

逼尿肌及尿道外括约肌 A 型肉毒毒素注射治疗儿童逼尿肌过度活动并收缩受损的疗效与安全性分析

全文二维码

左金明¹ 王庆伟¹ 朱文¹ 张钦涌¹ 王钊宇¹ 张国贤¹ 张瑞莉² 车英玉³ 文建国⁴¹ 郑州大学第一附属医院泌尿外科, 郑州 450052; ² 郑州大学第一附属医院泌尿外科尿动力学中心, 郑州 450052; ³ 郑州大学第一附属医院磁共振科, 郑州 450052; ⁴ 郑州大学第一附属医院泌尿外科 河南省小儿尿动力国际联合实验室, 郑州 450052

通信作者: 王庆伟, Email: uomn0824@126.com

【摘要】 目的 初步评估逼尿肌及尿道外括约肌 A 型肉毒毒素 (botulinum toxin A, BTX-A) 注射治疗儿童逼尿肌过度活动并收缩功能受损 (detrusor overactivity and impaired contractility, DOIC) 的疗效与安全性。 **方法** 本研究为回顾性研究, 以 2022 年 5 月至 2023 年 6 月在郑州大学第一附属医院接受逼尿肌及尿道外括约肌 BTX-A 注射治疗的 25 例 DOIC 患儿为研究对象, 男 18 例、女 7 例, 年龄 (11.0 ± 3.8) 岁。分别于治疗前及治疗后 1 个月、6 个月收集连续 3 d 排尿日记及尿失禁生活质量问卷评分表 (incontinence specific quality of life, I-QOL)、生活质量评分量表、膀胱过度活动症评分量表 (overactive bladder symptom score, OABSS) 评分情况, 于治疗前和治疗后 1 个月行影像尿动力学检查, 术后 6 个月行自由尿流率和超声残余尿量测定, 并收集治疗后不良事件。 **结果** 患儿术前平均每日尿失禁次数和排尿次数分别为 (6.9 ± 1.5) 次和 (10.8 ± 1.7) 次, 生活质量评分 (8.8 ± 0.7) 分, OABSS 评分 (10.5 ± 1.8) 分, I-QOL 评分 (43.6 ± 4.6) 分, 每次排尿量 (127.4 ± 37.9) mL, 功能性膀胱容量 (functional bladder capacity, FBC) 为 (160.7 ± 29.4) mL, 最大尿流率 (maximum flow rate, MFR) 为 (9.7 ± 3.3) mL/s; 导尿患儿每日导尿次数 (8.0 ± 0.5) 次, 残余尿量 (postvoid residual, PVR) 为 (190.6 ± 99.2) mL, 膀胱排空效率 (32.8 ± 4.9) %。术后 1 个月和术后 6 个月随访中, 每日尿失禁次数和排尿次数分别减少至 (3.5 ± 1.3) 次、(4.9 ± 1.4) 次和 (7.6 ± 1.1) 次、(8.5 ± 1.4) 次; 生活质量评分减少至 (5.8 ± 0.9) 分、(7.1 ± 0.8) 分; OABSS 评分减少至 (8.5 ± 1.0) 分、(9.0 ± 1.3) 分; 每日导尿次数减少至 (6.4 ± 0.7) 次、(7.3 ± 0.8) 次; PVR 减少至 (91.3 ± 36.7) mL、(121.9 ± 42.7) mL; I-QOL 评分增加至 (59.7 ± 5.8) 分、(50.1 ± 4.7) 分; 每次排尿量增加至 (164.9 ± 31.1) mL、(146.0 ± 24.5) mL; FBC 增加至 (198.3 ± 27.5) mL、(176.2 ± 24.3) mL; MFR 增加至 (13.8 ± 3.1) mL/s、(11.0 ± 2.5) mL/s; 膀胱排空效率增加至 (62.0 ± 6.4) %、(47.8 ± 6.7) %。术后 1 个月影像尿动力学随访情况与术前相比, 最大膀胱压测定容量 [(230.2 ± 36.0) mL 比 (198.2 ± 46.1) mL]、膀胱顺应性 [(18.6 ± 5.1) mL/cmH₂O 比 (14.4 ± 6.6) mL/cmH₂O] 显著增加, 充盈期逼尿肌过度活动频率 [(2.8 ± 1.3) 次比 (4.4 ± 1.7) 次]、最大逼尿肌压力 [(64.4 ± 6.0) cmH₂O 比 (80.0 ± 5.1) cmH₂O]、最大尿道压 [(72.0 ± 5.5) cmH₂O 比 (78.5 ± 8.2) cmH₂O]、最大尿道闭合压 [(59.1 ± 5.2) cmH₂O 比 (64.1 ± 7.2) cmH₂O] 显著下降。4 例术前存在一侧膀胱输尿管反流的患儿中, 术后 2 例反流消失, 2 例获改善; 11 例术前存在逼尿肌外括约肌协同失调患儿中, 5 例术后恢复正常; 7 例术前存在逼尿肌膀胱颈协同失调患儿中, 2 例术后恢复正常。术后 6 个月随访情况与术后 1 个月相比, 每日尿失禁次数 [(4.9 ± 1.4) 次比 (3.5 ± 1.3) 次] 和排尿次数 [(8.5 ± 1.4) 次比 (7.6 ± 1.1) 次]、生活质量评分 [(7.1 ± 0.8) 分比 (5.8 ± 0.9) 分] 及平均每日导尿次数 [(7.3 ± 0.8) 次比 (6.4 ± 0.7) 次]、PVR [(121.9 ± 42.7) mL 比 (91.3 ± 36.7) mL] 均显著增加, 每次排尿量 [(146.0 ± 24.5) mL 比 (164.9 ± 31.1) mL] 和 FBC [(176.2 ± 24.3) mL 比 (198.3 ± 27.5) mL]、I-QOL [(8.5 ± 1.0) 分比 (10.5 ± 1.8) 分]、MFR [(8.5 ± 1.0) mL/s 比 (10.5 ± 1.8) mL/s]、膀胱排空效率 [(47.8 ± 6.7) % 比 62.0 ± 6.4 %] 均显著降低; 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。随访期间, 7 例出现一过性肉眼血尿, 2 例出现尿路感染, 无其他不良事件发生。 **结论** 逼尿肌联合尿道外括约肌 BTX-A 注射治疗儿童 DOIC 安全、微创、有效, 能显著改善患儿排尿异常, 降低上尿路损害的风险, 提高患儿生活质量, 其疗效至少可持

