

米拉贝隆促进输尿管下段结石体外冲击波碎石术后排石疗效的前瞻性观察究

胡翔 赵跃广 舒俊洁 吕海鸥 何宇瀚

(浙江省金华市永康市第一人民医院(杭州医学院附属永康医院)泌尿外科,浙江金华,321300)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 探究米拉贝隆联合体外冲击波碎石术治疗输尿管下段结石患者的疗效。**方法:** 纳入 2023 年 4 月至 2025 年 8 月于本院泌尿外科门诊及急诊确诊的 227 例输尿管下段结石病例, 按随机数字表法分为三组: ESWL+ 米拉贝隆组 (85 例)、ESWL+ 坦索罗辛组 (80 例) 和单纯 ESWL 组 (62 例)。比较各组在结石清除率、疼痛评分、排尿感受评分及不良反应发生率等方面的差异。**结果:** 三组患者的结石清除率随观察时间延长均呈上升趋势, 其中 ESWL+ 米拉贝隆组在术后第 3 天、第 7 天及第 14 天的结石清除率均显著高于另外两组, 在疼痛控制方面, ESWL 每日肾绞痛发作次数最多, ESWL+Mirabegro 组每日肾绞痛发作次数最少 (0.7 ± 0.3 vs 0.9 ± 0.5 vs 1.3 ± 0.4 ; $P < 0.01$)。ESWL+Mirabegron 组视觉模拟评分 VAS 评分 (2.8 ± 0.5), 排尿感觉评分 (1.5 ± 0.7) 依次明显优于 ESWL+Tamsulosin 组、ESWL 组 ($P < 0.05$), 各组不良反应发生率 (如血尿、输尿管损伤、体位性低血压、口干、头痛、便秘) 无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 对于输尿管下段结石患者, 米拉贝隆联合体外冲击波碎石术可显著提升结石清除效率、缩短排石病程, 并有效缓解疼痛, 且不增加不良反应率, 是一种更为优化的治疗方案。

关键词: 输尿管下段结石; 体外冲击波碎石术; 米拉贝隆; 坦索罗辛

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i3.1488>

一、引言

泌尿系统结石是泌尿外科临床中极为普遍的疾病, 近年来全球患病率持续攀升^[1-4]。输尿管结石约占全部泌尿系结石的 20%, 其中位于输尿管远端的比例高达 70%, 原因在于输尿管膀胱交界处解剖结构较

作者简介: 何宇瀚 (1991-), 男, 副主任医师, 研究方向: 泌尿系结石; 前列腺增生, E-mail: ykminwkyh@163.com。

基金项目: 《米拉贝隆联合体外冲击波碎石术治疗输尿管下段结石患者的疗效研究》(项目编号: 2023-4-290)。

为狭窄。患者通常表现为肾绞痛、血尿及膀胱刺激症状，严重影响生活质量^[5-7]。

ESWL 凭借无需住院、无需全身麻醉、创伤轻微及费用较低等优势，常被患者作为首选方案^[8,9]。ESWL 通过将结石碎裂为更小的碎片从而促进其排出，但残余碎片常导致持续症状或需要二次干预。为提高 ESWL 术后结石排出率，临床医师开始尝试多种辅助手段，其中药物排石治疗 (MET) 是目前最常用的方法。坦索罗辛作为 α_1 肾上腺素能受体拮抗剂，是应用最广泛的 MET 药物^[10,11]，可松弛输尿管平滑肌、减轻痉挛，从而促进结石排出。

米拉贝隆作为一种 β_3 -肾上腺素能受体 (β_3 -ARs) 激动剂，主要应用于膀胱过度活动症的治疗^[12]。值得关注的是，人体输尿管的尿路上皮及平滑肌中同样检测到了 β_3 肾上腺素能受体的表达，提示其可能在调节输尿管运动方面发挥潜在作用^[13]。基于此，本研究旨在探索米拉贝隆联合 ESWL 能否进一步加速输尿管下段结石患者的排石过程^[14-16]，基于此，本研究旨在探索米拉贝隆联合 ESWL 能否进一步加速输尿管下段结石患者的排石过程，为临床提供更优的排石策略。

