

## 2

## 糖尿病膀胱病變的病理生理機轉

● 黃柏堅醫師 / 台大醫院泌尿科暨敏盛綜合醫院泌尿科 余宏政醫師 / 台大醫院泌尿科

糖尿病膀胱病變(Diabetic Cystopathy)，這個名詞的出現最早由Dr. Moller於1976年所提出，為描述糖尿病患膀胱機能之變化[1,2]。關於排尿功能障礙的病理生理學基礎，雖然先前已有許多文章探討其緣由，但至今仍未能有一完整的結論。在此，對糖尿病膀胱病變可能的病理生理學變化，就文獻報告做一初步的整理與探討。

1976年時，Dr. Andersen與Dr. Bradley二人針對30位糖尿病患者膀胱及尿道神經分布的電氣生理研究中發現：患者不論是否有逼尿肌反射，其神經傳導速度均明顯變慢。由此臨床觀察為起點，進而做出推論：糖尿病引起的膀胱功能變化，是因為支配著逼尿肌及尿道的周邊神經發生去髓鞘病變，因而使得神經傳導速度變慢，進而引起器官功能失調[3]。因此，醫學界對於糖尿病膀胱病變最早的認知是：將病因歸究於高血糖所引起之周邊神經與微細血管病變。

然而，高血糖是如何造成周邊神經的功能性變化？在1995年，Dr. Clark及Dr. Lee針對細胞生理的研究當中曾提出：葡萄糖及其代謝產物若堆積於細胞中，將會影響細胞正常的生理作用，尤其對神經纖維細胞的傷害會使之功能鈍化，進而引起功能性病變[4]。在實驗室中發現，神經細胞中堆積葡萄糖代謝產物sorbitol會抑制神經細胞生成myoinositol，並進一步造成phosphoinositide代謝遲緩，而降低 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 的活性，最終將影響神經細胞功能。再者，高血糖也會使細胞內生化反應產物形成糖化現象，間接減低細胞功能。整體來說，高血糖會使膀胱功能因周邊神經受損而受到影響，造成临床上可觀察到的糖尿病膀胱病變。

除了糖尿病常有的周邊神經病變可以解釋臨床上的膀胱病變外，許多學者亦相繼提出其他可能引起糖尿病膀胱病變臨床表現的病理生理機轉。

1996年Dr. Hashitani與Dr. Suzuki利用糖尿病鼠來進行研究，發現到：糖尿病鼠的膀胱逼尿肌神經與肌肉間傳導變差，使逼尿肌收縮力下降；同時研究中亦發現，肌肉細胞上神經肌肉間muscarinic受體發生過敏感化(hypersensitivity)，且膀胱平滑肌上的 $\text{Na}^+\text{-K}^+$  pump的效能變差，並減少神經傳導物質釋

放，造成肌肉收縮力下降[5]。成大唐一清教授針對糖尿病鼠的研究中，亦發現到糖尿病鼠膀胱中M2受體的數量明顯增加[6]。這些變化可能與部分患者發生逼尿肌過動症狀有關，也可解釋不同Muscarinic受體特異度的抗膽鹼藥物對此逼尿肌過動的治療效果不同。

Dr. Gupta 提出，高血糖會造成逼尿肌細胞膜上Na<sup>+</sup> pump 活力降低而減少鈉離子的活性，進而使細胞中鈉離子濃度上升並降低鈣離子流入細胞中的量，最終導致膀胱逼尿肌受刺激時收縮的程度下降而影響膀胱收縮[7,8]。Dr. Chacko's 在糖尿病兔的研究中提出，逼尿肌細胞protein kinase C的移位(translocation) 可能與逼尿肌活性下降有關[9]。Dr. Longhurst 及 Dr. Levin 則是觀察糖尿病兔與非糖尿病兔膀胱體及膀胱底肌肉受刺激時的收縮情形。研究發現：糖尿病兔膀胱體逼尿肌接受carbachol，ATP，及KCl刺激時，單位肌肉組織的收縮力明顯下降，但重覆的實驗作用在膀胱底肌肉時卻不受影響[10]。就此推論，糖尿病患者排尿功能障礙，除了神經性病變外，逼尿肌細胞的病理變化也占有十分重要的地位。

