

第二十四章：生物材料及注射剂

Dr PEARLLYN QUEK LENG CHOO, Singapore

概论

尿道周增加体积的植入物 (periurethral bulking)治疗的相对简单及微创性，被其远期并不耐久的疗效所抵消。寻找更恒久的体积增加物料仍在继续。然而，在这微创吊带流行的日子里，注射剂在处理应力性失禁中的角色受到质疑。虽然如此，它在治疗某些应力性失禁可能仍有一定位置。诸如因括约肌闭合不全的应力性失禁而病者身体状况久佳的，或之前抗失禁手术虽已将膀胱颈充份复位但仍失效的患者。

引言

1938 年 Murless 描述 20 例应力性失禁患者接受阴道前壁组织硬化剂注射 (sclerosant)(鱼肝油酸钠 Sodium Morrhuate)。结果尿道周围的瘢痕使 60% 患者得到治愈。自此，尿道周围注射物料，包括合成的或生物的，都有被采用作为治疗应力性失禁的微创方法。

尿道周围注射的长期疗效，受到植入物质的吸收及颗粒移走所削弱，使到植入物失去体积及膨胀效果。

理想的增加体积植入物(bulking agent)

植入物的物料要无免疫原能(non-immunogenic)，生物兼容(biocompatible)，不可吸收(nonresorbable)，以及仅会诱发轻微的纤维化及瘢痕。其它重要的考虑包括价格，是否容易注射，以及物料的物理特性，后者应减少注射后的渗漏以及在愈合时膨胀效果的转变。

构成注射物料的颗粒直径应在 80um 以上，以避免为主体巨噬细胞 (macrophage)所吞噬，而转移到身体远处。生物材料应被改为无变应原或低变应原能(non or low allergenic)，也应改为无细胞(acellular)或低细胞以减少病原体感染的危机。

尿道机制的解剖

注射植入物后达至尿控的实际机制仍未清晰。一般假定增加体积造成粘膜紧贴，使尿道内腔得到有效封闭(图 1,2)。注射后有录得主观排尿困难，最大尿流率减低，以及最大排尿压力增加等，因此尿控的机制可能也包括梗阻的成份。患者在尿道周围注射后，Valsalva 漏尿点压力(Valsalva Leak Point Pressure)都可见增加。

