

论著

文章编号:1000-5404(2012)11-1120-03

### 膀胱内注射肉毒素 A 治疗氯胺酮相关性膀胱功能障碍

姜少军<sup>1,2</sup>, 谢克基<sup>2</sup>, 蔡岳斌<sup>2</sup>, 邓向荣<sup>2</sup>, 王斌<sup>2</sup>, 韦兴华<sup>2</sup>, 钟惟德<sup>2</sup>, 胡建波<sup>2</sup> (510515 广州, 南方医科大学研究生院<sup>1</sup>; 510180 广州, 广州医学院附属广州市第一人民医院泌尿外科<sup>2</sup>)

**[摘要]** 目的 探讨膀胱内注射肉毒素 A 治疗氯胺酮相关性膀胱功能障碍的临床价值。方法 经戒断氯胺酮、抗生素、M受体阻滞剂等常规治疗无效的氯胺酮相关性膀胱功能障碍男性患者 6 例, 平均年龄 26(18~36)岁。均有严重的尿频、尿急、夜尿增多、尿痛或血尿症状。膀胱镜下将肉毒素 A 200 U 注射于膀胱逼尿肌内, 均匀分布共注射 30 针。记录治疗前及治疗 4 周后的排尿日记、OABSS 评分及患者症状改善情况, 进行疗效评价。结果 6 例膀胱活检病理提示膀胱黏膜炎性改变。排尿日记显示治疗后 4 周患者的日间排尿次数由(24.2±5.9)次减至(12.8±2.5)次( $P < 0.01$ ), 夜间排尿次数由(16.8±5.3)次减至(6.7±3.0)次( $P < 0.01$ ), 尿量由(31.3±10.8) ml/次增加至(67.8±23.7) ml/次( $P < 0.01$ )。OABSS 评分由(9.7±1.5)分减至治疗后 4 周的(7.0±1.7)分( $P < 0.01$ )。尿痛、膀胱区疼痛、血尿症状也有明显好转。6 例患者未出现急性尿潴留等药物不良反应。结论 膀胱内注射肉毒素 A 治疗氯胺酮相关性膀胱功能障碍是一种安全有效的手段, 其长期疗效还需进一步随访。

**[关键词]** 肉毒素 A; 氯胺酮; 膀胱功能障碍; 膀胱炎

**[中图分类号]** R694.5; R971.2; R452

**[文献标志码]** A

### Treatment ketamine-related bladder dysfunction by intravesical injection of botulinum toxin A

Jiang Shaojun<sup>1,2</sup>, Xie Keji<sup>2</sup>, Cai Yuebin<sup>2</sup>, Deng Xiangrong<sup>2</sup>, Wang Bin<sup>2</sup>, Wei Xinghua<sup>2</sup>, Zhong Weide<sup>2</sup>, Hu Jianbo<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Graduate School, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 510515; <sup>2</sup>Department of Urinary Surgery, First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou Medical College, Guangzhou, Guangdong Province, 510180, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the clinical outcome of ketamine-related bladder dysfunction after intravesical injection of botulinum toxin A. **Methods** Six male patients with ketamine-related bladder dysfunction at the age of 18 - 36 years, who failed to routine treatment with ketamine, antibiotics, and M-blockers, were enrolled in this study. Their symptoms included severe frequency and urgency of micturition, nocturia, urodynia or hematuria. Botulinum toxin A (200 U) was uniformly injected into 30 sites of the musculus detrusor vesicae under a cystoscope. Micturition, overactive bladder symptoms score (OABSS) and improved symptoms were recorded before and after 4 weeks of treatment. The therapeutic effect of intravesical botulinum toxin A injection were assessed. **Results** The biopsy of bladder tissue from 6 patients showed inflammatory changes in bladder mucosa. The frequency of daytime micturition and nocturia decreased from 24.2±5.9 to 12.8±2.5 and from 16.8±5.3 to 6.7±3.0 respectively ( $P < 0.01$ ), the urine volume increased from 31.3±10.8 ml to 67.8±23.7 ml ( $P < 0.01$ ), the OABSS decreased from 9.7±1.5 to 7.0±1.7 ( $P < 0.01$ ), and the symptoms such as urodynia, bladder pain and hematuria were significantly improved 4 weeks after treatment. No adverse drug reactions such as acute urinary retention was observed in the 6 patients. **Conclusion** Intravesical injection of botulinum toxin A is a safe and effective treatment modality for ketamine-related bladder dysfunction. However, its long-term effect needs to be further observed in the follow-up of such patients.

