

医学论著 | 临床研究

肉毒素联合膀胱灌注治疗间质性膀胱炎

颀 亮, 曹 迪, 马凤斌

摘要 目的: 评价肉毒素注射联合肝素、利多卡因、碳酸氢钠膀胱灌注治疗间质性膀胱炎的疗效。**方法:** 将 20 例间质性膀胱炎患者随机分为两组, 联合组在麻醉下行膀胱内 200 U 肉毒素多点注射, 3 d 后行 2% 利多卡因 8 mL、肝素 37 500 万 U、5% 碳酸氢钠 5 mL 膀胱灌注, 每周 1 次, 治疗周期 1 个月; 透明质酸钠组膀胱灌注每周 1 次, 治疗周期 1 个月, 并对疗效进行随访。**结果:** 随访 1 年, 透明质酸钠组症状评分、问题评分、日排尿次数、最大膀胱容量指标较治疗前未发现明显改善 ($P>0.05$); 联合组以上指标较治疗前均有明显改善 ($P<0.05$)。**结论:** 肉毒素联合肝素、利多卡因、碳酸氢钠膀胱灌注治疗间质性膀胱炎, 疗效明显优于透明质酸钠, 该治疗方案值得进一步临床推广应用。

关键词: 间质性膀胱炎; 肉毒素; 透明质酸钠

中图分类号: R694⁺.3 文献标识码: A 文章编号: 1007-6948(2019)03-0300-03

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.03.010

Efficacy and Safety Analysis of Botulinum Toxin Injection Combined with Intravesical Instillation of Heparin in Treatment of Interstitial Cystitis XIE Liang, CAO Di, MA Huang-bin *Department of Urology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou (061000), China*

Abstract: Objective To evaluate the clinical effects of botulinum toxin injection (BTI) combined with heparin + sodium bicarbonate + lidocaine bladder perfusion for the treatment of interstitial cystitis. **Methods** Twenty patients with interstitial cystitis were randomly divided into two groups. BTI + heparin + lidocaine + sodium bicarbonate and intravesical sodium hyaluronate were used for the therapy, respectively. BTI (200 U) was injected, and 2% lidocaine (8 mL) + heparin (37 500 million U) + 5% sodium bicarbonate (5 mL) were used for bladder perfusion after 3 d. This therapy was repeated once a week and last for a month. In sodium hyaluronate group, intravesical instillation of sodium hyaluronate was used once a week and lasted for one month. **Results** Then all patients were followed up. The symptom score, problem score, daily urination frequency and maximum bladder volume in sodium hyaluronate group were not significantly improved compared with those before treatment ($P>0.05$); the above indicators in the combined group were significantly improved compared with those before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** BTI combined with heparin + sodium bicarbonate + lidocaine + intravesical therapy treat for interstitial cystitis was more effective than sodium hyaluronate.

Key words: Interstitial cystitis; botulinum toxin; sodium hyaluronate

间质性膀胱炎 / 膀胱疼痛综合征是一种主要表现为尿急、尿频以及与膀胱充盈相关的耻骨上区疼痛的、严重的和病因尚不明确的膀胱壁炎症^[1], 对患者的生活质量造成明显影响, 甚至引起抑郁、自闭等严重后果^[2]。目前病因及发病机制仍不清楚, 尚无确切的治愈药物及方法^[3], 多以水扩张

或透明质酸钠为主^[4]。水扩张最明显的效果在扩张后的短期内, 长期疗效欠佳^[5]。透明质酸钠虽然较为有效, 但价格较为昂贵。近年来文献报道, 肉毒素治疗本病取得较为显著的短期效果, 但长期疗效较差^[6-7]。为探讨治疗间质性膀胱炎更加有效地治疗方法, 我们将肉毒素注射与肝素膀胱灌注疗法相结合, 达到了比较满意的目的, 现报告如下。

河北省沧州市人民医院泌尿外科 (沧州 061000)

