生理科学与临床 ·

癌症痛的神经生物学机制研究进展 *

张　瑛　韩济生　王　韵△(北京大学神经科学研究所,神经科学教育部重点实验室,北京 100083)

摘要　癌症痛是影响癌症病人生活质量的一个严重问题,但长期以来由于缺乏合适的动物模型,对其神经机制的研究甚少。近年出现的小鼠股骨、跟骨、肱骨和大鼠胫骨癌症痛模型,极大地推动了癌症痛的基础研究。初步研究表明,癌症痛有其独特的神经化学机制,骨质破坏、外周敏化、中枢敏化及神经侵蚀都参与了癌症痛的产生。本文综述了癌症痛动物模型、癌症痛的产生机制及其药物治疗等方面的研究进展。

关键词　癌性骨痛;动物模型;神经机制;药物治疗

中图分类号　R338

Progress in the Basic Research on Neurobiological Mechanisms of Cancer Pain

ZHANG Ying, HAN Ji-Sheng, WANG Yun (*Neuroscience Research Institute, Peking University; Key Laboratory of Neuroscience, Ministry of Education*, Beijing 100083)

Abstract　Pain shows the most disruptive influence on the quality of the life of cancer patients. However, the basic neurobiology of cancer pain is poorly understood, as no appropriate animal model of cancer pain is available. New insights into these mechanisms are now arising from femur, calcaneus, humerus model of cancer pain in murine and tibia model in rats. Cancer pain has its unique mechanisms such as osteolysis, peripheral sensitization, central sensitization and nerve entrapping, which are all involved in the development and maintenance of cancer pain. Here we summarized the study progress of cancer pain animal models, neurochemical mechanisms and drugs for treatment of cancer pain from recent literatures.

Key words　Cancer pain; Animal model; Neural mechanism; Drug therapy

慢性疼痛是当今国际疼痛研究的热点,根据发生的原因不同,可分为炎症痛、神经病理性痛和癌症痛等。炎症痛和神经病理性痛的神经机制研究已取得很大进展,但对于癌症痛,由于长期以来缺乏合适的动物模型,对其机制的认识甚少。

随着癌症诊疗技术的进步,癌症病人生存时间的延长,癌症痛成为影响癌症病人生活质量的一个严重问题。大约 30 %～50 %的癌症病人和 75 %～95 %的晚期癌和转移癌病人都有疼痛的发生[1]。由于临床现有治疗措施的局限性及现用药物不可克服的毒副作用,45 %的癌症病人其疼痛未得到有效控制[2]。因而对癌症痛机制的研究显得尤为重要,迫切需要有成熟的癌症痛动物模型。骨癌痛是癌症病人最常见的一种疼痛[3],也是肿瘤发生骨转移时最常见的症状之一。三分之一的晚期癌症病人都会发生骨转移[4],骨转移也被认为是癌症引起疼痛最常见的原因。因而目前关于癌症痛的实验研究大多集中于骨癌痛。本文就癌症痛动物模型、癌症痛产生的机制及目前主要的药物治疗手段等方面所取得的进展进行了综述。

一、癌症痛动物模型的建立

1999 年美国的 Schiwei 等人首次报道了小鼠股骨癌症痛模型。具体操作方法是将 10^5 NCTC2472 纤维肉瘤细胞经膝关节切开术种植于同源 C3H/HeJ 小鼠股骨远端的骨髓腔内。结果发现在种植后(post implantation day, PID)的第 21 天,经 X 光片可观察到明显的骨质破坏,组织学切片显示破骨细胞数目增多和骨结构重建。行为上动物出现自发痛现象(spontaneouspain),表现为同侧肢体的蜷缩和保

