

· 论 著 ·

经皮胫神经电刺激治疗女性膀胱过度活动症的临床疗效*

张 杰, 黄 捷, 潘永军, 张 雄, 陈 雄
(重庆市第九人民医院泌尿外科 400700)

摘要:目的 观察经皮胫神经电刺激(PTNS)治疗女性膀胱过度活动症(OAB)的临床疗效,并比较治疗前后患者尿液中脑源性神经营养因子(BDNF)的变化。方法 选择 2015 年 2 月到 2016 年 8 月在该院泌尿外科就诊的女性 OAB 患者 40 例,应用 PTNS 治疗 8 周(每天 1 次,每次 30 min,每周治疗 5 次),比较治疗前后患者尿液中 BDNF、膀胱过度活动症状评分(OABSS)、King 健康问卷评分(KHQ)等指标的变化,并记录治疗中的不良反应。结果 治疗后 40 例患者,尿液中 BDNF/Cr、OABSS、KHQ 均显著降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),总有效率 82.5%(33/40),无明显不良反应发生。结论 PTNS 治疗女性 OAB 临床疗效显著,且经济、安全,值得在临床中推广应用。

关键词:经皮胫神经电刺激; 膀胱过度活动症; 脑源性神经营养因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.005 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)15-2177-03

Clinical efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation in treating the female patients with overactive bladder*

ZHANG Jie, HUANG Jie, PAN Yongjun, ZHANG Xiong, CHEN Xiong

(Department of Urology, The Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China)

Abstract:Objective To investigate the clinical efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation(PTNS) in treating the female patients with overactive bladder. **Methods** A total of 40 female patients with overactive bladder were enrolled in this study, patients received PTNS for 8 weeks(one time a day, 30 minutes each time, 5 times a week). Urinary BDNF levels, overactive bladder symptom scores(OABSS) and King's Health Questionnaire scores(KHQ) were used to assess treatment effects. Safety was also evaluated. **Results** The scores of BDNF/Cr, OABSS and KHQ after the treatment were significantly lower than before($P < 0.05$). The total effective rate was 82.5%(33/40). No serious adverse events occurred in all patients. **Conclusion** PTNS is effective and safe for female patients with overactive bladder, so it is worthy of promotion.

Key words:percutaneous tibial nerve stimulation; overactive bladder; brain-derived neurotrophic factor

膀胱过度活动症(OAB)是以尿急为临床特征的一种综合征,往往有尿频、夜尿症状,可伴有或者无紧迫性尿失禁,在尿流动力学上常常表现为逼尿肌活动过度^[1]。该病在全世界范围内发病率均较高。来自北美的一项调查数据显示,女性 OAB 的总体患病率为 16.9%,65 岁以上女性患病率上升到 30.9%^[2]。2010 年我国学者王取良等^[3]对中国 34 个城市进行了一项大规模流行病学调查,结果显示我国成人 OAB 的患病率为 5.2%,40 岁以上人群为 11.3%。由于自卑和尴尬,许多患者未到医院诊治,所以实际的患病率可能更高。OAB 不仅会影响患者的社交出行,而且会破坏患者的睡眠质量、恶化性生活质量等,从而严重影响患者的生活及工作。OAB 的临床治疗方法众多,当前的一线治疗方案主要是抗胆碱能类药物(如托特罗定、索利那新等),但疗程长、费用高、不良反应较多,且临床有效率仍有待提高。因此,急需寻找经济、有效并能被患者长期耐受的新的治疗方案。近年来国外研究表明^[4],经皮胫神经电刺激(PTNS)治疗对欧美国家的 OAB 患者安全有效,是一种新兴的生物电疗法。近年来国内外的许多研究表明^[5-6],OAB 患者尿液中脑源性神经营养因子(BDNF)的表达水平较正常人明显升高,且与 OAB 症状的严重程度呈正相关,BDNF 可作为 OAB 诊断和疗效判定的客观指标。本院于 2015 年 2 月至 2016 年 8 月对 40 例女性 OAB 患者应用 PTNS 进行了治疗,并应用尿液中 BDNF 等指标进行疗效评估,现将

结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 2 月至 2016 年 8 月在重庆市第九人民医院泌尿外科就诊的女性 OAB 患者 40 例。患者的年龄 22~78 岁,中位年龄 46.2 岁;病程为 4~38 月,中位病程 11.6 个月。所有对象均是自愿参加本研究,签署了知情同意书,并通过了重庆市第九人民医院医学伦理委员会的审查。

