

Cajal 间质细胞在消化道动力障碍性疾病中的研究进展*

刘琰¹ 唐艳萍^{2Δ}

[摘要] Cajal 间质细胞广泛分布于人类和哺乳动物的消化道肌层中,被称为消化道的起搏细胞,其结构和数量的改变可导致消化道动力障碍。Cajal 间质细胞有重要的生理功能,有望成为消化道动力障碍性疾病治疗的新靶点。该文拟对 Cajal 间质细胞的基本特征及其在消化道动力障碍性疾病中作用的相关研究作一综述。

[关键词] 消化道动力障碍性疾病;Cajal 间质细胞

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.08.13

[中图分类号] R473.6 **[文献标志码]** A

Research progress of interstitial cells of Cajal in gastrointestinal motility disorders

LIU Yan¹ TANG Yanping²

(¹Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China;

²Department of Gastroenterology, Tianjin Nankai Hospital)

Corresponding author: TANG Yanping, E-mail: cb1699@sina.com

Summary Interstitial cells of Cajal (ICCs) are widely distributed in the muscular layer of human and mammalian digestive tract. They are called pacing cells of digestive tract. The change of their structure and quantity can lead to gastrointestinal motility disorder. Because of their important physiological functions, ICCs are expected to become a new target for the treatment of gastrointestinal motility disorders. This paper reviews the basic characteristics of ICCs and their role in gastrointestinal motility disorders.

Key words gastrointestinal motility disorders; interstitial cells of Cajal

消化道动力障碍可累及食管到结肠的各个器官,临床常见腹胀、恶心、呕吐等表现,严重影响患者的生活质量。胃肠道是消化食物、吸收营养和排泄废物的基本系统,该过程需要不同器官的协同蠕动以促进肌肉收缩。引起胃肠道肌肉收缩慢波的细胞包括平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)、神经元和间质细胞^[1]。西班牙神经解剖学家 Cajal 在家兔和豚鼠小肠中首次发现运动神经元末端的神经样细胞,并根据亚甲基蓝和铬酸银染色的特征,将其归类为原始神经元,后由 Dogiel 命名为 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)。最新研究表明,ICCs 对消化道动力至关重要,被称为消化道的“起搏细胞”^[2-4],其数量和结构异常与胃肠道动力障碍密切相关^[5-6]。

1 ICCs 的超微结构

正常 ICCs 细胞核大,呈梭形或卵圆形,周围有

2~5 个突起,核周细胞质相对较少,细胞器丰富,可见大量完整的高尔基体、内质网和线粒体,线粒体被认为是 ICCs 起搏系统的重要组成部分,为调节 ICCs 膜电位提供能量。ICCs 细胞质内几乎没有游离核糖体,细胞膜内含有液泡,基膜不完整,细胞体靠近神经纤维。此外,ICCs 及 ICCs 与 SMCs 间存在大量缝隙连接,它们互相形成网状结构,ICCs 与神经元末梢形成突触样结构^[7-8]。

2 ICCs 的类型及分布

依据 ICCs 在消化道中的位置、基本形态和主要功能分为 5 种类型^[9-10]。①黏膜下 ICCs (ICC-SM) 和黏膜下神经丛 ICCs (ICC-SMP),分别是黏膜下层和黏膜下神经丛的细胞类型,位于黏膜下层结缔组织和环形肌之间,这些细胞相互连接形成一个松散的网络。②肌内 ICCs (ICC-IM),包括环形肌 ICCs (ICC-CM) 和纵形肌 ICCs (ICC-LM)。顾名思义,ICC-CM 是在环形肌中发现的细胞类型,ICC-LM 是在纵形肌中发现的细胞类型。这类细胞形态主要为两极或纺锤形,与周围 SMCs 的长轴相连。这些 ICCs 也出现在结缔组织间隔中,被称为结缔组织间隔 ICCs (ICC-SEP)。③肌间神经丛

*基金项目:国家自然科学基金(No:82074213, No:81573737)

¹天津中医药大学研究生院(天津,301617)

