

·综述·

中枢神经损伤后膀胱逼尿肌过度活动的治疗进展*

索 吕¹ 王红星^{2,3,4}

膀胱逼尿肌过度活动(detrusor overactivity, DO)是指膀胱充盈期逼尿肌自发或受刺激引起的不随意异常收缩^[1]。由神经系统病变的DO可称为神经源性逼尿肌过度活动(neurogenic detrusor overactivity, NDO),通常发生在影响脑桥以上和/或骶髓以上调节下尿路功能的神经通路。中枢神经损伤后DO严重影响患者生活质量,其中尿失禁通常会给患者带来卫生不良、皮肤皲裂和与社会的隔离等问题^[2],并且尿潴留、高膀胱压力及膀胱括约肌的协同失调等可进一步损害上尿路功能,导致肾脏功能损伤,继而带来全身的影响。而临床上目前采用长期留置导尿管方法,会有诱发慢性尿道感染、肾功能损伤以及膀胱癌的风险^[3]。长久以来DO临床治疗受到广泛关注,本文对DO最新治疗进展作一综述。

1 DO的病理机制

关于中枢神经损伤后DO的发生机制,没有统一的标准,分析可能是由多个机制共同参与。如脑内神经递质学说, γ -氨基丁酸、阿片样物质、血清素、去甲肾上腺素、多巴胺和谷氨酸受体及其作用机制都会影响排尿^[4]。神经源性学说,认为支配膀胱的神经发生损伤,导致膀胱本身的储尿和排尿的协调平衡被打破。任何影响脑内神经递质的传递和浓度变化以及与排尿储尿相关的神经,都会对膀胱的正常功能产生影响。目前对膀胱过度活动症的替代生物标志物的研究和使用越来越受到关注,如蛋白质细胞因子、神经营养因子、肿瘤坏死因子、神经生长因子、纤维蛋白肽甲和乙、C反应蛋白、膜结合三磷酸腺苷酶。有学者认为激活肌细胞收缩性的内源性蛋白作为评价逼尿肌过度活动的严重程度和临床治疗效果具有重要的临床价值,并且这一组蛋白质不仅在膀胱功能障碍的发病机制中起重要作用,而且在排尿的生理过程中也起重要作用^[5]。

2 膀胱的神经调控

人体正常的排尿是通过完整的神经反射通路进行,由周围和中枢神经系统的不同水平的分级调节,该调节网络协调

膀胱和尿道的平滑肌和横纹肌的活动,使排尿正常有序进行。正常人体的排尿反射为:膀胱壁受到牵张刺激—冲动沿盆神经和腹下神经感觉纤维传入—骶髓2—4段侧柱的排尿中枢—脑干以及经丘脑的投射纤维、薄神经束传递感觉到大脑皮层排尿反射高级中枢,脑桥排尿中枢(pontine micturition center, PMC)整合骶髓排尿中枢的信号和更高级中枢抑制性信号的信息后^[6-7],传出神经到脊髓,介导逼尿肌收缩、尿道外括约肌松弛,最终排尿。脊髓排尿中枢主要位于两个部位,胸腰段与骶髓排尿中枢。胸腰段神经元主要包括T10—L2的脊髓,组成交感神经,支配膀胱及其出口,主要抑制排尿。骶髓主要包括S2—S4的逼尿肌神经元和S1—S3阴部神经元。位于S2—S4的逼尿肌神经元,主要是促进排尿。S1—S3阴部神经元支配尿道括约肌和盆底肌,主要抑制排尿。