续 6 个月。

【关键词】 膀胱, 过度活动性; 肉毒毒素类; 注射, 肌肉内; 治疗结果; 儿童

基金项目: 国家自然科学基金 (U1904208)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202306045-009

Efficacy and safety of detrusor and external urethral sphincter injections of botulinum toxin A in children with detrusor overactivity and impaired contractility

Zuo Jinming¹, Wang Qingwei¹, Zhu Wen¹, Zhang Qinyong¹, Wang Chuanyu¹, Zhang Guoxian¹, Zhang Ruili², Che Yingyu³, Wen Jianguo⁴

¹ Department of Urology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ² Department of Urology & Urodynamic Center, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ³ Department of Magnetic Resonance Imaging, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ⁴ Henan Provincial Joint International Pediatric Urodynamic Laboratory, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Wang Qingwei, Email: zuomn0824@126.com

【Abstract】 Objective To assess the efficacy and safety of detrusor and external urethral sphincter injections of botulinum toxin A in children with detrusor overactivity and impaired contractility (DOIC). **Methods** From May 2022 to June 2023, a total of 25 DOIC children received injections of botulinum toxin A in detrusor and external urethral sphincter. There were 18 boys and 7 girls with a mean age of (11.0 ± 3.8) year. Three-day voiding diaries, quality of life questionnaires and incontinence-specific quality of life (I-QOL) assessments and overactive bladder symptom score (OABSS) were completed at baseline and Month 1/6. Also video-urodynamic examination at baseline and Month 1 and free uroflowmetry and residual urine measurement at baseline and Month 6 were performed. And the occurrences of adverse events were recorded. **Results** At baseline, mean urinary incontinence episode and daily voiding frequency were (6.9 ± 1.5) and (10.8 ± 1.7) , quality of life questionnaire (8.8 ± 0.7) , OABSS (10.5 ± 1.8) , I-QOL score (43.6 ± 4.6) , mean voiding volume (127.4 ± 37.9) ml, functional bladder capacity (FBC) (160.7 ± 29.4) ml, maximum flow rate (MFR) (9.7 ± 3.3) ml/s, mean daily frequency of catheterization (8.0 ± 0.5) , postvoid residual (PVR) (190.6 ± 99.2) ml and bladder emptying efficiency $(32.8 \pm 4.9)\%$ in children undergoing intermittent catheterization (IC). At Month 1/6 post-injection, mean urinary incontinence episode and daily voiding frequency decreased to (3.5 ± 1.3) , (4.9 ± 1.4) and (7.6 ± 1.1) , (8.5 ± 1.4) ; quality of life questionnaire declined to (5.8 ± 0.9) , (7.1 ± 0.8) ; OABSS score dropped to (8.5 ± 1.0) , (9.0 ± 1.3) ; mean daily frequency of catheterization dipped to (6.4 ± 0.7) , (7.3 ± 0.8) , PVR decreased to (91.3 ± 36.7) , (121.9 ± 42.7) ml; I-QOL score jumped to (59.7 ± 5.8) , (50.1 ± 4.7) ; mean voiding volume increased to (164.9 ± 31.1) , (146.0 ± 24.5) ml; FBC rose to (198.3 ± 27.5) , (176.2 ± 24.3) ml; MFR spiked to (13.8 ± 3.1) , (11.0 ± 2.5) ml/s; bladder emptying efficiency increased to (62.0 ± 6.4) , $(47.8 \pm 6.7)\%$; Furthermore, the results of video-urodynamic examinations were compared between Month 1 and baseline. Maximum cystometric bladder capacity (MCC) $(230.2 \pm 36.0$ vs. 198.2 ± 46.1 ml) and bladder compliance (BC) $(18.6 \pm 5.1$ vs. 14.4 ± 6.6 ml/cmH₂O) increased. In addition, maximal detrusor pressure $(64.4 \pm 6.0$ vs. 80.0 ± 5.1 cmH₂O) and frequency of DO during bladder filling period $(2.8 \pm 1.3$ vs. $4.4 \pm 1.7)$, maximum urethral pressure (MUP) $(72.0 \pm 5.5$ vs. 78.5 ± 8.2 cmH₂O) and maximum urethral closure pressure (MUCP) $(59.1 \pm 5.2$ vs. 64.1 ± 7.2 cmH₂O) all decreased. Among 4 children of vesicoureteral reflux (VUR) at baseline, there were resolution ($n=2$) and improvement ($n=2$) at Month 1; 5/11 children of detrusor external sphincter dyssynergia (DESD) at baseline resolved at Month 1; 2/7 children of detrusor bladder neck dyssynergia (DBND) at baseline resolved at Month 1. Furthermore, as compared with Month 1, mean urinary incontinence episode $(4.9 \pm 1.4$ vs. $3.5 \pm 1.3)$ and daily voiding frequency $(8.5 \pm 1.4$ vs. $7.6 \pm 1.1)$, quality of life questionnaire $(7.1 \pm 0.8$ vs. $5.8 \pm 0.9)$, mean daily frequency of catheterization $(7.3 \pm 0.8$ vs. $6.4 \pm 0.7)$ and PVR $(121.9 \pm 42.7$ vs. 91.3 ± 36.7 ml) increased while mean voiding volume $(146.0 \pm 24.5$ vs. 164.9 ± 31.1 ml), FBC $(176.2 \pm 24.3$ vs. 198.3 ± 27.5 ml), MFR $(8.5 \pm 1.0$ vs. 10.5 ± 1.8 ml/s), I-QOL score $(8.5 \pm 1.0$ vs. $10.5 \pm 1.8)$ and bladder