二、资料与方法

(一) 一般资料

2023 年 4 月至 2025 年 8 月，本研究前瞻性纳入于我院泌尿外科门诊及急诊确诊为输尿管下段结石的患者共 227 例。采用随机数字表法将其分为三组：ESWL+米拉贝隆组 (85 例)、ESWL+坦索罗辛组 (80 例)、单纯 ESWL 组 (62 例)。各组基线资料如下：ESWL+米拉贝隆组男 52 例、女 33 例，年龄 29~58 岁，均值 (43.37 ± 2.37) 岁；ESWL+坦索罗辛组男 46 例、女 34 例，年龄 27~59 岁，均值 (42.67 ± 2.61) 岁；单纯 ESWL 组男 34 例、女 29 例，年龄 28~59 岁，均值 (42.69 ± 2.83) 岁。三组在年龄、性别等基础数据上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究符合 1964 年赫尔辛基宣言，并已获得永康市第一人民医院 (杭州医学院附属永康医院) 伦理委员会批准 (伦理批号：YKSDYRMYEC2023-KT-HS-012-01)。常规评估包括病史采集、体格检查、血常规及尿常规等。

1. 纳入标准：

(1) 年龄介于 18 至 70 岁之间；(2) 经非增强螺旋 CT 检查明确诊断为输尿管下段结石 (结石位于骶髂关节下缘至膀胱入口之间)；(3) 肝肾功能正常。

2. 排除标准：

(1) 重度肾积水；(2) 合并泌尿系统畸形或特殊类型结石；(3) 合并出血性疾病或凝血功能障碍者，合并器官功能不全或心肺功能衰竭者；(4) 有输尿管手术史。若患者合并尿路感染，须在感染完全控制后方可入组。

(二) 方法

1. ESWL 组

ESWL 治疗：操作前嘱患者适量饮水使膀胱充盈，使用德国西门子体外冲击波碎石机。根据结石位置及患者体型选择合适体位，采用 B 超定位，探头与皮肤成 30° 扇形扫查，沿扩张的肾盂输尿管寻找强回声光斑 (后伴彗尾征)。确认结石位置后，调整聚焦点重合，保证耦合良好后启动碎石。术中若结石移位或分散，及时调整冲击波聚焦点。能量逐步递增，每 200~300 次冲击增加 2~2.5 kV，频率 90~120 次/分，单次治疗总冲击次数不超过 3000 次，平均 1800 次。三组 ESWL 操作流程完全一致。

2. ESWL+Tamsulosin 组

Tamsulosin 治疗：在 ESWL 治疗基础上，患者每日口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊 (阿斯泰来制药，国药准字 H20000681，规格 0.2 mg/粒)，每次 0.2 mg，每日 1 次。

3. ESWL+Mirabegron 组

Mirabegron 治疗：在 ESWL 治疗基础上，患者每天口服米拉贝隆缓释片（生产厂家：江苏华鑫制药有限公司，国药准字 H20244419，规格：50mg*14）50mg，每天一次。

（三）观察指标

1. 评估三组临床疗效，包括排石率、其中排石率为治疗后的第 3 天、第 7 天、第 14 天的结石清除率及肾绞痛发生次数。

2. 评估三组疼痛程度、排尿感觉情况、结石排出时间，结石排出过程中的疼痛程度采用视觉模拟评分表（Visual Analog Scale, VAS），满分十分，成反比；排尿感觉采用尿感觉量表（Urinary Sensation Scale, USS）评分，满分 5 分，1 分为无尿急，5 分为尿失禁。

3. 评估三组并发症发生，包括血尿、输尿管损伤、体位性低血压、口干、头痛、便秘。

（四）统计学方法

采用 SPSS21.0 进行统计学处理，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验；计数资料用百分数（%）表示，比较用 χ^2 检验。P<0.05 为差异具有统计学意义。

三、资料与方法

（一）三组临床疗效

三组排石率随时间增长逐渐提高，且 ESWL+Mirabegron 的 3d 排石率、7d 排石率、14d 排石率分别高于 ESWL+Tamsulosin 组、ESWL 组，ESWL 每日肾绞痛发作次数最多，ESWL+Mirabegron 组每日肾绞痛发作次数最少（ 0.7 ± 0.3 vs 0.9 ± 0.5 vs 1.3 ± 0.4 ；P<0.01）。见表 1。

表 1 两组临床疗效

结局指标	ESWL+Mirabegron (n=85)	ESWL+Tamsulosin (n=80)	ESWL (n=62)	χ^2	P 值
无结石率 (SFR), n(%)					
第 3d 随访	18 (21.18)	14 (17.50)	8 (12.90)	1.69	0.024
第 7d 随访	31 (36.47)	22 (27.50)	13 (20.97)	4.33	0.019
第 14d 随访	62 (72.94)	49 (61.25)	30 (48.39)	9.22	0.014
肾绞痛发作次数 (次/天)	0.7 ± 0.3	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.4	-	<0.01

