

国家重点研发计划主动健康与老龄化科技应对专项
“全周期康复技术体系与信息化管理研究”项目

项目牵头单位：复旦大学附属华山医院

项目编号：2018YFC20022300

二便功能障碍规范康复方案之
“无创体外神经调控治疗脊髓损伤后小便功能障碍”
的临床研究方案

子课题负责单位：浙江大学医学院附属第一医院

承担科室：康复医学科 项目负责人：陈作兵 王大明 赵依帆

版本日期：2020年06月03日

一、研究背景

二便功能障碍是指大便和/或小便功能由于各种中枢或外周病变导致的膀胱和/或直肠以及盆底肌、逼尿肌等排便肌群功能障碍，进而影响其正常排便、心理健康、社会参与及日常生活质量的功能障碍问题。在我国，二便功能障碍已逐渐成为一项公共社会问题，严重影响患者的身体健康、日常生活质量、社会参与以及心理健康。然而，由于其羞耻感与隐私性，二便功能障碍患者的就医意愿往往不够强烈，尽管伴随现代医疗技术的飞速发展，二便功能障碍的诊治与研究也在不断进步完善，但目前仍未形成规范化的诊疗路径。本研究依托国家科技部“全周期康复技术体系与信息化研究管理”研究课题，基于 14 种常见疾病，对二便功能障碍康复技术体系进行探讨，旨在为二便功能障碍的康复评估与治疗提供一定的循证依据与临床支持。

神经系统疾病是导致小便功能障碍的主要病因，其中脊髓损伤（spinal cord injury, SCI）会直接造成神经源性膀胱，不同节段、不同程度的脊髓损伤会导致不同类型的膀胱尿道功能障碍，临床表现也有所不同，尿动力学检查中逼尿肌过度活动（detrusor overactivity, DO）很常见。Panicker 等对 50 例脊髓损伤患者的损伤平面与尿动力学诊断的相关性进行研究，发现颈髓损伤患者中 85% 出现神经源性逼尿肌过度活动（neurogenic detrusor overactivity, NDO），胸髓损伤患者中几乎都有 NDO，而腰髓损伤患者中也有 30% 左右出现 NDO。如不及时治疗，将引起膀胱输尿管返流，损害上尿路功能，最终造成肾功能衰竭。

自 20 世纪初以来，神经调控技术和神经电刺激的发展让人们们对下尿路功能障碍的生理过程有了新的认识，目前骶神经调控已被广泛应用于难治性下尿路功能障碍疾病的临床治疗中，但因其创伤较大、治疗费用相对较高而限制了广泛应用。近年来无创体外神经调控技术，如骶神经磁刺激（SMS）和胫神经电刺激（TNS）等也被应用于下尿路症状治疗的动物实验与临床研究中，但其疗效优劣及具体作用机制仍未完全阐明。因此本研究基于前期制定的二便障碍评估治疗方案，以骶上脊髓损伤患者为研究对象，对下尿路功能障碍进行规范化诊断评估和康复治疗，并比较不同无创体外神经调控技术的康复疗效，为全周期康复技术体系提供临床验证和技术支持。

二、研究目的

验证无创体外神经调控康复方案在脊髓损伤患者小便功能障碍评估和治疗中的可行性，比较不同无创体外神经调控治疗在神经源性下尿路功能障碍中的疗效，进一步优化二便障碍康复方案，为全周期康复技术体系提供临床验证和技术支持。

三、研究设计

本研究采用单中心、随机、平行对照试验设计，拟纳入病人 50 例。研究采用随机分组方法：SMS 康复组（25 例）和 TNS 康复组（25 例）。所有患者按照全周期二便障碍方案进行规范化评估治疗，包括记录排尿日记、残余尿测定、泌尿系 B 超检查、尿动力检查评估等，依据尿动力检查结果行个体化基础治疗，如排尿行为训练、导尿治疗、药物治疗（M 受体拮抗剂）。SMS 康复组采用重复骶神经根磁刺激治疗，TNS 康复组采用双侧经皮胫后神经电刺激方案。所有患者在规范化治疗 4 周（20 次）结束时再次行尿动力学检查等评价疗效，任何时间发现原发病情或合并症进展均可停止治疗。

四、病例对象

1、纳入标准：

- （1）年龄在 18 岁至 65 岁之间；
- （2）骶上脊髓损伤患者，发病时间 1-12 个月；
- （3）由泌尿科医师或康复医师根据病史、体格检查和尿动力学检查诊断为神经源性逼尿肌过度活动症；
- （4）生命体征平稳，意识清楚，言语及认知功能不影响医患交流；
- （5）患者签署知情同意书，依从性良好，配合评估治疗；

