

# 膀胱过度活动症发病机制的中西医研究概况

胡俊娥<sup>1</sup>, 安立文<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年7月29日; 发布日期: 2022年8月5日

## 摘要

近年来通过对膀胱过度活动症的发病机制研究, 结合患者自身症状, 对其中西医治疗, 可有效降低疾病发生频率, 缓解症状。本文对该病的认识、病理生理机制进行中西医综述。

## 关键词

膀胱过度活动症, 中西医结合, 研究概况

# Overview of Traditional Chinese and Western Medicine Research on the Pathogenesis of Overactive Bladder

Jun'e Hu<sup>1</sup>, Liwen An<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Jul. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 5<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

In recent years, through the study of the pathogenesis of overactive bladder, combined with the patients' own symptoms, traditional Chinese and western therapy can effectively reduce the frequency of disease and alleviate symptoms. This paper reviews the understanding and pathophysiological mechanism of the disease in traditional Chinese and Western medicine.

\*通讯作者。

## Keywords

### Overactive Bladder, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Research Overview

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是一种临床多见的症状综合征,提示尿动力学可证实的逼尿肌异常活动,临床表现主以尿急,伴尿频、夜尿症状等,或不伴急迫性尿失禁,在排除尿路感染、其它病理改变的前提下,确诊为OAB。此疾病因夜尿频繁致使患者得不到正常的休息,精神上受到困扰从而明显的降低了患者生活质量,久治不愈患上焦虑抑郁等精神疾病。近几年通过中西医疗治疗明显的降低疾病频发率,症状得到控制[1],同时为更好的全方面治疗OAB,现临床及科研工作者持续的深入探究该病的中西医发病机制,本文总结近些年对OAB 中西医的研究概况。

## 2. 膀胱过度活动症的中医研究进展

### 2.1. 中医对膀胱过度活动症的认识

#### 2.1.1. 病名来源

中国古籍对“尿频”为主的膀胱过度活动症没有相关的记载,根据OAB的临床表现以及特征分析,将此疾病归类于“淋证”。淋之名称首见于《素问·六元正纪大论篇》称“淋瀝”即《金匱要略·五脏风寒积聚病脉证并治》的“淋秘”,《备急千金要方》提出“五淋”之名,后见于《外台秘要》指出五淋是石淋,气淋,膏淋,劳淋,热淋。后代医家沿用五淋之名,现代医家分为气淋,血淋,热淋,膏淋,石淋,劳淋6种。淋证的病因在《华氏中藏经》较为全面阐释:“诸淋与小便利者,皆由五脏不通,六腑不和,三焦痞涩,荣卫耗失,冒热饮酒,过醉入房,竭散精神,劳伤气血……”其病机张仲景在《金匱要略》中归为“热在下焦”,金代刘河间首先提出感染湿热毒邪是本病致病因素。宋·王怀隐在《太平圣惠方·卷第七十二》云:“夫妇人淋者,由肾虚而膀胱热也,膀胱与肾为表里,俱主于水,行于脬者为小便也。”明确记载了妇人淋是由肾虚膀胱热而致。

#### 2.1.2. 病因病机

膀胱过度活动症初期多因情志不畅致气机瘀滞于下焦,或湿热下注于膀胱,从而影响膀胱气化功能,出现尿频,尿急等症状,久而致病于脾,肾,肝亏虚,本虚标实,气化不利加剧。湿热,血瘀多为病理因素。

##### 1) 肝气不舒,气机瘀滞下焦

肝主疏泄之功,具有疏通,调畅全身气机,津液的输布代谢之功。膀胱过度活动症的多发生在女性,根据最新的研究报道,女性多于男性[2],随着人口老龄化,年老的女性发病率高于年轻女性[3],《黄帝内经素问集注》记载“肝主疏泄水液,如癉非癉而小便频频不利者,厥阴之气不化及也;肝主疏泄,小便不利者,厥阴之气逆也。”肝失疏泄,气机不疏,脉络壅塞致使水液代谢失衡,津液不能灌注于周身,时时下注于膀胱。肝脏调畅气机与人的情绪息息相关,现今社会发展迅速,压力过大常常沉浸在焦虑的情绪下,导致人的机体免疫力下降[4],从生理特性分析,多数女性患者日常思虑过多,情志不畅郁滞于

