

· 经验交流 ·

米拉贝隆治疗帕金森病伴膀胱过度活动症的疗效观察

李兰兰 张长国 俞惠君 冯耀耀

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的慢性进展性神经系统退行性疾病,由黑质多巴胺能神经元变性引起^[1]。与PD的运动症状一样,其非运动症状同样可严重影响患者的生活质量。排尿功能障碍作为PD常见的非运动症状之一,其中最常见的是膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB),表现为尿急、急迫性尿失禁、尿频、夜尿增多等症状。米拉贝隆是一种强效的 β_3 肾上腺素受体激动剂,在国内外应用于治疗OAB有较好的疗效^[2]。但在伴OAB的PD患者中应用较少,本次研究旨在探讨米拉贝隆治疗PD伴OAB的临床效果和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1月至2022年10月湖州市第三人民医院神经内科收治的90例伴有OAB症状的PD患者为研究对象。其中男性36例、女性54例;年龄55~79岁,平均年龄(65.81±7.75)岁;病程5~10年,平均病程(7.54±1.38)年。纳入标准包括:①符合PD诊断标准;②膀胱过度活动症状评分(overactive bladder symptom score, OABSS)≥3分且尿急得分≥2分;③年龄50~80岁;④有稳定的抗PD药物方案。排除:①诊断为帕金森叠加综合征、帕金森综合征、继发性PD者;②有前列腺增生、尿路感染者;③有严重高血压、肾功能不全、肝功能损害患者;④近1个月服用抗胆碱能药物患者。本次研究通过医院伦理委员会审批同意,且患者均签署知情同意书。入组患者按随机数字表法分为米拉贝隆组、托特罗定组和对照组,每组各30例。三组患者

的一般资料比较见表1。三组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 三组患者一般资料比较				
组别	性别 (男/女)	年龄/岁	病程/年	H-Y分级/级
米拉贝隆组	11/19	66.30±7.85	7.64±1.55	2.66±0.54
托特罗定组	13/17	65.48±8.12	7.28±1.26	2.53±0.45
对照组	12/18	65.65±7.52	7.69±1.33	2.78±0.48

1.2 方法 所有入组患者均保持原PD治疗药物方案不变。米拉贝隆组:给予米拉贝隆缓释片50 mg口服,每日一次;托特罗定组:给予酒石酸托特罗定片2 mg口服,每日两次;对照组:仅保持原PD治疗药物方案。各组均连续治疗4周。

1.3 观察指标

1.3.1 OABSS、统一帕金森病评定量表第一部分(unified Parkinson's disease rating scale-I, UPDRS I)、统一帕金森病评定量表第三部分(unified Parkinson's disease rating scale-III, UPDRS III)分别于基线、4周后采用OABSS进行评估,主要包括4个方面:急迫性尿失禁、尿急、白天排尿次数、夜间排尿次数,共7个问题,评分越高,说明OAB症状越严重。于基线、4周后分别采用UPDRS I评价非运动症状对患者日常生活的影响,UPDRS III评价其运动功能。其中UPDRS I量表主要内容包括智力影响、思维混乱、抑郁、进取性等4个项目,每个项目0~4分,分值越高影响越大;UPDRS III量表主要内容包括强直、震颤、轮替动作、姿势及步态等14个项目,每个项目0~4分,分值越高运动能力越差。

1.3.2 排尿日记 入组患者分别于基线、治疗4周后记录24 h排尿日记,连续3 d,包括排尿次数、夜尿次数、尿急次数;计算24 h平均排尿次数、夜尿次数、尿急次数。

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.010.024
基金项目:湖州市第三人民医院院级科研项目(2022SYA009)
作者单位:313000 浙江湖州,湖州市第三人民医院神经内科

1.3.3 药物不良反应 记录入组患者药物不良反应的发生情况,如尿潴留、便秘、严重高血压、视物模糊、心悸、认知障碍、口干等症状。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析、独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者 OABSS 评分、UPDRS I 评分、UPDRS III 评分比较见表 2

表2 三组患者基线、4周后 OABSS 评分、UPDRS I 评分、UPDRS III 评分比较/分

组别	OABSS	UPDRS I	UPDRS III
米拉贝隆组 基线	8.20 $\pm$ 3.13	6.03 $\pm$ 2.29	28.36 $\pm$ 7.30
4周后	4.06 $\pm$ 1.77* Δ	3.86 $\pm$ 1.67* Δ	19.26 $\pm$ 5.33* Δ
托特罗定组 基线	8.63 $\pm$ 2.56	6.30 $\pm$ 2.08	27.33 $\pm$ 7.33
4周后	6.63 $\pm$ 2.07* Δ	4.63 $\pm$ 1.62* Δ	22.06 $\pm$ 5.71* Δ
对照组 基线	8.23 $\pm$ 2.62	6.33 $\pm$ 2.30	27.83 $\pm$ 7.34
4周后	8.06 $\pm$ 2.67	6.26 $\pm$ 2.09	25.06 $\pm$ 5.96

