较,患者治疗 6 周 MCC、FDV、BC 均有明显提高;UDC 明显减少( $P < 0.05$ )。治疗前、后  $Q_{max}$  及 Pdet $Q_{max}$  比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

2. 治疗前后患者下尿路症状及生活质量评分比较:患者治疗前急迫性尿失禁 6 例、尿急 14 例,所有患者均有夜尿及尿频症状;治疗 6 周后,4 例急迫性尿失禁完全改善,12 例尿急次数减少,28 例日、夜尿次数均减少,2 例无改善;治疗 12 周后,3 例尿急次数进一步减少,8 例日、夜尿次数均减少,2 例仍无改善。治疗前、治疗 6 周及治疗 12 周患者日尿次数、夜尿次数、尿急次数、急迫性尿失禁次数均依次下降;治疗 6 周与治疗 12 周患者相比治疗前 OABSS 评分均下降,I-QOL 评分均升高( $P < 0.05$ ),但两组间二者比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

**表 3** 治疗前后患者下尿路症状及生活质量评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	日尿次数	夜尿次数	尿急次数	急迫性尿失禁次数	OABSS 评分(分)	I-QOL 评分(分)
治疗前	30	9.5±1.5	4.1±1.2	9.3±2.1	4.2±1.1	11.1±1.8	26.2±2.6
治疗 6 周	30	6.1±1.2 <sup>a</sup>	3.0±1.4 <sup>a</sup>	6.4±1.7 <sup>a</sup>	3.0±1.0 <sup>a</sup>	8.9±1.9 <sup>a</sup>	66.4±7.4 <sup>a</sup>
治疗 12 周	30	5.6±0.9 <sup>ab</sup>	2.8±1.1 <sup>ab</sup>	5.6±1.4 <sup>ab</sup>	2.8±1.0 <sup>ab</sup>	8.0±1.8 <sup>a</sup>	65.9±8.8 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗 6 周比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

3. 患者药物不良反应及治疗有效率情况:治疗过程中,1 例患者出现高血压,其余患者均未见其他不良反应。30 例患者中,治疗无效 2 例,治疗总有效率为 93.3%。

**讨 论**

神经源性下尿路功能障碍是 PD 患者最常见的自主神经功能障碍之一,患病率约为 27%~64%<sup>[13]</sup>。早期多为储尿期症状,如尿急、尿频、急迫性尿失禁和夜尿增多,称为 OAB。使用抗胆碱能药物是治疗 PD 合并 OAB 的主要方法,但在老年患者中,用药 1 年的停药率可达 57.8%<sup>[14]</sup>。在膀胱逼尿肌细胞中有 3 种  $\beta$  肾上腺素受体亚型,分别为  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ ,其中  $\beta_3$  受体在逼尿肌细胞中约占总  $\beta$  受体的 97%,激活  $\beta_3$  受体可有效松弛

逼尿肌,由于  $\beta_3$  受体主要存在于膀胱,因此  $\beta_3$  受体激动剂的不良反应相对轻微<sup>[15]</sup>。基于上述原因,米拉贝隆成为一种潜在的治疗 PD 合并 OAB 的药物。既往研究发现,PD 患者的 OAB 症状和病变特点与 PD 严重程度及性别有关<sup>[16]</sup>,另有研究发现其与认知状况亦相关<sup>[17]</sup>。本研究对纳入不同性别患者的 PD 严重程度及认识状况进行评估,结果发现其年龄、病程、H-Y 分级、UPDRS、MOCA 及 MMSE 评分比较差异均无统计学意义。

尿动力学检查是评估下尿路功能最好的工具<sup>[12]</sup>。PD 患者的 OAB 症状可能涉及基底节、额叶皮质、岛叶、扣带前回及黑质等部位的多巴胺能神经元变性及多巴胺 D1-GABA 通路的破坏,研究发现逼尿肌过度活动和膀胱容量减少是 PD 合并 OAB 患者的主要尿动力学表现<sup>[18]</sup>,本研究中 93% 患者在治疗前均有不同程度的无抑制逼尿肌收缩,治疗前  $Q_{max}$  及 Pdet $Q_{max}$  均在正常水平,提示 PD 合并 OAB 患者的逼尿肌压力及膀胱尿道协调功能并未受明显影响。治疗后尿动力学检查结果显示 BC、MCC 及 FDV 均提高,UDC 减少,同时  $Q_{max}$  及 Pdet $Q_{max}$  无明显降低,残余尿量无明显增高,提示米拉贝隆既能提高 PD 患者的储尿能力,又不会影响患者排尿期膀胱的收缩功能,即不影响膀胱排空,这与 Peyronnet 等<sup>[19]</sup>的研究结果一致。

