脊髓损伤后膀胱功能重建方法研究新进展

Research on methods to reconstruct bladder function after spinal cord injury

罗小娟[1],曾 兢[2] (1. 重庆医科大学第一附属医院耳鼻喉科,重庆 400016;2. 成都医学院护理学院,四川 成都 610041)

[关键词] 脊髓损伤;膀胱功能障碍;治疗;护理
[中图分类号] R745.4;R694.5 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2012)03-0313-03

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)如同肿瘤一样,至今仍是医学界众多研究者难于攻克的课题。膀胱功能障碍是 SCI 后亟待解决的一个严重并发症,它引起严重的尿潴留和尿路感染,是导致脊髓损伤病人主要死因之一。目前重建 SCI 后膀胱功能的恢复方法还在不断创新与更新中,一些新方法让患者的基本生理功能得到恢复,使治疗更人性化,舒适化。本文结合国内外研究现状,将目前治疗的研究新进展作一综述。

1 重建膀胱功能的手术治疗方法

1.1 手术治疗神经源性膀胱的新方法

1.1.1 人工逼尿肌及尿道括约肌的应用 正常的膀胱排尿过程是由骶副交感神经、骶躯体神经、胸腰交感神经共同支配以及脑干逼尿核调节下的逼尿肌反射的随意运动、逼尿肌收缩及尿道括约肌松弛的协调运动完成。SCI 后由于相关神经损伤而使逼尿肌功能与尿道括约肌功能不协调,引起尿潴留或者尿失禁现象。据此梁月有等[1]将人工膀胱括约肌植入神经源性膀胱犬的体内,发现能有效增强排尿动力,减少剩余尿量,降低膀胱内压以避免膀胱处于储尿期的长期高压状态及继发性的上尿路损害及尿路逆行感染,减轻尿潴留带给患者的痛苦。Bersch 等[2]选择将人工尿道括约肌植入 51 位神经源性膀胱功能障碍的患者体内,此括约肌主要由两部分组成:①括约肌环口,安置在膀胱颈;②腹腔内的压力调节气囊。当逼尿肌收缩时,括约肌环内的液体被挤入气囊内,使膀胱颈打开,促进排尿过程。实验显示将尿道括约肌植入人体,可以改善患者尿失禁现象,提高患者自主排尿能力。由于目前利用自体固有的成肌细胞和成纤维细胞等方法治疗压力性尿失禁还处于实验阶段,因此选择人造括约肌植入对于患者更有价值,且经济安全[3]。

1.1.2 暂时性尿道括约肌支架 有人曾经运用内窥镜下括约肌切开术、气囊扩张术等方法来治疗逼尿肌与尿道括约肌协同失调(detrusor-sphincter dysneuria,DSD),但是由于并发症太多,且成功率较低,迫使人们寻求新的方法。因此,尿道括约肌支架应运而生,它不仅可以提高膀胱的排空能力,降低膀胱排泄压力,还可以减少泌尿道和肾脏的并发症。Game 等[4]给 92 位 SCI 有膀胱功能障碍的患者采用暂时性尿道括约肌支架后,由于效果较好,70.7% 的患者要求采用永久性尿道括约肌支架。暂时性尿道括约肌支架可以确保有效的膀胱排空,防止尿路感染及尿失禁等并发症,特别是对于逼尿肌活跃的患者有效。Seoane Rodriguez 等[5]研究表明尿道内支架是 SCI 后患者伴有 DSD 长期疗法明智选择,它最大的优势就在于它的可逆性,不会给尿道括约肌造成永久性的损害。

1.1.3 耻骨弓上膀胱造口术 耻骨弓上膀胱造口术(suprapubic cystostomy,SPC)是在腹部耻骨弓上方造口插入导尿管引流尿液,取代经尿道插入导尿管引流的一种方法。临床上对于不能或者不愿意接受清洁间歇导尿(clean intermittent catheterization,CIC)的患者,SPC 是合适的选择。SPC 与 CIC 相比,在下泌尿道感染及肾功能损害方面无明显差异,但是膀胱结石形成率却比 CIC 低。Ahluwalia 等[6]的前瞻性分析中提到,在 219 名运用 SPC 导管 50 个月的患者中,炎症反应的发生率为 21%,导尿管阻塞率 25%,手术并发症和死亡率分别为 10% 和 1.8%,病人满意率为 70%。从这组数据中我们可以看出 SPC 的运用过程中依然存在着许多问题,但是它可以避免病人每天忍受反复插管的痛苦,因此大部分人愿意接受这种方法。

