

诱导型一氧化氮合酶(iNOS)与神经源性膀胱的关系研究



刁宏旺 综述 李守林 审校

一氧化氮(NO)是高等动物细胞中的一种结构简单却非常重要的信号分子,目前对 NO 的研究涉及生理学、生物化学、分子遗传学、分子生物学、病理毒理学等多个学科,发现它在心脏、肺脏、肾脏、神经组织、胰腺、胃肠道发挥着非常重要的生理作用^[1,2],但在膀胱组织中的研究还处于起步阶段。神经源性膀胱仍是国际性医学难题,常见于神经管发育缺陷或脊髓栓系综合征等,神经源性膀胱的基本病理改变为膀胱进行性纤维化。一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是合成 NO 的关键酶,且 NO 性质活泼^[3],半衰期较短,因此研究者倾向对 NOS 的研究来替代对 NO 的研究。近年来诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)与神经源性膀胱的关系引起广泛的关注。

一、NOS 的分型与作用

NOS 通过催化 L-精氨酸与氧分子经多步氧化还原反应生成 NO^[4]。细胞类型不同, NOS 类型以及他们产生 NO 的信号转导机制也都不同。现已知 NOS 有 3 种类型, 广义上将其分为两种, 按其存在机体情况分为组成型 NOS(constitutive NOS, cNOS) 和诱导型 NOS(inducible NOS, iNOS), cNOS 分为神经型 NOS(neuronal NOS, nNOS) 和内皮型 NOS(endothelial, eNOS) ^[5]。cNOS 是钙依赖性的, 当细胞内 Ca²⁺ 浓度升高时被激活, 可以产生低水平的 NO, 当细胞内 Ca²⁺ 浓度下降时, NO 量迅速下降, 形成一个波动性的 NO 释放, 调节各种生理功能。nNOS 通过神经转运, 引起血管和非血管平滑肌的松弛作用, 主要分布在神经细胞、骨骼肌和表皮细胞等, 产生的 NO 是一种神经传导递质, 参与大脑的发育、学习、扩展和记忆过程; eNOS 起调节血管紧张度和抑制血小板、白细胞聚集、平滑肌细胞增生作用, 主要

分布于内皮细胞、心肌细胞和海马细胞, 产生的 NO 主要参与血压和血流变化的调控; iNOS 是非钙依赖性的, 在机体内一般处于静息状态, 当细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、炎症细胞因子刺激时, 能被诱导激活进而产生高水平的 NO, 不仅在哺乳动物的巨噬细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、癌细胞、内皮和血管平滑肌细胞表达, 而且也存在非哺乳动物, 甚至包括昆虫和植物中均有表达^[6]。生理浓度下的 NO 在人体内充当第二信使的角色, 对机体的功能有重要的影响。但是当外源性因素导致体内 NO 浓度增高或 NO 代谢紊乱, NO 可能会参与体内一些病理反应: 激活 NO-cGMP 信号通路, 激活细胞信号传导, 改变细胞的信息表达, 使癌细胞发生了增殖和转移^[7]; 影响脏器血管平滑肌的增殖, 血供减少, 脏器功能受损; NO 可能参与卵泡的成熟与排卵、类固醇生成、影响黄体功能, 从而导致不孕症的发生; 与超氧负离子结合形成毒性很强的过氧化亚硝酸, 可以氮化修饰某些蛋白, 改变信号途径, 引起 DNA 损伤和基因突变等, 诱发细胞凋亡, 引起如膀胱、肺、胃肠、心肌、胰腺等脏器损伤^[8]。

