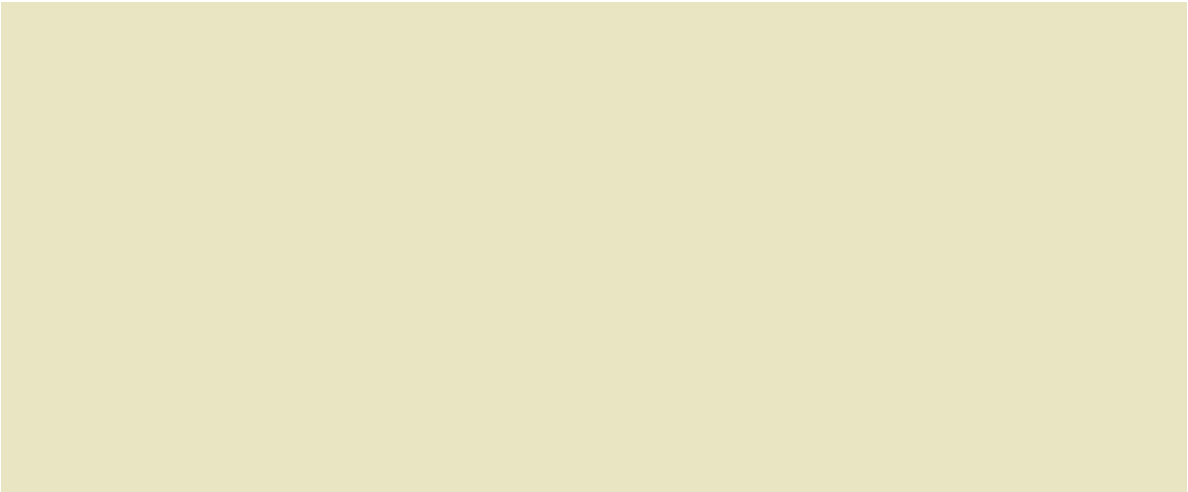




3 | 高雄長庚醫院 泌尿科 莊耀吉醫師 下泌尿道藥理學



下泌尿道的主要功能是儲尿及排尿，其功能的維持靠 (1) 容器 (reservoir膀胱) 及 (2) 出口 (outlet，包括膀胱頸，尿道及外尿道括約肌) 合作來達成。這些結構由三組不同的周邊神經：(1) 薦髓的副交感神經 (骨盆神經 pelvic nerve) (2) 薦髓的體神經 (陰部神經 pudendal nerve) (3) 胸及腰髓的交感神經 (下腹神經 hypogastric nerve 與交感神經鏈) 來控制，交感神經及體神經興奮主司儲尿，副交感神經興奮主司排尿。

儲尿反射 (Storage Reflex)

當膀胱儲尿期膀胱內壓維持在 5-10 cmH₂O，尿量增加而無明顯壓力改變，因為膀胱本身的結構如平滑肌及結締組織本身具有彈性，在這時期基本上屬於被動而無須神經系統參與的狀態，且此時支配膀胱的副交感神經呈靜止的狀況 (quiescence)，但尿液在逐漸增加的過程中，交感與體神經系統亦逐漸活化。儲尿量逐漸增加過程中交感神經的活性亦逐漸增強，它經由三種不同層次的作用來增加膀胱的容量 (1) 膀胱 β₂ 受體的活化，抑制膀胱逼尿肌的收縮降低膀胱內壓，(2) 膀胱頸 α₁ 受體的活化，使得膀胱頸平滑肌收縮，造成膀胱出口的阻力增加防止尿液外漏。這種交感神經反射稱為膀胱交感神經反射 (vesicosympathetic reflex)，是脊髓反射，屬於一種負面反饋機制 (negative feedback mechanism)，使得膀胱能儲存更多尿液，所以在禁尿功能上扮演重要的角色。在膀胱尿液量增加的過程中會陰神經活性逐漸增強 (稱之為保衛反射 the guarding reflex)。如果突發腹腔內壓改變，例如咳嗽、大笑時造成骨盆壓力急劇上升，壓迫膀胱引起膀胱內壓上升，有尿液外漏的可能，此時外尿道肌反射性收縮增加出口阻力，防止小便失禁的發生，這種反射亦屬脊髓反射。

排尿反射 (Voiding Reflex)

