

脊髓损伤后神经源性膀胱的中医调控机制研究进展*

韦慧麟¹, 任亚锋²

1. 山西工商学院, 山西 太原 030006; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: 脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 后神经源性膀胱 (neurogenic bladder, NB) 病位在膀胱, 基本病机可以归纳为肾阳亏虚, 气不化水, 是以“无阳则阴无以化”, 致尿不得出; 或因下焦炽热, 日久不愈, 耗损津液, 以致肾阴亏虚, 水府枯竭, 而成癃闭。针刺、艾灸、中药、按摩等疗法已经广泛应用于 SCI 后 NB 的治疗。针刺、艾灸等治疗 SCI 后 NB 以局部取穴为主, 任脉取穴频次最高, 其次为关元、中极、次髎等。中医疗法对 SCI 后 NB 的中医调控机制研究主要围绕促进脊髓受损节段功能恢复 (抑制脊髓细胞凋亡, 减轻神经元炎症反应), 改善膀胱功能状况 (改善膀胱肌肉收缩功能, 改善膀胱神经支配, 减轻膀胱组织细胞凋亡), 控制神经递质表达等方面。目前, 部分相关临床文献观察指标较分散, 可能会导致文章的严谨性和可比性不足, 且疗效评价大多为即刻评价, 缺乏远期随访; 部分实验研究机制较单一, 缺乏大样本、多通道、高质量的研究。干细胞疗法因其直接拯救受损脊髓的能力而越来越受到关注, 干细胞分化及其旁分泌作用是增强 SCI 恢复的机制, 使用间充质干细胞和神经干细胞可以改善膀胱功能, 中医疗法是否能通过调控脊髓神经干细胞增殖分化, 促进损伤区域的神经修复, 从而恢复膀胱功能, 需要进一步研究。

关键词: 神经源性膀胱; 脊髓损伤; 中医调控机制; 膀胱功能

DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2024.08.0233

中图分类号: R256.53 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-5028(2024)08-1277-07

Research Progress in TCM Regulation Mechanism of Neurogenic Bladder in Patients with Spinal Cord Injury

WEI Huilin¹, REN Yafeng²

1. Shanxi Technology and Business University, Taiyuan, Shanxi, China, 030006; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000

Abstract: After spinal cord injury (SCI), neurogenic bladder (NB) disease is located in the bladder, and the basic pathogenesis can be summarized as deficiency of kidney yang, inability to transform *qi* into water, and the principle that "without yang, yin cannot be transformed", leading to urinary failure; or due to the scorching heat of the lower energizer, which does not heal over time and consumes body fluids, leading to deficiency of kidney yin, depletion of the water chamber, and ultimately resulting in ischuria. Acupuncture, moxibustion, Chinese medicinals, massage and other methods have been widely used in the treatment of NB after SCI. Acupuncture, moxibustion, etc. mainly focus on local acupoint selection, with the highest frequency of acupoint selection in the conception vessel, followed by Guanyuan (RN 4), Zhongji (RN 3), Ciliao (BL 32), etc. The research on the regulation mechanism of TCM therapy on NB after SCI mainly focuses on promoting functional recovery of spinal cord damaged segments (including inhibiting spinal cord cell apoptosis, reducing neuronal inflammatory response), improving bladder function (such as enhancing bladder muscle contraction function, improving bladder nerve innervation, reducing bladder tissue cell apoptosis), and controlling neurotransmitter expression. At present, some relevant clinical literature lacks the concept of NB syndrome differentiation and treatment, which may lead to insufficient rigor and comparability of the articles, and the efficacy evaluation is mostly immediate, lacking long-term follow-ups. Some experimental research mechanisms

are relatively single,lacking large – scale ,multi – channel ,and high – quality research. Stem cell therapy has received increasing attention due to its ability to directly rescue damaged spinal cord. Stem cell differentiation and its paracrine effects are the mechanisms that enhance SCI recovery. The use of mesenchymal stem cells and neural stem cells can improve bladder function. Whether TCM therapy can regulate the proliferation and differentiation of spinal cord neural stem cells ,promote nerve repair in the injured area ,and thus restore bladder function requires further research in the future.

