

要的临床价值。

## 参考文献

- [1] Bian Z, Shixia C, Duan T. First-Trimester maternal serum levels of sFLT1, PGF and ADMA predict preeclampsia [J]. PLoS One, 2015, 10(4): 1-12.
- [2] Redman C. The six stages of pre-eclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2014, 4(3): 246-246.
- [3] Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links[J]. Curr Hypertens Rep, 2013, 15(6): 590-599.
- [4] Van R, Veerbeek JH, Scholtens LC, et al. C-reactive protein and fibrinogen levels as determinants of recurrent preeclampsia: a prospective cohort study[J]. J Hypertens, 2014, 32(2): 408-414.
- [5] Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, et al. Longitudinal changes in maternal soluble endoglin and angiopoietin-2 in women at risk for pre-eclampsia [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 44(4): 402-410.
- [6] Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, et al. Innate Immune System and Preeclampsia [J]. Front Immunol, 2014, 5(1): 244-251.
- [7] Yliniemi A, Nurkkala MM, Kopman SA, et al. First trimester placental retinol-binding protein 4 (RBP4) and pregnancy-associated placental protein a (PAPP-A) in the prediction of early-onset severe pre-eclampsia [J]. Metabolism, 2015, 64(4): 521-526.
- [8] Saxena AR, Seely EW, Rich-Edwards JW, et al. First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13(1): 85-94.
- [9] Alpoim PN, Godoi LC, Freitas LG, et al. Assessment of larginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia [J]. Nitric Oxide-Biol Chem, 2013, 33(1): 81-82.
- [10] Pillar N, Yoffe L, Hod M, et al. The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015, 29(2): 176-182.
- [11] Witwer KW. Circulating microRNA biomarker studies: pitfalls and potential solutions [J]. Clin Chem, 2015, 61(1): 56-63.
- [12] Luo R, Shao X, Xu P, et al. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1 [J]. Hypertension, 2014, 64(4): 839-845.
- [13] Ura B, Feriotto G, Monasta L, et al. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(2): 232-234.
- [14] Yan T, Liu Y, Cui K, et al. MicroRNA-126 regulates EPCs function: implications for a role of miR-126 in preeclampsia [J]. J Cell Biochem, 2013, 114(9): 2148-2159.
- [15] Goerke SM, Kiefer LS, Stark GB, et al. MiR-126 modulates angiogenic growth parameters of peripheral blood endothelial progenitor cells [J]. Biol Chem, 2015, 396(3): 245-252.
- [16] Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia [J]. Biomolecules, 2015, 5(4): 3142-3176.
- [17] 汪勤, 赵春辉, 夏良萍, 等. 重度子痫前期患者外周血 Th17 和 Treg 细胞及相关细胞因子的表达及意义 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(20): 3040-3043.
- [18] Vargas-Rojas MI, Solleiro-Villavicencio H, Soto-Vega E. Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia [J]. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016, 29(10): 1642-1645.
- [19] Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers [J]. Fetal Diagn Ther, 2013, 33(1): 8-15.
- [20] 张秀群, 关海兰. 孕早、中期血清  $\beta$ -HCG、sFlt-1、sEng 联合子宫动脉多普勒搏动指数预测子痫前期的诊断价值 [J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(3): 448-450.
- [21] Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, et al. Development and validation of a risk factor scoring system for First-Trimester prediction of preeclampsia [J]. Am J Perinatol, 2014, 31(12): 1049-1055.

(收稿日期: 2017-03-14 修回日期: 2017-05-22)

• 综 述 •

## 外泌体与泌尿系统疾病相关研究进展

陈 莺<sup>1</sup>, 张玉波<sup>1</sup>综述, 姜大朋<sup>2△</sup>审校

(上海交通大学医学院附属新华医院: 1. 消化内镜诊治中心; 2. 小儿外科, 上海 200092)

**关键词:** 外泌体; 生物学标志物; 干细胞; 泌尿系统疾病

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 14. 058 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)14-2152-04**

外泌体(Exosomes)是由细胞内多泡体与细胞膜融合后释放到细胞外基质中直径为 30~100 nm 的膜性小囊泡, 其携带着相应来源细胞的生物信息, 如 mRNAs、microRNAs 及蛋白

等多种信号分子<sup>[1-3]</sup>。Exosomes 是纳米级的单层膜结构, 可由机体多种类型细胞释放, 并广泛分布于唾液、血浆、乳汁、尿液等体液中, 其作为一种分子媒介, 可以促进细胞间或器官间的

△ 通信作者, E-mail: jdp509@163. com.

