

· 论 著 ·

肉毒杆菌毒素尿道外括约肌注射联合巴氯芬口服治疗脊髓损伤后逼尿肌尿道外括约肌协同失调症

崔心刚,瞿创予,徐丹枫*,任吉忠,孔乐乐,林海洋
(第二军医大学长征医院泌尿外科,全军泌尿外科中心,上海 200003)

[摘要] 目的:评价 A 型肉毒杆菌毒素(BTX-A)尿道外括约肌注射加巴氯芬口服治疗脊髓损伤后尿道外括约肌协同失调症(DES D)的临床效果。方法:尿流动力学检查证实脊髓损伤后 DES D 患者 38 例,男 31 例、女 7 例,平均年龄(36.5±17.8)岁。200 U BTX-A 溶解于 8 ml 生理盐水,使用尿道镜注射针分 8 点二平面注射于尿道外括约肌(1 ml/点)。术后第 2 日,随机选取 12 例患者(BTX-A+巴氯芬组)加服巴氯芬 10 mg/次、3 次/d,服用 3 个月,与另外 26 例患者作比较(BTX-A 组)。4 周后复查尿流动力学,随访 2~9 个月,比较治疗前后排尿症状、尿动力学检查结果的变化,并观察毒副作用。结果:治疗后 1 个月,膀胱贮尿和排尿功能有不同程度改善,最大尿流率、单次尿量、最大膀胱测压容积、膀胱顺应性增加,剩余尿量及充盈末逼尿肌压力下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。BTX-A+巴氯芬组患者症状改善程度及膀胱顺应性明显优于单纯 BTX-A 组($P<0.05$)。BTX-A+巴氯芬组有 3 例患者因出现神经系统不良反应而停药,其余患者无明显不良反应发生。结论:BTX-A 注射加巴氯芬口服可以有效改善脊髓损伤后逼尿肌尿道外括约肌协同失调症患者的排尿障碍,长期疗效尚需进一步的随访观察。

[关键词] 肉毒杆菌毒素,A 型;巴氯芬;脊髓损伤;逼尿肌尿道外括约肌协同失调

[中图分类号] R 695 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2007)08-0875-03

Botulinum toxin injection into urethral external sphincter combined with oral baclofen in treatment of patients with detrusor-external sphincter dyssynergia after spinal cord injury

CUI Xin-gang, QU Chuang-yu, XU Dan-feng*, REN Ji-zhong, KONG Le-le, LIN Hai-yang (Department of Urology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] Objective: To evaluate the clinical outcome of botulinum A toxin (BTX-A) injection into external sphincter combined with oral baclofen in treatment of detrusor-external sphincter dyssynergia (DES D) after spinal cord injury (SCI). Methods: A total of 38 urodynamic examination-confirmed DES D patients, male 31 and female 7, with an average age of (36.5±17.8) years old, were included in this study. 200 U of BTX-A toxin was dissolved in 8 ml of normal saline and the solution was injected at 8 different sites (1 ml per site) of the external sphincter via a 5F flexible cystoscopic needle. On the second day, 9 patients (BTX-A + baclofen group) were randomly selected for baclofen oral administration, 3/d for 3 months; the other 26 patients were taken as control. Urodynamic examination was repeated in all patients 4 weeks later; the voiding diary and urodynamic outcomes were compared before and after treatment. The adverse and toxic effects were observed in the patients who were followed up for 2-9 months. Results: One month after treatment the voiding and storing functions of bladder were improved to different degrees, with the mean maximum uroflow rate (Qmax), the mean urine volume, the mean maximal cystometric capacity and the bladder compliance increased significantly and the mean postvoid residual urine volume and the mean maximal voiding pressure decreased significantly (all $P<0.05$). The improvement in symptoms and bladder compliance in the patients of BTX-A+baclofen group was significantly greater than that in the BTX-A group ($P<0.05$). Conclusion: BTX-A injection into urethral external sphincter combined with oral baclofen can effectively treat DES D patients after SCI; the long-term outcome need to be further observed.