* 国家重点基础研究计划"脑功能和脑重大疾病的基础研究(G1999054000)"及国家自然科学基金委重点项目(30330026)资助课题

△通讯作者

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

护行为,同时出现触诱发痛(allodynia),并且痛行为与骨质破坏的程度成正相关,3～30mg/kg 吗啡皮下注射(s.c.)可翻转,并呈剂量依赖关系[5]。2001 年 Wacnik 等在前人研究的基础上进行了改进,应用同一细胞建立了小鼠跟骨癌症痛模型,该模型各项指标出现时间早,如在种植后 3 天出现触诱发痛,6 天出现骨溶解,10 天出现冷痛敏。与股骨模型相比,选取后脚掌部位更易于进行痛行为的测定、电生理学记录、解剖学和组织学观察、局部用药等,同时避免了膝关节切开术对小鼠下肢运动功能可能造成的影响[6]。之后他们还建立了小鼠肱骨癌症痛模型,方法及各项指标与跟骨癌症痛模型类似[7]。

2002 年英国学者 Medhurst 等建立了大鼠胫骨癌症痛模型,可视为转移性骨癌痛模型。该模型是在同源 SD 大鼠的胫骨骨髓腔内注射 3×10^3 MRMT-1 大鼠乳腺癌细胞,种植后 10～14 天 X 光片上显示胫骨骨质显著破坏,20 天骨矿物含量和密度下降,组织学切片抗酒石酸酸性磷酸酶染色观察到活跃的成骨和破骨活动,破骨细胞数量增多。实验组与注射 Hank's 液和热灭活细胞的对照组相比,动物的一般情况包括体重增长和体核温度良好,但在种植后 12～14 天动物出现触诱发痛和痛觉过敏,1～3mg/kg 吗啡 s.c. 可翻转这些痛行为。放射学和组织学检查未发现肿瘤向其它部位的扩散[8]。大鼠模型手术操作简便,测痛方法成熟,其研究意义也更为重大。晚期乳腺癌病人骨转移发生率为 70%,而在因乳腺癌死亡的病人中则高达 90%[9]。肺癌、卵巢癌及前列腺癌等骨转移发生率都很高。转移性骨癌痛较原发性骨癌痛具有更大的研究价值。

以上动物模型和人类癌症痛有诸多相似之处。在人类,肿瘤造成的渐进性骨质破坏可以引起受损部位的持续钝痛。随骨质破坏的加剧,疼痛逐渐增强,移动或轻触可以引发急性痛。在到达极度痛之前,常因运动、负重或自发地间断发生突破痛[1],其发生的程度和频率与骨质破坏和溶骨活性成正相关。在动物模型中肿瘤细胞侵蚀骨质,形成局灶性的病理改变,并且产生类似的行为变化。吗啡用于治疗癌症痛在人类或动物模型中都是有效的。

二、癌症痛的发生机制

肿瘤造成骨质破坏、反应性肌肉痉挛、局部和血液钙离子浓度升高及炎症介质释放等都可能参与癌症痛的产生。但在癌症发展并没有出现炎症和神经损伤的早期阶段,已经出现痛觉过敏、触诱发痛和自发痛,并且不伴有炎症和神经损伤所引起的信号因子的变化,这些表明癌症痛有其独特的机制[6]。炎症和神经病理因素在肿瘤发展的后期发挥作用,早期则是由肿瘤造成的骨质破坏和肿瘤组织自身介导了疼痛的产生。这些实验结果多数是在小鼠模型中获得的。

(一)溶骨　对骨转移病人骨代谢的临床分析表明肿瘤所致骨质破坏(骨溶解)与骨癌痛的发生相关。对动物模型的研究证实肿瘤刺激破骨细胞,引起骨溶解和骨形成的失衡,产生明显的骨质破坏,而且其破坏程度与痛行为、脊髓和背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的神经化学改变呈正相关。破骨细胞在其中发挥了重要作用,它是体内主要的骨吸收细胞,肿瘤诱导骨骼转录因子 NF-kB 的受体激活物表达增强,破骨细胞生成增加,造成了骨质破坏[10]。

(二)外周敏化　初级感觉神经元位于 DRG,发出两类纤维,粗大的有髓 Aβ 纤维传导非伤害性刺激,纤细的有髓 Aδ 和无髓的 C 纤维被认为是多觉伤害性感受器(nociceptor),分布有感受不同刺激的多种受体,如感受热刺激的辣椒素受体(vanilloid receptor type1, VR1),感受冷刺激的冷受体 CMR-1 和 TRPM8,感受机械刺激的机械门控离子通道 P_2X_3 嘌呤受体,感受化学刺激的内皮素受体、前列腺素受体、神经营养因子受体和酸敏感的离子通道(acid-sensing ion channel, ASIC)等,可将各种伤害性信息转化为电化学信号传导至中枢神经系统。在持续的外周刺激下,DRG 神经元可发生可塑性变化,同时可激活寂静伤害性感受器(silent nociceptor),外周神经敏感性增加,表现出痛阈降低和痛觉反应增强(痛觉过敏)和非伤害性刺激引发伤害性反应(触诱发痛)。

