

· 临床研究 ·

肉毒毒素注射尿道外括约肌对逼尿肌-尿道外括约肌失协调患者逼尿肌厚度的影响

朱红军 杨卫新 苏楠 刘传道 咎云强

【摘要】 目的 观察肉毒毒素 A (BTX-A) 注射尿道外括约肌对脊髓损伤后逼尿肌-尿道外括约肌收缩失协调 (DSD) 患者逼尿肌厚度及膀胱功能的影响。**方法** 选取脊髓损伤后 DSD 成年患者 21 例, 所有患者均在会阴超声引导下向尿道外括约肌注射 BTX-A (100U)。于治疗前、治疗后 4 周、8 周时进行尿动力学检查和下尿道超声评估, 测定患者逼尿肌厚度、逼尿肌漏尿点压、残余尿量及最大膀胱容量。**结果** 治疗后 4 周时入选患者残余尿量显著下降 ($P < 0.05$), 而逼尿肌厚度、逼尿肌漏尿点压及最大膀胱容量均无明显改变 ($P > 0.05$)。治疗后 8 周时入选患者逼尿肌厚度为 (0.93 ± 0.17) mm, 较治疗前下降了 17.2% ($P < 0.05$); 逼尿肌漏尿点压、残余尿量及最大膀胱容量亦较治疗前明显改善 ($P < 0.05$)。**结论** 在超声引导下向尿道外括约肌注射 BTX-A 可显著降低脊髓损伤后 DSD 患者逼尿肌厚度, 改善膀胱功能, 该疗法值得临床推广、应用。

【关键词】 肉毒毒素 A; 逼尿肌厚度; 脊髓损伤; 逼尿肌-尿道外括约肌失协调

基金项目: Cyrus Tang Foundation (USA) 资助

The effect of botulinum toxin injection to the external urethral sphincter on detrusor wall thickness in patients with detrusor-sphincter dyssynergia Zhu Hongjun, Yang Weixin, Su Nan, Liu Chuandao, Zan Yunqiang. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Yang Weixin, Email: weixinsuda@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of injecting botulinum toxin A (BTX-A) to the external urethral sphincter on detrusor wall thickness (DWT) and the bladder function of spinal cord injury patients with detrusor-sphincter dyssynergia (DSD). **Methods** Twenty-one adult patients with DSD due to spinal cord injury were recruited. A single 100 IU dose of botulinum toxin A was injected into their external urethral sphincters via an ultrasound-guided transperineal route. DWT, detrusor leak-point pressure (DLPP), post-void residual volume (PRV) and maximum bladder capacity (MBC) were assessed by urodynamic examination and ultrasound evaluation before and 4 and 8 weeks after the injection. **Results** Four weeks later a significant decrease in PRV was observed, but no significant difference in DWT, DLPP or MBC. After eight weeks the mean DWT value had decreased by 17%, a significant reduction. There were also significant improvements in DLPP, PRV and MBC at eight weeks compared with the of baseline values. **Conclusions** BTX-A injection to the external urethral sphincter can reduce DWT and improve bladder function in spinal cord injury patients with DSD.

【Key words】 Botulinum toxin A; Detrusor wall thickness; Spinal cord injury; Detrusor-sphincter dyssynergia

Fund program: Cyrus Tang Foundation

逼尿肌-尿道外括约肌收缩失协调 (detrusor-sphincter dyssynergia, DSD) 是骶髓以上损伤后常见的一种神经源性下尿道功能障碍 (neurogenic lower urinary tract dysfunction, NLUTD), 表现为排尿期膀胱逼尿肌与尿道外括约肌收缩失协调, 导致排尿障碍、残余尿量 (postvoid residual volume, PRV) 增多及膀胱内压增高, 长期会导致逼尿肌厚度 (detrusor wall thickness,

DWT) 增加, 容易诱发泌尿道感染、尿液返流甚至危及患者生命。脊髓损伤后下尿道重塑性变化是下尿道功能改变的基础, 逼尿肌厚度改变是下尿道可塑性变化的一种表现^[1]。本研究通过前期调查发现脊髓损伤患者膀胱 DWT 明显增加, 以 DSD 患者最为明显, 并且 DWT 与逼尿肌漏尿点压 (detrusor leak point pressure, DLPP) 具有正相关性, 因此 DWT 可作为评估下尿道功能的重要参考指标之一^[2]。局部注射 BTX-A 已成为治疗 NLUTD 的重要手段, 相关研究发现 BTX-A 注射尿道外括约肌可有效改善脊髓损伤后下尿道功

