

帕金森病膀胱功能障碍治疗的研究进展

林昭¹, 赵虹¹, 刘旺¹, 李倩仪¹, 张弘菁¹, 陆征宇²

摘要 膀胱功能障碍是帕金森病自主神经功能障碍的常见症状,其主要表现为膀胱过度活动症,给患者的生活质量带来了极大的负面影响。目前对于帕金森病相关膀胱功能障碍的治疗主要包括行为治疗、药物治疗、神经调节治疗、手术治疗、中医药治疗等,本文对其相关治疗方法最新进展进行综述。

关键词 帕金森病;膀胱功能障碍;下尿路症状;治疗

中图分类号 R741;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220519

本文引用格式:林昭, 赵虹, 刘旺, 李倩仪, 张弘菁, 陆征宇. 帕金森病膀胱功能障碍治疗的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(1): 51-54.

Research Progress of Treatment for Bladder Dysfunction in Parkinson's Disease LIN Zhao¹, ZHAO Hong¹, LIU Wang¹, LI Qianyi¹, ZHANG Hongjing¹, LU Zhengyu². 1. Department of Teaching Affairs, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Department of Special Medical Service, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract Bladder dysfunction is a common symptom of autonomic dysfunction in Parkinson's disease, mainly manifested as overactive bladder, which has a great negative impact on the quality of life of patients. At present, the treatment of Parkinson's disease-related bladder dysfunction mainly includes behavioral therapy, drug therapy, neuromodulation therapy, surgical therapy, and traditional Chinese medicine therapy. This article reviews the latest progress in the treatment of Parkinson's disease-related bladder dysfunction.

Keywords Parkinson's disease; bladder dysfunction; lower urinary tract symptoms; treatment

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经系统变性疾病,其临床表现除了经典的四大运动症状外,还可出现睡眠障碍、神经精神症状、自主神经功能障碍等众多非运动症状。膀胱功能障碍作为PD患者经典的非运动症状之一,其发病率波动于38%~71%^[1],表现为各种下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)——主要是尿急、尿频和夜尿,伴或不伴尿失禁,即膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)。根据Braak分级学说,当疾病病理演变达到第2阶段时,患者可出现尿路刺激症状等自主神经功能障碍^[2]。目前认为通过纹状体直接途径激活D1受体可抑制排尿反射,而PD患者黑质多巴胺能神经元退化丢失,导致D1-γ氨基丁酸能途径的破坏和随后这种正常抑制的丧失,从而出现尿频、尿急等刺激症状^[3]。研究发现LUTS与PD患者焦虑及抑郁的发生^[4]、较差的认知功能^[5]相关,并且是PD疾病进展和生活质量下降的早期标志^[6]。本文对目前PD相关膀胱功能障碍的治疗手段进行综述,以为临床该疾病的治疗提供帮助。

1 行为治疗

行为治疗主要包括生活方式指导、盆底肌训练、膀胱训练等,其对改善PD患者LUTS具有积极益处,且无明显不良反应,应作为PD膀胱功能障碍的初始疗法^[7]。

在生活方式上,告知患者注意避免食用刺激性食物及饮料,入夜后不再饮水、进食;规律排便,增加膳食纤维摄入;严格控制体重,合理运动;戒烟及保持心情舒畅亦至关重要。盆底肌训练可提高盆底肌肉功能,增加尿道阻力,对抗逼尿肌的非抑制性收缩而减少急迫性尿失禁的发生^[8]。在PD患者中采用计算机辅助EMG生物反馈的盆底肌训练,结果示患者尿失禁的频率减少且其生活质量得到改善^[9],建议在生物反馈辅助下行盆底肌训练以提高疗效。膀胱训练可改善PD患者的LUTS,降低膀胱症状对日常生活的不良影响^[10]。鼓励患者尽量控制排尿冲动,延迟排尿,可采用排尿日记记录排尿间隔时间,以增强信心。对于尿失禁患者,可鼓励其定时排尿以图减少尿失禁次数。

