

· 综述 ·



全文二维码

# 先天性尿路梗阻患儿输尿管组织损伤及功能改变的研究进展

黄绍刚<sup>1,2</sup> 徐瑞<sup>1,3</sup> 曾柳峰<sup>1,3</sup> 李守林<sup>1</sup><sup>1</sup> 深圳市儿童医院泌尿外科,深圳 518038; <sup>2</sup> 汕头大学医学院,汕头 515041; <sup>3</sup> 中国医科大学研究生院,沈阳 110122

通信作者:李守林,Email:lishoulinsz@126.com

**【摘要】** 先天性尿路梗阻包括上尿路梗阻和下尿路梗阻,是导致儿童终末期肾病的主要原因。即使解除梗阻,肾功能也不能完全恢复,甚至可能出现肾损伤持续进展。梗阻可导致输尿管组织损伤,包括输尿管胶原沉积,平滑肌肥大及凋亡、纤维化。这些改变将干扰平滑肌细胞运动,阻碍输尿管蠕动,进而影响术后肾功能的恢复。本文综述先天性尿路梗阻患儿输尿管组织损伤与功能改变的研究进展,探讨抑制或逆转输尿管组织损伤,进而促进输尿管恢复蠕动的可行性,为促进先天性尿路梗阻患儿术后肾功能恢复提供理论依据。

**【关键词】** 输尿管梗阻/先天性;纤维化;平滑肌;蠕动

**【基金项目】** 深圳市医学重点学科小儿外科重点专科项目(2020-2024)(SZXK035);广东省高水平医院建设专项资助项目

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202401059-017

## Research advances in urethral tissue injuries and functional changes in children with congenital urinary tract obstruction

Huang Shaogang<sup>1,2</sup>, Xu Rui<sup>1,3</sup>, Zeng Yefeng<sup>1,3</sup>, Li Shoulin<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Urology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; <sup>2</sup> College of Medicine, Shantou University, Shantou 515041, China; <sup>3</sup> Graduate School, China Medical University, Shenyang 110122, China

Corresponding author: Li Shoulin, Email: lishoulinsz@126.com

**【Abstract】** As a major cause of end-stage renal disease (ESRD) in children, congenital urinary tract obstruction includes upper and lower urinary tract obstructions. Even after relieving obstruction, a complete recovery of renal function remains impossible and even renal impairments worsen. Obstruction may cause urethral tissue injuries, including collagen deposition, smooth muscle hypertrophy, apoptosis and fibrosis. These changes interfere with the movement of smooth muscle cells, hinder urethral peristalsis and thus affect the postoperative recovery of renal function. This review summarized the latest advances in urethral tissue injuries and functional changes of congenital urinary tract obstruction. The topics covered the feasibility of suppressing or reversing urethral tissue injuries for promoting the recovery of urethral peristalsis. It was intended to provide theoretical rationales for promoting the postoperative recovery of renal function in children with congenital urinary tract obstruction.

**【Key words】** Ureter Obstruction/Congenital; Fibrosis; Smooth Muscle; Peristalsis

**【Fund program】** Shenzhen Municipal Grant for Guangdong Provincial High-level Clinical Key Specialties (SZXK035); Supported by Guangdong High Level Hospital Construction Fund

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202401059-017

先天性尿路梗阻是一系列先天性梗阻因素导致尿路扩张疾病的统称,是导致儿童终末期肾病的主要原因<sup>[1-4]</sup>。按照梗阻部位可分为上尿路梗阻和下尿路梗阻。肾盂输尿管连接处梗阻(ureteropelvic junction obstruction, UPJO)是最常见的先

天性上尿路梗阻,发病率为 1/1 500 ~ 1/1 000<sup>[2-3,5-8]</sup>;其次是由输尿管膀胱连接处梗阻(ureterovesical junction obstruction, UVJO)等导致的原发性梗阻性巨输尿管症(primary obstructive megaureter, POM),其发病率约 0.36/1 000<sup>[3,9-10]</sup>。

