夜尿症的临床研究进展

关志忱[△]

(北京大学深圳医院泌尿外科, 深圳 518036)

[关键词] 夜尿症; 排尿障碍; 诊断; 治疗

[中图分类号] R694.5 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2010)04-0487-06

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2010.04.030

夜尿症或夜间排尿是打断睡眠的一个重要因素, 该病严重影响生活质量, 是能够导致死亡率增加的现象或疾病^[1]。夜尿症或夜间排尿在老年人群中高发, 因此常被认为是随年龄增长而正常发生的现象, 但目前尚无任何证据表明健康的老年人应该患该病症。夜尿症可由多种泌尿系统疾病或非泌尿系统疾病引起, 某些病例中甚至同时存在多种疾病。本文将回顾夜尿症的确切定义、流行病学、病理生理学、病因以及老龄化对夜尿症的影响, 此外, 本文还探讨了夜尿症的各种治疗方式。

1 夜尿症的定义

2002年, 国际尿控学会 (International Continence Society) 发布的术语报告将夜尿症定义为“夜间醒来排尿”^[2]。这个定义表明, 夜间起床是以排尿为目的的才可以被称为夜尿症, 而并不是夜间排尿都归结于夜尿症, 例如, 因其他原因而醒来并附带的正常排尿就不属于夜尿症。此外, 遗尿症是指在睡眠状态下排尿, 与夜尿症完全不同, 因此, 儿童经常出现的夜间尿床 (遗尿) 不属于本文讨论的范围, 因为它是完全不同的另一种病理现象, 需要采用不同的治疗策略。

2 夜尿症的流行病学

夜尿症是临床较常见的现象, 研究发现约有 2/3 的中年人受此困扰^[3]。采用国际尿控学会的定义, 成年男性夜尿症的患病率为 9% ~ 14%, 老年人及患有下尿路疾病 (如良性前列腺增生) 的男性患者的患病率更高^[4-5]。夜尿症的患病率随着年龄的增加而增高。 Tikkinen 等^[6]对年龄在 18 ~ 79 岁的芬兰人群进行研究时发现, 夜尿症患病率在男性和女性患者 (每晚至少排尿 1 次) 分别为 37% 和 43%^[6], 由于男、女夜尿症患病率年增长率分别为 7.3% 和 3.5%, 因此在年龄为 50 ~ 59 岁的人群中, 约近一半患有夜尿症, 而老年人群中, 男性的患病率高于女性。如果将夜尿症严格定义为每晚排尿 2 次以上, 男性和女性的患病率就分别降至 12% 和 13%。在亚洲, 夜尿症的患病率也很高, 台湾、新加坡和韩国报告的夜尿症患病率分别为 25.9%、55.5% 和 72.7% (40 ~ 89 岁人群)^[7-8]。

3 夜尿症的病理生理学

夜尿症的发生机制主要为膀胱容量减少和多尿, 其中多尿是指总尿量增多, 即体重为 70 kg 的成年人在 24 h 内排尿量超过 2.8 L 或者夜间排尿比例过大, 通常夜间尿量不超过全天尿量的 20%, 而夜间排尿比例过大的人夜间尿量会超过全天的 33%^[2]。无论哪种情况, 多尿都有可能是由不适当的饮水或肾小管再吸收水分功能受损造成的。膀胱容量减小可分为功能性膀胱容量减小或解剖性膀胱容量减小, 前者通常发生在膀胱过度活动症时, 但也见于伴有下尿路症状的良性前列腺增生时 (如与膀胱出口梗阻有关), 后者多由神经异常、膀胱壁纤维化或膀胱癌导致。

不适当的饮水方式包括过量饮水和 / 或每日正常饮水量的绝大部分是在睡觉前摄入的, 不适当饮水并不完全是指饮水过量, 也包括饮水量正常, 但水中含有很大比例的利尿成分, 如饮用酒精或咖啡因。多数过量饮水为行为所致, 但是在有些情况下却表现出疾病的生理反应, 例如: 由于糖尿病治疗不充分造成渗透压提高等。近期, 有关饮水量在调制储尿期症状中的重要性已通过对照研究得到证实^[9], 很多病理生理因素都与多尿, 尤其是夜间多尿相关。两种主要调节体内水平衡的激素是精氨酸抗利尿激素和心钠素。精氨酸抗利尿激素是脑垂体分泌的, 能促使远端肾小管再吸收水分, 肾中精氨酸抗利尿激素不足可能由激素分泌不足或分泌受损导致, 也可能肾对精氨酸抗利尿激素不敏感所致。虽然精氨酸抗利尿激素大量降低或分泌不足将会导致中枢性尿崩症, 但是轻微的病理损伤就足以导致夜尿症的发生, 而这些损伤可能由其他各种疾病引起。肾精氨酸抗利尿激素受体不敏感发生率要低于其分泌不足, 不敏感的原因可归结于肾精氨酸抗利尿激素受体变异造成不同程度的受体功能紊乱^[10]。心钠素是从心房中分泌而来的, 是心房对体内液体过量反应的结果, 其主要作用是促进肾对水和钠的排泄。某些情况下会出现心钠素分泌过量, 如充血性心力衰竭。此外, 有害物质的摄入也会对肾吸收水分造成损伤, 包括饮用咖啡或酒精, 酒精对精氨酸抗利尿激素的分泌造成了部分间接影响, 但是就咖啡或酒精在利尿方面的作用是否足以造成