²天津市南开医院消化内科

^Δ审校者

通信作者:唐艳萍, E-mail: cb1699@sina.com

ICCs(ICC-MY),位于环形肌和纵行肌之间,紧靠肌间神经丛,它们是多极细胞,其分支突起并相互连接形成网状结构。在胃肠道中,大多数 ICCs 以 ICC-MY 型存在,被认为是胃肠道运动的主要起搏细胞。④深肌丛 ICCs(ICC-DMP),是在深肌丛中发现的细胞类型,仅见于小肠,与深肌丛的神经束密切相关。⑤浆膜下 ICCs(ICC-SS),是在浆膜层中发现的细胞类型。

3 ICCs 的功能

ICCs 主要有 3 个功能:启动和传递慢波活动、介导神经元信号传导和作为机械性牵张活动感受器。Drumm 等^[11]研究发现 ICCs 可以产生对 L 型钙通道阻滞剂不敏感的节律性电流,当小肠中 ICCs 网络缺失时,慢波活动也随之消失。虽然慢波活动决定消化道收缩的频率和传导,但慢波活动和肌肉收缩之间并没有直接的因果关系。消化道的肌肉收缩主要是依赖于胆碱能和氮能途径通过肠神经的传入神经实现的,而 ICCs 参与从肠神经到肠肌肉的神经递质传递,实现对消化道运动的全面控制^[12]。ICCs 作为机械感受器的理论是基于形态学研究和生理学研究建立的,例如进食会导致胃窦发生相应伸缩,但具体机制尚未明确^[13]。

4 ICCs 在消化道动力障碍性疾病中的作用

4.1 ICCs 与食管动力障碍性疾病的关系

4.1.1 胃食管反流病 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)是以食管下括约肌(lower esophageal sphincter,LES)功能障碍为主的食管动力障碍性疾病,主要是由于抗反流屏障结构与功能异常、食管清除作用降低和胃动力下降,从而造成胃十二指肠内容物反流入食管,引起食管黏膜炎症。因此,改善胃食管运动功能是治疗 GERD 的重要组成部分。前期研究发现,反流性食管炎(reflux esophagitis,RE)大鼠 LES 中 ICCs 数量减少、超微结构被破坏,干细胞因子(SCF)及酪氨酸激酶受体(c-kit)表达降低,提示 RE 模型大鼠食管动力下降可能与 SCF/c-kit 信号通路导致 ICCs 数量减少、结构被破坏有关^[14]。谢胜等^[15]研究发现 GERD 大鼠 LES 中腺苷酸活化蛋白激酶下调导致 ICCs 内线粒体肿胀,而线粒体被认为是 ICCs 起搏系统的重要组成部分,为调节 ICCs 膜电位提供能量,因此,当 ICCs 中线粒体损伤时会导致 ICCs 功能障碍,进而影响 LES 张力。LES 是抗反流屏障的重要组织,LES 功能障碍将无法抵抗胃内容物反流,从而引发食管炎症。因此,ICCs 功能障碍是介导 GERD 发生的重要原因。

除食管动力外,胃动力障碍被认为是 GERD 的诱发因素之一。患者胃排空功能正常与否与吞咽时胃食管交界区(gastroesophageal junction,GEJ)松弛密切相关。研究发现,胃排空延迟在

GERD 中的发生率高达 43.3%,在 GERD 合并胃排空障碍患者中,胃排空延迟与胃酸反流增加相关,持续胃酸反流可导致重度食管炎,炎症如累及支配胃的迷走神经,可致胃排空障碍,同时胃排空障碍加重 GERD,形成恶性循环。前期研究发现,RE 模型大鼠存在胃排空率降低、胃重量增加,促进胃排空运动可以通过影响 LES 张力降低胃内容物反流,缓解食管炎症^[14]。孙永顺等^[16]研究发现 RE 模型大鼠胃内残留率升高,胃组织中 ICCs 数量减少,增加胃组织中 ICCs 数量、促进胃排空可以改善胃动力,从而达到治疗 RE 的目的。谭金晶等^[17]研究发现上调胃起搏区 SCF 表达可以增加 ICCs 数量、修复 ICCs 超微结构,从而缓解食管炎症。

