

临床论著

膀胱壁内注射 A 型肉毒毒素治疗脊髓损伤患者
神经源性膀胱的初步临床观察

廖利民, 李 东, 韩春生, 熊宗胜, 史文博, 黄 悦, 付 光, 鞠彦合, 吴 娟

(中国康复研究中心附属北京博爱医院泌尿外科 100068 北京市)

【摘要】目的:观察膀胱壁内注射 A 型肉毒毒素治疗脊髓损伤患者神经源性膀胱的临床效果。**方法:**78 例脊髓损伤后神经源性膀胱患者,男 59 例,女 19 例,平均年龄 38.9 岁。将 300 单位 A 型肉毒毒素溶解于 15ml 生理盐水,使用膀胱镜注射针分 30 个点注射于膀胱壁,0.5ml/点。治疗前后均记录患者排尿日记,并观察药物毒副作用。**结果:**78 例患者经第 1 次治疗后平均尿失禁次数由 13.5 次/d 降至 2.7 次/d、平均导尿量由 131ml/次增至 389ml/次,平均尿失禁量由 1690ml/d 降至 281ml/d,起效的平均时间为 7.6d。10 例患者在第 1 次注射 8.9 个月后续接受第 2 次注射,平均尿失禁次数由 9.7 次/d 降至 3.7 次/d,平均导尿量由 108ml/次增至 387ml/次。6 例患者在第 2 次注射后 5.8 个月接受第 3 次注射,平均尿失禁次数由 9.2 次/d 降至 3.9 次/d,平均导尿量由 116ml/次增至 364ml/次。随访期间未观察到任何毒副作用。**结论:**经尿道膀胱壁内 A 型肉毒毒素注射是治疗脊髓损伤患者神经源性膀胱的有效、安全、可多次重复应用的微创方法。

【关键词】A 型肉毒毒素;膀胱壁;神经源性膀胱;脊髓损伤

中图分类号:R683.2,R694 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2005)-12-0719-03

Treatment of neurogenic bladder associated with spinal cord injury with botulinum-A toxin injected into bladder wall/LIAO Limin, LI Dong, HAN Chunsheng, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2005, 15(12): 719~721

【Abstract】 Objective:To evaluate the effects of botulinum-A toxin (BTX-A) injected into bladder wall to deal with neurogenic bladder associated with spinal cord injury (SCI). **Method:** Seventy-eight patients with SCI, male 59, female 19, with the mean age of 38.9 years, were included in the study. All patients wrote down the voiding diary, and underwent the urodynamic examination. 300IU BTX-A was dissolved in 15ml normal saline, and the solution of BTX-A was injected into 30 different points (0.5ml/point) in detrusor using a flexible cystoscopic needle. The voiding diary and side effects were evaluated. **Result:** After the first injection of BTX-A, the frequency of incontinence decreased from 13.5 to 2.7 times per day, the volume of incontinence reduced from 1690ml to 281ml, the volume for intermittent catheterization (IC) increased from mean 131ml to 389ml. 10 cases received the second injection in 8.9 months after the first one; incontinence decreased from 9.7 to 3.7 times per day, the volume for IC increased from mean 108ml to 387ml. 6 cases received the third injection in 5.8 months after the second one; incontinence decreased from 9.2 to 3.9 times per day, the volume for IC increased from mean 116 ml to 364 ml. No side effects were observed. **Conclusion:** It suggests that Botulinum-A toxin injected into bladder wall to treat neurogenic bladder in the patients with SCI is an effective, safe, repeatable solution.

【Key words】 Botulinum-A toxin; Bladder wall; Neurogenic bladder; Spinal cord injury

【Author's address】 Department of Urology, Beijing Boai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing, 100068, China

脊髓损伤患者神经源性膀胱是导致上尿路损毁及尿失禁的主要原因,主要表现为逼尿肌反射

亢进、顺应性下降、膀胱容积减小,目前尚缺乏理想的治疗方法。应用膀胱壁内注射 A 型肉毒毒素 (botulinum-A toxin, BTX-A) 可以抑制逼尿肌过度活动、扩大膀胱容积,配合间歇导尿,进而达到减少尿失禁、保护上尿路功能的目的^[1,2]。我们于

第一作者简介:男(1964-),主任医师,医学硕士,研究方向:神经泌尿学、尿动力学
电话:(010)67563322-3702 E-mail:lmliao@263.net

