

·国内论著·

具有下尿路症状的女性帕金森病患者的尿流动力学特征

梁复超¹, 徐忠华^{2*}, 唐悦清^{2*}

(1. 山东大学齐鲁医学院, 山东大学齐鲁医院 泌尿外科, 济南 250012;

2. 山东大学齐鲁医院 泌尿外科, 济南, 250012)

摘要: **目的** 研究具有下尿路症状的女性帕金森病患者与女性非帕金森病患者的尿流动力学表现及差异, 识别女性帕金森病患者尿流动力学检查特征性改变。**方法** 选取2019年2月至2021年6月于山东大学齐鲁医院行尿流动力学检查的门诊或住院的具有下尿路症状的31例非帕金森病女性患者和16例女性帕金森病患者进行尿流动力学评估, 将两组患者的临床特征进行基线分析, 使用倾向性得分匹配方法控制混杂因素的干扰后, 再次行尿流动力学相关参数的基线分析, 比较两组患者的尿流动力学差异。**结果** 具有下尿路症状的帕金森病女性患者与非帕金森病女性患者年龄(64.00岁 vs. 55.00岁, $P=0.017$)、逼尿肌无抑制性收缩(68.80% vs. 22.60%, $P=0.006$)及肛门肌力受损(87.50% vs. 9.70%, $P<0.001$)差异均有统计学意义。通过得分倾向匹配方法将患者数量及年龄因素控制后, 发现两类患者在逼尿肌无抑制性收缩(68.80% vs. 18.80%, $P=0.013$)、肛门肌力受损(87.50% vs. 18.80%, $P<0.001$)差异均有统计学意义。**结论** 与具有下尿路症状的非帕金森病女性患者相比, 女性帕金森病患者的尿流动力学特征性差异表现在逼尿肌无抑制性收缩和肛门肌力受损。

关键词: 尿流动力学; 帕金森病; 下尿路症状; 逼尿肌无抑制性收缩; 肛门肌力

中图分类号: R714.258

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2021)04-0032-04

帕金森病是一种常见的神经退行性疾病, 男女均可患病, 65岁以上人群的患病率为1%~2%^[1], 常见的临床表现包括震颤、运动迟缓、姿势异常和肌肉僵直等, 除这些运动症状之外, 帕金森病患者还可能出现泌尿系统症状, 包括尿频、尿急、夜尿次数增多和急迫性尿失禁等下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)^[2-3]。研究表明, 膀胱功能障碍是帕金森病中最常见的自主神经障碍之一, 其会显著影响患者的生活质量(基于生活质量评分)^[4-6]。神经科医生通常更关注患者的运动障碍, 而忽视帕金森病对泌尿系统的影响, 包括储尿期症状(尿频、尿急及膀胱感觉异常等)及排尿期症状(排尿困难、排尿延迟及尿痛等)。尿动力学检查是评估神经功能障碍患者排尿功能障碍的有力工具^[7], 然而神经科医生关于帕金森病患者尿流动力学特异性差异的研究较少。本研究研究具有LUTS的帕金森病女性患者与非帕金森病女性患者的尿流动力学差异, 寻找帕金森病患者的特异性尿流动力学参数, 期望能够对帕金森病患者泌尿系统疾病的诊断及早

期识别提供指导意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 筛选2019年2月至2021年6月年在山东大学齐鲁医院泌尿外科行尿流动力学检查的门诊或住院患者, 纳入标准: ①明确确诊为帕金森病的女性患者; ②存在下尿路症状并于泌尿外科就诊行尿流动力学评估。排除标准: ①尿道狭窄、膀胱结石或尿路反复感染病史; ②脑血管疾病或除帕金森病以外的神经系统疾病病史; ③妊娠妇女及既往妇科手术病史。共纳入具有LUTS(尿频、尿急、急迫性尿失禁、排尿困难、尿痛、排尿延迟等)的31例非帕金森病女性患者和16例帕金森病女性患者, 所有的帕金森病患者均符合英国帕金森病协会脑库临床诊断标准^[8]。本研究经过山东大学齐鲁医院科研伦理委员会批准(KYLL-2020-463)。

1.2 观察指标 使用莱博瑞尿动力学检查仪(加拿大莱博瑞医疗技术公司, 型号: GBS002)进行检查, 根据国际尿控学会(international continence society, ICS)的尿动力学检查标准^[9]进行。检查采用半坐位, 通过尿道放置F8双腔尿道镜测量管, 通

※通信作者: 徐忠华, E-mail: xuzhonghua1963@163.com;

