

## • 综述 •

## 阴茎背神经电调节改善脊髓损伤排尿功能的研究进展

吕振<sup>1,2</sup>, 李建军<sup>1,2</sup>, 廖利民<sup>1,2</sup>

[摘要] 对于脊髓损伤后排尿功能障碍, 现有治疗效果均不理想, 且手术多为功能重建性手术, 长期效果不能肯定。电调节技术作为抑制逼尿肌过度活动的有效治疗手段, 在临床上已获得较普遍的认同。本文围绕神经电调节的起源、阴茎背神经电调节的应用及其作用机制进行综述, 讨论神经电调节在脊髓损伤后盆底功能障碍治疗中应用的可行性。

[关键词] 阴茎背神经; 阴部神经; 脊髓损伤; 神经源性膀胱; 逼尿肌过度活动; 综述

**Advance in Research of Dorsal Penile Nerve Electrical Modulation on Voiding Dysfunction Related to Spinal Cord Injury (review)** Lu Zhen, LI Jian-jun, LIAO Li-min. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Centre, Beijing 100068, China

**Abstract:** Voiding dysfunction is a serious complication after spinal cord injury. Now we have no effective treatment to deal with it, related operations mainly belong to reconstructive methods without long-term certain results. Neuromodulation, as a kind of way to suppress overactive detrusor, supposes to be an effective method. This paper would discuss its origin, application of dorsal penile nerve modulation and its candidate mechanism to certify the feasibility of neuromodulation on spinal cord injury patients.

**Key words:** dorsal penile nerve; pudendal nerve; spinal cord injury; neurogenic bladder; overactive detrusor; review

[中图分类号] R651.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)01-0029-02

[本文著录格式] 吕振, 李建军, 廖利民. 阴茎背神经电调节改善脊髓损伤排尿功能的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(1): 29-30.

### 1 电调节的定义

电调节(electrical modulation)技术起源于临床电刺激治疗, 后逐渐发展为一种专门的治疗方式。作为一种盆底治疗手段, 电调节指通过电流刺激神经纤维, 借助神经元之间的突触连接, 干预原有的神经反射从而达到调节膀胱、括约肌和盆底诸多结构功能的作用<sup>[1-2]</sup>。通常选择的电调节部位有膀胱内电调节、骶神经根、阴部神经、下肢胫神经等部位电调节<sup>[3-4]</sup>。阴茎/阴蒂背神经作为阴部神经的感觉终末支, 属于阴部神经电调节的范畴。

关于电刺激与电调节的区别, 文献中少见明确的分类。根据其适应症和刺激后组织反应特点的不同可进行区别: 电刺激用于神经性损伤后, 对神经和肌肉的直接刺激, 刺激后组织即刻反应, 表现为肌肉收缩, 主要用于预防肌肉萎缩、静脉曲张、骨质疏松等; 而电调节主要用于非神经源性损伤和神经源性下尿路功能障碍, 通过干预现有的神经反射, 改善某些症状, 并不引起患者的疼痛、肌肉震颤等不适感, 主要治疗某些顽固性疼痛、抑制逼尿肌过度活动, 以及改善盆底肌肉痉挛等<sup>[3,5]</sup>。

### 2 电调节技术的起源

1895 年, Griffiths 最早提出将阴部神经末梢电刺激作为诱导膀胱舒张的方式; 1963 年, Caldwell 等又将植入式电刺激治疗应用于膀胱过度活动导致的尿失禁和尿频; 此时使用的电刺激就是电调节技术的雏形<sup>[6]</sup>。之后, 电调节技术又在 Schmidt 和 Tanagho 的推动下不断发展<sup>[7]</sup>, 他们对治疗部位和治疗参数做了很多改进与尝试。治疗部位由开始的阴道、肛管、会阴电调节到后来的骶神经根、阴部神经、胫神经和阴茎/阴蒂背神经电调节<sup>[3]</sup>。电调节治疗参数根据治疗目的不同而有不同的设置, 其中频率 5~20 Hz, 脉宽 1~5 ms 的电刺激反复证实可以有效地抑制逼尿肌收缩, 改善盆底众多功能, 但具体的机制仍在讨论当中<sup>[6]</sup>。

