

(其他)

膀胱水扩张联合灌注透明质酸钠治疗 间质性膀胱炎的临床研究*

卢宝健¹ 尚芝群¹ 张卫¹ 孙二琳¹ 王丽宁¹ 念学武¹ 韩瑞发¹

[摘要] 目的:探讨间质性膀胱炎(IC)的临床诊断与治疗方法,评估膀胱水扩张加透明质酸钠灌注治疗 IC 的临床有效性及安全性。方法:2009 年 5 月~2014 年 3 月采用美国国立糖尿病、消化及肾病协会(NIDDK)制定的标准诊断 IC 患者 60 例,均在麻醉下行膀胱镜检查加水扩张术,术后第 2~3 天用无菌透明质酸钠液 40 mg/50 ml 行膀胱灌注,每周灌注 1 次,疗程 12~36 周,并且于治疗前和随访 6 个月时行钾离子敏感实验及膀胱镜检查,观察治疗前后患者盆腔疼痛及尿频评分(PUF)、O'Leary-Sant IC 问卷表评分(ICSI/ICPI)、膀胱容量测定和生活质量评分(QOL)的变化。结果:60 例患者均完成治疗,随访 6~32 个月,平均 16 个月,51 例患者症状缓解或消失,PUF 评分、ICSI/ICPI 评分、膀胱容量、QOL 评分明显改善,9 例患者效果较差。PUF 评分治疗前为(21.18±3.26)分,治疗 3 个月后降为(10.03±3.60)分,治疗 6 个月后为(12.17±3.46)分;ICSI 治疗前为(12.15±2.08)分,治疗 3 个月后降为(8.58±2.27)分,治疗 6 个月后为(8.82±2.52)分。ICPI 治疗前为(10.59±2.12)分,治疗 3 个月后为(7.87±2.56)分,治疗 6 个月后为(7.95±2.28)分。膀胱容量由(128.32±15.35)ml 增加为(296.59±81.20)ml,QOL 评分治疗前为(22.71±6.35)分,治疗 3 个月后升为(43.68±7.62)分,治疗 6 个月后为(58.25±5.26)分,治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:膀胱水扩张联合灌注透明质酸钠能显著改善 IC 患者的临床症状,提高生活质量,是一种安全有效的治疗方法。

[关键词] 间质性膀胱炎;膀胱水扩张;透明质酸钠

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2015.05.013

[中图分类号] R694 **[文献标识码]** A

Clinical research of bladder hydrodistention combined with sodium hyaluronate irrigation for treatment of interstitial cystitis

LU Baojian SHANG Zhiquan ZHANG Wei SUN Erlin
WANG Lining NIAN Xuewu HAN Ruifa

(Department of Urology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Urology, Tianjin Key Laboratory of Basic Medicine of Urology, Tianjin, 300211, China)

Corresponding author: HAN Ruifa, E-mail: Han-ruifa@hotmail.com

Abstract Objective: To discuss the clinical diagnosis and treatment of interstitial cystitis (IC) and evaluate the efficacy of bladder hydrodistention combined with sodium hyaluronate irrigation. **Method:** The data of 60 IC patients (diagnosed by standards of National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) from May 2009 to March 2014 were retrospectively analyzed. All patients were received cystoscopic hydrodistention under anesthesia. Bladder irrigation with sodium hyaluronate 40 mg diluted with 50 ml 2-3 days postoperatively once a week for 12-36 weeks and cystoscopy and potassium sensitivity test were performed before and six months after the treatment. The Pelvic Pain, Urgency and Frequency (PUF), O'Leary-Sant IC symptom index and problem index (ICSI/ICPI), the maximum bladder capacity and quality of life (QOL) were observed before and after treatment. **Result:** No patients withdrew. All patients were followed up for 6-32 months (mean, 16 months), and 51 patients' symptom relieved. All evaluating indicators including PUF, ICSI/ICPI, the maximum bladder capacity and QOL improved, but nine patients had poor response to this treatment. The results of evaluating indicators were as follows: the PUF reduced from (21.18±3.26) to (10.03±3.60) after three months of treatment and decreased to (12.17±3.46) after six months of therapy; O'Leary-Sant ICSI reduced from (12.15±2.08) to (8.58±2.27) after three months of treatment and decreased to (8.82±2.52) after six months of therapy; ICPI reduced