膀胱膨脹誘發排尿反射時，這些運動神經元交互性抑制 (reciprocal inhibition) 使得外尿道括約肌鬆弛，出口阻力降低，因此尿液順利排出。這種逼尿肌與括約肌交互配合的作用屬於超脊髓機轉 (supraspinal mechanism)，控制中樞位於腦幹的排尿反射中樞，因此薦髓以上脊髓外傷的患者常出現膀胱膨脹引起排尿反射時，外尿道括約肌強力收縮的逼尿肌與括約肌失調 (detrusor-sphincter dyssynergia) 的現象。

支配下泌尿道的副交感神經核分佈在第二至四節薦髓在灰質的中間外側區間(intermediolateral region)，副交感神經節前神經終末(nerve terminals)釋出的神經傳導物質(neurotransmitter)主要是乙醯膽鹼(acetylcholine)，透過菸鹼性膽鹼機制(nicotinic cholinergic mechanism)可活化各種不同的受體(receptors)，包括毒蕈鹼性的(muscarinic)，腎上腺素激導性的(adrenergic)，嘌呤的(purinergic)，及胜肽性的(peptidergic)等受體興奮節後神經元;節後神經元活化其神經終末亦釋放出乙醯膽鹼及非膽鹼非腎上腺素的(noncholinergic-nonadrenergic transmitters, NANC, 例如三磷腺苷酸adenosine triphosphate)，引起逼尿肌收縮。

支配骨盆底部肌肉群與外尿道括約肌(或稱為尿道橫紋肌 rhabdosphincter)的體神經神經系統的運動元分佈在薦髓的二至四節灰質的副外角(ventrolateral horn亦稱Onuf核)，傳出神經纖維經陰部神經支配到骨盆底的骨盆肌群，可以憑意識控制這些肌肉的收縮。

支配下泌尿道的交感節前神經元分佈在第十二節胸髓至第二節前腰髓，其節前神經元的軸突離開脊髓後，在交感神經幹(sympathetic trunk ganglia)或下腸繫膜神經節(inferior mesenteric ganglia)與節後神經元發生聯會，節前神經終末的神經傳導物質亦為乙醯膽鹼，節後神經終末的神經傳導物質主要是新腎上腺素(norepinephrine);但因為平滑肌表面腎上腺素激導性的受體(adrenergic receptors)不同，而產生不同的效果，其中分布在膀胱三角，前列腺及近側尿道的 α_1 受體興奮引起平滑肌收縮，造成膀胱出口的阻力增加，但分布在膀胱體部的 β_2 受體使得逼尿肌活性降低，增加膀胱的容量。

下泌尿道病理生理學

排尿功能障礙一般分為兩類: a). 儲尿功能障礙。b). 排尿功能障礙。尿道口構造缺陷等原因，會導致儲尿功能障礙，而引起壓力性尿失禁。另外，膀胱不穩定或膀胱過動也會造成儲尿功能障礙。膀胱平滑肌或神經失調，如:多發性硬化症，腦血管疾病，帕金森氏症，腦部腫瘤和脊髓損傷等，也會造成膀胱儲尿功能障礙。隨著腦部、膀胱等器