能^[3]。目前鲜见关于 BTX-A 注射尿道外括约肌对 DWT 影响的报道,因此本研究旨在观察 BTX-A 注射尿道外括约肌对脊髓损伤后 DSD 患者 DWT 及膀胱功能的影响,探讨尿道外括约肌内注射 BTX-A 对下尿道重塑的促进作用。

对象与方法

一、研究对象

选取 2011 年 1 月至 2014 年 9 月期间在我科治疗且经尿动力学检查确诊的成年脊髓损伤合并 DSD 患者 21 例(共有男 18 例,女 3 例),年龄 23~65 岁;病程 2~12 个月;完全性脊髓损伤 15 例,非完全性脊髓损伤 6 例;颈髓损伤 4 例,胸髓损伤 12 例,腰髓损伤 5 例。所有患者口服药物治疗效果不理想或副反应明显。入选患者中有 19 例给予手术内固定治疗,余 2 例给予保守治疗;其中保留导尿者 13 例,间歇清洁导尿者 8 例(每天导尿 4~6 次)。所有研究对象均排除泌尿道感染、骨盆骨折、泌尿道手术史及糖尿病病史等。

二、BTX-A 注射方法

所有患者于治疗前 1 周停用抗痉挛药物、 α 受体阻滞剂、抗毒蕈碱类药物。注射治疗前所有患者使用生理盐水清洁灌肠,用生理盐水将 100 U BTX-A(商品名为保妥适)配置成 2 ml 注射液。注射时患者取左侧卧位并保持左下肢伸直、右下肢屈髋、屈膝,会阴部皮肤采用安尔碘消毒,将 5~8 MHz 腔内超声探头置入直肠内(女性患者则置入阴道内),调整探头位置直至获得患者前列腺和下尿道正中纵切面图像,确定前列腺尖部为尿道外括约肌,从尿生殖隔中下 1/3 处进针,同时调整超声探头和进针方向,直到获得针尖超声信号,然后在超声引导下进针至尿道外括约肌 3,6,9,12 点处并注入 BTX-A。女性患者注射 BTX-A 时则先置入导尿管(便于解剖定位),然后距尿道外口 0.5 cm 处平行于尿道方向进针,同时通过阴道超声定位针尖位置^[3]。在操作过程中通过刺激阴茎龟头(女性为阴蒂)诱发球-肛门反射,可清楚在超声显示屏上观察到尿道外括约肌处收缩,以此确保注射位置准确。待 BTX-A 注射结束后,所有患者均保留导尿 3 d,并持续口服可乐必妥 3 d 以防泌尿道感染。

三、检测方法

1. 尿动力学检查:所有患者分别于 BTX-A 注射前、注射后 4 周、8 周时进行尿动力学检查。检查时患者取仰卧位,采用加拿大产 Laborie Delphis B 型尿动力学检查仪;经尿道插入 8F(直径 2.7 mm)三腔导管测定膀胱压,经肛门插入 8F 气囊导管测定腹压,以患者耻骨联合上缘平面为零点进行调零,直肠导管气囊内充盈 4 ml 液体。待患者排空膀胱后以 30 ml/min 速

度泵入 37℃ 生理盐水,在膀胱灌注前、灌注中均嘱患者咳嗽,如咳嗽时膀胱压与腹压变化一致则表明测压管位置合适、管路通畅,记录患者逼尿肌和尿道外括约肌收缩情况、最大膀胱容量(maximum bladder capacity, MBC)、DLPP 及 PRV,灌注至患者最大耐受量即为 MBC;如灌注量达 500 ml 时患者仍未出现强烈尿感,则以 500 ml 作为 MBC;如灌注过程中出现漏尿,即以该漏尿点处的灌注量作为 MBC,同时记录此时逼尿肌压为 DLPP(如灌注期间未发生漏尿者,则以灌注期最大逼尿肌压作为 DLPP)。患者排尿结束后,根据其 PRV 降低情况进行疗效评定,优表示 PRV 较治疗前降低 >40%,良表示 PRV 较治疗前降低 20%~40%,无效表示 PRV 较治疗前降低 <20%^[4]。待充盈性膀胱压力检测结束后,排空膀胱并再次灌注 150 ml 生理盐水,然后经尿道再次插入 8F 三腔导管测定尿道压,以 2 ml/min 速度灌注,同时以 2 cm/min 速度牵引三腔导管,并记录最大尿道压(maximum urethral pressure, MUP)^[2]。