2002年9月~2005年5月应用该方法治疗脊髓损伤后神经源性膀胱患者78例,初步报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组男59例,女19例;年龄20~56岁,平均38.9岁。病程为4~28个月。均为骶髓以上节段完全性脊髓损伤。所有患者均在手术前7d记录排尿日记以评估疗效。排尿日记格式使用国际尿失禁咨询委员会推荐的短版本^[1],项目包括间歇导尿次数、导尿量、尿失禁次数、尿失禁量(尿垫试验)、饮水量等内容。定期复查血液生化指标,包括肝肾功能、血尿常规、心电图和血压情况,记录治疗期间不良反应。

1.2 手术方法

患者取截石位,常规插入21F膀胱操作镜。将300IU A型肉毒毒素溶解于15ml生理盐水中,经膀胱镜插入6F膀胱内注射针,分30个注射点向膀胱壁逼尿肌内注射A型肉毒毒素溶液,每点注射0.5ml。注射点主要分布于膀胱底部、两侧壁及顶部,尽量避开膀胱三角区、双侧输尿管口及膀胱颈;注射深度为黏膜下肌层,避免穿透膀胱壁(图1)。治疗后留置导尿管2~3d,口服抗生素预防感染,血尿消失后拔除导尿管,恢复间歇导尿,持续记录排尿日记14d。

1.3 统计学处理

对治疗前、后排尿日记各参数进行配对 t 检验。

2 结果

注射后起效时间3~16d,平均7.6d。随访9~13个月,60例患者经一次注射后有效,12例同时口服舍尼亭(4mg/d)有效,无效者6例。第一次治疗前后排尿日记各参数对比情况见表1。与术前

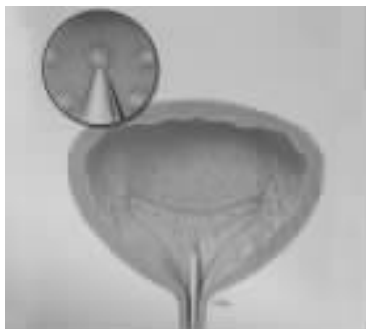


图1 经尿道膀胱镜下膀胱壁肉毒素注射部位示意图

表1 78例患者第一次治疗前后排尿日记 ($\bar{x} \pm s$)

	治疗前	治疗后	P值
导尿量(ml/次)	131±22	389±63	<0.01
平均尿失禁量(ml/d)	1690±130	281±68	<0.01
平均尿失禁次数(次/d)	13.5±2.9	2.7±1.5	<0.01
平均导尿次数(次/d)	4.3±1.2	4.1±0.6	>0.05
平均饮水量(ml/d)	2260±80	2190±75	>0.05

比较,术后导尿量明显增加、平均尿失禁量及平均尿失禁次数显著减少,膀胱容量明显增大,使间歇导尿得以实施。治疗期间未发现患者血压、心律、心电图等有异常改变,无中毒及过敏病例发生。10例患者在第1次注射起效平均8.9个月后接受第2次注射,平均8.5d全部起效,第2次注射后平均尿失禁次数由9.7次/d降至3.7次/d,平均导尿量由108ml/次增至387ml/次。6例患者在第2次注射后由于疗效逐渐丧失,在5.8个月后接受第3次注射,平均9.0d全部起效,第3次注射后平均尿失禁次数由9.2次/d降至3.9次/d,平均导尿量由116ml/次增至364ml/次。第1次治疗术后总有效率为92%,疗效持续时间平均为7.4个月,有效者接受第2次和第3次注射的比例各为14%和8%,随访期间未观察到任何毒副作用。

3 讨论

脊髓损伤后产生的逼尿肌反射亢进、膀胱顺应性下降、膀胱容积减小是导致上尿路损毁及尿失禁的主要原因,治疗目的主要是保护肾功能、改善尿失禁。临床治疗主要依赖抗胆碱能药物部分阻断逼尿肌副交感传出神经纤维,但这类药物有一定副作用,且对症状严重者不足以重建储尿功能^[4]。膀胱内灌注辣椒辣素可干扰无髓鞘C纤维和有髓鞘A-δ细感觉纤维的传入通路,但仅在部分脊髓损伤患者中有效^[5]。树脂毒素在产生功能性去感觉方面明显强于辣椒辣素,但有待进一步临床应用^[6]。骶髓后根切断术等切断排尿反射弧传入支有影响勃起功能和加重便秘等副作用^[7]。阴部神经功能刺激、骶神经刺激器植入术对一些急迫性尿失禁治疗有效,但只是一些部分脊髓损伤患者中有效^[8]。膀胱扩大术等外科开放手术侵入性较大。多年来人们一直在寻找安全、长效、可重复的方法治疗逼尿肌反射亢进。A型肉毒毒素是一种选择性乙酰胆碱阻断剂,可快速紧密地结合于神经肌肉终板,阻断神经递质释放与传递,产生长期

