

氢质子磁共振波谱分析在女性膀胱过度活动症诊断中的应用价值^{*}

尹加宝^{1,2} 席俊华¹ 崔萍³ 魏灿¹ 吴畏¹ 张艳斌^{1,2}

[摘要] 目的:探讨利用氢质子磁共振波谱(hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy,¹H-MRS)分析技术检测女性膀胱过度活动症(overactive bladder,OAB)患者与对照组之间膀胱壁胆碱(choline,Cho)水平的差异并探讨其潜在诊断价值。**方法:**选择 2022 年 7 月—2023 年 8 月于合肥市第二人民医院诊断为 OAB 的女性患者(OAB 组)和同时期与患者年龄、体重指数(BMI)相匹配的女性健康志愿者(对照组)。所有受试者均进行了 2 次膀胱多体素¹H-MRS 扫描,分别为初始尿意产生时(膀胱充盈期)及排空膀胱后(膀胱空虚期)。通过 Siemens Skyra 3.0T 磁共振成像系统自带后处理软件计算出膀胱前壁、后壁、两侧壁 Cho/肌酸(creatine,Cr)比值,并采用 *t* 检验进行组间和组内比较。**结果:**本研究 OAB 组纳入 23 例,对照组纳入 17 例。2 组进行组间比较,OAB 组膀胱充盈期 Cho 含量较对照组显著升高($t = -19.585, P < 0.01$),OAB 组膀胱空虚期 Cho 含量较对照组升高($t = -2.243, P = 0.033$);2 组分别行组内比较,OAB 组膀胱充盈期 Cho 含量显著高于膀胱空虚期($t = -17.989, P < 0.01$),对照组膀胱充盈期与膀胱空虚期 Cho 含量差异无统计学意义($t = -1.254, P = 0.220$)。2 组年龄($P = 0.577$)、BMI($P = 0.698$)等指标比较差异无统计学意义。**结论:**¹H-MRS 分析技术在女性 OAB 的诊断中可能具有较好的潜在价值。

[关键词] 膀胱过度活动症;胆碱化合物;氢质子磁共振波谱

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.02.005

[中图分类号] R694.5 [文献标志码] A

Application value of hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy analysis technology in the diagnosis of female overactive bladder

YIN Jiabao^{1,2} XI Junhua¹ CUI Ping³ WEI Can¹ WU Wei¹ ZHANG Yanbin^{1,2}

(¹Department of Urology, Hefei Second People's Hospital, Hefei, 230011, China; ²Wannan Medical College; ³Medical Imaging Center, Hefei Second People's Hospital)

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

Abstract Objective: To explore the difference in bladder wall choline levels between female patients with overactive bladder(OAB) and healthy controls using hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy(¹H-MRS) technology and explore the potential diagnostic value. **Methods:** Female patients diagnosed with overactive bladder (OAB group) at Hefei Second People's Hospital from July 2022 to August 2023 and female healthy volunteers (control group) who matched the age and BMI of the patients during the same period were selected. All subjects underwent two multi-voxel ¹H-MRS scans of the bladder, one when the initial urge to urinate(bladder filling period) and after emptying the bladder(empty bladder period). The Siemens Skyra 3.0T magnetic resonance imaging system's built-in post-processing software was used to calculate the choline(Cho)/creatine(Cr) ratios of the anterior, posterior and bilateral bladder walls, and the *t* test was used to conduct inter-group analysis, and intra-group comparison. **Results:** In this study, 23 cases were included in the OAB group and 17 cases were included in the control group. Compared with the control group, the choline content of the OAB group during the bladder filling phase was significantly higher than that of the healthy control group($t = -19.585, P < 0.01$), and the choline content of the OAB group during the empty bladder phase was significantly higher than that of the healthy control group($t = -2.243, P = 0.033$); intra-group comparisons were made between the two groups. The choline content in the bladder filling phase of the OAB group was significantly higher than that during the bladder emptying

^{*}基金项目:2022 年安徽省重点研究与开发计划项目(No:2022e07020062);合肥市卫健委 2022 年应用医学重点项目(No: Hwk2022zd006)

