

RTX 膀胱灌注治疗氯胺酮相关性下尿路症状的临床研究

文博¹ 黄小佳¹ 李晓铭¹ 丘捷文¹ 邱建忠¹ 余贵亮¹ 许详¹ 李春¹

[摘要] 目的:探讨 RTX 膀胱灌注治疗氯胺酮相关性下尿路症状的有效性和安全性。方法:收治滥用氯胺酮 1.5~6 年患者 16 例,均因严重下尿路症状就诊,所有患者均行 RTX 1 次性膀胱灌注,观察用药前及用药后 1 周、1 个月、3 个月时患者的临床症状情况(每日排尿次数、排尿量、尿疼痛程度评分)和生活质量评分(QOL)情况。结果:患者用药前及用药后 1 周、1 个月和 3 个月时每日排尿次数分别为(48.41±10.77)、(14.30±4.77)、(14.63±3.70)和(15.19±4.06)次,用药后排尿次数明显减少;最大排尿量分别为(104.26±79.31)、(167.41±67.46)、(188.89±62.35)和(171.85±65.11)ml,用药后排尿量增加;疼痛程度评分分别为(6.74±1.38)、(3.89±1.15)、(4.63±1.31)和(4.85±1.67)分,较用药前明显下降,上述指标与用药前相比差异有统计学意义。患者用药前后生活质量评分分别为(5.92±0.51)、(5.20±0.47)、(5.33±0.46)、(5.34±0.51)分,差异无统计学意义。所有患者均坚持完成试验,使用 RTX 后患者生命体征均平稳,无全身不良反应。结论:用 RTX 膀胱灌注治疗能有效缓解氯胺酮相关性下尿路症状患者的临床症状和改善其生活质量,且耐受性及安全性好。

[关键词] 氯胺酮;辣椒辣素类似物;膀胱;下尿路症状

[中图分类号] R694.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)02-0139-04

Resiniferatoxin in the treatment of street ketamine associated lower urinary tract symptoms

WEN Bo¹ HUANG Xiaojia¹ LI Xiaoming¹ QIU Jiewen¹
QIU Jianzhong¹ YU Guiliang¹ XU Xiang¹ LI Chun¹

(¹Department of Urology, the People's Hospital of Bao'an, Shenzhen, Guangdong, 518101, China)

Corresponding author: Wen Bo, E-mail: tjwbool@126.com

Abstract Objective: To investigate the safety and efficacy of intravesical resiniferatoxin (RTX) therapy for the patients with street ketamine associated lower urinary tract symptoms(LUTs). **Method:** A total of 16 ketamine abusers, presented with severe lower urinary tract symptoms were collected. All of them received once intravesical RTX therapy. Clinical symptoms (micturition frequency per day, maximal micturition volume and odynuria degree score), and quality of life score were assessed at baseline and then again after 1 week, 1 month and 3 months of treatment. Side effects was recorded. **Result:** After 1 week, 1 month and 3 months of treatment, micturition frequency per day(the baseline vs 1 week, 1 month and 3 months after treatment; (48.41±10.77), (14.30±4.77), (14.63±3.70) and (15.19±4.06) and odynuria degree score (the baseline vs 1 W, 1 M and 3 M after treatment; (6.74±1.38), (3.89±1.15), (4.63±1.31) and (4.85±1.67) were significantly decreased, and maximal micturition volume, the baseline vs 1 week, 1 month and 3 months after treatment; (104.26±79.31), (167.41±67.46), (188.89±62.35) and (171.85±65.11) ml was significantly increased. There were significantly differences between the baseline and after the treatment. After 1 week, 1 month and 3 months of treatment, quality of life score; the baseline vs 1 week, 1 month and 3 months after treatment; (5.92±0.51), (5.20±0.47), (5.33±0.46), (5.34±0.51), there were no significantly difference compared with the baseline. There were no serious adverse events after intravesical RTX therapy. No patients withdrew. **Conclusion:** Intravesical RTX therapy can effectively relieve clinical symptom of street ketamine associated LUTs and improve their quality of life and is well tolerated.

