

## 膀胱壁内注射 A 型肉毒素加水扩张并灌注透明质酸钠治疗间质性膀胱炎的疗效观察

刘建光<sup>1</sup> 孔斌<sup>1</sup> 杨明州<sup>1</sup> 杨进益<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:总结我院治疗间质性膀胱炎(IC)的成果,探索 IC 最佳治疗方法。方法:我院 2010 年 6 月~2018 年 6 月采用 3 种不同治疗方法治疗 78 例 IC 患者,其中 28 例采用膀胱壁内注射 A 型肉毒素加水扩张并灌注透明质酸钠治疗(A 组),30 例采用膀胱水扩张加膀胱灌注透明质酸钠治疗(B 组),20 例采用膀胱水扩张术治疗(C 组),分析比较三组治疗前、治疗 6 周、治疗 6 个月后 IC 症状指数(ICSI)及治疗效果。结果:78 例患者均获得满意随访。A 组效果显著 23 例、有效 5 例、无效 0 例;B 组效果显著 15 例、有效 10 例、无效 5 例;C 组效果显著 6 例、有效 6 例、无效 8 例。A 组有效率为 100%,B 组有效率为 83.3%,C 组有效率为 60.0%。治疗前、治疗 6 周及治疗 6 个月后 ICSI 评分均较治疗前明显降低,A 组与 B 组、C 组间治疗 6 周及 6 个月后有效率比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论:膀胱黏膜下注射 A 型肉毒素加水扩张并灌注透明质酸钠治疗 IC 较膀胱水扩张加膀胱灌注透明质酸钠及单纯膀胱水扩张疗效明显,是治疗 IC 的有效手段。

**[关键词]** 间质性膀胱炎;A 型肉毒素;透明质酸钠

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.10.016

**[中图分类号]** R694 **[文献标志码]** A

### Observation of curative effect for treatment of IC with injection of BTX-A to bladder wall combination of bladder hydrodistention and intravesical perfusion of sodium hyaluronate

LIU Jianguang KONG Bin YANG Mingzhou YANG Jinyi

(Department of Urology, Affiliated Dalian Friendship Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116001, China)

Corresponding author: YANG Jinyi, E-mail: yangjinyi90@hotmail.com

**Abstract Objective:** To summarize the experience of different treatments for interstitial cystitis (IC) so as to find out the best choice. **Method:** From June 2010 to June 2018, 78 IC patients were studied, and they were divided into three groups. Group A included 28 subjects, and they were given the treatment of injection of BTX-A to bladder wall combination of bladder hydrodistention and intravesical perfusion of sodium hyaluronate. Group B included 30 subjects, and they were given the treatment of bladder hydrodistention and intravesical perfusion of sodium hyaluronate. Group C included 20 subjects, and they were only given the treatment of bladder hydrodistention. Interstitial cystitis symptom index (ICSI) of the three groups before the treatment, 6 weeks after treatment, 6 months after treatment were evaluated and compared among the three groups. **Result:** All 78 subjects were followed up for 6 months. In group A 23 subjects acquired significant curative effect, 5 subjects were effective, 0 subject was ineffective. In group B 15 subjects acquired significant curative effect, 10 subjects were effective, 5 subjects were ineffective. In group C 6 subjects acquired significant curative effect, 6 subjects were effective, 8 subjects were ineffective. The effective rate of group A, B and C were 100%, 83.3% and 60.0% respectively. ICSI reduced significantly 6 weeks and 6 months after treatment. There was significant difference in the effective rate among group A, B and C 6 weeks and 6 months after treatment ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** IC treatment with injection of BTX-A to bladder wall combination of bladder hydrodistention and intravesical perfusion of sodium hyaluronate shows obvious curative effect, which is better than the treatment of bladder hydrodistention and intravesical perfusion of sodium hyaluronate or bladder hydrodistention merely.

**Key words** interstitial cystitis; BTX-A; sodium hyaluronate

间质性膀胱炎(IC)是一种自体免疫胶原性疾病,多发生于中年妇女,以尿频、尿急、膀胱区胀痛

为主要症状,主要特点是膀胱壁纤维化,伴有膀胱容量减少。IC 治愈非常困难,其治疗包括非手术治疗和手术治疗,目的是缓解症状。肉毒素 A 最初采用膀胱壁注射用于治疗反射亢进性神经源性膀胱炎,近年报道采用肉毒素 A 膀胱壁多点注射

<sup>1</sup>大连医科大学附属大连市友谊医院泌尿外科(大连, 116001)  
通信作者:杨进益, E-mail: yangjinyi90@hotmail.com

可明显缓解 IC 的症状,有效率高达 70%左右。我院 2010 年 6 月~2018 年 6 月采用 3 种不同治疗方法治疗 78 例 IC 患者,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

本组 78 例,男 6 例,女 72 例;年龄 18~74 岁,中位年龄 53 岁;病程 1~6 年。本组患者均具有无明确原因引起的尿频、尿急、膀胱区疼痛,间断发作不同程度的肉眼血尿。夜间睡眠质量明显下降,生活质量极差。患者均有多个疗程抗生素治疗及止痛治疗史。入院后常规行尿常规、尿培养、尿脱落细胞学及尿抗酸杆菌检测,彩色多普勒超声检查包括残余尿测定,必要时行 IVU 或 MR 水成像检查,无痛膀胱镜检查及活检,排除感染、结核、结石、肿瘤等疾病。

