

· 临床研究 ·

氯胺酮相关性膀胱炎的临床分析及治疗*

王宇雄^{1,2}, 刘春晓¹, 姜成龙², 谢小平²

(1. 南方医科大学珠江医院泌尿外科, 广州 510282; 2. 广东省中西医结合医院泌尿外科, 广东佛山 528200)

摘要:目的 探讨氯胺酮相关性膀胱炎的临床表现、诊断及治疗方法的有效性。方法 回顾性地分析了 2008 年 3 月至 2013 年 3 月该院收治的氯胺酮相关性膀胱炎患者 21 例, 其中男 16 例, 女 5 例。采取 O'Leary-Sant 评分及其尿流动力学检查的方法对水扩张治疗前后疗效进行比较。结果 经过水扩等综合治疗后, 平均随访(8±4)个月, 21 例患者 O'Leary-Sant 症状和问题评分明显降低, 膀胱容量增加, 逼尿肌不稳定收缩频率减少。结论 长期吸食氯胺酮可导致严重的下尿路症状, 以尿频、尿急为主, 严重者有膀胱挛缩。而麻醉状态下水扩张能显著地增加膀胱容量, 配合膀胱灌注等综合治疗, 可有效地治疗氯胺酮相关性膀胱炎。

关键词:氯胺酮; 膀胱炎; 症状; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.32.024

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)32-3911-02

The clinical survey and synthetical therapy of ketamine-associated cystitis*

Wang Yuxiong^{1,2}, Liu Chunxiao¹, Jiang Chenglong², Xie Xiaoping²

(1. Department of Urology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China;

2. Department of Urology, Integrative Medicine Hospital of Guangdong Province, Foshan, Guangdong 528200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical symptoms and diagnosis of ketamine-associated cystitis, and evaluate the effectiveness of treatment. **Methods** From march 2008 to march 2013, 21 cases of patients (16 males and 5 females) were respectively studied. And O'leary-sant scores and urodynamic index were taken to analysis. **Results** After comprehensive treatment of hydrodistention, the O'leary-sant scores and frequency of unstable detrusor contraction were decreased, and the maximum bladder capacity was expanded among 21 patients with average follow-up time of 8±4 months. **Conclusion** Long-term ketamine abuse can cause severe lower urinary tract symptoms, such as urinary frequency, urgency and more severe cases of bladder contracture. However, the hydrodistention can significantly increase bladder capacity under anesthesia with intravesical instillation.

Key words: ketamine; cystitis; symptoms; therapy

氯胺酮相关性膀胱炎, 为长期滥用氯胺酮所引起的泌尿系统损害, 近几年日益引起国内外学者的关注。患者多为青年男性, 有长期滥用氯胺酮史, 临床上以尿频、尿急、尿痛为主要表现, 严重影响患者的工作和生活。由于对本病的认识不足, 容易引起误诊, 现将本科近期收治的 21 例患者的资料报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性分析了 2008 年 3 月至 2013 年 3 月本科收治的氯胺酮相关性膀胱炎病例资料。其中男 16 例, 女 5 例, 平均年龄(26±5)岁, 有长期或间断性吸食氯胺酮史, 平均(3.6±2.1)年吸毒史。患者就诊主要以不同程度的尿频、尿急、尿痛等为主要症状, 5 例(23.8%)曾有血尿或发生急性尿失禁。患者平均日间排尿次数为(26.91±8.07)次, 有 6 例(28.5%)日间小便多达 30~40 次; 平均排尿间隔时间为(29.00±7.80)min, 平均夜间排尿次数为(4.55±1.44)次; 每次尿量 20~50 mL, 平均 36 mL; O'Leary-Sant 的问题评分(IC-PI)为(9.36±2.38)分, 症状评分(ICSID)为(13.73±3.52)分。尿常规检查, 21 例中有 19 例(90.5%)出现白细胞增高, 平均为每高倍镜视野(386±120)个(正常值 0~5), 11 例(52.3%)尿蛋白阳性; 中段尿普通细菌及厌氧菌培养为阴性, 结核抗体及尿抗酸杆菌检测为阴性; 24 h 尿沉渣脱落细胞学检查均见细胞呈中重度退变, 其中 3 例可见少量核异型细胞; 21 例患者就诊时尿液或血液“胶体金法”检测提示氯胺酮阳性, 2 例

