

• 综述 •

可植入式胫神经刺激器治疗膀胱过度活动症的研究进展*

万小萍¹ 廖利民^{1△}

[摘要] 膀胱过度活动症(OAB)的治疗方法为三线疗法:行为疗法、药物治疗以及外科治疗(A型肉毒毒素膀胱壁注射术、膀胱扩大术、神经调节术)。但对于难治性 OAB 来说,神经调控逐渐成为可供选择方案。胫神经刺激作为神经调控的一种,近年来,为改善传统胫神经刺激,研究者们积极研究更便携、经济、有效的胫神经刺激器——可植入式胫神经刺激器以更好治疗 OAB。本文综述了胫神经刺激器的历史及作用机制,并对目前最新的可植入式胫神经刺激器及其应用前景进行介绍。

[关键词] 可植入式;胫神经刺激器;神经调控;膀胱过度活动症

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.02.015

[中图分类号] R694 **[文献标志码]** A

Progress of the implantable tibial nerve stimulation in treating overactive bladder

WAN Xiaoping LIAO Limin

(Rehabilitation School of Capital Medical University; Department of Urology, China Rehabilitation Research Center, Beijing, 100068, China)

Corresponding author: LIAO Limin, E-mail: lmliao@263.net

Abstract The treatment of overactive bladder (OAB) has three standard lines: behavioral therapy, pharmacologic therapies, surgery. But when it comes to refractory OAB, neuromodulation can be a great alternative option. Tibial nerve stimulation (TNS) is one of neuromodulation surgeries. Recently, researchers are developing a more convenient and cost-effective device—implantable TNS to achieve better efficacy. Herein, we review the history and mechanism of TNS and introduce the current researches as well as future prospects.

Key words implantable; tibial nerve stimulation; neuromodulation; overactive bladder

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是指以尿急为症状的症候群,常伴有尿频及夜尿症状,伴或不伴有急迫性尿失禁,但无感染及其他病理表现^[1]。不少研究表明 OAB 患病率在男女间无明显差异^[2],在亚洲^[2]、欧洲^[3]、美国^[4] OAB 患病率相一致。OAB 是一种慢性疾病,患病率约为 17%^[5],其患病率随年龄增长而增加^[5],同时与多种慢性病相关^[6-7],不仅严重影响患者的生活质量、工作效率、身心健康等^[8],也会加重社会经济负担。基于美国人口的一项调查显示,OAB 患者的医疗成本是非 OAB 患者的 2.5 倍以上,患有其他慢性疾病的 OAB 患者较患有相同慢性疾病的非 OAB 患者医疗费用更高^[9]。目前 OAB 的治疗为三线治疗——行为治疗、药物治疗以及外科治疗(A型肉毒毒素膀胱壁注射术、膀胱扩大术、神经调节术)。

行为治疗适用于 OAB 症状较轻的患者;药物作为二线治疗方法,常因缺乏疗效和(或)其不良反应如:口干、便秘及视力障碍等而致使患者依从性下降。三线治疗主要为肉毒毒素注射术、骶神经刺激(sacral nerve stimulation, SNS)及胫神经刺激(tibial nerve stimulation, TNS)等。对于难治性 OAB 患者,三线治疗常常能取得较好的疗效。SNS 作为神经调控的代表,对难治性 OAB 有较好效果,但刺激器手术植入过程需在射线下完成,同时需进行二期手术,费用较高。因此 TNS 逐渐进入人们视野,胫神经(tibial nerve, TN)为外周神经,位置浅表,进行刺激时操作简单。传统的 TNS 方式分为贴片式经皮胫神经刺激(transcutaneous tibial nerve stimulation, TTNS)及经皮穿刺式胫神经刺激(percutaneous tibial nerve stimulation, PTNS)。传统 TNS 需在专业医疗机构中进行至少 12 周的刺激疗程。为了提高 TNS 的有效性及方便性,更小,更新的可植入式胫神经刺激器目前已成为研究热点。本文综述了 TNS 的发展历史及作用机制,并对目前最新的可植入式胫神经刺激器及其应用

*基金项目:北京市自然科学基金(No:7182188)