Keywords:neurogenic bladder (NB);spinal cord injury (SCI);TCM regulation mechanism;bladder function

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是一种严重的中枢神经系统创伤性疾病,可以导致损伤部位运动功能和感觉功能的丧失^[1],中国SCI的发病率为14.6%~60.6%^[2]。神经源性膀胱(neurogenic bladder,NB)是由于控制排尿功能的中枢或周围神经系统发生损伤,导致膀胱储尿和/或排尿功能出现障碍,患者可能会继发尿路感染、肾积水、肾功能衰竭,甚至危及生命^[3]。81%的SCI患者在发病后1年内会出现不同程度的神经源性膀胱功能障碍^[4]。通常不同节段的SCI会导致不同类型的NB,根据尿流动力学检查可以分为逼尿肌反射亢进型(尿失禁)和逼尿肌无反射型(尿潴留)^[5]。中医疗法作为一种绿色无创、操作简便的治疗方法,在治疗SCI后NB方面疗效显著^[6]。近年来,越来越多的研究者开始探究中医治疗SCI后NB的具体作用机制,尤其是在分子与细胞层面上,可以更好地为未来实验研究提供客观的理论依据与实践参考。

1 中医对SCI后NB的认识

1.1 病因病机 SCI属于中医“痹证”“痿证”范畴。古代书籍对“神经源性膀胱”没有直接记载,由于其临床症状与中医“癃闭”证候相吻合,近代医家将SCI后NB归属于“癃闭”范畴。“癃闭”一词最早出现于《素问·宣明五气论》,“膀胱不利为癃,膀胱不约为遗溺”。中医学对“癃闭”的病位、病机也早有记载。《素问·标本病传论》曰:“膀胱病,小便闭。”《素问·灵兰秘典论》曰:“膀胱者,州都之官,津液藏焉,气化则能出矣。”表明其病位在膀胱。

《素问·经脉别论》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾;脾气散精,上归于肺;通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行。”水液的吸收、运行和排泄,除膀胱外,还依赖于三焦的气化,肺脾肾脏腑的通调、传输与蒸发。其基本病机可以归纳为肾阳亏虚,气不化水,是以“无阳则阴无以化”,致尿不得出;或因下焦炽热,日久不愈,耗损津液,以致肾阴亏虚,水府枯竭,而成癃闭。传统中医治疗“癃闭”采用“六腑以通为用”原则,着眼于通,根据证候的虚

实辨证治疗。

1.2 中医理论 “子午流注”理论^[7-8]以中医经络学说和脏腑学说为基础,认为“人与天地相应”,将人体腧穴与天干地支和阴阳五行结合起来,根据自然的生物节律按时辰治病,可以准确调理相应脏腑的气血阴阳。膀胱经所对应的时辰为申时(15:00—17:00),也是膀胱经最活跃的时刻,在此时间段实施脐灸“神阙”穴,可以有效改善SCI后NB患者排尿困难症状,增加膀胱最大尿流率、最大逼尿肌压力,减少残余尿量、日均排尿漏尿次数和泌尿症状困扰量表评分,疗效明显优于其他时间段脐灸^[9]。“肾合膀胱”理论^[10]认为,肾与膀胱通过经脉相互络属,构成表里相合关系,调肾气以束膀胱,补肾阳以助气化,滋肾阴以清膀胱湿热,为中医治疗SCI后NB提供科学依据和新思路。“脾肾论治”理论^[11]认为,神经源性膀胱多以脾肾亏虚型为主,脾土亏虚时脾失健运,不仅导致水湿失运,还可导致肾水失制,水液不行或妄行,治则为温肾利水、健脾益气等。此外,“肾脑相济”理论^[12]还认为,神经源性排尿困难病位在膀胱,与脑、肾关系密切。

2 SCI后NB的中医疗法

针刺、艾灸、中药、按摩等中医疗法已经广泛应用于SCI后NB的治疗^[13]。针刺、艾灸等治疗SCI后NB以局部取穴为主,任脉取穴频次最高,其次为关元、中极、次髎等^[14]。

2.1 针刺 罗进等^[15]使用电针[腹部取气海、关元、曲骨、水道(双侧),背部取八髎、双侧肾俞及会阳,腹部和背部穴位隔天交替取穴]联合低频电刺激治疗SCI后NB,可降低患者每日排尿次数、每日尿失禁次数和残余尿量,增加患者每次排尿量和最大尿流率,有效改善下尿路功能症状,提高患者膀胱功能,且疗效优于单一低频电刺激疗法。蒋舒芳^[16]采用电温针八髎穴治疗,不仅对SCI后NB所致的膀胱肌群功能减退、中枢神经紊乱症状起控制作用,而且能够弥补常规治疗在调理气血方面的不足,改善相关脏器的气化和津液运行,提高NB患者自主