¹合肥市第二人民医院泌尿外科(合肥,230011)

²皖南医学院

³合肥市第二人民医院医学影像中心

通信作者:张艳斌,E-mail:doczyb@sina.com

引用本文:尹加宝,席俊华,崔萍,等.氢质子磁共振波谱分析在女性膀胱过度活动症诊断中的应用价值[J].临床泌尿外科杂志,2024,39(2):107-110. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.02.005.

phase($t = -17.989$, $P < 0.01$). The choline content in the bladder of the healthy control group showed no significant difference($t = -1.254$, $P = 0.220$). There was no statistically significant difference in age($P = 0.577$), body mass score(BMI)($P = 0.698$) or other indicators between the two groups. **Conclusion:** ^1H -MRS analysis may have good potential value in the diagnosis of female overactive bladder.

Key words overactive bladder; choline compounds; hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)的一个重要组成部分,主要在储尿期表现出来^[1]。据加拿大、德国等 5 个国家流行病学与伤害控制预防(EPIC)研究显示,女性 OAB 的普遍发病率高达 12.8%,难以忍受的尿急症状和频繁的尿意对患者的生活质量产生了严重影响^[2]。目前,诊断 OAB 主要通过排除其他可能与这种症状相关的疾病来进行,而没有明确的影像学证据。对于患有复杂性 LUTS 的患者来说,传统的诊断方式可能会增加误诊和漏诊的风险。因此,我们需要一种能够提供客观指标的方法来诊断这种疾病,以确保患者能够得到准确和有效的治疗。氢质子磁共振波谱(hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy, ^1H -MRS)是目前唯一无创性研究活体组织代谢产物的技术。过去,该技术曾用于检测抑郁症患者头部 γ -氨基丁酸(GABA)水平、痴呆症的诊断以及紫杉醇化疗后卵巢癌胆碱(choline, Cho)指标变化等^[3-5]。然而,迄今为止,尚未有学者将该技术应用用于 OAB 患者膀胱壁的检测。因此,我们尝试使用 ^1H -MRS 分析技术,对比 OAB 患者和健康对照组之间膀胱壁的 Cho 水平变化。最终目标是探讨该代谢物在 OAB 诊断中的潜在价值,为临床医生提供更准确的诊断依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 7 月—2023 年 8 月于合肥市第二人民医院诊断为 OAB 的女性患者(OAB 组)和同时期与患者年龄、体重指数(BMI)相匹配的女性健康志愿者(对照组)。纳入标准:①诊断为 OAB 的女性患者;②尿常规、血常规等各项实验室检查均正常;③膀胱过度活动症症状评分(overactive bladder symptom score, OABSS)总分 ≥ 3 分,尿急得分 ≥ 2 分;④受试者签署书面知情同意书。排除标准:①合并膀胱活动低下及其他相关膀胱疾病者;②有外伤或其他原因导致神经系统功能障碍者;③孕妇、哺乳期妇女、计划受孕的育龄妇女;④入组前 6 个月内进行膀胱壁内注射 A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)治疗者;⑤近 1 周内使用过氨基糖苷类抗生素或神经肌肉接点功能药物者;⑥其他影响研究进展者。本研究已获得医院医学伦理委员会的批准(No:2022-科研-067),并且患者及其家属均已签署书面知情同意书。

