

专家论坛

微创外科时代下尿路功能重建现状与进展

廖利民¹ 王赵霞¹

¹ 中国康复研究中心北京博爱医院泌尿外科 首都医科大学泌尿外科系 100068 北京

通信作者: 廖利民, lmliao@263.net
收稿日期: 2016-06-20

[摘要] 下尿路功能障碍(LUTD)主要包括储尿期和(或)排尿期异常,如神经源性膀胱、急迫性/压力性尿失禁、膀胱出口梗阻等等。LUTD是产生下尿路症状的病理生理基础,严重影响患者的生活质量,甚至危及生命。临床上用以治疗 LUTD 的外科手术已从传统开放手术过度到微创时代,现对上述内容进行阐述。

[关键词] 下尿路功能障碍;下尿路功能重建;微创治疗

[中图分类号] R69 **[文献标识码]** A

[文章编号] 2095-5146(2016)05-257-06

下尿路功能障碍(lower urinary tract dysfunction, LUTD)主要包括储尿期和(或)排尿期异常,如神经源性膀胱、急迫性/压力性尿失禁、膀胱出口梗阻等等。LUTD 是产生下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)的病理生理基础,严重影响患者的生活质量,甚至生命健康。临床上用以治疗 LUTD 的药物和手术都在不断探索创新,其中各种新药不断问世,外科手术已从传统开放手术进入到电刺激疗法、微创手术时代,如无张力经阴道中段尿道吊带术(tension-free vaginal tapes, TVT)、尿道中段悬吊术(TVT-O)等微创手术的盛行、骶神经调控的广泛应用,使 LUTD 的治疗进入了快速推广和普及时期。神经源性下尿路功能障碍(neurogenic lower urinary tract dysfunction, NLUTD)是 LUTD 的典型代表,是由中枢或外周神经系统病变导致的膀胱和(或)尿道功能障碍。影响支配下尿路神经的各种疾病都有可能引起 NLUTD,临床表现形式取决于神经损伤的部位和程度。骶髓低级排尿中枢以上神经损伤通常导致逼尿肌过度活动(neurogenic detrusor overactivity, NDO),临床表现为尿失禁;还常常出现逼尿肌-括约肌协同失调(detrusor sphincter dyssynergia, DSD),使储尿期和排尿期膀胱内压力都升高。NDO、DSD 和膀胱内高压往往会导致膀胱结构性损害,膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)、上尿路扩张(upper urinary tract dilation, UUTD)和肾功能不全等。因此,对于 NLUTD 患者应采取有效管理和治疗,以保护患者上尿路功能、改善尿失禁、提高生活质量和恢复下尿路功能^[1]。

目前临床上治疗 NLUTD 的方法有早期神经保护和特定针对下尿路的治疗,后者包括口服药物治疗、A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)注射和神经调控等微创疗法、开放手术等,每种措施都有其利弊,因此探索新的治疗方式是十分必要的。随着高科技的发展和应用,微创治疗已成为 21 世纪医学发展的重要趋势,我们应不断创新,将新的微创技术运用于临床,使患者承受最小的创伤获得最大的疗效。近年来,国内外在该领域取得了较大的进展。

1 口服药物治疗

1.1 抗胆碱能药物

抗胆碱能药物是临床上治疗 NLUTD 一线用药,该药物被认为是目前治疗 NLUTD 最有效的药物。当前临床上治疗 NDO 的金标准是间歇导尿联合抗胆碱能药物,临床上可使用的此类药物包括奥昔布宁、曲司氯铵、托特罗定和丙哌维林等;这些药物疗效确切,安全性和耐受性良好。索利那新对膀胱 M3 胆碱能受体受体有高度选择性,因此副作用更少,但其治疗 NDO 患者的有效性和安全性需深入研究。我们最近随访了 50 名服用索利那新的脊髓损伤(SCI)NDO 患者,对索利那新进行初步安全性和有效性评估,结果表明索利那新能够明显增加患者膀胱容量、减少膀胱漏尿,显著提高患者生活质量^[2]。值得注意的是,当患者停止服用抗胆碱能药物后 NDO 立即重新出现,提示这种药物缺乏长期治疗效果。因此,选择服用抗胆碱能药物的 NDO 患者需终生服药,也就是说除非更有效更佳的药物问世,否则患者可能要长期忍受药物带来的副作用。

