文章编号:1000-5404(2009)19-1839-04

论著

应用α受体阻断剂治疗神经源性膀胱排空患者的疗效和安全性

李 东,廖利民,胡 洋,鞠彦合,付 光,吴 娟,梁文立 (中国康复研究中心附属北京博爱医院泌尿外科,北京 100068)

摘 要:目的 在神经源性膀胱排空障碍患者中应用α-1肾上腺素能受体阻滞剂阿夫唑嗪,观察其疗效和安全性。**方法** 对109例神经源性膀胱患者口服阿夫唑嗪药物治疗进行临床观察。服药方法是口服阿夫唑嗪每日1次,每次10 mg,睡前服用,共治疗12周。其中同时服用肌松药如巴氯芬和/或地西泮有44例。通过对治疗前后进行影像尿动力学检查获得的平均最大尿道压力(MUP),平均残余尿量(MRUV),平均膀胱颈开放程度(MBNO)—后尿道直径等数据进行分析,评价阿夫唑嗪治疗神经源性膀胱排空障碍的有效性和安全性。**结果** 服药12周后,109例患者有8例(7%)因头晕、体位性低血压不能耐受退出观察;其余101例患者最大尿道压力从(69.20±22.97) cmH_2O 下降到(57.18±19.41) cmH_2O,膀胱颈开放程度从(6±5) mm增加到(7.67±4.89) mm、残余尿量从(120±30) ml降低到(96.0±25.5) ml,治疗前后具有统计学差异($P<0.01$);单独服药与联合用药2组间数据比较没有统计学差异($P>0.05$)。**结论** 口服α-1肾上腺素能受体阻滞剂阿夫唑嗪可以降低神经源性膀胱患者的尿道压力,减少残余尿量,改善排尿。

关键词: α-1肾上腺素能受体阻滞剂;阿夫唑嗪;神经源性膀胱;影像尿动力学检查
中图法分类号: R694.5; R969.4; R977.1 **文献标识码:** A

Efficacy and safety of α-blocker agent therapy for neurogenic voiding dysfunction

LI Dong, LIAO Li-min, HU Yang, JU Yan-he, FU Guang, WU Juan, LIANG Wen-li (Department of Urology, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of alfuzosin, an alpha-1 adrenoceptor antagonist, on the treatment of neurogenic voiding dysfunction. Methods Totally 109 patients with neurogenic bladder were treated by administration of alfuzosin, a delayed release type 10 mg per night for 12 weeks. Of them, 44 were combined with striated muscle relaxants such as baclofen or diazepam. The efficacy were analyzed by comparing the maximal urethral pressure (MUP), mean residual urine volume (MRUV), and mean bladder neck openness (MBNO) before and after the drug usage. Results Eight patients (7%) discontinued the trial because of dizziness and postural hypotension, and the other 101 patients completed the trial. MUP was decreased from (69.20±22.97) cmH_2O to (57.18±19.41) cmH_2O, MRUV from (120±30) ml to (96±25.5) ml, and MBNO increased from (6±5) mm to (7.67±4.89) mm. Statistical difference was significant ($P<0.01$). But there was no statistical difference between the alfuzosin group and the combination group ($P>0.05$). Conclusion Alfuzosin reduces the urethral pressure and residual urine volume of neurogenic bladder, and improves the voiding conditions.

Key words: alpha-1 adrenoceptor antagonist; Alfuzosin; neurogenic bladder; video-urodynamics

排空障碍是神经源性膀胱的一种临床表现类型。长期大量残余尿可以造成泌尿系感染,膀胱结石的发生,严重的可造成肾积水,肾功能损毁。目前临床上没有很好的解决办法,每日4~6次的清洁间歇导尿较难被患者及家属接受[1],我们从2007年4月开始对109例神经源性膀胱排空障碍患者使用α-1肾上腺素能受体阻滞剂阿夫唑嗪治疗,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院109例神经源性膀胱住院患者作为观察对象。男性81例,女性28例。年龄10~70岁,年龄(36.64±12.93)岁,病程0.3~40年(2.11±0.95)。其中脊髓损伤78例,颈段损伤8例,胸段损伤41例,腰骶段损伤29例;完全性脊髓损伤

