

肉毒素 A 治疗难治性膀胱过度活动症的研究进展

牟 健¹, 杜建辉¹, 蓝建华¹, 金 涛^{2,3}

1. 四川省广安市人民医院泌尿外科, 四川 广安 638000; 2. 四川大学华西医院泌尿外科/四川大学华西医院泌尿外科研究所, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西天府医院泌尿外科, 四川 成都 610041

【摘要】 对于难治性的膀胱过度活动症(OAB)患者,膀胱内注射 A 型肉毒毒素(BTX-A)是一项安全、有效的治疗手段,其通过干扰神经传导钙离子依赖性通道而发挥作用,阻断离子型通道将导致肌肉松弛和萎缩。但这种干扰作用不会导致神经的退行性变,是可逆的。通过分析文献,对注射 BTX-A 的适应证及禁忌证、使用剂量、注射部位、注射点位数、临床疗效、不良反应等方面进行总结与探讨,以期对 BTX-A 治疗难治性 OAB 提供更详实的参考与指导。

【关键词】 肉毒毒素 A; 膀胱过度活动症; 膀胱; 注射

【中图分类号】 R694+.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)02-0002-07

Research progress on botulinum toxin-A in the treatment of refractory overactive bladder

MOU Jian¹, DU Jian-hui¹, LAN Jian-hua¹, JIN Tao^{2,3} 1. Department of Urology, Guang'an People's Hospital, Guang'an 638000, China; 2. Department of Urology, Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Urology, West China Tianfu Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Corresponding author】 JIN Tao, LAN Jian-hua

【Abstract】 Intravesical injection of botulinum toxin-A (BTX-A) is a safe and effective treatment for patients with refractory overactive bladder (OAB). It works by interfering with nerve conduction calcium-dependent channels and blocking ionic channels to cause muscle relaxation and atrophy. This interference does not cause neurological degeneration. It also is reversible. Through literature analysis, the indications and contraindications of BTX-A injection, BTX-A dose, injection site, injection point, clinical efficacy, adverse reactions and other aspects are summarized and discussed. We wish to provide more detailed reference and guidance for BTX-A treatment of refractory OAB.

【Key words】 Botulinum toxin-A; Overactive bladder; Bladder; Injection

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)被定义为以尿急症为特征的症候群,常伴有尿频和夜尿症状,伴或不伴有急迫性尿失禁,没有尿路感染

【基金项目】 国家科技部国家重点研发计划(编号:2023YFC3606000); 国家卫健委科研基金资助项目(编号:WKZX2023JG0228)

【通讯作者简介】 金涛,男,博士,主任医师,硕士生导师。四川省卫生健康英才计划领军人才,四川省学术和技术带头人后备人选,四川省卫健委学术技术带头人后备人选,成都医学会医疗事故技术鉴定专家库成员,四川省优生托育协会生育力保护分会会长,四川省医师协会泌尿外科医师分会常委,四川省医学会泌尿外科专业委员会委员,中国装备协会泌尿外科分会委员,成都高新医学会泌尿外科专委会副主任委员,四川省肿瘤学会基因与免疫细胞治疗专委会常委,四川省国际医学交流促进会泌尿外科专委会常委,成都市医师协会泌尿外科专业委员会常委,成都市抗癌协会泌尿肿瘤 MDT 专委会名誉顾问,四川省医院协会城市医院工作委员会理事,四川省预防医学会生殖健康分会委员。主要研究方向:男性控尿功能障碍及女性盆底重建。

【共同通讯作者简介】 蓝建华,男,博士,主任医师。中国医学会儿科学分会委员,四川省医学会泌尿外科专委会常委,四川省医师协会男科与性医师分会常委,四川省医师协会泌尿外科医师分会委员,四川省老年医学会泌尿外科专委会委员,四川省医师协会机器人医师外科分会委员。主要研究方向:泌尿系肿瘤,男科及盆底疾病。

或其他明确的病理改变^[1]。其发病率男性为 15.6%~27.2%,女性为 16.9%~43.1%,且随着年龄增加逐年升高^[1]。OAB 被认为是一种症状复合物,它包括特发性逼尿肌过度活跃(idiopathic detrusor overactivity, IDO)和神经源性逼尿肌过度活跃(neurogenic detrusor overactivity, NDO)^[2]。而难治性 OAB 是指行为治疗失败,单用毒蕈碱型受体(muscarinic receptor, M 受体)拮抗剂等药物治疗 6~12 周后,其疗效未达到预期或无法耐受口服药物不良反应的 OAB 患者^[3]。据文献报道,对 M 受体疗效不佳或无法耐受药物不良反应一年内需要停药的比例高达 30%~77%^[4]。目前,难治性 OAB 的主要治疗方式包括骶神经调节(sacral neuromodulation, SNM)^[5]、膀胱壁内注射 A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)^[6]及经皮胫神经刺激(percutaneous tibial nerve stimulation, PTNS)^[7]。美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已于 2013 年批准 BTX-A 治疗难治性 OAB 批准,临床试验证实它可以显著减少尿失禁发作,并改善患者生活质量,但中国目前尚未获批^[6]。BTX-A 既可用于成人,也可用于儿童及老年人,本篇综述回顾了 BTX-A 的作用机制、运用方法、不同人群的