1.2 磷酸二酯酶 5 抑制剂

磷酸二酯酶 5 抑制剂(phosphodiesterase inhibitors, PDE5Is)已被证实治疗 NDO 有显著疗效,将来可能会成为抗胆碱能药物的替代药物或辅助药物;但目前 PDE5Is 治疗 NDO 的临床数据尚不完善^[3, 4]。

1.3 β_3 -肾上腺能受体激动剂

据报道,人类膀胱 95% 的肾上腺能受体是 β_3 受体亚型,介导逼尿肌松弛^[5]。近年来,在国外 β_3 受体激动剂已引入临床治疗膀胱过度活动症(OAB)。其中米拉贝隆作为高选择性选择性 β_3 受体激动剂,已被欧美国家批准用于治疗 OAB^[5]。米拉贝隆通过激活膀胱壁上 β_3 受体使逼尿肌松弛,可以增加膀胱顺应性,提高膀胱储尿能力,抑制非排尿性收缩,对逼尿肌排尿性收缩无影响^[6]。但是关于米拉贝隆的治疗 NDO 的安全性和有效性还需更多的证据支持。在中国,米拉贝隆的临床试验已经完成。其他 β_3 受体激动剂也正在研究中^[7]。将来,联合抗胆碱能药物和 β_3 -肾上腺能受体激动剂治疗 NDO 可能会成为一个非常好的选择。

1.4 α -肾上腺能受体阻滞剂

α -肾上腺能受体兴奋使尿道平滑肌收缩,导致尿道内口关闭; α_{1A} 受体在男性尿道前列腺部及女性尿道的分布上占绝对优势,因此 α 受体阻滞剂可降低膀胱出口阻力。应用非选择性和选择性 α 受体阻滞剂对于某些 NLUTD 患者有效,特别是伴有膀胱出口梗阻者,能够显著降低膀胱出口梗阻、剩余尿量及自主神经反射异常^[8]。非选择性和选择性 α 受体阻滞剂在国内得到广泛应用。

2 微创 BTX-A 注射术

BTX-A 已被引进临床用以治疗 NDO。目前普遍认为 BTX-A 逼尿肌注射后,通过作用于神经末梢神经肌肉接头处,暂时性的抑制突触前膜释放乙酰胆碱,从而使膀胱平滑肌软性瘫痪。BTX-A 引起持续但可逆的化学性去神经效应,大约持续 9 个月。逼尿肌注射 BTX-A 属于微创治疗,应按照术前准备的剂量均匀分布到膀胱各壁^[9~11]。而相关组织病理学检查未发现注射部位发生超微结构改变^[12]。目前,Botox (Allergan)已在全世界范围内推广使用。Lantox 或衡力是一种国产 BTX-A,由兰州生物制品研究所研发。我们已经在临床上应用 Lantox 治疗 SCI 导致 NDO 患者十余年,其治疗在安全性、有效性和患者耐受性方面与 Botox 无明显差别^[13]。Lantox 逼尿肌注射

可以显著改善 NDO 患者的膀胱功能,如尿失禁明显改善及患者主观满意度提高。尿动力检查客观表明出现过度活动时的膀胱容量、最大逼尿肌收缩压、膀胱顺应性和最大膀胱容量均显著得到改善。我们还发现 Lantox 逼尿肌注射能够降低 SCI 患者尿路感染的概率^[14]。我们猜测这可能与降低了膀胱压力有关。Lantox 的价格仅仅为 Botox 的三分之一,这无疑可以使国内乃至其他发展中国家患者有能力长期接受肉毒素治疗。关于 Lantox 的临床试验正在国内实施。

另外,Lantox 尿道外括约肌注射可以降低尿道阻力,从而改善尿道外括约肌持续紧张或者 DSD,同时可以降低 NLUTD 患者剩余尿量、提高排尿效率。Lantox 膀胱壁注射用以治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的有效性和安全性也已经得以证实^[15]。