1.2 手术治疗弛缓性膀胱的治疗新法

现阶段对于弛缓性膀胱的研究甚少,而对于 SCI 后的膀胱功能障碍中,弛缓性膀胱又占了相当的比例。其治疗方法主要为建立躯体-中枢神经系统-自主反射弧[7]。钟贵彬等[8]在 8 只雄性犬的动物实验中,将犬的全椎板切除后,将一侧 L_6 与 S_2 前根在硬膜外分离,分别在穿神经根管处切断,切开硬膜囊,从硬膜外 L_6 和 S_2 前根追溯硬膜内神经根,在硬膜内吻合,成功地建立了“膝腱-脊髓中枢-膀胱”人工反射弧。当刺激作用于膀胱时,逼尿肌收缩,膀胱内压升高,尿液顺利排除。实验表明此法是成功和有效的,体神经的运动支通过轴突再生能够长入自主神经的副交感神经纤维,并具有良好的传导运动兴奋的功能。侯春林等[9]据此做了临床实验,在确定 S_2 为支配膀胱最主要的神经根后,将右侧 T_{12} 与 S_2 前根切断,保留后根,再分别与腓肠神经在硬膜内和硬膜外吻合,从而建立“腹壁-脊髓中枢-膀胱”反射弧。术后配合抗生素及采用间歇留置导尿,结果病人 55 个月后可自控排尿。

此外,还有一些常用手术,如 Brindley 技术、尿道外括约肌切开术等,同样可以达到解除膀胱痉挛、自主控制排尿,使膀胱容量扩大、残余尿量减少,抑制尿路感染等。无论是对于神经源性的还是弛缓性的膀胱功能障碍,手术治疗的根本目的可归

[通讯作者] 曾 兢(1973 -),重庆市人,副教授,硕士,主要从事护理教学与临床方面的研究。E-mail:tgyonglxj7@126.com

[收稿日期] 2011-11-05 [修回日期] 2011-12-19

纳为协同逼尿肌与尿道括约肌或者建立正常排尿反射弧。虽然手术在不同程度上可以改善患者的生活质量,延长生命,但是它依旧存在许多不足,仍需要继续创新与改进。

2 重建膀胱功能的药物治疗方法

2.1 精氨酸酶抑制剂

一氧化氮(NO)作为一种神经递质和细胞递质,对下泌尿道具有广泛的作用,包括松弛平滑肌,抑制膀胱过度活动和减少疼痛反应[10]。而 NO 的形成不仅受一氧化氮合酶(NOS)同功酶的影响也受两种精氨酸酶活性的影响。有研究发现,精氨酸酶Ⅰ和精氨酸酶Ⅱ参与诱导 SCI 后大鼠膀胱过度活动,而注射精氨酸酶抑制剂后,则可抑制膀胱过度活动,无排尿性收缩的减少便是很好的证明[11]。Masuda 等[12]也发现,通过 NOS 抑制剂阻断 NO 的通路后,NO 含量减少,信息传递受阻,可以导致逼尿肌亢进和减少膀胱容量,不利于膀胱功能的恢复。由此可见,精氨酸酶的活性会抑制 NO 的生成,然而 NO 的含量对于治疗 SCI 后的膀胱功能障碍具有重要意义,表明精氨酸酶抑制剂可以用于治疗 SCI 后的神经源性膀胱功能亢进。

