

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.030>

膀胱过度活动症及间质性膀胱炎膀胱灌注治疗的研究进展

高宏亮 综述 夏志军 审校

(中国医科大学附属盛京医院妇产科, 沈阳 110000)

[摘要] 膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)与间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(interstitial cystitis/painful bladder syndrome, IC/PBS)是妇科泌尿临床上缺乏特异性诊断指标的两种常见膀胱疾病, 均有尿频、尿急、夜尿增多症状, 给患者的日常生活、身心健康带去严重困扰, 然而其病因均不明确。近年来, 随着人们对生活质量要求的提高, OAB及IC/PBS越来越得到重视。

[关键词] 膀胱过度活动症; 间质性膀胱炎; 发病机制; 治疗; 膀胱灌注

Research progress in intravesical instillation treatments of overactive bladder and interstitial cystitis/painful bladder syndrome

GAO Hongliang, XIA Zhijun

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

Abstract Overactive bladder (OAB) and interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) are two kinds of common bladder diseases urogynecologically that both lack of specific diagnostic indicators at present and are characterized by some similar clinical signs like urgent micturition, frequent micturition and excessive urination at night. OAB and IC/PBS, both with unknown pathogenesis, have badly disturbed the patient's daily lives and affected their physical as well as the mental health. With the promotion of social development and living level, the higher quality of life is required. Thus OAB and IC/PBS have been getting more and more attention in the social range.

Keywords overactive bladder; interstitial cystitis; pathogenesis; treatment; intravesical instillation

在排除感染及其他病变的前提下, 临床上出现尿急、尿频和夜尿增多, 尿动力学上表现为逼尿肌活动过度或伴有尿路其他功能障碍的症候群称作膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)^[1], 与干性OAB不同, 湿性OAB会伴有急迫性尿失禁。间质性膀胱炎(也叫膀胱疼痛综合征)(interstitial cystitis/painful bladder syndrome, IC/

PBS)长期以来没有明确的定义而主要依靠排除性诊断, 2002年国际尿控学会首先将它定义成一种与膀胱充盈相关的、伴随着尿频和夜尿增多的耻骨上疼痛, 同时不涉及外泌尿系感染及其他病理变化的疾病^[2]。

膀胱灌注疗法将药物通过导管直接递送到膀胱, 使药物在膀胱上皮迅速达到有效浓度而起

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-16

通信作者 (Corresponding author): 夏志军, Email: xiazj@sj-hospital.org

到预防、治疗疾病的作用,起初被用于治疗膀胱癌以防止肿瘤复发和转移,现已被广泛应用于临床。尽管OAB与IC/PBS的发病机制都不完全清楚,但膀胱灌注疗法被证明对两种疾病都有较好的改善作用。本文就OAB及IC/PBS的发病情况和膀胱灌注治疗相关进展综述如下。

1 OAB

1.1 OAB 的流行病学研究

OAB是妇科泌尿门诊中常见的慢性病。研究^[3]显示:2008年OAB在世界人群中的发病率为10.7%,且有可能将在2018年升至20.1%。Milsom等^[4]研究指出欧洲6国40岁以上的人群中约16.6%面临不同程度的膀胱过度活动问题,其中男女分别占15.6%和17.4%,年龄越大发病风险越高;美国>18岁的人群中约16.6%出现OAB症状,其中女性16.9%,男性16.0%^[5];一份对中国OAB患者的调查^[6]表明:我国成年人OAB总患病率较低,仅为6%,其中干性OAB发病率为4.2%,湿性OAB发病率为1.8%,但50岁以上的人群发病率显著更高,可达11.3%,高龄、高体重指数、受教育程度低及饮酒都是OAB的潜在风险因素。这些研究资料显示OAB的流行病学中有以下2个明显特征:一是发病率与患者年龄呈正比例趋势;二是女性患者略多于男性。OAB不会危及患者生命,但尿频、夜尿等问题显著影响患者的生活质量和心理状态,对老年人生活的危害尤其大,研究称OAB与老年患者的虚弱综合征显著相关^[7]。