1.2 磁共振波谱采集及分析

采用 Siemens Skyra 3.0T 超导型 MR 成像仪进行 MR 检查,用 64 通道盆腔线圈对患者进行 MR 扫描。扫描包括以下序列:① T2 加权成像,横轴位扫描,重复时间(TR):4 500 ms,回波时间(TE):83 ms,层厚:3.5 mm,层数:20;② T2 加权磁化强度自旋回波压脂序列矢状位扫描,TR:3 900 ms,TE:92 ms,层厚:3.5 mm,层数:20;③ ^1H -MRS 多体素成像选用点分辨波谱序列行多体素波谱采集。采集时间 9 min 5 s,TR:750 ms,TE:145 ms, Averages:5,体素 $7\text{ mm} \times 7\text{ mm} \times 7\text{ mm}$,感兴趣区:根据膀胱左右、前后及上下方向的大小来调整感兴趣区大小,使感兴趣区包括整个膀胱壁,同时尽量避开临近干扰场均匀性的直肠及骨盆等。利用 T2WI TAR 及 T2WI FS SAG 序列精确定位,确保同一体素在矢、冠、轴定位相上的位置一致。扫描开始前匀场,要求水峰窄尖、水抑制充分,半高全宽(full width at half maximum, FWHM) $< 30\text{ Hz}$,主磁场频率偏移在 1 Hz 以内。由 2 名研究人员选择感兴趣区,感兴趣区包括膀胱前壁、两侧壁及后壁。使用西门子自带后处理软件自动算出 Cho、肌酸(creatine, Cr)的曲线下面积,并以肌酸峰为参照,计算出 Cho/Cr 值(图 1)。有研究表明^[6-7],在同一组织中,Cr 的含量一般相对稳定。因此,本研究中使用 Cr 作为参照,以 Cho/Cr 值表示 Cho 水平的高低。通过这种方法,我们可以得到更准确的结果,并且减少了人工误差的可能性。所有参与者均做 2 次检查,分别为初始尿意发生时(膀胱充盈期)及排空膀胱后(膀胱空虚期)。

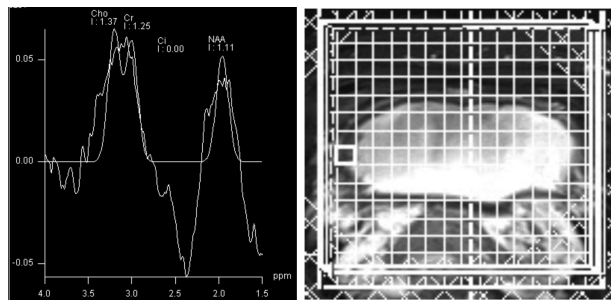


图 1 ^1H -MRS 图像及兴趣点的选取

1.3 统计学方法

采用 R4.2.1 统计软件包对数据进行分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示。组内、

组间比较采用 Welch's t 检验。所有结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究 OAB 组纳入 23 例,对照组纳入 17 例。2 组年龄 $[(53.78 \pm 15.10) \text{ 岁 vs } (51.27 \pm 10.35) \text{ 岁}, P = 0.577]$ 、BMI $[(23.86 \pm 3.14) \text{ kg/m}^2 \text{ vs } (23.18 \pm 2.33) \text{ kg/m}^2, P = 0.698]$ 比较,差异无统计学意义。2 组观察指标分别行组间与组内比较,结果显示:OAB 组膀胱充盈期及膀胱空虚期 Cho 水平较对照组明显升高 ($P < 0.05$);OAB 组膀胱充盈期 Cho 水平明显高于膀胱空虚期 ($P < 0.05$);其余指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 OAB 组及对照组患者充盈期与空虚期膀胱¹H-MRS 数据结果组间和组内比较

组别	膀胱充盈期 Cho/Cr 值	膀胱空虚期 Cho/Cr 值	t	P 值
OAB 组(23 例)	1.7656 ± 0.1917	1.0047 ± 0.0662	-17.989	<0.01
对照组(17 例)	0.9794 ± 0.0139	0.9718 ± 0.0191	-1.254	0.220
t	-19.585	-2.243		
P 值	<0.01	0.033		

3 讨论

在 2002 年,国际尿控协会将 OAB 定义为一种以尿急为特征的症候群,通常伴有尿频和夜尿症状,伴或不伴有急迫性尿失禁,没有尿路感染或其他明确的病理改变^[8]。研究表明,40 岁以上女性中,OAB 患病率高达 11.2%,且随着年龄增长至 60 岁以上,患病率上升至 18.3%^[2]。OAB 的诊断过程是一个排除性的过程,没有独立的检测手段或技术作为诊断的“金标准”。这意味着,医生需要排除所有可能与该症状相关的其他疾病,才能做出最终的诊断。对于复杂病例的诊断,可能需要进行超声检查、CT 扫描、MRI 等特殊检查。这些检查的主要目的是排除可能导致 OAB 症状的各种泌尿生殖系统疾病,但它们无法根据各自的特点提供直接有效的诊断价值^[9]。至今为止,尚无文献报道影像学在 OAB 诊断中的直接应用。

