



带状疱疹引发尿潴留诊疗进展

常晓涛 周华成[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院疼痛科, 哈尔滨 150001)

摘要 带状疱疹尿潴留是指带状疱疹(herpes zoster, HZ)相关泌尿系统功能障碍,老年病人发病率高,严重影响生活质量。目前治疗以促进神经损伤修复、功能调整和镇痛为主。本文主要从临床角度对目前带状疱疹尿潴留的治疗方法、疗效及安全性等近年来国内外研究取得的进展进行综述。

关键词 带状疱疹; 尿潴留; 排尿障碍; 疱疹

带状疱疹(herpes zoster, HZ)是由潜伏在体内的水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)再次激活所致。VZV再激活的危险因素包括年龄较大和免疫功能低下^[1]。而带状疱疹尿潴留是HZ相关的泌尿系统功能障碍。随着我国已经逐渐进入老年社会,将面临带状疱疹尿潴留发病人数可能不断增加的事实。同时Chen等^[2]回顾了某机构的423例HZ病例,发现4.0%的排尿功能障碍与VZV感染有关。而如果只考虑腰骶部皮肤受累,则发生急性尿潴留概率高达28.6%^[3],可见,HZ病例中尿潴留很少见,但并不罕见,所以了解此病的相关诊疗进展具有重要意义。鉴于此,本文主要从临床角度对目前带状疱疹尿潴留的治疗方法、疗效及安全性等方面进行详细综述,以期临床工作提供更多的参考。

一、带状疱疹尿潴留可能机制

1890年Davidsohn等^[4]第一次报道了HZ相关泌尿系统功能障碍。其可能机制包括:①胸腰部疱疹:VZV侵犯脊髓骶部背根神经节、神经根以及周围神经发生神经炎性改变,使得逼尿肌反射中断继发膀胱排尿障碍;②会阴部疱疹:会阴部神经及盆丛神经受损,引起膀胱逼尿肌、膀胱内括约肌和尿道括约肌功能失调,同时肛门内外括约肌舒张功能受限,影响二便功能;③VZV直接侵袭膀胱壁内神经导致同侧膀胱炎,发生排尿障碍。

二、药物治疗

1. 抗病毒药物

抗病毒治疗应开始于疱疹出现72 h内,可缩短病程,减少带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)的发生^[5]。

(1)核苷类抗病毒药:主要治疗HZ的抗病毒药物包括阿昔洛韦、伐昔洛韦和泛昔洛韦三种。此

外,更昔洛韦、喷昔洛韦、溴夫定和西多福韦等也较常见(见表1)。国内外有研究证实在抗VZV方面溴夫定疗效优于阿昔洛韦和伐昔洛韦。西多福韦主要通过抑制病毒DNA聚合酶的活性来抑制病毒的复制。口服生物利用度仅为5.3%,只推荐静脉给药。长期使用产生病毒耐药性和肾毒性,用药期间注意监测肾功。

(2)非核苷类抗病毒药:用于治疗HZ的只有膦甲酸钠,为广谱抗病毒药物,直接作用于核酸聚合酶的焦磷酸结合部位,非竞争性抑制病毒DNA聚合酶,推荐静点注射。主要用于对核苷类药物耐药或过敏的疱疹病毒感染患者。禁与肾毒性药物合用,建议预先水化,以降低其肾毒性。

2. 周围神经营养药物

临床常用的周围神经营养药可分为神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经节苷脂(ganglioside, GM)和B族维生素等,后者最为常用。

NGF可促神经分化、营养神经、保护损伤神经和促神经再生。Zhang等^[6]发现NGF通过增加生长相关蛋白43的表达,抑制胱天蛋白酶-3级联的激活来增加神经元的存活。GM是一种含唾液酸和单糖的糖脂,可促进神经元发育、保护神经膜、降低促炎性因子及促进营养因子分泌。B族维生素(如维生素B₁、维生素B₆、维生素B₁₂)和甲钴胺等,可通过加速神经纤维合成所需的蛋白质、磷脂等合成从而营养神经、促进神经再生。