[KEY WORDS] botulinum toxin type A; baclofen; spinal cord injuries; detrusor-external sphincter dyssynergia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(8): 875-877]

逼尿肌尿道外括约肌协同失调症(DES D),是指当神经系统病变如脊髓损伤、脑血管疾病或非神经性病变影响排尿时,逼尿肌尿道括约肌协同性遭破坏,排尿产生梗阻^[1-2],可以引起上尿路积水、肾功能损害等严重后果。DES D 的治疗既往采用尿道外括约肌切开术、留置尿管或间歇性导尿等,术后会出现

很多并发症,包括勃起功能障碍、尿失禁、感染等^[3]。从 2005 年 5 月起,我科对收治的 38 例脊髓损伤后

[作者简介] 崔心刚,博士后,主治医师。
E-mail: cuixingang@163.com
* Corresponding author. E-mail: dfxu66@163.com

DESD 患者采用 A 型肉毒杆菌毒素(BTX-A)尿道外括约肌注射或联合巴氯芬口服治疗,取得一定的效果,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 38 例患者,男 28 例,女 10 例,年龄 17~54 岁,平均(36.5±17.8)岁。均具有典型的外伤致脊髓损伤史,平均受伤后病程为(2.5±1.8)年。采用多导程尿流动力学检查仪(Urovision Janus V, Life-Tech, TX, USA)证实存在 DESD。尿动力学测定包括充盈期膀胱压力、压力流率,肛门括约肌肌电图、尿道压力分布等,比较指标为最大尿流率、最大膀胱测压容积、最大尿道闭合压、充盈末逼尿肌压力、充盈期膀胱顺应性、逼尿肌-外括约肌协调程度、功能性尿道长度和最大尿道闭合压。

1.2 BTX-A 尿道外括约肌注射或联合巴氯芬口服治疗

1.2.1 BTX-A 尿道外括约肌注射治疗 BTX-A 购自兰州生物技术开发有限公司(衡力,兰州生物制品研究所)。患者取截石位,局麻后常规插入 21 F 尿道膀胱镜,观察膀胱和尿道后,将 200 U BTX-A 溶解于 8 ml 生理盐水中,经尿道膀胱镜对膜部尿道壁插入 5 F 注射针(沙工医用电子电器厂,江苏),分 8 个注射点 2 个平面(相隔约 0.3~0.5 cm),向尿道外括约肌内注射 BTX-A 溶液,每点 1 ml。治疗后口服抗生素预防感染。

1.2.2 巴氯芬口服治疗 随机选取 12 例患者,注射后第 2 天予巴氯芬口服(枢芬片,宁波天衡制药有限公司,10 mg×10 片),一日 3 次,每次 10 mg,服用 3 个月,如出现药物不良反应则停药。其余 26 例患者仅采用 BTX-A 注射治疗,不予巴氯芬口服,比较 2 组疗效。

1.3 疗效观察 在治疗前、治疗期间和随访期间(2~9 个月)记录排尿日记。4 周后复查尿动力学。改善标准以主观症状改善及尿动力学结果综合考虑,男性患者予 IPSS 评分,女性患者采用女性泌尿障碍问讯表(UDI)评分。

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后指标采用配对 *t* 检验($\nu=13$),对逼尿肌-外括约肌协调程度的变化行 McNemar 检验($\nu=1$)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况 注射后,所有患者均出现不同程度的血尿,除 1 例患者需要应用止血药物并留院观察

外,其余均不需要特殊处理,2~3 d 消失。服用巴氯芬后 1 周内,3 例患者因出现肌无力、中枢神经系统反应,如眩晕、不适、四肢无力而停药,但仍继续随访。

2.2 治疗前后疗效比较 如表 1 所示,与治疗前相比,38 例患者处理后平均每次尿量及最大尿流率增加,差异有统计学意义($P<0.01$);剩余尿量及平均充盈末逼尿肌压力减少,差异有统计学意义($P<0.01$);最大膀胱测压容积及膀胱顺应性增加,差异有统计学意义($P<0.05$);充盈末逼尿肌压力降低,差异有统计学意义($P<0.01$);24 h 尿次、功能性尿道长度和最大尿道闭合压的差异无统计学意义($P>0.05$)。排尿期依赖腹压间歇性排尿,逼尿肌无反射或明显减退,与肌电图不协调,压力流率测定未能分析。