肿瘤组织除肿瘤细胞以外还包括各种炎症细胞如巨噬细胞、中性粒细胞及 T 细胞,共同分泌肿瘤坏死因子(TNF)α、前列腺素(PGE)、内皮素(ET)、白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、上皮生长因子、转化生长因子 β 及血小板源性生长因子等,作用于各自的受体,激活和敏化感受器。在小鼠胫骨癌症痛模型中观察到,非伤害性刺激可引起初级传入神经末梢在脊髓背角浅层释放 P 物质(SP),SP 受体(SPR)内吞,V-VI 层 c-fos 基础表达和非伤害性刺激作用后表达水平明显增加。c-fos 的异常表达可作为感受器激活和敏化的标志。在同节段 DRG 中 SP、植物凝集素 4(IB_4)、钙降素基因相关肽(CGRP)、甘

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

丙肽(galanin)和神经肽 Y(NPY)未见明显改变。

ET-1 被证明参与了肿瘤与外周神经的相互作用,通过 ET_A 受体发挥作用。种植后 7～12 天采用微灌流方法收集肿瘤部位的组织间液,ET 含量增加。肿瘤组织匀浆和 NCTC2472 细胞离体测定都显示相同的结果。脚掌注射 ET-1 增加了正常鼠和癌症痛模型鼠的痛敏行为,ET_A 受体的拮抗剂 BQ-123 部分阻断了这种痛敏行为[6]。在人类,转移性乳腺癌病人中也观察到高浓度的 ET-1 分泌。ET-1 可能是参与癌症痛的重要致痛物质之一。

氢离子在癌症痛产生中可能发挥重要作用。肿瘤组织的胞内和胞外环境都有明显的酸化。炎症细胞在侵入肿瘤组织时释放氢离子,肿瘤部位细胞代谢旺盛,细胞死亡或凋亡时也会释放胞内离子,形成以酸性代谢产物聚集为特征的酸化环境,从而激活感受器上的氢离子受体 VR1 和 ASIC。酸化在骨肿瘤中起着尤为重要的作用。破骨细胞只有在 pH 4.0～5.0 的环境下才能发挥作用,它在酸化环境下的大量激活造成了骨质破坏。

跟骨癌症痛模型小鼠在肿瘤细胞种植后的 9～17 天,电生理学记录到肿瘤部位皮肤 C 纤维有自发放电,热痛阈下降 3.5 ℃左右。自发放电的 C 纤维感受野多数集中在肿瘤周围 2 mm 的范围内,少数可距肿瘤 3.5 mm,放电数目随肿瘤生长增加,80 % 的自发放电集中发生在 13～17 天。PGP(protein gene product)9.5 染色显示上皮神经纤维(ENFs)分支增加。ENFs 分支增加使感觉纤维的分布密度增加,各种致痛物质和受体的分布相应增加,可能与 C 纤维的自发放电和敏化有关。肿瘤种植后 16～24 天 ENFs 的数量急剧减少,电生理学记录到放电活动减少,说明在肿瘤后期确实有神经病理因素的参与[11]。