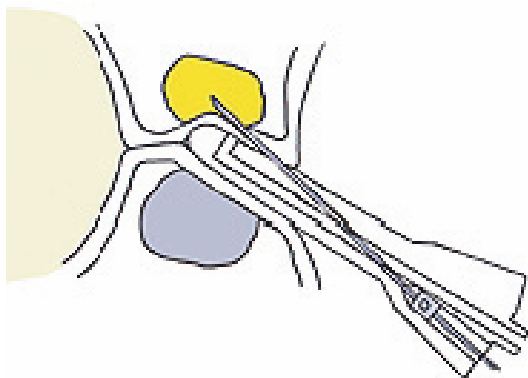


图 1. 尿道周围注射植入物

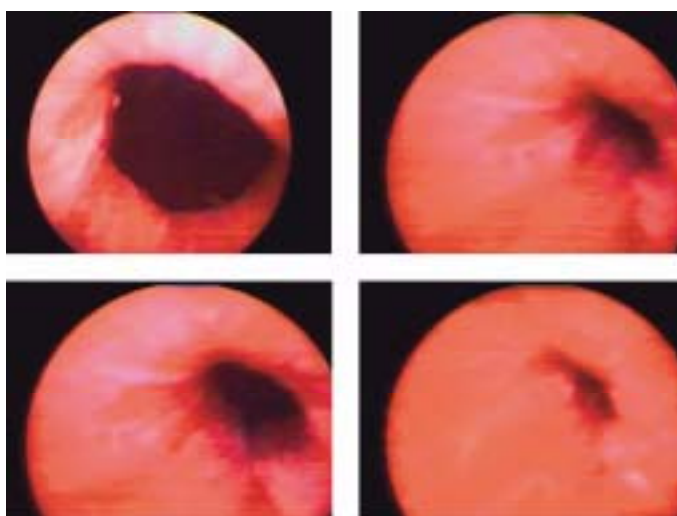


图 2. 注射植入物后增加体积造成粘膜紧贴，使尿道内腔得到有效封闭

适合作尿道周围注射的病者

有重度尿道过高移动性的患者，对尿道周围注射植入物并未证实有良好反应，故并不建议使用。

尿道粘膜脆弱或尿道有瘢痕及纤维化，会使充份膨胀尿道周围组织有一定困难。

一般来说，不适合或不愿意考虑更侵入性治疗的患者，之前抗失禁手术失败的患者，特别是典型 Blaivas Olson 第三类尿道的患者，都是尿道周围植入注射的适合对象。

尿道周围注射的结果

不同的研究对「治愈」或「显著改善」有不同定义。病者主观的成效报告常与医师决定的结果有出入。现今仍未有报告结果的统一标准。

治疗后尿动力学测试可能是评估成效的最客观方法，一般被认为是金标准。可是，体检，半量化的護垫测试(pad test)，排尿日记(voiding diary)及经验证的专

为尿路而设的生活素质测量等，对于较全面地评估「治愈」，「显著改善」及「病者满意程度」等同样重要。

在评估尿道植入物注射特别要留意随访时间及从最后注射距离时间，因为众所周知，尿控率会与时间递减。至今，植入物的耐久成效仍未能与现今失禁手术的金标准，诸如 Burch 阴道悬吊术或耻骨阴道悬带等相比。这究竟是因为植入物的消失或是植物物这概念本身的问题，现在还未弄清楚。

植入物(bulking agents)

聚四氟乙烯(Polytetrafluoroethylene PTEF, Teflon)

PTFE 是一微聚合粒子 (micropolymeric particles) 的胶体悬液 (colloid suspension) 所构成的糊状物。因大部份粒子直径小于 50um，被细胞吞噬 (phagocytosis) 的危机增高，是故有远程迁移 (migration) 至肺，肝，脑及脾等报导。有关局部或远程肉芽瘤 (granuloma) 形成及在植入物贴邻发现瘤肿的报告，都引起对植入物安全性的忧虑。PTFE 仍未获美国 FDA 认可作为尿道周围的植入物。

牛胶原(Bovine Collagen)

牛交联胶原 (bovine cross-linked collagen) 是从牛真皮胶原 (bovine dermal collagen) 的纯化提取物 (purified derivative)，以茂二醛 (glutaraldehyde) 溶液及磷酸盐缓冲盐水 (phosphate buffered saline) 进行交联而成。

约 3% 患者有变态反应 (allergic reaction)，因此须作术前皮肤测试 (skin test)。胶原注射的成功率，因不同治愈定义，随访时间，最后注射时间及注射次数而有差异。最初的成功率颇令人鼓舞。治疗率及改善率合并在第一年高达 77-90.5%。在较长的随访，治愈率加改善率仅有 23-45%。

Groutz 将治愈定义为以护垫测试及 24 小时排尿日记，确定没有应力性或紧迫性漏尿，报告了在平均随访 12+/-9.6 个月，及最后注射与评估平均间距 6.4+/-4.9 个月的治愈率为 13% 及 10% 重大改善。Haab 用病者主观评估，报告了在最后注射后平均随访 7 个月的治愈率为 24%。

Herschorn 计算出在没有进一步注射病者可维持无漏尿的机会，在第一年为 72%，第二年为 57%，而第三年为 45%。

总的来说，在短、中期胶原注射可获得一定的成效。可是，通常会需要多次注射以保持尿控，而这就难免引起对成本效益及尿道周围纤维化的关注。

自身脂肪 (autologous fat)

使用脂肪作植入物的主要缺点就是其可吸收性。游离脂肪移植的吸收率有报告高达注入体积的 60%。以磁共振成象 (MRI) 录得在六个月体积减少达 55%。

在随机双盲安慰剂对照试验中 (randomized double blind placebo controlled trial) 尿道周围脂肪注射并不见得比生理盐水作安慰剂的治疗，更能有效治疗应力性失禁。Fantarosa 及 Blaiwas 报告平均 2.7 次注射后，在 1-12 个月随访有 28% 治