4.1.2 贲门失弛缓症 贲门失弛缓症(achalasia of cardia,AC)是一种食管动力障碍性疾病,临床常见长期的吞咽困难和胸骨后疼痛,患者生存质量低下。食管的正常蠕动有依赖于食管环形肌和纵形肌的协调运动,正常人进食后,环形肌和纵形肌同时收缩可以使食管肌肉厚度明显增加,形成有效的峰值压力,产生推进性蠕动,若环形肌和纵形肌运动不协调可导致吞咽困难。AC 即是由于环形肌和纵形肌运动不协调导致 LES 松弛障碍和食管无效蠕动引起的^[18-19]。研究表明,ICCs 减少会导致 LES 功能障碍和食管蠕动减弱^[20]。有学者认为 AC 患者食管平滑肌层中 ICCs 减少与炎症细胞浸润有关^[21]。有研究发现食管肌层中 T 淋巴细胞多于正常对照组,而 T 淋巴细胞可以通过 Fas/FasL 途径诱导 ICCs 凋亡,因此 T 淋巴细胞浸润可能是诱导 ICCs 凋亡的原因之一^[22-23]。Groneberg 等^[24]对 ICCs 参与 LES 收缩的机制进行研究,发现吞咽诱导的 LES 松弛主要受 ICCs 中氮能机制的调节,当 SMCs 和 ICCs 中缺乏 NO 受体 NO-GC 时,会导致 NO 诱导的松弛完全中断,诱发 AC。

4.2 ICCs 与胃肠道动力障碍性疾病

4.2.1 糖尿病胃轻瘫 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis,DGP)是以糖尿病为基础、以胃肠动力减弱为特征的一种疾病,临床常见腹胀、恶心等,并伴有胃排空障碍和胃电活动异常等病理学特征^[25]。据报道,糖尿病患者胃肌层中 ICCs 数量减少、超微结构受损,胃窦和胃体内慢波活动中断,通常与 DGP 等胃肠运动功能障碍有关^[26-27]。Choi 等^[28]研究发现,Ho-1(一种对抗氧化应激的细胞保护分子)的缺失与 DGP 小鼠胃组织中 c-kit 蛋白表达降低和胃排空延迟有关。将 IL-10(激活 Ho-1 蛋白的表达)注入到 DGP 小鼠体内后出现胃排空加快,胃中 ICCs 网络结构恢复,这表明氧化应激通过影响 ICCs 数量诱导糖尿病小鼠发生胃动力障碍^[29]。Horvath 等^[30]研究发现 DGP 小鼠胃肌层中 ICCs 减少伴随着 SCF 生成减少和平滑肌萎缩,

当注入胰岛素后,通过增加 SMCs 数量和 SCF 蛋白表达来抑制 ICCs 的丢失,这表明 SMCs 和 SCF 在 DGP 小鼠胃肌层 ICCs 丢失中发挥积极作用。此外,也有学者认为 ICCs 丢失和 CD206⁺ 巨噬细胞的减少有关^[31]。

4.2.2 炎症性肠病 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,临床表现为腹痛、腹泻和黏液脓血便,导致腹泻的原因除炎症引起黏液分泌异常增多外,结肠动力异常也是其关键因素之一。Kiriukhin 等^[32] 研究发现,在 UC 小鼠结肠肌层中 ICCs 密度降低。Bernardini 等^[33] 研究发现,UC 患者结肠肌间 HuC/D (+) 神经元和 S100 β (+) 神经胶质细胞密度降低,神经胶质细胞/神经元比例增加,并且肌层中 ICCs 数量减少,由于这些细胞对调节结肠运动功能至关重要,因此神经胶质细胞和 ICCs 密度降低被认为是诱发 UC 患者肠道运动功能障碍的机制之一。中草药由于具有良好的抗炎、促动力作用,被广泛用于 UC 的替代疗法。Dai 等^[34] 研究发现,健脾清肠汤可抑制肠道炎症级联反应、减少 ICCs 自噬,通过影响 ICCs/SMCs 途径调节 UC 小鼠的肠道运动功能。

Porcher 等^[35] 研究发现,在克罗恩病 (Crohn disease, CD) 患者小肠组织中,ICC-IM 几乎完全消失,ICC-DMP 和 ICC-IM 数量明显减少,推测 CD 患者肠道运动功能障碍可能与小肠组织中特定部位 ICCs 减少或缺失有关。特络细胞是一种特殊类型的基质细胞,存在于人类和哺乳动物的胃肠道中,具有细胞间信号传导和调节肠道运动的作用。Milia 等^[36] 发现在肌间神经丛中,特络细胞的丢失伴随着 ICCs 网状结构的消失,因此,他们推测 ICCs 和特络细胞减少可能是导致肠壁结构紊乱和肠道运动功能障碍的部分原因。