emptying efficiency ($47.8 \pm 6.7\%$ vs. $62.0 \pm 6.4\%$) declined at Month 6 (all $P < 0.05$). During follow-ups, there were transient gross in-catheter hematuria ($n = 7$) and urinary tract infection ($n = 2$). No other adverse events occurred. **Conclusions** Injections of botulinum toxin A in detrusor and external urethral sphincter is an effective, mini-invasive and safe treatment for DOIC children. It may effectively improve the symptoms of abnormal urination and lower the risks of upper urinary tract injury. Moreover, quality of life improves after injections. Efficacy remains for at least 6 months.

【Key words】 Urinary Bladder, Overactive; Botulinum Toxins; Injections, Intramuscular; Treatment Outcome; Child

Fund program: National Natural Science Foundation of China (U1904208)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202306045-009

逼尿肌过度活动并收缩功能受损 (detrusor overactivity and impaired contractility, DOIC) 是指经侵入性尿动力学检查存在膀胱充盈期逼尿肌不随意收缩,合并排尿期逼尿肌收缩功能减弱的一种严重膀胱功能障碍。DOIC 是一种类型复杂的疾病,临床表现为储尿期膀胱过度活动症 (overactive bladder, OAB), 出现尿频、尿急、尿失禁,同时存在排尿功能受损症状,如排尿费力、尿不尽^[1]。目前 DOIC 的治疗较为困难,药物 (M 受体拮抗剂) 在缓解储尿期 OAB 症状的同时,容易加重排尿困难症状^[2-3]。目前 A 型肉毒毒素 (botulinum toxin A, BTX-A) 注射已广泛应用于下尿路功能障碍性疾病的治疗中,具有微创、可重复、不良反应少、疗效显著等优点^[5]。本研究旨在初步评估逼尿肌联合尿道外括约肌 BTX-A 注射治疗儿童 DOIC 的疗效与安全性。

资料与方法

一、研究对象

本研究为单中心回顾性研究。选取 2022 年 5 月至 2023 年 6 月于郑州大学第一附属医院经影像尿动力学检查证实的 25 例 DOIC 儿童为研究对象,其中男 18 例、女 7 例,年龄 (11.0 ± 3.8) 岁。22 例具有神经损害依据,包括脊髓栓系综合征 10 例,骶椎脊柱裂 8 例,不完全脊髓损伤 4 例;脊髓栓系和骶椎脊柱裂患儿病程 (4.4 ± 4.2) 年,不完全脊髓损伤患儿病程 (11.5 ± 2.6) 个月。3 例为特发性,无明确神经损害依据。25 例均予 BTX-A 注射治疗。病例纳入标准:①经影像尿动力学检查证实储尿期存在逼尿肌无抑制收缩和排尿期逼尿肌活动低下或逼尿肌无收缩;②临床症状为尿频、尿急、尿失禁和排尿困难/尿潴留;③药物治疗 (如抗胆碱能药物) 联合间歇导尿等保守治疗 3 个月疗效差。排除标准:①活动性尿路感染;②对肉毒素成分过敏;③存在

输尿管狭窄、膀胱颈梗阻、尿道瓣膜、尿路结石等器质性尿路梗阻;④合并恶性肿瘤等其他严重威胁生命健康的疾病。本研究已通过郑州大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准 (2023-KY-1007), 患儿家属均知情并签署知情同意书。

