

压力性尿失禁的病因学研究进展

白 军,杨斌健,陈薇玲,罗 新

(暨南大学第一临床医学院妇产科,广东 广州 510632)

摘 要: 压力性尿失禁(SUI)是指咳嗽、喷嚏等腹压突然增加时,膀胱内压驱使尿液从尿道流出,而膀胱逼尿肌并不收缩所致的尿道内尿失禁。SUI 是妇科一种常见病多发病,而且随着人口老龄化,发病率渐趋升高,严重影响着女性的生活质量,但 SUI 的病因至今尚未阐明,本文就近年来 SUI 发生发展的病因学相关的分子生物学、解剖学、生物电学、生物力学、遗传学、妊娠以及中医相关研究进展综述如下。

关键词: 压力性尿失禁; 尿道括约肌; 支持系统

中图分类号:R711.59 **文献标识码:**A

压力性尿失禁(stress urinary inconvenience, SUI)的发生发展目前有多种理论、假说以及相应的分子生物学机制,但各种理论及其机制都不能系统、全面地阐明 SUI 的发生发展的原因^[1]。目前国内外绝大多数专家学者认为 SUI 的发生发展的病因复杂,涉及遗传因素、非遗传因素以及两者之间的共享因素,且主要与尿道括约肌系统和尿道括约肌外尿道支持系统的解剖学、病理学、病理生理学、生物电学、生物力学、分子生物学、遗传学以及妊娠等诸多学科密切相关^[2],同时中医也从传统医学的角度,阐述 SUI 发生发展中医学机制及中医临床疗效,本文就 SUI 的病因学研究进展综述如下。

1 压力性尿失禁病因学的分子生物学研究

1.1 尿道括约肌系统及其支持系统细胞凋亡

凋亡是活体组织内个别细胞的一种程序性死亡的表现形式,它在生物胚胎发生发育、成熟细胞新旧交替、激素依赖性生理退化、萎缩和老化以及自身免疫性疾病和肿瘤发生发展中,都发挥不可替代的重要作用^[1]。尿道括约肌系统和尿道括约肌的支持系统细胞发生凋亡,导致具有收缩功能的肌细胞数目减少,功能下降,继而收缩力降低,尿液控制功能减弱,导致正常膀胱容量下产生的膀胱内压大于尿道内压,膀胱内的尿液自尿道不自主的排出^[2]。

Chuang 等^[3]发现压力性尿失禁 SD 大鼠肛提肌、膀胱颈细胞出现凋亡以及凋亡相关蛋白的异常表达。Jiang 等^[4]系统地阐述了 SD 大鼠 SUI 模型肛提肌细胞凋亡的分子生物学机制。研究表明,SUI 的发生发展与尿道括约肌及其支持系统肌纤维凋亡密切相关。

1.2 尿道括约肌系统及其支持系统肌细胞肌小节功能异常

肌细胞的收缩功能的基本单位是肌小节,它由粗肌丝、细肌丝以及固定粗细的 Z 线和 M 线构成,粗肌丝由肌球蛋白(肌球蛋白轻链和肌球蛋白重链)组成,细肌丝由肌钙蛋白(肌钙蛋白 C、肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I)、肌动蛋白、原肌球蛋白三种蛋白组成,M 线由副肌球蛋白、C 蛋白、M 蛋白、肌联蛋白四种蛋白构成,Z 线由 α -辅肌动蛋白、肌间线蛋白、波形蛋白、伴肌动蛋白四种蛋白构成,这 15 种蛋白结构和功能失常,均能导致肌小节作为收缩功能单位的功能丧失^[5]。朱小化^[6]研究发现采用模拟妊娠、难产产伤、卵巢去势综合致病因素建立的 SD 大鼠 SUI 模型中,肌球蛋白重链和波形蛋白表达较正常 SD 大鼠明显减少。研究表明尿道括约肌及其支持系统肌细胞的收缩功能单位肌小节结构蛋白表达异常,可导致肌细胞收缩功能降低,这与 SUI 的发生发展密切相关。