信息交流<sup>[2-3]</sup>。尽管近年来对 Exosomes 的合成分泌途径及其功能研究已较为透彻,但其中所涉及的致病分子机制和内含物的生物学功能研究仍有许多问题有待深入探索和解决。现就 Exosomes 的分离纯化及鉴定、生物学特性、尿液 Exosomes 作为泌尿系统疾病生物标志物及 Exosomes 对泌尿系统疾病治疗作用的研究进展作一综述。

### 1 Exosomes 的分离纯化及鉴定

用于 Exosomes 分离纯化的方法有超高速差速离心法、蔗糖梯度超速离心法、超速离心结合凝胶色谱法、试剂盒法及免疫磁珠分选法等。其中超高速差速离心法操作简单,该方法是根据 Exosomes 的沉降系数差速离心将其分离出来,适合大量样品的制备,但易被污染,且会导致分离的 Exosomes 纯度不足<sup>[4]</sup>。蔗糖梯度超速离心法会对 Exosomes 形成污染,在后续的蛋白分析中,导致目的蛋白检测灵敏度降低,蛋白酶抑制剂可有效防止 Exosomes 相关蛋白质的降解,对蛋白质的保存至关重要。提取尿液 Exosomes 时 Tamm-Horsfall 蛋白易在尿液中形成大的纤维聚集物,阻碍 Exosomes 分离和纯化,并干扰蛋白质的分析,提取过程中加入还原剂二硫苏糖醇可消除这一影响<sup>[5]</sup>。ExoQuick 试剂法根据免疫共沉淀原理进行,该方法操作简便,能够获得高纯度的 Exosomes 标本,是目前常被研究人员采用的方法。

Exosomes 含有 mRNAs、microRNAs、蛋白质、信号复合物等内含物,其外部有膜包被,可避免机体中的核酸酶和蛋白酶的作用,不被巨噬细胞吞噬,其与靶细胞膜融合或内吞作用将信息传递给细胞,与受体细胞进行特异性相互作用,从而实现体内分隔较远的细胞间信号交流。Exosome 可转移与细胞表型、转录控制、增殖和免疫调控等相关的特定信号蛋白、转录调控因子、跨膜蛋白、RNA、DNA 及完整的细胞器,如线粒体等,这是 Exosomes 在生命体中发挥的最独特的功能。跨膜四蛋白超家族成员 CD63、CD9 等在 Exosomes 含量丰富,由于 CD63、CD9 等在 Exosomes 上表达但不表达于细胞膜上,使其成为可靠的 Exosomes 标记蛋白。所以,Exosomes 的鉴定方法之一主要依赖蛋白质组成分析,Exosomes 表面共性表达标志蛋白为 CD63、CD81、CD9,不同细胞来源的 Exosomes 含有其来源细胞关键的蛋白标记物,如肾癌细胞源性 Exosomes 富含肾癌特异性抗原 G250,源于网织红细胞的 Exosomes 富含转铁蛋白受体。另外一种 Exosomes 的鉴定方法依赖于形态学观察,这种方法主要依赖透射电镜,可以直接观察 Exosomes 形态、测量其大小。不同来源的 Exosomes 直径可能不同,但都在 30~100 nm 由脂质双层膜包裹的分泌小体。Exosomes 在电镜下显示为扁平球囊体,呈特征性的双凹圆盘状。

### 2 Exosomes 的生物学特性

Exosomes 由细胞质内的晚期内泡小体通过胞吐方式主动分泌到细胞外环境中的微型囊泡,Exosomes 与受体细胞结合并被内吞入细胞内,进入胞内体后 Exosomes 再又和胞内体膜融合并表达来源细胞蛋白。当细胞受到不同环境刺激时,可导致细胞内钙水平的变化及去极化,进而促使 Exosomes 的分泌量增加,研究发现低氧条件及酸性 pH 都会促使 Exosomes 的分泌<sup>[6]</sup>。Exosomes 首先被发现的生理作用是去除细胞内废弃蛋白质<sup>[7]</sup>。作为细胞之间传递蛋白质和核酸等成分的桥梁,Exosomes 的许多生物学作用近来被发现,其可在生理和病理过程中起关键调节作用,对维持机体正常的结构和功能也有重要作用。其广泛参与细胞信号转导、基因调控、免疫调节、胚胎发育和器官发生、物质代谢、造血、损伤与修复、肿瘤发生等。

