

膀胱过度活动症及其研究进展

廖利民^{1,2}

[关键词] 膀胱过度活动症;诊断;治疗
[中图分类号] R694 [文献标识码] B [文章编号] 1006-9771(2008)03-0288-03
[本文著录格式] 廖利民.膀胱过度活动症及其研究进展[J].中国康复理论与实践,2008,14(3):288—290.

根据国际尿控协会(ICS)最新定义,下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS) 被分为储尿期、排尿期和排尿后症状。储尿期症状是指膀胱储尿期所产生的症状,包括尿急、尿频、夜尿、急迫性尿失禁等。为了突出储尿期症状,膀胱过度活动症(OAB)的概念被提出,并正引起当今泌尿外科的重视。ICS 于 2002 年对 OAB 正式定义,OAB 是一种提示下尿路功能障碍的症状综合征,主要是尿急、可伴或不伴急迫性尿失禁,通常伴尿频和夜尿。这些症状提示逼尿肌过度活动,但也可发生于其他形式的排尿或尿路功能障碍,无膀胱其他病理或感染的征象。直到现在,OAB 还经常与尿失禁混淆,使得流行病学发病率的数据地区与地区之间、国与国之间变异很大。这导致估计的 OAB 的发病率范围很大,阻碍了 OAB 治疗措施的进一步提高。然而可以说 OAB 是一常见的功能障碍,影响了世界范围内广大人们的生活质量。它发病率很高,给患者带来一系列问题,包括生理、社会、心理及性生活方面的问题;另外,还导致较大的经济支出。关注 OAB 是非常合适的。OAB 患者通常不愿意向医生讲述或与家庭成员和朋友讨论这一问题。ICS 提出和采用的以症状为基础的定义为进一步的临床研究提供了框架和可能,可以保证将来在发病率估计、诊断和处理方面更加准确、真实。

正常排尿需要神经系统、膀胱和括约肌机制的协调。OAB 致病机制的理论包括中枢神经系统、外周神经系统等不同水平及膀胱平滑肌本身的抑制失控和异常兴奋。虽然症状提示存在无抑制性膀胱收缩,但也可由其他形式的排尿和尿路功能障碍引起。采用 ICS 定义,OAB 是一经验性的诊断,可用于症状、体征、尿液分析和其他实验之后的初始判断。只有在非侵入性和可逆性治疗时才适合使用此经验诊断。同时,只有在其他已知的病理情况如感染、膀胱结石、原位癌或膀胱癌等被除外后才能作出 OAB 的诊断。本文结合第 3 届国际尿失禁咨询委员会(ICI)的推荐意见,重点对 OAB 的治疗作一介绍。ICI 所根据牛津推荐分级原则如下:

- A 级:依据证据水平 1 (高度推荐)
B 级:由证据水平 2 或 3 组成(推荐)
C 级:水平 4 的研究或“多数研究”(可选择)
D 级:证据不充分或矛盾(不推荐)

1 OAB 的最初处理

全科医师、泌尿科医师和妇科医生可对 OAB 进行最初评估和处理。WHO 资助的第 3 届 ICI 对下尿路功能障碍的基本

评价提出了推荐意见。评估包括详细的病史采集、既往治疗和结果、患者排尿日记和问卷调查、体格检查、尿液分析等。如果已决定由非专业人士进行最初的评价和处理,接下来的问题将是什么时候建议患者立即咨询专家。在下列情况下应寻求专家诊治:最初的行为和药物等非侵入性治疗的疗效很差、血尿不伴感染、反复症状性尿路感染,以及复杂下尿路和盆底功能障碍者如:①膀胱排空差,表现为残余尿增加;②并发神经疾病或损伤;③严重的脱垂;④前列腺疾病。

2 OAB 的治疗原则和流程

在诊断患者患有 OAB 之后,医生在实施治疗之前应仔细考虑患者是否需要或期望治疗。并非所有 OAB 患者希望或要求治疗。治疗的启动取决于 OAB 对患者生活质量干扰的程度,治疗启动前应与学生沟通以建立合适的期望值。

