

## · 基础研究 ·

良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者膀胱黏膜毒蕈碱型胆碱能受体  $M_2$ 、 $M_3$  亚型的表达及临床意义\*张进生\*\* 李 玮 刘 宁 渠 渊 王立茹<sup>①</sup> 冯 超 吴宗山 柴 军 张 前 刘春林 刘良颖

(首都医科大学附属复兴医院泌尿外科, 北京 100038)

【摘要】 目的 探讨良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)合并膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)患者膀胱黏膜毒蕈碱型胆碱能受体(muscarinic cholinergic receptor, M 受体)  $M_2$ 、 $M_3$  亚型表达水平的变化及临床意义。 方法 分析 2012 年 5 月~2013 年 3 月 20 例 BPH 患者的国际前列腺症状评分(international prostate syndrome scoring, IPSS)、生活质量评分(quality of life, QOL)、膀胱过度活动症症状评分(OAB syndrome scoring, OABSS)和尿动力学检查。根据 OABSS 评分结果将其分为 BPH 组(9 例)及 BPH 并 OAB 组(11 例)。2 组均在膀胱镜下钳取膀胱黏膜, 经逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测 M 受体  $M_2$ 、 $M_3$  亚型 mRNA 的表达水平。 $M_2$ 、 $M_3$  受体 mRNA 表达水平采用相对于内参基因 mRNA 表达的相对值  $\Delta Ct$  值表示。比较 2 组  $M_2$ 、 $M_3$  受体表达水平及相关性。 结果  $M_2$ 、 $M_3$  受体表达的  $\Delta Ct$  值 BPH 组明显低于 BPH 并 OAB 组( $M_2$  的  $\Delta Ct$  值:  $-0.154 \pm 0.641$  vs.  $0.562 \pm 0.762$ ,  $t = -2.241$ ,  $P = 0.038$ ;  $M_3$  的  $\Delta Ct$  值:  $2.534 \pm 0.816$  vs.  $3.639 \pm 1.019$ ,  $t = -2.630$ ,  $P = 0.017$ ), 说明 BPH 组  $M_2$ 、 $M_3$  表达水平均高于 BPH 并 OAB 组。2 组  $M_2$ : $M_3$  分别为中位数 6.5206(2.35~17.33)和 7.9447(2.10~23.83) ( $Z = -1.102$ ,  $P = 0.271$ )。同组比较, 2 组  $M_2$  表达水平均高于  $M_3$  ( $t = -7.776$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = -8.018$ ,  $P = 0.000$ )。  $M_3$  表达水平与 OABSS 和 QOL 评分呈负相关( $r = -0.466$ ,  $P = 0.039$ ;  $r = -0.496$ ,  $P = 0.026$ )。 结论 BPH 合并 OAB 症状的患者, 其膀胱黏膜  $M_2$ 、 $M_3$  表达水平下降, 且  $M_2$ : $M_3$  比例在合并 OAB 后有升高的趋势, 在 OAB 发病中起一定作用。 $M_3$  表达的下降, 加重了 OAB 的程度, 降低了患者的生活质量。

【关键词】 良性前列腺增生; 膀胱过度活动症; 膀胱黏膜; 毒蕈碱型胆碱能受体

中图分类号: R697<sup>\*</sup>. 32

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2014)08-0747-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2014.08.024

