

帕金森病性神经原性膀胱功能障碍

梁文立^{1,2}, 廖利民^{1,2}

[摘要] 帕金森病(PD)是一种中老年人常见的缓慢进展性运动障碍疾病。35%~70%的PD患者会出现排尿症状,且常出现于疾病的后期。尿流动力学表现为逼尿肌的过度活动和反射性尿失禁。目前治疗主要有抗胆碱能药物和膀胱内灌注药物或肉毒素膀胱逼尿肌多点注射。其发生和治疗效果和多巴胺神经元的损耗相关,但其机制仍需进一步阐明。

[关键词] 帕金森病;尿动力学;神经原性膀胱;综述

Neurogenic Bladder Disorder after Parkinson Disease (review) LIANG Wen-li, LIAO Li-min. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Department of Urology, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Centre, Beijing 100068, China

Abstract: Parkinson disease (PD) is one of the common neurological conditions with chronically progressed dyskinesia. 35%~70% of them are perplexed by micturition disorder, which frequently occurs in advanced stage. Urodynamics shows detrusors overactivity and reflexic incontinence complete voiding. Treatment at present includes mainly anticholinergic agents, infusing agents in bladder and/or Botulinum toxin multipoint injections to detrusor. Its genesis and effect is related to deterioration of dopaminergic neurons, however, and the mechanism is needed to be elucidated.

Key words: Parkinson disease; urodynamics; neurogenic bladder; review

[中图分类号] R694 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)11-1009-02

[本文著录格式] 梁文立, 廖利民. 帕金森病性神经原性膀胱功能障碍[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(11): 1009-1010.

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种中老年人常见的缓慢进展性运动障碍疾病。本病由 James Parkinson 于 1817 首先报道。Lewy 于 1913 年发现黑质细胞浆内嗜酸性包涵体(Lewy 小体)是 PD 的重要病理特征。本病随年龄增长,患病率逐渐增高,其病因与发病机制尚未明了,可能与多因素有关。帕金森病在中晚期常需要泌尿外科的介入,且常需要尿流动力学检查来帮助诊断和治疗。

1 帕金森氏病引起的下尿路症状

35%~70%的PD患者会出现排尿症状,其中50%~70%为尿急、尿频、夜尿和急迫性尿失禁^[1]。Bonnet报道下尿路症状出现大约在58.7岁,泌尿系统症状常出现在运动神经元症状出现后6年^[2]。主要表现为储尿期症状,如白天尿频、遗尿、尿急、急迫性尿失禁;排尿期症状并不常见。排尿期症状常受到PD本身治疗或膀胱出口的老年性疾病影响而表现各异。研究表明,尿路症状的严重程度和PD的严重程度或PD引起的神经原性功能残疾程度相关,国际症状前列腺评分和PD严重程度相关^[3]。

2 神经病理学基础

近来,德国法兰克福大学 Braak 教授认为,PD是一种在脑内形成 Lewy 体和 Lewy 神经突的多系统突触蛋白病(Synucleinopathy),因累及部位不同分为6个神经病理阶段:I:迷走神经背运动核和(或)嗅球和嗅束;II:延髓中缝核、网状结构的大细胞部分、蓝斑;III:向上发展至豆状核、前脑基底部的细胞核团、黑质致密部;IV:端脑皮质、颞叶中间皮质(扣带回、海马旁回);V:高级感觉相关区域、额叶前部的大脑新皮质;VI:新

皮质的大部分区域^[4]。

临床发现尿路的功能障碍和多巴胺的损耗程度相关,并和总的神经残疾程度有关。这意味着下尿路症状出现时,患者的神经病理学分期可能为III~IV期,到达V~VI期后就变得更加严重,出现白天尿频、尿急、排尿启动困难、尿流减少。晚期则出现夜间尿频。因为膀胱的主诉在疾病的进展过程中常较晚,出现泌尿系症状时,患者通常已经接受了抗PD药物治疗^[5]。