疗效及不良反应。

1 BTX 的生物学特性及作用机制

BTX 是由厌氧类型的梭形类细菌产生的一种强效神经毒素,共有 A~G 七种类型,而临床常用的为 A 和 B 两型。BTX-A 是一种复杂的蛋白质,含有两条多肽链:重链(H 链)和轻链(L 链)。H 链负责 BTX-A 与受体的结合,而 L 链则表现为酶活性,当进入细胞后实现对神经递质释放的抑制。

BTX-A 的作用机制较为复杂,主要涉及以下几个方面。在运动神经传导通路方面,BTX-A 能抑制躯体和自主神经系统突触前神经末梢乙酰胆碱的释放,导致靶肌肉的化学失神经^[8]。在感觉神经传导通路方面,BTX-A 可通过阻止三磷酸腺苷、P 物质和降钙素基因相关肽等几种神经递质的释放来降低传入神经的敏感性^[9]。此外,BTX-A 还能降低瞬时受体电位香草酸 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 和嘌呤能受体 P2X2、P2X3 的表达及活性,有助于维持其治疗 OAB 症状的整体疗效^[9]。由于 BTX-A 对神经的干扰作用不会导致神经的退行性变,因此是可逆的。

2 膀胱内注射 BTX-A 的适应证与禁忌证

BTX-A 可用于儿童、青少年、成年人及老年人,其泌尿系统主要适应证包括难治性 OAB、神经源性逼尿肌过度活动、逼尿肌与尿道括约肌协同失调等。此外,BTX-A 也可用于治疗各种原因的慢性盆腔疼痛,如间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征和慢性前列腺炎/前列腺疼痛综合征。特别对于对传统治疗方法反应不佳的患者,BTX-A 注射能显著改善症状并提高生活质量。

BTX-A 的禁忌证包括尿路感染、凝血功能障碍以及对 BTX-A 成分过敏者。此外,怀孕和哺乳期妇女也应避免使用 BTX-A,目前对其安全性尚无充分数据。由于抗胆碱能作用,肌萎缩侧索硬化症、重症肌无力或兰伯特伊顿综合征患者也不建议使用^[10]。

3 BTX-A 注射相关技术

3.1 注射剂量 在欧洲和美国,目前主要有三种 BTX-A,分别是:OnabotulinumtoxinA (Botox[®], Allergan Inc., Irvine, CA, USA), AbobotulinumtoxinA (Dysport[®], Ipsen Limited, Paris, France), IncobotulinumtoxinA (Xeomin[®], Merz Pharmaceuticals, Raleigh, NC, USA)。中国也有国产的 BTX-A:衡力(Lantox, Prosigne)。根据 Grosse 等的研究表明,1 U OnahotulinumtoxinA 的作用为 1 U AbobotulinumtoxinA 作用的 2.5 倍,但是这种科学假设并没有得到证实^[11]。大部分的观点认为这两种 BTX-A 的转化率在 1:2~1:3^[12]。来

自神经病学领域的观察表明,当临床转换比例为 1:1 或 1:1.2 时,IncobotulinumtoxinA 与 OnabotulinumtoxinA 有相似的药效及安全性^[13]。而国产衡力的效力则与 OnahotulinumtoxinA 相当^[14]。采用膀胱内注射 OnahotulinumtoxinA 100 U 是治疗难治性特发性 OAB 的标准剂量,该方案在欧洲已获得许可^[15,16]。但是,老年人和身体虚弱的患者由于与年龄相关的膀胱生理改变,影响逼尿肌功能的药物使用增加,以及与其他老年疾病(如身体虚弱)的相互关联,低剂量的 OnahotulinumtoxinA 可能对 OAB 患者有好处,因此低剂量更适合他们^[17]。Ravindra 等比较了对于非神经源性 OAB 患者使用 OnahotulinumtoxinA 和 AbobotulinumtoxinA,前瞻性地纳入了 207 例患者,其中 101 例为 OnahotulinumtoxinA 组,106 例为 AbobotulinumtoxinA 组。他们观察到,治疗后,患者白天尿频、夜尿和尿失禁发作均有近似的减少,且两组效果持续时间没有差异,但 AbobotulinumtoxinA 组出现需要间歇性自我导尿(Intermittent Self-Catheterisation, ISC)的症状性尿潴留的比例约是 OnahotulinumtoxinA 组的两倍(42% vs 23%),同时该研究结果也表明这两种药物在使用剂量上是不可互换的^[18]。一项小型前瞻性随机研究将女性特发性 OAB 患者随机行 300 U 或 500 U 的 AbobotulinumtoxinA 膀胱三角区注射,得到的结论是:膀胱内注射 500 U AbobotulinumtoxinA 比 300 U 更能改善症状和生活质量,尽管有一名女性需要短暂的清洁间歇导尿^[19,20]。但另一项前瞻性临床研究表明,在保守治疗失败的 OAB 中,膀胱逼尿肌内注射 300 U AbobotulinumtoxinA 与 100 U IncobotulinumtoxinA 的临床效果相似^[21]。因此,目前患者最佳适用剂量还需要更多的临床研究来探讨。