通信作者: 颀 亮, E-mail: xieliang1001@yeah.net

1 对象与方法

1.1 一般资料 本研究开始于 2013 年 1 月, 纳入截止于 2017 年 1 月。纳入标准: 长期尿频、尿急及耻骨上区疼痛不适患者, 经过膀胱黏膜随机活检证实为间质性膀胱炎。排除标准: 通过尿液脱落细胞学、尿液细菌培养和尿液寻找抗酸杆菌等检查, 发现泌尿系感染、结核和肿瘤引起下尿路症状的疾病; 研究共纳入 20 例患者, 女 17 例, 男 3

例; 平均年龄(49.2 ± 13.6)岁。病程(47.5 ± 15.8)个月。患者均自愿接受治疗并签署知情同意书。按随时数字表法随机分为透明质酸钠组(10 例)和联合治疗组(10 例), 因患者知情权因素, 本研究中未采用分配隐藏和盲法。两组患者年龄、治疗前症状评分、日排尿次数、最大膀胱容量等基线资料均无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性。具体见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	例数	年龄	IC 症状评分	IC 问题评分	日排尿次数	最大膀胱容量
联合组	10	47.8 ± 14.8	16.80 ± 1.94	13.92 ± 1.59	26.3 ± 11.2	196.8 ± 41.6
透明质酸钠组	10	48.6 ± 16.5	17.53 ± 2.71	12.75 ± 2.25	25.8 ± 9.4	210.9 ± 38.4
<i>P</i>		0.57	0.825	0.658	0.814	0.475

注: 两组比较无显著差异, $P>0.05$

1.2 治疗方法 透明质酸钠组: 治疗前常规导尿, 排空膀胱。将 40 mg 透明质酸钠溶于 50 mL 生理盐水中, 进行膀胱灌注, 使药物在膀胱内留置时间大于 1 h。灌注周期为 1 次/周, 连续灌注 4 周。联合组: 麻醉下行膀胱内 200 U 肉毒素多点注射; 3 d 后行 2% 利多卡因 8 mL、肝素 37500 万单位、5% 碳酸氢钠 5 mL 膀胱灌注, 每周 1 次。治疗周期 1 个月。统计患者治疗前后 IC 症状评分、IC 问题评分, 统计患者日排尿次数并测量最大膀胱容量。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件。所

有数据以均数 \pm 标准差表示。以 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

随访 1 年, 透明质酸钠组患者主诉膀胱疼痛症状及尿频症状较治疗前无明显改善, 其症状评分、问题评分、日排尿次数、最大膀胱容量指标较治疗前未发现明显改善($P>0.05$); 联合组患者主诉耻骨上区疼痛程度缓解, 排尿次数明显减少, 以上指标较治疗前均有明显改善($P<0.05$)。详见表 2、表 3。

表 2 透明质酸钠组治疗 1 年后与治疗前指标比较

组别	例数	IC 症状评分	IC 问题评分	日排尿次数	最大膀胱容量
治疗前	10	17.53 ± 2.71	12.75 ± 2.25	25.8 ± 9.4	210.9 ± 38.4
治疗后	10	14.75 ± 3.31	9.27 ± 2.31	22.5 ± 10.3	252.2 ± 47.8
<i>P</i>		0.338	0.291	0.375	0.232

注: 两组比较无显著差异, $P>0.05$

表 3 肉毒素和肝素组联合治疗 1 年后与治疗前指标比较

组别	例数	IC 症状评分	IC 问题评分	日排尿次数	最大膀胱容量
治疗前	10	16.80 ± 1.94	13.92 ± 1.59	26.3 ± 11.2	196.8 ± 41.6
治疗后	10	7.85 ± 1.43^a	6.91 ± 2.81^a	10.6 ± 5.3^a	327.9 ± 45.2^a
<i>P</i>		0.000	0.001	0.000	0.000

注: ^a治疗后较治疗前有显著差异, $P<0.01$

3 讨论

目前关于间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的致

病机理并不清楚^[8], 一般认为是由于膀胱黏膜上皮的氨基多糖保护层受到破坏所致^[9]。在正常情

况下,氨基多糖保护层可以起到阻止膀胱中尿液的渗透,从而保护膀胱黏膜上皮以及附属的神经纤维不受膀胱尿液的刺激^[10]。因此,一般认为其发病的主要原因是氨基多糖保护层被破坏和缺失,膀胱中的尿液刺激膀胱黏膜上皮及附属神经纤维,从而产生频繁的尿意和疼痛感^[11]。

