

中药穴位贴敷联合常规疗法治疗肾虚湿热型膀胱过度活动症 30 例临床研究

荣 慧 潘云霞 张 鑫 徐素萍 周 萍

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘 要 目的:观察中药穴位贴敷联合常规疗法治疗肾虚湿热型膀胱过度活动症(OAB)的临床疗效。方法:将60例肾虚湿热型OAB患者随机分为治疗组与对照组,每组30例。治疗组予全尿路管理+常规西药治疗,同时予中药丁桂调气方贴敷于关元、中极和神阙,每日1次,每次贴敷6h;对照组予全尿路管理+常规西药治疗,同时予安慰剂穴位贴敷。2组均治疗4周。比较2组患者治疗前及治疗2周、4周后OAB症状评分(OABSS)、OAB简表(OAB-q)量化评分及中医证候评分变化情况;比较2组患者治疗前及治疗4周后尿液神经生长因子(NGF)表达水平。结果:治疗2周、4周后,2组患者OABSS、OAB-q量化评分及中医证候评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),且治疗4周后上述评分均明显低于治疗2周后($P<0.05$)。治疗2周后,组间OABSS比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组OAB-q量化评分和中医证候评分均明显低于对照组($P<0.05$);治疗4周后,治疗组OABSS、OAB-q量化评分和中医证候评分均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗4周后2组患者尿液NGF含量均明显低于治疗前($P<0.05$),且治疗组患者尿液NGF含量明显低于对照组($P<0.05$)。结论:在常规疗法基础上加用中药穴位贴敷可以显著改善肾虚湿热型OAB患者临床症状,有效降低尿液NGF表达水平,且未见明显副作用,效果优于安慰剂穴位贴敷,值得进一步研究。

关键词 膀胱过度活动症;丁桂调气方;穴位贴敷;肾虚湿热证;神经生长因子

基金项目 江苏省中医药科技发展计划项目(YB201912)

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是一种常见的慢性膀胱功能障碍疾病,临床表现为尿频、尿急、夜尿增多为主要特征的症候群,可伴或不伴有急迫性尿失禁(urgent urinary incontinence, UI),一般无尿路感染或其他病变^[1]。OAB患病率随着年龄的增长而提高,大于65岁的人群中约30%可受到OAB影响^[2]。目前对于OAB的诊断多以患者主诉为基础,但临床中患者存在个体表现差异,同时医师的判断也可能带有主观性^[3]。近年来,国内外已有不少学者关注并提出可将尿液神经生长因子(nerve growth factor, NGF)检测作为一种非侵入性手段以客观诊断OAB,荟萃分析显示尿液NGF还是区分OAB是否伴有UI的潜在生物标志物,且可运用于OAB疗效评估^[3-5]。

西医治疗本病主要采用行为治疗(如改良生活习惯、行为干预或物理治疗等)和口服药物(如M受体阻滞剂、 β_3 受体激动剂等),尚无完善的治疗方案,不少患者经长期治疗后出现疗效逐渐减退、复发等情况。中药穴位贴敷疗法是重要的中医适宜技

术,通过药物刺激穴位或特定部位来达到治疗作用,其适应证广泛,在临床各科室多有应用,有报道道其可用于治疗尿潴留、产后尿失禁和膀胱术后并发症等泌尿系统疾病,疗效肯定^[6]。因此,我们考虑使用中药穴位贴敷疗法辅助治疗OAB,拟丁桂调气方进行穴位贴敷,获得了较好的疗效。本研究旨在通过单中心、小样本量的随机对照试验,观察在全尿路管理与常规西药治疗基础上,联合中药穴位贴敷疗法对肾虚湿热型OAB患者临床症状的改善作用,并检测治疗前后尿液NGF含量变化以作为客观评价指标,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2020年2月至2021年2月于南京中医药大学附属医院门诊就诊的肾虚湿热型OAB患者60例,采用信封法随机分为治疗组与对照组,每组30例。治疗组男3例,女27例;平均年龄(45.50 ± 14.48)岁;平均病程(17.47 ± 3.23)个月;轻中度OAB占比为100%。对照组男3例,女27例;平均年龄(44.43 ± 15.79)岁;平均病程(16.43 ± 3.59)

