

- cute cell injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(3): 617-624.
- [26] Watanabe K, Iwahara C, Nakayama H, et al. Sevoflurane suppresses tumour necrosis factor- α -induced inflammatory responses in small airway epithelial cells after anoxia/reoxygenation. *Br J Anaesth*, 2013, 110(4): 637-645.
- [27] Kim SH, Li M, Pyeon TH, et al. The volatile anesthetic sevoflurane attenuates ventilator-induced lung injury through inhibition of ERK1/2 and Akt signal transduction. *Korean J Anesthesiol*, 2015, 68(1): 62-69.
- [28] Englert JA, Macias AA, Amador-Munoz D, et al. Isoflurane ameliorates acute lung injury by preserving epithelial tight junction integrity. *Anesthesiology*, 2015, 123(2): 377-388.
- [29] Hartmann M, Ozlügedik S, Peters J. Thiopental inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor expression. *Anesth Analg*, 2009, 109(1): 109-113.
- [30] Hsu HT, Tseng YT, Hsu YY, et al. Propofol attenuates lipopolysaccharide-induced reactive oxygen species production through activation of Nrf2/GSH and suppression of NADPH oxidase in human alveolar epithelial cells. *Inflammation*, 2015, 38(1): 415-423.
- [31] Gu X, Lu Y, Chen J, et al. Mechanisms mediating propofol protection of pulmonary epithelial cells against lipopolysaccharide-induced cell death. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(5): 447-453.
- [32] Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth*, 2007, 99(3): 368-375.
- [33] Schilling T, Kozian A, Senturk M, et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology*, 2011, 115(1): 65-74.
- [34] Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 1999, 89(5): 1250-1256.

(收稿日期:2019-03-04)

· 综述 ·

全麻术后导尿管相关膀胱刺激征防治的研究进展

王绪林 曹彬 杨建军

留置导尿管是目前多数全麻手术的常规操作。为了避免清醒状态下留置导尿管给患者带来疼痛、不适及紧张、恐惧等身心伤害,常在全麻后留置导尿管。但是,全麻后留置导尿管常常导致患者术后恢复期出现明显的下腹部烧灼样疼痛、尿频、尿急,并伴有烦躁不安,严重的会出现肢体摆动、言语混乱等行为异常,甚至试图拔除导尿管,被称之为导尿管相关膀胱刺激征(catheter-related bladder discomfort, CRBD)^[1]。

CRBD是全麻恢复期常见的并发症,文献报道发生率高达47%~90%^[2-4]。对于患者而言术后发生CRBD不仅仅是一段非常痛苦的经历,同时还会增加术后并发症的发生率,如手术部位出血、切口裂开,甚至导致循环系统不稳定及心律失常等各种心血管系统并发症,加重术后疼痛,延长患者住院时间,同时CRBD也是患者术后躁动的主要原因之一。然而,临床工作中,CRBD并没有像其他术后并发症(如术后疼痛、术后恶心呕吐)一样受到足够的重视。因此本文对CRBD的可能机制及预防、治疗措施作一综述,以期减少CRBD发生率,减轻患者不适症状,为临床医师提供参考。

CRBD 概述

1. CRBD 的可能机制

尿道外括约肌受骶段躯体神经支配,而膀胱逼尿肌和尿道内括约肌受骶段副交感神经及胸腰段交感神经双重支配。膀胱和尿道内感受器的传入神经纤维经交感、副交感神经干进入脊髓,其传入信息再经脊髓的上行纤维束传至脑。尿道的传入神经纤维在阴部神经内走行。

导尿管及其气囊作为置入人体的一种异物,持续刺激尿道和膀胱颈,使尿道及膀胱上皮分泌粘液增多^[5]。粘液的化学性刺激使经C型传入纤维传入脊髓的冲动增多^[6],导致副交感神经节后纤维神经末梢释放乙酰胆碱增多,乙酰胆碱激活M2型和M3型胆碱能受体,从而导致膀胱与尿道平滑肌的不自主收缩,引起患者术后CRBD。

2. CRBD 严重程度分级

根据CRBD的严重程度分为4级:(1)被询问时,无任何尿道、膀胱不适症状的描述;(2)被询问时,描述尿道轻度不适感;(3)主动描述下腹憋胀感,尿急、尿痛等不适症状,但无行为异常;(4)主动表述强烈的尿急、尿痛、下腹憋胀感,不能忍受,并伴有行为异常^[1]。