PD患者的尿动力学表现主要是逼尿肌的过度活动和膀胱的完全排空。动物研究显示,多巴胺能神经元的损耗可以引起逼尿肌的过度活动^[6],D₁受体兴奋剂以剂量依赖的形式抑制排尿反射,然而D₂受体兴奋剂刺激了排尿^[7-8]。在PD患者,脑桥排尿中枢的抑制冲动减少对尿路症状的出现起着很重要的作用,但一些证据表明远不止这么简单。Winge等认为,膀胱的传入冲动需经过整合,皮质整合系统的功能障碍有可能导致膀胱功能障碍^[9]。Kitta等运用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)检测皮质的功能异常,出现膀胱功能障碍的PD患者,当出现逼尿肌过度活动时,脑部的活动显著,可能和研究对象努力去避免尿失禁有关,所以尽管他们有膀胱过度活动症,但没有漏尿;对照组在膀胱充盈状态下进行盆底肌肉收缩,抑制排尿;功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)检测显示,在小脑和辅助运动区有相似的激活区域^[10]。尽管对尿路症状的干预效应较复杂,Seif等在运用深部脑刺激术治疗晚期运动功能障碍时,逼尿肌过度活动减少,膀胱容量增加^[11]。

3 尿动力学变化

在充盈期常见到神经原性逼尿肌过度活动,膀胱的感觉可以保存。在排尿期也可见到逼尿肌无收缩或活动低下。逼尿肌和平滑肌括约肌协同,但逼尿肌和尿道外括约肌是否协同仍存在争议^[1]。在膀胱的非随意收缩时,约60%的患者可以见到尿道外括约肌散发性非随意收缩,然而这种收缩不会造成梗

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泌尿外科,北京市100068。作者简介:梁文立(1971-),男,山西原平县人,博士,主治医师,主要研究方向:泌尿系肿瘤及神经泌尿学。通讯作者:廖利民。

阻,常为假性协同失调。目前主要认为患者在充盈期有正常的保护性反射,但在逼尿肌收缩时,尿道外括约肌不能及时松弛。但也可能和患者常伴发别的神经原性疾病有关。另外评价时,患者常已经使用左旋多巴治疗,应考虑其在检查中所产生的影响^[12]。

4 PD 患者下尿路症状的治疗

目前认为,下尿路症状的出现、睡眠紊乱、疼痛、沮丧和便秘等非运动神经元症状是晚期 PD 的临床特征,他们是患者残疾和生活质量的主要决定因素。PD 患者的运动神经元症状可以用多巴胺能药物治疗,但非运动神经元症状和膀胱功能障碍的治疗却无特效药物^[13]。

治疗 PD 5~10 年后,患者常因尿频、尿急、排尿启动困难、尿流减弱和夜间尿频而就诊。这可能是在左旋多巴治疗中,患者出现了远期并发症:疗效减退和“开关现象”。在诊疗时,要明确 PD 本身和药物的副作用都会导致 DO。在“关”期,膀胱行为可以表现迥异,而在“开”期,患者很可能轻易有效地排空膀胱^[14]。

临床治疗中应首先获得排尿日记,并从护理者那里了解当前所用的药物,如患者有认知障碍,应尽量了解患者的排尿特点。基本的检查应包括尿流率和残余尿量的测定。排除可以治疗的情况,如前列腺增生症、膀胱肿瘤等疾病。假如有很好的理由相信逼尿肌过度活动是引起症状的主要病理生理学改变,同时患者又没有为治疗震颤服用抗胆碱能药物,可以谨慎运用不通过血脑屏障的药物,建议使用顺睦力(trospium),但应该告诉患者的陪护者服用药物后可能使意识障碍恶化,如果发生应及时停药。在 60 岁以上或意识障碍的患者应避免使用去氧加压素。