二、研究方法

患儿取截石体位,应用 5 F 注射针,于全身麻醉下经尿道输尿管镜行逼尿肌联合尿道外括约肌 BTX-A 注射。BTX-A 注射剂量为 10 U/kg,最多不超过 200 U,溶于 5 mL 无菌生理盐水,于输尿管镜直视下将 BTX-A 均匀注射于膀胱肌层,包含膀胱顶部、体部、两侧壁及三角区,注意避开双侧输尿管口及膀胱颈 5 mm,分 10 个位点注射 (每个点位 0.5 mL,注射深度约 2 mm)。行尿道外括约肌注射时,取 BTX-A 100 U 溶于 2 mL 无菌生理盐水,在输尿管镜下于尿道外括约肌的 3、6、9、12 点方向 (每个点位 0.5 mL,注射深度约 1 cm) 均匀注射^[4,6-7]。对合并逼尿肌膀胱颈协同失调者,可联合膀胱颈 BTX-A 注射,将 100 U BTX-A 溶于 2 mL 无菌生理盐水,经输尿管镜在膀胱颈口 3、6、9、12 点方向 (每个点 0.5 mL,注射深度约 1 cm) 均匀注射。儿童联合注射最大剂量不超过 300 U^[4]。术后留置尿管 5~7 d。对于合并膀胱输尿管反流的患儿或术前尿动力学检查提示残余尿量 (postvoid residual, PVR) > 100 mL 者,术前及术后均应联合间歇导尿治疗,每次导尿量应小于膀胱相对安全容量。

所有患儿术前及术后 1 个月、6 个月均记录连续 3 d 排尿日记,完成生活质量评分量表、尿失禁生活质量评分表 (incontinence specific quality of life, I-QOL)、膀胱过度活动症评分量表 (overactive bladder symptom score, OABSS) 评分,术前和术后 1 个月行影像尿动力学检查,术后 6 个月完成自由尿流率和超声残余尿量测定。

疗效评估指标包括:①排尿日记及评分量表中

平均每日尿失禁次数和排尿次数、平均每次排尿量、功能性膀胱容量 (functional bladder capacity, FBC)、生活质量评分、I-QOL、OABSS 评分; ②间歇导尿患儿增加记录平均每日导尿次数、超声测定 PVR, 并结合自由尿流率中排尿量计算膀胱排空效率; ③尿动力学检查指标: 包括最大尿流率 (maximum flow rate, MFR)、膀胱顺应性 (bladder compliance, BC)、最大膀胱压测定容量 (maximum cystometric capacity, MCC)、充盈期逼尿肌过度活动频率及最大逼尿肌压力、排尿期最大逼尿肌压力、最大尿道压 (maximum urethral pressure, MUP)、最大尿道闭合压 (maximum urethral closure pressure, MUCP), 尿动力学检查存在膀胱输尿管反流 (vesicoureteral reflux, VUR) 者收集反流开始时的膀胱容量和整个检查过程中反流级别; ④尿动力学检查显示合并逼尿肌外括约肌协同失调 (detrusor external sphincter dyssynergia, DESD) 或逼尿肌膀胱颈协同失调 (detrusor bladder neck dyssynergia, DBND) 患儿例数 (排尿期逼尿肌收缩受损患儿影像尿动力学检查中可能同时存在 DESD 或 DBND, 表现为排尿期前列腺尿道及球部尿道之间或膀胱颈口造影剂缩窄)^[8]。安全性评估指标为术后 1 个月内不良事件发生情况。

三、统计学处理

应用 SPSS 21.0 进行统计学处理。所有数据均先行 Shapiro-Wilk 检验, 服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前及治疗后多时段数据资料的组间比较采用单因素方差分析, 评估多组间数据是否存在差异, 然后通过最小显著性差异 t 检验进行两组间比较; 不服从正态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 应用两独立样本间 Mann-Whitney U 检验或多样本间 Kruskal-Wallis H 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

共 25 例 DOIC 患儿纳入研究。患儿术后 1 个月、6 个月随访情况分别与术前相比 (表 1), 结果显示, 平均每日尿失禁次数及排尿次数、生活质量评分和 OABSS 评分均显著减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 平均每次排尿量和 FBC、I-QOL、MFR 显著增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 导尿患儿见平均每日导尿次数和 PVR 减少, 膀胱排空效率提高 ($P < 0.05$)。

患儿术后 1 个月影像尿动力学检查情况与术前

相比 (表 1、图 1、图 2): BC、MCC 显著增加, 充盈期 DO 频率和最大逼尿肌压力、MUP、MUCP 显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 排尿期最大逼尿肌压力差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 例术前存在充盈期一侧 I 级和 II 级 VUR, 术后随访反流消失; 2 例术前存在一侧充盈期 III 级 VUR, 术后随访反流级别获改善, 为 II 级和 I 级。11 例术前存在 DESD, 术后随访 5 例恢复正常; 7 例术前存在 DBND, 术后随访 2 例恢复正常。

术后 6 个月随访情况与术后 1 个月相比 (表 1), 平均每日尿失禁次数和排尿次数、生活质量评分和平均每日导尿次数、PVR 显著增加, 平均每次排尿量和 FBC、I-QOL、MFR、膀胱排空效率显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), OABSS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

术后随访期间, 7 例出现一过性肉眼血尿, 3 ~ 7 d 后消失; 2 例出现发热性尿路感染, 予留置尿管 3 ~ 5 d 并配合敏感抗生素治疗, 感染得到有效控制; 无其他不良事件发生。