**[Key words]** botulinum toxin A; ketamine; bladder dysfunction; cystitis

Corresponding author: Jiang Shaojun, E-mail: jiangshaojun@yeah.net

**[通信作者]** 姜少军, E-mail: jiangshaojun@yeah.net

氯胺酮在临床上主要作为麻醉药物使用,由于有致幻、愉悦、分离状态、兴奋等精神及神经系统反应,近年来氯胺酮作为“娱乐性药物”在一些舞厅及夜总会较广泛非法使用,俗称“K粉”。国内外学者陆续报道了由于滥用氯胺酮导致的一种新的泌尿系统疾病,因其主要导致膀胱炎症或严重的下尿路症状,故该疾病被命名为氯胺酮相关性膀胱炎或膀胱功能障碍。该病发病机制不明,缺乏有效的治疗方法。我院从2010年8月至2011年7月共收治6例患者,采用膀胱内注射肉毒素A治疗,疗效较满意,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本组6例男性患者,其中有2例为兄弟关系。平均26(18~36)岁。均有“K粉”吸食史,时间1~7年。吸食频率和吸食量个体差异较大,一般初期1~2次/周,每次0.1~1g,一段时间后吸食量和频率均增加。本组病例中吸食时间最长的患者近4个月来几乎每天吸食2~3g。6例患者均有尿频、尿急、夜尿增多、急迫性尿失禁及尿痛症状,尤其以尿频、尿急、夜尿症状最为突出,严重者约20min需排尿1次。4例患者有耻骨上区疼痛,3例患者有肉眼血尿。病程半年至5年,多数患者在吸食半年至1年后出现尿频、尿急、夜尿增多等下尿路症状。患者均曾在多家三甲医院就诊,行戒断“K粉”、抗生素、M受体拮抗剂等治疗,症状都不能缓解。

实验室检查:血常规、生化、电解质、肝肾功能均无异常。尿常规提示尿白细胞25~250/ $\mu$ l,尿蛋白0.1~1g,亚硝酸盐均阴性。中段尿液细菌培养均阴性。影像学检查:患者均行泌尿系统B超检查,提示2例患者膀胱壁增厚、粗糙,呈慢性膀胱炎改变;1例患者因膀胱无法充盈而显示不清。4例患者行IVU检查,肾功能良好,双肾及双侧输尿管未见扩张,有2例患者膀胱边缘毛糙,慢性膀胱炎改变。排尿日记及OABSS评分:患者治疗前均记录3d排尿日记,显示日间排尿次数平均为24.2(18~35)次,夜间排尿次数平均为16.8(10~26)次,平均每次尿量为31.3(18~50)ml。OABSS评分平均为9.7(9~12)分。膀胱镜检查:患者均行蛛网膜下腔或硬膜外麻醉下膀胱镜检查,发现膀胱黏膜不同程度炎症充血、水肿,触之易出血,膀胱容量明显变小。在病变明显处及膀胱内随机取活检。

### 1.2 治疗方法

选择行经尿道膀胱镜下膀胱内注射肉毒素A治疗。蛛网膜下腔或硬膜外麻醉,截石位,将200U的肉毒素A溶解在15ml的生理盐水中,在膀胱镜下避开膀胱三角区,于膀胱两侧壁、底部、顶部的膀胱逼尿肌内均匀分布共注射30针,每针注射0.5ml(6.67U)。术后留置尿管1~3d,4周后记录3d排尿日记、OABSS评分及症状改善情况。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前及