(9.5%)有轻度肝损害, 4 例(19.0%)出现肾损害。21 例行 B 超检查, 均有膀胱壁不均匀增厚, 膀胱内黏膜光滑, 膀胱容积缩小, 上尿路轻度积水 6 例(28.6%), 中至重度积水 3 例(14.3%); 静脉肾盂造影(IVP)检查, 16 例(76.2%)有膀胱形态学改变(造影剂膀胱充盈形态变化不呈椭圆形), 10 例(47.6%)合并有双侧输尿管节段性狭窄、扩张(图 1)。

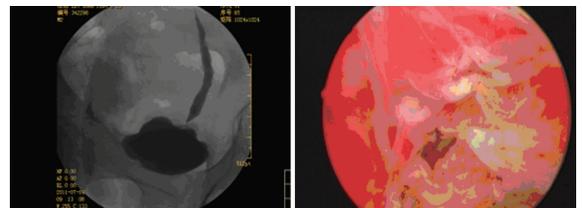


图 1 IVP

图 2 水扩术后膀胱镜检

1.2 治疗方法 首先戒除氯胺酮吸食。采取麻醉状态下膀胱水扩张治疗, 以生理盐水作为介质灌注入膀胱, 无菌生理盐水袋与耻骨联合垂直距离为 100 cm, 首次灌注量以不超过患者挛缩膀胱容量的 2 倍为宜, 以后逐渐加量至 450 mL 左右, 观察液体滴速, 如液体滴速明显变缓或停止, 说明膀胱内压力接近或达到 100 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kpa), 扩张维持 20 min, 10 min 后进行第 2 次扩张, 以可见膀胱黏膜下肌纤维撕

* 基金项目: 广东省中医药管理局科研基金资助项目(20111147)。碎石、下尿路疾病的研究。

作者简介: 王宇雄(1974~), 副主任医师, 在读博士, 主要从事经皮肾

裂为水扩疗效标准。若膀胱容量小难以灌入,则使用国产捷伦公司的脉冲灌注泵,灌注压力不超过 20 Kpa,记录灌注进入膀胱的盐水量,当灌入 100 mL 左右时,会有尿液从尿道口溢出,这时再灌入 100~300 mL,目的是充分扩张纤维化的膀胱肌层,直至肌纤维撕裂显露(图 2),如有黏膜或膀胱肌纤维断裂出血,用等离子电凝止血,常规电灼膀胱三角区炎性黏膜。术后即刻使用地塞米松加碱性利多卡因、庆大霉素联合灌注膀胱,以后每周灌注 1 次,连续 4 周。术后 1 月对膀胱功能再次进行评估。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS16.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,本研究为治疗前后的疗效对比,采用配对设计 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

21 例均接受麻醉状态下水扩张疗法,其中 16 例采用静脉复合麻醉,4 例采用腰硬联合麻醉,1 例因有先天性心脏病史行气管插管全身麻醉。有 4 例膀胱容量较小(56.5 ± 17.4) mL,术后 1 周再次行水化扩张膀胱术。术后 1 个月氯胺酮相关性膀胱炎患者尿频、尿急等下尿路症状已基本消失,膀胱容量显著扩大($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 患者治疗前后膀胱功能评价指标对比($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后 1 个月
ICPI (分)	9.36 ± 2.38	3.00 ± 1.61
ICSI (分)	13.73 ± 3.52	4.09 ± 2.02
逼尿肌不稳定收缩频率(次/min)	2.55 ± 1.04	0.45 ± 0.52
最大尿流率(mL/s)	6.63 ± 1.87	15.12 ± 1.88
最大膀胱排尿压(cm H ₂ O)	44.00 ± 4.31	43.82 ± 4.26
最大膀胱容量(mL)	77.73 ± 15.79	181.27 ± 21.26
日间排尿次数	26.91 ± 8.07	10.09 ± 1.64
夜间排尿次数	4.55 ± 1.44	1.36 ± 0.92
排尿间隔时间(min)	29.00 ± 7.80	75.27 ± 10.02