二、NOS 与神经源性膀胱

李守林等^[9]留取膀胱组织标本, 采取免疫组织化学方法去检测膀胱组织中 nNOS、iNOS 和 eNOS 表达状况发现: 在正常的膀胱组织中, nNOS 主要是分布在膀胱颈, 以 nNOS 表达为主, iNOS 阴性表达; 而神经源性膀胱组织中氮能神经元分布较稀疏, nNOS 低表达或阴性表达, eNOS 低表达, 而 iNOS 表达显著上调, 提示 NO 的合成可能主要来源于 iNOS, 受 iNOS 水平调节。另外, 有研究发现膀胱组织中大量的 NO 通过弥散原理扩散到尿液中, 引起尿液中 NO 的增高, 这种 iNOS 源性的 NO 将直接影响着膀胱的生理功能^[10]。因此我们推测在神经源性膀胱中, iNOS 表达上调, 可能参与神经源性膀胱的病理改变过程。

三、iNOS/NO 与神经源性膀胱

前期研究提示, 在神经源性膀胱中, iNOS/NO

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.06.020

基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20140416141331488); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZSM20162013)

作者单位: 汕头大学深圳儿科临床学院(广东省深圳市, 518038)

通信作者: 李守林, Email: lishoulinsz@126.com.

参与了膀胱组织纤维化、膀胱黏膜损伤、膀胱松弛与收缩功能、调节膀胱压力、神经反射等生理病理过程。

1. iNOS 与膀胱组织纤维化。Austin PF 等^[11]用人类膀胱平滑肌细胞分别在含有细菌脂多糖和炎性细胞因子复合物以及 iNOS 抑制剂氨基胍 (amino guanidine) 干预处理下,检测对比后发现,经细菌脂多糖 (LPS) 和炎性细胞因子复合物干预下,细胞Ⅲ型胶原纤维、iNOS mRNA、iNOS 蛋白、iNOS 生物活性均有显著提高;在 iNOS 抑制剂氨基胍干预下,细胞Ⅲ型胶原纤维表达受到了抑制。因此提出 iNOS 可能是介导膀胱纤维化的关键因素,iNOS 抑制剂在膀胱纤维化有治疗价值。

2. NO 可引起膀胱储尿期及排尿期松弛障碍。与逼尿肌松弛功能相关的是去胆碱能作用及交感神经中的 β -肾上腺素能神经,而收缩功能主要受副交感神经中的胆碱能神经调节控制^[12]。文献研究认为,NO 达到一定效应浓度可以阻滞 β -肾上腺素能受体及降低环氧合酶活性,逐渐引起膀胱在储尿期的松弛障碍^[13]。但也有报道病理状态下,膀胱平滑肌受到刺激表达 iNOS,产生 NO 可调节逼尿肌血流量,维持膀胱正常的储尿及排尿^[14]。

3. NO 与尿道压力。文献报道 NO 可以通过 NO-cGMP 信号途径间接调控下尿路平滑肌过紧张收缩,降低正常排尿时的尿道压,对维持膀胱储、排尿所需的压力有重要价值^[15]。Reitz A 等^[15]从尿动力学和刺激骶神经根诱发人尿道外括约肌收缩实验中发现 NO 在人体内可以松弛尿道外括约肌,降低尿道压力,进而维持正常的膀胱压力^[16]。

4. NO 在膀胱反射以及排尿反射中也起着相当重要的作用。研究表明,NO 是一种抑制性神经递质,参与膀胱逼尿肌功能的调控^[17]。范应中等^[18]研究显示,NO 可能是逼尿肌收缩和舒张的调节因子,保持逼尿肌的正常松弛功能和顺应性。而神经源性膀胱患儿,因脊髓发育病变,导致支配膀胱的神经功能不同程度的缺失。由于氮能神经的减少,使得神经末梢释放 NO 减少,可导致逼尿肌松弛障碍,呈现逼尿肌反射亢进。有研究认为当膀胱受到某种刺激时,NO 参与脊髓感觉、运动功能、排尿反射调节^[19]。进一步研究提示:脊上通路介导 NO 对雄鼠尿道外括约肌产生松弛作用,参与腰骶部脊髓神经突触功能以及信息的传递^[20]。

