

膀胱腔内电刺激对膀胱活动低下的治疗机制研究进展*

黄志文¹ 徐忠乐¹ 席俊华¹ 张艳斌¹

[摘要] 膀胱活动低下症(underactive bladder, UAB)是老年人群常见的排尿障碍疾病之一,严重影响人们的生活质量。近年来,随着 UAB 的治疗方式上不断创新和发展,生物反馈电刺激疗法在下尿路症状的治疗上取得了较好的疗效。膀胱腔内电刺激(intravesical electrical stimulation, IVES)作为一种腔内物理治疗方法,在恢复膀胱感觉及改善尿潴留方面疗效显著,得到了国内外学者的关注和应用。本文主要对 IVES 治疗 UAB 的机制进行总结,并对目前国内外临床应用进行阐述。

[关键词] 膀胱活动低下;膀胱内电刺激;神经调控;综述

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.11.015

[中图分类号] R694 **[文献标志码]** A

Advances in the therapeutic mechanism of intravesical electrical stimulation in the treatment of underactive bladder

HUANG Zhiwen XU Zhongle XI Junhua ZHANG Yanbin

(Department of Urology, Hefei Hospital of Anhui Medical University, Second People's Hospital of Hefei, Hefei, 230011, China)

Corresponding author: ZHANG Yanbin, E-mail: doczyb@sina.com

Abstract Underactive bladder(UAB) is one of the common urinary disorders in the elderly population, which seriously affects people's quality of life. In recent years, with continuous innovation and development in the treatment of UAB, biofeedback electrical stimulation therapy has achieved better efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Intravesical electrical stimulation(IVES), as a kind of intravesical physiotherapy method, has gained the attention and application of scholars at home and abroad for its remarkable efficacy in restoring bladder sensation and improving urinary retention. This paper mainly summarises the mechanism of IVES in the treatment of UAB and describes the current clinical applications at home and abroad.

Key words underactive bladder; intravesical electrical stimulation; neural regulation; review

膀胱活动低下症(underactive bladder, UAB)是指一类以尿流缓慢、排尿费力、间断排尿、可伴有膀胱排空不尽为特征的下尿路症候群,同时也可合并尿频、尿急等储尿期症状,其尿动力学表现为逼尿肌收缩无力(detrusor underactivity, DU)^[1]。而 DU 的危险因素可包括年龄、糖尿病、肾积水病史、国际前列腺症状评分、前列腺体积和血清前列腺特异性抗原水平,且 DU 的严重程度与之呈正相关^[2]。随着病情进一步发展,可出现尿潴留、尿路感染、上尿路损害等严重并发症,对患者的生活质量产生极大影响^[3]。目前对于 UAB 的治疗原则主要是减少膀胱残余尿,避免损害上尿路等情况出

现。患者的排尿障碍问题尚未获得根本性的缓解。膀胱腔内电刺激(intravesical electrical stimulation, IVES)作为一种新型无创治疗手段,在改善尿潴留和恢复膀胱感觉方面疗效显著,得到了国内外诸多学者的关注和应用。本文主要对 IVES 治疗 UAB 的机制进行总结,并对目前国内外临床应用进行阐述。

1 IVES 发展历史

IVES 首次研究报道可以追溯到 1958 年, Kattana^[4]通过 IVES 治疗 420 例完全性尿潴留及尿失禁患者,治疗后发现 314 例患者排尿情况出现好转。因此研究者推测 IVES 可对恢复膀胱功能方面具有一定疗效。后来这项技术被 Bielowiec-Hilgier 等^[5]引入小儿神经源性排尿障碍的治疗,在实施了一段周期的治疗后,患儿产生了有意识的排尿冲动并恢复了一定的膀胱感觉,进一步证实了该技术对改善膀胱功能的积极效果。随后一些研

*基金项目:合肥市卫生健康应用医学研究重点项目(No: Hwk2022zd006)

¹安徽医科大学附属合肥医院(合肥市第二人民医院)泌尿外科(合肥, 230011)