Expression and Clinical Significance of Muscarinic Cholinergic Receptor  $M_2$  and  $M_3$  Subtypes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Overactive Bladder Zhang Jinsheng, Li Wei, Liu Ning, et al. Department of Urology, Fuxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: Zhang Jinsheng, E-mail: zjs963@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes and significance of the expression of the  $M_2$  and  $M_3$  receptors of the urinary bladder mucosa in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and overactive bladder (OAB). Methods From May 2012 to February 2013, 20 cases of BPH were studied on the International Prostate Syndrome Scoring (IPSS), Quality Of Life (QOL), OAB syndrome scoring (OABSS), and urodynamics. According to OABSS results, the patients were divided into either BPH group ( $n = 9$ ) or BPH and OAB group ( $n = 11$ ). Mucosa biopsies under the cystoscopy were performed in all the cases. The expression of  $M_2$  &  $M_3$  receptors was assayed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The mRNA expression levels of  $M_2$  &  $M_3$  receptors were indicated by the  $\Delta Ct$  values. Results The levels of  $\Delta Ct$  of  $M_2$  &  $M_3$  receptors were significantly lower in the BPH group than those in the BPH + OAB group, respectively [ $M_2$ : ( $-0.154 \pm 0.641$ ) vs. ( $0.562 \pm 0.762$ ),  $t = -2.241$ ,  $P = 0.038$ ;  $M_3$ : ( $2.534 \pm 0.816$ ) vs. ( $3.639 \pm 1.019$ ),  $t = -2.630$ ,  $P = 0.017$ ], which implied that the expression of  $M_2$  and  $M_3$  receptors was higher in the BPH group than that in the BPH + OAB group. The median ratios of  $M_2$ : $M_3$  in both groups were respectively 6.5206 (2.35-17.33) and 7.9447 (2.10-23.83) ( $Z = -1.102$ ,  $P = 0.271$ ). In the same group, the expression of  $M_2$  was higher than  $M_3$  in both groups ( $t = -7.776$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = -8.018$ ,  $P = 0.000$ ). The expression of  $M_3$  receptors was negatively correlated to OABSS ( $r = -0.466$ ,  $P = 0.039$ ) and QOL ( $r = -0.496$ ,  $P = 0.026$ ). Conclusions The expression of  $M_2$  and  $M_3$  receptors is

\* 基金项目:首都市民健康项目培育(Z131100004013013)

\*\* 通讯作者, E-mail: zjs963@126.com

① 血液科

decreased and the ratio of  $M_2:M_3$  is increased in patients with BPH and OAB, which may play an important role in the development of OAB. The decreasing of expression of  $M_3$  receptor exacerbates the OAB degree and reduces the quality of patients' life.

**【Key Words】** Benign prostatic hyperplasia; Overactive bladder; Bladder mucosa; Muscarinic cholinergic receptor

40% ~ 60% 的良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 患者有储尿期膀胱过度活动症 (overactive bladder, OAB) 症状<sup>[1]</sup>, 然而手术解除梗阻后仍有约 1/3 的患者 OAB 症状无法改善<sup>[2]</sup>。以往认为 OAB 是由逼尿肌的毒蕈碱型胆碱能受体 (muscarinic cholinergic receptor, M 受体) 介导逼尿肌排尿期的过度收缩所致, 其中  $M_2$ 、 $M_3$  亚型受体起主要作用<sup>[3]</sup>。但 M 受体是如何在储尿期发挥作用的, BPH 并 OAB 患者的膀胱黏膜  $M_2$ 、 $M_3$  的检测少见报道。为此, 我们对 2012 年 5 月 ~ 2013 年 3 月在泌尿外科住院的 20 例 BPH 病例进行研究, 分析膀胱黏膜  $M_2$ 、 $M_3$  受体表达水平的变化, 探讨其在 OAB 发病中的作用。

### 1 临床资料与方法

#### 1.1 一般资料

所选患者均符合《2011 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》<sup>[4]</sup> 中 BPH 的诊断标准, 且无精神疾病、语言障碍或意识障碍, 能理解并回答所提出的问题, 均签署知情同意书。收集患者的一般人口学资料、病史、体格检查、尿液分析、肾功能检查、前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA)、国际前列腺症状评分 (international prostate syndrome scoring, IPSS)、生活质量评分 (quality of life, QOL)、膀胱过度活动症症状评分<sup>[5]</sup> (OAB syndrome scoring, OABSS)、经直肠超声测前列腺体积、尿动力学检查等。