肝致使肝气不舒, 气滞水停, 膀胱开阖无度, 出现尿频, 尿急等症状。王肖[5]用柔肝缓急之法, 以芍药甘草汤为基础方, 酸甘化阴治疗膀胱过度活动症 2 月余, 各项观察指标均有改善, 初始尿量为 115 ml, 急迫尿量 160 ml, 最大尿量 215 ml, 最大尿流率为 22 ml/s, 膀胱逼尿肌功能正常, 症状得到明显的减轻, 患者精神压力得到缓解。因为病程较长, 久病瘀滞, 疾病加重或治疗效果不佳, 严重影响患者的生活治疗, 精神受困, 出现焦虑, 抑郁的情况, 病情严重服用抗抑郁药物。

### 2) 脾气亏虚, 湿热下注膀胱

脾为后天之本, 生化之源, 将水谷精微输送到周身, 同时吸收输布津液于全身, 一部分多余的津液被肺肾气化后化为汗尿, 脾运化水液, 升清降浊, 目的是防止水液停聚, 进而维持水液的代谢。《薛士医案》提及: 膀胱不约为遗溺, 小便不禁, 常常出而不自觉也……若小便频数, 或劳而益甚, 属脾气虚。脾气亏虚不能固摄, 津液则下注膀胱, 膀胱开阖无度, 从而小便数。脾喜燥恶湿, 脾气虚衰致使水湿内生, 水湿困脾, 久而化热, 下注于膀胱则可见小便频数, 色黄赤, 灼热刺痛, 李曰庆教授[6]选用萆薢, 琥珀, 金钱草, 防己, 黄柏等药物清热通淋, 又因药物多为苦寒之品则中病即止, 驱邪不伤正。

### 3) 肾元虚衰, 膀胱疏泄失司

肾主藏精, 肾精又能够化为肾气, 是化生脏腑之气的根本。尿液的生成和排泄主要依赖肾气的气化与推动。隋代巢元方在《诸病源候论·淋病诸候》提出“诸淋者, 由肾虚而膀胱热故也”, 明确了淋证的病位在肾与膀胱。肾主水, 主司膀胱开阖与尿液的排泄, 膀胱是贮藏与排泄尿液作用。肾气将各脏腑代谢下产生的水液通过蒸化, 清液被脾气转输重新参加水液代谢, 浊液则化为尿液, 肾与膀胱之气共同将尿液排出体外。《素问·灵兰》记载: 膀胱者, 州都之官, 津液藏焉, 气化则能出矣。膀胱气化之本, 始于肾脏藏精气。如若肾气功能不足, 或者膀胱开阖无度, 则见小便尿频, 小便失禁。姜晓琳[7]运用益肾通淋汤以补肾温阳, 化气行水理念, 治疗前列腺增生术后膀胱过度活动症, 明显改善了患者排尿症状, 提高了患者的生活质量。

## 3. 膀胱过度活动症的西医研究进展

膀胱过度活动症病理研究机制主要有肌源性学说和神经性学说。现今研者通过不同方面对 OAB 进行研究, 神经营养因子的病变, 膀胱间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)的调控, 逼尿肌的异常活动, 离子通路等, 仍然未得到对 OAB 的病理生理学机制满意的解释, 以下是发病机制的概述:

### 3.1. 神经营养因子病变

神经营养因子(nerve growth factor, NGF)是由神经支配的组织和星形胶质产生的, 营养神经且促使神经生长与存活。NGF 来源广泛, 在哺乳动物体内存在 NGF, 脑源性神经性营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 神经营养因子 3 (neurotrophin-3, NT-3)与神经营养因子 4 (neurotrophin-4, NT-4)四种神经营养因子, 它们通过结合受体产生作用[8]。NGF 即在生物表达有着不可或缺的重要性, NGF 的过度表达或者过多生产会出现各种问题, NGF 存在于膀胱全层, 尿液中的 NGF 主要由尿路上皮细胞和平滑肌细胞分泌[9], Yuk [10]发现在尿路上皮更迅速的观察这些生长因子的变化。大鼠和人类膀胱尿路上皮分别给予非选择性药物 5-羟甲基托特罗定(5-HMT), 随后在排尿功能障碍得到改善情况下, 两组生长因子皆发生了变化。由此可推断尿路上皮生长因子的改变可能会影响到膀胱功能, 同时还表明 5-HMT 除了具有抗毒蕈碱倾向外, 对生长因子的表达也有显著影响。另外 Yuk 研究发现 NGF 与 OAB 之间的关联性, 参与了排尿模式, 神经营养因子表达上调时, OAB 的储尿期的症状(尿频, 尿急)出现或加重。BDNF 是主要生长在背根神经节中的感觉神经元胞体中, 可以激活多种动物模型中的感觉神经元[11]。在慢性膀胱炎症后, 膀胱中的 BDNF 合成更强。Long-Wan 等[12]通过实验研究发现 BDNF 比 NGF 更敏感, 同时也提到了另一项综述性研究也表明, 尿神经营养因子比尿前列腺素, 细胞因子等在病理生理学中起中