1.2 诊断标准 参照 2014 年版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》制定的 OAB 诊断标准:以尿急为特征,往往伴有尿频(夜间大于或等于 2 次,昼夜大于或等于 8 次)和夜尿症状(夜间大于或等于 2 次,因为尿意而醒来排尿),排空膀胱后仍然常常有尿感;常有突发的强烈紧迫性排尿感,伴有或无紧迫性尿失禁。尿流动力学上常常表现为逼尿肌活动过度^[1]。

1.3 纳入排除标准 纳入标准:(1)女性患者,存在尿急症状,符合上述 OAB 的诊断标准;(2)根据膀胱过度活动症状评分(OABSS),患者尿急得分 > 2 分,总得分 > 3 分;(3)尿常规、尿细菌培养阴性;(4)临床症状大于 3 个月,近 1 个月未用其他治疗方法和影响排尿的药物。排除标准:(1)尿常规,尿培养等确定为泌尿道感染的患者;(2)彩超、CT 或膀胱镜等检查提示泌尿系统结石、肿瘤等病变;(3)尿流动力学检查诊断为膀胱逼尿肌收缩乏力、压力性尿失禁等;(4)患有严重肝肾功能不全、严重心脑血管疾病、老年性痴呆、精神异常等患者。

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研资助项目(2015MSXM122)。

作者简介:张杰,男,主治医师,主要从事排尿功能障碍与尿动力学方面的研究。

1.4 方法 采用华佗牌 SDZ-II 型电刺激治疗仪(中国江苏苏州医疗设备生产有限公司生产),对入选的 40 例女性 OAB 患者行 PTNS 治疗。两个边长 5 cm 的正方形皮肤粘贴电极片分别放置于内踝上、内侧胫骨边缘后。两个电极连接电刺激治疗仪,取疏密波,频率为 20 Hz,电刺激强度为 1~5 mA,强度以患者能耐受为度,每次通电 30 min,每日 1 次,每周治疗 5 次,8 周后评定疗效。同时观察并记录治疗过程中出现的不良反应。

1.5 疗效观察 主观指标包括 OABSS 及 King 生活质量评分(KHQ)。记录女性 OAB 患者治疗前及治疗后 3 d 的排尿日记,根据排尿日记填写患者 OABSS,主要评分项目为白天排尿次数(0~2 分)、夜间排尿次数(0~3 分)、尿急(0~5 分)、急迫性尿失禁(0~5 分),最高分 15 分以加权分统计。同时记录女性 OAB 患者治疗前及治疗后 KHQ,包含总体健康状况感受、排尿症状对生活的影响、行为受限、社交受限、运动受限、个人生活、情感、睡眠/精力和尿失禁应对方式 9 个方面评分项目。每个项目的分数为 0~100 分,KHQ 总评分为 0~900 分,分数越高,生活质量越差。客观指标指尿液中 BDNF 表达。所有患者治疗前、治疗后均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测(上海钰博生物科技有限公司 ELISA 试剂盒),具体操作方法严格按照试剂盒的说明书进行。每个研究对象的尿液标本都重复进行 3 次检测,取其平均数作为最后的 BDNF 值,然后 BDNF 值除以该尿液标本的肌酐值(Cr)进行结果的标准化,最终用来进行比较分析的指标为 BDNF/Cr 值。

1.6 疗效评估 结合治疗前后 OABSS、KHQ、尿液 BDNF/Cr 的变化情况进行综合疗效判定。显效:OABSS、KHQ 较治疗前减少大于 70%,尿液 BDNF/Cr 较治疗前明显下降;有效:OABSS、KHQ 较治疗前减少为 30%~70%,尿液 BDNF/Cr 较治疗前有所下降;无效:OABSS、KHQ 较治疗前减少小于 30%,尿液 BDNF/Cr 较治疗前无下降。总有效率=显效率+有效率。

1.7 统计学处理 采用统计学软件包 SPSS17.0 处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前与治疗后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状和生活质量变化 女性 OAB 患者经 PTNS 治疗后 OABSS、KHQ 均显著下降,与治疗前比较差异显示有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 PTNS 治疗前后 OABSS 和 KHQ 比较(分, $\bar{x} \pm s$)

时间	n	OABSS	KHQ
治疗前	40	9.5 ± 1.8	509.6 ± 153.2
治疗后	40	5.2 ± 1.3*	150.4 ± 76.1*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 尿液 BDNF/Cr 变化 40 例女性 OAB 患者经 PTNS 治疗后尿液 BDNF/Cr 值[(286.4 ± 152.8) pg/mg]较治疗前[(892.1 ± 420.7) pg/mg]明显降低,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 临床疗效 疗程结束进行临床疗效评估,40 例患者中显效 21 例,占 52.5%;有效 12 例,占 30.0%;无效 7 例,占 17.5%。总有效率为 82.5%。