#### 1.2 方法

采用膀胱壁内注射 A 型肉毒素加水扩张并灌注透明质酸钠治疗 IC 28 例(A 组),采用膀胱水扩张加膀胱灌注透明质酸钠治疗 IC 30 例(B 组),采用膀胱水扩张治疗 IC 20 例(C 组)。治疗前三组患者均停用口服改善下尿路症状药物。A 组:联合麻醉阻滞,水扩张前膀胱镜下膀胱多点注射 20 ml 生理盐水+肉毒素 A 200 单位,一般我们选择分为 20 个区域,每区域注射 1 ml,膀胱水扩张,灌注压 100 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa),灌注至滴速缓慢时计时保留 10 min 后,放空膀胱,灌注透明质酸钠 50 ml,保留 1 h。B 组:膀胱水扩张,灌注压 100 cmH<sub>2</sub>O,灌注至滴速缓慢时计时保留 10 min 后,放空膀胱,灌注透明质酸钠 50 ml,保留 1 h。C 组:膀胱水扩张,灌注压 100 cmH<sub>2</sub>O,灌注至滴速缓慢时计时保留 10 min 后<sup>[1]</sup>,放空膀胱。A 组、B 组患者每周膀胱灌注透明质酸钠 50 ml,连续 6 周。三组分别于治疗前、治疗 6 周后、治疗 6 个月后进行 IC 症状指数(ICSI)评分。以 ICSI 评分下降≥7 分为效果显著,即症状显著缓解/消失;下降≥3 分且<7 分为部分缓解,视为有效;下降≤2 分/增加为无效。

#### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验。计数资料以 % 表示,比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

A 组效果显著 23 例、有效 5 例、无效 0 例;B 组效果显著 15 例、有效 10 例、无效 5 例;C 组效果显著 6 例、有效 6 例、无效 8 例。A 组有效率为 100%(28/28),B 组有效率为 83.3%(25/30),C 组有效率为 60.0%(12/20),三组间有效率比较差异有

统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 6 周,三组之间两两比较 ICSI 评分差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 6 个月,A 组 ICSI 评分显著低于 B 组和 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),B 组和 C 组评分比较差异无统计学意义( $P = 0.143$ )。见表 1。

表 1 三组患者治疗前后 ICSI 评分比较

组别	分, $\bar{x} \pm s$		
	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 6 个月
A 组	16.4±2.9	8.8±2.1	6.8±1.8
B 组	14.1±2.3	7.3±1.7	7.1±2.2
C 组	15.7±3.1	11.6±2.7	11.1±1.8

### 3 讨论

IC 指膀胱黏膜通透性增加而尿液有害物质渗入黏膜下或其他非感染和非膀胱局部病变因素所致的膀胱黏膜下及膀胱壁广泛的炎症,并引起以尿频尿急和膀胱疼痛为特征的一种疾病。IC 患者由于膀胱移行上皮功能不良,氨基葡萄糖层缺陷、通透性增加,使尿液中的毒性物质能够进入膀胱肌层损伤肌肉和神经,从而导致尿急、尿频等刺激症状。尿液中最主要的毒性物质是钾离子,钾离子在正常情况下对尿路上皮无损伤,但是对膀胱肌层却有明显的毒性作用。

近年来国际尿控学会提出了采用膀胱疼痛综合征来代替 IC 作为临床疾病诊断,并指出“膀胱疼痛综合征指与膀胱充盈相关的一种耻骨上疼痛,伴有昼夜尿频,并证实无感染和其他病理改变,IC 的诊断需要进一步进行膀胱镜检查,有典型的膀胱镜下表现并有相关的病理诊断(也为排除性诊断)”。IC 的临床诊断目前主要依赖临床症状及鉴别诊断,大多数北美泌尿外科医生是依赖临床表现和(或)膀胱镜检查来明确诊断<sup>[2]</sup>。

膀胱水扩张术是临床上应用最广泛的治疗方法之一<sup>[3]</sup>,此方法既有助于临床诊断又可同时治疗。其主要机制是增加膀胱容量、延长排尿间隔时间,膀胱水扩张术可减轻疼痛,水扩张治疗后新生上皮细胞取代无功能上皮细胞。膀胱水扩张术后膀胱内灌注治疗能提高膀胱内药物的浓度,药物吸收较为完全。

肉毒素 A 具有止痛作用,对膀胱传入神经有对抗痛敏作用<sup>[4]</sup>,但其机制还不完全清楚<sup>[5,6]</sup>。治疗 IC 肉毒素 A 能有效抑制突触前神经递质连接的乙酰胆碱的释放并纠正局灶性张力失常<sup>[7]</sup>,但也有抗伤害感受效应的作用而阻滞 C 纤维传导痛觉。肉毒素 A 最初采用膀胱壁注射用于治疗反射亢进