（二）三组疼痛程度、排尿感觉情况、并发症的发生

ESWL+Mirabegron 组 VAS 评分 (2.8 ± 0.5)，排尿感觉评分 (1.5 ± 0.7) 依次明显优于 ESWL+Tamsulosin 组、ESWL 组 (P < 0.05)，各组不良反应发生率（如血尿、输尿管损伤、体位性低血压、口干、头痛、便秘）无显著差异 (P>0.05)。2 周后，仍未排出结石的患者行输尿管镜钬激光碎石术，术中发现这些患者均存在不同程度的输尿管水肿及狭窄。

表 2 三组临床结局比较

指标	ESWL+Mirabegron (n=85)	ESWL+Tamsulosin (n=80)	ESWL (n=62)	P 值
VAS (分)	2.8 ± 0.5	3.5 ± 1.0	4.9 ± 1.1	< 0.001
USS (分)	1.5 ± 0.7	2.1 ± 0.9	2.9 ± 0.8	< 0.001
不良反应, n				
血尿	4	4	6	

指标	ESWL+Mirabegron (n=85)	ESWL+Tamsulosin (n=80)	ESWL (n=62)	P 值
输尿管损伤	0	1	0	
体位性低血压	2	6	1	
口干	4	2	1	
头痛	2	4	3	
便秘	3	2	3	

四、讨论

尿路结石症是泌尿系统最常见的疾病之一，全球发病率持续上升^[2]。EAU 指南推荐 ESWL 作为直径小于 1 cm 的输尿管结石的一线治疗方案。目前，体外冲击波碎石术已在全球范围内广泛用于治疗输尿管结石，其疗效受患者选择及操作者技术水平等因素影响。ESWL 的目标是将结石粉碎至足够小的碎片，使其可随尿液自然排出。然而，临床实践中仍有部分患者术后残留结石碎片。为解决这一问题，临床上已探索了多种辅助策略，包括水化、强制利尿、体位引流、叩击治疗及 MET 等^[17,18]。

MET 通过松弛输尿管平滑肌、减轻痉挛来促进结石排出，从而降低手术干预需求。MET 药物主要包括 α 肾上腺素能受体拮抗剂、钙通道阻滞剂及磷酸二酯酶 5 型抑制剂^[19,20]。因此，在 ESWL 术后采取药物辅助排石具有重要临床意义。坦索罗辛作为 α -受体阻滞剂，可选择性阻断输尿管平滑肌上的 α 受体，松弛平滑肌、降低输尿管内压并解除痉挛，从而促进碎片排出，但其对膀胱功能及输尿管蠕动的调节相对单一^[21]。

米拉贝隆作为 β_3 肾上腺素能受体激动剂，临床主要用于 OAB 的治疗^[13]。米拉贝隆是 β_3 -肾上腺素能受体激动剂，作用于膀胱逼尿肌的 β_3 -受体，使逼尿肌松弛，增加膀胱容量，降低膀胱内压力^[13]。激活该受体后，通过细胞内信号通路降低平滑肌细胞内钙离子浓度，进一步松弛输尿管平滑肌，扩大管腔，减小结石通过时的阻力，促进结石向膀胱方向移动。基于此药理机制，多位研究者提出米拉贝隆可作为 MET 候选药物^[14-16]。

本研究结果显示，联合米拉贝隆治疗组的各时段排石率均优于坦索罗辛组及单纯 ESWL 组，且肾绞痛频繁发生比例更低。分析其原因，米拉贝隆可同时作用于膀胱逼尿肌和输尿管平滑肌，优化尿路整体动力学，为结石排出创造更有利的环境；而坦索罗辛仅局限于输尿管 α 受体阻断，对尿路整体动力学调节不够全面。在疼痛控制方面，米拉贝隆能有效降低膀胱及输尿管压力，减少平滑肌痉挛，并通过保护尿路黏膜、减轻炎症反应来缓解疼痛，从而减少镇痛药使用量^[22]。相比之下，坦索罗辛对 ESWL 术后黏膜损伤所致疼痛的缓解作用较弱。在并发症方面，米拉贝隆由于改善了尿路动力学并减轻了黏膜炎症，降低了血尿、肾绞痛及石街形成的风险；而坦索罗辛主要作用于平滑肌，对黏膜保护和炎症调控作用有限，因而并发症控制效果稍差。以上结果均支持米拉贝隆联合 ESWL 在排石效率、排石时间及疼痛管理方面具有显著优势。

