

· 临床研究 ·

超声引导肉毒毒素注射尿道外括约肌治疗下尿路功能障碍

杨卫新 苏敏 张大伟 朱红军 冯金法 陈庆梅

【摘要】目的 观察超声引导肉毒毒素 A (BTX-A) 注射尿道外括约肌治疗排尿功能障碍的可行性。**方法** 神经源性膀胱患者 22 例, 按排尿功能障碍分类, 逼尿肌尿道括约肌障碍 7 例 (A 组), 逼尿肌无力 10 例 (B 组), 尿道括约肌失弛缓 5 例 (C 组)。3 组患者均在超声引导下经会阴穿刺向尿道外括约肌分 3 个点注射肉毒毒素 (BTX-A) 100 U。3 组患者均于治疗 4 周后进行疗效评定, 疗效标准依据患者的主观的排尿感觉和尿流动力学的客观检查结果进行判断。**结果** 治疗后, 3 组患者中, A 组优 3 例 (43%)、良 3 例 (43%); B 组优 3 例 (60%)、良 2 例 (40%); C 组优 5 例 (50%)、良 3 例 (30%)。治疗后, 3 组患者的各项尿动力学参数与组内治疗前比较, 均有显著改善 ($P < 0.05$), 且所有患者未出现明显不良反应。**结论** 超声波定位尿道外括约肌注射 BTX-A 治疗下尿路功能障碍, 是一项简单、可重复应用的治疗方法。

【关键词】 肉毒毒素 A; 超声波定位; 神经源性膀胱; 尿潴留

Botulinum toxin injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction YANG Wei-xin, SU Min, ZHANG Da-wei, ZHU Hong-jun, FENG Jin-fa, CHEN Qing-mei. Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

【Abstract】Objective To investigate the effectiveness of botulinum toxin A (BTX-A) injection to the external urethral sphincter guided by ultrasound in the treatment of various types of lower urinary tract dysfunction. **Methods** Twenty-two patients with urinary retention caused by neurological dysfunction (neurogenic bladder) were recruited, of which 18 were men and 4 women. They had various types of lower urinary tract dysfunction including detrusor external sphincter dyssynergia (DESD) in 7, nonrelaxing urethral sphincters in 5, and detrusor underactivity in 10. BTX-A (100 U) was injected into the external urethral sphincter at three different points guided by ultrasound. Clinical effects and urodynamic parameters were compared at baseline and after treatment. **Results** After treatment the urinary function and urodynamic parameters in each group improved significantly compared with the baseline. Maximum efficacy was observed at the 4th week. In the DESD group, 3 patients (43%) had an excellent result and 3 (43%) had significant improvement; in the nonrelaxing sphincter group 3 (60%) had excellent results and 2 (40%) showed significant improvement; in the detrusor underactivity group 5 (50%) had excellent results and 3 (30%) had significant improvement. There were no obvious side effects. **Conclusions** BTX-A injections guided by ultrasound can accurately locate the external urethral sphincter. It is a simple and repeatable method for the treatment of lower urinary tract dysfunction.

【Key words】 Botulinum toxin-A; Ultrasound; Neurogenic bladder dysfunction; Urine retention

神经源性膀胱是指因控制排尿功能的中枢神经系统或周围神经受到损害而引起的膀胱尿道功能障碍。神经源性膀胱的主要表现为膀胱逼尿肌、尿道括约肌的功能障碍或两者的协调障碍, 可继发尿路感染以及返流性肾病, 由此诱发的泌尿系并发症是患者死亡的主要因素之一。神经源性膀胱的治疗以药物、外科手术为主, 然而作用十分有限, 且副作用明显。

A 型肉毒毒素 (botulinum toxin type A, BTX-A) 作为治疗局灶性和肢体肌痉挛的有效手段, 已得到证实^[1-2]。1988 年, Dykstra 等^[3]首次对脊髓损伤致逼尿

肌尿道括约肌障碍患者经膀胱镜行尿道外括约肌 BTX-A 注射治疗并获得成功。Kuo 应用 50 U BTX-A 尿道注射治疗 20 例慢性尿潴留患者, 也取得良好疗效。从技术上说, 经膀胱镜注射创伤较大, 需要腰麻或全麻, 患者的接受度低。为此, 有研究尝试了在超声波直视下, 经会阴穿刺定位尿道外括约肌注射肉毒毒素^[4]。本研究旨在探讨在超声引导下进行尿道外括约肌注射 BTX-A 治疗排尿功能障碍的可行性。

