doi:10.11659/jjssx.02E016051

不同剂量肉毒素 A 注射治疗神经源性逼尿肌过度反射患者的有效性

唐 偲,沈 宏 (四川大学华西医院泌尿外科,四川 成都 610041)

[摘 要] **目的** 研究不同浓度肉毒素 A 注射治疗脊髓损伤或者多发性硬化症所导致的神经源性逼尿肌过度反射的作用。**方法** 统计我院 2011 年 6 月至 2014 年 12 月收治的 43 例由脊髓损伤或者多发性硬化症所导致的神经源性逼尿肌过度反射患者,完成 12 周的随访时患者总数为 38 例,其中 20 例患者给予 200 U 剂量的肉毒素 A(200 U 组),18 例患者给予 100 U 剂量的肉毒素 A(100 U 组)。38 例患者的平均年龄为 45.3 岁,女性比例高于男性。随访并记录 6 周及 12 周后尿失禁患者生活质量(I-QOL)评分相对于基线评分的变化。**结果** 随访结束后,总体 I-QOL 得分的比较显示,200 U 组患者明显高于 100 U 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 肉毒素 A 注射治疗神经源性逼尿肌过度反射有一定的效果,而且 200 U 的剂量效果强于 100 U。

[关键词] 肉毒素 A;剂量;神经源性逼尿肌过度反射;尿失禁患者生活质量
[中图分类号] R741.05;R459.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-02-25

Efficacy of different dose of Botulinum toxin A in treatment of patients with neurogenic detrusor overactivity

TANG Cai, SHEN Hong (Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To research the efficacy of different dose botulinum toxin A in the treatment of patients with neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury or multiple sclerosis. **Methods** The datas of 43 patients with neurogenic detrusor overactivity caused by spinal cord injury or multiple sclerosis which accepted treatment in our hostipal were analyzed. And 38 patients were followed up for 12 weeks, of which 20 cases were treated with 200 U botulinum toxin A, and 18 cases received 100 U botulinum toxin A. The average age of 38 patients was 45.3, and the ratio of famale was higher. The incontinence quality of life (I-QOL) changed from baselin after 6 weeks and 12 weeks was recorded. **Resluts** The final outcomes showed that the efficacy of botulinum toxin A with 200U was better than that with 100 U according to I-QOL score, and the difference was statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** The botulinum toxin A has positive effect on neurogenic detrusor overactivity, and the efficacy of 200 U injection is better than that of 100 U.

Keywords: botulinum toxin A; dose; neurogenic detrusor overactivity; incontinence quality of life

神经系统疾病如脊髓损伤和多发性硬化症往往导致神经源性逼尿肌过度反射[1-2],这一病症常常伴随有尿频的症状,此症状可能会导致尿失禁和高逼尿肌压力,严重影响患者的生活质量,并对上尿路构成威胁。神经源性逼尿过度反射的初始治疗主要是使用抗胆碱能药物,并且经常伴随有间歇性清洁导尿治疗[3-5]。然而,长期的抗胆碱能治疗可能并非最佳选择,患者常由于副作用和缺乏疗效而停药[6]。近来,使用微创方法进行肉毒素 A 注射的治疗手段已经被证实可以改善临床症状,并被观察到在尿动力学参数上有了显著提高,