愈及 51% 得到改善。

Haab 将脂肪及胶原植入物作了一前瞻性(prospective)比较，发觉在脂肪注射组，在最后注射后平均 7 个月的随访，仅有 13% 病者报告主观治愈。

要求病者将术后改善评分为 0-100% 时，平均主观的改善分数为 $31.2 \pm 41.7\%$ 以这样的结果，自身脂肪现今已鲜有用作尿道周围的植入物了。

碳粒子(Carbon particles, Durasphere, Carbon Medical Technologies, St Paul)

FDA 新近认可的植入物之一，为悬于含 3% β -葡聚糖(glucan)水基(water based)载体(carrier)凝胶(gel)的热解碳衣锆珠(pyrolytic carbon coated zirconium beads)。珠的目标直径范围为 251-300 μm ，比粒子在组织内迁移直径阈值的 80 μm 超出 3 倍 (图 3)。

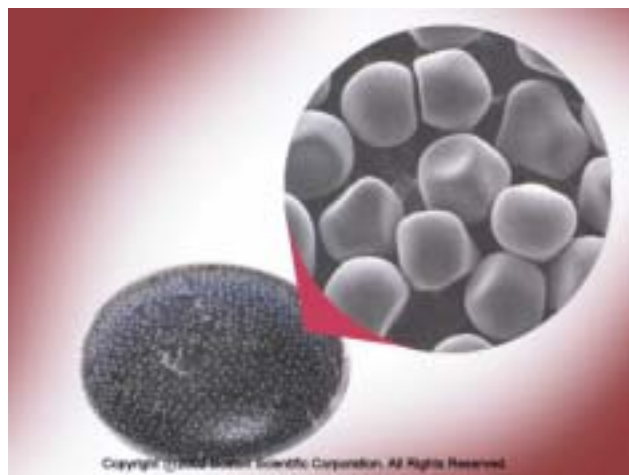


图 3. 碳衣锆珠

混合物的高粘度(viscosity)，为早期的溢出或流走设定重大阻力。而亦因此需要较大口径的针咀及改变技巧，使注射较容易。

在一比较 Durasphere 及牛胶原的多中心随机双盲对照研究中，在 12 个月随访，Durasphere 组中 66.1% 有一个以上尿控级别改善，而胶原组则有 65.8%。一小时护垫测试的平均重量在术前及 12 个月随访在 Durasphere 组分别为 46.4g 及 27.9g，而在胶原组则为 41.5g 及 26.4g。Durasphere 组的平均注射次数为 1.69 而胶原组则为 1.55。在以电话访问病人主观评估的延长至 24 及 36 个月随访，仅有 33% 及 21% 的患者报告 Durasphere 仍维持有效。

Macroplastique

Macroplastique 为一悬于低分子量聚烯吡酮水质凝胶(low molecular weight polyvinylpyrrolidone PVP hydrogel)的硫化硅粒子(vulcanized silicon particles)。粒子直径范围 100-300 μm ，平均值为 100 μm (图 4)。它在欧洲及亚洲均有被采用作植

入物并有中期的成效，但至今仍无获美国 FDA 认可。



图 4. Macroplastique 硫化硅粒子

因为它的高粘度，Macroplastique 要以高压枪注射。若针咀深入粘膜下层，则有物料挤出(extrusion)的问题。Hariss 报告 3 个月早期成功率为 73%，而 3 年则为 58%(16/40 无漏尿，无护垫，7/40 改善但不全乾)。Sheriff 及 Shah 报告结果相若，1 个月成功率为 90%，3 个月 75%，2 年则为 48%。虽未获 FDA 认可，但在欧洲则仍是植入物的优先选择。

钙羟磷灰石粒子(calcium hydroxyapatite CaHA)

CaHA 是骨骼中的自然成分，在牙科及骨科早有医疗用途，已被证实具生物兼容性。平均直径 100um 的合成 CaHA 粒子在临床前犬只试验中，在尿道周围注射并未见有长期炎症反应或骨化(Ossification)。

