

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.16.011

膀胱不同部位注射 A 型肉毒素治疗女性难治性膀胱过度活动症的临床研究*

李杰荣¹, 谢克基^{2△}, 刘国庆¹, 王剑锋¹, 朵永福¹, 张世林¹, 李春景¹

(1. 南方医科大学附属佛山妇幼保健院外科, 广东佛山 528000;

2. 广东省广州市第一人民医院泌尿外科 510180)

[摘要] **目的** 观察膀胱不同部位注射 A 型肉毒素治疗女性难治性膀胱过度活动症的疗效。**方法** 40 例入选病例, 随机分为逼尿肌注射组(A 组)、逼尿肌联合三角区注射组(B 组), 评估患者治疗前及治疗后 4 周的临床症状(平均每日日间排尿次数、平均每次排尿量、夜尿次数、尿急次数)及尿动力学指标(初始尿意膀胱容量、最大膀胱容量)和 OABSS 评分、QOL 评分情况。**结果** 经过 A 型肉毒素注射治疗 4 周后, A 组平均每日日间排尿次数、平均每次排尿量、夜尿次数、尿急次数以及 OABSS 评分、QOL 评分、最大膀胱容量均较 B 组有明显改善($P < 0.05$)。**结论** A 型肉毒素膀胱内注射治疗难治性膀胱过度活动症疗效好, 无明显毒副作用, 是治疗难治性膀胱过度活动的经济、有效的新方法; 采用逼尿肌联合三角区部位的注射, 症状缓解更为明显, 值得进一步的研究及推广。

[关键词] 肉毒素 A 类; 膀胱疾病; 尿动力学**[中图分类号]** R711**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)16-2191-03

Clinical study of botulinum toxin type A injection on different positions of the bladder in female overactive bladder*

Li Jierong¹, Xie Keji^{2△}, Liu Guoqing¹, Wang Jianfeng¹, Duo Yongfu¹, Zhang Shilin¹, Li Chunjing¹

(1. Department of Urology, Foshan Women and Children Hospital of Southern Medical University,

Foshan, Guangdong 528000, China; 2. Department of Urology, Guangzhou First People's

Hospital, Guangzhou, Guangdong 510180, China)

[Abstract] **Objective** To observe the different effects caused by different injection sites in bladder, in cases of female overactive bladder cured by botulinum toxin type A injection. **Methods** Forty cases were divided into 2 groups randomly. Cases of group A accepted botulinum toxin type A injection only on detrusor. Cases of group B accepted botulinum toxin type A injection on detrusor and trigone of urinary bladder. The following parameters were recorded to evaluate the effects 4 weeks later: average daytime urination frequency, urination frequency at night, average quantity of each urination, frequency of urgency, bladder capacity at first desire, maxima bladder capacity, OABSS scores and QOL scores. **Results** After 4-week treatment with botulinum toxin type A, all parameters, average daytime urination frequency, urination frequency at night, average quantity of each urination, frequency of urgency, bladder capacity at first desire, maxima bladder capacity, OABSS scores and QOL scores in cases of group A had a better improvement than those of cases of group B. **Conclusion** Botulinum toxin type A injection on bladder is a new effective method for female refractory overactive bladder. Injection on detrusor and trigone of urinary bladder is better than injection only on detrusor.

[Key words] botulinum toxins; urinary bladder disease; urodynamics

2002 年国际尿控协会(ICS)将膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)正式定义为一种下尿路功能障碍的症状综合征^[1]。主要表现为尿急、可伴或不伴急迫性尿失禁, 通常伴尿频和夜尿。美国泌尿外科学会专家小组将难治性 OAB 定义为经长疗程行为训练后, OAB 症状缓解不佳, 或接受一种抗胆碱能药物治疗 6~12 周后失败(包括症状缓解不佳或发生不能耐受的不良反应)^[2]。本研究选择在南方医科大学附属佛山妇幼保健院外科就诊的女性难治性 OAB 患者, 采取逼尿肌注射及逼尿肌联合三角区注射 A 型肉毒素(type A botulinum toxin, BTXA)的不同注射方法, 比较其有效性, 为使用 BTXA 治疗女性难治性 OAB 提供参考及依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选标准: 2012 年 1 月至 2014 年 3 月在南方医科大学附属佛山妇幼保健院就诊的年龄 $> 18 \sim < 60$ 岁, 有 OAB 症状, 服用抗胆碱能药物 3 个月无效或者因为药物的不良反应不能忍受一种抗胆碱能药物治疗超过 3 个月的女性患