3 微创神经调控疗法

1878 年,Saxtorph 用膀胱腔内电刺激的方法治疗无收缩膀胱而导致完全性尿潴留的患者,这是首次用电刺激治疗 LUTD 的报道。近年来,神经调控在神经泌尿学及功能泌尿外科领域取得重要的进展,成为目前治疗 LUTD 最具前景的方法之一。目前世界范围内对各种方式神经调控进行了基础和临床研究,如脊髓刺激、骶神经刺激、外周的盆神经刺激、阴部神经刺激、胫神经刺激、下肢躯体神经刺激、盆底肌和逼尿肌等效应器官刺激等,均实现了微创介入。

3.1 骶神经调节术

骶神经调节术(sacral neuromodulation, SNM)适应证包括 LUTD 和肠道功能紊乱,是一种得到广泛认可的可逆性微创手术治疗方式^[16]。自上世纪 90 年代美国 FDA 批准 SNM 植入人体以来,全世界有超过 20 万名患者选择这种电刺激治疗并获益、并以每年 1 万例植入的速度递增,所缓解的症状包括急性尿失禁、尿频、非梗阻性尿潴留、大便失禁及其他膀胱功能障碍等。SNM 的作用机制尚未完全阐明,一般认为 SNM 能够抑制引发不适当逼尿肌收缩的传入冲动;通过刺激传入神经恢复尿路系统兴奋和抑制信号的正常平衡关系。目前美国 FDA 尚未将 NLUTD 列入治疗适应证,但是我们研究提示 SNM 对于部分 NLUTD 患者也有较好疗效。神经系统疾病或损伤导致的 LUTS 表现多样,SNM 可能无法缓解所有症状,因此有时候 SNM 仍需联合其他治疗方法^[17, 18]。

自从 1983 年 Medtronic 研发出第一代骶神经刺激器(InterStim)以来,该公司的骶神经刺激器在全球范围内一直占据绝大部分的市场份额。SNM 在经过 20 多年的发展,其疗效确切、技术先进、商业成功,但是由于 SNM 植入装置的高昂价格,使其在发展中国家并没有得到广泛推广。为了使更多的患者受益,尤其是在发展中国家的患者,有必要研发低价格、高质量的 SNM 植入装置,提高市场竞争力和准入。中国作为最大的发展中国家,我们于“十一五期间”在国家科技部的支持下开始着手 SNM 的国产化进程,目前已有两款国产化 SNM 植入装置正在进行临床试验,有望很快以恰当的价格惠及国人。

3.2 阴部神经调节

阴部神经调节(pudendal neuromodulation, PNM)是一种治疗 NDO 的潜在可行性方法,在治疗患者排尿功能障碍方面取得满意效果。我们的动物实验结果提示刺激阴部神经能够增加 SCI 早期的膀胱容量^[19]。慢性 SCI 患者,会出现膀胱过度肥厚或纤维化,膀胱顺应性明显降低。我们的研究表明当其他保守方案治疗 SCI 性 NDO 无效时应立即选择 PNM。在 SCI 后应尽早开始 PNM 治疗,可以有效增加膀胱容量和延缓膀胱纤维化的进程,因此我们的研究提示 SCI 后应尽早给予 PNM 治疗^[20],这种基础研究成果也应尽快转换到临床应用。临床上可以通过微创穿刺的方法将 SNM 的 InterStim 装置植入患者体内。

文献报道另一种 PNM 的微创方法,即通过穿刺将一种电池供电的微型刺激器(BION)植入阴部神经附近、刺激阴部神经来治疗急迫性尿失禁,但是该设备因某些原因研发中断^[21, 22]。在国内,我们近年来利用相似技术研发了一种不含电池的新型微型刺激器(NuStim),这种刺激器既可以刺激神经、又可刺激肌肉。NuStim 是一种具有创新性的、电感控制的微型刺激器,可以持续释放微小电流。NuStim 体积非常小(3 mm × 10 mm),仅需穿刺扩张器这样简单的手术工具,即可将它经皮肤植入目标神经或肌肉附近、实现真正意义上的微创治疗,NuStim 由坐垫发出的无线电频率控制电刺激的发生。NuStim 治疗就是对神经或肌肉进行神经调控,如刺激阴部神经治疗 OAB、刺激盆底肌肉(PFM)改善压力性尿失禁(SUI)等。

