

M 受体拮抗剂临床应用专家共识

M 受体拮抗剂临床应用专家共识编写组

M 受体拮抗剂作为一种膀胱过度活动症 (OAB) 有效治疗药物,通过拮抗乙酰胆碱与 M 受体结合而发挥作用^[1]。为使临床医生充分了解并合理使用 M 受体拮抗剂,此共识将针对 M 受体拮抗剂用于 OAB 治疗中存在的常见问题提出推荐意见,并且对于 M 受体拮抗剂在一些特定 OAB 患者中的应用(包括适应证、禁忌证和使用剂量等)发表推荐意见。本共识制定的目的是对中华医学会儿科学分会尿控学组(CUCS)制定的 2011 版《膀胱过度活动症诊断治疗指南》中未能详尽说明的问题提供补充和参考。随着将来循证医学证据的不断积累,本共识的内容也将进行相应的更新和补充修改。

一、M 受体拮抗剂概述

目前已知人体有 5 种 M 受体亚型(M₁~M₅),其中 M₂ 和 M₃ 受体亚型主要在逼尿肌表达,尽管其中 M₃ 受体在膀胱中仅约占 20%,但它是目前已知唯一直接参与膀胱收缩的重要受体^[2]。M 受体拮抗剂通过选择性作用于膀胱,阻断乙酰胆碱与介导逼尿肌收缩的 M 受体结合,抑制逼尿肌不自主收缩,从而改善膀胱储尿功能^[3]。因此,用于治疗 OAB 的 M 受体拮抗剂对 M₃ 受体的选择性作用尤为重要。

M 受体拮抗剂分为非选择性和选择性两种。其中非选择性 M 受体拮抗剂主要包括托特罗定、奥昔布宁,选择性 M₃ 受体拮抗剂主要有索利那新。目前,在国内用于 OAB 治疗的 M 受体拮抗剂主要是索利那新和托特罗定。

M 受体拮抗剂治疗 OAB 的疗效和安全性已经获得广泛的循证医学证据,结合国内外文献和指南以及我国 OAB 患者的具体情况,CUCS 2002 年制定的《膀胱过度活动症临床指导原则》指出 M 受体拮抗剂是 OAB 的一线治疗药物^[4],此原则 2006 年更名为《膀胱过度活动症诊断治疗指南》,此后逐年进行更新,在 2011 版指南中进一步明确指出索利那新等 M 受体拮抗剂是 OAB 的一线治疗药物^[5]。

二、M 受体拮抗剂治疗 OAB 的临床应用建议

1.用法和用量:目前 M 受体拮抗剂以口服剂型为主,国内常用的 M 受体拮抗剂见表 1。原则上建议使用药物说明书的推荐剂量。对于使用索利那新治疗的患者,如果疗效不满意,可以将剂量增加至 10 mg^[6]。

表 1 国内常用 M 受体拮抗剂的剂型与用量
(按照字母顺序排列)

药物	用量
奥昔布宁	
速释剂型	2.5~5.0 mg, 每日 2 次
缓释剂型	5 mg, 每日 1 次
索利那新	
长效片剂	5、10 mg, 每日 1 次
托特罗定	
速释剂型	2 mg, 每日 2 次
缓释剂型	4 mg, 每日 1 次

2.疗程:通常认为在使用 2 周后逐渐达到最佳疗效。文献报道 M 受体拮抗剂用于 OAB 治疗的整个疗程需 3~6 个月,亦有疗程达到 12 个月以上者。2012 年 AUA《成人非神经源性 OAB 诊断与治疗指南》指出,由于 OAB 是一种慢性病症,因此患者应长期使用 M 受体拮抗剂^[7]。

3.注意事项

(1)尿潴留的风险性:通常治疗窗口剂量的 M 受体拮抗剂并不会增加尿潴留的风险,但在临床上有明显膀胱出口梗阻(BOO)的患者应慎用;对逼尿肌功能受损的老年患者应慎用 M 受体拮抗剂,如需要使用可以考虑开始时剂量减半,此后逐渐增加剂量^[7]。