5. iNOS/NO 对膀胱收缩功能的影响。研究发现 NO-cGMP 信号的表达会影响膀胱组织的收缩活

性,抑制尿路上皮和固有层的自发收缩活动和强直性收缩活动^[21]。Johansson R 等^[22]将大鼠膀胱平滑肌条置于含有细胞因子的培养基中孵育 24 h,通过 Western blot 及免疫组化证实细胞因子干预下的膀胱平滑肌条过度表达 iNOS,同时发现膀胱平滑肌条收缩性能显著下降,认为膀胱收缩功能的变化受 iNOS 影响。Pereira ML 等^[23]发现,iNOS 抑制剂改善膀胱的异常收缩以及组织学破坏,认为 NO 对组织细胞具有毒性作用,例如缺血再灌注损伤与细胞凋亡,影响膀胱黏膜以及组织收缩功能。

6. iNOS/NO 与膀胱黏膜屏障功能。Birder LA 等^[24]建立猫间质性膀胱炎动物模型,通过免疫印迹技术检测 iNOS 的表达、NO 微传感器检测膀胱平滑肌、黏膜细胞中 NO 含量,发现 iNOS 表达上调,NO 含量显著增加,提示 iNOS 介导的 NO 破坏膀胱尿道黏膜上皮屏障的完整性及功能。目前有文献研究认为:NO 可能通过舒张血管,影响膀胱黏膜的血流供应,来改变膀胱黏膜上皮细胞结构及功能^[14]。

7. iNOS/NO 与膀胱出口梗阻。实验研究通过敲除 iNOS 基因能改善小鼠梗阻膀胱的功能^[25]。Whitbeck 等^[26]使用高 L-精氨酸饲料喂养能部分缓解梗阻膀胱的功能障碍,认为 NO 可能调节膀胱出口梗阻。

四、iNOS 抑制剂与神经源性膀胱

在神经源性膀胱组织中,iNOS 过表达,提示 NO 的合成主要来源于 iNOS,膀胱组织纤维化的关键可能与 iNOS 在膀胱组织中的过表达有关。来源于 iNOS 的 NO 可通过封闭 β -肾上腺素能受体和降低环氧合酶活性、调节神经反射、NO-cGMP、阻断炎症信息通路等途径,来改善膀胱组织纤维化、膀胱舒张和收缩、膀胱高压、脊髓反射等异常。Miyaoaka R 等^[27]研究发现在应用 NOS 抑制剂 N-硝基-L 精氨酸能显著改善尿道梗阻;Austin PF 等^[10]实验提示用 iNOS 抑制剂氨基胍干预,细胞Ⅲ型胶原纤维表达受到了抑制,提出在临床上 iNOS 抑制剂对膀胱纤维化有治疗价值。因此,如果及时采取临床干预,或许可以缓解或延缓病情的进展。在炎症病理反应中,iNOS 广泛参与炎性因子的产生,由于传统的抗炎药物 COX-2 抑制剂缺乏特异性,对心血管、胃肠道系统有较大的副作用^[28],研发高效、副作用小的 NOS 抑制剂势在必行,尤其是 iNOS 选择性抑制剂,它能够在异常状态下降低因 iNOS 激活后的 NO 过产生,且不影响或较少影响正常组织中 NO 水平,使得整个治疗效果显著且安全^[29-31]。

