

·综述·

神经源性下尿路功能障碍中尿源性生物标志物的研究进展

孙朋浩¹, 宋伟^{1,2*}

(1. 山东第一医科大学附属省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250000;

2. 山东大学, 山东省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250000)

摘要: 神经源性下尿路功能障碍 (neurogenic lower urinary tract dysfunction, NLUTD) 是一类由神经系统病变导致膀胱和 (或) 尿道功能障碍产生的一系列并发症的疾病总称。目前, 对于该疾病的诊断与监测主要基于侵入性尿流动力学检查。有研究发现, 一些尿源性生物标志物在 NLUTD 患者的尿液中升高, 例如神经生长因子、前列腺素、炎症细胞因子、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、参与细胞外基质降解的蛋白质等。这些尿源性生物标志物作为一种非侵入性的监测方法或许可以为该疾病的诊断与监测带来突破, 并进一步成为尿动力学检查的一种微创替代方法。基于此, 本文总结了多种用于 NLUTD 及其并发症诊断与监测的尿液生物标志物, 并分析目前的研究进展。

关键词: 神经源性下尿路功能障碍; 神经源性膀胱; 尿液分析; 生物标志物

中图分类号: R694.5

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2024)01-0054-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2024.01.12

Research progress of urogenic biomarkers in neurogenic lower urinary tract dysfunction

Sun Penghao¹, Song Wei^{1,2}

1. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250000, China;

2. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250000, China

Corresponding author: Song Wei, E-mail: 1627346061@qq.com

Abstract: Neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) is a general term for a series of complications resulting from bladder and/or urethral dysfunction caused by neurological disorders. Currently, diagnosis and monitoring of the disease is based on urodynamics. Several urogenic biomarkers were found to be elevated in the urine of patients with NLUTD, such as nerve growth factors, prostaglandins, inflammatory cytokines, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and proteins involved in extracellular matrix degradation. As a non-invasive monitoring method, these urogenic biomarkers may provide a breakthrough in the diagnosis and monitoring of the disease, and further become a minimally invasive alternative to urodynamic examination. Therefore, this review summarizes a variety of urine biomarkers for the diagnosis and monitoring of NLUTD and its complications, and analyzes the current research progress.

Keywords: Neurogenic lower urinary tract dysfunction; Neurogenic bladder; Urinalysis; Biomarker

神经源性下尿路功能障碍 (neurogenic lower urinary tract dysfunction, NLUTD) 是一类由神经系统病变导致膀胱和 (或) 尿道功能障碍产生的一系列并

发症的疾病总称^[1]。国际尿失禁学会将 NLUTD 定义为在临床确认的相关神经系统疾病背景下, 成人膀胱、尿道和 (或) 男性前列腺功能异常^[2]。目前, 该疾病通常需要在中枢或周围神经病变的前提下才可诊断。所有可能累及储尿和 (或) 排尿生理调节过

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2021MH283)

*通信作者: 宋伟, E-mail: 1627346061@qq.com

程的神经系统病变如脊髓损伤、周围神经病变等,都有可能引起NLUTD。NLUTD临床表现可能与神经损伤位置及程度存在一定相关性。NLUTD会引起多种并发症,最常见的是反复发作的尿路感染(urinary tract infection, UTI)、肾盂肾炎,还会有肾积水、肾功能衰竭等严重的不可逆性上尿路损伤^[3]。有研究证实,脊髓损伤患者首要致死原因是肾功能衰竭^[3-4]。因此,NLUTD患者需要终身监测和管理,以提高生活质量并预防发生严重并发症。

NLUTD及其并发症的早期诊断和客观评估非常重要,早期诊断与治疗可有效避免不可逆性尿路病变的产生与进展,对提高及预后患者生活质量至关重要。目前,对于NLUTD的诊断主要基于尿动力学检查。然而,尿动力学检查具有侵入性,且检查价格昂贵、耗时,易引起下尿路损伤及尿路感染^[5]。因此,找到非侵入性的诊断或筛查工具来准确诊断、监测NLUTD及其并发症尤为重要。

尿液是生物标志物分析中的一种重要生物液体,因其可轻松、非侵入性地大量获得,且存在多种蛋白质、细胞和生物化学物质等优点,被广泛研究应用。尿液标志物被认为是诊断神经源性和非神经源性下尿路功能障碍的一种有前景和潜力的工具,有助于阐明疾病复杂的病理、生理,成为尿动力学检查的一种微创替代方法。本文总结多种用于NLUTD及其并发症诊断与监测的尿液生物标志物,且分析目前研究进展。