唐悦清, E-mail: sdurology@163.com

过肛门放置测压管来测试腹部压力。按照ICS尿动力学规范进行质量控制:基于由ICS预定的大气压下耻骨联合平面上的校准标准,校准体外传感器为零;随后灌注和测压管道系统的远端与三腔测压导管连接;患者被要求咳嗽,以检查测压管道系统的密封性和导电性。归零后,室温为20℃的盐水以10~40 ml/min的速度灌注到膀胱中,并记录灌注期间的膀胱感觉、稳定性、顺应性和容量。当达到患者的耐受极限时,在45°倾斜坐姿下排尿,尿液流入尿液收集装置,同时测量膀胱压力、逼尿肌压力和流速。记录最大尿流率、最大尿流率时逼尿肌压力、排尿后残余和膀胱顺应性等参数。肛门肌力受损根据肛门反射和自主肛门收缩力度评估,逼尿肌无抑制性收缩参照ICS下尿路功能术语的标准化报告定义^[10]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0及R语言(3.6.1)进行数据分析。用SPSS对定量变量年龄、最大尿流率、最大尿流率时逼尿肌压力及残余尿进行Kolmogorov-Smirnov和Shapiro Wilk normality检验,检验其正态性。再用R语言中的tableone包对两类患者进

行基线分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以率或例表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以中位数(四分位数间距) $[M(IQR)]$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用R语言中的MatchIt包对以上研究对象行倾向得分匹配,采用临界1:1匹配,消除混杂因素的干扰后,再次对匹配后两类患者行基线分析。

2 结果

2.1 帕金森病女性患者与非帕金森病女性患者匹配前的临床基线资料比较 匹配前两类患者年龄(64.00岁 vs. 55.00岁, $P=0.017$)、逼尿肌无抑制性收缩(68.80% vs. 22.60%, $P=0.006$)及肛门肌力受损(87.50% vs. 9.70%, $P<0.001$)差异均有统计学意义。帕金森病患者逼尿肌无抑制性收缩的发生率为68.80%,而非帕金森病患者逼尿肌无抑制性收缩发生率为22.60%;帕金森患者肛门肌力受损的占比87.50%,而非帕金森病患者占比为9.70%。见表1。

表1 帕金森女性患者与非帕金森病普通女性患者匹配前临床基线资料比较

临床特征	非帕金森病患者($n=31$)	帕金森病患者($n=16$)	P 值
年龄[岁, $M(IQR)$]	55.00(50.00, 63.50)	64.00(56.00, 67.30)	0.017 ^b
最大尿流率[ml/s, $M(IQR)$]	10.00(5.00, 16.00)	5.00(2.50, 15.00)	0.181 ^b
顺应性(例)			0.437 ^a
降低	2	0	
正常	28	16	
升高	1	0	
逼尿肌无抑制性收缩(例)			0.006 ^a
否	24	5	
是	7	11	
最大尿流率时逼尿肌压力[cm H ₂ O, $M(IQR)$]	27.00(18.00, 60.00)	39.00(32.75, 42.50)	0.247 ^b
逼尿肌肌力受损(例)			<0.001 ^a
是	3	14	
否	28	2	
残余尿[ml, $M(IQR)$]	30.00(0.00, 115.00)	0.00(0.00, 46.25)	0.165 ^b

注: Kolmogorov-Smirnov检验和Shapiro-Wilk检验用于检测数据的正态性; a为Chi-square检验, b为Wilcoxon检验。

2.2 得分倾向匹配法 为控制年龄这一混杂因素,使用倾向得分匹配法将数据进行匹配,得出匹配后的16例非帕金森病女性患者与16例帕金森女性患者,两类患者年龄比较,差异无统计学意义($P=0.199$)。见表2。

2.3 帕金森病女性患者与非帕金森病女性患者匹配后的临床基线资料比较 帕金森病LUTS女性患者的尿流动力学表现为:在膀胱顺应性方面未见升高或降低的患者,68.80%的患者存在逼尿肌无抑制性收缩,87.50%的患者存在肛门括约肌肌力受损;非

表2 帕金森患者与非帕金森病患者进行得分倾向匹配前后的数据比较

状态	帕金森病患者人数(例)	非帕金森病患者人数(例)	P 值(基于年龄)	统计学意义
未匹配	31	16	0.017	是
匹配后	16	16	0.199	否

帕金森病女性患者的尿流动力学改变表现为: 6.20%的患者有膀胱顺应性的降低, 18.80%的患者存在逼尿肌无抑制性收缩, 18.80%的患者存在肛门括约

肌肌力受损。两类患者逼尿肌无抑制性收缩 (68.80% vs. 18.80%, $P=0.013$)、肛门肌力受损 (87.50% vs. 18.80%, $P<0.001$) 差异均有统计学意义。见表3。