如逼尿肌仍有过度活动,可以使用:①膀胱内灌注药物:辣椒辣素(RTX)可参与膀胱感觉传入,灌注后降低膀胱感觉传入,对严重的膀胱感觉过敏者可试用^[15-16];②A 型肉毒毒素膀胱逼尿肌多点注射:对严重的逼尿肌不稳定具有疗效,尽管该药物进行逼尿肌注射时副作用较小,但目前仍需大规模的临床实践观察长期疗效。近来认为,膀胱粘膜上皮下注射具有同样疗效,且副作用更少^[17-20]。假如以上治疗没有减少尿频和尿急症状,须寻求一些器具来帮助容纳尿液。如男性可以使用集尿器,留置导尿等,女性可以留置导尿。

PD 患者出现泌尿系症状时常是晚期,尿频、夜尿增多是其主要症状,尿流动力学表现常为逼尿肌过度活动,但膀胱的感觉存在为其特点。目前泌尿系统的治疗主要以尿流动力学为基础,排除可以治疗的老年性疾病,如前列腺增生症,多数使用保守治疗。在改善症状时可尝试抗胆碱能药物,可以使用膀胱内灌注药物及膀胱内 A 型肉毒毒素膀胱逼尿肌多点注射。PD 患者引发泌尿系症状的机理还需要进一步明确。

[参考文献]

[1] Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. Campbell's urology[M].

7th ed. Bdjing: Science Press, 2001: 957 - 958.

- [2] Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M, et al. Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease: clinical and urodynamic aspects[J]. Mov Disord, 1997, 12: 509 - 513.
- [3] Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68: 429 - 433.
- [4] Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology[J]. Cell Tissue Res, 2004, 318(1): 121 - 134.
- [5] Winge K, Werdelin LM, Nielsen KK, et al. Effects of dopaminergic treatment on bladder function in Parkinson's disease[J]. Neurourol Urodyn, 2004, 23(7): 689 - 696.
- [6] Yoshimura N, Yoshida O, Sasa M, et al. Dopamine D1 receptor mediated inhibition of micturition reflex by central dopamine from the substantia nigra[J]. Neurourol Urodyn, 1992, 11(5): 535 - 545.
- [7] Seki S, Igawa Y, Kaidoh K, et al. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats[J]. Neurourol Urodyn, 2001, 20(1): 105 - 113.
- [8] Hashimoto K, Oyama T, Sugiyama T, et al. Neuronal excitation in the ventral tegmental area modulates the micturition reflex mediated via the dopamine D1 and D2 receptors in rats[J]. J Pharmacol Sci, 2003, 92(2): 143 - 148.
- [9] Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management[J]. Mov Disord, 2006, 21(6): 737 - 745.
- [10] Kitta T, Kakizaki H, Furuno T, et al. Brain activation during detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease: a positron emission tomography study[J]. J Urol, 2006, 175(3 Pt 1): 994 - 998.
- [11] Seif C, Herzog J, van der Horst C, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder[J]. Ann Neurol, 2004, 55(1): 118 - 120.
- [12] Corcos J, Schick E. Textbook of the Neurogenic Bladder[M]. London: Martin Dunitz Ltd, 2004: 259 - 264.
- [13] Fowler CJ. Update on the neurology of Parkinson's disease[J]. Neurourol Urodyn, 2007, 26(1): 103 - 109.
- [14] Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, et al. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon[J]. Mov Disord, 2003, 18(5): 573 - 578.
- [15] Apostolidis A, Gonzales GE, Fowler CJ. Effect of intravesical Resiniferatoxin (RTX) on lower urinary tract symptoms, urodynamic parameters, and quality of life of patients with urodynamic increased bladder sensation[J]. Eur Urol, 2006, 50(6): 1299 - 1305.
- [16] Lazzeri M, Spinelli M, Zanollo A, et al. Intravesical vanilloids and neurogenic incontinence: ten years experience[J]. Urol Int, 2004, 72(2): 145 - 149.
- [17] Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, et al. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity[J]. Urology, 2006, 68(6): 1193 - 1197.
- [18] Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? [J]. Urology, 2006, 68(5): 993 - 997, discussion 997 - 998.
- [19] Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results[J]. Eur Urol, 2006, 50(4): 684 - 710.
- [20] De Laet K, Wyndaele JJ. Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders[J]. Spinal Cord, 2005, 43(7): 397 - 399.

(收稿日期: 2008-11-05)