研究人员在动物模型及临床病例中观察到,即使梗阻解除,患儿肾积水和肾损害仍然持续发展,最终向终末期肾病转变<sup>[11]</sup>。仅 20% 左右的 UPJO 患儿肾积水完全消退,大多数患儿仍存在一定程度肾积水,约 5% 的患儿因持续性肾积水而再次手术<sup>[12-13]</sup>。POM 患儿输尿管直径大多于术后 6 个月内恢复正常,少数患儿输尿管扩张可持续至术后 53 个月<sup>[14]</sup>。有研究人员认为,肾积水持续存在可能是由于尿路梗阻导致输尿管组织损伤及功能改变引起<sup>[11]</sup>。输尿管梗阻后可出现形态及功能的改变,包括输尿管积水、胶原沉积以及平滑肌肥大、凋亡及纤维化等<sup>[11,15-17]</sup>;纤维化组织可干扰肌细胞运动,增加输尿管壁的硬度而阻碍蠕动<sup>[8,11,15-16]</sup>。输尿管的蠕动功能障碍及顺应性下降可限制梗阻解除后肾积水的消退与肾功能的恢复<sup>[1]</sup>。

目前,对于先天性尿路梗阻的研究大多集中在肾功能受损的机制与治疗,关于输尿管组织损伤与功能改变的研究往往被忽视。本文就先天性尿路梗阻中输尿管组织损伤与功能改变的研究进展进行综述,为促进先天性尿路梗阻患儿肾积水及肾功能的恢复提供理论依据。

#### 一、输尿管先天发育缺陷

根据病因,UPJO 可分为内源性、外源性<sup>[18]</sup>。其中最常见的是由肾盂输尿管连接处(ureterovesical junction, UJ)无动力狭窄段引起的内源性功能性梗阻<sup>[2,9]</sup>。目前人们认为先天性发育缺陷是内源性功能性梗阻的主要原因,主要包括神经源性和肌源性两种理论<sup>[6,19]</sup>。

##### (一)神经源性理论

肾盂输尿管的自主神经可通过肾上腺素能、胆碱能、氮能、肽能神经传递来调节其蠕动<sup>[20]</sup>。在正常 UJ 中,神经元主要存在于肌束间隙和肌束内<sup>[8]</sup>。研究者在 UPJO 及 UVJO 狭窄段观察到神经支配缺陷,发现神经生长因子表达下调、神经末梢萎缩、神经元减少甚至缺失<sup>[6,8,21-22]</sup>。提示神经支配缺陷可引起肾盂输尿管平滑肌收缩不连续而导致内源性梗阻<sup>[6,8,21]</sup>。

##### (二)肌源性理论

肾盂输尿管蠕动的本质是平滑肌收缩<sup>[23]</sup>。肾盂输尿管平滑肌收缩产生蠕动可将尿液自上尿路推入膀胱,而离体输尿管也存在自主蠕动<sup>[19]</sup>。肾盂输尿管平滑肌有自发性收缩能力,以肾盂处频率最高,由其控制其他潜在的启动区域。肾盂起搏起始于肾盂肾盏边缘,由单一起搏细胞产生可扩散的电活动,并向远端传递<sup>[24-26]</sup>。这种电活动传递有赖于肾盂输尿管平滑肌之间缝隙连接形成低电阻结构<sup>[25]</sup>。

肾盂输尿管平滑肌细胞有非典型平滑肌细胞(atypical smooth muscle cell, ASMC)和典型平滑肌细胞(typical smooth muscle cell, TSMC)两类,目前认为前者是驱动蠕动收缩的起搏细胞<sup>[23,26-28]</sup>。另有一类介于两者之间的间质细胞(interstitial cell, IC),承担着起搏细胞或平滑肌细胞的作用,它与 ASMC 和 TSMC 紧密连接,可加速 ASMC 的自发瞬时去极化,以触发邻近 TSMC 的动作电位,从而让平滑肌细胞在尿路中同步、节律性收缩和舒张,将尿液推向远端<sup>[23,26]</sup>。IC 本身也