表3 帕金森病患者与非帕金森病患者匹配后的临床基线分析表

临床特征	非帕金森病患者($n=16$)	帕金森病患者($n=16$)	P 值
年龄[岁, $M(IQR)$]	59.50(52.75,64.00)	64.00(56.00,67.25)	0.199 ^b
最大尿流率[ml/s, $M(IQR)$]	10.50(5.75,14.25)	5.00(2.50,15.00)	0.212 ^b
顺应性(例)			1.000 ^a
降低	1	0	
正常	15	16	
逼尿肌无抑制性收缩(例)			0.013 ^a
否	13	5	
是	3	11	
最大尿流率时逼尿肌压力[cm H ₂ O, $M(IQR)$]	24.50(18.50,48.00)	39.00(32.75,42.50)	0.118 ^b
逼尿肌肌力受损(例)			<0.001 ^a
是	3	14	
否	13	2	
残余尿[ml, $M(IQR)$]	15.00(0.00,110.00)	0.00(0.00,46.25)	0.413 ^b

注: Kolmogorov-Smirnov 检验和 Shapiro-Wilk 检验用于检测数据的正态性; a 为 Chi-square 检验, b 为 Wilcoxon 检验。

3 讨论

帕金森病是一种临床常见的神经退行性疾病, 神经科医生往往更关注患者的运动系统障碍, 而很少关注泌尿系统症状。部分研究表明, 帕金森患者的非运动症状比如 LUTS 通常比运动障碍更早出现, 排尿方面的障碍可能包括夜尿增多, 尿急及其他症状^[11-12]。也有个案报道患者在出现尿频、尿急症状后就诊, 并进行了相关的尿流动力学检查, 发现存在膀胱过度活动症, 而患者当时并未存在任何运动系统障碍。随访 10 年后, 患者出现了运动障碍并被诊断为帕金森病^[13]。因此研究帕金森病患者的尿流动力学特征性差异对于帕金森病患者整体的治疗及生活质量的改善具有积极的意义。尿流动力学检查是评估神经功能障碍患者排尿功能障碍的有力工具, 能够通过模拟尿液在膀胱中的储存和排泄过程, 客观反映患者储尿期和排尿期过程中膀胱、逼尿肌功能变化的相关信息^[7,14]。然而目前对于帕金森病患者群体尿流动力学特异性差异的认知的研究相当少, 本研究通过分析 LUTS 帕金森病女性患者及 LUTS 非帕金森病女性患者的尿流动力学结果, 探讨帕金森病患者的特异性差异。为了使得数据之间更具可比性, 消除混杂因素的干扰, 本研究仅纳入女性患者进行分析, 因为在男性患者中前列腺增生这一因素会影响尿流动力学结论, 因而很难观察帕金森病在尿流动力学上的特异性差异。同时本研究采取

倾向得分匹配法来控制年龄这一混杂因素, 匹配相同数量的患者, 尽可能使组间数据具有对比性。

本研究结果发现, 帕金森病女性患者具有特异性的尿流动力学差异, 在帕金森患者中, 逼尿肌无抑制性收缩的发生很常见, 这可能与帕金森病患者中的多巴胺能神经元死亡导致排尿反射的神经控制受损有关^[15-17], 同时与普通患者群体相比, 帕金森病患者肛门肌力受损情况更多见, 帕金森病患者泌尿系统症状更多的是神经系统病变引起的排尿障碍, 不同于普通患者更多的是出口梗阻、尿道括约肌失协调等原因导致的排尿障碍。帕金森病患者神经元受损导致排尿反射神经控制受损, 肛门肌力相对较低是反映神经受损的一个指标, 因此帕金森病患者泌尿系症状更多的表现是尿频、尿急感(储尿期的逼尿肌不稳定收缩导致)。当帕金森病患者因 LUTS 严重影响生活质量而就诊, 若及时行尿流动力学检查便有可能发现导致 LUTS 的原因。如果尿流动力学检查显示患者存在明显的逼尿肌不自主收缩, 此时采取药物治疗则有可能得到较好的治疗效果, 因为患者的 LUTS 极可能来源于储尿期膀胱的过度活动; 若尿流动力学检查未见明显的逼尿肌不自主收缩, 那么此时药物治疗的效果可能较差, 可见尿流动力学检查对临床用药具有积极的指导意义。针对帕金森病患者逼尿肌不自主收缩的问题, 相关文献报道显示大脑皮层、基底神经节、下丘脑和脑干网状结构都对排尿有不同程度的控制和调节, 储尿功