2 药物治疗

2.1 抗PD药物

2.1.1 左旋多巴 左旋多巴是PD最基本的治疗药物,但其治疗PD患者LUTS的效果仍存在争议。左旋多巴的急性药物作用可能会加重症状,导致膀胱容量降低和早期逼尿肌过度活动,而长期慢性药物作用则可能会略微改善症状^[11]。多巴胺D2受体对多巴胺的亲合力高于D1受体,D2受体激动会抑制黑质细胞并促进排尿,D1受体则相反。首次接受左旋多巴治疗的患者因位于突触的多巴胺浓度

作者单位

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院教学处
上海 200437

2. 上海中医药大学附属龙华医院特需科
上海 200032

基金项目

上海中医药大学杏林中青年人才培养项目(No. RY411.14.08)

收稿日期

2022-06-13

通讯作者

陆征宇

lu.zhengyu@shutcm.edu.cn

较低,故首先激动D2受体而促进排尿反射;而长期左旋多巴治疗的患者因突触的多巴胺浓度较高,故D1受体同时激动而改善患者膀胱功能^[12]。但长期应用左旋多巴治疗需警惕运动并发症的发生。此外,有研究表明长期睡前应用左旋多巴缓释剂可有效改善PD患者的夜尿症^[13]。

2.1.2 多巴胺受体激动剂 包括麦角类与非麦角类,前者因其易致心脏瓣膜病变及肺胸膜纤维化已不主张使用。目前发现非麦角类多巴胺受体激动剂阿扑吗啡、罗替高汀可能存在益处,二者皆为非选择性多巴胺受体激动剂。在实验动物中阿扑吗啡表现出双向效应,其在低剂量时会改善大鼠的膀胱功能,而在高剂量时加重膀胱功能障碍^[14]。而罗替高汀平衡激动D1和D2受体,特别是其刺激了具有抑制排尿功能的前扣带皮质和岛叶中的D1受体,从而改善尿动力学参数及LUTS^[15]。最新动物实验亦表明了罗替高汀的这种益处,罗替高汀可激活D1样多巴胺受体,而抑制PD大鼠的膀胱过度活动,并强调了透皮给药方式的重要性^[16]。

2.1.3 单胺氧化酶B型抑制剂 主要包括雷沙吉兰、司来吉兰及近年新上市的沙芬酰胺,其主要通过抑制多巴胺代谢而增加脑内多巴胺浓度,该类药也是可能具有疾病修饰作用的药物。有研究应用雷沙吉兰治疗早期轻度PD患者的膀胱功能障碍2月后,患者的LUTS及尿动力学得到改善^[17]。近期一项关于沙芬酰胺治疗PD患者LUTS的回顾性研究^[18]示,经沙芬酰胺治疗后,患者的PD自主神经症状量表-泌尿分量表评分降低,尿频、夜尿等症状改善明显,但还需前瞻性对照研究以验证其益处。

2.1.4 腺苷A2A受体拮抗剂 与传统的多巴胺能药物不同,腺苷A2A受体拮抗剂主要通过调节纹状体间接通路的异常输出而治疗PD,常用于缓解PD的运动症状,近年来有研究提示其对改善LUTS的益处。伊曲茶碱是首个腺苷A2A受体拮抗剂,有研究示伊曲茶碱用药12周改善了PD患者的尿急、夜尿症等LUTS及运动症状,提高了患者生活质量^[19]。为确定伊曲茶碱对PD患者LUTS的长期影响,Kitta等^[20]应用伊曲茶碱对14例PD男性患者治疗12月,结果示患者的运动症状及储存和排尿症状均显著改善。未来还需更多高质量研究以明确其益处。

