

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.023

❖ 临床研究 ❖

经皮电刺激联合托特罗定对女性膀胱过度活动症患者尿流动力学及 NGF、BDNF 表达的影响

龙全刚, 刘敏娟, 魏峰, 李雨洁

(十堰市太和医院·湖北医药学院附属医院, 湖北 十堰 442000)

【摘要】目的: 探讨经皮电刺激联合托特罗定对女性膀胱过度活动症(OAB)患者尿流动力学及神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)表达的影响。**方法:** 选取 128 例女性 OAB 患者为研究对象,按照不同治疗方案分为对照组和观察组,每组各 64 例。对照组予以托特罗定治疗;观察组在对照组基础上增加经皮电刺激治疗。比较两组患者临床疗效、治疗前后排尿症状[膀胱过度活动症患者自我评价量表(OABSS)、视觉模拟评分(VAS)]、生活质量[膀胱过度活动症调查表(OAB-q)]、尿流动力学[最大膀胱测压容量(MCC)、最大尿流率(Q_{max})、最大逼尿肌压($P_{det} \cdot max$)、最大尿道闭合压($P_{ura} \cdot clos. max$)]及尿液 NGF、BDNF 和以尿肌酐(UCr)校正后 NGF/UCr、BDNF/UCr 水平。**结果:** 观察组患者临床总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组 OABSS、VAS 评分、OAB-q、 $P_{det} \cdot max$ 、 $P_{ura} \cdot clos. max$ 、尿液 NGF、BDNF、NGF/UCr 及 BDNF/UCr 水平低于对照组($P < 0.05$);MCC 高于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 经皮电刺激联合托特罗定治疗女性 OAB 疗效显著,可有效减轻患者膀胱痉挛疼痛程度,改善尿流动力学及下调尿液中 NGF、BDNF 的表达可能是其疗效的作用机制。

【关键词】 经皮电刺激;托特罗定;膀胱过度活动症;女性;尿流动力学;神经生长因子;脑源性神经营养因子

【中图分类号】 R697.32

【文献标志码】 A

Effects of percutaneous electrical stimulation combined with tolterodine on urodynamics and the expression of NGF and BDNF in female patients with overactive bladder

LONG Quan-gang, LIU Min-juan, WEI Feng, LI Yu-jie

(Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of percutaneous electrical stimulation combined with tolterodine on urodynamics and the expression of nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in female patients with overactive bladder (OAB). **Methods:** 128 female patients with OAB were divided into control group and observation group according to different treatment schemes, with 64 cases in each group. The control group was treated with tolterodine, and the observation group was treated with percutaneous electrical stimulation on the basis of the control group. The clinical effects, micturition symptoms (OABSS, VAS), quality of life (OAB-q) before and after treatment, urodynamics [maximum bladder manometric capacity (MCC), maximum urinary flow rate (Q_{max}), maximum detrusor pressure ($P_{det} \cdot max$), maximum urethral closure pressure ($P_{ura} \cdot clos. max$)] and urinary NGF, BDNF and NGF/UCr and BDNF/UCr levels corrected by urinary creatinine (UCr) of the two groups were compared. **Results:** The total clinical effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The scores of OABSS, VAS and OAB-q, $P_{det} \cdot max$, $P_{ura} \cdot clos. max$, NGF, BDNF and NGF/UCr and BDNF/UCr levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). MCC in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Transcutaneous electrical stimulation combined with tolterodine is effective in the treatment of female OAB. It can effectively reduce the pain degree of bladder spasm, improve urodynamics and down regulate the expression of NGF and BDNF in urine, which may be the mechanism of its curative effect.