具有自律性,在上尿路中断的情况下可取代 ASMC 成为起搏器,维持肾盂输尿管的电活动和蠕动<sup>[26,28]</sup>。起搏细胞的减少或缺失以及平滑肌细胞的异常,将导致肾盂输尿管正常蠕动波受阻,进而引起功能性尿路梗阻。

##### (一)Cajal 间质细胞密度降低

Cajal 间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)是一类表达 c-kit 的 IC,最初被发现于消化道中,是消化道蠕动的起搏细胞<sup>[7]</sup>。其在肾盂输尿管中具有产生和协调自发动作电位的功能<sup>[7,28]</sup>。在 UPJO 及 UVJO 患者中,可以观察到狭窄段 ICC 密度降低或功能改变甚至缺失<sup>[7,9,17,29-30]</sup>。Babu 等<sup>[9]</sup>发现 ICC 减少的病理改变与孕 22~24 周胎儿输尿管组织学形态相似,认为 UPJO 及 UVJO 的梗阻段发生改变可能提示胎儿发育中的成熟障碍。ICC 的减少或缺失可能导致平滑肌收缩的协调性破坏,使蠕动波衰减进而出现功能性梗阻<sup>[7-8]</sup>。

##### (二)平滑肌的改变

除神经支配、ICC 的异常以外,狭窄段同样存在平滑肌发育不良。肌细胞凋亡增加、平滑肌紊乱、过多的胶原堆积取代平滑肌,是 UPJO 及 UVJO 狭窄段的共同特征<sup>[8-9,22,29-32]</sup>。UPJO 狭窄段平滑肌萎缩,纵向肌纤维取代正常的螺旋肌,进而出现节段性平滑肌衰减导致弥漫性肌肉丢失<sup>[21,33]</sup>;UVJO 患者中观察到狭窄段外层的环状肌肥大、内层纵向肌萎缩伴胶原增加<sup>[17]</sup>。以上结论说明平滑肌的改变会导致输尿管的正常收缩受到影响,无法传递蠕动波而出现功能性梗阻。

#### 二、梗阻近端输尿管的病理生理改变

输尿管梗阻后,梗阻近端将受到机械应力并出现氧化应激,随后核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)被激活,进而出现促炎细胞因子及纤维化相关基因的表达<sup>[34]</sup>。前者如肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )可进一步激活 NF- $\kappa$ B,促进自身及其他促炎细胞因子的表达,形成强化回路<sup>[35]</sup>。

炎症可导致纤维化,输尿管平滑肌促炎细胞因子的表达与平滑肌纤维化程度呈正相关<sup>[15]</sup>。在小鼠单侧输尿管梗阻(unilateral urethral obstruction, UUO)模型中发现,梗阻的输尿管首先出现促炎表型的 M1 巨噬细胞浸润,其表达的细胞因子、趋化因子与黏附分子增加,并促进炎症、凋亡。在 UUO 模型术后 7 d,输尿管中可见 M2 型巨噬细胞浸润,并与炎症消退、组织愈合有关,可抵消 M1 型巨噬细胞的增加,侵入炎症部位,表达促进增殖、减少凋亡的再生营养因子,如转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1),并释放至细胞外基质(extracellular matrix, ECM),诱导纤维化<sup>[11]</sup>。

TGF- $\beta$ 1 是驱动纤维化的主要因素<sup>[15]</sup>。TGF- $\beta$ 1 可通过 Smad 和非 Smad 依赖性通路促进纤维化相关基因的表达。TGF- $\beta$ 1 与细胞膜上的受体 TGFRI、TGFR2 结合,使得 Smad 2、Smad 3 磷酸化,并与 Smad 4 结合形成聚合体,随后转入核内介导靶基因的转录。此聚合体可被 Smad 7 所抑制。由于 TGF $\beta$ 1 可通过多种途径,以及与其他通路之间相互作用诱导纤维化,被认为是抗纤维化治疗的潜在靶点<sup>[36]</sup>。在 TGF- $\beta$ 1