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号 81302211),
天津市卫生局科技基金资助项目(编号 2013KZ107)

¹ 天津医科大学第二医院泌尿外科,天津市泌尿外科研究所,天津市泌尿外科基础医学重点实验室(天津,300211)
通信作者:韩瑞发,E-mail:Han-ruifa@hotmail.com

from (10.59 ± 2.12) to (7.87 ± 2.56) after three months of treatment and decreased to (7.95 ± 2.28) after six months of therapy; the maximum bladder capacity increased from (128.32 ± 15.35) ml to (296.59 ± 81.20) ml; QOL increased from (22.71 ± 6.35) to (43.68 ± 7.62) after three months of treatment and increased to (58.25 ± 5.26) after six months of therapy. There were significant improvements in all the above parameters comparing between the baseline and three months or six months after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of IC with bladder hydrodistention and sodium hyaluronate irrigation is effective and can significantly relieve clinical symptoms and improve quality of life of patients.

Key words interstitial cystitis; bladder hydrodistention; sodium hyaluronate

间质性膀胱炎(interstitial cystitis, IC)是一种自身免疫胶原性疾病,以尿频尿急或耻骨上区及会阴部疼痛,膀胱充盈时疼痛加重,排尿后疼痛减轻为主要临床症状,多见于女性患者,尤其是中年女性。主要特点是膀胱壁纤维化,伴有膀胱容量减少。因其病因较复杂,机制尚不明确,虽临床治疗方法多样,但治疗效果欠佳,是临床常见的泌尿外科难治性疾病之一。我院自 2009 年 5 月~2014 年 3 月应用膀胱水扩张联合灌注透明质酸钠治疗 IC 患者 60 例,取得了较好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 60 例,女 52 例,男 8 例。年龄 32~76 岁,平均 (41.8 ± 12.6) 岁。发病到就诊时间 6~78 个月,平均 35.7 个月。临床表现均为无明确原因引起的尿频、尿急及耻骨上区、会阴部充盈疼痛,排尿后疼痛减轻。12 例患者曾出现间歇性肉眼血尿,3 例患者曾产生过自杀倾向。所有患者多次尿常规检查和中段尿细菌培养均为阴性,钾离子敏感试验(potassium sensitivity, PST)阳性。所有患者均常规服用抗胆碱药物与抗生素治疗无效,且经尿培养、尿找抗酸杆菌、尿脱落细胞学、静脉肾盂造影及超声等检查,排除泌尿生殖系统感染、结核、肿瘤、前列腺增生引起的下尿路症状等疾病。所有患者均行膀胱镜检查,其中 53 例存在黏膜下广泛多发性出血点,7 例发现 Hunner 溃疡。48 例随机取黏膜组织活检,病理检查诊断均为 IC。采用美国糖尿病协会、消化协会及肾病协会(NIDDK)制定的 IC 诊断标准^[1]:①尿频、尿急或盆腔和会阴疼痛;②麻醉下水扩张后膀胱镜检查可见特征性黏膜下出血点或 Hunner 溃疡;③尿细菌培养阴性;④排除泌尿生殖系感染和前列腺炎;⑤排除膀胱增生性疾病和膀胱良性肿瘤;⑥排除放射治疗结核及化学治疗药物(即环磷酰胺)导致的膀胱炎症诊断为 IC。所有患者均自愿接受治疗并签署治疗知情同意书,行膀胱水扩张加透明质酸钠灌注治疗。治疗前后均行尿频评分(PUF)、IC 症状评分(ICS)、问题评分(ICPI)、膀胱容量测定、生活质量(QOL)评分。