学者们发现免疫细胞可释放 Exosomes,继而有学者推测 Exosomes 可能具有潜在的免疫调节功能,且在后续研究中逐渐得到证实。抗原提呈细胞来源 Exosomes 可以诱导免疫应答,进而产生特异性抗肿瘤效应,作为肿瘤调控的新机制,Exosomes 的发现为癌症治疗提出了新的思路<sup>[8]</sup>。另外,肿瘤细胞来源 Exosomes 可介导肿瘤微环境和肿瘤生长的外环境之间的细胞-细胞的交流,通过逃离免疫机制促进肿瘤的增殖和转移<sup>[9]</sup>。Exosomes 也可由干细胞分泌,具有促进细胞增殖和血管再生的作用,进而促进组织的自身修复。干细胞源 Exosomes 可改变受体细胞的生理功能,抑制细胞凋亡并减少炎症细胞浸润,避免干细胞移植引起的异常分化和肿瘤形成。因此,干细胞源 Exosomes 为修复组织及细胞损伤提供了新策略。

### 3 尿液 Exosomes 作为生物标志物

尿液标本由于取材方便且无创,作为检测疾病及器官损伤的生物标志物具有优越性,然而,常规尿液分析会导致微量组分无法检测,Exosomes 却因富集了多种信号分子可克服该缺点<sup>[10]</sup>。研究发现泌尿系统上皮细胞(包括肾小球足细胞、肾小管上皮细胞、膀胱黏膜上皮等)均可分泌 Exosomes。尿液 Exosomes 的发现及深入研究为其作为早期诊断生物标志物,以及治疗与监测的靶点带来了广泛的应用前景。

尿 Exosomes 包含的多种蛋白可作为肾脏疾病的生物学标志物,为肾脏疾病的筛查及诊断提供重要信息。研究发现泌尿系统肿瘤患者尿 Exosomes 的蛋白质成分与健康者存在明显差异,筛选出其中的特异性变化蛋白质,有助于泌尿系统肿瘤的早期诊断<sup>[11]</sup>。Hosseini-Beheshi 等<sup>[12]</sup>对膀胱癌患者的尿 Exosomes 进行蛋白组学分析发现有 18 种蛋白异常升高,其中包括 MUC1、integrin b1、basign、CD73。Chen 等<sup>[13]</sup>对膀胱癌患者和健康者尿 Exosomes 的 307 种蛋白进行串联质谱检查发现有 8 种蛋白在膀胱癌患者尿 Exosomes 中有异常升高。同样,在肾癌及前列腺癌患者中尿 Exosomes 可作为敏感的肿瘤标志物。编码多囊蛋白的基因表达异常导致肾脏异常发育,如多囊肾,与其病理过程相关的蛋白质在尿 Exosomes 中也被发现,检测该异常蛋白有利于疾病的早期诊断<sup>[14]</sup>。另外,最近研究发现,检测尿 Exosomes 中异常蛋白比值的变化也可用于诊断和评估多囊性肾病的病情变化。在糖尿病肾病及免疫性肾病研究领域,尿液 Exosomes 蛋白分析有助于对该类肾脏疾病的早期诊断及病情转归的监测<sup>[15]</sup>。急慢性肾损伤病例中,尿液 Exosomes 检测可作为肾损伤的诊断指标之一,同时,对于肾损伤患者的预后具有一定的预测价值<sup>[16]</sup>。

除了蛋白质分子,尿 Exosomes 还包含核酸物质。由于 Exosomes 的膜结构可减少 RNA 酶的降解作用,尿 Exosomes 中 RNA 的稳定性更高,因此检测尿 Exosomes 中 RNA 更具独特优势,特别是肿瘤早期阶段,其高特异性和敏感性的潜能可用于肿瘤分期、早期诊断及预后估计<sup>[17]</sup>。miRNA 已经证实与肿瘤细胞增殖有关,miR-96 和 miR-183 可作为膀胱癌的标志物<sup>[18]</sup>。miR-1290 和 miR-375 则可作为预测前列腺癌的远期生存率<sup>[19]</sup>。除泌尿系统肿瘤以外,急慢性肾脏损伤及肾病患者尿 Exosomes miRNA 也有特征性变化<sup>[20]</sup>。有研究发现,糖尿病早期尿液 Exosomes 的 miRNA 表达谱可发生变化,而 miR145 是其中的标志性改变<sup>[21]</sup>。在不同类型血压盐敏感人群中,尿液 Exosomes 中有 24 种特异性 miRNA 有极大差别,所以对尿液 Exosomes 中特异性 miRNA 的检测试验可用以筛查血压盐敏感性人群<sup>[22]</sup>。另外,尿液 Exosomes 中 miRNA-

