

三联药物膀胱灌注联合生物反馈治疗女性间质性膀胱炎 / 膀胱疼痛综合征的疗效分析

石兵 赵凡 胡青 张杰 吕伯东

【摘要】 目的 探讨三联药物膀胱灌注联合生物反馈治疗女性间质性膀胱炎 / 膀胱疼痛综合征(IC/PBS)的临床疗效。方法 选取 26 例女性 IC/PBS 患者为研究对象,均行三联药物混合溶液(2%利多卡因 20ml+ 肝素钠 10 万 U+5%碳酸氢钠 10ml+0.9%氯化钠溶液 20ml)膀胱灌注,膀胱内保留 1h 后自行排出,1 次 / 周,疗程 2 个月;同时联合生物反馈治疗,第 1 个月强化治疗(5 次 / 周),第 2 个月间断治疗(3 次 / 周),疗程 2 个月。比较治疗前与治疗 1、2 个月时 O'Leary-Sant 间质性膀胱炎症状评分(ICSI)、问题评分标准(ICPI)、盆腔疼痛及尿频评分(PUF)、焦虑自评量表评分(SAS)、24h 日间及夜间排尿次数、平均每次排尿量、不良反应发生情况等。结果 26 例患者均完成全部治疗过程。治疗 1、2 个月时 ICSI、ICPI、PUF、SAS、24h 日间及夜间排尿次数、平均每次排尿量均较治疗前明显改善(均 $P < 0.05$)。治疗期间有 1 例患者首次膀胱灌注后出现轻度体温升高,未予特殊处理,后续灌注无明显不适;2 例患者首次灌注后出现膀胱区疼痛加重,可耐受,继续接受第 2 次膀胱灌注后上述感觉逐渐消失。所有患者均未发生严重不良反应。结论 三联药物膀胱灌注联合生物反馈治疗女性 IC/PBS 安全有效,易被患者接受。

【关键词】 间质性膀胱炎 / 膀胱疼痛综合征 膀胱灌注 生物反馈 女性

间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(interstitial cystitis/painful bladder syndrome, IC/PBS)是泌尿外科常见的疑难病症之一,其主要临床表现为尿频、尿急、夜尿增多以及下腹部膀胱区或会阴部疼痛不适^[1]。近年来,IC/PBS 发病率不断升高。相关流行病学调查结果显示,IC/PBS 多见于 30~50 岁女性,其发病率与年龄、性别有关,女性发病率为男性的 8~10 倍^[2]。目前关于 IC/PBS 的发病机制尚不明确,临床上尚无行之有效的治疗手段^[3]。膀胱灌注治疗是临床上治疗女性 IC/PBS 的常用方法。灌注药物并直接作用于膀胱黏膜,能有效缓解临床症状。物理治疗是 IC/PBS 的一线治疗方案。盆底生物反馈作为临床常用的物理治疗手段,可有效改善盆底神经、肌肉的协调功能^[4]。本文旨在探讨肝素钠+利多卡因+碳酸氢钠三联药物膀胱灌注联合生物反馈治疗女性 IC/PBS 的临床疗效,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取浙江中医药大学附属第二医院 2015 年 12 月至 2017 年 1 月收治的 26 例女性 IC/PBS 患者为研究对象,年龄 30~62(46.9±6.5)岁;病程 6~36(19.6±4.2)个月。所有患者已育,均无盆腔手术史;其中绝经妇女 16 例。IC/PBS 的诊断标准参照美国国家糖尿病、消化疾病和肾脏病协会制定的诊断标准^[5]以及欧洲 IC/PBS 研究协会(ESSIC)的诊断标准^[6]。所有患者治疗前接受尿流动力学检测,膀胱最大容量均 < 250ml,膀胱灌注至 150ml 液体时均有急迫性排尿感;同时均行麻醉下膀胱镜检查,可见膀胱黏膜不同程度充血以及点状出血点;膀胱黏膜活检提示非特异性炎症。排除感染、结石、结核、肿瘤等其他可能导致相关症状疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 三联药物膀胱灌注治疗 将 2%利多卡因 20ml、肝素钠 10 万 U、5%碳酸氢钠 10ml+0.9%氯化钠溶液 20ml 混合置于 50ml 注射器内。嘱患者自行排空膀胱,取截石位,常规消毒,将 F10 硅胶导尿管置入膀胱,导出残余尿;将上述混合溶液缓慢注入膀胱内,嘱患者分别取仰卧位、左侧卧位、右侧卧位、俯卧位各 15min,后自行解小便排出。