3.2 注射部位 传统观点认为注射位点为膀胱底部、两侧壁和顶壁,尽可能均匀分布,注射部位应当尽量避开双侧输尿管口、膀胱三角区和膀胱颈部位,注射深度达黏膜下肌层约 2 mm。

Andersson 的研究表明膀胱三角区有大量的感觉神经纤维^[22],这可能会提高三角区注射的有效性。最近的研究也表明,与膀胱体注射相比,三角区注射 BTX-A 的不良反应更小,治疗时间更短^[23]。成怡敏等^[24]将 88 例女性难治性 OAB 患者随机分为对照组与观察组各 44 例,对照组采用逼尿肌注射 BTX-A 治疗,观察组则在对照组的基础上联合三角区注射 BTX-A 治疗。结果表明,两组最大尿流率(maximum flow rate, Qmax)、最大逼尿肌压力(maximal detrusor pressure, Pmax)均降低,最大膀胱容量(maximum Bladder Capacity, MBC)上升($P<0.05$),

但观察组 Qmax、Pmax 降低幅度及 MBC 上升幅度均高于对照组 ($P<0.05$); 两组的 OAB 症状评分 (overactive bladder symptom score, OABSS) 降低, 尿失禁生活质量量表 (incontinence quality of Life Instrument, I-QOL) 评分上升, 与同组治疗前对比差异有统计学意义 ($P<0.05$), 观察组 OABSS 评分降低幅度及 I-QOL 评分上升幅度均高于对照组 ($P<0.05$); 在不良事件发生率方面, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。最近的一项荟萃分析显示, 在 OABSS 方面, 纳入了 5 项 RCT 研究共计 401 例患者, 结果显示包含三角区的注射在 OABSS 评分降低程度上与不含三角区的注射有显著差异 ($P=0.03$), 进一步的亚组分析显示这种差异主要体现在 NDO 患者上, 对于 IDO 患者两组是否行膀胱三角区注射在 OABSS 方面无明显差异。另外, 在完全干燥率 ($P=0.002$)、尿失禁发作频率 ($P=0.01$)、最大尿流率时逼尿肌压力 ($P=0.01$) 和初始尿意容量 ($P=0.0004$) 方面, 包含三角区的逼尿肌注射均优于不含三角区的注射, 差异有统计学意义。但两种注射方法在 MBC ($P=0.28$) 及残余尿 ($P=0.69$) 方面没有区别。并发症方面, 血尿、全身乏力、膀胱不适、大量残余尿的发生率、尿路感染、排尿困难等在两种方案均无明显差异^[25]。虽然大部分文献认为包含三角区的逼尿肌注射优于不含三角区的注射, 但也有不同的结果, 一项随机临床试验提示^[26]: 将 103 例患者分为两组, 采用 100 U OnabotulinumtoxinA 行膀胱逼尿肌注射, 其中 51 例包含膀胱三角区, 52 例不行三角区注射, 结果提示与基线资料相比, 两组患者的 OAB 各项指标均有改善, 但是两组之间并无明显统计学差异。在整个研究期间, 不含三角区组的频率评分低于包含三角区组 ($P<0.05$)。在 3 个月时随访, OABSS 无差异 (1.5 ± 0.4 vs 1.6 ± 0.3 , $P=0.875$)。且在包含三角区注射的 51 例患者中有 2 例 (3.9%) 因排尿困难和排尿后残余尿 >200 ml 而需要清洁间歇导尿, 且其尿路感染发生率较高 (5.6% ~ 11.7%)。两组均无患者出现膀胱输尿管反流。

经尿道外括约肌注射 BTX-A 还可用于膀胱功能低下的治疗, 可能会减少膀胱残余尿量。一项研究对 22 例难治性 OAB 采用了 200 ~ 300 U 的 OnabotulinumtoxinA 行膀胱逼尿肌及三角区注射, 另外 22 例则在上述基础上将剩余的 50 ~ 100 U OnabotulinumtoxinA 额外注射于尿道外括约肌, 两组对于治疗 OAB 症状非常有效, 但额外行尿道外括约肌治疗组其 4 周后的残余尿明显降低。对于可能预计仅在注射到逼尿肌后有残余尿的患者, 将低剂量的 BTX-