(三)中枢敏化　癌症痛有不同于炎症痛和神经病理性痛的中枢机制。完全弗氏佐剂注入大鼠后脚掌形成的慢性炎症痛模型,3 天后可以观察到相应的脊髓节段 SP、CGRP、蛋白激酶 Cγ(PKCγ)及 SPR 表达上调;坐骨神经横断或腰 5 神经结扎的神经病理性痛模型中,SP 和 CGRP 表达下调,甘丙肽和 NPY 表达上调;小鼠股骨癌症痛模型没有表现出上述标记物的明显改变,相反星形胶质细胞(astrocyte)则发生明显的改变,表现为病变同侧脊髓 L3～L5 节段,以 L4 节段最为显著,脊髓全层尤其是背角浅层、V-VI 层星形胶质细胞肥大(胞体增大和突起增多)及增生(数量增多),GFAP(glial fibrillary acidic protein)表达明显上调,且不伴有神经元缺失[12]。而 GFAP 表达增加主要由星形胶质细胞肥大引起,可作为星形胶质细胞激活的标志。星形胶质细胞可以分泌一系列的细胞因子和生长因子,改变神经元周围的神经化学环境,参与痛觉信号传递的调制。同时,星形胶质细胞谷氨酸天门冬氨酸转运体表达下调,可导致细胞外兴奋性氨基酸水平升高和随之引起的兴奋性毒性[13]。脊髓 III-VI 层强啡肽(dynorphin)表达上调,可能发挥促进伤害性感受的作用,参与了癌症痛的产生。c-fos 和强啡肽表达上调的神经元在位置上与肥大的星形胶质细胞靠近,它们之间是否存在一定的相互作用还有待进一步研究证实。非伤害性刺激可诱发脊髓 I 层,还有 III-V 和 X 层 SPR 内化(从胞膜移动到胞质),SPR 阳性细胞胞体和树突含 SPR 的胞内体增多。病理情况下 SP 在脊髓大量释放,引起 SPR 内化,使得 SPR 不仅富集于突触部位,SPR 还可以胞内体的形式运输、融合到胞膜的其他部位,SPR 与弥散的 SP 可在远离突触的部位发挥作用[14]。

伤害性信息经初级感觉神经元传入脊髓,再经不同的上行传导束到达高级中枢。癌症痛时发生在脊髓、脑干和前脑的神经化学改变可使脊髓对痛觉信息的应答增强,产生中枢敏化。

(四)肿瘤对外周神经的直接作用　肿瘤部位感觉神经和交感神经纤维的分布相对较少[15],但骨膜神经纤维的分布比较丰富。在肿瘤发展后期,由于肿瘤的快速生长、体积增大,骨膜受牵拉,肿瘤直接侵蚀和损伤外周神经,引起神经的机械损伤、压迫和缺血。肿瘤细胞也可以分泌蛋白溶解酶,对感觉纤维和交感纤维发生蛋白溶解作用。这些都可以形成肿瘤源性的神经病理性痛。

三、癌症痛的药物治疗

世界卫生组织(WHO)提出了癌症痛的三阶梯用药原则,该方法能使 70 %～90 %的癌症痛得到一定程度的控制。第一阶梯是对轻到中度疼痛的病人,选用非阿片类镇痛药,主要是非固醇类抗炎药(NSAID);第二阶梯是对中度疼痛的病人,选用低剂量的弱阿片类药物如可待因;第三阶梯是对中到重度疼痛的病人选用高剂量的强阿片类镇痛药,如吗啡和芬太尼(fentanyl)。这些药物具有不同的作用机制。

(一)非固醇类抗炎药　其作用机制是抑制环氧化物酶(COX)。COX 是催化花生四烯酸生成 PGE 的关键酶,包括 COX-1/COX-2。COX-1 在多种组织

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd.　All rights reserved.

表达如胃肠道、血小板和肾脏,调节正常的细胞功能,发挥细胞保护的作用。COX-2 在炎症、生长因子及肿瘤刺激物作用下被快速活化,在肿瘤细胞及聚集在其周围的巨噬细胞上有高表达[16]。特异性的 COX-2 抑制剂可以不影响 COX-1 的作用,同时起到抗炎和抗肿瘤作用。如 celecoxib 和 rofecoxib 在美国已经被批准用于骨关节炎、风湿性关节炎和急性痛的治疗,但在癌症痛实验模型中同类药 celebrex 未能发挥良好的镇痛作用。非固醇类抗炎药在癌症痛治疗中的作用还有待进一步明确。副作用可发生在胃肠道、造血系统、肾脏、中枢神经系统及心血管系统。

