

## 经尿道联合灌注 SCL 和 Cx43 基因慢病毒 对糖尿病膀胱功能的影响

轩留明, 马路平, 欧阳松, 孙鹏, 谭明辉, 张永强, 王勤章

**摘要** **目的** 探究干细胞白血病基因(SCL)重组慢病毒和缝隙连接蛋白基因(Cx43)重组慢病毒联合作用对豚鼠糖尿病膀胱(DCP)功能的影响。**方法** 90只健康豚鼠适应性喂养1周后,按照200 mg/kg一次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ),定期每周监测随机血糖,正常饲养12周后,通过尿流动力学检查筛选出40只符合标准的豚鼠,将其随机分成4组:糖尿病组、SCL组、Cx43组、SCL+Cx43组。糖尿病组经尿道向膀胱内灌注0.2 ml不含基因的空慢病毒,SCL组、Cx43组使用同样方法分别灌注SCL慢病毒和Cx43慢病毒0.2 ml,SCL+Cx43慢病毒组经尿道灌注SCL、Cx43慢病毒各0.2 ml。转染14 d后进行尿流动力学检查,检查后处死豚鼠,并迅速摘取膀胱,进行冰冻膀胱切片及荧光双染。**结果** 与糖尿病组相比,SCL组、Cx43组在尿流动力学检查中差异无统计学意义( $P>0.05$ ),SCL+Cx43组尿流动力学检

查可见逼尿肌压力、腹压、膀胱压均有改善( $P<0.05$ )。糖尿病组激光共聚焦可见Cajal间质细胞(ICC)的数量减少,梭形结构及细胞突起明显被破坏,出现细胞裂解状态。SCL组、Cx43组可见ICC样细胞的梭形结构和细胞突起有所改善,细胞数量无明显变化。SCL+Cx43组可见ICC样细胞的数量增多,梭形结构及细胞突起有改善,并可形成ICC-二聚体。**结论** 经尿道联合灌注SCL和Cx43基因重组慢病毒可以成功在豚鼠DCP膀胱中转染,可恢复损伤的ICC细胞的数量及结构,并形成ICC二聚体结构,提高糖尿病膀胱逼尿肌压力,改善排尿无力、腹压排尿等特点,为治疗DCP提供了新的方向。

**关键词** 糖尿病膀胱病变;Cajal样间质细胞;干细胞白血病基因;Cx43基因

**中图分类号** R 694.5

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2022)10-1546-06  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.10.007

2022-05-18 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81960147)

作者单位:石河子大学医学院第一附属医院泌尿外科,石河子 832000

作者简介:轩留明,男,硕士研究生;

王勤章,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:wqz1969@sina.com

糖尿病发展过程中,可导致多系统并发症,其中泌尿系统常见的是糖尿病膀胱病变(diabetic cystopathy, DCP),发生率为25%~87%<sup>[1]</sup>。目前DCP的发病机制仍存在争议,研究<sup>[2]</sup>显示哺乳动物膀胱内

CHXG) constructed on the smooth titanium surface and antibacterial properties for *Porphyromonas gingivalis* of CHXG solution with different concentrations. **Methods** The titanium was polished to 7 000 mesh to mirror shape of abutment, cleaned and dried, then treated with alkalization. The samples were randomly divided into 5 groups: blank control group (C), test groups: grafted CHXG concentration of 0 ( $T_0$ ), 0.4 ( $T_1$ ), 0.8 ( $T_2$ ), 1.6 mg/ml ( $T_3$ ). The surface structural changes were observed by cold field emission scanning electron microscope (CFESEM), and the component elements of coating were analyzed semi-quantitatively. The antibacterial properties of the coating were evaluated by antibacterial zone, live/dead bacteria staining and crystal violet experiments. **Results** A dense film was formed on the surface of titanium under the CFESEM compared with C group. The content of Cl element increased with the increase of CHXG concentration. There was no inhibition zone around the samples in C and  $T_0$  groups, but it was found in  $T_1$ ,  $T_2$  and  $T_3$  groups. Live/dead bacteria staining showed no viable bacteria in the  $T_2$  and  $T_3$  groups. The results of crystal violet staining showed that  $T_1$ ,  $T_2$  and  $T_3$  groups were statistically different from C and  $T_0$  groups, but the difference between the groups  $T_2$  and  $T_3$  was not statistically significant. **Conclusion** The antibacterial coating of PDMS-CHXG is constructed successfully. The PDMS-CHXG coating displays an exceptional antibacterial property when the concentration of CHXG reaches 0.8 mg/ml.