¹首都医科大学康复医学院 中国康复研究中心泌尿外科(北京,100068)

[△]审校者

通信作者:廖利民, E-mail: lmliao@263.net

前景进行介绍。

1 TNS的发展历史

最早人们发现针灸“三阴交”穴位对排尿功能有所改善,“三阴交”这个穴位位于足内踝上缘四横指处,深后方为TN所在,因此研究者推测刺激TN可对排尿功能产生影响。McGuire等^[10]首个报道运用TNS治疗15例神经源性损伤患者,其证明TNS能有效抑制逼尿肌活动从而改善尿急症状。Stoller运用中国针灸穴位等理论,对TNS进行改进,1987年运用TNS在猪尾猴的身上进行实验,证明直接刺激TN可抑制逼尿肌的自主收缩。随后Stoller对急迫性尿失禁、尿急/尿频综合征患者进行经皮TNS治疗,结果显示87%患者症状有所改善。随后TNS于2000年首次获得FDA批准。

2 TNS的作用机制

TN为坐骨神经的延续,包含L₄-S₃的神经纤维,投射的脊髓节段与支配膀胱及盆底肌肉的神经来源相同,或许这可以在一定程度上解释TNS具有调节膀胱反射的作用。TNS的作用机制复杂,至今还未完全清楚。从目前来看,有些实验用于探究TNS改善膀胱反射的作用机制,其结果表明可能与以下几方面有关。

2.1 减少膀胱壁肥大细胞的浸润

Danisman等^[11]于2017年发表的实验表明TNS可能通过减少膀胱壁肥大细胞数量而发挥治疗作用,而肥大细胞数量与伤害性感觉神经末梢有很强的关系。实验中将生理盐水(NS),健康人的尿液(normal urine,NU),间质性膀胱炎(interstitial cystitis,IC)患者的尿液以及硫酸鱼精蛋白(protamine sulphate,PS)分别灌注大鼠膀胱,结果显示IC组及PS组肥大细胞数量较NS及NU组明显增加,可以说明伤害性刺激使膀胱壁内的肥大细胞数量增加。随后运用TNS对IC组及PS组大鼠分别进行刺激,结果显示2组膀胱壁固有层内肥大细胞的显著减少。该实验说明肥大细胞的增加与伤害性刺激有关,而TNS可减少肥大细胞的浸润,从而减少伤害性刺激的作用。

2.2 减少脊髓排尿反射中C-fos的表达

C-fos原癌基因是当细胞受到刺激时编码的基因,fos蛋白是转录因子激活蛋白-1(AP-1)的组成部分,它可以调节基因表达以及在细胞水平调节长期的生长发育变化。免疫组织化学染色通过检测抗fos蛋白抗体来鉴定在脊髓中激活的神经元。既往研究表明,下尿路受刺激时将会促进fos蛋白在脊髓排尿中枢的表达。Chang等^[12]在实验中将21只雌性大鼠分为四组:正常对照组(第1组),TNS刺激组(第2组),1%醋酸灌注膀胱组(第3组),1%醋酸灌注+TNS刺激组(第4组)。对4组脊髓中的fos蛋白的表达进行检测。结果显示,

第1组及第2组大鼠的脊髓中检测到较少的fos蛋白表达细胞;然而在1%醋酸伤害性刺激后的大鼠中检测到较多的fos蛋白表达细胞;与第3组比较,第4组中fos表达的细胞明显减少。由此表明在接受伤害性刺激时,脊髓排尿中枢的fos蛋白表达增加,而TNS可减少fos的表达。

2.3 皮层兴奋性重组

体感诱发电位(somatosensory evoked potentials,SEP)反映了外周体感系统受到刺激后大脑信息处理过程。尤其是长潜伏期体感诱发电位(long-latency somatosensory evoked potentials,LL-SEP)能提供体感皮层结构功能信息。Finazzi-Agrò等^[13]记录了16例OAB女性患者在接受TNS前后的LL-SEP,并与假刺激组中的8例OAB患者刺激前后进行对比。结果表明2组刺激后的P80、P100、P200平均潜伏期及P200的平均振幅均无明显变化。P80及P100的平均振幅在TNS刺激后显著增加,而假刺激组无明显变化。P80、P100振幅的增加可能反映的是体感通路突触效率的长期改变。这意味着外周胫神经刺激可引起皮质网络可塑性重组,这可能是TNS治疗OAB的机制之一。