NuStim 治疗 SUI 属于创新性的微创疗法。目前临床上有多种方法治疗 SUI,包括加强盆底

肌功能的 Kegel 训练和中段尿道悬吊带术,如 TVT 等;其中对 TVT 长期并发症的报道越来越多。保守治疗方案中,Kegel 训练通过加强盆底肌肌力可以有效的缓解轻中度 SUI,但是很多患者难以充分收缩盆底肌肉或者持久坚持训练。基于目前临床现状,我们研发的这种无线 NuStim 可经皮肤植入至 PFM,电刺激肌肉运动轴突使 PFM 产生较强的收缩,达到类似 Kegel 训练的效果。与传统的手术治疗相比,我们认为 NuStim 治疗侵入性更小、术后和长期并发症可能更少,有望显著减少轻中度 SUI 患者漏尿情况,也符合微创手术的发展趋势。相关临床前期研究正在本中心开展。

3.3 经胫神经电刺激

SNM 和 PNM 需植入刺激器和电极,都是具有侵入性微创手术。我们最近采用自主研发的膀胱盆底康复治疗仪,将表面电极紧贴踝部,经表面电极刺激胫神经治疗 SCI 后 NDO 患者 50 例,分析结果表明 PTNS 治疗可增加有效患者膀胱容量,减少漏尿量^[2]。对猫的相关研究报道,经胫神经电刺激(percutaneous tibial nerve stimulation, PTNS)是通过活化阿片类受体抑制 OAB 的。PTNS 是一种微侵袭性的、安全有效和不良反应较少的治疗方法。临床上很多 OAB 患者药物耐受性或依从性较差,我们可以探索 PTNS 联合药物治疗 OAB,使用引起最轻疼痛的 PTNS 和最小药物副作用的药物,达到最佳治疗效果。

3.4 足底电刺激

文献报道,足底电刺激(foot stimulation)可以延迟正常人的膀胱充盈感和增加膀胱容量。我们也进行了实验,验证足底电刺激这种刺激躯体神经的治疗是否可以增加膀胱扩大术后 NLUTD 患者的膀胱容量^[23],实验结果表明这些患者的膀胱容量平均从 279.4 ml 增加到 361.1 ml。而对于这种无创的刺激治疗方式,临床试验容易展开。

4 尿路功能重建手术

4.1 腔镜下肠道膀胱扩大术

尿路感染、VUR 和膀胱内高压这些 NLUTD 并发症都可能会严重影响患者上尿路功能。下尿路重建最重要的目的就是保护上尿路功能。对于严重反复泌尿系感染和膀胱输尿管反流患者,膀胱扩大术是治疗金标准。膀胱扩大以重建新的有足够容量和顺应性良好的储尿囊,从而达到扩大膀胱容量、低压储尿、防止上尿路损害的目的。肠道膀胱扩大可以选择任何肠段。其中乙状结肠最

为常用,一是该肠段在解剖上接近膀胱,二是肌肉层较厚、肠腔直径较大、肠系膜丰富,能够确保膀胱扩大足够的容量且手术易操作。我们回顾性分析了 2005~2011 年 78 例肠道膀胱扩大患者资料,包括 47 例单独行乙状结肠膀胱扩大或者同行输尿管再植术患者。分析结果表明,乙状结肠膀胱扩大治疗 NB 的有效性和安全性是肯定的;同期行输尿管再植术对那些病史较长的患者明显有益。而且,膀胱扩大术后和配合间歇导尿解决了绝大多数患者反复泌尿系感染问题^[24]。肠道膀胱扩大已成为治疗 NLUTD 的常规方法之一,截至目前我们完成超过 200 台开放式肠道膀胱扩大术。国内其他一些中心也正在探索在腹腔镜下行膀胱扩大术,从而使患者承受更小的手术创伤、实现手术微创化。我们最近提出两种分类:一种是基于磁共振(MRU)的上尿路扩张(UUTD)分度标准;一种是综合的全尿路功能障碍分类方法^[25]。这些新的分度分类标准可以指导膀胱扩大患者的手术指征、疗效评估和随访,明确手术对上尿路功能的保护作用^[26]。