3. CRBD 的风险因素

Binhas等^[2]对CRBD的风险因素做了一项前瞻性观察

研究,该研究将 164 例全麻后留置导尿管的患者分为两组:无及轻度不适组与中及重度不适组,多元回归分析发现:男性、导尿管型号 ≥ 18 Fr 是术后发生中到重度 CRBD 的两个独立风险因素。然而,其他两项类似的研究却有不一致的结论。Li 等^[7]观察发现开腹手术和 3 个月前留置导尿管史是术后中到重度 CRBD 的两个独立风险因素。Lim 等^[8]研究发现年龄 < 50 岁、男性、开腹手术、导尿管相关疼痛 VAS 评分 > 4 是术后 CRBD 的风险因素。

CRBD 的治疗

1. M 受体阻断剂对 CRBD 的影响

CRBD 是由 M 型胆碱能受体介导的膀胱平滑肌不自主收缩引起的。分布于膀胱及尿道的 M 型胆碱能受体主要有两个亚型, M2 型和 M3 型。M3 型胆碱能受体主导膀胱平滑肌的收缩, M3 型胆碱能受体激活可以促进膀胱平滑肌的收缩,而 M2 型胆碱能受体激活可以抑制 β 肾上腺素能受体介导的膀胱平滑肌舒张,间接导致膀胱平滑肌收缩。M 受体阻断剂可以抑制 M 型胆碱能受体,舒张膀胱平滑肌,从而减轻 CRBD。

东莨菪碱。手术结束前预防性静脉注射东莨菪碱 20 mg 能够降低 CRBD 的发生率和严重程度^[9]。Ryu 等^[10]将泌尿外科术后恢复期发生 CRBD 的患者随机分为东莨菪碱组和对照组,东莨菪碱组静脉注射东莨菪碱 20 mg,对照组静脉注射生理盐水,结果表明术后 1、2 和 6 h CRBD 发生率东莨菪碱组较对照组显著降低,而且无明显口干、面色潮红、视物模糊等不良反应。

托特罗定、奥昔布宁、索利那新。在一项随机对照研究中,麻醉前 1 h 口服托特罗定 2 mg 能够降低泌尿外科手术患者术后 CRBD 的发生率和严重程度^[1]。Tauzin-Fin 等^[11]表明舌下含服奥昔布宁(5 mg/8 h)有效降低前列腺切除术患者术后 CRBD 的发生率,并能减少术后镇痛药的使用量。Agarwal 等^[12]对托特罗定和奥昔布宁预防 CRBD 的有效性进行了评估,结果表明麻醉诱导前 1 h 口服托特罗定 2 mg 术后 CRBD 发生率降低 25%,而口服奥昔布宁 5 mg 术后 CRBD 降低 23%。Zhang 等^[13]评估了索利那新对术后 CRBD 的影响,结果显示术前口服(5 mg)和术后持续服用两周索利那新(5 mg/d)能够有效预防 CRBD。

2. 麻醉药及麻醉辅助药对 CRBD 的影响

七氟醚。Kim 等^[14]将 89 例行经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)手术的患者随机分为七氟醚组与异氟醚组,研究发现七氟醚组术后 24 h CRBD 发生率显著低于异氟醚组(76% vs 93%)。Kim 等^[4]的另外一项随机对照研究发现:与丙泊酚比较,术中使用七氟醚维持麻醉能降低术后 CRBD 的发生率。

氯胺酮。Shariat 等^[15]发现麻醉诱导后预防性的使用氯胺酮(500 $\mu\text{g}/\text{kg}$)可以降低术后即刻和术后 1 h 的 CRBD 发生率及严重程度,而术后 2 h 和术后 6 h CRBD 发生率和严重程度与对照组比较无明显差异。而 Agarwal 等^[16]报道,静

脉注射氯胺酮 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 能够有效治疗术后 CRBD,降低其发生率及严重程度,且无明显不良反应。Safavi 等^[17]比较研究了不同剂量氯胺酮对术后 CRBD 的有效性,结果表明静脉注射氯胺酮 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 与 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 有相同的治疗效果,无明显不良反应。