基金项目:"十一五"国家科技支撑计划(2008BAI50B06)
Supported by the National Key Technology R&D Program (2008BAI50B06)
作者简介:李 东,男,江苏省盐城市人,满族,副主任医师,主要从事神经泌尿学与尿动力学方面的研究,发表论文10余篇。电话:(010)87569346,E-mail:ldb929@126.com
通信作者:廖利民,电话:(010)87569346,E-mail: lmliao@263.net
收稿日期:2009-01-15;修回日期:2009-05-18

33 例(42%),不完全性脊髓损伤 45 例(58%);先天性骶裂及脊膜膨出 12 例,各种医源性术后排尿障碍 19 例。排尿方式为自行增加腹压排尿,如残余尿量超过 100 ml,配合间歇导尿 2~4 次/d。所有患者均签署知情同意书。

1.2 入选标准

年龄、性别不限,有如下泌尿系症状:如尿流无力或减慢,尿不尽感(间断或经常存在),或临床上有显著意义的残余尿(导尿法或超声扫描),超过 80 ml。膀胱功能障碍稳定,不伴有器质性下尿路梗阻,通过彻底的临床检查,静脉泌尿系造影或经腹部超声检查证实。影像尿动力学检查提示均有逼尿肌、尿道括约肌协同失调或尿道内、外括约肌痉挛存在。

1.3 排除标准

截瘫或四肢瘫少于 3 个月,有膀胱颈或前列腺手术病史,近期泌尿系感染史,体位性低血压,或有全身系统性疾病。研究被药物阻碍,例如 α 或 β 肾上腺素受体激动剂、左旋多巴,曾服用拟胆碱药和抗胆碱能药治疗,并停药至少超过 2 周。

1.4 治疗方法

口服阿夫唑嗪 10 mg,每天 1 次,睡前服用,疗程 12 周。其中原有服用肌松药如巴氯芬和/或地西泮 44 例仍然继续服用。治疗前、后使用 Laborie 尿动力检查仪进行影像尿动力学检查,灌注液为 76% 泛影葡胺 100 ml 注入 0.9% 生理盐水 400 ml 中,配成含 15% 泛影葡胺的灌注液,灌注速度通常为 10~20 ml/min,尿道牵拉双腔测压导管速度为 1 mm/s。每天测量血压、心率。定期检测血常规、尿常规、肝肾功能及心电图,了解上述指标变化。

1.5 疗效评定方法

通过影像尿动力检查记录最大尿道压力,即尿道压力的最高值,相当于尿道外括约肌处的尿道压力。用导尿法测量残余尿量,直尺测量放射片膀胱颈开放直径。

1.6 安全性评价

定期复查血液生化指标,包括肝肾功能, 血尿常规,心电图和血压情况。记录治疗期间不良反应,严重的可停药退出本研究。

1.7 统计学方法

对影像尿动力学、残余尿量数据均采用 SPSS 11.5 统计软件,配对 t 检验及秩和检验进行统计学分析。

2 结果

阿夫唑嗪服用 12 周后,完全性和不完全性脊髓损伤患者治疗前后平均最大尿道压力、平均膀胱颈开放程度、平均残余尿量均有明显改善,统计学分析具有显著性差异($P=0.01$)。见表 1、2,而 2 组差值比较 ΔMUP、ΔMBNO、ΔMRUV 在服药前后没有统计学差异($P>0.05$)。见表 3。

所有神经源性膀胱患者包括脊髓损伤患者 78 例,先天性骶裂及脊膜膨出患者 12 例,各种医源性术后排尿障碍患者 19 例,在治疗前后 MUP、MBNO、MRUV 均有明显改善($P<0.01$)。见表 4。