的局部去神经支配效应。2000年Schurch等^[1]首次报道将肉毒毒素直接注射入人类逼尿肌,选择性阻断神经末梢释放乙酰胆碱、抑制逼尿肌反射亢进。我们的初步结果表明,第1次逼尿肌A型肉毒毒素注射后平均7d左右开始起效,有效率达92%,逼尿肌反射减弱、膀胱容积与膀胱顺应性增加、尿失禁改善,间歇导尿量增多,达到了保护肾功能、改善尿失禁、提高患者生活质量的目的,使患者可以回归社会;上尿路功能和肾功能的保护可以延长该类患者的寿命。

由于A型肉毒毒素与组织的结合是可逆的,一次注射后疗效仅能维持有限时间。本组患者第1次注射后疗效持续时间平均为7.4个月,此后14%的患者接受第2次注射,平均8.5d全部起效,疗效持续时间平均为6个月,然后又有8%的患者接受第3次注射,平均9d内全部起效,所有患者均未观察到副作用。上述结果说明逼尿肌内A型肉毒毒素注射可以反复、多次进行。

分30个点进行300IU的A型肉毒毒素注射是完全阻断逼尿肌乙酰胆碱释放、抑制逼尿肌反射亢进的理想剂量,应避免高剂量注射、减少免疫原性反应。最近也有学者报道15点注射与30点注射的疗效无显著性差异,但减少了手术操作时间和对逼尿肌可能的机械损伤^[9]。我们未观察到肝、肾等系统副作用,可能与A型肉毒毒素与神经肌肉终板的紧密结合阻止了毒素进入循环系统有关。注射时应尽量避开输尿管口和膀胱三角区^[10]。

我们的初步结果表明,A型肉毒毒素膀胱壁内注射治疗脊髓损伤患者神经原性膀胱副作用少、疗效持久,是一种有效、安全、可重复的微创治疗方法,能达到保护肾功能、改善尿失禁的目的,但观察指标仅为排尿日记,长期疗效的随访将继续。重复注射对逼尿肌结构的显微和超微结构的

影响有待进一步研究。

4 参考文献

1. Schurch B, Stoehrer M, Kramer G, et al. Chyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results [J]. *J Urol*, 2000, 164(3): 692-697.
2. 廖利民, 李东, 熊宗胜, 等. 经尿道膀胱壁注射A型肉毒毒素治疗脊髓损伤患者逼尿肌反射亢进及神经原性尿失禁 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2004, 25(9): 596-598.
3. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. Incontinence [M]. Pairs: Health Publication Ltd, 2002. 1115-1116.
4. Abrams P, Larsson G, Chapple C, et al. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment [J]. *BJU Int*, 1999, 83 (Suppl): 42-47.
5. De Seze M, Wiart L, Joseph PA, et al. Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a double-blind placebo-controlled study in 20 patients with spinal cord lesions [J]. *Neurourol Urodyn*, 1998, 17(5): 513-523.
6. Chancellor MB, De Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder [J]. *J Urol*, 1999, 162(1): 3-11.
7. Brindley GS. The first 500 patients with sacral anterior root stimulator implants: general description [J]. *Paraplegia*, 1994, 32 (12): 795-805.
8. Madersbacher H, Wyndaele JJ, Igawa Y, et al. Conservative Management in the Neuropathic Patient. In: Abrams P, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence [M]. Plymouth: Health Publication Ltd, 1999. 777-812.
9. Karsenty G, Boy S, Reitz A, et al. Botulinum toxin-A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence (NDOI): a prospective randomized study to compare 30 vs 10 injection sites [R]. In: 2005 Annual Meeting of International Continence Society. Montreal, Canada; 2005. 93.
10. Brading A. Physiology of Bladder Smooth Muscle. In: Torrens M, Morrison JFB, eds. The Physiology of the Lower Urinary Tract [M]. New York: Springer-Verlag, 1987. 161-192.

(收稿日期: 2005-09-14 修回日期: 2005-10-18)

(英文编审 蒋欣)

(本文编辑 卢庆霞)