文章编号:1000-5404(2008)07-0555-03

专家述评

膀胱 ICCs 细胞与逼尿肌兴奋性关系研究现状

李龙坤,宋 波 (第三军医大学西南医院全军泌尿外科研究所,重庆 400038)

膀胱逼尿肌是一种特殊的平滑肌组织,受到内脏神经和躯体神经的双重支配,其排尿和储尿功能主要受到皮层高级中枢的意识控制,但内脏神经反射对其亦有一定调节作用。膀胱逼尿肌在受到神经支配的同时,是否还有类似于心脏和胃肠平滑肌组织的自发兴奋性,尚无一致性结论。以 de-Groat[1] 为代表的学者认为膀胱的一切活动均来源于神经的影响,其肌肉组织兴奋性的表现是其神经系统作用的延续。这一学说长期以来占据膀胱兴奋性研究的主导地位,并沿袭至今。但大量基础研究和临床观察提示[2],膀胱具有兴奋性,且在受到持续张力的条件下,膀胱的兴奋性会发生较明显的变化,包括:①在体条件下,当膀胱出口以下处于持续梗阻状态时,膀胱可能出现代偿性的兴奋性增高;②长期持续的出口梗阻可能导致兴奋性的下降和缺失;③离体的全膀胱在失去神经支配时,在一定的张力负荷下仍可引起收缩;④离体条件下膀胱逼尿肌肌条可出现自发的兴奋性收缩;⑤多种神经递质,包括肾上腺素能神经、胆碱能能神经、非肾上腺素能非胆碱能神经递质可改变膀胱逼尿肌兴奋性;⑥离体膀胱逼尿肌条在多种神经递质拮抗剂‘鸡尾酒’式的混合阻断下,仍然能产生收缩。以上现象提示膀胱平滑肌有别于一般的平滑肌组织,但又不完全类似于心肌组织。它的兴奋性与神经、体液和自身的肌源性结构可能有着复杂的相互联系,其中神经源性因素和肌源性因素的地位如何,相互间有何种作用和联系仍亟待阐明。

膀胱逼尿肌兴奋性增高亦常见于临床,如继发于神经源性膀胱功能障碍及膀胱出口梗阻时。这一异常现象的发生也可归咎为两个基本的机制:①神经源性学说。这一学说居主导地位,以 de-Groat 为代表,强调所有兴奋性改变均源于神经因素,或为神经因素的延续效应,主要是表现在神经受体的数量和功能的上调。②肌源性学说。以 Brading[2] 为代表,认为兴奋性改变除神经因素作用外,尚有肌源性异常因素参与,包括逼尿肌肌细胞的兴奋性增高、细胞间信号传导功能的加强、逼尿肌细胞与神经节细胞的联系增加,以及膀胱内可能存在的起搏细胞功能数量及功能的上调等。

在膀胱兴奋的肌源性学说这一理论中,膀胱内是否存在具有起搏功能的细胞至关重要,也一直为人们所重视。1997 年 Faussone-Pellegrini 等[3] 发现利用回肠进行的重建膀胱中有胃肠道 ICCs 细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)的表达及功能,其电活动亦与正常胃肠道 ICCs 细胞类似,但这一现象是胃肠本身的 ICCs 细胞,还是膀胱尿液刺激而成未予阐明。受心脏及胃肠平滑肌中的具有自发兴奋性的起搏细胞相关研究启发,McCloskey 等[4] 采用 c-kit 特异性标记的方法,在膀胱中成功鉴定出一种 ICCs 细胞。这种细胞呈长梭形,有较多的侧支,在去极化时不能产生自发收缩,有别于正常的逼尿肌肌细胞,更为特异的是这种细胞 c-kit 表达呈阳性(值得注意的是,很多形态上有侧支而 c-kit 阴性表达者,不应认为是 ICCs 细胞),它们主要沿肌束分布,并可产生钙闪烁,与神经也有广泛的联系,极可能是起搏细胞或是兴奋调节细胞。随后,又有作者证实泌尿系的输尿管、膀胱、尿道,甚至生殖系统,均存在一定数量的 c-kit 阳性表达的 ICCs 细胞,且这些细胞相互之间连成网状,并与神经和逼尿肌细胞都有着广泛的联系[5]。Shafik 等[6] 率先对人体的膀胱组织进行了 ICCs 细胞鉴定,认为形态学上成纺锤形、类似于胃肠 ICCs 细胞、且 c-kit 染色呈阳性的间质细胞即为 ICCs 细胞,并极可能是膀胱的‘起搏细胞’。理论上讲,一旦证实 ICCs 细胞作为起搏细胞的存在,也即证明它是肌肉组织兴奋性调节的枢纽。膀胱逼尿肌中的 ICCs 细胞是否具有心肌细胞及胃肠平滑肌中 ICCs 细胞的相同的起搏功能,将是膀胱是否存在自发兴奋性,以及逼尿肌兴奋性异常时是否有肌源性因素参与的重要依据。