1.2 治疗方法

首先行膀胱水扩张治疗,连续硬脊膜外麻醉或腰麻下,取膀胱截石位,消毒铺巾。术前行膀胱镜检查,然后经尿道缓慢置入 F₂₁ 外鞘的膀胱镜。生理盐水压力为 80 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)行膀胱扩张,首次灌注量超过 300 ml,以后逐渐加量至 400~500 ml,观察灌注液滴速,维持 10 分钟;5 分钟后进行第二次扩张,记录灌注液量,仔细观察膀胱黏膜;5 分钟后再次进行扩张,放掉生理盐水,再次行膀胱镜检查并取活检。术后留置导尿管,待术后 2~3 天患者血尿减轻后,经尿管膀胱灌注透明质酸钠 50 ml,嘱患者仰卧、俯卧、左右侧卧,使之充分接触膀胱黏膜,保留 60~80 分钟。第 1 个月每周 1 次,共 4 次。以后每月 1 次,直至症状明显缓解。住院期间,针对患者尿频、尿急对症给予 M 受体阻滞剂(如托特罗定),并给予其他支持治疗,如改善神经精神症状、内分泌平衡失调等。膀胱扩张后 3、6 个月进行复查,给予 PUF 评分、ICS、ICPI 评分、膀胱容量测定及 QOL 评分,并观察其变化。

1.3 统计学方法

应用 SPSS20.0 统计学软件,治疗前与治疗 3 个月及 6 个月的指标计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,连续性变量比较使用配对 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

60 例患者均完成膀胱水扩张及透明质酸钠灌注治疗并得到随访,随访 6~32 个月,平均 16 个月。与治疗前相比,51 例患者治疗后症状显著改善,尿频、尿急、会阴部疼痛症状显著缓解,睡眠质量有所改善。治疗前后 PUF 评分、ICS/ICPI 评分显著减少,最大膀胱容量明显扩增, QOL 评分显著增加,差异均有统计学意义(详见表 1)。

治疗期间,12 例患者膀胱扩张后出现轻微肉眼血尿,均在 1~2 天后消失,3 例患者血尿症状稍重,考虑膀胱黏膜本身炎症充血和膀胱容量过小而水扩张之后膀胱黏膜散在出血所致,经止血等对症治疗后,也在 3~4 天后消失。8 例患者呈现腹胀感,治疗结束后症状消失,余无明显异常,均能坚持完成治疗。

3 讨论

表 1 治疗前后 PUF 评分、ICSI 评分、ICP I 评分、QOL 评分及最大膀胱容量的变化

指标	治疗前	治疗后	
		3 个月	6 个月
PUF 评分	21.18±3.26	10.03±3.60	12.17±3.46
<i>t</i> 值		9.63	11.96
<i>P</i> 值		<0.05	<0.01
ICSI 评分	12.15±2.08	8.58±2.27	8.82±2.52
<i>t</i> 值		8.07	8.12
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05
ICPI 评分	10.59±2.12	7.87±2.56	7.95±2.28
<i>t</i> 值		9.28	6.39
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05
QOL 评分	22.71±6.35	43.68±7.62	58.25±5.26
<i>t</i> 值		-14.08	-15.62
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05
最大膀胱容量/ml	128.32±15.35	296.59±81.20	282.71±50.65
<i>t</i> 值		-18.15	-12.38
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

IC 是一种原因不明的慢性非细菌性膀胱炎症病变,多见于女性^[2]。1975 年芬兰流行病学资料显示:女性 IC 的发病率为 18.1/10 万,发病年龄高峰在 30~40 岁,本组患者发病年龄为 32~63 岁,平均(36.8±10.7)岁,与文献资料所述基本符合。男性 IC 的误诊率较高,43%被误诊为前列腺炎,总发病率约为 10.6/10 万^[3];1999 年美国的流行病学资料显示 IC 发病率为 30~67/10 万^[4]。近年来发病率呈现逐年上升趋势,逐渐引起泌尿外科医生的重视。该病主要症状是无明显原因引发的尿频、尿急、夜尿、膀胱区或会阴部疼痛,持续性发作,进行性加剧^[5],症状与泌尿系感染、Ⅲ型前列腺炎、膀胱过度活动综合征颇相似,临床易误诊,但 IC 尿液细菌培养为阴性,是泌尿系统疾病中诊断比较困难、治疗效果较差的常见病之一。