资料与方法

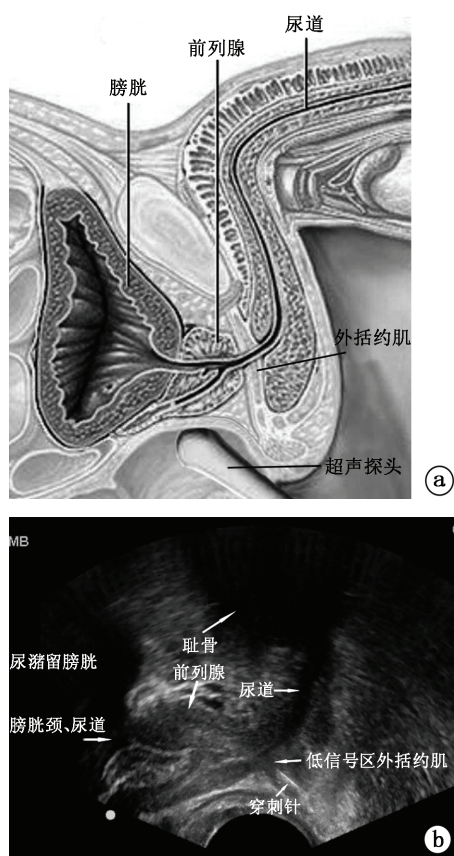
一、临床资料

选择 2010 年 11 月至 2012 年 8 月于苏州大学附属第一医院康复医学科住院的神经源性膀胱患者 22 例, 其中

男 18 例,女 4 例;年龄 31~82 岁,平均 (46.68 ± 12.38) 岁;病程 2~15 个月,平均 (8.59 ± 4.07) 月;平均残余尿 > 150 ml;按疾病分类脊髓损伤 19 例,脑外伤 2 例,脑卒中 1 例;经尿动力学检查,按排尿功能障碍分类,逼尿肌尿道括约肌障碍 7 例(A 组),逼尿肌无力 10 例(B 组),尿道括约肌弛缓 5 例(C 组)。入选患者均肾功能正常,无感染,经超声检查排除畸形、异常,签署知情同意书。

二、超声定位和注射方法

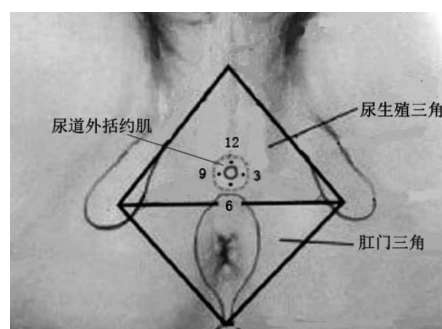
所有患者于术前 1 周停用治疗药物。术前 3 h 灌肠,清理直肠。采用美国 Allergan 公司生产的 BTX-A 粉针剂,商品名“保妥适”(国药准字 S20030099),每安瓿含 100 U,溶于 1 ml 生理盐水中,另外 0.2 ml 生理盐水冲洗药瓶。患者取左侧卧位,左下肢呈伸直位,右下肢呈屈髋屈膝位。将腔内探头(Sonosite M-Turbo-ICTx/8-5 MHz)插入直肠(女性插入阴道)。超声定位男性外括约肌方法:①超声图上前列腺下端低信号区;②动态超声图观察导尿管进入前列腺前遇到明显阻力时的部位;③通过捏龟头观察括约肌收缩。男性患者的前列腺是重要标记,前列腺尖下端即为括约肌。探头进入直肠后,以纵切面探测前列腺和尿道,找到尿道外括约肌(图 1)。对于某些高龄患者前列腺显示不清