自 ICCs 细胞在膀胱中的表达被证实后,有关其功能方面的研究也随即展开。McCloskey[7] 描述了膀胱组织中 ICCs 细胞的电生理特性,并通过全细胞膜片钳

基金项目:国家自然科学基金(30500505,30700270,30670776)
Supported by the National Natural Science Foundation of China(30500505, 30700270,30670776)
作者简介:李龙坤,男,重庆市大足县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事尿动力学、排尿功能障碍性疾病及泌尿结石的诊治方面的研究,发表论文 30 余篇,SCI 收录 6 篇。电话:(023)68765317, E-mail:lilongk@hotmail.com
通信作者:宋 波,电话:(023)68754186,E-mail:songb-mr@vip.sina.com
收稿日期:2007-12-05 修回日期:2008-02-04

技术检测到自动除极的外向电流,经电压钳和拮抗剂证实这一外向电流可能来源于钙激活的钾通道和电压依赖性钾通道。外向电流的发现提示 ICCs 细胞可能具备自动除极化,并形成自动起搏的功能。Davidson 等[8]利用免疫组化和免疫荧光等方法对 ICCs 细胞进行了形态学研究,证实其存在于尿路上皮下层、固有层及肌间。在内皮下层和固有层的 ICCs 细胞呈星形,并排列成网状。肌束边缘的 ICCs 细胞则呈星形,相互间连接紧密,并沿肌束分布。荧光双标法显示 ICCs 细胞与神经及逼尿肌细胞之间关系密切。Popescu 等[9]在电镜下观察到 ICCs 细胞以单突触和多突触方式与多种免疫活性细胞相关联,认为它也可能通过内分泌和旁分泌作用,参与了免疫反应和免疫监控。Kubota 等[10]使用微电极技术观察了 c-kit 的特异性阻断剂 Glivec 对 ICCs 细胞动作电位的影响,证实膀胱逼尿肌束产生的动作电位可使膀胱内压升高,低浓度的 Glivec 可改变这一电位的连续性,但不能改变其形态;高浓度的 Glivec 则可消除这一电位,并使膀胱内压下降,提示 ICCs 细胞可能产生使逼尿肌收缩相关的动作电位,抑制 ICCs 细胞功能的药物可能对治疗膀胱过度活动有一定疗效。Brading 的研究小组证实了 c-kit 拮抗剂对正常及不稳定的逼尿肌均有明显作用,从功能学上肯定了 ICCs 细胞的存在,以及其作为起搏细胞的可能性[10,11]。但是,也有作者指出,泌尿系统的 ICCs 细胞并不都具有起搏细胞功能,其中肾盂和输尿管连接部没有 ICCs 细胞的分布,输尿管和膀胱区的 ICCs 细胞则不具有起搏细胞的功能,但可对细胞兴奋进行低阻抗的传导,尿道区的 ICCs 细胞则被证实具有部分起搏功能[12]。还有研究表明,在生殖系统也存在 ICCs 细胞。这些 ICCs 细胞并不都具有起搏功能,相反,有些膀胱逼尿肌细胞自身即可能具有兴奋性[13]。