透明质酸是人体内普遍存在的一种固有成分,广泛存在于关节、真皮层等组织,主要是起润滑和滋养的作用^[12]。基于对其特性和间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征致病机理的研究,被广泛用于治疗并取得一定的效果。但是透明质酸钠同时存在价格昂贵、作用时间较短等缺点。本研究中 10 例透明质酸组患者即存在治疗后 1 年症状改善不明显问题。因此,针对间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的治疗仍需要探索新的治疗手段。

近年来有研究发现,膀胱内注射肉毒素可以降低膀胱逼尿肌的过度活动,降低膀胱敏感性和疼痛感^[13],为间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的治疗提供了新的线索。但单纯使用肉毒素治疗同样存在疗效较短的缺点。因此,本研究探索通过联合应用肝素、利多卡因、碳酸氢钠膀胱灌注的方法来巩固疗效,提高其长期疗效。通过与透明质酸钠膀胱灌注治疗的对比发现,肉毒素注射辅以肝素、利多卡因、碳酸氢钠膀胱灌注,长期疗效明显优于透明质酸钠膀胱灌注治疗。当然,本研究也存在入组人数较少、随访期限较短问题,关于肉毒素注射辅以肝素、利多卡因、碳酸氢钠膀胱灌注治疗间质性膀胱炎的疗效有赖于更大规模的多中心研究进一步证实。

本研究结果表明,肉毒素注射辅以肝素、利多卡因、碳酸氢钠膀胱灌注治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征临床疗效确切,长期效果明显,为间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的治疗提供了新的思路和线索。

参考文献:

[1] Lee JD, Lee MH, Yang WK, et al. Differential Expression of ROMK and KCNQ1 Potassium Channels in Bladder Urothelium of Patients with Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome[J].

Urology, 2016, 27: S17.

- [2] Cox A, Golda N, Nadeau G, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. Can Urol Assoc J, 2016, 10(5-6): E136-E155.
- [3] Jhang JF, Kuo HC. Bladder dysfunction in 2016: New insights into interstitial cystitis and chronic pelvic pain syndromes[J]. NatRev Urol. 2017, 14(2): 69-70.
- [4] Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. NeuroUrol Urodyn. 2017,36(4): 1178-1186.
- [5] Yang JY, Wei W, Lan YL, et al. Role of Bladder Hydrodistention and Intravesical Sodium Hyaluronate in the Treatment of Interstitial Cystitis[J]. Urol J. 2015, 12(6): 2417-2421.
- [6] Wang J, Wang Q, Wu Q, et al. Intravesical Botulinum Toxin A Injections for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies[J]. Med Sci Monit, 2016,14(22):3257-3267.
- [7] Jhang JF, Kuo HC. Botulinum Toxin A and Lower Urinary Tract Dysfunction: Pathophysiology and Mechanisms of Action[J]. Toxins, 2016, 8(4):120.
- [8] Kim HJ. Update on the Pathology and Diagnosis of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Review[J]. Int Neurourol J, 2016, 20(1):13-17.
- [9] Colaco M, Evans R. Current guidelines in the management of interstitial cystitis[J]. Transl Andro Urol, 2015, 4(6):677-683.
- [10] Xu S, Wang X, Wang Y, et al. Transgenic Mice Expressing MCP-1 by the Urothelium Demonstrate Bladder Hypersensitivity, Pelvic Pain and Voiding Dysfunction: A Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network Animal Model Study[J]. PLoS one, 2016, 11(9):1-13.
- [11] Rosa ESJC, Pazin C, Silva A, et al. Treatment of Bladder Pain Syndrome and Interstitial Cystitis: A Systematic Review[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(6S):S244.
- [12] Khanmohammadi M, Sakai S, Taya M. Impact of immobilizing of low molecular weight hyaluronic acid within gelatin-based hydrogel through enzymatic reaction on behavior of enclosed endothelial cells[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 97:308-316.
- [13] Moore DC, Cohn JA, Dmochowski RR. Use of Botulinum Toxin A in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders: A Review of the Literature[J]. Toxins, 2016, 8(4):88.

(收稿: 2018-01-04 修回: 2018-09-25)

(审理专家: 张亚强)