3. 改善微循环药物

改善周围神经血液循环可使微血管内皮细胞功能恢复,清除炎症致痛介质,减弱伤害性刺激。按成分可分为西药和中药制剂。西药主要包括:①血管扩张药:如前列地尔和胰激肽原酶均可扩张血管,

[△] 通信作者 周华成 zhouhuacheng@163.com

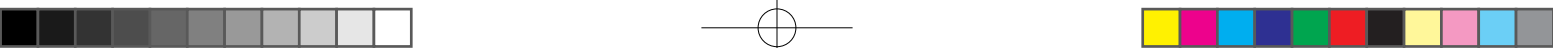


表 1 五种常见核苷类抗病毒药

核苷类抗病毒药	药理作用	适应证	推荐使用方法	不良反应	禁忌证
阿昔洛韦	合成嘌呤类似物，能选择性、特异性抑制疱疹病毒 DNA 的复制	治疗单纯疱疹和带状疱疹病毒的首选	口服生物利用度低，皮肤吸收较差，推荐静脉注射阿昔洛韦治疗	长期服用会出现接触性皮炎、恶心呕吐、急性肾小管坏死等	肾病人禁止静脉注射阿昔洛韦
伐昔洛韦	属于鸟嘌呤类似物，是阿昔洛韦前体药，在体内通过首过效应转化为阿昔洛韦	同阿昔洛韦，治疗带状疱疹比阿昔洛韦更有效	口服生物利用度高，相当于静点阿昔洛韦	长期高剂量口服可致溶血性贫血	免疫功能缺陷者慎用
更昔洛韦	为羟基化的阿昔洛韦，与阿昔洛韦抗病毒机制相似	主要用于巨细胞病毒感染，也可应用于带状疱疹治疗	谨遵医嘱	骨髓抑制、全血细胞减少等	对更昔洛韦或阿昔洛韦过敏者禁用
泛昔洛韦	喷昔洛韦前体药，作用机制相同	主要用于急性带状疱疹和免疫缺陷病人皮肤黏膜的单纯疱疹感染	口服吸收效果好，故可替代喷昔洛韦	本品耐受性好，未见明显不良反应	对泛昔洛韦过敏者禁用
喷昔洛韦	属于鸟苷类似物，与阿昔洛韦相似，在病毒和细胞激酶作用下形成三磷酸化合物，抑制 DNA 聚合酶	多外用于口唇或面部单纯疱疹、生殖器疱疹	多以 1% 软膏局部外用	局部会有灼热、刺痛和麻木的感觉，但停药后消失	对喷昔洛韦过敏者、12 岁以下儿童、对泛昔洛韦过敏者禁用，本品不可口服

增加组织器官的灌注量，改善血液循环。除此以外，前列地尔还可以促进受损神经修复，减轻后遗症^[7]；②扩容药：如低分子右旋糖酐，可显著减轻血管水肿状态，起到抗凝血及改善微循环的效用。中药（如当归、桃仁、红花和丹参等）可在早期改善微循环、减轻水肿，后期促进免疫功能、促进神经恢复。临床上多与其他治疗周围神经损伤的药物合用以增强疗效。

4. 糖皮质激素

早期应用糖皮质激素可减轻 HZ 病人疼痛、提高疗效及缩短疗程^[8]。可联合抗病毒药物治疗有严重症状但没有禁忌证的病人，不应单独使用。研究者常选择中长效糖皮质激素（如泼尼松龙和地塞米松等），但目前对激素治疗剂量及疗程仍存在争议^[9]。

5. α-肾上腺素受体阻断剂

α-肾上腺素受体阻断剂可降低尿道阻力，缩短留置尿管时间。在许多带状疱疹尿潴留的案例中都有应用^[10, 11]。有文献表明，α-1D/A 受体拮抗剂萘哌地尔对任何类型的神经源性下尿路功能障碍病人的排尿症状和排尿客观指标均有积极影响。