OABSS 中, 尿急项为 0 分者为 BPH 组, 共 9 例; 尿急项  $\geq 2$  分, 且总分  $\geq 3$  分者为 BPH 并 OAB 组, 共 11 例。2 组年龄, IPSS 评分, IPSS 中排尿期症状 (问题 1、3、5、6) 评分见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

| 组别                     | 年龄 (岁)         | IPSS 总分        | 排尿期 IPSS 评分   |
|------------------------|----------------|----------------|---------------|
| BPH 组 ( $n=9$ )        | 76.4 $\pm$ 8.0 | 16.0 (3 ~ 35)  | 10.0 (0 ~ 20) |
| BPH 并 OAB 组 ( $n=11$ ) | 79.3 $\pm$ 8.0 | 22.0 (16 ~ 35) | 13.0 (6 ~ 20) |
| $t(Z)$ 值               | $t = -0.785$   | $Z = -0.855$   | $Z = -0.505$  |
| $P$ 值                  | 0.443          | 0.393          | 0.613         |

#### 1.2 方法

1.2.1 取材及存放 在进行膀胱镜检查时, 用组织活检钳钳取膀胱镜观察无充血、水肿、新生物的膀胱

后壁正常黏膜。获得新鲜标本后, 放入组织冻存管, 迅速投入液氮中, 稳定后转移至  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  的冰箱中直至使用。

1.2.2 检测 膀胱黏膜组织经逆转录聚合酶链式反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR), 检测 M 受体  $M_2$ 、 $M_3$  亚型 mRNA 的表达水平。

主要材料及试剂: 双腔测压管 UR440 (德国 UroVision 公司), 直肠测压管 UR460 (德国 UroVision 公司), RNeasy Mini Kit 74104 (德国 Qiagen 公司), First-Strand cDNA Kit 18080-51 (美国 Invitrogen 公司), SuperScript III First-Strand Synthesis System for RT-PCR (美国 Invitrogen 公司), ABI Sybgreen PCR Master Mixture 4369016 (美国 ABI 公司), RNase-free Water (美国 Gibco 公司), 实验所需的寡核苷酸引物 (上海生工生物公司合成), DNase I (德国 Qiagen 公司), 核酸分子量标准 (DNA Marker I, 100bp DNA Ladder) (北京百泰克 BioTeke 生物技术)。

主要仪器: 尿动力学检测仪 UDS64-III (加拿大 Laborie 公司), 基因扩增仪 PTC-200 (MZ. RESARCH 公司), 定量 PCR 仪 Opticon2 (美国伯乐公司), 紫外分光光度计 TU-1901 (北京谱析通用仪器有限责任公司), 台式低速离心机 5415D (基因公司), 稳压稳流电泳仪 DYY-6C 型 (北京六一仪器厂)。

实验方法: 总 RNA 提取按照 RNeasy Mini Kit 74104 试剂盒操作说明 (德国 Qiagen 公司产品) 进行。逆转录合成 cDNA 按照 Invitrogen SuperScript III 逆转录试剂盒 (美国 Invitrogen 公司产品) 操作说明进行。

实时定量 PCR: 反应体系总体积为  $20\text{ }\mu\text{l}$ , 包含 cDNA 模板  $0.5\text{ }\mu\text{l}$ ,  $10\text{ }\mu\text{mol/L}$  上、下游引物各  $0.5\text{ }\mu\text{l}$ ,  $2\times$  SYBR Green 实时定量反应混合物 (美国 ABI 公司)  $10\text{ }\mu\text{l}$ 。PCR 条件:  $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 分钟预变性后,  $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 20 秒变性;  $59\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 20 秒退火;  $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 30 秒延伸, 按此条件共扩增 40 个循环;  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 20 秒孵育; 从  $60\sim 95\text{ }^{\circ}\text{C}$  每提高温度  $0.4\text{ }^{\circ}\text{C}$  读板一次, 每次读板时间为 1 秒, 最后  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  赋予 5 秒结束。

内参基因选用甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH), 应用 Expression 3.0 软件 (美国 ABI 公司), GAPDH 上游引物  $5'\text{-CTGGTAAAGTGGATATTGTTGCCAT-3'}$ , 下游引物  $5'\text{-TGGAATCATATTGGAACATGTAAACC-3'}$ 。目的基因  $M_2$  和  $M_3$  引物序列来自 Origene 公司数据库,  $M2$  基因上游引物  $5'\text{-TGCTGTCACCTTTGGTACGGCT-}$