排尿控制能力,促进泌尿系统功能的改善。

2.2 艾灸 王婷等^[17]采用按摩灸法(双侧上髂、次髂、中髂、下髂、关元、中极)治疗 SCI 后 NB,能降低日均漏尿次数,减少膀胱残余尿量,提高患者生存质量。刘培培等^[18]取任脉、肾经上腭穴,涂擦自拟温阳利水方(肉桂、制附子、茯苓、泽泻、竹叶、生甘草等)行温阳通利灸法,能够缓解 SCI 后 NB 患者尿潴留症状,改善尿流动力学指标与排尿情况,提高患者生活质量。侯军文等^[19]研究表明,热敏灸法(在神庭、风府、风池、大椎等区域进行穴位热敏探查)能够有效改善 SCI 后 NB 患者的临床症状,通过散寒止痛,温经止血的效果降低下尿道综合症状评分,提高膀胱自主排尿率。袁娟等^[20]采用温针灸八髂穴配合中频治疗早期 SCI 后 NB,不仅能够使逼尿肌产生兴奋性,促进膀胱反射功能恢复,还能够帮助患者建立规律性排尿习惯,改善膀胱功能。周霞等^[21]创新“川字灸法”在任脉及肾经取穴,可有效改善 SCI 后 NB 患者膀胱功能,增加膀胱顺应性,降低膀胱残余尿量,减少泌尿系统感染发生率,且比一般灸法起效更快。

2.3 中药方剂 苏锦兰等^[22]采用五苓散(基础方为泽泻 15 g,猪苓、白术、茯苓各 9 g,桂枝 6 g,随症加减:肾虚者加桑寄生、杜仲;肝郁者增加郁金、柴胡;湿热症状严重者加木通、篇蓄、瞿麦;脾虚者加四君子汤)治疗 SCI 患者神经源性低顺应性膀胱,能够降低患者尿频、尿急、尿痛时间,减少残余尿量,提高膀胱容量、最大排尿量和每次排尿量。曹振文等^[23]采用肾气丸汤剂[泽泻 12 g,酒萸肉 13 g,生地黄 32 g,炮附子片(先煎)4 g,牡丹皮 12 g,山药 16 g,茯苓 12 g,桂枝 4 g]治疗 SCI 后 NB,可起到温补肾阳、利水消肿功效,能调节膀胱内压力,改善神经功能。

2.4 联合疗法 杨润成等^[24]采用温肾利尿方(熟地黄、巴戟天、山茱萸各 15 g,狗脊、制附子、乌药、茯苓、菟丝子、桂枝、炒白术各 10 g,炙甘草 3 g。乏力明显加人参 6 g;五更泻者加吴茱萸 6 g)联合电针(中极、八髂、肾俞、会阳)治疗 SCI 后 NB(肾阳虚型)尿潴留效果显著,有助于降低患者血清中白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 水平,纠正 Th1/Th2 失衡,减轻炎症反应;同时调节血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),促使脊髓运动神经元分化,加速神经功能修复,从而改善膀胱排尿量,促进尿动力学改善。王蕊等^[25]采用火针(取“尿三针”中极、关元与三阴交穴)联合脐疗

(敷剂:黄芪、通草、木通与淫羊藿各 30 g,当归、升麻、地龙、川芎、小茴香、王不留行与鹿角霜各 20 g,人参、制附子各 10 g,沉香、檀香、丁香、麻黄与细辛各 9 g)治疗 SCI 所致肾阳虚型 NB,可以有效改善患者膀胱尿动力学指标,提高患者临床症状和生活质量。王保叶等^[26]运用附桂通腑汤(制附子 6 g,车前子 15 g,肉桂 6 g,川牛膝 10 g,王不留行 15 g,泽泻 15 g,桔梗 10 g 煎煮 2 次后混合药液)联合隔姜灸(足三里、关元、阴陵泉、命门、八髂穴)治疗 SCI 后 NB,有效减少患者残余尿量,降低膀胱内压,提高尿排出流速,促进患者膀胱功能恢复,减轻排尿困难对生活的影响。

3 SCI 后 NB 的中医调控机制

3.1 促进脊髓受损节段功能恢复 SCI 除了会导致原发性损伤外,还会在组织内产生大量继发性损伤,继发性损伤造成的微环境失衡会进一步加重脊髓损伤,造成恶性循环^[27]。创造适合脊髓再生和膀胱恢复的稳定微环境,是维持细胞正常分裂、分化、代谢和功能活动的重要条件^[28]。在过去的 5 年里,中医改善 SCI 局部微环境和促进脊髓受损节段功能恢复的机制已成为一种新的研究趋势。