注: *: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗4周后比较, $P<0.05$; Δ : 与托特罗定组治疗4周后比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,治疗前三组患者 OABSS 评分、UPDRS I、UPDRS III 评分比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.26、0.16、0.15, P 均 >0.05)。治疗4周后米拉贝隆组、托特罗定组 OABSS 评分均低于治疗前(t 分别=7.85、3.60, P 均 <0.05),且米拉贝隆组低于托特罗定组,差异有统计学意义($t=-5.14$, $P<0.05$)。治疗4周后,米拉贝隆组、托特罗定组 UPDRS I 评分、UPDRS III 评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=4.84、6.63; 5.11、4.58, P 均 <0.05);治疗4周后,米拉贝隆组和托特罗定组 OABSS 评分、UPDRS I 评分和 UPDRS III 评分均低于对照组(t 分别=-6.82、-4.89、-2.32、-3.37、-3.97、-1.99, P 均 <0.05)。米拉贝隆组 UPDRS I 评分、UPDRS III 评分和托特罗定组相比,差异均无统计学意义(t 分别=-1.79、-1.96, P 均 >0.05)。

2.2 三组患者排尿日记比较见表3

由表3可见,治疗前三组患者24 h平均排尿次数、夜尿次数、尿急次数比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.06、0.30、0.02, P 均 >0.05)。治疗4周后,

米拉贝隆组、托特罗定组24 h平均排尿次数、夜尿次数、尿急次数均低于治疗前(t 分别=6.34、7.93、5.58; 3.88、6.36、3.45, P 均 <0.05),米拉贝隆组和托特罗定组的24 h平均排尿次数、夜尿次数和尿急次数均低于对照组(t 分别=-5.84、-9.55、-5.34、-3.29、-6.20、-3.13, P 均 <0.05),且米拉贝隆组低于托特罗定组,差异均有统计学意义(t 分别=-2.45、-3.25、-2.83, P 均 <0.05)。

表3 三组患者基线、4周后排尿日记比较/次

组别	24 h 平均 排尿次数	24 h 平均 夜尿次数	24 h 平均 尿急次数
米拉贝隆组 基线	9.20 $\pm$ 3.08	5.03 $\pm$ 1.73	2.30 $\pm$ 1.14
4周后	5.26 $\pm$ 1.36* Δ	1.93 $\pm$ 0.98* Δ	0.86 $\pm$ 0.77* Δ
托特罗定组 基线	8.93 $\pm$ 3.06	4.93 $\pm$ 1.72	2.26 $\pm$ 1.17
4周后	6.46 $\pm$ 2.30* Δ	2.86 $\pm$ 1.22* Δ	1.43 $\pm$ 0.83* Δ
对照组 基线	9.00 $\pm$ 3.05	5.26 $\pm$ 1.65	2.33 $\pm$ 1.18
4周后	8.70 $\pm$ 2.91	5.06 $\pm$ 1.50	2.23 $\pm$ 1.16

注: *: 与治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗4周后比较, $P<0.05$; Δ : 与托特罗定组治疗4周后比较, $P<0.05$ 。

2.3 药物不良反应 米拉贝隆组治疗期间出现1例口干、1例头晕,症状均轻微,不良反应发生率为6.67%;托特罗定组出现4例口干、1例视物模糊、3例便秘,不良反应发生率为26.67%;对照组出现1例便秘,不良反应发生率为3.33%。米拉贝隆组不良反应发生率低于托特罗定组,差异有统计学意义($\chi^2=4.32$, $P<0.05$),与对照组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.35$, $P>0.05$)。托特罗定组不良反应发生率高于对照组($\chi^2=6.41$, $P<0.05$)。

3 讨论

PD是以运动迟缓、姿势平衡障碍、肌强直和静止性震颤为主的运动障碍疾病,而其非运动症状在PD任何阶段都可出现,甚至早于运动症状。OAB是PD最常见的一种排尿功能障碍,发生率高达55%~80%^[3],可干扰患者睡眠质量,诱发或加重焦虑、抑郁心理,并增加外伤性骨折风险,严重降低患者的生活质量^[4]。PD发生OAB的病因尚不明确,可能的机制有:“神经源性”黑质-多巴胺能神经元丢失导致多巴胺D1受体兴奋纹状体-苍白球内侧通路的破坏,导致基底节对排尿反射抑制作用的减弱^[5];“肌源性”膀胱逼尿肌的过度不自主收缩^[6]。行为疗法如减轻体重、调整液体摄入、膀胱训练等疗效有限,常需联合抗胆碱能药物治疗。抗胆碱药物可通过