3 讨论

氯胺酮俗称 K 粉,近年来在青少年中滥用严重,以往有神经、精神及心血管方面损害的报道,但对泌尿系统损害的报道较少,现逐渐引起学者的关注^[1]。氯胺酮 70%~90%在肝内代谢并经尿液排出,体内的代谢较快,清除半衰期约为 2.5 h,一般在吸食后 2~4 h 内即可被检出^[2]。氯胺酮及其代谢产物可在体内长期蓄积,尿氯胺酮(胶体金法)测试可简便筛查并确诊。

本组 21 例患者以尿频、尿急、尿痛为主要表现,容易被误诊为尿道炎、前列腺炎、泌尿系结核,使用抗菌药物、抗结核药或胆碱能受体阻滞剂治疗,效果都不理想。近年来许多国内外学者对氯胺酮滥用所造成的危害进行深入研究,作者总结了本组 21 例病例,发现氯胺酮相关性膀胱炎患者一般都具有以下临床特征:(1)患者通常为 20 岁左右年轻人,滥用氯胺酮史平均为 1~3 年;(2)有严重的下尿路症状^[3];(3)膀胱镜检查可见膀胱壁黏膜毛细血管扩张充血,部分患者有 Hunner's 溃疡^[4];(4)尿流动力学检查提示膀胱高度敏感,逼尿肌过度活动,不稳定性膀胱,最大尿流率降低,膀胱顺应性差;(5)影像学检查提示患者可有不同程度的输尿管节段性扩张,膀胱壁不规则增厚,甚至膀胱挛缩的表现;(6)病理学检查可见黏膜下层组织水肿和充血,淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞浸润以及血管增生,与间质性膀胱炎类似^[5-6];(7)抗菌药物治疗效果不显著。

从本组病例来看,患者的下尿路症状严重,膀胱的损害比肾集合系统要显著。究其原因可能是氯胺酮代谢后产生刺激性的水溶性产物,经肾脏以尿液的形式排出,在膀胱内富集、并渗透,破坏膀胱黏膜的固有保护层,直接损害膀胱间质细胞和膀胱壁的深层结缔组织^[7-8]。有学者认为氯胺酮及其代谢产物渗透进入膀胱黏膜下层及逼尿肌层后,分布在膀胱壁上的神经纤维受到异常刺激而传导紊乱,从而产生下尿路刺激症状^[9]。还有学者认为其机制与免疫有关,可能会激发机体自身对膀胱黏膜上皮及黏膜下的自身免疫反应而导致膀胱的非特异性间质性炎症,嗜酸性粒细胞侵入尿路上皮,引起内源性活性物质释放,刺激传入神经纤维,损害膀胱尿路上皮细胞,导致膀胱黏膜下水肿和膀胱逼尿肌纤维化^[10]。

