文章编号:1000-5404(2009)19-1817-04

专家述评

膀胱过度活动症发生机制研究进展

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)

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是一种常见的膀胱功能障碍,指以尿急为主要表现,伴或不伴急迫性尿失禁的一种症候群,通常伴有尿频和夜尿增多[1]。OAB的尿动力学特征性表现可为膀胱充盈期出现无意识的逼尿肌自发或经诱发的收缩,即逼尿肌过度活动(detrusor overactivity, DO),严重者还将引起肾、输尿管积水和肾功能的损害,约17%的成年人在一生中曾经受到OAB的困扰。虽然目前各种相关的基础研究很多,但对OAB的病理生理学机制仍无满意的解释,因此,对OAB的认识尚欠深入,目前认为主要的发生机制如下。

1 膀胱神经支配及相关神经受体与OAB的关系

膀胱是同时受到躯体神经和内脏神经双重支配的平滑肌内脏器官。膀胱的正常储尿和排尿具有粘性和弹性双重特点,表现为:(1)能够容纳400~500 ml尿液;(2)能够感觉膀胱的胀满;(3)能够适应不同容量的变化而无膀胱内压力的显著变化;(4)能够启动并维持膀胱逼尿肌收缩直至膀胱排空;(5)能够随意启动和终止排尿。

OAB症候群是一类症状学诊断,患者主诉为尿急,即有急迫的尿意。尿动力学等客观检查可以有阳性发现,也可以没有。因此,从理论上讲,膀胱神经支配异常在其发生机制中可能有着相当重要的地位。膀胱神经支配和神经受体对膀胱的调节作用主要存在于感觉和运动两大方面。

膀胱感觉的传入神经纤维包含有髓鞘的Aδ纤维和无髓鞘的C纤维[2]。Aδ纤维对膀胱充盈过程中膀胱内压敏感,其兴奋阈值为5~15 cmH_2O,即膀胱内压的初感尿意容量[3]。Aδ纤维兴奋后将神经冲动经脊髓传到脑干,然后传递至中脑导水管周灰质(periaqueductal gray, PAG),最后到桥脑排尿中枢产生尿意[4]。在鼠膀胱已证实Aδ纤维仅对膀胱充盈产生反应,表现为容量受体特性,对膀胱黏膜的牵张敏感。C纤维相对Aδ纤维具有高机械性阈值特征[5]。Smet等[6]研究发现无髓鞘感觉神经纤维(C纤维)存在多种活性成分,其中包括降钙素基因相关肽、P物质、血管活性肠肽、Y物质、乙酰胆碱以及ATP等[6]。C纤维处在膀胱上皮或上皮下等,对化学性刺激敏感,当膀胱受到化学性激扰或冷刺激时,C纤维就会表现出自发的放电活性,并且能随膀胱压力上升而自发活性增加。C纤维受体在OAB中的作用近年来也逐步受到重视。很多学者倾向于多种原因导致的膀胱感觉过敏和OAB不稳定收缩,尤其是C纤维的上调,可能是一个有效的药理作用靶点[7]。有研究表明中枢神经系统中的GABA和GABA受体(尤其是$GABA_{A+B}$受体亚型)可影响膀胱收缩控制,而在外周神经节和节后水平可调控逼尿肌的活性。外源性的GABA激动剂(Baclofen)可通过抑制C-纤维激活的上行传递途径控制OAB膀胱的不稳定收缩[8]。