2. DWT 测定:尿动力学检查时当灌注量达到 500 ml 时测定膀胱 DWT,如患者 MBC < 500 ml,就以该患者的 MBC 作为测定终点。DWT 检测时患者取仰卧位,将超声探头轻置于耻骨联合上方,调整探头方向与所测膀胱壁垂直。首先用 3.5~5.0 MHz 探头测定膀胱前壁距腹壁距离,然后用 8~13 MHz 线阵探头区分腹壁与膀胱壁,根据膀胱周围组织、膀胱壁黏膜层及黏膜下层 B 超图像呈高回声(白色)、而逼尿肌 B 超图像呈低回声(黑色)特点,区分出膀胱壁内膜、逼尿肌及外膜。当膀胱壁内膜、外膜呈现细而光滑连续高信号时,冻结图像并打开 ZOOM 窗口,此时辨别并测量 DWT,选取膀胱前壁 3 个不同位置分别测定 DWT,取其平均值纳入分析^[2]。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据分析,入选患者治疗前、后 DWT、DLPP、PRV、MBC 及 MUP 比较采用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

本研究所有患者 BTX-A 注射过程中均无特殊不适,治疗后除 1 例患者出现低热外,其余患者均未见明显不良反应(如呼吸困难、全身麻痹、感染、出血等)。治疗前所有患者均需导尿(如保留导尿或间隙导尿);经治疗 4 周后,发现有 10 例患者不需要导尿,其疗效优良率为 61.9%;经治疗 8 周后,共有 15 例患者不需要导尿,6 例患者需间隙性导尿(每天导尿 1~2 次),仅 1 例女性患者出现压力性尿失禁;其疗效优良率为

85.7%,具体数据见表 1。

表 1 BTX-A 注射后 4 周、8 周时入选患者疗效分析[例(%)]

疗效评定时间	例数	优	良	无效
BTX-A 注射后 4 周时	21	8(38.1)	5(23.8)	8(38.1)
BTX-A 注射后 8 周时	21	12(57.1)	6(28.6)	3(14.3)

治疗 4 周后入选患者 DWT、DLPP 及 MBC 均无明显改变 ($P>0.05$);PRV 较治疗前下降了 45.6% ($P<0.05$);MUP 则降低了 25.3% ($P<0.05$)。治疗 8 周后入选患者 DWT 较治疗前下降了 17.2% ($P<0.05$);DLPP 较治疗前下降了 38.9% ($P<0.05$);PRV 较治疗前下降了 60.4% ($P<0.05$);MBC 较治疗前增加了 15.5% ($P<0.05$);MUP 较治疗前则降低了 31.4% ($P<0.05$)。具体数据见表 2。

讨 论

脊髓损伤患者下尿道存在广泛重塑性改变,不仅包括膀胱壁组织结构、下尿道传入、传出神经通路以及骶髓排尿中枢神经突触连接重组,还存在下尿道及骶髓内神经递质表达改变等^[5-6]。DSD 是脊髓损伤后下尿道重塑性改变的一种结果,目前临床针对 DSD 的治疗措施主要包括口服药物(如抗痉挛药物、 α 受体阻滞剂等)、间歇性清洁导尿、尿道外括约肌切除术、尿道外括约肌扩张术、骶神经根电刺激术及 BTX-A 注射等。口服药物往往副反应较明显,间歇性清洁导尿需患者充分配合,而外科手术治疗是不可逆性治疗,易导致疼痛、感染等并发症,这些均不是 DSD 的理想治疗方法^[7]。采用 BTX-A 治疗神经源性下尿道功能障碍近年来逐渐引起临床重视,早在 1990 年 Dykstra 等^[8]就采用 BTX-A 注射尿道外括约肌治疗 DSD 患者,并取得不错疗效。BTX-A 对下尿道组织具有广泛调节作用^[9],如 BTX-A 除可抑制乙酰胆碱释放而使逼尿肌松弛外,还可调节下尿道内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)、神经生长因子等多种信号因子及相关受体表达^[10-12]。相关研究表明 BTX-A 可松弛尿道外括约肌、降低排尿过程中尿道阻力,有利于尿液排出,促进 DSD 患者自发性排尿反射形成^[13]。本研究结果不但验证了 BTX-A 注射尿道外括约肌可有效改善脊髓损伤后 DSD 患者下尿道功能,而且还发现