拮抗M受体抑制储尿期逼尿肌收缩,但视力模糊、便秘、口干、认知障碍等药物不良反应发生率较高,临床治疗依从性差;一项追踪研究发现服用抗胆碱能药物1年后仅12%~39%的OAB患者可坚持用药^[7]。逼尿肌内肉毒素注射效果随时间增加逐渐减退,并容易出现尿潴留、尿路感染等并发症,且技术难度较大,需经过专业培训,临床应用局限。而米拉贝隆是首个被FDA批准用于治疗OAB的高选择性 β_3 受体激动剂,不存在抗胆碱能不良反应。

本次研究结果显示,治疗4周后,米拉贝隆组UPDRS I评分、UPDRS III评分和托特罗定组无明显差异。但伴OAB的PD患者在接受米拉贝隆、托特罗定治疗4周后,UPDRS I评分、UPDRS III评分较治疗前和对照组均降低,与Moussa等^[8]研究结果一致,提示尿频、尿急、夜尿增多等OAB症状的控制,可以降低非运动症状对患者日常生活的影响,提升患者生活质量,并有助于提升PD患者运动能力。

本次研究进一步发现,治疗4周后米拉贝隆组、托特罗定组OABSS评分、平均24 h排尿次数、夜尿次数、尿急次数均较治疗前和对照组下降,且米拉贝隆组均低于托特罗定组,差异均有统计学意义。分析原因在于肾上腺素 β 受体分为 β_1 、 β_2 、 β_3 三个亚型, β_3 受体在平滑肌组织分布较丰富,并且人膀胱中 β_3 受体信使RNA呈高水平表达。而米拉贝隆高选择性激活膀胱逼尿肌细胞上的 β_3 受体,分别是 β_1 和 β_2 的150倍和33倍,不仅介导释放尿路上皮来源的抑制因子,还可增加细胞内环磷酸腺苷含量,促进细胞一氧化氮释放,抑制逼尿肌的不自主收缩,可延长2次排尿间隔,提高膀胱储尿能力,有效改善尿急、急迫性尿失禁等OAB症状^[9];同时其药物不良反应如视物模糊、认知障碍、口干等发生率与安慰剂相似,尤其适用于老年OAB患者的治疗^[10]。本次研究中米拉贝隆组仅出现1例口干、1例头晕,且症状轻微,药物不良反应发生率低于托特罗定组,这一结果与王梓阳等^[11]Meta分析结果一致,并不增加心律失常、高血压等风险,具有更好的临床耐受性。

综上所述,米拉贝隆和托特罗定均可改善PD患者OAB症状,但米拉贝隆临床疗效更显著,药物不

良反应发生率低。但本次研究存在纳入病例较少,缺乏对膀胱容量等客观指标的检测,随访时间较短等不足,临床远期疗效和安全性仍需进一步扩大样本量进行研究。

参考文献

- 1 冯耀耀,张长国,沈文静,等.帕金森病患者血清25羟维生素D3水平与嗅觉障碍相关性研究[J].全科医学临床与教育,2021,19(7):605-607.
- 2 张乐乐,杨彬,王晋垚,等.米拉贝隆治疗TURP术后膀胱过度活动症的临床疗效研究[J].临床泌尿外科杂志,2021,36(11):876-880.
- 3 唐文静,罗永杰.帕金森病患者膀胱过度活动症状及其对日常生活活动能力的影响[J].实用医院临床杂志,2022,19(4):19-22.
- 4 雷芷晗,刘毅,梁贺喜,等.帕金森病与排尿功能障碍[J].临床神经病学杂志,2021,34(1):72-75.
- 5 郭大帅,柳传泽,马建军,等.膀胱过度活动症对帕金森病患者生活质量的影响[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2022,29(5):380-385.
- 6 Cho SY, Jeong SJ, Lee S, et al. Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease: A double-blind, randomized placebo-controlled trial (Parkinson's Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi Study) [J]. Neurourol Urodyn, 2021, 40(1):286-294.
- 7 崔占武,赵建中.膀胱过度活动症治疗药物临床研究进展[J].中国临床药理学杂志,2021,37(4):473-478.
- 8 Moussa M, Chakra MA, Dabboucy B, et al. The safety and effectiveness of mirabegron in Parkinson's disease patients with overactive bladder: A randomized controlled trial [J]. Scand J Urol, 2022, 56(1):66-72.
- 9 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的临床研究[J].中华实验外科杂志,2020,37(12):2199-2202.
- 10 顾朝辉,罗洋,袁瑞,等.米拉贝隆对比索利那新在治疗经尿道前列腺汽化电切术后膀胱痉挛的临床研究[J].中华实验外科杂志,2020,37(4):748-753.
- 11 王梓阳,姜成龙,廖鹏腾,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.

(收稿日期 2023-02-28)

(本文编辑 高金莲)