根据逼尿肌细胞表达的神经受体不同,膀胱的神经还分为胆碱能神经、肾上腺素能神经和非胆碱非肾上腺能(NANC)神经3组。很多研究对OAB膀胱逼尿肌不同神经受体的表达和功能变化进行了很多研究并提出了许多假说,最具代表性的是:(1)去神经病变逼尿肌胆碱受体超敏性学说,这是较早也是目前接受和支持较多的观点[9]。本研究所发现,膀胱颈部分梗阻(partial bladder outlet obstruction, PBOO)动物模型可发生一系列病理生理学改变[10]。对PBOO的OAB模型研究表明,膀胱壁乙酰胆碱神经纤维密度减低,并推论膀胱出口梗阻导致膀胱内压增高,引起膀胱壁缺血而损害了膀胱壁的神经节,造成逼尿肌去神经超敏状态,最终发生形成OAB膀胱的超敏症状和逼尿肌的不稳定收缩状态[10]。膀胱逼尿肌主要表达M2和M3两种毒蕈碱受体亚型,而OAB膀胱中M3受体压型的上调较M2受体的上调更为显著,因此提示OAB发生机制中存在受体选择性[11]。胆碱能神经在维持正常膀胱收缩功能中有重要作用,临床上用抗胆碱能药物治疗OAB膀胱的不稳定收缩,症状有部分缓解,表明有合理的因素。但是,这种缓解并不意味着解除了膀胱不稳定收缩,且有相当部分OAB患者对抗胆碱药物反应不佳,即使有效也有一定副作用,目前高选择性的M3受体抑制剂在临床上的应用,有可能取得比非选择性抗胆碱药物更为可喜的疗效[12]。(2)肾上腺素受体功能改变的观点认为正常膀胱逼尿肌除了受胆碱能神经支配外,同时也存在肾上腺素能神经及其他类的神经及受体因素支配调节。研究发现逼尿肌上有β-AR受体分布,其功能主要是介导逼尿肌舒张,目前认为β-AR介导大鼠逼尿肌舒张作用主要通过β3-AR亚型,大鼠静脉注射N-Phenylglycine衍生物,一种β3-AR激动剂,明显能降低膀胱内压,同时不影响心血管系统[13]。这些表明β3-AR激动剂在临床上对OAB患者的治疗可能有一定的应用前景。(3)非胆碱非肾上腺素(NANC)类神经介质平衡失调学说,这方面报道包括PBOO引起OAB膀胱中的P物质[14]、血管活性肠肽VIP[15]、三磷酸腺苷ATP[16]、神经肽Y等浓度下降[17],因而认为OAB症状的发生可能与神经纤维中NANC的减少有关。

基金项目:国家自然科学基金(30872566)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30872566)

作者简介:李龙坤,男,四川省大竹县人,博士,副主任医师,副教授,硕士生导师,担任中华泌尿外科学会全国青年委员,全国尿控学组委员兼秘书长,全军泌尿外科专业委员会常务委员兼秘书长;获国家科技进步二等奖及省部二等奖各1项;承担国家自然科学基金2项,省部级课题5项;主要从事尿动力学方面研究,发表论文32篇,SCI收录8篇,最高影响因子4.6,主编专著1部,参编5部。电话:(023)68765317,E-mail:lilongk@hotmail.com