讨 论

逼尿肌过度活动合并收缩功能受损的发病机制目前尚不明确, 可能与神经系统疾病、膀胱缺血诱导机制等多种因素有关^[9]。小儿膀胱功能障碍的治疗方式包括行为治疗、膀胱容量管理、药物治疗和手术治疗。临床上抗胆碱能药物是控制逼尿肌过度活动 (detrusor overactivity, DO) 患儿 OAB 症状的一线用药, 但对于逼尿肌收缩功能受损患者, 可能导致排尿困难及尿潴留症状进一步加重, 且药物治疗周期较长, 起效缓慢, 疗效有限^[10]; 常用手术方式 (肠膀胱扩大术) 创伤较大, 导致患儿家属对手术接受度较低。

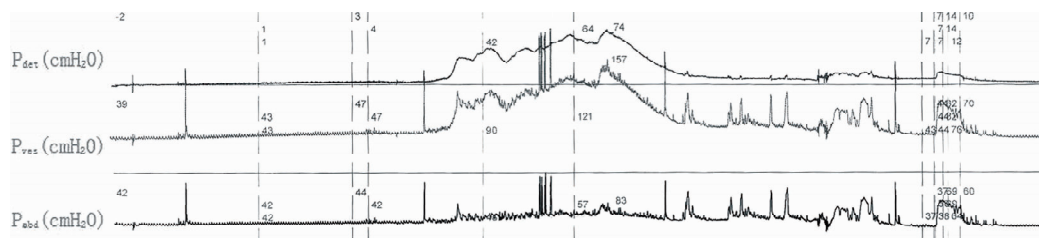
BTX-A 是革兰氏阳性厌氧芽孢梭菌属肉毒杆菌在生长繁殖过程中产生的一种细胞外毒素, 其作用机制是通过抑制副交感神经突触前膜乙酰胆碱的释放, 导致肌肉麻痹而松弛, 阻断尿路上皮感觉传入, 降低膀胱的敏感性^[11]。BTX-A 具有快速起效、微创、全身不良反应小的优点^[4]。Bowen 等^[12]报道 BTX-A 可以安全推迟部分具有肠膀胱扩大术风险的神经源性膀胱患儿接受手术的时间。目前, BTX-A 注射已应用于小儿下尿路功能障碍治疗中, 患儿家属接受程度高, 能够改善患儿生活质量, 保护上尿路功能^[13-14]。

表 1 25 例 DOIC 患儿 BTX-A 注射术前及术后不同时段临床症状及尿动力学参数

Table 1 Changes of clinical symptoms and urodynamic parameters in 25 DOIC children before and after BTX-A injection

变量	术前基线期	术后 1 个月	术后 6 个月	统计量	P 值
每日尿失禁次数($\bar{x} \pm s$, 分)	6.9 ± 1.5	3.5 ± 1.3 ^{ab}	4.9 ± 1.4 ^a	$F = 37.095$	<0.001
I-QOL($\bar{x} \pm s$, 分)	43.6 ± 4.6	59.7 ± 5.8 ^{ab}	50.1 ± 4.7 ^a	$F = 64.049$	<0.001
每日排尿次数($\bar{x} \pm s$, 次)	10.8 ± 1.7	7.6 ± 1.1 ^{ab}	8.5 ± 1.4 ^a	$F = 33.289$	<0.001
OABSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	10.5 ± 1.8	8.5 ± 1.0 ^{ab}	9.0 ± 1.3 ^a	$F = 14.781$	0.002
每次排尿量($\bar{x} \pm s$, mL)	127.4 ± 37.9	164.9 ± 31.1 ^{ab}	146.0 ± 24.5 ^a	$F = 8.835$	0.004
FBC($\bar{x} \pm s$, mL)	160.7 ± 29.4	198.3 ± 27.5 ^{ab}	176.2 ± 24.3 ^a	$F = 12.113$	<0.001
生活质量评分($\bar{x} \pm s$, 分)	8.8 ± 0.7	5.8 ± 0.9 ^{ab}	7.1 ± 0.8 ^a	$F = 86.567$	<0.001
MFR($\bar{x} \pm s$, mL/S)	9.7 ± 3.3	13.8 ± 3.1 ^{ab}	11.0 ± 2.5 ^a	$F = 12.192$	<0.001
BC($\bar{x} \pm s$, mL/cmH ₂ O)	14.4 ± 6.6	18.6 ± 5.1 ^a		$t = 6.414$	0.015
MCC($\bar{x} \pm s$, mL)	198.2 ± 46.1	230.2 ± 36.0 ^a		$t = 7.486$	0.009
充盈期 Pdetmax($\bar{x} \pm s$, cmH ₂ O)	80.0 ± 5.1	64.4 ± 6.0 ^a		$t = 97.211$	<0.001
充盈期 DO 频率($\bar{x} \pm s$, 次)	4.4 ± 1.7	2.8 ± 1.3 ^a		$t = 12.501$	0.001
排尿期 Pdetmax [$M(Q_1, Q_3)$, cmH ₂ O]	9.7(0.0, 16.5)	8.8(0.0, 15.5) ^a		$t = -0.353$	0.724
MUP($\bar{x} \pm s$, cmH ₂ O)	78.5 ± 8.2	72.0 ± 5.5 ^a		$t = 10.569$	0.002
MUCP($\bar{x} \pm s$, cmH ₂ O)	64.1 ± 7.2	59.1 ± 5.2 ^a		$t = 7.955$	0.007
每日导尿次数($\bar{x} \pm s$, 次)	8.0 ± 0.5	6.4 ± 0.7 ^{ab}	7.3 ± 0.8 ^a	$F = 11.830$	<0.001
PVR($\bar{x} \pm s$, mL)	190.6 ± 99.2	91.3 ± 36.7 ^{ab}	121.9 ± 42.7 ^a	$F = 4.776$	0.020
膀胱排空效率($\bar{x} \pm s$, %)	32.8 ± 4.9	62.0 ± 6.4 ^{ab}	47.8 ± 6.7 ^a	$F = 18.961$	<0.001