右美托咪定。Kim 等^[18]的一项随机对照研究发现,麻醉诱导后持续泵注右美托咪定(负荷量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,维持量 0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)能够使术后 0、1 和 6 h CRBD 发生率分别降低 28%、28% 和 19%。除此之外,麻醉结束前,单次静脉注射右美托咪定 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 能降低术后 CRBD 的发生率及严重程度^[19-20]。Akca 等^[21]对预防性使用右美托咪定与氯胺酮对术后 CRBD 的有效性进行了比较研究,发现右美托咪定与氯胺酮均能有效降低术后 CRBD 的发生率及严重程度,且右美托咪定的不良反应更少。

实验研究证明七氟醚、氯胺酮和右美托咪定可以作用于 M 型胆碱能受体,抑制 M3 型胆碱能受体的信号传导^[22-24]。这三种药物治疗术后 CRBD 的作用机制可能与其抗 M3 胆碱能受体的活性作用有关。

CRBD 的预防

1. 抗癫痫药对 CRBD 的影响

研究表明术前 1 h 口服加巴喷丁能够有效预防术后 CRBD。Agarwal 等^[25]报道口服加巴喷丁 600 mg 能够降低经皮肾镜取石术患者术后 CRBD 的发生率及严重程度,减少术后芬太尼使用量,加巴喷丁将术后 CRBD 发生率从 80% 降低到 50%。Bala 等^[3]比较了 600 mg 和 1 200 mg 两种不同剂量加巴喷丁对 TURBT 患者术后 CRBD 发生率的影响,结果显示,1 200 mg 组术后 CRBD 发生率显著降低(1 200 mg 组为 26%,600 mg 组为 66%,对照组为 90%)。

另一种抗癫痫药普瑞巴林同样能够预防术后 CRBD。Srivastava 等^[26]发现脊柱手术麻醉诱导前 1 h 口服普瑞巴林 150 mg 可以降低术后 CRBD 的发生率及严重程度,且术后阿片类镇痛药物的使用量可以减少,但会加深镇静深度。

无髓鞘的 C 型纤维是膀胱的一种重要传入神经纤维,主要传递膀胱粘膜的化学性刺激^[6]。C 型传入神经纤维的活性上调可能在膀胱不自主收缩中起重要作用^[3]。抗癫痫药(加巴喷丁、普瑞巴林)治疗 CRBD 的机制可能与其可以抑制 C 型传入纤维的活性有关。

2. 镇痛药对 CRBD 的影响

曲马多。曲马多是一种非阿片类中枢性镇痛药,可通过抑制 M1 型和 M3 型胆碱能受体来抑制逼尿肌活性^[27]。一项关于曲马多预防术后 CRBD 的随机对照研究将 54 例行经皮肾镜取石术患者随机分为曲马多组和对照组;曲马多组拔管前 30 min 静脉注射曲马多 1.5 mg/kg,对照组给予相同容量的生理盐水,结果发现曲马多组术后 0、1、2 和 6 h CRBD 发生率及严重程度明显低于对照组,且曲马多组术后芬太尼使用量明显少于对照组^[27]。

对乙酰氨基酚。导尿管刺激引起的局部炎症反应在

CRBD 中起着重要作用。对乙酰氨基酚能够抑制前列腺素的合成,减轻局部炎症反应,缓解 CRBD^[28]。Ergenoglu 等^[29]发现结束手术前 30 min 注射对乙酰氨基酚 15 mg/kg 可以降低术后发生 CRBD 的严重程度和术后镇痛药的使用量。

3. 神经阻滞对 CRBD 的影响

超声引导下骶管阻滞能够有效的预防 CRBD。在 Tsuchiya 等^[30]的研究中,48 例行颈椎板成形术随机分为骶管阻滞组和对照组,骶管阻滞组术前在超声引导下进行骶管阻滞,单次给予 0.3% 罗哌卡因 8 ml 和芬太尼 100 μg,术后 CRBD 严重程度显著低于对照组,术后 0、2、6 h CRBD 发生率分别从 88%、83%、75% 降低到 54%、29%、21%。

阴茎背神经阻滞和阴部神经阻滞能够降低 CRBD 的发生率。Li 等^[31]对比研究了阴茎背神经阻滞(0.33% 罗哌卡因 15 ml)和静脉注射曲马多(1.5 mg/kg)对术后 CRBD 的不同影响,结果发现阴茎背神经阻滞术后 CRBD 发生率更低,且术后恶心呕吐、头晕、过度镇静等相关不良反应发生率更低。神经刺激仪引导下双侧阴部神经阻滞是减轻和缓解泌尿科手术患者术后 CRBD 发生率的有效措施,且不良反应小^[32]。