3',下游引物 5'-TG GTTGGCAACAGGCTCCTTCT-3'。  
M<sub>3</sub> 基因上游引物 5'-ACGAGAGCCATCTACTCCATCG-3',下游引物 5'-TGTCGGCTTTCCTCTCCAAGTC-3'。

观察荧光值在温度变化下出现的峰形图,如果为单峰且在合理的温度范围内(一般为 80~90℃)则认为 是 特 异 扩 增,再 根 据 扩 增 曲 线 进 行 定 量。

1.2.3 评价指标 标本 M<sub>2</sub> 和 M<sub>3</sub> 基因水平的计算:在扩增曲线指数增长期设定阈值,分别读取目的基因和内参基因的 Ct 值,即扩增曲线与阈值线交接处对应的扩增循环数。两个平行孔所得 Ct 值差距应在 1 个 Ct 值以内,对两个平行孔数据取平均值后得到最后的 Ct 值,分别得出目的基因 M<sub>2</sub> 和 M<sub>3</sub> 及内参 GAPDH 的 Ct 值,按照公式  $\Delta Ct = Ct_{\text{目的}} - Ct_{\text{内参}}$ ,计算出每个样本中目的基因的相对拷贝数。

表 2 2 组 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体表达情况比较

| 组别                          | 受体表达 $\Delta Ct$ 值 |                   |                       | M <sub>2</sub> 、M <sub>3</sub> 受体表达之比 |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------------|
|                             | M <sub>2</sub>     | M <sub>3</sub>    | <i>t</i> , <i>P</i> 值 |                                       |
| BPH 组( <i>n</i> = 9)        | -0.154 ± 0.641     | 2.534 ± 0.816     | -7.776,0.000          | 6.5206(2.35~17.33)                    |
| BPH 并 OAB 组( <i>n</i> = 11) | 0.562 ± 0.762      | 3.639 ± 1.019     | -8.018,0.000          | 7.9447(2.10~23.83)                    |
| <i>t</i> ( <i>Z</i> )值      | <i>t</i> = -2.241  | <i>t</i> = -2.630 |                       | <i>Z</i> = -1.102                     |
| <i>P</i> 值                  | 0.038              | 0.017             |                       | 0.271                                 |

M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 表达水平与评分的相关性分析:将 20 例的 IPSS 评分问题 2、4、7,QOL 评分,OABSS 总分与 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 表达的相关性进行等级数据的 Spearman 秩相关分析,M<sub>3</sub> 的表达与 QOL、OABSS 评分均呈负相关(*r* = -0.496,*P* = 0.026;*r* = -0.466,*P* = 0.039)。

3 讨论

BPH 是引起中老年男性排尿障碍的最为常见的良性疾病,其患病率随年龄的增长而增加,50 岁时约 40%,60 岁时 >50%,80 岁时达 83%<sup>[6]</sup>,其主要临床症状表现为储尿期、排尿期、排尿后等下尿路症状(lower urinary tract symptoms,LUTS)及相关并发症,各种症状可先后出现或在整个病程中进行性发展<sup>[7]</sup>。特别是有 40%~60% 的 BPH 患者<sup>[1]</sup>储尿期出现尿频、尿急、夜尿增多、急迫性尿失禁等 OAB 症状,严重影响患者日常生活及睡眠质量,是公认的 LUTS 中最令人烦恼的症状。

以往观点认为,BPH 患者出现 OAB 症状是因膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction,BOO)导致支配膀胱的盆神经中的副交感神经活动增强,神经末梢释放乙酰胆碱(acetylcholine,Ach),兴奋逼尿肌上的 M 受体,引起膀胱逼尿肌的过度活动收缩。对于这类患者行手术治疗解除梗阻后,排尿期症状明显改善,但仍有约 1/3 的患者储尿期 OAB 症状无法改

1.2.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料用中位数(最小值~最大值)表示,采用 Mann Whitney U 检验。M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体表达变化与 IPSS 中的问题 2、4、7 等储尿期症状,QOL 评分,OABSS 评分相关性采用 Spearman 秩相关等级分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体表达情况见表 2,ΔCt 值差异有显著性(*P* < 0.05)。M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体表达的 ΔCt 值 BPH 组明显低于 BPH 并 OAB 组,表明 BPH 组 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体表达均高于 BPH 并 OAB 组。