A 额外注射到外括约肌可能是降低这种风险的一种选择^[27]。

也有学者对黏膜下及逼尿肌内注射 BTX-A 进行了对比研究^[28], 该研究对 23 例 NDO 患者进行了一项开放、随机、前瞻性的研究, 每例患者行 300U OnabotulinumtoxinA 注射, 其中 12 例行黏膜下注射, 另外 11 例行逼尿肌内注射, 结果提示在治疗 3 个月后, 两组患者的尿动力学监测参数均显著改善, 尿失禁发作和安置导尿管频率显著降低, 认为黏膜下给药与逼尿肌给药同样有效。最近的一项荟萃分析共纳入了 6 项研究共计 299 例 OAB 患者^[29], 这些研究包括 3 项单中心前瞻性随机研究、1 项多中心前瞻性随机研究、1 项前瞻性队列研究和 1 项回顾性队列研究, 研究结果显示在改善 OAB 症状方面, 黏膜下注射 OnabotulinumtoxinA 与逼尿肌内注射同样有效。虽然两种注射方式的尿动力学参数没有显著差异, 但黏膜下注射导致第一个逼尿肌收缩的平均容积更高。然而两种技术的并发症发生率和类型相似。

3.3 注射位点数 关于注射位点数, 目前国内外没有统一标准, 主流的观点是建议注射 20 个部位^[30~32]。李军华等探讨了 5 针法与标准 20 针法的疗效对比^[33], 将 48 例患者分为观察组与对照组各 24 例, 观察组采用 5 针注射法而对照组采用标准 20 针注射法, 结果显示与治疗前相比, 治疗后平均每日排尿次数、国际尿失禁咨询委员会问卷 (international consultation on incontinence questionnaire, ICIQ)、OAB 调查问卷 (Overactive Bladder Questionnaire, OAB-Q) 均有所改善 ($P<0.05$), 且两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后各评分数据、并发症发生率, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。但是观察组患者更愿意接受再次注射 ($P<0.05$)。国外也有类似的研究^[34], 将 67 例患者随机分为三组, 分别为 24、22 和 21 例, 注射位点数分别为 10、20 和 40, 治疗后 1、3、6 个月总体反应评价表 (global response assessment, GRA) ≥ 1 的患者在三组间没有明显区别, 平均 OABSS、尿急严重程度评分 (urgency severity scale, USS) 和患者感知膀胱症状量表 (patient perception of bladder condition, PPBC) 评分三组均下降, 而三组的平均排空后残余尿量均增加, 三组间的尿动力学参数和排尿日记的变化也类似。且三组方案治疗后不良反应发生率和尿路感染发生率也无显著差异。最近的一项随机临床试验也有类似的结果, 作者招募了 40 例难治性 OAB 患者, 其中 21 例采用 10 针注射法, 19 例采用 20 针注射法, 主要结局指标是手术疼痛, 手术后立即用

11 点数字疼痛评定量表 (NPRS) 测量,结果显示,注射点位增多并不增加患者疼痛感,且两组的疗效和并发症发生率相当^[35]。

3.4 注射工具 膀胱硬镜或软镜两种器械均可使用,使用硬镜建议联合镇静或静脉全麻,软镜可采用局麻,尤其在自主神经功能障碍患者中应使用静脉全麻。膀胱注射针规格为 22~27 G (F5~6),针尖长度应 <4 mm,常用 F5 一次性柔性注射针^[36]。最近有学者针对不同型号的穿刺针进行了研究^[37],该研究共纳入 68 例患者,随机分为三组,A 组采用 22 G、4 mm 共 33 例,B 组采用 27 G、5 mm 共 20 例,C 组采用 22 G、4 mm、锐切 15°共 15 例,结果显示单针的平均疼痛评分如下:A 组为 (2.8 ± 0.3) ,B 组为 (2.1 ± 0.3) ,C 组为 (2.6 ± 0.4) 。得出的结论是:27 号针头造成的疼痛明显减轻,虽然其针尖长度比其他针头长 1 mm,但并没有负面影响。因此,针的厚度是患者疼痛感知的决定性因素。

3.5 重复注射 BTX-A 膀胱壁注射用于治疗难治性 OAB 表现出良好的长期效果,通常其疗效可维持 6~9 个月。在症状复发时,重复注射是维持疗效的常用策略,而且研究表明,重复注射并不会降低疗效或增加不良事件发生率。一般建议重复注射的间隔时间应超过 3 个月。一项涉及 100 例患者的前瞻性研究显示^[38],接受 5 次重复注射的患者相较基线 OAB 症状和生活质量有显著改善,平均注射间隔时间为 322 天。Mohee 等^[39]在一项针对 137 例患者、平均随访超过 36 个月的研究中指出,初期接受 200 U BTX-A 注射的特发性 OAB 患者,其后剂量可减少至 100 U,平均重复注射间隔为 8 个月。Veeraterapillay 等^[40]的研究进一步证实良好效果,包括 125 例至少有过两次 200 U 注射的患者,整体重复注射间隔时间为 14.4 个月,第一次至第二次注射间隔平均为 17.6 个月。一项真实世界的研究表明^[41],对于老年(>70 岁)难治性 OAB 患者,第 1 次和第 2 次注射之间的中位时间为 185 天,第 2 次和第 3 次注射之间中位时间为 186 天,第 3 次和第 4 次注射之间中位时间增加到 206.5 天,然而从第 4 次注射后,其中位间隔时间呈下降趋势。注射 4 次及以上的患者注射之间的中位间隔较短,为 154 天,而注射次数小于 4 次的患者中位间隔为 210 天。整体来看,大多数患者在重复注射后持续受益于症状缓解和生活质量提升,仅少数患者转向其他治疗方法。