使用局麻药进行尿道表面麻醉能够降低 CRBD 的发生率及严重程度。Mu 等^[33]研究表明麻醉诱导后,使用利多卡因和苯丙卡因胶浆进行尿管表面麻醉及涂抹导尿管,能够降低中到重度 CRBD 的发生率,使术后 15、30、45 和 60 min CRBD 发生率分别从 43%、70%、45%、27% 降低到 14%、21%、7%、4%。

膀胱和尿道的热感觉和尿急的感觉传入冲动经盆神经和阴部神经到达 S₂₋₄ 骶段脊髓^[6]。S₂₋₄ 骶段脊髓在骶管阻滞的阻滞平面之内。完善的骶管阻滞能够有效的治疗术后 CRBD。阴部神经阻滞、阴茎背神经阻滞预防术后 CRBD 的理论依据是,阴部神经阻滞、阴茎背神经阻滞能够阻断经阴部神经通路传导的传入冲动。尿道表面麻醉能够减轻导尿管刺激引起的尿管表面上皮细胞激惹,降低 CRBD 的发生率。

小 结

CRBD 的机制主要是由 M3 受体介导的膀胱逼尿肌的不自自主收缩引起的。CRBD 的具体危险因素尚不完全明确,可能与性别、年龄、导尿管型号、开腹手术、留置导尿管史、导尿管相关膀胱疼痛有关。M 受体拮抗剂、麻醉镇静药、抗癫痫药、镇痛药以及神经阻滞的应用均能一定程度的降低 CRBD 的发生率,改善患者的不适症状。虽然这些治疗措施有一定的不良反应,例如 M 受体拮抗剂有面色潮红、口干、视物模糊等不良反应,而过度镇静是麻醉镇静药、抗癫痫药及镇痛药的主要不良反应,神经阻滞有感染、出血和损伤神经等并发症,但这些不良反应容易被患者接受,且大部分可通过一定的措施避免或者减轻。因此,特别是针对 CRBD 发生高风险的患者,临床医师应尽量选择可减少 CRBD 发生的围术期用药,减轻患者不适症状。

参 考 文 献

- [1] Agarwal A, Raza M, Singhal V, et al. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anesth Analg*, 2005, 101(4): 1065-1067.
- [2] Binhas M, Motamed C, Hawajri N, et al. Predictors of catheter-related bladder discomfort in the post-anaesthesia care unit. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2011, 30(2): 122-125.
- [3] Bala I, Bharti N, Chaubey VK, et al. Efficacy of gabapentin for prevention of postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Urology*, 2012, 79(4): 853-857.
- [4] Kim HC, Park HP, Lee J, et al. Sevoflurane vs. propofol in post-operative catheter-related bladder discomfort: a prospective randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(7): 773-780.
- [5] Wilson M. Causes and management of indwelling urinary catheter-related pain. *Br J Nurs*, 2008, 17(4): 232-239.
- [6] Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(4): 581-631.
- [7] Li C, Liu Z, Yang F. Predictors of catheter-related bladder discomfort after urological surgery. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(4): 559-562.
- [8] Lim N, Yoon H. Factors predicting catheter-related bladder discomfort in surgical patients. *J Perianesth Nurs*, 2017, 32(5): 400-408.
- [9] Sabetian G, Zand F, Asadpour E, et al. Evaluation of hyoscine N-butyl bromide efficacy on the prevention of catheter-related bladder discomfort after transurethral resection of prostate: a randomized, double-blind control trial. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(11): 1907-1913.
- [10] Ryu JH, Hwang JW, Lee JW, et al. Efficacy of butylscopolamine for the treatment of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Anaesth*, 2013, 111(6): 932-937.
- [11] Tauzin-Fin P, Sesay M, Svartz L, et al. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth*, 2007, 99(4): 572-575.
- [12] Agarwal A, Dhiraaj S, Singhal V, et al. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Anaesth*, 2006, 96(3): 377-380.
- [13] Zhang ZS, Cao Z, Xu CL, et al. Solifenacin is able to improve the irritative symptoms after transurethral resection of bladder tumors. *Urology*, 2014, 84(1): 117-121.
- [14] Kim HC, Hong WP, Lim YJ, et al. The effect of sevoflurane versus desflurane on postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral excision of a bladder tumour;