本研究所自 2005 年始开始着手膀胱 ICCs 细胞的研究,主要方向包括:①正常膀胱各部位及各层面中 ICCs 细胞的分布差异;②ICCs 细胞的电生理特性,以证实其是否具有起搏样细胞的特征,如起搏电流等;③ICCs细胞与逼尿肌细胞(效应细胞)是否存在信号传导上的关联;④ICCs 细胞是否也是信号传导的中转站,如它是否受神经支配和牵张负荷等调节因素的影响;⑤常见的与兴奋调节有关的通道,如钙通道、Na-K 通道、嘌呤受体等在 ICCs 细胞中的表达及功能;⑥某些病理条件下,如逼尿肌不稳定时,ICCs 细胞数量、形态及功能是否有所变化;⑦分离和培养 ICCs 单细胞,以利进一步研究其功能。通过本研究所的初步研究,在成功鉴定和分离出 ICCs 细胞的基础上,对 ICCs 细胞在正常膀胱各层面和部位的分布差异研究显示膀胱顶部及三角区 ICCs 细胞分布较多,且大多分布于黏膜下层固有层和肌间,并与神经、牵张、细胞间连接等有着广泛的联系,其功能状态对逼尿肌的收缩有明显影响。结构方面的研究鉴定出 ICCs 细胞中有 Connexin43 的表达,提示其作为兴奋性调控的枢纽,可能与 ICCs 细胞及逼尿肌细胞间有着广泛的联系,为兴奋的传递获得了直接的证据。P2X 受体的表达则提示 ICCs 细胞亦接受包括非胆碱能非肾上腺素能神经信号的调控。功能学研究显示 ICCs 细胞具有起搏样电流(hyperrepolarization-activated inward current, Ih),可能是其作为起搏细胞或有部分起搏功能的电生理学基础。进一步的病理生理学研究表明,在牵张负荷条件下,膀胱中的 ICCs 细胞的数量及 c-kit 表达有所上调,并可激发其细胞内的钙电流,在不稳定膀胱中 ICCs 细胞的 HCN 蛋白表达有上调倾向,提示其起搏电流阈值有所下降,起搏功能上调。

本研究所以上初步研究表明:膀胱中的 ICCs 细胞具有部分起搏样细胞特征,可能是膀胱兴奋性起源和传导的枢纽。这一发现的意义在于膀胱除接受神经支配外,还可能存在着自发的兴奋信号和兴奋传导通路,对于膀胱兴奋性异常的患者,其病理生理学机制也不能完全归咎于神经系统及神经受体,ICCs 细胞兴奋性、离子通道、细胞间信号传导等均可能起着重要作用。对于逼尿肌兴奋性异常的患者,其可选择的治疗策略不仅局限于现今临床常用而疗效并不尽如人意的 M 受体拮抗剂,有关膀胱自身兴奋性调控及兴奋性异常的相关研究可能突破传统的神经调控理论。

有关膀胱中 ICCs 细胞的研究尚处于起步阶段,全球仅有少数几家大型科研机构给予了重视,国内尚鲜见报道。未来有关这一细胞的相关研究,将对阐明膀胱兴奋的起源、传递、调控机制等有着深远的意义。

关键词:ICCs 细胞 逼尿肌 膀胱 兴奋性
中图法分类号:R334.3 文献标识码:B

参考文献:

[1] de-Groat W C. A neurologic basis for the overactive bladder[J]. Urology, 1997,50(6A Suppl):36-52,53-56.
[2] Brading A F. A myogenic basis for the overactive bladder[J]. Urology, 1997,50(6A Suppl):57-67, 68-73.
[3] Faussone-Pellegrini M S, Serni S, Carini M. Distribution of ICCs and motor response characteristics in urinary bladders reconstructed from human ileum[J]. Am J Physiol, 1997, 273(1 Pt 1):G147-G157.
[4] McCloskey K D, Gurney A M. Kit positive cells in the guinea pig bladder[J]. J Urol, 2002, 168(2):832-836.
[5] Metzger R, Schuster T, Till H, *et al*. Cajal-like cells in the human up-

per urinary tract[J]. J Urol, 2004, 172(2): 769 – 772.
[6] Shafik A, El-Sibai O, Shafik A A, *et al*. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: concept of vesical pacemaker [J]. Urology, 2004, 64(4): 809 – 813.
[7] McCloskey K D. Characterization of outward currents in interstitial cells from the guinea pig bladder[J]. J Urol, 2005, 173(1): 296 – 301.
[8] Davidson R A, McCloskey K D. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons[J]. J Urol, 2005, 173(4): 1385 – 1390.
[9] Popescu L M, Gherghiceanu M, Cretoiu D, *et al*. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ [J]. J Cell Mol Med, 2005, 9(3): 714 – 730.
[10] Kubota Y, Biers S M, Kohri K, *et al*. Effects of imatinib mesylate (Glivec) as a c-kit tyrosine kinase inhibitor in the guinea-pig urinary bladder[J]. Neurourol Urodyn, 2006, 25(3): 205 – 210.
[11] Biers S M, Reynard J M, Doore T, *et al*. The functional effects of a c-kit tyrosine inhibitor on guinea-pig and human detrusor[J]. BJU Int, 2006, 97(3): 612 – 616.
[12] McHale N G, Hollywood M A, Sergeant G P, *et al*. Organization and function of ICC in the urinary tract[J]. J Physiol, 2006, 576(Pt 3): 689 – 694.
[13] Hashitani H. Interaction between interstitial cells and smooth muscles in the lower urinary tract and penis[J]. J Physiol, 2006, 576(Pt 3): 707 – 714.

