

BTXA 治疗脊髓损伤后神经原性膀胱的临床研究*

敖丽娟¹ 左毅刚² 李咏梅¹ 钱菁华¹ 王文丽¹ 唐梅¹ 张丽芬¹ 汤逊³ 杨阳⁴

摘要 目的:观察尿道括约肌内注射 A 型肉毒毒素 BTXA 对脊髓损伤后神经原性膀胱逼尿肌-尿道括约肌不协同的疗效, 比较两种注射途径的优劣。方法:选择存在逼尿肌-括约肌不协同的 17 例脊髓损伤患者进行尿道外括约肌 BTXA 注射,分为经尿道(TU)注射组和经会阴(TP)注射组,TU 组采用膀胱镜定位 4 点注射法,TP 组采用肛门指检定位 1 点尿道周围注射法,每病例注射 100U。结果:两组治疗前后排尿障碍情况均有显著性改善,注射后 3 天—2 周开始出现漏尿次数及间断导尿次数减少,残余尿量减少,每次排尿量增加;治疗后 1 个月的统计结果显示,间断导尿次数、残余尿量减少,每次排尿量增加($P<0.05$),注射后 1 个月尿动力学检查提示第一次无抑制性收缩时膀胱容量及最大膀胱容量增加($P<0.05$),最大尿道压降低($P<0.05$);注射后 3 个月上述指标虽有所回升,但并未回到注射前;两种注射途径在排尿日记及尿动力学参数的变化上差异无显著性意义。结论:尿道外括约肌的 BTXA 注射治疗可明显改善脊髓损伤后神经原性膀胱的逼尿肌-括约肌不协同,改善排尿功能,降低残余尿量及漏尿的发生,减少尿路感染及自主神经反射的发生;经会阴注射和经膀胱镜注射对神经原性膀胱的疗效无明显差异。

关键词 脊髓损伤;逼尿肌-尿道括约肌不协同;A 型肉毒毒素

中图分类号:R493,R651.2 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2008)-05-0391-04

A clinical study on Botulinum A Toxin in the treatment of neurogenic bladder in patients with spinal cord injury/AO Lijuan,ZUO Yigang,LI Yongmei,et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008, 23(5): 391—394

Abstract Objective:To evaluate the effects of Botulinum A Toxin (BTXA) injected into the external urethral sphincter in patients with detrusor-external sphincter dyssynergia caused by spinal cord injury. The effects of transurethral versus transperineal botulinum A Toxin injection were compared. **Method:** Seventeen male patients with detrusor-sphincter dyssynergia were divided into 2 groups: transurethral(TU) group and transperineal(TP) group. Four points injection method was employed with allocation by cystoscope in TU group. 1 point injection method percutaneous around the urethral was employed with allocation by digital rectal examination. 100IU BTXA was injected into the external urethral sphincter of each patient. **Result:**After BTXA injection, the voiding function was distinctly improved both in TU group and TP group. Three days to 2 weeks after injection, times of incontinence and intermittent catheterization, post-void residual urine volume started to decrease, the volume for intermittent catheterization started increased. One month after BTXA injection, the times of incontinence obviously decreased from 4.86 to 2.64 ($P<0.05$). Times of intermittent catheterization decreased from 4.28 to 2.26 ($P<0.05$), post-void residual urine volume obviously decreased from 220.46ml to 89.13ml ($P<0.05$). Intermittent catheterization volume increased from 109.2ml to 272.25ml ($P<0.05$). Urodynamic examination suggested the mean FDV statistically increased from 139.85ml to 209.26ml($P<0.05$), maximal bladder capacity increased from 295.6 ml to 408.57ml ($P<0.05$), the maximal detrusor pressure decreased from 144.86mmH₂O to 94.5mmH₂O ($P<0.05$). Three months after BTXA injection, the parameters, above-mentioned, rebounded but didn't reach the level before BTXA injection. **Conclusion:** BTXA injected into the external urethral sphincter was a promising therapy for neurogenic bladder with detrusor-sphincter dyssynergia (DSD). It can improve DSD and voiding function, decrease residual volume and incidence rate of incontinence, urinary system infection, autonomic hyperreflexia. There was no obvious difference between transurethral and transperineal BTXA injection in the therapeutic effects.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine,The second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 650101