(2)慎用于以下患者:胃肠蠕动减弱、胃肠道梗阻性疾病如幽门狭窄、正在治疗的窄角性青光眼、重症肌无力、先天性或获得性 QT 间期延长的患者^[7]。

(3)以下情况可以增加 M 受体拮抗剂治疗 OAB 的危险性:肝肾功能损害、药物代谢酶的个体差异、服用可能影响 M 受体拮抗剂代谢的药品。文献报道约 1/3 的 OAB 患者存在至少一种上述因

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2014.02.001

通信作者:王建业,北京医院泌尿外科,100730, Email: wangjy@

bjhmoh.cn

素^[8]。

4. 不良反应:口干、便秘、头痛、视力模糊是常见的 M 受体拮抗剂的不良事件^[7]。其中口干是最常见的不良事件,主要是由于阻断了唾液腺 M 受体所引起。不同 M 受体拮抗剂的口干发生率不同:奥昔布宁速释片 17%~97%,奥昔布宁缓释片 23%~68%,托特罗定速释片 8%~50%,托特罗定缓释片 7%~34%,索利那新 8%~30%^[9]。

心血管系统和中枢神经系统的不良事件最为严重。其中对心脏 M₂ 受体拮抗可引起心率加快、QT 间期延长并导致室性心动过速。选择性的 M₃ 受体拮抗剂发生心脏不良事件的可能性要低于非选择性的药物。一项对 4 450 例 OAB 患者进行的研究结果显示 OAB 患者接受治疗剂量的索利那新并不会加快心率^[10]。另一项治疗女性 OAB 患者安全性的研究结果显示,与托特罗定相比,索利那新并不会显著加快患者的心率^[11]。另外,大脑中的 M₁ 受体在认知方面发挥重要作用,M 受体拮抗剂对中枢神经系统的影响表现为认知障碍、头痛等,选择性 M₃ 受体拮抗剂发生中枢神经系统不良事件的可能性要低于非选择性的药物。

三、M 受体拮抗剂在特殊 OAB 患者中的应用

(一) BPH 合并 OAB

BPH 合并 OAB 患者的治疗策略是以症状控制为核心。本共识提出“患者与医生共同判断的症状构成”的概念,分为三类。①以储尿期症状为主:表现为储尿期症状构成比>60%;②储尿期症状与排尿期症状共存:表现为储尿期症状与排尿期症状构成比各占 50%左右;③以排尿期症状为主:表现为排尿期症状构成比>60%。M 受体拮抗剂可用于前两种情况的治疗。

1. 治疗建议

(1) 针对以储尿期症状为主的治疗建议:可采用 M 受体拮抗剂单药治疗,由小剂量开始(如索利那新 5 mg/d 或托特罗定 2 mg/d);根据疗效及不良反应的发生情况决定增加或减少药物剂量,根据监测残余尿量(PVR)或最大尿流率(Q_{max})防止急性尿潴留的发生;低 PVR 及高 Q_{max} 是增加剂量减少急性尿潴留发生的重要评价指标^[2]。一项索利那新用于 OAB 患者治疗的临床研究结果表明:索利那新 5 mg/d 和 10 mg/d 均能显著改善患者的尿急、尿失禁次数和排尿次数,后者还能进一步改善症状,而不良反应并未明显增加^[6]。

(2) 针对储尿期症状与排尿期症状共存的治疗

建议:可使用 α_1 受体阻滞剂与 M 受体拮抗剂联合方案^[2]。根据用药时机不同将联合治疗方案分为两种。① α_1 受体阻滞剂加用 M 受体拮抗剂治疗持续残留的储尿期症状患者:针对储尿期症状与排尿期症状共存的男性患者,可先用 α_1 受体阻滞剂[如坦索罗辛(0.2 mg/d)等]单药治疗 4~6 周,若持续残留症状,再加用 M 受体拮抗剂(如索利那新 5 mg/d 或托特罗定 4 mg/d),根据疗效及不良反应的发生情况决定增加或减少药物剂量,监测 PVR 或 Q_{max} 来防止急性尿潴留的发生^[12-13];② α_1 受体阻滞剂与 M 受体拮抗剂同期联合治疗储尿期症状与排尿期症状共存患者:针对储尿期与排尿期症状共存的男性患者,可采用 α_1 受体阻滞剂[坦索罗辛(0.2 mg/d)等]与 M 受体拮抗剂(如索利那新 5 mg/d 或托特罗定 4 mg/d)同期联合治疗,根据疗效及不良反应的发生情况决定增加或减少药物剂量,监测 PVR 或 Q_{max} 来防止急性尿潴留的发生;在存在明显 BOO 的患者中慎用此方案^[2]。

