

· 述评 ·

尿道下裂观念变迁及研究展望

陈绍基



陈绍基 教授

尿道下裂是男性儿童泌尿生殖系常见的先天畸形之一。据大规模人群调查报告发生率为 3%~7%, 或占出生男婴的 1/300^[1]。这一发病率较高的畸形在世界范围内呈逐渐增加趋势, 重型尿道下裂比例也相应增加, 给治疗带来更大挑战, 更多的基础与临床学科, 如遗传、流行病学、形态学、内分泌学、泌尿外科及整形外科等介入这一领域中, 逐渐形成尿道下裂学^[2]。目前, 关于阴茎发育机制、尿道下裂病因学和发病机理等方面的研究进展相对缓慢^[3]。但形态学方面的研究有新进展, 如对尿道下裂新生儿及胎儿尿道板结构的组织解剖研究及对阴茎弯曲病因认识的变化等^[4]。在此基础上众多概念变革, 手术矫治原则发生变化, 新的手术方式不断出现, 术式选择更加注重个性化。

一、对阴茎弯曲病因的认识和处理在尿道下裂术式选择中占重要地位

先天性阴茎弯曲的病变以阴茎皮肤、筋膜挛缩异常(I、II型)及阴茎背腹侧海绵体白膜发育不对称(III型)为主, 而发育不良的纤维性尿道板及尿道(IV)占少数。I、II型经松解挛缩皮肤筋膜后可获矫正, III型病例采取背侧白膜折叠处理弯曲, IV型病例则需切断或切除发育不良的纤维性尿道(板), 再重建尿道缺损^[4]。这使传统认为阴茎腹侧弯曲是由于尿道海绵体的纤维性残迹与阴茎海绵体形成弓弦关系所致, 手术必须切断尿道(板), 松解弓弦关系方能使阴茎伸直这一概念得到了修正。

二、保留尿道板的手术增多

研究表明: 多数尿道下裂患儿的尿道板并非由挛缩的纤维组织构成, 而是富含血管、神经分布, 有广泛平滑肌及结缔组织支撑, 以及有腺体形成的组织。用于重建尿道可提供良好的循环保证和上皮生长, 功能较好, 近年来保留尿道板的手术主要是尿道板纵切卷管尿道成形术(TIP)及 onlay 术式, 尤以 TIP 术式为甚^[5]。结合阴茎背侧白膜折叠矫正轻、中度阴茎下曲, 部分医疗中心达到 60%~90% 的应用比例。

关于 TIP 国内外尚有争议, 其优点不容置疑: 即保留了健康的尿道板, 节省重建尿道的组织材料; 成形外观好, 尤其是阴茎头及裂隙状尿道口更接近正常外观; 在带蒂筋膜组织有效覆盖下尿瘘发生率低; 手术简单易行; 对部分已矫正弯曲的再手术病例更有优势^[6]。局限性在于修复长段尿道缺损(超过交界区)效果不佳; 限制 III 型、IV 型阴茎弯曲的矫正; 背侧白膜折叠解决阴茎下曲的有效程度和阴茎短缩问题, 尚缺乏远期评价; 有作者对中重度尿道下裂尿道板做雄激素受体检查, 发现其受体水平较阴茎皮肤及阴茎头海绵体等处为低^[7]; 对行背侧折叠矫正弯曲, 保留尿道板手术后能否保证新尿道与阴茎同步发育生长而不出现继发弯曲, 尚需进一步观察; 另外存在大幅折叠的复发问题及神经损伤问题, 据报道有约 27.9% 的复发率^[8]。

目前临床以中重型病例较多, 手术年龄偏大, IV 型下曲比例相对较高, 应注意恰当掌握 TIP 手术指征, 不宜过宽, 应在充分认识阴茎弯曲的病理特点的基础上, 权衡弯曲矫正的有效性和是否影响阴茎长度的保留, 正确认识保留健康尿道板的理念。因此主要用于尿道板质量好, 无阴茎弯曲或以 I、II 型弯曲为主, 程度较轻, 以及部分材料较少而弯曲已矫正的再手术病例。

三、更加强调良好的外观, 将“接近正常外观”视为手术治疗的第一目标

对尿道下裂患儿手术后成年时期的远期随访表明: 外观是影响患者对远期结果评价的第一因素, 不良外

观对患者心理的影响是性功能不良和性生活不满意的重要原因。患者具有正常性动力,大部分患者性功能正常,但性生活满意程度不高,特别是中重型患者对性生活有明显的自我抑制,对自身能力缺乏信心,有明显忧虑性人格倾向和一定情感障碍,性格内向,术后阴茎外观、手术年龄、术后并发症等对上述心理状态有明显影响^[9]。这提示在尿道下裂矫治时更应强调接近正常的阴茎外观,提早手术年龄,防止严重并发症。