1 神经生长因子

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是一种调节感觉和交感神经纤维生长和存活的小信号蛋白,可产生于尿路上皮和逼尿肌平滑肌,促进感觉和交感神经元存活、维持和分化,在排尿途径中具有重要作用^[6-7]。NGF在尿液中的表达被广泛研究,已成为NLUTD人群中研究最多的尿液生物标志物。早期对于NGF的研究通常关注于膀胱组织,而后KIM等^[8]发现膀胱过度活动征(overactive bladder, OAB)患者尿NGF水平升高。由此推断,即使膀胱组织和尿液中的NGF水平没有较好的相关性,尿道上皮拉伸可能诱导膀胱组织中NGF的产生,并将其分泌到尿液中。

尿NGF水平是诊断神经源性逼尿肌过度活动(neurogenic detrusor overactivity, NDO)的敏感生物标志物,且可作为膀胱逼尿肌内注射A型肉毒杆菌毒素疗效评价的工具。YOKOYAMA等^[9]发现,

脊髓损伤所致NDO患者的尿NGF水平显著高于健康对照组。LIU等^[10]发现,未接受治疗的NDO患者尿NGF水平升高,抗毒蕈碱药物治疗成功后其水平会降低,而在膀胱内注射A型肉毒杆菌毒素的应答者尿液中会降至更低。

对于不同病因所致NLUTD的患者尿NGF表达水平的研究存在一些矛盾的结果。LIU等^[11]发现脑血管意外导致NLUTD的患者尿NGF水平升高,且尿NGF水平与神经功能损伤程度相关。然而,YOKOYAMA等^[9]发现脑血管疾病所致NDO患者与对照组之间尿NGF水平无显著差异。另有研究发现,多发性硬化症患者的尿NGF水平显著高于具有NDO的其他神经病学人群^[12]。在一项比较脊髓损伤所致NLUTD患者和健康对照组之间尿NGF水平的研究中,没有发现尿NGF浓度在两者之间的差异^[13]。因此,需要更多研究来证明NGF在NLUTD诊断与监测中的效用。

在NGF与尿流动力学参数之间的研究中,KORZENIECKA-KOZERSKA等^[14]报道了儿童神经源性膀胱(neurogenic bladder, NB)患者尿NGF与逼尿肌压力之间的正相关性,以及尿NGF与膀胱壁顺应性之间的负相关性。

2 前列腺素E₂

前列腺素(prostaglandin, PG)E₂是一种来源于花生四烯酸的化合物,是肾脏致密斑中环氧化酶-2合成的主要前列腺素类物质^[15]。致密斑生成的PGE₂可以通过提高流经肾小球的血流量来维持肾脏血流量的稳定。PGE₂也可以由膀胱黏膜和逼尿肌生成,并释放至尿液中^[16]。逼尿肌的拉伸、膀胱黏膜的损伤、神经刺激和炎性介质等因素均可以促进合成PGE₂。

在一项评估脑部疾病患者和健康对照组尿PGE₂、PGF_{2α}、NGF和P物质水平的研究中发现,脑部疾病患者的尿PGE₂水平显著高于健康对照组,即使没有任何OAB症状的患者中亦是如此;与无下尿路症状的患者相比,存在OAB患者中观察到尿PGE₂显著增加,且PGE₂与OAB症状的严重程度相关;在尿PGF_{2α}水平方面,OAB患者的尿PGF_{2α}水平显著高于无下尿路症状的患者($P<0.001$)^[17]。RICHARD等^[12]研究了不同疾病所致NDO患者的尿PGE₂水平,并未发现PGE₂水平与尿流动力学参数的相关性,尿PGE₂水平与体质量指数呈显著相关($P=0.000\ 2$),表明下尿路功能障碍中的炎症过程与代谢综合征有关。

3 炎症细胞因子

UTI是NLUTD的一个重要并发症,且频繁发生,难以诊断、治疗和预防。临床上难以判断无症状菌尿患者是否存在UTI。在几项关于NB患者的研究中发现,常规尿液分析对预测UTI的灵敏度十分有限,脓尿作为NB患者UTI诊断的标志可靠性较低^[18-19]。白介素-6(interleukin-6, IL-6)和白介素-8(interleukin-8, IL-8)是诱导炎症反应的两种关键介质。两者均可由尿路上皮局部产生,这些炎症细胞因子的产生触发了白细胞流入,导致脓尿。SZUCS等^[20]对43例脊柱裂患儿进行尿检,检测结果异常的尿液中有54%患儿尿IL-8升高。SUNDÉN等^[21]的研究评价了无症状菌尿和UTI之间的尿IL-6水平差异,并探讨尿IL-6、IL-8、中性粒细胞在鉴别NLUTD患者UTI和无症状菌尿症间的准确性,发现IL-6与UTI症状的严重程度相关,在区分UTI和无症状菌尿症方面具有良好的鉴别诊断能力。然而,该试验样本量小,需要进一步研究验证。