1.2 OAB 的发病机制

尽管OAB是一种常见的慢性疾病,但发病机制不明确,可能由以下3种因素造成:1)肌源性因素,由膀胱逼尿肌的不稳定造成;2)神经源性因素,由中枢或周围神经系统的病变造成;3)尿路上皮因素。OAB发病的肌源性因素与患者膀胱逼尿肌自发性活动的增强并迅速扩散到整个膀胱壁有关^[8]。膀胱的平滑肌同时受躯体神经和内脏神经的双重支配,多种因素如膀胱周期性的局部缺血、逼尿肌部分去神经化等可改变平滑肌的性质,导致细胞间的电交联和兴奋性的提高,从而增强膀胱逼尿肌对刺激的反馈效应,使整个膀胱过度收缩。导致OAB发生的神经性因素是指神经因素引起的原始排尿反射去抑制^[9],包括:因脑损伤而造成桥脑上抑制不足而诱导的逼尿肌过度活动;由于脊髓轴突损伤而形成原始的脊髓膀胱

反射;由突触可塑性改变而引起神经系统功能重组,形成新脊髓反射(以脊髓副交感神经元为中心,由C神经纤维传入信号)。OAB的神经性病较常见于多发性硬化症及帕金森患者。OAB发生的尿路上皮因素基于膀胱尿路上皮细胞具有神经元样属性,它既可表达受体分子而发挥理化刺激如膀胱内压、膀胱壁张力、尿液张力等的换能器作用,也能释放如ATP、乙酰胆碱等化学介质,故膀胱尿路上皮细胞的信号转导可改变膀胱神经纤维的兴奋性而影响逼尿肌的收缩,其功能紊乱也必将导致膀胱逼尿肌的收缩异常^[10]。

1.3 OAB 的治疗

包括首选疗法(如行为疗法、药物治疗)和备选疗法(如A型肉毒毒素逼尿肌注射、膀胱灌注、生物电刺激、外科手术等),临床上以保守的行为疗法为主,包括膀胱训练、盆底肌训练、生物反馈治疗、催眠疗法等,其目的是减轻患者的疾病困扰,提高患者的生活质量。药物治疗易于接受,是OAB最主要的治疗手段之一,阻滞M受体的抗胆碱能药物最为常见^[11],它与膀胱M受体的结合可减少逼尿肌过度收缩,进而改善OAB患者的临床症状,但该药物容易引起多种毒副作用,如口干、便秘、视物模糊等;一种新型口服特异性肾上腺素 β_3 受体激动剂米拉贝隆可以避免这些不良反应,法国Maman等^[12]的研究显示:每日服用一次米拉贝隆(50 mg)的治疗效果与其他的抗胆碱能药物相当,OAB所导致的尿频和急迫性尿失禁症状明显缓解(仅10 mg索利那新组疗效优于米拉贝隆),而口干等毒副作用明显低于目前临床广泛应用的抗胆碱能药物,具有更好的耐受性。骶神经电刺激神经调节治疗OAB是基于骶髓传入冲动对排尿的调节,S3骶神经是常用刺激部位,该疗法被称为膀胱起搏器,对部分顽固患者及急迫性尿失禁患者有效,具微创、可调、可逆等优势,是药物治疗效果不佳患者的首选疗法。

2 IC/PBS

2.1 IC/PBS 的流行病学研究

IC/PBS是一种异质性慢性病,好发于中年妇女。资料显示:芬兰每十万名女性中约有18人发病^[13];美国2.7%~6.5%的妇女患罹患此病^[14];一份对中国IC/PBS患者情况的研究^[15]显示:954例有下尿路症状的患者中427例(44.7%)患有IC/PBS,其中女性IC/PBS发生率为51.7%,高于男性的

37.4%，研究^[15]还认为食用刺激性食物、肛肠疾病和咖啡因的摄入是IC/PBS发生的潜在危险因素。IC/PBS患者的主要症状包括尿频、尿急及盆底疼痛，且疼痛会随着膀胱的充盈而加重；患者患病后通常伴有睡眠障碍、性功能障碍、抑郁、焦虑等问题。