1.3 尿道括约肌系统及其支持系统细胞外基质异常

肌细胞除了具有收缩功能之外,还具备分泌功能,细胞外基质就是其分泌产物,而细胞基质又反过来影响细胞功能,二者相互影响、相互作用,共同维系肌肉细胞的正常功能运作^[3]。细胞外基质主要有胶原蛋白、弹力蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖—赖氨

酸小蛋白聚集家族以及基质降解酶,他们的功能异常影响着肌细胞的功能^[4]。胶原蛋白通过纤连蛋白与蛋白聚糖连接在一起,构成复杂的韧性、弹性和抗压性三维空间结构^[4]。赖氨酰氧化酶可以促进胶原和弹性纤维发生相互交联^[4]。糖蛋白家族对保持弹性纤维的功能起重要作用。蛋白聚糖可调节细胞生长因子生成,调节细胞分化,调节血管生成,维持细胞外基质结构的稳定性^[5]。基质金属蛋白酶和基质金属酶抑制剂相互作用,共同维护胶原、弹性纤维、纤维连接蛋白、层粘连蛋白、抗胰蛋白酶及黏等细胞基质蛋白的稳定性^[6]。研究表明肌细胞外胶原蛋白、弹力蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖、基质金属蛋白酶和基质金属酶抑制剂比例,对维持女性盆底功能有着极其重要的功能,SUI实验动物模型和SUI患者盆底支持组织细胞外基质的研究均提示SUI的发生发展与盆底组织细胞基质成份的表达异常密切相关。

1.4 尿道括约肌系统及其支持系统的血供 尿道括约肌系统及其支持系统的血管上皮细胞中,存在着大量血管生长因子和血管生长因子受体,当尿道括约肌系统及其支持系统处于缺血缺氧状态时,微血管密度就会降低,血管生长因子及其相应受体就会激活,表达增多,刺激新的毛细血管生成,增加组织器官血液供应,防治组织器官缺血缺氧,防止组织细胞发生凋亡或坏死^[7]。Sudha等^[8]研究新西兰兔SUI模型时发现,模型兔尿道括约肌系统血管生长因子、血管生长因子受体和微血管密度较正常新西兰兔明显降低。研究表明,尿道括约肌及其支持系统血液供应不良,就会导致肌细胞功能异常,促进SUI的发生发展。

1.5 尿道括约肌系统及其支持系统的神经支配

女性尿道控制尿液的神经由盆神经和阴部神经的盆内盆外分支组成,尿道括约肌受到交感神经和迷走神经的双重支配,互相协调共同完成排尿、储尿功能,神经肌接头是执行神经支配肌肉行使其功能的基本功能单位,其功能失常,在其它因素均正常的情况下,肌肉细胞的收缩功能都会丧失,因此神经肌接头是研究肌肉组织关键,当接头外受体居多时,肌肉细胞收缩功能受限,反之,如果接头受体居多时,肌肉细胞收缩功能就增强^[9]。研究发现SUI患者盆底支持系统烟碱受体较正常人体组织明显减少。其他诸如一氧化氮、血管活性肠肽、神经肽Y,蛋白基因9.5等也参与了SUI的发生发展^[10]。目前有关神经

肌接头结构蛋白及神经因子研究表明,SUI的发生发展不仅与神经肌接头组成结构是否完整相关,还与神经肌接头处的神经因子多少表达密切相关。

1.6 尿道括约肌的激素调节 尿道上皮、尿道括约肌系统、尿道括约肌支持系统中都存在大量的雌激素受体和孕激素受体。雌激素可促进尿道上皮的成熟,促进尿道黏膜下血管的生成,血液雌激素浓度可以改变一氧化氮合酶的活性,雌孕激素还对弹力蛋白酶表达有着显著的影响^[11]。绝经后SUI患者,补充雌激素治疗对SUI的临床症状有着显著的改善作用,而卵巢早衰,绝经过早的妇女,SUI发病率较正常绝经年龄妇女显著提高。研究表明SUI发生发展与雌激素及雌激素受体表达多少有着密切的关系^[11]。