四、重新认识分期手术

尿道下裂治疗应达到的目标是外观接近正常,勃起伸直,正位开口,尿流尿线恰当,并发症低^[10]。在专业技术不断进步熟练的基础上,要求在达到治疗目标的前提下尽可能对尿道下裂做一期修复,在并发症的发生率、再手术次数、再手术难度以及对患者心理、经济的影响等方面均优于分期手术,应严格分期手术指征。

随着对一期手术要求的提高,分期手术得以重新认识。一期完成矫治的技术日趋成熟,是否还需考虑分期手术?目前把“接近正常外观”作为尿道下裂修复的首要目标^[9,11]。少数重型病例及多次手术失败后的残废性尿道下裂病例,需要重建尿道长度大,阴茎阴囊发育差,局部可用重建尿道替代材料短缺,且合并其他畸形,如阴茎阴囊转位、阴囊对裂、阴茎隐匿、前列腺小囊等,一期修复可能重建外形差,并发症的发生率较高,再手术更为困难,应选择分期手术。传统分期手术在第一期主要解决阴茎弯曲问题,预铺尿道床,扩增阴茎头等,长段尿道成形及合并畸形均放在第二期完成,并发症的发生率较高,常难以达到接近正常的外观。

分期手术的第一期应为第二期的手术重建创造有利条件,并降低并发症的风险,对外观及生活质量应有改善,因此第一期除矫正阴茎下曲,预铺尿道床和扩增阴茎头槽沟外,应完成部分尿道成形至阴茎阴囊交界区远侧,使患者可能站立排尿,且这部分近侧段重建尿道技术上易于完成,发生并发症的风险低,将重型尿道下裂转化为中轻型,此时也可以矫治阴囊对裂及部分阴茎阴囊转位,对修复材料短缺者,可在第一期引入额外修复材料,如口腔黏膜等弥补材料的不足,为二期重建良好功能和外观创造条件。将复杂的重建手术过程及风险分散到两期手术中,发生并发症的风险减少,外观矫治更满意。因此,慎重选择分期矫治手术并采用恰当的策略,不应是一种技术上的倒退与落后^[12]。

五、口腔黏膜替代修复尿道的应用增加

目前普遍认为,由于替代材料不足,尿道重建困难时需要引入游离移植物,特别是即使通过分期手术,其局部材料的困难亦难以达到重建良好功能及外观的目标时更应考虑引入游离移植物。目前普遍认为,口腔黏膜是游离移植物中最好的选择^[13]。游离移植物的存活需要准确的、良好的底层血供,如果一次性植入并卷管成形较长段尿道,腹侧部往往难以得到有效血供,易发生移植物失活、挛缩,成形尿道狭窄、裂开、痿等。口腔黏膜可以应用于短段卷管,但主要应用 onlay 或 inlay 方式重建尿道、处理狭窄。对于重型尿道下裂或残废性尿道下裂应用口腔黏膜进行分期手术也是良好的选择。

另外,尿道下裂修复术式较多,在遵循尿道下裂治疗基本原则的基础上,手术者对某些术式有更多的经验和更满意的结果,应尊重手术医生的经验性选择。

六、尿道下裂与再生医学-组织工程材料的应用

对某些重型尿道下裂及残废性尿道下裂的修复,材料短缺是一个突出的问题,再生医学的发展为此带来希望^[14-15]。目前临床已在应用无细胞基质材料(猪小肠黏膜下层, SIS)做严重弯曲的伸直矫治,也可将 Inlay 或 Onlay 方式用于修复较长段尿道缺损,如需卷管替代修复长段尿道缺损,则需在支架材料上种植细胞,2011 年 Atala 已有远期结果良好的报告^[15]。应用干细胞诱导分化为尿路上皮细胞并用于修复尿道缺损是很有希望的前瞻性热点研究工作。

七、更多的前瞻性研究工作

1. 病因学研究:环境因素、内分泌因素、遗传因素等对尿道下裂发生的确切作用尚待进一步研究。一些专家提出在将来的研究中,引起内分泌障碍的因素(内分泌破坏因素)、间质上皮相互作用、阴茎生长发育控制等可能是解决尿道下裂病因的关键。在动物模型研究中,有报告表明当妊娠大鼠暴露于某些化学物质(如农药)时,仔鼠有较高的尿道下裂发生率。动物模型的建立为研究尿道下裂的发生机制提供了良好的平台,但诱发疾病模型与自然发病间的关联与差异需谨慎评价。人群出生缺陷监测研究和危险因素分析的流行病学报告近年来较多见,而在分子生物学层面对病例遗传物质改变的筛检工作也在多中心开展,但仍缺乏一致的结果,而难以解释其病因与发病机制。