综上所述，对于输尿管下段结石患者，米拉贝隆联合体外冲击波碎石术能够显著提升临床疗效，提高结石清除率，缩短排石周期，并有效降低疼痛程度及并发症发生率，值得临床推广。

尽管本研究采用了较为严格的纳入与排除标准以减少混杂因素的影响，仍存在以下局限性：第一，当患者发生肾绞痛时，建议其利用消炎痛栓塞肛止痛对症治疗，这可能对研究结局产生一定影响；第二，未对结石成分及密度进行分层，可能影响 ESWL 的治疗反应；第三，USS 及 VAS 评分均为患者主观评估，

个体耐受差异较大, 缺乏更为客观的评价指标; 第四, 本研究为单中心研究, 未来尚需开展多中心研究, 以进一步评估米拉贝隆的疗效与安全性。

利益冲突

作者声明, 在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis[J]. *J Nephrol*, 2001, 13(S45–S50).
- [2] Qian X, Wan J, Xu J, et al. Epidemiological trends of urolithiasis at the global, regional, and national levels: a population-based study[J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022: 6807203.
- [3] Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(7): 535–543.
- [4] Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, et al. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(4): 724–729.
- [5] Li J, Jiang C, Liao X, et al. Ureteral inflammatory edema grading clinical application[J]. *Front Surg*, 2023, 9: 1038776.
- [6] Yamaguchi K, Minei S, Yamazaki T, et al. Characterization of ureteral lesions associated with impacted stones[J]. *Int J Urol*, 1999, 6(6): 281–285.
- [7] Campschroer T, Zhu X, Vernooij RW, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones[DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018(4).
- [8] Rassweiler J, Rieker P, Rassweiler-Seyfried MC. Extracorporeal shock-wave lithotripsy: is it still valid in the era of robotic endourology? Can it be more efficient?[J]. *Curr Opin Urol*, 2020, 30(2): 120–129.
- [9] Skolarikos A, Neisius A, Petř í k A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis[C]//EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
- [10] Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones[J]. *J Urol*, 2003, 170(6): 2202–2205.
- [11] Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence?[J]. *Eur Urol*, 2009, 56(3): 455–471.
- [12] Dehvari N, da Silva Junior ED, Bengtsson T, et al. Mirabegron: potential off target effects and uses beyond the bladder[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(21): 4072–4082.
- [13] Matsumoto R, Otsuka A, Suzuki T, et al. Expression and functional role of β 3-adrenoceptors in the human ureter[J]. *Int J Urol*, 2013, 20(10): 1007–1014.
- [14] Sayed MAB, Moeen AM, Saada H, et al. Mirabegron as a medical expulsive therapy for 5–10 mm distal ureteral stones: a prospective, randomized, comparative study[J]. *Urol J*, 2022, 48(3): 209.
- [15] Tang QL, Wang DJ, Zhou S, et al. Mirabegron in medical expulsive therapy for distal ureteral stones: a prospective, randomized, controlled study[J]. *World J Urol*, 2021, 39(12): 4465–4470.
- [16] Solakhan M, Bayrak O, Bulut E. Efficacy of mirabegron in medical expulsive therapy[J]. *Urolithiasis*, 2019,

47(3): 303–307.

- [17] Adamu B, Alhassan SU, Effa EE. Adjunctive medical expulsive therapy for kidney and ureteral stone fragments following shock wave lithotripsy[DB/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5).
- [18] Li M, Wang Z, Yang J, et al. Adjunctive medical therapy with α -blocker after extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteral stones: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122497.
- [19] Jones JB, Dula DJ. The efficacy of sublingual hyoscyamine sulfate and intravenous ketorolac tromethamine in the relief of ureteral colic[J]. Am J Emerg Med, 1998, 16(6): 557–559.
- [20] Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, et al. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker--Tamsulosin[J]. Int Urol Nephrol, 2002, 34(1): 25–29.
- [21] Ye Z, Yang H, Li H, et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic[J]. BJU Int, 2011, 108(2).
- [22] 毛敏, 唐浩桐, 陈彩霞, 等. 米拉贝隆联合坦索罗辛治疗输尿管支架管相关症状的随机对照研究 [J]. 四川医学, 2023, 44(9): 901–905.