1.7 尿道括约肌系统及其支持系统的自我调节系统 尿道括约肌系统及其支持系统有着自己的创伤调节系统,转化生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、肿瘤坏死因子等就是尿道括约肌系统及其支持系统自我调节系统的组成部分,当系统内组织器官受到损害时,就会启动自身的创伤调节机制进行自我调节、自我修复,如果自我调节机制失调,自我调节不能满足自身功能恢复的需求,就会导致系统内细胞分泌和收缩功能的失调,导致SUI的发生发展^[11]。研究表明,SUI的发生发展除了与泌尿系统自身组织结构异常、血供紊乱、神经支配异常、雌激素减退等相关,还和泌尿系统创伤自我调节系统密切相关,在各种引发SUI的损伤中,如果自我创伤调节系统异常,可以导致SUI。

2 压力性尿失禁病因学的解剖学研究

现代泌尿解剖学研究发现女性尿道组织学结构从外到内依次为环行横纹肌、环行平滑肌、纵行平滑肌和黏膜下层,其中横纹肌覆盖尿道全长的80%,分为两部分,上部仅环绕尿道,而下部则环绕尿道和阴道,构成尿道的最外层^[12]。在尿道后壁,横纹肌括约肌并不形成完整的环,肌束两端的间隙由三角形的底板桥接而连为一体。尿道横纹肌单个的肌纤维很细小,包埋在结缔组织中,并与平滑肌混杂,使得肉眼解剖该肌肉很困难,它从膀胱底延伸向下,穿过盆底的尿生殖隔裂隙,在会阴部扩展环绕阴道;另有部分纤维与耻骨坐骨支相连,形成压尿道肌。平滑肌括约肌分为两层,紧贴横纹肌内面为薄的环行

平滑纤维,内层则很厚,为纵行平滑肌纤维束^[12]。尿道黏膜外侧环绕了一层依赖于雌激素的海绵状血管组织,外周括约肌对该层组织的轻微的压迫可产生明显的闭合尿道作用^[13]。

现代泌尿解剖学的不断完善不仅为阐明 SUI 病因学提供直接的佐证,也进一步验证了既往有关 SUI 发生发展的吊床假说、整体理论、水封理论等学说。研究表明,解剖结构的正常对泌尿系统正常运转起着至关重要的作用,妊娠、分娩、雌激素减退、创伤等内外因素引起泌尿系统解剖学结构损坏或异常,均可引起泌尿系统生物力学、生物电学和病理生理学的改变,均可促进或导致 SUI 的发生发展。

3 压力性尿失禁病因学的生物电学研究

现代生物电学研究表明任何一个生命活动的活动都与生物电有关,而细胞是机体最基本的单位,一个活细胞,不论是兴奋状态,还是安静状态,它们都不断地发生电荷变化,这在神经细胞、肌肉细胞更为明显^[13-14]。Luginbuehl 等^[13]研究发现复发性张力性尿失禁患者的尿道括约肌的生物电流明显减弱。Shin 等^[14]研究发现,SUI 患者尿道横纹肌运动单位的电位相明显缩短、电位显著降低,而且 70% 的 SUI 患者有明显的低电位、短期间、多期相和早期干涉现象,而这些都是横纹肌肌源性损伤的表现。研究表明泌尿系统自身组织病理生理学改变、解剖学异常、血供异常、神经支配异常、雌孕激素变迁,均可导致细胞生命活动所依赖的生物电流的改变,进而导致细胞正常的生理功能不能运转,诱发 SUI 的发展演化。

4 压力性尿失禁病因学的生物力学研究

生物体是由多糖、蛋白质类脂等构成的高聚物,应用橡胶和塑料的高聚物理论可得出蛋白质和多糖的力学性质。粘弹性、弹性变形和弹性模量等生物力学知识不仅可用于由氨基酸组成的蛋白质,也可用来分析有关细胞的力学性质^[15]。Girard 等^[16]研究发现无论绝经前还是绝经后 SUI 患者阴道前壁组织生物力学性质均明显减退,表现为弹性模量升高、泊松比降低、剪切模量升高、最大延伸长度降低、最