2.2 抗毒蕈碱药物

抗毒蕈碱药物主要通过阻滞膀胱中M3受体,抑制逼尿肌收缩而改善尿频、尿急等刺激性症状,但其易致口干、便秘、甚至认知损害等不良反应。因认知功能主要与中枢性M1受体相关,故使用外周选择性M3受体阻滞剂及不易透过血脑屏障的药物可降低对认知功能的损害。奥昔布宁、托特罗定、曲司氯胺、非索罗定是非选择性抗毒蕈碱药物,其中奥昔布宁、托特罗定有较大的中枢副作用风险,曲司氯胺因其脂溶性低而不穿过血脑屏障^[21],非索罗定对中枢神经系统的渗透性较奥昔布宁、托特罗定低,在老年患者中有良好的有效性和耐受性^[22]。而达非那新与索利那新为选择性M3受体阻滞剂,不良反应相对较小。目前认为索利那新与非索罗定二者有更好的疗效与更轻的不良反应,且长效制剂优于短效制剂^[23]。有研究应用非索罗定4 mg/d治疗4周后,患者OAB症状得到显著改善,治疗后认知

功能稳定,总体耐受性良好,但其长期疗效及安全性还需进一步研究^[24]。另有研究应用索利那新5~10 mg/d治疗存在OAB的PD患者12周后,相比安慰剂对照组患者尿失禁得到改善^[25]。根据最新循证医学研究,索利那新是治疗PD患者OAB唯一“可能有用”的药物^[26]。

2.3 β3肾上腺素受体激动剂

β3肾上腺素受体激动剂可与膀胱β3受体结合,从而松弛膀胱逼尿肌,缓解OAB症状。米拉贝隆是目前最常用的β3肾上腺素受体激动剂,研究示米拉贝隆可有效治疗PD患者OAB症状,且不良事件可接受,是替代抗毒蕈碱药物的可行性药物^[27,28]。维贝格隆是近年新获批上市的β3肾上腺素受体激动剂,相比米拉贝隆、托特罗定,维贝格隆可更好地改善患者的尿失禁症状及排尿量,其不良事件发生率与米拉贝隆相仿^[29]。目前尚无维贝格隆应用于PD患者的相关研究。

2.4 α肾上腺素受体阻滞剂

α肾上腺素受体阻滞剂适用于排尿期症状的治疗,其主要通过阻断前列腺、膀胱颈及近侧尿道的平滑肌中的α1肾上腺素受体而松弛平滑肌,改善患者膀胱出口梗阻症状。有研究应用多沙唑啉4 mg/d治疗PD患者的LUTS 12周后,患者国际尿失禁协会男性简式问卷评分降低,最大尿流率提高,LUTS得到明显改善,且治疗效果与患者神经功能障碍的严重程度相关^[30]。此前部分α1受体阻滞剂被认为可增强糖酵解改善神经元供能而可能延缓PD疾病进展。但近期研究发现使用α1受体阻滞剂者PD发病率未降低,坦索罗辛使用者PD发病率显著高于特拉唑嗪、多沙唑啉、阿夫唑嗪使用者^[31]。需注意该类药物可能引起或加重PD患者的体位性低血压。

2.5 A型肉毒毒素

对于不能耐受抗毒蕈碱药物的患者可考虑使用肉毒毒素,其通过抑制运动神经末梢突触前膜释放乙酰胆碱,从而阻断神经与肌肉间传导,抑制肌肉收缩。肉毒毒素共有A~G7种类型,以A型最为常用。Atamian等^[32]进行的回顾性研究示肉毒毒素A应用于PD患者治疗8周后,60%的患者临床症状及尿动力学参数得到改善,28%患者需要间歇性自我导尿,未发现严重副作用。Stephanie等^[33]使用200 U肉毒毒素A逼尿肌内注射治疗PD伴LUTS的患者,治疗后患者排尿欲望和最大膀胱容量显著增加,逼尿肌过度活动减少,且尿潴留或高尿后残留量的风险很小。另有回顾性研究纳入存在储存期症状的24例PD患者,应用100 U肉毒毒素A首次注射治疗4周后成功率为79.2%,重复注射后成功率达87.5%,最终需要导尿的尿潴留率为10.2%,较高的排尿后残余尿量可以预测治疗失败和尿潴留的发生^[34]。