[△] Corresponding author, e-mail: guanzhichen@163.com

夜尿症这一问题仍存在争议^[11-12]。以治疗为目的的药物应用引起的肾吸收水功能损伤,如治疗中使用利尿药物,特别是利尿剂(如速尿)的过量服用或者是服药时间不当(临睡前服药)等应该是夜尿症的更重要原因。

上述病理生理因素可以在患者体内单独或同时存在。一些导致夜尿症的因素和疾病常与单个或者多个病理生理因素共同作用导致了夜尿症的发生,这些因素所发挥的作用会因性别不同而不同,有报告显示,男性夜尿症多与夜间多尿有关,而女性夜尿症多与膀胱容量过小有关^[13]。

4 夜尿症的病因

4.1 多尿症

多尿症的定义为:1天24h的尿量输出 $>40\text{ mL/kg}^{[14]}$,排尿频率增加,而且尿量输出也明显增加。这与夜间多尿症完全不同,夜间多尿症是指1天24h内尿量输出仍属于正常水平,但夜晚尿量输出明显增多。引起多尿症最常见的疾病有糖尿病、尿崩症和不恰当的水排泄导致原发性烦渴症。

尿崩症是一种水平衡失调的症状。中枢性尿崩症是由于继发于下丘脑和垂体后叶的抗利尿激素分泌不足所致;肾性尿崩症则是由于肾脏受体对抗利尿激素不敏感而引发。当用排尿日记来诊断多尿症时,禁水试验(water deprivation test; WDT)可以区分尿崩症和烦渴症^[15],禁水试验包括在整个夜晚控制患者饮水,若患者有夜晚饮水的习惯,则试验的时候需要安装监控器,以防止患者脱水。晨起的尿用来检查渗透压,若渗透压 $>800\text{ mOsm/kg}$ 表示抗利尿激素分泌正常。因此,若禁水试验正常则意味着多尿症是由原发性烦渴症引起的,而原发性烦渴症有可能是过量饮水或精神原因导致。

烦渴症可能与中枢神经系统的病史有关,如脑损伤、辐射或有手术史等。精神因素导致的烦渴症是一种长期的行为,需要进行行为矫正治疗,如减少液体摄入量等,但很多患者都会对这种治疗有所抵触。若禁水试验异常,则可通过肾浓缩能力测试(renal concentration capacity testing; RCCI)区分中枢性尿崩症和肾性尿崩症,具体方法如下:成年人先排空膀胱,鼻内滴入 $40\mu\text{g}$ 去胺加压素或者口服 0.4 mg 去胺加压素,3~5h后取尿液样本测试渗透压;服药12h后进水。对多数患者来说,服用去胺加压素后尿渗透压会大于 800 mOsm/kg 。肾浓缩能力测试正常者为中枢性尿崩症,可用去胺加压素进行治疗;反之,肾浓缩能力下降者(尿渗透压 $<550\text{ mOsm/kg}$)则被视为肾性尿崩症^[16]。

4.2 夜间多尿症

使用来源于排尿日记的数据,可以计算夜尿指数(nocturia index; N_i),夜间多尿指数(nocurnal polyuria index; NP_i)和夜间膀胱容量指数(nocurnal bladder capacity index; NBC_i),将这些数据综合起来,就可以确定某患者的夜尿症病因。 N_i 等于夜间排尿总量(nocturnal urine volume; NUV)除以最大排尿量(maximum voided volume; MVV),如果 N_i 大

于1说明夜间尿液产生量大于功能性膀胱容量。 NP_i 等于 NUV 除以24h排尿总量,如果 NP_i 大于33%,说明夜间多尿。 NBC_i 等于实际夜间排尿次数(actual number of nocturnal voids; ANV)和预测夜间排尿次数(predicted number of nocturnal voids; PNV)之差, PNV 等于 $N_i - 1$, NBC_i 越大,由于夜间排尿容量小于 MVV 而引起更加频繁的夜尿。夜间多尿在许多疾病或治疗中可能被忽略,如充血性心力衰竭、糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、脑血管意外、外周性水肿以及夜晚服用利尿剂或摄入液体等。