3.1.1 抑制脊髓细胞凋亡 细胞凋亡是 SCI 后继发性损伤的主要形式,通过加剧脊髓的退化,在动物模型和人体组织的二次损伤中发挥着关键作用^[29]。电针次髂、中极、三阴交、大椎穴能有效改善骶上 SCI 后逼尿肌反射亢进型 NB 大鼠的膀胱功能,其作用机制可能是通过激活脊髓组织中丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(raf protein kinase, Raf)/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)级联反应,促进下游抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,减少促凋亡因子 Bax 的表达,从而抑制脊髓细胞凋亡,改善膀胱及盆底神经支配^[30]。线粒体途径(内源性途径)在细胞凋亡机制中起着至关重要的作用,线粒体膜间隙中的细胞色素 C(cytochrome C, CytC)等促凋亡因子在 ATP/d ATP 等作用下释放至胞浆内,与凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)相互作用,招募并活化 Pro-Caspase-9,结合形成“凋亡体”复合物,激活下游凋亡效应蛋白 Caspase-3、Caspase-7,触发 Caspase 级联反应,通过特异性地裂解一套底物最终导致细胞凋亡^[31]。电针次髂、中极、三阴交、大椎穴能够减少

骶上完全性 SCI 后 NB 大鼠脊髓组织中 Caspase - 9、Cyt - C 和 Apaf - 1 蛋白表达水平,通过抑制线粒体途径介导的相关凋亡因子表达缓解脊髓继发性凋亡,改善膀胱的神经支配,提高膀胱最大容量及顺应性,从而促进膀胱功能的恢复^[32]。

3.1.2 减轻神经元炎症反应 过度的炎症反应可以诱发脊髓继发性损伤,炎症反应与凋亡关系密切,影响 SCI 后神经功能的修复^[33]。卢壮等^[34]研究发现,电针次髂、中极、三阴交可通过抑制脊髓组织中肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)/受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor interacting protein kinase 1, RIPK1) 通路拮抗核因子 κ B (nuclear factor - κ B, NF - κ B) 活化,降低 NF - κ B 下游炎症相关因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor - α , TNF - α)、IL - 1 β 、IL - 6 和干扰素 γ (Interferon gamma, IFN - γ) 的表达水平,减轻脊髓神经元炎症反应,重塑部分脊髓神经功能,促使膀胱逼尿肌和尿道括约肌正常活动,降低膀胱内压力、最大容量,改善 SCI 后 NB 尿潴留大鼠膀胱功能。张昱等^[35]采用通腑茯苓饮(茯苓 10 g,车前子 15 g,乌药 6 g,琥珀 3 g,黄芪 30 g,白术 20 g,泽泻 10 g,冬葵子 10 g,通草 6 g,滑石 10 g,牛膝 15 g,制成生药含量为 1 g · mL⁻¹ 的通腑茯苓饮)联合电针长强穴、维胞穴能够有效激活脊髓组织中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)——神经生长因子受体 TrkA 信号通路,减少炎症细胞浸润,促进神经元出芽,加速脊髓神经元修复,促进骶上 SCI 后 NB 大鼠膀胱功能恢复。

3.2 改善膀胱功能状况 膀胱是储存和排空尿液的囊袋状肌性器官,其功能主要依靠逼尿肌、尿道内括约肌、尿道外括约肌和盆底肌等组织,由交感神经和副交感神经共同控制,依赖于中枢神经系统和外周神经系统之间的协调,以保证正常储尿与排尿的完成^[36]。

3.2.1 改善膀胱肌肉收缩功能 SCI 后 NB 会导致膀胱组织纤维化,膀胱内压力升高,膀胱顺应性下降,逼尿肌收缩力丧失,发生膀胱功能障碍^[37-38]。电针次髂、中极、三阴交穴干预骶上 SCI(尿潴留)模型大鼠能够降低膀胱逼尿肌内结缔组织生长因子的蛋白表达,减轻膀胱逼尿肌纤维化程度,减少线粒体空泡化,减轻组织水肿,改善膀胱逼尿肌形态结构和功能,提高大鼠膀胱排尿效率^[39]。Cajal 间质细胞被认为是传递电信号和神经调控平滑肌的“起搏细胞”,分布于膀胱底、膀胱颈以及膀胱壁等多个部

位,很可能是膀胱本身兴奋性调节机制的枢纽,在逼尿肌平滑肌细胞的自发收缩中起关键作用^[40]。益元灸神阙、关元穴能够明显改善骶髓损伤后膀胱逼尿肌无反射型 NB 大鼠尿流动力学,其作用机制可能是激活膀胱组织中的瞬时受体电位香草酸 4 (transient receptor potential channel vanilloid type - 4, TRPV4) 通道,促使膀胱上皮细胞释放三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),增加膀胱 Cajal 间质细胞数量及其嘌呤能受体 P2X5 表达,从而提高膀胱逼尿肌收缩能力,改善膀胱功能状况^[41]。超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarization - activated cyclic nucleotide - gate cation channel 4, HCN4)可以促进膀胱 Cajal 间质细胞将电信号传递给周围肌细胞并引起逼尿肌收缩,电针“中极”“中髂”可以通过抑制大鼠膀胱组织中 PDK1/Akt 通路活化,促进 HCN4 介导的膀胱逼尿肌收缩、排尿电生理活动增强,进而改善神经源性尿潴留大鼠排尿功能障碍症状^[42]。

