

索利那新联合生物反馈治疗儿童神经源性膀胱过度活动症的疗效分析

刘丹,张辉

四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041

【摘要】 目的 探讨索利那新联合生物反馈治疗儿童神经源性膀胱过度活动症的有效性和安全性。方法 纳入神经源性膀胱过度活动症患者 20 例,分为两组:A 组 10 例患儿接受索利那新治疗,B 组 10 例患儿接受索利那新联合生物反馈治疗。对比两组患儿在治疗开始后第 4、8、12 和 24 周的完全缓解率、平均导尿量、尿动力学参数及膀胱输尿管反流(VUR)级别。结果 初次治疗 8 周时,两组完全缓解率分别为 10.0% (1/10) 和 20.0% (2/10)。12 周时,两组完全缓解率分别为 10.0% (1/10) 和 40.0% (4/10),B 组总缓解率高于 A 组($P<0.05$);B 组平均导尿量也较治疗前明显增加($P<0.05$)。24 周时,两组的完全缓解率分别为 20.0% (2/10) 和 60.0% (6/10),B 组的完结缓解率、总缓解率、平均导尿量高于 A 组($P<0.05$);B 组患儿的膀胱顺应性、逼尿肌不稳定性等尿动力学参数、VUR 反流级别的改善优于 A 组($P<0.05$)。随访期间 1 例患儿出现便秘,通过减少索利那新的剂量,患儿便秘明显缓解。结论 索利那新联合生物反馈是一种有效且耐受性良好的治疗儿童神经源性膀胱过度活动症的有效方案,值得在临床上广泛采用。

【关键词】 神经源性逼尿肌过度活动;索利那新;生物反馈;疗效;儿童。

【中图分类号】 R694+.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)02-0018-04

Analysis of the efficacy of solifenacin combined with biofeedback in the treatment of neurogenic overactive bladder in children LIU Dan, ZHANG Hui Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Corresponding author】 ZHANG Hui

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of solifenacin combined with biofeedback in the treatment of pediatric neurogenic detrusor overactive (NDO). **Methods** Twenty children with NDO were involved. The sick children divided into group A and group B. The group A ($n=10$) was treated with solifenacin. The group B ($n=10$) was treated with solifenacin combined with biofeedback. The complete response rates, median catheterized volumes, urodynamic parameters and the degrees of vesicouretral reflux (VUR) were compared between the two groups after 4, 8, 12 and 24 weeks of the beginning of treatment. **Results** After 8 weeks of initial treatment, the complete remission rates of the two groups were 10.0% (1/10) and 20.0% (2/10), respectively. The complete remission rate of the group B was higher than that of the group A ($P<0.05$). At the 12th weeks after treatment, the complete remission rates in the two groups were 20.0% (2/10) and 40.0% (4/10), respectively. The average urinary catheterization volume of the group B was also increased significantly compared with that before treatment ($P<0.05$). At the 24th weeks after treatment, the complete remission rates of the two groups were 20.0% (2/10) and 60.0% (6/10), respectively. The improvement of urodynamic parameters such as bladder compliance, detrusor instability and VUR level of children in the group B was better than that of the group A ($P<0.05$). During the follow-up period, one child developed constipation. By reducing the dose of solifenacin, the child's constipation was significantly relieved. **Conclusions** Solifenacin combined with biofeedback are effective and well tolerated as an available regimen for children with NDO. It is worthy of widespread clinical adoption.

【Key words】 Neurogenic detrusor overactivity; Solifenacin; Biofeedback; Efficacy; Children

神经源性膀胱是指由神经系统疾病导致的下尿路功能障碍,其特征是逼尿肌和尿道括约肌功能障碍;逼尿肌功能异常的特征表现为活动不足(膀胱未完全排空)或过度活动(膀胱排空过于频繁/迅