(二)阿片类镇痛药　通过阿片受体发挥镇痛作用,80 %以上的癌症病人需要阿片类药物控制疼痛。可待因和吗啡是重要的镇痛药,但其镇痛作用的耐受性和兴奋、嗜睡、便秘、恶心、呕吐和呼吸抑制等副作用限制了它的进一步应用。据估计阿片类药物对五分之一的癌症病人缺乏疗效[17]。美沙酮(methadone)作为一种合成的阿片类药物对癌症痛的治疗作用正在逐步受到重视。美沙酮可作用于阿片受体以外的 NMDA (N-methyl-D-asparate)、5-羟色胺和儿茶酚胺受体。中枢 NMDA 受体在吗啡耐受中起重要作用,美沙酮可作用于 NMDA 受体而翻转对吗啡的耐受,而且美沙酮同时激动 μ 和 δ 受体,具有较好的镇痛效果。美沙酮不产生代谢产物的聚集。降低阿片类药物的应用剂量,扩大其安全范围,减缓耐受和依赖的发生,协同应用小剂量阿片拮抗剂来提高镇痛效果是阿片类镇痛药的发展方向。

(三)双磷酸盐(bisphosphonate)　双磷酸盐最初被用来治疗骨肿瘤引起的高钙血症,同时是一种有效的镇痛药,用药后 50 %的病人疼痛症状有所缓解[18]。双磷酸盐可诱导乳腺癌和骨髓瘤细胞凋亡,对破骨细胞的活性、破骨细胞和肿瘤细胞的增殖、细胞因子 IL-6 和 MMP-1 (matrix-metallo-proteinase-1) 的生成发挥抑制作用,因对钙离子亲和力强而集中在骨骼部位发挥作用。癌症痛大鼠胫骨模型应用第三代双磷酸盐即 zoledronic acid 30 mg/kg s.c. 明显抑制了肿瘤细胞增殖和骨质破坏,骨矿物含量和密度维持正常水平,破骨细胞数目大量减少,痛行为减轻[19]。可能有胃肠道反应、发烧和电解质紊乱等副作用。

(四)氯氨酮 (ketamine)　氯氨酮是一种具有镇痛、镇静和麻醉作用的化合物,最初被用作麻醉诱导剂。氯氨酮可作用于阿片、肾上腺素、胆碱和 NMDA 受体,是 NMDA 受体的拮抗剂。副作用有嗜睡、眩晕、幻觉和流涎等。

(五)发展中的药物　ET 受体拮抗剂、VR1 拮抗剂、嘌呤受体拮抗剂和 ASIC 拮抗剂,可能通过阻断肿瘤对外周感受器的激活作用发挥镇痛作用。抗惊厥药物加巴喷丁(gabapentin),可作用于钙离子通道、钠离子通道和 NMDA 受体,抑制神经元放电而起到镇痛作用。OPG(osteoprotegerin)属可溶性 TNF 受体家族成员,可结合和封闭 OPG 配体(OPGL)。成骨细胞是 OPGL 最主要的来源,正常情况下 OPGL 与集落刺激因子-1 结合,刺激了破骨细胞的生成和成熟破骨细胞的活化。OPG 通过抑制 OPGL 对破骨细胞的激活发挥抑制骨质破坏的作用。OPG 在小鼠股骨癌症痛模型中应用,可完全阻断肿瘤引起的骨质破坏,去除肿瘤部位的破骨细胞,减轻但不能完全消除痛行为和神经化学改变。脊髓强腓肽和 GFAP 恢复到基线水平,c-fos 和 SPR 内化减少,但未降低至基线水平[20]。

四、结语

癌症痛动物模型的建立,为癌症痛的研究提供了有效的工具。随着对癌症痛机制认识的进一步深入,癌症痛也会从经验性的治疗向针对性的治疗方向发展。对于参与癌症痛的新的致痛物质、受体及信号传递分子的发现,将为癌症痛病人的治疗带来新的希望。

参 考 文 献

1 Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet, 1999, 353:1695～1700.

2 Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain, 2001, 93:247～257.

3 Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer, 1997, 80:1588～1594.

4 Thurlimann B, de Stoutz ND. Causes and treatment of bone pain of malignant origin. Drugs, 1996, 51:383～398.

5 Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. J Neurosci, 1999, 19:10886～10897.