由于氯胺酮相关性膀胱炎发病机制目前仍然不清楚,临床上尚未有公认、有效的治疗方法。通过本组 21 例的诊治,作者认为首先要劝导患者停止吸食氯胺酮,拒绝复吸。下尿路症状严重者,可给予胆碱能受体阻滞剂如托特罗定缓解症状,但多数患者效果不佳。吴芄等^[11]报道局部灌注肝素、透明质酸钠或地塞米松联合碱性利多卡因、庆大霉素等有一定的作用。Mohee 等^[12]用 A 型肉毒碱膀胱黏膜下注射治疗氯胺酮相关性膀胱炎,有一定的短期效果,但长期疗效大为降低。局部灌注可减少膀胱刺激,抑制膀胱挛缩,但是由于膀胱容量小,膀胱刺激症状短期内难以消除。作者认为导致氯胺酮相关性膀胱炎主要症状的原因是膀胱挛缩,由于膀胱肌层纤维化明显,治疗首要任务是扩张膀胱容量,在麻醉状态下采用生理盐水扩张是一个经实践证明极有效的方法,可以将纤维化的肌层撕裂达到扩大膀胱的目的,而且还可以多次反复进行。Keay 等^[13]认为由于膀胱肌层因慢性炎症因子反复刺激,导致肌肉输入神经末梢缺血坏死被破坏,膀胱壁的感觉神经减少,而膀胱水扩张减少了膀胱黏膜的增殖因子,促进了表皮生长因子的增加,有利于膀胱黏膜的修复。

为防止水扩张致膀胱破裂,在操作中需注意水压不可超过 20 kpa,且需在麻醉状态下进行,膀胱镜监测见到膀胱逼尿肌层撕裂,即可停止扩张。扩张过程中,少量渗出的生理盐水可被机体吸收。水扩张后即给予碱性利多卡因加地塞米松进行膀胱灌注。麻醉状态下水扩张并以碱性利多卡因膀胱灌注扩张能迅速、有效地增加膀胱容量,改善下尿路症状,是治疗氯胺酮相关性膀胱炎一种简单有效的方法^[14]。有学者认为碱性利多卡因渗透性强^[15],容易穿透神经纤维性鞘膜,从而阻断神经冲动的传导,降低膀胱对尿液刺激的敏感性。地塞米松具有抗炎和免疫抑制的作用,还有抑制成纤维细胞增殖,局部灌注可抑制膀胱挛缩。以往采用结肠膀胱扩大术治疗膀胱挛缩,由于创伤大,并发症多,且患者普遍是青年人,而难以被接受。本组病例采取膀胱水扩张处理,1 个月后膀胱容量增大到(181.27 ± 21.26) mL,最大尿流率达(15.12 ± 1.88) mL/s,储尿期逼尿肌不稳定收缩频率下降到每分钟(0.45 ± 0.52)次,ICPI、ICSI 分别减少到(3.00 ± 1.61)和(4.09 ± 2.02)分,患者排尿次数显著下降,症状改善满意。

综上所述,长期吸食氯胺酮导致的氯胺酮相关性膀胱炎,给患者的生活造成极大的困扰。临床诊疗中要详细询问病史,考虑该病的可能,并与其他相似疾病相鉴别。治疗中首先要劝导患者停吸氯胺酮,并通过膀胱水扩术及碱性利多卡因与地塞米松膀胱灌注综合治疗可显著改善氯胺酮相关性膀胱炎患者下尿路症状,达到满意的疗效。由于本组病例随访时间相对较短,其远期疗效仍需进一步的研究。(下转第 3915 页)

