

第六章：尿失禁的病因(Etiology)

Dr. VASAN SATYA SRINI, India

概论

尿失禁是一常见的影响个人社交、工作、家庭、身体、性及心理功能的情况。虽然年长常带来下尿路的转变，尿失禁往往涉及其它诸如心理、生理、药理及病理的因素。纵使成因多样，失禁表现形式不外应力性，紧迫性及溢流性三种。虽然如此，我们对其看似简单的生理，仍祇是一知半解。

尿失禁极为普遍，全世界受影响的人以百万计。15-30%不同年纪的女性在社交、工作、身体、性及心理功能都受到妨碍。年老长者往往因此被安置在护理中心。国际理遗学会(ICS)对此的定义如下：

“尿失禁是不随意的小便漏出是足以构成社交及卫生的问题的以及是可以客观地观测到的。” 不论年龄、性别、活动情况，尿失禁都绝非正常。尿失禁是病征而非疾病。它以有限的临床模式出现，但每一模式各有多种成因。部份失禁由容易逆转的成因，如急病、或药物造成，祇属暂时性，多数失禁属于慢性，除非得到适当诊断及治疗，情况将一直持续。

年老自然会失禁这种错误观念根深蒂固。虽然年老不是失禁的成因，年老有关的下尿路转变使长者更易因全身性疾病或下尿路解剖或生理损伤而患有失禁。失禁的病因可包含心理、生理、药理及病理多种因素。失禁主要的种类，则较简单，主要有应力性，紧迫性及混合几种。

患病率(Prevalence)

尿失禁患病率的估计受调查人口及失禁定义所影响。亚太区理遗咨询委员会(APCAB)的调查指出在亚洲尿失禁的患病率为 14.5%，最常见的种类为混合失禁(54.8%)其次为紧迫性失禁(21.2%)，之后为应力性失禁(12.1%)大部份患者(57.3%)感到困扰(bother)，但有 35.8% 寻求协助。在各种人口统计的因素中，年老、多产、体力劳动、家族史、低收入等都与尿失禁有关。妇女患病率是男性的两倍。患病率在老年较高。社区患病率虽高，但比之护养院(Nursing home)仍是相形见拙。

图一 尿失禁常见的成因

产科

- 分娩创伤盆底神经肌肉及结缔组织
- 会阴切开或撕裂(Episiotomy & laceration)
- 使用催产素(Oxytocin)

- 产程过长(prolong labour)
- 巨婴
- 器械辅助分娩(Instrumented delivery)
- 梗阻性分娩(obstructed labour)损伤膀胱尿道

妇科

- 绝经(menopause)
- 子宫切除
- 尿路感染
- 萎缩性阴道炎/尿道炎

心理

- 谵妄(delirium)
- 抑郁(depression)

药物

- 镇静药(sedative)、催眠药(hypnotics)、酒精(alcohol)
- 利尿药(diuretics)
- 抗胆碱能药(anticholinergic)及有此功效的非处方药物
- 抗组织胺药(antihistamine)
- 抗抑郁药(antidepressant)
- 抗精神病药(antipsychotic)
- 丙吡胺(disopyramide)
- 阿片制剂(opiates)
- 解痉药(antispasmodics)
- 抗帕金森药(antiparkinsonism)
- alpha – 肾上腺素能药、alpha – 肾上腺素能拮抗药(antagonist)
- 钙信道拮抗药(Calcium Channel Blocker)

神经科

- 脊髓创伤或先天病患中央神经疾病—脑卒中，多发性硬化(Multiple Sclerosis)及帕金森病(Parkinsonism)

生理

- 饮水过多糖尿内分泌失常，会导致神志不清及利尿。心衰致循环液体增加

其它

- 性别、年龄、种族、吸烟、肥胖、结缔组织病症、慢性咳嗽、便秘、顽固性便秘(obstipation)、活动受制、下尿路先天性异常、过往失禁手术、瘻管或尿道憩室、放射损伤、膀胱、尿路结石、肿瘤或异物

=====

年龄：

年龄本身不是失禁的成因。可是，与年长有关的转变会使其它因素更易导致失禁(如药物、睡眠问题、限制活动等)