单独用药组 57 例(56%),联合用药组 44 例(44%)在服药前后 MUP、MBNO、MRUV 均有明显改善($P<0.01$)。见表 5。

2 组间对比,ΔMUP、ΔMBNO、ΔMRUV 在服药前后没有统计学差异($P>0.05$)。见表 6。

109 例患者服药期间有 8 例(7%)因头晕、体位性低血压(最低收缩压 70 mmHg)不能耐受退出治疗,其他副作用有头痛、鼻塞、抑郁等,症状轻微可以忍受。观察期间未发现患者心率、心电图及实验室血液生化检查等有异常改变。

表 1 完全性脊髓损伤患者服药前后影像尿动力学评价指标比较

时间	平均最大尿道压力 MUP(cmH_2O)	平均膀胱颈开放程度 MBNO(mm)	平均残余尿量 MRUV(ml)
治疗前	67.18±26.37	7.08±4.14	113.36±32.58
治疗后	54.82±22.12[a]	8.39±5.03[a]	91.33±27.96[a]

a: $P<0.01$,与治疗前比较

表 2 不完全性脊髓损伤患者服药前后影像尿动力学评价指标比较

时间	平均最大尿道压力 MUP(cmH_2O)	平均膀胱颈开放程度 MBNO(mm)	平均残余尿量 MRUV(ml)
治疗前	69.56±20.57	6.31±4.73	127.64±56.24
治疗后	58.18±17.78[a]	8.44±4.51[a]	96.37±20.43[a]

a: $P<0.01$,与治疗前比较

表 3 完全性和不完全性脊髓损伤患者两组间差值数据结果比较

组别	ΔMUP(cmH_2O)	ΔMBNO(mm)	ΔMRUV(ml)
完全性脊髓损伤组	12.36±7.98	2.36±1.69	22.03±12.89
不完全性脊髓损伤组	11.38±8.87	2.13±1.55	23.44±17.21
P	0.615	0.534	0.692

表 4 神经源性膀胱患者服药前后影像尿动力学评价指标比较

时间	平均最大尿道压力 MUP(cmH_2O)	平均膀胱颈开放程度 MBNO(mm)	平均残余尿量 MRUV(ml)
治疗前	69.20±22.97	6.20±5.18	120.47±30.39
治疗后	57.18±19.41[a]	7.67±4.89[a]	96.21±25.54[a]

a: $P<0.01$,与治疗前比较

表 6 单独用药和联合用药两组间影像尿动力学评价指标比较

组别	ΔMUP(cmH_2O)	ΔMBNO(mm)	ΔMRUV(ml)
单独用药组	11.91±9.75	2.11±1.63	25.14±16.4
联合用药组	11.78±7.47	2.36±1.68	22.47±14.94
P	0.444	0.938	0.396

表 5 单独用药和联合用药两组分别服药前后影像尿动力学评价指标比较

时间	单独用药组			联合用药组		
	平均最大尿道压力 MUP(cmH_2O)	平均膀胱颈开放程度 MBNO(mm)	平均残余尿量 MRUV(ml)	平均最大尿道压力 MUP(cmH_2O)	平均膀胱颈开放程度 MBNO(mm)	平均残余尿量 MRUV(ml)
治疗前	68.97±21.18	5.22±4.51	138.53±54.47	68.38±23.77	7.43±5.14	117.07±41.89
治疗后	57.05±18.33[a]	7.33±4.92[a]	113.42±49.09[a]	56.63±19.17[a]	8.31±4.79[a]	94.6±33.78[a]

a: $P<0.01$,与治疗前比较

3　讨论

目前公认人类和动物控制膀胱储尿、排尿功能的是自主神经系统,特别是 α-1 肾上腺素能神经在膀胱功能起活跃作用,α-1 受体主要位于膀胱底、膀胱颈、后尿道和前列腺平滑肌细胞膜[2]。膀胱储尿期,交感神经系统活跃,通过兴奋 α 受体以增加膀胱底部和近端尿道张力,通过兴奋 β 受体以松弛膀胱体。排尿反射是通过副交感神经系统激活胆碱能样受体使逼尿肌收缩,同时抑制 α 受体使尿道括约肌松弛而实现的。