- 膀胱受照射剂量的分析研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(1): 40-42.
- [2] 刁先民, 康真, 卜亚军, 等. 肺癌三维适形放射治疗疗效的临床研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(2): 166-168.
- [3] 董加纯, 国同歌, 赵淑清. 腹腔镜下胆囊空肠内引流术治疗胰腺及壶腹周围晚期恶性肿瘤所致阻塞性黄疸[J]. 中国实用医药, 2007, 2(1): 21-23.
- [4] 王宝军. 三维适形放疗联合希罗达同步治疗局部晚期直肠癌近期疗效观察[J]. 中国社区医师, 2011, 13(1): 48-49.
- [5] Cengiz M, Gurdalli S, Selek U, et al. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer; three-dimensional computer tomography plan evaluation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(2): 464-468.
- [6] Gayou O, Day E, Mohammadi S, et al. A method for registration of single photon emission computed tomography (SPECT) and computed tomography (CT) images for liver stereotactic radiotherapy (SRT) [J]. *Med Phys*, 2012, 39(12): 7398-7401.
- [7] Ursino S, Greco C, Cartei F, et al. Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of the literature [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(11): 1599-1604.
- [8] Gong G, Yin Y, Guo Y, et al. Dosimetric differences among volumetric modulated arc radiotherapy (Rapid Arc) plans based on different target volumes in radiotherapy of hepatocellular carcinoma [J]. *J Radiat Res*, 2013, 54(1): 182-189.
- [9] 王万伟, 于长华, 周传文. 恶性梗阻性黄疸道支架置入术后三维适形放疗临床研究[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(21): 3734-3736.
- [10] 顾涛, 付占昭, 曹晓艳, 等. 周剂量顺铂同步三维适形放射治疗局部晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 河北医药, 2012, 34(2): 213-214.
- [11] 胡松柳, 徐向英. 非小细胞肺癌三维适形放疗的研究现状[J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(5): 448-450.
- [12] Jangjoo A, Mohammadipoor F, Fazel A, et al. The role of nasogastric intubation on postoperative gastrointestinal function in patients with obstructive jaundice [J]. *Indian J Surg*, 2012, 74(5): 376-380.
- [13] Bestari MB, Agustanti N. Obstructive jaundice due to pancreatic metastasis from non-small cell lung cancer [J]. *Acta Med Indones*, 2013, 45(3): 216-219.
- [14] Park S, Park JY, Bang S, et al. Radiotherapy prolongs biliary metal stent patency in malignant pancreatobiliary obstructions [J]. *Gut Liver*, 2013, 7(4): 480-485.
- [15] Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, et al. Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4): 1006-1011.

(收稿日期: 2013-07-17 修回日期: 2013-08-21)

(上接第 3912 页)

参考文献:

- [1] Chiew YW, Yang CS. Disabling frequent urination in a young adult; ketamine-associated ulcerative cystitis [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(1): 123-124.
- [2] Hijazi Y, Bolon M, Bouliou R. Stability of ketamine and its metabolites norketamine and dehydronor ketamine in human biological samples [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(9): 1713-1715.
- [3] Chen LY, Chen KP, Huang MC, et al. Cystitis associated with chronic ketamine abuse [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 63(4): 591-592.
- [4] Lai Y, Wu S, Ni L. Ketamine-associated urinary tract dysfunction; an underrecognized clinical entity [J]. *Urol Int*, 2012, 89(1): 93-96.
- [5] Nomiya A, Nishimatsu H, Homma Y. Interstitial cystitis symptoms associated with ketamine abuse; the first Japanese case [J]. *Int J Urol*, 2011, 18(10): 735-736.
- [6] Oxley JD, Cottrell AM, Adams S, et al. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ [J]. *Histopathology*, 2009, 55(6): 705-708.
- [7] Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain [J]. *Pain*, 2009, 141(3): 210-214.
- [8] Noppers I, Niesters M, Aarts L, et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(14): 2417-2429.
- [9] Shahani R, Streutker C, Dickson B, et al. Ketamine-associated ulcerative cystitis; a new clinical entity [J]. *Urology*, 2007, 69(5): 810-812.
- [10] Storr TM, Quibell R. Can ketamine prescribed for pain cause damage to the urinary tract [J]. *Palliat Med*, 2009, 23(7): 670-672.
- [11] 吴芃, 朱秀群, 姚铭广, 等. 氯胺酮相关性泌尿系统损害 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2008, 29(7): 489-492.
- [12] Mohee A, Khan A, Harris N, et al. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB) [J]. *BJU Int*, 2013, 111(1): 106-113.
- [13] Keay S, Kleinberg M, Zhang CO, et al. Bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis produce all inhibitor of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor production [J]. *J Urol*, 2000, 164(6): 2112-2118.
- [14] 魏辉, 黄英. 碱化利多卡因膀胱灌注治疗氯胺酮相关性膀胱炎 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31(9): 621-623.
- [15] Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis [J]. *Urology*, 2005, 65(1): 45-48.

(收稿日期: 2013-06-24 修回日期: 2013-08-16)