目前 IC 病因和发病机制尚未完全阐明,可能与自体免疫、过敏、细菌感染等很多因素有关。IC 的发病机制有多种学说,但十分确切的尚缺乏,目前主要有几种观点:尿路上皮黏膜表层氨基多糖(glycosaminoglycans, GAG)层缺损、膀胱壁肥大细胞浸润、感染因素、尿路上皮生长抑制、神经生物学病理改变、一氧化氮代谢异常、组织缺血缺氧及细胞毒性物质对膀胱黏膜的破坏。其中 Parsons 等^[6]提出的膀胱黏膜表层 GAG 层缺陷是目前比较认可的观点。膀胱黏膜上皮细胞上的 GAG 具有保护作用,防止尿液中微晶体、微生物、致癌物和其他药物侵入膀胱黏膜下,损伤神经、肌肉等正常组织,目前被认为是黏膜上皮抵抗尿液中刺激物的主要保护屏障。

IC 患者由于膀胱尿路上皮黏膜表层 GAG 层缺损,通透性增加,使尿中的细菌、离子、蛋白和微晶体粘附或非离子型及离子型溶质残渣(如尿素)迁徙,毒性物质渗透入膀胱黏膜下层,损伤肌肉和神经,从而引起尿急、尿频等膀胱刺激症状^[7]。IC 发病机制中另一比较被认可的观点认为由于膀胱黏膜下肥大细胞增多、激活,抗原暴露导致大量炎症因子释放,损伤膀胱平滑肌、血管上皮等^[8,9]。此外,真菌和支原体感染、心理因素、刺激性食物(酒精、咖啡、巧克力、西红柿、柑橘汁)等也被认为与 IC 的发病有关。

麻醉下水扩张后膀胱镜检查可见膀胱黏膜下点状出血或 Hunner 溃疡。根据膀胱镜检可分为非溃疡型和溃疡型(Hunner 溃疡)。非溃疡型的特征是水扩张后膀胱黏膜片状出血点,检出率大约 90%,溃疡型镜下可见侧壁或者膀胱底一个或多个小溃疡,见于大约 10%患者(图 1)。该特征常作为诊断 IC 的指标,但此指标不是 IC 的绝对性诊断依据,必须除外肿瘤、嗜酸性膀胱炎、感染、膀胱血吸虫病、膀胱软化斑和子宫内膜逼尿肌异位症等疾病。

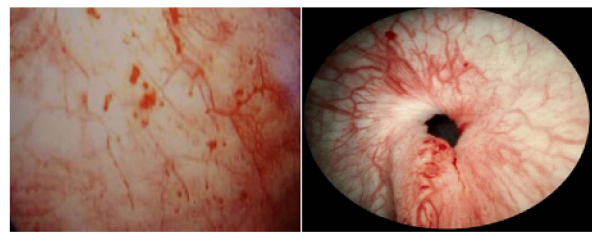


图 1 IC 镜下所见

对 IC 目前尚没有特效疗法,治疗的目的主要在于减轻症状,提高生活质量^[10]。可采用手术治疗和非手术治疗两种模式,其中以非手术治疗为主。非手术治疗主要包括口服药物、心理治疗、饮食调整和膀胱局部用药等治疗措施。药物的选择依据循证医学证据和原则,口服药物和膀胱灌注可同时进行,先药物后手术^[11]。膀胱水扩张、膀胱灌注药物是目前临床上治疗 IC 的主要手段。鉴于 IC 易复发,临床多采用联合治疗。膀胱水扩张术既是 IC 的诊断方法,也是目前临床应用较广泛的治疗措施之一,其机制最初认为是人工制造神经源性膀胱局部类似体^[12]。由于扩张破坏了穿入膀胱黏膜的神经末梢,减少膀胱壁内的感觉神经分布密度,从而使症状得以缓解。最近的研究发现,麻醉下水扩张后,尿中肝素结合表皮生长因子(HB-EGF)增加,而抗增殖因子(APF)减少,从而有助于膀胱黏膜的生长,也有学者认为可能与膀胱微血管的改变有关。目前单纯膀胱水扩张 60%~70%患

