

02

恩主公醫院 泌尿科 王炯瑄

排尿神經控制

排尿的神經控制，主要包括了大腦皮質、橋腦、脊髓和周邊神經系統，彼此之間相互協調，以完成儲存尿液和排出尿液兩大膀胱功能[1]，現分述如下。

週邊神經系統

下泌尿道的神經控制在週邊神經系統，主要包括副交感神經、交感神經和體神經三個系統：

(一)副交感神經(Parasympathetic pathways)：位於薦椎中間灰質的側邊有個薦椎副交感神經核(sacral parasympathetic nucleus)，這是副交感神經節前神經元所在，由此發射軸突神經，經由腹根至週邊神經節，釋放興奮性的神經傳導物乙醯膽鹼(acetylcholine)，刺激膀胱收縮和尿道放鬆。人體副交感神經的節後神經元則位於逼尿肌和骨盆神經叢(pelvic plexus)內。此外，在膀胱壁內傳入和傳出神經元之間也有彼此相連的神經節，所以即便是馬尾(cauda equina)或骨盆底神經叢有受傷，膀胱還是有些自主神經控制[2]。

(二)交感神經(Sympathetic pathways)：交感神經刺激由腰椎神經出發，經過了交感神經鏈、下腸系膜神經節(inferior mesenteric ganglia)和下腹神經(hypogastric nerve)到達骨盆神經節(pelvic ganglia)，主要的神經傳遞物質是正腎上腺素，興奮交感神經可造成膀胱本體的放鬆，膀胱出口和尿道的收縮，可幫助尿液的儲存[3]。

(三)體神經(Somatic pathways)：外括約肌運動神經元位於脊髓腹角(ventral horn)的側面，也叫做Onuf's nucleus[4]，透過會陰神經(pudendal nerve)可以興奮尿道外括約肌。

◆ 感覺傳入神經(Afferent Pathway)：

骨盆神經和會陰神經的感覺神經位於薦椎的背根神經節，走在Lissauers' tract內，下腹神經的感覺神經元位於腰椎的背根神經節。骨盆神經的傳入神經包括了有髓鞘(A-delta)和無髓鞘(C)的神經軸突，可以偵測膀胱的容量和膀胱的收縮強度。但在正常的狀況下，C神經是

不敏感的，但在發炎、化學刺激或神經受傷後，C神經才會產生興奮。

許多化學媒介物在膀胱黏膜會敏感化C神經的機械感覺神經終端 (mechanosensory nerve ending)。在膀胱脹大黏膜被拉扯時，ATP會從尿路上皮釋放，活化P2X受體，在尿液有高鉀濃度、高滲透壓或PH值較低時，神經激酶A (Neurokinin A)會被釋放出來作用在NK-2受體上，平滑肌的收縮產生力時也會影響神經終端，神經生長因子(Nerve growth factor)透過trk-A受體會在感覺神經終點影響機械敏感度[5]。由於在膀胱發炎或有神經病變的情況下，C-神經才會成為新的傳入神經，因此C神經的神經毒如：Capsaicin和Resiniferatoxin就可以用於抑制C神經，以治療過度的感覺傳入所引起的膀胱過動[6]。

反射迴路控制排尿(Reflex Circuitry Controlling Micturition)

有許多在大腦和脊髓的神經路徑來控制排尿時膀胱和尿道的協調，讓儲存尿液和排出尿液兩階段時可以像電燈開關一樣準確，這些反射神經控制列於表一。

表一 泌尿道的神經反射

感覺傳入神經	運動傳出神經	中央神經路徑
儲存尿液 --低階膀胱感覺神經活性 (Low level)	1.外尿道括約肌收縮 (體神經) 2.外尿道括約肌收縮 (交感神經) 3.逼尿肌抑制 (交感神經) 4.神經節抑制 (交感神經) 5.薦椎副交感神經 (不活化)	脊髓反射 (Spinal reflex)
排空尿液 --高階膀胱感覺神經活性 (High level)	1.抑制外括約肌活性 2.抑制交感神經活性 3.活化支配膀胱和尿道的副交感神經	脊髓球部脊髓反射 (Spinobulbosplinal reflex)

舉例說明，在膀胱至外括約肌的防衛反射(bladder to urethral sphincter guarding reflex)，在膀胱儲存尿液時，會促進括約肌收縮，當括約肌收縮時也會同抑制副交感神經讓膀胱保持放鬆狀態，而此交替反射作用，可以維持很穩定的尿液儲存，但是如果這些原始神經反射有改變時，就會造成神經性膀胱[7]。