通信作者:宋 波,E-mail:songb-mr@vip.sina.com.cn

收稿日期:2009-08-07;修回日期:2009-08-20

2 膀胱逼尿肌兴奋相关离子通道

2.1 钙离子相关通道

钙离子是对各种平滑肌的兴奋进行调节的重要离子基础和主导因素。和其他平滑肌细胞类似,膀胱逼尿肌的正常兴奋和收缩与细胞内外的钙离子有密切关系。因此,钙离子通道在OAB发病过程中的作用受到了重视。逼尿肌细胞内的钙离子通常有2个来源:一是动作电位期间经细胞膜电压依赖性钙通道(VDCC)或其他非选择性离子通道内流入胞的细胞外钙,另一个是间断自发性由肌浆网钙库释放的细胞内钙[18,19]。平滑肌细胞外钙内流与全细胞的胞内钙浓度关系较大,主要引起细胞的兴奋和平滑肌的收缩,而细胞内钙释放通常只引起胞内局部的钙浓度变化,对全细胞的钙浓度影响较小,但是这些间断由钙库释放的细胞内钙对细胞的兴奋及细胞外的钙内流发挥着重要反馈调节作用[20]。现在已知的钙通道有上百种,根据功能特性的不同,又可分为电压依赖性钙通道(VDCC)、受体操控性钙通道(ROCC)等不同的亚类和各种亚型,其中电压依赖性钙通道与平滑肌兴奋性最为相关。依据电压激活的高低不同,又可将VDCC分为L、T、N、P、Q、R等多种类型。Morelli等[21]的研究表明OAB膀胱中L型钙通道显著上调,RhoA/Rho信号的明显增强是导致不稳定收缩的重要原因之一。值得注意的是Rho激酶介导的钙致敏效应机制未参与正常逼尿肌收缩功能的调节,但参与了OAB逼尿肌自身收缩功能的调节,对OAB的发生可能有重要作用。维生素D受体激动剂elocalcitol则可以通过上调L型钙通道的表达和开放,同时抑制RhoA/Rho通路,平衡和反馈协调逼尿肌的收缩。因此,elocalcitol作为一种新型的治疗OAB的药物,也开始受到人们的重视。膀胱中T型钙通道的表达虽然较L型钙通道少,但是却与逼尿肌细胞的膜电位维持、动作电位启动和重复发放密切相关。本研究所发现,在OAB动物模型中其表达上调的程度大于L型钙通道,这提示T型钙通道很可能是OAB发病机制中的重要一环。在OAB动物模型中观察到逼尿肌细胞T型钙通道的活性高于正常对照,其钙电流密度及其开放频率的增加很可能是导致逼尿肌细胞自身兴奋性增强的重要原因之一[22]。

另外,除了钙通道本身,与钙离子通道密切相关的其他类型的离子通道在OAB的发病机制中也可能发挥了重要作用。在既往的研究中,本研究所发现钙离子激活钾、氯通道(BKCa、SKCa和ClCa)的表达发生了变化[23]。PBOO所致的OAB大鼠膀胱中BKCa、SKCa2和SKCa3亚型下调,而ClCa的表达上调,提示逼尿肌细胞在OAB状态下兴奋性增加,去极化的阈值下降,这从另一个侧面反映出以钙离子为核心的逼尿肌兴奋相关离子通道在OAB的发病过程中的重要作用。

2.2 钠离子相关通道

在细胞膜去极化和膀胱感觉传递过程中,钠离子通道亦发挥了较为重要的作用,研究表明电压门控纳通道Nav1.9通道在炎症相关膀胱功能障碍的上行神经传入路径中非常重要,Nav1.9钠离子通道基因敲除小鼠表现出对PEG2诱导的膀胱感觉过敏的耐受[24]。Araki等[25]的研究表明膀胱上皮中可检测出一种特殊的钠离子通道ENaC,其α-ENaC、β-ENaC,和γ-ENaC亚型mRNA转录水平在PBOO后的OAB膀胱上皮中均有不同程度的高表达,提示该种离子通道可能与慢性膀胱机械牵张状态的上行神经传递过敏有直接的关系。Steers等[26]的研究表明钠离子通道的开放可受到神经生长因子NGF的调控,而NGF可在各种神经异常状态导致的膀胱功能障碍(包括逼尿肌去神经病变、糖尿病相关膀胱功能异常、间质性膀胱炎、逼尿肌不稳定等)中发挥重要的作用。

2.3 钾离子相关通道

由于钾通道的主要作用是维持膜的静息电位并参与超极化等过程,因此钾通道在OAB的发生过程中可理解为一种“保护性机制”。ATP激活钾通道K_{ATP}可促进逼尿肌超极化过程,与钙离子有相互拮抗作用。可抑制膀胱的自发和诱发的收缩。其特异性的激动剂KCOs(K_{ATP} channels openers,吡那地尔等)可松弛人和多种哺乳动物逼尿肌。膀胱内灌注KCOs可有效抑制PBOO后OAB膀胱逼尿肌收缩,尿动力学评估其可减少尿频和不稳定压力变化,并具有高选择性和安全性的特点[27]。电压依赖性钾通道(Kv)是最常见的钾通道之一,Kv通道可反馈调节逼尿肌收缩,此机制在OAB膀胱中明显减弱,可能导致了逼尿肌收缩过度活跃。Streng等[28]的研究表明Kv通道开放剂可增加OAB膀胱容量和排尿间隔时间,对于预防OAB的发生亦有一定作用。