目前多数 iNOS 选择性抑制剂是通过取代 L-精氨酸加入氧化过程,来降低 L-精氨酸产生的 NO 水平,根据成分性质可将其分为氨基酸类抑制剂和非氨基酸类抑制剂。氨基酸类抑制剂基于 L-精氨酸的胍基结合占据 NOS 活性部位中 S 区的谷氨酸残基位置起作用。有文献显示 GW271450 是从一系列乙酰胺氨基酸中被提取发现的 NADPH 依赖性 iNOS 抑制剂,对 iNOS 有选择性抑制作用,在炎症环境下具有潜在治疗价值^[32]。赖氨酸(L-Lys)的衍生物^[33]也是 iNOS 选择性抑制剂,对 iNOS 显示很好的选择性抑制活性。由于大多数氨基酸类抑制剂本身结构与氨基酸很相似,因此缺乏对 iNOS 的特异性,导致氨基酸代谢紊乱,影响蛋白质等的生理功能;另外,其在减少体内器官内的 NO 产生的同时,也可以反馈性刺激全身 iNOS 的表达^[34],这些均影响了其在临床上的应用。而非氨基酸类抑制剂一方面是 L-精氨酸的胍基结合占据 NOS 活性部位中 S 区的谷氨酸残基位置,另一方面是与 M 区中的部分残基特异性结合,表现出不同的作用。基于这两种机制又可以分为非杂环和杂环两类抑制剂^[35]。有文献显示非杂环类抑制剂氨基胍抑制 iNOS 效果较弱,同时也抑制二胺氧化酶对人体糖基化的催化过程,因此影响了其实际应用价值^[36,37]。Labuda CJ^[38]等实验得到杂环类抑制剂 AR-C102222,其具有抗炎和镇痛活性,对 iNOS 和 nNOS 抑制作用特别强的选择性化合物。David 等人发现用血红素结合的方法合成杂环类抑制剂苯基咪唑,有较强选择性抑制作用,首先占据 iNOS 活性部位,其次与 iNOS 活性部位的亚铁血红素中的金属原子起协同作用,抑制 iNOS 活性二聚体的形成,但同时也抑制了细胞色素 P450 同工酶生理功能,抑制体内对药物、环境污染物质等外源性物质及胆汁酸、甾体、前列腺素等内源性物质的代谢,对人类脏器也产生一些病理作用,降低其临床价值^[39,40]。

iNOS 选择性抑制剂对神经源性膀胱的辅助治疗前景广阔,但筛选效果良好、副作用小的药物,是今后研究的重点和难点。

五、总结

神经源性膀胱仍是个国际性医学难题,在神经源性膀胱中,iNOS/NO 参与膀胱组织内整个的病理生理过程,将来需要更好的临床研究予以佐证。从治疗角度讲,高选择性 iNOS 抑制剂的研制给神经源性膀胱患者的治疗提供了新的思路。

参考文献

- 1 Tiwari M, Prasad S, Pandey AN, et al. Nitric oxide signaling during meiotic cell cycle regulation in mammalian oocytes [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2017, 9(3):307-318.
- 2 Fukami K, Kawabata A. Hydrogen sulfide and neuronal differentiation: Focus on Ca^{2+} channels [J]. *Nitric Oxide*, 2015, 46:50-54. DOI:10.1016/j.niox.2015.02.001.
- 3 Nasyrova RF, Ivashchenko DV, Ivanov MV, et al. Role of nitric oxide and related molecules in schizophrenia pathogenesis: biochemical, genetic and clinical aspects [J]. *Front Physiol*, 2015, 6:139. DOI:10.3389/fphys.2015.00139.
- 4 Liu Y, Weiguang LI, Linyan HU, et al. Downregulation of nitric oxide by electroacupuncture against hypoxic-ischemic brain damage in rats via nuclear factor- κB /neuronal nitric oxide synthase [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2):837. DOI:10.3892/mmr.2014.2879.
- 5 Nagano T. Practical methods for detection of nitric oxide [J]. *Luminescence*, 1999, 14(6):283-290. DOI:10.1002/(SICI)1522-7243(199911/12)14:6<283::AID-BIO572>3.0.CO;2-G.
- 6 Eroglu E, Rost R, Bischof H, et al. Application of genetically encoded fluorescent nitric oxide ($\text{NO}\cdot$) probes, the geNOps, for real-time imaging of $\text{NO}\cdot$ signals in single cells [J]. *J Vis Exp*, 2017(121). DOI:10.3791/55486.
- 7 Monzon CM, Ochipinti R, Pignataro OP, et al. Nitric oxide reduces paracellular resistance in rat thick ascending limbs by increasing Na^+ and Cl^- permeabilities [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(6):F1035. DOI:10.1152/ajprenal.00671.2016.
- 8 Keyser BM, Andres DK, Holmes WW, et al. Mustard gas inhalation injury: therapeutic strategy [J]. *Int J Toxicol*, 2014, 33(4):271. DOI:10.1177/1091581814532959.
- 9 李守林, 陈维秀, 陈雨历. 神经源性膀胱组织中一氧化氮合酶表达的特点和意义 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(10):695-699. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2010.10.014.
- Li SL, Chen WX, Chen YL. Biological significance of expression of nitric oxide synthases in neurogenic bladder [J]. *Chin J Urol*, 2010, 31(10):695-699. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2010.10.014.
- 10 李守林, 刘晓东, 姜俊海, 等. 血浆和尿中内皮素、一氧化氮在神经源性膀胱中的检测及意义 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2014(6):488-491. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.06.005.
- Li SL, Liu XD, Jiang JH. The clinical significance of endothelin and nitrogen monoxidum of plasma and urinary in