Key words ketamine; resiniferatoxin; bladder; lower urinary tract symptoms

氯胺酮是一种非竞争性 N-甲基-D-门冬氨酸受体拮抗剂,作为毒品滥用时俗称 K 粉,其对泌尿系统的损害临床主要表现为严重的尿频、尿急、尿

痛、骨盆区疼痛等下尿路症状(Low urinary tract symptoms, LUTs)。目前临床治疗上没有成熟、统一的诊疗方案。国内外报告用辣椒辣素类似物(resiniferatoxin, RTX)膀胱灌注治疗膀胱过度活动症、间质性膀胱炎具有较好的效果^[1~2],但 RTX

¹深圳市宝安区人民医院泌尿外科(深圳,518101)
通信作者:文博, E-mail: tjwbool@126.com

用于治疗氯胺酮相关性 LUTs 的研究资料尚未见报道。本研究通过对氯胺酮相关性 LUTs 的患者行 RTX 膀胱灌注治疗,以探讨 RTX 治疗氯胺酮相关性 LUTs 的有效性和安全性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 16 例,男 13 例,女 3 例,年龄 19~36 岁,平均 25 岁。16 例滥用 K 粉史 1.5~6 年,均有严重的下尿路症状,尿频、尿急、尿痛,急迫性尿失禁,骨盆区持续性痉挛性疼痛,8 例间隔 15 min 排尿 1 次,其中 4 例每次间隔 5 min 排尿 1 次,3 例出现痛性血尿,4 例男性膀胱挛缩患者须蹲位排尿,且排尿偶尔出现坏死样组织。

实验室检查:9 例尿常规白细胞为阴性,7 例(+)~(++),中段尿培养均为阴性。7 例出现不同程度肉眼血尿或镜下血尿,红细胞形态正常或畸形,抗酸杆菌检测均为阴性。3 例表现不同程度的肝功能损害,1 例出现肾功能损害。7 例行尿动力学检测,提示尿流率低下,膀胱过度敏感不稳定,逼尿肌无抑制收缩,膀胱顺应性降低。

影像学检查:所有患者均行 B 超检查,5 例出现不同程度双侧集合系统扩张和输尿管全程或上段扩张,膀胱容量明显减少。CT 检查提示:4 例累及部分膀胱壁,12 例病变累及整个膀胱壁,表现为膀胱壁不规则增厚,以两侧壁增厚明显,增厚 3~10 mm,16 例均见膀胱体积缩小,膀胱腔呈“葫芦征”。

膀胱镜检查:10 例患者行膀胱镜检查,采用基础麻醉加用利多卡因凝胶尿道黏膜表面麻醉,膀胱镜检查显示广泛膀胱黏膜充血水肿,膀胱内可见絮状坏死组织,输尿管口水肿扩张,行深层次镜下活检,膀胱组织及絮状坏死物送病理检查。

1.2 治疗方法

全部患者均被要求停止继续服食氯胺酮,自愿接受治疗并签署知情同意后,行 RTX 膀胱灌注治疗。膀胱留置导尿管,排空膀胱;用 2%利多卡因溶液 30 ml 从导尿管注入膀胱,保留 5 min 后全部排出;用 4 ml 阿 T 诗膀胱冲洗原液(含 RTX 0.006 3 mg、无水乙醇 2 ml、聚维酮碘 200 mg,海南新世通制药有限公司)加生理盐水至 100 ml,经导尿管以 30 ml/min 速率灌注膀胱,灌注溶液留置膀胱内 30 min,然后排空膀胱。患者治疗前和治疗后 1 周、1 个月、3 个月连续 3 天记排尿日记,记录每天排尿次数、排尿量、疼痛程度(疼痛评分按 10 分法)作为临床症状评分标准,进行生活质量评分(QOL)(生活质量评分采用前列腺增生患者生活质量评分表)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 10.0 统计软件。所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。连续性变量采用配对 t 检验,对治疗前

与治疗后 1 周、1 个月、3 个月的临床症状和生活质量评分进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RTX 治疗前后患者监测指标的变化

患者用药后 1 周、1 个月、3 个月每日排尿次数明显减少,最大排尿容量明显增加,尿痛程度评分明显下降,与用药前相比差异具有统计学意义($P < 0.01$)。生活质量评分与用药前相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 RTX 治疗前后患者临床症状变化

周期	每日排尿次数	最大排尿容量/ml	尿痛程度评分	QOL 评分
治疗前	48.41±10.77	104.26±79.31	6.74±1.38	5.92±0.51
治疗后				
1 周	14.30±4.77 ¹⁾	167.41±67.46 ¹⁾	3.89±1.15 ¹⁾	5.20±0.47 ²⁾
1 个月	14.63±3.70 ¹⁾	188.89±62.35 ¹⁾	4.63±1.31 ¹⁾	5.33±0.46 ²⁾
3 个月	15.19±4.06 ¹⁾	171.85±65.11 ¹⁾	4.85±1.67 ¹⁾	5.34±0.51 ²⁾