者共 40 例。检查前需要记录 3 d 排尿情况。排除标准: 有肾脏损害、膀胱出口梗阻、重症肌无力、神经源性膀胱、肾或者膀胱恶性肿瘤、间质性膀胱炎、怀孕和哺乳期女性、急性尿路感染、尿流率小于 15 mL/s 或者残余尿量大于 150 mL。

1.2 方法 将 40 例患者随机分成单独逼尿肌注射组(A 组)及逼尿肌联合三角区注射组(B 组), 每组 20 例。静脉全身麻醉生效后, BTXA 100 U 溶于 30 mL 生理盐水, 使用专用的膀胱内注射针, 膀胱镜直视下注射。A 组: 避开三角区, 于两侧壁及前壁逼尿肌内注射 30 针, 每针 1 mL。B 组: 于膀胱两侧壁及前壁注射 20 针, 每针 1 mL, 三角区注射 10 针, 每针 1 mL。

1.3 观察指标 分别记录治疗前及治疗后 4 周的平均每日日间排尿次数、平均每次排尿量、夜尿次数、尿急次数、初始尿意膀胱容量、最大膀胱容量、OABSS 评分、QOL 评分, 并进行分析比较。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行分析, 采用方差分析、双侧 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组治疗前后 OAB 症状比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	日间排尿次数		夜尿次数		平均每次排尿量		尿急次数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	20	18.6±6.3	14.8±4.2 [△]	4.2±1.9	3.8±1.2 [△]	46±31	94±38 [△]	6.2±1.8	2.2±0.8 [△]
B 组	20	19.2±5.8 [#]	10.2±3.6 ^{*△}	4.8±2.3 [#]	1.5±1.2 ^{*△}	51±39 [#]	137±45 ^{*△}	5.4±1.3 [#]	0.8±0.7 ^{*△}

*: $P<0.05$, #: $P>0.05$, 与 A 组比较; Δ : $P<0.05$, 与同组治疗前比较。

2 结 果

经过治疗后, A 组平均每日日间排尿次数、平均每次排尿量、夜尿次数、尿急次数、OABSS 评分、QOL 评分、最大膀胱容量均较 B 组有明显改善($P<0.05$), 见表 1~3。40 例患者治疗后留置导尿管 48 h, 拔除尿管后, 无一例发生尿潴留、尿路感染及肉眼血尿等不良反应。3 例患者出现注射后下腹部坠胀不适, 4 周后复诊, 均有效缓解。

表 2 两组治疗前后尿动力学指标比较($\bar{x}\pm s$, mL)

组别	n	初始尿意膀胱容量(mL)		最大膀胱容量(mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	20	67±42	117±68 [△]	189±78	271±103 [△]
B 组	20	59±40 [#]	143±75 ^{*△}	167±76 [#]	389±126 ^{*△}

*: $P<0.05$, #: $P>0.05$, 与 A 组比较; Δ : $P<0.05$, 与同组治疗前比较。

表 3 两组治疗前后 OABSS 及 QOL 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	n	OABSS 评分		QOL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	20	9.8±3.5	7.2±3.1 [△]	5.3±0.6	2.9±2.5 [△]
B 组	20	9.5±4.2 [#]	3.6±2.2 ^{*△}	5.0±0.8 [#]	2.4±2.1 ^{*△}

*: $P<0.05$, #: $P>0.05$, 与 A 组比较; Δ : $P<0.05$, 与同组治疗前比较。

3 讨 论

OAB 在女性人群中患病率高, 人群调查资料显示: 女性 OAB 患病率为 9.0%~43.0%。北美的一项流行病学调查结果显示, 女性 OAB 的患病率为 16.9%, 65 岁以上的妇女随年龄的增加患病率上升至 30.9%^[3]。OAB 严重影响女性生活质量, 可引起女性抑郁、焦虑等精神问题, 给患者带来极大的生理、心理等方面的困扰^[4]。行为训练联合口服抗胆碱能药物仍是治疗 OAB 的一线治疗方法, 但是疗效差, 常常因口干等不良反应明显, 导致患者不能坚持服用, 医从性差^[5]。对于一线治疗失败的难治性 OAB 患者, 需要寻找安全、有效的治疗方法。

BTXA 是人类已知毒力最强的生物神经毒素的一种。它在结构上由一个双链氨基酸分子组成, 相对分子质量 150×10^3 , 其中轻链相对分子质量 50×10^3 , 重链 100×10^3 。这两条链通过双硫键连接。BTXA 结合到周围胆碱能神经末梢, 抑制连接部位的乙酰胆碱释放, 导致弛缓性麻痹, 所以可以用于治疗斜视、眼睑痉挛、颈肌张力障碍和美容^[6]。最近几年 BTXA 在治疗下尿路功能障碍疾病上的应用得到国内外的关注和迅速的发展, 可以使用的疾病包括神经源性逼尿肌过度活动, 自发的逼尿肌过度活动, 膀胱疼痛综合征, 由膀胱出口梗阻引起的下尿路功能障碍或者逼尿肌括约肌协同失调, 均取得了良好的效果和耐受性^[7]。其在 OAB 的治疗中是否同样有效, 需要更多的临床研究。本研究将 40 例难治性 OAB 患者分别进行逼尿肌注射及逼尿肌联合三角区注射 BTXA, 发现注射治疗 4

