doi:10.11659/jjssx.05E019120

·基础研究·

异氟醚在体外促进 Tca8113 和 HSC2 细胞系的增殖及侵袭能力

杨 欣,郑 婷,任 军,郭晓宝,高 瞻 (新疆军区总医院颌面外科,新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘 要] **目的** 研究头颈部鳞状细胞癌 Tca8113 和 HSC2 细胞系暴露于 2% 异氟醚后其生物学行为发生改变的特点,以期为头颈鳞状细胞癌手术麻醉方式提供细胞水平的理论指导。**方法** 头颈部鳞状细胞癌细胞系用 2% 异氟醚分别作用于 Tca8113 和 HSC2 细胞系 3 h、6 h 后,体外培养 72 h,用 MTT 法检测 2% 的异氟醚对 Tca8113 和 HSC2 细胞的增殖能力的影响。用 Transwell 小室培养 24 h 检测 2% 异氟醚对细胞的侵袭能力的影响。**结果** MTT 法检测和 Transwell 小室实验提示,接受 2% 异氟醚暴露 3 ~ 6 h 后,Tca8113 和 HSC2 细胞系与没有接受异氟醚暴露的对照组相比,其增殖能力与侵袭能力均显著增强,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 异氟醚增加了头颈部鳞状细胞肿瘤 Tca8113 和 HSC2 细胞系在体外的恶性程度,提示使用异氟醚静吸复合麻醉可能增加头颈部肿瘤细胞增殖和转移的能力。

[关键词] 头颈鳞状细胞癌;细胞增殖;异氟醚;吸入麻醉剂;静吸麻醉
[中图分类号] R739.91 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-05-16

Isoflurane enhances cell proliferation and invasion of Tca8113 and HSC2 cell lines in vitro

YANG Xin, ZHENG Ting, REN Jun, GUO Xiao-bao, GAO Zhan (Department of Oral and Maxillofacial Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumchi Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To study the characteristics of biological behavior changes of Tca8113 and HSC2 cell lines in head and neck squamous cell carcinoma after exposed to isoflurane in vitro, so as to provide theoretical guidance for the surgery. **Methods** Tca8113 and HSC2 cell lines were cultured in vitro for 72 hours after exposed to 2.0% isoflurane 3 hours and 6 hours respectively. MTT test was used to detect the effect of 2% isoflurane on cell proliferation. Transwell test was used to detect the effect of 2% isoflurane on cell invasion ability. **Results** MTT and Transwell indicated that the proliferation and invasion ability of Tca8113 and HSC2 cell lines showed significant increase after exposed to 2.0% isoflurane 3 to 6 hours, and the differences were statistically significant compared with the control group without isoflurane exposure ($P<0.05$). **Conclusion** Isoflurane can increase the malignancy of head and neck squamous cell carcinoma cell lines in vitro. It is suggested that isoflurane might enhance tumor development and promote metastasis of tumor cells in patients with head and neck squamous cell carcinoma.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma; cell proliferation; isoflurane; inhalation anesthesia; balanced anesthesia

头颈部鳞状细胞癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,每年大约有 50 万人患病,其中大约 25 万人死亡[1]。虽然医疗技术有了很大的提高,但是头颈部恶性肿瘤的总体生存率仍然很低,5 年生存率大约 50%[2]。手术治疗仍然是大多数头颈部恶性肿瘤的主要治疗方式[3]。在头颈部恶性肿瘤的手术过程中,静吸复合麻醉(吸入麻醉合并静脉麻醉)是最常用的麻醉方式[4]。相对于全凭静脉麻醉而言,静吸复合麻醉在手术过程中能够维持更加稳定的血流动力学环境,术后患者的恢复也会更快、更安全,特别是对老年患者来说更是如此[5]。