诱导纤维化的途径中,研究最多的是其对成纤维细胞的作用。TGF- $\beta$ 1 是激活成纤维细胞分泌 ECM 的主要因素,长期被激活的成纤维细胞转变为肌成纤维细胞,后者的标志是表达  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)。在输尿管纤维化过程中,TGF- $\beta$ 1 与  $\alpha$ -SMA 的表达呈正相关<sup>[16]</sup>。肌成纤维细胞兼具成纤维细胞、平滑肌细胞的特征,是纤维化过程中 ECM 的主要来源<sup>[16,36]</sup>。最终,这些病理生理变化将导致输尿管组织结构发生改变,进而影响蠕动功能。

### 三、梗阻近端输尿管胶原沉积

胶原蛋白是 ECM 中最具特征的成分,其中 I 型、III 型胶原与泌尿道疾病关系最为密切<sup>[11,37]</sup>。I 型胶原可形成厚纤维,横截面积较大,是组织抗拉伸强度的主要来源,在大多数结缔组织中均有表达<sup>[37]</sup>。III 型胶原则形成薄纤维,横截面积较小,提供了更大的可扩展性,在相对有弹性的组织中较多。III 型与 I 型胶原形成异型纤维,对 I 型胶原纤维的形成至关重要<sup>[37]</sup>。Medel 等<sup>[38]</sup>通过电镜发现在正常输尿管中胶原蛋白主要形成厚纤维,纵向围绕并分离平滑肌束,使得肌肉收缩产生纵向蠕动波,将尿团向膀胱运输。与 Medel 等<sup>[38]</sup>的研究结果一致, Lee 等<sup>[39]</sup>发现正常输尿管中以 I 型胶原为主(8.3%  $\pm$  9%), III 型胶原含量相对较少(4.5%  $\pm$  2%)。

异常的胶原沉积可导致输尿管纤维化<sup>[11]</sup>。Reicherz 等<sup>[11]</sup>研究证实梗阻输尿管的外膜及固有层胶原纤维增加,并延伸到输尿管平滑肌层,导致输尿管纤维化。大多数纤维化中 I 型与 III 型胶原的合成均增加,且以 I 型胶原为主<sup>[39-40]</sup>。I 型胶原的产生和沉积增加可使输尿管抗拉伸强度增加,在输尿管中可导致高阻力和输尿管内压力增加,使得收缩幅度减小,尿液流动受阻。因为 III 型胶原与 I 型胶原形成异型纤维, I 型胶原的减少可能导致 III 型纤维适应性增加,从而增加输尿管的膨胀性,最终出现巨输尿管症<sup>[37]</sup>。电镜扫描显示,在 POM 中扩张段输尿管有明显的肌肥大和环形胶原增生,胶原纤维更致密且曲折,使得肥大的肌肉产生不包括输尿管腔的环形蠕动波,导致持续的尿滞留和扩张<sup>[38]</sup>。

### 四、梗阻近端输尿管平滑肌的继发性改变

#### (一)平滑肌肥大

输尿管平滑肌被分成不同厚度和方向的肌束,平滑肌细胞的规律舒缩产生输尿管的蠕动<sup>[23,25-26]</sup>。输尿管梗阻后其扩张的近端部分出现平滑肌肥大,肌层厚度增加,但肌肉含量并未增加<sup>[39]</sup>。肥大的肌肉可增加扩张段的收缩力,从而增加蠕动以试图清除滞留的尿液,但随着梗阻时间的延长,蠕动将逐渐减少,最终失去蠕动功能<sup>[11,41]</sup>。Chuang 等<sup>[15-16]</sup>研究表明,在大鼠 UUO 模型中,随着梗阻时间的延长,输尿管平滑肌厚度不断增加,纤维化程度越发严重。POM 中也出现平滑肌比例增加,这是输尿管壁张力增加的继发反应<sup>[17]</sup>。Reicherz 等<sup>[11]</sup>认为梗阻后期输尿管蠕动减少可能是纤维化组织增大了细胞间间隙所造成,而非平滑肌功能受损。纤维化组织可干扰肌细胞运动,增加输尿管壁硬度,阻碍蠕动<sup>[8,11,15-16]</sup>。