【Key words】 Transcutaneous electrical stimulation; Tolterodine; Overactive bladder; Female sex; Urodynamics; Nerve growth factor; Brain derived neurotrophic factor

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是临床常见泌尿外科疾病,以尿急、尿频、尿失禁等下尿

路症候群为主要表现,女性发病率更高,严重影响患者生活质量^[1]。目前,临床治疗 OAB 常以行为训

练、药物、手术等手段进行干预。由于患者难以自主坚持训练、手术具一定创伤性和风险,患者更易接受药物治疗^[2]。托特罗定为竞争性 M 型胆碱受体阻滞剂,可有效缓解因膀胱过度兴奋引发的尿频、尿急等症状,为临床首选治疗药物^[3]。但因 M 受体分布广泛,托特罗定使用易出现口干、泪液减少、消化不良等不良反应,在一定程度上限制了疗效和临床应用^[4]。因此,寻找更经济、有效且患者可长期耐受的 OAB 治疗方案已是医学工作者不断探究的难点之一。经皮电刺激是一种神经调节手段,通过将特定频率的脉冲电流通过皮肤输入人体来发挥治疗疾病的作用。已有研究^[5]发现,经皮电刺激对膀胱炎患者的尿频、尿急、尿痛等症状有明显改善效果,可有效减轻对药物治疗无效的 OAB 患者下尿路症状^[6]。本研究旨在探究经皮电刺激联合托特罗定对女性 OAB 患者尿流动力学及 NGF、BDNF 表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月十堰市太和医院收治的 128 例女性 OAB 患者为研究对象,按照不同治疗方案分为对照组和观察组,每组各 64 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1) 主诉尿急症,经相关检查确诊为 OAB^[7];(2) 年龄 > 18 岁;(3) 尿标本的细菌培养结果为阴性;(4) 入组前 1 个月内未接受其他相关治疗;(5) 知情同意参与研究,且配合度高。排除标准:(1) 合并妇科炎症、尿道炎患者;(2) 下尿路存在肿瘤、结石、梗阻等病变者;(3) 因压力性尿失禁、神经源性膀胱等疾病出现尿急等症状者;(4) 合并严重心肝肾等内科疾病或内分泌系统、血液系统疾病者;(5) 对本研究药物过敏、对经皮电刺激治疗不耐受或存在禁忌症者。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	病程(月)	体质指数(kg/m ²)	OABSS 评分(分)
观察组(n=64)	43.58 ± 8.76	23.13 ± 5.78	23.24 ± 3.16	11.62 ± 2.68
对照组(n=64)	44.26 ± 8.34	24.36 ± 5.96	23.57 ± 2.88	11.54 ± 2.51
t 值	0.449	1.185	0.617	0.174
P 值	0.654	0.238	0.538	0.862

1.2 方法

对照组患者予以酒石酸托特罗定片(南京美瑞

制药有限公司)治疗,2 mg/次,2 次/d。观察组在对照组基础上增加经皮电刺激治疗,具体为:使用医用酒精对待针灸部位进行消毒,将针灸针从内踝处向、头后侧进针至胫神经周围(约 5 cm),防治接地电极在同侧足底,连接脉冲治疗仪,调节治疗频率至 20 Hz,电流调节从低至高逐渐调节(约为 1 ~ 5 mA),以看到患者足趾展开或跖屈为终点;同时,使用盆底肌电图仪对胫神经的肌电波形进行监测;根据肌电图的最大峰调整针灸针位置,并以此时的电流数值 $\times 1.5$ 作为治疗设定电流值,1 次/周,30 min/次。两组均连续治疗 12 周,期间停止使用其他 OAB 治疗手段。