2.2 IC/PBS的发病机制

IC/PBS的发病机制至今仍未阐明。目前被普遍接受的学说认为膀胱上皮覆盖了有起保护功能的葡萄糖氨基聚糖层(glycosaminoglycan, GAG)，它的完整性一旦破坏将发生IC/PBS。GAG的功能失调不仅改变膀胱上皮的通透性，导致尿中的毒性物质渗透到黏膜下层引起接触性损伤，还引发黏膜下层结缔组织中的透明质酸类物质渗入尿中而流失，这类物质能够中和毒素，对膀胱壁有保护和修复作用，它们的流失直接导致外来毒素刺激膀胱疼痛感觉神经，引起尿频、尿急、疼痛等临床症状^[16]。Domingue等^[17]认为感染是IC/PBS的重要诱发因素，表现为大范围的黏膜下炎症和浆细胞及淋巴细胞浸润，但体外动物实验未成功模拟，尿中也未找到相关病原菌，且抗生素治疗无效。也有学者^[18]认为IC/PBS由自身免疫紊乱引起，免疫抑制剂对其有一定疗效，但长久以来对IC/PBS发病与自身免疫的关系研究并未取得显著进展。目前，有研究^[19]证实肥大细胞在IC/PBS的病理生理过程中起重要作用，患者变态反应和肥大细胞的激活并释放出炎性介质，引起黏膜下传入神经激活，释放大量的P物质、神经激肽和神经递质，引起神经性炎症，再导致肥大细胞脱颗粒，进一步损害膀胱黏膜并增加其通透性。Birder等^[20]则认为NO合成酶在IC/PBS发生发展中起重要作用，酶活性的增高可增加泌尿系统中NO的含量，最终抑制膀胱黏膜下的免疫反应。总之，IC/PBS发病机制不是十分清楚，现有假说也未能达成统一，它的发生发展可能与多种因素有关。

2.3 IC/PBS的治疗

随着人们对生活质量要求的提高，该病得到越来越多的重视，但它的临床治疗受限于尚不明确的病理生理学过程和发病机制。美国泌尿外科学会曾针对该病的治疗提出五条基本原则：疾病治疗以控制并减少患者疼痛感、提高患者生活质量为主要目的；先保守治疗，后有创治疗；初始疗法取决于患者疾病严重程度；为达到最佳疗效应尽量采取联合治疗；如果达不到预期疗效应停止治疗并对病情进行再评估。治疗IC/PBS的方法

包括一线方案(物理疗法、饮食调整、情绪管理、行为治疗等)、二线方案(以口服及膀胱灌注为主要方式的药物治疗)及其他方案(麻醉下水扩张、神经调节、逼尿肌A型肉毒毒素注射及手术治疗等)，但目前仍以保守治疗为主，以减轻患者症状、提高患者舒适度的为主要目的。

3 膀胱灌注疗法

膀胱灌注可将药物直接送达膀胱，使药物直接作用于膀胱上皮并发挥作用。膀胱灌注给药不同于全身用药或口服用药，它不影响膀胱之外的其他器官，减少了药物的毒副作用。

3.1 OAB与膀胱灌注

常用药物有超强辣素(resiniferatoxin, RTX)、透明质酸酶、辣椒辣素和肝素。该疗法目前只适用于临床症状严重、其他疗法疗效欠佳的OAB患者，它的临床疗效及安全性需要更多研究作进一步证实。