通信作者:张艳斌, E-mail: doczyb@sina.com

究人员开始应用 IVES 对神经源性的肠道功能障碍疾病的疗效研究,结果发现 IVES 也可影响直肠运动及肛门内外括约肌功能,改善了患者大便失禁状况^[6]。目前,IVES 设备组成主要包括刺激导管、导管顶端电极和恒流刺激器。方法是通过尿道将导管插入膀胱。导管顶端电极作为活性电极,通过电极片接触膀胱壁。另一端中性电极置于膀胱同水平腹部皮肤上。在膀胱内灌入适量生理盐水后,用恒流刺激器以一定的频率强度的电流刺激膀胱壁,诱导逼尿肌反射性收缩,进而调节膀胱排尿反射过程^[7]。

2 IVES 的作用机制

排尿反射是一种相当复杂的神经调控过程,涉及中枢神经系统、外周神经系统、膀胱逼尿肌之间的协调参与^[8-9]。调控路径中的任一障碍或失效都会引起排尿异常改变。因此我们总结了 IVES 治疗 UAB 中可能涉及的机制,包括以下几个方面。

2.1 激活膀胱机械感受器 A δ 传入神经末梢

众所周知,足够的膀胱感觉传入是实现尿液储存和排泄功能的基本前提^[10]。在正常生理情况下,膀胱机械感受器负责收集膀胱充盈状态的冲动感觉,通过激活有髓 A δ 传入神经纤维和无髓 C 传入神经纤维触发排尿反射,其中 A δ 神经传入纤维激活阈值低,对膀胱扩张和收缩敏感度高,负责启动和维持排尿反射的感觉系统^[11]。Ebner 等^[12]在动物层面研究中,使用 IVES 诱导逼尿肌收缩,通过调节 IVES 仪器的电流刺激强度,测定逼尿肌的收缩反应振幅并记录分析传入神经活动特点。研究表明,IVES 在诱导膀胱收缩节律方面与 A δ 型传入纤维传导特性具有高度一致性,进一步证实了 IVES 可介导膀胱机械感觉传入纤维通路激活排尿反射发生。同时,国内学者吴娟等^[13]也发现了 IVES 治疗方式能使部分神经源性膀胱患者的膀胱感觉得到一定程度的恢复,同样表明了 IVES 激活感觉传入通路恢复尿意感觉的有效性。

2.2 恢复排尿反射通路的中枢突触平衡性

同时,大脑桥排尿中心区域和腰骶脊髓通路也参与排尿调控,其中涉及到广泛中间神经元的连接和传导。中间神经元的激活和传导依赖于神经递质发挥效应,包括兴奋性氨基酸递质、谷氨酸(Glutamate, GLU)和抑制性氨基酸递质、 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)^[14-15]。NMDA 受体(N-Methyl-D-aspartate receptor)是一类特殊的膜受体,属于谷氨酸受体家族中的一员。它们是大脑中重要的离子通道型受体,对于细胞间的信号传递、神经可塑性等具有至关重要的作用。NMDA 受体又被分为 NMDAR1 亚基、NMDAR2A-D 亚基、non-NMDARs 亚基。NMDAR1 亚基广泛分布于大脑与脊髓中的中枢神经系统完整的背根神经

节、背角、骶副交感神经核和腹角运动神经元突触前膜和突触后膜上^[16]。众所周知,NMDAR1 受体可以被来自中枢神经与外周神经的传入神经元释放的谷氨酸激活,从而引起膀胱收缩。当中间神经元传导发生损伤或病变后,会出现兴奋性和抑制性神经递质含量改变,引起下游膀胱逼尿肌活动失调^[17-18]。有学者探究 NMDA 拮抗剂对 IVES 诱导的大鼠排尿反射的影响,结果显示,经 NMDA 拮抗剂处理后,IVES 诱导的排尿阈值较给药前明显升高,佐证了 IVES 对中间神经元释放神经递质含量改变作用^[19]。然而,Ebner 等^[20]通过脊髓损伤大鼠模型研究发现,在对脊髓损伤大鼠膀胱进行规律 IVES 刺激后,大鼠排尿效率明显改善,同时脊髓损伤大鼠的 NMDAR1 显著降低,GABA 的免疫活性升高。结果表明,IVES 可调节腰骶脊髓中间神经元兴奋性和抑制性神经递质之间的平衡性改变,从而对恢复正常排尿行为产生积极效果。