OAB 的发病机制尚未完全明了,但目前主要有 4 种主流理论:神经源性理论、肌源性理论、自主膀胱理论及传入信号理论^[10-13]。其中,神经源性理论认为,OAB 是由于逼尿肌不稳定所致,储尿期逼尿肌异常收缩引起相应的临床症状;肌源性理论认为,OAB 是由于膀胱壁肌肉收缩过度所致;自主膀胱理论认为,OAB 是由于膀胱壁内神经元和外周神经元之间的通讯失调所致;传入信号理论认为,OAB 是由于脊髓上行通路和下行通路之间的通讯失调所致。但不管是哪种理论,最终发挥作用的效应器都是膀胱肌肉的收缩。因此,本研究团队也在探索是否可以直接研究膀胱肌肉的收缩,以代谢组学的角度来研究 OAB 患者膀胱壁的代谢变化。通过查阅文献得知,乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)是膀胱的主要收缩递质,它从节后传出的胆碱能(副交感神经)神经释放,作用于肌毒蕈碱受体,使逼尿肌产生收缩,清空膀胱^[14]。而尿液在膀胱储存过程中,神经细胞和非神经细胞的 Ach 释放增加,这种释放可通过膀胱扩张而增强^[15]。本研究也证实

了这一点,OAB 患者膀胱充盈期 Cho 水平显著高于膀胱空虚期($t = -17.989, P < 0.01$)。同时,我们以正常人为基线,比较 OAB 患者与对照组之间的膀胱 Cho 水平的差异。结果显示,在膀胱处于充盈期时,OAB 患者膀胱 Cho 水平显著高于对照组($t = -19.585, P < 0.01$)。而膀胱处于空虚期时,OAB 患者膀胱 Cho 水平虽然也高于对照组($t = -2.243, P = 0.033$),但膀胱充盈期 Cho 水平的比较明显优于膀胱空虚期 Cho 水平的比较。因此,本研究中,OAB 患者膀胱充盈期的 Cho 水平或许可以视为最佳潜在诊断指标。

目前,Ach 的检测手段主要有高效液相色谱法和电化学检测法、毛细管电泳分离、生物传感器等^[16-17]。这些方法主要应用于实验室,无法在临床开展。相关文献表明,人体内 Cho 和 Ach 密切相关^[18]。Cho 是 Ach 的前体,可以间接反映 Ach 的含量的高低^[19]。目前,已有学者通过使用磁共振波谱成像(MRS)测定 Cho 来反映组织中 Ach 含量,研究结果提示 Cho 与 Ach 呈线性相关($P < 0.05$)^[20],这也为本研究提供了理论依据。

OAB 的药物治疗中,一线药物首选 M 受体拮抗剂,例如托特罗定、索利那新等,用于缓解 OAB 所致的尿频、尿急和急迫性尿失禁症状。该类药物治疗作用原理主要为阻断逼尿肌过度收缩,治疗效果比较稳定,能够满足大部分患者的需求^[21]。本研究中,OAB 患者膀胱空虚期 Ach 水平显著升高($P < 0.01$),证实了该治疗方式的可靠性。另外,对于严重逼尿肌不稳定的患者,BTX-A 膀胱逼尿肌多点注射治疗具有良好的治疗效果,它能够抑制神经肌肉接头处胆碱能神经末梢的 Ach 释放而使肌肉瘫痪。但是该治疗方式不可避免地会让部分正常肌肉瘫痪,使部分患者出现尿潴留、尿路感染等^[22]。在本次研究中,我们发现 OAB 患者膀胱壁 Cho 水平在不同分区并不一致,对 Cho 明显升高的部分膀胱进行 BTX-A 注射可能会更有意义,这可能为该

治疗方式提供一种更精准的注射方案的同时降低并发症发生率。

同时,本研究也存在一定的局限性。首先,本次研究样本量较少,因此需要通过更大规模和统一的研究方法进行更精确的分析。其次,由于研究对象全部为女性,受性别限制无法确定同样的方法在男性中是否适用。最后,由于样本量较少,本次未探究膀胱壁不同区域之间的差异以及在治疗中可能存在的指导意义,后续的研究将更偏向于此方向。