周后 OABSS 评分下降, 日间排尿次数、夜尿次数、尿急次数明显减少, 膀胱初始容量及最大膀胱容量增加, 生活质量评分增加、无明显不良反应、药效持续时间长, 且未见明显不良反应。作者认为 BTXA 注射治疗可缓解患者尿频、尿急、夜尿的症状, 从而改善患者生活质量。其治疗机制尚未完全明白。作者总结了国内外文献, 结合研究, 考虑与以下机制有关: (1) BTXA 的重链有受体结合部位和易位区域, 轻链有肽链内切酶活性, 可裂解 SNARE 复合物。影响神经末梢的神经递质乙酰胆碱的释放。这个作用的效果是选择性麻痹了低幅度的无抑制性逼尿肌收缩, 但允许高幅度的起始排尿的逼尿肌收缩^[8-9], 因此可以减少尿频、尿急的症状, 但又不会出现排尿困难、尿潴留的不良反应。(2) 除对逼尿肌运动神经分布的直接作用外, BTXA 还可能通过调节尿路上皮内 ATP 的释放, 阻止传入神经 P 物质、降钙素基因相关肽和谷氨酸盐的释放, 降低神经生长因子水平等途径对传入神经产生作用^[10-11]。而这些作用的结果, 降低了传入神经的敏感性, 减少了排尿及尿急的次数。

目前的研究, 尚没有有效的证据证明 BTXA 在膀胱的哪个部位注射能取得最佳的治疗效果, 有些专家认为注射的位置和深度对于 BTXA 的效力并没有很大的影响, 但是越来越多的研究开始质疑这种观点^[12]。部分研究者认为 BTX 的注射部位应该避开三角区, 因为三角区的注射可能会导致膀胱输尿管反流的增加。而有的研究者则认为膀胱三角区的注射不会引起膀胱输尿管的反流, 大部分的感觉神经末梢及传入神经均在三角区, 三角区的注射对于缓解尿频、尿急的症状更有效果^[13]。在对神经源性膀胱过度活动症的资料回顾中发现, 三角区的注射能够改善日间的尿失禁, 并且在减少控尿频率比单独逼尿肌注射效果要好, 然而这两种不同注射部位的尿动力学参数的差别较小^[14]。有学者使用 BTXA 注射治疗难治性逼尿肌过度活动症的研究中, 将患者随机分为非三角区注射组和三角区联合膀胱壁注射组。发现三角区联合膀胱壁注射组的患者在治疗 6 周后比非三角区注射组的患者, OABSS 评分有明显改善, 即使在注射治疗 12 周和 26 周后这种改善仍然很明显。然而三角区联合膀胱壁注射组的残余尿量及自己清洁导尿例数并没有明显增加, 作者认为三角区注射组比非三角区注射组更加有效, 且不良反应并没有明显增加^[15]。本研究中发现逼尿肌联合三角区组比单独注射逼尿肌组症状改善更明显, OABSS 评分及 QOL 评分改善更显著, 最大膀胱容量明显增加, 而膀胱内注射 BTXA 100 U 并未见明显不良反应及毒副作用。作者分析, 膀胱三角区传入神经丰富, 针对三角区组的注射通过影响神经末梢的神经递质乙酰胆碱的释放及尿路上皮内 ATP、神经 P 物质、降钙素基因相关肽和谷氨酸盐的释放, 能有效缓解尿频、尿急症状。为保证三角区注射治疗效果, 减少注射后不良反应的发生, 治疗中要注意以下细节: (1) 注射膀胱三角区时, 应尽量避开双侧输尿管开口, 注射部位距离双侧输尿管开口周围至少 0.5 cm, 以避免注射后引起膀胱输尿管反流的不良反应。(2) 尽量采取黏膜下注射, 以膀胱黏膜呈泡状隆起为宜, 避免注射入膀胱肌层引起术后尿潴留的不良反应。(3) 为确保注射视野的清晰及注射治疗的安全, 一定要在

膀胱镜的直视下注射,应该尽量避免 0°膀胱镜,30°和 70°膀胱镜都是不错的选择。(4)膀胱三角区面积较小,为保证治疗效果,应将总药量的 1/3 注射在膀胱三角区,其余药物应均匀分布在膀胱的后壁、底部、顶壁及两侧壁。