善<sup>[2]</sup>,增加了患者手术的痛苦。目前,临床上多选用 M 受体阻滞剂类药物,抑制逼尿肌的 M 受体的作用,取得了较好的疗效<sup>[8]</sup>。

但是,M 受体广泛分布于大脑、唾液腺、胃肠道等重要器官,全身应用 M 受体阻滞剂,将导致认知功能障碍、口干、便秘等不良反应<sup>[9]</sup>。同时,OAB 症状是储尿期出现的,而以往理论认为抗胆碱药阻断排尿期由副交感神经末梢释放的 Ach 所引起的排尿期逼尿肌收缩,也无法解释既然抑制了逼尿肌的收缩,却很少会导致尿潴留的原因<sup>[10]</sup>。故而,M 受体阻滞剂被认为主要在充盈期起作用,这种作用机制可能为 M 受体阻滞剂与抑制膀胱感觉通路(传入神经)有关,即与阻断膀胱黏膜 M 受体有关。

已有研究表明,人体中分布的 M 受体共分为 5 个亚型(M<sub>1</sub>~M<sub>5</sub>),各亚型在不同组织的分布不同,所产生的作用也各异。Bschleipfer 等<sup>[11]</sup>的 RT-PCR 研究显示 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 在人膀胱黏膜生理状态下表达量占主导地位。而放射性配体研究表明,M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体占据几乎全部黏膜 M 受体组成<sup>[12]</sup>,所以应将膀胱黏膜 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 的表达作为研究的重点。但是,至今仍缺乏 OAB 患者特别是 BPH 并 OAB 患者膀胱黏膜 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 表达情况的报道,对于膀胱黏膜 M 受体在膀胱中如何发挥作用的观点存在不一致性。

我们应用 RT-PCR 测定患者膀胱黏膜 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 的表达,观察到 BPH 合并 OAB 患者膀胱黏膜 M<sub>2</sub>、

M<sub>3</sub> 的表达显著降低。可能因为 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 的表达的变化影响膀胱黏膜在膀胱充盈过程中的反应,导致膀胱感觉传入信号的变化,最终影响膀胱逼尿肌的收缩。研究显示刺激膀胱黏膜的 M 受体可导致尿路上皮源性的抑制因子释放,从而调节逼尿肌的收缩<sup>[13]</sup>。体外研究表明,膀胱黏膜伸展时,M 受体介导上皮释放三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),而 ATP 可影响下层传入神经的抑制性递质<sup>[14]</sup>,修饰膀胱感觉神经信号的传入。我们的研究显示 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体均下降,可能减少了充盈期 ATP 的释放,从而减少了通过 ATP 对于传入神经的抑制作用,最终产生感觉相关的症状,造成其下方逼尿肌在膀胱储尿期时,受牵拉后不能有效地松弛,导致 OAB 症状发生。

Matsumoto 等<sup>[15]</sup>观察到,将 M 受体激动剂氧化震颤素 oxotremorine-M(oxo-M)和非选择性拮抗剂同时灌入正常活体大鼠膀胱后,拮抗剂能有效抑制 oxo-M 的协同收缩作用;将选择性 M<sub>2</sub> 受体拮抗剂灌入膀胱时,可起到抑制 M 受体激动剂导致的膀胱收缩作用,而单用 M<sub>3</sub> 受体拮抗剂时抑制作用并不明显。这说明膀胱黏膜的 M<sub>2</sub> 受体激活后会促进膀胱收缩。本研究观察到,膀胱黏膜 M<sub>2</sub>:M<sub>3</sub> 的表达比例在 BPH 患者为 6.5206,合并 OAB 的患者为 7.9447。所得结果与放射性配体法所得正常黏膜的结果(约 3:1)<sup>[12]</sup>有差别,考虑这种差别可能来自疾病本身,膀胱黏膜上更多的 M<sub>2</sub> 受体亚型,提示了激动剂存在下,会产生更多的 M<sub>2</sub> 样作用,即 M<sub>2</sub> 受体激活后会促进膀胱收缩。而这可能在 OAB 的发病机制中,起到一定的作用。