3.1.1 RTX

无髓C纤维和A δ 有髓纤维共同构成了膀胱的传入纤维，与A δ 纤维相比，C纤维传导速度较慢，主要负责传递不利信号和早期痛觉。C纤维占膀胱传入纤维的大多数，一般处于未激活状态，但不利环境因素如神经病变或炎症等可迅速激活C纤维，最终促进膀胱排尿，在OAB病程中起十分重要的作用。RTX是辣椒辣素类似物，也是C纤维神经介质P物质的激动剂，理论上可通过兴奋C纤维使P物质耗竭而达到阻滞逼尿肌的作用。研究^[21]显示：对于脊髓损伤引起的神经源性逼尿肌过度活动症，膀胱灌注0.6 $\mu\text{mol/L}$ 的RTX可显著减少患者的尿失禁次数，增加其排尿量及膀胱容量。虽然RTX对神经源性的逼尿肌过度症和其他形式的下尿路功能障碍均有效，但缺乏OAB的大规模临床对照研究。

3.1.2 GAG家族

近期一项研究^[22]将41例OAB患者分成2组，分别接受乙酰胆碱和硫酸软骨素治疗，结果发现硫酸软骨素也能改善OAB患者的临床症状和生活质量。另有GAG家族其他成员相关研究^[23]的报道。透明质酸可通过抗氧化活性和对嘌呤毒蕈碱信号通路的抑制作用来减轻H₂O₂诱导的大鼠膀胱过度症^[24]。在一项针对230名OAB患者进行的临床治疗研究^[23]中也表明：包括透明质酸钠、肝素在内的多种药物联合膀胱灌注可以明显减少患者白天排尿次数、

夜尿、尿急、尿失禁次数,降低其膀胱过度活动症症状评分。

3.1.3 脂质体介导A型肉毒毒素的膀胱灌注

A型肉毒毒素是一种由肉毒梭状芽孢杆菌代谢产生、毒力较强的嗜神经毒素,逼尿肌注射A型肉毒毒素目前被认为是OAB治疗效果较好、微创、无毒的新方法,主要与乙酰胆碱的释放受阻和肌肉松弛有关,但容易发生逼尿肌麻痹性损伤而引发尿潴留等毒副作用。脂质体可以作为一种纳米颗粒,将A型肉毒毒素直接递送到膀胱,以获得更持久的疗效并减少毒副作用。一项针对24名OAB患者的双盲随机平行对照试验^[25]表明:脂质体介导A型肉毒毒素的膀胱灌注疗法能显著减轻患者尿频、尿急的症状,且复发率低;与单纯逼尿肌注射A型肉毒毒素疗法相比,脂质体介导的膀胱灌注策略还能减轻该药物注射带来的毒副作用^[26]。由此可见,脂质体作为一种纳米材料实现药物的靶向递送是一种很有前景的疗法。

3.2 IC/BPS与膀胱灌注

3.2.1 DMSO

膀胱灌注DMSO对IC/PBS的治疗作用主要与镇痛、抗炎、松弛肌肉有关^[27]。膀胱灌注DMSO可明显改善对阿米替林不敏感的IC/PBS患者的躯体功能和整体健康状况^[28],与对照组(生理盐水)相比有显著差异,但也有毒副作用如周身大蒜味、巩膜色素沉着等^[29]。此外,某些症状如尿频等在DMSO灌注治疗的初始有时不但得不到缓解反而加剧,这可能导致部分患者难以忍受而放弃该疗法。尽管如此,膀胱灌注DMSO仍然是IC/PBS的有效治疗方式,而且DMSO是目前唯一一个经美国FDA批准的用于膀胱灌注治疗IC/PBS患者的药物,DMSO与其他药物联合使用往往比DMSO独用有更好的长期疗效。

3.2.2 GAG家族

主要包含肝素、硫酸软骨素、透明质酸钠、硫酸角质素。基于IC/PBS引起膀胱GAG层缺陷的理论基础,通过膀胱灌注外源性GAG可有效修复膀胱受损的GAG层。肝素因抗凝血作用被广泛知晓,除了用作外源性的GAG外还有抑制血管生成及纤维母细胞、抗炎等作用,可能通过多种机制发挥对IC/PBS的治疗功能^[30]。北爱尔兰一项临床研究^[31]对10名IC/PBS患者经膀胱灌注2%硫酸软骨素治疗,分组连续治疗10或24周,结果10周治疗组中80%的患者、24周治疗组中70%的患者症状都得到有效缓解,疼痛评分下降,且没有任何毒