静吸复合麻醉中,异氟醚较容易控制术中麻醉深度,同时麻醉效力较强,因而被作为静吸复合麻醉中常用的吸入麻醉药物。但是很多体外细胞实验表明,异氟醚随着浓度和对细胞作用时间的不同,会对细胞的生物学行为产生影响,或者对细胞产生毒性作用[6-8]。临床常用浓度的异氟醚可以诱导大鼠大脑神经元细胞的凋亡。在一些体外实验中也证实异氟醚可以诱发人类 T 淋巴细胞凋亡[7]。但是另外一些体外研究却发现,异氟醚会抑制某些细胞的凋亡,例如应激状态下心肌细胞的凋亡可以被异氟醚抑制[8]。可见异氟醚在不同的环境下可能会具有促进细胞凋亡或者抗细胞凋亡的潜能。

头颈部鳞状细胞癌侵袭性强,预后较差,容易发生淋巴结转移[9]。头颈部恶性肿瘤切除手术的麻醉时间一般为 4 ~ 6 h,在此过程中,一方面手术操作有可能使肿瘤细胞进入血液,或者遗留在临近的组织中;另一方面各种吸入和静脉用的麻醉药品进入体内,可能影响肿瘤细胞的某些生物学行为而增强肿瘤细胞的存活能力,增加肿瘤移植的风险[10]。

[基金项目] 国家自然科学基金(30772073)
[通信作者] 高 瞻,E-mail:Gaozhan1970@163.com

本研究旨在明确临床相关浓度的异氟醚对头颈部鳞状细胞癌 Tca8113 和 HSC2 细胞系的相关生物学特性的影响,为临床头颈部鳞状细胞癌手术治疗选用更加合理的复合麻醉方案和更合适的吸入麻醉药提供细胞水平的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料和仪器设备

细胞:HSC2 口底癌细胞株和 Tca8113 舌癌细胞株购自上海斯信生物科技有限公司,在液氮中冻存。主要试剂:胎牛血清(四季青杭州生物制品,中国),DMED 培养基(Gibco 生物有限公司),0.02% EDTA(Sigma 生物),胰酶(Sigma 生物),75% 乙醇(西安石化),青霉素(石药集团,中国)。主要仪器:医用超净工作台(菲尔,苏州医疗器械厂,中国),细胞培养箱(菲尔,苏州医疗器械厂,中国),倒置显微镜(奥林巴斯,日本),血细胞计数板(上海医学器械厂,中国),细胞培养瓶(BD 公司,美国)。

1.2 细胞培养

细胞冻存管从液氮中取出后,即刻放入 40 ℃的温水进行解冻。解冻后取出,用 75% 乙醇消毒管口后打开,离心后去除上清液,收集细胞,无血清培养基清洗细胞 1 次,加入 10% 胎牛血清、100 U 青霉素、2 mmol/L 谷氨酸盐和含有 0.1 mg/mL 链霉素的 DMED 培养液,置于 5% CO_2 饱和湿度、37 ℃培养箱内培养。该细胞为贴壁生长型细胞。

1.3 细胞暴露于异氟醚

计数 1×10^6 个对数生长期细胞,在 1.5 mL 细胞培养液中悬浮,6 孔板上种植后,放入细胞培养瓶内。37 ℃培养箱中培养,调整麻醉机,使混合气体浓度为 5% CO_2、21% O_2、2% 异氟醚。用紫外线气体分析仪检测 O_2、CO_2、异氟醚的浓度,待浓度稳定为 5% CO_2、21% O_2、2% 异氟醚后,实验组按照 5% CO_2、21% O_2、2% 异氟醚作用于细胞时间的不同,分为 3 h 组和6 h 组。对照组仅为 5% CO_2 和 21% O_2 气体作用于细胞。

