

# 神经源性膀胱的诊断与治疗现状和进展

廖利民<sup>1,2</sup>

[关键词] 神经源性膀胱;诊断;治疗

[中图分类号] R694 [文献标识码] B [文章编号] 1006-9771(2007)07-0604-03

[本文著录格式] 廖利民.神经源性膀胱的诊断与治疗现状和进展[J].中国康复理论与实践,2007,13(7):604-606.

下尿路神经源性功能障碍可发生于许多神经疾病的患者中,但具体发生率尚需要进行进一步流行病学数据的荟萃分析加以确定。对已知有神经疾病的患者应评价是否有下尿路功能障碍。在某些神经源性膀胱发生率很高的疾病中,虽然没有尿路症状,也应评价下尿路功能。另外,如果出现某种特异性下尿路功能障碍,应考虑到可能存在未知的神经病变。

## 1 病理生理改变

神经源性下尿路功能障碍可由脑桥上、脊髓、骶髓下(圆锥/马尾和外周)病变引起。

对于脑桥上病变,由于损伤了大脑的抑制中枢,最常见的变化是逼尿肌过度活动。脑桥水平以上病变患者的临床特点是逼尿肌和括约肌的活动缺乏协调。如果存在残余尿,可能是由于并存形态学的膀胱出口梗阻、盆底肌肉痉挛,或由于横纹括约肌为避免尿失禁而产生的随意收缩所致。常见的脑桥上逼尿肌过度活动的原因是脑卒中、帕金森病和痴呆。

骶髓以上的脊髓损伤,下尿路功能障碍的程度与疾病过程本身、受病变影响的脊髓区域、神经学损害的程度等有关。尿动力学检查是评价完全和不完全脊髓损伤患者功能障碍不可缺少的部分。尿动力学见到的最常见的模式是逼尿肌过度活动伴逼尿肌-横纹括约肌协同失调(DSD),值得很好的处理,以避免上尿路损害。

骶髓以下的病变,最常见的下尿路功能障碍模式是:如果为完全损伤,则表现为逼尿肌无收缩伴括约肌功能不全,导致不能自发排尿和神经源性压力性尿失禁。可见于骶髓的发育异常(如骶裂、脊膜膨出等)。盆丛损伤常见于盆腔手术(如子宫切除术、直肠癌根治术等)后,可引起盆神经和腹下神经损伤,有时也损伤阴部神经,最常导致逼尿肌不完全的外周去神经支配,少数可引起横纹括约肌的外周去神经支配。在许多神经源性下尿路功能障碍的患者,储尿问题与排尿问题并存,因此必须同时从两个方面加以考虑。

## 2 神经源性膀胱的诊断

对于此类患者的诊断方法与非神经源性患者并无太多区别,包括:①临床评价:如排尿病史和排尿日记;②尿动力学检

查:如尿流率、膀胱测压(+肌电图)、影像尿动力学、压力-流率测定;③影像学检查:如排尿性膀胱尿道造影、尿路超声检查、核磁共振成像检查等;④神经学试验:球海绵体反射、乌拉胆碱超敏实验、冰水实验。

2.1 临床检查 研究表明,在神经源性膀胱的患者中,临床神经学检查对于脊髓损伤患者的下尿路功能可提供有用的信息,但对脊膜膨出患者并非如此。在老年男性患者,神经疾病可能伴随前列腺梗阻,症状和临床体征不足以鉴别流出道梗阻和神经病变导致的逼尿肌过度活动。在神经疾病患者,为明确下尿路功能障碍的具体诊断,单靠病史和临床检查是不够的。

2.2 尿动力学检查 尿动力学检查对于神经源性膀胱患者的诊断非常有价值。联合肌电图和/或影像学的尿动力学能够增加诊断的能力。膀胱测压时评价充盈期膀胱感觉对于神经学诊断和治疗选择非常重要。

2.3 特殊实验 ①冰水实验(IWT):在诊断神经源性膀胱,鉴别有反射和无反射神经源性膀胱方面有一定价值,但也有一些矛盾的结果,因此应综合其他结果进行解释。②乌拉胆碱超敏实验(BST):关于乌拉胆碱对神经病变的诊断价值有不一致结果。有学者认为,阳性BST通常提示神经源性逼尿肌无反射。BST可用来鉴别神经源性和非神经源性逼尿肌无反射,但此实验具有局限性,其结果也应综合其他结果进行解释。