2.3 介导膀胱壁受体去极化过程

目前关于膀胱尿路上皮的研究表明,尿路上皮既能维持膀胱内组织渗透压,也可防止尿液中代谢的毒性物质渗入组织间隙。除了抗渗透功能外,更多研究表明尿路上皮细胞在黏膜信号转导中同样发挥着重要作用。尿路上皮中含有大量的受体和离子通道(如嘌呤能受体 P2X 和 P2Y),并能通过释放化学介质三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate, ATP)进行化学通信,靶向于尿路上皮、邻近神经或间质细胞,调节细胞生理过程^[21-22]。有研究发现,ATP 可与 P2X1 受体结合触发 L 型钙通道,引发小鼠膀胱自发去极化(spontaneous depolarization, sDeps)^[23]。Tong 等^[24]在离体膀胱实验中发现,IVES 诱导肌肉收缩的过程与 ATP 的释放量具有一致性。后来 Deng 等^[25]建立盆腔神经损伤致 DU 大鼠(bPNC)模型表明,经 IVES 诱导后 bPNC 大鼠排尿效率较未处理 bPNC 组显著改善,行尿液分析显示 IVES 组大鼠尿路上皮 ATP 释放量显著高于 bPNC 组。该研究进一步支持了促进尿路上皮 ATP 的释放可能是 IVES 在治疗 DU 的机制之一。

2.4 激活周围神经通路

有研究表明,腹下神经起自于交感神经节后神经,可与盆腔神经共同经交感传出通路参与膀胱充盈感觉输入和排尿收缩,盆腔神经节(major pelvic ganglion, MPG)可整合来自胃下神经和盆腔神经的信号输入^[26-27]。De Bock 等^[28]研究发现,通过横切不同水平上双侧膀胱神经包括(脊髓 L6 神经根、盆腔神经、盆腔神经节),使用一定频率强度电流的 IVES 诱导膀胱逼尿肌收缩,结果发现 MPG 横断组的膀胱压力明显低于盆腔神经横断组,该结果说明 IVES 在一个比脊髓更低的水平上调节排尿

反射。IVES 诱导排尿反射过程与外周神经通路的激活密切相关。

2.5 促进逼尿肌收缩力修复

致密体作为逼尿肌细胞中独特组成结构之一,常作为肌动蛋白丝的附着位点,具有协调逼尿肌收缩的重要作用^[29]。有研究人员发现诱导小鼠急性尿潴留后,膀胱固有层细胞水肿和肌束扭曲,小鼠膀胱平滑肌收缩力显著减弱,表明平滑肌收缩性受损可导致膀胱排尿功能障碍^[30]。Cao 等^[31]发现经 IVES 处理的小鼠逼尿肌超微结构下平滑肌致密体的密度增加、排列紧密,肌丝和细胞膜规律排列。同时,IVES 显著降低了肌动蛋白在黏膜下层的表达,但提高了其在逼尿肌层的表达。表明 IVES 可恢复逼尿肌的收缩力,并改善膀胱排尿障碍功能。

3 应用优势和临床有效安全性

IVES 作为一种新型腔内治疗方式,在临床上具有便捷安全有效的优良优势。发展至今,国产 IVES 设备在技术研发和临床应用方面取得了一定的进展,一些新型设备已经开始进入市场并进行了临床测试。承诺医疗 IVES 治疗系统作为全国首创自主研发的治疗系统,创新性使用无菌电极配合导尿管,通过尿道进入膀胱,由治疗设备进行电流调制,产生特定的电脉冲信号。具有直达目标部位、治疗效果佳及更加安全的优势。Liao 等^[32]的一项新型国产 IVES 设备对中国 UAB 患者的多中心随机对照临床试验显示,新型 IVES 设备治疗 4 周后,UAB 患者的残余尿量较基线水平显著降低,最大尿流率和膀胱排空效率显著改善。在并发症方面仅出现数例尿路感染情况,患者在接受抗感染治疗后均好转。通过对仪器进行优化改进,为患者提供更好疗效及舒适性,为 UAB 患者提供中国智慧解决方案。Deng 等^[33]进行了一项关于 IVES 治疗 UAB 患者的 8 年单中心随访临床研究,研究显示通过持续规律电刺激治疗,47.2%(42/89)的患者残余尿减少 50%以上,76.4%(68/89)的患者排尿效率改善,44.8%(43/96)的患者出现持续膀胱感觉,同时患者夜间睡眠质量得到了大幅提高。在安全性方面,在 IVES 治疗过程中出现 2 例电极接触腹部皮肤瘙痒情况以及 1 例轻度漏尿情况,无严重不良反应及并发症。