性神经源性膀胱炎,近年报道采用肉毒素 A 膀胱壁多点注射可明显缓解 IC 的症状,有效率高达 70%左右。现有的研究均为小样本临床试验<sup>[8,9]</sup>,有待于大宗随机双盲的长期临床研究证实。肉毒素 A 膀胱壁注射引起的逼尿肌收缩无力也是人们对该治疗产生顾虑的原因之一。

透明质酸钠是膀胱黏膜 GAG 层的主要成分<sup>[10]</sup>,用其治疗 IC 有其合理性。除此之外,它还有抑制免疫复合物黏附多核炎细胞;显著抑制淋巴细胞聚集和迁移;调节纤维母细胞和上皮细胞的增殖;除需插导尿管外,透明质酸钠膀胱灌注治疗本身并无不良反应;对症状严重者采用透明质酸钠膀胱灌注比较困难,通常需要进行麻醉下水扩张后才能实施治疗。

综上所述,膀胱壁内注射 A 型肉毒素加水扩张并灌注透明质酸钠是治疗 IC 的有效手段。

#### [参考文献]

- 1 杨进益,魏伟,叶林,等.膀胱水扩张后透明质酸钠灌注治疗间质性膀胱炎疗效分析[J].中华泌尿外科杂志,2012,33(3):219-222.
- 2 Sant G R,Hanno P M. Interstitial cystitis:current issues and controversies in diagnosis[J]. Urology,2001,57(6 Suppl 1):82-88.
- 3 Kelada E,Jones A. Interstitial cystitis[J]. Arch Gynecol Obstet,2007,275(4):223-229.
- 4 Smith C P,Radziszewski P,Borkowski A,et al. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis[J]. Urology,2004,64(5):871-875.
- 5 Chuang Y C,Yoshimura N,Huang C C,et al. Intravesical botulinum toxin A administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats[J]. J Urol,2004,172(4 Pt 1):1529-1532.
- 6 Welch M J,Purkiss J R,Foster K A. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins[J]. Toxicon,2000,38(2):245-258.
- 7 Argoff C E. A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain[J]. Clinic J Pain,2002,18(6 Suppl):S177-S181.
- 8 Rapp D E,Turk K W,Bales G T,et al. Botulinum toxin type A inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder[J]. J Urol,2006,175(3 Pt 1):1138-1142.
- 9 Giannantoni A,Di Stasi S M,Chancellor M B,et al. New frontiers in intravesical therapies and drug delivery[J]. Eur Urol,2006,50(6):1183-1193.
- 10 Miodosky M,Abdul-Hai A,Tsirigotis P,et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate[J]. Bone Marrow Transplant,2006,38(7):507-511.

(收稿日期:2018-06-13)

(上接第 822 页)

#### [参考文献]

- 1 Türk C,Knoll T,Patrik A,et al. Guidelines on urolithiasis[J]. Urology,2015,80(1):1-4.
- 2 Akman T,Sari E,Binbay M,et al. Comparison of outcomes after percutaneous nephrolithotomy of staghorn calculi in those with single and multiple accesses[J]. J Endourol,2010,24(6):955-960.
- 3 徐鑫,蒋召强,刁统祥,等.经皮肾镜取石术与输尿管软镜碎石术治疗肾结石的 Meta 分析[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(5):44-48.
- 4 Rizvi S A H,Hussain M,Askari S H,et al. Surgical outcomes of percutaneous nephrolithotomy in 3 402 patients and results of stone analysis in 1 559 patients[J]. BJU Int,2017,120(5):702-709.
- 5 Lai D,He Y,Dai Y,et al. Combined Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery for Staghorn Calculi in Patients with Solitary Kidney[J]. PLoS One,2012,7(10):e48435-e48435.
- 6 Gorbachinsky I,Wood K,Colaco M,et al. Evaluation of Renal Function after Percutaneous Nephrolithotomy-Does the Number of Percutaneous Access Tracts Matter? [J]. J Urol,2016,196(1):131-136.
- 7 Akman T,Binbay M,Sari E,et al. Factors affecting bleeding during percutaneous nephrolithotomy: single surgeon experience[J]. J Endourol,2011,25(2):327-333.
- 8 Atis G,Culpan M,Pelit E S,et al. Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery in Treating 20-40 mm Renal Stones[J]. Urol J,2017,14(2):2995-2999.
- 9 Wen J,Xu G,Du C,et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy versus endoscopic combined intrarenal surgery with flexible ureteroscope for partial staghorn calculi: A randomised controlled trial[J]. Int J Surg,2016,28:22-27.
- 10 Scoffone C M,Cracco C M. Invited review: the tale of ECIRS (Endoscopic Combined IntraRenal Surgery) in the Galdakao-modified supine Valdivia position [J]. Urolithiasis,2018,46(1):115-123.
- 11 汪隆旺,肖瑞海,余义,等.侧卧斜仰截石位单通道微创经皮肾镜联合输尿管软镜一期治疗复杂性肾结石的疗效观察[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(6):19-22.
- 12 Zhu W,Liu Y,Liu L,et al. Minimally invasive versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis [J]. Urolithiasis,2015,43(6):563-570.

(收稿日期:2018-05-12)