尿量输出通常在夜间会有所减少,这种昼夜节律模式似乎与夜间睡眠时抗利尿激素(antidiuretic hormone; ADH)的分泌增加紧密相关,由于抗利尿激素的增加促使肾小管对水分的再吸收,因此,夜间抗利尿激素的高度浓缩导致尿量减少。老年群体中,夜间抗利尿激素并无增加,因此导致夜间多尿症的发生。抗利尿激素的分泌可能由于脑血管意外而改变,由于脑血管意外造成的中枢神经系统损坏可以影响到下丘脑,造成抗利尿激素昼夜节律的损失。一些抑制抗利尿激素产生的因子,如前列腺素 E_2 、心钠素肽、锂、四环素以及高血钙、低血钾等也可以利尿。

Gruaagaard, Jensen等^[17]对患有多变的夜尿症的18位男性健康老年人(年龄55~73岁,平均61岁)进行研究,这组人群偶尔才会出现夜尿,因此,夜尿并不是由原发的心血管、肾、内分泌或泌尿系统疾病引起的。排尿日记数据与血清醛固酮、血管紧张素II、心钠素肽的变化有关。研究结果表明,患有夜间多尿症的夜尿量为 9.6 mL/kg ($NP_i=37\%$),而夜尿量为 5.2 mL/kg ($NP_i=24\%$)的则无夜间多尿症。患有夜尿症的患者日/夜尿量排出比为1.8,夜尿量超出最大膀胱容量的48%,而无夜尿症者日/夜尿量排出比为2.8,夜尿量仅为最大膀胱容量的80%。因此,在这组健康男性当中发生的夜尿症是由于夜间尿量超出膀胱容量而导致的。

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是由于呼吸气道阻塞而在睡眠时呼吸突然停止的现象。Ecdeshaw等^[18]发现,患有严重睡眠呼吸障碍的老年患者中多数患有夜尿症。其他研究也表明,阻塞性睡眠呼吸暂停现象越严重,夜尿症也会随之加重,其夜尿机制是由于缺氧引起肺血管收缩,右心房壁产生压力,导致心钠素肽分泌升高。病态肥胖症、肢端肥大症、哮喘、高血压、成年糖尿病和颅面畸形等都是阻塞性睡眠呼吸暂停的高危因素,这些高危群体中可能有30%~40%的患者患有阻塞性呼吸睡眠暂停,应为此类患者行多导睡眠图检查。

4.3 夜间膀胱容量的减少

由于夜间膀胱容量减少而导致的夜尿症可以分为两种类型:解剖性膀胱容量的减少或者功能性夜间膀胱容量减少。两种情况的条件均为夜间的尿量超出膀胱承载的容量,以至于患者不得不去排尿。由于泌尿系统疾病而引起的膀胱容量降低包括下尿路梗阻、先天性夜间逼尿肌过度活动、神经性膀胱功能障碍、膀胱炎、膀胱结石、输尿管结石以及膀胱肿瘤、前列腺肿瘤或尿道肿瘤等。针对夜间膀胱容量减少

的泌尿系统检查包括膀胱镜及尿动力学检查。患有严重的夜尿症与 NCB₁>2 之间存在联系已得到证实,因此,NCB₁>2 可以作为确定与夜间膀胱容量减少相关的夜尿症的域值^[19]。

4.4 混合性夜尿症

许多患有夜尿症的患者通常有夜间多尿和低夜间膀胱容量的混合症状。一项近期对 850 名膀胱过度活跃的患者调查显示,对于年轻患者而言,夜间膀胱容量减少是夜尿症发病的主要机制;而对于老年人,夜间多尿症则可能多与夜间多尿密切相关^[20]。对 194 例患有夜尿症的患者调查显示,由于夜间多尿而引起的夜尿症占 7%,低夜间膀胱容量占 57%,解剖性膀胱容量减少引起的多尿占 23%,夜间多尿和低夜间膀胱容量混合症状的占 36%^[21]。

5 夜尿症与老龄化

虽然夜尿症在年轻人当中并不常见,但它会随着年龄的增长而增加。有研究表明,60~70 岁的人群中,10%~50% 的人患有夜尿症^[22-23],到 80 岁时,夜尿症的患病率即上升到 80%~90%,而且这个年龄段中近 30% 的人每晚起床 2 次或以上^[24]。相对于年轻人而言,老年人通常会更频繁的从睡梦中醒来,而且深度睡眠很少。长期的夜尿会扰乱睡眠质量,导致白天嗜睡、抑郁症状、认知功能障碍,使生活质量和幸福感下降。夜尿症患者发生髌部骨折的风险较正常人高 1.8 倍^[25-26],而且那些每晚起床 3 次或以上的老年人死亡风险更高,比起床少于 3 次的人增加了 2 倍^[27]。夜尿症是泌尿系统疾病和肾疾病的常见的病因。

老年人患夜尿症源于多个生理和病理生理过程相互作用的结果:睡眠可以影响泌尿系统及肾功能,而老龄化可以影响睡眠,继而直接或间接的影响到泌尿系统和肾功能;此外,与年龄有关的疾病,如糖尿病或慢性肾疾病等也参与了这些过程,进一步加重夜尿症。

