

脊髓损伤后神经源性膀胱治疗的研究概况

何予工 周青

神经源性膀胱(neurogenic bladder, NB)是指由神经系统病变导致储尿、排尿障碍,从而引发一系列下尿路症状及并发症的疾病总称^[1]。NB 是脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后患者最常见及最严重的并发症^[2]。SCI 后,患者的排尿储尿功能基本上均会受到不同程度的影响,损伤节段及程度的不同会导致不同类别的膀胱尿道功能障碍,由此引发的肾脏衰竭是 SCI 患者最常见的死因^[3-4]。因此,膀胱功能重建对提高 SCI 患者生存率及生活质量有重大意义。在尿动力学等检查基础上,目前对 SCI 后 NB 患者的治疗多采用间歇性导尿、手法辅助排尿、物理因子疗法、心理疗法、药物治疗及膀胱功能重建等,现对近年来 SCI 后 NB 康复治疗的研究成果概述如下。

康复治疗

一、导尿治疗

1. 间歇导尿术:SCI 后急性期患者应尽早行间歇导尿,并制订饮水计划,平均饮水以 100~125 ml/h 为宜,以防短时间内饮水过多导致膀胱过度、过快充盈。根据尿量每 4~6 h 导尿 1 次,建议残余尿量超过 200 ml 每日导尿 4 次,200 ml 以下导尿 2~3 次,100 ml 导尿 1 次,当残余尿量低于 100 ml 时可暂停导尿,确保膀胱容量不超过 500~600 ml^[5-6]。李娟等^[7]研究发现,对于潴留型或感染型膀胱的患者,需严格遵守饮水计划,坚持使用间歇导尿,定时排空膀胱,与留置导尿比较,其能使膀胱最接近生理状态,减少尿道口细菌增生,降低泌尿系感染发生率。

2. 留置导尿术:除少数尿道狭窄或损伤患者外,留置尿管普遍应用于 SCI 患者急性期泌尿外科处理中。脊髓休克期,膀胱反射和感觉消失,尿液不能排空,需要手术、抢救、大量输液时,建议在最初 48 h 内选用留置导尿作为急救措施,但要注意长久留置易出现下尿路感染、附睾炎、尿道狭窄等并发症^[5]。

二、手法辅助排尿

1. 扳机点法:通过牵拉大腿内侧、会阴部、耻骨上毛发,寻找扳机点,快速叩击下腹部,刺激阴茎、肛门部来诱发逼尿肌反射性收缩,排出尿液。适用于骶神经反射弧完整的患者,逼尿肌无反射者不适合此法^[5]。

2. Valsalva 屏气法:患者先取坐位,前倾上身,使腹部放松,屏气增加腹压,同时屈曲膝、髋关节贴近腹部,以防腹部放松膨出,并促进尿液排出^[8]。

3. Crede 手法:将重叠双手放在膀胱顶部或脐下方,逐渐向耻骨后下方挤压,或者用拳头挤压出尿液,但手法辅助排尿易导致膀胱压力增高,存在诱发上尿路损害的风险,实施手法前必须先行尿流动力学检查,以明确下尿路功能及膀胱出口低阻力状况,避免膀胱压力过高致尿液返流,损伤膀胱和肾脏,逼尿

肌无反射且括约肌无痉挛者适用^[9]。

三、盆底肌肉训练

患者取站位、卧位或立位,自主进行肛提肌群的收缩与放松,每组维持 5~10 s,每次 5~10 组,每日至少 5 次。增加尿道、肛周阻力,增强尿控能力,适用于骶髓水平以上损伤伴尿失禁者^[9]。