治疗4周后日间排尿次数、夜间排尿次数、平均每次尿量及OABSS评分比较采用配对t检验。

## 2 结果

膀胱活检病理报告:1例上皮下可见较多炎症细胞浸润,以嗜酸性细胞为主;5例为膀胱黏膜组织间质水肿,镜下见增生的血管、神经和纤维组织,局部伴有少量炎症细胞浸润。

6例患者治疗均获成功。治疗前及治疗后4周排尿日记及OABSS评分显示患者的尿频、尿急、夜尿症状明显好转(表1),治疗前有急迫性尿失禁、尿痛、膀胱区疼痛、肉眼血尿症状的患者在治疗后症状也明显好转。随访平均5.5(2~12)个月,患者均未出现急性尿潴留等并发症及药物不良反应。

表1 膀胱内注射肉毒素A治疗前及治疗后4周患者临床症状比较  
( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

时间	日间排尿次数	夜间排尿次数	尿量(ml/次)	OABSS评分
治疗前	24.2 $\pm$ 5.9	16.8 $\pm$ 5.3	31.3 $\pm$ 10.8	9.7 $\pm$ 1.5
治疗后	12.8 $\pm$ 2.5	6.7 $\pm$ 3.0	67.8 $\pm$ 23.7	7.0 $\pm$ 1.7
t值	6.167	8.508	5.683	4.781
P值	0.002	0.000	0.002	0.005

## 3 讨论

Jansen报道<sup>[1]</sup>氯胺酮在1967年即被当做“娱乐性药物”使用,近些年来在许多国家和地区有被滥用的趋势。Shahani等<sup>[2]</sup>在2007年首次报道9例患者因吸食氯胺酮而出现溃疡性膀胱炎,并将这一新的疾病称之为“氯胺酮相关溃疡性膀胱炎”。也有学者根据患者的典型症状将该疾病称为“氯胺酮相关性膀胱功能障碍”<sup>[3]</sup>。氯胺酮诱导膀胱炎或引起下尿路症状的具体机制尚不清楚,有学者认为可能与尿中氯胺酮和活性代谢物对泌尿系的慢性刺激有关,以及氯胺酮和其代谢产物造成膀胱和肾脏血管病变引起局部血运障碍有关<sup>[2]</sup>。也有学者认为尿中氯胺酮及其活性代谢物(如去甲氯胺酮、脱氢去甲氯胺酮等)对泌尿道黏膜引起直接损害,引起明显的黏膜下慢性炎症反应,导致黏膜下水肿、血管扩张、纤维化以及逼尿肌炎症和纤维化<sup>[4-5]</sup>。

迄今为止,国内外关于氯胺酮相关性膀胱功能障碍的报道不多,而且由于氯胺酮诱导膀胱炎或引起下尿路排尿功能障碍的具体机制尚不清楚,所以在治疗方面尚未有非常有效的方法。为减少氯胺酮对泌尿系统的损害和症状进一步加重,首先应戒断氯胺酮。氯胺酮相关性膀胱功能障碍的患者尿液细菌培养一般为阴性,所以使用抗生素疗效不佳。M受体拮抗剂能减

轻一部分患者的尿频、尿急、夜尿及急迫性尿失禁症状。Shahani 等<sup>[2]</sup>报道使用膀胱黏膜保护药物多聚戊糖有一定疗效。Tsai 等<sup>[3]</sup>则使用透明质酸钠对 6 例患者行膀胱灌注,每周 1 次共 4 次,缓解了患者的膀胱区疼痛、尿频和血尿症状。魏辉等<sup>[6]</sup>报道用碱化利多卡因膀胱灌注治疗 7 例患者,也取得一定的疗效。对氯胺酮导致严重的膀胱挛缩或引起肾功能损害的患者有学者采用肠道膀胱扩大术<sup>[4,7]</sup>。我们针对氯胺酮相关性膀胱功能障碍主要表现为尿频、尿急、夜尿增多、尿痛、血尿等排尿功能障碍,尤其以尿频、尿急、夜尿增多等膀胱过度活动症(OAB)症状最为突出的特点,应用膀胱内注射肉毒素 A 来治疗氯胺酮相关性膀胱功能障碍患者顽固的下尿路症状,取得很好的疗效,未见明显不良反应。