4 小结

IVES 由于操作简便、效果明确等特点在膀胱功能障碍尤其是在 UAB 方面诊疗领域具有很大的研究前景。IVES 可显著恢复膀胱感觉、改善膀胱顺应性,同时存在全身不良反应小,患者耐受性较好的特点。但是由于 IVES 在 UAB 的诊疗中仍处于发展阶段,目前仍需更多的临床中心研究来评估其长期疗效及安全性。总体来说,随着对膀胱功能障碍疾病的不断认识及对 IVES 作用机制的不断

探究,今后将研发更为先进实用的国产新型 IVES 设备,并构建更完善的 UAB 治疗方案,为患者谋求更大幸福。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chapple CR, Osman NI, Birder L, et al. Terminology report from the international continence society(ICS) working group on underactive bladder (UAB) [J]. *Neurourol Urodyn*, 2018, 37(8): 2928-2931.
- [2] 栾家妍, 宋楚翹, 朱依萍, 等. 前列腺增生合并逼尿肌活动低下患者手术疗效分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(5): 332-337.
- [3] Uren AD, Cotterill N, Harding C, et al. Qualitative exploration of the patient experience of underactive bladder[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(3): 402-407.
- [4] Katona F. Stages of vegetative afferentation in reorganization of bladder control during intravesical electrotherapy[J]. *Urol Int*, 1975, 30(3): 192-203.
- [5] Bielowicz-Hilgier A, Hilgier A, Lodziński K. Results of the treatment of children with neurogenic bladder by transurethral intravesical electric stimulation[J]. *Probl Med Wieku Rozwoj*, 1983, 12: 105-110.
- [6] Han SW, Kim MJ, Kim JH, et al. Intravesical electrical stimulation improves neurogenic bowel dysfunction in children with spina bifida[J]. *J Urol*, 2004, 171(6 Pt 2): 2648-2650.
- [7] Chen H, Zeng JW, Zeng P, et al. Repeat periods of electrical stimulation prolong the modulation of the micturition reflex in the rat[J]. *Neurourol Urodyn*, 2018, 37(8): 2480-2486.
- [8] Wada N, Karnup S, Kadekawa K, et al. Current knowledge and novel frontiers in lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury: basic research perspectives[J]. *Urol Sci*, 2022, 33(3): 101-113.
- [9] Frara N, Giadui D, Braverman AS, et al. Nerve transfer for restoration of lower motor neuron-lesioned bladder function. Part 1: attenuation of purinergic bladder smooth muscle contractions[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 320(6): R885-R896.
- [10] Brierley SM, Goh KGK, Sullivan MJ, et al. Innate immune response to bacterial urinary tract infection sensitises high-threshold bladder afferents and recruits silent nociceptors[J]. *Pain*, 2020, 161(1): 202-210.
- [11] Payne SC, Osborne PB, Thompson A, et al. Selective recording of physiologically evoked neural activity in a mixed autonomic nerve using a minimally invasive array[J]. *APL Bioeng*, 2023, 7(4): 046110.
- [12] Ebner A, Jiang C, Lindström S. Intravesical electrical stimulation: an experimental analysis of the mechanism of action[J]. *J Urol*, 1992, 148(3): 920-924.
- [13] 吴娟, 廖利民, 万里, 等. 电刺激治疗神经源性膀胱感觉功能障碍的疗效观察[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2012, 22(12): 1059-1062.
- [14] Engle MP, Merrill MA, Prado BMD, et al. Spinal