[通信作者] 沈 宏,E-mail:shen1177hx@sina.com

[9] 程 诚,尚爱加,佟怀宇,等.腰大池持续引流对防治 Chiari 畸形Ⅰ型术后并发症的临床疗效观察[J].解放军医学院报,2014,35(6):552-554,584.doi:10.3969/j.issn.2095-5227.2014.06.009.
[10] Accidental conus medullaris injury following combined epidural and spinal anesthesia in a pregnant woman with unknown tethered cord syndrome[J]. Chinese Medical Journal,2013,126(6):1188-1188.
[11] Farhat HI,Elhammady MS,Levi AD,et al. Cervical subarachnoid catheter placement for continuous cerebrospinal fluid drainage:a safe and efficacious alternative to the classic lumbar cistern drain[J]. Neurosurgery,2011,68(1Suppl Operative):52-56. doi:10.1227/NEU.0b013e318207b20a.
[12] Findler G,Sahar A,Beller AJ. Continuous lumbar drainage of cerebrospinal fluid in neurosurgical patients[J]. Surg Neurol,1977,8(6):455-457.
[13] 万昌丽,张晓萍,盛海红.腰大池引流在脊柱肿瘤术后脑脊液漏患者中的应用与护理[J].解放军护理杂志,2009,(22):38-39. doi:10.3969/j.issn.1008-9993.2009.22.016.
[14] 张荣军,王晓峰,唐宗椿,等.腰大池持续引流术后枕骨大孔疝 2 例报告[J].中华神经外科疾病研究杂志,2014,(2):177-178.
[15] 皮海菊,饶珊珊,尚 晖.早期拔除引流管对脊柱后路手术并发硬脊膜破裂者的影响[J].局解手术学杂志,2016,25(2):102-104.doi:10.11659/jjssx.05E015043.
[16] Guerin P,El FAB,Obeid I,et al. Incidental durotomy during spine surgery:incidence,management and complications. A retrospective review[J]. Injury,2012,43(4):397-401. doi:10.1016/j.injury.2010.12.014.
[17] 呼义文,王全平,戴先文,等.国人胸椎脊髓及椎管的观察和测量[J].颈腰痛杂志,1998,(3):15-17. doi:10.3969/j.issn.1005-7234.1998.03.005.

(编辑:左艳芳)

这一点在一些学者的开放性研究[7-8]和一个难治性神经源性逼尿肌过度反射患者生活质量的安慰剂对照试验[9]中得到了证实。但很多研究也报道了其对患者不良影响[10-11]。为了给神经源性逼尿肌过度反应患者的治疗提供参考,本研究回顾性分析了近年来进行肉毒素 A 注射治疗患者的预后,以评估肉毒 A 注射治疗神经源性逼尿肌过度反射的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 6 月至 2014 年 12 月共 43 例患者纳入此项研究,其中 28 例脊髓损伤患者,15 例多发性硬化症患者。根据肉毒素 A 的剂量不同,将 43 例患者分为 2 组,其中 22 例患者注射 200 U 剂量(200 U 组), 21 例患者注射 100 U 剂量(100 U 组)。在注射过程中通过膀胱镜控制,以避免注射到膀胱三角区部位[12]。实验过程中应注意药品的质量,避免污染。最后 38 例患者完成 12 周的随访,其中 200 U 剂量 20 例,100 U 剂量 18 例。失访的 5 例患者中,1 例因为工作原因不便接打电话,2 例患者手机号码更换,1 例长期在外地出差,1 例原因不明。入选患者的基线资料差异无统计学意义,对实验结果无实质性影响(表 1)。

纳入标准:①年龄在 18 周岁以上;②由于脊髓损伤(损伤在第 1 胸椎或者更低的水平;颈椎损伤的患者将被排除在外)或者多发性硬化症(临床症状稳定时间达到 3 个月以上,并且 EDSS 评分在 6.5 分以下)所致的神经源性逼尿肌过度反射;③其自主排尿后,其残尿量在 200 mL 以下。

1.2 方法

尿失禁生活质量评分(incontinence quality of life, I-QOL)问卷是患者自我管理,验证其疾病特异性的由 22 项不同方面的调查组成的问卷,旨在衡量尿失禁对患者生活质量的影响[13]。评分区间为 0 ~ 100 分,分数越高,患者生活质量越好。主要包括 3 个方面:①逃避及限制性行为(第 1、2、3、4、10、11、13、20 项与这方面有关);②心理影响(第 5、6、7、9、15、16、17、21、22 项与这方面有关);③社交障碍(第 8、12、14、18、19 项与这方面有关)。我们分别记录了 6 周后及 12 周后的评分,并进行了统计。

1.3 统计学方法

所有纳入此项研究的患者在接受完整的随访后,其数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率的形式表示,统计学分析采用 SPSS 15.0,治疗组与对照组间变量资料的两两比较根据不同情况,采用 Fisher 检验或者 Pearson χ^2 检验,$P \leqslant 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 入选患者基线资料