- neurogenic bladder diseases[J]. J Clin Ped Sur, 2014(6): 488–491. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.06.005.
- 11 Austin PF, Casale AJ, Cain MP, et al. Lipopolysaccharide and inflammatory cytokines cause an inducible nitric oxide synthase-dependent bladder smooth muscle librotic response [J]. J Utol, 2003, 170: 645–648.
- 12 Graziottin A, Gambini D. Anatomy and physiology of genital organs-women[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 130(4): 39. DOI:10.1016/B978-0-444-63247-0.00004-3.
- 13 Fernandes VS, Ribeiro AS, Martínez-Sáenz A, et al. Underlying mechanisms involved in progesterone-induced relaxation to the pig bladder neck [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 723(1): 246–252.
- 14 Lieb J, Kogan B, Das AK, et al. The effect of urine volume and nitric oxide on basal bladder blood flow; response to catheterization and drainage [J]. Neurourol Urodyn, 2015, 20(1): 115–124.
- 15 Govorov A, Kasyan G, Priymak D, et al. Tadalafil in the management of lower urinary tract symptoms: a review of the literature and current practices in Russia [J]. Cent European J Urol, 2014, 67(2): 167. DOI: 10.5173/ceju.2014.02.art10.
- 16 Reitz A, Bretscher S, Knapp PA, et al. The effect of nitric oxide on the resting tone and the contractile behaviour of the external urethral sphincter: a functional urodynamic study in healthy humans [J]. Eur Urol, 2004, 45(3): 367–73. DOI:10.1016/j.eururo.2003.10.002.
- 17 Fernandes VS, Hernández M. The role of nitric oxide and hydrogen sulfide in urinary tract function [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 119(S3): 34–41. DOI:10.1111/bcpt.12565.
- 18 范应中, 王家祥, 杨险峰. 反射亢进型神经源性尿失禁膀胱逼尿肌中氮能神经及一氧化氮的变化对膀胱功能的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2004, 8(14): 2694–2695. DOI:10.3321/j.issn:1673-8225.2004.14.067.
Fan YZ, Wang JX, Yang XF. Influence of changes of nitric oxide synthase-immunoreactive nerve and level of nitric oxide in detrusor of bladder of hyperreflexic neuropathic urinary incontinence on bladder function [J]. J Chin Tis Eng Res, 2004, 8(14): 2694–2695. DOI:10.3321/j.issn:1673-8225.2004.14.067.
- 19 Rocha JN. Effect of S-methyl-l-thiocitrulline dihydrochloride on rat micturition reflex [J]. Int Braz J Urol, 2016, 42(5): 1018–1027. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0153.
- 20 Kakizaki H, Fraser MO, De Groat WC. Reflex pathways controlling urethral striated and smooth muscle function in the male rat [J]. Am J Physiol, 1997, 272(5 Pt 2): R1647.
- 21 Moro C, Leeds C, Chess-Williams R. Contractile activity of the bladder urothelium/lamina propria and its regulation by nitric oxide [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(2–3): 445–449. DOI:10.1016/j.ejphar.2011.11.020.
- 22 Johansson R, Andersson KE, Persson K. Nerve-mediated bladder contraction is impaired by cytokines; involvement of inducible nitric oxide synthase [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 476(3): 221–227. DOI:10.1016/S0014-2999(03)02178-2.
- 23 Pereira ML, D’Ancona CA, Rojas-Moscoco JA, et al. Effects of nitric oxide inhibitors in mice with bladder outlet obstruction [J]. Int Braz J Urol, 2017, 43(2): 356–366. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0441.
- 24 Birder LA, Wolf-Johnston A, Buffington CA, et al. Altered inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the bladder of cats with feline interstitial cystitis [J]. J Urol, 2005, 173(2): 625–629. DOI:10.1097/O1.ju.0000145900.22849.1d
- 25 Lemack GE, Zimmern PE, Vazquez D, et al. Altered response to partial bladder outlet obstruction in mice lacking inducible nitric oxide synthase [J]. J Urol, 2000, 163(6): 1981–1987. DOI:10.1097/00005392-200006000-00106.
- 26 Whitbeck C, Chichester P, Sokol R, et al. Role of nitric oxide in urinary bladder function; effect of L-arginine [J]. Urol Int, 2007, 78(1): 30–36. DOI:10.1159/000096931.
- 27 Miyaoka R, Mendes C, Schenka A, et al. BAY 41-2272, a soluble guanylate cyclase stimulator, relaxes isolated human ureter in a standardized *in vitro* model [J]. Urology, 2014, 83(1): 256.e1–256.e7. DOI:10.1016/j.urology.2013.09.005.
- 28 Ozen G, Gomez I, Daci A, et al. mPGES-1 inhibitor reduces human vascular tone by increasing PGI₂: a safer alternative to COXIBs; mPGES-1 inhibitor reduces vasoreactivity [J]. Br J Pharmacol, 2017. DOI:10.1111/bph.13939.
- 29 Salerno L, Sorrenti V, Di GC, et al. Progress in the development of selective nitric oxide synthase (NOS) inhibitors [J]. Curr Pharm Des, 2002, 8(3): 177–200.
- 30 Wang J, Hao L, Wang Y, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase and inducible nitric oxide synthase protects against ischemic myocardial damage by reduction of apoptosis [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 1768–1776. DOI:10.3892/mmr.2014.2977.
- 31 Bortolanza M, Cavalcanti-kiwiatkoski R, Padovanneto FE, et al. Glial activation is associated with l-DOPA induced dyskinesia and blocked by a nitric oxide synthase inhibitor in a rat model of Parkinson’s disease [J]. Neurobiol Dis, 2015, 73: 377–387. DOI:10.1016/j.nbd.2014.10.017.
- 32 Broom L, Marinovamutafchieva L, Sadeghian M, et al. Neu-