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.40.4.2017-1613

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYB275)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(石兵、赵凡);浙江中医药大学附属第二医院(国家临床重点专科建设单位、浙江省一流学科建设单位)泌尿外科(胡青、张杰、吕伯东)

通信作者:吕伯东, E-mail: lbd168@126.com

1.2.2 生物反馈治疗 嘱患者排空大小便,平卧 10min 适应环境后取截石位,准备生物反馈治疗仪(型号:My-oTrac SA9800,加拿大 Thought technology Ltd 公司),将工作探头消毒后置入阴道内,并保证各个电极片放置位置正确。治疗前先用 Glazer 盆底表面肌电评估套件对盆底 I、II 型肌肉功能进行评估,评估过程包括前基线放松状态测试、快速收缩测试、连续收缩测试、耐力收缩测试、后基线放松测试等 5 个步骤。然后根据评估结果及患者主诉选择生物反馈与电刺激治疗模板,按照评估肌电图压力波形指导患者对 I、II 类肌肉纤维进行相应的肌肉收缩锻炼,同时根据患者的感受调整电刺激强度,以患者能耐受为限度。每次治疗约 30min,1 次/d。疗程为 2 个月,第 1 个月强化治疗,5 次/周;第 2 个月间断治疗,3 次/周(每周一、三、五进行治疗)。

1.2.3 评价指标 记录治疗前及治疗后 1、2 个月时 O'Leary-Sant 间质性膀胱炎症状指数(ICSI)及问题指数(ICPI)、盆腔疼痛及尿频评分(PUF)、焦虑自评量表评分(SAS),24h 日间及夜间排尿次数、平均每次排尿量、不良反应发生情况等。(1)ICSI、ICPI:O'Leary-Sant 问卷表包括 ICSI 和 ICPI 两个部分,分别从夜尿、尿频、尿急、膀胱疼痛等 4 个方面进行评分,总分 35 分。(2)PUF:对尿频、尿急、膀胱疼痛、性生活质量等 4 个方面进行评分,>15 分为异常。(3)SAS:主要分析患者主观焦虑症状,采用 4 级评分法,≥50 分为异常(50~<60 分为轻度焦虑,60~<70 分为中度焦虑,≥70 分为重度焦虑)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后的比较采用配对样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

26 例患者均完成全部治疗过程。治疗 1、2 个月时 ICSI、ICPI、PUF、SAS 均较治疗前明显改善(均 $P < 0.05$),见表 1;24h 日间、夜间排尿次数均较治疗前明显减少(均 $P < 0.05$),平均每次排尿量较治疗前明显增加($P < 0.05$),见表 2。治疗期间有 1 例患者首次膀胱灌注后出现轻度体温升高,未予特殊处理,后续灌注无明显不适;2 例患者首次灌注后出现膀胱区疼痛加重,可耐受,继续接受第 2 次膀胱灌注后上述感觉逐渐消失。所有患者均未发生严重不良反应。

3 讨论

IC 是一种以盆腔疼痛合并储尿期尿路症状的慢性非感染性炎症疾病。2010 年国际尿失禁咨询委员会将

表 1 治疗前后 ICPI、ICSI、PUF、SAS 比较(分)

量表	治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月
ICPI	13.73 ± 1.26	10.34 ± 1.22*	9.11 ± 1.31*
ICSI	16.42 ± 1.33	9.96 ± 1.27*	8.42 ± 1.26*
PUF	23.69 ± 2.41	13.06 ± 2.34*	9.42 ± 2.26*
SAS	58.03 ± 2.34	38.88 ± 1.72*	35.73 ± 1.67*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 2 治疗前后 24h 日间、夜间排尿次数及平均每次排尿量比较