2.4 抑制中枢系统中有关排尿反射的上、下行通路

Zhang等^[14]在动物实验中发现刺激S₁背根神经与S₁腹根神经可有效抑制猫的排尿反射及增加膀胱容量。同时研究发现,横断双侧腹下神经及阴部神经,并不能改变抑制效应。由此推断出神经刺激是通过抑制中枢而非外周神经系统的有关排尿反射的上、下行通路。

2.5 皮肤传入纤维对反应的改变影响了膀胱反射

Hotta等^[15]发现,排尿反射与皮肤传入纤维有关,在老年人中,皮肤传入纤维的输入机制维持良好,但不同传入纤维的反应减退,这种改变可能导致了老年OAB的产生。而电刺激后可观察到A β 激活引起长潜伏期抑制,A δ 与C纤维的激活引起了短潜伏期的抑制。这可以部分解释神经刺激对膀胱反射的影响。

3 不同可植入式胫神经刺激器设备

传统胫神经刺激器于2000年由FDA批准用于治疗泌尿系统疾病,新型可植入式胫神经刺激器尚未被批准运用于临床治疗,大多在实验阶段,目前被报道的可植入胫神经刺激器有Urgent-SQ、RENOVA、eCoin、StimGuard、Bioness StimRouter、Multi-contact Gecko system、TibialStim。

3.1 第1个可植入式胫神经刺激器——Urgent-SQ

3.1.1 设备组成 Urgent-SQ是最早发明的可植入式胫神经刺激器,该刺激器由外置电磁脉冲发生

器及内置电磁脉冲接收器两部分组成。外置电磁脉冲发生器具备射频传输能力。内置电磁脉冲接收器由直径约 4 cm 的主体及连接主体的带有大小约 1 cm² 的铂电极的 2 根导线组成,该内置接收器可接收外置发生器的射频信号并将其转换为电流脉冲信号从而对 TN 进行刺激。

3.1.2 纳入与排除标准 纳入标准:存在尿频,尿急症状(24 h 排尿次数大于 8 次,且排尿感觉难以抑制);每周至少发生 3 次急迫性尿失禁,和(或)尿动力检查中出现不自主膀胱收缩伴随尿失禁;非阻塞性尿潴留;2 周内未服用影响膀胱功能的药物。排除标准:18 岁以下;OAB 症状时间持续少于 6 个月;妊娠或备孕患者;尿路感染,原位癌,膀胱恶性肿瘤,间质性膀胱炎;膀胱或肾结石;严重心肺疾病;使用戊糖多硫酸钠或膀胱装置;糖尿病未控制;糖尿病周围神经病;神经系统疾病(多发性硬化、帕金森、脑卒中、脊柱裂、脊髓损伤);2 周内运用影响膀胱功能的药物;实验中同时进行物理治疗;膀胱出口梗阻;4 周内行经尿道器械操作。

3.1.3 临床有效性及安全性评估结果 2006 年 van der Pal 等^[16]发表了 Urgent-SQ 可植入式胫神经刺激器治疗难治性 OAB 患者的研究报告,研究选取在 2002 年 11 月—2004 年 1 月接收治疗的 8 例难治性 OAB 患者并对其进行 3、6、12 个月的随访。结果显示治疗 3 个月后,5 例患者达到治疗目标,在排尿次数、尿失禁次数以及尿失禁生活质量问卷(I-QOL)等方面均有改善。治疗 6 个月后,6 例患者达治疗目标,在尿失禁次数、I-QOL 及 SF-36 等方面均有显著改善。治疗 12 个月后,4 例患者达到治疗目标,5 例患者在排尿日记这一方面取得改善。该篇报道的结果验证了 Urgent-SQ 可植入式胫神经刺激器在短期治疗难治性 OAB 的有效性及安全性,但仍需增加样本数量及长期研究数据来验证其有效性及长期安全性。在 2012 年 Jansen 等^[17]发表了 1 篇文献,主要是对上述 8 例患者中的 7 例进行 9 年随访,结果显示 9 年治疗后其中 6 例难治性 OAB 患者仍对 Urgent-SQ 可植入式胫神经刺激器的刺激存在感觉及部分运动反应,其中 3 例患者仍运用该胫神经刺激器进行治疗。所有患者仅 1 例被报道偶有自发性感觉反应,1 例存在踝部不适感,但均可忍受,且所有植入物在 9 年随访中均未发生移位。这项 9 年长期随访研究结果证实了 Urgent-SQ 可植入式胫神经刺激器的长期安全性及耐受性。虽然 Urgent-SQ 可植入式胫神经刺激器的两项研究证实了其短期有效性及长期安全性,但由于试验纳入人数较少,以及植入物体积相对较大等缺陷,并未取得 FDA 批准,并随后被废弃不再使用^[18]。