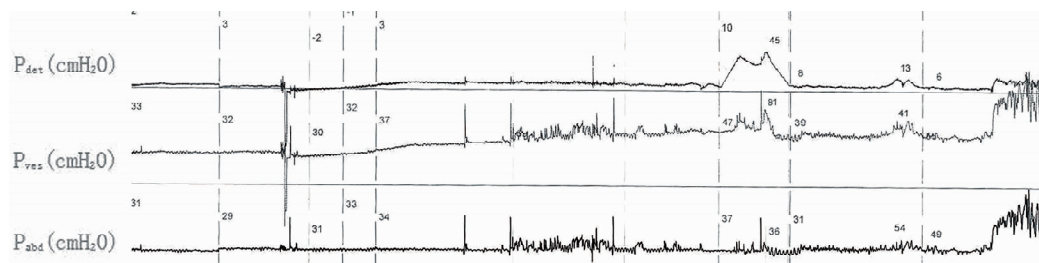
注 DOIC:逼尿肌过度活动并收缩功能受损; BTX-A:A 型肉毒毒素; I-QOL:尿失禁生活质量问卷评分; OABSS:膀胱过度活动症评分表; FBC:功能性膀胱容量; MFR:最大尿流率; BC:膀胱顺应性; MCC:最大膀胱测压容量; 充盈期 Pdetmax:充盈期最大逼尿肌压力; DO:逼尿肌过度活动; 排尿期 Pdetmax:排尿期最大逼尿肌压力; MUP:最大尿道压; MUCP:最大尿道闭合压; PVR:残余尿量; 1 cmH₂O = 0.098 kPa; ^a为与注射前基线期数值比较,使用最小显著性差异 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,差异均有统计学意义; ^b与术后 6 个月对比,使用最小显著性差异 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,差异有统计学意义



注 DOIC:逼尿肌过度活动并收缩功能受损; BTX-A:A 型肉毒毒素; Pdet (cmH₂O):逼尿肌压力; Pves (cmH₂O):膀胱内压; Pabd (cmH₂O):腹压; 图中充盈期最大逼尿肌收缩压力为 74 cmH₂O,排尿期最大逼尿肌收缩压为 14 cmH₂O

图 1 DOIC 患儿 BTX-A 注射前尿动力学示意图

Fig. 1 Urodynamic diagram of DOIC children before BTX-A injection



注 DOIC:逼尿肌过度活动并收缩功能受损; BTX-A:A 型肉毒毒素; Pdet (cmH₂O):逼尿肌压力; Pves (cmH₂O):膀胱内压; Pabd (cmH₂O):腹压; 图 2 与图 1 对比,充盈期最大逼尿肌收缩压力降至 45 cmH₂O,排尿期最大逼尿肌收缩压为 13 cmH₂O

图 2 DOIC 患儿 BTX-A 注射术后 1 个月尿动力学示意图

Fig. 2 Urodynamic diagram of DOIC children at Month 1 after BTX-A injection

既往研究中,单纯膀胱体 BTX-A 注射治疗 DOIC 与治疗 OAB 相比,疗效显著下降,且术后尿潴留的发生率较高^[15]。儿童膀胱功能障碍多伴有尿道功能异常(如 DESD),可导致 RUV 加重,增加上尿路损伤风险^[16]。Hsiao 等^[17]报道高 RUV 和低 MFR 是 OAB 疗效的影响因素。Safari 等^[16]研究显示逼尿肌联合尿道外括约肌 BTX-A 注射可以显著改善神经源性膀胱患儿尿失禁症状,减少 RUV,改善 DESD 和膀胱输尿管反流,保护上尿路功能。本研究中,DOIC 患儿逼尿肌联合尿道外括约肌 BTX-A 注射后,与术前相比,储尿期及排尿期症状均明显改善,表现为每日排尿次数和尿失禁次数减少,排尿量、FBC、MFR 增加及 I-QOL、生活质量评分、OABSS 评分改善;导尿患儿可见 PVR 和膀胱排空效率显著改善,这与联合尿道外括约肌 BTX-A 注射和规律间歇导尿能及时排空膀胱、维持膀胱低压状态密切相关;注射前 4 例存在一侧 VUR,注射后 1 个月 2 例消失,2 例反流级别降低,这与 BTX-A 注射后膀胱顺应性和膀胱安全容量改善有关。