OABSS 评分是评价 OAB 治疗效果的主要方法。本研究结果显示,患者治疗后 OABSS 评分明显降低。虽有研究表明 OAB 症状改善与米拉贝隆摄入持续时间延长有关<sup>[20]</sup>,但我们发现继续用药至 12 周,患者平均 OABSS 评分无明显减低,且 2 例治疗无反应患者症状仍无改善,提示 6 周可能已达到较稳定的治疗效果。然而 Chen 等<sup>[21]</sup>应用米拉贝隆每日 25 mg 治疗神经源性 OAB,结果发现治疗 12 周的 OABSS 评分优于治疗 4 周。类似的, Peyronnet 等<sup>[19]</sup>发现 H-Y 分级越低,治疗效果越好。

本研究中,我们发现米拉贝隆可显著改善 PD 患者的 I-QOL 评分,这除与 OAB 症状的改善有关外,亦可能与极轻微不良反应有关。目前报道的不良反应主要包括高血压、心动过速、尿路感染,以高血压最为常见,停药后血压可恢复正常<sup>[22]</sup>。Murchison 等<sup>[23]</sup>报道 1 例 PD 经脑深部电刺激治疗的女性患者,在应用米拉贝隆治疗后致其运动障碍加重。Chen 等<sup>[21]</sup>对 44 例中枢神经源性 OAB 患者应用米拉贝隆治疗,其中 2 例出现头晕、1 例出现排尿不畅。本研究中,仅 1 例出现高血压,停药后血压恢复正常。

本研究表明,米拉贝隆每日 50mg 持续 6 周治疗可有效改善 PD 患者的 OAB 症状,对治疗无效者,延长治疗时间所带来的意义可能不大;对于 H-Y 分级高的患者,治疗有效性可能受影响;药物不良事件发生率较低且症状轻微,以血压增高常见。由于本研究缺乏大样本及长期持续性观察,患者的长期依从性仍不明确,且本研究未纳入逼尿肌收缩乏力及合并下尿路梗阻患者,米拉贝隆对这类患者的安全、有效性仍需进一步探讨。

**表 2** 治疗前后患者尿动力学参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MCC (ml)	FDV (ml)	BC (ml/cm H <sub>2</sub> O)	UDC	Pdet $Q_{max}$ (cm H <sub>2</sub> O)	$Q_{max}$ (ml/s)	残余尿量 (ml)
治疗前	30	195.7 ± 44.6	139.6 ± 44.4	53.0 ± 14.3	2.0 ± 0.9	61.9 ± 10.7	25.8 ± 4.9	69.5 ± 77.8
治疗 6 周	30	288.6 ± 53.8	195.5 ± 50.8	60.8 ± 12.0	0.9 ± 0.8	57.5 ± 7.2	27.6 ± 4.7	7.5 ± 1.4
$t$ 值		-7.314	-4.538	-2.270	5.059	1.866	-1.368	6.032
$P$ 值		<0.001	<0.001	0.027	<0.001	0.067	0.176	<0.001



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.019

· 临床诊治经验与教训 ·

## 西那卡塞联合阿法骨化醇冲击疗法对维持性血液透析并发继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗效果及其对甲状旁腺功能、钙磷代谢紊乱情况、炎症水平的影响

陈飞 李浪

**【摘要】 目的** 观察西那卡塞联合阿法骨化醇冲击疗法对维持性血液透析(MHD)并发继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的治疗效果及其对甲状旁腺功能、钙磷代谢紊乱情况、炎症水平的影响。**方法** 选取于我院接受 MHD 治疗且并发 SHPT 的患者 96 例,将其随机分成对照组(48 例)与研究组(48 例),对照组采用阿法骨化醇冲击疗法,研究组采用西那卡塞与阿法骨化醇联合治疗比较两组患者治疗前、后甲状旁腺功能、钙磷代谢紊乱情况、炎症因子水平变化及疗效。**结果** 治疗后两组患者血钙水平明显升高,全段甲状旁腺激素(iPTH)、血磷、碱性磷酸酶(ALP)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IL-6 水平及甲状旁腺体积、钙磷乘积(Ca $\times$ P)均较同组治疗前明显下降;且与对照组比较,研究组患者血钙水平均更高,iPTH、血磷、ALP、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均更低。 $(P < 0.05)$ 。两组不良反应总发生率无明显差异 $(P > 0.05)$ 。**结论** 西那卡塞联合阿法骨化醇冲击疗法对于 MHD 并发 SHPT 患者疗效显著,能有效改善甲状旁腺功能,调节钙磷代谢紊乱及炎症水平,且药物安全性较高,值得推广。