老年人夜间功能性膀胱容量下降,排尿能力减弱,最大尿流率下降。年轻人排尿后通常无残余尿,但随着年龄的增长,到 80 岁时排尿后仍会有多于 100 mL 的尿量残余在膀胱内^[28]。老年人夜间膀胱能力降低的原因一部分与膀胱顺应性下滑有关,另一部分还与衰老过程中膀胱肌肉组织学的变化改变了尿动力学有关,加之逼尿肌的过度活动,最终导致老年人频繁夜尿。另外,大型子宫肌瘤和粪便嵌塞造成的严重便秘也可以压缩膀胱,使其存储容量减少。

老年男性良性前列腺增生造成膀胱出口梗阻是较常见的疾病,这种障碍可以导致膀胱容量减少,逼尿肌过度活动,减少膀胱的顺应性。长期膀胱出口梗阻可能导致逼尿肌功能下降,残余尿量持续大量存在;慢性尿潴留还可能致尿失禁。对于女性而言,经产、雌激素缺乏可以导致盆底松弛或者老化,使盆腔器官脱垂,这种脱垂可以引起尿道闭合压力的下降及尿道长度的改变以及逼尿肌过度活动,功能性膀胱容量减少。随着年龄的增长,女性雌激素水平的下降可能引起萎缩性阴道炎及膀胱和尿道的改变,从而引起尿频或者排

尿困难。无论是膀胱出口梗阻的男性还是绝经后的女性,夜尿症都与神经性膀胱逼尿肌过度活动有关。Ouslander^[29]认为夜尿症中的逼尿肌过度活动的病理生理学很复杂,目前尚未研究清楚。

与年龄增长有关的疾病(如糖尿病和椎管狭窄)可导致膀胱功能障碍、慢性尿潴留、夜尿和尿失禁,中风和认知功能障碍可导致逼尿肌过度活动、膀胱容量减少、尿频及夜尿。其他膀胱疾病,如尿路感染或很少见的膀胱癌,也可能出现尿急、尿频及夜尿。

许多老年患者服用的药物可能影响膀胱的功能:常用抗组胺药可能通过其抗胆碱性能而导致排尿不畅,经常服用胆碱酯酶抑制剂的痴呆患者可能出现尿频^[30],β 阻断剂增加逼尿肌活动,而钙通道阻滞剂硝苯地平也已被报道与夜尿有关^[31],此外,咖啡因和酒精都有微弱的利尿作用。

有研究认为,出现膀胱出口梗阻的人患夜尿症是很正常的,尤其是对老年人而言。然而这种说法是不确切的,Bruskewitz^[32]注意到,假设是由于膀胱出口梗阻而导致的夜尿,但在行前列腺手术解除梗阻后仍然有 25% 的患者有夜尿现象,随访观察 3 年该症状仍在持续。Bodo^[33]也报道,接近 10% 老年人在做完前列腺切除术后仍有夜尿症。

5.1 老龄化对肾功能的影响

随年龄的变化肾功能也发生改变,肾重量将从成年初期的 250~270 g 降到 90 岁时的 180~200 g^[34]。70 岁时肾小球的硬化比率大约增长了 35%~50%^[35],此外,随着年龄的增长,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)也有所降低,老龄化肾间质可能表现为纤维化和肾小管萎缩。

组织学变化导致血液动力学变化,男性的肾血流量将从 20~29 岁的 600 mL/L 73 m²减少到 80~89 岁的 300 mL/L 73 m²^[36],GFR 随年龄增长会从 40 岁时的 120 mL/m²降至 85 岁时的 60~70 mL/m²^[37],中老年人血管舒张和自动调节功能也将减弱。

年轻人尿液可稀释浓缩在 52~1 200 mOsm/kg 的范围;80 岁后,只能稀释到 92 mOsm/kg 浓缩至 900 mOsm/kg^[38]。随着年龄的增长,肾的保钠能力下降,会迅速排钠。60~74 岁的健康人,肾素合成和释放的基线水平较 19~29 岁的年轻人下降了 30%~50%^[39],醛固酮水平亦减少。老年人的心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)基础水平升高,但肾小管对激素反应迟钝。总而言之,老年人尿液浓缩能力的下降及食物中水分的迅速排泄,可能使尿液在夜间无法减少,从而导致夜尿症的发生。

5.2 睡眠对肾脏和泌尿系统的影响

动物肾功能随睡眠周期的变化是显而易见的。在人类,GFR 和肾血浆流量随着个体进行昼夜的变化,睡眠期间 GFR 可以降到 36 mL/m²^[40],其下降部分是由于睡眠时心输出量和心率下降的原因所造成的^[41]。GFR 似乎不受神经调节,因为肾移植术后 6 个月仍然处于失神经状态时,GFR 也会发生昼夜变化^[42]。肌酐(creatinine, Cr)清除率的昼夜变化幅度要小于 GFR 因为肾小管中 Cr 昼夜分泌相同^[43]。