2. M 受体拮抗剂治疗 BPH 合并 OAB 患者的安全性:就理论而言,M 受体拮抗剂治疗储尿期症状的“治疗窗”剂量很小,仅能影响膀胱的传入神经活动,而不足以影响排尿期逼尿肌收缩力,因此不会增加 PVR、导致急性尿潴留。研究表明:男性下尿路症状(LUTS)患者存在一定的急性尿潴留自然发生率;M 受体拮抗剂对 PVR 及 Q_{max} 不会产生有临床意义的影响,急性尿潴留发生危险性低。但值得注意的是,对于 PVR>200 ml 和/或 Q_{max}<5 ml/s 的患者,以及既往有急性尿潴留史的患者则应另当别论,对于这类高危患者应谨慎应用 M 受体拮抗剂,以防止尿潴留的发生^[14-15]。

PVR 作为衡量 M 受体拮抗剂用药安全与否的标准尚未明确,针对亚洲患者的研究中,PVR 入组标准大多数为 50~100 ml,不同于西方临床研究采用的 PVR≤200 ml^[12-13,16-17]。因此,目前临床治疗中对 PVR 的评估大多依据的是临床经验,还需要通过进一步研究来证实。由于目前仍缺乏 M 受体拮抗剂应用于 BPH 合并 OAB 患者的长期研究数据,也缺乏急性尿潴留发生的预测指标,因此本共识建议对于高风险患者(PVR>50 ml 和/或 Q_{max}<10 ml/s)应慎用 M 受体拮抗剂。 α_1 受体阻滞剂与 M 受体拮抗剂联合使用(包括 α_1 受体阻滞剂单药治疗 2 周后加用 M 受体拮抗剂与两种药物同时使用)以及 M 受体拮抗剂应用从小剂量开始(如索利那新 2.5~5.0 mg/d 或托特罗定 2 mg/d)等个体化

用药措施,可以规避或减少急性尿滞留的发生;并且在使用 M 受体拮抗剂期间应定期评估国际前列腺症状评分、PVR 和 Q_{\max} ,以及时调整用药方案。

(二) 混合性尿失禁

混合性尿失禁即同时存在压力性尿失禁和急迫性尿失禁。这类患者选择手术或非手术治疗的依据是患者的主要症状与 OAB 症状的严重程度。

对于一般的混合性尿失禁,目前的共识是先采取保守治疗,包括膀胱训练和 M 受体拮抗剂等;保守治疗不足以缓解症状并以压力性尿失禁为主要症状者建议行抗压力性尿失禁手术;而仍以 OAB 为主要症状者,建议进行 OAB 的二线治疗。Kelleher 等^[18]报道了索利那新 5 mg/d 和 10 mg/d 治疗混合性尿失禁的疗效,结果显示总的尿失禁次数分别减少 82% 和 94%,排尿次数分别减少 21% 和 22%,而尿急发生次数分别减少 73% 和 69%;各项指标的改善与安慰剂比较均有显著性差异。因此,对于混合性尿失禁而言,先期药物控制 OAB 症状是一种合理的选择,因控制了 OAB 相关症状后患者的生活质量明显提高,使得压力性尿失禁手术的迫切性明显下降而可能免除不必要的抗压力性尿失禁手术。从临床实践来看,难以确定一个通行的治疗方案,医生需与患者相互沟通,以提高患者生活质量为目标,才能制定行之有效的治疗方案。

(三) 神经源性 OAB

神经源性 OAB 是指因外伤或疾病导致神经损害引起排尿功能障碍,进而导致尿急、尿频、尿失禁、大量残余尿等一组临床症状。治疗以保护上尿路、重建下尿路功能、改善尿失禁、提高患者生活质量为目标。