转化生长因子 β 1(transforming growth factor beta-1, TGF- β 1)是一种炎症介质,且可作为纤维化的促进剂参与细胞外基质重塑^[22]。有研究发现,脊柱裂患者尿TGF- β 1水平显著高于脊髓损伤患者^[12]。这或许证明细胞外基质重塑在脊柱裂患者NDO的发生中可能发挥较大作用,但需要进一步研究以阐明。对脊髓发育不良导致的儿童NDO患儿注射A型肉毒杆菌毒素后,发现尿TGF- β 1和NGF表达水平显著下降($P<0.05$),尿液TGF- β 1是儿童NDO的一个有效生物标志物^[23]。TGF- β 1可以预测脊髓发育不良患儿上尿路损害及相关尿动力学结果,尿TGF- β 1水平在肾瘢痕形成和逼尿肌漏尿点压力 $>40\text{ cmH}_2\text{O}$ 的儿童中增加^[24]。

4 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

另一种已被研究作为诊断NLUTD患者UTI的潜在生物标志物是中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)。NGAL是一种由泌尿生殖道上皮细胞表达和分泌的蛋白质,是泌尿生殖道先天免疫系统的一部分。有研究表明,NLUTD患者存在UTI的风险较高,而尿NGAL不仅仅是急性肾损伤的标志物,也是UTI的标志物^[25-26]。GUPTA等^[27]发现,与存在无症状菌尿症的患儿相比,存在UTI的儿童NB患儿尿NGAL水平显著提高,提示尿NGAL水平可能有助于

区分儿童NB患儿UTI和无症状菌尿症。FORSTER等^[28]验证了尿NGAL在需要清洁间歇导尿且存在UTI的儿童NB患儿中升高。对于UTI及时有效的治疗可防止感染的传播和由此导致的膀胱和肾脏损伤。目前,普遍认为不应将无症状菌尿视为抗生素治疗的适应证,由于对于该类患者抗生素治疗会显著促进耐药菌的发展,患者受益较小,因此,尿NGAL表达水平可能对抗生素的使用有一定的指导价值。另外,最新研究描述了脊髓损伤或其他脊髓病变所致NLUTD成人队列中尿NGAL水平的基线变化,并确定尿NGAL水平是否随UTI存在的可能性变化而变化,结果表明尿NGAL水平在患有UTI的患者中明显高于可能患有UTI组($P<0.01$)或无UTI组($P<0.05$),无UTI组和可能患有UTI组的尿NGAL水平差异均有统计学意义($P<0.01$)^[29]。

上述研究肯定了尿NGAL水平对于NB患者UTI的诊断价值。而对于尿NGAL水平与尿流动力学参数之间的关系,现有研究发现最大逼尿肌压与尿NGAL水平无显著相关性,但逼尿肌的顺应性与尿NGAL水平相关^[30]。

5 参与细胞外基质降解的蛋白质

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一类锌依赖性细胞外基质重构内肽酶,具有降解细胞外基质几乎所有组分的能力,是细胞外蛋白酶的重要组成部分。基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)能够抑制基质金属蛋白酶的蛋白水解活性。现已发现,MMPs和TIMPs之间的平衡中断与多种疾病的病理、生理学有关^[31]。

TIMPs的过度表达会产生膀胱壁纤维化,胶原沉积增加,间质细胞增加。在ŞEKERCI等^[24]的研究中,脊柱裂且膀胱顺应性差的患儿尿TIMP-2水平升高。PEYRONNET等^[32]在对成人脊柱裂患者的研究中进一步证实了这一观点,其发现在尿动力学检查中,TIMP-2和MMP-2水平与膀胱顺应性显著相关($P=0.043$),TIMP-2与CT增强扫描显示的上尿路损伤显著相关($P=0.02$)。尿TIMP-2在预测脊柱裂成人患者高危尿动力学特征和上尿路损伤中有潜在的可能性,且TIMP-2可能对患有脊柱裂的NLUTD患者的初始评估和随访有意义。HIPP等^[33]研究了脊髓脊膜膨出患者膀胱平滑肌的结构差异发现,细胞外基质沉积过多会导致膀胱壁纤维化。以上研究证明,TIMPs上调会导致膀胱壁纤维化、胶原沉积增