注:a 为下尿路解剖示意图;b 为下尿路超声图,前列腺与尿道交界低信号区为尿道外括约肌

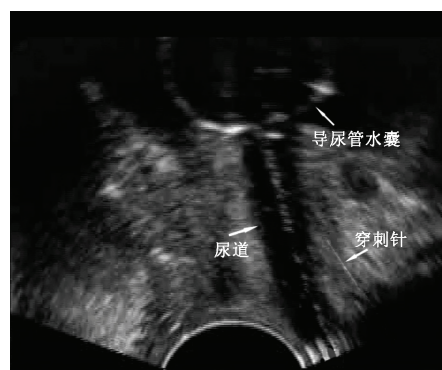
图 1 下尿路示意图

的,插入导尿管,帮助定位尿道外括约肌。穿刺部位取尿生殖三角中下 1/3 处,略向前、向上穿刺(图 2),避免误入直肠,不需麻醉,常规消毒会阴部皮肤。穿刺针直径为 0.7 mm,进针 1.5 cm 后,用超声探头捕捉针尖位置,调整针尖行进路线,注射部位见图 2,确认进入 9 点位后注入药液 1/3 ml,超声图上能看见注入药物后括约肌鼓起。将针尖退至皮下分别再进针在 3、6 点位各注入 1/3 ml,最后将冲洗液注入,以保证药物剂量。女性患者因为没有前列腺作为标记,需借助插入导尿管定位尿道,尿道括约肌在尿道中 1/3 处(图 3),同样分别在 3、6、9 点注入药液。每次注射后留针 20 s 以利药物弥散,防止药物流出。



注:3、6、9 点为注射部位

图 2 男性尿道外括约肌在会阴体表穿刺部位



注:女性尿道括约肌边界无法区别,依靠导尿管能显示整个尿道,括约肌在中 1/3 尿道旁

图 3 女性尿道外括约肌在会阴体表穿刺部位

三、疗效判定标准

3 组患者均于治疗 4 周后进行疗效评定,疗效标准依据患者的主观的排尿感觉和尿流动力学的客观检查结果进行判断。治疗前不能排尿或仅有漏尿的患者,经治疗后能够出现自主排尿或腹压排尿,日平均残余尿量下降至 < 80 ml 的为优;仅有排尿压、尿流率改善,平均残余尿量与治疗前相比,下降 $\geq 50\%$ 的为良;主观感觉改善不明显,日平均残余尿量下降 < 50% 为无效。残余尿量取每日 3 次排尿后导尿的均数。

四、统计学分析

采用 SPSS 10.0 版统计学软件进行分析,数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用配对 t 检验,检验标准取 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

15 例男性患者中,有 14 例在超声下能清楚地显示前列腺结构和尿道外括约肌低信号区(图 1B),部分患者在捏龟头时还能看到括约肌收缩;1 例患者(82 岁)因退变原因前列腺边缘、包括尿道结构显示不清,尿道外括约肌低信号区也不明显,但是导尿管进入前列腺时能观察到明显的阻力区,通过这样的方法也能大致判断尿道外括约肌的位置。女性患者在超声下未能显示尿道括约肌的低信号区域,本研究只能借助导尿管选择在尿道中 1/3 处尿道壁旁 0.3 ~ 0.5 cm 处进行注射。治疗后,3 组患者中,A 组的优良率为 86%,B 组的优良率为 100%,C 组的优良率为 80%(1 例逼尿肌无力的女性患者效果不佳,经精神专科医生诊断有心理障碍);且 3 组患者的各项尿动力学参数与组内治疗前比较,均有显著改善($P < 0.05$),详见表 1 和表 2。

表 1 3 组患者疗效情况[例(%)]

组别	例数	优	改善	差
A 组	7	3(43)	3(43)	1(14)
B 组	10	5(50)	3(30)	2(20)
C 组	5	3(60)	2(40)	0(0)

注射后发生不良反应的有 2 例(0.9%),1 例为一过性发烧,仅持续一天时间。另一例女性尿道括约肌失弛缓患者第 2 天出现一过性尿失禁,第 3 天即消失,能自主排尿。

讨 论

神经源性膀胱的处理是康复治疗中的一个难点,清洁导尿是目前主要采用的手段。本课题组经过近二年的反复实践和探索,发现经超声引导 BTX-A 注射可以为神经源性膀胱患者提供一条有效的替代清洁导尿的治疗途径。