**Key words** implant denture; abutment; polydimethylsiloxane; chlorhexidine gluconate; *Porphyromonas gingivalis*; antibacterial properties

有一种 Cajal 间质细胞 (interstitial cells of Cajal, ICC), 并证实 ICC 可能是膀胱逼尿肌兴奋的起搏细胞。有学者在 DCP 组织中发现 ICC 数量减少, 结构被破坏, 并明确 ICC 损伤是 DCP 发病原因之一<sup>[3]</sup>。细胞缝隙连接蛋白-43 (connexin 43, Cx43) 表达下调可促进 DCP 的发生<sup>[4]</sup>。前期课题组通过尿道向豚鼠 DCP 中灌注干细胞白血病 (stem cell leukemia, SCL) 基因慢病毒, 恢复 ICC 的数量及功能, 但膀胱功能恢复欠佳<sup>[5]</sup>。笔者推测在 DCP 中, ICC 及 Cx43 都有一定的损害, 仅仅恢复 ICC 的数量及结构时, 细胞间信息传递功能尚未恢复, 其膀胱功能恢复欠佳。该研究通过制作豚鼠糖尿病膀胱模型, 向膀胱内联合灌注 SCL 和 Cx43 基因重组慢病毒, 通过尿流动力学检查和激光共聚焦显微镜评估膀胱功能及 ICC 和 Cx43 变化情况。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 普通级荷兰种健康雄性豚鼠 90 只, 2~3 月龄, 购于新疆医科大学实验动物中心, 实验动物许可证号: SCXK (新) 2020-0003, 体质量 (345±7) g。饲养条件: 室温 21~24℃, 相对湿度 50%~80%。

**1.2 试剂与仪器** SCL 基因重组慢病毒、Cx43 基因重组慢病毒 (上海吉凯公司), 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) (货号: S0130, 美国 Sigma 公司), C-kit 一抗 (货号: SNBP1-43359, 美国 NOVUS 公司), Cx43 一抗 (货号: ab235585, 美国 Abcam 公司), FITC 标记抗小鼠和 TRITC 标记抗兔免疫荧光染色二抗 (货号: ZF-0311, 北京中杉金桥生物技术有限公司)。尿流动力学检查仪 (型号: PRC 026632, 加拿大 Laborie 公司), 激光共聚焦显微镜 (型号: LSM510, 德国 Carl Zeiss 公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 豚鼠 DCP 模型的制备** 90 只健康豚鼠正常饲养 1 周后禁食 8 h, 根据体质量, 一次性腹腔注射 STZ (200 mg/kg) 制作糖尿病膀胱模型。6 周后检测随机血糖, 连续监测 4 周, 以随机血糖  $\geq 16.7$  mmol/L 为界线筛选出糖尿病豚鼠<sup>[6]</sup>。将符合标准的豚鼠分笼继续正常饲养 2 周。有研究<sup>[7]</sup>显示 2 周后糖尿病豚鼠出现尿频、尿急、尿潴留等糖尿病膀胱的相应表现, 行尿流动力学检查, 豚鼠出现逼尿肌收缩无力、借助腹压排尿等特点, 认为豚鼠 DCP 模型建立成功。

**1.3.2 经尿道灌注 SCL、Cx43 基因重组慢病毒**

从糖尿病豚鼠中随机挑选 40 只豚鼠, 随机分成 4 组: 糖尿病组、SCL 组、Cx43 组、SCL + Cx43 组, 禁食 8 h, 使用七氟烷吸入麻醉, 将麻醉好的豚鼠取仰卧位, 使用一次性导尿管, 将特制导尿管插入膀胱, 在豚鼠耻骨联合上方膀胱区轻轻按压促使排出残余尿液或将其缓慢抽出, 使用无菌生理用水冲洗膀胱 3 次后灌注病毒。前期课题组研究<sup>[8]</sup>显示 SCL 和 Cx43 慢病毒的最佳感染复数 (multiplicities of infection, MOI) 为  $2 \times 10^7$  TU/0.2 ml。SCL 组和 Cx43 组灌注慢病毒液 0.2 ml, SCL + Cx43 慢病毒组灌注 SCL 和 Cx43 基因慢病毒液各 0.2 ml, 糖尿病组灌注空病毒液 0.2 ml。灌注完毕后, 使用特制阴茎夹, 夹住豚鼠阴茎 2 h 后将其继续放回笼中饲养。