重要作用[13]。两项实验充分表明 NGF 与 BDNF 更有可能作为 OAB 的生物标志物[14]。

### 3.2. 膀胱 Cajal 间质细胞(ICC)病变

ICCs 近些年一直备受关注, 起初 ICCs 是西班牙解剖学家 Cajal 在胃肠道神经系统中发现的一种特殊间质细胞, 后有学者发现胃肠道之外也存在此类细胞, 因此人们随之联想到膀胱是在否也存在相似的“ICCs”。以往研究发现在豚鼠, 大鼠和人类等膀胱中发现存在这样的一些特殊间质细胞[15]。根据 ICCs 的标记物(c-Kit、CD34、Ano1、NTPDase2、波形蛋白)找到存在于平滑肌细胞中的膀胱 Cajal 间质细胞[16]。ICCs 主要分布于膀胱的固有层, 逼尿肌层, 排列方式不尽相同[17], 不同部位膀胱 Cajal 细胞的数量有明显的差异, 其中膀胱顶部数量最多[17]。膀胱的兴奋性高低影响膀胱 Cajal 细胞数量的变化。高峰等[18]通过大鼠 OAB 建模用免疫荧光法观察膀胱组织干细胞因子(SCF)与 c-Kit 蛋白表达水平的变化, 结果表示是实验组大鼠 ICCs 数量明显增加。膀胱过度活动症的发病机制尚未研究清楚, 肌源性学说是膀胱过度活动症发病机制主流学术观点之一, 该学说认为膀胱逼尿肌病理变化情况下导致逼尿肌无法随意收缩, 而逼尿肌收缩性的改变可能影响着膀胱中存在的各种离子通道, ICC 细胞是由逼尿肌通过离子通道而激活。目前已发现的使膀胱逼尿肌兴奋的相关离子通道 Ca 离子通道、Na 离子通道、K 离子通道、超级化激活及环化核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel, HCN)、非选择性阳离子通道(如 TRPV 家族)等[19] [20]。既往研究表明 ICCs 起搏功能有关的 HCN 对逼尿肌兴奋起到重要作用, HCN 通道是 ICCs 细胞的主要通路, 其产生的 I<sub>h</sub> 电流是被认为膀胱 ICCs 细胞起搏活动重要特征。心脏、神经系统、胃肠道 Cajal 间质细胞中 NCN 有广泛的表达, 其调控心脏与神经元节律以及调节胃肠道规律性的收缩[21]。丁砺鑫[22]等研究者通过对各实验组进行荧光标记发现 HCN 通道蛋白并且 ICCs 细胞 HCN 通道明显增多, 因此在不稳定膀胱中 ICCs 细胞的兴奋性升高起重要作用。

## 4. 小结

综上所述, 现阶段中西医对 OAB 的发病机制不断深入的研究并应用于临床, OAB 的患者症状得到改善。但是未能够明确 OAB 的发病机制, 存在不足之处, 比如中医辨证论治也要考虑到个体差异, 因地制宜等; 目前科研设计多以临床研究为主, 应通过多层次多角度的研究 OAB 的作用机制, 为中西医结合治疗 OAB 奠定理论基础。

## 参考文献

- [1] 张林, 沈建武, 曾凡雄, 邵魁卿, 李奇, 李丁, 李芋锦, 高瞻. 膀胱过度活动症中西医结合诊治综述[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(5):737-740. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.190537>
- [2] 赵昶洋, 薛文彬, 韦飞, 刘坤, 汪一帆, 徐智慧. 膀胱微射频治疗女性难治性膀胱过度活动症的初步疗效分[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(5): 391-395. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1420.2022.05.012>
- [3] Leone Roberti Maggiore, U., Salvatore, S., Alessandri, F., Remorgida, V., Origoni, M., Candiani, M., et al. (2012) Pharmacokinetics Toxicity of Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder Treatment in Females. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **8**, 1387-1408. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.714365>
- [4] Sher, L. (2000) Psychological Factors, Immunity, and Heart Disease. *Psychosomatics*, **41**, 372-373. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.41.4.372>
- [5] 王肖, 缪展康, 林灿彬, 邱云桥. “柔肝缓急”法论治膀胱过度活动症[J]. 陕西中医, 2022, 43(2): 219-222.
- [6] 韩亮, 王彬, 商建伟, 张志超, 李曰庆教授论治膀胱过度活动症经验浅析[J]. 环球中医 2019, 12(2): 213-215.
- [7] 姜晓琳. 益肾通淋汤治疗前列腺增生术后膀胱过度活动症[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(2): 342-345. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.cczyy.2021.02.027>
- [8] Schecterson, L.C. and Bothwell, M. (2010) Neurotrophin Receptors: Old Friends with New Partners. *Developmental Neurobiology*, **70**, 332-338. <https://doi.org/10.1002/dneu.20767>