BTX-A 治疗的机制为阻断副交感神经的胆碱能神经传出通路,抑制尿道括约肌内乙酰胆碱释放和传递,产生暂时性去神经作用,松弛尿道外括约肌,降低尿道

压力以利于患者排尿。有研究证实,经膀胱镜注射 BTX-A 能松弛逼尿肌尿道括约肌障碍患者的尿道外括约肌,降低尿道压力以利于其排尿^[3]。本研究结果显示,超声引导下注射对逼尿肌尿道括约肌障碍有着同样的治疗作用,注射后患者能自主排尿,排尿时间缩短,尿道阻力降低,残余尿量减少。Chen 等^[5]比较了超声引导下经会阴注射和膀胱镜下注射 BTX-A 的治疗作用,2 种方法获得了同样的结果。然而,我们也发现,个别逼尿肌尿道括约肌障碍患者治疗作用不明显,每次排尿的残余尿量不稳定,这可能跟患者排尿技巧和心理因素有关。另外,治疗四个月后括约肌松弛效用会逐步减小^[6-7],由于去神经作用的恢复,逼尿肌尿道括约肌障碍患者一般需要定期重复注射^[8]。

本研究中,尿道括约肌失弛缓的病例较少,只有 5 例,但优良率达到 100%。我们认为,尿道括约肌失弛缓患者,一旦括约肌放松,通过增加腹压即可使尿液排出。逼尿肌无力的患者注射后并不能通过逼尿肌自主排尿,但是由于括约肌的松弛,通过腹压排尿的难度降低,残余尿也下降,优良率达到了 80%。尿道括约肌张力降低后,逼尿肌无力患者的排尿能力与其腹肌残存力及腹压有关,同时还与其排尿技巧有关。Kuo^[4]的研究发现,在一些治疗效果好的病例中马尾损伤的优良率占 62%。本研究中的逼尿肌无力患者的治疗结果优于 Kuo 的研究,可能与注射后对患者进行腹肌和排尿训练有关。另外,Kuo^[4]还发现,7 例逼尿肌无力的患者在 BTX-A 注射之后,逼尿肌恢复了收缩性,BTX-A 不仅仅可以松弛尿道括约肌,还能恢复治疗前被抑制的逼尿肌的收缩性,而本研究中也发现 1 例逼尿肌出现弱收缩现象。

BTX-A 注射的不良反应,包括发热、咳嗽、头痛、血尿、尿失禁、感染等,发生率在 2 ~ 7% 之间。本研究中,有 2 例患者(0.9%)出现不良反应,1 例男性患者为一过性发烧,1 例女性患者注射后出现一过性尿失禁、血尿和尿路感染,发生率与文献报道相当。逼尿肌过度活跃注射 BTX-A 后的并发症较多,这可能与逼尿肌注射时影响到膀胱三角,输尿管等一些敏感部位有关。Kuo^[4]对 107 例下尿路功能障碍患者行尿道外括约肌 BTX-A(50 ~ 100 U)注射治疗后,有 7 例患者出现了压力性尿失禁,3 例出现了夜间遗尿。本研究中,仅 1 例

表 2 3 组患者治疗前、后尿动力学参数变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿流率(ml/s)		最大动态尿道压(cmH ₂ O)		残余尿量(ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	7	4.90 ± 1.03	10.09 ± 3.54 ^a	91.86 ± 11.63	66.57 ± 8.30 ^a	244.00 ± 40.23	72.14 ± 39.46 ^a
B 组	10	5.08 ± 1.26	9.06 ± 3.92 ^a	58.30 ± 12.41	40.50 ± 13.41 ^a	281.50 ± 63.86	112.50 ± 84.53 ^a
C 组	5	9.44 ± 2.08	17.74 ± 5.32 ^a	76.00 ± 17.66	43.40 ± 20.35 ^a	195.00 ± 38.41	42.00 ± 38.18 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$

女性脊髓损伤患者于注射后第 2 天出现尿失禁,但只持续了 1 d 即能自主排尿,其发生机制可能与括约肌突然松弛,逼尿肌收缩与之不适应有关。Cote 等^[9]报道,因良性前列腺肥大膀胱排尿长期受阻的患者,在梗阻解除后逼尿肌的高反应性可持续达 3 个月。男性患者由于前列腺的存在发生尿失禁的机会较少,有人报道切除尿道括约肌,也没有出现尿失禁,相反女性有可能会尿失禁,因为其没有前列腺,尿道又短,注射时需注意,某些个体可能要适当减少剂量。BTX-A 注射的目的是放松括约肌,减少残余尿,所以,用避孕套替代间歇性导尿也是可以接受的^[10]。