能受脊髓控制,排尿功能受脊髓和脑干支配,帕金森病的病理变化包括基底神经节和脑干的色素神经元变性和缺失,特别是黑质致密部的多巴胺能神经元,这些神经元的变化可能会导致帕金森病患者的排尿功能障碍^[18]。D1-GABAergic 直接通路的中断可能导致帕金森病的LUTS,而逼尿肌无抑制性收缩则是这些患者中最常见的LUTS^[19]。当患者逼尿肌无抑制性收缩发生时可能表现为尿频、尿急等不适感,所以针对患者的逼尿肌无抑制性收缩症状进行特异性的治疗能够有效地改善泌尿系统症状。目前M受体阻滞剂可作为帕金森病患者逼尿肌过度活动的一线用药,同时也可考虑行膀胱内氧丁酸酯注射治疗^[20]。左旋多巴、行为治疗和抗胆碱能药物也可改善帕金森病的LUTS,左旋多巴可以抑制 β -肾上腺素的活性,降低逼尿肌的张力,从而改善排尿症状,抗胆碱能药物作用于逼尿肌,可以缓解肌肉痉挛,降低膀胱压力,改善储尿期的症状^[16]。另外新的干预措施,如深度脑刺激对帕金森病患者排尿功能障碍的改善有较好的疗效。

尿动力学检测是客观评估下尿路功能障碍潜在病理生理学因素的有力工具。对于患有LUTS的帕金森病患者,神经科医生可以与泌尿外科医生合作,进行详细的尿流动力学检查,指定针对性的治疗方案,对帕金森病患者的整体治疗有积极意义。

参考文献:

- [1] OLANOW CW, STEM MB, SETHI K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease [M]. *Neurology*, 2009,26:72(21 Suppl 4):S1-136.
- [2] SAKAKIBARA R, TATENO F, YAMAMOTO T, et al. Urological dysfunction in synucleinopathies: Epidemiology, pathophysiology and management [J]. *Clin Auton Res*, 2018,28(1):83-101
- [3] KIM HS, CHEON SM, SEO JW, et al. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: comparison with normal elderly [J]. *J Neurol Sci*, 2013,324(1-2):70-73.
- [4] GOLDSTEIN DS, SEWELL L, SHARABI Y. Autonomic dysfunction in PD: A window to early detection [J]. *J Neurol Sci*, 2011,310(1-2):118-122.
- [5] MCGROTHER CW, JAGGER C, CLARKE M, et al. Handicaps associated with incontinence: Implications for management [J]. *J Epidemiol Commun Health*, 1990,44(3):246-248.
- [6] SAKAKIBARA R, SHINOTOH H, UCHIYAMA T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Auton Neurosci*, 2001,92(1-2):76-85.
- [7] SHIN JH, PARK KW, HEO KO, et al. Urodynamic study for distinguishing multiple system atrophy from Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2019,93(10):e946-e953.
- [8] SGIBB WR, LEES AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988,51:745-752.
- [9] SCHÄFER W, ABRAMS P, LIAO L, et al. Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies [J]. *J Neurol Urodyn*, 2002,21(3):261-274.
- [10] ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society [J]. *Urology*, 2003,61(1):37-49.
- [11] HELY MA, MORRIS JG, REID WG, et al. Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years [J]. *Mov Disord*, 2005,20(2):190-199.
- [12] MARTINEZ-MARTIN P, SCHAPIRA AH, STOCCHI F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting, study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients [J]. *Mov Disord*, 2010,22(11):1623-1629.
- [13] TAKAHASHI O, SAKAKIBARA R, TATENO F, et al. Overactive bladder may precede motor disorder in Parkinson's disease: a urodynamic study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014,20(9):1030-1032.
- [14] ZHANG P, YANG Y, WU Z, et al. Video-urodynamics study on female patients with bladder neck obstruction [J]. *Chin Med J*, 2012,125(8):1425-1428.
- [15] MCDONALD C, WINGE K, BURN DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017,35:8-16.
- [16] 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.
- [17] GRAY R, STERN G, MALONE-LEE J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease [J]. *Age Ageing*, 1995,24(6):499-504.
- [18] FINAZZI-AGRÒ E, PEPPE A, D'AMICO A, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease [J]. *J Urol*, 2003,169(4):1388-1391.
- [19] SAKAKIBARA R, PANICKER J, FINAZZI-AGRO E, et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders [J]. *Neurol Urodyn*, 2016,35(5):551-563.
- [20] GROEN J, PANNEK J, CASTRO DIAZ D, et al. Summary of European association of urology (EAU) guidelines on neuro-urology [J]. *Eur Urol*, 2016,69(2):324-333.