

第七章：膀胱活动亢进 – 现今概念及药疗

Dr. HO KWAN-LUN, Hong Kong

Dr. TAM PO CHOR, Hong Kong

概论

膀胱活动亢进是在亚洲以至全球一常见情况。它严重影响患者的生活素质 (quality of life)。不幸地，在亚洲各国此情况往往得不到适当的诊断及治疗。膀胱过度活动的发病机制(pathogenesis)复杂且涉及多种因素。新的治疗正在研发中。它们的疗效，尚待以严谨的临床试验，跟传统的抗毒蕈碱药(antimuscarinics)治疗比效。

引言及患病率

膀胱活动亢进(OAB)，由国际尿控学会(ICS)于 2001 年 9 月定义为尿急，伴有或不伴有紧迫性失禁，通常伴有尿频及夜尿。是提示下尿路功能不良的综合征。影响全球人数以百万计。新近在欧洲 Milsom (SIFO/Gallup Network)及在美洲 Stewart (National Overactive Bladder Evaluation, NOBLE)的调查，指出患病率在男性为 16%，在女性为 17%。在亚洲患病率估计在男性达 30%，在女性则达 53%。

对生活素质的影响

在西方国家，60%的 OAB 患者表示生活素质受到影响。Abrams 指出，OAB 患者在 SF36 问卷社交及功能范畴的得分比糖尿病人更差。Brown 报告在年长女性紧迫性失禁与跌倒及骨折之间有独立的联系。紧迫性失禁与抑郁也联系密切。虽然在亚洲患病率偏高，仍有 6%男性及 21%女性因此寻求治疗。

发病机制

正常的下尿路功能有赖神经系统(中枢及周围)与膀胱及括约肌机制之间的协调。膀胱过度活跃涉及不同层面的神经系统(神经源)或膀胱本身(肌源)的抑制失效或异常兴奋。脊髓反射的传入及传出信道(afferent & efferent pathways)已被深入研究。传统治疗 OAB 常用药物作用于传出的毒蕈碱受体(Muscarinic receptor)。人类膀胱内主要的毒蕈碱受体为 M2 及 M3(M2:M3 比例 3:1)。正常状态下 M3 为间介(mediate)膀胱收缩的主要受体。M3 刺激激活磷脂酶 C(phospholipase C)产生肌醇三磷酸(Inositol triphosphate)，以此从肌质网(sarcoplasmic reticulum)释出钙离子导致膀胱收缩。在患病状态，激活 M2 抑制了环腺苷一磷酸(CAMP) 间介的膀胱松弛而造成膀胱收缩的不稳定。新近的研究集中于传入信道在过度活跃发病机制的作用。Ferguson 指出尿路上皮牵张(stretch)时会释出腺苷三磷酸(ATP)，ATP 之后作用于尿路上皮下神经线的嘌呤能受体(purinergic receptor P2X_{2/3})，激活膀胱收缩。O'Reilly 观察到在特发(idiopathic)逼

尿肌过度活跃时 P2X₂ 受体有显著增加，进一步支持这理论。其它可能参与传入信道的受体包括香草类(vanilloid)，速激肽(tachykinin)，前列腺素类受体(prostanoid)。

诊断

膀胱活动亢进为基于征状的经验诊断(empirical diagnosis)。先要排除明显的局部病变如发炎，瘤肿，结石等。初期的评估包括医疗，神经及生殖泌尿有关病史。有目标的体验及尿分析也属必要。膀胱日志提供客观的评估，亦有助跟进治疗的成效。Wein 认为初期的处理及非侵入性的与可逆(reversible)的治疗，可由普通科医师展开。当患者对经验治疗反应欠佳，征状提示局部病变，有复杂的神经疾病或者膀胱不能排空，都应转介专科医师，用膀胱镜或尿动力学作进一步的检查。

处理

并非每一位 OAB 患者都需要治疗。决定应基于疾病及治疗对生活素质的影响。治疗有效性(efficacy)，对治疗的耐受性(tolerance)及顺应性(compliance)各方之间的平衡，构成临床效率(clinical effectiveness)的新概念。OAB 治疗，主要靠行为及药物治疗相结合。80%病者可因此得到改善。其次的方法包括神经调制(neuromodulation)，膀胱扩大术(augmentation cystoplasty)及罕有需要到的尿流改道(urinary diversion)，行为改良以教育有关病情开始。

饮料控制、定时排尿、膀胱训练及盆底运动等无须赘述。膀胱日志有助量化问题及加强行为改良(behavioural modification)技巧。

抗毒蕈碱药(Antimuscarinics)