神经源性 OAB 患者应尽早使用 M 受体拮抗剂来抑制神经源性逼尿肌过度活动(NDO)、降低逼尿肌压、减少尿失禁,进而达到保护膀胱及肾功能、提高生活质量的目的。M 受体拮抗剂治疗 NDO 时,可使最大逼尿肌压力降低 30%~40%,最大膀胱容量增加 30%~40%,常规剂量并不明显增加 PVR^[19]。

1. 治疗神经源性 OAB 的策略

(1) 对于脊膜膨出、不完全脊髓损伤等排尿期尚能自主排尿的患者,如果有自行排尿诉求,且 PVR<100 ml、无上尿路损害,可以服用推荐剂量的 M 受体拮抗剂,同时联合应用 α 受体阻滞剂,在抑制储尿期 NDO 的同时,降低排尿期尿道阻力,减少 PVR。如果 PVR>100 ml,则建议患者口服 M 受体拮抗剂抑制 NDO,通过间歇导尿的方式排空膀胱。

(2) 对于排尿期不能自主排尿的神经源性 OAB 患者,可口服 M 受体拮抗剂增加膀胱容量、降低储尿压、改善膀胱顺应性;排尿期需要间歇导尿来克服逼尿肌-外括约肌协同失调(DSD)、排空膀胱。对于这部分患者,可以根据患者对药物的效果及耐受情况,增加剂量以取得更佳的效果。

建议对神经源性 OAB 患者进行长期、定期随访,内容包括尿动力学检查(影像尿动力学测定更佳)、泌尿系 B 超等,尤其是监测上尿路功能状态,若出现肾积水则应及时调整治疗方案。

2. 常用药物及推荐剂量

(1) 奥昔布宁:抑制 NDO、增加膀胱容量、改善膀胱顺应性的临床疗效显著,但口干、便秘等不良反应的发生率也较高。推荐剂量口服速释剂型 5 mg,每日 2 次;缓释剂型 10 mg,每日 1 次,缓释剂型能明显降低口干等不良反应的发生率。研究表明,奥昔布宁对不同种类神经损害导致的 NDO 均有效;同时,奥昔布宁的处方说明明确标识可用于儿童 NDO 的治疗。另外,奥昔布宁还可用于膀胱灌注给药^[20],文献报道成功率为 55%~90%,并且能够明显减少口干等不良反应;使用方法:5 mg 奥昔布宁片溶于 30 ml 的蒸馏水或盐水中,2~3 次/d;儿童推荐以小剂量 1.25 mg 开始,然后根据临床反应调整剂量。

(2) 托特罗定:在抑制 NDO 方面与奥昔布宁具有同等效力,但口干等不良反应的发生率明显降低。推荐剂量:普通剂型 2 mg,每日 2 次;缓释剂型 4 mg,每日 1 次。已证实托特罗定在儿童神经源性 OAB 中的疗效与奥昔布宁相同^[21]。

(3) 索利那新:口服索利那新 5 mg/d 或 10 mg/d,在抑制 NDO 方面与托特罗定具有同等效力,口干等不良反应的程度较轻^[22]。

(4) 其他:曲司氯铵,推荐剂量 45 mg/d;丙哌维林,推荐剂量 30 mg/d。这两种药物在症状改善、尿动力学指标以及不良反应的发生率等方面与奥昔布宁、托特罗定相比无明显区别。

在神经源性 OAB 的治疗中,灵活的剂量调整可以改善尿动力学参数和临床症状。奥昔布宁剂量从 10 mg/d 提高到 30 mg/d,可使尿失禁次数减少 50%,减少排尿次数。有研究对托特罗定 1 mg/d、2 mg/d、4 mg/d 及 8 mg/d 进行疗效对比,发现使用剂量越大,临床效果越好,但 PVR 也明显增加。因此,对于需要增加剂量以改善储尿期症状的患者,建议采用低剂量起始、递增可调节用药方法,以期达到临床有效性和耐受性之间的平衡,排尿期依靠间歇