#### (二)平滑肌凋亡

TGF- $\beta$ 1、促炎细胞因子、氧化应激、机械牵拉以及异常的 ECM 沉积都可诱导细胞凋亡<sup>[2]</sup>。在 UUO 模型中,术后 14 d 可在梗阻输尿管平滑肌层发现凋亡细胞<sup>[15-16]</sup>。POM 中输尿管壁牵张也将导致细胞凋亡<sup>[17]</sup>。肌细胞的凋亡碎片在被吞噬清除过程中可进一步诱发强烈的纤维化信号,尤其是 TGF- $\beta$ 1,形成纤维化强化回路<sup>[8]</sup>。肌细胞的凋亡也可影响输尿管的蠕动功能,加重梗阻症状,即使在输尿管梗阻解除后蠕动恢复依然缓慢,限制了术后肾功能的恢复<sup>[11,41]</sup>。

#### (三)起搏细胞的改变

梗阻导致近端压力增大可能导致 ASMC 起搏功能衰退<sup>[23]</sup>。在梗阻初期 ICC 代偿活性增加,可短暂恢复部分有效的尿路引流,但随着时间的推移,代偿逐渐消退,ICC 活性随之下降<sup>[28,42-43]</sup>。起搏细胞活性下降、起搏功能衰退可导致平滑肌收缩功能减退,也将限制术后输尿管蠕动功能的恢复。

### 五、梗阻近端输尿管电活动改变

输尿管的电活动与其蠕动密切相关<sup>[44]</sup>。Hammad 等<sup>[44]</sup>用电极探针记录了大鼠 UUO 模型输尿管电活动,发现正常大鼠输尿管可产生从肾到输尿管的自发电活动,平均频率 17.0 次/分,平均速度 1.6 cm/s。结扎输尿管后,梗阻近端电活动频率即刻增加,但随后开始逐渐下降,直至持续低频传播,电脉冲速度则在结扎输尿管后随梗阻时间延长而逐渐下降。梗阻近端电脉冲频率在结扎后立即增加,可能是近端压力增加的结果,这也解释了梗阻后近端输尿管蠕动的增加,而随着梗阻时间延长,电脉冲频率逐渐下降,输尿管蠕动也将减少<sup>[11,41,44]</sup>。梗阻后电脉冲速度下降可能有以下原因,如肌细胞间缝隙连接的减少或关闭,牵拉诱导的细胞内阻力发生改变,牵拉激活通道的活性增加,参与冲动传导的细胞数量减少<sup>[44]</sup>。电脉冲向远端扩散的速度下降可能导致平滑肌收缩的同步性和协调性下降、输尿管蠕动效率降低<sup>[25]</sup>。

### 六、总结与展望

在先天性尿路梗阻的研究中,输尿管常常被忽视。目前,肾盂成形术是治疗严重 UPJO 的有效手段<sup>[1,8,21,32]</sup>,输尿管再植术是治疗严重 POM 的有效手段<sup>[9]</sup>。即使在梗阻解除后肾功能仍然恢复缓慢,甚至在严重病例中出现持续性肾功能损害,这可能与输尿管的蠕动功能障碍有关<sup>[1,8,11,15-16]</sup>。研究证实梗阻后输尿管近端可出现平滑肌肥大、凋亡、胶原沉积、纤维化以及起搏功能衰退等继发性改变,影响蠕动功能<sup>[9,17,23,28,33,38,42-43]</sup>。输尿管蠕动在术后尿液引流中发挥重要作用,研究其变化有助于寻找减轻输尿管组织损伤、促进蠕动功能恢复的治疗方案。Chuang 等<sup>[15-16]</sup>研究发现,塞来昔布与阿托伐他汀治疗可降低大鼠 UUO 模型中输尿管梗阻近端部分纤维化、减少促炎细胞因子的表达及细胞凋亡水平,并减少输尿管积水及输尿管平滑肌纤维化程度。Park 等<sup>[41]</sup>研究表明,促红细胞生成素治疗可减少小鼠 UUO 模型中输尿管梗阻近端区域的细胞凋亡,从而加速解除梗阻后输尿管蠕动功能的恢复。因此,我们推测可能存在其他药物及



