

文章编号 1006-8147(2016)04-0341-03

论著

索利那新联合三联药物膀胱灌注治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征疗效分析

王锐,高靖达,张卫,刘春雨,孙二琳,刘利维

(天津医科大学第二医院泌尿外科,天津市泌尿外科研究所,天津 300211)

摘要 目的:探讨索利那新联合三联药物膀胱灌注治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的临床有效性及安全性。方法:回顾性分析 61 例间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征患者资料。均采用麻醉下行经尿道膀胱镜水扩张术后,行膀胱灌注三联药物混合溶液(肝素 2.5 万单位+2%利多卡因 10 mL+5%碳酸氢钠 10 mL+0.9%氯化钠溶液 30 mL,共约 50 mL),保留 1 h 后自行排出,每周 1 次,共 2 月。此外,给予口服索利那新 5 mg,每日 1 次,共 2 月。分别于治疗前及治疗后 1、2 月对盆腔疼痛及尿频评分(PUF)、O'Leary-Sant IC 症状评分(ICS)及问题评分(ICPI)标准、平均排尿次数、最大膀胱容量等相关指标进行评价,记录排尿日记与不良反应。结果:58 例患者完成治疗,3 例因反复泌尿系感染、无法耐受膀胱灌注等原因中止治疗。1、2 月治疗后相关指标与治疗前相比,均有改善,具有统计学意义($P<0.05$)。结论:索利那新联合膀胱水扩张和膀胱灌注是治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的有效、安全的疗法。

关键词 间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征;索利那新;膀胱灌注;预后**中图分类号** R694**文献标志码** A

间质性膀胱炎(interstitial cystitis, IC)是一种慢性的、非感染性的累及膀胱壁全层的炎症性疾病,是泌尿外科临床常见的疑难疾病之一,主要表现为尿频、尿急、夜尿和(或)严重的下腹或会阴区疼痛,常反复发作^[1]。2010 年国际尿失禁咨询委员会(International Consultation on Incontinence, ICI)将 IC 归为膀胱疼痛综合征(painful bladder syndrome, PBS)^[2]。膀胱疼痛综合征是一系列具有典型泌尿系症状的临床综合征,如膀胱、尿道疼痛及尿路刺激症状。确切病因及发病机制仍不明确,目前临床治疗多以控制症状和改善生活质量为主。2011 年 AUA 提出 IC/PBS 的治疗总原则,即先行保守治疗和多学科联合治疗,然后过渡到微创治疗,最后才考虑尿流改道伴或不伴膀胱切除^[3]。一项 215 例 IC/PBS 患者平均随访 9.4 个月的研究结果显示,肝素+碳酸氢钠+利多卡因膀胱灌注治疗后,71.3%的患者疼痛症状缓解,65.3%的患者夜尿减少^[4]。索利那新是选择性 M₃ 受体拮抗剂,对膀胱有明显选择性,可有效降低膀胱逼尿肌的兴奋性。我院自 2011 年 1 月-2015 年 9 月采用索利那新联合膀胱灌注治疗 58 例 IC/PBS 女性患者,取得一定疗效,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)有尿急、尿频、膀胱充盈后耻

骨上区或盆腔疼痛症状。(2)麻醉后 80 cmH₂O 压力下持续膀胱扩张 3 min 后,膀胱镜检发现弥漫性膀胱黏膜小球状出血点或 Hunner's 溃疡。

1.1.2 排除标准 (1)清醒状态下患者排尿量或尿动力学检查最大膀胱容量>350 mL。(2)100 mL 气体或 150 mL 液体充盈膀胱时无急迫性排尿感。(3)症状持续<6 个月。(4)应用抗生素或解痉药物后症状缓解。(5)每天清醒状态下尿频次数<8 次,夜尿<2 次。(6)伴发尿道或阴道感染、细菌性膀胱炎、结核性膀胱炎、放射性膀胱炎、化学性膀胱炎、盆腔炎症性疾病、子宫内膜异位症、性传播性疾病、泌尿系结石、膀胱癌等。