官老化，也會造成老年人有急尿、頻尿和尿失禁等症狀。前列腺肥大造成尿道口阻塞、神經損傷、糖尿病引起神經纖維損害，或者服用抑制膀胱神經的藥物等，皆會造成尿液滯留。

下泌尿道功能失調有許多種治療方式，包括手術、藥物、生物反饋、電神經刺激、骨盆腔底部肌肉運動和插管治療等。本章節將探討下泌尿道功能之藥理學機制。

幫助膀胱儲尿期尿液積存的藥物治療

膀胱生理性收縮的神經控制主要來自節後副交感神經釋放乙醯膽鹼(acetylcholine)，刺激位於膀胱逼尿肌上的接受器(muscarinic receptor)。來自脊髓 S2-S4的副交感神經釋出乙醯膽素到乙醯膽鹼接受器使膀胱感覺漲尿及收縮，而引起膀胱急尿症狀。但我們知道蕁毒鹼拮抗劑不只影響膀胱的排尿功能，也影響儲存功能，在儲存狀態時，它可降低膀胱的張力，並增加 CMG 容量。另外，最近的研究發現不只神經軸突會釋出乙醯膽素，像膀胱泌尿上皮(urothelium)也會釋出乙醯膽素。在填充期所釋出的乙醯膽素會增加膀胱向中樞傳入的活性(afferent activity)，這可能是導致急尿、頻尿等膀胱過動症狀的機轉。膀胱的感覺神經分佈於平滑肌中及膀胱泌尿上皮之下的神經叢，膀胱泌尿上皮有蕁毒鹼受體，也會分泌乙醯膽素與蕁毒鹼受體作用，另外膀胱泌尿上皮所分泌的 ATP 及 NO 也會使感覺神經產生衝動傳到脊髓，這些都可能使膀胱產生類似急尿等不正常的感覺。

蕁毒鹼受器作用機制

蕁毒鹼受器有 5 種亞型 (M1-M5)，由 5 種不同的基因轉譯而成，這些受器分布於全身。阻斷膀胱以外的蕁毒鹼受器可能會造成惱人的副作用，例如阻礙 CNS 功能 (M1) 以及唾腺與消化道功能 (M3)。人類正常的膀胱收縮主要透過刺激逼尿肌中的蕁毒鹼受器所調節，而在人類的膀胱肌肉中確定有兩種亞型的蕁毒鹼受器 (M2 與 M3)。雖然 M2 受器佔主導地位 (大約 80%)，但是 M3 受器負責調節逼尿肌中的膽鹼性收縮 (cholinergic contraction)，而 M2 受器可能相對交感神經性地調節逼尿肌舒張。在缺乏 M3 受器的小白鼠中，由氨甲膽鹼 (carbachol)

誘導而產生的收縮只有在正常膀胱中發現的 5%。然而缺乏 M3 受器之小白鼠的排尿卻非常正常，這暗示排尿過程中非膽鹼性機制的重要性。M3 受器不僅在逼尿肌收縮中扮演重要的角色，同時也具有調節唾液分泌與瞳孔收縮的功能。雖然 M3 受器在正常膀胱中的作用已經非常明確，有證據顯示在某些病理狀態（如出口阻塞、去神經化膀胱 [denervated bladder] 以及老化）下，M2 受器對於膀胱的收縮作用，可能變得比在正常個體中更為重要。

乙醯膽鹼接受器(muscarinic receptor)的分類命名

根據藥理作用與分子生物型態，可將乙醯膽鹼接受器(muscarinic receptor)分為M1-5等五亞型。人類膀胱平滑肌乙醯膽鹼接受器由M2，M3混合組成。主要為M2(佔80%)。但是少數的M3被認為主要負責膀胱收縮。乙醯膽鹼刺激M3後，造成phosphoinositol水解，最後導致肌肉細胞鈣離子增加，引起肌肉收縮。各種不同乙醯膽鹼接受器(muscarinic receptor)亞型，主要人體組織分布如下：

- M3 : smooth muscle, glands, brain
- M2 : heart, hindbrain, smooth muscle
- M1 : brain(cortex, hippocampus), glands, sympathetic ganglia.
- M4 : basal forebrain, striatum
- M5 : substantia nigra

使用抗蕈毒鹼受器藥物治療排尿功能障礙主要的障礙，一言以蔽之，就是難以達成泌尿專一性(uroselectivity)。臨床上使用抗乙醯膽鹼接受器藥物(antimuscarinic agents)受限於缺乏專一性，造成傳統周邊抗乙醯膽鹼副作用(anticholinergic side effects)如下：口乾、便秘、視覺模糊、心跳加快、認知意識障礙等。雖然針對M3專一性的藥物，理論上可能排除部分周邊抗乙醯膽鹼副作用，但M3接受器除了存在下泌尿道組織，往往也同時存在身體其他部位。因此治療膀胱過動症的理想抗乙醯膽鹼接受器藥物，無法單由接受器選擇性(receptor selectivity)來達成。如何達到泌尿器官選擇性(organ selectivity)將是極待突破的領域。