3.2 进入 FDA 临床试验的可植入式胫神经刺激

器设备

3.2.1 RENOVA 可植入式胫神经刺激器 设备组成及植入方式:BlueWind 医疗机构最初致力于外周神经性疼痛的治疗,但在 2016 年其开发了可植入式 TNS 设备——RENOVA,主要用于 OAB 的治疗。RENOVA 可植入式胫神经刺激器由植入物、外部控制装置、专有系统三部分组成。植入物为一长约 25 mm,直径约 3.4 mm 的圆柱体及 4 个用于固定的小翅膀。该圆柱体内含一个电能接收装置以及 2 个双极电极。外部控制装置仅在治疗时佩戴,不仅通过无线方式为植入物供能,同时可以控制及调整刺激参数。而专有系统包含专有软件,用于远程操控,调节刺激参数。该刺激器在植入手术前预防性运用抗生素,借助针电极定位胫神经。在内踝上方约 3 cm,后 2 cm 处做一长约 5 cm 手术切口,将植入物放置在包含 TN 的神经血管束周围,并用缝线通过植入物上的 4 个小翅膀固定于筋膜上,刺激测试完成后缝合伤口,压力绷带固定 24 h 后可缓慢活动。纳入标准:药物难治性尿频,每 24 h 尿频次数大于 8 次,且(或)急迫性尿失禁发作次数在 3 d 排尿日记中至少记录到 2 次,并且无 S₂-S₄ 运动感觉缺失的临床证据。患者可在实验前接受过 PTNS 的治疗。排除标准:过去 6 个月行肉毒杆菌毒素注射,接受除 PTNS 以外的用于 OAB 的神经刺激,临床表现明显的真性压力性尿失禁,过去 6 个月行尿失禁手术,腹会阴直肠切除术,盆腔疼痛,神经病变,尿路感染,糖尿病未控制。临床有效性及安全性评估结果:该可植入式胫神经刺激器目前已完成 3 个月的单个中心随访、6 个月多中心随访,并于 2020 年完成 3 年随访研究。2017 年 1 月 van Breda 等^[19]发表的 3 个月单中心随访报道中显示,RENOVA 可植入式胫神经刺激器治疗 OAB 是可行的,对于纳入的 15 例患者,在接受 3 个月可植入式 TNS 后,除 1 例患者因疑似感染移除植入物外,其余患者的主观及客观 OAB 指数均有显著改善,其平均排尿次数由每天(11.8±3.5)次降至(8.1±2.0)次,平均尿失禁次数由每天(7.2±5.0)次下降至(3.7±3.7)次,平均严重尿失禁次数由每天(2.8±5.2)次降至(0.3±0.4)次。除此外,ICIQ-FLUTS、PPBC、UDI 均取得显著改善。同年 8 月份,Heesakkers 等^[20]发布关于 RENOVA 可植入式胫神经刺激器治疗 OAB 患者的 6 个月多中心随访研究结果。研究纳入了 2 个英国医疗中心的 13 例 OAB 患者及 1 个荷兰医疗中心的 23 例患者,试验开始前 1 例患者自愿退出及 1 例患者因严重不良反应移除植入物。结果显示,剩余的 34 例患者中,70.6% 的 OAB 患者取得临床疗效,此外,17.6% 患者得到 30%~50% 的症状改善。并且对比 1 个月、3 个月及 6 个月的临床