Key words spinal cord injury; detrusor-sphincter dyssynergia; Botulinum A toxin

脊髓损伤后神经原性膀胱所导致的排尿障碍,是造成脊髓损伤患者泌尿系统感染、肾衰竭死亡的最主要原因^[1]。逼尿肌-括约肌不协同 (detrusor-sphincter dyssynergia, DSD)是脊髓损伤后上运动神

* 基金项目:云南省教育厅基金资助课题(03Y453C)

1 昆明医学院第二附属医院康复医学科,云南昆明,650031

2 昆明医学院第二附属医院泌尿外科

3 解放军成都军区总医院骨科

4 昆明医学院第二附属医院骨科

作者简介:敖丽娟,女,主任医师

收稿日期:2007-09-19

经原发性膀胱患者排尿障碍的主要原因,因此而产生的下尿路梗阻所造成的膀胱高压及低排空容易伴发泌尿道慢性感染、自主神经反射、膀胱输尿管返流及肾脏的损害。1990年 Dykstra 等^[2]首次报道了应用A型肉毒毒素(Botulinum A Toxin, BTXA)注射尿道外括约肌以缓解下尿路梗阻。1996年 Schurch 等^[3]报道了采用经皮或经尿道的3种治疗方案对24例脊髓损伤患者进行治疗,结果24例中有20例明显改善,残余尿明显减少,BTXA有效持续时间为3—9个月。2003年我国石晶等^[4]亦报道了6例经会阴注射BTX-A治疗脊髓损伤后DSD。我科自2003年初开始进行该项临床研究,取得了一些初步研究结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2003年6月—2006年6月在本科住院,

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$)	病程(月) ($\bar{x} \pm s$)	损伤性质		损伤部位(例)		
		男	女			完全	不完全	颈段	胸段	腰段
TU组	9	9	0	34.37±10.87	3.16±0.56	2	7	4	3	2
TP组	8	8	0	33.42±11.28	3.08±0.33	1	7	3	4	1

表2 治疗前TU组和TP组排尿日记及尿动力学主要指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RV(ml)	CT(次)	IT(次)	IC(ml)	Max-Pure(cmH ₂ O)	Max-C-C(ml)	FDV(ml)
TU组	206.5±70.56	4.15±1.83	3.62±2.06	113±55.7	143.75±36.12	350.5±98	139.85±87.55
TP组	236.42±110.32	3.66±1.63	6.28±3.4	102±38.5	146.1±103.4	232.8±201	232.85±201.7
P值	0.537	0.275	0.088	0.337	0.953	0.166	0.079

1.2 方法

所有病例在治疗前均进行详细的病史采集和体格检查。观察两组患者治疗前后的主观症状变化,测量BTXA(兰州生物制药有限公司生产)治疗前后的残余尿量并记录每日的导尿次数及漏尿情况,治疗后3月内排尿方式的变化以及疗效持续时间。

采用Dandy Compact尿动力仪(丹麦)于治疗前及治疗后1月、3月、6月进行尿动力学检查,观察治疗前后第一次无抑制收缩时膀胱容量、最大膀胱压、最大尿道压。TU组采用膀胱镜定位4点注射法分别在3、6、9、12点处注射,每病例注射BTXA100U,稀释至4ml,即25U/ml,每点注射1ml,即25U/点。

TP组,采用肛门指检定位1点尿道周围注射法,沿尿道周围行A型肉毒毒素注射,每病例注射BTXA 100U稀释至2ml,即50U/ml。注射后口服呋喃妥因0.5g,3次/日。

1.3 统计学分析

所有数据均采用SPSS10.0统计软件包进行处理,采用单因素方差分析及SNK法两两比较分别对所有病例治疗前后的残余尿量、每日的导尿次数、漏尿次数、第一次无抑制收缩时膀胱容量、最大膀胱压、最大尿道压进行分析,此外还对两组治疗前后的

脊髓损伤后已渡过休克期,经尿动力学检查存在DSD的脊髓损伤患者30例(均为男性),最终资料齐全的17例进入统计。经尿道(transurethral,TU)膀胱镜注射组9例,经会阴(transperineal,TP)注射组8例。两组患者一般资料见表1,差异无显著性意义($P<0.05$),具有可比性。两组患者治疗前后的排尿日记和尿动力学情况见表2,相关观察指标为:残余尿量(residual urine volume, RV);间断导尿次数(catheterization times, CT);漏尿次数(incontinence times, IT);漏尿量(incontinence capacity, IC);最大尿道压(maximal external urethral sphincter pressure, Max-Pure);最大膀胱容积(maximal cytometric capacity, Max-C-C);第一次无抑制性收缩时排尿量(first desire to void, FDV)。两组病例治疗前的排尿日记及尿动力学的主要指标经统计学检验差异均无显著性意义,具有均衡性。