3 中枢神经损伤后DO临床特点

中枢神经损伤之后出现的储尿和排尿功能障碍的临床表现,与损伤部位、范围、程度及病程有关。据统计,神经源性膀胱影响90%以上的脊髓损伤(SCI)患者^[8]和95%以上的脊柱裂患者^[9]。不过目前大部分对NDO发病率的估计都是有偏倚的,与研究的样本例数小,只研究特定的症状,如尿失禁或尿急,加上患者往往不愿与医护人员讨论他们的症状,以及NDO患者群体的多样化特征等有关。出血性卒中患者易发展成逼尿肌反射消失,临床表现为尿潴留,而缺血性卒中患者更易发展为逼尿肌反射亢进^[10],临床表现为尿频、尿失禁。在脑卒中恢复期一般表现为尿失禁,可能是失去大脑皮层抑制后的逼尿肌反射亢进引起的^[11]。帕金森病(Parkinson's disease, PD)最常见的症状是遗尿症,其次是尿频和尿失禁^[12],可能是PD患者常常有基底核病变,而基底核对排尿有抑制作用。有学者在309名MS患者中,发现尿急症状占62%,尿频占50.4%,尿失禁占44.7%^[13]。了解常见的由中枢神经损伤后导致DO的泌尿系统表现特点,有助于临床进行针对性的治疗。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.08.025

*基金项目:江苏省临床医学研究中心支撑体系建设(BL2014084);苏州市产业技术创新专项(民生科技)项目(SS201757)

1 南京医科大学,江苏省南京市,210029; 2 南京医科大学第一附属医院康复医学中心; 3 南京医科大学附属江苏盛泽医院; 4 通讯作者
第一作者简介:索吕,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-03-04

4 DO治疗进展

DO的治疗目标是保护上尿路,恢复下尿路功能,改善尿失禁和提高患者的生活质量,保护泌尿系统功能和安全性。

4.1 药物治疗

抗胆碱能药物:抗胆碱能药物是目前临床上治疗DO的主要药物^[14],如奥昔布宁、托特罗定、索利那新、达非纳新、曲司氯铵和丙哌维林等,主要通过阻止副交感神经释放的乙酰胆碱和毒蕈碱受体结合^[15],抑制逼尿肌收缩,降低膀胱内压力,增大膀胱的容积。虽然对逼尿肌过度活动有效,但是副作用多且影响患者治疗的依从性。最常见的副作用有口干、便秘、视觉障碍等。临床上推荐的是5—30mg 每日三次奥昔布宁,根据患者的临床表现程度选择合适的剂量^[16]。其中毒蕈碱受体(muscarine receptor, MR)分为5个亚型(M1—M5)。与逼尿肌收缩直接相关的是M3受体。将M3受体阻滞剂索利那新和 $\alpha 1$ 受体阻滞剂盐酸坦索罗辛胶囊联合用于NDO患者,较单一使用索利那新更能保护NDO患者上尿路功能和提高患者生活质量,而且降低药物带来的副作用^[17]。推测将两者联合使用,一方面在膀胱储尿期抑制逼尿肌收缩,另一方面松弛尿道口以降低膀胱出口阻力,保护患者上尿路功能。研究发现通过改变药物吸收途径及口服缓释剂型也可降低并发症发生率。如奥昔布宁经膀胱灌注可避免口服带来的口干副作用^[18],疗效上与口服相当。

β 肾上腺素受体激动剂(adrenergic agonists, AA):膀胱有3种 β 受体($\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 3$),其中97%为 $\beta 3$ 受体。

米拉贝隆是目前临床唯一用于治疗DO的 $\beta 3$ AA, $\beta 3$ 受体激活后,可激活交感神经释放去甲肾上腺素^[19]引起膀胱逼尿肌松弛。一项国外的回顾性研究用50mg 米拉贝隆治疗脊髓损伤DO患者,发现膀胱容量和顺应性有所增加,导尿次数和尿失禁次数有所降低^[20]。而25mg 米拉贝隆治疗由脑血管意外和PD导致的DO患者12周,可有效降低尿急症状,且不良反应轻微,仅在少数病例中出现^[21]。以上实验只是单一实验,缺乏随机对照实验,不能说明米拉贝隆比抗胆碱能药物更能改善DO的症状。将抗胆碱能药和 $\beta 3$ 肾上腺素受体激动剂联合用于脊髓损伤老鼠,能够提高膀胱弹性蛋白水平,减少非排尿收缩,比单一药物疗法更能增加膀胱顺应性,两者的联合治疗不仅改善了膀胱的功能,而且有利于膀胱的重塑^[22]。将两者联合用于人体膀胱,是否有同样的效果,有待研究。