加和间质细胞增加,而细胞外基质沉积增加会导致膀胱壁增厚和顺应性降低,这些发现提示细胞外基质重塑在脊柱裂患者出现膀胱顺应性减弱中起一定作用。有研究报道,逼尿肌内注射肉毒杆菌毒素对尿液中TIMP-2水平无影响,可能由于膀胱壁增厚和间质增生致使药物难以扩散导致^[23]。NAYAK等^[34]论证了TIMP-2可以作为预测脊柱裂患者NB的无创性尿液生物标志物,且发现脊膜脊髓膨出修复术后NB患者尿液中TIMP-2水平显著升高。

尿MMP-2是膀胱顺应性差的另一种可能的尿液生物标志物^[32]。最近发现,使用GM6001(一种广谱基质金属蛋白酶抑制剂)早期阻断基质金属蛋白酶,从长远来看可增加脊髓损伤膀胱顺应性^[35]。另有研究表明,脊柱裂患者尿MMPs活性发生变化,膀胱壁中细胞外基质沉积过多,引起纤维化,最终导致逼尿肌收缩性能下降^[36]。

6 展望

NLUTD患者临床表现为储尿、排尿障碍或两者兼有,如尿频、尿急、排尿困难及尿失禁等,并存在多种并发症。现如今NLUTD的诊断与监测仍基于尿动力学检查。随着研究的深入,越来越多的尿源性生物标志物在NLUTD患者尿液中的变化被发现,因其获取简便,且具有敏感性和无创性等优势,为该疾病的诊疗提供了新思路。然而,目前所了解的尿液生物标志物仍存在许多矛盾的结果或缺乏有力的证据。尿液生物标志物对于NLUTD诊断与监测的研究仍处于起步阶段,但其成为诊断与监测NLUTD及其并发症的潜力不能被否定。因此,需要进一步研究来详细说明每个标志物在NLUTD诊断与监测中的效用。随着研究的深入与技术的进步,相信尿源性生物标志物可为NLUTD的诊断与监测开辟新的道路。

参考文献:

- [1] GOLDMARK E, NIVER B, GINSBERG DA. Neurogenic bladder: from diagnosis to management [J]. *Curr Urol Rep*, 2014, 15(10): 448.
- [2] GAJEWSKIJB, DRAKE MJ. Neurological lower urinary tract dysfunction essential terminology [J]. *Neurourol Urodyn*, 2018, 37(S6): S25-S31.
- [3] MANACK A, MOTSKO SP, HAAG-MOLKENTELLER C, et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database [J]. *Neurourol Urodyn*, 2011, 30(3): 395-401.
- [4] DORSHER PT, MCINTOSH PM. Neurogenic bladder [J]. *Adv Urol*, 2012, 2012: 816274.
- [5] PANNEK J, NEHIBA M. Morbidity of urodynamic testing in patients with spinal cord injury: is antibiotic prophylaxis necessary? [J]. *Spinal Cord*, 2007, 45(12): 771-774.
- [6] OCHODNICKÝ P, CRUZ CD, YOSHIMURA N, et al. Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target [J]. *Neurourol Urodyn*, 2011, 30(7): 1227-1241.
- [7] KAPLAN DR, HEMPSTEAD BL, MARTIN-ZANCA D, et al. The trk proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor [J]. *Science*, 1991, 252(5005): 554-558.
- [8] KIM JC, PARK EY, SEO SI, et al. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder [J]. *J Urol*, 2006, 175(5): 1773-1776.
- [9] YOKOYAMA T, KUMON H, NAGAI A. Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder [J]. *Neurourol Urodyn*, 2008, 27(5): 417-420.
- [10] LIU HT, CHANCELLOR MB, KUO HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection [J]. *Eur Urol*, 2009, 56(4): 700-706.
- [11] LIU HT, LIU AB, CHANCELLOR MB, et al. Urinary nerve growth factor level is correlated with the severity of neurological impairment in patients with cerebrovascular accident [J]. *BJU Int*, 2009, 104(8): 1158-1162.
- [12] RICHARD C, BENDAVID C, HASCOET J, et al. Urinary biomarkers profiles in patients with neurogenic detrusor overactivity according to their neurological condition [J]. *World J Urol*, 2020, 38(9): 2261-2268.
- [13] KREBS J, PAVLICEK D, STOYANOV J, et al. Nerve growth factor does not seem to be a biomarker for neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury [J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(3): 659-662.
- [14] KORZENIECKA-KOZERSKA A, POROWSKI T, MICHALUK-SKUTNIK J, et al. Urinary nerve growth factor level in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele [J]. *Scand J Urol*, 2013, 47(5): 411-417.
- [15] HARRIS RC. Interactions between COX-2 and the renin-angiotensin system in the kidney [J]. *Acta Physiol Scand*, 2003, 177(4): 423-427.
- [16] KHAN MA, THOMPSON CS, MUMTAZ FH, et al. Role of prostaglandins in the urinary bladder: an update [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1998, 59(6): 415-422.
- [17] YAMAUCHI H, AKINO H, ITO H, et al. Urinary prostaglandin E₂ was increased in patients with suprapontine brain diseases, and associated with overactive bladder syndrome [J]. *Urology*, 2010, 76(5): 1267.e1213-e1269.