1.4 关于细胞增殖的研究

MTT 法检测细胞增殖。细胞增殖能力的检测使用(MTT)3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐测定。将用异氟醚作用过的细胞和对照组的细胞用含 10% 胎小牛血清的培养液配成细胞悬液,接种到 96 孔板,每孔 1×10^4 个细胞。培养箱培养 72 h,至少 2 个细胞周期,72 h 后,在每个孔加入 20 μL MTT 溶液(5 mg/mL)。继续培养 4 h,小心吸出孔内的上清液,悬浮细胞离心后将孔内培养上清液吸弃。150 μL DMSO 加入每个孔,振荡 10 min,充分融解结晶物。波长选择 490 nm,用酶标仪测定光吸收值后,记录结果。

1.5 关于细胞侵袭性的研究

Transwell 小室实验研究细胞体外侵袭能力的改变情况。将 1∶1 稀释的人工基底膜(Matrigel)按照约 100 μL/室均匀滴在 8 μm 孔径聚碳酸酯微孔滤膜上,上室加入浓度为 5×10^5/mL 的实验组和对照组的细胞悬液 200 μL,上室培养液不加胎牛血清,下室培养液含 10% 的胎牛血清,每组细胞均设 3 个复孔,在 37 ℃含 5% CO_2 的饱和湿度培养箱内培养 24 h,使用棉拭子擦去 transwell 小室的上室膜上的细胞。用 100% 甲醇固定下室细胞 2 min,进行 HE 染色,用 200 倍显微镜观察并且照相。重复 3 次实验,对各组细胞的侵袭能力进行测定。每孔计数 5 个随机视野(×200),取平均值,评价其侵袭力的指标以穿过微孔滤膜的肿瘤细胞数目来计算。

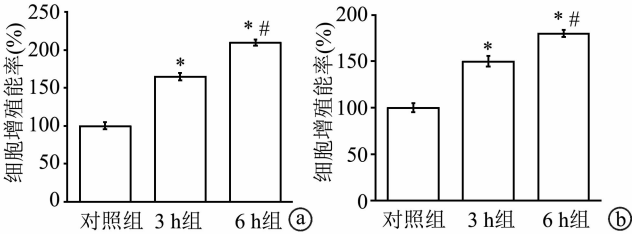
1.6 统计学分析

所有数据均使用均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)来表示,采用双尾 t 检验来比较差异。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2% 异氟醚对细胞增殖能力的影响

当 Tca8113 和 HSC2 细胞系暴露在 2% 的异氟醚中 3 h 和 6 h 后,再继续培养 72 h,至少完成 2 个细胞周期后,用 MTT 法检测细胞增殖能力的变化,结果示暴露在 2% 的异氟醚中 3 h 后,Tca8113 和 HSC2 细胞系的增殖能力高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。暴露在 2% 的异氟醚中 6 h 后,Tca8113 和 HSC2 细胞系的增殖能力显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。暴露在 2% 异氟醚中 6 h 组和 3 h 组相比,6 h 组 Tca8113 和 HSC2 细胞系增殖能力显著高于 3 h 组(图 1)。以上结果说明,2% 的异氟醚在体外会促进 Tca8113 和 HSC2 细胞系的增殖,并且这种作用会随着 2% 异氟醚作用时间的延长而增强,具有时间依赖性。