总之,作者认为 BTX 的膀胱内注射疗效好,无明显不良反应,是治疗难治性 OAB 的经济、有效的新方法,采用逼尿肌加三角区部位的注射,症状缓解更为明显,未见不良反应和毒副作用的增加,值得进一步的研究,其治疗的有效性及其安全性,也值得推广。

参考文献

- [1] Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, et al. An international urogynaecological association(IUGA)/international continence society(ICS)joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction[J]. *Int Urogynecol J*, 2010, 21(2): 5-26.
- [2] Homma Y. OAB symptoms, assessment and discriminator for etiopathology[J]. *Curr Opin Urol*, 2014, 24(4): 345-351.
- [3] Kogan MI, Zachoval R, Ozyurt C, et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms; results of the EPIC survey in russia, czech republic, and turkey[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 16: 1-31.
- [4] Bradley CS, Nygaard IE, Torner JC, et al. Overactive bladder and mental health symptoms in recently deployed female veterans[J]. *J Urol*, 2014, 191(5): 1327-1332.
- [5] Kaplan S, Cardozo L, Herschorn S, et al. efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 4(10): 12464.
- [6] Chughtai B, Dunphy C, Lee R, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled pilot study of intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory overactive bladder persisting following surgical management of benign prostatic hyperplasia [J]. *Canad J*

Urol, 2014, 21(2): 7217-7221.

- [7] Altaf M, Karl-Erik A, Apostolos A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a Systematic Review of Botox (OnabotulinumtoxinA) and Dysport (AbobotulinumtoxinA) [J]. *Euro Urol*, 2011, 60(4): 784-795.
- [8] Kaji R. New and emerging indications of botulinum toxin therapy[J]. *Park Relat Dis*, 2011, 17(Suppl 1): S25-S27.
- [9] Tincello DG, Rashid T, Revicky V, et al. Emerging treatments for overactive bladder[J]. *Clin Potent Botul Toxi*, 2014, 21(6): 51-57.
- [10] Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, et al. Drug insight: biological effects of botulinum toxin a in the lower urinary tract[J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2008, 5(6): 319-328.
- [11] Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(4): 644-650.
- [12] Abdel-Meguid TA. Botulinum toxinA injections into neurogenic overactive bladder-to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial[J]. *Urol*, 2010, 184: 2423-2428.
- [13] Goldman HB. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB)[J]. *BJU Int*, 2013, 111(1): 8.
- [14] Sahai A, Dasgupta P. Should we inject the trigone during botulinum toxin injection[J]. *Nat Rev Urol*, 2012, 9: 129-130.
- [15] Manecks RP, Cullen IM, Ahmad S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(5): 928-935.

(收稿日期:2014-11-18 修回日期:2015-02-06)

(上接第 2190 页)

- [J]. *PLoS One* 2014, 9(8): e104680.
- [5] 王萍, 骆文龙. 突发性耳聋治疗进展[J]. *吉林医学*, 2012, 7(33): 4179-4181.
- [6] 刘忠, 田天捷, 张路, 等. 不同治疗方案治疗突发性聋疗效比较[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2013, 21(6): 627-629.
- [7] 刘苏辐, 李建东, 汪学勇, 等. 东菱迪芙治疗难治性中重度突发性聋疗效观察[J]. *中华耳科学杂志*, 2014, 12(1): 103-105.
- [8] Suoqiang Z, Ning Y, Guiliang Z, et al. Effect of retreatment on the end-stage sudden deafness[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 62(2): 403-406.
- [9] 董和霞, 王晓辉. 纤溶酶治疗全聋型或接近全聋型突发性聋的疗效观察[J]. *中华耳科学杂志*, 2011, 9(3): 300-302.
- [10] Park KH, Lee CK, Lee JD, et al. Combination therapy with systemic steroids, an antiviral agent, anticoagulants, and stellate ganglion block for treatment of sudden senso-

rineural hearing loss[J]. *Korean J Audiol*, 2012, 16(2): 71-74.

- [11] Wen YH, Chen PR, Wu HP. Prognostic factors of profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(6): 1423-1429.
- [12] 熊景鹏, 何丽萍, 雷兰芳. 不同频率突发性耳聋临床疗效分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42(17): 2020-2021.
- [13] 夏瑞明, 李华亭, 余力生. 全聋型和重度平坦型突发性聋的治疗及预后[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(10): 726-730.
- [14] 郑虹, 戴晴晴, 周莲, 等. 全聋型突发性聋药物治疗的多中心研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(5): 379-384.
- [15] 陈国郝, 张榕, 王英歌, 等. 平坦型突发性聋药物治疗的多中心研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(5): 374-378.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-01-16)