与治疗前相比,¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P > 0.05$

2.2 不良反应

全部患者均坚持完成试验,无一例退出。使用 RTX 后患者生命体征均平稳,无一例诉灌注后 LUTs 症状加重,无全身不良反应发生。

3 讨论

氯胺酮由于具有一定的致幻作用而被滥用于各种娱乐场所,近年滥用程度日趋严重。氯胺酮能选择性地抑制大脑及丘脑,产生剂量依赖性的意识丧失和痛觉消失,部分成瘾者诉后期不能戒断的主要困扰是膀胱区疼痛难以忍受。2007 年,Shahani 等^[3,4]首次报道长期吸食氯胺酮可对泌尿系统产生损害,在吸食氯胺酮的人群中,大约 30% 的会出现不同程度的下尿路症状,称之为氯胺酮相关的下尿路症状。可见氯胺酮的滥用不仅仅是一个严重的社会问题,也是一个严重的泌尿外科疾病。

氯胺酮相关性的泌尿系统损害是一种以 LUTs 为主要临床表现的全尿路炎性损害,临床表现主要有以下几个特点^[5,6]:①有长期的、频繁的滥用 K 粉病史。②有严重的尿频、尿急、尿痛和(或)血尿,可伴有憋尿时耻骨上膀胱区的疼痛感。③尿细菌培养阴性,抗酸杆菌检测阴性。④抗生素治疗无效。⑤排尿日记提示严重尿频,夜尿增多,每次排尿量减少。⑥尿动力学检测提示膀胱顺应性差,不稳定膀胱,功能性膀胱容量减少或膀胱挛缩。⑦中枢神经系统检查无病理改变,影像学检查提示双

肾积水、输尿管扩张、膀胱挛缩,可伴有肾乳头水肿、坏死。⑧膀胱镜检提示有不同程度的类似间质性膀胱炎或嗜酸细胞性膀胱炎的上皮细胞炎症、新生血管形成以及间质性膀胱炎典型的出血点,病理活检主要是淋巴细胞和嗜酸细胞浸润,可合并坏死。⑨可伴血 ALT、ALP、SCr 升高,严重者出现急性或慢性肾功能不全。

氯胺酮导致尿路损伤的机理目前还不清楚,可能的机制有^[5,7]:①尿液中高浓度的氯胺酮或氯胺酮代谢产物与膀胱黏膜长时间接触可能对膀胱间质细胞直接产生毒性反应,膀胱内上皮细胞的屏障缺损,以致尿液中物质渗透进入黏膜下及逼尿肌层,使膀胱壁上的神经纤维受到异常的刺激,引起慢性膀胱黏膜下炎症反应,产生一系列的病理表现,如黏膜水肿、膀胱黏膜血管扩张、逼尿肌炎症和膀胱纤维化,从而引起严重的 LUTs 症状、膀胱顺应性下降和膀胱容量减少。②氯胺酮及其代谢产物可以损害膀胱和肾脏毛细血管的内皮细胞,产生微循环障碍,表现为膀胱镜检查下的异常膀胱黏膜新生血管。尿痛和耻骨上膀胱区疼痛可能是膀胱充盈过程中膀胱黏膜缺血所致。随着病情的加重,膀胱黏膜缺血可能引起间质纤维化和膀胱容量的下降。③氯胺酮及其代谢产物可引起机体对膀胱上皮和黏膜下组织产生免疫反应。表现为血沉快和 C3/C4 增高。自体免疫引起黏膜血管充血,黏膜下层水肿和瘢痕化形成,从而导致膀胱容量下降和膀胱顺应性降低。

目前,氯胺酮相关性 LUTs 尚无确切有效的治疗方法,由于细菌感染不是氯胺酮相关性 LUTs 发病的主要原因,因此抗生素治疗是无效的。但是可以确定的是停止或减少吸食氯胺酮,可以缓解症状。部分吸食病史短、症状较轻的患者,在停止吸食氯胺酮后,症状可以痊愈。但对于那些滥用时间长、症状特别严重往往合并有膀胱容积小甚至膀胱挛缩的患者,临床治疗效果尚不满意。杜鹏等^[2]报道 RTX 膀胱灌注治疗能有效缓解间质性膀胱炎(IC)的临床症状和改善其生活质量,且耐受性及安全性好。虽然氯胺酮相关性泌尿系损伤的发病机理尚不完全清楚,但研究发现其病理表现与 IC 患者类似^[6],其严重的顽固性 LUTs 提示患者的膀胱对刺激高度敏感,阻断膀胱传入神经可作为治疗的靶位,因此通过有效缓解患者临床症状、增加膀胱容量加上完全戒断 K 粉的吸入可能可以达到治愈的目的。