OAB 治疗方法主要包括行为调整、药物治疗或两者联合(表 1)。如果此联合治疗无效,而患者希望缓解症状,大多数医生将考虑各种形式的神经调节,包括骶或外周神经的电刺激。这些刺激将导致肌肉收缩、激活反射、调节一些中枢神经系统功能。在神经调节无效,而患者具有严重的 OAB 症状,侵入性更大的治疗,如膀胱扩大术或尿流改道术可以考虑。目前有两种具有前景的治疗方法正在临床试验中:膀胱内直接灌注作用于香草类受体的药物以失活感觉神经元,以及逼尿肌注射 A 型肉毒毒素。已提出的其他治疗 OAB 方法(包括膀胱去神经或电磁治疗)的结果尚无一致性报道。

表 1 OAB 治疗方法

首选方案
行为调节
药物治疗(口服、经皮、膀胱内)
二线方案
神经调节
膀胱扩大成形术
尿流改道
其他
去神经术
电磁治疗
膀胱内去传入药物治疗
逼尿肌肉毒毒素注射术

2.1 行为治疗 对每例 OAB 患者,行为治疗应作为最初治疗的一部分。最常见的 OAB 行为调节包括一系列措施(图 1)。对患者进行下尿路知识教育是行为调节的基本部分,可以使他们更加了解可能的预防措施,应与排尿日记联合应用,使患者加强自我了解。这样的信息可以表明症状出现的确切时间和严重程度。这两个措施应配合液体和饮食管理,以达到定时或预防性的膀胱排空和膀胱训练的目的。排尿时刻表管理包括膀胱训练、定时排尿、习惯训练、提示排尿等方法。采用盆底肌肉训练(PFMT)以加强盆底肌肉从而强有力地抑制逼尿肌的无抑制收缩是一公认的方法。另外,物理疗法(包括生物反馈)也

作者单位:1. 中国康复研究中心北京博爱医院泌尿外科,北京市 100068;2. 首都医科大学康复医学院,北京市 100068。作者简介:廖利民(1964-),男,博士,教授,主任医师,博士生导师,第 5 届国际前列腺增生咨询委员会委员、第 3 届国际尿失禁咨询委员会委员、国际尿控协会(ICS)尿动力学标准化委员会委员、中国脊髓损伤学会副主任委员、中华医学会泌尿外科分会尿控学组副组长,《中华泌尿外科杂志》常务编委,主要研究方向:神经泌尿学与尿动力学、尿失禁。

是有用的,其作用尚存争议。



图 1 OAB 的行为治疗

行为治疗是临床处理不可分割的一部分,应采用强化方法。需随访患者,以监测其功能障碍、解释问题、评估膀胱日记,评价 OAB 症状的变化。这是 OAB 患者现行治疗中很重要的一部分。文献表明行为治疗是有效的,报道的尿失禁改善率大于 50%。一项 123 例 55 岁以上女性尿失禁患者的研究评价了膀胱训练的有效性:共 88 名患者具有尿道括约肌功能不全,35 例具有逼尿肌过度活动或不伴共存的括约肌功能不全;膀胱训练减低了 57% 的尿失禁发生,两组效果相似;另外,白天和夜间的不随意排尿也减少。这些结果显示,膀胱训练应作为女性尿失禁患者最初的治疗手段。

Burgio 的一项研究评价了联合行为和药物治疗对老年女性急性尿失禁的疗效:受试者根据尿失禁的类型和严重程度随机分成行为治疗组、药物治疗组和安慰剂组;如果单一治疗 8 周后,患者仍不能控尿或不满意,可以采用联合治疗。共 197 名 55 岁以上 OAB 妇女入选,35 例在联合治疗组。随后,8 名受试者从行为治疗组转到联合治疗组。单一治疗平均降低尿失禁约 57.5%,而联合治疗平均降低 88.5%。另外,27 受试者从药物治疗组转到联合治疗组,尿失禁改善率在单一治疗组为 72.2%,而联合治疗组增加至 84.3%。此研究的结果表明:行为调节和药物治疗两种方法联用比单用任何一种具有更好的效果。