2.6 其他

磷酸二酯酶5抑制剂被广泛用于治疗勃起功能障碍,目前研究发现勃起功能障碍与伴有LUTS的良性前列腺增生具有共同的病理生理学机制,因此磷酸二酯酶5抑制剂有望成为治疗伴有LUTS的良性前列腺增生合并勃起功能障碍的新药物^[35],但其在PD人群中的应用尚缺乏研究。对于夜尿症的治疗,去氨加压素因其潜在的低钠血症风险而使其应用受限,而近期有

研究报道缓释褪黑素减少了PD患者的夜尿次数和夜尿量^[36],但尚需更高质量研究。

3 神经调节治疗

3.1 脑深部电刺激

脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)将微电极植入患者脑内特定核团(常选丘脑底核与苍白球内侧),通过特定频率电脉冲对其进行刺激以调节基底核的异常输出。目前DBS对改善PD患者的LUTS尚存在争议。有研究纳入416例PD伴有下尿路功能障碍的患者,结果发现与未接受DBS的患者相比,接受DBS的患者尿频、尿急、尿失禁均有改善,而夜尿、残余尿感、排尿困难及尿动力学参数无明显改善,此外女性患者显示出更好的治疗效果^[37]。Witte等^[38]等研究发现,无论性别如何,经丘脑底核而非苍白球内侧电刺激术后PD患者尿失禁和尿频均显著改善,但夜尿和尿失禁无显著改善。另有研究^[39]发现接受丘脑底核电刺激术的PD患者在治疗1月后非运动症状量表泌尿系统评分显著降低,而4月后则无统计学意义。故DBS的疗效可能受刺激核团不同、性别、疗程等多种因素的影响而存在差异。

3.2 胫后神经及骶神经电刺激

胫后神经及骶神经电刺激是原发性或神经源性OAB的常用治疗手段,在行为及药物治疗无效或不能耐受的情况下可考虑使用。Kabay等分别对47例^[40]及76例^[41]存在逼尿肌过度活跃的PD患者采用侵入性经皮胫后神经刺激(percutaneous posterior tibial nerve stimulation, PTNS)治疗12周以及逐渐减量方案长期治疗24月后,患者LUTS及尿动力学参数均得到改善。PTNS常使用侵入性细针电极,近年来PTNS逐渐向非侵入性经皮胫后神经刺激(transcutaneous posterior tibial nerve stimulation, TTNS)转变,TTNS多采用表面电极,更为安全方便。有研究采用居家TTNS治疗伴有OAB症状的女性PD患者12周,结果示治疗后患者的夜间尿频、尿急、尿失禁较前减少,且在30 d和90 d的随访中仍有53.3%和33.3%的缓解率^[42]。骶神经电刺激需植入刺激器,与TTNS相比相对有创,目前相关研究较为欠缺。近期有研究^[43]表明骶神经电刺激是一种有效的治疗方法,可考虑在有OAB症状的PD患者中应用,与梗阻相关的尿动力学参数可以预测治疗的失败。

4 手术治疗

主要适用于PD伴良性前列腺增生所致膀胱出口梗阻的患者。既往认为对PD患者行前列腺手术易导致尿失禁,而不推荐手术治疗。但目前认为,在明确排除多系统萎缩诊断后,对PD患者行前列腺手术并非禁忌证^[12]。经尿道前列腺绿激光汽化术与传统的经尿道前列腺切除术相比具有手术创伤小、出血少、术后不良反应少、恢复快等优点,目前逐渐被推广应用。有研究采用绿激光汽化术治疗20例良性前列腺梗阻伴PD的患者,结果示术后患者尿路梗阻症状均缓解,术后3月患者平均国际前列腺症状评分及平均最大尿流率均明显改善,且术后第6