四、物理因子疗法

1. 电刺激:目前,有关下尿路功能障碍的研究较多,内容多涉及电刺激,如脊髓刺激、骶神经刺激、阴部神经刺激、盆底肌和逼尿肌等效应器官刺激^[1]。神经电刺激方法主要是通过刺激盆腔组织器官或支配其神经纤维和神经中枢,从而对效应器产生直接作用或对神经通路的活动产生影响,最终改变膀胱尿道的功能状态,改善储尿或排尿功能,进而提高患者生活质量^[10]。将其作用于盆腔组织器官,有研究对大鼠子宫、阴道等盆腔脏器实施电刺激后,膀胱低压状态时大鼠膀胱逼尿肌产生收缩,高压状态时,逼尿肌收缩幅度减低,对排尿性收缩产生一定的抑制,研究认为神经具有交互作用,在中枢神经系统中神经传递有汇合或者重叠可能^[11]。窦坤等^[12]通过盆底肌电刺激疗法治疗老年 SCI 后 NB 患者,发现 NB 患者的各种尿动力学参数明显改善,值得在临床中应用、推广。将其作用于支配盆腔组织器官的神经,体表性骶神经电刺激是通过刺激骶后孔处皮肤,间接刺激 S₂~S₄ 节段,用于治疗难治性尿失禁,与植入性骶神经电刺激比较,效果不明显,但其具有不侵入、不适感少、操作简单易行、并发症少等优势^[10]。谢斌等^[13]发现,阴部神经电刺激通过双向调节阴部神经膀胱反射、脊髓膀胱反射,调节逼尿肌及尿道括约肌收缩,改善膀胱顺应性,促进膀胱功能恢复,但因具体机制尚不明确,干预强度选择标准也不明确,仍需进一步研究。胫神经包含起自 L₄~S₃ 脊髓神经根的神经纤维,研究表明通过经皮电刺激胫神经可抑制 SCI 后神经源性逼尿肌活动,可用于治疗膀胱过度活动以及神经源性逼尿肌过度活动^[14]。

2. 磁刺激:磁刺激是利用一定强度的时变磁场刺激引起组织兴奋,产生感应电流,进而促进神经再生和运动功能恢复的一种无创性诊断和治疗方法^[15]。与其他刺激相比,磁刺激的非侵入性、无痛感、刺激深度更大等特点,使其显得更有优越性^[16]。虽然目前磁刺激治疗 NB 的机制尚不明确,但研究发现磁刺激作用于 S₃ 神经时,可使机体释放出能控制排尿的相关物质,调节逼尿肌和括约肌协同运动,修复排尿反射,从而改善排尿^[17-18]。

五、心理疗法

SCI 后 NB 患者不仅存在尿失禁或尿潴留等问题,还会出现严重的心理障碍,故心理治疗显得尤为重要。心理疗法即有针对性地对处理患者的各种心理问题,通过心理疏导和治疗,使之充分理解疾病的发生发展和恢复过程,学会自我情绪管理,树立起独立生活和重返社会的信心,有利于提高患者依从性,更积极主

动地配合康复训练,达到促进其功能恢复,提高其日常生活能力的目的^[19]。何予工等^[20]运用心理干预治疗 30 例 SCI 后 NB 患者,结果发现患者的排尿功能显著改善,生活质量提高。

药物治疗

目前治疗 NB 的药物主要有两类:①针对尿失禁,采用增加膀胱颈和尿道出口阻力、改善膀胱顺应性的药物;②针对尿潴留,选择降低膀胱颈和尿道阻力、增加膀胱收缩力的药物^[21]。治疗前,先根据尿流动力学检查明确 SCI 后 NB 类型,再针对性应用药物治疗。

临床上常应用以下药物进行治疗:①选择性 α_1 受体阻滞剂,适用于逼尿肌内括约肌不协调和逼尿肌无力,如特拉唑嗪、阿夫唑嗪等。作用于膀胱颈,使平滑肌舒张,尿道内口阻力降低,改善排尿。郑樱等^[22]提出阿夫唑嗪可使尿道内口阻力降低,促进排尿。李东等^[23]发现口服 α_1 肾上腺素能受体阻滞剂(阿夫唑嗪)可改善排尿;②抗胆碱能制剂,可用于治疗逼尿肌反射亢进,常用的有托特罗定、阿托品等。通过抑制逼尿肌收缩,使膀胱内压力降低,增加膀胱顺应性,以减少尿失禁发生。李东等^[24]研究发现托特罗定对 SCI 后逼尿肌反射亢进治疗有效;③骨骼肌松弛剂,治疗逼尿肌外括约肌不协调及外括约肌痉挛,常用的有巴氯芬。刘明轩等^[25]提出巴氯芬与异搏停治疗 SCI 后痉挛性膀胱有明显改善,巴氯芬可作为首选用药。