**【关键词】** 阿法骨化醇; 西那卡塞; 维持性血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进症; 甲状旁腺功能; 钙磷代谢紊乱; 炎症反应

**【中图分类号】** R692.5 **【文献标识码】** B

作者单位:443000,湖北省宜昌市中心人民医院肾内科

通讯作者:李浪,E-mail:W1021124942@163.com

### 参 考 文 献

- [1] 张永志,刘义晗,王文婷,等.帕金森病患者自主神经功能障碍的影响因素分析[J].临床内科杂志,2022,39(6):386-390.
- [2] Gubbio M, Conte A, Di Stasi SM, et al. Feasibility of mirabegron in the treatment of overactive bladder in patients affected by Parkinson's disease: A pilot study[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 8(12):1-9.
- [3] 王梓阳,姜成龙,廖鹏鹏,等.米拉贝隆与托特罗定治疗膀胱过度活动症的 Meta 分析[J].现代泌尿外科杂志,2019,24(2):122-127.
- [4] 刘泽林,翟官忠,王清华,等.米拉贝隆对比索利那新治疗膀胱过度活动症患者的效果及安全性分析[J].中国医药,2022,17(8):1226-1229.
- [5] 秦国东,高渝.米拉贝隆联合坦索罗辛治疗前列腺增生合并膀胱过度活动症患者的效果及安全性分析[J].中国医药,2022,17(8):1226-1229.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会.中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J].中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.
- [7] Abrams P, Cardozo I, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function report from the standardisation Subcommittee of the international continence society[J]. NeuroUrol Uro Dyn, 2002, 21(2):167-178.
- [8] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality[J]. Neurology, 1998, 50(2):11-26.
- [9] Goetz CG, Fahn S, Martinez Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan[J]. Mov Disord, 2010, 23(15):2129-2170.
- [10] 周小炫,谢敏,陶静,等.简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J].中国康复医学杂志,2016,31(6):694-696,706.
- [11] Zhang SF, Chen HM, Xiong JN, et al. Comparison of cognitive impairments with lipid profiles and inflammatory biomarkers in unipolar and bipolar depression[J]. J Psychiatr Res, 2022, 150:300-306.
- [12] 于同,孟荣荣,刘钦毅,等.尿动力学在神经源性膀胱诊断中的研究进展[J].中国实验诊断学杂志,2020,24(8):1395-1399.
- [13] Brucker BM, Kalra S. Parkinson's Disease and Its Effect on the Lower Urinary Tract: Evaluation of Complications and Treatment Strategies[J]. Urol Clin North Am, 2017, 44(3):415-428.
- [14] Tijinagel MJ, Scheepe JR, Blok BF. Real life persistence rate with anti-muscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin[J]. BMC Urol, 2017, 17(1):30.
- [15] Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice[J]. Eur Urol, 2017, 72(3):389-399.
- [16] Zhang LM, Zhang XP. Investigation of Urination Disorder in Parkinson's disease[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(21):2906-2912.
- [17] Tkaczynska Z, Pilotto A, Becker S, et al. Association between cognitive impairment and urinary dysfunction in Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124(5):543-550.
- [18] 周玉霞,卢宏.帕金森病膀胱功能障碍的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(3):337-342.
- [19] Peyronnet B, Vurture G, Palma JA, et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 57:22-26.
- [20] Soebadi MA, Hakim L, Van der Aa F, et al. Real-Life Data on Mirabegron in Neurogenic Bladder Dysfunction[J]. Urol Int, 2019, 103(2):195-201.
- [21] Chen SF, Kuo HC. Therapeutic efficacy of low-dose (25 mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2019, 11(2):53-58.
- [22] De La Cruz JF, Kisby C, Wu JM, et al. Impact of anticholinergic load on bladder function[J]. Int Urogynecol J, 2015, 26(4):545-549.
- [23] Murchison AG, Fletcher C, Cheeran B. Recurrence of dyskinesia as a side-effect of mirabegron in a patient with Parkinson's disease on DBS (Gpi)[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 27:107-108.

(收稿日期:2022-09-22)

(本文编辑:李昊阳)