月均未发现新发尿失禁、继发性出血等并发症^[44]。

5 中医治疗

由于PD膀胱功能障碍主要表现为膀胱过度活动症,根据其尿频、尿急、夜尿等表现,可归属于中医学“淋证”范畴,治疗上可辨证予中药、针灸等疗法。黄勋梅等^[45]运用补肾固涩方配合半量托特罗定治疗PD合并OAB的患者,结果示与单纯应用托特罗定治疗者相比,患者的LUTS及尿动力学参数等改善情况更显著,且不良反应发生率更低。蔡扬帆等^[46]认为PD患者夜尿症的发生与肾气、肾阳虚衰有关,采用托特罗定联合腹针治疗,结果示与单纯托特罗定治疗者相比,患者的夜尿次数明显减少,睡眠质量得到改善。刘惠杰等^[47]认为PD患者夜尿症责之肾虚浊蕴,采用益肾化浊中药治疗PD患者夜尿症,经治疗患者夜尿次数、夜尿量均明显减少。

6 小结与展望

对于PD相关膀胱功能障碍的治疗首先提倡行为疗法,若行为疗法效果不佳或病情进展可予药物治疗。目前,抗PD药物总体而言治疗膀胱功能障碍的效果尚不明确,抗毒蕈碱药物与 β_3 肾上腺素受体激动剂疗效较为明确,但需警惕前者可能的认知损害、口干、便秘等不良反应。在药物治疗无效的情况下,DBS、TTNS、PTNS等神经调节疗法亦是可选的治疗方法。此外,中医辨证予中药、针灸等辅助治疗可能起到增效减毒的作用。应强调神经科与泌尿科医师共同参与诊治,制定最适合患者病情的治疗方案,以最大程度改善患者生活质量。

参考文献

- [1] Panicker JN. Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management[J]. Semin Neurol, 2020, 40: 569-579. DOI: 10.1055/s-0040-1713876.
- [2] 刘旺, 赵虹, 夏兆云, 等. 帕金森病相关病理演变研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17: 148-151. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200807.
- [3] Madan A, Ray S, Burdick D, et al. Management of lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease in the neurology clinic[J]. Int J Neurosci, 2017, 127: 1136-1149. DOI: 10.1080/00207454.2017.1327857.
- [4] Benli E, Ozer FF, Helvacı Yılmaz N, et al. Effect of bladder dysfunction on development of depression and anxiety in Parkinson's disease[J]. Arch Ital Urol Androl, 2021, 93: 336-340. DOI: 10.4081/aiua.2021.3.336.
- [5] 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: 543-550. DOI: 10.1007/s00702-017-1690-2.
- [6] Picillo M, Palladino R, Barone P, et al. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2017, 24: 788-795. DOI: 10.1111/ene.13290.
- [7] Vaughan CP, Burgio KL, Goode PS, et al. Behavioral therapy for urinary symptoms in Parkinson's disease: A randomized clinical trial[J]. NeuroUrol Urodyn, 2019, 38: 1737-1744. DOI: 10.1002/nau.24052.
- [8] 孙颖浩. 吴阶平泌尿外科学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 2796.
- [9] Vaughan CP, Juncos JL, Burgio KL, et al. Behavioral therapy to treat urinary incontinence in Parkinson disease[J]. Neurology, 2011, 76: 1631-1634. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318219fab3.