膀胱传入通路是由有髓鞘 A δ 纤维和无髓鞘 C 纤维组成,前者为快传导纤维,主要传递来自机械性感受器的信号,感受膀胱膨胀或膀胱壁压力;后者为慢传导纤维,主要传递有害信号和初期疼痛感。正常情况下排尿传入通路大部分由 A δ 纤维

介导,而 C 纤维处于休眠状态。C 纤维在解剖学上占膀胱传入纤维的 70%,在神经病变和炎症环境下被激活,膀胱的 C 纤维冲动增加,促进或触发排尿^[8]。C 纤维神经元有双重功能:①感觉传入功能。②局部释放 P 物质、神经肽 A、降钙素基因相关肽(CGRP)和其他神经肽。Capsaicin 和 RTX 是 Vanilloid 化合物家族的两个成员,它们与膀胱 C 传入神经原上的 VR1 受体结合,长期诱发 C 传入神经释放 P 物质,耗尽 P 物质能阻断 C 传入神经的膀胱感觉传导,使 C 传入神经脱敏^[9]。RTX 是从类似仙人掌的植物中提取的超辣辣椒辣素类似物,与 Capsaicin 不同点在于辣度是前者的 1 000 倍,但是刺激性小^[10]。本组结果表明,用 RTX 治疗氯胺酮相关性 LUTs,能够缓解患者的尿频和疼痛症状,且治疗前后的差异具有统计学意义。而患者生活质量评分在治疗前后并没有显著性差异,可能的原因是:治疗后患者平均排尿次数仍高达 14.30,这远远比正常的每日排尿次数要高;患者的疼痛症状亦是如此,治疗后评分由 6.74 降为 3.89,所以反映在生活质量评分变化并不明显。至于患者最大排尿容量的变化,我们认为这是由于患者的尿频和膀胱区疼痛改善所致,并不是由于膀胱本身在治疗后有什么改变。

本组 16 例无一例诉灌注后 LUTs 症状加重,无一例发生全身不良反应。其他的文献报告中也认为 RTX 膀胱灌注治疗是安全的。但是氯胺酮相关性下尿路症状是一种新的以下尿路刺激症状为主要表现的全尿路炎性损害,其发生机制及治疗方法尚不明确,本研究也不是盲法对照研究,且例数也偏少,希望以后能积累更多的病例。

[参考文献]

- 1 Cruz F, Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms [J]. *Neurourol Urodyn*, 2007, 26: 920—927.
- 2 杜鹏,朱绪辉,陈松,等. 膀胱灌注 RTX 治疗间质性膀胱炎的临床研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2008, 23 (10): 755—757.
- 3 Shahani R, Streutker C, Dickson B, et al. Ketamine-associated ulcerative cystitis; a new clinical entity [J]. *Urology*, 2007, 69: 810—812.
- 4 Chu P S, Kwok S C, Lam K M, et al. 'Street ketamine'-associated bladder dysfunction; a report of ten cases [J]. *Hong Kong Med J*, 2007, 13: 311—313.
- 5 Chu P S, Ma W K, Wong S C, et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse; a new syndrome[J]. *BJU Int*, 2008, 102: 1616—1622.
- 6 Chen C H, Lee M H, Chen Y C, et al. Ketamine-snorting associated cystitis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110: 787—791.

的 NE 浓度进行分析提示两者 NE 浓度显高于正常对照组,且差异有统计学意义。这表明ⅢA型和ⅢB型前列腺炎均有在感染因素的存在,相比之下ⅢA型感染更为严重。由于 NE 是在组织发生炎症过程中中性粒细胞释放产生,进一步对其与 EPS 中白细胞的相关性研究显示:NE 与 EPS 中的白细胞有着很强的正相关关系, $r=0.878$, $P<0.05$ 。这就表明 NE 在Ⅲ型前列腺炎的诊断中能够作为一个很有意义的指标,而 NE 浓度与白细胞呈正比也证明,NE 浓度的高低能够反映出慢性前列腺炎的严重程度。