4.2.3 慢传输型便秘 慢传输型便秘 (slow transit constipation, STC) 是一种肠道动力障碍性疾病,临床以腹胀、排便少、排便难为主要症状,因其发病率较高,治疗较难,目前该病已成为影响人们生活的重要疾病之一^[37]。研究发现,硬膜外滴注吗啡联合小剂量纳洛酮可降低家兔结肠组织中 ICCs 数量,抑制胃肠动力^[38]。周正旋等^[39] 以 STC 大鼠为模型,发现结肠组织中 ICCs 细胞膜溶解,细胞质内细胞器明显减少,与周围神经元和 SMCs 之间的缝隙连接减少,养阴润肠方可修复 ICCs 超微结构,改善大鼠肠道传输功能。随后,该课题组进一步探究 ICCs 影响 STC 的机制,发现 STC 大鼠血清中 P 物质的含量及结肠组织中神经激肽 1mRNA 和 c-kit 蛋白表达降低,c-kit 是 ICCs 的特异性标志物,通常用 c-kit 蛋白表达量反映 ICCs 数量,因此他们推测 STC 大鼠结肠中 ICCs

数量减少是导致肠道蠕动减弱的原因之一^[40]。此外,临床研究发现,肌腱蛋白 X(TNX)可能通过上调 Smad2/3 信号蛋白激活 TGF- β /Smad 通路,导致结肠中 ICCs 分布异常和功能障碍,从而诱发 STC^[41]。

4.3 其他

4.3.1 急性胰腺炎 急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是一种严重威胁人类健康的疾病,通常进展迅速,病死率较高。研究表明,SAP 大鼠存在小肠推进率降低,在肠道中 ICCs 通常分布于肌间神经丛周围,免疫组化显示此区域内 c-kit 阳性细胞数减少,而且 c-kit 蛋白表达降低,ICCs 超微结构发生变化,出现线粒体空泡化和细胞间隙增大,推测 ICCs 数量减少及结构被破坏是导致 SAP 肠道运动功能障碍的重要原因^[42]。此外,Zhao 等^[43] 对 SAP 患者肠道中 ICCs 超微结构做了详细叙述:细胞不规则,边界不清,突起减少或缺失,细胞膜呈泡状;细胞质内超微结构混乱,细胞器数量明显减少,线粒体肿胀甚至破裂,内质网脱颗粒;细胞核固缩,边界不规则,染色质凝固呈锯齿状;细胞间隙增大。宋轶等^[44] 发现 SAP 大鼠血清中胃动素含量减少,回肠组织中 ICCs 活性降低,胃动素受体及 c-kit 蛋白表达减少,大黄附子汤通过促进胃动素分泌,增强 ICCs 活性,增加胃动素受体及 c-kit 蛋白表达而改善 SAP 大鼠肠道运动功能障碍。

4.3.2 胆囊结石 胆囊结石通常由于肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗和胆固醇稳态异常引起胆汁中胆汁酸、胆固醇、卵磷脂等成分失衡,使胆汁中胆固醇过饱和以至结晶形成,胆囊运动功能障碍是导致该病发生的重要原因^[45-46]。Huang 等^[47] 研究发现,在胆囊结石形成过程中,胆囊颈至胆囊底部 ICCs 凋亡增加,细胞数量明显减少,表明 ICCs 数量可能与胆囊运动功能障碍相关。Feng 等^[48] 研究发现,高胆固醇饮食豚鼠胆囊肌条收缩活动减弱,胆囊 ICCs 中 c-kit 蛋白表达明显降低,经中药干预后,胆囊肌条收缩活动增强,胆囊 ICCs 中 c-kit 蛋白表达升高,提示茵陈蒿可通过上调 ICCs 中 c-kit 蛋白的表达促进胆囊收缩。

综上所述,ICCs 作为消化道的“起搏细胞”,对促进消化道运动具有重要作用。目前认为 ICCs 导致消化道动力障碍主要与其数量减少和细胞结构被破坏有关,但具体机制尚未阐明。深入研究 ICCs 在消化道动力障碍疾病中的作用及机制,可为治疗消化道动力障碍性疾病提供新的靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Foong D, Zhou J, Zarrouk A, et al. Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastro-