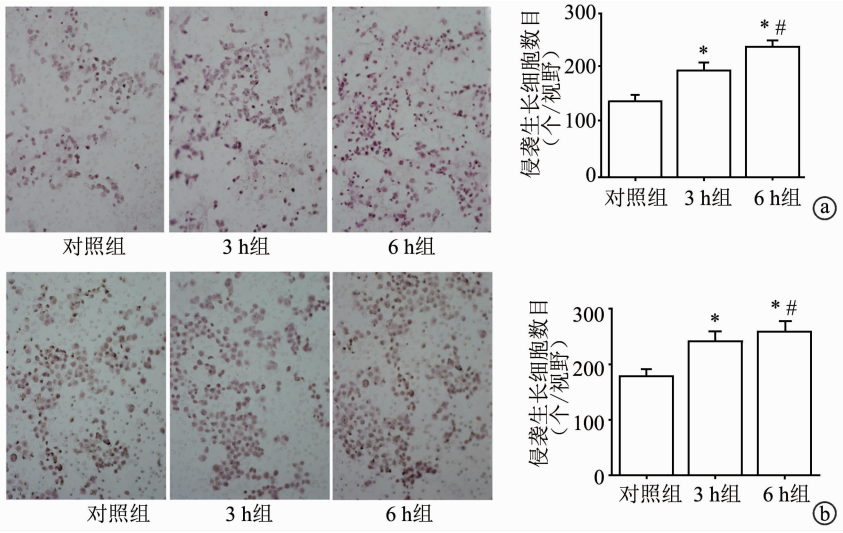


a:Tca8113 细胞系增殖能力变化比较;b:HSC2 细胞系增殖能力变化比较 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与 3 h 组比较,$P<0.05$

图 1 2% 异氟醚增强 Tca8113 和 HSC2 细胞增殖能力

2.2 2%异氟醚对细胞侵袭能力的影响

Tca8113 和 HSC2 细胞系暴露在 2% 的异氟醚中 3 h和6 h 以后,用 Transwell 小室实验来检测 Tca8113 和 HSC2 细胞系侵袭能力的改变,结果示暴露在2%的异氟醚中 3 h 后,Tca8113 和 HSC2 细胞系的侵袭能力显著高于对照组($P<0.05$)。暴露在 2% 的异氟醚中 6 h 后,Tca8113 和 HSC2 细胞系的侵袭能力显著高于对照组($P<0.05$)。暴露在 2% 异氟醚中 6 h 的 Tca8113 和 HSC2 细胞和暴露 3 h 的 Tca8113 和 HSC2 细胞相比,6 h 组 Tca8113 和 HSC2 细胞系侵袭能力显著高于 3 h 组(图 2)。以上结果说明,2% 的异氟醚在体外会促进 Tca8113 和 HSC2 细胞系侵袭能力的增强,并且这种作用会随着 2% 异氟醚作用时间的延长而增强。即 2% 异氟醚对 Tca8113 和 HSC2 细胞系的侵袭能力的影响在体外具有时间依赖性。



a:Tca8113 细胞系增殖能力变化比较;b:HSC2 细胞系增值能力变化比较 *:与对照组比较 $P<0.05$;#:与 3 h 组比较,$P<0.05$

图 2 2%异氟醚增强 Tca8113 和 HSC2 细胞侵袭能力

3 讨论

全身麻醉是指麻醉药进入体内后,中枢神经系统暂时抑制,表现为神志消失,全身痛觉消失、遗忘、反射抑制和骨骼肌松弛[11]。这种抑制是可逆的,当药物被代谢或从体内排出后,患者的神志及各种反射逐渐恢复。虽然全凭静脉麻醉在近些年发展迅速,但是异氟醚吸入的静吸复合麻醉依然广泛应用[12]。异氟醚吸入的静吸复合麻醉可以减少单一麻醉药物的用量,减少单一麻醉药物使用产生的毒性,同时更容易控制术中的麻醉深度。但是一些研究表明,异氟醚会影响细胞的生物学性能,可能会促进或抑制细胞凋亡等[6-8]。临床上常用浓度的异氟醚对正常细胞的生物学性能不会产生明显的影响,但对肿瘤细胞的生物学特性却会产生一定的影响。Moudgil 等[13]的研究发现吸入性麻醉药物会促进肿瘤细胞的生长;而 O'Leary 等[14]的研究得出的结论却与之相反,即吸入性麻醉药物抑制了肿瘤细胞生长。本研究认为,2% 异氟醚可以促进头颈鳞状细胞癌 Tca8113 和 HSC2 细胞系细胞增殖能力和侵袭能力的增强。