2.4 其他通道

其他与逼尿肌兴奋收缩功能有关的离子通道还包括:超极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,这些通道与膀胱的自发兴奋性以及膀胱壁牵张和容量相关的感觉传导有着密切关系。

3 逼尿肌细胞间连接及信号传递

和心肌类似,膀胱逼尿肌也有功能合胞体的特性,正常情况下,逼尿肌在膀胱排空过程中能够实现协调、规律的收缩,其功能调节是由多种因素共同参与的结果。目前大多数人的观点认为正常排尿主要是由神经触发协调一致的逼尿肌收缩引起的。由于逼尿肌细胞和支配其的神经突触并不是“点对点”的结构,因此神经信号的传递并不是同时传导至每个逼尿肌细胞,而排尿收缩需要逼尿肌收缩同步和叠加,因此细胞之间存在一种耦联,使收缩力或电信号由神经支配的肌细胞向无神经支配的肌细胞传递,即细胞耦联。由于正常逼尿肌电传导连接较少,电生理证据显示逼尿肌细胞阈下电流的细胞间传递仅能达到少量细胞[29]。但在某些病理状态下,逼尿肌的电生理特性可随着病理结构改变而发生改变,细胞间电传导也随之出现各种变化。Elbadawi等[30]发现收缩亢进逼尿肌细胞间缝隙连接的数量有所上升,导致细胞间电传导易化。另外,有报道对人膀胱研究发现逼尿肌细胞间也存在缝隙连接电耦联作用,证实缝隙连接在可兴奋平滑肌细胞中其重要的电耦联作用[31]。尽管如此,目前电耦联在膀胱逼尿肌电生理特性中的作用还远未阐明,各种电生理变化、缝隙连接中连接蛋白量与质及其阻抗的变化仍需在稳定与不稳定膀胱之间进行分析比较研究。

Hashitani等[32]对OAB豚鼠膀胱逼尿肌自发性兴奋传导研究发现,由于OAB中细胞间缝隙连接增多,自发性动作电位很容易通过缝隙连接传播到邻近细胞引起兴奋,还通过免疫荧光检查发现在平滑肌细胞膜上有大量的Cx43点状染色存在。提示膀胱缝隙连接及其介导的信息传递构成的功能性合胞体影

响着膀胱功能。Haefliger 等[33]利用划痕标记染料示踪技术(scrape loading dye transfer assay,SLDT)研究急性梗阻大鼠膀胱上皮细胞,发现细胞间染料传递增加。本研究所发现,通过采用荧光光淬灭后的恢复技术(fluorescence redistribution after photobleaching,FRAP),对大鼠膀胱出口梗阻所致 OAB 的体外培养逼尿肌细胞,从功能上动态实时进行了细胞间的兴奋传递功能的观测,结果表明在膀胱出口梗阻所致的逼尿肌不稳定(DO)肌细胞间有大量的缝隙连接,并导致细胞间的兴奋传递功能增强[34]。这一结果提示细胞间连接和信号通讯的易化可能是逼尿肌不稳定的重要发病基础之一。本研究所也证明,逼尿肌兴奋性增高时细胞间连接的功能蛋白表达明显上调[35]。