- nerve ligation decreases-aminobutyric acidB receptors on specific populations of immunohistochemically identified neurons in L5 dorsal root ganglion of the rat [J]. *J Comp Neurol*, 2012, 520(8):1663-1677.
- [15] Rogers MJ, Shen B, Reese JN, et al. Role of glycine in nociceptive and non-nociceptive bladder reflexes and pudendal afferent inhibition of these reflexes in cats [J]. *Neurourol Urodyn*, 2016, 35(7):798-804.
- [16] Zhu Z, Yi F, Epplin MP, et al. Negative allosteric modulation of GluN1/GluN3 NMDA receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 176:108117.
- [17] Jergova S, Hernandez M, Sagen J. Analgesic effect of recombinant GABAergic precursors releasing ω -conotoxin MVIIA in a model of peripheral nerve injury in rats [J]. *Mol Pain*, 2022, 18:17448069221129829.
- [18] Sartori AM, Hofer AS, Scheuber MI, et al. Slow development of bladder malfunction parallels spinal cord fiber sprouting and interneurons' loss after spinal cord transection [J]. *Exp Neurol*, 2022, 348:113937.
- [19] Jiang CH. Modulation of the micturition reflex pathway by intravesical electrical stimulation: an experimental study in the rat [J]. *Neurourol Urodyn*, 1998, 17(5):543-553.
- [20] Ebner A, Jiang C, Lindström S. Intravesical electrical stimulation—an experimental analysis of the mechanism of action [J]. *J Urol*, 1992, 148(3):920-924.
- [21] Ou G, Fujisawa M, Yashiro A, et al. Prostanoid TP receptor stimulation enhances contractile activities in guinea pig urinary bladder smooth muscle through activation of Ca^{2+} entry channels: Potential targets in the treatment of urinary bladder contractile dysfunction [J]. *Life Sci*, 2021, 287:120130.
- [22] McCarthy CJ, Marangos C, Fry CH, et al. ATP transients accompany spontaneous contractions in isolated Guinea-pig detrusor smooth muscle [J]. *Exp Physiol*, 2019, 104(11):1717-1725.
- [23] Young JS, Meng E, Cunnane TC, et al. Spontaneous purinergic neurotransmission in the mouse urinary bladder [J]. *J Physiol*, 2008, 586(23):5743-5755.
- [24] Tong YC, Hung YC, Shinozuka K, et al. Evidence of adenosine 5'-triphosphate release from nerve and P2x-purinoreceptor mediated contraction during electrical stimulation of rat urinary bladder smooth muscle [J]. *J Urol*, 1997, 158(5):1973-1977.
- [25] Deng H, Liao LM, Li X, et al. Effects of intravesical electrical stimulation on urinary adenosine triphosphate and nitric oxide in rats with detrusor underactivity induced by bilateral pelvic nerve crush injury: the possible underlying mechanism [J]. *Int Neurourol J*, 2022, 26(4):288-298.
- [26] Wada N, Karnup S, Kadekawa K, et al. Current Knowledge and Novel Frontiers in Lower Urinary Tract Dysfunction after Spinal Cord Injury: Basic Research Perspectives [J]. *Urol Sci*, 2022, 33(3):101-113.
- [27] Bertrand MM, Keast JR. Dissection of Pelvic Autonomic Ganglia and Associated Nerves in Male and Female Rats [J]. *J Vis Exp*, 2020, 157:10.
- [28] De Bock F, De Wachter S, Wyndaele JJ. Exploring the mechanisms of intravesical electrical stimulation in the *in vitro* rat whole bladder after treatment with atropine, α , β -methylATP and tetrodotoxin [J]. *Neurourol Urodyn*, 2011, 30(1):158-162.
- [29] Zhang J, Herrera AM, Paré PD, et al. Dense-body aggregates as plastic structures supporting tension in smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(5):L631-L638.
- [30] Xie X, Chen H, Zhang LL, et al. Molecular mechanisms of voiding dysfunction in a novel mouse model of acute urinary retention [J]. *FASEB J*, 2021, 35(4):e21447.
- [31] Cao TT, Xie B, Yang SY, et al. Low-frequency intravesical electrical stimulation for the treatment of acute urinary retention: a promising therapeutic approach [J]. *Front Med*, 2021, 8:572846.
- [32] Liao LM, Deng H, Chen GQ, et al. Randomized controlled trial of intravesical electrical stimulation for underactive bladder [J]. *BJU Int*, 2023, 131(3):321-329.
- [33] Deng H, Liao LM, Wu J, et al. Clinical efficacy of intravesical electrical stimulation on detrusor underactivity: 8 Years of experience from a single center [J]. *Medicine*, 2017, 96(38):e8020.
- (收稿日期:2023-11-20;修回日期:2024-10-09)