Dr. Mumtaz利用糖尿病兔尿道研究，發現一氧化氮(NO)引起的尿道平滑肌擴張功能，在實驗組中明顯下降，使得病兔膀胱出口局部放鬆不良[11]。由此機轉可解釋糖尿病膀胱病變引起的膀胱出口阻塞及逼尿肌過動現象。2002年Dr. Khan發表關於糖尿病兔膀胱細胞凋亡(apoptosis)的研究，除了一般認為糖尿病引起的細胞增生外，實驗中亦發現糖尿病兔尿路上皮細胞的細胞凋亡速度明顯降低。因此，不正常的細胞凋亡也許在糖尿病膀胱病變中占有相當重要的地位[12]。

神經生長因子(Nerve growth factor, NGF)對於膀胱功能影響，在近年來有不少研究成果發表。在膀胱過動症的研究中亦發現膀胱的發炎反應會合併NGF濃度上升，引起膀胱過動現象[13]。Dr. Oddiah也在發炎的膀胱組織中發現NGF濃度快速上升[14]。Dr. McMahon也提到膀胱出口阻塞患者的膀胱症狀與NGF亦有相關。2004年Dr. Cruz在Urology中提到，膀胱過動症中vanilloid受體會因NGF而增加數量而加重症狀[15]。

對於糖尿病膀胱病變，1993年Dr. Koo在糖尿病鼠的膀胱中發現，病變初期膀胱中beta-NGF的量明顯上升，作者當時推測beta-NGF可能與高血糖狀態下引起的代償反應，以增加組織神經及血管增生[16]。1998年Dr. Steinbacher研究亦發現，在疾病初期糖尿病鼠膀胱中的NGF會逆行傳至背根神經節，並造成神經體積增大[17]。然而隨著病程的演進，Dr. Sasaki發現糖尿病神經病變與神經纖維中NGF的量下降有關，進一步引起臨床上膀胱病變。實驗中發現，在糖尿病鼠膀胱與腰椎薦椎背根神經節中的NGF量隨著疾病時間明顯下降，臨床上同時可觀察到膀胱容積與殘尿量上升且膀胱感覺降低。作者推論NGF生成與運送效能降低

是造成糖尿病膀胱病變的重要因素[18]。更進一步，基於NGF在糖尿病膀胱病變中的研究，Dr. Goins 提出利用疱疹病毒的基因療法，將NGF基因傳至膀胱及其背根感覺神經元，可防止神經細胞的死亡，而作為糖尿病膀胱病變的基因療法。

糖尿病膀胱病變是一個複雜的臨床及病理生理問題。臨床上的表現，包括膀胱感覺下降、逼尿肌收縮力下降、膀胱餘尿量上升，甚至發生逼尿肌無反射的情形[19]。總括來說，血管、神經、及逼尿肌本身的病理變化是造成臨床表現的直接因素，但進一步瞭解分子生物學層次的細微變化，更可針對其病因加以確實的預防及治療，以達最佳成效。