DBND 是指无明确梗阻因素、以下尿路综合征为临床表现的膀胱出口梗阻综合征^[18]。目前临床上常用手术方案为膀胱颈内切开术,术后存在尿失禁、尿道狭窄、逆行射精等并发症^[19]。Lim 等^[20]研究显示,膀胱颈 BTX-A 注射能显著改善 DBND 患者排尿困难症状,提高生活质量,这可能与 BTX-A 可导致膀胱颈松弛、降低膀胱颈开放延迟和改善血流相关;且术后无尿失禁、射精功能障碍等不良事件发生。本研究 7 例合并 DBND 患儿,在联合膀胱颈 BTX-A 注射后,术后随访 2 例 DBND 恢复正常,7 例均可见 MFR、平均排尿量、FBC、膀胱排空效率增加, PVR 减少。

早期临床上对于下尿路功能障碍儿童膀胱内 BTX-A 注射一般避开膀胱三角区^[21]。有文献报道含三角区在内的膀胱内 BTX-A 注射能显著改善神经源性逼尿肌过度活动患儿尿失禁症状,且术后无新发 VUR^[22]。膀胱三角区具有丰富的感觉纤维,对压力的微小变化非常敏感;这可能在膀胱无抑制收缩活动的产生中起到重要作用,与 OAB 症状发生密切相关。因此,含三角区在内的逼尿肌 BTX-A 注射可能会进一步改善膀胱稳定性,控制逼尿肌过度活动,获得更好的疗效。本研究中患儿逼尿肌 BTX-A 注射时均包含三角区,且避开双侧输尿管口及膀胱颈口 5 mm,患儿术后 OAB 症状显著改善,表现为平均每日尿失禁次数及排尿次数、OABSS 评分、生

活质量评分降低和 I-QOL 增加;术后 1 个月尿动力学随访可见充盈期 DO 频率和最大逼尿肌压力显著减少。

本研究中,1 例患儿术前因膀胱高度敏感和 DBND 在导尿时出现疼痛及尿管插入困难,抗拒导尿;BTX-A 注射术后,导尿疼痛症状明显缓解,患儿能轻松接受间歇导尿治疗。术前影像尿动力学资料中约 68.0% 的患儿膀胱顺应性低下($BC < 20 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$),约 88.0% 的患儿 MCC 小于儿童预期膀胱容量(expected bladder capacity, EBC),儿童 $EBC = [30 + \text{年龄(岁)} \times 30] \text{ mL}$ 。研究表明 DOIC 患者膀胱平滑肌层会形成促进细胞间电传导的异常突起,且伴有广泛细胞和轴突变性、细胞间质增宽及胶原减少。这些改变可能影响膀胱肌层结构的完整性,导致 BC 和 MCC 下降。术后 1 个月影像尿动力学随访结果显示,部分患儿出现 BC、MCC 低于术前水平,这可能是因为 BTX-A 化学性去神经化作用的局限性,短期内对膀胱超微结构的改变影响不大。本研究中术后 6 个月随访资料与术后 1 个月相比,平均每日尿失禁次数及排尿次数、生活质量评分和 PVR、每日导尿次数明显增加,每次排尿量和 FBC、I-QOL、MFR、膀胱排空效率显著降低,OABSS 评分无显著差异(可能是因为患儿临床症状较重);与术前相比,患儿尿失禁、尿频、尿急和排尿困难症状改善,这表明 BTX-A 注射治疗儿童 DOIC,术后 1 个月达到最佳疗效,且疗效至少可持续 6 个月。

本研究于术后随访期间,7 例出现一过性肉眼血尿,3~7 d 后消失;2 例出现发热性尿路感染,留置尿管 3~5 d 并配合敏感抗生素治疗后感染均得到有效控制。本研究不足之处在于:研究纳入的样本量过少,需进一步扩大样本量提高可信度。观察随访时间过短,BTX-A 重复注射的长期疗效还有待进一步验证。另外并未开展随机、双盲及安慰剂对照试验,研究结论有待进一步证实。

综上所述,逼尿肌联合尿道外括约肌 BTX-A 注射术治疗儿童 DOIC 安全、微创,能有效改善排尿异常症状,降低上尿路损害的风险,提高患儿生活质量,疗效可持续至少 6 个月。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为左金明,论文调查设计为左金明、张钦涌、王钊宇、张国贤、王庆伟、文建国,数据收集分析为朱文、王钊宇、张钦涌、张瑞莉、车英玉,论文结果撰写为左金明,论文分析为左金明、王庆伟