2.4 不良反应 治疗过程中,所有患者均未发生皮肤电烧伤等严重不良反应。仅 3 例(7.5%)患者在治疗初期出现电刺激

局部皮肤的疼痛感,后经调节电刺激强度的大小,患者均可耐受每天 30 min 的连续治疗,没有患者因为不良反应而放弃治疗。

3 讨论

OAB 是一种慢性病,病程往往迁延复发,临床上很难彻底治愈。OAB 的治疗选择主要包括生活方式改变、膀胱训练、药物治疗、神经调节、肉毒杆菌毒素治疗、外科手术等,但这些方法均只是对部分患者有效。目前 OAB 的一线治疗方案主要是抗胆碱能类药物(如托特罗定、索利那新),推荐疗程至少 3 个月。然而临床有效率仅 50%~70%^[7],且有较多不良反应如口干、便秘、视力模糊、认知损害等。许多患者因疗效不满意或药物不良反应大而不能坚持服药,导致治疗效果不理想,严重影响他们的生活质量,同时也耗费了大量的社会医疗资源。

神经调节主要是利用特定参数的电流,对脊髓的 2~4 节段神经根及分支进行刺激,干预排尿反射的神经通路从而达到调节膀胱和尿道功能的作用。临床最先应用的是骶神经电刺激治疗,欧美国家临床研究显示其疗效肯定^[8]。但是其电极植入手术创伤性大、费用昂贵等缺陷限制了该治疗在我国大多数医院尤其是基层医院的开展应用。PTNS 属于周围神经电刺激治疗方法,经入路神经靶向电刺激骶神经丛,诱导骶反射平衡和协调从而改善排尿症状,国外初步研究显示其是一种安全、有效的治疗方法。动物实验结果显示经皮电刺激能显著改善实验动物的逼尿肌收缩和膀胱充盈感^[9]。Amarenco 等^[10]报道 44 例 OAB 患者在进行 PTNS 治疗结束后立即行尿动力学检查,结果提示患者的膀胱逼尿肌不自主收缩及最大膀胱容量明显改善。De Seze 等^[11]研究了 PTNS 治疗多发性硬化继发 OAB 患者的临床疗效,结果显示治疗 1 个月后的临床症状改善 82.6%,治疗 3 个月后症状改善 83.3%。Schreiner 等^[12]报道 OAB 患者进行 PTNS 联合行为治疗、膀胱训练,临床症状改善率明显高于仅仅进行行为治疗及膀胱训练的患者(68.0% vs. 34.6%)。Souto 等^[13]将 75 例女性 OAB 患者分成两组,治疗组进行 PTNS 联合药物奥昔布宁治疗,对照组仅用药物奥昔布宁治疗,结果显示治疗组临床症状改善明显优于对照组。国内相关研究报道极少,仅见钟欢等^[14]报道 PTNS 可显著改善女性 OAB 患者的排尿功能障碍,与托特罗定联合治疗可显著提高单种疗法的临床疗效。

本研究发现 40 例女性 OAB 患者经 PTNS 治疗 8 周后,临床症状明显好转,生活质量明显提高,总有效率为 82.5%。整个治疗过程中,患者的耐受性良好,无严重不良反应发生。同时本研究临床疗效评估除 OABSS 及 KHQ 的主观指标,还应用了尿液 BDNF 这一客观指标,使得本研究结果更加合理可信。

综上所述,PTNS 治疗女性 OAB 临床疗效显著,且经济、安全,值得在临床中推广应用,特别适合在基层医院广泛开展。

参考文献

[1] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:330-335.
 [2] Sellers J, Mckay N. Developments in the pharmacotherapy of the overactive bladder[J]. Curr Opin Urol, 2007, 17(4):223-230.
 [3] Wang YL, Xu KX, Hu H, et al. Prevalence, risk factors, and impact on health related quality of Life of overactive bladder in China[J]. Neurourol Urodyn, 2011, 30(8):

1448-1455.

[4] Amini M, Chautard D, Brassart E, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation; evaluation of a therapeutic option in the management of anticholinergic refractory overactive bladder [J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 25 (8):1065-1069.

[5] 胡浩, 许克新, 张晓鹏, 等. 伴有膀胱过度活动症状的前列腺增生患者尿液中脑源性神经营养因子的表达 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(4): 519-523.

[6] Antunes-Lopes T, Pinto R, Battos SC, et al. Urinary neurotrophic factors in healthy individuals and patients with overactive bladder [J]. *J Urol*, 2013, 189(1): 359-365.

[7] Kaplan SA, Cardozo L, Herschorn S, et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER [J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(9): 1065-1073.

[8] Nonlett K, Siegel S, Mangel J, et al. Results of a prospective, multicenter study evaluating quality of Life, safety, and efficacy of sacral neuromodulation at twelve months in subjects with symptoms of overactive bladder [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2016, 35(2): 246-251.