但是,实验组中也存在有 NE 浓度较高而白细胞数量不多者,也有 NE 浓度高但是 CPSI 评分不高者。这些都是少数,但也有它们的意义。如 NE 浓度高而白细胞不高者,可能出现前列腺腺管堵塞,炎症部位的白细胞不能扩散到 EPS 中而未被计算到 EPS 的白细胞中,但是 NE 却扩散到 EPS 中,导致了 EPS 中 NE 浓度高而白细胞的数量不高的结果。目前诊断前列腺炎主要以 EPS 中 $WBC \geq 10$ 个/HP 作为依据,而实际上仅仅以一个指标诊断前列腺炎是不科学的。对于前列腺炎的诊断应该是成系统的,应该从症状、病理(EPS 镜检)、生理生化等实验室检查、细菌学检查、超声检查、尿动力学检查、诊断性治疗等多方面进行综合,形成一个客观科学的前列腺炎诊断标准。通过本试验,提示测定 EPS 中 NE 浓度可作为Ⅲ型前列腺炎的诊断参考依据。

[参考文献]

- 1 Krieger J N, Riley D E, Cheah P Y, et al. Epidemiology of prostatitis; new evidence for a world-wide problem[J]. *World J Urol*, 2003, 21: 70-74.
- 2 Rizzo M, Marchetti F, Travaglini F, et al. Prevalence, diagnosis and treatment of prostatitis in Italy: a prospective urology outpatient practice study[J]. *BJU Int*, 2003, 92: 955-959.
- 3 Nickel J C, Tripp D A, Chuai S, et al. Psychosocial variables affect the quality of life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *BJU Int*, 2008, 101: 59-64.
- 4 Tripp D A, Nickel J C, Wang Y, et al. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment

in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *J Pain*, 2006, 7: 697-708.

- 5 Clemens J Q, Brown S O, Calhoun E A. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study[J]. *J Urol*, 2008, 180: 1378-1382.
- 6 Calhoun E A, McNaughton Collins M, Pontari M A, et al. The economic impact of chronic prostatitis[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 1231-1236.
- 7 Nickel J C, True L D, Krieger J N, et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation[J]. *BJU Int*, 2001, 87: 797-805.
- 8 Nickel J C. Prostatitis; myths and realities[J]. *Urology*, 1998, 51: 362-366.
- 9 Lynch M J, Nicholson J K. Proton MRS of human prostatic fluid; correlations between citrate, spermine, and myo-inositol levels and changes with disease[J]. *Prostate*, 1997, 30: 248-255.
- 10 Amann R I, Ludwig W, Schleifer K H. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation[J]. *Microbiol Rev*, 1995, 59: 143-169.
- 11 陈燕波. 慢性前列腺炎与细菌 L 型的相关性研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2002, 14(5): 296-296.
- 12 王瑞, 高向东. 人中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂的研究[J]. *药学进展*, 2005, 129(8): 350-354.
- 13 Zorn B, Virant-Klun I, Meden-Vrtovc H. Semen granulocyte elastase: its relevance for the diagnosis and prognosis of silent genital tract inflammation[J]. *Hum Reprod*, 2000, 15: 1978-1984.
- 14 Ludwig M, Kümmel C, Schroeder-Printzen I, et al. Evaluation of seminal plasma parameters in patients with chronic prostatitis or leukocytospermia[J]. *Andrologia*, 1998, 30 Suppl 1: 41-47.
- 15 王宝龙, 杨长海, 李黎明. 前列腺液中中性粒细胞弹性蛋白酶测定在慢性前列腺炎诊断中的意义[J]. *中国男科学杂志*, 2008, 22(8): 28-30.
- 16 Zöpfigen A, Priem F, Sudhoff F, et al. Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with a normal population[J]. *Hum Reprod*, 2000, 15: 840-845.
- 17 杨长海, 王宝龙, 李黎明. 前列腺液中中性粒细胞弹性蛋白酶测定在慢性前列腺炎诊断中的意义[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30(4): 278-278.

(收稿日期:2012-09-08)

(上接第 141 页)

- 7 Meng E, Chang H Y, Chang S Y, et al. Involvement of purinergic neurotransmission in ketamine induced bladder dysfunction[J]. *J Urol*, 2011, 186: 1134-1141.
- 8 Yoshimura N, Erdman S I, Snider M W, et al. Effects of spinal cord injury on neurofilament immunoreactivity and capsaicin sensitivity in rat dorsal root ganglion neurons innervating the urinary bladder[J]. *Neuroscience*, 1998, 83: 633-643.

- 9 Szallasi A, Blumberg P M. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms[J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51: 159-212.
- 10 Nolano M, Simone D A, Wendelschafer-Crabb G, et al. Topical capsaicin in humans; parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation[J]. *Pain*, 1999, 81: 135-145.

(收稿日期:2012-07-30)