### 參考文獻

1. Moller, C. F. and Olesen, K. P.: Diabetic cystopathy. IV: Micturition cystourethrography compared with urodynamic investigation. *Dan Med Bull*, 23: 291, 1976.
2. Moller, C. F.: Diabetic cystopathy. III: Urinary bladder dysfunction in relation to bacteriuria. *Dan Med Bull*, 23: 287, 1976.
3. Andersen, J. T. and Bradley, W. E.: Abnormalities of bladder innervation in diabetes mellitus. *Urology*, 7: 442, 1976.
4. Clark, C. M., Jr. and Lee, D. A.: Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. [see comment] [erratum appears in *N Engl J Med* 1995 Sep 21;333(12):810]. [Review] [93 refs]. *N Engl J Med*, 332: 1210, 1995.
5. Hashitani, H. and Suzuki, H.: Altered electrical properties of bladder smooth muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Urol*, 77: 798, 1996.
6. Tong, Y. C., Chin, W. T., and Cheng, J. T.: Alterations in urinary bladder M2-muscarinic receptor protein and mRNA in 2-week streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett*, 277: 173, 1999.
7. Gupta, S., Yang, S., Cohen, R. A., Krane, R. J., and Saenz, D. T., I: Altered contractility of urinary bladder in diabetic rabbits: relationship to reduced Na<sup>+</sup> pump activity. *Am J Physiol*, 271: C2045, 1996.
8. Gupta, S. and Wein, A. J.: Role of Na<sup>(+)</sup>-K<sup>(+)</sup>-ATPase activity in regulation of detrusor contractility and diabetic bladder dysfunction. [Review] [50 refs]. *Adv Exp Med Biol*, 462: 293, 1999.
9. Chacko, S., DiSanto, M., Menon, C., Zheng, Y., Hypolite, J., and Wein, A. J.: Contractile protein changes in urinary bladder smooth muscle following outlet obstruction. [Review] [93 refs]. *Adv Exp Med Biol*, 462: 137, 1999.
10. Longhurst, P. A. and Levin, R. M.: Changes in bladder function in the one year spontane-

ously diabetic BB rat. *J Urol*, 146: 481, 1991.

11. Mumtaz, F. H., Sullivan, M. E., Thompson, C. S., Dashwood, M. R., Naseem, K. M., Bruckdorfer, K. R. et al.: Alterations in the nitric oxide synthase binding sites and non-adrenergic, non-cholinergic mediated smooth muscle relaxation in the diabetic rabbit bladder outlet: possible relevance to the pathogenesis of diabetic cystopathy. *J Urol*, 162: 558, 1999.
12. Khan, M. A., Thompson, C. S., Calvert, R. C., Mikhailidis, D. P., and Morgan, R. J.: Decreased urinary bladder apoptosis in a rabbit model of diabetes mellitus. *Urol Res*, 30: 79, 2002.
13. Lamb, K., Gebhart, G. F., Bielefeldt, K., Lamb, K., Gebhart, G. F., and Bielefeldt, K.: Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J PAIN*, 5: 150, 2004.
14. Oddiah, D., Anand, P., McMahon, S. B., Rattray, M., Oddiah, D., Anand, P. et al.: Rapid increase of NGF, BDNF and NT-3 mRNAs in inflamed bladder. *Neuroreport*, 9: 1455, 1998.
15. Cruz, F. and Cruz, F.: Mechanisms involved in new therapies for overactive bladder. [Review] [79 refs]. *Urology*, 63: 65, 2004.
16. Koo, H. P., Santarosa, R. P., Buttyan, R., Shabsigh, R., Olsson, C. A., and Kaplan, S. A.: Early molecular changes associated with streptozotocin-induced diabetic bladder hypertrophy in the rat. *Urol Res*, 21: 375, 1993.
17. Steinbacher, B. C., Jr. and Nadelhaft, I.: Increased levels of nerve growth factor in the urinary bladder and hypertrophy of dorsal root ganglion neurons in the diabetic rat. *Brain Res Dev Brain Res*, 782: 255, 1998.
18. Sasaki, K., Chancellor, M. B., Phelan, M. W., Yokoyama, T., Fraser, M. O., Seki, S. et al.: Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root Ganglia. *J Urol*, 168: 1259, 2002.
19. Kaplan, S. A. and Blaivas, J. G.: Diabetic cystopathy. [Review] [46 refs]. *J Diabet Complications*, 2: 133, 1988.