残余尿量、每日的导尿次数、漏尿次数、第一次无抑制收缩时膀胱容量、最大膀胱压、最大尿道压进行均衡性的检验。

2 结果

2.1 治疗前后两组病例排尿日记及尿动力学主要指标的比较

见表3。两组所有病例治疗前后排尿障碍情况均有显著性改善,注射后3天—2周开始出现漏尿次数及间断导尿次数减少,残余尿量减少,每次排尿量增加,有5例注射前伴有自主神经反射的患者,2例注射后自主神经反射明显减弱,3例消失;治疗后1月,间断导尿次数、残余尿量减少,每次排尿量增加($P<0.05$),尿动力学检查提示第一次无抑制性收缩时膀胱容量及最大膀胱容量增加($P<0.05$),最大尿道压降低($P<0.05$);注射后3个月上述指标虽有所回升,但并未回到注射前,注射后患者每次漏尿量有所增加。只有一例患者进行了注射后5个月尿动力学的复诊,该例患者仍维持了排尿障碍及尿动力学指标的稳定好转。

2.2 两种注射途径的比较

两种注射途径在排尿日记及尿动力学参数的变

化上无显著性差异($P>0.05$)。见表 4。

2.3 注射中及注射后并发症

TU 组由于使用了膀胱镜经尿道注射, 注射中有 5 例颈段脊髓损伤患者出现了自主神经反射, 含服硝苯地平(心痛定)10—20mg 后好转, 注射后由于尿道局部充血、水肿甚至出血, 所有患者均留置尿管 3 天, 并给予抗感染治疗, 经会阴注射组注射后由于未常规行抗感染治疗有 2 例患者出现尿路感染发

热, 经抗感染治疗后好转。有 3 例经尿道注射患者 3—4 个月后由于症状的复发而进行了第二次以及第三次的注射治疗, 疗效仍持续存在。有 3 例患者, 行尿道外括约肌注射后, 漏尿次数无明显减少, 予口服胆碱能抑制剂后, 症状有所改善, 考虑存在逼尿肌反射亢进, 于第 2 次注射时同时行逼尿肌 BTXA 注射及尿道括约肌注射后, 漏尿次数显著减少。

表 3 所有病例治疗前后排尿日记主要指标的比较

($\bar{x}\pm s$)

	RV(ml)	CT(次)	IT(次)	IC(ml)	Max-Pure(cmH ₂ O)	Max-C-C(ml)	FDV(ml)
治疗前	220.46±118.23	4.28±1.77	4.86±3.02	109.2±36.76	144.86±72.38	295.6±161.30	139.85 4.86±87.55
治疗后	89.13±87.57	2.26±1.75	2.64±2.06	272.25±73.4	94.5±39.73	408.57±121.67	209.26±114.25
P 值	0.04	0.005	0.029	0.047	0.03	0.044	0.039

表 4 治疗后两组患者排尿日记及尿动力学主要指标的比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	RV(ml)	CT(次)	IT(次)	IC(ml)	Max-Pure(cmH ₂ O)	Max-C-C(ml)	FDV(ml)
TU 组	120.42±92.95	1.42±1.39	4.15±1.83	234.7±53.7	96.42±33.413	462±95.91	243.13±99.21
TP 组	116.50±89.01	3.85±1.95	3.66±1.63	207±77.3	102.57±46.39	355.1±127.3	215.36±46.92
P 值	0.935	0.088	0.275	0.064	0.469	0.102	0.073

3 讨论

3.1 BTXA 注射尿道外括约肌治疗脊髓损伤后逼尿肌-括约肌协同失调的疗效与可能机制

BTXA 是肉毒梭菌繁殖过程中产生的一种毒力极强的细菌外毒素, 通常以神经毒和血凝素的复合体形式存在^[5], 能可逆地作用于运动神经末梢神经肌肉接点, 抑制突触前膜乙酰胆碱的释放, 引起肌肉松弛麻痹^[6], 缓解肌肉的痉挛状态。20 世纪 90 年代至今, BTXA 已在整形科、神经科、康复科及泌尿外科广泛应用, 主要用于治疗眼睑痉挛^[7]、面肌痉挛^[8]、痉挛性斜颈^[9]、肢体肌张力障碍, 更为重要的是有学者已开始研究应用 BTXA 注射治疗来处理下尿路功能障碍, 认为这是极有前景的治疗方法, 这种方法给治疗脊髓损伤后神经原膀胱带来了希望^[10-11]。