人口学数据	100 U 组 (21 例)	200 U 组 (22 例)
年龄(岁)	45.2 ± 11.1	45.4 ± 12.2
女性[例(%)]	32(71.1)	29(67.4)
体质量(kg)	58.2 ± 21.0	62.1 ± 18.8
每周尿频次数(次)	34.5 ± 19.0	32.8 ± 21.2
膀胱测压容积(mL)	249 ± 159.6	254 ± 148.8
使用间歇性清洁导尿[例(%)]	23(51.1)	21(48.8)
患病时间(年)	8.3 ± 7.2	7.9 ± 6.8
搞胆碱能药物使用[例(%)]	31(68.9)	28(65.1)
OAB-PSTQ 总体得分(分)	65.5 ± 18.8	65.8 ± 19.5
对治疗满意程度[例(%)]		
非常满意	12(26.7)	11(25.6)
比较满意	11(24.4)	15(34.9)
一般	12(26.7)	13(30.2)
有些失望	9(20.0)	3(7.0)
非常失望	1(2.2)	1(2.3)
副作用严重程度[例(%)]		
无	22(48.9)	20(46.5)
轻微	13(28.9)	12(27.9)
中等	8(17.8)	8(18.6)
严重	2(4.4)	3(7.0)

OAB-PSTQ:Overactive Bladder Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire,膀胱过度活动症患者对治疗的满意程度问卷

2 结果

随访 12 周后,200 U 组患者的每周尿失禁次数由基线数据的 32.8 次降低到 20.5 次(下降了37.5%),而 100 U 组则仅由 34.5 次下降到 29.8 次(下降了 13.6%)。最大膀胱测压容积的记录结果显示,200 U 组从治疗前的 254 mL 上升至 399 mL,上升了145 mL(提高了 57.1%);100 U 组,治疗前 249 mL,治疗后 325 mL,上升仅 76 mL(提高了30.5%)。最大逼尿肌压力的测量结果显示,200 U 组从基线的48 cm H_2O 下降超过 32 cm H_2O,而 100 U 组仅下降 16 cm H_2O。

在 6 周及 12 周后 ,与 100 U 组相比,200 U 组患者的 I-QOL 得分明显提高(表 2)。逃避及限制性行为在 100 U 组中,6 周后提高(10.6 ± 10.1)分,12 周后提高(18.3 ± 19.9)分,而在 200 U 组中,6 周后提高(27.2 ± 27.1)分,12 周后提高(28.9 ± 27.7)分,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。心理影响于 6 周后在 100 U 组及 200 U 组中变化值分别为(15.8 ± 19.9)分

及(23.7±26.5)分($P<0.05$),12 周后的变化值分别为(18.7±20.3)分和(26.6±24.3)分($P<0.05$)。社交恐惧在 6 周及 12 周后,100 U 组的变化值分别为(13.5±21.6)分及(15.4±20.9)分,而 200 U 组中的变化值则为(27.5±28.8)分及(29.3±28.7)分,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 IQO-L 在 6 周及 12 周后相对于基线数据的变化值($\bar{x}\pm s$,分)

评分	肉毒素 100 U (18 例)	肉毒素 200 U (20 例)
逃避性及限制性行为		
基线数据	37.4±19.8	38.5±19.6
6 周后变化值	10.6±10.1	27.2±27.1
12 周后变化值	18.3±19.9	28.9±27.7
心理影响		
基线数据	40.4±23.1	38.8±22.5
6 周后变化值	15.8±19.9	23.7±26.5
12 周后变化值	18.7±20.3	26.6±24.3
社交恐惧		
基线数据	25.5±20.2	28.1±20.3
6 周后变化值	13.5±21.6	27.5±28.8
12 周后变化值	15.4±20.9	29.3±28.7

3 讨论

神经源性逼尿肌过度反射患者治疗的主要目标之一是提高患者的生存质量和促进其独立生活能力的恢复[2],基于这个原因,疾病发展过程中特异性数据的记录及尿动力学检查是对神经源性逼尿肌过度反射治疗中其临床疗效进行判断的重要补充,因为它们反映了治疗措施对患者日常生活中就医感知的影响。在本研究中,大多数使用肉毒素 A 治疗的患者在 6~12 周后,其生活质量问卷总分提高了超过了 11 分,大于 Schurch 等[13]研究中的 4~11 分。