第 3 届 ICI 对 OAB 行为治疗的推荐方案:

排尿时刻表管理:

- 定时排尿(C 级推荐);
- 习惯训练(D 级推荐),可辅助于其他治疗方法;
- 膀胱训练(C 级推荐),应进一步研究膀胱训练的指导途径、监督强度、辅助治疗、时刻表参数及治疗时间长短。

盆底肌肉训练(PFMT):

为压力性、急迫性和混合性尿失禁(OAB)患者提供一线治疗(A 级推荐)。

目前尚无数据证明家庭或医院内生物反馈(BF)联合 PFMT 的疗效优于单独 PFMT,因此 PFMT+BF 为 B 级推荐。

PFMT 与膀胱训练相结合比 PFMT 单独应用产生更好的短期疗效,但可能不会维持较长时间(B 级推荐)。

2.2 药物治疗 当决定使用药物治疗 OAB 后,首先应明确使用那一类药物制剂。虽然有许多药物在药理机制上很诱人,在动物实验中显示出前景,然而除抗胆碱能制剂外,现在均缺乏强有力的临床证据。虽然大量研究支持胆碱受体拮抗剂治疗 OAB 的有效性,但副作用如口干、便秘、视觉模糊等在一定程度上限制了其应用,这些副作用是由于对膀胱缺乏相对选择性引起的。这导致了对 M 受体和膀胱功能关系的进一步研究,分离出了组织或亚型选择性的抗胆碱能制剂,耐受性得到改善。在膀胱, M₂ 受体是主要的胆碱受体,而 M₃ 受体在功能上更加重要,直接介导逼尿肌收缩。 M₂ 受体可能通过几种机制调节逼尿肌收缩,主要在病理状态下引起膀胱收缩,如神经损伤、糖尿

病和老化。需进行进一步研究以评价:①选择性 M₃ 受体拮抗剂是否会比现有药物具有更好的耐受性;② M₂ 受体拮抗剂的临床重要性;③尿路上皮是否在影响膀胱收缩性方面起重要作用,是否通过毒蕈碱或其他机制起作用。

一项关于抗胆碱能制剂治疗 OAB 的有效性的回顾性研究表明,60%~75% 的患者服药后症状显著改善。为评价治疗的准确价值,需要应用新的概念:临床有效性是效能、耐受性和依从性的结合。因此,不仅有必要评价一种药物如何很好地发挥作用,评价其副作用和患者继续治疗的意愿也很重要。后一概念又叫依从性或坚持性,可以认为是整合有效性和耐受性的替代名词。恰当应用临床有效性,可以包括所有上述概念。

由于药物或非药物的原因,初始治疗可能失败。非药物原因包括缺乏同时的行为调节,由过多液体摄入或摄入患者喜爱的兴奋剂如咖啡因引起。患者第 1 次就诊时建立恰当的期望值及准确记录排尿日记是非常必要的。对于大多数病例,OAB 不能治愈,但是症状可以减轻、生活质量可以改善。治愈暗示疾病的完全消失,对于 OAB 来说,这似乎是不可能的目标。治疗失败的其他非药物原因包括诊断错误或并发的情况,如感染等。抗胆碱治疗失败的可能的药物原因包括:①剂量不够;②副作用限制了足够的剂量;③阿托品抵抗性收缩(NANC);④用高选择性 M₃ 受体时,非 M₃ 受体介导的收缩;⑤ M₃ 或 M₂ 受体的上调;⑥肌源性而非神经源性病因;⑦患者的基因变异,一种药物可能在一特殊患者不如另一患者起效好。

治疗 OAB 的药物包括:抗毒蕈碱药物、抗抑郁药物、α 受体拮抗剂、β 受体拮抗剂、抗利尿激素类药物及其他。第 3 届 ICI 对药物的评估与推荐如下:

抗毒蕈碱药物

- 托特罗定:A 级推荐
- Trospium :A 级推荐
- Darifenacin :A * 级推荐
- Solifenacin :A * 级推荐
- 普奴本辛:B 级推荐
- 阿托品,莨菪碱:C 级推荐

