

多药联合治疗间质性膀胱炎的临床分析

董锐¹ 徐肇斌¹ 王国举¹ 王宁华¹ 龙武林¹ 刘钰¹

[摘要] 目的:探讨多种药物联合治疗间质性膀胱炎(IC)的有效性和安全性。方法:24 例女性 IC 患者,平均年龄(43.4±8.9)岁,随机分为 A、B 两组,每组 12 例。A 组口服阿米替林、托特罗定;B 组除口服 A 组药物外加用碱化利多卡因联合肝素膀胱灌注治疗,将 2%利多卡因 15 ml+肝素 50 000 U+5%碳酸氢钠 10 ml+0.9%氯化钠 10 ml 混合液行膀胱灌注,保留 30 min,每周两次。观察并对比 A、B 两组治疗前及治疗后 3 个月和 6 个月每日排尿次数、最大排尿量、疼痛评分,OLeary-Sant IC 评分和生活质量评分(QOL)情况。并记录不良反应发生情况。结果:①治疗 3 个月和 6 个月后,A、B 两组各项指标明显改善,分别与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$);而且,治疗后相同时间段 A、B 两组各项指标之间差异也均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后不同时间段,A 组各项指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$),而 B 组各项指标之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。②A、B 两组患者全部接受完治疗,A 组中共有 3 例出现倦怠、2 例出现口干,均可耐受;B 组中 2 例出现倦怠,2 例灌注后出现轻度肉眼血尿,均自行缓解。结论:阿米替林、托特罗定同时使用是治疗 IC 合适的口服药物方案,而服药同时早期就进行利多卡因加肝素膀胱灌注的联合治疗方案,不仅能够显著提高 IC 治疗的短期效果,也可以增加远期疗效,而且耐受性和安全性较好,是值得临床推广的方案。

[关键词] 间质性膀胱炎;药物治疗;膀胱灌注;联合

[中图分类号] R694.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)02-0128-03

The efficacy and safety of combined medical therapy for interstitial cystitis

DONG Rui XU Zhaobin WANG Guojun WANG Ninghua LONG Wulin LIU Yu

(Department of Urology, Hanyang Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, 430050, China)

Corresponding author: DONG Rui, E-mail: dongruidr@163.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of combined medical therapy in the treatment of interstitial cystitis(IC). **Method:** Twenty-four female patients with IC, mean age (43.4±8.9) years, were randomly divided into two groups, including Group A ($n=12$) and Group B ($n=12$). Group A were treated with amitriptyline and tolterodine. Group B were treated with the oral drugs of group A and intravesical irrigation with combination of heparin 50 000 U, 2% Lidocaine 15 ml and 5% sodium bicarbonate 10 ml, 30 minutes every time, twice per week for 6 months. The prior- and post-treatment assessments were conducted for the voiding frequency, maximal voiding volume, pain score, O'Leary-Sant IC symptom and problem index, and quality of life score (QOL). Adverse events were recorded. **Result:** ① After treatment for 3 and 6 months, all assessment indexes of the two groups were significantly improved ($P < 0.05$). However, the extent of each index improvement of B groups was better than that of A group at the same post-treatment period time($P < 0.05$). In addition, there was no significant difference between 3 and 6 months of post-treatment in each index of group A ($P > 0.05$), whereas the difference was significant in group B ($P < 0.05$). ② No patient quitted from the treatment. In group A, 3 patients felt drowsiness and 2 patients felt mouth dryness. In group B, Mild macroscopic hematuria occurred after intravesical irrigation in 2 patients, and drowsiness was recorded in 2 patients. These side effects could be tolerated by the patients. **Conclusion:** Using amitriptyline and tolterodine is an effective and appropriate oral drug therapy in the treatment of IC. Meanwhile, intravesical irrigation with combination of heparin and alkalinized lidocaine early can significantly improve not only the short-term effects but also the long-term efficacy, and the side effects are well tolerated. Thus, this combined medical therapy might be potentially used clinically.