- roprotection by the selective iNOS inhibitor GW274150 in a model of Parkinson disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50 (5) : 633. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2010. 12. 026.
- 33 Mertas A, Duliban H, Szliszka E, et al. N-[3-(aminomethyl)benzyl]acetamidine (1400 W) as a potential immunomodulatory agent [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014 (7) : 491214–491214. DOI: 10. 1155/2014/491214.
 - 34 Nemec A, Pavlica Z, Petelin M, et al. Systemic use of selective iNOS inhibitor 1400W or non-selective NOS inhibitor l-NAME differently affects systemic nitric oxide formation after oral porphyromonas gingivalis inoculation in mice [J]. *Arch Oral Biol*, 2010, 55 (7) : 509–514. DOI: 10. 1016/j. archoralbio. 2010. 04. 003.
 - 35 Garcin ED, Arvai AS, Rosenfeld RJ, et al. Anchored plasticity opens doors for selective inhibitor design in nitric oxide synthase [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4 (11) : 700–7. DOI: 10. 1038/nchembio. 115.
 - 36 Yuji Tajiri, Valdemar Grill. Aminoguanidine exerts a β -cell function-preserving effect in high glucose-cultured β -cells (INS-1) [J]. *Int J Exp Diabetes Res*, 2015, 1 (2) : 111–119.
 - 37 Lafiontiatis A, Orfanidou MA, Papadopoulou ES, et al. Effects of the inducible nitric oxide synthase inhibitor aminoguanidine in two different rat models of schizophrenia [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 309 : 14–21. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2016. 04. 043.
 - 38 Labuda CJ, Koblish M, Tuthill P, et al. Antinociceptive activity of the selective iNOS inhibitor AR-C102222 in rodent models of inflammatory, neuropathic and post-operative pain [J]. *Eur J Pain*, 2006, 10 (6) : 505–512. DOI: 10. 1016/j. ejpain. 2005. 07. 004.
 - 39 David D. Davey, Marc Adler, Damian Arnaiz, et al. Design, synthesis and activity of 2-imidazol-1-ylpyrimidine derived inducible nitric oxide synthase dimerization inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2007, 50 (6) : 1146. DOI: 10. 1021 /jm061319i.
 - 40 Hangeland J, Friends TJ, Rossi KA, et al. Phenylimidazoles as potent and selective inhibitors of coagulation factor XIa with in vivo antithrombotic activity [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (23) : 9915–32. DOI: 10. 1021/jm5010607.
- (收稿日期: 2016–12–23)
- 本文引用格式:** 刁宏旺, 李守林. 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 与神经源性膀胱的关系研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16 (6) : 612–616. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2017. 06. 020.