2、排除标准：

- （1）其他非神经源性原因引起的下尿路功能障碍；
- （2）严重的认知或交流障碍；
- （3）做过膀胱相关外科手术的患者；

(4) 过去 6 个月内曾接受过膀胱内注射肉毒素治疗，或心脏起搏器或植入式除颤器等患者；

(5) 目前参与任何影响泌尿系统或肾功能的临床研究者。

3、剔除或终止标准：

(1) 病人要求终止治疗，尚不能评价疗效和不良反应者；

(2) 临床资料不完全而无法统计者；

五、研究方法

1、评估方案

所有患者行规范化评估，包括记录排尿日记、残余尿测定、泌尿系 B 超检查、尿动力检查评估等，着重记录尿动力学检查中逼尿肌不自主收缩时容量、最大膀胱容量、最大逼尿肌压力、膀胱顺应性及残余尿量等指标。

2、治疗方案

(1) SMS 康复组：依据尿动力检查结果行基础治疗，如排尿行为训练、导尿治疗、药物治疗（M 受体拮抗剂）。在此基础上采用重复骶神经根磁刺激治疗，具体为使用 magstim 超快速刺激器连接到位于骶骨中线的 70 毫米外径 8 字形空气膜冷却线圈以覆盖双侧第三骶神经孔。采用 20 Hz 刺激的强度进行脉冲刺激，每次治疗 20 分钟，连续 4 周（20 次）。

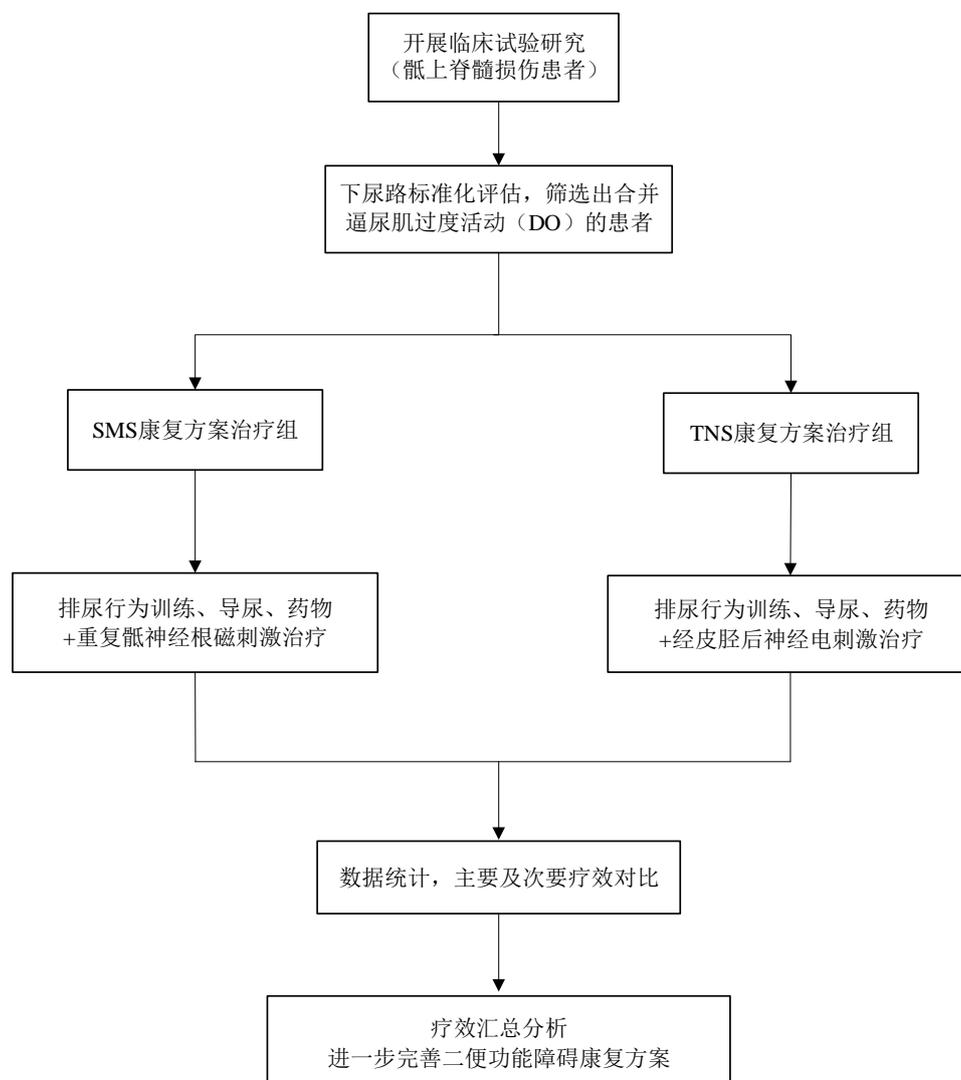
(2) TNS 康复组：依据尿动力检查结果行基础治疗，如排尿行为训练、导尿治疗、药物治疗（M 受体拮抗剂）。在此基础上采用双侧经皮胫后神经电刺激方案，每侧应用两个 50×50mm 的自粘电极，其中一个位于内踝后方，另一个电极位于内踝上方约 10 cm 位置。根据每个受试者的足部和足底运动和感觉反应，选择频率为 20 Hz 的 1-5mA 的电流水平和 200 μs 的固定脉冲宽度，每次治疗 20 分钟，连续 4 周（20 次）。