疗效,症状改善人数比例逐渐增多。在研究中47%的患者发生不良反应,13.9%发生植入物部位疼痛,22.2%发生感染,8.3%出现手术伤口并发症。所有症状均在植入数周后出现,但均于1~2周后消失。该多中心随访研究验证了RENOVA可植入式胫神经刺激器是一种有效的,低风险的治疗手段。随后Dorsthurst等^[21]对该研究进行了延长,参与上述6个月多中心随访中的20例患者接受了此后的3年随访研究,研究显示总体治疗成功率为75%,证明了该刺激器长期治疗的安全有效性。

3.2.2 eCoin可植入式胫神经刺激器 设备组成及植入方式:eCoin可植入式胫神经刺激器组成与大多数可植入式胫神经刺激器相似,是由一植入物及外部控制装置组成。不同于RENOVA可植入式胫神经刺激器的是,该植入物形状与直径约23 mm,厚约2.4 mm的硬币相似,无须外部装置供电,内由一寿命3年的电池供电。外部控制装置主要用于调整刺激参数。植入过程中,将内踝最突出的部位作为第1个标记点,脚踝摆放成90°,第2标记点位于第1标记点的后方3 cm,植入靶点位于第2个标记点头侧3 cm处。距植入靶点5~10 mm,沿着跟腱后缘平行的线做一长约3 cm的垂直切口。钝性分离使TN上方筋膜形成一口袋,将植入物体放入该口袋后多层缝合。即完成植入过程。纳入标准:18岁及以上被诊断为OAB的患者,存在急迫性尿失禁症状或急迫性尿失禁及压力性尿失禁的混合症状,且自觉尿急症状持续至少6个月;3 d排尿日记中记录到至少3次急迫性尿失禁的发作;对行为疗法,康复训练及药物治疗无反应,反应不足及不能耐受;试验评估前2周末接受OAB药物治疗。排除标准:神经源性膀胱患者,排尿后残余尿量>200 mL,周围神经病变,需定期接受核磁检查的患者,曾行SNS治疗,过去9个月内行肉毒毒素注射,过去12周内接受PTNS治疗的患者。临床有效性及安全性评估结果:MacDiarmid等^[22]于2019年发布了该TNS治疗OAB伴急迫性尿失禁患者的有效性研究,该研究纳入了美国与新西兰的7个研究点的46例受试者,研究结果显示3个月后急迫性尿失禁发作中位数减少71%,69.6%的患者急迫性尿失禁发作次数减少50%以上。72%的患者症状得到改善,I-QOL平均得分提高25.9分。3例患者发生严重不良反应,分别为包裹脚踝引发的继发性蜂窝织炎、髋关节病变导致的跛行及疼痛、感染性肺炎,均被证明与植入手术及植入物无关。该试验验证了eCoin可植入式胫神经刺激器治疗OAB伴急迫性尿失禁患者的有效性及安全性。但该试验仅仅进行3个月的随访,为非随机对照试验,且样本量较小。

3.3 处于多中心临床试验的可植入式TNS设备

3.3.1 StimGuard可植入式胫神经刺激器

StimGuard可植入式胫神经刺激器主体主要是一根带齿导线及一带有集成天线的外部充电电源。带齿导线包含集成电路及接收器,通过引针进行植入到TN周围,引针退出后,导线上的尖齿可起到固定作用。外部电源通常固定在接收器部位的皮肤处。该刺激器与传统PTNS进行了随机对照试验,研究结果发现PTNS及StimGuard可植入式胫神经刺激器在症状上及QOL评分上均有改善,但相较于PTNS第8周出现症状改善而言,StimGuard于第4周便出现了症状的改善。试验中未出现严重不良反应。该试验结果最初报道在2019年的国际尿控会议上。目前StimGuard可植入式胫神经刺激器正在进行一项多中心的前瞻性随机对照临床试验,主要用于比较StimGuard可植入式胫神经刺激器与Medtronic InterStim System 胫神经刺激器疗效^[23]。