210 水平可用来明确是否存在肾移植急性排斥反应的发生,并且可以预测移植后的肾功能,可作为一个肾移植临床工作的全新生物标志物。

#### 4 Exosomes 对泌尿系统疾病的治疗作用

Exosomes 不仅可作为肾脏病诊断及预后评估的新型标志物,同时也具有治疗潜力。Exosomes 在泌尿系统疾病治疗领域,其研究主要集中在干细胞源,Exosomes 在内皮细胞的损伤与修复、糖尿病与肾脏损伤及肾间质纤维化等方面的治疗作用。近年来,有关采用干细胞源性 Exosomes 治疗肾脏疾病的研究比较热点,实验研究证实,BM-MSCs 来源 Exosomes 能促进急性肾损伤模型小鼠小管上皮细胞的再生,在大鼠肾小管上皮细胞缺氧损伤模型中,BM-MSCs 源性 Exosomes 可以通过抗氧化、抗凋亡、扩张血管作用减轻急性肾脏损伤;动物实验发现,Exosomes 输注体内后,仅在急性肾损伤小鼠的肾小管沉积,而在健康小鼠肾小管未被发现,提示 Exosomes 具有靶向性,这为未来基于非细胞运载载体的治疗奠定了基础;在缺血再灌注损伤引起的急性肾损伤中,BM-MSCs 源 Exosomes 通过抗凋亡及抑制促炎性因子的释放、增加肾脏微循环血流量等多条途径实现对损伤肾的保护。目前多数研究者认为 MSCs 源 Exosomes 无论在体内还是体外,都是通过传递功能性的 miRNA 发挥保护作用,miRNAs 具有编码序列高度保守、物种范围广、表达具有时空特异性等一系列特点,因此在细胞的各种基本生命活动过程中都参与,然而 BM-MSCs 源 Exosomes 对肾损伤及间质纤维化的影响是否可以通过传递 miRNAs 发挥作用及具体分子机制,尚不完全清楚。

Exosomes 在肿瘤免疫治疗方面的作用也是研究热点之一,有研究发现白细胞介素-12(IL-12)锚定修饰的肾癌细胞源 exosome,其免疫原性显著提高,有望成为治疗肾癌的新疫苗。另有研究者发现,抗原致敏树突状细胞分泌的 Exosomes 能有效诱导激活具有较强杀瘤活性的肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞,进而发挥抗肾癌效应;膀胱移行细胞癌 T24 细胞来源的 Exosomes 经树突状细胞负载后活化细胞毒性 T 细胞可产生抗肿瘤活性。由于 Exosomes 具有抗原性弱及不良反应小的特点,成为肿瘤治疗的新方法。Exosomes 可诱导免疫耐受的特点可用以延长移植肾脏存活及减轻排斥反应,为肾移植患者术后免疫治疗带来了令人期待的前景。

#### 5 问题与展望

作为由细胞分泌并携带着相应来源细胞生物信息的纳米级颗粒,Exosomes 的研究前景诱人,但还有许多问题尚有待进一步探究和解决。与肿瘤学、免疫学领域的研究相比,Exosomes 在泌尿系统领域的研究,仍处于起步阶段。肾脏发生病理损害时,尿 Exosomes 所携分子的浓度或活性,健康者 24 h 尿 Exosomes 含量、大小分布及个体间差异仍需明确;干细胞来源的 Exosomes 抑制细胞凋亡及减少炎性浸润的具体机制尚不完全清楚;Exosomes 的临床治疗应用前景广阔,但目前大部分工作尚停留在科研阶段,其安全性仍需进一步的实验来证明;作为一种蛋白和基因生物标志物,尿 Exosomes 为筛查及诊断泌尿系统疾病提供了新思路,但是 Exosomes 应用临床疾病的早期诊断还有漫长的路途。

#### 参考文献

[1] Kim DK, Kang B, Kim OY, et al. EVpedia: an integrated database of high-throughput data for systemic analyses of extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2013, 32

(10):20384.