降低 C-fiber 的活性

在感覺神經路徑方面，我們知道 C-fiber 負責傳導有害性的刺激，

可能是造成急尿感覺等 OAB 症狀的原因，若能抑制 C-fiber，應該對儲尿症狀的治療有幫助。膀胱的感覺神經中比較大的 A δ -fiber 負責傳導正常的膀胱膨脹感覺，經由脊髓到中樞神經系統的排尿中心，然後引起膀胱收縮。比較小的 C-fiber 在正常情況下，不會對膀胱膨脹產生反應，但會對膀胱泌尿上皮所分泌的乙醯膽素、ATP 或 NO 等化學物質的刺激產生反應。在膀胱官能障礙、發炎或脊髓損傷引起神經性病變時，C-fiber 的特性會受影響而變得比較容易興奮，對膀胱的改變會比較容易產生反應。所以 C-fiber 通常被稱為靜寂的 (Silent) C-fiber，因為在正常情況下沒有作用，只有在異常的、強烈的刺激下才會被活化，對膀胱膨脹會產生反應，而誘發較低層次的脊髓反射，造成膀胱的不自主性收縮，也會傳送不正常的感覺到大腦。

對感覺異常的不正常排尿反射，降低感覺輸入的藥物是理想治療方式。因為感覺輸入是控制不正常排尿反射的起始步驟。

Capsaicin 是由紅辣椒提煉具刺激性化合物。對哺乳動物的感覺神經有高親和力效用。Capsaicin 打開位於痛覺感受神經元的特殊離子管道，使鈣及鈉離子流入造成痛覺感受神經元去極化效果。當神經元連續大量暴露在 Capsaicin 下，可造成感受神經元去敏感化並失去活性 (desensitization and inactivation)，因而抑制不正常排尿反射。

Capsaicin 對膀胱局部灌注可以使周邊神經末梢 neuropeptide 釋放，終而去活化阻斷 C-fiber 傳導降低膀胱疼痛與發炎反應，而控制不正常排尿反射。因多發性硬化症或脊髓受傷造成的神經性下尿路功能障礙，將 Capsaicin (up to 1-2mM for 30 minutes) 灌注膀胱，發現膀胱控制於兩天開始改善，且效果持續 3 to 6 months。副作用包括灌藥時強烈灼熱感，容易造成 autonomic dysreflexia、血尿等。

Resiniferatoxin 是另一種超強效 capsaicin 類似物。去敏感作用與 capsaicin 相較強一千倍。但灌注後初期興奮刺激反應微弱。雖然 Resiniferatoxin 或 Capsaicin 臨床使用在美國還未核准，使用這些藥灌注膀胱，對神經性或其他下尿路功能障礙造成的膀胱過動症是十分具潛

力的治療方式。

肉毒桿菌毒素-兼具調控膀胱感覺及運動

肉毒桿菌是一種革蘭氏陽性桿狀厭氧菌，遍布於土壤及水中，肉毒桿菌病毒株會製造七種不同免疫反應的神經毒素，標示為A-G型[4]。肉毒桿菌毒素(BoNT)是無嗅無味，而且在加熱達80°C以上就失去活性，但是肉毒桿菌的孢子可以於100°C的溫度中存活超過6小時。

A型肉毒桿菌毒素是最早製成的結晶毒素，主要作用於膽鹼神經末梢神經肌肉接頭處，抑制乙醯膽鹼(Ach)釋放和傳遞，產生去神經化作用，導致可逆性肌肉鬆弛麻痹。主要步驟：1) 結合到突觸前膜；2) 內化及轉運；3) BoNT對細胞內的毒性作用可能會降低細胞對鈣離子的敏感性，從而損害鈣離子誘導的細胞分泌功能，使囊泡釋放Acetylcholine受阻，亦可抑制TRPV1, NGF, substance P, CGRP, ATP膀胱感覺調控物質因此兼具調控膀胱感覺及運動雙重功能。

BoNT可治療的泌尿道疾病包括間質性膀胱炎、感覺急迫、前列腺肥大、膀胱頸部阻塞、膀胱過度活動、逼尿肌括約肌協同失調(DSD)等

雖然有七種不同血清型的BoNT，且其細胞內標的蛋白、作用特性及效力各不相同，但市售配方的BoNT只有二種A型(粉狀)及一種B型(液狀)[4]。A型的毒素(Botox®, Allergan, Inc., CA, USA; Dysport, Ipsen Ltd, Berkshire, UK)的研究最為廣泛而且治療效果卓著。這些BoNT的產品有不同的臨床資料，原因是其血清型不同、劑量及配方複雜，所以無法互相取代。