3、疗效评价

(1) 主要疗效指标：①尿流动力学相关指标的变化，包括逼尿肌首次不自主收缩时的膀胱容量、膀胱最大容量、储尿期逼尿肌压力、膀胱顺应性等变化；②排尿日记，包括每日尿失禁次数、自主排尿次数、单次排尿量、残余尿量等；③并发症发生情况，包括尿路感染、上尿路损害发生率等。

(2) 次要疗效指标：生活质量评价等，包括膀胱过度活动问卷（OAB-q）。

六、技术路线



七、研究时间

研究于 2020 年 08 月开始，初步预计 2021 年 8 月结束。

八、安全性评价

1、不良事件的定义

不良事件是指本试验中，受试者在接受评估治疗的情况下，发生的任何与本

试验无关的有害事件。所有研究期间出现的不良事件都必须如实记录在不良事件表中。研究者应对不良事件给予针对性治疗并进行随访，直至症状消失或症状稳定。

2、严重不良事件

严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）指临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

临床研究中，遇有不良事件，研究者必须立即报告主要研究单位和申办单位，并由后者在 24 小时内报告上级主管部门和伦理委员会，尽快通知其他参与研究的单位。在原始资料中应记录何时、以何种方式（如电话、传真或书面）、向谁报告严重不良事件；紧急揭盲，采取相应诊疗措施，研究者填写 SAE 报告表，将 SAE 发生与处理过程记录在 SAE 报告上，记录处理 SAE 的相关后续情况。

九、统计分析

计数资料采用频数及构成比描述；计量资料采用均数、标准差、中位数、四分位间距描述。对于主要疗效指标的比较，采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验分别对正态分布变量和非正态分布变量进行组间连续变量比较，并给出组间疗效差值的 95%可信区间估计；卡方检验应用于定性数据。正态分布变量组内差异采用配对样本 t 检验，非正态分布变量采用 Wilcoxon 符号秩检验。采用 SPSS 26.0 进行统计分析，P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

十、研究相关的伦理要求和知情同意书

本研究将遵循《世界医学大会赫尔辛基宣言》的伦理准则和临床研究的相关规范、法规。研究将会在取得本院伦理委员会批准后开始实施。在研究开始前，研究者应当以容易理解的语言告知受试者该项临床研究的所有相关内容，并告知患者有权随时退出本研究。患者自愿签署知情同意书后，方可开始本研究。知情同意书由研究医生与受试者本人或其法定代理人共同签署，一式两份，双方各保存一份。

十一、参考文献

1. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, et al. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019[J]. The Journal of urology, 2019, 202: 558-563..
2. Jacques C, Mikolaj P, Lysanne C, et al. CUA guideline on adult overactive bladder[J]. Canadian Urological Association Journal, 2017, 11:142-173.
3. Lu J, Cheng B, Lin L et al.. Urodynamic findings in patients with complete and incomplete suprasacral spinal cord injury at different stages after injury. Annals of palliative medicine 2021; 10: 3171.
4. Alawamlh OAH, Goueli R, Lee RK. Lower Urinary Tract Symptoms, Benign Prostatic Hyperplasia, and Urinary Retention[J]. Medical Clinics of North America, 2018, 102: 301-311.
5. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence[J]. European Urology, 2018, 73: 596-609.
6. Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR, et al. Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: AUA/SUFU Guideline[J]. The Journal of Urology, 2017, 198: 875-883.
7. Stanley AY, Conner BT. Implementing a Clinical Practice Guideline to Manage Postpartum Urinary Retention[J]. Journal of Nursing Care Quality, 2015, 30: 175-180.
8. Adam J. Singer, John D. Bartlett, Robert R. Abbe, et al. Postoperative urinary retention. Guidelines and an algorithm[J]. Postgraduate Medicine, 1987, 81: 154-156.
9. Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence[J]. Bju International, 2016, 117: 20-33.