- [2] Hill AF, Pegtel DM, Lambert U, et al. ISEV position paper: extracellular vesicle RNA analysis and bioinformatics[J]. J Extracell Vesicles, 2013, 22(9):22859.
- [3] Yuyama K, Sun H, Mitsutake S, et al. Sphingolipid-modulated exosome secretion promotes clearance of amyloid-beta by microglia[J]. J Biol Chem, 2012, 287(14):10977-10989.
- [4] 朱伟, 李雅红. Exosomes(外体)在临床诊断和治疗中的应用[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(10):846-849.
- [5] 柏云. 外质体(Exosomes)与肾脏疾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(4):370-374.
- [6] Corrado C, Raimondo S, Chiesi A, et al. Exosomes as intercellular signaling organelles involved in health and disease: basic science and clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3):5338-5366.
- [7] Van Balkom BW, Pisitkun T, Verhaar MC, et al. Exosomes and the kidney: prospects for diagnosis and therapy of renal diseases[J]. Kidney Int, 2011, 80(11):1138-1145.
- [8] Cai Z, Yang F, Yu L, et al. Activated T cell exosomes promote tumor invasion via Fas signaling pathway[J]. J Immunol, 2012, 188(12):5954-5961.
- [9] Fang DY, King HW, Li JY, et al. Exosomes and the kidney: Blaming the messenger[J]. Nephrology, 2013, 18(1):1-10.
- [10] Raimondo F, Morosi L, Corbetta S, et al. Differential protein profiling of renal cell carcinoma urinary exosomes[J]. Mol Biosyst, 2013, 9(6):1220-1233.
- [11] Jeppesen DK, Nawrocki A, Jensen SG, et al. Quantitative proteomics of fractionated membrane and lumen exosome proteins from isogenic metastatic and nonmetastatic bladder cancer cells reveal differential expression of EMT factors[J]. Proteomics, 2014, 14(6):699-712.
- [12] Hosseini-Beheshti E, Pham S, Adomat H, et al. Exosomes as biomarker enriched microvesicles: characterization of exosomal proteins derived from a panel of prostate cell lines with distinct AR phenotypes[J]. Molecular Cellular Proteomics, 2012, 11(10):863-885.
- [13] Chen CL, Lai YF, Tang P, et al. Comparative and targeted proteomic analyses of urinary microparticles from bladder cancer and hernia patients[J]. J Proteome Res, 2012, 11(12):5611-5629.
- [14] Sun AL, Deng JT, Guan GJ, et al. Dipeptidyl peptidase-IV is a potential molecular biomarker in diabetic kidney disease[J]. Diab Vasc Dis Res, 2012, 9(4):301-308.
- [15] Yamada Y, Hidaka H, Seki N, et al. Tumor-suppressive microRNA-135a inhibits cancer cell proliferation by targeting the c-MYC oncogene in renal cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2013, 104(3):304-312.
- [16] Huang X, Yuan T, Liang M, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2015, 67(1):33-41.
- [17] Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, et al. Urinary exosome-

al micro RNAs in incipient diabetic nephropathy [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e73798.

[18] Gildea JJ, Carlson JM, Schoeffel CD, et al. Urinary exosome miRNome analysis and its applications to salt sensitivity of blood pressure[J]. Clin Biochem, 2013, 46(12): 1131-1134.

[19] Lopatina T, Bruno S, Tetta C, et al. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential[J]. Cell Commun Signal, 2014, 12(1): 26.

[20] 王汝霖, 林森, 黎力平, 等. 骨髓间充质干细胞来源 exo-  
• 综 述 •

some 对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(42): 3298-3303.

[21] Collino F, Bruno S, Incarnato D, et al. AKI recovery induced by mesenchymal stromal Cell-Derived extracellular vesicles carrying MicroRNAs [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2349-2360.

[22] Baglio SR, Rooijers K, Koppers-Lalic D, et al. Human bone marrow and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6(2): 127-128.

(收稿日期: 2017-01-21 修回日期: 2017-03-19)

# 生物反馈联合电刺激治疗压力性尿失禁新进展

程欣综述, 郝一茹, 盛夏<sup>△</sup>审校  
(上海长海医院泌尿外科 200433)

**关键词:** 盆底肌生物反馈; 电刺激疗法; 压力性尿失禁; 盆底功能  
**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 14. 059 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)14-2155-03**