副作用。类似报道大多为小样本随机对照临床研究,需更多研究以进一步验证其临床有效性。

3.2.3 利多卡因

作为一种局麻药物,利多卡因能有效缓解疼痛症状而快速改善患者的心理焦虑,使治疗得以顺利进行;利多卡因通过碳酸氢钠碱化不仅可以提高自身的吸收率,还可以中和酸性的肝素而减少它对膀胱的化学刺激。目前,碱化利多卡因与肝素的膀胱内联合灌注疗法得到广泛认可,并已被应用于临床。Parsons等^[32]开展的一项临床研究将82例IC/PBS患者分成两组,接受由40 000 U肝素、3 mL 8.4%碳酸氢钠及8 mL利多卡因(第1组利多卡因浓度为1%,第2组为2%)组成的多药物联合膀胱灌注治疗,结果显示:第1组和第2组分别有75%和94%的患者的尿频、尿急及疼痛症状得到改善,两组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。近来科学家们根据利多卡因的用药效果开发在膀胱内持续给药的装置,即通过一个植入性小管将利多卡因在2周内持续递送至膀胱。

3.2.4 卡介苗

Peters等^[33]开展了一项前瞻性、双盲、安慰剂对照试验来评价膀胱灌注卡介苗(bacille calmette-guerin, BCG)对IC/PBS的疗效及毒性,30例患者经BCG Tice株治疗并作8个月随访,结果60%的患者经治疗后有效,显著高于安慰剂对照组的27%,且随访过程中除了药物本身的刺激外未发现明显的毒副作用。但随后Mayer等^[34]进行的膀胱灌注BCG治疗265例IC/PBS患者的实验表明:与安慰剂相比,BCG对重度IC/PBS的疗效差异无统计学意义。由于缺乏有力的实验支撑,BCG并未被接受成为临床上广泛使用的膀胱灌注治疗药物。

3.2.5 RTX

Payne等^[35]募集163名有18年病史以上的IC/PBS患者,用膀胱灌注RTX的方法治疗,结果0.01~0.1 $\mu\text{mol/L}$ 的灌注剂量都不能有效缓解疼痛、尿急、尿频等临床症状。然而另有小样本临床研究结果与该大宗研究结果不一致,Peng等^[36]用10 nmol/L RTX膀胱灌注治疗11例IC/PBS患者,每周1次、持续4周,结果有效减轻患者的下尿路不适并提高了生活质量。RTX发挥作用与C纤维脱敏有关,上述结果的相悖可能归因于IC/PBS的复杂性,尚需更多的临床试验以证明经膀胱灌注RTX对IC/PBS有效。

3.2.6 硝酸银

硝酸银是最早使用的膀胱灌注药物,它的治疗机制与其杀菌、收敛和腐蚀作用有关。但硝酸银的腐蚀作用也容易腐蚀黏膜造成纤维化,故治

疗前应进行膀胱造影, 输尿管返流者不适合于硝酸银膀胱灌注治疗。另外, 膀胱活检不能与硝酸银膀胱灌注同时进行, 以防药物外渗到腹腔或腹膜后。尽管近期一项研究^[37]证明膀胱灌注1%的硝酸银在SD大鼠膀胱炎症模型中能显著发挥抗炎作用, 然而由于它的使用禁忌, 现在已很少用于治疗。