综上所述,¹H-MRS 分析技术在女性 OAB 诊断中可能具有较好的潜在价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Corcos J, Przydacz M, Campeau L, et al. CUA guideline on adult overactive bladder[J]. J De L'association Des Urol Du Can, 2017, 11(5): E142-E173.
- [2] Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries; results of the EPIC study[J]. Eur Urol, 2006, 50(6): 1306-1314; discussion 1314-1315.
- [3] Tran KH, Luki J, Hanstock S, et al. Decreased GABA + levels in the medial prefrontal cortex of perimenopausal women: a 3T 1H-MRS study[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2023, 26(1): 32-41.
- [4] Laakso MP, Jukarainen NM, Vepsäläinen J. Diagnosis of dementias by high-field 1H MRS of cerebrospinal fluid[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(12): 1286-1290.
- [5] Lu J, Li Y, Li YA, et al. *In vivo* detection of dysregulated choline metabolism in paclitaxel-resistant ovarian cancers with proton magnetic resonance spectroscopy[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 92.
- [6] 宋静, 宗会迁, 张娅, 等. 磁共振波谱联合减影技术在高级别胶质瘤影像组学分级预测的研究[J]. 磁共振成像, 2023, 14(6): 59-65.
- [7] 李欣, 谢继承, 王静, 等. 磁共振 MRS、DWI 及 SWI 序列在脑胶质瘤分级诊断中的应用价值[J]. 中华全科医学, 2022, 20(9): 1541-1544.
- [8] Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society[J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187(1): 116-126.
- [9] Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America (IDSA), American academy of neurology (AAN), and American college of rheumatology (ACR): 2020 guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Lyme disease[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(1): 1-8.
- [10] Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function[J]. Lancet, 2001, 358(9279): 401-403.
- [11] Brading AF. Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function[J]. J Physiol, 2006, 570 (Pt 1): 13-22.
- [12] Andersson KE. Detrusor myocyte activity and afferent signaling[J]. Neurourol Urodyn, 2010, 29(1): 97-106.
- [13] Cerruto MA, Asimakopoulos AD, Artibani W, et al. Insight into new potential targets for the treatment of overactive bladder and detrusor overactivity[J]. Urol Int, 2012, 89(1): 1-8.
- [14] Brading AF. Acetylcholine and the overactive bladder[J]. Eur Urol, 2007, 51(4): 881-883.
- [15] Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update[J]. Eur Urol, 2011, 59(3): 377-386.
- [16] Jing M, Li YX, Zeng JZ, et al. An optimized acetylcholine sensor for monitoring *in vivo* cholinergic activity[J]. Nat Methods, 2020, 17(11): 1139-1146.
- [17] Mukherjee J, Kirchhoff JR. Electrocatalytic microelectrode detectors for choline and acetylcholine following separation by capillary electrophoresis [J]. Anal Chem, 2009, 81(16): 6996-7002.
- [18] Sheyn D, Hijaz AK, Hazlett FE Jr, et al. Evaluation of Choline and Acetylcholine Levels in Responders and Nonresponders to Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder Syndrome[J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2020, 26(12): e91-e6.
- [19] Friesen AJD, Ling GM, Nagai M. Choline and phospholipid-choline in a sympathetic ganglion and their relationship to acetylcholine synthesis [J]. Nature, 1967, 214: 722-724.
- [20] 王建枝. 通过质子磁共振波谱分析间接检测乙酰胆碱含量的方法 CN101290297A[P]. 2008-10-22.
- [21] Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Urol, 2008, 54(3): 543-562.
- [22] Lo CW, Wu MY, Yang SS, et al. Comparing the efficacy of OnabotulinumtoxinA, sacral neuromodulation, and peripheral tibial nerve stimulation as third line treatment for the management of overactive bladder symptoms in adults: systematic review and network meta-analysis[J]. Toxins, 2020, 12(2): 128.

(收稿日期: 2023-10-09)