导尿来排空膀胱。

(四) 下尿路术后 OAB

经尿道前列腺切除术 (TURP)、经尿道膀胱肿瘤切除术 (TURBT) 及各种下尿路功能重建手术术后出现膀胱痉挛这种特殊类型的 OAB 是导致尿液引流不通畅并引起患者痛苦的一个重要因素。文献报道 TURP 术后 25%~31% 的患者出现 OAB 症状^[23], 可持续数周至数月。在何时开始使用 M 受体拮抗剂上各类文献的报道存在差异。建议在需要使用 M 受体拮抗剂的下尿路手术患者中应该在术后允许进水或进食时即可开始使用, 并且对于使用导尿管的患者, 临床上可以不用担心发生尿潴留, 因此 M 受体拮抗剂的剂量可以增加。文献报道在拔除尿管次日起口服索利那新 (1 次/d, 5 mg/次) 至拔除尿管后 15 d, 拔除尿管后第 8 天、15 天的 24 h 尿急次数、排尿次数、夜尿次数、急迫性尿失禁次数及膀胱过度活动症症状评分表 (OABSS) 评分均显著优于非治疗组, 因此认为 TURP 术后应用索利那新治疗 OAB 症状有效、安全, 并建议可在 TURP 术后早期应用^[24]。在术后这种特殊时段, 需重点关注 M 受体拮抗剂影响胃肠功能的不良反应。

(五) 导尿管相关 OAB

导尿管相关下尿路症状 (CRBD) 表现类似于 OAB 的某些症状, 如尿频、尿急和耻骨上区的不适等。CRBD 可严重影响患者的情绪、心率、血压和生活质量, 甚至影响患者的术后恢复并产生心理障碍。这种导尿管引起的刺激症状的原因之一是膀胱的不稳定收缩。因此, 当患者需要较长时间留置导尿管, 并且存在较明显的排尿样刺激症状时, M 受体拮抗剂的使用常可以起到良好的效果。

(六) 下尿路感染合并 OAB

下尿路感染分为急性细菌性膀胱炎、慢性细菌性膀胱炎和急性尿道炎, 其中急性细菌性膀胱炎多见于生育年龄女性, 主要表现为膀胱刺激症状, 尿频、尿急、尿痛; 可存在血尿; 亦可出现急迫性尿失禁。女性急性膀胱炎在无并发症时, 一般仅需抗生素治疗 1~3 d 即可恢复。但当存在血尿和急迫性尿失禁等并发症时病程常延长, 在单用抗生素治疗效果不佳时, 首要的策略是进行泌尿系统的全面检查。当泌尿系统无其他伴发疾病, 而患者存在尿急时, 建议在抗菌治疗的同时联合使用 M 受体拮抗剂, 可明显改善症状, 缩短疗程。

(七) 膀胱肿瘤切除术后腔内灌注出现 OAB

非肌层浸润性膀胱癌最重要的治疗手段为

TURBT+术后规律的膀胱内化疗药物或卡介苗灌注。术后每周或每月的腔内药物灌注治疗常导致尿频、尿急、尿痛等症状, 严重者出现血尿, 影响患者的生活质量和对继续进行灌注化疗的信心, 有些患者甚至需暂停或终止化疗^[25]。因此, 通过尿常规检查除外下尿路感染因素后, 针对 OAB 的对症治疗十分重要。目前, M 受体拮抗剂是治疗 OAB 的主要药物^[2], 本共识推荐对灌注化疗后 OAB 症状持续超过 24 h 者, 应积极使用 M 受体拮抗剂。

(八) 间质性膀胱炎 (IC) 合并 OAB

IC 又称膀胱疼痛综合征 (BPS), 是一种与膀胱充盈相关的耻骨上疼痛, 并伴随其他症状, 如尿频、夜尿等, 同时除外其他泌尿系感染和其他病理病变。IC 的病因十分复杂, 而且缺乏统一的认识, 也由此带来治疗上的多样化。目前有研究证实 14%~15% 的 IC 患者存在 OAB 症状^[26]。因此, 可考虑在这部分患者中使用 M 受体拮抗剂。建议在 IC 诊治初期应考虑将 M 受体拮抗剂作为试验性治疗的措施之一, 疗程为 1~3 个月。