4.2 神经电刺激与神经调控

神经电刺激与口服药物相比,无口干、便秘等副作用,在缓解DO上效果较好,在临床上有很大的应用空间,但是,各种刺激方法目前没有统一的刺激参数和刺激频率标准,需要进一步的大样本临床研究制定。常见的电刺激方式包括骶髓前根神经电刺激、经皮神经电刺激(transcutaneous stimu-

lation, TENS)、经皮胫神经电刺激(percutaneous tibial nerve stimulation, PTNS)或骶骨旁经皮神经电刺激(parasacral transcutaneous electrical neural stimulation, PTENS)、阴部神经电刺激等。阴部神经电刺激对膀胱的调节主要在膀胱充盈时,抑制逼尿肌收缩,在膀胱过度充盈时,可促进膀胱逼尿肌收缩。盆底肌电刺激可改善MS患者膀胱过度活动的症状^[23]。国内有学者对21例骶段以上SCI患者进行盆底肌电刺激治疗8周,发现治疗8周后患者24h平均排尿次数由 11.9 ± 2.8 次/d减少至 8.4 ± 1.9 次/d、漏尿次数由 6.2 ± 3.1 次/d减少至 2.5 ± 1.7 次/d,平均单次尿量由 188.1 ± 43.3 ml/次增加至 254.1 ± 42.4 ml/次,因此盆底肌电刺激能有效地改善骶段以上SCI患者神经源性膀胱所致的尿失禁及尿频症状^[24]。动物实验阴极经脊髓直流电刺激虽然增加脊髓损伤大鼠的最大膀胱压、逼尿肌收缩间隔、膀胱临界压,但是降低膀胱基线压和无排尿收缩次数以及收缩幅度,降低逼尿肌过度活动/膀胱压比^[25],而这个指标增高已经证明与SCI后肾功能恶化密切相关^[26]。至于今后是否能够将阴极经脊髓直流电刺激应用于人体,还需要更多的实验验证。de Paula LIDS等^[27]将16例DO儿童分成两组,常规泌尿外科指导组与PTENS组,每周进行一次PTENS治疗,治疗60天后,PTENS组较常规指导组在尿急、遗尿症方面有显著改善。但是,试验涉及的例数较少,并且随访时间短,不足以明确说明电刺激治疗的长期效果。而短期的家庭便携式无创生殖神经电刺激的使用可以减少尿失禁次数,帮助患者达到管理膀胱的目标^[28],改善生活质量,同时减少了住院费用,但是是否能够长期使用,以及长期疗效和副作用仍待研究。有学者采用随机对照试验研究了100例继发于SCI后的NDO患者,一组用PTNS治疗,另一组用琥珀酸索利那新治疗,4周后发现,不仅两种方法疗效相当而且PTNS组没有口干、出血、红肿、发炎等症状^[29]。神经电刺激都是以直接或间接的方式刺激骶髓排尿中枢的神经纤维改善DO症状,对于骶髓部位的神经纤维损伤的患者,此方法的使用受到限制。而且,尚无大样本研究证明神经电刺激的长期疗效,也缺乏其与口服药物的疗效对比研究。以上各种神经电刺激都是作用于外周神经,而作用于脑部的神经调控目前已知的有经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)。TMS主要应用的是重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),指在设定频率或模式下施加重复的TMS脉冲,引起皮质的兴奋性持续时间^[30]。如5Hz rTMS在MS患者的运动皮层刺激,两周内连续5天的刺激减少了膀胱残余尿,这表明增强皮质脊髓束的兴奋性有助于改善MS膀胱功能障碍患者的逼尿肌收缩^[31]。1Hz rTMS可改善PD晚期患者下尿路症状,增加膀胱容量,未见并发症^[32]。对于骶上脊髓损伤患者,脑干脑桥