4.2 组织工程膀胱扩大术

肠道膀胱扩大术长期疗效确切,但是利用患者自身胃肠道进行膀胱扩大不可避免的出现诸多并发症,如肠道分泌黏液阻塞阻塞尿路、粘连性肠梗阻、代谢障碍、结石形成、储尿囊恶变等;因此有研究者研发肠道替代材料以避免上述并发症。我们已经将组织工程技术用于动物膀胱成形术的实验中^[27],将小肠黏膜下层(small intestine submucosa, SIS)作为肠壁替代物用于制作兔膀胱扩大模型,并获得了在组织学、功能学、免疫组化以及尿动力学方面的成功。在动物研究的基础上,我们开始研发 SIS 生物补片用于代替肠道做膀胱扩大术^[28]。我们对 14 例行 SIS 生物补片膀胱扩大术的患者进行随访,初步分析结果表明该生物补片可以显著改善 NB 患者膀胱功能,无代谢问题、无尿路结石形成,且很好的起到保护肾功能作用。之前有其他替代材料,如聚羟基乙酸,种或不种干细胞的支架材料,术后一段时间后会补片收缩,膀胱容量减小,膀胱压力又升高,使患者不得不再接受肠道膀胱扩大^[28~30]。SIS 材料的组织工程技术可能会为 LUTD 患者尿路功能重建提供潜在可行的治疗方法,并为实现腔镜下的微创手术提供了可行性。

4.3 人工尿道括约肌

人工尿道括约肌 (artificial urinary sphinc-

term, AUS)植入是复杂性尿失禁(urinary incontinence, UI)患者,包括神经源性 UI 患者,进行尿路功能重建的重要治疗手段^[31~33]。AUS 植入可以使低膀胱出口梗阻的 NB 患者重新获得自主排尿的能力^[33]。我们回顾分析 30 例接受 AUS 植入的 UI 患者情况,其中 9 名(30%)是神经源性 UI,17 例(56.7%)是外伤致括约肌损伤后尿失禁,4 例(10.33%)前列腺切除术后尿失禁。1 h 尿垫实验提示漏尿量明显减少,干燥率达到到 46.7%。在中国,AUS 植入,特别是对于神经源性 UI 的尿路功能重建疗效确切,这种患者的选择是与国外不同的。AUS 植入的主要远期并发症有尿道萎缩、袖套侵蚀、机械故障等,出现这些并发症可能需要再次手术。

5 其他治疗新方法的探索

5.1 干细胞移植

成熟中枢神经系统是不能再产生新的神经元和神经胶质细胞的。因此,SCI 所致的膀胱功能障碍似乎很难恢复;有研究报道移植的神经祖细胞或其他神经干细胞可以使损伤部位神经再生以改善膀胱功能^[34]。类似研究中,干细胞被直接注射到损伤部位,这可能会加重脊髓进一步损伤的风险。因此,我们选择静脉注射骨髓基质干细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)。这些细胞进入大鼠静脉到达 L₃~L₄ 脊髓存活至少 4 周后,我们发现 SCI 大鼠 LUTD 得到改善。尽管这项研究处于初步阶段,但是静脉注射 BMSCs 还是有可能在未来成为治疗 SCI 所致 LUTD 患者的方式之一^[35]。另外,BMSCs 还可以作为神经保护的药物用于神经损伤早期。