表 1 脊髓损伤后 DESD 患者
治疗前后尿动力学参数变化

Tab 1 Urodynamic changes of DESD patients
after spinal cord injury before and after treatment

(n=38, $\bar{x} \pm s$)		
Urodynamic parameter	Before treatment	1 month after treatment
Urine frequency/24 h	13.7±9.5	12.0±8.5
Q max	8.7±5.6	15.2±8.0**
VPV(V/ml)	157.5±69.0	273.0±40.0**
PVR(V/ml)	278.5±102.5	147.0±81.0**
MBC(V/ml)	113.0±64.8	175.5±75.6*
Bladder compliance(ml/cm H ₂ O)	15.2±2.0	22.5±9.3*
FPL(l/cm)	4.5±1.5	4.4±1.1
MUCP(p/cm H ₂ O)	48.7±12.5	45.7±10.5

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs before treatment. Q max: Maximum uroflow rate; PVR: Postvoid residual urine volume; MBC: Maximal cystometric capacity; FPL: Functional prostate length; MUCP: Maximal urethral close pressure; VPV: Volume per voiding

2.3 不同方法疗效比较 如表 2 所示,BTX-A 注射后加服巴氯芬组在症状改善程度和膀胱顺应性上较单纯 BTX-A 组有统计学差异($P<0.05$);在每次尿量、最大尿流率和最大膀胱测压容积方面二者无统计学差异($P>0.05$)。3 例 BTX-A 注射后口服巴氯芬因不良反应而停药,因例数少,没有进行比较。

2.4 随访情况 38 例患者随访 2~9 个月,30 例患者症状基本缓解,疗效较好;治疗后效果减退者(8 例)准备行第 2 次注射。

3 讨论

20 世纪 70 年代,有研究发现 BTX-A 注射对猴眼外肌具有麻痹作用,为其临床应用奠定了基础。目前 BTX-A 已成功应用于治疗眼睑痉挛、斜视、责

门失弛缓症等^[4-5]。Kuo^[6]应用 50 U BTX-A 尿道注射治疗 20 例慢性尿潴留患者,取得良好疗效。国内廖利民等^[7]将 300 U BTX-A 溶于 15 ml 生理盐水,分 30 个点注射于膀胱壁,治疗脊髓损伤后神经源性膀胱患者 78 例,患者平均尿量、尿流率都得到很大改善。

表 2 两种治疗方法的尿流动力学参数比较

Tab 2 Comparison of urodynamic parameters between two treatment methods

Index	$(\bar{x}\pm s)$	
	BTX-A (n=26)	BTX-A+ baclofen(n=9)
Amelioration degree(%)	58.0±23.0	68.5±19.5*
VPV(V/ml)	248.0±32.0	270.0±87.5
Q max(ml/min)	18.3±5.4	13.4±7.5
MBC(V/ml)	222.5±100.6	198.3±28.5
Bladder compliance(ml/cm H ₂ O)	28.5±5.4	21.0±3.8*

* P<0.05 vs BTX-A group. Qmax: Maximum urinary flow rate; MBC: Maximal cystometric capacity; VPV: Volume per voiding