3.2.7 脂质体及脂质体介导药物的膀胱灌注

脂质体类似球形囊泡, 由水性隔区隔开的同心磷脂双分子层组成。脂质体可黏附在细胞表面并生成分子膜的特性, 无毒性, 因此可以通过在IC/PBS患者膀胱上皮形成脂膜而保护膀胱免受有毒物质的入侵, 并且稳固受损神经以免其过度兴奋, 从而达到治疗的目的。Fraser等^[38]以2:1的卵磷脂和胆固醇对体外诱导的类似IC/PBS状态的膀胱过度活动大鼠模型进行治疗, 结果显示膀胱排尿间隔得以延长, 化学物质引起的膀胱刺激效应得以逆转, 这表明脂质体可能成为临床上治疗IC的一种新疗法。Chuang等^[39]首次将脂质体用于临床治疗, 在一项对24例IC/PBS患者的临床试验中, 每周一次的脂质体膀胱内灌注可使尿频、尿急、疼痛与夜尿症状明显改善, O'Leary-Sant间质性膀胱炎症状指数评分下降, 治疗过程中没有尿失禁、尿滞留或因灌注而发生感染的报道, 也无其他毒副作用。除此之外, 脂质体还可以作为一种纳米颗粒, 可以将治疗药物直接递送到膀胱。逼尿肌注射A型肉毒毒素对IC/PBS同样有效, 但也会引起尿路感染等毒副作用, 而用纳米脂质体携带A型肉毒毒素通过膀胱灌注递送到靶部位也将是一种非常有前景的疗法, 既能提药物的体内利用率又能降低它的毒性。

4 结语

OAB与IC/PB这两种膀胱疾病的病因都不明确, 其有效治疗依然面临巨大挑战。目前, 膀胱灌注治疗已经成为IC/PBS及OAB的主要有效治疗手段之一, 脂质体及纳米脂质体递送药物更是一种新兴治疗策略, 有待更大范围内的临床推广和使用。未来应加强IC/PBS及OAB的致病机制研究, 针对病因选择合理的药物和疗法, 以提高诊断和治疗效率。

参考文献

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society[J]. *Neurourol Urodyn*, 2002, 21(2): 167-178.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(1): 116-126.
3. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction[J]. *BJU Int*, 2011, 108(7): 1132-1138.
4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study[J]. *BJU Int*, 2001, 87(9): 760-766.
5. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States[J]. *World J Urol*, 2003, 20(6): 327-336.
6. Wang Y, Xu K, 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.
7. Suskind AM, Quanstrom K, Zhao S, et al. Overactive Bladder is Strongly Associated with Frailty in Older Individuals[J]. *Urology*, 2017, S0090-4295(17): 30481-30488.
8. Meng E, Lin WY, Lee WC, et al. Pathophysiology of overactive bladder[J]. *LUTS*, 2012, 4(S1): 48-55.
9. De Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder[J]. *Urology*, 1997, 50(6A Suppl): 36-52.
10. Birder LA, De Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction[J]. *Nat Clin Pract Urol* 2007, 4(1): 46-54.
11. 夏海波, 张浩. 膀胱过度活动症药物治疗研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(4): 385-390.
12. XIA Haibo, ZHANG Hao. Research progress on drug treatment of overactive bladder[J]. *Journal of Clinical Urology*, 2016, 31(4): 385-390.
13. Maman K, Aballea S, Nazir J, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(4): 755-765.
14. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis[J]. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975, 64(2): 75-77.
15. Berry SH, Elliott MN, Suttorp M, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States[J]. *J Urol*, 2011, 186(2): 540-544.
16. 何群, 杨勇, 夏溟, 等. 下尿路症状患者中间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的发病情况及危险因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(6): 428-432.
17. HE Qun, YANG Yong, XIA Ming, et al. Risk factors for interstitial