Citing this article as: Diao HW, Li SL. Relationship between inducible nitric oxide synthase and neurogenic bladder [J]. *J Clin Ped Sur*, 2017, 16 (6) : 612–616. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2017. 06. 020.
-
- (上接第 603 页)
- 9 蔡威, 汤庆娅. 重视外科危重儿围手术期营养支持的重要性 [J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 33 (11) : 201–202. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2014. 11. 001.
- Cai W, Tang QY. Emphasis on the importance of perioperative nutritional support in critically ill patients [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2014, 33 (11) : 201–202. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2014. 11. 001.
- 10 赵萍, 刘翔, 左伟, 等. 新生儿消化道穿孔 55 例临床分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2011, 10 (06) : 470–471. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2011. 06. 024.
- Zhao P, Liu X, Zuo W, et al. Clinical analysis of 55 cases of neonatal digestive tract perforation [J]. *J Clin Ped Sur*, 2011, 10 (06) : 470–471. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2011. 06. 024.
- 11 耿小平, 孙昀. 切口裂开的预防与处理 [J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27 (1) : 45–47. DOI: 10. 3321/j. issn: 1005–2208. 2007. 01. 013.
- Geng XP, Sun J. Prevention and treatment of incision dehiscence [J]. *Chin J Prac Surg*, 2007, 27 (1) : 45–47. DOI: 10. 3321/j. issn: 1005–2208. 2007. 01. 013.
- 12 俞蕙, 葛艳玲. 抗生素在特殊儿童中的合理应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 8 (10) : 721–723. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095–428X. 2013. 10. 001.

Yu H, Ge YL. Rational application of antibiotics in special children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2013, 8 (10) : 721–723. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095–428X. 2013. 10. 001.

 - 13 Jategaonkar PA, Yadav SP. Modified intradermal figure-of-eight suture for cosmetic closure of umbilical port site incision [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2014, 96 (5) : 388–389. DOI: 10. 1308/rcsann. 2014. 96. 5. 388.

(收稿日期: 2017–02–14)

本文引用格式: 段守兴, 王广欢, 钟军, 等. 5 例新生儿腹壁切口完全性裂开的临床分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16 (6) : 601–603. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2017. 06. 017.

Citing this article as: Duan SX, Wang GH, Zhong J, et al. Clinical analysis of entire abdominal wound disruption in neonates [J]. *J Clin Ped Sur*, 2017, 16 (6) : 601–603. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2017. 06. 017.