本研究采用 200 U BTX-A 分 8 点二平面圆周型注射的基础上加口服巴氯芬药物治疗脊髓损伤后 DESD,疗效优于单用 BTX-A 注射,易于被患者所接受。BTX-A 治疗 DESD 的机制为阻断副交感神经的胆碱能神经传出通路,抑制尿道括约肌内乙酰胆碱的释放和传递,产生暂时性去神经作用,松弛尿道外括约肌,降低尿道压力以利于患者排尿。此外,尿道及盆底肌的非神经源性功能异常在尿流动力学上可表现为内或外括约肌的功能性梗阻,后者即是失调性排尿,在排尿期逼尿肌收缩时,尿道外括约肌反而增强,呈现反射性收缩^[1];使用 γ -氨基羟丁酸能受体激动剂(巴氯芬类药物)可抑制此种失调^[8]。因此,BTX-A 注射加用巴氯芬口服对于改善排尿障碍效果较好,症状改善程度和膀胱顺应性方面优于单纯 BTX-A 组,这表明脊髓损伤后除 DESD 外,多数可能还合并有失调性排尿存在。9 例患者注射 BTX-A 后口服巴氯芬等药物,其疗效有协同作用,因此得到满意的疗效。

本组结果发现,逼尿肌 BTX-A 注射后平均起效时间为 1 周左右。患者排尿日记记载,主观症状均有改善,少数患者注射后第 2 日即起效,利用腹压程度也有改善。一般认为,DESD 与膀胱过度活动症(OAB)相比,BTX-A 对前者的作用时间较短,治疗 DESD 的疗效持续时间为 2~3 个月,而治疗 OAB 则为 3~6 个月。通过我们对患者的随访发现,DESD 患者 6 个月左右仍然可以保持较好的疗效。注射后 9

个月,8 例效果明显减退者拟行第 2 次注射。

根据随访结果,注射后患者除均有轻微血尿外,并未发生明显的注射后不适及各种并发症。本组患者严格控制 BTX-A 剂量,未观察到肝、肾等系统副作用,可能与 BTX-A 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。注射时尽量控制入针深度,我们的经验是以 0.5 cm 左右为宜,不可过深而使毒素入血。Kuo^[9]对 107 例下尿路功能障碍患者行尿道外括约肌 BTX-A(50~100 U)注射治疗后,有 7 例患者出现了压力性尿失禁,3 例出现了夜间遗尿。本组标本例数相对较少,未发现上述并发症。

总之,BTX-A 尿道外扩约肌注射加服巴氯芬口服治疗脊髓损伤后尿道外括约肌协同失调症疗效确切,为 DESD 患者提供了高效、可重复操作的微创治疗方法。这种方法具有微创、相对安全、疗效肯定、并发症少等优点,易被患者所接受。但长期的毒副作用及需要重复注射的患者疗效是否依然确切仍需进一步的随访和观察。

[参 考 文 献]

[1] Messelink E J. The overactive bladder and the role of the pelvic floor muscles[J]. BJU Int, 1999,83(Suppl 2): 31-35.

[2] 瞿创予,任吉忠,徐丹枫,等.膀胱过度活动症研究进展[M]//中科院文献情报中心.中国科技发展论坛(2004 年卷).北京:国防工业出版社,2005:1264-1266.

[3] Reynard J M, Vass J, Sullivan M E, et al. Sphincterotomy and the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: current status, future prospects[J]. Spinal Cord, 2003,41: 1-11.

[4] Mall V, Heinen F, Siebel A, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Dev Med Child Neurol, 2006,48: 10-13.

[5] Kaya S O, Atalay H, Erbay H R, et al. Exploring strategies to prevent post-lobectomy space: transient diaphragmatic paralysis using Botulinum toxin type A (BTX-A)[J]. Int Semin Surg Oncol,2005,2:21.

[6] Kuo H C. Effectiveness of urethral injection of botulinum A toxin in the treatment of voiding dysfunction after radical hysterectomy[J]. Urol Int,2005,75: 247-251.

[7] 廖利民,李 东,熊宗胜,等.经尿道膀胱壁 A 型肉毒毒素注射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: 596-598.

[8] Blok B F, Holstege G. The central control of micturition and continence: implications for urology [J]. BJU Int, 1999, 83 (Suppl 2):1-6.

[9] Kuo H C. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction[J]. J Urol,2003,170: 1908-1912.