排尿情况	治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月
24h 日间排尿次数	10.80 ± 1.26	7.69 ± 1.20*	6.08 ± 1.17*
24h 夜间排尿次数	5.92 ± 0.79	2.69 ± 0.53*	1.69 ± 0.56*
平均每次排尿量(ml)	118.84 ± 19.05	212.38 ± 24.95*	224.23 ± 25.80*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

IC 归为 PBS^[7]。目前关于 IC/PBS 的发病机制、诊断标准、治疗手段尚未达成共识。世界范围内针对 IC/PBS 的病理性研究也存在各种假说,如膀胱黏膜/氨基葡聚糖(GAG)层缺损、肥大细胞活化、神经性炎症、自身免疫疾病、遗传及 T-H 糖蛋白代谢异常等^[8]。IC/PBS 的诊断主要依据 ESSIC 提出的诊断标准^[6]:(1)盆腔区疼痛持续 6 个月以上;(2)慢性盆腔痛同时伴有其他至少一种尿路症状,如尿频、尿急;(3)通过病史、体格检查、特殊检查等手段排除其他可能导致上述症状的疾病。详细询问病史对 IC/PBS 的诊断至关重要,其中尿频、尿急症状要与膀胱过度活动症相鉴别。典型的 IC/PBS 在膀胱充盈时盆腔疼痛加剧,膀胱排空后缓解,且膀胱最大容量呈现不同程度的下降。目前,麻醉下膀胱镜检查发现膀胱黏膜点状出血、黏膜溃疡及出血斑仍为临床诊断 IC/PBS 的金标准。

IC/PBS 的治疗方法主要包括行为心理治疗、药物治疗、膀胱灌注、微创治疗、外科治疗等,尚无特别行之有效的治疗手段。目前治疗的目标主要是控制症状、预防复发,提高患者生活质量。2014 年美国泌尿外科协会更新了 IC/PBS 的治疗总原则^[9],改为首选保守治疗及多种方法联合治疗,在保守治疗无效的情况下依次微创治疗,如膀胱水扩张术、经尿道电切术,最后考虑尿路改道术或不伴膀胱切除术、代膀胱术。膀胱灌注药物治疗是临床上治疗 IC/PBS 的常用方法之一,常用的灌注药物有二甲基亚砷、透明质酸、肝素钠、利多卡因、糖皮质激素、树脂毒素等^[10]。本研究所采用肝素钠+利多卡因+碳酸氢钠三联药物膀胱灌注治疗 IC/PBS 在临床上应用较为广泛。一项涉及 215 例 IC/PBS 患者的临床研究结果表明,三联药物膀胱灌注可有效改善 IC/PBS 患者的盆腔疼痛及夜尿增多的症状^[11]。GAG 层缺损学说认为,

GAG 是一种多糖与蛋白质共价结合的蛋白聚糖分子, GAG 层物质主要包括硫酸软骨素、硫酸肝素和透明质酸, 其覆盖于膀胱黏膜表面可起到保护膀胱黏膜、防止细菌黏附的作用; GAG 层缺损会导致膀胱黏膜通透性增加, 尿液毒素渗入黏膜间质层, 从而引起疼痛感觉神经过敏导致疼痛反应, 并进一步导致膀胱壁纤维化; 这为三联药物膀胱灌注治疗 IC/PBS 提供了理论支持^[8]。肝素钠是 GAG 层衍生替代药物, 膀胱灌注肝素钠可促进 GAG 层的修复, 并起到外源性 GAG 的作用, 能够保护膀胱黏膜, 减少尿液毒性物质渗透, 从而缓解 IC 患者的疼痛症状^[12]。利多卡因是临床上常用的局部麻醉剂, 作用于膀胱黏膜感觉神经可迅速缓解 IC 患者膀胱疼痛症状^[13]。碳酸氢钠可碱化膀胱内环境, 降低膀胱敏感性, 并促进膀胱黏膜对利多卡因的吸收^[14]。三联药物同时作用于膀胱, 既能迅速缓解 IC 患者盆腔疼痛及尿路症状, 又能促进膀胱自体功能的修复。