在手术切除肿瘤的过程中,手术的操作过程本身都很可能导致肿瘤细胞进入血液循环,从而增加肿瘤转移和复发的风险,而患者的机体抵抗力在围手术期会受很多因素影响而下降,如术前患者的精神压力会导致机体新陈代谢、细胞因子以及神经内分泌等发生改变[15-16]。术中使用的麻醉药品本身也会造成机体在术中和术后免疫抑制[15,17-18]。静吸复合麻醉中吸入的麻醉药品也会扰乱人体的免疫系统,特别是在作用时间较长、浓度较大时更强[19]。异氟醚促进人 T 细胞的凋亡是通过作用于凋亡蛋白酶的凋亡途径来完成的,而自然杀伤细胞的活力又会被 T 细胞的凋亡所抑制,从而进一步降低了机体的免疫功能,这样就相对增强了肿瘤细胞的存活能力和新陈代谢能力[10,20]。除了以上吸入麻醉药物通过抑制机体免疫系统而对肿瘤细胞的间接作用外,本研究结果显示吸入麻醉药物异氟醚还可能会直接影响细胞的增殖和侵袭性。但与以往研究证实异氟醚对其他肿瘤细胞的作用不同,本研究认为,异氟醚对肿瘤细胞生物学特性的作用可能会因为肿瘤细胞来源的不同而有所不同[6-8]。而衡量肿瘤是否容易发生转移的一个重要因素就是肿瘤细胞的侵袭能力[21]。本研究证实,Tca8113 和 HSC2 细胞系细胞的增殖能力和侵袭能力与对照组未经过异氟醚作

用的肿瘤细胞相比均显著性增强,并且呈时间依赖性,即随着异氟醚对肿瘤细胞的作用时间延长,肿瘤细胞的增殖和侵袭能力也随之增强。在接受异氟醚吸入的静吸复合麻醉手术过程中,肿瘤细胞因为异氟醚的作用而其增殖和侵袭性均显著增强的情况下,如果在手术操作过程中肿瘤细胞进入了血液,那么这种生物学特性已经发生了改变的肿瘤细胞发生远处植入生长的可能性在理论上来说是显著增大了[7]。而本研究是在肿瘤细胞暴露于异氟醚后再培养 72 h,结果显示细胞增殖能力增强,说明异氟醚对肿瘤细胞增殖能力的作用至少可以持续 72 h,提示异氟醚吸入的静吸复合麻醉可能会增加头颈部鳞状细胞癌的恶性程度。

头颈部恶性肿瘤手术治疗适合哪一种麻醉方式是一个很有争议的问题[17,22]。术后意识恢复和血流动力学的稳定,一直是麻醉专家所关注和研究的重点。静吸复合麻醉由于吸入麻醉药品的使用,显著减少了其他麻醉药品的用量,同时能够确保机体在术中的血流动力学稳定[4]。静吸复合麻醉更适用于颌面部整形手术、颌面部骨折的切开复位内固定术及其他良性肿瘤的切除等,但是用于肿瘤手术的麻醉管理时,应该考虑到麻醉药品是否会对肿瘤细胞的某些生物学特性有增强的作用,因为前期已有很多研究已经证明异氟醚对于某些正常细胞或者肿瘤细胞会产生影响。正如本次体外实验研究证实,2% 异氟醚会使头颈鳞状细胞癌 Tca8113 和 HSC2 细胞增殖能力和侵袭性都增强,并且呈时间依赖性,提示使用异氟醚的静吸复合麻醉有可能会增加肿瘤移植和复发的风险。

由于本研究中应用的 Tca8113 和 HSC2 细胞系并非体内原位肿瘤,因此与体内肿瘤实际状态会不同。另外体外实验无法完全模拟体内的微环境,比如体内的 pH、细胞因子的分泌、氧含量、还有体内其他细胞之间的相互作用,细胞外基质的作用等,都是无法在体外模拟的,故而体外细胞水平的研究还是存在一定的局限性。因此,我们下一步计划做动物实验进一步验证。另外,还将对体外异氟醚对于头颈鳞状细胞癌相关性细胞影响的机理作进一步的研究,结合动物实验,对于选择头颈鳞状细胞癌手术治疗的麻醉方式提供更加合理和有力的证据。

[参考文献]

[1] Molinolo AA, Amornphimoltham P, Squarize CH, et al. Dysregulated molecular networks in head and neck carcinogenesis[J]. Oral Oncol, 2009, 45(4/5): 324 – 334. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.011.