7岁以后,睡眠时尿产生的速率开始下降,并伴有尿比重的增加^[44]。对一组轮转记录 12 h昼夜尿量的志愿者的调查表明^[44],平卧位不减少尿液生成。Asplund等^[45]对ADH昼夜变化进行研究,结果表明大多数成年人夜间产生的ADH水平高于白天,而有夜尿症的成年人却没有表现出这种抗利尿激素的分泌峰值,这一发现已经被其他学者证实。Asplund和Aberg也已证实抗利尿激素的排放是夜间正常尿液减少的原因。相比之下,心钠素的分泌似乎并没有昼夜变化^[46]。不同睡眠阶段的激素变化可以影响到夜间尿量的产生,肾素分泌和醛固酮与深度睡眠阶段有关^[47-48]。

6 夜尿症的治疗

找到潜在因素是治疗夜尿症的第一步。凡是被诊断为夜尿症的患者,首先要改变生活方式和行为方式,比如如夜晚上要避免饮酒和咖啡,并尽可能减少水的摄入;睡前穿长筒袜及下午提升腿部可减少水滞留;使用经鼻持续正压呼吸可治疗睡眠呼吸暂停综合征,降低因呼吸疾病引起的夜尿症。任何在夜间可能唤醒患者因素都需要排除,但这些措施并不能单独发挥作用,多数情况下,还须使用药物配合治疗。如今,治疗夜尿症药物的成分主要有醋酸去氨加压素和其他多种抗毒蕈碱剂。治疗方法的选择取决于排尿失调的具体类型,由于不同药物的治疗效果和安全性有所不同,需要根据不同个体有针对性的选用。当治疗有多种病症的老年患者时,要考虑药物和治疗之间存在的潜在副作用。

6.1 醋酸去氨加压素

醋酸去氨加压素是一种精氨酸抗利尿激素的合成类似物,在过去的几十年中被用来治疗尿崩症和夜尿症。精氨酸抗利尿激素在哺乳动物体内维持液体总量和渗透平衡方面发挥着主要作用,血浆渗透压的变化会刺激脑下垂体分泌精氨酸抗利尿激素,从而刺激肾吸收水分。去氨加压素作为精氨酸抗利尿激素一种类似物,能增加尿液渗透压,降低总尿量^[49]。去氨加压素在治疗夜尿症中的功效在不同人群中已经得到验证,研究涉及到男性、女性及老年人,也包括长期和短期的研究^[49-50]。总体来讲,去氨加压素延长了夜尿的间距,降低了夜尿的次数、夜晚排尿量和排尿次数百分比。然而该药物也存在副作用,包括头痛、恶心、头晕和低钠血症等。使用去氨加压素引起低钠血症的风险随着年龄的增加而增大^[51],药物会降低钠离子浓度基线。一项系统的研究发现,使用口腔或者鼻腔去氨加压素治疗的老年人有 7.6% 出现低钠血症^[52],因此,在对老年人使用去氨加压素治疗时需仔细观察体内钠浓度,同时要避免用去氨加压素治疗那些患有烦渴症、肝硬化、充血性心力衰竭的夜尿症患者。

6.2 抗毒蕈碱剂

抗毒蕈碱剂,包括曲司氯铵、氯化奥昔布宁、酒石酸托特罗定、达非那新和琥珀索利那新,是治疗膀胱过度活动症和其他膀胱相关疾病的首选药物,这些药物可直接抑制逼尿肌内的毒蕈碱受体,而毒蕈碱受体被胆碱能神经丛释放的乙酰胆碱刺激时会导致膀胱收缩和排尿。最近的研究表明,除了

这一机制外,抗毒蕈碱剂也经传入神经发挥作用,缓解尿急症^[53-54]。毒蕈碱受体在人体内广泛分布,意味着抗毒蕈碱剂的作用不仅仅局限于膀胱,其在膀胱外产生作用会引起口干、便秘、头痛和头晕等副作用,但其治疗膀胱过度活动症的效果是毋庸置疑的。

临床上常用抗毒蕈碱剂来治疗夜尿症。一些临床试验也为抗毒蕈碱剂缓解夜尿症状提供了证据支持,如在比较索利那新和托特罗定治疗膀胱过度活动症的双盲试验中,研究者观察到两种药物均有效减少了夜尿(分别减少了 0.71次和 0.63次)^[55],虽然该实验缺乏安慰剂对照组,使其结果解释受限,但另一项在美国进行的曲司氯铵安慰剂对照研究进一步验证了使用曲司氯铵的患有膀胱过度活动症的患者夜尿次数比使用安慰剂组明显减少($P < 0.05$, 1周治疗 4次)^[56]。达非那新在治疗夜尿症方面的药效还不够明朗,在一个为期 12周的安慰剂对照实验中,观察到每周的夜尿次数有所改善^[57],而类似的研究却显示达非那新并没有改善夜尿次数^[58]。有研究表明,奥昔布宁治疗夜尿症的功效有限,该研究设计了一组安慰剂对照实验,调查行为治疗法和药物治疗法对尿失禁妇女的作用,结果显示,奥昔布宁的效用大大地优于安慰剂,但确不如行为变化作用明显^[59]。在一个为期 6个月的实验中,43名患有前列腺良性增生下尿路症状曾用 α 阻断剂治疗无效的男性患者,在使用托特罗定后发现其夜间平均排尿次数从 4.1次降低到了 2.9次^[60]。