5.2 基因治疗

基因治疗已经被用来探索治疗继发于 SCI 的器官功能障碍,包括 NLUTD。通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体可以改善 SCI 大鼠 DO。尿喹啉酸(KYNA)是色氨酸的终极代谢产物之一,是一种 NMDA 受体拮抗剂。在中枢神经系统,尿氨酸氨基转移酶(KAT)不可逆的催化色氨酸生成尿喹啉酸,在人和大鼠的神经系统主要为 KAT II 型。我们选择了 KAT II 作为治疗基因,复制缺陷疱疹病毒介导的尿氨酸氨基转移酶 II 基因(HSVrd-KAT II)注射到 SCI 大鼠的膀胱壁上,病毒载体(HSVrd)沿膀胱感觉神经上行感染 L₆-S₁ 背根神经节,此处 KAT II 表达上调,使 KYNA 生成增多,从而抑制大鼠 DO 并提高排尿效率。同时,我们用全细胞膜片钳法检测证实了

由病毒介导的 KAT II 催化生成的外源性 KYNA 能够阻断 $L_6 \sim S_1$ DRG 神经元 NMDA 受体。因此, HSVrd-KAT II 经膀胱壁注射能够改善 SCI 大鼠 DO 机制可能是抑制了膀胱传入通路的 NMDA 受体^[36]。我们将继续研究 HSVrd-KAT II 经尿道括约肌注射是否可以降低 SCI 大鼠的尿道压力并改善 DSD。在未来, 这些基础研究成果有望转化到临床微创治疗之中去。

6 总结

LUTD 的治疗是对当代医学科学和神经学的挑战。即要把握包括传统治疗手段, 又要引用新的科学技术不断创新。在神经泌尿学及功能泌尿外科领域, 转化医学任重而道远, 我们必须要有决心克服重重阻碍。未来研究重点应在联合两种或以上的治疗方法以强化疗效, 将新技术、新成果运用到临床上。微创是外科手术的发展趋势和要求, 我们必须顺应趋势, 努力开拓微创时代下的下尿路功能重建的未来。

[参考文献]

- [1] Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*, 2009, 56(1): 81-88.
- [2] Chen G, Liao L, Li Y. The possible role of percutaneous tibial nerve stimulation using adhesive skin surface electrodes in patients with neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(3): 451-455.
- [3] Angulo J, Cuevas P, Fernández A, et al. Tadalafil enhances the inhibitory effects of tamsulosin on neurogenic contractions of human prostate and bladder neck. *J Sex Med*, 2012, 9(9): 2293-2306.
- [4] Behr-Roussel D, Oger S, Caisey S, et al. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in un-anesthetized, decerebrate, spinal cord-injured rats. *Eur Urol*, 2011, 59(2): 272-279.
- [5] Rossanese M, Novara G, Challacombe B, et al. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a β_3 -adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int*, 2015, 115(1): 32-40.
- [6] Sadananda P, Drake MJ, Paton JF, et al. A functional analysis of the influence of β_3 -adrenoceptors on the rat micturition cycle. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347(2): 506-515.
- [7] Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*, 2014, 33(1): 17-30.
- [8] Abrams P, Amarenco G, Bakke A, et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol*, 2003, 170(4 Pt 1): 1242-1251.
- [9] Schurch B, de Sèze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: Results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*, 2005, 174(1): 196-200.
- [10] Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2011, 60(4): 742-750.
- [11] Grosse J, Kramer G, Stöhrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol*, 2005, 47(5): 653-659.
- [12] Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol*, 2004, 46(6): 784-791.
- [13] Chen G, Liao L. Injections of Botulinum Toxin A into the detrusor to treat neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43(3): 655-662.
- [14] Jia C, Liao LM, Chen G, et al. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2013, 51(6): 487-490.
- [15] Gao Y, Liao L. Intravesical injection of botulinum toxin A for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: 10 years of experience at a single center in China. *Int Urogynecol J*, 2015, 26(7): 1021-1026.
- [16] Wöllner J, Hampel C, Kessler TM. Surgery Illustrated-surgical atlas sacral neuromodulation. *BJU Int*, 2012, 110(1): 146-159.
- [17] Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2010, 58(6): 865-874.
- [18] Chen G, Liao L. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder and bowel dysfunction with multiple symptoms secondary to spinal cord disease. *Spinal Cord*, 2014. doi:10.1038/sc.2014.157.
- [19] Chen G, Liao L, Dong Q, et al. The inhibitory