在病理学的条件下,例如脊髓损伤,膀胱周期性的排空会被括约肌协同失调所破坏,当尿道括约肌收缩在逼尿肌收缩期间,就会导致尿道排空的异常。这样被观察到的神经源性排尿障碍有逼尿肌尿道括约肌协同失调存在[3]。脊髓损伤和非脊髓损伤疾病如多发性硬化症都可以观察到这样的功能障碍。尿道高压可以和协同失调同时存在,也可单独存在,导致慢性尿潴留以及其他并发症[4]。Schurch 等[5]观察到逼尿肌膀胱颈协同失调可以破坏膀胱储尿、排尿的周期,大约有 2/3 患者遭受外括约肌协同失调,膀胱颈高压带来的痛苦。

相对或绝对的膀胱排空障碍是由于逼尿肌收缩无力或膀胱出口阻力增加所致,所以治疗排尿困难应从增加逼尿肌收缩力,增强排尿反射和降低尿道阻力入手。但是膀胱快速收缩的增强并不等于持续收缩起主要作用的膀胱排空能得到改善,因此针对增强或减弱膀胱快速收缩的药物并不能良好改善膀胱的排空[6]。这样临床上通常使用降低尿道阻力的药物来改善排尿,减少残余尿量。Austin 等[7]最近对 17 例由于各种原因导致膀胱排空差的患儿,应用多沙唑嗪(α 肾上腺素能受体阻滞剂)治疗后症状改善,有 14 例膀胱完全排空。

阿夫唑嗪(喹唑啉衍化物)是一种选择性和竞争性的、突触后 α-1 肾上腺素能受体拮抗剂。体外药理学研究证实在人类下尿路中与 α-1 肾上腺素受体有高亲和力。通过直接作用于膀胱颈、后尿道、前列腺组织的平滑肌,减少膀胱出口的阻力。在动物模型中,阿夫唑嗪已显示出高泌尿选择性,通过交感神经刺激降低尿道高压。目前,阿夫唑嗪治疗良性前列腺增生患者的有效性被广泛认可,Martorana 等[8]研究证实 52 例良性前列腺增生患者用阿夫唑嗪治疗 4 周,与安慰剂对照,最大尿流率时逼尿肌压力降低 30%、逼尿肌开放压力降低 39%、最大逼尿肌压力降低 29%。在神经源性膀胱患者中静脉内注射阿夫唑嗪对降低尿道压力有明显效果[9]。Cramer 等[10]报道 13 例脊髓损伤患者中有 11 例在开始使用阿夫唑嗪后,通过膀胱造影评估膀胱颈(后尿道直径)开放增加,减轻梗阻改善排尿,平均后尿道压力从 27.7 cmH_2O 下降到 12.4 cmH_2O,能够停止使用间歇导尿。本研究结果中表 1、2、4 的数据中也得出相同的结论,服用阿夫唑嗪 12 周后患者 MUP 明显降低,MBNO 开放增加,MRUV 减少,患者的排尿困难得到改善。