个月;轻中度OAB占比为93.33%。2组患者性别构成比、年龄、病程及疾病严重程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经南京中医药大学附属医院伦理委员会审核批准(2019NL-178-02)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014版)》^[7],以患者尿急、尿频、急迫性尿失禁等主观症状为主要依据,同时填写OAB症状评分(overactive bladder symptom score, OABSS)量表,尿急得分 ≥ 2 分,总分 ≥ 3 分,即可诊断。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医证候鉴别诊断学》^[8],厘定OAB肾虚湿热型辨证要点。主症:尿急,可伴尿频、夜尿增多,甚至急迫性尿失禁。肾虚证次症:腰膝酸软,或性欲降低,或畏寒肢冷,或下肢浮肿等;湿热证次症:小便短赤,或阴汗易出,或口干口苦,或周身困顿等。舌脉:舌质淡红,舌苔薄黄或腻,脉滑或沉细。在符合主症的基础上,同时兼有肾虚证次症和湿热证次症至少1项,舌脉相符,即可诊断。

1.3 纳入标准 符合OAB西医诊断标准;中医辨证分型为肾虚湿热型;年龄 ≥ 18 岁;无严重的高血压、心脏病、慢性支气管炎、肺气肿、糖尿病、肝肾功能不全、脑梗死、中枢神经损伤及抑郁症、精神分裂症等疾病;自愿参加本研究,有良好的依从性并能严格遵照医嘱。

1.4 排除标准 合并泌尿系炎症、膀胱结石、尿道狭窄、肿瘤尿道畸形等可能影响研究结果因素者;合并有盆腔手术病史者;目前正服用其他相关药物治疗者;目前正在参加其他药物临床试验者;属于严重过敏体质,或对治疗组、对照组所用药物成分过敏者,或有M受体拮抗剂使用禁忌证者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 予全尿路管理+常规西药治疗,同时联合中药穴位敷贴。全尿路管理包括OAB健康宣教、盆底肌训练、膀胱功能训练等。常规西药治疗:口服琥珀酸索利那新片[卫喜康,阿斯泰来制药(中国)有限公司,批准文号:国药准字J20140096,规格:5 mg/片]1片/次,1次/d,连续用药4周(1个疗程);中药穴位贴敷疗法采用丁桂调气穴位贴敷方,将黄柏、肉桂、丁香、赤芍、延胡索生药粉末干燥后按照1:1:1:1:1等质量比均匀混合,再将混合粉末与白凡士林按照1:1等质量比调制,取直径约1.5 cm $\times$ 1.5 cm、重约4 g的药丸,贴敷于关元、中极及

神阙,每日换药,贴敷时间为每日15:00至21:00,连续贴敷4周为1个疗程。

2.2 对照组 予全尿路管理+常规西药治疗(同治疗组),同时予安慰剂穴位贴敷。安慰剂穴位贴敷采用面粉调制贴敷药方,同时添加色素使其与中药贴敷剂类似,亦贴于关元、中极及神阙,贴敷时间与频率同治疗组。

2组均以治疗4周为1个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 OABSS、OAB-q量化评分 于治疗前与治疗2周、4周后评价2组患者OABSS、OAB简表(OAB-q)量化评分。OABSS量表一共包含4个问题,患者需回答白天/夜间排尿次数、尿急、尿失禁发生的频率或者次数,并予以打分量化,评分越高代表症状越严重;OAB-q主要用于评估在过去4周中,尿急、漏尿、夜尿等7种症状对患者的困扰程度,同时描述不同情境下膀胱相关症状对患者生活、精神心理状态等的影响,共计19个问题,“从未发生”记1分,“所有时间”记6分^[7]。

3.1.2 中医证候评分 于治疗前与治疗2周、4周后评价2组患者中医证候评分。根据主症(夜尿频多、尿急、小便短赤、尿痛、腰膝无力酸软、性欲降低)程度的无、轻、中、重依次计0、2、4、6分,根据次症(畏寒、倦怠乏力、四肢寒冷、口干不欲饮、下肢浮肿)程度的无、轻、中、重依次计0、1、2、3分。

3.1.3 尿液NGF含量 于治疗前和治疗4周后离心管收集2组患者新鲜尿液30 mL左右,置于冰袋内转移至实验室,4℃下2000 $\times$ g离心尿液10 min,将上清液分装至1.5 mL冻存管内,置于-80℃冰箱内保存待测。NGF检测采用酶联免疫吸附测定法(ELISA),根据ELISA试剂盒所附说明书进行操作。试剂盒由上海生工提供,批号:D711167-0096。

3.1.4 不良反应发生情况 观察2组患者治疗期间穴位贴敷部位有无发生皮肤红肿、破溃等不良反应。

3.2 统计学方法 数据采用SPSS 22.0统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,组内或组间比较采用配对或独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用非参数秩和检验。计数资料以相对数进行描述,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后OABSS和OAB-q量化评分比较 治疗前2组患者OABSS和OAB-q量化评分比较,

差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗2周、4周后,2组患者OABSS、OAB-q量化评分均较治疗前明显降低 ($P<0.05$),治疗4周后评分明显低于治疗2周后 ($P<0.05$);治疗2周后,组间OABSS比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),治疗组OAB-q量化评分明显低于对照组 ($P<0.05$);治疗4周后,治疗组OABSS、OAB-q量化评分均明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表1。