**1.3.3 膀胱尿流动力学检查** 豚鼠用水合氯醛 (300 mg/kg) 进行腹腔内注射麻醉, 麻醉后将豚鼠固定于操作台上, 使用石蜡油润滑特制导尿管, 顺豚鼠阴茎尿道口缓慢插入膀胱, 插入膀胱后使用 1 ml 注射器将膀胱内尿液缓慢抽出, 使用三通阀将特制尿道管分别于测压管及灌注管相连接, 使用特制直肠测压管与尿动力仪腹压压力感受器相连接, 每根管连接之前排出空气。将灌注管排出空气后与微量注射泵连接, 灌注液为无菌生理用水, 设置灌注泵灌注速度为 10 ml/h。开启所有操作后体内调零, 当有尿液尿出后, 记录此时的尿流动力学相关的数值, 包括最大膀胱压 (maximum vesical pressure, Pves Max)、膀胱压 (vesical pressure, Pves)、腹压 (abdominal pressure, Pabd)、逼尿肌压力 (detrusor pressure, Pdet) 以及曲线变化, 连续记录 5 个排尿周期。

**1.3.4 激光共聚焦显微镜观察 ICC 及 Cx43 表达** 膀胱组织进行冰冻切片, 丙酮固定 10 min; 使用 PBS 浸洗 3 次, 每次 5 min (可放在摇床, 调节合适速度, 充分浸洗); PBS 浸洗后擦去多余液体, 每张切片滴加 5% BSA + 0.5% Triton X-100 封闭 1 h (放入湿盒内, 避免干片); 同法 PBS 浸洗后, 滴加一抗, 确保组织可以被完全覆盖, 4℃ 冰箱孵育过夜; 调节恒温浴箱温度为 37℃, 切片浸洗后, 滴加二抗放入孵育箱 2 h (滴加二抗以后全程避光操作); 切片浸洗, DAPI 染核 1 min; 切片滴加抗荧光淬灭剂, 盖上盖玻片; 使用激光共聚焦显微镜观察 ICC 和 Cx43 的表达情况。

**1.4 统计学处理** 所有数据均采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理, 数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 的形式表示, 采用配对 *t* 检验、方差分析、SNK-*q* 检验等方法进行比较,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 DCP 模型建立** 按照豚鼠体质量一次性腹腔注射 STZ(200 mg/kg) 6 周后,有 5 只豚鼠死亡,考虑与应激或 STZ 的毒性有关,85 只豚鼠存活,均出现“三多一少”等糖尿病临床表现。在注射 6 周后,连续监测 4 周随机血糖,以随机血糖 $\geq 16.7$  mmol/L 为条件筛选出糖尿病豚鼠,造模成功率达 95.3%。行尿流动力学检查,此时糖尿病豚鼠出现膀胱容量增加、顺应性降低、逼尿肌收缩无力、腹压排尿等特

点,见图 1。

**2.2 尿流动力学检查结果** SCL + Cx43 组与糖尿病组、SCL 组、Cx43 组比较,Pdet 增加明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),SCL + Cx43 组与糖尿病组、SCL 组、Cx43 组比较,腹压下降明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),SCL + Cx43 组与糖尿病组、SCL 组、Cx43 组比较,Pves 增加明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。糖尿病组、SCL 组、Cx43 组的 Pdet、Pabd、Pves 之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 2,3。