肉毒素 A 是肉毒梭状芽孢杆菌繁殖过程中产生的嗜神经毒素,是一种选择性乙酰胆碱阻断剂,可快速紧密地结合于神经肌肉终板,阻断神经递质释放与传递,产生局部去神经支配效应,作用时间能持续数月。临床上应用肉毒素 A 治疗肌肉过度或异常收缩引起的疾病,既往主要用于治疗横纹肌痉挛。近年来肉毒素 A 被用于治疗如括约肌-逼尿肌协同失调<sup>[8]</sup>、神经原性或非神经原性逼尿肌过度活动<sup>[9-11]</sup>、间质性膀胱炎<sup>[12]</sup>、膀胱过度活动症<sup>[13]</sup>等排尿功能障碍,取得了良好的效果和耐受性。其治疗排尿功能障碍的机制被认为是抑制一些如乙酰胆碱、三磷酸腺苷,包括 P 物质等神经肽的神经递质的释放,通过抑制感觉和运动通路来达到治疗目的<sup>[14]</sup>。虽然排尿功能障碍是下尿路的症候群,其致病原因有很多,并且各不相同,但临床数据表明很多疾病在应用肉毒素 A 膀胱内注射治疗后均取得了良好的效果,并且未见明显的并发症。本组虽然病例数较少,但为常规治疗效果不佳的氯胺酮相关性膀胱功能障碍患者提供了一种选择。

氯胺酮相关性膀胱功能障碍为泌尿系统新的疾病,近年来发病率有上升的趋势,泌尿外科医师应提高对该疾病的认识,对戒断氯胺酮及 M 受体阻滞剂治疗无效的患者可选择膀胱内注射肉毒素 A 来治疗,可取得良好的近期效果,但患者术后长期疗效还需进一步随访。

## 参考文献:

- [1] Jansen K L. Non-medical use of ketamine [J]. *BMJ*, 1993, 306 (6878): 601 - 602.
- [2] Shahani R, Streutker C, Dickson B, et al. Ketamine-associated ulcerative cystitis; a new clinical entity [J]. *Urology*, 2007, 69(5): 810 - 812.
- [3] Tsai T H, Cha T L, Lin C M, et al. Ketamine-associated bladder dysfunction [J]. *Int J Urol*, 2009, 16(10): 826 - 829.
- [4] Chu P S, Kwok S C, Lam K M, et al. Street ketamine-associated bladder dysfunction: a report of ten cases [J]. *Hong Kong Med J*, 2007, 13(4): 311 - 313.
- [5] Chu P S, Ma W K, Wong S C, et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? [J]. *BJU Int*, 2008, 102(11): 1616 - 1622.
- [6] 魏辉, 黄英, 张晓忠, 等. 碱化利多卡因膀胱灌注治疗氯胺酮相关性膀胱炎 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(9): 621 - 623.
- [7] 方烈奎, 张泽键, 杨江根, 等. 乙状结肠膀胱扩大成形术治疗氯胺酮所致膀胱挛缩 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(7): 471 - 474.
- [8] Kuo H C. Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2008, 27(8): 793 - 796.
- [9] Grise P, Ruffion A, Denys P, et al. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: comparison of two doses [J]. *Eur Urol*, 2010, 58(5): 759 - 766.
- [10] Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial [J]. *J Urol*, 2011, 185(6): 2229 - 2235.
- [11] Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, et al. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity [J]. *Eur Urol*, 2008, 54(1): 181 - 187.
- [12] Gottsch H P, Miller J L, Yang C C, et al. A pilot study of botulinum toxin for interstitial cystitis/painful bladder syndrome [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2011, 30(1): 93 - 96.
- [13] Anger J T, Weinberg A, Suttrop M J, et al. Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: a systematic review of the literature [J]. *J Urol*, 2010, 183(6): 2258 - 2264.
- [14] Chapple C, Patel A. Botulinum toxin: new mechanisms, new therapeutic directions? [J]. *Eur Urol*, 2006, 49(4): 606 - 608.

(收稿:2011-12-07;修回:2012-01-03)

(编辑 龙亮)