综合治疗

综合治疗是目前 NB 应用最广泛、效果最理想的治疗手段。李明欣等^[26]采用膀胱功能训练、电刺激等康复手段结合药物治疗,提出综合治疗对 SCI 后 NB 治疗效果最佳。李奕琴等^[27]研究表明,电针结合骶神经根磁刺激可明显改善 SCI 后 NB 患者的尿失禁症状。

手术治疗

如果保守治疗无效,可考虑手术治疗。常用的手术方法主要分为治疗储尿功能障碍和排尿功能障碍两大类。

一、治疗储尿功能障碍

1.扩大膀胱容量的术式:常见的有肉毒毒素 A (botulinum toxin A, BTX-A)膀胱壁注射术^[28]、自体膀胱扩大术、肠道膀胱扩大术等。BTX-A 通过抑制神经肌肉接头处乙酰胆碱释放,阻断或者改变传入神经通路,使膀胱逼尿肌收缩减弱,膀胱容量增加,逼尿肌收缩压降低,再结合间歇性清洁导尿,能够明显改善 NB 过度活动症患者的生活质量^[29]。BTX-A 注射效果不明显或不能反复注射者,可考虑自体膀胱扩大术。如果膀胱壁出现严重纤维化或膀胱挛缩,合并重度上尿路返流则首选肠道膀胱扩大术^[1]。

2.增加尿道控尿能力的术式^[1]:对 SCI 后括约肌收缩力弱导致的尿失禁,通过尿动力等影像学检查明确膀胱功能状况,排除膀胱输尿管返流、肾损伤等上尿路并发症后,可考虑行人工尿道括约肌植入术、尿道周围填充剂注射术、尿道吊带术、股薄肌尿道肌肉成形术等方法使尿道阻力增加,提高控尿能力。

二、治疗排尿功能障碍

1.增强逼尿肌收缩力的术式^[1]:对骶髓上 SCI 后逼尿肌收

缩无力者,实行逼尿肌成形术改善排尿功能障碍。常用的有腹直肌转位膀胱重建术、背阔肌转位膀胱重建术等,其主要机制为利用转位后的腹直肌或背阔肌收缩及增高腹压来促进排尿。

2.降低流出道阻力的术式:对于流出道阻力高的男性患者,可选择 BTX-A 尿道外括约肌注射术或尿道括约肌支架植入术,或者尿道括约肌切断术等方式。对于女性患者,可留置导尿或行膀胱造瘘来降低流出道阻力^[1]。

小结

近年来,国内外针对 NB 开展了多项组织工程、生物工程、神经桥接、神经再生等研究,为患者带来希望^[30-31]。NB 膀胱尿道功能障碍形式复杂,治疗方法多样,目前以综合治疗较为理想。在 NB 相关研究中,评定指标、疗效评价等还存在不客观、不统一的问题,有待于进一步完善。但无论采用何种手段治疗 NB,都必须结合尿动力学等检查,以“低压储尿-控尿-低压排尿”为原则,降低感染率,减少并发症,将改善膀胱功能障碍作为最终目的,并根据患者的实际病情和发生发展情况制订个体化治疗方案,尽最大努力延长患者寿命、提高生存质量。