2.4 电诊断实验 ①括约肌肌电图(EMG):EMG对于诊断神经源性膀胱尿道功能障碍具有价值。肛门括约肌肌电图可靠性欠佳,推荐尿道括约肌肌电图作为神经源性下尿路功能障碍和尿失禁的诊断方法。逼尿肌肌电图在神经疾病患者中研究较少。②动态球海绵体反射(BCR):临床数据较少,因此此技术仍然被认为是实验性的。

2.5 神经传导研究 关于神经传导研究在下尿路神经病变的数据也较少,此技术在鉴别膀胱病变的神经缺陷方面是否仍有待进一步证明。

2.6 体感诱发电位(SSEP) SSEP对于进一步诊断下尿路功能障碍相关的神经缺陷是有价值的。

2.7 下尿路的电敏感性 确定下尿路的电感觉对于评价神经源性膀胱的传入神经支配是有价值的。电敏感性缺失有助于决定下尿路功能障碍患者下一步神经学检查。如果患者已知有神经疾病,或有特发性下尿路功能障碍者被怀疑神经性疾病,则推荐进行下尿路的电敏感性检查。

2.8 交感皮肤反应(SSR) SSR可以评价下尿路相关交感功能的完整性,尤其有助于判断膀胱颈功能的健全与否及协同失调。从目前数据来看,SSR似乎颇具希望,应进行深入研究以评价下尿路的交感神经支配。

作者单位:1.中国康复研究中心北京博爱医院泌尿外科,北京市100068;2.首都医科大学康复医学院,北京市100068。作者简介:廖利民(1964-),男,博士,教授,主任医师,博士生导师,第5届国际前列腺增生咨询委员会委员,第3届国际尿失禁咨询委员会委员,国际尿控协会(ICS)尿动力学标准化委员会委员,中国脊髓损伤学会副主任委员,中华医学会泌尿外科分会尿控学组副组长,《中华泌尿外科杂志》常务编委,主要研究方向:神经泌尿学与尿动力学、尿失禁。

### 3 神经源性膀胱的治疗

神经源性膀胱的治疗目的在于:①保护上尿路以确保生存寿命;通过各种努力以获得一种尿动力学安全的状态,包括足够的膀胱容量、低压储尿、非高压性或无膀胱出口梗阻的完全排空。②处理尿失禁、恢复可能的控尿;这对提高患者生活质量很重要。

下面分别介绍对于各种原因导致的逼尿肌过度活动、括约肌过度活动(DSD)、逼尿肌活动低下及括约肌功能不全的最新治疗。

#### 3.1 逼尿肌过度活动的治疗

**3.1.1 脑桥上病变性逼尿肌过度活动的治疗** 对于脑桥上病变性逼尿肌过度活动,治疗方法主要是行为治疗和抗胆碱药物治疗。膀胱再训练很重要,如果智力适合应进行排尿训练;如果智力受损,应建立提示排尿。抗胆碱能药物是有用的,在功能性膀胱容量减少的患者中尤为如此。膀胱训练和提示排尿对于改善或消除这些患者的尿失禁有效,但需要有护理人员及患者本身的合作。关于抗胆碱能药物,必须考虑年龄相关的药物处方的差异、药物-药物、药物-疾病之间的相互作用及不良反应,尤其是在认知方面的不良反应。

**3.1.2 脊髓病变性逼尿肌过度活动的保守治疗** 在脊髓病变后,逼尿肌过度活动常伴随括约肌过度活动,导致 DSD。临床上表现为不平衡的排尿、残余尿、反复尿路感染、过度活动性尿失禁。尿动力学可发现储尿相高压(低顺应性)以及排尿期延长的逼尿肌收缩和非生理性的高压。目前对于脊髓病变性逼尿肌过度活动患者的治疗理念包括:通过药物来松弛过度活动的逼尿肌及通过间歇导尿来解决因 DSD 导致的非平衡排尿。在神经泌尿学中,有较多证据表明,抗胆碱药物能够有效松弛过度活动的逼尿肌。有多篇关于奥昔布宁、托特罗定、丙哌维林和曲司氯铵的随机临床试验,它们显示最大膀胱测压容量可增加 30%、最大逼尿肌排尿压力下降 30%。然而通常需要更高的、超过推荐剂量的药物用量。缓释剂型和经皮给药在特发性逼尿肌过度活动的治疗中被证实可减少不良事件,而不影响疗效。在逼尿肌过度活动和明显 DSD 患者,膀胱排空是不平衡的或在逼尿肌松弛后变得不平衡。采用间歇导尿联合抗胆碱药物可有效控制膀胱内压,70% 患者的尿失禁可得到控制。逼尿肌松弛药物的研究将集中在传入通路方面,因为尿路上皮不但产生重要的神经递质,也有 M2 和 M3 受体存在,它们对于通过传入途径来抑制逼尿肌反射十分重要,痛敏肽就是一个很好的例子。