治疗方法抑制甚至逆转梗阻近端输尿管的组织结构损伤,改善输尿管蠕动功能,这些治疗将有利于术后肾积水的消退和肾功能恢复。然而目前仅有少数研究使用药物来干预动物模型,因此有必要探究更多安全有效的治疗方法。UUO 模型是最常用于研究尿路梗阻的动物模型,而对于先天性尿路梗阻,使用新生啮齿类动物的可逆、不全性 UUO 模型是最佳选择<sup>[2]</sup>。

目前研究对于输尿管组织损伤及功能改变的理解尚不完整,本综述提出了未来研究的潜在领域,这些可能有助于人们深入了解输尿管组织损伤和蠕动功能障碍的机制并提出新的治疗方案,为加速先天性尿路梗阻患儿术后肾功能恢复提供理论支持。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Chevalier RL. Congenital urinary tract obstruction; the long view [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22(4): 312-319. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.01.012.
- [2] Klein J, Gonzalez J, Miravete M, et al. Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models [J]. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92(3): 168-192. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2010.00727.x.
- [3] Tangirala S, Bhaskaranand N, Kini PG, et al. Clinical profile and outcome of children with congenital obstructive uropathy [J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(4): 354-359. DOI: 10.1007/s12098-019-02876-w.
- [4] McLeod DJ, Ching CB, Sebastião YV, et al. Common clinical markers predict end-stage renal disease in children with obstructive uropathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(3): 443-448. DOI: 10.1007/s00467-018-4107-z.
- [5] Chang CP, McDill BW, Neilson JR, et al. Calcineurin is required in urinary tract mesenchyme for the development of the pyeloureteral peristaltic machinery [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(7): 1051-1058. DOI: 10.1172/JCI20049.
- [6] Görmüş U, Kasap M, Akpınar G, et al. Comparative proteome analyses of ureteropelvic junction obstruction and surrounding ureteral tissue [J]. *Cells Tissues Organs*, 2020, 209(1): 2-12. DOI: 10.1159/000506736.
- [7] Samaranayake UMJE, Mathangasinghe Y, Liyanage UA, et al. Variations in the density and distribution of cajal like cells associated with the pathogenesis of ureteropelvic junction obstruction; a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Surg*, 2021, 8: 721143. DOI: 10.3389/fsurg.2021.721143.
- [8] Kajbafzadeh AM, Payabvash S, Salmasi AH, et al. Smooth muscle cell apoptosis and defective neural development in congenital ureteropelvic junction obstruction [J]. *J Urol*, 2006, 176(2): 718-723. DOI: 10.1016/j.juro.2006.03.041.
- [9] Babu R, Vittalraj P, Sundaram S, et al. Pathological changes in ureterovesical and ureteropelvic junction obstruction explained by fetal ureter histology [J]. *J Pediatr Urol*, 2019, 15(3): 240.e1-240.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.02.001.
- [10] Gimpel C, Masioni L, Djakovic N, et al. Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(9): 1679-1686. DOI: 10.1007/s00467-010-1523-0.
- [11] Reicherz A, Eltit F, Almutairi K, et al. Ureteral obstruction promotes ureteral inflammation and fibrosis [J]. *Eur Urol Focus*, 2023, 9(2): 371-380. DOI: 10.1016/j.euf.2022.09.014.
- [12] Väreä S, Omling E, Börjesson A, et al. Resolution of hydronephrosis after pyeloplasty in children [J]. *J Pediatr Urol*, 2021, 17(1): 102.e1-102.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.10.031.