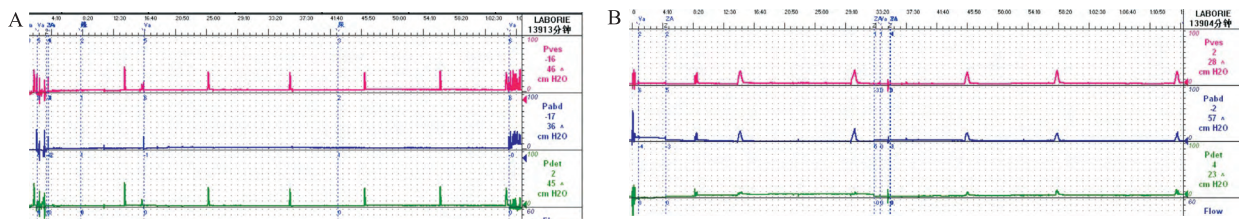


图1 豚鼠 DCP 模型造模前后尿流动力学检查对比

A:豚鼠 DCP 造模前;B:豚鼠 DCP 造模后

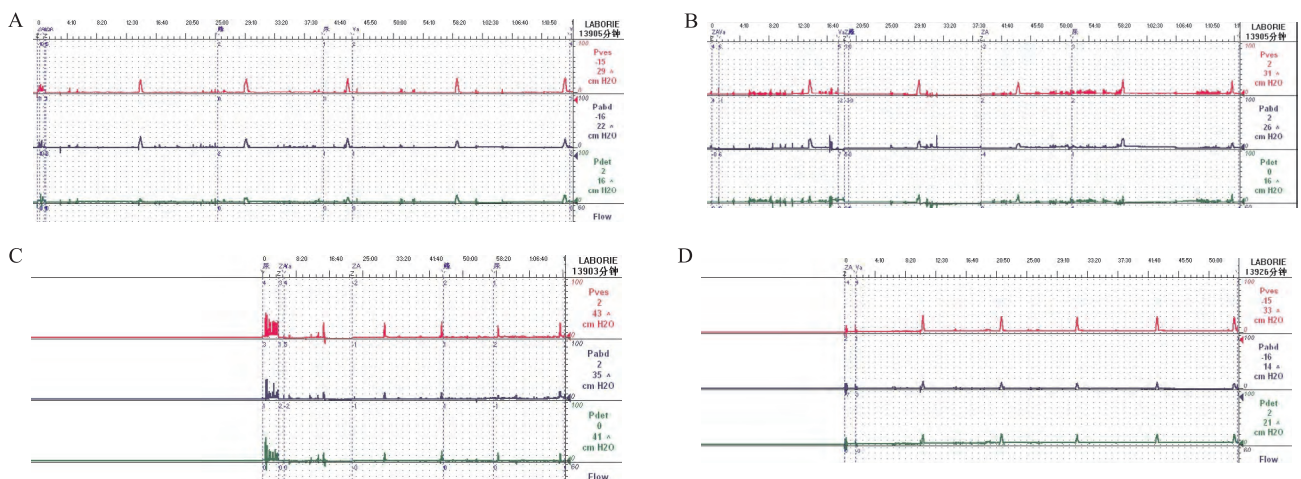


图2 经尿道灌注基因后四组尿流动力学检查对比

A:糖尿病组;B:SCL 组;C:Cx43 组;D:SCL + Cx43 组

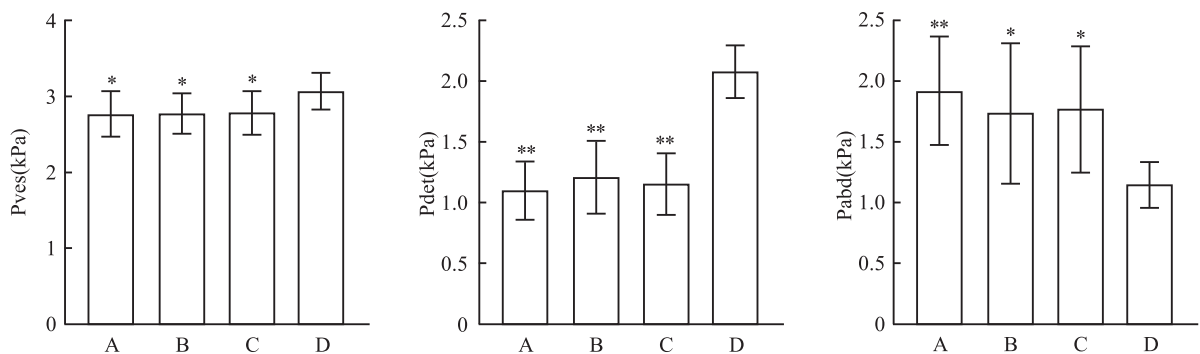


图3 四组 Pdet、Pabd、Pves 参数对比

A:糖尿病组;B:SCL 组;C:Cx43 组;D:SCL + Cx43 组;与 SCL + Cx43 组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**2.3 激光共聚焦显微镜检查结果** 糖尿病组可见 ICC 样细胞的数量减少并且梭形双极结构明显被破坏,沿胞体沿伸的突起消失,出现细胞裂解状态。Cx43 组与 SCL 组可见 ICC 样细胞的梭形双极结构有所恢复但数量上没有明显改变。