速)^[1]。神经源性膀胱过度活动症在尿动力学上的表现为:在膀胱充盈期出现逼尿肌无抑制性收缩,又被称之为神经源性逼尿肌过度活动(Neurogenic detrusor overactivity, NDO)^[2]。膀胱充盈期的逼尿肌不自主收缩会导致膀胱压力升高,对上尿路构成巨大威胁^[3]。在儿童时期,神经源性膀胱过度活动症主要是由脊髓发育不良(一组由神经管闭合缺陷引起的发育异常)引起的,包括脊柱裂、脑脊膜膨出、脊髓脊膜膨出等^[4]。儿童神经源性膀胱过度活动症管理的最终目标是:预防或尽量减少上尿路损伤,恢复正常的社会生活^[4]。清洁间歇导尿(CIC)联合抗胆碱能药物被国内外指南推荐为标准治疗方案^[5]。索利那新是一种新型抗胆碱能药物,与奥

【基金项目】 四川省医学会科研基金资助项目(编号: S16052)

【通讯作者简介】 张辉,女,博士,主任医师。四川省医学会肾脏病学专业委员会第五届青年委员会委员,四川省医学会儿科专委会肾脏病学组秘书,四川省预防医学会儿童肾脏病预防与控制分会常务委员,四川省国际医学交流促进会儿科专业委员会常务委员,四川省妇幼保健协会儿童肾脏病学专业委员会副主任委员,四川省医学传播学会儿童泌尿疾病管理专业委员会副主任委员。主要研究方向:小儿肾脏疾病及儿童尿控。

昔布宁相比,它对膀胱毒蕈碱受体 M_3 的选择性相对更高^[6]。这种药物在改善尿急、尿频和急迫性尿失禁等症状方面显示较好的疗效,已被批准用于治疗成人膀胱过度活动症(OAB)^[6,7]。目前,行为疗法也是治疗神经源性膀胱的重要手段,主要包括生活方式指导、盆底运动、生物反馈、膀胱训练和如厕辅助^[8]。值得注意的是,生物反馈是一种有效的行为疗法,旨在训练盆底肌的收缩和协调性^[3,5]。然而,关于在儿童神经源性膀胱过度活动症患者中使用索利那新联合生物反馈治疗的报道很少。本研究旨在探讨这种联合治疗的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 1 月至 2023 年 12 月我院诊断为儿童神经源性膀胱过度活动症的 20 例患儿,均通过详细的病史和体格检查,逆行性膀胱尿道造影(VCUG)、微创尿动力学检查、腰骶或头颅核磁共振(MRI)进行诊断,符合国际小儿尿控协会(ICCS)的诊断标准^[2];均有明显的下尿路症状,如尿急、急迫性尿失禁或遗尿;发生 NDO 的原因包括脊髓栓系综合征、脑脊膜膨出、脊髓脊膜膨出、吉兰-巴雷综合征、自身免疫性脑炎和脊髓损伤。20 例患儿按照不同的治疗方案分为两组:A 组 10 例患儿服用索利那新;B 组 10 例患儿采用索利那新联合生物反馈治疗。所有患儿都需要独自或在家长帮助下进行 CIC。两组患儿年龄、性别等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患儿均接受了索利那新(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20183497)治疗,起始剂量为 2.5 mg,根据每 4 周随访的有效性和安全性评估,进行后续剂量调整。如果患儿治疗后没有获得满意的疗效,则每两周增加 2.5 mg,直至最大剂量 7.5 mg。此外,如果出现药物副作用,包括口干、便秘和视力模糊,每次剂量将减少 2.5 mg,甚至停止使用。B 组患儿除服用索利那新治疗外,每周接受 2 次生物反馈治疗,每次持续约 30 分钟,10~15 次一个疗程,共两个疗程。

1.3 观察指标 ①临床数据:包括基本信息、临床症状和导尿日记。每个患儿进行了尿常规、肾功能、泌尿系彩超、尿流率测定、残余尿量和微创尿动力学检查。所有患儿的微创尿动力学检查都表现为:在充盈期膀胱逼尿肌出现无抑制性收缩。②根据开始治疗后第 4、8、12 和 24 周临床症状(尿急、急迫性尿失禁和遗尿)的改善情况、导尿日记(每日导尿次数、最大导尿量)来衡量疗效。在第 24 周时复查微创尿动力学检查和 VCUG。根据 ICCS 疗效评价标准^[2],治疗无反应定义为症状减轻程度 $<50\%$,