- [13] Wickramasekara N, Ignatius J, Lamahewage A. Sonographic follow-up after pyeloplasty: a large, retrospective cohort analysis [J]. *Pediatr Surg Int*, 2023, 39(1): 132. DOI: 10.1007/s00383-023-05422-0.
- [14] He Y, Wu XM, Xu YR, et al. Ureteral dilation recovery after intravesical reimplantation in children with primary obstructive megaureter [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1164474. DOI: 10.3389/fped.2023.1164474.
- [15] Chuang YH, Chuang WL, Huang SP, et al. Atorvastatin ameliorates tissue damage of obstructed ureter in rats [J]. *Life Sci*, 2011, 89(21/22): 795-805. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.09.010.
- [16] Chuang YH, Chuang WL, Huang SP, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates ureteric damage in rats with obstructed uropathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 569(1/2): 126-137. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.04.046.
- [17] Kart Y, Karakuş OZ, Ateş O, et al. Altered expression of interstitial cells of Cajal in primary obstructive megaureter [J]. *J Pediatr Urol*, 2013, 9(6 Pt B): 1028-1031. DOI: 10.1016/j.jpuro.2013.02.003.
- [18] Yiee JH, Johnson-Welch S, Baker LA, et al. Histologic differences between extrinsic and intrinsic ureteropelvic junction obstruction [J]. *Urology*, 2010, 76(1): 181-184. DOI: 10.1016/j.urology.2010.02.007.
- [19] Roshani H, Weltings S, Dabhoiwala NF, et al. Pharmacological modulation of ureteric peristalsis in a chronically instrumented conscious pig model: effect of adrenergic and nitrenergic modulation [J]. *World J Urol*, 2016, 34(5): 747-754. DOI: 10.1007/s00345-015-1663-8.
- [20] Alberti C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, biomarkers to predict renal damage evolution [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(2): 213-219.
- [21] Zhang PL, Peters CA, Rosen S. Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14(8/9): 820-826. DOI: 10.1007/s004679900240.
- [22] Azili MN, Güney D, Kaçar A, et al. Is there an association between histopathological changes in the lower ureter and renal functions? Evaluation of patients who underwent ureteroneocystostomy for ureterovesical obstruction or vesicoureteral reflux [J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(1): 225-228.
- [23] Hashitani H, Nguyen MJ, Noda H, et al. Interstitial cell modulation of pyeloureteric peristalsis in the mouse renal pelvis examined using FIBSEM tomography and calcium indicators [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(5/6): 797-813. DOI: 10.1007/s00424-016-1930-6.
- [24] Hunziker M, O'Donnell AM, Gosemann J, et al. Altered anoctamin-1 and tyrosine phosphorylation in congenital ureteropelvic junction obstruction [J]. *J Pediatr Surg*, 2020, 55(8): 1621-1625. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.001.
- [25] Burdya T, Lang RJ. Excitation-contraction coupling in ureteric smooth muscle: mechanisms driving ureteric peristalsis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1124: 103-119. DOI: 10.1007/978-981-13-5895-1\_4.
- [26] Lang RJ, Hashitani H. Pacemaker mechanisms driving pyeloureter-