幫助膀胱排尿的藥物治療

◆ 刺激副交感神經作用的藥物

刺激副交感神經的節後muscarinic cholinergic receptor是膀胱生理性收縮的最終作用路徑。擁有類似acetylcholine作用的藥物，因此被期望能幫助因膀胱收縮力不足而無法排尿的病人。Acetylchline因

有central ganglionic作用及容易被acetylcholinesterase 水解，無法作臨床使用。只有bethanechol chloride(Urecholine)因具膀胱選擇性(nonicotinic action)及cholinesterase resistance臨床上被使用。過去使用bethanechol治療術後、產後尿滯留，但病人必須完全清醒，並且沒有尿道出口阻塞的問題。臨床實驗並無法證明此藥可以有效改善尿流速或減少餘尿。雖然bethanechol在體外試驗能增加膀胱平滑肌收縮的張力，但它無法在排尿障礙病人身上產生能幫助排尿的協調生理性膀胱收縮。可能的副作用如下:潮紅，嘔吐、流涎、流汗、視力調節困難。禁忌症如下:氣喘，消化性潰瘍，腸阻塞，近期接受腸胃手術病人，心律不整，甲狀腺機能亢進，及任何尿路出口阻塞症。

降低尿路出口阻塞的藥物治療

◆ 作用於平滑括約肌

在下泌尿道有存在多種 α 和 β 腎上腺素接受器。 $\alpha 1$ -腎上腺素接受器活化，會促使膀胱出口關閉。反之，活化 $\beta 2$ 或 $\beta 3$ 腎上腺素接受器，則會使膀胱逼尿肌舒張。因此，可利用 $\alpha 1$ 和 $\beta 2$ 或 $\beta 3$ 的類似物幫助膀胱儲存尿液， $\alpha 1$ -腎上腺素拮抗劑則可被用來加強膀胱排尿功能。

在良性前列腺肥大的病人，因為膀胱出口阻力增加，刺激前列腺/尿道的 $\alpha 1$ -腎上腺素接受器。 α -腎上腺素阻斷劑已經有效改善膀胱排尿和其他良性前列腺肥大的症狀。雖然如此，使用 $\alpha 1$ -腎上腺素阻斷劑也會影響心臟血管系統，而出現頭暈等副作用。 $\alpha 1$ -腎上腺素主要存在前列腺肥大和尿道。 $\alpha 1$ -腎上腺素接受器的三種亞型(包括 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 和 $\alpha 1D$)皆存在血管中。臨床上嚐試使用 $\alpha 1A$ -腎上腺素拮抗劑，期望能有效改善良性前列腺肥大的症狀，且降低其副作用。雖然選擇性 $\alpha 1A$ -腎上腺素拮抗劑，會減少膀胱出口的阻力，但無法改善急尿、頻尿和夜尿的症狀。由此可知，良性前列腺肥大還有其他亞型的接受器造成下泌尿道功能異常。例如:postjunctional $\alpha 1$ -腎上腺素接受器($\alpha 1B$ 和 $\alpha 1D$)參與膀胱平滑肌的興奮。並且慢性出口阻塞後，這些接受器表現量增加。若阻斷這些接受器則改善上述這些症狀。

攝護腺與膀胱出口的平滑肌收縮主要由 $\alpha 1$ -adrenergic receptors作

用，而人類下尿路主要以 $\alpha 1$ 為主。Krane and Olsson(1973)首先提出 physiologic internal sphincter 的概念，膀胱頸與近端尿道的平滑肌收縮受交感神經刺激 α -adrenergic receptors所控制。膀胱收縮時膀胱頸與近端尿道的阻塞源自於膀胱頸與近端尿道的放鬆不足與無法張開。 α -adrenergic blocker可以幫助這些病人提升膀胱排尿功效。 α -adrenergic blocker證實可以有效治療平滑括約肌或膀胱頸功能失調導致的排尿障礙。 α -adrenergic blocker常用來治療攝護腺肥大的症狀，亦用來治療女性膀胱出口阻塞。(表一)