而在 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 表达情况和症状的相关性中,M<sub>3</sub> 与 OABSS 评分呈负相关,表明 M<sub>3</sub> 的表达的下降,加重了 OAB 的程度。提示 M<sub>3</sub> 尽管数量上少于 M<sub>2</sub> 亚型,但其却与 OAB 密切相关。来自大鼠的研究也表明<sup>[16]</sup>,低浓度 M 受体激动剂对于膀胱收缩起到拮抗的作用,可能正是源于 M<sub>3</sub> 的介导,可见 M<sub>3</sub> 受体在 OAB 发生的重要作用;而高浓度对膀胱的收缩起协同的作用,则可能是源于膀胱黏膜的 M<sub>2</sub> 受体激活后会促进膀胱收缩。这种 M 受体激动剂不同浓度产生不同作用,可能源于所用激动剂对于亚型选择性和亲和性的差别,亦或是 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 在黏膜主导作用不同。

总之,BPH 患者膀胱黏膜均有 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体表达,且 M<sub>2</sub> 表达水平高于 M<sub>3</sub>。BPH 患者在合并 OAB 时,M<sub>2</sub>:M<sub>3</sub> 数量比例有上升趋势,M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 表达水平均下降,这些在 OAB 发病机制中可能都起一

定的作用。

参考文献

- 1 Blaivas JG, Marks BK, Weiss JP, et al. Differential diagnosis of overactive bladder in men. J Urol,2009,182(6):2814-2817.
- 2 Cho MC, Kim HS, Lee CJ, et al. Influence of detrusor overactivity on storage symptoms following potassium-titanyl-phosphate photoselective vaporization of the prostate. Urology, 2010, 75 ( 6 ) : 1460-1466.
- 3 Daniel G, Gunnar T. Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. Pharmacology. 2009,83(5):259-269.
- 4 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,2011.122-124.
- 5 Homma Y, Yoshida M, Seki N, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome Overactive bladder symptom score. Urology,2006,68(2):318-323.
- 6 Malaeb BS, Yu X, McBean AM, et al. National trends in surgical therapy for benign prostatic hyperplasia in the United States (2000-2008). Urology,2012,79(5):1111-1116.
- 7 Pinto F, Racioppi M, Sacco E, et al. Progression, risk factors and subsequent medical management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Arch Ital Urol ndrol,2009,81(1):1-8.
- 8 彭浩.前列腺电切术后膀胱过度活动症的药物治疗观察.中国实用医药,2011,6(1):69-70.
- 9 Michel MC. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction alpha-blockers in the treatment of male voiding dysfunction-how do they work and why they differ in tolerability. J Pharmacol Sci, 2010, 112 ( 1 ) : 151-157.
- 10 Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-which is the main mechanism of action? Eur Urol,2003,43(1):1-5.
- 11 Bschleipfer T, Schukowski K, Weidner W, et al. Expression and distribution of cholinergic receptors in the human urothelium. Life Sci,2007,80(24-25):2303-2307.
- 12 Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR; changes in ageing. Br J Pharmacol,2005,144(8):1089-1099.
- 13 Chaiyaprasithi B, Mang CF, Kilbinger H, et al. Inhibition of human detrusor contraction by a urothelium derived factor. J Urol,2003,170(5):1897-1900.
- 14 Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. Urology, 2002,59(5 Suppl 1):43-50.
- 15 Matsumoto Y, Miyazato M, Furuta A, et al. Differential roles of M2 and M3 muscarinic receptor subtypes in modulation of bladder activity in rats. Urology,2010,75(4):862-867.
- 16 Kullmann FA, Artim DE, Birder LA, et al. Activation of muscarinic receptors in rat bladder sensory pathways alters reflex bladder activity. J Neurosci,2008,28(8):1977-1987.

(收稿日期:2014-05-16)

(修回日期:2014-06-20)

(责任编辑:王惠群)