Sussman 等[14]的研究表明,与安慰剂相比,肉毒素 A 200 U 或 300 U 治疗神经源性逼尿肌过度反射患者,其整体与健康相关的生活质量(health-related quality of life,HRQOL)有显著改善并且活动限制和情绪困扰等症状有明显的减轻。最近的一些研究表明,在健康相关生活质量的改善的同时,也伴随着尿失禁症状和尿动力学参数的改善,这表明在日常生活中大多数采用肉毒 A 治疗的患者在获得了具有临床意义的改善的同时,HRQOL 及其他统计学数据也显著提高[15]。而且之前有关于疗效的研究表明,注射 300 U 的肉毒素 A 所发挥的作用及疗效维持时间相比于 200 U 的注射量并没有明显的优势[12]。在当前的患者报告结果(patient-reported outcome,PRO)分析中,也没有发现相关研究提出过肉毒素 300 U 治疗在 I-QOL 及 OAB-PSTQ 上相对于 200 U 剂量具有额外的优势[14]。但是 200 U 的剂量相比 100 U 的剂量是否具有一定的优势尚不确定,所以我们对我院接受过 2 种浓度治疗的患者进行了回顾性的研究。

除了深度梯度性研究之外,患者全球评估(patient global assessment,PGA)研究在肉毒素 A 注射治疗方面也具有十分重要的价值。我们查阅文献发现,Sussman 等[14]的研究结果与之前一篇双阶段研究的结果相一致[16]。此外,他们还发现 HRQOL 的改善与每周尿失禁频率的减少息息相关,这与 I-QOL 在神经源性逼尿肌过度反射患者中的验证性和可靠性测试中获得的结果相一致[17],一些研究发现客观测量所获得结果的改善与特发性膀胱过度活动症患者 PROs 之间具有相关性[18-19],但是这种联系是否存在于神经源性逼尿肌过度反射的患者中,还需要进行进一步的探索与研究。虽然 PGA 尚未在神经源性逼尿肌过度反射患者中得到验证,但是 PGA 和 I-QOL 结果之间的一致性为肉毒素可以对 HRQOL 的多个方面进行提高提供了进一步的证据[14]。相应地,PGAs 在进行肉毒素 A 治疗的患有膀胱过度活动症及抗胆碱药物难以治疗的急迫性尿失禁患者的尿路系统症状中有所改善[20]。

另外,神经源性逼尿肌过度反射患者治疗过程中有一个重要的考虑因素,即其中许多人可能需要使用间歇性清洁导尿[21]。因为肉毒素 A 治疗可能会导致膀胱排空的受损,而且需要后续进行间歇性清洁导尿会让患者对治疗产生排斥心理,所以在术前的谈话中应向患者交待清楚,最好提前进行导尿技术上的训练,以便使患者充分准备[21]。为了评估使用间歇性清洁导尿是否会对 HRQOL 产生负面影响,有研究者记录了在治疗前使用或不使用间歇性清洁导尿的患者其 I-QOL的变化值(而不是在开始使用间歇性清洁导尿治疗后再进行检验),发现并没有太大的差别[12]。此研究表明,肉毒素 A 治疗后后续的间歇性清洁导尿对疾病的治疗本身并没有产生实质性的负面影响。这一点十分重要,因为多数脊髓损伤的患者需要使用间歇性清洁导尿,而现在的指南推荐多发性硬化症患者使用间歇性清洁导尿以保持他们的上尿路通畅[22]。因此本研究初步认为,肉毒素 A 对治疗神经源性逼尿肌过度反射有着重要的意义,且 200 U 的剂量效果优于 100 U,推荐患者采用这种疗法,并将剂量设置为 200 U。

但是,本研究依然存在一些不足,包括上述提及的

缺乏神经源性逼尿肌过度反射患者的 PGA 验证数据;这项研究的结果目前无法推广到膀胱过度活动症(overactive bladder,OAB)的患者中;由于样本量的限制,这项研究对确定肉毒素注射适用于治疗神经源性副尿肌过度反射的把握度及最适浓度并不足够。因此,在后续的研究中,我们希望将重点放在注射部位的不同与治疗效果关系的比较上。

[参考文献]

[1] Fowler CJ,Griffiths D,de Groat WC. The neural control of micturition[J]. Nat Rev Neurosci,2008,9(6):453 - 466. doi:10. 1038/nrn2401.

[2] Chancellor MB,Anderson RU,Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor over- activity[J]. Am J Phys Med Rehabil,2006,85(6):536 - 545.