参考文献

- [1] 廖利民. 神经源性膀胱的诊断与治疗现状和进展[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(3): 201-205. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2011.03.001.
- [2] Strupp M, Feil K, Bardins S, et al. 4-aminopyridine improves lower urinary tract symptoms in a patient with benign prostatic hyperplasia and downbeat nystagmus syndrome[J]. Int Neurourol, 2014, 18(4): 221-225. DOI: 10.5213/inj.2014.18.4.221.
- [3] 焦守斌, 双卫兵. 脊髓背侧损伤大鼠排尿上行传导通路的改变[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(21): 9-12.
- [4] Frankel HL, Coll JR, Charlifue SW, et al. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation[J]. Spinal Cord, 1998, 36(4): 266-274.
- [5] 廖利民, 吴娟, 鞠彦合, 等. 脊髓损伤患者泌尿系管理与临床康复指南[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(4): 301-317. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.04.001.
- [6] 中国康复医学会康复护理专业委员会. 神经源性膀胱护理指南(2011年版)(二)[J]. 中华护理杂志, 2011, 46(2): 210-215. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2011.02.043.
- [7] 李娟, 单守勤, 牟翔. 间歇性导尿在治疗脊髓损伤患者泌尿系感染方面的应用[J]. 当代护士(下旬刊), 2015, 7(8): 1-2.
- [8] 谢德利. 现代康复护理[M]. 南京: 东南大学出版社, 2000: 160-161.
- [9] 杨凤翔, 王成秀, 李娜, 等. 脊髓损伤后神经源性膀胱的康复研究进展[J]. 华西医学, 2015, 30(2): 389-392. DOI: 10.7507/1002-0179.20150115.
- [10] Yokozuka M, Namima T, Nakagawa H, et al. Effects and indications of sacral surface therapeutic electrical stimulation in refractory urinary incontinence[J]. Clin Rehabil, 2004, 18(8): 899-907. DOI: 10.1191/0269215504cr803oa.
- [11] 闫亮, 赵兴华, 崔丹丹. 神经源性膀胱尿动力学的临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(9): 24-25. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2011.09.011.
- [12] 窦坤, 刘齐贵, 王跃力, 等. 盆底肌电刺激疗法治疗老年脊髓损伤后神经源性膀胱患者 30 例的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32

(2);380-381.DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.02.075.

[13] 谢斌, 岳雨珊, 朱毅, 等. 阴部神经电刺激干预脊髓损伤后神经源性膀胱:功能重建的文献研究[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(46):7498-7502.DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.46.024.

[14] 陈国庆, 廖利民, 苗笛. 经表面电极电刺激经神经治疗脊髓损伤后神经源性逼尿肌过度活动[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2014, 24(12):1060-1066.DOI:10.3969/j.issn.1004-406X.2014.12.02.

[15] 周宁, 陆敏, 黄晓琳, 等. 功能性磁刺激对神经源性膀胱患者的疗效追踪[J]. 中国康复, 2005, 20(1):17-18.DOI:10.3870/j.issn.1001-2001.2005.01.006.

[16] 刘洪广, 周琳, 王毅, 等. 无创性磁刺激技术在中枢神经的应用[J]. 中国神经科学杂志, 2000, 16(1):68-72.

[17] Lavelle JP, Teahan S, Kim DY, et al. Medical and minimally invasive treatment of urinary incontinence[J]. Rev Urol, 1999, 1(2):111-119.

[18] 程宇核, 万超, 王俊华, 等. 电针结合磁刺激治疗对脊髓损伤尿潴留大鼠排尿功能的影响[J]. 中国康复, 2013, 28(6):430-432. DOI:10.3870/zgkf.2013.06.008.

[19] 何予工, 何宗颖. 心理康复对脊髓损伤患者抑郁症状、睡眠质量及日常生活能力的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(4):300-302. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.04.015.

[20] 何予工, 宋斌. 心理干预治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(6):472-474. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.06.022.

[21] 吴阶平. 泌尿外科[M]. 济南:山东科学技术出版社, 1993:830.

[22] 郑樱, 刘根林, 郝春霞, 等. 阿夫唑嗪用于脊髓损伤患者膀胱训练的疗效观察[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(11):706-707. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2004.11.027.

[23] 李东, 廖利民, 胡洋, 等. 应用 α 受体阻断剂治疗神经源性膀胱排空患者的疗效和安全性[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(19):1839-1842. DOI:10.3321/j.issn:1000-5404.2009.19.007.