(九) 老年 OAB

对于老年 OAB 患者, 在选择治疗方案时要综合考虑患者的年龄、一般疾病史、可能的下尿路功能改变情况以及 OAB 对生活质量的影 响等因素。目前国际上多数 OAB 诊治指南对于老年 OAB 的治疗是以有效提高患者生活质量为准则^[7]。Wagg 等^[27]对 4 项索利那新治疗 OAB 的临床研究进行了荟萃分析, 特别分析了 65 岁以上 OAB 患者接受索利那新治疗的有效性和安全性, 结果显示与安慰剂对比, 索利那新能有效改善患者 OAB 相关症状。进一步分析了不同剂量索利那新的安全性, 结果显示, 65 岁以上 OAB 患者使用 5 mg 的标准剂量治疗并无排尿功能障碍的风险。

然而, 由于 M 受体拮抗剂对副交感神经支配的器官功能有不同程度的抑制作用, 因此医生在决定给老年 OAB 患者进行 M 受体拮抗剂治疗前, 需要考虑以下问题: ①患者是否有良好的排尿功能。如果主诉同时伴有排尿困难, 应做尿流率及 PVR 测定以了解患者的排尿功能, 如果尿流率明显低下或 PVR 明显增多, 应进行尿动力学检查以了解患者 LUTS 的病因。②肠道功能的评估。由于 M 受体拮抗剂能明显影响患者肠道的蠕动, 因此需事先了解患者有无较为严重的便秘和胃肠蠕动障碍性疾病, 这类疾病在老年人中并不少见。③认知障碍。多数 M 受体拮抗剂能进入血脑屏障, 引发或加重认知障

碍,这种认知障碍的加重不但可能会加重尿失禁的发生情况,也会导致老年人自理能力的明显下降而损害其生活质量。④药物的配伍禁忌。由于老年人可能患有多种疾病,需要了解老年人服用其他药物的情况,以及与拟服用的 M 受体拮抗剂可能存在的配伍禁忌。

(十) 儿童 OAB

儿童 OAB 相对较少见,且在诊断治疗上有一定特殊性。经典治疗模式是行为治疗,无效后选择 M 受体拮抗剂。Hoebeke 等^[28]发现,4 岁以上顽固性 OAB 患儿口服索利那新 5 mg,每日 1 次,治疗 3 个月,膀胱容量增加了 25%,夜间遗尿症和急迫性尿失禁的发生率降低了 50%,并且口干等并发症的发生率很低。Chancellor 等^[29]发现索利那新在治疗托特罗定治疗无效且 PVR 增加的 OAB 患儿时,不仅症状明显改善,而且 PVR 也明显减少。本共识建议儿童症状性 OAB 的治疗原则是在积极治疗原发病的基础上,适当进行 OAB 治疗。

编写组成员(按单位汉语拼音排序):北京大学第一医院(吴士良),北京大学肿瘤医院(杨勇),北京医院(王建业、张耀光),重庆第三军医大学西南医院(宋波),上海复旦大学附属华山医院(方祖军),中国康复研究中心 北京博爱医院(廖利民)

志谢 M 受体拮抗剂临床应用专家共识在撰写过程中以下 42 位中国膀胱过度活动症诊断治疗促进联盟的专家也提供了宝贵修改意见,在此谨致以诚挚感谢!(按姓氏拼音排序)陈福宝、陈敏、陈明、崔喆、杜传军、杜广辉、顾晓箭、关志忱、侯建全、霍红梅、靳风烁、冷静、黎玮、李龙坤、李振华、梁月有、刘润明、邱建宏、沈宏、史本康、宋希双、孙兆林、王东文、王健、王涌泉、卫中庆、文建国、夏术阶、谢克基、徐月敏、徐智慧、许传亮、许克新、薛蔚、杨金瑞、姚友生、张慕淳、张祥华、张征宇、赵耀瑞、郑军华、郑少斌