Key words interstitial cystitis; drug therapy; intravesical irrigation; combination

间质性膀胱炎(interstitial cystitis, IC)是一种慢性膀胱炎症,以尿频、尿急、夜尿和(或)盆腔疼痛为主要临床表现^[1]。流行病学研究发现此病患病率及确诊率近年来在不断升高。因其病因及发

病机制尚不完全明确,目前临床治疗均是以缓解症状、改善生活质量为主要目的,缺乏疗效显著的药物及用药方案。我院近年采用口服抗抑郁药阿米替林与抗胆碱药托特罗定的单纯口服药物方案,和口服上述药物同时进行碱化利多卡因加肝素膀胱灌注两种方案治疗 IC,我们将上述的临床资料进

¹ 武汉科技大学附属汉阳医院泌尿外科(武汉,430050)
通信作者:董锐, E-mail: dongruidr@163.com

行了统计和分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2010年6月~2012年5月我院收治的24例IC患者,为排除可能的影响因素,所选患者均为女性,既往无特殊疾病史。年龄23~58岁,平均 (43.4 ± 8.9) 岁,病程9个月~15年。临床表现主要为尿频、尿急、尿痛及耻骨上区、盆底疼痛,尤以膀胱充盈时明显,排尿后疼痛减轻。所有患者均行尿常规、尿培养、尿脱落细胞学、尿找抗酸杆菌、泌尿系超声、膀胱镜检查,排除泌尿生殖系感染、结石、肿瘤、结核等疾病。13例膀胱镜取活检结果提示慢性膀胱炎。10例行尿流动力学检查提示膀胱敏感性增高,膀胱容量减少,最大容量72~245 ml。24例患者均使用过抗生素,其中18例还使用过消炎镇痛药,治疗均无效。综合病史、体检和各项检查结果,依据美国NIADDK关于间质性膀胱炎诊断标准确诊为IC^{〔2〕}。

1.2 治疗方法

24例患者随机分为A、B两组,每组12例,A组口服阿米替林、托特罗定,剂量分别为阿米替林第一周25 mg 每晚一次,第二周以后加至50 mg,托特罗定2 mg 每日一次。B组除口服A组药物外加用碱化利多卡因联合肝素膀胱灌注治疗,将2%利多卡因15 ml+肝素50 000 U+5%碳酸氢钠10 ml+0.9%氯化钠10 ml混合液行膀胱灌注,保留30 min,每周2次。治疗时间6个月。

1.3 观察指标

观察并记录A、B两组治疗前及治疗3个月和6个月后每日排尿次数、最大排尿量、疼痛评分(按10分法),O'Leary-Sant IC评分以及生活质量评分(QOL)作为临床观察指标及评分标准。并记录不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件进行数据处理。数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前与治疗3、6个月后的各项指标中连续性变量比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

A、B两组患者均按方案完成了6个月的治疗。治疗结果显示,治疗3个月后,A、B两组每日排尿次数分别降至 (18.3 ± 3.0) 、 (15.7 ± 1.2) 次,每次最大排尿量增至 (150.8 ± 29.9) 、 (185.0 ± 30.3) ml,疼痛评分降至 (4.2 ± 0.6) 、 (3.5 ± 0.5) 分,IC评分降至 (19.3 ± 1.4) 、 (16.7 ± 2.7) 分,QOL评分改善至 (3.0 ± 0.7) 、 (2.3 ± 0.6) 分,上述各指标分别与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗6个月后,A、B两组每日排尿次数分别降至 (17.4 ± 3.7) 、 (13.8 ± 1.7) 次、平均每次

排尿量增至 (158.3 ± 30.4) 、 (197.6 ± 40.3) ml,疼痛评分降至 (3.8 ± 0.7) 、 (2.9 ± 0.8) 分,IC评分降至 (18.3 ± 1.5) 、 (14.2 ± 1.3) 分,QOL评分改善至 (2.8 ± 0.6) 、 (1.7 ± 0.5) 分,分别与治疗前相比差异也均有统计学意义($P < 0.05$);而且,治疗后相同时间段A、B两组各项指标之间差异也有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后3个月和治疗6个月相比较,A组各项指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$),而B组各项指标之间差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两种治疗方案前、后各项临床指标的变化