3.3.2 Bioness StimRouter可植入式胫神经刺激器 该可植入式TNS最初也是被用于治疗外周神经疼痛,目前正将此刺激器开发用于治疗难治性OAB。整个刺激系统由3部分组成——内部植入物、外部脉冲转换器、控制程序。内部植入物为一导线,包含集成接收器、锚(定位装置)以及3个电极。外部脉冲转换器可充电,仅在刺激时佩戴,其主要功能是将能量通过贴片经皮无线传输至TN。控制程序通过无线射频技术控制外部脉冲转换器,用于记录刺激方案实施情况及调整刺激参数。该公司正在进行一项随机双盲、安慰剂对照试验,该试验纳入20个地区的180例患者,对他们进行长达24个月的研究。但目前为止,该刺激器的有效性及安全性评估仍在进行中,未有结果^[23]。

3.4 动物实验阶段的胫神经刺激设备

3.4.1 可植入式胫神经刺激系统 TNS常规治疗疗程为至少12周持续刺激以及后续3周1次的维持刺激疗程,也就是说,TNS是一个长期慢性疗程,这就要求可植入式刺激器能持续诱发TN的激活。Urgent-SQ可植入式胫神经刺激器的研究报告中显示,仅有3例患者在9年后仍有刺激诱导的感觉运动反应。鉴于此,Moazzam等^[24-25]认为单触点电极无法实现胫神经的持续有效刺激,他们运用1个多触点可植入式TNS装置可植入式胫神经刺激系统(Multi-contact Gecko system)进行实验,验证其对OAB的治疗作用。该装置系统由3部分组成:可植入式脉冲发生器、电极导线、外部转换装置。脉冲发生器主要用于形成脉冲电流,经导线传导至4个触点电极中的1个电极以刺激TN;电极导线末端含有4个触点电极,触点1位于最远端;外部转换装置通过USB与电脑相连,用于控制刺

激参数。该刺激器仅进行了两项动物实验。在急性实验^[24]中,麻醉状态下将 Multi-contact Gecko system 可植入式胫神经刺激系统植入 6 只猫 TN 周围,该实验验证了该刺激器的有效性,并且该刺激的有效性具有频率依赖性,即低频时(2 Hz)时,该刺激器对膀胱具有兴奋作用,高频(6~20 Hz)刺激时可抑制膀胱活动。慢性实验^[25]中,将植入物植入 10 只大鼠 TN 周围,其中对 8 只大鼠进行了 3 个月的慢性研究以此来评估该刺激装置的长期性能,结果显示能引起 TN 有效刺激的最小强度阈值在植入后明显增加,但在之后的刺激过程中最小强度阈值保持稳定,这表明该刺激器能提供功能稳定的胫神经刺激,且不同组合间的多触点刺激或有选择性的单触点刺激均能实现低强度阈值的刺激。但该刺激器仅进行了动物实验,其长期临床效应需进一步研究。

3.4.2 TibialStim 可植入式胫神经刺激器 TibialStim 可植入式胫神经刺激器是由中国公司研发。主要由三部分组成:植入物、射频坐垫、外部控制系统。植入物为一直径 3 mm,长约 10 mm 的圆柱体,电极位于两端,主要用于接收射频坐垫发出的电磁信号,并将其转换成电信号后刺激 TN。射频坐垫主要是产生电磁信号。而外部控制系统可安装于平板电脑或手机中,用于记录患者基本信息及调整刺激参数。与 Multi-contact Gecko system 可植入式胫神经刺激系统相同的是,目前该国产刺激器仅进行了急性动物实验^[26],证明了该可植入式胫神经刺激器对排尿反射具有抑制作用,但缺乏长期安全性实验及临床试验数据。