- ic peristalsis; modulatory role of interstitial cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1124: 77-101. DOI: 10. 1007/978-981-13-5895-1\_3.
- [27] Hashitani H, Lang RJ, Mitsui R, et al. Distinct effects of CGRP on typical and atypical smooth muscle cells involved in generating spontaneous contractions in the mouse renal pelvis [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158 (8): 2030-2045. DOI: 10. 1111/j. 1476-5381. 2009. 00514. x.
- [28] Kołęda P, Pilecki W. Nature of interstitial cells of Cajal of the upper urinary tract [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23 (4): 627-632. DOI: 10. 17219/acem/37245.
- [29] Wishahi M, Mehena AA, Elganzoury H, et al. Telocyte and Cajal cell distribution in renal pelvis, ureteropelvic junction (UPJ), and proximal ureter in normal upper urinary tract and UPJ obstruction: reappraisal of the aetiology of UPJ obstruction [J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 2021, 80 (4): 850-856. DOI: 10. 5603/FM. a2020. 0119.
- [30] Wishahi M, Hafiz E, Wishahy AMK, et al. Telocytes, c-Kit positive cells, smooth muscles, and collagen in the ureter of pediatric patients with congenital primary obstructive megaureter: elucidation of etiopathology [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2021, 45 (3): 257-265. DOI: 10. 1080/01913123. 2021. 1954734.
- [31] Cancian M, Pareek G, Caldamone A, et al. Histopathology in ureteropelvic junction obstruction with and without crossing vessels [J]. *Urology*, 2017, 107: 209-213. DOI: 10. 1016/j. urology. 2017. 05. 013.
- [32] Babu R, Vittalraj P, Sundaram S, et al. Comparison of different pathological markers in predicting pyeloplasty outcomes in children [J]. *J Pediatr Surg*, 2020, 55 (8): 1616-1620. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2019. 08. 015.
- [33] Pintér AB, Horváth A, Hrabovszky Z. The relationship of smooth muscle damage to age, severity of pre-operative hydronephrosis and post-operative outcome in obstructive uropathies [J]. *Br J Urol*, 1997, 80 (2): 227-233. DOI: 10. 1046/j. 1464-410x. 1997. 00311. x.
- [34] Abbas NAT, El Salem A, Awad MM. Empagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal fibrosis in rats exposed to unilateral ureteric obstruction: potential role of klotho expression [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2018, 391 (12): 1347-1360. DOI: 10. 1007/s00210-018-1544-y.
- [35] Hosseinian S, Rad AK, Bideskan AE, et al. Thymoquinone ameliorates renal damage in unilateral ureteral obstruction in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69 (4): 648-657. DOI: 10. 1016/j. pharep. 2017. 03. 002.
- [36] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (6): 325-338. DOI: 10. 1038/nrneph. 2016. 48.
- [37] Tokhmafshan F, Brophy PD, Gbadegesin RA, et al. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32 (4): 565-576. DOI: 10. 1007/s00467-016-3386-5.
- [38] Medel RJr, Quesada EM. Ultrastructural characteristics of collagen tissue in normal and congenitally dilated ureter [J]. *Eur Urol*, 1985, 11 (5): 324-329. DOI: 10. 1159/000472529.
- [39] Lee BR, Silver RI, Partin AW, et al. A quantitative histologic analysis of collagen subtypes; the primary obstructed and refluxing megaureter of childhood [J]. *Urology*, 1998, 51 (5): 820-823. DOI: 10. 1016/s0090-4295(98)00013-2.
- [40] Haralambous-Gasser A, Chan D, Walker RG, et al. Collagen studies in newborn rat kidneys with incomplete ureteric obstruction [J]. *Kidney Int*, 1993, 44 (3): 593-605. DOI: 10. 1038/ki. 1993. 286.
- [41] Park E, Cox M, Scotland K, et al. Erythropoietin promotes functional recovery via anti-apoptotic mechanisms in mouse unilateral ureteral obstruction [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25 (2): 245-251. DOI: 10. 1007/s12192-020-01067-3.
- [42] Koleda P, Apoznanski W, Wozniak Z, et al. Changes in interstitial cell of Cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction [J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44 (1): 7-12. DOI: 10. 1007/s11255-011-9970-5.
- [43] Apoznanski W, Koleda P, Wozniak Z, et al. The distribution of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45 (3): 607-612. DOI: 10. 1007/s11255-013-0454-7.
- [44] Hammad FT, Lammers WJ, Stephen B, et al. Propagation characteristics of the electrical impulse in the normal and obstructed ureter as determined at high electrophysiological resolution [J]. *BJU Int*, 2011, 108 (2 Pt 2): E36-E42. DOI: 10. 1111/j. 1464-410X. 2011. 10378. x.

(收稿日期: 2024-01-26)

**本文引用格式:** 黄绍刚, 徐瑞, 曾椰峰, 等. 先天性尿路梗阻患儿输尿管组织损伤及功能改变的研究进展 [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24 (2): 196-200. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-2024 01059-017.

**Citing this article as:** Huang SG, Xu R, Zeng YF, et al. Research advances in urethral tissue injuries and functional changes in children with congenital urinary tract obstruction [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24 (2): 196-200. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-2024 01059-017.