如果抗胆碱能药物效果不佳或不能耐受足够剂量,第二选择是膀胱壁注射 A 型肉毒毒素(BTX-A)。Schurch 最近发表的安慰剂对照的多中心研究证明了此新疗法的有效性:的 Botox 200~400 U,或 Dysport 1000~1200 U(剂量各个中心不一样)分 20~40 个点被注射到逼尿肌,传统保留输尿管口和膀胱颈不注射。BTX-A 在膀胱壁的效应比在横纹括约肌中的持续时间长,原因不清楚,可能 BTX-A 对尿路上皮下的传入机制有另外的作用。肉毒毒素逼尿肌注射是指将肉毒毒素分 20、30 甚至 40 点注射到膀胱壁,基于新的观点,注射点位于三角区也将有作用,初步经验令人鼓舞。即使重复注射,对 BTX-A 过敏反应也不成问题,可通过应用 B 型肉毒毒素(BTX-B)代替 BTX-A 加以克服。

肉毒毒素曾被引入神经泌尿领域以治疗 DSD 患者痉挛的尿道外括约肌,此药物性括约肌切开术可作为一试验步骤,用以观察如果外科性括约肌切断术后将发生什么后果,尤其要考虑到患者是否能够接受尿失禁并坚持使用外部集尿器。膀胱内灌注 BTX-A 对间质性膀胱炎具有治疗作用,BTX-A 前列腺注射可引起增大前列腺的凋亡、前列腺体积减少、梗阻性排尿症状改善。因此,BTX 在泌尿学领域的适应症是多方面的,虽然它仍是地球上最毒的物质,但在神经泌尿学领域,它已经成为令人瞩目的重要药物。在肉毒毒素时代以前,如果抗胆碱能无效,可选择的药物治疗是膀胱内灌注香草类物质,如辣椒辣素和辣椒辣素类似物(RTX)。辣椒辣素由于副作用原因已经或多或少退出临床,RTX 被证明在脊髓过度活动膀胱中有一定效果。在最近的研究中,膀胱内灌注 RTX 的效应被评价,通过冰水激发的尿动力学试验,RTX 明显增加初次逼尿肌收缩发生时的容积,但只有 3/15 显示完全抑制无髓鞘 C 纤维的活动,9/15 显示部分抑制。在一比较研究中,BTX-A 注射在临床症状和尿动力学方面均优于膀胱内 RTX 灌注。最近,随机的、安慰剂对照的试验评价了印度大麻对多发性硬化患者下尿路症状的效应:应用大麻素后,排尿日记显示急迫性尿失禁减少、尿垫称重减少;膀胱内存在大麻素受体,然而作用机制不明。

**3.1.3 脊髓逼尿肌过度活动的外科治疗** 如果药物联合间歇导尿不能有效松弛过度活动的高压逼尿肌,即有手术的指征,手术包括膀胱扩大术、骶神经去传入术。在男性,如果痉挛性括约肌是下尿路高压的主要原因,可行经尿道括约肌切开术。

膀胱扩大术的目标是创建一低压、大容量的储尿囊,以保护上尿路,并达到控尿状态;广泛应用的是蛤式回肠膀胱成型术,长期满意率为 70%~90%。但是,必须考虑黏液产生、菌尿、尿路感染、代谢紊乱、过度扩张破裂的危险,以及 15~20 年后恶性肿瘤的危险。膀胱须采用间歇导尿方法加以排空。另一种膀胱成型方法采用去黏膜的肠段,可增大膀胱容量,降低膀胱内压和改善控尿,没有代谢障碍和黏液分泌的缺点。Lima 表明,去黏膜的肠段是膀胱扩大术和自体膀胱扩大术的理想材料。