4　膀胱起搏细胞相关研究进展

膀胱自身兴奋起源和调腔的可能机制中,膀胱起搏细胞的作用一直受到关注[36]。膀胱起搏细胞的概念是借用了对心脏窦房结和胃肠道中一些具有自发兴奋性的特殊细胞的命名而来。由于逼尿肌条在体外有不依赖于神经控制的自发性周期性兴奋和收缩,因此人们很自然的联想到膀胱中是否也存在类似的"起搏细胞"。最近的研究表明,在豚鼠和大鼠的膀胱中,确实存在着这样一些特殊的间质细胞,它们可散在分布于黏膜下层、肌间层和浆膜下层[37-39],但是对这些间质细胞人们还知之甚少,命名也尚不统一,如非典型平滑肌细胞、ICC 样间质细胞等。这些细胞的广泛分布和潜在的功能开启了膀胱功能障碍相关研究的一个新领域。虽然这类间质细胞和胃肠道 ICC 细胞有类似的形态学特征和某些生理学功能,但大量的研究也表明其与胃肠道 ICC 有明显的差别,2007 年的第五届国际Cajal 间质细胞论坛建议将这一类与胃肠道 ICC 有相似形态学特征的间质细胞命名为膀胱 ICC 细胞[40]。最早将 ICC 细胞与膀胱功能障碍联系起来的疾病是巨膀胱-小结肠-肠蠕动迟缓综合征(megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome,MMIHS),这是一罕见的常染色体隐性遗传病,在出现胃肠道蠕动功能障碍的同时,亦发生膀胱功能障碍和重度的尿潴留[41]。在这类患者的胃肠道中 ICC 细胞的显著缺乏被认为是其发病的主要原因之一。目前关于膀胱 ICC 细胞的功能学研究目前尚不成熟。因此对膀胱 ICC 细胞究竟在膀胱功能调控中扮演的角色以及不同部位 ICC 细胞在功能上的区别仍然主要通过基于胃肠道 ICC 细胞功能的一系列推测。Kubota 等[42]发现 PBOO 后豚鼠浆膜下层和黏膜下层 ICC 细胞数量增多,而 c-kit 特异性抑制剂甲磺酸伊马替尼(Glivec)可以减少豚鼠膀胱自发性收缩提示 ICC 细胞可能与膀胱运动调控有关并可能参与了 OAB 的发病过程。Wiseman 等[43]的研究在人的膀胱固有膜中发现一种特殊的细胞,被称为"肌纤维母细胞",由于黏膜下固有层的神经与膀胱的牵张感受关系密切,而这些黏膜下的神经以及轴突曲张体结构和上述细胞在超微结构下有密切的联系,因此这类细胞可能参与了膀胱的牵张感受或者局部平滑肌的收缩,尤其在中枢信号的下传过程中,这类特殊的细胞可能作为膀胱的牵张受体,其作用类似于骨骼肌的肌梭结构[44]:通过其长度的变化影响周围的感觉神经末稍调节肌张力。Streng 等[45]发现在充盈过程中,膀胱逼尿肌能够保持一种持续的自发性局部收缩,但是这种局部收缩的机制目前尚不明确。利用组织微电极的研究表明这种局部收缩可以来源于肌束边缘的自发性的触发动作电位有关,而位于逼尿肌束之间的 ICC 细胞极有可能是这种动作电位产生的起源。

到目前为止,泌尿系统 ICC 细胞相关的研究还很有限,但是越来越多的证据表明:ICC 细胞对于泌尿系统的正常生理功能的维持有着重要的意义,是正常排尿生理和泌尿系统病理生理学研究的新方向。因此,ICC 细胞在膀胱功能障碍中的作用也引起越来越多的关注。

5　展望

随着人们生活水平的不断提高和医疗服务的不断完善,OAB 的发病率及就诊率必将显著升高,目前主要的基础和临床工作应着眼于:①明确神经因素在 OAB 发病中的作用和地位,是中枢、主导、伴随、影响? ②膀胱自身机制和结构变化在发病机制中的作用强度,尤其膀胱 ICC 细胞的作用,是否是兴奋起源和调控的枢纽所在。③目前动物模型大多基于 PBOO 后发生的 OAB,对于其他原因造成的 OAB 或者特发性的 OAB,是否有不同之处。④对于临床治疗效果不佳的 OAB 患者,应重视心理辅导、神经调节药物、钙拮抗剂、钾通道开放剂等二线治疗手段的可选择性。⑤大力推广和普及 OAB 疾病诊治指南,使临床工作有据可考,有理可循。

关键词:膀胱过度活动症;机制
中图法分类号:R694　　**文献标识码**:A

参考文献:

[1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, *et al*. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society[J]. Urology, 2003, 61(1): 37-49.

[2] Yoshimura N. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder afferent activity [J]. Neurourol Urodyn, 2007, 26(6 Suppl): 908-913.

[3] Callsen-Cencic P, Mense S. Mechanisms underlying the pathogenesis of urinary bladder instability-new perspectives for the treatment of reflex incontinence[J]. Restor Neurol Neurosci, 1999, 14(2-3): 115-126.