3.2.2 改善膀胱神经支配 瞬时受体电位香草酸 1(transient receptor potential channel vanilloid type - 1, TRPV1) 通道蛋白能够参与排尿反射中神经元兴奋性的调节,其在下尿道膀胱尿路上皮细胞、平滑肌细胞、初级感觉神经中均有表达,可以感知膀胱的扩张,促进膀胱充盈期的传入神经反应^[43]。电针“骶四穴”可以增加 SCI 后 NB 大鼠逼尿肌生物电活动,提高脊髓背根神经节、膀胱组织中 TRPV1、P2X2/P2X3 的表达,增强膀胱感觉传入神经传导和膀胱感觉神经兴奋性,激活大鼠排尿反射促进排尿,从而改善大鼠尿潴留症状^[44]。电针中极、关元穴可以对 SCI 大鼠膀胱组织中 TRPV1 通道产生抑制效应,神经元敏感性不足导致 Ca²⁺ 离子渗透性降低,膀胱上皮 ATP 释放减少,激活膀胱黏膜下层感觉传入神经纤维上的嘌呤能使 P2X2 受体表达能力减弱,逼尿肌收缩频率相应减少,从而改善逼尿肌——尿道外括约肌的协调性,促进逼尿肌反射亢进型 NB 大鼠膀胱功能的恢复^[45]。

3.2.3 减轻膀胱组织细胞凋亡 葡萄糖调节蛋白 78(glucose - regulated protein 78, GRP78)、激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 12(cysteiny l aspartate specific proteinase - 12, Caspase - 12) 是内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS) 凋亡途径的主要因子^[46]。艾灸“相对穴”(命门、神阙)能够降低脊椎 T10 节段损伤后 NB 模型大鼠膀胱组织中

GRP78、ATF4、Caspase-12 表达水平,减轻膀胱组织细胞凋亡,从而改善 SCI 后 NB 膀胱功能、减轻大鼠尿潴留症状^[47]。

3.3 控制神经递质表达 内源性神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养素-3(neurotrophin-3, NT-3)和神经营养素-4(neurotrophin-4, NT-4)等神经营养因素对各种类型的神经元可塑性至关重要^[48]。电针次髎、中极、三阴交、大椎穴可以提高 SCI 后 NB 大鼠脊髓组织中 NGF 和 NT-3 蛋白及其 mRNA 含量,从而改善膀胱神经支配,提高受累膀胱储尿控尿的能力^[49]。BDNF 是调控神经细胞发育、再生和存活的一种蛋白质,针灸可以通过 BDNF 的表达和激活来抑制神经退化,发挥促神经恢复作用^[50]。电针关元穴或水道穴可以促进脊髓组织中具有营养和修复神经功能的 BDNF 及 TrkB 表达水平,使受损的脊髓神经通路得到修复,提高无反射或低反射逼尿肌的排尿反射活动及其兴奋性,从而改善 SCI 后 NB 大鼠尿潴留症状,且电针关元穴的作用效应优于水道穴^[51]。

感觉介质 ATP 作为一种非肾上腺素非胆碱能(non-adrenergic, NANC)神经递质,在尿路上皮的信号作用是使膀胱逼尿肌兴奋^[52],可以作用于膀胱 P2X 多种亚型受体,促进 SCI 后膀胱功能恢复^[53]。艾灸关元、神阙穴能够促进膀胱组织释放乙酰胆碱(Ach)并上调毒蕈碱型胆碱受体 M2 受体表达,进而促进 ATP 释放、增加嘌呤能受体 P2X3 受体表达,促进骶髓损伤后逼尿肌无反射型 NB 大鼠的逼尿肌收缩,有效改善大鼠膀胱功能^[54]。

4 讨论

SCI 后 NB 储尿和排尿功能障碍的首要治疗目标是保护上尿路肾脏功能,确保低压、完全的膀胱排空^[55]。治疗 SCI 后 NB 的康复方法有手动辅助排尿、药物治疗、物理治疗、手术治疗和心理护理等^[56]。清洁间歇导尿通常作为 SCI 患者膀胱引流的首选方法^[57]。近年来,中医疗法因其经济成本低、不良反应少、耐受性良好等优点而备受关注,针刺、艾灸、中药等治疗 SCI 后 NB 具有显著的疗效与优势^[6]。目前,中医疗法对 SCI 后 NB 的调控机制研究主要围绕促进脊髓受损节段功能恢复、改善膀胱功能、控制神经递质表达等方面,在一定程度上丰富了中医治疗 NB 的科学依据,也为临床治疗 NB 提供了新的理论支持与可行思路。