区和大脑皮质与膀胱之间的脊髓通路失去连接,在膀胱充盈时,不能够通过膀胱保护反射及增加尿道括约肌的张力来避免尿失禁。rTMS可以通过促进保护反射功能的恢复来改善SCI膀胱功能^[33]。动物和人的试验中观察到中脑导水管周围灰质中植入DBS可以快速地操纵排尿控制电路中的开关,控制排尿节律,这可能为治疗中枢性尿失禁如PD提供新的途径^[34]。有学者研究发现丘脑底核植入DBS可明显改善PD患者的尿失禁和尿频^[35]。DBS对MS的尿路症状也有轻微的改善^[36]。未来还需要更多研究DBS治疗NDO的具体作用机制和膀胱症状改善效果。

4.3 肉毒毒素注射

研究表明膀胱逼尿肌注射肉毒毒素高效(尿失禁率可降低90%,最大膀胱逼尿肌压力<40cmH₂O)和安全,对于难治性NDO,膀胱逼尿肌内肉毒毒素A(onabotulinumtoxin A, BoNT-A)注射已成为被广泛接受的有效治疗方法,可提高患者生活质量指数(quality of life, QOL)和尿动力学参数^[37],更是治疗MS患者DO的最有效的微创治疗方法(A级推荐)^[38]。BoNT-A注射治疗SCI膀胱,疗效持续时间可达8个月,胸腰椎损伤患者比颈椎损伤患者疗效好^[39]。成年人肉毒毒素剂量推荐100U—300U^[40],有学者比较了200U和300U肉毒毒素注射MS和SCI患者膀胱逼尿肌,在尿流动力学和生活质量方面都有明显的改善作用,两种剂量间的效果和维持时间无明显差别。对于首次注射肉毒毒素后尿失禁不能完全抑制者,后续注射肉毒毒素仍有40%的患者可获得更好的长期的临床效应和生活质量的改善,与那些初始治疗效果好的患者相比改善程度相似^[41],这提示临床医生,对于首次注射肉毒毒素后效果不佳的患者,可再次尝试注射。标准的注射方法是,100单位的肉毒毒素稀释为10ml,以0.5ml等分试样注射到20个部位^[42]。有学者认为,注射的部位可以缩减为1到3个点,试验也证实这样的注射方法与已经确立的标准化注射方法相比,在NDO的治疗中有相似的临床疗效和不良事件发生率^[43]。对于肉毒毒素逼尿肌注射治疗NDO疗效不佳的情况,在考虑更换治疗方法前,可尝试将剂量增加到200U,增加膀胱三角区注射点,或者更换品牌^[44],例如将肉毒毒素A从botox换为dysport,大多数的患者可以从中获得尿流动力学参数方面的改善^[45]。单次注射BoNT-A 200U可改善脊髓损伤引起的尿失禁患者临床症状^[46]。多次注射300U BoNT-A后,SCI膀胱的尿路上皮功能和连接蛋白浓度在第三次BoNT-A注射后恢复并达到正常水平,治疗效果可持续6个月,说明BoNT-A治疗能够改善慢性SCI膀胱尿路上皮功能障碍^[47]。

4.4 行为疗法

有研究将盆底肌训练、功能性电刺激、口服奥昔布宁分别用于治疗膀胱逼尿肌过度活动,发现三种方法在尿急、尿

流动力学等症状上都有改善,并且疗效上没有差异^[48],并且盆底肌训练可以有效避免口服药物的副作用。此外改变饮食习惯、睡觉前5h不要饮水,养成定时排尿的习惯也有助于管理膀胱、改善尿流动力学症状。间歇性清洁导尿对于DO患者,是国际尿控协会推荐管理膀胱的金标准^[49],临床上可以有效减少膀胱残余尿量,有助于膀胱自身反射的建立,减少长期留置尿管带来的感染等并发症^[50]。但是,由于操作本身受患者上肢功能、外界环境的限制,如患者的操作能力,经济情况,导尿环境等,在一定程度上限制了清洁间歇导尿的长期应用,部分患者出院后无法长期坚持。