1.2 一般资料 本组 61 例女性患者,年龄 25~68 岁,平均(48.91±8.38)岁。初次发病到确诊时间为 0.5~12 年。61 例患者均以尿频、夜尿增多、膀胱区疼痛或不适等症状就诊,曾在外院或本院使用过一种或多种抗生素治疗 3 个月以上。先经门诊尿常规、尿培养、尿脱落细胞学、尿找抗酸杆菌、泌尿系 B 超、CT 等检查初步筛查,然后入院行尿动力学等检查、钾离子试验、麻醉下行膀胱镜镜检进行确诊,并行水扩张术。使用电切镜切取深至膀胱肌层的 1~3 块膀胱黏膜组织行病理学诊断。

1.3 治疗方法 患者取截石位,会阴部常规消毒 2 次,留置 10F 导尿管,排空膀胱。将 2.5 万单位肝素、10 mL 2%利多卡因、10 mL 5%碳酸氢钠、生理盐水配成 50 mL 混合液灌入膀胱,拔除导尿管,保留 1 h 后自

作者简介 王锐(1990-),男,硕士在读,研究方向:泌尿外科;通信作者:刘利维, E-mail: liulw@tjmu.edu.cn。

行排尿。每周灌注1次,灌注2月。同时嘱患者每日口服索利那新5 mg,共2月。

1.4 评价指标 分别于治疗前及治疗后1、2月对盆腔疼痛及尿频评分(PUF)、O'Leary-Sant IC症状评分(ICS I)及问题评分(ICPI)标准、平均排尿次数、最大膀胱容量等相关指标进行评价,记录排尿日记与不良反应。

1.5 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件进行统计学分析。计量资料组间比较采用独立样本 t 检

验;计数资料采用Fisher确切概率法统计。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

58例患者完成治疗,3例因反复泌尿系感染、无法耐受膀胱灌注等原因中止治疗。1、2月治疗后相关指标与治疗前相比,均有改善,并具有显著统计学意义($P<0.05$)(表1)。未出现灌注相关的过敏、尿道不适等并发症。膀胱灌注期间,有2例出现灌注后膀胱区疼痛加重,但能够保留1 h。

表1 IC/PBS患者综合治疗前后各项指标情况($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 All indicators of the IC/PBS patients between pretreatment and post-treatment of 1 month and 2 months after treatment ($\bar{x}\pm s$)

时间	PUF 评分	ICS I 评分	ICPI 评分	日排尿次数	最大膀胱容量/mL
治疗前	25.12 \pm 4.33	16.43 \pm 2.13	13.05 \pm 1.98	23.20 \pm 3.53	103.50 \pm 25.93
治疗后 1月	13.19 \pm 2.70 *	10.07 \pm 2.09*	7.31 \pm 1.69*	13.88 \pm 2.46*	247.84 \pm 48.52*
2月	12.03 \pm 2.79*	9.17 \pm 1.96*	6.50 \pm 1.28*	12.24 \pm 2.45*	243.72 \pm 45.71*

与治疗前相比 * $P<0.05$

3 讨论

IC/PBS所表现出来的症状复杂多样,目前并没有特异性诊断标准,主要依据国际尿控学会制定的间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征诊断标准^[5],结合患者相关病史及症状对疑似患者进行初步排除,对不能排除者可行钾离子试验和膀胱水扩张等相关检查进一步明确。美国泌尿学会现在不推荐钾离子敏感试验,因为有部分逼尿肌过度活动的患者出现假阳性。进行水扩张后膀胱镜下见到膀胱典型的瀑布样出血有助于诊断,同时,膀胱水扩张也是临床疗效确切的治疗手段,相关研究显示单独行膀胱水扩张后,IC/PBS患者长期症状缓解率为37%~60%^[6]。目前认为其机制主要是人工制造神经源性膀胱局部分类似体,破坏膀胱黏膜的感觉神经末梢^[7]。也有观点认为,水扩张可能使膀胱微血管发生改变,肝素结合表皮生长因子增加,从而促进膀胱黏膜屏障修复。