混合作用:抗毒蕈碱药+其他

- 奥昔布宁:A 级推荐
- 丙哌维林:A 级推荐
- 双环维林:C 级推荐
- 黄酮哌酯:D 级推荐

其他药物

- 抗抑郁药(Imipramine):C 级推荐(谨慎)
- 抗利尿激素类似物:去氨加压素(desmopressin):A 级推荐
- α 受体拮抗剂(alfuzosin,doxazosin,terazosin,amsulosin):C 级推荐
- β 受体拮抗剂(terbutaline,salbutamol,clenbuterol):C 级推荐
- 中枢抑制剂:氟比洛芬(indomethacin):C 级推荐
- 消炎痛(flurbiprofen):C 级推荐

2.3 初始药物治疗失败后患者的治疗(二线治疗) 初始药物治疗失败后患者的治疗选择包括:①重新确认;②更多的行为调节;③增加药物剂量;④加用另一种药物;⑤更换制剂;⑥改变治疗方法;⑦推荐患者进行重新评价。在进行更加侵入性的治疗之前,全面评价患者是很重要的。此种情况下应进行尿动力学检查。膀胱镜检查可能不必要,除非血尿或严重的尿急或疼痛存在,影像学检查通常不必要。

如果非侵入性的行为调节和药物治疗失败,现在所用的其他治疗包括:①神经调节和电磁刺激;②膀胱周围去神经;③膀胱扩大成形术。

神经调节(包括骶神经刺激)是 OAB 治疗的一大进步,人们所达成的共识是通过电刺激调节感觉和运动功能。为抑制膀胱活动,对 S₄ 施行电刺激,兴奋阴部传入神经。也可能是其

他的传入或传出纤维被兴奋,虽然这种可能性没有被清楚的确认。骶神经刺激可导致骶反射平衡和协调的恢复,然后改善症状。神经调节不仅用于治疗 OAB,也用于治疗特发性尿潴留和盆底疼痛。目前骶神经调节被认为是治疗下尿路功能障碍的工具,因为它在保守治疗和侵入性治疗(如膀胱扩大和尿流改造)之间建立了桥梁。骶神经刺激通过双模式机制起作用,开放模式抑制逼尿肌收缩,关闭模式触发排尿。在单一患者中,研究尚未确定任何一个临床变量能可靠地预测神经调节的有效性。因此,在患者开始神经调节治疗时有 2 个阶段:第 1 阶段为经皮穿刺试验刺激,如果测试成功,然后进入第 2 阶段,即脉冲发生器永久性植入阶段,采用 Medtronic 公司生产的 Inters-tim 骶神经刺激系统,急性尿失禁和尿频尿急症经神经调节后可获得良好效果。

除骶神经刺激外,周围神经电刺激或磁刺激也被提倡,所采用的位点如肛门、阴道、大腿和胫后区域(经皮电刺激,TENS)。一般地说,随着刺激位点与中枢神经系统距离的加大,临床有效性逐渐降低。

对于难治性 OAB 的其他治疗包括膀胱周围去神经术,虽然此术语易使人误解,因为它并不是真正的去神经,而是一去中枢的过程;从技术上讲,去神经比较困难,因为难以破坏节后副交感纤维,术后 18~24 个月后复发率高达 100%,因此该手术现在很少应用。膀胱扩大成形术是处理难治性 OAB 的另一外科选择,时间证明,它能治疗难治性的膀胱储尿问题,但其为较大侵入性的手术,具有较多的并发症,会带来排空障碍(尿潴留)的危险。

第 3 届 ICI 对 OAB 其他治疗(二线治疗)的推荐:

功能电刺激(ES)

有数据支持使用 ES 治疗急性性和慢性尿失禁的有效性,但尚缺乏一致性研究结果,提示对 ES 进行尿失禁康复的生理原则缺乏深刻理解以及 ES 参数的不可比性,迫切需要高质量临床对照研究(RCTs),大样本、长期随访的数据。

目前尚无数据证明附加 ES 于 PFMT,以及 ES 生物反馈帮助 PFMT 能够带来额外益处。

盆底 ES 在老年人中能够获得较好的应答(C 级推荐)。

磁刺激(MS)