另一类手术方法是骶神经去传入术,即切断两侧的所有 S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> 的后根,所获得的逼尿肌无收缩的状态结果良好、疗效持久;缺点有:手术是破坏性的,目前由于患者对一些科学进步给予较高的期望,因此他们越来越不愿切断神经,即便其毫无用处。另外,切断后根去传入术后,丧失了肠道的所有感觉,导致便秘增加及反射性勃起消失;在肉毒毒素时代,骶神经去传入术的指征越来越少。

膀胱扩大术和骶神经去传入术有不同的适应症:在完全性脊髓病变伴功能性低顺应性膀胱,可推荐骶神经去传入术,尤其当配合骶神经前根刺激时,可用于不能进行或不接受间歇导尿的患者。对于那些骶反射弧完整的患者(至少传出通路完整),可选择骶神经前根刺激器联合骶神经去传入术的方法,即 Brindley 电刺激器、间歇刺激排尿法:刺激时括约肌和逼尿肌被同时激活;然而在间歇期,快反应的横纹肌很快松弛,而慢反应的平滑肌仍在收缩;这样就获得了刺激后排尿。虽然方法并不十分理想,但平均观察随访 10 年的有效率为 85%,说明此技术结果良好。由于骶神经去传入术的上述缺点,Craggs 采用联合前根刺激和后根调节(即 SPARSI),可使用骶神经调节来抑制

逼尿肌过度活动,同时使用 Bridley 方法来排空膀胱,但 DSD 仍然是个问题,有待将来被克服。在全损伤,骶神经调节节,或者根据 Spinelli 报道的慢性阴部神经刺激术可以松弛过度活动的逼尿肌。而在不全性脊髓病变伴器质性低顺应性膀胱,膀胱扩大术是正确的治疗选择。

另一进展是组织工程学的应用,即来自膀胱的细胞种在生物基质上能否代替神经病变性膀胱? Kropp 教授描述了培养神经病变性平滑肌肉细胞的特点,发现神经病变性平滑肌肉细胞在收缩性(降低)、细胞增殖(增加)和细胞黏附(降低)等方面均有不同特点,引起神经病变性膀胱组织工程技术的注意。

3.2 尿道括约肌过度活动的治疗 尿道横纹括约肌过度活动的治疗包括:①首先可采用间歇导尿;②男性患者可采用经尿道括约肌切断术;③理论性的药物治疗。对排空过度活动伴 DSD 的膀胱,目前选择的可靠方法是间歇导尿。该法也适于长期应用,尿道病变的发生率是可以接受的,需要治疗的尿道狭窄发生率很低,是神经泌尿学近 25 年来最重大的进步之一。配合膀胱扩大术和膀胱替代术,该法使得膀胱的充分排空成为可能。在多数欧洲国家采用无菌性间歇导尿,在世界其他地区应用清洁间歇导尿。间歇导尿一般每天 4 次,但如果有一些自发性排尿,间歇导尿的频率必须根据残余尿量进行调整。

然而,间歇导尿频率增加,尿路感染的发生率也会增加。间歇导尿的另一危险因素是反复的膀胱过度膨胀,使得膀胱容易感染,引起逼尿肌肌源性损害。在一些国家,由于经济等其他原因,有使用长期耻骨上造瘘代替间歇导尿的趋势;尽管对该法有一些乐观的报道,多数神经泌尿学家相信,永久性的耻骨上膀胱造瘘不是未来解决神经源性膀胱问题的办法;但少数患者可能会从中获益。关于间歇导尿还需要进行对照研究,尽可能进行自身对照研究,以证明那种导管或技术更好;创新性研究的目的是使得间歇导尿更容易被患者接受和坚持。

在间歇导尿时代之前,耻骨上扣击排尿被广泛采用,然而反射性排尿是非生理的,并有潜在的危险,经常使膀胱排空不平衡,反射性尿失禁持续,长期并发症发生率高。尿动力学检查对于该方法的适应症和随访很重要。因此扣击的反射排尿只在尿动力学证实为安全的下尿路状态下,且尿失禁可被处理时才被推荐。残余尿是逼尿肌活动低下和/或括约肌过度活动的结果,当它超过 20%~25%功能性膀胱容量时,是反复尿路感染的危险因素;残余尿绝对值大于 100 ml 是临界值。应尽可能避免经尿道或耻骨上长期留置导管,这些措施对上尿路存在危险,因为由导管带来的慢性尿路感染及其后果是不可避免的。