者短期疗效满意,但长期疗效欠佳^[13]。扩张后短时间内症状改善最明显,一般能持续 6 个月。据报道膀胱水扩张术 6 个月后的疗效是 37.7%~60%,1 年后的有效率大约为 21.9%~43.3%。

透明质酸是一种特殊的直键多糖,由 N-乙酰葡萄糖胺与葡萄糖醛酸二糖单位交替联接而成。透明质酸钠是透明质酸的钠盐形式。透明质酸钠可以对膀胱黏膜表层的 GAG 层缺损进行修复,防止毒性物质渗透肌层对逼尿肌毒性损伤,减少对上皮神经末梢刺激从而改善临床症状^[14]。透明质酸钠还有清除自由基的作用,国内有研究表明透明质酸钠灌注治疗 IC 疗效满意^[15]。由于透明质酸钠无致敏性、无致热源性、无抗原性等特点,膀胱灌注副作用极小。IC 患者膀胱容量挛缩变小,仅用药物治疗效果欠佳。本研究采用膀胱水扩张联合灌注透明质酸钠治疗 IC,疗效确切,有效率达 87%,为 IC 的诊治提供了一条有效的新思路。

总之,膀胱水扩张联合透明质酸钠灌注能较好地治疗 IC,尤其是对症状严重者效果更佳,无明显不良反应出现。膀胱水扩张术增加患者膀胱容量,延长储尿期时间,提高对膀胱灌注透明质酸钠的耐受性,确保了透明质酸钠灌注治疗的效果,且疗效维持时间较长,明显减轻了患者的症状,改善了患者的生活质量。

[参考文献]

- 1 Metts J F. Interstitial cystitis: urgency and frequency syndrome[J]. *Am Fam Physician*, 2001, 64: 1199—1206.
- 2 Eisenberg E R, Moldwin R M. Etiology: where does prostatitis stop and interstitial cystitis begin[J]? *World J Urol*, 2003, 21: 64—69.
- 3 Oravisto K J. Epidemiology of interstitial cystitis[J]. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975, 64: 75—77.
- 4 Curhan G C, Speizer F E, Hunter D J, et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study [J]. *J Urol*, 1999, 161: 549—552.
- 5 Greenberg P, Brown J, Yates T, et al. Voiding urges perceived by patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome [J]. *Neurourol Urodyn World J Urol*, 2008, 27: 287—290.
- 6 Parson C L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis [J]. *Urology*, 2007, 69(1): 9—16.
- 7 肖恒军,高新. 间质性膀胱炎临床研究进展(一)[J/CD]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2009, 1(1): 54—56.
- 8 Sant G R. Interstitial cystitis: pathophysiology, clinical evaluation and treatment[M]. //Rous S N, ed. *Urology annual*. Vol 3. Norwalk: Appleton&Lange, 1989: 177—196.
- 9 Hofmeister M A, He F, Ratliff T L, et al. Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): an algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry(QIAM)[J]. *Urology*, 1997, 49 (5 A Suppl): 41—47.
- 10 Robert J E, Grannum R S. Current diagnosis of interstitial cystitis: an evolving Paradigm [J]. *Urology*, 2007, 69(Suppl 4 A): 64—72.
- 11 杨勇. 如何理解现有间质性膀胱炎的指南[J/CD]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2009, 3(2): 184.
- 12 Meenan R T, Goodman M J, Fishman P A, et al. Using risk adjustment models to identify high-cost risks [J]. *Med Care*, 2003, 4(1): 1301—1312.
- 13 Yamada T, Murayama T, Ando H M. Adjuvant hydro distension under epidural anest-hesia for interstitial cystitis[J]. *Int J Urol*, 2003, 10: 463—468.
- 14 Leppilahti M, Hellstrom P, Tammela T L. Effect of diagnostic hydroidstension and four intravesical hyaluronic acid instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystiti[J]. *J Urol*, 2002, 60 (1): 46—51.
- 15 叶少波,史明,常江平,等. 透明质酸钠膀胱灌注治疗间质性膀胱炎的研究[J]. *中国生物制品学杂志*, 2004, 17 (3): 185—186.

(收稿日期:2014-10-02)