指标	治疗前	治疗后	
		3个月	6个月
排尿次数			
A组	27.7 ± 6.3	18.3 ± 3.0	17.4 ± 3.7
B组	27.0 ± 5.5	15.7 ± 1.2	13.8 ± 1.7
最大排尿量/ml			
A组	116.8 ± 40.9	150.8 ± 29.9	158.3 ± 30.4
B组	115.8 ± 45.5	185.0 ± 30.3	197.6 ± 40.3
疼痛评分			
A组	6.2 ± 1.1	4.2 ± 0.6	3.8 ± 0.7
B组	6.1 ± 1.2	3.5 ± 0.5	2.9 ± 0.8
IC评分			
A组	27.8 ± 3.7	19.3 ± 1.4	18.3 ± 1.5
B组	27.7 ± 3.2	16.7 ± 2.7	14.2 ± 1.3
QOL评分			
A组	5.4 ± 0.5	3.0 ± 0.7	2.8 ± 0.6
B组	5.6 ± 0.5	2.3 ± 0.6	1.7 ± 0.5

治疗过程中,A组中共有3例出现倦怠、2例出现口干,均可耐受;B组中2例出现倦怠,2例灌注后出现轻度肉眼血尿,均自行缓解。所有患者均能坚持完成治疗,无一例出现尿失禁、尿潴留、尿路感染。

3 讨论

随着研究的不断深入,目前大多数学者认为IC的发病是多因素的共同结果,而膀胱黏膜上皮破坏和通透性增加引起的一系列炎症反应可能是导致IC较为共同的机制途径,也是引起患者疼痛和尿路刺激症状的重要原因。研究发现IC患者的膀胱黏膜上皮具有保护隔离作用的葡萄糖胺基聚糖(GAG)明显减少,导致膀胱黏膜通透性增高,毒性物质渗透至黏膜下层从而引发炎症反应和损伤。同时黏膜下层中具有中和毒素、保护和修复作用的物质的丢失,减弱了膀胱壁防御和修复能力^{〔3,4〕}。肥大细胞学说指出在IC整个炎症反应过程中,肥大细胞发挥了至关重要的作用^{〔5〕}。由于膀胱黏膜上皮通透性增加,各种损伤因子激活肥大细胞,释放血管活性物质、炎性介质如组胺、蛋白酶、白细胞

三烯、5-羟色胺和细胞因子等,不仅引起毛细血管扩张、炎细胞浸润,而且刺激 C 类神经纤维促进肽类神经递质释放,如 P 物质、神经激肽 A 等,这些物质可以使炎症反应持续和加重^[6]。

目前治疗 IC 的首选方法有口服药物和膀胱灌注,可选择的药物有多种。三环抗抑郁药物阿米替林能够稳定肥大细胞,减少组胺等炎症介质的释放,抑制去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取,降低膀胱黏膜下层感觉神经兴奋性,可以达到镇痛的效果,并有扩张膀胱容量的作用^[7]。阿米替林还是 H1 受体阻滞剂,具有抗炎作用;并且能够抗胆碱与兴奋 β 受体,从而降低膀胱逼尿肌张力;同时还有中枢镇静作用,可以抗焦虑和改善睡眠^[8],是目前治疗 IC 最有效的口服药物之一。