6 Wacnik PW, Eikmeier LJ, Ruggles TR, et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: morphology, algogen identification, and behavioral characterization of a new murine model of cancer pain. J Neurosci, 2001, 21:9355～

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

9366.
7 Wacnik PW, Kehl LJ, Trempe TM, et al. Tumor implantation in mouse humerus evokes movement-related hyperalgesia exceeding that evoked by intramuscular carrageenan. Pain, 2003, 101:175～186.
8 Medhurst SJ, Walker K, Bowes M, et al. A rat model of bone cancer pain. Pain, 2002, 96:129～140.
9 Mundy GR, Yoneda T. Facilitation and suppression of bone metastasis. Clin Orthop, 1995, 312:34～44.
10 Clohisy DR, Mantyh PW. Bone cancer pain. Cancer, 2003, 97:866～873.
11 Cain DM, Wacnik PW, Turner M, et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: changes in excitability and morphology of primary afferent fibers in a murine model of cancer pain. J Neurosci, 2001, 21:9367～9376.
12 Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, et al. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. Neuroscience, 2000, 98:585～598.
13 Lehre KP, Danbolt NC. The number of glutamate transporter subtype molecules at glutamatergic synapses: chemical and stereological quantification in young adult rat brain. J Neurosci, 1998, 18:8751～8757.
14 Sabino MA, Honore P, Rogers SD, et al. Tooth extraction-induced internalization of the substance P receptor in trigeminal nucleus and spinal cord neurons: imaging the neurochemistry of dental pain. Pain, 2002, 95:175～186.
15 O'Connell JX, Nanthakumar SS, Nielsen GP, et al. Osteoid osteoma: the uniquely innervated bone tumor. Mod Pathol, 1998, 11:175～180.
16 Kundu N, Yang Q, Dorsey R, et al. Increased cyclooxygenase-2 (cox-2) expression and activity in a murine model of metastatic breast cancer. Int J Cancer, 2001, 93:681～686.
17 Ahmedzai S. New approaches to pain control in patients with cancer. Eur J Cancer, 1997, 33 (Suppl 6):S8～14.
18 Coleman RE. How can we improve the treatment of bone metastases further? Curr Opin Oncol, 1998, 10 (Suppl 1):S7～13.
19 Walker K, Medhurst SJ, Kidd BL, et al. Disease modifying and anti-nociceptive effects of the bisphosphonate, zoledronic acid in a model of bone cancer pain. Pain, 2002, 100:219～229.
20 Honore P, Luger NM, Sabino MA, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. Nat Med, 2000, 6:521～528.

胎儿"告诉"母亲自己将要降生

是什么因素决定了孕妇即将分娩？是胎儿身体的大小，还是某种生物活性物质？决定因素来自胎儿还是来自母亲？长久以来，这个悬而未决的问题一直困扰着生殖生理学家们。解决了这一问题就可能为阻止早产发生提供有效的手段。

最近研究表明，肺泡中的表面活性物质 A(SP-A)介导了决定分娩时刻这一过程，SP-A 存在于胎儿肺中，随呼吸进入羊水。随着胎儿的发育，向羊水中分泌的 SP-A 逐渐增多，到达一定量之后"告知"母体，胎儿肺已经成熟，可以进行宫外呼吸。这种能够降低肺泡表面张力，提高肺顺应性的蛋白质起到了分娩激素的作用。

这一成果出自美国得克萨斯大学西南医学中心的 Carole R. Mendelson 教授领导的研究小组。他们对妊娠小鼠进行研究，发现羊水中的 SP-A 在孕末期(第 19 天)骤然升高，而仅仅在分娩前 2 天还检测不到 SP-A 的存在。随后，他们向孕鼠羊水中注射适量的 SP-A 发现能导致早产，而注射适量的 SP-A 的抗体能使分娩日期推迟一天。进一步研究还发现，SP-A 能活化胎鼠巨噬细胞，随后这些细胞到达母体的子宫壁并触发炎症反应，分泌炎症介质，引起宫颈口开放，子宫收缩，直至分娩。

(Science News, 2004, 165:198) (杨光锐　张志文)

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.