部分反应定义为症状减轻 50%~99%,完全反应定义为症状改善 100%。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)描述,组间比较采用校正卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较 20 例患儿中男 12 例,女 8 例,年龄(5.5 ± 2.1)岁。CIC 的导尿量约为(90 ± 45)ml。两组年龄、性别、神经系统基础疾病、下尿路症状、膀胱输尿管反流(VUR)程度和尿动力学检查参数等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	A 组($n=10$)	B 组($n=10$)
年龄(岁)	5.4 ± 2.2	5.6 ± 2.0
性别(男/女)	6/4	6/4
神经系统疾病(n)		
脊髓栓系综合征	3	4
脑脊膜膨出	1	0
脊髓脊膜膨出	0	1
吉兰-巴雷综合征	2	1
自身免疫性脑炎	1	2
脊髓损伤	3	2
临床症状 [$n(\%)$]		
尿急	8 (80.0)	7 (70.0)
急迫性尿失禁	8 (80.0)	7 (70.0)
遗尿	5 (50.0)	6 (60.0)
便秘	7 (70.0)	7 (60.0)
导尿量(ml)	85 ± 50	90 ± 45
VUR [$\% (n)$]		
I 级	20.0 (2/10)	20.0 (2/10)
II 级	30.0 (3/10)	20.0 (2/10)
III 级	10.0 (1/10)	10.0 (1/10)
微创尿动力学检查 [$n(\%)$]		
膀胱顺应性降低	10 (100.0)	10 (100.0)
逼尿肌过度活动	10 (100.0)	10 (100.0)

2.2 两组患儿疗效比较 初次治疗 4 周后,A、B 两组的完全缓解率分别为 0% (0/10) 和 10.0% (1/10)。CIC 的平均导尿量较前有所增加,但治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。第 8 周时,两组的完全缓解率分别为 10.0% (1/10) 和 20.0% (2/10)。B 组患儿的平均导尿量明显增加,与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$)。第 12 周时,A、B 两组的完全缓解率分别为 10.0% (1/10) 和 40.0% (4/10),B 组总缓解率高于 A 组($P<0.05$)。此外,

B 组的 CIC 平均导尿量也明显增加 ($P < 0.05$)。治疗第 24 周时, A、B 两组的完全缓解率分别为 20.0% (6/10) 和 60.0% (6/10), B 组的完全缓解率和总缓

解率高于 A 组 ($P < 0.05$)。随访期间, B 组的尿动力学参数和 VUR 反流程度改善程度也优于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 2、表 3。

表 2 两组疗效比较

时间		A 组 (n=10)	B 组 (n=10)	统计量	P
治疗 4 周	完全缓解率 [% (n)]	0	10.0 (1/10)	$\chi^2 = 1.05$	>0.05
	总缓解率 [% (n)]	20.0 (2/10)	30.0 (3/10)	$\chi^2 = 1.05$	>0.05
	平均导尿量 (ml)	90±45	100±40	$t = 0.83$	>0.05
治疗 8 周	完全缓解率 [% (n)]	10.0 (1/10)	20.0 (2/10)	$\chi^2 = 1.05$	>0.05
	总缓解率 [% (n)]	20.0 (2/10)	40.0 (4/10)	$\chi^2 = 2.11$	>0.05
	平均导尿量 (ml)	100±40	120±45	$t = 2.22$	<0.05
治疗 12 周	完全缓解率 [% (n)]	10.0 (1/10)	40.0 (4/10)	$\chi^2 = 3.16$	>0.05
	总缓解率 [% (n)]	20.0 (2/10)	60.0 (6/10)	$\chi^2 = 4.21$	<0.05
	平均导尿量 (ml)	110±45	140±35	$t = 4.76$	<0.05
治疗 24 周	完全缓解率 [% (n)]	20.0 (3/10)	60.0 (6/10)	$\chi^2 = 4.21$	<0.05
	部分缓解率 [% (n)]	40.0 (3/10)	80.0 (2/10)	$\chi^2 = 4.21$	<0.05
	平均导尿量 (ml)	120±40	150±30	$t = 6.66$	<0.05