4.5 中医针灸

针灸治疗膀胱逼尿肌过度活动由来已久,而常用的针灸穴位众多。取穴大部分都是在经络理论的指导下进行,遵循以近部取穴为主,以远部取穴、辨证取穴为辅的原则^[51]。益元灸是一种能够改善不完全性脊髓损伤患者的膀胱容量及残余尿量,减少并发症,促进膀胱功能恢复的有效疗法^[52]。电针俞募穴联合间歇导尿及膀胱功能训练对脊髓损伤后神经源性膀胱的治疗效果优于单独膀胱功能训练和间歇导尿。两组治疗8周后,日平均排尿次数、日平均单次尿量、日平均尿失禁次数、最大膀胱容量、充盈期逼尿肌压力、最大尿道压、最大尿流率及残余尿量等评价指标均较治疗前有所改善^[53]。针灸的最佳治疗穴位,最佳治疗频率和长期疗效方面目前仍待研究。

4.6 手术治疗

手术治疗作为以上治疗方法都无效时的替代治疗,很少应用。在小容量膀胱伴有低顺应性的患者,膀胱扩大成形术可作为一个保护肾脏和提高生活质量的选择^[54]。不同的肠道部分都可以作为膀胱扩大成形术的选择,小肠,大肠,乙状结肠,盲肠,其中回肠,是最佳选择。长期随访研究已经发现,回肠膀胱扩大成形术可以降低储尿期压力,保护上尿路功能^[55]。对于已经出现肾积水,复杂性尿路感染的患者,可以进行尿路改道,不仅可以改善患者的生活质量,还可以降低肾衰竭的风险^[54]。对于膀胱感觉敏感的逼尿肌过度活动患者,减少传入神经的信息传递可有效减轻逼尿肌过度活动。但因手术治疗的方式选择、适应证尚存争议,所以手术治疗膀胱逼尿肌过度活动并未在临床广泛开展。

5 小结

关于中枢神经损伤后逼尿肌过度活动,研究大多集中在单一疗法,如药物、神经电刺激、神经调控、肉毒毒素注射等,缺乏不同方法之间的联合治疗,病例数一般比较少,只研究单一的病种。实际上中枢神经损伤机制复杂,单一的方法都不能适用于所有损伤情况,而且在不同的临床阶段,患者表现不一。而功能性神经影像的不断发展和重视,如功能性磁

共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI), 正电子发射断层摄影(previous positron emission topography, PET)等检查,可以提供排尿阶段大脑所参与的特定区域,为临床提供更具体的诊断方法和治疗的措施,为进一步研究治疗方法提供新思路。