- [18] FORSTER CS, HASLAM DB, JACKSON E, et al. Utility of a routine urinalysis in children who require clean intermittent catheterization [J]. *J Pediatr Urol*, 2017, 13(5): 488.e1–488.e5.
- [19] SU RR, PALTA M, LIM A, et al. Pyuria as a marker of urinary tract infection in neurogenic bladder: is it reliable? [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(8): 804–807.
- [20] SZUCS K, O'NEIL KM, FADEN H. Urinary findings in asymptomatic subjects with spina bifida treated with intermittent catheterization [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(6): 638–639.
- [21] SUNDÉN F, BUTLER D, WULLT B. Triggered urine interleukin-6 correlates to severity of symptoms in nonfebrile lower urinary tract infections [J]. *J Urol*, 2017, 198(1): 107–115.
- [22] FRY CH, KITNEY DG, PANIKER J, et al. Fibrosis and the bladder, implications for function ICI-RS 2017 [J]. *Neurourol Urodyn*, 2018, 37(S4): S7–S12.
- [23] TOP T, SEKERCI CA, ISBILEN-BASOK B, et al. The effect of intradetrusor botulinum neurotoxin type A on urinary NGF, TGF BETA-1, TIMP-2 levels in children with neurogenic detrusor overactivity due to myelodysplasia [J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(7): 1896–1902.
- [24] ŞEKERCI ÇA, İŞBILEN B, İŞMAN F, et al. Urinary NGF, TGF- β 1, TIMP-2 and bladder wall thickness predict neurourological findings in children with myelodysplasia [J]. *J Urol*, 2014, 191(1): 199–205.
- [25] CARDENAS DD, HOOTON TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1995, 76(3): 272–280.
- [26] NICKOLAS TL, O'ROURKE MJ, YANG J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(11): 810–819.
- [27] GUPTA S, PREECE J, HAYNES A, et al. Differentiating asymptomatic bacteriuria from urinary tract infection in the pediatric neurogenic bladder population: NGAL as a promising biomarker [J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2019, 25(3): 214–221.
- [28] FORSTER CS, JACKSON E, MA Q, et al. Predictive ability of NGAL in identifying urinary tract infection in children with neurogenic bladders [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(8): 1365–1374.
- [29] FORSTER CS, LAMANNA OK, ROUNDS A, et al. The association between urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and UTI in people with neurogenic lower urinary tract dysfunction [J]. *Spinal Cord*, 2021, 59(9): 959–966.
- [30] FORSTER CS, GOLDSTEIN S, POHL H, et al. Association between urodynamic parameters and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations in children with neuropathic bladders [J]. *J Pediatr Urol*, 2019, 15(2): 155.e1–155.e6.
- [31] CABRAL-PACHECO GA, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739.
- [32] PEYRONNET B, RICHARD C, BENDAVID C, et al. Urinary TIMP-2 and MMP-2 are significantly associated with poor bladder compliance in adult patients with spina bifida [J]. *Neurourol Urodyn*, 2019, 38(8): 2151–2158.
- [33] HIPPI JA, HIPPI JD, YOO JJ, et al. Microarray analysis of bladder smooth muscle from patients with myelomeningocele [J]. *BJU Int*, 2008, 102(6): 741–746.
- [34] NAYAK S, BAWA M, KANOJIA RP, et al. TIMP-2 as a noninvasive urinary marker for predicting neurogenic bladder in patients under follow-up for spina bifida [J]. *Neurourol Urodyn*, 2021, 40(1): 168–175.
- [35] LEVINE JM, COHEN ND, FANDEL TM, et al. Early blockade of matrix metalloproteinases in spinal-cord-injured dogs results in a long-term increase in bladder compliance [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(18): 2656–2667.
- [36] BEQAJ SH, DONOVAN JL, LIU DB, et al. Role of basic fibroblast growth factor in the neuropathic bladder phenotype [J]. *J Urol*, 2005, 174(4 Pt 2): 1699–1703.