- cystitis/painful bladder syndrome in patients with lower urinary tract symptoms presenting for urologic care[J]. *National Medical Journal of China*, 2014, 94(6): 428-432.
16. Lazzeri M, Hurler R, Casale P, et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: an update on the evidence[J]. *Ther Adv Urol*, 2016, 8(2): 91-99.
 17. Domingue GJ, Ghoniem GM, Bost KL, et al. Dormant microbes in interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 1995, 153(4): 1321-1326.
 18. Graham E, Chai TC. Dysfunction of bladder urothelium and bladder urothelial cells in interstitial cystitis[J]. *Curr Urol Rep*, 2006, 7(6): 440-446.
 19. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, et al. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis[J]. *Urology*, 2007, 69(4 Suppl): 34-40.
 20. Birder LA, Wolf-Johnston A, Buffington CA, et al. Altered inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the bladder of cats with feline interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 2005, 173(2): 625-629.
 21. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study[J]. *J Urol*, 2004, 172(1): 240-243.
 22. Gauruder-Burmester A, Wildt B, Tunn R. Treatment of overactive bladder with sodium chondroitin sulphate[J]. *Zentralbl Gynakol*, 2006, 128(6): 336-340.
 23. 林根芳, 叶慧萍, 赵雪红, 等. 探讨膀胱灌注联合行为疗法对膀胱过度活动症患者的作用[J]. *当代护士*, 2015, 8: 46-47.
LIN Genfang, YE Huiping, ZHAO Xuehong, et al. Effect of bladder instillation combined with behavior therapy on patients with overactive bladder[J]. *Today Nurse*, 2015, 8: 46-47.
 24. Yeh CH, Chiang HS, Chien CT. Hyaluronic acid ameliorates bladder hyperactivity via the inhibition of H₂O₂-enhanced purinergic and muscarinic signaling in the rat[J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2010, 29(5): 765-770.
 25. Kuo HC, Liu HT, Chuang YC, et al. Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxin A for patients with overactive bladder: a single-center study[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6): 1117-1124.
 26. Chuang YC, Kaufmann KH, Chancellor D, et al. Bladder instillation of liposome encapsulated onabotulinumtoxin A improves overactive bladder symptoms: a prospective multi-center double blind randomized trial[J]. *J Urol*, 2014, 192(6): 1743-1749.
 27. Chancellor MB, Yoshimura N. Treatment of interstitial cystitis[J]. *Urology*, 2004, 63(3 suppl 1): 85-92.
 28. 李旭东, 刘润明, 贺大林, 等. 躯体功能及总体健康感在女性间质性膀胱炎治疗过程中的变化[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2009, 14(6): 408-410.
LI Xudong, LIU Runming, HE Dalin, et al. The changes of physical function and general health perceptions after the treatment of interstitial cystitis[J]. *Journal of Modern Urology*, 2009, 14(6): 408-410.
 29. Rössberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2005, 39(1): 73-77.
 30. Parsons CL, Bautista SL, Stein PC, et al. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 2000, 164(4): 1381-1384.
 31. Downey A, Hennessy DB, Curry D, et al. Intravesical chondroitin sulphate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. *Ulster Med J*, 2015, 84(3): 161-163.
 32. Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis[J]. *Urology*, 2005, 65(1): 45-48.
 33. Peters K, Diokno A, Steinert B, et al. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial[J]. *J Urol*, 1997, 157(6): 2090-2094.
 34. Mayer R, Propert KJ, Peters KM, et al. A randomized controlled trial of intravesical bacillus Calmette-Guerin for treatment of refractory interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 2005, 173(4): 1186-1191.
 35. Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial[J]. *J Urol*, 2005, 173(5): 1590-1594.
 36. Peng CH, Kuo HC. Multiple intravesical instillations of low-dose resiniferatoxin in the treatment of refractory interstitial cystitis[J]. *Urol Int*, 2007, 78(1): 78-81.
 37. Boucher W, Stern JM, Kotsinyan V, et al. Intravesical nanocrystalline silver decreases experimental bladder inflammation[J]. *J Urol*, 2008, 179(4): 1598-1602.
 38. Fraser MO, Chuang YC, Tyagi P, et al. Intravesical liposome administration-a novel treatment for hyperactive bladder in the rat[J]. *Urology*, 2003, 61(3): 656-663.
 39. Chuang YC, Lee WC, Chiang PH. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. *J Urol*, 2009, 182(4): 1393-1400.

本文引用: 高宏亮, 夏志军. 膀胱过度活动症及间质性膀胱炎膀胱灌注治疗的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1721-1726. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.030

Cite this article as: GAO Hongliang, XIA Zhijun. Research progress in intravesical instillation treatments of overactive bladder and interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1721-1726. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.030