- intestinal Motility[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4540.
- [2] Omer E, Kedar A, Nagarajarao HS, et al. Cajal Cell Counts are Important Predictors of Outcomes in Drug Refractory Gastroparesis Patients with Neurostimulation[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(5): 366-372.
- [3] Blair PJ, Rhee PL, Sanders KM, et al. The significance of interstitial cells in neurogastroenterology [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2014, 20(3): 294-317.
- [4] Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 859-907.
- [5] 毛兰芳,汪龙德,杜晓娟,等. 基于 ICC 自噬探讨疏肝健脾法调节功能性消化不良胃肠动力障碍的研究思路[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(12): 1916-1919.
- [6] 陈峭,谢胜,周晓玲,等. “以俞调枢”法对胃肠动力障碍模型大鼠消化道内 Cajal 间质细胞超微结构表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(12): 2959-2962, 3113-3114.
- [7] Komuro T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: ultrastructural characterization[J]. *Microsc Res Tech*, 1999, 47(4): 267-285.
- [8] Maes M, Cogliati B, Crespo Yanguas S, et al. Roles of connexins and pannexins in digestive homeostasis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(15): 2809-2821.
- [9] Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract[J]. *J Physiol*, 2006, 576(Pt3): 653-658.
- [10] Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K, et al. Interstitial cells of Cajal in Wsh/Wsh c-kit mutant mice[J]. *J Smooth Muscle Res*, 2020, 56(1): 58-68.
- [11] Drumm BT, Hennig GW, Battersby MJ, et al. Clustering of Ca^{2+} transients in interstitial cells of Cajal defines slow wave duration [J]. *J Gen Physiol*, 2017, 149(7): 703-725.
- [12] 陈容,周必英,周玲. 白术破壁饮片对慢传输型便秘小鼠肠神经递质及 ICC 的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(1): 1-8.
- [13] Won KJ, Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(41): 14913-14918.
- [14] 刘琰,唐艳萍,刘磊,等. 活血通降方对反流性食管炎模型大鼠食管动力、血清炎症因子及食管下括约肌 SCF/c-kit 信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(3): 269-275.
- [15] 谢胜,刘洪武,黎丽群,等. 背俞指针疗法对 GERD 大鼠食管下端组织的 ICC 内质网 AMPK/mTOR 自噬通路的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 259-260.
- [16] 孙永顺,尚盈盈,朱生樑. 丁香降气方对反流性食管炎大鼠胃排空及 Cajal 间质细胞影响的实验研究[J]. *新中医*, 2012, 44(10): 130-133.
- [17] 谭金晶,黎丽群,侯秋科,等. 背俞指针疗法对 GERD 大鼠胃起搏区 Cajal 间质细胞及 SCF 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1501-1504.
- [18] Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(9): 1393-1411.
- [19] Mittal RK, Hong SJ, Bhargava V. Longitudinal muscle dysfunction in achalasia esophagus and its relevance [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(2): 126-136.
- [20] Müller M, Colcuc S, Drescher DG, et al. Murine genetic deficiency of neuronal nitric oxide synthase (nNOS (-/-)) and interstitial cells of Cajal (W/W(v)): Implications for achalasia? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(10): 1800-1807.
- [21] Liu ZQ, Chen WF, Wang Y, et al. Mast cell infiltration associated with loss of interstitial cells of Cajal and neuronal degeneration in achalasia [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(5): e13565.
- [22] Facco M, Brun P, Baesso I, et al. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 3(7): 1598-1609.
- [23] Wang X, Li J, Liu D, et al. Relationship between infiltrating lymphocytes in cancerous ascites and dysfunction of Cajal mesenchymal cells in the small intestine [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(4): 2201-2213.
- [24] Groneberg D, Zizer E, Lies B, et al. Dominant role of interstitial cells of Cajal in nitrergic relaxation of murine lower oesophageal sphincter [J]. *J Physiol*, 2015, 593(2): 403-414.
- [25] Ervin CM, Reasner DS, Hanlon JT, et al. Exploring the Diabetic Gastroparesis Patient Experience: Patient Exit Interviews [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(12): 2680-2692.
- [26] Park KS, Cho KB, Hwang IS, et al. Characterization of smooth muscle, enteric nerve, interstitial cells of Cajal, and fibroblast-like cells in the gastric musculature of patients with diabetes mellitus [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(46): 10131-10139.
- [27] Bashashati M, McCallum RW. Is Interstitial Cells of Cajal-opathy Present in Gastroparesis? [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(4): 486-493.
- [28] Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 2055-2064.
- [29] Choi KM, Gibbons SJ, Sha L, et al. Interleukin 10 Restores Gastric Emptying, Electrical Activity, and Interstitial Cells of Cajal Networks in Diabetic Mice [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(4): 454-467.
- [30] Horvath VJ, Vittal H, Lorincz A, et al. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of intersti-