3.3.2 2组患者治疗前后中医证候评分比较 治疗前,2组患者中医证候评分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗2周、4周后,2组患者中医证候评分均明显低于治疗前 ($P<0.05$),治疗4周后评分明显低于治疗2周后 ($P<0.05$);治疗2周、4周后,治疗组中医证候评分明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表2。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后OABSS和OAB-q量化评分比较 ($\bar{x}\pm s$) 单位:分

组别	例数	OABSS			OAB-q量化评分		
		治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗前	治疗2周后	治疗4周后
治疗组	30	8.10 $\pm$ 2.54	5.80 $\pm$ 2.20 [#]	3.67 $\pm$ 1.77 ^{#Δ}	61.63 $\pm$ 13.93	45.26 $\pm$ 15.32 ^{#Δ}	33.41 $\pm$ 14.70 ^{#Δ}
对照组	30	7.43 $\pm$ 2.18	6.57 $\pm$ 2.19 [#]	4.77 $\pm$ 2.25 [#]	61.17 $\pm$ 15.59	54.30 $\pm$ 13.99 [#]	45.37 $\pm$ 13.91 [#]

注:与本组治疗前比较, $\#P<0.05$;与本组治疗2周后比较, $*P<0.05$;与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后中医证候评分比较 ($\bar{x}\pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗2周后	治疗4周后
治疗组	30	15.13 $\pm$ 5.21	9.81 $\pm$ 5.67 ^{#Δ}	8.30 $\pm$ 5.76 ^{#Δ}
对照组	30	15.50 $\pm$ 5.66	13.97 $\pm$ 4.70 [#]	11.60 $\pm$ 4.87 [#]

注:与本组治疗前比较, $\#P<0.05$;与本组治疗2周后比较, $*P<0.05$;与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。

3.3.3 2组患者治疗前后尿液NGF含量比较 治疗前,2组患者尿液NGF含量比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗4周后,2组患者尿液NGF含量均明显低于治疗前 ($P<0.05$),治疗组患者尿液NGF含量明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表3。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后尿液NGF含量比较 ($\bar{x}\pm s$) 单位:ng/mL

组别	例数	尿液NGF	
		治疗前	治疗4周后
治疗组	30	32.39 $\pm$ 7.47	25.67 $\pm$ 7.35 ^{#Δ}
对照组	30	33.78 $\pm$ 6.96	29.18 $\pm$ 3.28 [#]

注:与本组治疗前比较, $\#P<0.05$;与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。

3.4 不良反应发生情况 研究过程中,2组患者均未出现明显与穴位贴敷相关的不良反应。

4 讨论

OAB是一种慢性疾病,严重影响患者的生活质量

量。本病因尚不明确,但诸多理论(假说)均提及逼尿肌功能亢进(detrusor overactivity, DO),考虑可能与膀胱的感觉传导机制在某些情况下受到影响,从而导致膀胱排空过程中产生“紧迫感”且排尿量低于正常有关^[9]。

OAB可归属于中医学“淋证”范畴,其病位主要在肾、膀胱,病机与肾和膀胱气化功能失常有关。肾气亏虚、气不化水或内生、外感湿热之邪,蕴结下焦皆可致水道不畅,影响气化功能,进一步造成水液运行失常,水湿内蕴,中老年患者肾气亏虚或病程日久甚至会影响其他脏腑功能,水湿长期蕴阻膀胱郁而为热,则病症更甚^[10]。在中医学理论指导下,疗疾愈病的方式不仅限于口服中药或针刺,中医外治法亦是中医治疗的特色之一,其中中药穴位贴敷疗法在临床得到广泛运用,简、便、效、廉,患者接受度高且

一般无毒副反应。穴位贴敷可刺激患者局部皮肤,使局部血管扩张,有利于药物渗透发挥药理作用。中医学认为,穴位受到刺激后不仅引起局部反应,亦可通过经络或根据“归经”属性调节人体脏腑功能^[11-12]。

“丁桂调气方”方中黄柏入足少阴肾经,功可清热燥湿益肾,《珍珠囊》谓其可“治肾水,膀胱不足”,《医学启源》载其可“利结小便”;肉桂、丁香辛通温化;再佐赤芍、延胡索调血、理气。诸

药合用共奏益肾燥湿、祛瘀清热之功,旨在改善肾虚湿热型OAB患者之“小便不利”。贴敷选穴选取分布于任脉的神阙、中极和关元,3个穴位均处下腹部且皆为主治“小便不利”之要穴。神阙位于脐部中央,为先天之结蒂、后天之气舍,刺激神阙有助于助气生发;中极为膀胱募穴,可起到疏导膀胱气机的重要作用;关元为任脉与足三阴经交会穴,有助于鼓舞膀胱气化。中药的功效结合穴位刺激作用,可发挥助气化、利小便之功能。