4 总结

对于难治性 OAB 而言,神经调控是一项重要的治疗手段。SNS 是神经调控的经典治疗手段,但也存在侵入性大,植入时需射线引导下,需二期植入手术,费用高等缺陷。考虑此,TNS 是一个不错的代替手段。传统 TNS 方式主要为 2 种:PTNS 和 TTNS。TTNS 由于未与 TN 直接接触,所以未达到最佳有效性;PTNS(针极电极进行刺激)因出血、肿胀等不良反应限制其运用。目前可植入式 TNS 在一定程度上弥补了 SNS 及传统 TNS 的缺陷:由于 TN 位置较为表浅,手术方式无须借助射线,侵入性较小,便于植入与取出;刺激器直接与 TN 接触,可达到最佳刺激效果;可允许患者在家自行接受治疗,实现远程操作;节约费用及时间。自 2006 年可植入式 TNS-Urgent-SQ 胫神经刺激器首次被报道后,可植入式 TNS 的有效性及安全性已被证实,并不断有新的胫神经刺激器被研发。大多数可植入式胫神经刺激器包含植入体、外部控制装置,植入体大多为微型,适宜微创植入,电极也由最初单极电极发展至双极或多触点电极,以求

以最小的电强度阈值减少神经损伤程度的同时达到最佳有效治疗效果。总体来说,可植入式胫神经刺激器具有很大的研究前景,但目前仍需更多进一步的临床试验来评估其长期有效性及安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bo K, Frawley HC, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society(ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction[J]. Int Urogynecol J, 2017, 28(2):191-213.
- [2] Yee CH, Chan CK, Teoh JYC, et al. Survey on prevalence of lower urinary tract symptoms in an Asian population[J]. Hong Kong Med J, 2019, 25(1):13-20.
- [3] Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study[J]. BJU Int, 2001, 87(9):760-766.
- [4] Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States[J]. World J Urol, 2003, 20(6):327-736.
- [5] Monteiro S, Riccetto C, Araujo A, et al. Efficacy of pelvic floor muscle training in women with overactive bladder syndrome: a systematic review[J]. Int Urogynecol J, 2018, 29(11):1565-1573.
- [6] Chiarelli PE, Mackenzie LA, Osmotherly PG. Urinary incontinence is associated with an increase in falls: a systematic review [J]. Aust J Physiother, 2009, 55(2):89-95.
- [7] Noguchi N, Chan L, Cumming RG, et al. A systematic review of the association between lower urinary tract symptoms and falls, injuries, and fractures in community-dwelling older men[J]. Aging Male, 2016, 19(3):168-174.
- [8] Brucker BM, Lee RK, Newman DK. Optimizing Non-surgical Treatments of Overactive Bladder in the United States[J]. Urology, 2020, 145:52-59.
- [9] Durden E, Walker D, Gray S, et al. The economic burden of overactive bladder(OAB) and its effects on the costs associated with other chronic, age-related comorbidities in the United States[J]. Neurourol Urodyn. 2018, 37(5):1641-1649.
- [10] McGuire EJ, Zhang SC, Horwinski ER, et al. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation[J]. J Urol, 1983, 129(1):78-79.
- [11] Danisman A, Kutlu O, Akkaya E, et al. Tibial nerve stimulation diminishes mast cell infiltration in the bladder wall induced by interstitial cystitis urine[J]. Scand J Urol Nephrol, 2007, 41(2):98-102.
- [12] Chang CJ, Huang ST, Hsu K, et al. Electroacupuncture decreases c-fos expression in the spinal cord induced by noxious stimulation of the rat bladder[J]. J