6. 镇痛药物

疼痛会抑制尿道及膀胱肌肉运动引起尿潴留。故及时镇痛对于改善 HZ 神经源性膀胱亦有帮助。①非甾体消炎镇痛药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 如阿司匹林和塞来昔布等可缓解轻至中度疼痛。可联合应用胃黏膜保护剂以减轻药物带来的胃肠道黏膜损伤等胃肠道反应；②抗抑郁药 (tricyclic antidepressants, TCAs) 通过阻断去甲肾上腺素

素和 5-羟色胺再摄取以达到镇痛的效果。临床上以阿米替林和去甲替林镇痛效果最好。但便秘、尿潴留等全身不良反应较明显。故尽量不选择 TCAs 及卡马西平，以免因使用该类药物加重尿潴留^[12]。选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（如度洛西汀和文拉法辛）可用于治疗 HZ 和 PHN 所致的急性疼痛，且比 TCAs 耐受性更好；③抗惊厥药（如加巴喷丁和普瑞巴林）是近年新型的抗惊厥药，通过抑制受损神经元的异常放电而减轻疼痛。该类药最严重的不良反应是惊厥，应与其他药物交替使用并严密监测使用过程；④麻醉性镇痛药（如吗啡和哌替啶等）阿片类药物，其镇痛作用虽强，但具有一定成瘾性。中枢性镇痛药（如曲马多等）通过作用于阿片受体和 5-羟色胺/去甲肾上腺素受体发挥作用。镇痛强度约为吗啡的 1/10，耐受性较强阿片类药物强。

三、微创介入治疗

1. 神经电刺激/调节

神经电刺激/调节可对脊髓排尿中枢产生兴奋作用，从而改善逼尿肌和尿道括约肌协调性，还可以促进膀胱神经的兴奋，进而改善膀胱机能。神经电刺激/调节主要包括骶神经电刺激、经皮神经电刺激、阴部神经电刺激、盆底肌肉电刺激、经皮胫神经电刺激、膀胱内电刺激和生物反馈治疗联合电刺激疗法等，且都不同程度取得一定的疗效^[13-15]，故可考虑应用于带状疱疹尿潴留病人的神经功能调节。

2. 经皮脊髓磁刺激 (transcutaneous spinal magnetic stimulation, TMSCS)

磁刺激是一门新兴技术，可通过感应电场生成

涡形电流,进而刺激神经或肌肉发挥作用。具有安全、无创、无痛,可以有更大的刺激深度等优点。TMSCS 可通过调节交感神经链和骶骨副交感中枢的反应,以促进排尿过程。与现有硬膜外刺激相比,TMSCS 能更有效的促进膀胱排空且安全性高^[16],可能有助于带状疱疹后尿潴留病人的恢复。

3. 尿道括约肌肉毒杆菌毒素 A 注射

此疗法是通过麻痹尿道括约肌和降低尿道阻力,促进膀胱排空。1988 年, Dykstra 等^[17]第一次报道了应用肉毒杆菌毒素 A 注射进入尿道外括约肌,治疗脊髓损伤病人的逼尿肌-括约肌失调。对于综合治疗失败病人来说,这是一种有效且安全的选择。

四、预后

目前关于带状疱疹尿潴留的文献报道认为,在经过系统治疗后大部分病人膀胱功能能够自发恢复,未见明显不良反应及排尿障碍后遗症^[18]。Chen 等^[2]对 423 例 HZ 住院病人进行回顾分析,尿路功能障碍病人置管或导尿,恢复只需 2 天至 8 周,平均为 16 天。Yamanashi 等^[19]报道 7 名病人的平均恢复时间为 5.4 周。Park 等^[20]报道 20 名病人平均恢复时间为 12 天。