2.2 5-羟色胺

5-羟色胺(serotonin,5-HT)作为一种神经递质和血管活性物质,广泛分布于中枢神经系统和周围组织中,在痛觉调制、感觉运动、心血管功能以及呼吸、睡眠、食欲等多方面发挥重要作用。有研究表明 5-HT1A 和 5-HT1B/1D 受体激动剂能改善慢性脊髓损伤后的膀胱过度活动,增加膀胱容量。有实验结果也表明 5-HT 受体激动剂是通过作用在排尿反射中感觉传入支中的 5-HT 受体抑制排尿反射作用的。虽然 5-HT 对 SCI 后膀胱功能重建的疗效不是很明显,但是它却为 SCI 后膀胱功能障碍患者提供了新的参考[13]。

2.3 A 型肉毒毒素

神经源性尿失禁最常见的原因是脊髓损伤平面以上中枢神经系统对骶髓的抑制性控制消失,导致逼尿肌反射亢进。A 型肉毒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,引起神经肌肉传导阻滞,产生长期的局部去神经支配效应。2000 年 Schurch 等[14]首次报道将肉毒毒素直接注射入人类逼尿肌,选择性阻断神经末梢释放乙酰胆碱、抑制逼尿肌反射亢进,明显缓解尿失禁症状。石晶等[15]通过尿道外括约肌局部注射肉毒毒素 A 治疗脊髓损伤所致逼尿肌外括约肌不协调,结果发现能够明显缓解逼尿肌外括约肌不协调引起的排尿障碍,治疗效果很明显。Naumann 等[16]使用 A 型肉毒毒素注射治疗脊髓损伤患者逼尿肌反射亢进和神经源性尿失禁,治疗 1 周后发现逼尿肌反射收缩减弱、膀胱容积与膀胱顺应性增加、膀胱储尿压力降低、尿失禁明显得到改善。

2.4 甲基强的松龙

甲泼尼龙是一种合成的中效糖皮质激素。甲泼尼龙是当前治疗脊髓损伤临床最常用的一种。甲泼尼龙可通过以下机制来阻止继发性脊髓损伤的发生和发展:①防止损伤的脊髓组织中钾离子的流失,逆转细胞内钙离子聚集,促进细胞外钙离子水平的恢复;②抑制血管活性物质、前列腺素的活性,增加脊髓血流量,改善创伤后脊髓缺血情况;③促进脊髓冲动的产生和传导过程,增强脊髓神经元的兴奋能力,稳定细胞膜和溶酶体膜[17]。目前多主张早期大剂量使用甲基强的松龙。推荐使用方法为:在伤后 8 h 内应用,首先以 30 mg/kg 大剂量静脉快速冲击 15 min 内静脉滴入,从第 2 小时起以 5.4 mg/kg 维持 23 h。损伤 3 h 内应用应维持 24 h;3 ~ 8 h 中应用应维持 48 h。甲泼尼龙主要对脊髓损伤的继发性损伤有抑制作用,能促进神经组织功能恢复,应用越早效果越好。另外,在用药的过程中,要注意预防其毒副作用,其毒副作用主要包括:对脾毒副作用,可见淋巴细胞减少;肺组织间质性充血,肺部出现嗜酸性细胞浸润;胃肠粘膜水肿、自溶而导致胃肠溃疡、出血、营养丧失[17]。

2.5 内皮素受体拮抗剂

内皮素(ET)是由 21 个氨基酸组成的多肽类细胞因子,有三种亚型即 ET1,ET2,ET3。内皮素主要依靠内皮素 A 受体和内皮素 B 受体来发挥作用。ETA 主要分布于血管内平滑肌,在膀胱内分布广泛。王泓杰等[19]认为其作用机制主要有以下几点:①内皮素是强烈的血管收缩肽,脊髓损伤后脊髓组织中内皮素明显升高,内皮素可能是引起脊髓损伤后缺血的因素。内皮素 A 与内皮素 B 受体都可能参与了这一病理过程,因为同时阻断内皮素 A 与内皮素 B 能有效减轻脊髓缺血。②内皮素能促进神经元及胶质细胞钙内流,增进细胞内钙动员,其钙内流是由内皮素 B 受体介导。③内皮素还可通过引起血脊屏障破坏来参与继发损伤。④内皮素也可能直接或间接参与了脊髓损伤后脂质过氧化反应。最近的一项研究证明 YM598(一种 ETA 受体对抗物)可以减少 BOO 鼠的非排尿性膀胱收缩。