[24] 李东, 廖利民. 托特罗定治疗脊髓损伤后逼尿肌反射亢进的临床观察[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(11):895-896. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2005.11.011.

[25] 刘明轩, 侯春林, 邱实. Baclofen 与异搏停治疗脊髓损伤后痉挛膀胱的对比研究[J]. 中华脊椎脊髓杂志, 2000, 10(2):87-89. DOI:10.3969/j.issn.1004-406X.2000.02.006.

[26] 李明欣, 郑国玲, 朱士文, 等. 综合治疗脊髓损伤患者神经源性膀胱的临床研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(9):625-627. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.09.015.

[27] 李奕琴, 李娜, 何晓阔, 等. 电针结合骶神经根磁刺激治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的临床观察[J]. 中国康复, 2015, 30(2):103-105. DOI:10.3870/zgkf.2015.02.007.

[28] Karsenty G, Denys P, Amarenco G, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review[J]. Eur Urol, 2008, 53(2):275-287. DOI:10.1016/j.eururo.2007.10.013.

[29] Yokoyama T, Chancellor MB, Oguma K, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders[J]. Int J Urol, 2012, 19(3):202-215. DOI:10.1111/j.1442-2042.2011.02946.x

[30] Cho YS, Ko IG, Kim SE, et al. Oral mucosa stem cells alleviates spinal cord injury-induced neurogenic bladder symptoms in rats[J]. J Biomed Sci, 2014, 21(1):43. DOI:10.1186/1423-0127-21-43.

[31] Alberti C. A foreseeable tissue engineering approach to overcome the neurogenic bladder-related detrusor/urethral rhabdosphincter dyssynergia[J]. Front Pediatr, 2014, 10(2):122. DOI:10.3389/fped.2014.00122.

(修回日期:2016-08-27)
(本文编辑:凌 琛)

· 外刊撷英 ·

Abaloparatide for vertebral fractures in postmenopausal women

BACKGROUND AND OBJECTIVE Osteoporosis is associated with substantial economic and public health costs. Osteoanabolic therapy is often recommended for women at risk for future fracture, although the evidence of rapid fracture protection with this treatment is lacking. Abaloparatide is a peptide that selectively binds to the RG conformation of the parathyroid hormone type 1 receptor. This study was designed to determine the efficacy of this medication for the prevention of new vertebral fractures in postmenopausal women.

METHODS This international, randomized, placebo and active controlled trial included postmenopausal women, 49 to 86 years of age with osteoporosis. The participants were randomized to receive daily subcutaneous injections of abaloparatide 80 μ g, a matching placebo, or teriparatide 20 μ g. Radiographs of the lumbar and thoracic spine were obtained at baseline and at the end of treatment. The primary outcome measure was the percentage of participants with one or more incidents of new morphometric vertebral fracture.

RESULTS Subjects were 2463 women with 33.5%, randomized to receive abaloparatide, 33.3% to receive placebo and 33.2% to receive open label teriparatide. New morphometric vertebral fractures occurred in 0.58% of those in the abaloparatide group and 4.22% in the placebo group ($P < 0.001$). In the teriparatide group, fractures occur in 0.84% ($P < 0.001$). At 18 months, compared to placebo, the abaloparatide group demonstrated significant changes from baseline bone mineral density (BMD) at the total hip, femoral neck and lumbar spine ($P < 0.001$ for all comparisons). The BMD increases from baseline to six months in the abaloparatide group were greater than for those in the teriparatide group for total hip and femoral neck ($P < 0.001$ for all comparisons). The incidence of hypercalcemia was lower in the abaloparatide group than in the teriparatide group ($P = 0.006$).

CONCLUSION This study of postmenopausal women with osteoporosis found that the use of abaloparatide reduced the incidence of fractures over 18 months.

【摘自:Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of abaloparatide versus placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. a randomized, clinical trial. J Am Med Assoc, 2016, 316(7):722-733.】