由于个体确切病因及发病机制不明,目前没有明确的根治性治疗手段,现阶段的治疗主要以减轻症状、改善生活质量为主。治疗原则首先推荐保守治疗和多学科联合治疗,然后到微创治疗。如以上治疗效果欠佳,病症确实难以控制,才会考虑选择行膀胱全切术,治疗过程中根据患者情况及时调整治疗方案。本次研究采取的是膀胱水扩张术后,索利那新联合三联药物膀胱灌注综合治疗。索利那新是选择性M₃受体拮抗剂,对膀胱和尿道的M₃受体具有潜在的选择性。该药作用机制是阻断乙酰胆碱与M受体的结合过程,从而降低神经和肌肉的兴奋性和敏感性,改善患者膀胱疼痛和刺激症状的主观感受,使患者的尿急、尿频、膀胱疼痛等症状得到缓

解^[8]。一项随机对照试验结果表明,试验组连续服用索利那新12周后,与对照组相比,患者24 h平均排尿次数相对减少,平均排尿量增加^[9]。在IC/PBS的病因学说中,尿路上皮黏膜表层的氨基葡聚糖(GAGs)层缺陷致使发病是目前比较认可的学说。肝素是一种主要由多糖聚合而成的黏多糖硫酸酯,在膀胱黏膜GAGs层中存在,与透明质酸等物质共同组成膀胱黏膜屏障。膀胱灌注肝素,可使破损的膀胱黏膜屏障得到修复,避免尿液中的钾离子等毒性物质透过破损处进入膀胱间质中刺激末梢神经,并可抑制血管、成纤维细胞增生,抗感染,保护膀胱黏膜屏障,从而降低膀胱疼痛感,减少尿频、尿急等膀胱刺激症状。利多卡因可通过膀胱黏膜上皮,作用于膀胱感觉神经,产生局部麻醉效果,降低膀胱的敏感性,从而减轻患者疼痛等症状。同时,经碳酸氢钠碱化后利多卡因易于被膀胱黏膜吸收^[10],而且碳酸氢钠能够改善膀胱内环境,减轻刺激症状。本次研究中,利用索利那新降低神经和肌肉的兴奋性和敏感性、肝素修复膀胱黏膜屏障、利多卡因迅速减轻膀胱疼痛及碳酸氢钠改善膀胱内环境等作用,经综合治疗后,患者各项指标较治疗前显著改善,症状缓解率较好,无明显不良反应,患者耐受性良好、依从性较强,疗效维持时间较长。从缓解患者症状及提高患者生活质量角度来考虑,该方法是一种简便易行、创伤小、临床疗效确切的治疗手段。

参考文献:

- [1] Peters K M, Carrico D J, Diokno A C. Characterization of a clinical cohort of 87 women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. Urology, 2008, 71(4): 634

- [2] Hanno P, Lin A, Nordling J, et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence [J]. Neurourol Urodyn, 2010, 29(1):191
- [3] Hanno P M, Burks D A, Clemens J Q, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome [J]. J Urol, 2011, 185(6):2162
- [4] Leng J. Treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis with combination of heparin and alkalized lidocaine: report of 215 cases [J]. Urology, 2009(4):240
- [5] Metts J F. Interstitial cystitis: urgency and frequency syndrome [J]. Am Fam Physician, 2001, 64(7):1199
- [6] Aihara K, Hirayama A, Tanaka N, et al. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: Safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy [J]. Int J Urol, 2009, 16(12):947
- [7] 刘哲,周航,谢科,等.间质性膀胱炎病因学及治疗[J].湖南中医药大学学报, 2009, 29(12):70
- [8] 冯超,徐月敏,谢弘,等.索利那新预防尿道重建术后膀胱痉挛的疗效分析[J].中华泌尿外科杂志, 2014, 35(1):58
- [9] Vardy M D, Mitcheson H D, Samuels T A, et al. Effects of solifenacin on overactive bladder symptoms, symptom bother and other patient-reported outcomes: results from VIBRANT—a double-blind, placebo-controlled trial [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(12):1702
- [10] Parsons C L, Zupkas P, Proctor J, et al. Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis [J]. J Sex Med, 2012, 9(1):207
- (2015-12-28 收稿)