虽然这些药物有共同的作用机制,但抗毒蕈碱剂确有不同的物理化学特性和药代动力学特性,这些特性在一些特定群体中影响了药物的安全性和耐受性。奥昔布宁、索利那新、托特罗定和达非那新是叔胺类药物,能够穿透血脑屏障^[61],阻断中枢毒蕈碱受体,对中枢神经系统造成不利影响(如意识模糊和产生幻觉)。尽管达非那新可以透过血脑屏障,但并不伴有认知的副作用,这可能归结于 M1 毒蕈碱受体的低亲和性。此外,还没有数据显示索利那新对中枢神经系统有明确影响。曲司氯铵是季铵类,血脑屏障的透过性低,对中枢的影响小^[62]。另外,曲司氯铵是这类药物中唯一不大量通过肝脏细胞色素 P450酶系统代谢的,从而降低了曲司氯铵与其他通过这一渠道代谢的药剂相互作用的可能性。在为老年患者选择恰当的治疗方式时,需要认真考虑到抗胆碱能药物对中枢神经系统造成的潜在威胁或与其他药物在代谢过程中的相互作用。

6.3 肉毒杆菌毒素

肉毒杆菌毒素是一种突触前神经肌肉阻断剂,能够阻断乙酰胆碱的囊泡释放,诱导选择性的和可逆的肌无力。关于膀胱相关的功能紊乱已存在大量的研究,主要集中于神经源性和特发性逼尿肌过度活动,但多数研究中参与人群较少。已有研究显示,肉毒杆菌 A毒素(botulinum-A)能减少膀胱过度活动症患者的夜尿次数^[63]。目前,肉毒杆菌毒素治疗方法存在局限性,如价格昂贵、药效周期短、必须通过手术重复注射以维持药效等,但在其他方法治疗无效时,肉毒杆菌

毒素仍不失为治疗难治性神经源或特发的逼尿肌过度活动症患者的一种有效治疗手段。

7 结论

夜尿症是近年备受关注的疾病,其患病率随年龄的增加而增加,且夜尿的增多会导致死亡率增加。1次以上的夜尿严重影响生活质量,入睡至第1次醒来排尿的时间间隔越短越影响健康。夜尿症的病因很多,有些与泌尿系统疾病无关。多尿、夜间多尿、膀胱容量减少是夜尿症的主要原因。排尿日记是夜尿症的主要诊断工具,可以发现不同的夜尿原因。在夜尿症的治疗中,选择正确的生活方式十分重要,非泌尿系统疾病因素往往要优先治疗;去氨基精加压素治疗夜间多尿的患者有效;伴有下尿路症状的良性前列腺增生和膀胱过度活动症患者则要首选α受体阻断剂、抗毒蕈碱受体类药物;肉毒杆菌毒素等一些新疗法的应用也在积极探索之中。

参考文献

[1] Appell RA, Sand PK. Nocturia: etiology, diagnosis and treatment. *J. NeuroUrol Urodyn* 2008, 27(1): 34-39

[2] van Keurebroeck P, Abrams P, Chalkin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *J. NeuroUrol Urodyn* 2002, 21(2): 179-183.

[3] Schneider T, de la Rosette JM, Michel MC. Nocturia: A non-specific but important symptom of urological disease. *J. Int J Urol* 2009, 16(3): 249-256.

[4] Irwin DE, Milson J, Hunskaar S, et al. Population based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *J. Eur Urol* 2006, 50(6): 1306-1315

[5] Abrams P. Nocturia: the major problem in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (LUTS/BPO). *J. Eur Urol* 2005, 3(Suppl): 8-16

[6] Tikkinen KAQ, Tammeila TLJ, Huhtala H, et al. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland. *J. Urol* 2006, 175(2): 596-600

[7] Choo MS, Ku JH, Park CH, et al. Prevalence of nocturia in a Korean population aged 40-89 years. *J. NeuroUrol Urodyn* 2008, 27(1): 60-64.