4 临床疗效

BTX-A 在治疗难治性 OAB 中的疗效主要体现在能够降低尿失禁次数、改善尿频及夜尿次数、并

提高患者生活质量。多项随机临床对照试验证实了 BTX-A 的有效性及安全性^[15,42~44]。Nitti 等^[44]研究发现,与安慰剂相比,BTX-A 组的有效率达 60.8%,而安慰剂组为 29.2%;尿失禁次数平均每日降低 2.65 次,安慰剂组仅 0.87 次,所有其他 OAB 症状也均有改善。Chapple 等^[15]报道 BTX-A 组的有效率为 62.8%,安慰剂组为 26.8%;尿失禁次数平均每日降低 2.95 次,安慰剂组为 1.03 次,并发现生活质量评分较基线明显改善。在与索利那新及安慰剂的对比中,BTX-A 每天减少尿失禁次数 3.19 次,而索利那新及安慰剂分别为 2.56 次和 1.33 次^[42]。McCammon 等^[43]发现,注射 BTX-A 一周后就可见明显作用,在 12 周时平均每天减少排尿次数 3.5 次,而安慰剂组仅 1.6 次,且使用 BTX-A 请求再次治疗的时间明显更长,可达 30 周,而安慰剂组仅 13.1 周。

BTX-A 的疗效是否与性别相关,Nitti 等^[45]通过荟萃分析发现,无论时男性还是女性,在注射 12 周后疗效均由于安慰剂组,但对女性尿失禁的改善超过男性,而在男性中对于不合并良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 的改善比合并 BPH 的更好。Yokoyama 等^[46]进一步分析发现症状的改善与前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 的高低有一定关系,在 PSA 水平较低的男性患者(<1.5 ng/ml)中,在第 12 周,与基线相比,患者在平均每天的尿失禁次数、急迫性尿失禁次数、排尿次数、尿急次数以及夜尿次数上分别较安慰剂降低为 1.43、1.79、2.81、2.45 和 0.32 次。而在 PSA 水平较高的男性患者(≥ 1.5 ng/ml)中,BTX-A 疗效较差,但该研究纳入样本量较少,需进一步进行研究。

由于 OAB 是随着年龄增长发病率逐年升高的疾病,BTX-A 在老年人群中的运用疗效如何同样受到关注,Chen 等^[6]进行的荟萃分析纳入了 803 例平均年龄超过 65 岁的老年患者,发现注射后在 4~6 周能明显降低日间尿失禁次数 3.82 次,而在 12 周时也能维持降低 2.17 次。在患者自我症状改善、生活质量以及对治疗的反应等主观感受方面也明显好于安慰剂组,认为在老年人群中同样有效。

下尿路功能障碍在儿童中同样广泛存在,发病率高达 1%~20%,大部分原因不明,主要表现为尿失禁。近二十年来,针对患有 NDO 和 IDO 伴 OAB 症状的并长期接受间歇性导尿以及一线抗胆碱能治疗失败的儿童,BTX-A 运用越来越多,并显示出较好的疗效。Hoelscher 等^[47]报道,在特发性 OAB 儿童中,注射 BTX-A 后尿失禁发作次数减少了 33%

~69%。Panunzio 等^[48]通过 meta 分析发现,在 BTX-A 治疗后的 3~6 个月,儿童尿失禁平均改善率为 75.87%,但该分析除了纳入 IDO 外,也纳入了一部分神经源性膀胱。他们发现尿失禁改善率与患儿的年龄呈负相关,而与膀胱顺应性呈正相关,提示开始 BTX-A 治疗的年龄越早,疗效越佳,膀胱顺应性越差,疗效越差。

部分研究还利用尿流动力学进行了评价,发现注射后 MBC 从 11.6% 增加至 110.6%;储尿期最大膀胱逼尿肌压力减少 9.8%~89.8%^[15,44]。除了年龄、性别、PSA 等影响疗效外,部分研究还探讨了治疗前尿动力学参数对治疗效果的预测作用。例如,Sahai 等^[49]指出,术前最大逼尿肌压力>110 cmH₂O 可能预示着对 200 单位 BTX-A 治疗反应不佳,在这些患者中可能需要更高剂量的治疗。国产 BTX-A 100 U 在改善 OAB 患者平均排尿次数、每日尿急次数、OABSS 及每次排尿量方面同样具有显著效果^[32,50]。不过,影响 BTX-A 疗效的具体相关预测因素尚需进一步研究,以便更好地精准选择患者。