[9] Ding L, Song T, Yi C, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves the diabetic cytopathy (DCP) via up-regulation of CGRP and cAMP [J].

PLoS One, 2013, 8(2): e57477.

[10] Amarenco G, Isamel SS, Even-Schneider A, et al. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder [J]. *J Urol*, 2003, 169 (6): 2210-2215.

[11] De Seze M, Raibaut P, Gallien P A, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis; results of a multicenter prospective study [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2011, 30(3): 306-311.

[12] Schreiner L, Dos Santos TG, Knorst MR, et al. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women [J]. *Int Urogynecol J*, 2010, 21(9): 1065-1070.

[13] Souto SC, Reis LO, Plama T, et al. Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome [J]. *World J Urol*, 2014, 32(1): 179-184.

[14] 钟欢, 谢立平, 郑祥毅, 等. 经胫神经电刺激治疗女性膀胱过度活动症的疗效观察 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014, 35(9): 695-699.

(收稿日期: 2017-01-11 修回日期: 2017-03-19)

(上接第 2176 页)

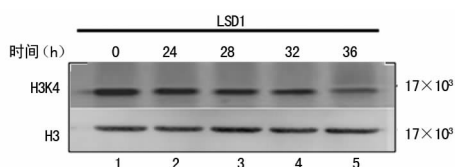


图5 LSD1处理后细胞凋亡作用

3 讨论

HOXA10 基因在激素依赖的肿瘤例如卵巢癌中被证明是低表达, 说明它可能是一类新的抗癌基因, 而在血液系统里 HOXA10 发挥致癌作用。本研究前期实验发现 MLL1 可调控 HOXA10 的表达但是具体途径不清楚, 进一步研究发现 MLL1 具有组蛋白 H3K4 特异性甲基化转移酶的功能, 能特异性调控组蛋白 H3K4 甲基化, 而 H3K4 的甲基化可导致 HOXA10 基因启动子 CpG 岛低甲基化, 证明 MLL1 对 HOXA10 的调控是通过表观遗传学途径^[4]。

本研究在前期研究的基础上经一步证实 MLL1 对 HOXA10 的调控作用是通过表观遗传学途径。AML 细胞以 100 nmol/L 的 E2 处理后以免疫共沉淀技术检测 MLL1 和 ER α 的相互作用, 发现在 100 nmol/L E2 刺激下 MLL1 和 ER α 的结合会明显升高。为了进一步研究 MLL1, 本研究运用染色质免疫共沉淀技术分别检测 AML 细胞在 E2 刺激前后 MLL1, ER α 分别与 HOXA10 启动子上 ERE1 和 ERE2 的结合改变, 发现在 E2 刺激后 ER α 与 HOXA10 启动子上 ERE1 和 ERE2 的结合明显高于无 E2 刺激组, 且 MLL1 与 HOXA10 启动子上 ERE1 和 ERE2 的结合也明显高于无 E2 刺激组, 表明雌激素依赖的 ER α 活化对 MLL1 蛋白的招募作用, 而

MLL1 通过与 ER α 的相互作用结合到 HOXA10 启动子上的 ERE1 和 ERE2 序列并调控 HOXA10 的表达。并且 E2 刺激后 H3K4 的甲基化程度明显高于无 E2 刺激组, 而 ER α 敲除后 H3K4 的甲基化程度明显低于无 E2 刺激组, 说明 MLL1 对 HOXA10 的表观遗传学调控作用。上述结果表明 ER α 和 MLL1 在 HOXA10 调控的 AML 发病机制中的重要作用。在组蛋白去甲基化酶 LSD1 处理细胞后发现 AML 细胞的凋亡明显增加, 为白血病的致病机制分析和治疗提供了一个新的方向。

参考文献

[1] Akbas GE, Song J, Taylor HS. HOXA10 estrogen response element(ERE)is differentially regulated by 17 beta-estradiol and diethylstilbestrol(DES) [J]. *J Mol Biol*, 2004, 340(5): 1013-1023.

[2] Cao F, Townsend EC, Karatas H, et al. Targeting MLL1 H3K4 methyltransferase activity in Mixed-Lineage leukemia [J]. *Mol Cell*, 2014, 53(2): 247-261.

[3] Chen CW, Armstrong SA. Targeting DOT1L and HOX gene expression in MLL-rearranged leukemia and beyond [J]. *Exp Hematol*, 2015, 43(8): 673-684.

[4] 姚婕, 方立超, 郑峻松. MLL 在 HOXA10 表达调控中作用的实验研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35 (17): 1797-1800.

(收稿日期: 2017-01-23 修回日期: 2017-04-01)