[8] Liew LCH, Tiong HY, Wong MI, et al. A population study of nocturia in Singapore. *J. BJU Int* 2006, 97(1): 109-112

[9] Hashin H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *J. BJU Int* 2008, 102(1): 62-66

[10] Insel PA, Tang CM, Hahn JW, et al. Impact of GPCRs in clinical medicine: genetic variants and drug targets. *J. Biochim Biophys Acta* 2007, 1768(4): 994-1005

[11] Gouva IW, van den Beek C, Spigtmans G, et al. Predictive factors for nocturia in elderly men: a cross-sectional study in 21 general practices. *J. BJU Int* 2006, 97(3): 528-532

[12] Hsieh CH, Chen HY, Hsu CS, et al. Risk factors for nocturia in Taiwanese women aged 20-59 years. *J. Taiwan J Obstet Gynecol* 2007, 46(2): 166-170

[13] Paick JS, Kim SW, Oh SJ, et al. Voiding patterns in men and women with lower urinary tract symptoms combined with nocturia. *J. Int J Urol* 2007, 14(8): 699-703

[14] van Keurebroeck P, Abrams P, Chalkin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: Report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *J. BJU Int* 2002, 90(3): 11-15

[15] Dashe AM, Cramer RE, Crist CA, et al. A water deprivation test for the differential diagnosis of polyuria. *J. JAMA* 1963, 185(9): 699-703.

[16] Weiss P, Weinberg AC, Blaivas JG. New aspects of the classification of nocturia. *Curr Urol Rep* 2008, 9(5): 362-367

[17] Graugaard-Jensen C, Rittig S, Dirksuus JC. Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. *J. Urol* 2006, 176(3): 1034-1039.

[18] Endeshaw YW, Johnson TM, Kumer MH, et al. Sleep disordered breathing and nocturia in older adults. *J. J Am Geriatr Soc* 2004, 52(6): 957-960

[19] Weiss JP, Blaivas JG, Stember DS, et al. Evaluation of the etiology of nocturia in men: the nocturia and nocturnal bladder capacity indices. *J. NeuroUrol Urodyn* 1999, 18(6): 559-565

[20] Weiss JP, Blaivas JG, Jones M, et al. Age related pathogenesis of nocturia in patients with overactive bladder. *J. Urol* 2007, 178(2): 548-551

[21] Weiss JP, Blaivas JG, Stember DS, et al. Nocturia in adults: classification and etiology. *J. NeuroUrol Urodyn* 1998, 17(5): 467-472

[22] Sommer P, Bauer T, Nielsen KK, et al. Voiding patterns and prevalence of incontinence in women. *J. Br J Urol* 1990, 66(1): 12-15.

[23] Sommer P, Nielsen K, Bauer T, et al. Voiding patterns in men evaluated by a questionnaire survey. *J. Br J Urol* 1998, 65(2): 155-160

[24] Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J. Urol* 2000, 163(1): 5-12

[25] Stewart RB, Moore MT, May FE, et al. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. *J. J Am Geriatr Soc* 1992, 40(12): 1217-1220

[26] Asplund R. Hip fractures, nocturia and nocturnal polyuria in the elderly. *J. Arch Gerontol Geriatr* 2006, 43(3): 319-326

[27] Asplund R. Mortality in the elderly in relation to nocturnal incontinence. *J. BJU Int* 1999, 84(3): 297-301.

[28] Madersbacher S, Pycha M, Schatzl G, et al. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *J. Urol* 1998, 51(2): 206-212

[29] Oxlander JG. Management of overactive bladder. *J. N Engl J Med* 2004, 350(8): 786-799

[30] Hashimoto M, Inamura T, Tanikawai S, et al. Urinary incontinence: an unrecognized adverse effect with donepezil. *Lancet* 2000, 356(9229): 568

[31] Wang A, Cohen M. Medical therapy for the overactive bladder in the elderly. *J. Age Ageing* 2002, 31(4): 241-246

[32] Buskervitz RC, Larsen EH, Madsen PQ, et al. Three-year follow-up of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate. *J. Urol* 1986, 136(3): 613-615

[33] Bolo G, Gontero G, Casata M, et al. Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal. *J. Scand J Urol Nephrol* 1998, 32(5): 320-324

[34] Tauchi H, Tsuboi K, Okutomi J. Age changes in the human kidney of the different races. *J. Gerontologia* 1971, 17(2): 87-97.

[35] Moore R. The total number of glomeruli in the normal human kidney. *J. Anat Rec* 1958, 48: 153

[36] Davies DE, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J. J Clin Invest* 1950, 29(5): 496-507

[37] Lindeman RD, Goldman R. Anatomical and physiological age changes in the kidney. *J. Exp Gerontol* 1986, 21(4-5): 379-406

[38] Crowe MJ, Forsling ML, Rolfs BJ, et al. Altered water excretion in healthy elderly men. *J. Age Ageing* 1987, 16(5): 285-293.

[39] Weikmann P, de Chatelet R, Schiffmann A, et al. Interrelations between age and plasma renin, aldosterone and cortisol urinary excretion and the body sodium/volume state in normal man. *J. Clin Nephrol* 1977, 55(15): 725-733.

[40] Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *J. Clin Sci (Lond)* 1989, 77(1): 105-111.