托特罗定是一种强效 M 受体阻断剂,尤其对膀胱壁和逼尿肌上的 M 受体选择性更强。可以阻断膀胱逼尿肌的 M3 受体,直接松弛逼尿肌,同时还能阻断 M2 受体,解除了其对 β_2 受体介导的信号传递抑制,使膀胱敏感性降低,间接松弛逼尿肌^[9]。肝素本身是 GAG 层的主要成分,对 GAG 层具有保护和修复作用,被视为 GAG 外源性替代剂。肝素膀胱内灌注治疗可以帮助修复受损的膀胱黏膜层的上皮屏障功能,改善膀胱黏膜通透性,从而缓解症状。研究又进一步发现,碱化利多卡因联合肝素膀胱灌注的治疗效果更为显著,不仅保留了肝素的膀胱黏膜修复功能,而且由于药物之间具有协同增效作用,经碳酸氢钠碱化后的利多卡因更容易被膀胱黏膜所吸收,更好的降低膀胱黏膜感觉神经的兴奋性,能短期有效的缓解疼痛和尿频症状^[10]。然而任何一种单独的治疗方案一般短期内有一定效果,但长期疗效则不佳^[11]。目前提倡多种方法联合治疗,选择最适合的治疗方法和药物^[12]。

根据不同的药物作用机制,我们选用上述药物治疗 IC,采用了口服阿米替林与托特罗定的单纯服药方案,和服药同时进行碱化利多卡因加肝素膀胱灌注的方案。本研究观察比较了这两种方案的治疗效果,两组患者治疗后各项指标与治疗前相比差异均有统计学意义,证实了这两种治疗方案均有效。治疗 3 个月、6 个月时比较两种方案治疗后的各项指标显示差异也均有统计学意义,说明口服药物联合膀胱灌注的效果明显优于单纯口服药物的方案。而且口服药物联合膀胱灌注 6 个月时各项指标与 3 个月时相比差异有统计学意义,说明此方案远期效果理想。而单纯口服药物治疗方案的各项指标在治疗后的各个时间段差异无统计学意义,说明此方案短期内效果明显,长期使用虽能维持治疗效果,但对于远期疗效的提升作用并不明显。

观察整个治疗过程中的不良反应主要为倦怠、

口干,膀胱灌注后少数患者有轻度肉眼血尿的现象,所有患者都能耐受。上述不适感远低于 IC 所致的痛苦。

综上所述,我们认为阿米替林与托特罗定同时使用,可以通过各自不同的作用机制共同治疗 IC,是合适的口服药物方案,但此方案的远期效果仍不够理想。而服药同时早期就进行利多卡因加肝素膀胱灌注的联合治疗方案,通过增加给药途径、利用药物间的协同作用,不仅能够显著提高 IC 治疗的短期效果,也可以增加远期疗效,而且耐受性和安全性较好,是值得临床推广的方案。

[参考文献]

- 1 Oberpenning F, van Ophoven A, Hertle L. Interstitial cystitis; an update[J]. Curr Opin Urol, 2002, 12: 321—332.
- 2 Harnno P M. Interstitial cystitis and related disorders [M]// Walsh P C, Retick A B, Vanghan E D. Campbell' urology. Philadelphia, Saunders, 2002; 631—667.
- 3 Parsons C L, Bullen M, Kahn B S, et al. Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity [J]. Obstet Gynecol, 2001, 98: 127—132.
- 4 Parsons C L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis [J]. Urology, 2007, 69: 9—16.
- 5 Theoharides T C, Kempuraj D, Sant G R. Mast cell involvement in interstitial cystitis; a review of human and experimental evidence[J]. Urology, 2001, 57: 47—55.
- 6 Sant G R, Kempuraj D, Marchand J E, et al. The mast cell in interstitial cystitis; role in pathophysiology and pathogenesis[J]. Urology, 2007, 69: 34—40.
- 7 Rothrock N E, Lutgendorf S K, Hoffman A, et al. Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis[J]. J Urol, 2002, 167: 1763—1767.
- 8 Hertle L, van Ophoven A. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis[J]. Aktuelle Urol, 2010, 41 Suppl 1: S61—S65.
- 9 Diokno A C, Appell R A, Sand P K, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder; results of the OPERA trial[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78: 687—695.
- 10 Parsons C L. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis[J]. Urology, 2005, 65: 45—48.
- 11 Dell J R, Butrick C W. Multimodal therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis [J]. J Reprod Med, 2006, 51: 253—260.
- 12 Butrick C W, Howard F M, Sand P K. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a review[J]. J Womens Health (Larchmt), 2010, 19: 1185—1193.

(收稿日期:2012-07-25)