表 3 两组治疗前后微创尿动力学检查及 VUR 比较 [% (n)]

指标		A 组		B 组	
		治疗前	治疗 24 周	治疗前	治疗 24 周
微创尿动力学检查	膀胱顺应性降低	100.0 (10/10)	60.0 (6/10)	100.0 (10/10)	50.0 (5/10)
	逼尿肌过度活动	100.0 (10/10)	50.0 (5/10)	100.0 (10/10)	40.0 (4/10)
VUR	I 级	20.0 (2/10)	30.0 (3/10)	20.0 (2/10)	20.0 (2/10)
	II 级	30.0 (3/10)	30.0 (3/10)	20.0 (2/10)	10.0 (1/10)
	III 级	10.0 (1/10)	0	10.0 (1/10)	0

2.3 索利那新的安全性评价 治疗期间, A 组有 1 例患儿 (10.0%) 出现了药物相关性便秘。在研究中, 与药物相关的不良反应都是轻度的, 通过减少索利那新的剂量, 该患儿的症状都得到了缓解。

3 讨论

一般情况下, 儿童神经源性膀胱过度活动症不是一种危及生命的疾病, 但这种疾病状态容易导致膀胱高压, 引起上尿路损害而危及肾功能; 因此, 治疗的最终目的是保护肾功能^[1,9]。

抗胆碱能药物可以减少逼尿肌过度活动, 降低膀胱压力^[10]。对于成人的神经源性膀胱过度活动症患者而言, 多种药物已被广泛使用, 如奥昔布宁、托特罗定、索利那新, 并且其疗效和安全性已得到证实^[11-13]。相比之下, 儿童可用的药物有限。迄今为止, 只有奥昔布宁被北美医疗当局正式批准用于儿童^[13]。自 2005 年以来, 索利那新已获得美国食品和药物管理局 (FDA) 对成人 OAB 的认证。它的半衰期长, 生物利用度高, 对膀胱毒蕈碱受体 M₃ 的选择性比唾液腺高^[6,7]。目前, 奥昔布宁是治疗小儿 OAB 最广泛使用的抗胆碱能药物之一, 但许多儿

童经历了难以忍受的药物副作用, 如: 口干、视力模糊、便秘、头痛、脸红、行为异常等。并且还有一些关于中枢神经系统不良反应的报道, 如认知障碍^[6,13,14]。一些研究表明, 索利那新对 M₃ 受体的亲和力比 M₂ 受体高约 14.2 倍, 而托特罗定对 M₃ 受体和 M₂ 受体的亲和力几乎没有差异。因此, 索利那新的口干发生率低于托特罗定^[11,15,16]。

生物反馈是一种在行为疗法的基础上延伸发展起来的, 以学习为基础的一系列自我训练技术^[17]。目前, 适用于儿童的生物反馈治疗采用多媒体动画图像引导患儿进行训练, 使患儿获得正确有效的盆底肌锻炼, 提高尿道括约肌及肛提肌的收缩功能^[18]。事实上, 在最近的研究中, 生物反馈已成功应用于逼尿肌不稳定引起的尿失禁病例^[19,20]。此外, 生物反馈还可以作为其他治疗方式的辅助手段, 比如和抗胆碱能药物联合使用。

目前很少有关于儿童神经源性膀胱过度活动症联合治疗的研究报道^[21]。考虑到这一点, 本研究回顾性分析了关于索利那新联合生物反馈治疗儿童神经源性膀胱过度活动症的临床资料。自随访

第 8 周以来,观察到 A、B 两组的平均导尿量增加提示膀胱容量的增加,特别是在 B 组患儿(联合治疗)中尤为明显。在随访第 24 周,观察到 B 组患儿(联合治疗)的膀胱顺应性得到明显改善;此外,B 组患儿在膀胱充盈期逼尿肌的无抑制性收缩次数也显著减少,这表明联合治疗对神经源性膀胱过度活动症患儿的疗效比单用索利那新更佳。