性别：

尿失禁的患病率在年老女性中约是年老男性的两倍。在 45 岁以上女性患病率高达 20% 在一些女性中，应力性失禁及紧迫性失禁可同时发生。

种族：

虽无明确证据显示不同种族间失禁的病发率有异，但必须注意在调查中的人口少数族裔往往未有按比例的代表。

一项研究指出虽然在美国非洲裔及高加索人(Caucasian)失禁发病率相若，唯非洲裔人中逼尿肌不稳定及应力性失禁，分别是高加索人的两倍及一半。

成因：

失禁的成因，包括遗传基因、过往妇科手术、阴道生产、神经/胃肠/呼吸系疾病、吸烟、肥胖、职业及休闲活动。阴道生产及子宫切除也是女性尿道功能不良(urethral dysfunction)的成因。纵使成因多样，失禁表现形式主要只有应力性，紧迫性及溢流性几种。一位活跃的女性可能三者都有。失禁的基本原理在贮存尿液时膀胱内压超出尿道内压。这可由逼尿肌过分活跃，尿道括约肌闭锁不全(incompetent)或其它原因形成。

以下为 ICS 就各种失禁的定义：

- 应力性失禁伴逼尿肌正常；尿道闭锁不全 – GIS、ISD 及合伴 GSI 与 ISD。ICS 定义为无逼尿肌活动的情况下，当有膀胱内压力超出尿道最大压力时，有不随意的尿液尿道漏出。
- 紧迫性失禁伴逼尿肌活动过强(overactive),尿道正常: DI 特发(idiopathic)，逼尿肌反射亢进(Detrusor hyperreflexia)，神经病性(neuropathic)多数情况上不随意的逼尿肌收缩为特发性，尿动力学的诊断为逼尿肌不稳定。
- 逼尿肌反射亢进是指不随意的膀胱收缩，发生在有神经病因的患者时的尿动力学诊断。神经疾病包括多发性硬化(Multiple sclerosis)脊髓创伤，中央神经系统肿瘤，脊膜脊髓膨出(meningomyelocele)。
- 混合失禁- 同时有应力性及紧迫性失禁
- 溢流性失禁(overflow incontinence)伴逼尿肌活动减退(underactive detrusor)；尿道括约肌活动过强(overactive urethral sphincter) – 可见于神经病性膀胱，出口梗阻及药物导致失禁。

- 持续失禁(continuous incontinence)伴尿道完全闭锁不全(totally incompetent)；或膀胱旁路(bypass of bladder) – 可见于尿路瘘管,尿道失功能(严重固有括约肌功能不足 ISD), 异位输尿管(Ectopic ureter), 膀胱外翻(exstrophy of bladder)及尿道上裂(epispadias)
- 潜在尿失禁(potential incontinence) – 是指在严重盆器官脱垂服位后方才显现出来的应力性失禁。

以上分类有助医师将病因按概念联系,使病理生理较易理解。基于理解病理生理然后作出诊断,是评估失禁的理想目标。

病理生理学(Pathophysiology)

应力性失禁

应力性失禁的病理生理学看似简单但仍未被充分理解。应力性失禁发生时,腹内压力增加同时引起膀胱压力增加。当膀胱内压加幅大于尿道压力时,尿道阻力失效而出现失禁。当膀胱内压回复低于尿道压,漏尿停止。大多数的应力性失禁相信源于盆底神经肌肉功能受损,以及尿道及膀胱颈的结缔组织受到过往或现有的伤害。尿道内部紧张性的丧失也可能有关。随意横纹括约肌的神经肌肉损伤相信是主因,但粘膜萎缩,血管供应(vascularity)减退及局部瘢痕亦不容忽视。

应力性失禁的肌肉组织学(Histology)

对肛提肌(levator ani)异常的认识,是透过从无征状的妇女及有应力性失禁并或有尿路生殖器脱垂的妇女的肛提肌耻骨尾骨(pubococcygeus)部份取活检进行组织学及组织化学检查而获得的。