◆ 膀胱儲存期(The Storage of the Bladder)

在膀胱儲存尿液尚未超出閾值時，可以維持很低且穩定的膀胱內壓，這表示膀胱的順應性很好【順應性： $\text{compliance} = \Delta V(\text{體積}) / \Delta P(\text{壓力變化})$ 】，這是由於膀胱內在平滑肌和副交感神經傳出神經有良好的彼此的調節。膀胱對交感神經反射也有負性的生理回饋作用，在膀胱逐漸蓄尿的過程中，會促進膀胱出口的關閉和膀胱放鬆[8]，所以膀胱脹大時交感神經會被反射性活化。

另一方面，在蓄尿時，括約肌的活性也會逐漸增強，這代表了會陰神經傳出訊號的增加，這是由於會陰神經元被膀胱傳入神經所活化(防衛反射)，此外尿道和骨盆底(proprioceptive)本體感覺神經傳入也會產生反射讓尿道括約肌關閉。

括約肌至膀胱反射(Sphincter to Bladder Reflexes)

刺激體感覺傳入路徑的會陰神經可以抑制排尿，這種刺激不僅限於尿道括約肌，包括刺激陰莖、陰道、直腸、會陰部、肛門括約肌等，都會抑制排尿[9]，這種抑制是由薦椎的中間神經路徑(interneuronal pathway)所協調的。

◆ 膀胱排空期(The Emptying Phase of the Bladder)

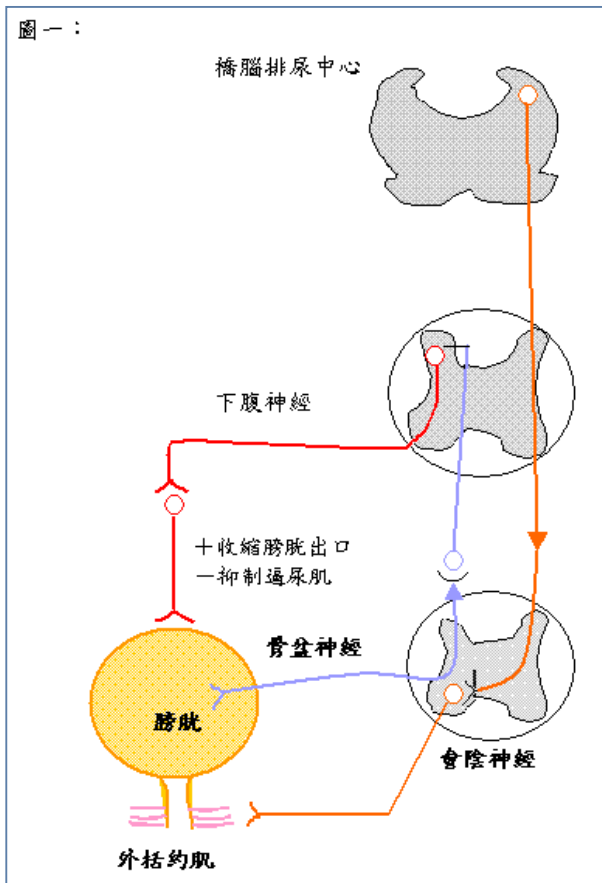
膀胱從儲存期轉變至膀胱排空期，可以是反射性，也可以是隨意性的。反射性排尿發生於嬰兒和神經性膀胱等。當尿液容量到達排尿臨界點時，膀胱內的張力受器(tension receptor)會突然增強傳入訊號，進而誘發薦椎的副交感神經，同時抑制交感神經和體神經。排尿時，首先尿道平滑肌的放鬆，再來膀胱才收縮，副交感神經活化，使得NO(一氧化氮)釋放[10]，進而放鬆尿道的平滑肌。當尿液經過尿道時，也會反射刺激促進排空尿液。