（编辑　王　红）

文章编号：1000-5404(2008)07-0557-01

个案与短篇

CapeOX 与 FOLFOX4 方案治疗老年晚期结直肠癌临床研究

莫玉珍，李桂生，黄　键，杨　慧　（广西医科大学第四附属医院肿瘤科，广西 柳州 545005）

近年来我国老年转移性结直肠癌的病例逐年增多。目前转移性结直肠癌的治疗仍以全身化疗为主，而老年患者由于脏器功能衰退，化疗耐受性差，因此，寻找一种相对温和有效且易于接受的化疗方案对于这类患者显得尤其重要。对本科从 2002 年至 2006 年 3 月收治的 49 例老年晚期结直肠癌患者进行随机分组，比较采用 CapeOX 和 FOLFOX4 方案治疗老年晚期结直肠癌的疗效及毒副反应，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

49 例结直肠癌患者，其中男性 31 例，女性 18 例，平均年龄 73.7(66～81)岁。原发灶为结肠 33 例，直肠 16 例；均有明确病理或细胞学检查确诊，有远处转移、手术后复发或不能手术的晚期结直肠癌患者，有可评价病灶(如 CT/MRI、造影等)，临床分期均为Ⅳ期。病例均未行放射治疗。患者均有评价疗效的客观指标，PS≥60 分。将患者分为 CapeOX 方案组(C 组)22 例，FOLFOX4 方案组(F 组)27 例。

1.2　给药方法

C 组：第 1 天予奥沙利铂(OXA)130 mg·m^{-2}·d^{-1}，静脉滴注 2 h；第 1 天至第 14 天予卡培他滨 2 000 mg·m^{-2}·d^{-1}，每天分 2 次口服，间隔 12 h；每 2 周重复。22 例患者每例化疗 4～6 个周期，平均 5.2 个周期。

F 组：化疗前常规行外周深静脉置管。第 1 天予 OXA 85 mg·m^{-2}·d^{-1}静脉滴注 2 h，第 1、2 天予四氢叶酸钙(CF)200 mg·m^{-2}·d^{-1}静脉滴注 2 h，注射后立即静脉推注氟尿嘧啶(5-FU) 400 mg·m^{-2}·d^{-1}，5-FU 600 mg·m^{-2}·d^{-1}持续静滴，每 2 周重复。27 例患者每例化疗 6～12 个周期，平均 8.2 个周期。化疗期间所有患者常规使用格拉司琼或昂丹西酮止吐。

1.3　观察指标

化疗前行血、尿常规，肝、肾功能，CEA、CA19-9 检测，以及心电图，腹部、盆腔 CT 或 MRI，胸部增强 CT 等项检查。治疗期间每周查血常规 1～2 次，治疗结束 2 个月内每 7～14 天复查血常规 1 次。C、F 组治疗期间分别每 2、4 周期治疗结束复查腹部、盆腔 CT 或 MRI 以评价疗效。近期疗效参照 WHO 制定标准进行评价，疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。有效率(RR) = CR + PR。毒性反应参照 WHO 制定化疗药物毒性反应分度标准分为 0～4 度。神经系统不良反应按 L-OHP 专用分级标准评定[1]，肿瘤进展时间(TTP)指从开始治疗到肿瘤进展间隔时间。

1.4　统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件，生存分析应用 Kaplan-Meier 法，数据比较用采用 χ^2 检验。

2　结果

治疗结束后所有病例每月均进行随访，随访 8～31 个月，中位随访 24 个月，其中有 2 例患者失访，失访当月视为死亡。随访率 95.9%。

2.1　近期疗效

C 组 CR 1 例(4.5%)，PR 10 例(45.5%)，SD 9 例(40.9%)，PD 2 例(9.1%)，RR 52.4%；F 组 CR 1 例(3.7%)，PR 12 例(44.4%)，SD12 例(44.4%)，PD 3 例(11.1%)，RR 44.4%。2 组 RR 比较差异无统计学意义(P = 0.249)。

（下转 563 页）

作者简介：莫玉珍，女，广西省桂林市人，硕士研究生，主治医师，主要从事消化系统恶性肿瘤治疗方面的研究。电话：(0772)7353160
收稿日期：2007-08-30；修回日期：2007-12-18