5 不良事件

BTX-A 在治疗难治性 OAB 中,其不良反应主要分为局部症状和全身症状两大类。局部症状涵盖了尿路感染、排尿困难、尿潴留、血尿、局部不适及疼痛等,其中尿路感染和尿潴留尤为常见^[4,45,51]。全身症状虽罕见,主要有肌无力、疲乏和自主神经反射障碍,其发生率极低^[52,53]。

5.1 尿路感染 尿路感染作为最常见的不良反应,其诊断标准在不同研究中有所差异,部分研究以尿常规中白细胞计数超过 5 个/高倍视野为标准,而其他研究则依据尿试纸阳性或尿培养阳性来判定。报道显示,尿路感染的发生率 3.6%~54.5%,这种差异可能与 BTX-A 的剂量以及引起 OAB 的具体原因相关^[4,45,51]。Yu 等^[51]荟萃分析发现,在 NDO 患者中,尿路感染的发生率 29.2%,而 IDO 患者仅 9.4%,这可能与 NDO 患者更易发生尿潴留且需要导尿,从而增加感染风险,以及 NDO 患者使用的 BTX-A 剂量更大的事实有关。鉴于 NDO 患者治疗后尿路感染风险较高,推荐常规使用抗生素预防。尽管在 NDO 和 IDO 患者中,使用 200 U 剂量的 BTX-A 相较于 100 U 时尿路感染发生率更高,但在 NDO 患者中,300 U 与 200 U 剂量相比并无显著性差异^[51]。尽管 BTX-A 可能增加尿路感染的风险,但其通过降低逼尿肌收缩压力,减少尿液返流并增加膀胱的血供和氧供,有助于部分患者避免发展为肾盂肾炎或复杂性尿路感染。Giannantoni 等^[54]的研究显示,在接受 BTX-A 治疗 6 年后,患者的膀胱

输尿管反流和肾盂扩张得到了显著改善。

5.2 尿潴留 尿潴留也是 BTX-A 治疗中较为常见的不良反应,发生率 0%~43%。尿潴留的定义在不同研究中存在争议,有的定义为残余尿量超过 300 ml,有的定义为超过 200 ml,还有建议结合患者症状来确定^[4,15,45,51]。Chapple 等^[15]报道在 2 周时 BTX-A 组残余尿量平均 46.9 ml,6.9% 的患者需要初始间断性导尿。尿潴留的发生率同样与 BTX-A 的剂量及 OAB 的病因有关,200 U 剂量更容易发生尿潴留,但 300 U 与 200 U 并无显著性差异,NDO 相较于 IDO 更容易发生^[51]。部分患者虽未达到尿潴留的标准,但仍表现出排尿困难,荟萃分析提示排尿困难随着剂量增加而发生率增加,100 U 剂量发生率为 8.8%,200 U 剂量为 21.9%,而安慰剂组仅为 5.3%。因排尿困难或尿潴留需要行间断性自我清洁导尿的比例明显高于安慰剂组^[51]。

5.3 血尿 血尿是另一种潜在的不良反应。接受 BTX-A 治疗后,血尿的发生风险与安慰剂相比并未增加,可能与患者是否服用抗凝药物及是否合并前列腺增生有关。局部不适和疼痛的发生率也非常低,与安慰剂相比无显著性差异^[4,45,51]。在 NDO 患者中,全身性不良反应如肌无力和恶心的风险增加,但在 IDO 患者中未发现此类风险。其他全身性症状如发热、呕吐及自主神经反射障碍与安慰剂比较并无显著性差异^[51]。

Nitti 等^[45]通过荟萃分析发现,在 12 周时 39.4% 的女性和 34.7% 的男性会经历至少一次不良事件,女性比男性更高。女性的主要不良反应包括尿路感染、排尿困难、菌尿、尿潴留、血尿,而男性主要为排尿困难、残余尿量、血尿、尿潴留、尿路感染、尿频和血尿。尿路感染在女性中的发生率为 13.1%,男性为 4.2%,而血尿在男性中的发生率为 6.8%,女性为 1.1%。尿潴留的发生率在男性中为 4.7%,女性为 2.7%。合并 BPH 的患者中,尿潴留的发生率为 6.8%,未合并 BPH 的患者为 3.4%。在多次治疗的患者中,血尿、尿潴留和残余尿量在女性中的发病率低于男性,而女性的尿路感染发生率要高于男性。在老年人群中,主要不良反应同样为膀胱残余尿量增加及尿路感染^[4]。

6 展望

BTX-A 在治疗难治性 OAB 中疗效肯定,不良反应可控。随着临床研究的深入,BTX-A 的剂量优化、注射技术标准化以及不良反应的预防和管理将进一步改善,为患者提供更安全有效的治疗方案。个性化获益患者的精准选择以及精准剂量的探索将使 BTX-A 治疗更加贴合患者的具体需求,提高治