参考文献

- [1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society[J]. *Urology*, 2003,61(1):37—49.
- [2] Cameron AP. Medical management of neurogenic bladder with oral therapy[J]. *Translational Andrology and Urology*, 2016,5(1):51—62.
- [3] Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, et al. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: Evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer[J]. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2002,83(3):346—351.
- [4] Andersson K. Treatment of the overactive bladder: possible central nervous system drug targets[J]. *Urology*, 2002,59(5, Supplement 1):18—24.
- [5] Berdichevskii VB, Berdichevskii BA. Non-neurogenic activators of myocyte contraction and their role in the realization of the accumulative-evacuating functions of the urinary bladder[J]. *Urologiia*, 2018(2):121—123.
- [6] Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control[J]. *Neurourology and urodynamics*, 2010,29(1):49—55.
- [7] Griffiths DJ, Fowler CJ. The micturition switch and its fore-brain influences[J]. *Acta Physiologica*, 2013,207(1):93—109.
- [8] Cameron AP, Wallner LP, Tate DG, et al. Bladder management after spinal cord injury in the United States 1972 to 2005[J]. *The Journal of Urology*, 2010,184(1):213—217.
- [9] Torre M, Guida E, Bisio G, et al. Risk factors for renal function impairment in a series of 502 patients born with spinal dysraphisms[J]. *Journal of Pediatric Urology*, 2011,7(1):39—43.
- [10] Han K, Heo SH, Lee S, et al. Comparison of urodynamics between ischemic and hemorrhagic stroke patients; can we suggest the category of urinary dysfunction in patients with cerebrovascular accident according to type of stroke? [J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2010,29(3):387—390.
- [11] Griffiths D, Clarkson B, Tadic SD, et al. Brain mechanisms underlying urge incontinence and its response to pelvic floor muscle training[J]. *The Journal of Urology*, 2015, 194(3):708—715.
- [12] Campos-Sousa RN, Quagliato E, Silva BBD, et al. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors[J]. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2003,61(2B):359—363.
- [13] Akkoç Y, Ersöz M, Yüceyar N, et al. Overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: Frequency, severity, diagnosis and treatment[J]. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 2016,39(2):229—233.
- [14] Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction[J]. *European Urology*, 2009,56(1):81—88.
- [15] Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis[J]. *European Urology*, 2012,62(5):816—830.
- [16] Romo P, Smith CP, Cox A, et al. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury [J]. *World J Urol*, 2018,36(10):1555—1568.
- [17] 陈晖, 蒋重和, 汤平, 等. 索利那新联合盐酸坦索罗辛治疗神经源性逼尿肌过度活动的临床研究[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2015,20(10):701—704.
- [18] Guerra LA, Moher D, Sampson M, et al. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review[J]. *The Journal of Urology*, 2008, 180(3):1091—1097.
- [19] Tyagi P, Thomas CA, Yoshimura N, et al. Investigations into the presence of functional Beta1, Beta2 and Beta3-adrenoceptors in urothelium and detrusor of human bladder[J]. *International Braz J Urol*, 2009,35(1):76—83.
- [20] Wollner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2016,54(1):78—82.
- [21] Chen S, Kuo H. Therapeutic efficacy of low-dose (25 mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases[J]. *LUTS*, 2019,11(2):53—58.
- [22] Wada N, Shimizu T, Takai S, et al. Combinational effects of muscarinic receptor inhibition and β 3-adrenoceptor stimulation on neurogenic bladder dysfunction in rats with spinal cord injury[J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2017,36(4):1039—1045.
- [23] Ferreira AP, Pegorare AB, Salgado PR, et al. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016,95(1):1.
- [24] 杨幸华, 燕铁斌, 彭树秀, 等. 盆底肌电刺激用于治疗脊髓损伤患者神经源性膀胱的观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2009,24(8):715—718.
- [25] Ahmed Z. Effects of cathodal trans-spinal direct current stimulation on lower urinary tract function in normal and spinal cord injury mice with overactive bladder[J]. *J Neural Eng*, 2017,14(5):56002.
- [26] Elmelund M, Klarskov N, Bagi P, et al. Renal deterioration after spinal cord injury is associated with length of detrusor contractions during cystometry—A study with a median of 41 years follow-up[J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2017,36(6):1607—1615.
- [27] de Paula L, de Oliveira LF, Cruz BP, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation (PTENS) once a