其中 SCL 组在细胞形态及细胞突起方面的改善明显优于 Cx43 组, Cx43 组的细胞结构未呈现明显的梭形结构,但沿胞体方向沿伸的细胞突起有一定的改善。SCL 组的 ICC 样细胞有明显的梭形结构,细胞突起也有明显的恢复,但 ICC 样细胞数量未见明显增多。SCL + Cx43 组的 ICC 样细胞呈现明显的梭形双极结构,数量明显增多,ICC 样细胞之间有细胞突起连接,相邻的 ICC 样细胞之间紧密连接,形成 ICC 二聚体结构。见图 4。

### 3 讨论

研究<sup>[2]</sup>显示膀胱逼尿肌中 ICC 细胞与肠道 ICC 相似,具有类似的形态学和免疫表型,主要分布在膀胱顶部和三角区。有研究发现 ICC 样细胞可能是膀胱逼尿肌的起搏细胞<sup>[9]</sup>, ICC 细胞表面存在酪氨酸蛋白激酶受体(C-kit 蛋白),C-kit 与其配体—干细胞因子(stem cell factor, SCF)结合后启动 SCF/C-kit 信号通路,对 ICC 细胞的发育、分化及表型维持至关重要。在 C-kit 基因调控区上存在 SCL 结合位点,SCL 主要是通过作用于 C-kit 基因启动子调节 C-kit 表达来发挥其“生存基因”的功能,既而影响 ICC 的结构及功能。