抗毒蕈碱药用于治疗膀胱活动亢进症已逾三十载。紧迫性失禁次数改善达 60-75%，药物有效性受其副作用限制。这与受体亚种(Subtype)选择性及组织选择性有关。临床效率亦与药动力学(pharmacokinetics)有关。毒蕈碱受体共 5 种。M₂ 及 M₃ 受体为人类膀胱主要受体。其它各种包括：在腮腺(Parotid)M₁、M₃ 心脏的 M₂，脑的 M₁、4、5 及眼的 M₅。主要副作用为口干，可归咎于 M₁、M₃。其它副作用如意认错乱(confusion)因 M₁，心跳因(M₂)，丧失眼调节(accommodation)因(M₅)等受体在不同器官受影响所致。组织选择性比受体五种选择性更重要。目前尚未有完全选择膀胱 M₂、M₃ 为靶(Target)的药物。

Oxybutynin(氯化羟丁宁)在治疗 OAB 的历史最悠久。它的功能有三：包括抗毒蕈碱能(主要)，解痉(spasmolytic)及局部麻醉(local anesthetic)等功效。它对腮腺的 M₁ 及 M₃ 受体较之膀胱更有亲和性(Affinity)。因而口干是最常见不良反应。现正研术发不同制剂以减低副作用。控制释放处方(controlled-release)及经皮药帖(transdermal patch)使吸收持续，避免血清水平波动。经膀胱，阴道或直肠制剂均宣称副作用较少。

Tolterodine(酒石酸托特罗定)为一非选择性抗毒蕈碱药，它比 Oxybutynin 更具膀胱选择性，两种药都有减少尿频及失禁的功效。可是 Tolterodine 治疗的患者中 30-50%有口干情况，而 Oxybutynin 却有 69-80%，另一方面，近期一个中国籍人口的研究指出两种药口干程度相若。

Propanetheline bromide(溴化丙胺太林)及 trospium chloride 均为四元氮化合物(quaternary ammonium compound)，它们是非选择性抗毒蕈碱药，以及不会通过血脑屏障(blood brain barrier)。 Propiverine 为三元氮化合物(tertiary ammonium compound)，副作用较少(2%口干)、Darifenarin 及 Solifenacin 均是 M3 选择性的抗毒蕈碱。它们是否与 Oxybutynin 及 Tolterodine 有效性相若而不良反应较少，尚待进一步研究。

近期，Herbison 就抗毒蕈碱药对 OAB 的疗效作有系统回顾，分析显示，抗毒蕈碱药及安慰剂两者效应，除了有效治疗组患者口干较多外，其余差别，虽具统计学意义，但实际不大。这与国际失禁咨询工作组(International Consultation on Incontinence)的报告有别。该工作组建议抗毒蕈碱药为对 OAB 的有效治疗。KE Andersson 就 Herbison 的回顾有以下评语：临床意义无清晰界定，生活质量未有报导。他更指出有关试验常见问题：最重要的终点，即生活质量，多无充分论述；安慰剂效应过高；同期膀胱训练混染结果；以及无远期结果数据。

治疗无效可以有药理及非药理原因。非药理原因包括膀胱训练不足及患者期望过高。药理原因包括副作用减低顺应性，剂量定量(titration)不足及 OAB 非毒蕈碱能的机制。在考虑更具侵入性的治疗前，需全面评估以排除局部病变。

新疗法

以其它逼尿肌过度活动途径为靶的新药正在研发中。交感神经 s 肾上腺素受体导致膀胱松弛。因此 s 肾上腺素能药正被研究用以治疗 OAB。s2 肾上腺素能药(s2 agonist)的临床结果仍不一致。s3 肾上腺素能药的研发正进行中。1 受体阻断剂(1 blocker)用来治疗前列腺良性增生除舒缓膀胱出口梗阻，它更减少相关的刺激征状，可能的机制包括前列腺的间接作用，对膀胱 1D 受体的直接作用，及对中枢神经的作用。最近期的研究集中于 OAB 发病机制的传入途径。内源速激肽(endogenous tachykinin)，如传入神经的 P 物质(Substance P)及 A 神经激肽(Neurokinin A)相信经神经激肽与受体(Neurokinin-2-receptor)引起逼尿肌过度活动。神经肽受体拮抗剂(Neurokinin Antagonist)因此可能提供控制 OAB 的另一途径。钾信道开放剂(Potassium Channel Opener)已被证明可抑制逼尿肌收缩。第一代原型(Prototype)却有严重的心血管的副作用。第二代药物可能会有较佳的膀胱选择性。