- week for the treatment of overactive bladder in children: A randomized controlled trial[J]. *J Pediatr Urol*, 2017,13(3): 261—263.
- [28] Bourbeau DJ, Gustafson KJ, Brose SW. At-home genital nerve stimulation for individuals with SCI and neurogenic detrusor overactivity: A pilot feasibility study[J]. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 2019,42(3):360—370.
- [29] 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]. *International Urology and Nephrology*, 2015,47(3):451—455.
- [30] Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety[J]. *Brain and Cognition*, 2002,50(3):366—386.
- [31] Centonze D, Petta F, Versace V, et al. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis[J]. *Multiple Sclerosis*, 2007,13(2):269.
- [32] Brusa L, Finazzi Agrò E, Petta F, et al. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients[J]. *Movement Disorders*, 2009,24(3):445—448.
- [33] Ellaway P H, Vásquez N, Craggs M. Induction of central nervous system plasticity by repetitive transcranial magnetic stimulation to promote sensorimotor recovery in incomplete spinal cord injury[J]. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 2014,8:42.
- [34] Green A L, Stone E, Sitsapasan H, et al. Switching off micturition using deep brain stimulation at midbrain sites[J]. *Ann Neurol*, 2012,72(1):144—147.
- [35] Witte LP, Odekerken V, Boel JA, et al. Does deep brain stimulation improve lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease?[J]. *Neurol Urology*, 2018,37(1):354—359.
- [36] Abboud H, Hill E, Siddiqui J, et al. Neuromodulation in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2017,23(13):1663—1676.
- [37] Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE, et al. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders[J]. *European Urology*, 2014,65(5):981—990.
- [38] Groen J, Pannek J, Castro DD, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology[J]. *Eur Urol*, 2016,69(2):324—333.
- [39] Al Taweel W, Alzyoud K M. The effect of spinal cord-injury level on the outcome of neurogenic bladder treatment using OnabotulinumtoxinA[J]. *Urology Annals*, 2015,7(3):320—324.
- [40] Knuepfer S, Juenemann K. Experience with botulinum toxin type A in the treatment of neurogenic detrusor overactivity in clinical practice[J]. *Therapeutic Advances in Urology*, 2014,6(1):34—42.
- [41] Denys P, Dmochowski R, Aliotta P, et al. Positive outcomes with first onabotulinumtoxinA treatment persist in the long term with repeat treatments in patients with neurogenic detrusor overactivity[J]. *BJU International*, 2017,119(6):926—932.
- [42] Lucas MG, Bosch RJL, Burkhard FC, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence[J]. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 2013,37(8):459—472.
- [43] Avallone MA, Sack BS, El Arabi A, et al. Less is more—A pilot study evaluating one to three intradetrusor sites for injection of OnabotulinumtoxinA for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity[J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2017,36(4):1104—1107.
- [44] Doherty A, Hennessey DB, Onggo JR, et al. Modifications to Botulinum toxin A delivery in the management of detrusor overactivity recalcitrant to initial injections: a review[J]. *World J Urol*, 2019,37(5):891—898.
- [45] Bottet F, Peyronnet B, Boissier R, et al. Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed[J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2018,37(1):291—297.
- [46] Chen SF, Jiang YH, Kuo HC. Single onabotulinumtoxinA 200U dose improved clinical symptoms but not urothelial dysfunction in neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury[J]. *J Formos Med Assoc*, 2019,118(1 Pt 1): 125—133.
- [47] Chen S, Chang C, Kuo H. Clinical Efficacy and changes of urothelial dysfunction after repeated detrusor botulinum Toxin a injections in chronic spinal cord-injured bladder: Toxins[Z]. 2016: 8, 164.
- [48] Arruda RM, Castro RA, Sousa GC, et al. Prospective randomized comparison of oxybutynin, functional electrostimulation, and pelvic floor training for treatment of detrusor overactivity in women[J]. *International Urogynecology Journal*, 2008,19(8):1055—1061.
- [49] Stohrer M, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, et al. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction[J]. *Prog Urol*, 2007,17(3):687—699.
- [50] Prieto JA, Murphy C, Moore KN, et al. Intermittent catheterisation for long-term bladder management (abridged cochrane review)[J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2015,34(7):648—653.
- [51] 冯茵茵, 姜春雷, 丰晓溟, 等. 近10年针灸治疗膀胱过度活动症的穴位优选研究[J]. *湖南中医杂志*, 2017,33(12):126—128.
- [52] 刘承梅, 高玲莉, 冯晓东. 益元灸治疗不完全性脊髓损伤后膀胱功能障碍的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2017,32(10):1148—1151.
- [53] 钱宝延, 蔡西国, 马玉娟, 等. 电针俞募穴治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的临床观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2016,31(1): 50—53.
- [54] Sajadi KP, Goldman HB. Bladder augmentation and urinary diversion for neurogenic LUTS: current indications[J]. *Curr Urol Rep*, 2012,13(5):389—393.
- [55] Gurung PM, Attar KH, Abdul-Rahman A, et al. Long-term outcomes of augmentation ileocystoplasty in patients with spinal cord injury: a minimum of 10 years of follow-up[J]. *BJU Int*, 2012,109(8):1236—1242.