在糖尿病长期发展引起的膀胱病变中,ICC 样

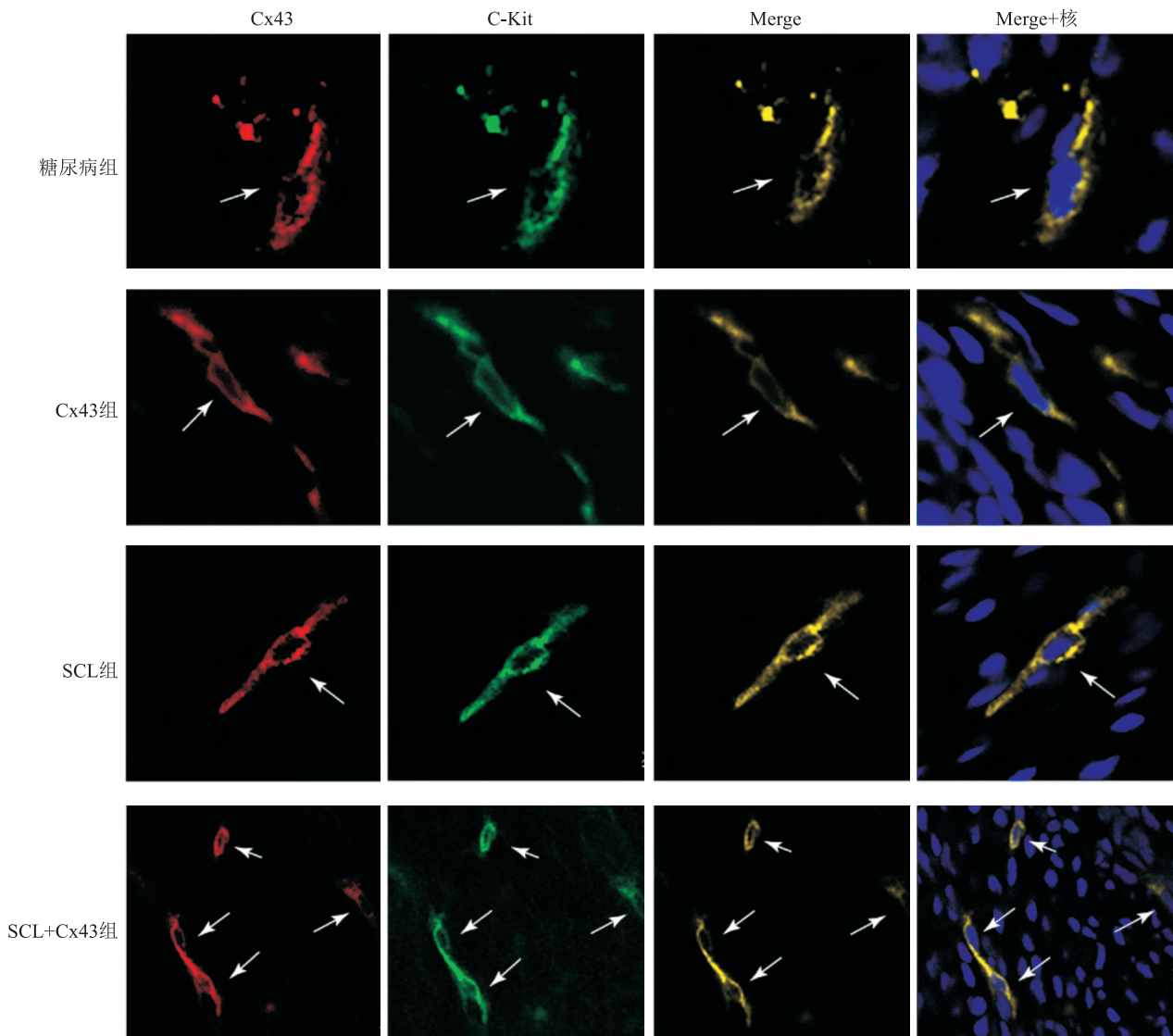


图 4 四组激光共聚焦显微镜结果 ×400

细胞的结构被破坏,数量减少,从而引起 ICC 样细胞相关功能减弱,出现 DCP。前期课题组成员通过建立豚鼠 DCP 模型和体外高糖环境下培养 ICC 等方式,结果显示体内及体外高糖环境下 ICC 样细胞的结构被破坏,膀胱功能出现障碍<sup>[10]</sup>。前期课题组成员通过尿道向膀胱灌注 SCL 基因重组慢病毒并成功转染膀胱,发现 SCL 基因可以在 Cajal 样细胞中表达<sup>[11]</sup>,使 ICC 样细胞的数量及结构有一定程度恢复,但对膀胱功能只起到部分改善作用,课题组成员推测在 DCP 中,受损的不仅仅是 ICC 样细胞,其信号通路也有一定的损害。ICC 细胞与各细胞之间以及其他细胞间依靠丰富的细胞连接进行信号分子、离子及物质交换,有研究<sup>[12]</sup>表明 Cx43 是其主要成分,当细胞之间的连接方式被破坏,蛋白表达异常,则细胞之间进行信息、物质传递的功能出现障碍,这是导致糖尿病相关并发症的主要病因之一。Cx43 在膀胱逼尿肌中也有分布,在 DCP 中,ICC 及 Cx43 的数量减少,细胞形态及电生理功能等出现一定程度的损害,最终影响膀胱的生理功能。研究<sup>[13]</sup>表明,在 DCP 膀胱中,Cx43 的结构被破坏,其细胞间通讯功能降低,电信号传输异常,动作电位无法正常传导。

通过上述研究的结果,笔者对 DCP 的发病机制有了全新的认识并且有了新的推测,在 DCP 中,ICC 样细胞和 Cx43 都出现了损害,当单独恢复 ICC 或者 Cx43 的功能时,细胞起搏信号以及信号传导通路都不能恢复正常,为了验证上述推论,课题组进行了初步研究。