1.3 观察指标

(1) 临床疗效:参考 OABSS 评分对疗效进行 3 级评价。显效:OABSS 减分率 $\geq 70\%$,临床症状基本消失或改善显著;有效:OABSS 减分率为 30% ~ 69%,临床症状有所改善;无效:OABSS 减分率 $< 30\%$,临床症状无明显改善或加重。OABSS 减分率 = (治疗前 OABSS 评分 - 治疗后 OABSS 评分) / 治疗前 OABSS 评分 $\times 100\%$;临床总有效率 = (显效 + 有效)例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。(2) 排尿症状及生活质量:以疼痛视觉模拟评分法(VAS)^[8]评估膀胱痉挛疼痛程度,分值 0 ~ 10 分,分值越大疼痛越严重;以膀胱过度活动症患者自我评价表(OABSS)^[9]评估临床症状,共 4 条目,总分 0 ~ 15 分,评分越低提示患者临床症状越轻;以膀胱过度活动症调查表(OAB-q)^[10]评估生活质量,共 19 条目,每条目记 1 ~ 6 分,总分 19 ~ 114 分,评分越低提示患者生活质量越好。(3) 尿流动力学:采用尿流动力学分析仪(GBS002,莱博瑞)检测最大膀胱测压容量(MCC)、最大尿流率(Q_{max})、最大逼尿肌压($P_{det} \cdot max$)及最大尿道闭合压($P_{ura} \cdot clos. max$)。(4) 尿液 NGF、BDNF 水平:采用免疫酶联吸附法(ELISA)检测尿液中 NGF、BDNF 水平,以尿液样本中的尿肌酐(UCr)水平进行含量矫正,计算 NGF/UCr、BDNF/UCr。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n (%)]表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组 (n=64)	34(53.12)	25(39.06)	5(7.81)	59(92.19)
对照组 (n=64)	21(32.81)	30(46.88)	13(20.31)	51(79.69)
χ^2 值				4.137
P 值				0.042

2.2 两组患者排尿症状及生活质量比较

治疗前,两组患者 OABSS、VAS、OAB-q 评分比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 OABSS、VAS、OAB-q 评分均降低 ($P < 0.05$);且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者排尿症状及生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	OABSS 评分		VAS 评分		OAB-q 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=64)	11.62 ± 2.68	3.24 ± 0.84 *	4.26 ± 0.97	1.23 ± 0.37 *	59.56 ± 5.92	22.15 ± 5.57 *
对照组 (n=64)	11.54 ± 2.51	4.78 ± 1.12 *	4.17 ± 0.93	2.05 ± 0.42 *	58.94 ± 6.13	26.33 ± 6.46 *
t 值	0.174	8.800	0.535	11.719	0.582	3.920
P 值	0.862	<0.001	0.593	<0.001	0.561	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.3 两组患者尿流动力学比较

治疗前,两组患者尿流动力学指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 MCC 均升高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组; $P_{det} \cdot \max$ 、

$P_{ura} \cdot \text{clos. max}$ 均降低 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$);两组患者 Q_{\max} 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者尿流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MCC (mL)		Q_{\max} (mL/s)		$P_{det} \cdot \max$ (cmH ₂ O)		$P_{ura} \cdot \text{clos. max}$ (cmH ₂ O)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=64)	263.75 ± 44.58	361.34 ± 24.16 *	17.51 ± 3.97	16.24 ± 3.42	73.32 ± 12.67	49.18 ± 8.73 *	57.53 ± 10.32	77.84 ± 8.45 *
对照组 (n=64)	269.62 ± 46.23	337.59 ± 27.37 *	17.96 ± 4.03	17.14 ± 3.60	72.89 ± 13.14	57.96 ± 9.35 *	58.16 ± 10.89	68.53 ± 7.86 *
t 值	0.731	5.204	0.636	1.449	0.188	5.491	0.335	6.454
P 值	0.466	<0.001	0.526	0.149	0.851	<0.001	0.737	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者尿液 NGF、BDNF 水平比较

治疗前,两组患者尿液 NGF、BDNF 水平及矫正后 NGF/UCr、BDNF/UCr 水平比较,差异均无统计学

意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者尿液 NGF、BDNF、NGF/UCr、BDNF/UCr 水平均降低 ($P < 0.05$);且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者尿液 NGF、BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NGF (ng/L)		BDNF (ng/L)		NGF/UCr		BDNF/UCr	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=64)	36.94 ± 7.86	22.53 ± 3.45 *	34.43 ± 5.78	17.89 ± 2.96 *	1.74 ± 0.56	0.74 ± 0.33 *	1.67 ± 0.49	0.63 ± 0.31 *
对照组 (n=64)	37.24 ± 7.43	27.24 ± 3.74 *	35.21 ± 5.63	23.26 ± 3.78 *	1.72 ± 0.55	1.03 ± 0.36 *	1.64 ± 0.46	1.02 ± 0.34 *
t 值	0.222	7.405	0.773	8.948	0.204	4.751	0.368	6.781
P 值	0.825	<0.001	0.441	<0.001	0.838	<0.001	0.713	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