由于 α 肾上腺素能阻滞剂可以影响尿道横纹括约肌的机制不是很清楚。从表 6 结果中我们发现,单独服用阿夫唑嗪和同时服用肌松药如巴氯芬和/或地西泮的数据没有明显差异,可能与以下原因有关:(1)解剖结构上,到目前为止我们尚未完全认识尿道外括约肌复合体。一般认为尿道外括约肌复合体包括黏膜下层、内层较厚的纵行平滑肌,外面薄层环行平滑肌,壁内横纹肌以及尿道周围横纹肌。一般认为,尿道壁内的横纹肌、平滑肌和尿道黏膜在控尿中的作用各占 1/3[11]。Thind[12]对健康女性的研究发现尼古丁样神经肌肉阻滞剂对尿道环行横纹肌有阻滞作用,降低尿道压力很少超过 40%,提示尿道平滑肌在控尿中也起重要的作用,α 肾上腺素受体阻滞剂可降低尿道压力达 1/3 左右。(2)神经因素上,尿道横纹括约肌有来自 S2 ~ S4 并经阴部神经支配的体神经分布,也有来自盆腔神经丛的自主神经分布。Elbadawi 等[13]报道有随意运动特性的横纹括约肌中儿茶酚胺类外周突触后作用位点有交感神经支配的结构。Pedersen 等[14]报道应用 α 受体阻滞剂莫西赛利后,神经源性膀胱患者尿道横纹外括约肌的肌电图会有降低,认为中枢作用是主要的。

口服阿夫唑嗪普遍被接受,其副作用主要是因为周围血管扩张造成的头晕、抑郁、体位性低血压[15]。Vereecken 等[16]分析了多发硬化症患者因为逼尿肌括约肌协同失调而使用酚苄明治疗,6 个月内停药率是 51%,主要原因是体位性低血压、嗜睡、心动过速或轻微尿失禁(对膀胱功能有益的好处),没有成瘾性。因此高选择性药物如阿夫唑嗪还是容易被接受。本研究中有 8 例(7%)患者因体位性低血压不能耐受而退出观察,全部为高位脊髓损伤患者。分析原因是脊髓损伤可导致交感神经正常传出通路中断,从而导致正常的中枢神经短期血压调节机制发生障碍。在胸 6 水平以上脊髓损伤患者中,体位性低血压的发生率很高[17]。因此有体位性低血压的脊髓损伤患者服用阿夫唑嗪要慎重。

总之,应用 α 肾上腺素能受体阻滞剂可以降低神经源性膀胱患者的尿道压力,减少残余尿量,改善排

尿,安全可靠。由于神经源性膀胱排空障碍的复杂性,α受体阻滞剂的作用机制还有待更进一步的研究,当保守治疗失败后,外科手术是不可避免的。

参考文献:

[1] Schulte-Baukloh H, Michael T, Miller K, *et al*. Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder [J]. BJU Int,2002,90(7):716-720.
[2] Kleeman F J. The physiology of internal urinary sphincter[J]. J Urol, 1970,104(4):549-554.
[3] Blaivas J G, Sinha H P, Zayed A A, *et al*. Detrusor-external sphincter dyssynergia[J]. J Urol, 1981,125(4):542-544.
[4] Hachen H J. Clinical and urodynamic assessment of alpha-adrenolytic therapy in patients with neurogenic bladder function[J]. Paraplegia, 1980,18(4):229-240.
[5] Schurch B, Yasuda K, Rossier A B. Detrusor bladder neck dyssynergia revisited[J]. J Urol, 1994,152(6 Pt 1):2066-2070.
[6] 郭应禄,杨 勇. 尿失禁.[M]. 山东:山东科学技术出版社,2003.
[7] Austin P F, Homsy Y L, Masel J L, *et al*. Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction [J]. J Urol, 1999,162(3 Pt 2):1064-1067.
[8] Martorana G, Gilberti C, di-Silverio F, *et al*. Urodynamic assessment of alfuzosin effect on bladder outflow obstruction in benign prostatic hyperplasia[J]. J Urol, 1995,153:275A.
[9] Delauche-Cavallier M C, Richard J M, Buzelin M, *et al*. Alpha-blocker therapy with alfuzosin in neurogenic bladder disease[J]. Neurourol Urodyn, 1993,12:24A.
[10] Cramer P, Neveux E, Regnier F, *et al*. Bladder-neck opening test in spinal cord injury patients using a new i. v. alpha-blocking agent, alfuzosin[J]. Paraplegia, 1989,27(2):119-124.
[11] McBride A W. Pathophysiology of stress urinary incontinence[J]. J Pelvic Med Surg,2004,10(1):1-7.
[12] Thind P. The significance of smooth and striated muscles in the sphincter function of the urethra in healthy women[J]. Neurourol Urodyn, 1995,14(6):585-618.
[13] Elbadawi A, Schenk E A. A new theory of the innervation of bladder musculature. 2. Innervation of the vesicourethral junction and external urethral sphincter[J]. J Urol, 1974, 111(5):613-615.
[14] Pedersen E, Torring J, Klemar B. Effect of the alpha-adrenergic blocking agent thymoxamine on the neurogenic bladder and urethra[J]. Acta Neurol Scand, 1980,61(2):107-114.
[15] Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier M C, *et al*. Long-term treatment of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: a 12-18 month assessment. BPHALF Group[J]. Br J Urol, 1993,72(5 Pt 1):615-620.
[16] Vereecken R L, Van-Poppel H, Boeckx G, *et al*. Long-term alpha-adrenergic-blocking therapy in detrusor-urethra dyssynergia[J]. Eur Urol, 1983, 9(3):167-169.
[17] 王一吉,周红俊. 脊髓损伤后的体位性低血压[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(3):244-246.