[2] Fuller CD, Wang SJ, Thomas Jr CR, et al. Conditional survival in head and neck squamous cell carcinoma: results from the SEER dataset 1973 – 1998[J]. Cancer, 2007, 109(7): 1331 – 1343. doi: 10.1002/cncr.22563.

[3] Kalavrezos N, Bhandari R. Current trends and future perspectives in the surgical management of oral cancer[J]. Oral Oncol, 2015, 46(6): 429 – 432. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.03.007.

[4] Lopez Correa T, Sanchez Hernandez MV, Briz Sanchez E, et al. Anesthesia in head and neck paragangliomas[J]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2009, 60(Suppl 1): 76 – 79.

[5] Juckenhofel S, Feisel C, Schmitt HJ, et al. TIVA with propofol-remifentanil or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects[J]. Anaesthesist, 1999, 48(11): 807 – 812. doi: 10.1007/s001010050789.

[6] Wei H, Kang B, Wei W, et al. Isoflurane and sevoflurane affect cell survival and BCL-2/BAX ratio differently[J]. Brain Res, 2015, 1037(1/2): 139 – 147. doi: 10.1016/j.brainres.2015.01.009.

[7] Kvolik S, Glavas-Obrovac L, Bares V, et al. Effects of inhalation anesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines[J]. Life Sci, 2005, 77(19): 2369 – 2383. doi: 10.1016/j.lfs.2004.12.052.

[8] Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels[J]. Anesthesiology, 2016, 104(5): 988 – 994.

[9] Kramer RH, Shen X, Zhou H. Tumor cell invasion and survival in head and neck cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2005, 24(1): 35 – 45.

[10] Dolgin E. Cancer metastasis scrutinized[J]. Nature, 2009, 461(7266): 854 – 855. doi: 10.1007/s10555 – 005 – 5046 – 2.

[11] Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(27): 2638 – 2650.

[12] Lerman J, Johr M. Inhalational anesthesia *vs.* total intravenous anesthesia (TIVA) for pediatric anesthesia[J]. Paediatr Anaesth, 2009, 19(5): 521 – 534. doi: 10.1111/j.1460 – 9592.2009.02962.

[13] Moudgil GC, Singal DP. Halothane and isoflurane enhance melanoma tumour metastasis in mice[J]. Can J Anaesth, 1997, 44(1): 90 – 94. doi: 10.1007/BF03014331.

[14] O'Leary G, Bacon CL, Odumeru O, et al. Antiproliferative actions of inhalational anesthetics: comparisons to the valproate teratogen[J]. Int J Dev Neurosci, 2000, 18(1): 39 – 45.

[15] Sakahira H, Enari M, Ohsawa Y, et al. Apoptotic nuclear morphological change without DNA fragmentation[J]. Curr Biol, 1999, 9(10): 543 – 546.

[16] Deegan CA, Murray D, Doran P, et al. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro[J]. Br J Anaesth, 2009, 103(5): 685 – 690. doi: 10.1093/bja/aep261.

[17] Ben-Eliyahu S. The price of anticancer intervention. Does surgery promote metastasis? [J]. Lancet Oncol, 2002, 3(9): 578 – 579.