[4] Dmochowski R R, Appell R A. Advancements in pharmacologic management of the overactive bladder [J]. Urology, 2000, 56(6 Suppl 1): 41-49.

[5] Ito T, Sakakibara R, Yamamoto T, *et al*. Urinary dysfunction and autonomic control in amyloid neuropathy [J]. Clin Auton Res, 2006,16(1): 66-71.

[6] Smet P J, Moore K H, Jonavicius J. Distribution and colocalization of calcitonin gene-related peptide, tachykinins, and vasoactive intestinal peptide in normal and idiopathic unstable human urinary bladder [J]. Lab Invest, 1997, 77(1): 37-49.

[7] Cruz F. Mechanisms involved in new therapies for overactive bladder [J]. Urology, 2004, 63(3 Suppl 1): 65-73.

[8] Uchida S, Kagitani F, Hotta H. Mechanism of the reflex inhibition of heart rate elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats [J]. Auton Neurosci, 2008, 143(1-2): 12-19.

[9] Drake M J, Gardner B P, Brading A F. Innervation of the detrusor muscle bundle in neurogenic detrusor overactivity [J]. BJU Int, 2003, 91(7): 702-710.

[10] Li L, Qiu G, Hao P, *et al*. Effect of partial bladder outlet obstruction on detrusor compliance, excitability and contractility in rats [J]. Scand J Urol Nephrol, 2006, 40(4):293 – 299.

[11] Nelson C P, Gupta P, Napier C M, *et al*. Functional selectivity of muscarinic receptor antagonists for inhibition of M3-mediated phosphoinositide responses in guinea pig urinary bladder and submandibular salivary gland [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 310(3): 1255 – 1265.

[12] Chapple C R. Darifenacin: a novel M3 muscarinic selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2004, 13(11): 1493 – 1500.

[13] Tanaka N, Tamai T, Mukaiyama H, *et al*. Relationship between stereochemistry and the beta3-adrenoceptor agonistic activity of 4'-hydroxynorephedrine derivative as an agent for treatment of frequent urination and urinary incontinence [J]. J Med Chem, 2003, 46(1): 105 – 112.

[14] Pinna C, Sanvito P, Puglisi L. Altered neurogenic and mechanical responses to acetylcholine, ATP and substance P in detrusor from rat with outlet obstruction [J]. Life Sci, 2006, 79(13): 1301 – 1306.

[15] Chertin B, Rolle U, Cascio S, *et al*. Alterations in cholinergic and neuropeptide innervation of urinary bladder following partial bladder outlet obstruction [J]. Pediatr Surg Int, 2003, 19(6): 427 – 431.

[16] Chua W C, Liu L, Mansfield K J, *et al*. Age-related changes of P2X(1) receptor mRNA in the bladder detrusor from men with and without bladder outlet obstruction [J]. Exp Gerontol, 2007, 42(7): 686 – 692.

[17] Saban R, Simpson C, Vadigepalli R, *et al*. Bladder inflammatory transcriptome in response to tachykinins: neurokinin 1 receptor-dependent genes and transcription regulatory elements [J]. BMC Urol, 2007, 7: 7.

[18] Sui G P, Wu C, Severs N, *et al*. The association between T-type Ca^{2+} current and outward current in isolated human detrusor cells from stable and overactive bladders [J]. BJU Int, 2007, 99(2): 436 – 441.

[19] 江海红, 卢根生, 文前军, 等. 逼尿肌不稳定大鼠中 RyR 通道对自发性收缩影响的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2005,27(8):734 – 736.

[20] Wein A J. Pharmacological agents for the treatment of urinary incontinence due to overactive bladder [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2001, 10(1): 65 – 83.

[21] Morelli A, Squecco R, Failli P, *et al*. The vitamin D receptor agonist elocalcitol upregulates L-type calcium channel activity in human and rat bladder [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 294(5): C1206 – C1214.

[22] Li L, Jiang C, Hao P, *et al*. Changes in T-type calcium channel and its subtypes in overactive detrusor of the rats with partial bladder outflow obstruction [J]. Neurourol Urodyn, 2007, 26(6): 870 – 878.