圆锥以上脊髓损伤后, 常表现为逼尿肌反射亢进和/或逼尿肌-括约肌协同失调, 患者反射性排尿时逼尿肌收缩亢进, 括约肌不能相应松弛, 造成下尿路的梗阻, 引起排尿困难及膀胱输尿管反流, 逼尿肌亢进常引起不能随意控制的排尿。因此, 临床上常表现为尿失禁和尿潴留同时出现贮尿和排尿功能双重障碍。尿动力学检查表现为逼尿肌反射收缩压增高, 膀胱内压增高, 膀胱顺应性降低, 容量减少, 残余尿量增多, 最大尿道压及尿道闭合压增高。

本研究中的病例在治疗前均存在不同程度的逼尿肌-括约肌协同失调, 表现为残余尿量增多, 频繁漏尿, 日间间断导尿次数多, 尿动力学结果则显示膀胱最大容积减少, 第一次无抑制性收缩时的排尿量较少甚至无排尿, 最大尿道压增高。采用两种治疗途径进行尿道外括约肌的 BTXA 注射治疗后, 疗效显

著, 表现为残余尿量减少, 漏尿次数减少, 日间间断导尿次数减少, 每次漏尿量有所增加分析可能的原因是部分患者存在逼尿肌反射亢进, 注射后尿道括约肌松弛, 漏尿量增加, 也有可能是病例数太少造成的实验误差。每次排尿量增多。尿动力学结果提示膀胱最大容积明显增加, 第一次无抑制性收缩时的排尿量增加, 最大尿道压明显降低。同时患者自觉症状好转, 注射前伴有自主神经反射的患者, 注射后自主神经反射明显减弱或消失。该结果与 Schurch^[3]报道经膀胱镜注射及经会阴尿道外括约肌 BTX-A 注射治疗脊髓损伤患者逼尿肌-括约肌协同失调疗效相一致。Christopher^[12]对 68 例 DSD 患者进行经膀胱镜在尿道外括约肌 BTX-A 注射, 也发现导尿次数、残余尿量、最大排尿压明显减少, 而膀胱容量变化无显著性差异。而在 de Miguel^[13]的研究中证实进行 BTXA 注射治疗后, 因排尿功能明显改善, 患者的生存质量也明显得到提高, 并且这种治疗没有远期的并发症。这说明 BTX-A 尿道外括约肌的注射是目前治疗脊髓损伤后神经原膀胱 DSD 的一种较好的治疗方法。

BTX-A 治疗神经源性膀胱的 DSD 可能存在机理: BTXA 直接缓解尿道外括约肌的痉挛, 使尿道压减小, 排尿的阻力减小, 从而引起每次排尿量增加, 残余尿量减少。有研究发现, 尿道括约肌的收缩先于膀胱的收缩且先于膀胱的急剧收缩^[14]。这提示可以用抑制尿道括约肌的活动来启动抑制膀胱的收缩。BTXA 对尿道外括约肌的处理打断了括约肌-逼尿肌反射弧, 抑制了逼尿肌的亢进, 减少逼尿肌的无抑制性收缩, 达到膀胱逼尿肌与尿道括约肌的脊髓反

射控制协同的重建,从而改善排尿功能,减少了漏尿次数,降低膀胱内压力。

3.2 两种 BTXA 注射途径的疗效分析

在 Schurch^[3]的研究中发现经尿道膀胱镜下注射的疗效持续时间更为显著。这可能与注射部位的准确性有关,经尿道注射,可在膀胱镜下直视操作,因而较为准确。而经会阴则仅凭体表标志及体检定位,药物可能播散至邻近部位,致尿道外括约肌的药量减少。本研究中,经尿道及经会阴尿道外括约肌的 BTXA 注射,两种方法疗效无差异,这可能与本研究随访时间不足有关。本研究中仅有 1 例于治疗后 5 月得到随访并且发现颈段脊髓损伤患者经尿道膀胱镜下注射易发生自主神经反射,原因为膀胱镜刺激尿道诱发自主神经反射。经会阴注射较经膀胱镜注射方法更为简便,术后感染的发生率低,是一种安全有效、易于推广的技术。但经尿道注射由于使用了膀胱镜,使尿道局部充血、水肿甚至出血,组织创伤大,因而在治疗后所有患者均留置尿管 3 天,并给予抗感染治疗。但经会阴注射组,由于注射后未常规行抗感染治疗,有 2 例患者出现尿路感染发热,说明经会阴注射同样存在创伤。但两种方法在注射后的尿路感染的发生及局部损伤的发生尚无对比研究。