电针在减少 SCI 后 NB 患者残余尿量、减轻患者尿道括约肌过度活动方面疗效显著,艾灸在增加患者膀胱充盈期逼尿肌压力、建立逼尿肌反射方面疗效显著,但两者有效改善 SCI 后 NB 患者膀胱功能的具体细胞分子机制尚不明确^[58]。目前,部分相关临床文献观察指标较分散,可能会导致文章的严谨性和可比性不足,且疗效评价大多为即刻评价,缺乏远期随访。部分实验研究机制较单一,缺乏大样本、多通道、高质量的研究。干细胞疗法因其直接拯救受损脊髓的能力而越来越受到关注,干细胞分化及其旁分泌作用是增强 SCI 恢复的机制,使用间充质干细胞和神经干细胞改善膀胱功能^[59],中医疗法是否能通过调控脊髓神经干细胞增殖分化,促进损伤区域的神经修复,从而恢复膀胱功能,有待进一步深入研究。

参考文献:

[1] XU H X, ZHAO W H, ZHOU Y M, et al. Multi-omics in spinal cord injury: diagnosis, prognosis, and treatment [J]. Cell Mol Biol, 2022, 68(11): 58-70.

[2] CHEN C D, QIAO X, LIU W, et al. Epidemiology of spinal cord injury in China: a systematic review of the Chinese and English literature [J]. Spinal Cord, 2022, 60(12): 1050-1061.

[3] ZAMLI A H, MUSTAFAH N M, SA'AT N, et al. Factors associated with ultrasound diagnosed neurogenic bladder complications following spinal cord injury [J]. Med J Malaysia, 2020, 75(6): 642-648.

[4] ADRIAANSEN J J, VAN ASBECK F W, TEPPER M, et al. Bladder-emptying methods, neurogenic lower urinary tract dysfunction and impact on quality of life in people with long-term spinal cord injury [J]. J Spinal Cord Med, 2017, 40(1): 43-53.

[5] 樊帆, 汤爱玲, 叶文琴. 脊髓损伤病人神经源性膀胱功能评估及分类研究进展 [J]. 护理研究, 2015, 29(1): 8-11.

[6] 李斯锦, 李彦杰, 秦合伟, 等. 脊髓损伤后神经源性膀胱的中医康复研究进展 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(10): 1867-1869, 1880.

[7] 李艳, 郭晖, 宋亚刚, 等. 子午流注与生物钟 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4770-4773.

[8] 王栋, 常虹. 子午流注针法若干问题探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4691-4693.

[9] 王东利, 王学乾, 王蕊, 等. 基于子午流注理论择时脐疗治疗脊髓损伤后神经源性膀胱: 随机对照试验 [J]. 中国针灸, 2023, 43(11): 1246-1250.

[10] 金芳全, 樊成虎. 基于“肾合膀胱”论治脊髓损伤后神

经源性膀胱[J]. 湖北民族大学学报(医学版),2023,40(1):69-72.

[11] 任亚锋,刘承梅,王永福,等. 从脾肾论治神经源性膀胱[J]. 中医研究,2018,31(2):11-12.

[12] 王新月,景凯丽,唐明学,等. 基于“肾脑相济”探讨神经源性排尿困难[J/OL]. 实用中医内科杂志,2023:1-5[2023-10-18]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1187.R.20231017.1659.010>.

[13] ZHU Z H,ZHUO Y,JIN H T,et al. Chinese medicine therapies for neurogenic bladder after spinal cord injury: a protocol for systematic review and network meta-analysis[J]. Medicine,2021,100(37):e27215.

[14] 韩鹏,付渊博,杨友信,等. 基于数据挖掘技术探究针灸治疗脊髓损伤后神经源性膀胱选穴规律[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(2):10-14.

[15] 罗进,黄琴. 电针联合低频电刺激疗法治疗脊髓损伤并发神经源性膀胱的临床观察[J]. 中国当代医药,2023,30(27):43-46.

[16] 蒋舒芳. 电温针八髎穴治疗脊髓损伤后神经源性膀胱临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2023,21(21):128-130.

[17] 王婷,尤敏,褚小菁,等. 按摩灸联合康复专科护理对脊髓损伤后神经源性膀胱病人膀胱功能恢复和生存质量的影响研究[J]. 全科护理,2023,21(27):3820-3823.