综上,相信索利那新联合生物反馈对治疗儿童神经源性膀胱过度活动症具有较好的疗效和安全性。与单一药物疗法相比,平均导尿量显著增加,膀胱顺应性、逼尿肌无抑制性收缩和 VUR 反流严重程度得到明显改善。这种联合治疗值得在临床上广泛采用。当然该研究还需要进一步大样本量的随机对照研究,以支持这种联合疗法在神经源性膀胱过度活动症患儿中的常规使用。

【参考文献】

- [1] Radenka KA, Sandra P, Marijan S, et al. 375 Neurogenic bladder dysfunction experiences of the department of pediatrics in university hospital centre split [J]. Arch dis child, 2021, 106 (Suppl 2): A157-A157.
- [2] Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society [J]. NeuroUrol Urodyn, 2016, 35: 471e81.
- [3] Canmemi A, Aydner S, Zel EK. Impact of patient position on cystometric parameters in pediatric patients with neurogenic bladder: A prospective study [J]. NeuroUrol urodynam, 2024, 2: 43.
- [4] Atiemo HO, Stoffel JT. A Primer for Primary Care Physicians Managing Neurogenic Bladder Patients [J]. Urol Clin N Am, 2024, 51 (2): 305-311.
- [5] Rawashdeh YF, Austin P, Siggaard C, et al. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children [J]. NeuroUrol Urodyn, 2012, 31: 615e20.
- [6] Newgreen D, Bosman B, Hollestein-Havelaar A, et al. Solifenacin in children and adolescents with overactive bladder: results of a phase 3 randomised clinical trial [J]. Eur Urol, 2017, 71: 483-490.
- [7] Hoebeke P, De Pooter J, De Caestecker K, et al. Solifenacin for therapy resistant overactive bladder [J]. J Urol, 2009, 182 (Suppl 4): 2040-2044.
- [8] Atiemo HO, Stoffel JT. A Primer for Primary Care Physicians Managing Neurogenic Bladder Patients [J]. Urol Clin N Am, 2024, 51 (2): 305-311.
- [9] Stein R, Bogaert G, Dogan HS, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part II operative management [J]. NeuroUrol Urodyn, 2020, 39: 498-506.
- [10] Nambiar A, Lucas M. Chapter 4: Guidelines for the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB) and neurogenic detrusor overactivity (NDO) [J]. NeuroUrol Urodynam, 2014, 33 (Suppl 3): S21-25.
- [11] Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder [J]. BJU Int, 2004, 93: 303-310.
- [12] Kreder K, Mayne C, Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder [J]. Eur Urol, 2002, 41: 588-595.
- [13] Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial [J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78: 687-695.
- [14] Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects [J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18 (2): 167-174.
- [15] Sussman DO. Overactive bladder: treatment options in primary care medicine [J]. J Am Osteopath Assoc, 2007, 107 (9): 379-385.
- [16] Lee SD, Chung JM, Kang DI, et al. Efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg fixed dose in Korean children with newly diagnosed idiopathic overactive bladder: a multicenter prospective study [J]. J Korean Med Sci, 2017, 32 (2): 329-334.
- [17] Goode PS, Burgio KL, Locher JL, et al. Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women [J]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50: 808-816.
- [18] Tugtepe H, Thomas DT, Ergun R, et al. Comparison of Biofeedback Therapy in Children with Treatment-refractory Dysfunctional Voiding and Overactive Bladder [J]. Urol, 2015, 85 (4): 900-904.
- [19] Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women [J]. J Am Geriatr Soc, 2000, 48: 370-374.
- [20] van Gool JD, de Jong TPVM, Winkler-Seinstra P, et al. Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence [J]. NeuroUrol Urodyn, 2014, 33: 482-487.
- [21] Fuentes M, Magalhes J, Barroso U. Diagnosis and Management of Bladder Dysfunction in Neurologically Normal Children [J]. Front Pediatr, 2019, 7: 298.

(收稿日期:2025-01-12;修回日期:2025-02-18)
(本文编辑:林 贇)