通过一次性腹腔注射 1% STZ 制作豚鼠糖尿病模型,12 周后使用尿流动力学检查筛选出符合 DCP 标准的糖尿病模型,豚鼠出现逼尿肌收缩无力、腹压排尿、残余尿量增加、膀胱顺应性下降等糖尿病膀胱特点,与前期研究<sup>[14]</sup>结果相符。通过吸入麻醉方式麻醉豚鼠,豚鼠糖尿病膀胱模型成功后,豚鼠机体应激能力降低,采用吸入麻醉可减小对豚鼠的刺激,保证存活率。麻醉成功后使用特制尿管插入豚鼠膀胱进行慢病毒灌注,通过尿道灌注可贴近临床实际情况,避免不必要的损伤。前期课题组实验结果提示病毒灌注最佳 MOI 浓度为  $2 \times 10^7$  TU/0.2 ml,可满足大多数转染实验需求<sup>[8]</sup>。另外,前期实验发现在灌注 14 d 后行 qRT-PCR 和 Western blot 检测显示 C-kit 在 mRNA 和蛋白水平上的转染效果较转染 2、7、28 d 更好<sup>[15]</sup>,这也提示最佳药物半衰期可能为 14 d 左右。

通过灌注慢病毒 14 d 后行尿流动力学检查,SCL + Cx43 组与糖尿病组、SCL 组、Cx43 组相比,在 Pdet、Pves、Pabd 方面的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示在 DCP 膀胱中,SCL 联合 Cx43 可改善 ICC 细胞的结构及数量,并且使细胞间的信号通路也有改善,使 ICC 细胞产生的起搏信号电位变化传导至效应器,最终使膀胱收缩功能有一定程度的改善。SCL 组、Cx43 组、糖尿病组之间 Pves、Pdet、Pabd 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),笔者考虑单一灌注 SCL 或 Cx43,膀胱收缩信号传导通路功能恢复不完全,动作电位产生不够或者下传受阻,最终导致膀胱功能改善欠佳。激光共聚焦显微镜观察结果显示,SCL + Cx43 组的 ICC 样细胞结构恢复其梭形双极结构,数量也有增多,沿细胞胞体方向沿伸的细胞突起将 ICC 样细胞连接在一起形成 ICC 二聚体结构,有研究<sup>[16]</sup>通过膜片钳技术检测显示膀胱 ICC 二聚体的内向电流明显高于单体 ICC 细胞,ICC 二聚体之间有广泛的细胞突起相互连接,提示 ICC 二聚体是膀胱收缩主要的起搏细胞,说明 SCL 联合 Cx43 可使 ICC 样细胞的结构及数量有所恢复,并且在功能上也有改善,为膀胱发挥功能提供基础。当单一灌注 SCL 或 Cx43 时,ICC 样细胞结构或细胞突起及细胞间连接改善不明显,可能导致膀胱功能恢复欠佳。

#### 参考文献

- [1] Shi Z. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010,362(25):2425-6.
- [2] He P, Zhou X Z, Shen W H, et al. The function of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel in diabetic cystopathy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(20):6575-82.
- [3] Piaseczna P 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):143-6.
- [4] 李环,胡殿兴,陈威,等. Connexin 43 介导细胞缝隙连接的研究进展 [J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2014,15(1):43-8.
- [5] 王子雄,王勤章,钱彪. 经尿道灌注 SCL 基因重组慢病毒的 DCP 豚鼠膀胱 Cajal 样间质细胞数量、分布及超微结构观察 [J]. *山东医药*, 2017,57(15):26-30.
- [6] 孙俊英,郭延云,陈丽,等. 2 型糖尿病大鼠模型的建立与评价 [J]. *安徽医科大学学报*, 2007,42(4):433-5.
- [7] Huang Y, Ding L, Shao Y, et al. Integrin-linked kinase improves functional recovery of diabetic cystopathy and mesenchymal stem cell survival and engraftment in rats [J]. *Can J Diabetes*, 2017,41(3):312-21.
- [8] 魏艳青,王江平,王勤章,等. 经尿道灌注慢病毒转染豚鼠膀胱