参 考 文 献

- [1] Stav K, Shilo Y, Zisman A, et al. Comparison of lower urinary

- tract symptoms between women with detrusor overactivity and impaired contractility, and detrusor overactivity and preserved contractility[J]. J Urol, 2013, 189(6): 2175-2178. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.178.
- [2] 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. DOI: 10.1002/nau.21072.
- [3] Liu S, Chan L, Tse V. Clinical outcome in male patients with detrusor overactivity with impaired contractility[J]. Int Neurourol J, 2014, 18(3): 133-137. DOI: 10.5213/inj.2014.18.3.133.
- [4] 中华医学会泌尿外科学分会尿控学组. 肉毒毒素治疗下尿路功能障碍中国专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(6): 405-410. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210527-00296.
- Group of Urinary Control, Branch of Urology, Chinese Medical Association; Chinese Expert Consensus on Treating Lower Urinary Tract Dysfunction with Botulinum Toxin[J]. Chin J Urol, 2021, 42(6): 405-410. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210527-00296.
- [5] Huang YH, Chen SL. Concomitant detrusor and external urethral sphincter botulinum toxin-A injections in male spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia[J]. J Rehabil Med, 2022, 54: jrm00264. DOI: 10.2340/jrm.v54.122.
- [6] Seth J, Rintoul-Hoad S, Sahai A. Urethral sphincter injection of botulinum toxin a: a review of its application and outcomes[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2018, 10(2): 109-115. DOI: 10.1111/luts.12163.
- [7] 陈晖, 谢克基, 杨幸华, 等. 含三角区的逼尿肌内 BTX-A 重复注射术联合间歇导尿治疗成年男性脊髓损伤并 NDO 和尿失禁的疗效及安全性[J]. 中华泌尿外科杂志, 2022, 43(9): 671-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20220304-00082.
- Chen H, Xie KJ, Yang XH, et al. Effect and safety of repeated trigone-including intradetrusor BTX-A injection with intermittent catheterization for male adults with NDO and urinary incontinence secondary to spinal cord injury[J]. Chin J Urol, 2022, 43(9): 671-674. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20220304-00082.
- [8] 廖利民. 尿动力学[M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 2019: 266-297.
- Liao LM. Urodynamics [M]. Edition II. Beijing: Science Press, 2019: 266-297.
- [9] Jeong SJ, Lee M, Song SH, et al. Prevalence and urodynamic characteristics of detrusor overactivity with impaired contractility in the community-dwelling elderly with non-neurogenic lower urinary tract symptoms: Is it from a single or two Independent bladder dysfunctions? [J]. Invest Clin Urol, 2021, 62(4): 477-484. DOI: 10.4111/icu.20200471.
- [10] Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function[J]. NeuroUrol Urodyn, 2006, 25(4): 356-360. DOI: 10.1002/nau.20224.
- [11] 廖利民, 丛惠玲, 徐智慧, 等. 国产 A 型肉毒毒素治疗膀胱过度活动症的有效性和安全性: 多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(6): 414-422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210520-00279.
- Liao LM, Cong HL, Xu ZH, et al. Efficacy and safety study of domestic botulinum toxin A 100U in patients with overactive bladder: a prospective, multicenter, double-blind and randomized controlled trial[J]. Chin J Urol, 2021, 42(6): 414-422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210520-00279.
- [12] Bowen DK, Meyer T, Rosoklija I, et al. Botulinum toxin in patients at-risk for bladder augmentation: durable impact or kicking the can? [J]. NeuroUrol Urodyn, 2022, 41(6): 1406-1413. DOI: 10.1002/nau.24962.
- [13] Greer T, Abbott J, Breytenbach W, et al. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children[J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(2): 94.e1-94.e6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.06.019.
- [14] 刘嘉林, 刘颖, 汤梁峰, 等. A 型肉毒杆菌毒素膀胱注射治疗儿童神经源性膀胱逼尿肌过度活动的效果评价[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(8): 752-757. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203025-009.
- Liu JL, Liu Y, Tang LF, et al. Evaluations of botulinum toxin injection into detrusor for neurogenic detrusor overactivity in children[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(8): 752-757. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203025-009.
- [15] Wang CC, Lee CL, Kuo HC. Efficacy and safety of intravesical OnabotulinumtoxinA injection in patients with detrusor hyperactivity and impaired contractility[J]. Toxins (Basel), 2016, 8(3): 82. DOI: 10.3390/toxins8030082.
- [16] Safari S, Jamali S, Habibollahi P, et al. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods[J]. Urology, 2010, 76(1): 225-230. DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.087.
- [17] Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. Factors associated with a better therapeutic effect of solifenacin in patients with overactive bladder syndrome[J]. NeuroUrol Urodyn, 2014, 33(3): 331-334. DOI: 10.1002/nau.22394.
- [18] Markić D, Maričić A, Oguić R, et al. Transurethral bladder neck incision in women with primary bladder neck obstruction[J]. Wien Klin Wochenschr, 2014, 126(7/8): 217-222. DOI: 10.1007/s00508-014-0502-z.
- [19] Padmanabhan P, Nitti VW. Primary bladder neck obstruction in men, women, and children[J]. Curr Urol Rep, 2007, 8(5): 379-384. DOI: 10.1007/s11934-007-0035-3.
- [20] Lim SK, Quek PLC. Intraprostatic and bladder-neck injection of botulinum A toxin in treatment of males with bladder-neck dysynergia: a pilot study[J]. Eur Urol, 2008, 53(3): 620-627. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.001.
- [21] Pascali MP, Mosiello G, Marciano A, et al. A simplified technique for botulinum toxin injections in children with neurogenic bladder[J]. J Urol, 2011, 185(6 Suppl): 2558-2562. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.037.
- [22] Hui C. Safety and efficacy of trigonal BTX-A injections for children with neurological detrusor overactivity secondary to spinal cord injury[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(12): 2736-2739. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.05.019.

(收稿日期: 2023-06-28)

本文引用格式: 左金明, 王庆伟, 朱文, 等. 逼尿肌及尿道外括约肌 A 型肉毒毒素注射治疗儿童逼尿肌过度活动并收缩受损疗效与安全性分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(4): 348-354. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202306045-009.

Citing this article as: Zuo JM, Wang QW, Zhu W, et al. Efficacy and safety of detrusor and external urethral sphincter injections of botulinum toxin A in children with detrusor overactivity and impaired contractility[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(4): 348-354. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202306045-009.