### 3 阴茎背神经电调节技术的应用

从电调节技术的应用来看, 主要有 3 个方面: 盆底疼痛、膀胱过度活动综合征(膀胱贮尿功能障碍)、盆底痉挛(膀胱排尿

障碍)。目前已被临床证实有效的治疗部位有膀胱内电调节、骶神经根、阴部神经、阴茎背神经、胫神经电调节等<sup>[8]</sup>, 另外也有些新方法的应用<sup>[9-15]</sup>。自 1963 年 Caldwell 提出电调节治疗膀胱过度活动尿失禁后, 直到上世纪 90 年代初, 阴茎背神经电调节才被用于治疗脊髓损伤逼尿肌过度活动的研究。

Madersbacher 等观察经阴茎/阴蒂背神经电调节改善非神经源性逼尿肌亢进和神经源性逼尿肌亢进尿失禁, 共 25 例患者, 治疗方案: 2 次/d, 20 min/次, 采用单脉冲 5 ms, 5~10 Hz, 强度 15 mA, 经连续 4 周治疗, 发现膀胱容积和逼尿肌收缩压均取得明显改善, 且无其他副作用<sup>[16]</sup>。

关于刺激强度与脊髓损伤后逼尿肌过度活动的关系, Previnaire 等进行尿动力学研究发现, 使用较大刺激强度(2 倍于球海绵体反射阈值强度)相对于单倍阈值强度进行阴茎背神经电调节, 能更好地抑制逼尿肌收缩<sup>[17]</sup>。但是, Previnaire 等进行临床研究时, 发现在脊髓损伤患者使用 0.5 ms, 5 Hz, 最大强度的电刺激, 连续 4 周的治疗后(20 min/次, 共 20 次), 并无持续改善膀胱容积和排尿障碍的效果<sup>[18]</sup>。分析可知, 刺激参数的选择对逼尿肌过度活动的抑制有更重要的影响, 不同的波宽和电流强度对于电调节的长期效果存在影响。

经文献检索, 阴茎背神经电调节技术在脊髓损伤中的应用并不多见。但随着近些年的临床实践, 阴茎背神经电调节(5~10 Hz)抑制逼尿肌反射亢进的效果已经得到普遍认可。目前, 通过事件驱动电刺激阴茎/阴蒂背神经治疗脊髓损伤后逼尿肌反射亢进逐渐成为研究的热点, 但是, 刺激参数并无改变, 仅是对刺激的时机进行了特殊限定<sup>[19-20]</sup>。

### 4 阴茎背神经电调节的机制研究

阴茎背神经电调节的机制始终没有明确的解释, 但针对阴部神经电调节抑制脊髓损伤逼尿肌过度活动的机制目前有以下理论。

**4.1 交感和副交感神经纤维的平衡** 脊髓连接躯体和自主神经反射通路, 平时多数情况下起抑制作用。阴部神经传入支(阴茎背神经)直接抑制膀胱收缩的机制已经明确有两种: ①膀胱内低压时, 通过下腹神经兴奋抑制膀胱收缩; ②膀胱内高压时, 通过兴奋盆神经的副交感神经纤维, 来实现膀胱收缩的中枢性抑制<sup>[21-22]</sup>。另外, 有研究发现, 盆神经节水平也可以介导阴部神经电调节时腹下神经的激活和盆神经传出纤维抑制之间的平衡<sup>[23]</sup>。目前这些机制通过脊髓门控通路进行解释, 并且

作者单位: 1. 首都医科大学康复医学院, 北京市 100068; 2. 中国康复研究中心北京博爱医院, 北京市 100068。作者简介: 吕振(1980-), 男, 山东淄博市人, 博士研究生, 主要研究方向: 脊髓损伤治疗与康复。通讯作者: 李建军。

在完全性脊髓损伤患者中得到证实<sup>[24]</sup>。

更进一步的研究证实,阴部神经电调节时,膀胱颈反应的潜伏期明显延长,且可以被  $\alpha$ -受体阻断剂(酚妥拉明)所阻断,这就证实了  $\alpha$  纤维的参与。

**4.2 神经递质学说** 有报道,膀胱的收缩抑制可通过交感神经的激活( $\beta$  肾上腺素能系统的兴奋)和脊髓内中间神经元抑制性神经递质(脑啡肽、甘氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸)的释放来实现<sup>[25]</sup>。