- effects of pudendal nerve stimulation on bladder overactivity in spinal cord injury dogs: is early stimulation necessary? *Neuromodulation*, 2012, 15 (3):232-237.
- [20] Li P, Liao L, Chen G, et al. Early low-frequency stimulation of the pudendal nerve can inhibit detrusor overactivity and delay progress of bladder fibrosis in dogs with spinal cord injuries. *Spinal Cord*, 2013, 51(9):668-672.
- [21] Bosch JL. The bion device: a minimally invasive implantable ministimulator for pudendal nerve neuromodulation in patients with detrusor overactivity incontinence. *Urol Clin North Am*, 2005, 32(1):109-112.
- [22] Groen J, Amiel C, Bosch JL. Chronic pudendal nerve neuromodulation in women with idiopathic refractory detrusor overactivity incontinence: results of a pilot study with a novel minimally invasive implantable mini-stimulator. *Neurourol Urodyn*, 2005, 24(3):226-230.
- [23] Chen G, Liao L, Miao D. Electrical stimulation of somatic afferent nerves in the foot increases bladder capacity in neurogenic bladder patients after sigmoid cystoplasty. *BMC Urol*, 2015, 15:26. doi:10.1186/s12894-015-0023-8.
- [24] Zhang F, Liao L. Sigmoidocolocystoplasty with ureteral reimplantation for treatment of neurogenic bladder. *Urology*, 2012, 80(2):440-445.
- [25] Liao L. A new comprehensive classification system for both lower and upper urinary tract dysfunction in patients with neurogenic bladder. *Urol Int*, 2015, 94(2):244-248.
- [26] Liao L, Zhang F, Chen G. Midterm outcomes of protection for upper urinary tract function by augmentation enterocystoplasty in patients with neurogenic bladder. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(11):2117-2125.
- [27] Wang Y, Liao L. Histologic and functional outcomes of small intestine submucosa-regenerated bladder tissue. *BMC Urol*, 2014, 14:69.
- [28] Kajbafzadeh AM, Turchi A, Mousavian AA, et al. Bladder muscular wall regeneration with autologous adipose mesenchymal stem cells on three-dimensional collagen-based tissue-engineered prepup and biocompatible nanofibrillar scaffold. *J Pediatr Urol*, 2014, 10(6):1051-1058.
- [29] Lai JY, Chang PY, Lin JN. Bladder autoaugmentation using various biodegradable scaffolds seeded with autologous smooth muscle cells in a rabbit model. *J Pediatr Surg*, 2005, 40(12):1869-1873.
- [30] Kwon TG1, Yoo JJ, Atala A. Local and systemic effects of a tissue engineered neobladder in a canine cystoplasty model. *J Urol*, 2008, 179(5):2035-2041.
- [31] Léon P, Chartier-Kastler E, Rouprêt M, et al. Long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter implantation in men with stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2015, 115(6):951-957.
- [32] Kim SP, Sarmast Z, Daignault S, et al. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. *J Urol*, 2008, 179(5):1912-1916.
- [33] Lai HH, Hsu EI, Teh BS, et al. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. *J Urol*, 2007, 177(3):1021-1025.
- [34] Neuhofer B, Barshinger AL, Paul C, et al. Stem cell delivery by lumbar puncture as a therapeutic alternative to direct injection into injured spinal cord. *J Neurosurg Spine*, 2008, 9(4):390-399.
- [35] Hu Y, Liao LM, Ju YH, et al. Intravenously transplanted bone marrow stromal cells promote recovery of lower urinary tract function in rats with complete spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2012, 50(3):202-207.
- [36] Jia C, Yoshimura N, Liao L. Herpes simplex virus vector-mediated gene transfer of kynurenine aminotransferase improves detrusor overactivity in spinal cord-injured rats. *Gene Ther*, 2014, 21(5):484-489.