Mayer 在一涉及 10 名患者的初步研究中，报告平均护垫使用量由每天 2.59 减至 1.64，而平均 24 小时护垫重量由 104.9g 减至 1.5g。在平均随访 37 个月，3 名患者复发并接受吊带手术。2 名患者保持干爽而 4 名患者只需轻盈护垫。CaHA 目前正以大型多中心试验评估。

微型小囊(Microballoons)

硅高弹体(silicon elastomer)微型小囊是针对植入物吸收或迁移而设计的。小囊原本大小为 1.5x7.3mm，充盈后为 8.5x21mm。当小囊放置在尿道周围正确部位时，以生物惰性(bio-inert)凝胶(gel)(PVP 及 98%水)注入小囊。小囊有鸭咀形活瓣防止物料在小囊充盈后流出 (图 5)。



图 5. 硅高弹体微型小囊

在参与多中心试验时，笔者以这小囊治疗 318 名应力性失禁的妇女。初步结果显示，在平均随访 17.4 个月时 7/18 完全干爽而 10/18 有重大改善。Pycha 为 19 名应力性失禁妇女植入小囊，在一次植入后平均 14.4 个月随访，42%(8/19)得到治愈而 37%(7/19)有显著改善。

笔者最近报告了其治疗组的 5 年结果。在 7 名愿意的患者中，以磁共振成像(MRI)观察小囊数目，位置及体积减少。本组平均随访 75.3 个月(63-78 个月)，整体而言四名(27%)患者完全干爽(无漏尿记录，护垫测试阴性，尿动力学无漏尿)及 7 名(46%)大有改善(漏尿次数及护垫测试>75%改善，无意欲作进一步治疗)。4 名在术后早期症状复发，重复注射无效并已接受确定的治疗失禁手术(definitive surgery)。

总的来说，在 5 年病人仍维持良好的满意程度。73% 患者完全或大致干爽。失败都在术后早期出现，并倾向与重度的尿道过高移动性有关。在 7 名接受 MRI 妇女中，21/37 植入小囊仍然可见。57% 可见的小囊中录得体积消失范围由 5.5 至 100% 不等(平均减少 19%)。这体积消失可能由缓慢渗漏所致，理论上可以用可调式尿控治疗(Adjustable Continence Therapy)装置克服。这装置由硅囊组成，有外周通路可补充体积消失。

可调式尿控治疗(Adjustable Continence Therapy ACT)

ACT 装置包含一个可调的硅质囊，以双腔管接连到置于皮下的钛金属入口(port)。装置由会阴经皮以刺针输送，在 X 光引导下带向膀胱颈。在膀胱颈两侧各置一囊，在膀胱阴道空间近端，而在盆内筋膜之下。每囊各以 1-2ml 等张(isotonic)造影剂无菌水溶液注满，其后再经外周钛入口补充。

Kocjancic 在 16 名病者 24 个月随访中，报告 62% 干爽(10/16 在体检无漏尿，

无须保护)及 7%(3/16)有显著改善。48%需要补充一次维持尿控，而 18%则需两次或以上。并无尿潴留发生。

结论

在这微创吊带流行时日子里，注射剂在处理应力性失禁中的角色受到质疑。尿道周植入物治疗的相对简单及微创性，被其远期并不耐久的疗效所抵消。

它在治疗某些应力性失禁可能仍有一定位置。诸如因括约肌闭合不全而病者身体久欠佳的，或之前抗失禁手术虽已将膀胱颈充分复位但仍失效的患者。可调式囊是最接近理想的植入物，其远期效果值得拭目以待。