BTX-A 注射尿道外括约肌对该类患者 DWT 也有影响作用。

DWT 厚度与下尿道出口阻力密切相关,因此 DWT 可用于评估下泌尿道出口梗阻情况^[14]。本研究前期调查发现脊髓损伤 DSD 患者 DWT 显著增加,其原因可能与患者膀胱出口阻力增加、膀胱工作负荷增大而导致逼尿肌肥厚有关^[2]。虽然 BTX-A 注射尿道外括约肌治疗 4 周后患者尿道压降低^[15],但直到治疗 8 周后 DSD 患者 DWT 才较治疗前显著减小,上述结果提示 DWT 改变迟于膀胱出口阻力变化,其可能原因包括:①膀胱出口阻力不仅与尿道外括约肌有关,与尿道内括约肌也有密切联系,而本研究并未剔除逼尿肌-内括约肌收缩失协调患者;②DWT 改变还与脊髓损伤后膀胱壁出现可塑性改变有关联,因为脊髓损伤急性期即出现膀胱黏膜损伤、胶原纤维增加等膀胱壁病理改变,并持续至脊髓损伤慢性期^[16],所以脊髓损伤患者 DWT 较正常人显著增加^[2]。由于 BTX-A 对支配下尿道传入/传出神经及中枢神经系统均有调节作用^[17],因此本研究推测 DWT 改变还与 BTX-A 注射尿道外括约肌后影响下尿道重塑性有关。

另外本研究结果显示 BTX-A 注射尿道外括约肌 4 周后,虽然患者 DWT、DLPP 及 MBC 无明显变化,但 PRV 较治疗前显著降低,并且有 47.6%(10/21)的患者已不需要导尿,与 Chen 等^[13]报道结果基本类似。PRV 减少提示患者下尿道排尿功能改善,这与尿道外括约肌经 BTX-A 注射后肌电活动减弱及尿道压降低有关^[15]。BTX-A 注射尿道外括约肌 8 周后,发现 PRV 继续减少,此时仅有 6 例患者需间歇性导尿,同时 MBC 显著增加,提示治疗 8 周后 DSD 患者下尿道储尿及排尿功能均显著改善。虽然 BTX-A 的去神经作用只能维持约 3 个月,但 BTX-A 注射尿道外括约肌后,患者下尿道排尿功能改善能维持半年以上,因此推测与 BTX-A 注射治疗后患者下尿道功能重塑有关^[18-19]。DLPP 与尿液返流至上尿路具有正相关性,当 DLPP ≥ 40 cm H₂O 时,尿液返流致上尿路损伤的风险显著增加。本研究治疗 8 周后发现患者平均 DLPP 仍 ≥ 40 cm H₂O,这可能是因为脊髓损伤患者膀胱内压增高不仅与下尿道出口梗阻有关,还与逼尿肌过度活跃具有密切联系。因此对于合并逼尿肌过度活跃的 DSD

表 2 治疗前、后入选对象各疗效指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

疗效评定时间	例数	DWT(mm)	DLPP(cm H ₂ O)	PRV(ml)	MBC(ml)	MUP(cm H ₂ O)
治疗前	21	1.20±0.33	67.7±25.6	203.3±103.8	351.7±57.0	95.3±15.6
BTX-A 注射后 4 周时	21	1.27±0.31	59.1±20.3	110.6±51.7 ^a	383.9±43.4	71.2±11.7 ^a
BTX-A 注射后 8 周时	21	0.93±0.17 ^{ab}	41.3±10.4 ^{ab}	80.6±26.2 ^{ab}	406.1±52.1 ^a	65.4±10.5 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与 BTX-A 注射后 4 周时比较,^b $P<0.05$