[3] Foley SJ,McFarlane JP,Shah PJ. Vesico-ureteric reflux in adult patients with spinal injury[J]. Br J Urol,1997,79(6):888 - 891.

[4] Giannantoni A,Mearini E,Del Zingaro M,et al. Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity:clinical and urody namic results[J]. Eur Urol,2009,55(3):705 - 711. doi:10. 1016/j. eururo. 2008. 08. 048.

[5] Hicken BL,Putzke JD,Richards JS. Bladder management and quality of life after spinal cord injury[J]. Am J Phys Med Rehabil,2001,80(12):916 - 922.

[6] Campbell UB,Stang P,Barron R. Survey assessment ofcontinuation of and satisfaction with pharmacological treatment for urinary incontinence[J]. Value Health,2008,11(4):726 - 732. doi:10. 1111/j. 1524 - 4733. 2007. 00295. x.

[7] Khan S,Game X,Kalsi V,et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis[J]. J Urol,2011,185(4):1344 - 1349. doi:10. 1016/j. juro. 2010. 12. 002.

[8] Karsenty G,Denys P,Amarenco G,et al. Botulinum toxin A (Botox1) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder:a systematic literature review[J]. Eur Urol,2008,53(2):275 - 287.

[9] Schurch B,De Seze 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]. J Urol,2005,174(1):196 - 200.

[10] Finney SM,Andersson KE,Gillespie JI,et al. Antimuscarinicdrugs in detrusor overactivity and the overactive bladder syndrome:motor or sensory actions? [J]. BJU Int,2006,98(3):503 - 507.

[11] Szollar SM,Lee SM. Intravesical oxybutynin for spinal cord injurypatients[J]. Spinal Cord,1996,34(5):284 - 287.

[12] Ginsberg D,Gousse A,Keppenne V,et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence resulting from neurogenic detrusor overactivity[J]. J Urol,2012,187(6):2131 - 2139. doi:10. 1016/j. juro. 2012. 01. 125.

[13] Schurch B,Denys P,Kozma CM,et al. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence[J]. Arch Phys Med Rehabil,2007,88(5):646 - 652.

[14] Sussman D,Patel V,Del Popolo G,et al. Treatment satisfaction and improvementin health-related quality of life with onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity[J]. Neurourol Urodyn,2013,32(3):242 - 249. doi:10. 1002/nau. 22293.

[15] CruzF,Herschorn S,AliottaP,et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Eur Urol,2011,60(4):742 - 750. doi:10. 1016/j. eururo. 2011. 07. 002.

[16] Schurch B,Denys P,Kozma CM,et al. Botulinumtoxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence[J]. Eur Urol,2007,32(3):242 - 249. doi:10. 1002/nau. 22293.

[17] Schurch B,Denys P,Kozma CM,et al. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence[J]. Arch Phys Med Rehabil,2007,88(5):646 - 652.

[18] Coyne KS,Elinoff V,Gordon DA,et al. Relationships between improvements in symptoms and patient assessments of bladder condition,symptom bother and health related quality of life in patients with overactive bladder treated with tolterodine[J]. Int J Clin Pract,2008,62(6):925 - 931. doi:10. 1111/j. 1742 - 1241. 2008. 01778. x.

[19] Van Kerrebroeck PE,Kelleher CJ,Coyne KS,et al. Correlations among improvements in urgency urinary incontinence,health-related quality of life,and perception of bladder-related problems in incontinent subjects with overactive bladder treated with tolterodine or placebo[J]. Health Qual Life Outcomes,2009,7:13. doi:10. 1186/1477 - 7525 - 7 - 13.

[20] Dmochowski R,Chapple C,Nitti VW,et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A for idiopathic overactive bladder:A double-blind,placebo controlled,randomized,dose ranging trial[J]. J Urol,2011,184(6):2416 - 2422. doi:10. 1016/j. juro. 2010. 08. 021.

[21] Chancellor MB,Patel V,Leng WW,et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity[J]. Neurology,2013,81(9):841 - 848. doi:10. 1212/WNL. 0b013e3182a2ca4d.

[22] The National Collaborating Centre for Chronic Conditions at the Royal College of Physicians[EB/OL]. Multiple Sclerosis,2004. http://www. rcplondon. ac. uk/ pubs/books/ms.

(编辑:杨 颖)