[18] 刘培培,贾露露,牛向宝,等. 温阳通利灸联合膀胱功能训练治疗脊髓损伤后神经源性膀胱尿潴留临床研究[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(9):152-156.

[19] 侯军文,唐丽军,周萍,等. 热敏灸结合康复训练治疗脊髓损伤所致神经源性膀胱 30 例[J]. 河南中医,2022,42(3):468-471.

[20] 袁娟,林星镇,朱满华. 温针灸八髎穴配合中频治疗脊髓损伤后神经源性膀胱临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(24):103-105.

[21] 周霞,王祥煜,孟祥霞,等. “20 川字灸法”改善脊髓损伤后神经源性膀胱功能及预防尿路感染临床研究[J]. 康复学报,2021,31(3):209-214,221.

[22] 苏锦兰,陈舜喜,王宏秀. 电针结合五苓散治疗脊髓损伤神经源性低顺应性膀胱患者的临床效果[J]. 福建医药杂志,2023,45(4):39-41.

[23] 曹振文,吴俊哲,刘永皓,等. 肾气丸汤剂联合盆底肌电刺激对脊髓损伤后神经源性膀胱患者的治疗效果[J]. 中国医药科学,2022,12(11):14-17,30.

[24] 杨润成,毛芝芳,杨建花. 温肾利尿方联合电针治疗脊髓损伤后神经源性膀胱尿潴留临床研究[J]. 新中医,2023,55(19):109-114.

[25] 王蕊,王东利,郝有志,等. 火针联合脐疗治疗脊髓损伤所致神经源性膀胱的疗效及对尿动力学、生活质

量的影响[J]. 针灸临床杂志,2023,39(7):10-14.

[26] 王保叶,李庆军,刘晓文. 附桂通腑汤联合隔姜灸治疗脊髓损伤后神经源性膀胱 44 例[J]. 环球中医药,2023,16(5):1028-1031.

[27] VENKATESH K,GHOSH S K,MULLICK M,et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications [J]. Cell Tissue Res,2019,377(2):125-151.

[28] XU Y W,ZHOU J,LIU C C,et al. Understanding the role of tissue-specific decellularized spinal cord matrix hydrogel for neural stem/progenitor cell microenvironment reconstruction and spinal cord injury[J]. Biomaterials,2021,268:120596.

[29] HE X G,GUO X D,DENG B,et al. HSPA1A ameliorated spinal cord injury in rats by inhibiting apoptosis to exert neuroprotective effects[J]. Exp Neurol,2023,361:114301.

[30] 许明,艾坤,邓石峰,等. 电针对骶上脊髓损伤后逼尿肌反射亢进型大鼠尿流动力学及脊髓 Raf/MEK/ERK 信号通路的影响[J]. 针刺研究,2023,48(10):977-985.

[31] AN Y,LI J N,YUAN Q,et al. MicroRNA-466c-3p exerts protective effect on neuronal apoptosis and improves functional recovery post spinal cord injury via mitochondrial apoptotic pathway[J]. AMB Express,2020,10(1):113.

[32] 许明,张泓,刘继生,等. 电针对完全性脊髓损伤后神经源性膀胱大鼠脊髓组织中 Caspase-9、细胞色素 C 及凋亡蛋白酶激活因子-1 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2017,23(6):628-633.

[33] XIAO S N,ZHANG Y,LIU Z H,et al. Alpinetin inhibits neuroinflammation and neuronal apoptosis via targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway in spinal cord injury[J]. CNS Neurosci Ther,2023,29(4):1094-1108.

[34] 卢壮,刘敏,韦艳梅,等. 电针调控肿瘤坏死因子受体 1/受体相互作用蛋白激酶 1/核因子 κ B 轴对骶髓损伤后神经源性膀胱尿潴留大鼠尿动力学的影响[J]. 安徽医药,2023,27(8):1655-1660.

[35] 张昱,孔繁林,吴磊. 通腑茯苓饮联合电针治疗大鼠骶上脊髓损伤后神经源性膀胱的作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2022,32(18):25-31.

[36] PEREZ N E,GODBOLE N P,AMIN K,et al. Neurogenic bladder physiology, pathogenesis, and management after spinal cord injury[J]. J Pers Med,2022,12(6):968.

[37] KIM S J,KIM J,NA Y G,et al. Irreversible bladder remodeling induced by fibrosis[J]. Int Neurourol J,2021,25(Suppl 1):S3-S7.

[38] BUSHNELL J Y,CATES L N,HYDE J E,et al. Early

detrusor application of botulinum toxin A results in reduced bladder hypertrophy and fibrosis after spinal cord injury in a rodent model [J]. *Toxins*, 2022, 14 (11) : 777.