(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2009)19-1842-01

肝移植胆道并发症术后胆道出血1例

张 莹,别 平 (第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038)

1 临床资料

患者,男性,49岁,因慢性重症乙型肝炎行肝脏移植手术,术后恢复顺利,肝功能良好。术后3个月患者转氨酶、胆红素逐渐升高,磁共振胰胆管(MRCP)报告:肝门部胆道狭窄。行经内镜逆行胰胆管造影胆道支架置入,2周后肝功能恢复正常。7个月后患者出现反复发热。MRCP报告:肝内胆管及胆总管扩张,结石形成。该患者因反复发热,肝功能胆道酶谱升高,为取尽结石、通畅胆道,患者行手术治疗。术中见:肝脏周围组织严重黏连,肝脏呈轻度淤胆改变。第一肝门向上回缩,位置高深,降低肝门板,仔细显露第一肝门,分离胆管前壁,切开肝总管,见脓性胆汁流出,探查肝内外胆管,取尽结石,放置20号T管。术后每日引流褐色胆汁300 ml左右。术后5 d患者出现腹痛,腹部查体未见异常,行CT检查,报告:肝门部结构清晰,腹内未见异常。给予对症治疗后症状缓解。肝功能逐渐好转。术后13 d患者T管一次引流出鲜红色血液400 ml,考虑胆道出血,立即建立输液通道扩容,患者生命体征平稳,T管无血液流出。1 h后患者解暗红色血便500 ml,T管有血液持续流出约1 000 ml,患者出现休克表现,快速补充平衡液和红细胞,急诊行选择性肝动脉造影,术中发现肝固有动脉假性动脉瘤破裂出血,胆道显影,立即用弹簧栓栓塞出血部位,再注射造影剂无溢漏,栓塞成功。术后肝转氨酶一度升高,经护肝治疗后转氨酶降至正常,再未出血。

2 讨论

肝移植胆道并发症术后胆道出血较为少见,一旦发生若治疗不当可导致移植物丢失甚至导致患者死亡。因此正确的诊治具有重要意义。

病因:肝移植术后患者出现胆道并发症常伴有胆管炎,胆

(下转1846页)

作者简介:张 莹,男,陕西省铜川市人,博士,副主任医师,主要从事肝脏移植和胰腺疾病方面的研究,发表论文15篇。现在贵州省人民医院肝胆外科。E-mail:zhangyingdoc@163.com
通信作者:别 平,E-mail:bieping@medmail.com.cn
收稿日期:2009-06-12;修回日期:2009-07-01