表一 常用 α -adrenergic blocker

	Doxazosin	Terazosin	Tamsulosin	Alfuzosin
作用機轉	Long-acting $\alpha 1$ -blocker	Long-acting $\alpha 1$ -blocker	Long-acting $\alpha 1$ -blocker	Long-acting $\alpha 1$ -blocker
半衰期	22	12	14-15	5 8(XL)
副作用	Dizziness, headache, fatigue	Dizziness, headache, fatigue	Headache, abnormal ejaculation, rhinitis, dizziness	Dizziness, headache, tachycardia
Increase in mean peak urinary flow rate	2.3-3.3 ml/s	2.6-3.0 ml/s	0.5-1.8 ml/s	~30% improvement

作用於橫紋肌尿道括約肌(striated sphincter)

協調性不良排尿(dysfunctional voiding)是屬於排尿功能障礙(voiding dysfunction)的一種，特徵是：橫紋肌尿道括約肌與膀胱協調不良。臨床上藉由尿路動力學顯示外尿道括約肌在肌電圖的活動，能幫助此類病人進行生理回饋治療而獲得改善。臨床上有三類藥物曾被使用於因尿道外括約肌部位阻塞而造成的排尿功能障礙。第一類: benzodiazepines也是一種抗焦慮，安眠藥，抗痙攣藥。第二: Dantrolene。第三: Baclofen。Baclofen and Diazepam作用於中樞神經系統，而Dantrolene作用於週邊神經系統。 γ -Aminobutyric acid (GABA) and Glycine在中樞神經系統作為主要抑制神經傳遞物質(inhibitory transmitter)。GABA receptors被分為三種亞型。GABAA receptor 直接與Chloride ionophore的通透有關，benzodiazepine, barbiturate, neurosteroids and ethanol可與之結合而調節其功能。GABAB receptor藉由G-protein調節鈣、鉀離子通道。Baclofen可以活化GABAB receptor。GABA似乎能介入腦部神經細胞間的抑制作用且能介入脊髓神經的神經節前抑制作用

(presynaptic inhibition within spinal cord)。

其他的治療途徑未來發展

◆ PURINERGIC MECHANISMS

副交感神經刺激，會引起阿托平抵抗性(atropine resistant)的膀胱收縮的現象，在多年前已經知道。但直至1972年，由Burnstock等研究證實，阿托平抵抗性，非膽鹼非腎上腺素(NANC)的膀胱收縮，需要ATP參與。而後，陸續有文獻指出：(a)外原性ATP誘發收縮，類似非膽鹼非腎上腺素收縮。(b)外原性嘌呤類似物(如 α ， β -me-ATP)，會抑制ATP誘發的收縮和非膽鹼非腎上腺素收縮，而導致膀胱去敏感。(c)有許多藥物(quinidine，suramin，ANAPP3，PPADS)，會阻斷ATP誘發的收縮和非膽鹼非腎上腺素收縮，但不影響乙酰膽鹼的反應。(d)給予ATP分解酶的抑制劑，會增加ATP誘發的收縮和非膽鹼非腎上腺素收縮。(e)ATP誘發的收縮和非膽鹼非腎上腺素收縮，依賴細胞外鈣離子，然而膽鹼激性(cholinergic)的收縮，則依賴細胞內鈣離子的釋放。

ATP的興奮性接受器，存在副交感神經節、傳入神經末梢和膀胱上皮細胞等位置，因此推測嘌呤神經(purinergic nerves)在下泌尿道還支配其他功能。ATP除了直接作用在傳入神經末梢外，也可促使膀胱上皮分泌某些化學媒介物，間接參與反應。另外，膀胱上皮細胞的嘌呤接受器一旦活化，會增加細胞內鈣離子活性，並且ATP會促使膀胱上皮細胞釋放prostanoids，prostanoids進而活化膀胱傳入神經。另有研究發現，膀胱上皮細胞擴張會釋放出ATP。也就是說，膀胱在蓄尿期間，膀胱上皮釋放ATP，藉由此化學物質傳遞訊號，可活化位在上皮下傳入神經叢上的嘌呤類接受器P2X。如此一來，傳入神經釋放ATP或其他訊息分子，可以活化膀胱上皮細胞，進而調節膀胱上功能。因此膀胱壁上傳入神經和膀胱上皮的交互作用，在感覺神經的活化和膀胱上皮細胞的障壁功能，扮演著重要的角色。