在有征状的女性的肌肉中,可见到显病理损害的肌肉纤维有显著的增加。其中主要表现为第 I 种及第 II 种纤维直径受影响。组织学上的异常为纤维种类排列,纤维横切面横,及结缔组织的变性(degeneration change)生物化学分析显示水解作用(hydrolysis)用活化(activation)导致糖原(glycogen)生化失衡,支持了机制在于肌肉纤维种类转变的理论。在无征状的妇女,年龄及产次(parity)均会影响肌肉形态(morphology),增加纤维化。相反地,较佳的肌肉质量(muscle mass)有助增加压力传递比率(pressure transmission ratio)及尿道的支持,防止应力性失禁发生。

神经肌肉损伤(injury)的角色

对应力性失禁病理生理理解的突破,在于认识到阴部神经功能不良所扮演的关键角色。在尿动力学应力性失禁的病者,压力及电生理测试显示支配尿道周围横纹肌的阴部神经会阴分支(perineal branch of pudendal nerve)传导时间(conduction time)减慢(Snooks et al),应注意阴部神经也支配支持尿道的肛提肌。(Smith et al)

研究亦指出除尿道横纹肌外盆底肌肉的传导时间亦有减慢,而肛提肌更可见神经居间(mediated)损伤的形态。尿控正常但生殖泌尿器官脱垂的妇女,往尿道横纹肌的传导正常但盆底肌肉则有明显的去神经损害(denervation damage)的迹象。因此,虽然盆底神经病变往往被认为涉及尿道,考虑特殊的神经损害也颇重要。这类损害源于产科损伤。可见于阴道分娩而不见于剖宫产(Cesarean section)。阴部神经损害的危险因素,包括:经产(multiparity)产钳分娩(forceps delivery),产程二期(2nd stage of labor)过长,三级会阴撕裂(3rd degree perineal tear)及高出生体重。

若应力性失禁主要机制归咎于尿道内部功能,应诊断为括约肌内部功能不足(ISD)若认为尿道失去支持是主因,则应诊断为尿道过高移动性(hypermobility)导致的应力性失禁。腹内压增加时,应力性失禁患者会呈现膀胱尿道连接(UVJ)过高移动性或旋转下降。这现象与应力失禁的连系并未明确,却有几种理论。在无失禁及无尿道过高移动性的妇女,受应力时,尿道被几个机制稳定位置。第一个机制,是盆底的反射或随意闭合。肛提肌提升近端尿道及膀胱颈,拉紧结缔组织,并升高会阴体(perineal body)作为尿道的后盾。第二个机制,是支持膀胱颈及尿道的完整的结缔组织。前盆内筋膜(endopelvic fascia)接连耻骨,盆筋膜腱弓(arcus tendineus fascia pelvis)及会阴膜(perineal membrane)。耻骨尿道韧带(pubourethral ligament)将尿道中部悬于耻骨后。它们构成膀胱颈与尿道的被动支持。在腹内压力增加时,如这些支持结构完整,可加强盆底肌肉闭合的支持。第三机制,包括两束横纹肌,即尿道阴道括约肌(urethrovaginal sphincter)及尿道压肌(compressor urethrae)它们位于横纹尿道括约肌远程,受应力时可能有助压迫闭合尿道。它们并不围绕尿道,祇存在尿道两侧及腹面(ventral),功能及作用仍有争议。有认为它们在受应力时,可增加远程尿道的压力。

盆底神经,肌肉及结缔组织的损害,是应力性失禁的主因。分娩损伤最为重要。其它因素包括年龄、雌激素不足、慢性结缔组织劳损(strain)(因肌肉支持减弱或长期重复增加腹内压力的疾病)。分娩时,可能引致三种损害:肛提肌撕裂、结缔组织拆断、及阴部/盆神经损伤。这些损伤可单独或合并出现。远期的后果,是尿道失去主动及被动的支持,以及失去内部紧张性。膀胱颈及尿道失去支持,防碍了腹压增加尿道的闭合机制。正常情况下,但近端及中段尿道处于耻骨后腹内压影响范围内,腹内压增加会对膀胱及近端尿道同时作用。静止时,尿道压高于膀胱压。此压力差距,如腹压增加时能同时传递至两处,则可保持。当尿道移动性过高,以至下升至耻骨下,传递至尿道压力减弱,使其低于膀胱压,因而导致失禁。

