

花蓮慈濟醫院研究部

分子病理及藥理研究室

主持人：劉馨慈

研究成員：沈依璇

研究簡介

實驗室的研究方向藉由蛋白質分析技術如酵素接合免疫分析法(ELISA)、免疫組織化學染色(Immunohistochemistry)及分子生物技術如即時聚合酶鏈鎖反應(real-time PCR)等，檢測病患血清、尿液及組織中感覺神經蛋白質—如神經生長因子(NGF)、感覺神經受器--(TRPV1、P2X3)、發炎反應相關物質--前列腺素E2 (PGE2)及氧化壓力相關蛋白質，於膀胱過動症病患之表現狀態。進而將這些研究數據進行統計及資料分析後，將病人與對照組的表現量相互比較，以厘清膀胱過動症的致病原因。此外本研究室亦取膀胱過動症病患於肉毒桿菌毒素A治療前後的膀胱組織，分析其治療前後之功能性蛋白質變化情形。從而瞭解肉毒桿菌毒素A的療效機轉。

目前的研究結果顯示:(1)膀胱過動症病人, 其膀胱組織中肥大細胞數量顯著增多，合併血清及尿液中神經生長因子及發炎相關物質明顯上升，推論部份原發性之膀胱過動症可能與膀胱局部或全身慢性發炎有關。(2)抗膽鹼藥物治療無效之病人，其膀胱黏膜組織中P2X3與PGP9.5蛋白質的含量兩者皆明顯較對照組高。由此推論，膀胱內感覺神經纖維與分布於感覺神經上的感覺神經受器P2X3的異常增生可能是造成這類膀胱過動症的致病原因之一。近年來我們亦發現缺血再灌流所產生的氧化壓力在膀胱過動症的致病機轉上扮演一定的角色。

研究室未來的目標，將以大鼠和基因轉殖小鼠的動物轉譯模式，觀察氧化壓力對膀胱及身體其他器官所造成的影響。進而以目前臨床常用之抗氧化藥物治療，觀察藥物治療前後之分子病理變化。由此了解氧化壓力所造成的疾病機轉及抗氧化藥物的療效。未來若能取得病人臨床檢體，則可將基礎發現和臨床病理相結合，期望本實驗室之研究成果，能提供臨床醫師於相關疾病診斷及治療時的一個客觀輔助參考。

計畫與經費來源

- 1、以抗體接合微粒及酵素免疫分析法尋找膀胱過動症病人尿液中發炎反應相關生物標誌並以其評估抗膽鹼藥物及肉毒桿菌毒素A之臨床療效(3/3) -----NSC 98 - 2314 - B - 303 - 007 - MY3 (100/08/01~101/07/31)三年期計畫
- 2、抗膽鹼藥物治療無效之膀胱過動症病人其膀胱組織中 β_3 交感神經受器表現量分析 ---TCRD101-46 (101/01/01~101/12/31)
- 3、不明病因逼尿肌活性過強病人之膀胱功能性蛋白質表現及基因表達研究— 探討病人特性及肉毒桿菌毒素A療效機轉 (1/3-3/3)----- NSC 101-2314-B-303 -003 -MY3 (101/08/01~104/07/31)三年期計畫
- 4、結合尿液中氧化壓力等訊息傳遞分子與膀胱組織功能性蛋白質表現形態----探討膀胱過動症病人致病因子及肉毒桿菌毒素A療效機轉(1/3~3/3))----- MOST 104-2314-B-303 -009 -MY3 (104/08/01~107/07/31)三年期計畫

研究成果

1. Liu HT, Kuo HC: Expressions of urothelial functional proteins in idiopathic detrusor overactivity patients refractory to antimuscarinic therapy with different urodynamic characteristics. *Neurourol Urodyn*, 2016, 21 September In press.(SCI)
2. Chuang FC, Liu HT, Kuo HC: Lower Levels of Urinary Nerve Growth Factor Might Predict Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *International Neurourology Journal*, 2016, 20(1): 33-39.(SCI)
3. Liu HT, Chen SH, Chancellor MB, Kuo HC: Presence of Cleaved Synaptosomal-Associated Protein-25 and Decrease of Purinergic Receptors P2X3 in the Bladder Urothelium Influence Efficacy of Botulinum Toxin Treatment for Overactive Bladder Syndrome. *PLoS One*, 2015, 4;10(8):e0134803. doi: 10.1371/journal.pone.0134803. (SCI)
4. Liu HT, Kuo HC: Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urological Science*, 2015, 26(4): 225-229. (Review)
5. Jiang YH, Liu HT, Kuo HC: Decrease of Urinary Nerve Growth Factor but Not Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with InterstitialCystitis/Bladder Pain Syndrome Treated with Hyaluronic Acid. *PLoS One*, 2014.9(3): p. e91609 (SCI)
6. Kuo HC, Liu HT, Chuang YC, Birder LA, Chancellor, MB: Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxinA for patients with overactive bladder: a single-center study. *Eur Urol*, 2014,65(6): 1117-1124 (SCI)
7. Chuang FC, Liu HT, Wang LY, Kuo HC: Overactive bladder changes with time: a 5-year longitudinal followup of changes in overactive bladder symptoms, urodynamic studies and urinary nerve growth factor levels. *J Urol*, 2014,192(2): 458-463.(SCI)
8. Jiang YH, Liu HT, Kuo HC: Decrease of Urinary Nerve Growth Factor but Not Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with InterstitialCystitis/Bladder Pain Syndrome Treated with Hyaluronic Acid. *PLoS One*, 2014.9(3): p. e91609 (SCI)
9. Liu HT, Jiang YH, Kuo HC: Increased Serum Adipokines Implicate Chronic Inflammation in the Pathogenesis of Overactive Bladder Syndrome Refractory to Antimuscarinic Therapy. *PLoS One*, 2013;8(10): p. e76706 (SCI)
10. Jiang YH, Peng CH, Liu HT, Kuo HC: Increased Pro-Inflammatory Cytokines, C-Reactive Protein and Nerve Growth Factor Expressions in Serum of Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *PLoS One*, 2013;8(10): p. e76779 (SCI)