MS(尤其是骶神经根 MS)在治疗急性尿失禁中是有效的,但尚需高质量、大样本的数据(C 级推荐)。

骶神经调节(SNM)

2~3 级水平证据表明,SNM 可以为急性尿失禁、尿频尿急症提供有益的治疗(B 级推荐)。但其作用机理尚不清、尚缺乏对结果的预示,尚需独立的长期研究。

Ingelman-Sundberg 去神经手术

经阴道途径在膀胱表面分离切断盆神经节前纤维以治疗急性尿失禁;4 级水平证据。

骶神经后根切断术

切断 S2~4 骶神经后根,阻断传入冲动,重建膀胱储尿;4 级水平证据。

肠道膀胱扩大术

肠道膀胱扩大术为保守治疗或其他方法治疗急性尿失禁失败的患者提供治疗方法储备(B 级推荐)。

自体膀胱扩大术

切开膀胱浆肌层,使黏膜层膨出的方法;4 级水平证据。

尿流改造;5 级水平证据。

现在进行研究的药物制剂是根据 OAB 的处理原则来设计的,包括作用于中枢和外周的运动系统,通过阻断易化机制或激活抑制机制而起作用。另一途径可集中在感觉系统,或中枢或外周,通过阻断传入神经支配或传入通路而产生作用。

OAB 药物治疗的可能靶点:

中枢

大脑皮层
中脑(PMC)
脊髓

外周

运动传出系统
自主神经
躯体神经
感觉传入
C 纤维
Aδ 纤维
膀胱平滑肌

药理学的发展也包括服药的不同途径,不仅口服,也可膀胱内灌注(辣椒辣素及 Resiniferatoxin)或者联合。膀胱内治疗也包括将注射制剂(如 A 型肉毒毒素)直接注入逼尿肌。寻找有效的和良好耐受性的治疗 OAB 的药物的困难在于尿路选择性,对 OAB 来说,即膀胱的选择性。必须注意,实验室的膀胱选择性与临床膀胱选择性并不一样、动物膀胱选择性并不等于人膀胱选择性、健康人的膀胱选择性可能与 OAB 患者的膀胱选择性不一样。所有这些均会影响临床有效的 OAB 制剂的开发。

未来 OAB 治疗的非药物选择包括组织工程学——一种新出现的治疗方法,例如通过种植膀胱组织到骨架上使膀胱扩大成形。这大大简化了手术步骤,减少了肠道吻合的需要。最后,还有作者对基因治疗感兴趣,以恢复引起 OAB 症状的神经可塑性改变。

第 3 届 ICI 对 OAB 其他新疗法的推荐:

巴氯芬(Baclofen)膜内用;C 级推荐

辣椒辣素(Capsaicin)膀胱腔内用;C 级推荐

Resiniferatoxin(RTX)膀胱腔内用;C 级推荐

A 型肉毒毒素(Botulinum toxin)膀胱壁内注射;B 级推荐

4 结论

OAB 是一症状学诊断,基于存在尿急,伴或不伴尿失禁,经常伴有尿频和夜尿。OAB 的诊断需要仔细地询问病史,处理要求联合行为和药物途径。此功能障碍的形成可能是由下尿路功能障碍引起,包括多个运动和感觉神经通路,以及膀胱和尿道(主要是平滑肌成分)。OAB 治疗的潜在靶点存在于中枢神经系统、外周神经系统和下尿路本身。发展更加特异性的药物制剂的研究正在进行中,未来治疗的挑战将是开发对 OAB 有选择的治疗而副作用最小的制剂。目前有力的非侵入性治疗的临床证据只存在于联合使用行为调节和抗胆碱能制剂之中。在严重影响生活质量,而对行为治疗和药物干预没有反应的患者,可能的治疗是神经调节和侵入性更大的外科手术;然而这些方法应在充分考虑了较小侵袭性的方法之后再加以选择。

(收稿日期:2007-04-26)

3 OAB 治疗的进展

将来对 OAB 的治疗包括改善药物治疗和新的外科技术。