压力性尿失禁(SUI)是指患者咳嗽、大笑、运动等腹压升高时尿液会不自主流出,影响患者家庭及个人生活质量。同时,SUI还会引起女性产生焦虑、抑郁等,发病后由于担心无法正常活动,导致恐惧、害怕等心理<sup>[1-2]</sup>。目前,临床对SUI治疗方法相对较多,主要包括手术治疗和保守治疗。保守治疗则主要分为药物治疗和物理治疗。物理治疗又包括生物反馈、阴道锤、电刺激等,不同的治疗方法各有其优缺点。随着医疗技术的不断发展,生物反馈联合电刺激疗法在SUI患者中得到应用,但是其具体疗法及对患者盆底功能的影响缺乏报道。现以女性SUI为起点,分析盆底肌生物反馈联合电刺激疗法在SUI中的治疗效果,探讨盆底肌生物反馈联合电刺激疗法对SUI患者的盆底功能影响,综述如下。

## 1 SUI 基本信息

尿失禁是指人在打喷嚏、用力咳嗽、大笑时尿液不受控制的渗出,尤其是在腹压增加的情况下。目前,临床对SUI发病机制尚不完全知晓,部分学者认为是由于尿道开合功能障碍引起,而尿道开合功能障碍则又与尿道肌肉损伤、盆底肌肉薄弱及神经末梢受损等有关<sup>[3]</sup>。有研究报道外伤史与尿失禁的出现具有密切的相关性,如盆骨骨折或分娩造成的阴道损伤<sup>[4]</sup>。有关学者指出手术损伤与尿失禁的出现也有一定的相关性<sup>[5]</sup>。阴道手术、盆腔手术及创伤较大的手术(如子宫切除术、子宫次全切除术、阴道前臂手术等)都可能对尿道及周围组织造成破坏,导致尿失禁。

女性盆底结构主要由肌肉、筋膜等组成,能保持机体尿道、阴道及直肠等结构稳定。同时,盆底的筋肉、筋膜、韧带及神经末梢等均能相互协调,共同维持盆底正常功能<sup>[6]</sup>。针对女性SUI的影响因素对分娩过程的相关因素进行研究:(1)妊娠:胎儿在子宫着床发育后,盆腔生理结构会在胎儿发育、子宫增大及各种激素的作用下发生一系列的变化,从而为胎儿的发育提供有利环境。但是当逐渐增大的子宫压迫至右髂静脉时,导致

供血不足,长期如此导致盆底组织缺血缺氧引发代谢异常<sup>[7]</sup>。(2)自然分娩:自然分娩过程中胎儿头部对阴道肌肉、筋膜及韧带造成过度牵拉,致使阴道功能受损,尿道关闭压力下降。(3)盆腔手术:盆腔手术对于盆腔结缔组织、筋膜、肌肉等支持结构造成一定的影响,增加盆底功能障碍发生率。

## 2 盆底肌生物反馈电刺激在女性 SUI 患者中的临床疗效

### 2.1 盆底肌生物治疗女性 SUI 盆底肌生物反馈属于一种物理治疗方法,该方法最早于 1952 年国外学者提出的盆底肌肉锻炼(PFMT),该方法属于一种主动的盆底功能康复训练方法,能帮助患者进行盆底肌肉收缩,有效抑制膀胱逼尿肌不正常收缩,从而提高尿控能力。但是,PFMT 治疗时健康指导不容易把握锻炼的方式与力度,难以达到预期的治疗效果。而生物反馈盆底训练则由专人负责,根据每一例患者实际情况制定相应的个体化治疗方案,通过模拟声音、视觉模拟信号来反馈提示盆底肌肉活动状态,通过生物电流使得逼尿肌进一步收缩,将压力转变为机体能感知的反馈信号,患者能自主/不自主地配合盆底肌肉进行收缩动作,从而能改善盆底肌功能。国内学者研究显示,SUI 患者进行连续 12 周的盆底肌生物反馈治疗效果理想,疗效率为 68.0%,显著优于 PFMT 患者(52.6%)。

### 2.2 电刺激疗法治疗 SUI 患者 该方法主要利用脉冲电流刺激盆底肌肉及周围神经,通过提高神经活性来提高盆底肌肉控制,从而改善尿道开闭功能,利用声音或视觉信号来反馈患者当前盆底肌肉活动情况,通过电流促进尿道肌肉收缩,压力变化使仪器输出信号,让患者通过仪器反馈信号进行尿道肌肉收缩运动,从而改善盆底功能<sup>[8]</sup>。患者采用电刺激疗法时频率一般控制在 2~3 次/周,且每次持续时间小于 20 min,从而更加有助于阴道神经的反射,能有效改善机体盆底功能。

### 2.3 盆底肌生物联合电刺激疗法的优势 鉴于单一治疗方案的不足及较低的临床疗效,近年来部分学者提出将盆底肌生物

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: shengxia\_chmw@163. com.