- Urol,1998,160(6 Pt 1):2274-2279.
- [13] Finazzi-Agrò E,Rocchi C,Pachatz C, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation produces effects on brain activity: study on the modifications of the long latency somatosensory evoked potentials[J]. *Neurourol Urodyn*,2009,28(4):320-324.
- [14] Zhang F,Zhao S,Shen B, et al. Neural pathways involved in sacral neuromodulation of reflex bladder activity in cats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,2013,304(6):F710-F717.
- [15] Hotta H,Suzuki H,Iimura K, et al. Age-Related Changes in Neuromodulatory Control of Bladder Mic-turition Contractions Originating in the Skin [J]. *Front Neurosci*,2018,12:117.
- [16] van der Pal F,van Balken MR,Heesakkers JP, et al. Implant-Driven Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of Refractory Overactive Bladder Syndrome:12-Month Follow-up[J]. *Neuromodulation*,2006,9(2):163-171.
- [17] Janssen DA,Farag F,Heesakkers JP. Urgent-SQ implant in treatment of overactive bladder syndrome:9-year follow-up study[J]. *Neurourol Urodyn*,2013,32(5):472-475.
- [18] Yamashiro J,de Riese W,de Riese C. New Implantable Tibial Nerve Stimulation Devices;Review of Published Clinical Results in Comparison to Established Neuromodulation Devices[J]. *Res Rep Urol*,2019,11:351-357.
- [19] van Breda HMK,Martens FMJ,Tromp J, et al. A New Implanted Posterior Tibial Nerve Stimulator for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: 3-Month Results of a Novel Therapy at a Single Center [J]. *J Urol*,2017,198(1):205-210.
- [20] Heesakkers J,Digesu GA,van Breda J, et al. A novel leadless, miniature implantable Tibial Nerve Neuro-modulation System for the management of overactive bladder complaints [J]. *Neurourol Urodyn*,2018,37(3):1060-1067.
- [21] Dorsthorst MJT,Digesu GA,Taylor V, et al. 3-Year Followup of a New Implantable Tibial Nerve Stimulator for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome[J]. *J Urol*,2020,204(3):545-550.
- [22] MacDiarmid S,Staskin DR,Lucente V, et al. Feasibility of a Fully Implanted,Nickel Sized and Shaped Tibial Nerve Stimulator for the Treatment of Overactive Bladder Syndrome with Urgency Urinary Incontinence [J]. *J Urol*,2019,201(5):967-972.
- [23] Vollstedt A,Gilleran J. Update on Implantable PTNS Devices[J]. *Curr Urol Rep*,2020,21(7):28.
- [24] Moazzam Z,Duke AR,Yoo PB. Inhibition and Excitation of Bladder Function by Tibial Nerve Stimulation Using a Wirelessly Powered Implant:An Acute Study in Anesthetized Cats[J]. *J Urol*,2016,196(3):926-933.
- [25] Moazzam Z,Paquette J,Duke AR, et al. Feasibility of Long-term Tibial Nerve Stimulation Using a Multi-contact and Wirelessly Powered Neurostimulation System Implanted in Rats[J]. *Urology*,2017,102:61-67.
- [26] Wan X,Liang Y,Li X, et al. Inhibitory effects of a minimally invasive implanted tibial nerve stimulation device on non-nociceptive bladder reflexes in cats[J]. *Int Urol Nephrol*,2020,53(3):431-438.

(收稿日期:2021-01-17)

(上接第149页)

- [8] 邓春华,刘汉超,张弛,等. 衰老与男性健康[J]. *临床泌尿外科杂志*,2020,35(10):767-770.
- [9] 刘正超,沈文浩. 经尿道前列腺剜除术治疗良性前列腺增生的应用进展[J]. *临床泌尿外科杂志*,2020,35(5):409-412.
- [10] 谢立平,秦杰,郑祥毅,等. 经尿道前列腺纽扣式电极等离子汽化剜除术治疗良性前列腺增生症[J]. *中华医学杂志*,2012,92(22):1558-1559.
- [11] 付春龙,张亚群,吴鹏杰,等. 经尿道980nm红激光前列腺剜除术治疗前列腺增生的小样本临床配对研究[J]. *微创泌尿外科杂志*,2018,7(6):423-427.
- [12] 肖洪廷,吴江,奉静. 经尿道钬激光前列腺剜除术和经尿道前列腺等离子电切术治疗良性前列腺增生的临床比较研究[J]. *中国性科学*,2020,29(1):34-37.
- [13] 张文毅,程书栋,王建文,等. 快速康复外科在经尿道等离子前列腺剜除术的应用研究[J]. *中国药物与临床*,2019,19(4):608-610.
- [14] 孙峰,周亚松,朱家红,等. 经尿道双极等离子前列腺剜除术与电切术治疗老年前列腺增生的效果比较[J]. *实用老年医学*,2018,32(2):155-158.
- [15] 罗勇,唐飞,冀荣俊,等. 经尿道前列腺等离子电切术与传统电切术对前列腺增生患者性功能的影响[J]. *中国性科学*,2019,28(2):21-23.
- [16] 姜卫东,袁平成. 不同手术方法治疗大体积前列腺增生术后尿失禁、性功能变化的对比研究[J]. *中国性科学*,2019,28(5):31-34.

(收稿日期:2020-12-08)