3.3 本研究存在的问题及解决办法

尽管本研究已得到 BTXA 尿道外括约肌注射治疗脊髓损伤后神经原膀胱 DSD 的初步研究结果,但由于符合入选标准的病例有限,随访时间不足,故而难以对 BTXA 的远期疗效进行分析,同时也难以对两种治疗方法的后尿路感染的发生及局部损伤进行对比研究。对于尿动力学指标的选择仍需进一步深入。在今后的研究中,将在此研究基础上扩大样本例数,延长随访时间,并对不同节段、不同损伤程度与疗效进行相关性研究。本研究中有 3 例患者,行尿道外括约肌注射后,漏尿次数无明显减少,予口服胆碱能抑制剂后,症状有所改善,考虑存在逼尿肌反射亢进,于第 2 次注射时同时行逼尿肌 BTXA 注射及尿道括约肌注射后,漏尿次数显著减少。这提示我们应研究通过对患者自觉症状、排尿情况及尿动力学特征分析,判断存在何种障碍:如逼尿肌-括约肌不协同、逼尿肌-括约肌不协同加逼尿肌反射亢进、单纯逼尿肌反射亢进,总结出最佳治疗方案

4 结论

尿道外括约肌的 BTXA 注射治疗可明显改善脊髓损伤后神经原性膀胱的逼尿肌-括约肌不协同,降低残余尿量及漏尿的发生,减少尿路感染、自主神经反射的发生,具有较好应用前景。经会阴注射和经膀胱镜注射对神经原性膀胱的疗效无明显差异,但前者更为简便,术中自主神经反射的发生较少,是一种安全有效、易于推广的技术。部分患者需同时对亢进的逼尿肌进行处理。

参考文献

- [1] 卓大宏主编. 中国康复医学[M].第 1 版.北京:华夏出版社,1990.
- [2] Dysktra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin:a double-blind study [J]. Arch Phys Med Rehab,1990, 71(1):24-26.
- [3] Schurch B, Hauri D, Rodic B, et al. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia :a prospective study in 24 spinal cord injury patients. J Urol,1996, 155(3):1023-1029.
- [4] Simpson LL.The origin structure and pharmacological activity of botulinum toxin[J]. Pharmacol Rev,1981,33(3):155.
- [5] 石晶, 周国昌. 经会阴肉毒素注射治疗脊髓损伤所致逼尿肌外括约肌不协调[J].中华泌尿外科杂志, 2003,24(11),769-771.
- [6] 王荫春.肉毒素结构和功能的研究[J].国外医学·军事医学分册,1985, 6:326.
- [7] Scott AB. Botulinum toxin injection unto extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery [J]. Ophthalmology, 1980,87(10):1044-1049.
- [8] Scott AB,Kennedy RA,Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm [J]. Arch Ophthal,1985,103(3):347-350.
- [9] Mauriello JA.Treatment of begin essential blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum toxin:a preliminary study of 68 patients[J]. Ophthal Plastic Reconstruct Surg,1985,4:283.
- [10] Wheeler JS Jr, Walter JS, Chintam RS, et al. Botulinum toxin injections for voiding dysfunction following SCI [J]. J Spinal Cord Med,1998, 21(3):227-229.
- [11] Phelan MW, Franks M, Somogyi GT. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction[J]. J Urol, 2001,165(4):1107-1110.
- [12] Christopher P, Smith JN, Margie O, et al. Single institution experience in 110 patients with botulinum toxin a injection into bladder or urethra[J]. J Urol,2005,65(1):37-41.
- [13] de Miguel F, Chancellor MB. Pittsburgh experience with botulinum toxin A injection [J]. Actas Urol Esp,2006,30(3):310-314.
- [14] Parratte B,Bonniaud V, Tatu L. Detrusor-sphincter dyssynergia and botulinum toxin [J]. Ann Readapt Med Phys,2003,46(6):319-325.