疗响应率。此外,长期随访研究将为 BTX-A 的持久疗效和成本效益提供更有利证据,推动其更加广泛应用。随着治疗方法的不断创新和优化,BTX-A 有望为更多难治性 OAB 患者的带来新的希望,显著改善患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States[J]. *World J Urol*, 2003, 20(6): 327-336.
- [2] Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction[J]. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(1): 4-20.
- [3] Abrams P, Cardozo L, Wein A. The International Consultation on Incontinence, Research Society (ICI-RS) [J]. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(4): 596-597.
- [4] Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10(2): 1-13.
- [5] Kessler TM, Wöllner J, Kozomara M, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction[J]. *Urologe A*, 2012, 51(2): 179-183.
- [6] Chen YH, Kuo JH, Huang YT, et al. Evaluating the Efficacy and Safety of Botulinum Toxin in Treating Overactive Bladder in the Elderly: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Toxins (Basel)*, 2024, 16(11): 1-11.
- [7] Wang M, Jian Z, Ma Y, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Urogynecol J*, 2020, 31(12): 2457-2471.
- [8] Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(4): 644-650.
- [9] Drake MJ. Mechanisms of action of intravesical botulinum treatment in refractory detrusor overactivity[J]. *BJU Int*, 2008, 102 Suppl 1: 11-16.
- [10] Panunzio A, Tafuri A, Mazzucato G, et al. Botulinum Toxin-A Injection in Chronic Pelvic Pain Syndrome Treatment: A Systematic Review and Pooled Meta-Analysis[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(1): 1-10.
- [11] Grosse J, Kramer G, Stöhrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence[J]. *Eur Urol*, 2005, 47(5): 653-659.
- [12] Weckx F, Tutolo M, De Ridder D, et al. The role of botulinum toxin A in treating neurogenic bladder[J]. *Transl Androl Urol*, 2016, 5(1): 63-71.
- [13] Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice[J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8(3): 1-8.
- [14] 付伟金, 莫曾南. A 型肉毒杆菌毒素治疗膀胱过度活动症研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2006, 21(3): 234-237.
- [15] Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(2): 249-256.
- [16] Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(1): 148-157.
- [17] Cooper AC, Gerjevic KA. Botox use in the older woman: an advanced bladder treatment option [J]. *Current Geriatrics Reports*, 2023, 12(2): 28-39.
- [18] Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox®) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) make a difference [J]. *BJU Int*, 2013, 112(1): 94-99.
- [19] Michel MC, Cardozo L, Chermansky CJ, et al. Current and Emerging Pharmacological Targets and Treatments of Urinary Incontinence and Related Disorders [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(4): 554-674.
- [20] de S3 Dantas Bezerra D, de Toledo LGM, da Silva Carram3o S, et al. A prospective randomized clinical trial comparing two doses of AbobotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder[J]. *Neurourol Urodyn*, 2019, 38(2): 660-667.
- [21] Kavcic N, Avsenak A, Zmazek J, et al. Efficacy and safety of intradetrusor abobotulinumtoxinA and incobotulinumtoxinA in women with overactive bladder and the value of local anesthesia: a randomized clinical study [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2024, 21(3): 1-13.
- [22] Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms[J]. *Urology*, 2002, 59(5 Suppl 1): 43-50.
- [23] Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity[J]. *J Urol*, 2007, 178(4 Pt 1): 1359-1363.
- [24] 成怡敏, 杨瑾, 苏青. 膀胱内逼尿肌及逼尿肌加三角区注射肉毒素结合行为疗法治疗难治性女性膀胱过度活动症的效果比较 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34(1): 3-12.
- [25] Cui Y, Cai T, Dong T, et al. Trigonal-Sparing vs. Trigonal-Involved OnabotulinumtoxinA Injection for the Treatment of Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 651-635.
- [26] El-Hefnawy AS, Elbaset MA, Taha DE, et al. Trigonal-sparing versus trigonal-involved Botox injection for treatment of idiopathic overactive bladder: A randomized clinical trial[J]. *Low Urin Tract Symptoms*, 2021, 13(1): 22-30.
- [27] Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, et al. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction[J]. *Eur Urol*, 2005, 48(6): 984-990.
- [28] Š3mal V, Me3l J, Šr3m J. Submucosal administration of onabotulinumtoxinA in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: pilot single-centre experience and comparison with standard injection into the detrusor[J]. *Urol Int*, 2013, 91(4): 423-428.
- [29] Alshammari D, Yadav P, Ahmad I, et al. Intradetrusor Versus Suburothelial Onabotulinum Toxin A in Adults with Neurogenic and