Ross 于 1958 年在英国开展经尿道括约肌切断术,目前经尿道括约肌切断术仍然有其地位,尤其在高位截瘫的患者,因为他们不可能进行间歇导尿。有 40%需要再次行括约肌切开术。成功的括约肌切开术可以保护多数患者的上尿路,但不能达到控尿目的,需要采用阴茎套集尿器收集尿液。关于药物治疗,新的观点正被考虑,如口服一氧化氮供体获得了令人鼓舞的短期结果。肉毒毒素括约肌注射可作为试验性手术,以评估外科括约肌切断术的可行性。就目前而言,间歇导尿是克服逼

尿肌-尿道横纹括约肌协同失调(DSD)的治疗选择。但一些患者不能进行自家间歇导尿,一些患者缺乏护理人员进行间歇导尿,还有一些患者不接受此种膀胱排空的方法。对于那些骶反射弧完整的患者(至少传出通路完整),可选择骶神经前根刺激器+骶神经去传入术。

3.3 逼尿肌活动低下的治疗 治疗方法包括拟胆碱能药物、膀胱挤压、间歇导尿和神经电刺激。目前尚无随机对照研究能够证实拟胆碱能药物的有效性,这些药物不能明显地诱导/改善逼尿肌收缩,但似乎能够增加逼尿肌的肌肉张力。间歇导尿是排空无收缩/活动低下逼尿肌的治疗选择。通过 Credé 或 Val-salva 动作挤压膀胱,在完全骶下病变的患者有损害上尿路的危险。在推荐此种膀胱排空方法之前,需要尿动力学检查以证明其是安全性;明确的禁忌症包括:在挤压时膀胱呈高压状态,膀胱输尿管返流,逆流回男性附属腺体、生殖器直肠脱垂、疝和尿道病变等。总之,对于大多数患者,膀胱挤压应该被间歇导尿所代替。在全骶下病变伴逼尿肌活动低下者,膀胱腔内电刺激比较适合,它可以人工激活正常的排尿反射。实验研究已经确认了膀胱腔内电刺激的作用机制和最适刺激参数,其对神经源性低敏感膀胱和逼尿肌活动低下很有益;此方法在膀胱康复中的价值仍然被低估。根据 Spinelli 采用慢性阴部神经刺激研究,电神经调节也有助于获得平衡的排尿;但神经电调节的结果在神经病变患者似乎比非神经源性患者的效果要差。由其他肌肉辅助增加逼尿肌收缩力以排空膀胱的逼尿肌成形术必须解决功能性膀胱出口梗阻的问题,以免导致上尿路的损毁。

3.4 括约肌功能不全的治疗 括约肌功能不全表现为神经源性压力性尿失禁。迄今为止药物治疗是无效的,不管是 $\alpha$ -肾上腺素激动剂还是三环类抗抑郁药;然而,度洛西汀(对括约肌运动神经元有神经调节作用)可能通过增加括约肌阴部运动神经元的兴奋性,放大中枢-括约肌反射,进而对不全损伤的患者有一定益处。外科治疗包括:括约肌增强术、人工尿道括约肌植入术、吊带术。注射方法增强括约肌功能在神经疾病的患者中效果很差,术后 3 个月成功率很快降低。

人工尿道括约肌植入术是获得控尿,不引起梗阻的唯一方法,长期结果良好,但价格较贵,并发症和再手术率约 30%,15 年后系统可能需要调换。关于吊带,有许多报道表明在女性神经性病变患者中可以获得成功;短期随访发现控尿率很高,但很少获得长期结果;在吊带后,必须使用间歇导尿来排空膀胱。最近,DeI Popolo 发表了采用经阴道无张力吊带(TVT)治疗神经源性压力性尿失禁的研究,随访 15~31 个月,12/18 仍完全干燥,4/18 改善;这些患者中侵蚀更为常见。关于应用男性吊带术治疗男性神经源性压力性尿失禁的报道很少。

总之,今后在神经源性膀胱治疗领域的努力方向应该集中在:尽量避免破坏性手术,改进一些对功能不全的补偿的疗法,开发更多的以恢复或接近生理排尿为目标的治疗,最大限度地利用和发挥下尿路残存功能,保护上尿路功能,尽最大努力延长患者寿命,提高生活质量。

(收稿日期:2007-04-26)