- [10] McDonald C, Rees J, Winge K, et al. Bladder training for urinary tract symptoms in Parkinson disease: A randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2020, 94: e1427-e1433. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008931.
- [11] Vichayanrat E, Hentzen C, Batla A, et al. Lower urinary tract dysfunction in Parkinsonian syndromes[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42: 4045-4054. DOI: 10.1007/s10072-021-05411-y.
- [12] 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: 551-563. DOI: 10.1002/nau.22764.
- [13] Brusa L, Ponzo V, Stefani A, et al. Extended release levodopa at bedtime as a treatment for nocturia in Parkinson's disease: An open label study[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 410: 116625. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116625.
- [14] Uchiyama T, Sakakibara R, Yoshiyama M, et al. Biphasic effect of apomorphine, an anti-parkinsonian drug, on bladder function in rats [J]. *Neuroscience*, 2009, 162: 1333-1338. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.06.001.
- [15] Brusa L, Petta F, Farullo G, et al. Rotigotine Effects on Bladder Function in Patients with Parkinson's Disease[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4: 586-589. DOI: 10.1002/mdc3.12488.
- [16] Ouchi M, Kitta T, Chiba H, et al. Mechanisms of D1/D2-like dopaminergic agonist, rotigotine, on lower urinary tract function in rat model of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 4540. DOI: 10.1038/s41598-022-08612-3.
- [17] Brusa L, Musco S, Bernardi G, et al. Rasagiline effect on bladder disturbances in early mild Parkinson's disease patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20: 931-932. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.04.020.
- [18] Gómez-López A, Sánchez-Sánchez A, Natera-Villalba E, et al. SURINPARK: Sildenafil for Urinary Symptoms in Parkinson's Disease [J]. *Brain Sci*, 2021, 11: 57. DOI: 10.3390/brainsci11010057.
- [19] Kitta T, Yabe I, Takahashi I, et al. Clinical efficacy of istradefylline on lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease[J]. *Int J Urol*, 2016, 23: 893-894. DOI: 10.1111/iju.13160.
- [20] Kitta T, Yabe I, Kanno Y, et al. Long-term Outcome of Adenosine A2A Receptor Antagonist on Lower Urinary Tract Symptoms in Male Parkinson Disease Patients[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2018, 41: 98-102. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000281.
- [21] Kulshreshtha D, Ganguly J, Jog M. Managing autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a review of emerging drugs[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25: 37-47. DOI: 10.1080/14728214.2020.1729120.
- [22] Heesakkers J, Te Dorsthorst M, Wagg A. Safety and Tolerability of Fesoterodine in Older Adult Patients with Overactive Bladder[J]. *Can Geriatr J*, 2022, 25: 72-78. DOI: 10.5770/cgj.25.530.
- [23] Goodson AB, Cantrell MA, Shaw RF, et al. Comparative Effectiveness of Anticholinergic Agents for Lower Urinary Tract Symptoms[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24: 65-72. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.1.65.
- [24] Yonguc T, Sefik E, Inci I, et al. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease[J]. *World J Urol*, 2020, 38: 2013-2019. DOI: 10.1007/s00345-019-02981-7.
- [25] Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21: 514-520. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.025.
- [26] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review[J]. *Mov Disord*, 2019, 34: 180-198. DOI: 10.1002/mds.27602.
- [27] Gubbiotti 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, 12: 1756286419843458. DOI: 10.1177/1756286419843458.
- [28] 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]. *Neurol Urodyn*, 2021, 40: 286-294. DOI: 10.1002/nau.24552.