文章编号 1006-8147(2016)04-0343-04

论著

血浆同型半胱氨酸水平与传统冠心病危险因素关系及对冠心病进展的作用

刘先锋¹, 张晶², 丛洪良²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市胸科医院心内科, 天津 300350)

摘要 目的:探讨血浆同型半胱氨酸(HCY)水平与传统冠心病危险因素的关系及其与传统冠心病危险因素共同对冠状动脉粥样硬化的影响。方法:分别测 964 例入院患者血浆 HCY、总胆固醇水平,并调查年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟等其他传统冠心病危险因素,同时根据冠脉造影结果计算冠状动脉粥样硬化患者的冠脉 Gensini 积分以反映冠状动脉粥样硬化的程度,分析冠心病传统危险因素对血浆 HCY 的影响及其二者共同对冠心病发生发展的作用。结果:男性血浆 HCY 水平 $[(15.57 \pm 8.43) \text{ mmol/L}]$ 明显高于女性 $[(12.74 \pm 7.18) \text{ mmol/L}]$, 高血压患者、吸烟、高胆固醇血症患者明显较对照组血浆 HCY 水平高,并且具有统计学意义 (P 均 < 0.05),而糖尿病患者与对照组血浆 HCY 水平的差异无统计学意义。血浆 HCY 水平与年龄呈正相关 ($r_s = 0.119, P < 0.001$)。Logistic 回归分析表明性别、高血压、吸烟、胆固醇及年龄是血浆 HCY 水平升高的影响因素,而糖尿病对血浆 HCY 水平的影响无统计学意义;HCY 不是冠心病发病的独立危险因素 ($P = 0.837$),但 HCY 与男性、高血压、吸烟、胆固醇、甘油三酯对冠状动脉粥样硬化程度的影响有协同作用 (均 $P < 0.05$),而与女性、糖尿病的协同作用无统计学意义 ($P = 0.089, P = 0.263$)。结论:男性、高龄、高血压、吸烟、胆固醇引起血浆 HCY 水平升高,HCY 不是冠心病发病的独立危险因素,但与男性、高血压、吸烟、胆固醇共同促进冠心病的进展,而与女性及糖尿病无协同促进作用。

关键词 冠心病;同型半胱氨酸;冠状动脉粥样硬化

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

冠心病(coronary heart disease, CHD)是世界范围内威胁人类健康及生命的高发病之一。近年来大量研究表明血浆同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平可能是冠状动脉粥样硬化的危险因素。目前国内外主要研究集中于血浆 HCY 水平对冠心病发病的影响,并且尚未得到统一结论,而对 HCY 与冠心

病危险因素的关系及二者共同对冠状动脉粥样硬化程度的影响研究较少。本研究通过测定血浆 HCY 水平以了解其与冠心病危险因素的关系及二者的协同致冠状动脉粥样硬化作用,为冠状动脉粥样硬化及冠心病的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 8 月-2015 年 6 月天津市胸科医院心内科住院患者 964 例,所选对象均行冠脉相关检查,且均排除严重的肝、肾、肿瘤、内

基金项目 天津市卫生局科技基金资助项目(13KG133)

作者简介 刘先锋(1986-),男,硕士在读,研究方向:临床心血管病学;通信作者:张晶, E-mail: yuyinliuxiang@163.com。