◆ Serotonergic Receptors

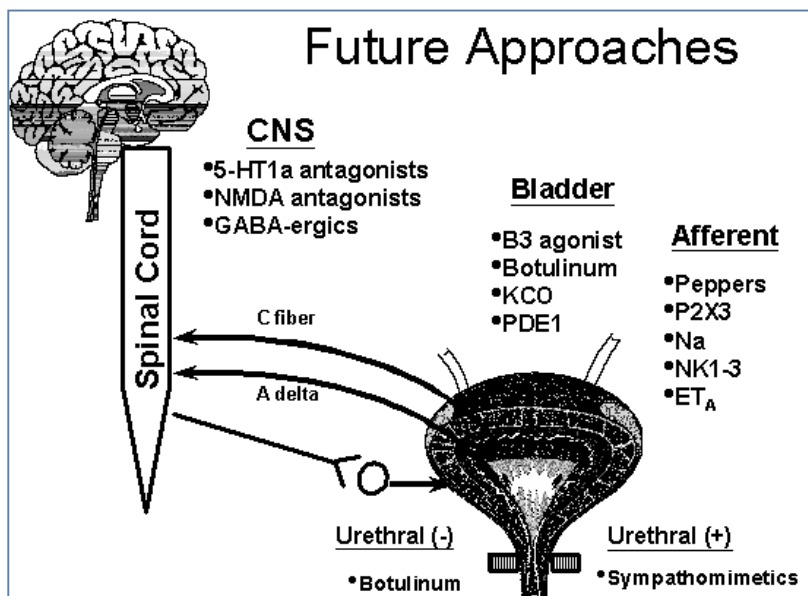
腦幹下核間縫(raphe nucleus of the caudal brain stem)之神經元含有5-HT，其投射至腰骶脊髓的背角及自主和括約肌的運動核(autonomic

and sphincter motor nuclei)上。在貓身上，脊髓raphe neurons或5-HT接受器的活化抑制膀胱收縮和薦骨至膀胱的神經傳導路徑，也抑制脊髓背根神經元。另外，刺激骨盆感覺神經所誘發之脊髓背根神經元產生的衝動也會受到抑制。在老鼠身上，5-HT_{2C}接受器和m-chlorophenylpiperazine結合，會抑制膀胱傳出神經的活性，及膀胱收縮的反射。這些反應可以被5-HT₂接受器拮抗劑mesulergine阻斷。由貓的腦脊髓膜給予5-HT_{1/2}拮抗劑-methysergide或5-HT₃拮抗劑-zatosetron，會降低排尿量的閾值。因此可知，抑制serotonergic路徑會直接影響排尿反射的感覺神經。

Duloxetine為一具抑制norepinephrine及serotonine再吸收的藥理特性，藉加強外尿道括約肌反射而增強儲尿量及增加出口阻力，防止小便失禁的發生。

未來發展方向

過去幾年來，在神經泌尿學的研究，出現幾個新的方向，如：下泌尿道的神經控制和排尿功能障礙的病因。這也促使醫界找尋治療排尿功能失調的方法。除了針對平滑肌、postjunctional muscarinic接受器和腎上腺素接受器等傳統藥物治療外。現在避免藥物作用於治療目標



以外的位置，也十分重要:如傳入神經元、傳出神經纖維末端、膀胱上皮細胞和中樞神經系統等位置。由於排尿功能是由分佈在中樞及周邊的神經系統所控制，其神經迴路十分複雜且神經傳遞物質總類繁多，也因此有許多不同作用機制的藥物可以發展，用以治療排尿功能障礙。藥物研發，最大的困難在於”選擇性”，例如:只對下泌尿道系統發揮藥效，不要導致其他副作用。除此之外，藥物只調節膀胱、尿道的活性，並改善症狀，但不會影響正常排尿功能，也是開發藥物很重要的一環。(圖一)

參考文獻

1. DeGroat W. C., and Yoshimura, N.: Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41: 691-721, 2001.
2. Chancellor, M. B., and W. C. de Groat. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J. Urol.* 162: 3-11, 1999.
3. Smith CP, Chancellor, MB: Emerging Role of botulinum toxin in the treatment of voiding dysfunction. *J Urol*, 171: 2128-2137, 2004.
4. Chuang YC, Yoshimura N, Huang CC, Chiang PH, and Chancellor MB: Intravesical botulinum toxin A administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats. *J Urol*, 172: 1529-1532, 2004.