- a randomized controlled trial. *Can J Anaesth*, 2016, 63(5): 596-602.
- [15] Shariat Moharari R, Lajevardi M, Khajavi M, et al. Effects of intra-operative ketamine administration on postoperative catheter-related bladder discomfort; a double-blind clinical trial. *Pain Pract*, 2014, 14(2): 146-150.
- [16] Agarwal A, Gupta D, Kumar M, et al. Ketamine for treatment of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo controlled and double blind study. *Br J Anaesth*, 2006, 96(5): 587-589.
- [17] Safavi M, Honarmand A, Atari M, et al. An evaluation of the efficacy of different doses of ketamine for treatment of catheter-related bladder discomfort in patients underwent urologic surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Urol Ann*, 2014, 6(1): 51-56.
- [18] Kim HC, Lee YH, Jeon YT, et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral bladder tumour resection: a double-blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(9): 596-601.
- [19] Singh TK, Sahu S, Agarwal A, et al. Dexmedetomidine for prevention of early postoperative catheter-related bladder discomfort in voluntary kidney donors: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2018, 34(2): 211-215.
- [20] Yang ZY, Xu JM, Zhu R, et al. Dexmedetomidine reduces catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *P R Health Sci J*, 2016, 35(4): 191-196.
- [21] Akça B, Aydoğan-Eren E, Canbay Ö, et al. Comparison of efficacy of prophylactic ketamine and dexmedetomidine on postoperative bladder catheter-related discomfort. *Saudi Med J*, 2016, 37(1): 55-59.
- [22] Nakayama T, Penheiter AR, Penheiter SG, et al. Differential effects of volatile anesthetics on M3 muscarinic receptor coupling to the G α_q heterotrimeric G protein. *Anesthesiology*, 2006, 105(2): 313-324.
- [23] Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg*, 1995, 81(1): 57-62.
- [24] Takizuka A, Minami K, Uezono Y, et al. Dexmedetomidine inhibits muscarinic type 3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes and muscarine-induced intracellular Ca $^{2+}$ elevation in cultured rat dorsal root ganglia cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2007, 375(5): 293-301.
- [25] Agarwal A, Dhiraaj S, Pawar S, et al. An evaluation of the efficacy of gabapentin for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anesth Analg*, 2007, 105(5): 1454-1457.
- [26] Srivastava VK, Agrawal S, Kadiyala VN, et al. The efficacy of pregabalin for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled double-blind study. *J Anesth*, 2015, 29(2): 212-216.
- [27] Agarwal A, Yadav G, Gupta D, et al. Evaluation of intra-operative tramadol for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Anaesth*, 2008, 101(4): 506-510.
- [28] Bai YJ, Wang XD, Li XQ, et al. Management of catheter-related bladder discomfort in patients who underwent elective surgery. *J Endourol*, 2015, 29(6): 640-649.
- [29] Ergenoglu P, Akin S, Yalcin Cok O, et al. Effect of intraoperative paracetamol on catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, double-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2012, 73(6): 186-194.
- [30] Tsuchiya M, Kyoh Y, Mizutani K, et al. Ultrasound-guided single shot caudal block anesthesia reduces postoperative urinary catheter-induced discomfort. *Minerva Anesthesiol*, 2013, 79(12): 1381-1388.
- [31] Li JY, Yi ML, Liao R. Dorsal penile nerve block with ropivacaine-reduced postoperative catheter-related bladder discomfort in male patients after emergence of general anesthesia: a prospective, randomized, controlled study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15): e3409.
- [32] Li XQ, Zhang XR, Liu J, et al. Efficacy of pudendal nerve block for alleviation of catheter-related bladder discomfort in male patients undergoing lower urinary tract surgeries: a randomized, controlled, double-blind trial. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49): e8932.
- [33] Mu L, Geng LC, Xu H, et al. Lidocaine-prilocaine cream reduces catheter-related bladder discomfort in male patients during the general anesthesia recovery period: a prospective, randomized, case-control STROBE study. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(14): e6494.

(收稿日期:2019-03-25)