- [9] Vijaya, G., Cartwright, R., Derpapas, A., Gallo, P., Fernando, R. and Khullar, V. (2013) Changes in Nerve Growth Factor Level and Symptom Severity following Antibiotic Treatment for Refractory Overactive Bladder. *International Gynecology Journal*, **24**, 1523-1528.
- [10] Yuk, S.M., Shin, J.H., Song, K.H., Na, Y.G., Lim, J.S. and Sul, C.K. (2015) Expression of Brain Derived-Neurotrophic Factor and Granulocyte-Colony Stimulating Factor in the Urothelium: Relation with Voiding Function. *BMC Urology*, **15**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12894-015-0036-3>
- [11] Obata, K. and Noguchi, K. (2006) BDNF in Sensory Neurons and Chronic Pain. *Neuroscience Research*, **55**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.01.005>
- [12] Wang, L.-W., Han, X.-M., Chen, C.-H., Ma, Y. and Hai, B. (2014) Urinary Brain-Derived Neurotrophic Factor: Tentative Biomarker for Objective Diagnosis of Overactive Bladder. *International Urology and Nephrology*, **46**, 341-347. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0540-x>
- [13] Steers, W.D. and Tuttle, J.B. (2006) Mechanisms of Disease: The Role of Nerve Growth Factor in the Pathophysiology of Bladder Disorders. *Nature Clinical Practice Urology*, **3**, 101-110. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0408>
- [14] Bhide, A.A., Cartwright, R., Khullar, V. and Alessandro Digesu, G. (2013) Biomarkers in Overactive bladder. *International Urogynecology Journal*, **24**, 1065-1072. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-2027-1>
- [15] Kim, S.-O., Song, S.-H., Ahn, K.-Y. and Kwon, D.D. (2010) Distribution of Interstitial Cells of Cajal in Menopausal Rat Urinary Bladder Showing Detrusor Overactivity. *International Neurourology Journal*, **14**, 48-53. <https://doi.org/10.5213/inj.2010.14.1.48>
- [16] Yu, W., Zeidel, M.L. and Hill, W.G. (2012) Cellular Expression Profile for Interstitial Cells of Cajal in Bladder—A Cell Often Misidentified as Myocyte or Myofibroblast. *PLOS ONE*, **7**, Article ID: e48897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048897>
- [17] 杨友信, 孙敬青, 韩鹏. 膀胱 Cajal 间质细胞的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(1): 133-135.
- [18] 高峰, 张士更, 张楠, 文甲明, 虞旗旗, 黄亚胜. Cajal 间质细胞数量在反复膀胱炎大鼠膀胱中增加[J]. 基础与临床, 2020, 40(9): 1237-1241. <https://doi.org/10.16352/j.issn.1001-6325.2020.09.017>
- [19] Chen, I.-S., Dai, Z.-K., Welsh, D.G., Chen, I.J. and Wu, B.N. (2011) Protein Kinases Modulate Store-Operated Channels in pulmonary ARTERY Smooth Muscle Cells. *Journal of Biomedical Science*, **18**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186%2F1423-0127-18-2>
- [20] 李龙坤, 宋波. 膀胱过度活动症发生机制研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(19): 1817-1820.
- [21] He, C., Chen, F., Li, B. and Hu, Z. (2014) Neurophysiology of HCN Channels: From Cellular Functions to Multiple Regulations. *Progress in Neurobiology*, **112**, 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.001>
- [22] 丁砺鑫, 王永权, 方强, 封建立, 李龙坤, 宋波. 大鼠不稳定膀胱中 ICCs 细胞中 HCN 蛋白表达的变化[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(7): 578-581.