过高移动性的尿道导致应力性失禁的机制,另一相关的描述,是 J.O. Delancey 的吊床理论。正常情况下,腹内压增加会将尿道下推。尿道会因为被压向前阴道壁及其盆内筋膜等稳固的支持而被闭合。若盆内筋膜脱离了连接盆筋膜腱弓的侧面固定点,这压迫闭合的机制不复存在,应力性失禁便会发生。

紧迫性失禁

ICS 形容过度活跃的膀胱,为在充盈膀胱测压(Filling Cystometry)当患者抑制或企图抑制排泄时,膀胱出现自主的收缩。若收缩引致漏尿,即为紧迫性失禁。在非神经性患者,情况称为逼尿肌不稳定(Detrusor instability)及过度活跃的逼尿肌(overactive detrusor),在有明确的神经性成因时,时况则称为逼尿肌反射亢进(hyperreflexia)

逼尿肌过度活跃(Detrusor over activity)逼尿肌过度活跃在成年患者成因不明,病理生理亦不清楚。90%的紧迫性失禁或膀胱不稳定患者有此情况。多数患者先有尿急感觉,继而发生膀胱不随意收缩至最后有尿道松弛。少数患者尿道松弛先行,就像正常排泄般。单独的尿道松弛,较为罕见。

过度活跃可能被以下情况触发:咳嗽、洗手、转变身体姿势或位置,快速膀胱充盈,高潮或预期排尿(如插钥匙失禁)其它时候,触发情况并不明显。少数患者甚至在毫无尿急的情况下,全无准备地排出小便。

特发的过度活跃,原发的病变在逼尿肌自发性肌原收缩活动(myogenic)加剧,以及电活动作细胞间传递,引起强直性收缩(tetanic contraction),流行病学研究显示D1与肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome)有关。平滑肌功能不良的综合征可能存在。逼尿肌过度活跃的可能成因包括:

- 因对乙酰胆碱(acetylcholine)敏感度增加导致过早诱发排尿反射
- 逼尿肌不规则及不完全的去神经,影响胆碱能神经支配
- 延髓(medulla)的抑制局部消失
- 梗阻及年长使对电刺激的收缩反应减弱
- 减少血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide),一种平滑肌松弛剂
- 缺乏松弛平滑肌的前列腺素(prostaglandin)
- 经细胞间连接(cell to cell junction)加强电联结(electrical coupling)
- 不正常细胞间连接的比例增多

小部份患者的过度活跃,特别是由咳嗽或转变体位引起的,是因尿液流入呈漏斗状闭合不全的近端尿道,引发排尿反应,因而触发的。不论触发机制是什么,最终的共通途径,都是逼尿肌的肌原性功能不良。

逼尿肌反射亢进,是指有相信是成因的神经性病变时发生的不受抑制的逼尿肌收

缩。失禁的病理生理，可追溯至中央神经系统的病变。这些病变包括脊髓损伤，多发性硬化，脑血管病，脑卒中，帕金森病，痴呆及神经肿瘤等。

脊髓损伤将骶反射从对上的中央神经分离。多发性硬化在神经系统各部位可见脱髓鞘(demyelinating) 斑块(plagues)。90%患者在病情发展中会有尿路功能不良。帕金森病的患者则有 40-70%有下尿路症状。

其它紧迫性失禁成因

膀胱出口梗阻在女性极不常见，通常是失禁手术的后遗。严重的盆器官脱垂也可造成出口部份梗阻。在男性，良性前列腺增生造成的早期梗阻可引致紧迫性失禁。BPH 极为常见，与年龄及雄激素有关，但病理生理仍待了解。机械及活动的梗阻以及逼尿肌的变化合共演变成相对的梗阻。膀胱炎引致易肌肉泪性(irritability)。8%细菌尿路感染患者有膀胱过度活跃。治疗感染可令半数的过度活跃消退(resolve)。非细菌性炎症，包括间质膀胱炎(Interstitial Cystitis)，异物(foreign body)，膀胱石及肿瘤都会引致膀胱不稳定。