**4.3 大脑皮层机制** 正常人在阴部神经电调节时,功能性磁共振成像(fMRI)可见,除脑皮质躯体感觉和运动区域兴奋外,杏仁核与中脑导水管处皮质也可兴奋<sup>[26]</sup>。研究发现,阴部神经电调节和骶神经根电调节时引起的大脑皮层活动是不完全相同的。究其原因,在  $S_2$  和  $S_3$  神经根中,阴部神经纤维各占 60.5% 和 35.5%<sup>[27]</sup>,所以这两种电刺激方式有相似之处;同时阴部神经电调节引起皮层兴奋占 18%,而骶神经根电调节则仅占 8%,比较而言,前者可能更多地刺激传入纤维,故推测其效果应该更明显<sup>[28]</sup>。关于阴部神经电调节对于下尿路功能障碍治疗机制的临床研究,并无报道。

**4.4 保持效应(carry over effect/chronic effect)的机制** 现已有动物实验研究证实,膀胱内电调节和阴部神经电调节都存在保持效应,即在停止阴部神经电调节后,原有的效果可以持续存在相当一段时间而不消失<sup>[29-30]</sup>,而骶神经根电调节始终没有此效应的出现。膀胱内电调节是通过长期强化脊髓内排尿反射的兴奋性神经突触来实现其保持效应<sup>[30]</sup>。而阴部神经电调节通过脊髓排尿中枢突触的负性调节实现其保持效应<sup>[29]</sup>。此外,Bear 等证实经过抑制性信号的强化输入可以长期降低海马内兴奋性排尿神经反射<sup>[31]</sup>(long-term depression),实现其保持效应。这也是经皮神经电刺激(TENS)和经皮胫神经刺激(PTNS)保持效应的机制所在。临床上间断使用阴部神经电调节患者尿失禁症状得到持续改善,支持保持效应的客观存在;治疗中也发现由于某些原因可导致保持效应的消失。

**4.5 其他** 电流作用刺激盆底肌肉收缩,增大尿道周围压力,反射性抑制逼尿肌收缩也被认为是一种可能的机制。另外,电刺激可以作用于肌肉,促进失神经后残余运动神经轴突的发芽来改善临床症状。膀胱内张力抑制的激活机制和相关神经元放电频率的变化也可能是阴部神经电调节的另一个中枢机制<sup>[32]</sup>。据统计,阴部神经电调节对于逼尿肌过度活动的治疗有效率为 50%~90%<sup>[33-34]</sup>。

## 5 结语

阴茎背神经电调节作为阴部神经电调节技术的一种,虽然目前的确切机制不清楚,但是临床取得了良好的治疗效果,其无创、无痛、低成本、可反复使用的特点,为越来越多的医务工作者所重视。我们一定要不断挖掘电调节技术的应用潜力,为脊髓损伤患者的盆底功能障碍治疗提供更先进的治疗方式。

## [参考文献]

- [1] Pettit PD, Thompson JR, Chen AH. Sacral neuromodulation: new applications in the treatment of female pelvic floor dysfunction[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2002, 14(5): 521 - 525.
- [2] Craggs M, McFarlane J. Neuromodulation of the lower urinary tract[J]. Exp Physiol, 1999, 84(1): 149 - 160.
- [3] van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BL. The use of electrical devices for the treatment of bladder dysfunction: a review of methods[J]. J Urol, 2004, 172(3): 846 - 851.
- [4] Fandel T, Tanagho EA. Neuromodulation in voiding dysfunction: a historical overview of neurostimulation and its application[J]. Urol Clin North Am, 2005, 32(1): 1 - 10.
- [5] Dahms SE, Hohenfellner M, Thuroff JW. Sacral neurostimulation and neuromodulation in urological practice[J]. Curr Opin Urol, 2000, 10(4): 329 - 335.
- [6] Caldwell KP. The electrical control of sphincter incompetence[J]. Lancet, 1963, 2: 174 - 175.
- [7] Das AK, White MD, Longhurst PA. Sacral nerve stimulation for the management of voiding dysfunction[J]. Rev Urol, 2000, 2(1): 43 - 60.
- [8] Van der Pal F, Heesakkers JP, Bemelmans BL. Current opinion on

the working mechanisms of neuromodulation in the treatment of lower urinary tract dysfunction[J]. Curr Opin Urol, 2006, 16(4): 261 - 267.