3 重建膀胱功能的物理治疗方法

3.1 早期膀胱功能训练

早期膀胱功能训练及护理能够明显促进脊髓损伤后膀胱功能恢复,并提高患者的生活质量和身心健康,值得临床推广应用。经典膀胱功能训练方法包括:①Crede 法是用手按摩膀胱区 3 ~ 5 min,用拳头由脐下 3 cm 深按压向耻骨方向滚动,动作缓慢柔和,同时嘱患者加腹压帮助尿排出。②Valsalva 屏气法是让患者取坐位,身体前倾,屏气呼吸,增加腹压,向下用力做排便动作帮助尿液排出。以上两种方法适用于骶髓损伤患者,逼尿肌无反射而尿道括约肌无痉挛的患者。③耻骨上叩击法是用手指在耻骨上区进行有节奏地轻叩击,每次叩击 7 ~ 8 下,间歇 3 s 再叩击 7 ~ 8 下,反复进行 2 ~ 3 min。此法适用于骶髓以上损伤但逼尿肌反射存在的患者。使用以上手法排尿时应注意:Crede 法和 Valsalva 法操作时要严格掌握加压排尿时机,避免膀胱高度充盈时挤压而致膀胱破裂,对于逼尿肌反射亢进和逼尿肌括约肌不协同的患者慎用,输尿管反流和肾积水禁用。耻骨上区叩击法排尿时易出现尿液返流引起肾盂积水,因此需掌握排尿时机。

4.2 间歇性导尿

间歇性导尿(IC)具体做法是:每隔 2 ~ 4 h 导尿 1 次,不留

置导尿管。导尿时宜选择稍细的导管,插入时须用足量的石蜡油润滑管道,以免损伤尿道或反复插管致尿道粘膜水肿。在两次插管之间嘱患者自行排尿。当残余尿量小于 80 mL 或为膀胱容量的 20% 以下时,才可停止间歇导尿。临床应用显示 IC 可以大大减少尿路感染等并发症,并有助于维持膀胱的顺应性,保护肾功能,对帮助恢复膀胱的自主性排尿亦有重要作用,因此已成为急、慢性脊髓损伤患者常用的膀胱管理方法。

4.3 生物反馈训练法

生物反馈训练法为使用一定仪器或设备显示人体内正常或不正常的生理变化,学会识别信号并处理这些非随意的或感觉不到的变化。有研究表明生物反馈方法对女性压迫性尿失禁具有一定的疗效。陈亚平等[19]在此基础上,将生物反馈应用于脊髓损伤后的神经源性膀胱,实验表明生物反馈能有效提高膀胱内压,为膀胱功能的恢复创造了良好条件。

5 问题与展望

目前对于 SCI 后膀胱功能的重建还处于对症治疗阶段,而治疗 SCI 后膀胱功能障碍的根本方法就是神经通路的连接。然而要搭建神经通路是一个复杂的工程,其研究也受到了现阶段科学水平的限制,其次脊髓的自身再生能力非常有限,搭建神经通路成功率非常低。因此借助于干细胞移植促进 SCI 后神经细胞的再生成为一种十分具有吸引力的方法。干细胞是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞,它可以促进脊髓损伤后神经细胞的再生,建立新的神经传导通路。因此发展干细胞移植有望从根本上治愈 SCI 后的膀胱功能障碍。

膀胱功能恢复最好达到停止导尿、有规律的排尿、没有和少有残余尿量、无尿路感染现象。而目前 SCI 后膀胱功能障碍的病人最常见的就是合并尿路感染,也是导致此类患者死亡的主要因素。因此在护理此类病人时应加强尿道护理、伤口护理、饮食护理等,根据不同病情及治疗方案制定特殊的护理措施,预防感染,降低患者死亡率,提高患者生活质量。最重要的是要早期介入康复治疗与护理,有计划地帮助患者恢复膀胱功能。护理技术的进步不如临床医学发展迅速,对于膀胱功能障碍的护理新技术目前还比较欠缺,这有待护理人员的继续努力。相信在不久的将来,SCI 后膀胱功能障碍可以得到根本的解决,也希望随着科技的进步,脊髓损伤患者可以真正意义上的“站起来”。

[参考文献]

[1] 梁月有,瞿 虎,腾若冰,等. 人工逼尿肌装置在犬神经源性膀胱模型中的应用价值初步研究[J]. 中华泌尿外科杂志,2007,28(z1):54 – 57.

