·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。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β3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。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

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 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24h排尿日记,连续3d,包括排尿次数、夜尿次数、尿急次数;计算24h平均排尿次数、夜尿次数、尿急次数。

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±标准差( $\bar{x}$ ±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 $\chi^2$ 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 II评分比较/分

组别		OABSS	UPDRS I	UPDRS Ⅲ
米拉贝隆组	基线	8.20±3.13	6.03±2.29	28.36±7.30
	4周后	4.06±1.77***	3.86±1.67**	19.26±5.33**
托特罗定组	基线	8.63±2.56	6.30±2.08	27.33±7.33
	4周后	6.63±2.07**	4.63±1.62**	22.06±5.71**
对照组	基线	8.23±2.62	6.33±2.30	27.83±7.34
	4周后	8.06±2.67	6.26±2.09	25.06±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; $^{\vartriangle}$ :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 II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 II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 II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 II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 周后排尿目记比较/次

<u></u>		24 h平均	24 h平均	24 h平均
组别		排尿次数	夜尿次数	尿急次数
米拉贝隆组	基线	9.20±3.08	5.03±1.73	2.30±1.14
	4周后	$5.26\pm1.36*^{\#\triangle}$	1.93±0.98* <sup>#Δ</sup>	$0.86{\pm}0.77^{*^{\#\triangle}}$
托特罗定组	基线	8.93±3.06	4.93±1.72	2.26±1.17
	4周后	6.46±2.30**	2.86±1.22**	1.43±0.83**
对照组	基线	9.00±3.05	5.26±1.65	2.33±1.18
	4周后	8.70±2.91	5.06±1.50	2.23±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; $^{\triangle}$ :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

 $-\Phi$ 

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%<sup>[3]</sup>,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<sup>[4]</sup>。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<sup>[5]</sup>;"肌源性"膀胱逼尿肌的过度不自主收缩<sup>[6]</sup>。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<sup>□</sup>。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β3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 II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 II评分、UPDRS II评分较治疗前和对照组均降低,与Moussa等II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β1、β2、β3三个 亚型,β3受体在平滑肌组织分布较丰富,并且人膀 胱中β3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β3受体,分别是 β1和β2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<sup>[9]</sup>;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)