[23] Li L, Jiang C, Song B, *et al*. Altered expression of calcium-activated K and Cl channels in detrusor overactivity of rats with partial bladder outlet obstruction [J]. BJU Int, 2008, 101(12): 1588 – 1594.

[24] Ritter A M, Martin W J, Thorneloe K S. The voltage-gated sodium channel Nav1.9 is required for inflammation-based urinary bladder dysfunction [J]. Neurosci Lett, 2009, 452(1): 28 – 32.

[25] Araki I, Du S, Kamiyama M, *et al*. Overexpression of epithelial sodium channels in epithelium of human urinary bladder with outlet obstruction [J]. Urology, 2004, 64(6): 1255 – 1260.

[26] Steers W D, Tuttle J B. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders [J]. Nat Clin Pract Urol, 2006, 3(2): 101 – 110.

[27] Sacco E, Pinto F, Bassi P. Emerging pharmacological targets in overactive bladder therapy: experimental and clinical evidences [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008, 19(4): 583 – 598.

[28] Streng T, Christoph T, Andersson K E. Urodynamic effects of the K^+ channel (KCNQ) opener retigabine in freely moving, conscious rats [J]. J Urol, 2004, 172(5 Pt 1): 2054 – 2058.

[29] Ikeda Y, Fry C, Hayashi F, *et al*. Role of gap junctions in spontaneous activity of the rat bladder [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 293(4): F1018 – F1025.

[30] Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla S V, *et al*. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VI. Validation and update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies [J]. J Urol, 1997, 157(5): 1802 – 1813.

[31] Roosen A, Wu C, Sui G, *et al*. Characteristics of spontaneous activity in the bladder trigone [J]. Eur Urol, 2009, 56(2):346 – 543.

[32] 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.

[33] Haefliger J A, Tissieres P, Tawadros T, *et al*. Connexins 43 and 26 are differentially increased after rat bladder outlet obstruction [J]. Exp Cell Res, 2002, 274(2): 216 – 225.

[34] Li L, Jiang C, Hao P, *et al*. Changes of gap junctional cell-cell communication in overactive detrusor in rats [J]. Am J Phy-siol Cell Physiol, 2007, 293(5): C1627 – C1635.

[35] 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.

[36] 李龙坤,宋 波. 膀胱 ICCs 细胞与逼尿肌兴奋性关系研究现状[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(7): 555 – 557.

[37] 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.

[38] Lang R J, Tonta M A, Zoltkowski B Z, *et al*. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers [J]. J Physiol, 2006, 576(Pt 3): 695 – 705.

[39] McCloskey K D, Gurney A M. Kit positive cells in the guinea pig bladder [J]. J Urol, 2002, 168(2): 832 – 836.

[40] Johnston L, Carson C, Lyons A D, *et al*. Cholinergic-induced Ca^{2+} signaling in interstitial cells of Cajal from the guinea pig bladder [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294(3): F645 – F655.

[41] Piaseczna-Piotrowska A, Rolle U, Solari V, *et al*. Interstitial cells of Cajal in the human normal urinary bladder and in the bladder of patients with megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome [J]. BJU Int, 2004, 94(1): 143 – 146.

[42] Kubota Y, Kajioka S, Biers S M, *et al*. Investigation of the effect of the c-kit inhibitor Glivec on isolated guinea-pig detrusor preparations [J]. Auton Neurosci, 2004, 115(1 – 2): 64 – 73.

[43] Wiseman O J, Fowler C J, Landon D N. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast [J]. BJU Int, 2003, 91(1): 89 – 93.

[44] Sui G P, Wu C, Fry C H. Electrical characteristics of suburothelial cells isolated from the human bladder [J]. J Urol, 2004, 171(2 Pt 1): 938 – 943.

[45] Streng T, Hedlund P, Talo A, *et al*. Phasic non-micturition contractions in the bladder of the anaesthetized and awake rat[J]. BJU Int, 2006, 97(5):1094 – 1101.

(编辑 王 红)