- [29] Kennelly MJ, Rhodes T, Girman CJ, et al. Efficacy of Vibegron and Mirabegron for Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison[J]. *Adv Ther*, 2021, 38: 5452-5464. DOI: 10.1007/s12325-021-01902-8.
- [30] Gomes CM, Sammour ZM, Bessa Junior Jd, et al. Neurological status predicts response to alpha-blockers in men with voiding dysfunction and Parkinson's disease[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014, 69: 817-822. DOI: 10.6061/clinics/2014(12)05.
- [31] Sasane R, Bartels A, Field M, et al. Parkinson disease among patients treated for benign prostatic hyperplasia with $\alpha 1$ adrenergic receptor antagonists[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131: e145112. DOI: 10.1172/JCI145112.
- [32] Atamian A, Sichez PC, Michel F, et al. Intradetrusor injections of botulinum toxin A to treat urinary incontinence due to bladder overactivity during idiopathic Parkinson's disease[J]. *Prog Urol*, 2021, 31: 430-438. DOI: 10.1016/j.purol.2021.01.004.
- [33] Knüpfen SC, Schneider SA, Averbhoff MM, et al. Preserved micturition after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection for treatment of neurogenic bladder dysfunction in Parkinson's disease[J]. *BMC Urol*, 2016, 16: 55. DOI: 10.1186/s12894-016-0174-2.
- [34] Vurture G, Peyronnet B, Feigin A, et al. Outcomes of intradetrusor onabotulinum toxin A injection in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurol Urodyn*, 2018, 37: 2669-2677. DOI: 10.1002/nau.23717.
- [35] 徐郑, 贾瑞鹏. 良性前列腺增生/下尿路症状合并勃起功能障碍治疗的新靶点——PDE5[J]. *中华男科学杂志*, 2018, 24: 355-359. DOI: 10.13263/j.cnki.nj.2018.04.013.
- [36] Batla A, Simeoni S, Uchiyama T, et al. Exploratory pilot study of exogenous sustained-release melatonin on nocturia in Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28: 1884-1892. DOI: 10.1111/ene.14774.
- [37] Zong H, Meng F, Zhang Y, et al. Clinical study of the effects of deep brain stimulation on urinary dysfunctions in patients with Parkinson's disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1159-1166. DOI: 10.2147/CIA.S204368.
- [38] Witte LP, Odekerken VJJ, Boel JA, et al. Does deep brain stimulation improve lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease? [J]. *Neurol Urodyn*, 2018, 37: 354-359. DOI: 10.1002/nau.23301.
- [39] Kurcova S, Bardon J, Vastik M, et al. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease: An open prospective single institution study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97: e9750. DOI: 10.1097/MD.00000000000009750.
- [40] Kabay S, Canbaz Kabay S, Cetiner M, et al. The Clinical and Urodynamic Results of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation on Neurogenic Detrusor Overactivity in Patients With Parkinson's Disease [J]. *Urology*, 2016, 87: 76-81. DOI: 10.1016/j.urology.2015.09.026.
- [41] Kabay S, Kabay SC. The Sustained Therapeutic Effects of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of Neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: 24-months Clinical and Urodynamic Results[J]. *Urology*, 2021, 153: 49-55. DOI: 10.1016/j.urology.2021.01.044.
- [42] Araujo TG, Schmidt AP, Sanches PRS, et al. Transcutaneous tibial nerve home stimulation for overactive bladder in women with Parkinson's disease: A randomized clinical trial[J]. *Neurol Urodyn*, 2021, 40: 538-548. DOI: 10.1002/nau.24595.
- [43] Greenberg DR, Sohlberg EM, Zhang CA, et al. Sacral Nerve Stimulation in Parkinson's Disease Patients With Overactive Bladder Symptoms[J]. *Urology*, 2020, 144: 99-105. DOI: 10.1016/j.urology.2020.06.063.
- [44] 崔萌, 郑冀鲁, 田思男, 等. 前列腺绿激光汽化术治疗良性前列腺梗阻伴帕金森病的疗效[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2017, 55: 100-102, 109.
- [45] 黄勋梅, 程蕊, 张龙龙, 等. 补肾固涩方配合半量托特罗定治疗帕金森病合并膀胱过度活动症的疗效及对运动和排尿功能的影响[J]. *四川中医*, 2021, 39: 132-135.
- [46] 蔡扬帆, 张仁雄, 林坤山, 等. 腹针联合西药治疗帕金森病伴发夜尿症临床观察[J]. *光明中医*, 2020, 35: 3615-3617.
- [47] 刘惠杰, 肖丁, 王东育. 益肾化浊法治疗帕金森病夜尿增多症 30 例临床观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25: 0361-0362.