大承受拉力降低,而且 SUI 伴随盆腔器官脱垂的患者,生物力学性质将进一步减退。研究表明,SUI 的发生发展与尿道括约肌及其支持系统肌细胞收缩功能相关,解剖结构变异、老年性肌萎缩、肌细胞凋亡、神经内分泌异常等因素导致尿道括约肌及其支持系统肌细胞收缩力下降,不足以维持正常的尿道内压时,就有可能导致 SUI 的发生发展。

5 压力性尿失禁病因学的遗传学研究

目前认为,家族史是 SUI 发病的一个重要危险因素,流行病学调查发现,SUI 患者中其家庭成员患有尿失禁的概率明显增加,单卵双胞胎女罹患 SUI 的风险比双卵双胞胎罹患 SUI 的概率显著增高^[17]。研究表明,SUI 的发生发展除了与环境因素的外因有关联之外,生物体的内部因素即遗传因素也有着至关重要的作用,而且外因通过内因起作用,外因促进内因的发展。SUI 的发生发展、预防及治疗,除了考虑环境因素等外部原因外,遗传因素也要受到重视。

6 压力性尿失禁病因学的妊娠研究

妊娠期子宫与非孕期子宫相比,不仅是重量和体积增大,更重要的是盆底解剖形态学、生物力学、生物电学、雌孕激素及其受体的改变^[18]。不断增大的子宫在盆腔腹腔中不断挤占其它组织器官空间,最终导致原来的解剖位置发生适应性改变,形成新盆腔和腹腔组织器官分布^[18];妊娠期前盆腔器官的重力与盆底支撑力的合力由向后下方向转向前下方,这使胎头直接压迫牵拉盆底组织,诱发 SUI 发生发展^[18];妊娠期胎盘代替卵巢产生雌孕激素,雌孕激素及其受体水平与非孕期相比,有着巨大的差别,同时不同盆底组织器官雌孕激素受体水平的变化也不同,这种差别引起盆底器官间相互作用异常,如果盆底器官不能适用这种改变,将导致 SUI 的发生发展^[18];妊娠期盆底组织雌孕激素受体分布变迁,还可改变子宫肌细胞的生物电学,妊娠期子宫肌细胞静息电位较非孕期显著提高,而电位差相对降低^[18]。研究发现分娩时盆底肌肉和神经过度牵拉,致使外阴神经末梢运动潜伏期显著延长^[19]。妊娠和分娩生理性改变可诱发 SUI 的发生发展,而病理产科,诸如巨大儿、羊水过多等,以及难产、阴道助产更增大 SUI 发生发展的风险性,故妊娠和分娩已经

成为 SUI 发生发展的重要因素。

7 压力性尿失禁病因的中医学研究

SUI 在中医上属于“小便不禁”、“遗尿”等范畴,可见于历代医家在“尿失禁、遗尿、遗溺”等方面的论述^[20]。根据《素问·灵兰秘典篇》、《素问·咳论》和《妇人大全良方》等中医典籍,SUI 分为肾气亏虚、气血亏虚、湿热下注等三种证型^[20]。不同的中医学者依据传统的中医典籍,根据不同的临床症状,结合现代解剖学、病理学、病理生理学等知识,实施不同中医学治疗方案,诸如“补中益气”、“运脾祛痰化湿”、“清热化痰”、“清肺化痰”、“导邪外出”、“益气固涩”等治疗 SUI,在临床上取得满意的临床疗效^[20],这提示中医在阐述 SUI 发病机理的科学性和实用性。中医作为传统医学的一种,在阐释与治疗疾病的过程中有着及其重要的作用,为世界医学的发展做出巨大的贡献,它在 SUI 的发生发展病因学的阐释及其预防和治疗方面有着极其重要的地位,在现代医学不能阐明、不能有效治疗 SUI 的情况之下,有必要从中医的角度考虑和研究 SUI。