[2] Bersch U, Gocking K, Pannek J. The artificial urinary sphincter in patients with spinal cord lesion: description of a modified technique and clinical results[J]. Eur Urol, 2009, 55(3): 687 – 695.

[3] Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients[J]. BJU Int, 2007, 100(5): 1081 – 1085.

[4] Game X, Chartier Kastler E, Ayoub N, et al. Outcome after treatment of detrusor-sphincter dyssynergia by temporary stent[J]. Spinal Cord, 2008, 46(1): 74 – 77.

[5] Seoane Rodriguez S, Sanchez R Losada J, Montoto Marques A, et al. Long-term follow-up study of intraurethral stents in spinal cord injured patients with detrusor-sphincter dyssynergia[J]. Spinal Cord, 2007, 45(9): 621 – 626.

[6] Ahluwalia RS, Johal N, Kouriefs C, et al. The surgical risk of suprapubic catheter insertion and long-term sequelae[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2006, 88(2): 210 – 213.

[7] 张 建,王文军. 脊柱损伤后延迟性膀胱功能重建的临床治疗进展[J]. 中国医药指南,2010,8(13):37 – 39.

[8] 钟贵彬,侯春林,王诗波,等. 建立人工膀胱反射弧治疗脊髓损伤后弛缓性膀胱的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2006,20(8):812 – 815.

[9] 侯春林,钟贵彬,谢庆平,等. 人工反射弧重建脊髓损伤后弛缓性膀胱排尿功能的临床初步报告[J]. 中国显微外科杂志,2006,29(2):92 – 94.

[10] Ho MH, Bhatia NN, Khorram O. Physiologic role of nitric oxide and nitric oxide synthase in female lower urinary tract[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2004, 16(5): 423 – 429.

[11] Sasatomi K, Hiragata S, Miyazato M, et al. Nitric oxide-mediated suppression of detrusor overactivity by arginase inhibitor in rats with chronic spinal cord injury[J]. Urology, 2008, 72(3): 696 – 700.

[12] Masuda H, Ogawa T, Kihara K, et al. Effects of anaesthesia on the nitrergic pathway during the micturition reflex in rats[J]. BJU Int, 2007, 100(1): 175 – 180.

[13] 郑 璇,马文领,郭俊生. 5-羟色胺及其受体在运动病中作用[J]. 中国公共卫生,2007,23(4):495 – 496.

[14] Schurch B, Stohrer M, Kramer G, et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results[J]. J Urol, 2000, 164(3 Pt 1): 692 – 697.

[15] 石 晶,周国昌. 经会阴肉毒素注射治疗脊髓损伤所致逼尿肌外括约肌不协调[J]. 中华泌尿外科杂志,2003,24(11):769 – 771.

[16] Naumann M, So Y, Argoff CE, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2008, 70(19): 1707 – 1714.

[17] Cayli SR, Kocak A, Yilmaz U, et al. Effect of combined treatment with melatonin and methylprednisolone on neurological recovery after experimental spinal cord injury[J]. Eur Spine J, 2004, 13(8): 724 – 732.

[18] Kubeck JP, Merola A, Mathur S, et al. End organ effects of high-dose human equivalent methylprednisolone in a spinal cord injury rat model[J]. Spine, 2006, 31(3): 257 – 261.

[19] 王泓杰,石 铁,王 迅. 促进脊髓损伤后神经再生的药物治疗[J]. 中国临床康复,2006,10(26):133 – 135.

[20] 陈亚平,杨延砚,周谋望,等. 视觉反馈排尿训练在治疗脊髓损伤后神经源性膀胱中的应用[J]. 中国康复医学杂志,2008,23(2):117 – 119.

(编辑:周小林)