患者,可考虑使用抗毒蕈碱类药物进行联合治疗。虽然肉毒毒素注射可使大部分 DSD 患者下尿道功能得到改善,但仍有少部分患者效果不明显甚至无效。有文献报道重复注射肉毒毒素可提高治疗效果^[20],但重复注射的时间点及肉毒毒素剂量还有待进一步探讨,而且患者的成本效益也需考虑。

综上所述,本研究结果表明 BTX-A 注射尿道外括约肌可有效降低脊髓损伤后 DSD 患者 DWT,改善膀胱功能,该疗法值得临床进一步研究、推广。

参 考 文 献

- [1] de Groat WC, Yoshimura N. Mechanisms underlying the recovery of lower urinary tract function following spinal cord injury[J]. *Prog Brain Res*, 2006, 152: 59-84. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)52005-3.
- [2] 朱红军, 张大伟, 管云强, 等. 脊髓损伤患者逼尿肌厚度与下尿道功能的关系[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(3): 185-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.03.007.
- [3] 杨卫新, 苏敏, 朱红军, 等. 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[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(4): 286-289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.04.011.
- [4] Habchi H, Galaup JP, Morel-Journel N, et al. Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: retrospective study of 47 patients[J]. *Prog Urol*, 2014, 24(4): 234-239. DOI: 10.1016/j.purol.2013.10.014.
- [5] de Groat WC, Yoshimura N. Plasticity in reflex pathways to the lower urinary tract following spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(1): 123-132. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.05.003.
- [6] Merrill L, Girard B, Arms L, et al. Neuropeptide/receptor expression and plasticity in micturition pathways[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(24): 4411-4422. DOI: 10.2174/1381612811319240008.
- [7] Mahfouz W, Corcos J. Management of detrusor external sphincter dyssynergia in neurogenic bladder[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2011, 47(4): 639-650.
- [8] Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1990, 71(1): 24-26.
- [9] Cruz F. Targets for botulinum toxin in the lower urinary tract[J]. *Neurourol Urodyn*, 2014, 33(1): 31-38. DOI: 10.1002/nau.22445.
- [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. DOI: 10.1038/ncpuro1124.
- [11] Schulte-Baukloh H, Priefert J, Knispel HH, et al. Botulinum toxin A detrusor injections reduce postsynaptic muscular M2, M3, P2X2 and P2X3 receptors in children and adolescents who have neurogenic detrusor overactivity: a single-blind study[J]. *Urology*, 2013, 81(5): 1052-1057. DOI: 10.1016/j.urology.2012.12.021.
- [12] Munoz A, Somogyi GT, Boone TB, et al. Central inhibitory effect of intravesically applied botulinum toxin A in chronic spinal cord injury[J]. *Neurourol Urodyn*, 2011, 30(7): 1376-1381. DOI: 10.1002/nau.21068.
- [13] 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[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(3): 340-344. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.11.006.
- [14] Bright E, Oelke M, Tubaro A, et al. Ultrasound estimated bladder weight and measurement of bladder wall thickness-useful noninvasive methods for assessing the lower urinary tract[J]. *J Urol*, 2010, 184(5): 1847-1854. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.006.
- [15] 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[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011, 90(9): 723-730. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31821a72a3.
- [16] Toosi KK, Nagatomi J, Chancellor MB, et al. The effects of long-term spinal cord injury on mechanical properties of the rat urinary bladder[J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(9): 1470-1480. DOI: 10.1007/s10439-008-9525-9.
- [17] Ikeda YI, Zabarova IV, Birdier LA, et al. Botulinum neurotoxin serotype A suppresses neurotransmitter release from afferent as well as efferent nerves in the urinary bladder[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(6): 1157-1164. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.031.
- [18] Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, et al. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction[J]. *J Urol*, 2001, 165(4): 1107-1110. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66438-5.
- [19] Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M, et al. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra[J]. *Urology*, 2005, 65(1): 37-41. DOI: 10.1016/j.urology.2004.08.016.
- [20] HC Kuo. Effect of botulinum toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity[J]. *Urology*, 2003, 61(3): 550-554. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02541-4.

(修回日期: 2016-05-20)

(本文编辑: 易 浩)