3 讨论

OAB 的病理病机目前尚未完全明晰,通常认为可能与逼尿肌、膀胱感觉神经、排尿中枢神经等因素有关。托特罗定为 OAB 一线治疗药物,其作为 M 受体拮抗剂对膀胱逼尿肌的选择性较高,对逼尿肌的不稳定收缩、膀胱异常兴奋均有抑制作用,兼具有效性、安全性和经济性^[11]。经皮电刺激是一种操作简单、经济低廉、安全有效的神经调节方法,已在临床疼痛控制、痉挛缓解、卒中后运动功能恢复等治疗中应用广泛,效果确切^[12]。膀胱的排尿、储尿过程

依赖于中枢神经、外周神经的协同调控作用,基础研究^[13]证实,外周神经的电刺激与多种受体(如 β 受体、阿片类受体等)的表达相关,可通过参与其表达而发挥相应的神经调控作用。本研究发现,观察组患者临床总有效率高于对照组 ($P < 0.05$),且治疗后观察组患者 OABSS、VAS 及 OAB-q 评分更低 ($P < 0.05$),提示经皮电刺激联合托特罗定可有效增加女性 OAB 临床疗效,改善患者临床症状,提高生活质量,原因可能与经皮电刺激对神经的调节作用有关,在膀胱充盈期对其区域神经进行电刺激,可有效抑制特定区域大脑皮层的激活,通过调节周围

传入神经、脊髓反射等在大脑内的活动来发挥高级神经中枢调控下尿路活动的作用^[14]。

尿流动力学是评价尿道功能、膀胱功能的重要指标, OAB 患者常在尿流动力学上表现出膀胱感觉过敏、逼尿肌活动过度、出口梗阻、顺应性低等。治疗后观察组患者 MCC、 $P_{det} \cdot \max$ 、 $P_{ura} \cdot \text{clos. max}$ 的改善程度均较对照组更明显 ($P < 0.05$), 表明经皮电刺激联合托特罗定可有效改善女性 OAB 患者尿流动力学指标, 进而改善相关临床症状, 可能与经皮电刺激选择的治疗区域也有密切关系。本研究选择刺激尿道和膀胱对应的 S2 ~ S3 脊髓段皮肤区域的胫神经, 其作为坐骨神经的部分分支又可联动刺激神经纤维 L4 ~ S3, Ammi 等^[15] 研究显示, 刺激该区域的起效时间可长达 10 个月, 有效率亦可达到 53%。两组患者 Q_{\max} 在治疗前后的组内和组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 可能是因为一般情况下逼尿肌亢进收缩发生在膀胱的储尿期, 经皮电刺激治疗虽可降低 $P_{det} \cdot \max$, 但患者在排尿期间的 $P_{det} \cdot \max$ 仍然较最大尿流率时的逼尿肌压力更大, 并且本研究入组患者均排除了下尿路存在肿瘤、结石、梗阻等病变者, 因而患者在治疗前后的 Q_{\max} 无明显变化。