- 胱的研究[J]. 天津医药, 2015,43(11):1275-7.
- [9] Ahmed S, Olfat E, Ali A S, et al. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: Concept of vesical pacemaker[J]. *Urology*, 2004,64(4):809-13.
- [10] 蔡志强, 丁国富, 李云飞, 等. 体外 Cajal 样细胞 c-kit 基因 mRNA 在高糖环境下表达变化及意义[J]. *农垦医学*, 2010, 32(1):1-4.
- [11] 魏艳青, 马路平, 王江平, 等. 经尿道灌注干细胞白血病基因慢病毒转染豚鼠糖尿病膀胱病变的效果研究[J]. *中国全科医学*, 2016,19(33):4079-82.
- [12] Kono J, Ueda M, Sengiku A, et al. Urothelium-specific deletion of connexin43 in the mouse urinary bladder alters distension-induced ATP release and voiding behavior[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1594.
- [13] 刘佳丽, 陈萌, 张冬梅, 等. Cx43 在调节胃肠运动障碍机制中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2016,16(23):4577-81.
- [14] 余运运, 王勤章, 王子雄, 等. 经尿道灌注干细胞白血病重组基因慢病毒对糖尿病膀胱病变豚鼠膀胱功能的影响[J]. *山东医药*, 2017,57(30):30-2.
- [15] 徐浩, 钱彪, 杨立, 等. 观察在体灌注 SCL 基因重组慢病毒对豚鼠糖尿病膀胱中 ICC 功能的影响[J]. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2018,36(4):486-91.
- [16] Sui G P, Wu C, Roosen A, et al. Modulation of bladder myofibroblast activity: implications for bladder function[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008,295(3):F688-97.

## Effect of combined transurethral instillation of SCL and Cx43 gene lentivirus on diabetic bladder function

Xuan Liuming, Ma Luping, Ouyang Song, Sun Peng, Tan Minghui, Zhang Yongqiang, Wang Qinzhang

(Dept of Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000)

**Abstract Objective** To investigate the effect of the combination of stem cell leukemia(SCL)recombinant lentivirus and connexin 43 (Cx43) recombinant lentivirus on the function of diabetic cystopathy (DCP) in guinea pigs. **Methods** After 90 healthy guinea pigs were fed normally for 1 week, streptozotocin(STZ)was injected intraperitoneally at 200 mg/kg in a single dose, and random blood glucose was monitored weekly. After 12 weeks of normal feeding, 40 guinea pigs meeting the criteria were screened by urodynamic examination and randomly divided into 4 groups: diabetic group, SCL group, Cx43 group, and SCL + Cx43 group. In the diabetic group, 0.2 ml of empty lentivirus without gene was instilled into the bladder through the urethra, in the SCL and Cx43 groups, 0.2 ml of SCL lentivirus and Cx43 lentivirus were instilled using the same method, in the SCL + Cx43 lentivirus group, 0.2 ml of each SCL and Cx43 lentivirus was instilled through the urethra. After 14 days of transfection, urodynamic examination was performed, and then the guinea pigs were executed after the examination, and the bladders were quickly removed for frozen bladder sections and fluorescent double staining. **Results** There were no differences in urodynamic examinations between the SCL and Cx43 groups compared to the diabetic group ( $P > 0.05$ ). Urodynamic examination in the SCL + Cx43 group showed improvement in detrusor pressure, abdominal pressure and bladder pressure compared to the diabetic group ( $P < 0.05$ ). In laser confocal experiments, the number of interstitial cells of Cajal (ICC) was reduced in the diabetic group, and the spindle structure and cell protrusions were obviously destroyed and appeared in a state of cell lysis. In the SCL and Cx43 groups, there was an improvement in the spindle structure and cell protrusion of ICC-like cells, and there was no significant change in the number of cells. In the SCL + Cx43 group, there was an increase in the number of ICC-like cells, a significant improvement in the spindle structure and cell protrusion, and the formation of ICC-dimers. **Conclusion** Transurethral co-infusion of SCL and Cx43 gene recombinant lentivirus can be successfully transfected in guinea pig DCP bladder, which can restore the number and structure of damaged ICC cells and form ICC dimer structure, improve the pressure of diabetic bladder forced urinary muscle, improve the weakness of urination, ventral pressure voiding and other characteristics. It provides a new direction for the treatment of DCP.

**Key words** diabetic cystopathy; Cajal-like interstitial cells; stem cell leukemia gene; Cx43 gene