[18] Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis[J]. Surgery, 2003, 133(5): 547 – 555. doi: 10.1067/msy.2003.141.

doi:10.11659/jjssx.05E019114

·基础研究·

逼尿肌过度活动中 RyR2 开放程度变化及其发生机制的研究

郑 俊,蒋 涛,杨能瑞,阳孟君,陈志文,周占松,郑 雳 (陆军军医大学附属第一医院医院全军泌尿外科中心,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨逼尿肌过度活动(DO)中 Ryanodine 受体亚型 2(RyR2)开放程度的变化及其发生的机制。**方法** 构建膀胱逼尿肌过度活动的动物模型,通过激光扫描共聚焦显微镜检测正常对照组和 DO 组钙火花,通过 Western blot 检测正常对照组和 DO 组大鼠磷酸化 RyR2(p-RyR2)和 FKBP12.6 的表达情况。**结果** 相比于正常对照组,DO 组大鼠膀胱逼尿肌细胞钙活动明显降低,FKBP12.6 蛋白表达明显增加,而 p-RyR2 表达明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** DO 组 FKBP12.6 明显增加,p-RyR2 表达明显下降,可能是 DO 逼尿肌 RYR2 开放降低发生的关键原因。

[关键词] 逼尿肌过度活动;RyR2;磷酸化 RyR2;FKBP12.6;钙火花

[中图分类号] R694 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-05-16

Study on the variation of RyR2 opening and its mechanism in detrusor overactivity

ZHENG Jun, JIANG Tao, YANG Neng-rui, YANG Meng-jun, CHEN Zhi-wen, ZHOU Zhan-song, ZHENG Ji (Urological Institute, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the variation of ryanodine receptor subtype 2 (ryr2) opening and its mechanism in detrusor overactivity (DO). **Methods** An animal model of overactive detrusor muscle of the bladder was constructed. The spontaneous calcium activity in the normal control group and DO group was detected by laser scanning confocal microscope, and the expression of phosphorylated RyR2 (p-RyR2) and FKBP12.6 in the two groups were detected by Western blot. **Results** Compared with the normal control group, the DO group showed significantly decreased spontaneous calcium activity, increased expression of FKBP12.6 protein, and decreased expression of p-RyR2. **Conclusion** In the DO group, the expression of FKBP12.6 protein was significantly increased, and the expression of p-RyR2 was significantly decreased, which may be the key reason for the reduction of the RyR2 opening in the detrusor overactivity.

Keywords: detrusor overactivity; ryanodine receptor subtype 2; phosphorylated RyR2; FKBP12.6; calcium spark

逼尿肌过度活动(detrusor overactivity,DO)是临床最常见的兴奋异常,是指在膀胱充盈时自发或者诱发的逼尿肌不自主收缩,最终导致膀胱过度活动征(overactive bladder,OAB)相关的一系列症状,如尿频、尿急、夜尿增多等,严重影响患者生活质量[1]。储尿期逼尿肌自发性(肌源性)兴奋异常增强是 DO 发生的重要环节。既往国内外研究发现:①正常膀胱平滑肌在离体的条件下可出现节律性的自发收缩;②使用手术切除或阻断剂阻断神经因素影响后,膀胱的收缩活动依然存在,提示其具有肌源性兴奋机制[2];③在膀胱流出道梗阻和神经源性异常引起时的 DO,这种肌源性的自发兴奋和收缩明显增强[3]。多项研究提示肌浆网上的

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(NSFC 81770762)

[通信作者] 郑 雳,E-mail:Jizheng023@aliyun.com

[19] Marsh L, Dawson TM. Treatment of early Parkinson's disease[J]. BMJ, 2000, 321 (7252): 1 - 2. doi: 10.1097/WCO.0000000000000113.

[20] Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials[J]. BMJ, 2000, 321(7275): 1493. doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493.

[21] Loop T, Scheiermann P, Doviakue D, et al. Sevoflurane inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activator protein-1 kinase pathway[J]. Anesthesiology, 2004, 101(3): 710 - 721. doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493.

[22] Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, et al. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity[J]. Int J Cancer, 1999, 80(6): 880 - 888.

(编辑:左艳芳)