OAB 的发生可能与逼尿肌失去神经抑制其固有的收缩活性(神经源性)、或膀胱上皮释放的相关神经递质水平改变(上皮源性)、或因逼尿肌细胞兴奋性增加(肌源性)有关。NGF、BDNF 均属于神经营养因子, 其中 NGF 可由膀胱平滑肌细胞、尿路上皮细胞分泌和释放; BDNF 可经尿路上皮细胞表达, 两者与其相应受体相结合后, 可对运动神经、膀胱感觉神经产生刺激作用, 提高神经兴奋性, 包括兴奋尿路上皮和下层的膀胱传入神经末梢 C 纤维, 当 NGF、BDNF 水平过高时将诱发逼尿肌出现过度收缩, 进而发生尿频、尿急、尿失禁等症状^[16]。本研究结果显示, 观察组治疗后尿液 NGF、BDNF、NGF/UCr、BDNF/UCr 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 表明经皮电刺激联合托特罗定可有效下调女性 OAB 患者尿液 NGF、BDNF 水平, 可能与经皮电刺激对神经元的修复、重建和相关功能恢复作用有关。

综上, 在女性 OAB 患者使用托特罗定治疗的基础上增加经皮磁刺激治疗可有效提高临床疗效, 缓解患者临床症状, 提升生活质量, 改善尿流动力学相关指标、下调 NGF、BDNF 表达可能是其发挥疗效的作用机制。

参考文献

[1] Margulis AV, Fortuny J, Kaye JA, et al. Proportions of cancer cases in

primary care, hospital, and cancer registry data among patients treated for overactive bladder [J]. *Epidemiology*, 2018, 30(2): 1-7.

[2] Su S, Liang L, Lin J, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder [J]. *Medicine*, 2021, 100(5): e23171.

[3] Kreder KJ. Commentary RE: Tolterodine Once Daily; Superior Efficacy and Tolerability in the Treatment of the Overactive Bladder-ScienceDirect [J]. *Urology*, 2020, 4(39): 414-421.

[4] 邹羽真, 姜微哲, 赵蕾蕾, 等. 索利那新与托特罗定疗效和不良反应的相关文献汇总分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(1): 33-37.

[5] Chen DY, Guo YX, Dong LX, et al. A protocol of systematic review and meta-analysis of neuromuscular electrical stimulation for interstitial cystitis [J]. *Medicine*, 2020, 99(28): e21088.

[6] Alve AT, Garcia PA, RH Jácomo, et al. Effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation at two different thresholds for overactive bladder symptoms in older women; a randomized controlled clinical trial [J]. *Maturitas*, 2020, 135: 40-46.

[7] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册: 2014 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

[8] Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale [J]. *Annals of Emergency Medicine*, 2001, 38(6): 639-643.

[9] Homma Y, Yoshida M, Seki N, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome-Overactive bladder symptom score [J]. *Urology*, 2006, 68(2): 318-323.

[10] 李孟喜, 郑瑾. 膀胱过度活动症评估工具的研究进展 [J]. *护理研究*, 2014, 28(7): 2572-2574.

[11] Yuriko Y, Tomonori Y, Hakuju T, et al. Mirabegron or tolterodine for the treatment of overactive bladder in Japan; Which drug is more cost-effective as the first-line treatment? [J]. *International Journal of Urology*, 2018, 25(10): 371-378.

[12] 陈瑶, 陈创, 项育枝, 等. 经皮神经电刺激疗法临床应用的研究进展 [J]. *临床荟萃*, 2019, 34(2): 175-179.

[13] Bandari J, Bansal U, Zhang Z, et al. Neurotransmitter Mechanisms Underlying Sacral Neuromodulation of Bladder Overactivity in Cats [J]. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*, 2017, 20(1): 81-87.

[14] Arya NG, Weissbart SJ, Xu S, et al. Brain activation in response to bladder filling in healthy adults: An activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging studies [J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2017, 36(4): 960-965.

[15] Ammi M, Chautard D, Brassart E, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation; evaluation of a therapeutic option in the management of anticholinergic refractory overactive bladder [J]. *International Urogynecology Journal*, 2014, 25(8): 1065-1069.

[16] 胡浩, 许克新, 张晓鹏, 等. 伴有膀胱过度活动症状的良性前列腺增生患者尿液中脑源性神经营养因子的表达 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(4): 519-523.

(收稿日期: 2022-02-17 修回日期: 2022-03-24)