本研究结果表明,常规疗法联合安慰剂穴位贴敷或联合中药穴位贴敷治疗OAB,均可显著改善患者临床症状,且其效果随治疗时间的延长而更为显著,其中联合中药穴位贴敷效果更好。

COHEN S等^[13]从肉瘤中分离出一种神经生长刺激因子,并命名为NGF。NGF可维持神经元正常功能,促进神经突起、交感神经纤维及感觉神经生长、存活,

且在神经系统发育与生长中起重要调节作用^[14]。NGF亦作用于膀胱排尿神经通路中的神经元,尿液中的NGF主要由膀胱逼尿肌细胞与尿路上皮细胞分泌产生,对维持正常的膀胱功能至关重要,但NGF在膀胱出口梗阻相关的排尿功能障碍中也扮演重要角色,影响感觉传入与交感传出及膀胱平滑肌细胞的生长^[15]。有研究认为,尿液NGF可作为OAB诊断和疗效评价的生物标志物^[16-17]。本研究结果表明,常规疗法联合安慰剂穴位贴敷或联合中药穴位贴敷治疗4周均可显著降低OAB患者尿液NGF含量,治疗组效果明显优于对照组,表明中药穴位贴敷疗法有助于降低OAB患者尿液NGF含量或是在治疗方案中起到协同增效作用。

综上所述,常规疗法联合中药穴位贴敷可以显著改善OAB患者临床症状,有效降低尿液NGF表达水平,且未见明显不良反应。但本研究所纳入的样本量较少,其结论尚存局限性,课题组拟进一步联合多医学中心以扩大样本量并观察近、远期疗效,同时通过动物实验探索中药贴敷疗法治疗OAB的作用机制。

参考文献

- [1] SULTAN A H, MONGA A, LEE J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA) /International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female anorectal dysfunction[J]. Int Urogynecology J, 2017, 28 (1): 5.
- [2] PAGORIA D, O'CONNOR R C, GURALNICK M L. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients[J]. Curr Urol Rep, 2011, 12 (5): 351.
- [3] LIU H T, KUO H C. Urinary nerve growth factor level could be a potential biomarker for diagnosis of overactive bladder[J]. J Urol, 2008, 179 (6): 2270.
- [4] SETH J H, SAHAI A, KHAN M S, et al. Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB) [J]. BJU Int, 2013, 111 (3): 372.
- [5] 熊志, 任杰, 郝晓杰, 等. 尿神经生长因子作为诊断膀胱过度活动症的生物标志物的Meta分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26 (3): 209.
- [6] 李文瑶, 余思奕, 郭保君, 等. 基于现代文献的穴位敷贴临床治疗病症谱研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (8): 3562.
- [7] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南: 2014版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 330.
- [8] 姚乃礼. 中医证候鉴别诊断学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 379.
- [9] SCARNECIU I, LUPU S, BRATU O, et al. Overactive bladder: a review and update[J]. Exp Ther Med, 2021, 22 (6): 1444.
- [10] 谢旭彬, 江帆, 王茜, 等. 针刺治疗女性膀胱过度活动症影响因素分析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (9): 4722.
- [11] 刘涛, 王子静, 杨益, 等. 中医药物外治法的临床应用研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16 (6): 996.
- [12] 贺艳萍, 肖小芹, 邓桂明, 等. 中药穴位贴敷作用机理研究概况[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24 (3): 134.
- [13] COHEN S, LEVI-MONTALCINI R, HAMBURGER V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcoma 37 and 180[J]. PNAS, 1954, 40 (10): 1014.
- [14] LEVI-MONTALCINI R, ANGELETTI P U. Nerve growth factor[J]. Physiol Rev, 1968, 48 (3): 534.
- [15] OCHODNICKÝ P, CRUZ C D, YOSHIMURA N, et al. Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target[J]. Neurourol Urodyn, 2011, 30 (7): 1227.
- [16] LIU H T, CHANCELLOR M B, KUO H C. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection[J]. Eur Urol, 2009, 56 (4): 700.
- [17] MICHEL M C, CHAPPELLE C R. Basic mechanisms of urgency: roles and benefits of pharmacotherapy[J]. World J Urol, 2009, 27 (6): 705.

第一作者: 荣慧 (1986—), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事妇科疾病中医药防治研究。

通讯作者: 周萍, 本科学历, 副主任护师。
834511175@qq.com

收稿日期: 2021-10-29

编辑: 吴 宁