混合失禁

用来描述应力性失禁与逼尿肌不稳定同时发生的情况。约 40-62%失禁的女性有些组合。有证据显示这两种病情之间，在某些情况下有关连。有些患者，先有应力性失禁，然后续渐尿急加剧，最后出现紧迫性失禁。很多尿动力学测试为单纯应力性失禁的患者，亦有尿急症状。尿液流入应力性失禁伴有的漏斗状的近端尿道，可能触发排尿反射，做成逼尿肌过度活跃。

溢流性失禁(overflow incontinence)

溢流性失禁大多由神经病(nemopathy)引起。膀胱常在患者不自觉下达到容量极限。从这长期过度充盈的膀胱，尿液溢出，形成失禁。常见的病因，包括糖尿病，脊膜脊髓膨出，多发性硬化及脊髓损伤。严重的出口梗阻会引致潴留，局部神经损伤及溢流。

持续失禁(continuous incontinence)

此类失禁的特点是无其它征状下尿液不断漏出，这通常代表膀胱或尿道贮尿功能遭严重破坏。括约肌损害，泌尿生殖瘘管(congenital fistula)，先天性畸形(congenital malformation)，如膀胱外翻，尿道上裂(epispadias)尿管异位(ectopic ureter)均可引致完全失禁。

潜在失禁(potential incontinence)

潜在或隐藏(masked)失禁是指在盆器官严重脱垂复位后才显现出来的应力性失禁。脱垂造成的尿道屈曲相信提供了至少部份尿控的机制，在 58%盆器官严重

脱垂的患者，有潜在失禁的迹象。

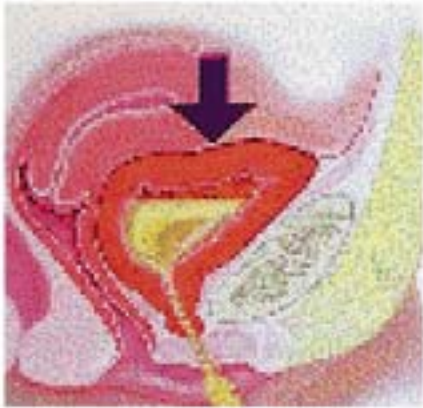


图 1. 应力性失禁发生时，腹内压力增加

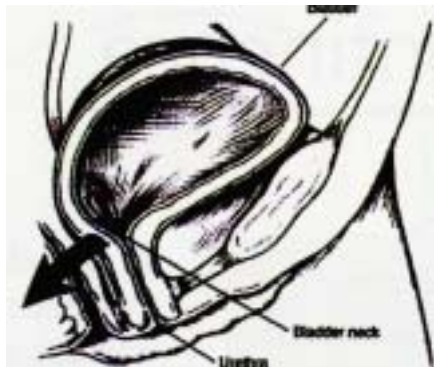


图 2. 应力性失禁机制-膀胱颈旋转下垂



图 3. 固有括约肌功能不足 ISD-尿道闭合不全



图 4. 溢流性失禁源于长期过度充盈的膀胱



图 5.逼尿肌不稳定引致紧迫性失禁

参考文献

1. Abrams P, Wein, AJ. Introduction to the overactive bladder: From basic science to clinical management. *Urology* 1997; 50 (Suppl 6A):1-3.
2. Jackson S. The patient with an overactive bladder – symptoms and quality of life issues. *Urology* 1997; 50 (Suppl 6A): 18-22.
3. Kobelt G. Economic considerations and outcome measurement in urge incontinence. *Urology* 1997; 50(Suppl 6A):100-7.
4. Ouslander JG, Blaustein J, Connor A, et al. Pharmacokinetics and clinical effects of oxybutynin in geriatric patients. *J Urol* 1988; 140:47-50.
5. Wall LL. Incontinence, prolapse, and disorders of the pelvic floor. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA (eds). *Novak's Gynaecology*, 12th ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1997.
6. Norton P, Karram M, Wall L, et al. Randomised double-blind trials of terodiline in the treatment of urge incontinence in women. *Obstet Gynecol* 1994; 84:386-91.
7. Hampel C, Wienhold D, Benken, et al. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology* 1997; 50(Suppl 6A):4-14.

8. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97 (Suppl 6):1-16.
9. Bump RC. Discussion: epidemiology of urinary incontinence. *Urology* 1997; 50(Suppl 6A):15-6.
10. Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *New Engl J Med* 1985; 313: 800-5.
11. In: Abrams P (ed), *Urodynamics*, 2nd ed. London, England: Springer-Verlag, 1997.
12. Mixed incontinence In: Wall LL, Norton PA, DeLancey JOL (eds). *Practical Urogynecology*. Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1993:213-20.
13. DeLancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1713-23.
14. De Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50(Suppl 6A):36-52.
15. Harrison SCW, Abrams P. Bladder function. In: Sant GR (ed). *Pathophysiologic principles of urology*. Oxford, England. Blackwell Scientific Publications, 1994:93-121.
16. Andersson K E. The overactive bladderL pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997; 50 (Suppl 6A):74-84.
17. Morrison JFB. The physiological mechanisms involved in bladder emptying. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997; 184:15-8.
18. Van Arsdalen K, Wein AJ. Physiology of micturition and continence. In: *Clinical Neurology*, 2nd ed. Boston: Little, Brown & Co., 1991:25-82.
19. Burnstock G. Nervous Control of smooth muscle by transmitters, co-transmitters, and modulators. *Experientia* 1985; 41:869-74.
20. Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol Scand* 1986; 126:67-91.
21. Daniel EE, Cowan W, Daniel VP. Structural bases of neural and myogenic control of human detrusor muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1247-73.
22. De Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1993; 20:383-401.
23. Wang P, Luthin JR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273:959-66.
24. Andersson K E. Emptying against outflow obstruction – pharmacological aspects. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997; 184:77-84.
25. Nilverbrant L, Hallaen B, Larsson G. Tolterodine – a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: preclinical pharmacological and clinical data. *Lfe Sci* 1997; 60:1129-36.
26. Tobin G, Sjygren C. In vivo and in vitro effects of muscarinic receptor antagonists on contractions and release of [3H] acetylcholine in the rabbit urinary bladder acetylcholine in the rabbit urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 1995; 281:1-8.
27. Somogyi GT, De Groat WC. Evidence for inhibitory nictotinic and facilitatory muscarinic receptors in cholinergic nerve terminals of the rat urinary bladder. *J Auton Nerv Sys* 1992; 37:89-98.
28. Somogyi GT, Tanowitz M, De Groat WC. M1 muscarinic receptor-mediated facilitation of acetylcholine release in the rat urinary bladder. *J Physiol* 1994; 480:81-9.
29. Yarker YE, Goa KL, Fitton A, Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995; 6:243-62.

30. Nishizawa O. Discussion: assessment of symptoms in patients with an overactive bladder. *Urology* 1997; 50 (Suppl 6A):23.
31. The epidemiology of urinary incontinence in Asian females. Marie Carmela Lapitan, M.D., *Int Urogynecol J* 2001;12:226-231
32. Kirschner-Hermanns R, Fielding JR, Versi E, Resnick NM; "Magnetic resonance imaging of the lower urinary tract." *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9; 317-319.
33. Female stress, urge, and mixed urinary incontinence are associated with a chronic and progressive pelvic floor/vaginal neuromuscular disorder: An investigation of 317 healthy and incontinent women using vaginal surface electromyography, Marianne Gunnarsson, Anders Mattiasson, Department of Urology, University Hospital, Lund, Sweden, *Neurourology and Urodynamics* Volume 18, Issue 6, Pages 613 – 621
34. Snooks S J, Badenoch D F, Tiptaft R C, Swash : Perineal nerve damage in genuine stress incontinence: An electrophysiological study, *Br J Obst Gynecol* 1989;96:29-32
35. Smith A R B, Hosker G L, Warrell D W: Role of partial denervation of pelvic floor in etiology of genitourinary and stress incontinence of urine: A neurophysiological study, 1989;96:24-8
36. Fascial and muscular abnormalities in women with urethral hypermobility and anterior vaginal wall prolapse
J.O. DeLancey, MD, www.med.umich.edu/obgyn/pfrg/pdf/DeLancey.