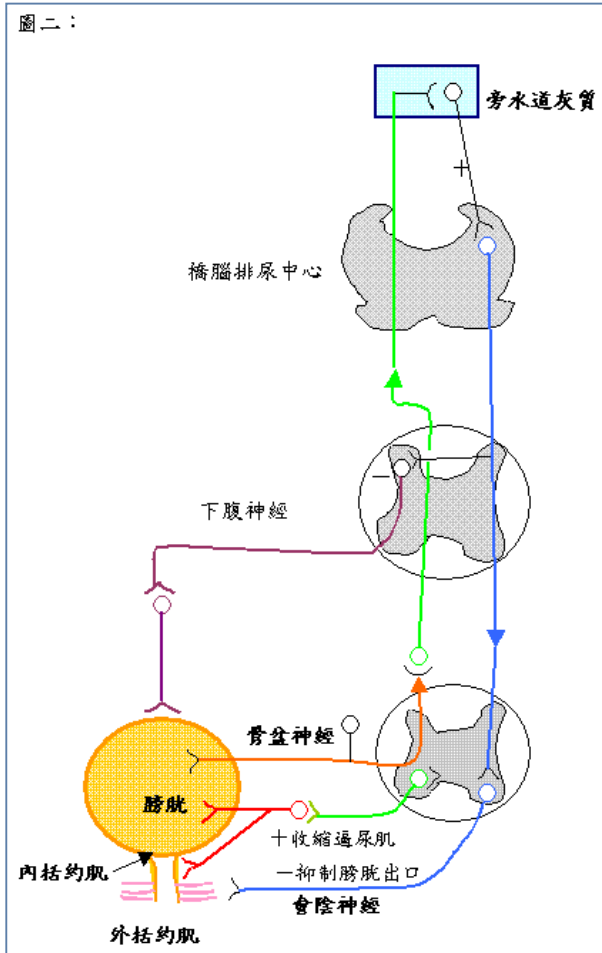
尿道至膀胱反射(Urethral-to-Bladder Reflexes)

尿道膀胱反射(尿道受到刺激時，同時也會反射刺激膀胱收縮)包括二個部分[11]：(一)會陰神經的體傳入神經被活化時，會對橋腦排尿中心產生促進作用。(二)骨盆神經的臟器傳入路徑被活化時，會

促進脊髓反射。在老鼠實驗上，持續尿道灌注生理食鹽水會刺激反射性膀胱收縮。相反的，從尿道灌注一氧化氮提供者(NO Donors)或nitroprusside會降低尿道壓力，並降低反射性膀胱收縮的頻率，但不會改變膀胱收縮的強度[12]。在臨床上，婦女有混合性尿失禁(應力性尿失禁和急迫性尿失禁)時，尿液滲漏至尿道時有可能會刺激傳入神經增加膀胱不穩定，所以應力性尿失禁可能會誘發急迫性尿失禁[13]，當手術治療混合性尿失禁時，不祇應力性尿失禁有改善，有一半以上的病人，急迫性尿失禁也會改善。

儲存和排出尿液反射的機轉：





B：排尿反射：在排尿初期，強烈的膀胱感覺神經活性，會活化腦幹的排尿中樞，進而抑制脊髓的防衛反射，排尿中樞也會刺激副交感神經造成膀胱收縮，至於維持持續排尿反射，需要經由脊髓上傳感覺神經至旁水道灰質(Periaqueductal gray matter)來控制橋腦排尿中樞。

脊髓和上脊髓控制排尿反射(Spinal and Supraspinal Pathways Controlling Micturition Reflexes)

◆ 脊髓

脊髓不僅可以將傳入神經的訊息向上傳至腦部，也可以在脊髓內反射性調節膀胱、尿道和括約肌的反射，這些都牽涉到許多神經突觸和中間神經元複雜的交互作用。由薦椎脊髓的解剖來看，外括約肌感覺神經元最終位於背角的表面層和底部(Laminae V to VII and X)，膀胱和尿道的臟器傳入神經也是投射至背角的表層。這些中間神經元中有些會釋放GABA(γ -aminobutyric acid)和Glycine等，是屬於抑制功能的，神經元會釋放glutamic acid神經傳導物則是屬於興奮功能的。

◆ 橋腦排尿中心(Pontine Micturition Center)

控制排尿時副交感神經的中樞位於腦幹的inferior colliculus，正常的排尿反射透過腦部的接替中樞(Relay center)來協調脊髓球部脊髓反射路徑(Spinobulbospinal reflex pathway)，如果去除colliculus上方的腦區就會減少對脊髓的抑制而促進排尿；相反的，如果去除colliculus下方神經就會造成停止排尿，由此證明此區是重要的排尿控制中心，這區域就稱為橋腦排尿中心(PMC)。PMC最早由Barrington所描述(1921年)，所以又稱為Barrington's nucleus[14]，PMC使用glutamate作為神經傳導物[15]，PMC除了協調排尿外，也會發射訊號至Locus coeruleus(第四腦室的藍斑)、Periaqueductal gray region、paraventricular thalamic nucleus和limbic system，這些複雜的神經系統對於排尿都是很重要的，但是真正的彼此之間的關係還有很多尚待研究。