参考文献

1. Murless BC: The injection treatment of stress incontinence. *J Obstet Gynecol Br Emp* 45: 521-524, 1938.
2. Pickard R, Reaer J, Wyness L, Cody DJ, McClinton S, N'Dow J: Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2): CD003881.
3. Pycha A, Klingler CH, Haitel A, Heitz-Peer G, Marberger M. Implantable microballoons: An attractive alternative in the management of intrinsic sphincter deficiency. *Eur Urol*. 1998; 33 (5): 469-75.
4. Solomon L.Z., Birch B.R., Cooper A.J., Davies C.L. and Holmes S.A.V. Nonhomologous bioinjectable materials in urology: 'Size matters'? *BJU International* (2000), 85, 641-645.
5. Claes H, Stroobants D, Van Meerbeek J, Verbeken E, Knockaert D and Baert L. Ppulmonary migration following periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. *J. Urol.*, 142: 821-822, 1989.
6. Hakky M, Kolbusz R, and Reyes CV: Chondrosarcoma of the larynx. *ENT J* 68: 60-62, 1989.
7. Ang LP, Tay KP, Lim PH, Chng HC. Endoscopic injection of collagen for the treatment of female urinary stress incontinence. *Int. J Urol*. 1997 May; 4(3): 254-8.
8. Herschorn S, Radomski SB. Collagen injections for genuine stress urinary incontinence: Patient selection and durability. *Int. Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1997; 8 (1): 18-24.
9. Groutz A, Blaivas JG, Kesler SS, Weiss JP, Chaikin DC. Outcome results of transurethral collagen injection for female stress incontinence: Assessment by urinary incontinence score. *J Urol*. 2000 Dec; 164 (6): 2006-9.
10. Horl HW, Feller AM, Bierner E: Technique for liposuction fat reimplantation and long-term volume evaluation by magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg* 26:248, 1991.
11. Patricia E. Lee; Rose C. Kung; Harold P. Drutz. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: A randomised double-blind controlled trial. *The Journal of Urology* 2001; 165: 153-158.
12. Santarosa RP, Blaivas JG: Periurethral injection of autologous fat for the treatment of sphincteric incontinence. *J Urol* 151:607, 1994.
13. Haab F, Zimmern PE, Leach GE. Urinary stress incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency:

- Experience with fat and collagen periurethral injections. *J Urol.* 1997 Apr; 157 (4): 1283-6.
14. Deborah Lightiner, Carlos Calvosa, Roger Andersen, Ira Klimberg, C. Gilbert Brito, Jeffrey Snyder, Donald Gleason, David Killion, James MacDonald, A.U. Khan, Ananias Diokno, Larry T. Sirls, and Daniel Saltzstein. A new injectable bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: Results of a multicenter, randomised, controlled, double-blind study of duraspHERE. *Urology* 58: 12-15, 2001.
15. Madjar S, Covington-Nichols C, Secrest CL. New periurethral bulking agent for stress urinary incontinence – Modified technique and early results. *J Urol.* 2003 Dec; 170 (6 Pt 1): 2327-9.
16. Chrouser KL, Fick F, Goel A, Itano NB, Sweat SD, Lightner DJ. Carbon coated zirconium beads in betaglucon gel and bovine glutaraldehyde cross-linked collagen injections for intrinsic sphincter deficiency: Continence and satisfaction after extended follow-up. *J Urol.* 2004 Mar; 171 (3): 1152 – 5.
17. Harriss DR, et al. Peri-urethral silicone microimplants (Macroplastique) for the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Urol.* 1996 Nov; 78 (5) 722-725.
18. Sheriff MK, Foley S, McFarlane J, et al: Endoscopic correction of intractable stress incontinence with silicone microimplants. *Eur Urol* 32: 284-288, 1997.
19. Robert Mayer, Martha Lightfoot, and Ichabod Jung. Preliminary evaluation of calcium hydroxylapatite as a transurethral bulking agent for stress urinary incontinence. *Urology* 57: 434-438, 2001.
20. Quek, P.; Mohan, R. S.; Lim, P. Microballoon implants: An alternative bulking agent for stress urinary incontinence. *BJU International - Supplement.* 83 Supplement 4:41, June 1999
21. Kocjancic E, Sauter T, Costa P, Pacetta A, Sadi M, Chartier Kastler E, Wachter J, Maier u, Slutsky J. Efficacy analysis of an international study of the adjustable continence therapy (ACT) for female stress urinary incontinence. *ANZ Journal of Surgery.* 74(4):A12, April 2004.