子[2]、胰岛素样生长因子-1[3]、环氧化酶-2[4]、神经生长因子产生[5]等多种蛋白和生长因子表达增加；而 Galvin 等[3]在研究中也观察到，逼尿肌遭受反复牵张 6h 后，转化生长因子-β 表达较正常对照组（未施加牵张组）降低 23%。我们首次观察到周期性牵张可以诱导逼尿肌细胞在基因和蛋白水平提高 Cx43 的表达。

以上研究均证实，周期性牵张膀胱逼尿肌细胞体外模型是研究膀胱流出道梗阻后其结构和功能改变的有效的手段。膀胱流出道梗阻是指膀胱颈和近端尿道处由于各种原因导致的尿液流出道阻力升高，使膀胱逼尿肌结构改变，继而产生膀胱功能改变和一系列严重的并发症。目前常用的膀胱出口梗阻动物模型大多是通过手术结扎缩窄动物尿道，造成膀胱出口梗阻。这种动物模型最大缺陷在于无法对梗阻程度进行精确的控制。而本实验所建立的体外牵张模型由于可以对其实验参数进行量化，可以对细胞受牵张程度进行精确控制；而且使不同批次实验具有近乎完全相同的实验条件，从而降低了人为因素对实验条件的影响。因此，应用该模型进行实验研究具有较好的可重复性和可控制性，是模拟研究在体膀胱流出道梗阻后膀胱所受到的超负荷状态下其结构和功能改变有效手段。

正常逼尿肌细胞之间存在大量的中间连接和少许的桥粒连接及缝隙连接。中间连接对逼尿肌细胞间的收缩起机械偶联作用，这种机械偶联作用是保证整个逼尿肌协同一致收缩的前提，而缝隙连接和桥粒连接则提供相邻细胞膜之间的离子交换的低电阻通道，传递细胞兴奋的电信号，在逼尿肌细胞之间起电偶联作用。Cx43 是膀胱逼尿肌中最重要的细胞缝隙连接蛋白之一。在 BPH 患者膀胱及不稳定膀胱大鼠模型中均已观察到缝隙连接表达增高[6,7]，且以连接蛋白 Cx43 增高为主。我们既往研究表明[8,9]，逼尿肌细胞兴奋性增加是不稳定膀胱发生的重要原因。如果没有细胞间兴奋传递，那么，即使细胞兴奋性增加也不会出现不稳定膀胱。所以，Cx43 表达增高在梗阻后膀胱功能异常中应该起着极其重要的作用。

目前，尚未见到对梗阻后膀胱逼尿肌细胞 Cx43 表达增加机制的研究报道。而在心肌细胞类似研究中发现[10]：在牵张前分别予以 10 nmol/L 和 100 nmol/L 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂氯沙坦，可分别减弱 73% 和 100% 由牵张诱导的 Cx43 表达升高。这提示我们，由牵张诱导的 Cx43 表达增加是一个继发性核事件。那么，周期性牵张逼尿肌细胞在基因和蛋白水平诱导 Cx43 的高表达反应中涉及到什么样的可能机制呢？我们可以通过本实验所建立的体外牵张模型，对这一机制进行探讨，这是我们下一步所关注的重点。

**参考文献：**


[1] 司徒镇强，吴军正. 细胞培养[M]. 西安：世界图书出版西安公司，2004：69－81.

[2] PARK J M, BORER J G, FREEMAN M R, *et al*. Stretch activates heparin-binding EGF-like growth factor expression in bladder smooth muscle cells[J]. Am J Physiol, 1998, 275(5 Pt 1): C1247－C1254.

[3] GALVIN D, WATSON R W G, O'NEILL A J, *et al*. Mechanical stretch alters human bladder smooth muscle phenotype[J]. Eur Urol Suppl, 2002, 1(1): 131.

[4] PARK J M, YANG T, AREND L J, *et al*. Obstruction stimulates COX-2 expression in bladder smooth muscle cells *via* increased mechanical stretch[J]. Am J Physiol, 1999, 276(1 Pt 2): F129－F136.

[5] PERSSON K, SANDO J J, TUTTLE J B, *et al*. Protein kinase C in cyclic stretch-induced nerve growth factor production by urinary tract smooth muscle cells[J]. Am J Physiol, 1995, 269(4 Pt 1): C1018－C1024.

[6] 卢根生，宋　波，金锡御，等. BPH 病人的逼尿肌超微结构观察[J]. 中华男科学，2002，8(4)：283－285.

[7] 周逢海，宋　波，金锡御. 逼尿肌不稳定缝隙连接蛋白基因及其蛋白的表达意义[J]. 中华实验外科杂志，2003，20(10)：928－929.

[8] 邱功阔，宋　波，金锡御，等. 逼尿肌不稳定发病机制的研究[J]. 中华实验外科杂志，2003，20(1)：91.

[9] 封建立，宋　波. 不稳定逼尿肌 Cx43 基因表达及其与逼尿肌细胞间缝隙连接通讯功能的关系研究[J]. 第三军医大学学报，2005，27(9)：825－827.

[10] SHYU K G, CHEN C C, WANG B W, *et al*. Angiotensin II Receptor Antagonist Blocks the Expression of Connexin43 Induced by Cyclical Mechanical Stretch in Cultured Neonatal Rat Cardiac Myocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33(4): 691－698.


（编辑　张大春）

## 关于修回稿件附软盘的说明

为缩短学报出版周期，减少编排错误，请作者根据学报编辑部提出的意见对文稿修改后，将修改稿以 Word 格式存入软盘，并请标明软盘中的文件名、作者姓名及稿件编号，连同修改稿一并送交本刊编辑部或 E-mail：aammt@mail.tmmu.com.cn（校外稿件请邮寄）。

本刊编辑部