尿道外括约肌注射 BTX-A 剂量多少合适,尚无标准,一般注射量在 50~200 U 之间。Kuo 认为,88% 逼尿肌尿道括约肌障碍或者尿道括约肌弛缓患者,需要 100 U,而 72% 逼尿肌活动低下患者仅需 50 U 就能获得极好的结果,即肌张力高的需剂量大一些,而肌张力低的剂量可小一点。也有研究观察到,BTX-A 注射的效果与括约肌的张力有关,张力低效果好,张力高效果差,如 Petit 等^[6]和 Fowler 等^[7]对治疗不满意的病例分析后,发现均为严重的逼尿肌尿道括约肌障碍和括约肌过度活跃。本研究中有类似现象,操作中肛门括约肌紧的患者没有肛门括约肌松的患者效果好,因此,肌张力高的患者剂量可能要增加。

本研究显示,在超声引导下进行尿道外括约肌注射 BTX-A 是可行的,与经膀胱镜注射相比,操作简单,损伤小,不需麻醉,可以多次反复进行^[11]。操作的难点首先是操作者需能够熟悉局部组织超声结构,避开血管神经,避免刺入直肠,引发感染,其次是超声实时影像必须能与穿刺针协调,这一方面我们更倾向于超声的操作和穿刺由术者一人进行,这样更有利于动作协调。少数高龄患者前列腺的边缘结构可能不清,需要综合判断。

有关外括约肌需分几个点来注射更为合理,还没有研究报道,一般尿道镜下是分四个点注射,因为在尿道镜下容易操作。超声下要准确注射四个点,在工作开展初期有一定难度,操作熟练后完全能够做到。Chen 等^[10]认为,BTX-A 可以在组织中弥散只注射一个点就可能起作用,但是作为不对称的外括约肌来说,弥散作用是有限的,只能部分松弛括约肌,多点注射有一定优势。由于 12 点的位置需要针穿过尿道,从侧方穿难度很大,为了避免损伤尿道,本研究选择注射 3、6、9 三个点,三个注射点足以扩散到整个括约肌。不依靠超声引导徒手穿刺注射准确性是没有保障,且有一定风险,针尖穿入尿道、前列腺、直肠都有可能发生。需要指出的是穿刺针一旦进入组织就不要轻易移动,找准方向后缓慢推进,反复穿插会出现局部血肿和出血,

也是影响效果的重要原因。

肌电图检查可作为评判治疗逼尿肌尿道括约肌障碍疗效的重要指标,由于本研究肌电图记录不全面,将在今后研究中报道。早期也有研究以肌电图作为定位手段,根据我们的经验,没有超声协助定位,该结果是不可靠的,因为肌电图检查肌痉挛的不足之处是只能确定肌肉痉挛,不能将痉挛的肌肉进行区分。盆底部的肌肉都来自于同一神经,没有超声协助,就无法确定肌电信号来自于哪一块肌肉,特别在注射后评估中的应用倍受质疑^[12]。

综上所述,超声引导经会阴穿刺定位尿道外括约肌注射肉毒素的方法是可行的,可作为部分排尿障碍患者保留导尿和间歇性导尿的替代方案。

参 考 文 献

- [1] Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. Arch Ophthalmol, 1985, 103: 347-350.
- [2] Hesse S, Lucke D, Malezic M, et al. Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57: 1321-1324.
- [3] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol, 1988, 139: 919-922.
- [4] Kuo HC. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. J Urol, 2003, 170: 1908-1912.
- [5] Chen SL, Bih LI, Chen GD, et al. Comparing a transrectal ultrasound-guided with a cystoscopy-guided botulinum toxin A injection in treating detrusor external sphincter dyssynergia in spinal cord injury. Am J Phys Med Rehabil, 2011, 90: 723-730.
- [6] Petit H, Wiart L, Gaujard E, et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. Spinal Cord, 1998, 36: 91-94.
- [7] Fowler CJ, Betts CD, Christmas TJ, et al. Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in women. Br J Urol, 1992, 70: 387-389.
- [8] Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. Eur Urol, 2003, 44: 165-174.
- [9] Cote RJ, Burke H, Schoenberg HW. Prediction of unusual postoperative results by urodynamic testing in benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1981, 125: 690-692.
- [10] Chen SL, Bih LI, Chen GD, et al. Transrectal ultrasound-guided transperineal botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91: 340-344.
- [11] Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M, et al. Single institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. Urology, 2005, 65: 37-41.
- [12] Schurch B, Hodler J, Rodic B. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997, 63: 474-476.

(修回日期: 2013-02-19)

(本文编辑: 阮仕衡)