物理治疗是 IC/PBS 的一线治疗方案, 其中生物反馈电刺激是临床上常用的盆底康复治疗手段。临床上 IC/PBS 患者往往伴有不同程度的焦虑、抑郁、紧张等精神症状, 盆底肌肉群受患者精神心理因素的影响呈现张力过高, 会导致盆底功能障碍, 从而引起或加剧盆腔疼痛^[4]。生物反馈电刺激系统可将患者盆底肌电信号转化为听觉或视觉信号反馈至患者, 帮助患者了解自身的盆底肌的活动状态, 通过不断收缩放松盆底肌肉, 加强大脑中枢对盆底肌的控制, 从而改善盆底肌肉的异常状态。肌电触发电刺激将患者主动肌肉收缩引发的肌电信号转化为反馈电流, 再次刺激肌肉收缩促进肌肉功能恢复。规律的生物反馈康复训练可以降低盆底神经敏感性, 缓解盆底肌肉痉挛, 降低肌张力, 有效改善 IC/PBS 患者的盆腔疼痛及尿路症状。

个体化治疗及联合多方案治疗是 IC/PBS 的治疗策略。本研究采用三联药物膀胱灌注联合生物反馈治疗 IC/PBS 患者, 治疗 1、2 个月时患者 ICSI、ICPI、PUF、SAS、24h 日间及夜间排尿次数、平均每次排尿量等指标均较治疗前明显改善, 且未发生严重不良反应。这说明三联药物膀胱灌注联合生物反馈治疗女性 IC/PBS 安全有效, 易被患者接受。

4 参考文献

[1] Cheng LL, Hann CK. Long-term efficacy and safety of repeated

intravesical onabotulinumtoxinA injections plus hydrodistention in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. *Toxins*, 2015, 7(10): 4283–4293.

- [2] Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, 7(4): CD006113.
- [3] Tirumuru S, Alkurdi D, Latthe P. Intravesical botulinum toxin A injections in the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review[J]. *International Urogynecology Journal*, 2010, 21(10): 1285.
- [4] 田钰, 廖利民. 间质性膀胱炎治疗的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 16(9): 856–859.
- [5] Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the national institute of arthritis, diabetes, digestive and kidney diseases workshop on interstitial cystitis, national institutes of health, Bethesda, Maryland, August 28–29, 1987[J]. *Journal of Urology*, 1988, 140(1): 203.
- [6] Jp VDM, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis: an ESSIC proposal[J]. *European Urology*, 2008, 53(1): 60–67.
- [7] Hanno P, Lin A, Nordling J, et al. Bladder pain syndrome committee of the international consultation on incontinence[J]. *Neurourology & Urodynamics*, 2010, 29(1): 191.
- [8] Davis NF, Brady CM, Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 175(8): 30–37.
- [9] Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment[J]. *Journal of Urology*, 2015, 193(5): 1545–1553.
- [10] Toft BR, Nordling J. Recent developments of intravesical therapy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a review[J]. *Current Opinion in Urology*, 2006, 16(4): 268.
- [11] 吕坚伟, 薛蔚, 冷静, 等. 碱化利多卡因联合肝素膀胱灌注治疗膀胱疼痛综合征 / 间质性膀胱炎 215 例报告[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2008, 29(1): 54–56.
- [12] Zhang W, Deng X, Liu C, et al. Intravesical treatment for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: A network meta-analysis[J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(4): 515–525.
- [13] 邓宏达, 梁仁致, 邓生智. 肝素联合碱性利多卡因膀胱灌注治疗间质性膀胱炎疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(18): 2030–2031.
- [14] Parsons CL, Zupkas P, Jeffrey Proctor MD, et al. Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis[J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2012, 9(1): 207–212.

(收稿日期: 2017-07-07)

(本文编辑: 陈丹)