膀胱内的治疗

膀胱内的治疗是研发来减少全身的副作用。可惜，它的用途主要限于自己导尿的神经源膀胱患者。膀胱内 oxybutynin(氯化羟丁宁)及 Atropine(阿托品)都有被采用。后者较便宜但有效性仍待证实。膀胱内辣椒辣素(Capsaicin)是能为传入 C

纤维去除感觉的特异(specific)神经毒素(neurotoxin)。在伦敦及比利时的研究显示在多发性硬化导致的神经源膀胱病中有 80%会有改善。效果可长达六个月。常见的副作用包括急性疼痛及刺激。Resiniferatoxin 是一效力超强(1000 倍)的辣椒辣素。它另一优点就是不具刺激性。在逼尿肌内注射肉毒杆菌毒素(botulinum toxin)抑制突触前(presynaptic)乙酰胆碱(Acetylcholine)的释放。在脊髓创伤病人使用效果初步满意。效力可持续达 9 个月。

结论

膀胱活动亢进在亚洲甚至全世界都相当普遍。它严重影响患者的生活素质。不幸地,在亚洲此情况往往得不到适当的诊断及治疗。膀胱活动亢进的发病机制复杂且涉及多因素。新的治疗正在研发中,它们的疗效,尚待以严谨的临床试验,跟传统的抗毒蕈碱药治疗比较。

参考文献

1. Alan J. Wein and Eric S. Rovner. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 60 (Supp. 5A): 7-12, 2002.
2. Milson I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJUI* 87: 760-766, 2001.
3. Stewart W, Herzog R, Wein A, et al. Prevalence and impact of overactive bladder in the US: Results from the NOBLE program. Presented at the International Continence Society, Korea, September 2001.
4. P Moorthy, MC Lapitan, PLC Quek and PHC Lim. Prevalence of overactive bladder in Asian men: An epidemiology survey. *BJUI* 2004; 93: 528-531.
5. MC Lapitan and PLH Chye. The epidemiology of overactive bladder among females in Asia: A questionnaire survey. *Int Urogynecol J* (2001) 12: 226-231.
6. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Managed Care* 6 (Supp.): S580-S590, 2000.
7. Brown JS, McGhan WF and Chokroverty SA. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Managed Care* 6 (Supp.): S574-S579, 2001.
8. Alan J. Wein. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology* 62 (Supp. 5B): 20-27, 2003.
9. Ramundo JM and Davis KE. State of the science: Pathology and management of overactive bladder. *Ostomy Wound Manage* 48: 22-27, 2002.
10. Wang P, Luthin GR and Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 273: 959-966, 1995.
11. Karl-Erik Andersson. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46-53.
12. Ferguson DR, Kennedy I and Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells

- by hydrostatic pressure changes: A possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997; 505: 503-511.
13. Burnstock G. Release of vasoactive substances from endothelial cells by shear stress and purinergic mechanosensory transduction. *J Anat* 1999; 194: 335-342.
 14. O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 2002; 167: 157-164.
 15. David R, Staskin, Alan J Wein, Karl-Erik Andersson, et al. Overview consensus statement. *Urology* 60 (Suppl. 5A): 1-6, 2002.
 16. Burgio KL, Locher JL and Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 48: 370-374, 2000.
 17. Peter Herbison, Jean Hay-Smith, Gaye Ellis and Kate Moore. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systemic review. *BMJ* 2003; 326: 841.
 18. Christopher R. Chapple, Tomonori Yamanishi and Russell Chess-Williams. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology* 60 (Suppl. 5A): 82-89, 2002.
 19. Abrams P, Freeman R, Anderstom C, et al. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: As effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *BJUJ* 81: 801-810, 1998.
 20. HY Leung, SK Yip, C Cheon, et al. A randomised controlled trial of tolterodine and oxybutynin on tolerability and clinical efficacy for treating Chinese women with an overactive bladder. *BJUJ* 2002; 90: 375-380.
 21. Vivek Kumar, Lucy Templeman, Christopher R. Chapple and Russell Chess-Williams. Recent developments in the management of detrusor overactivity. *Curr Opin Urol* 13: 285-91, 2003.
 22. Schwinn DA and Price PR. Molecular pharmacology of human α -adrenergic receptors: Unique features of the α_1 -subtype. *Eur Urol* 1999; 36 (Suppl 1): 7-10.
 23. Clark J. Fowler. Intravesical treatment of overactive bladder. *Urology* 55 (Suppl. 5A): 60-64, 2000.
 24. De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P, et al. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: A dual center study with long-term follow-up. *J Urol* 1997; 158: 2087-2092.
 25. Smith CP, Faser MO, Bartho L, et al. Botulinum toxin A inhibits afferent nerve evoked bladder strip contractions. *J Urol* 2002; 167 (Suppl 41): 692-697.