参 考 文 献

- [1] Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder [J]. BJU Int, 2007, 100: 987-1006.
- [2] Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction [J]. Eur Urol, 2013, 64: 118-140.
- [3] 郑吉琼.胆碱能 M 受体:膀胱过度活动症治疗的关键[J].复旦学报:医学版, 2012, 39(1): 99-101.
- [4] 金锡御,宋波,杨勇,等.膀胱过度活动症临床指导原则[J].中华泌尿外科杂志, 2002, 23: 311-313.
- [5] 宋波,杨勇,廖利民,等.膀胱过度活动症诊断治疗指南[M]//那彦群,叶章群,孙光,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南.北京:人民卫生出版社, 2011: 223-227.
- [6] Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR Trial [J]. Eur Urol, 2005, 48: 464-470.
- [7] Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline [J]. J Urol, 2012, 188 (Suppl 6): 2455-2463.
- [8] Witte LP, Mulder WM, de la Rosette JJ, et al. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? [J]. Curr Opin Urol, 2009, 19: 13-19.
- [9] Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder [J]. BJU Int, 2007, 100: 987-1006.
- [10] Michel MC, Wetterauer U, Vogel M, et al. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label, post-marketing surveillance study [J]. Drug Saf, 2008, 31: 505-514.
- [11] Hsiao SM, Chang TC, Wu WY, et al. Comparisons of urodynamic effects, therapeutic efficacy and safety of solifenacin versus tolterodine for female overactive bladder syndrome [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2011, 37: 1084-1091.
- [12] Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms—ASSIST, randomized controlled study [J]. Urology, 2011, 78: 126-133.
- [13] Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency [J]. J Urol, 2009, 182: 2825-2830.
- [14] Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review [J]. Int J Clin Pract, 2011, 65: 487-507.
- [15] Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN) [J]. Eur Urol, 2013, 64: 398-407.
- [16] Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update [J]. Eur Urol, 2011, 60: 94-105.
- [17] 蒋晨,孙凯,陈勇辉,等.坦索罗辛联合索利那新治疗良性前列腺增生伴膀胱过度活动症的临床观察[J].中华泌尿外科杂志, 2011, 32: 639-642.
- [18] Kelleher C, Cardozo L, Kobashi K, et al. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2006, 17: 382-388.
- [19] Kennelly MJ, Devoe WB. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population [J]. Rev Urol, 2008, 10: 182-191.
- [20] Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Urol, 2012, 62: 816-830.
- [21] Ethans KD, Nance PW, Bard RJ, et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity [J]. J Spinal Cord Med, 2004, 27: 214-218.

- [22] Bolduc S, Moore K, Nadeau G, et al. Prospective open label study of Solifenacin for overactive bladder in children [J]. J Urol, 2010, 184 (Suppl 4): 1668-1673.
- [23] De Nunzio C, Franco C, Rocchegiani A, et al. The evolution of detrusor overactivity after watchful waiting, medical therapy and surgery in patients with bladder outlet obstruction [J]. J Urol, 2003, 169: 535-539.
- [24] 伊庆同, 龚旻, 胡巍, 等. 索利那新治疗经尿道前列腺电切术后膀胱过度活动症的疗效分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2011, 32: 415-418.
- [25] 李宁忱, 陈忠, 金杰, 等. 西施泰与吡柔比星联合灌注减少膀胱灌注化疗所致膀胱并发症的多中心临床研究 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2011, 32: 47-51.
- [26] Macdiarmid SA, Sand PK. Diagnosis of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in patients with overactive bladder symptoms [J]. Rev Urol, 2007, 9: 9-16.
- [27] Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis [J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2006, 4: 14-24.
- [28] Hoebeke P, De Pooter J, De Caestecker K, et al. Solifenacin for therapy resistant overactive bladder [J]. J Urol, 2009, 182 (Suppl 4): 2040-2044.
- [29] Chancellor MB, Zinner N, Whitmore K, et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study [J]. Clin Ther, 2008, 30: 1766-1781.
- (收稿日期: 2013-12-10)
(本文编辑: 霍红梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号: 按 GB/T 3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究), 实验设计(应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计(应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等); 主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标度符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析; 对具有重复实验数据检验的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 应写明所用统计学分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); 在用不等式表示 P 值的情况下, 一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 等 3 种表达方式, 无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% 可信区间。