2. 再生医学:尿道下裂尤其是重型病例和复杂再手术病例,治疗的主要困难在于修复材料的短缺。近年来快速发展的组织工程技术为解决这一难题带来较大希望^[14]。在尿路组织工程重建中,用于重建尿道所需材料相对较少、血供更易于建立、对蠕动和收缩功能要求不高,因而以组织工程技术重建修复尿道缺损的可行性相对较高。各种支架材料替代修复尿道的研究报告较多,综合性能较好的是同种或异种膀胱黏膜下去细胞基质、猪小肠黏膜下层(SIS)等生物衍生材料,这类材料在动物实验和临床尿道替代中均表现出较好的修复效果。有研究提示:如果只需 onlay 方式修复尿道,单纯支架材料可接近正常地替代组织再生,而若需卷管替代修复长段尿道缺损,则种植细胞是必需的。工程化尿道的构建可以在支架材料两侧分别种植上皮细胞与平滑肌细胞,也可以只在材料的黏膜面种植上皮细胞。上皮种子细胞较多采用膀胱黏膜上皮细胞,由于外阴皮肤如包皮和阴囊皮肤等再组织相似性、表皮干细胞含量和取材便利性等方面具有优势,近年来受到关注。随着颊黏膜越来越多应用于尿道修复,以颊黏膜上皮作为种子细胞用于工程化尿道的构建也成为研究方向之一。更新的热点集中在干细胞研究上,而对干细胞的定向分化诱导无疑是阻碍干细胞技术惠及尿道重建的主要问题之一。

3. 关于手术的争论和改进:尽管尿道下裂的传统手术修复已经历多年,新的术式与术式改良仍然是尿道下裂学界长盛不衰的研究与讨论热点。Snodgrass 手术近年来以惊人的速度在全球普及流行,相应的指证讨论开始升温,焦点主要集中在尿道板保留与否和保留尿道板时阴茎弯曲矫正策略等方面。越来越多的专科学者将术式改进建立在相应基础研究的支持之上,进而拓展出更宽而深入的研究领域。远期随访观察对手术目的和技术的指导作用也日益受到重视。尽管困难重重,治疗的专科化趋势仍然促使学者们参与到这一任务中来。虽然手术方式变化很大,循证医学的介入可能也是不可避免的。新的缝合材料与包扎材料,以及尿道成形技术等方面的进展对于尿道下裂手术技术的改进也将起到推动作用。

参 考 文 献

- 1 Fossum M, Nordenskjöld A. Tissue - engineered transplants for the treatment of severe hypospadias[J]. Horm Res Paediatr, 2010, 73(2):148-152.
- 2 Shukla AR, Patel RP, Canning DA. Hypospadias[J]. Urol Clin North Am, 2004, 31(3):445-460.
- 3 Snodgrass WT. Consultation with the specialist: hypospadias[J]. Pediatr Rev, 2004, 25(2):63-67.
- 4 Snodgrass WT. Management of penile curvature in children[J]. Curr Opin Urol, 2008, 18(4):431-435.
- 5 Snodgrass WT. Utilization of urethral plate in hypospadias surgery[J]. Indian J Urol, 2008, 24(2):195-199.
- 6 Snodgrass WT. Tubularized incised plate (TIP) hypospadias repair[J]. Urol Clin North Am, 2002, 29(2):285-290.
- 7 安宇. 先天性尿道下裂患儿阴茎皮肤组织中雄激素受体、表皮生长因子及其受体的表达和意义[D]. 成都:四川大学, 2007.
- 8 Braga LH, Lorenzo AJ, Bägli DJ, et al. Ventral penile lengthening versus dorsal plication for severe ventral curvature in children with proximal hypospadias[J]. J Urol, 2008, 180(4):1743-1747.
- 9 黄进. 尿道下裂术后成年患者性功能、社会心理和性心理远期随访研究[D]. 成都:四川大学, 2006.
- 10 Snodgrass WT. Assessing outcomes of hypospadias surgery[J]. J Urol, 2005, 174(3):816-817.
- 11 Snodgrass WT. Tubularized incised plate hypospadias repair: indications, technique, and complications[J]. Urology, 1999, 54(1):6-11.
- 12 Ferro F, Zaccara A, Spagnoli A, et al. Skin graft for 2-stage treatment of severe hypospadias: back to the future[J]. J Urol, 2002, 168(4):1730-1733.
- 13 Lauer G, Schimming R, Frankenschmidt A. Intraoral wound closure with tissue-engineered mucosa: new perspectives for urethra reconstruction with buccal mucosa grafts[J]. Plast Reconstr Surg, 2001, 107(1):25-33.
- 14 Sievert KD. The next step in urethral reconstruction[J]. Lancet, 2011, 377(9772):1130-1131.
- 15 Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, et al. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: an observational study[J]. Lancet, 2011, 377(9772):1175-1182.