五、结语

尿潴留是 HZ 罕见并发症,因疱疹感染部位和持续时间不同,尿潴留的严重程度也有很大差异,故在临床治疗时应根据病人不同情况制定个体化方案,并对部分顽固病例采用多种方法联合治疗,以尽快缓解症状。这也是切实体现本学科在此领域核心价值的标尺。本文总结既往文献信息、结合带状疱疹尿潴留发病机制,提出了可能用于治疗带状疱疹尿潴留的疼痛介入方法。但本文也存在局限性,由于国内外关于带状疱疹尿潴留治疗的文献相对匮乏,所以在对照性分析方面有待完善。并且部分治疗手段的有效性与安全性仍值得商榷。随着医学的不断发展,相信在不久的将来会出现更多安全有效的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster[J]. *Neurology*, 2013, 81(10):928-930.
- [2] Chen PH, Hsueh HF, Hong CZ. Herpes zoster-associated voiding dysfunction: A retrospective study and literature review[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83(11):1624-1628.
- [3] Marques SA, Hortense J. Herpes zoster-associated acute urinary retention in immunocompetent patient[J]. *An Bras Dermatol*, 2014, 89(6):985-987.
- [4] Acheson J, Mudd D. Acute urinary retention attributable to sacral herpes zoster[J]. *Emerg Med J*, 2004, 21(6):752-753.
- [5] 郑蓓洁, 朱紫瑜, 王祥瑞, 等. 带状疱疹的早期综合治疗[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(5):294-297.
- [6] Zhang H, Wu F, Kong X, *et al*. Nerve growth factor improves functional recovery by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis in rats with spinal cord injury[J]. *J Transl Med*, 2014, 12:130.
- [7] 杜宁, 尹常宝, 刘波涛, 等. 前列地尔治疗带状疱疹的疗效观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2009, 15(3):144-146.
- [8] 李军. 糖皮质类固醇激素在带状疱疹治疗中的疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(8):116-117.
- [9] Wong RW, Jumper JM, McDonald HR, *et al*. Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(5):545-552.
- [10] Grekin JA, Mehregan DA. Sacral zoster with a primary complaint of difficulty voiding[J]. *JAAD Case Reports*, 2017, 3(6):509-511.
- [11] Saito H, Ebashi M, Kushimoto M, *et al*. Elsberg syndrome related to varicella zoster virus infection with painless skin lesions in an elderly woman with poorly controlled type 2 diabetes mellitus[J]. 2018, 14:1951-1954.
- [12] 双卫兵, 王文湛. 带状疱疹所致神经源性膀胱的诊疗策略[J]. *泌尿外科杂志 (电子版)*, 2017, 9(1):1-4.
- [13] Chen G, Liao L, Li Y. The possible role of percutaneous tibial nerve stimulation using adhesive skin surface electrodes in patients with neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(3):451-455.
- [14] Jaqua K, Powell CR. Where are we headed with neuromodulation for overactive bladder?[J]. *Curr Urol Rep*, 2017, 18(8):59.
- [15] Bourbeau DJ, Gustafson KJ, Brose SW. At-home genital nerve stimulation for individuals with SCI and neurogenic detrusor overactivity: A pilot feasibility study[J]. *J Spinal Cord Med*, 2019, 42(3):360-370.
- [16] Niu T, Bennett CJ, Keller TL, *et al*. A proof-of-concept study of transcutaneous magnetic spinal cord stimulation for neurogenic bladder[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12549.
- [17] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, *et al*. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients[J]. *J Urol*, 1988, 139(5):919-922.
- [18] Chan JE, Kapoor A. Herpes zoster infection: A rare cause of acute urinary retention[J]. *Can J Urol*, 2003, 10(3):1912-1913.
- [19] Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, *et al*. Urinary retention due to herpes virus infections[J]. *Neurourol Urodyn*, 1998, 17(6):613-619.
- [20] Park BS, Kim JI, Lee SJ, *et al*. Comparison of recovery periods according to treatment modalities in zoster-associated voiding dysfunction[J]. *J Korean Continence Soc*, 2007, 11:36-40.