◆ 控制排尿反射的中樞路徑(Central Pathway modulating Micturition Reflexes)

大腦皮質(Cortex)控制排尿功能牽涉到很多複雜的路徑，包括前額皮質(prefrontal cortex)、島狀皮質(insular cortex)、下視丘(hypothalamus)和外椎體系統(extrapyrmidal system)、anterior cingulate gyrus等，這些皮質的主要功能是抑制排尿，所以有任何皮質受傷時，容易增加膀胱過動。由正子攝影(Positron emissim tomography, PET)掃描結果顯示，右邊的大腦比左邊大腦對排尿控制更加重要[16]，所以左側偏癱者(右腦受傷)比右側偏癱者(左腦受傷)更容易有頻尿和尿急的問題發生。

◆ 膀胱反射的發育變化(Developmental Changes of Bladder Reflexes)

嬰兒的大腦無法控制膀胱，當達到功能性容量時，就會反射排出尿液，因此嬰兒有膀胱不穩定(bladder instability)的現象，這種不穩定的反射並不會隨著長大而消失，而是靠著大腦的逐漸成熟去抑制這種原始反射，所以當老化或神經性膀胱時，就無法抑制新生兒的原始反射，不自主的逼尿肌反射就會出現。

膀胱冰水測試(bladder ice water test)，很快地灌100ml 4℃的生理

食鹽水至膀胱，就可以檢查出這種原始排尿反射，在正常人會感覺到膀胱有冷覺但仍維持穩定的膀胱，但少於4歲兒童和神經性膀胱病患就會有陽性反應，及不自覺的逼尿肌收縮(透過無髓鞘C感覺神經受體的活化)[6]，這種反射類似在椎體路徑病灶(Pyramidal tracts lesions)時，腳指會出現Babinski反射一樣。此外，當有膀胱出口阻塞時，部分病人也有陽性的冰水測試結果。

『研究嬰兒的膀胱如何從陽性反應發展至陰性反應，可以對於神經性膀胱和不穩定膀胱的治療，在未來提供一條可能的解決之道』。在2004 AUA, Dr. de Groat 曾這樣說。

參考文獻

1. Yoshimura N, de Groat WC: Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol*, 1997;4:111.
2. de Groat WC, Booth AM: Synaptic transmission in pelvic ganglia. In Maggi CA (ed): *The autonomic nervous system, vol 3, nervous control of the urogenital system*. London, Harwood Academic, 1993, pp291-347.
3. Kihara K, de Groat WC: Sympathic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1997; 62: 134.
4. Thor KB, Morgan C: Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female rat. *J Comp Neurol* 1989; 288: 263.
5. Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P: Further studies on the mechanism of the tachykinin-induced activation of micturition reflex in rats: evidence for the involvement of the capsaicin-sensitive bladder mechanoreceptors. *Eur J Pharmacol* 1987; 136: 189.
6. Chancellor MB, de Groat MC: intravesical capsaicin and Resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol*, 1999; 162:3.
7. Dijkema HE, Weil EHJ, Mijs PT, Janknet RA: neuromodulation of sacral nerves for incontinence and voiding dysfunction. *Eur Urol* 1993; 24:72.
8. de Groat WC, Theobald RJ: reflex activation of sympathetic pathways to vesical smooth muscle and parasympathetic ganglia by electrical stimulation of vesical afferents. *J Physiol* 1976; 259: 223.
9. McGuire E: control of reflex detrusor activity in normal and spinal injured non-human primates. *J Urol* 1983; 129: 197.
10. Andersson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscle and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253.
11. Barrington FJF: The component reflexes of micturition in the cat: I and II. *Brain* 1931; 54: 177.
12. Dokita S, Morgan WR, Wheeler MA: NG-nitro-L-arginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxation in rabbit urethral smooth muscle. *Life Sci* 1991;48: 2429.
13. Lavelle JP, Chancellor MB: how best to treat detrusor instability in patients with stress incontinence. *Contemp Urol May* 2000, 28.
14. Barrington FJF: the relation of the hindbrain to micturition. *Brain* 1921;44:23.
15. Matsumoto G, Hisamitsu T, de Groat WC: Role of glutamate and NMDA receptors in the descending limb of the spinalbulbosacral micturition reflex pathway of the rat. *Neurosci Lett*. 1995;

183: 58.

16. Fukuyama H, Matusuzaki S, Ouchi Y: Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using ^{99m}Tc-HMPAO. *Neuroreport* 1996;7:3009.