- Non-neurogenic Overactive Bladder Syndrome: A Meta-Analysis [J]. Arch Esp Urol, 2024, 77(4): 368-377.
- [30] 高铁, 廖利民, 赵玲娜. A 型肉毒毒素膀胱逼尿肌注射术治疗难治性间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征 13 年回顾分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(11): 4-12.
- [31] Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor[J]. J Urol, 2006, 176(1): 328-321.
- [32] 廖利民, 丛惠伶, 徐智慧, 等. 国产 A 型肉毒毒素治疗膀胱过度活动症的有效性和安全性: 多中心, 随机, 双盲, 安慰剂平行对照研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(6): 414-422.
- [33] 李军华, 宋晨, 周鹏, 等. 5 针法 A 型肉毒杆菌毒素注射在治疗膀胱过度活动症中的应用研究[J]. 中国现代医生, 2024, 62(8): 55-58.
- [34] Liao CH, Chen SF, Kuo HC. Different number of intravesical onabotulinumtoxinA injections for patients with refractory detrusor overactivity do not affect treatment outcome: A prospective randomized comparative study [J]. Neurourol Urodyn, 2016, 35(6): 717-723.
- [35] Zdroik A, El Haraki A, Smith W, et al. Injection site number and outcomes of intradetrusor onabotulinumtoxinA for refractory overactive bladder syndrome: a randomized clinical trial[J]. Int Urogynecol J, 2024, 35(1): 119-126.
- [36] 中华医学会泌尿外科学分会尿控学组. 肉毒毒素治疗下尿路功能障碍中国专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(6): 6-12.
- [37] Schulte-Baukloh H, Weiss C, Schlomm T, et al. Assessing the Use of BotulinumtoxinA for Hyperactive Urinary Tract Dysfunction a Decade after Approval: A Single-Blind Study to Evaluate the Reduction in Pain in OnabotulinumtoxinA Detrusor Injection Using Different Injection Needles[J]. Toxins (Basel), 2024, 16(9): 1-12.
- [38] Dowson C, Watkins J, Khan MS, et al. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates [J]. Eur Urol, 2012, 61(4): 834-839.
- [39] Mohee A, Khan A, Harris N, et al. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB) [J]. BJU Int, 2013, 111(1): 106-113.
- [40] Veeratterapillay R, Harding C, Teo L, et al. Discontinuation rates and inter-injection interval for repeated intravesical botulinum toxin type A injections for detrusor overactivity[J]. Int J Urol, 2014, 21(2): 175-178.
- [41] Basin MF, Chadha P, Useva A, et al. Investigation of intradetrusor onabotulinum toxin A efficacy and safety in older adults with urge urinary incontinence [J]. Int Urol Nephrol, 2024, 56(5): 1559-1563.
- [42] Herschorn S, Kohan A, Aliotta P, et al. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA or solifenacin compared with placebo in solifenacin naïve patients with refractory overactive bladder: results from a multicenter, randomized, double-blind phase 3b trial[J]. J Urol, 2017, 198(1): 167-175.
- [43] McCammon K, Gousse A, Kohan A, et al. Early and Consistent Improvements in Urinary Symptoms and Quality of Life With OnabotulinumtoxinA in Patients With Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results From a Randomized, Placebo-controlled, Phase IV Clinical Trial[J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2021, 27(7): 450-456.
- [44] Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial[J]. J Urol, 2017, 197(2s): S216-S223.
- [45] Nitti VW, Kohan A, McCammon K, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the treatment of overactive bladder in men and women: A pooled analysis[J]. Neurourol Urodyn, 2024, 43(8): 1765-1775.
- [46] Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder: subgroup analyses by sex and by serum prostate-specific antigen levels in men from a randomized controlled trial[J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(11): 2243-2250.
- [47] Hoelscher SAA, de Angst IB, Buijsters ZA, et al. The effect of botulinum toxin A in children with non-neurogenic therapy-refractory dysfunctional voiding - A systematic review [J]. J Pediatr Urol, 2024, 20(2): 211-218.
- [48] Panunzio A, Orlando R, Mazzucato G, et al. Response to Treatment with Botulinum Neurotoxin A (BoNT-A) in Children and Adolescents with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Idiopathic Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Toxins (Basel), 2024, 16(10): 1-13.
- [49] Sahai A, Khan MS, Le Gall N, et al. Urodynamic assessment of poor responders after botulinum toxin-A treatment for overactive bladder[J]. Urology, 2008, 71(3): 455-459.
- [50] 谢克基. 膀胱三角区联合逼尿肌注射 A 型肉毒毒素治疗神经源性逼尿肌过度活动伴尿失禁的疗效和安全性: 前瞻性、多中心、单盲、随机对照试验[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(2): 5-12.
- [51] Yu PH, Wang CC. Adverse Effects of Intravesical OnabotulinumtoxinA Injection in Patients with Idiopathic Overactive Bladder or Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies [J]. Toxins (Basel), 2024, 16(8): 1-10.
- [52] Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE, et al. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders[J]. Eur Urol, 2014, 65(5): 981-990.
- [53] Nuanthaisong U, Abraham N, Goldman HB. Incidence of adverse events after high doses of onabotulinumtoxinA for multiple indications [J]. Urology, 2014, 84(5): 1044-1048.
- [54] Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, et al. Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results[J]. Eur Urol, 2009, 55(3): 705-711.

(收稿日期:2025-01-12;修回日期:2025-02-19)

(本文编辑:林 赟)