- tial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(3):759-770.
- [31] Bernard CE, Gibbons SJ, Mann IS, et al. Association of low numbers of CD206-positive cells with loss of ICC in the gastric body of patients with diabetic gastroparesis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(9):1275-1284.
- [32] Kiriukhin SO, Makarova OV. Morphological changes in the colonic muscular layer and interstitial cells of Cajal in experimental acute ulcerative colitis[J]. *Arkh Patol*, 2016, 78(5):27-32.
- [33] Bernardini N, Segnani C, Ippolito C, et al. Immunohistochemical analysis of myenteric ganglia and interstitial cells of Cajal in ulcerative colitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(2):318-327.
- [34] Dai YC, Zheng L, Zhang YL, et al. Jianpi Qingchang decoction regulates intestinal motility of dextran sulfate sodium-induced colitis through reducing autophagy of interstitial cells of Cajal[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(26):4724-4734.
- [35] Porcher C, Baldo M, Henry M, et al. Deficiency of interstitial cells of Cajal in the small intestine of patients with Crohn's disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(1):118-125.
- [36] Milia AF, Ruffo M, Manetti M, et al. Telocytes in Crohn's disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(12):1525-1536.
- [37] Serra J, Mascort-Roca J, Marzo-Castillejo M, et al. Clinical practice guidelines for the management of constipation in adults. Part 1: Definition, aetiology and clinical manifestations [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2017, 40(3):132-141.
- [38] Yang H, Luo H, Li YH. Effects of epidural infusion of morphine combined with small-dose naloxone on gastrointestinal interstitial cells of Cajal in rabbits[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(6):2596-2601.
- [39] 周正旋, 周青, 商洪涛, 等. 养阴润肠方改善慢传输型便秘模型 ICC 研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(9):2188-2191.
- [40] 吴本升, 王晓鹏, 孙明明, 等. 基于慢传输型便秘大鼠结肠 ICC 及 AQP3 变化的温阳益气方改善便秘的作用机制探讨[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(10):2360-2365.
- [41] Zhang YC, Chen BX, Xie XY, et al. Role of Tenascin-X in regulating TGF- β /Smad signaling pathway in pathogenesis of slow transit constipation[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(7):717-724.
- [42] Shi LL, Liu MD, Chen M, et al. Involvement of interstitial cells of Cajal in experimental severe acute pancreatitis in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(14):2179-2186.
- [43] Zhao Y, Li G, Sun X, et al. Changes of amount and ultrastructure of interstitial cells of Cajal in rats with severe acute pancreatitis and their importance[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4):5492-5498.
- [44] 宋轶, 刘杰, 路晓光, 等. 大黄附子汤改善重症急性胰腺炎大鼠肠道动力障碍的机制研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(8):954-959.
- [45] Portincasa P, Wang DQ. Effect of Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption on the Prevention of Cholesterol Gallstone Formation[J]. *Med Chem*, 2017, 13(5):421-429.
- [46] Di Ciaula A, Garruti G, Frühbeck G, et al. The Role of Diet in the Pathogenesis of Cholesterol Gallstones[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(19):3620-3638.
- [47] Huang ZP, Qiu H, Yu BP. Distribution changes of interstitial cells of Cajal during cholesterol gallstone formation in guinea pigs fed a high cholesterol diet [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(3):1653-1659.
- [48] Feng H, Wang F, Wang C. C-Kit expression in the gallbladder of guinea pig with chronic calculous cholecystitis and the effect of *Artemisia capillaris* Thunb on interstitial cells of Cajal[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(7):720-725.

(收稿日期:2022-05-10)