8 展 望

SUI 是临床上非常复杂的一种疾病,它发生发展受到多种因素的影响,是泌尿生殖系统内单个或多个组织器官功能异常,以及各组织器官之间相互协调紊乱的结果。目前研究认为 SUI 的发生发展与分子生物学、系统解剖学、生物力学、生物电学、遗传学和妊娠密切相关,同时中医学也从自身理论和临床实践提出 SUI 的可能病因。本文就现阶段 SUI 病因学的研究进展进行做了综述,为 SUI 的临床治疗提供理论参考。

参考文献:

- [1] Han L, Wang L, Wang Q, et al. Association between pelvic organs prolapse and stress urinary incontinence with collagen[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1337-1341.
- [2] Zhou Y, Ling O, Bo L. Expression and significance of lysyl oxidase-like 1 and fibulin-5 in the cardinal ligament tissue of patients with pelvic floor dysfunction[J]. *J Biomed Res*, 2013, 27(1): 23-28.
- [3] Chuang FC, Kuo HC. Increased urothelial cell apoptosis and chronic inflammation are associated with recurrent urinary tract infection in women[J]. *Kuo PLoS One*, 2013, 8(5): e63760.
- [4] Jiang YH, Kuo HC. Urothelial dysfunction and increased suburothelial inflammation of urinary bladder are involved in patients with upper urinary tract urolithiasis-clinical and immunohistochemistry study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110754.
- [5] Bryndon JO, Katarzyna AB, Katherine HS, et al. Nitric oxide induces ataxia telangiectasia mutated (ATM) protein-dependent γ H2AX protein formation in pancreatic β cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(16): 11454-11464.
- [6] 朱小华. 人蜕膜间充质干细胞的生物学特性及其体内移植后的免疫学实验[D]. 广东: 暨南大学, 2015.
- [7] Nobuyuki H, Keisuke H, Hiromasa S, et al. Topohistology of sympathetic and parasympathetic nerve fibers in branches of the pelvic plexus: an immune-histochemical study using donated elderly cadavers[J]. *Cell Biol*, 2014, 47(1): 55-65.
- [8] Sudha SG, Tetsuya I, Osamu I, et al. Implantation of autologous adipose-derived cells reconstructs functional urethral sphincters in rabbit cryoinjured urethra[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(13-14): 1971-1979.
- [9] Jakob OS, Annette T, Elvar T. Mechanisms of estrogens' dose-dependent neuroprotective and neurodamaging effects in experimental models of cerebral ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(3): 1533-1562.
- [10] Wei Y, Aruna R, You S, et al. Integration of proteomic and transcriptomic profiles identifies a novel PDGF-MYC network in human smooth muscle cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12: 44.
- [11] Nascimento SF, Bispo AP, Leite KR, et al. Morphological and functional response to injury to the external urethral sphincter-similarities and differences between male and female rats[J]. *Neurourol Urodyn*, 2016, 35(3): 371-376.
- [12] Chan SS, Cheung RY, Yiu KW, et al. Effect of levator ani muscle injury on primiparous women during the first year after childbirth[J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 25(10): 1381-1388.
- [13] Luginbuehl H, Naef R, Zahnd A, et al. Pelvic floor muscle electromyography during different running speeds: an exploratory and reliability study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(1): 117-124.
- [14] Shin DC, Shin SH, Lee MM, et al. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in female stroke patients: a randomized, controlled and blinded trial[J]. *Clin Rehabil*, 2016, 30(3): 259-267.

(下转第 205 页)