- [9] Banr-Hani AH, Vandersteen DR, Reinberg YE. Neuromodulation in pediatrics[J]. Urol Clin North Am, 2005, 32(1): 101 - 107.
- [10] Baykal K. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis[J]. Urol Int, 2005, 74(4): 361 - 364.
- [11] Bosch JL. The bion device: a minimally invasive implantable minisimulator for pudendal nerve neuromodulation in patients with detrusor overactivity incontinence[J]. Urol Clin North Am, 2005, 32(1): 109 - 112.
- [12] Craggs MD. Objective measurement of bladder sensation: use of a new patient-activated device and response to neuromodulation[J]. BJU Int, 2005, 96(Suppl 1): 29 - 36.
- [13] Groen J, Amiel C, Bosch JL. Chronic pudendal nerve neuromodulation in women with idiopathic refractory detrusor overactivity incontinence: results of a pilot study with a novel minimally invasive implantable minisimulator[J]. Neurourol Urodyn, 2005, 24(3): 226 - 230.
- [14] Karademir K. A peripheric neuromodulation technique for curing detrusor overactivity: Stoller afferent neurostimulation[J]. Scand J Urol Nephrol, 2005, 39(3): 230 - 233.
- [15] Spinelli M. A new minimally invasive procedure for pudendal nerve stimulation to treat neurogenic bladder: description of the method and preliminary data[J]. Neurourol Urodyn, 2005, 24(4): 305 - 309.
- [16] Madersbacher H, Kiss G, Mair D. Transcutaneous electrostimulation of the pudendal nerve for treatment of detrusor overactivity[J]. Neurourol Urodyn, 1995, 14: 501 - 502.
- [17] Prevaire JG. Short-term effect of pudendal nerve electrical stimulation on detrusor hyperreflexia in spinal cord injury patients: importance of current strength[J]. Paraplegia, 1996, 34(2): 95 - 99.
- [18] Prevaire JG, Soler JM, Perrigot M. Is there a place for pudendal nerve maximal electrical stimulation for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury patients[J]. Spinal Cord, 1998, 36(2): 100 - 103.
- [19] Hansen J. Treatment of neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injured patients by conditional electrical stimulation[J]. J Urol, 2005, 173(6): 2035 - 2039.
- [20] Dalmose AL. Conditional stimulation of the dorsal penile/clitoral nerve may increase cystometric capacity in patients with spinal cord injury[J]. Neurourol Urodyn, 2003, 22(2): 130 - 137.
- [21] Lindstrom S. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation[J]. J Urol, 1983, 129(2): 405 - 410.
- [22] Erlandson BE, Fall M, Carlsson CA. The effect of intravaginal electrical stimulation on the feline urethra and urinary bladder. Electrical parameters[J]. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1977, 44: 5 - 18.
- [23] De Groat WC, Saum WR. Sympathetic inhibition of the urinary bladder and of pelvic ganglionic transmission in the cat[J]. J Physiol, 1972, 220(2): 297 - 314.
- [24] Reitz A. Afferent fibers of the pudendal nerve modulate sympathetic neurons controlling the bladder neck[J]. Neurourol Urodyn, 2003, 22(6): 597 - 601.
- [25] De Groat WC, Kawatani M. Neural control of the urinary bladder: possible relationship between peptidergic inhibitory mechanisms and detrusor instability[J]. Neurourol Urodyn, 1985, (4): 285 - 300.
- [26] Lotze M. Cerebral activation during anal and rectal stimulation[J]. Neuroimage, 2001, 14(5): 1027 - 1034.
- [27] Huang JC. Preservation of pudendal afferents in sacral rhizotomies[J]. Neurosurgery, 1997, 41(2): 411 - 415.
- [28] Seif C. Pudendal nerve stimulation therapy of the overactive bladder - an alternative to sacral neuromodulation[J]. Aktuelle Urol, 2005, 36(3): 234 - 238.
- [29] Jiang CH, Lindstrom S. Prolonged increase in micturition threshold volume by anogenital afferent stimulation in the rat[J]. Br J Urol, 1998, 82(3): 398 - 403.
- [30] Jiang CH. Modulation of the micturition reflex pathway by intravesical electrical stimulation: an experimental study in the rat[J]. Neurourol Urodyn, 1998, 17(5): 543 - 553.
- [31] Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD[J]. Curr Opin Neurobiol, 1994, 4(3): 389 - 399.
- [32] Wolpaw JR. The complex structure of a simple memory[J]. Trends Neurosci, 1997, 20(12): 588 - 594.
- [33] Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder[J]. Urology, 2000, 55(5A Suppl): 17 - 23; discussion 31 - 32.
- [34] Appell RA. Electrical stimulation for the treatment of urinary incontinence[J]. Urology, 1998, 51(2A Suppl): 24 - 26.

(收稿日期:2007-11-23)