[39] 焦子远,卓越,梁柔筠,等. 电针改善脊髓损伤大鼠逼尿肌的形态结构和膀胱功能 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (28) : 4484 – 4490.

[40] FENG J L,GAO J,ZHOU S,et al. Role of stem cell factor in the regulation of ICC proliferation and detrusor contraction in rats with an underactive bladder [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (2) : 1516 – 1522.

[41] 韦慧麟,张芝兰,黄晓萌,等. 益元灸对骶髓损伤后神经源性膀胱大鼠尿流动力学及膀胱组织 TRPV4/ATP/P2X5 信号通路的影响 [J]. *针刺研究*, 2023, 48 (10) : 959 – 968.

[42] 李正飞,张任,赵国瑞,等. 电针通过抑制 PDK1/Akt/HCN4 通路改善大鼠神经源性尿潴留 [J]. *针刺研究*, 2023, 48 (10) : 969 – 976, 1000.

[43] GRUNDY L,DALY D M,CHAPPLE C,et al. TRPV1 enhances the afferent response to P2X receptor activation in the mouse urinary bladder [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 197.

[44] 秦珊. 电针“骶四穴”治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的疗效观察及机制研究 [D]. 南京:南京中医药大学, 2022.

[45] 郭宁,秦合伟,李彦杰,等. 基于瞬时受体电位香草酸 1 通道探讨电针治疗骶上脊髓损伤后神经源性膀胱大鼠的作用机制 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37 (24) : 3126 – 3131.

[46] RANA S V S. Endoplasmic reticulum stress induced by toxic elements – a review of recent developments [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 196 (1) : 10 – 19.

[47] 魏炜,杨志新,王天雨,等. 艾灸“相对穴”对大鼠脊髓损伤后神经源性膀胱及内质网应激途径的影响 [J]. *中国针灸*, 2022, 42 (4) : 413 – 418.

[48] SHIMIZU N,SAITO T,WADA N,et al. Molecular mechanisms of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (9) : 7885.

[49] 许明,刘笑萌,艾坤,等. 电针对骶上脊髓损伤后神经源性膀胱大鼠膀胱功能及髓内 NGF 和 NT-3 的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41 (2) : 252 – 258.

[50] LIN D,DE LA PENA I,LIN L L,et al. The neuroprotective role of acupuncture and activation of the BDNF signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (2) : 3234 – 3252.

[51] 王俊华,陈邦国,尹晶,等. 电针不同穴位对脊髓损伤后尿潴留大鼠脊髓中脑源性神经营养因子及其酪氨酸受体激酶 B 表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2009, 34 (6) : 387 – 392.

[52] O'REILLY B A,KOSAKA A H,KNIGHT G F,et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability [J]. *J Urol*, 2002, 167 (1) : 157 – 164.

[53] SALAZAR B H,HOFFMAN K A,ZHANG C,et al. Modulatory effects of intravesical P2X2/3 purinergic receptor inhibition on lower urinary tract electromyographic properties and voiding function of female rats with moderate or severe spinal cord injury [J]. *BJU Int*, 2019, 123 (3) : 538 – 547.

[54] 李冰,王永福,任亚锋,等. 艾灸对骶髓损伤后逼尿肌无反射型神经源性膀胱大鼠膀胱组织 M2、P2X3 受体的影响 [J]. *中国针灸*, 2022, 42 (3) : 291 – 297.

[55] ONG H L,CHIANG I N,HSU L N,et al. Conservative bladder management and medical treatment in chronic spinal cord injury patients [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (5) : 2021.

[56] XIANG L,LI H,XIE Q Q,et al. Rehabilitation care of patients with neurogenic bladder after spinal cord injury: a literature review [J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11 (1) : 57 – 64.

[57] ENKASAN J P,SHUN C L,RATHORE F A. Bladder drainage options for people with spinal cord injury: a mini – review [J]. *J Pak Med Assoc*, 2023, 73 (10) : 2123 – 2125.

[58] 韦慧麟,任亚锋,张芝兰,等. 电针和艾灸治疗脊髓损伤后神经源性膀胱疗效差异: 随机对照试验 [J]. *中国针灸*, 2023, 43 (9) : 1036 – 1041.

[59] OU Y C,HUANG C C,KAO Y L,et al. Stem cell therapy in spinal cord injury – induced neurogenic lower urinary tract dysfunction [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19 (6) : 1691 – 1708.

收稿日期: 2024 – 03 – 16
作者简介: 韦慧麟 (1995 –), 女, 山西太原人, 理学硕士。
通信作者: 任亚锋, E – mail: 253453490@ qq. com
(编辑: 张锦莹, 董玉琼)