给予营养神经、控制血糖稳定等对症治疗后,患者症状无明显好转反而加重。

GBS 流行病学研究显示发病在 16~25 岁及 45~60 岁之间,呈现双峰现象,老年患者以女性多见^[1]。但 75 岁以上老年 GBS 较少见,早期症状和体征常不典型,容易延误诊断和治疗,影响预后,且住院时间和功能改善所需时间更长。本文患者亦老年高龄,在诊断 GBS 同时还需考虑神经系统副肿瘤综合征可能,因此进行肿瘤相关筛查,尽管患者肺部增强 CT 可见未强化小结节,但肿瘤标志物及其他相关检查正常,未发现明显肿瘤依据,且在随访中患者症状明显改善,无复发加重现象,故目前暂无副肿瘤综合征相关依据。研究表明老年人和年轻人 GBS 发病机制可能不同,年轻人 GBS 发病多与巨细胞病毒和空肠弯曲菌感染风险增加相关,而老年人发病可能是因为免疫抑制机制减弱导致其对自身免疫性疾病的易感性增加。老年患者自主神经功能损害出现率比较高^[2],本文提到的患者同样合并有自主神经功能障碍,表现为小便潴留,便秘,夜间容易出汗,皮肤潮红。

本文患者另一发病特点是以颈肩部疼痛为首发症状,逐渐发展为全身疼痛,然后出现肢体瘫痪。Ruts 等^[3]对 156 例 GBS 患者进行研究,发现疼痛症状可见于所有类型患者,大多数患者的疼痛强度为中度至重度疼痛,疼痛大多分布于背部、肩胛间、颈部、四肢,也有部分在躯干部;疼痛形式为神经根痛、烧灼样或电击样疼痛、关节痛、局部肌肉疼痛,或无法描述。目前 GBS 患者的疼痛具体发生机制仍然未明确,国内外有研究^[4-5]认为不同疼痛类型 GBS

其可能原因不同;神经根痛多为神经根引起的放射样疼痛,与神经根炎症水肿有关;肌肉疼痛是由于运动神经轴索变性引起肌肉大面积失神经支配,导致肌肉兴奋性增高,最终引起反复肌肉痉挛使血清肌酶谱增高,包括羟丁酸脱氢酶、乳酸脱氢酶及肌酸激酶等;关节疼痛与 GBS 患者在恢复期由于肌肉疼痛导致肢体功能缺乏锻炼,关节挛缩有关,目前多认为其与恢复期主动或被动活动过度有关;烧灼样或电击样疼痛可能是由于细纤维受到刺激后异常放电,而同时粗纤维不能抑制痛觉传入所致,本例患者表现为全身烧灼样疼痛,可能与该原因有关。

参考文献:

- [1] Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, et al. Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroepidemiology*, 2011, 36(2): 123-133.
- [2] Peric S, Berisavac I, Stojiljkovic TO, et al. Guillain-Barré syndrome in the elderly [J]. *J Peripheral Nervous System*, 2016, 21(2): 105-110.
- [3] Ruts L, Erasmus MC. Pain in guillain-barrésyndrome: a long-term follow-up study [J]. *Neurology*, 2010, 75(9): 1439-1447.
- [4] 刘险峰.伴有疼痛的吉兰巴雷综合征的诊断及治疗 [J]. *中国医药*, 2006, 12(1): 734-735.
- [5] Pena L, Moreno CB, Gutierrez-Alvarez AM. Pain management in Guillain-Barre syndrome: a systematic review [J]. *Neurologia*, 2015, 30(7): 433-438.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 200 页)

- [15] Sangsawang B, Sangsawang N. Is a 6-week supervised pelvic floor muscle exercise program effective in preventing stress urinary incontinence in late pregnancy in primigravid women: a randomized controlled trial [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 197: 103-110.
- [16] Girard MJ, Dupps WJ, Baskaran M, et al. Translating ocular biomechanics into clinical practice: current state and future prospects [J]. *Curr Eye Res*, 2016, 2015, 40(1): 1-18.
- [17] Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(2): 199.e1-24.
- [18] Aniulienė R, Aniulis P, Steiblienė V. Risk factors and types of urinary incontinence among middle-aged and older male and female primary care patients in kaunas region of lithuania: cross sectional study [J]. *Urol J*, 2016, 13(1): 2552-2561.
- [19] Abdullah B, Ayub SH, Mohd Zahid AZ, et al. Urinary incontinence in primigravida: the neglected pregnancy predicament [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 198: 110-115.
- [20] 周菲菲, 谢臻蔚, 顾颖尔. 中医治疗压力性尿失禁概述 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(7): 1622-1623.

(本文编辑:蒋湘莲)