[41] Voegelé AJ, Koopman MG, Hart AAM, et al. Circadian rhythms in systemic hemodynamics and renal function in healthy subjects and patients with nephrotic syndrome. *J. Kidney Int* 2001, 59: 1873-1880

[42] Buijsen JG, van Acker BAC, Koomen GCM, et al. Circadian

hythm of glomerular filtration rate in patients after kidney transplantation. *J. Nephrol Dial Transplant* 1994, 9(9): 1330-1333

[43] van Acker BA, Kooen BA, Koolman GC et al. Discrepancy between circadian rhythms of insulin and creatinine clearance. *J. Lab Clin Med* 1992, 120(3): 400-410

[44] Mills N. Diurnal rhythm in urine flow. *J. Physiol* 1951, 113(3): 528-536

[45] Asplund R, Aberg A. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J. Int Med* 1991, 229(2): 131-134

[46] Follenius M, Brandenberger G, Shani JJ. Lack of diurnal rhythm in plasma atrial natriuretic peptide. *J. Life Sci* 1992, 51(2): 143-149

[47] Brandenberger G, Follenius M, Goichot B et al. Twenty-four hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle. *J. Hypertens* 1994, 12(3): 277-283

[48] Charoux A, Gronfier C, Lonsdorfer Wolf E et al. Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans. *J. Am J Physiol* 1999, 276(1): E43-E49

[49] Lose G, Labs O, Freeman RM et al. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: A double-blind placebo-controlled study in women. *J. Am Obstet Gynecol* 2003, 189(4): 1106-1113

[50] Lose G, Mattiasson A, Walter S et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J. Urol* 2004, 172(3): 1021-1025

[51] Rembatt A, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia: an analysis of risk factors for hyponatremia. *J. NeuroUrol Urodyn* 2006, 25(2): 105-109

[52] Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: A systematic review and meta-analysis. *J. NeuroUrol Urodyn* 2004, 23(4): 302-305

[53] Andersson KE. Bladder activation: Afferent mechanisms. *J. Urol* 2002, 59(5): 43-50

[54] Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: From basic research to therapeutic. *J. Br J Pharmacol* 2006, 147(2): 80-87

[55] Chapelle CR, Martínez-García R, Selvaaggi L et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine in treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. *J. Eur Urol* 2005, 48(3): 464-470

[56] Rudy D, Cline K, Harris R et al. Multicenter Phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *J. Urology* 2006, 67(2): 275-280

[57] Hill S, Kullar V, Wyndaele JJ et al. Dose response with darifenacin: a novel once-daily M₃ selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: Results of a fixed dose study. *J. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006, 17(3): 239-247

[58] Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M₃ selective receptor antagonist, is an effective and well tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *J. Eur Urol* 2004, 45(4): 420-429

[59] Johnson TM II, Burgio KL, Redden DT et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J. Am Geriatr Soc* 2005, 53(5): 846-850

[60] Kaplan SA, Wajnszkyk TE, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol* 2005, 174(6): 2273-2275

[61] Pak RW, Petrou S, Siskin DR et al. A quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol Rep* 2003, 4(6): 436-440

[62] Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP et al. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *J. Clin Pharmacol* 2005, 44(7): 701-720

[63] Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stözel T et al. Botulinum A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: Urodynamic outcome and patient satisfaction. *J. Urology* 2005, 66(1): 82-87

(2010-05-11 收稿)
(本文编辑: 赵波)

Advances in clinical study of nocturia

GUAN Zhi-chen[△]
(Department of Urology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China)

SUMMARY Nocturia is one of the most common reasons for interrupted sleep in general adult population. The condition affects both men and women, with an incidence that increases dramatically with age. Nocturia has a negative impact on quality of life, affecting both morbidity and mortality. International Continence Society (ICS) issued a report of terminology standardization in 2002, in which nocturia is defined as waking during the night at least once to urinate. Nocturia is a common complaint in elderly population. Although most cases of nocturia are assumed to be caused by urologic problems, the interacting effects of aging and sleep on renal and urinary function, in fact, cause nocturia in the elderly. Effective diagnosis of the condition is dependent on a clear understanding of its underlying etiology. Multiple factors may cause nocturia, such as behavioral or environmental factors and pathologic conditions. In general, the causes of nocturia fall into three categories: diurnal polyuria, nocturnal polyuria, and low bladder capacity. Careful evaluation of medications and underlying medical conditions is essential for the proper management of nocturia. A voiding diary is necessary to diagnose the syndrome of nocturnal polyuria, which is a common cause of nocturia. Addressing any underlying conditions that contribute to nocturia is the first step in treating the condition. Lifestyle and behavioral changes may provide benefit in some individuals, but for many cases, pharmacotherapy is the best option. Antimuscarinic agents are first-line therapies for overactive bladder and are often used in the management of nocturia. Current treatment options also include desmopressin, a synthetic analog of arginine vasopressin, which can increase urinary osmolality and decrease total urinary volume. The desmopressin therefore increases the length of time until the first nocturnal void and decreases the number of nocturnal voids, the NUV voided, and the percentage of urine voided at night.

KEY WORDS Nocturia; Urination disorders; Diagnosis; Treatment