

Research Progress of Molecular Regulation and Clinical Diseases of Interstitial Cells of Cajal

Gang Zhao*, Qifan Lu

East Hospital of Tongji University, Shanghai
Email: *zhao_gang7@126.com

Received: Mar. 25th, 2019; accepted: Apr. 9th, 2019; published: Apr. 16th, 2019

Abstract

Interstitial cells of Cajal (iccs) are such a kind of cells mainly found in the stomach, gallbladder, bladder and oviduct that work as the pacemaker and signal transduction cells. Through current research, it is found that there are a large number of molecular regulatory mechanisms related to the regulation of the number, function and phenotypic differentiation of iccs, including anoctamin 1 (Ano1), C-kit, stem cell factor (SCF), lipopolysaccharide (LPS) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). At the same time, there are a large number of reports that iccs are inseparable from the development of various clinical diseases, including gallstones, chronic pseudo-intestinal obstruction, and tubal ectopic pregnancy. However, the relationship between the molecular regulation mechanism of iccs and clinical diseases is not yet clear. This article will review the origin, classification, related molecular regulation mechanisms and related diseases of iccs.

Keywords

Interstitial Cells of Cajal, Molecular Regulation, Clinical Diseases, Gallbladder Function

Cajal间质细胞相关分子调控及临床疾病的研究进展

赵 刚*, 陆启帆

上海市东方医院(同济大学附属东方医院), 上海
Email: *zhao_gang7@126.com

收稿日期: 2019年3月25日; 录用日期: 2019年4月9日; 发布日期: 2019年4月16日

*通讯作者。

摘要

Cajal间质细胞(Interstitial cells of Cajal, iccs)是一类主要存在于人消化系统并呈以网络状分布于胃、胆囊、膀胱、输卵管等部位的平滑肌层内间质细胞,属胃肠道慢波电位起搏细胞和信号传导细胞。通过目前的研究发现,存在有大量与调控iccs的数量、功能、表型分化相关的分子调控机制,包括氯离子通道蛋白(Anoctamin 1, Ano1)、酪氨酸激酶膜受体蛋白(c-kit)、重组干细胞因子(Stem cell factor, SCF)、脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)与肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)等。同时也有大量报道指出, iccs与多种临床疾病的发生发展密不可分,包括胆囊结石、慢性假性肠梗阻、输卵管异位妊娠等。但目前iccs的分子调控机制与临床疾病之间的关系尚未十分明确。本文就iccs的起源、分类、相关分子调控机制及相关疾病等作一综述。

关键词

Cajal间质细胞, 分子调控, 临床疾病, 胆囊功能

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Cajal 间质细胞(iccs)是 1893 由西班牙神经解剖学家 Cajal 发现并进行描述的细胞[1]。近年研究表明, iccs 主要存在于人类消化系统[2] [3]并呈网络状广泛分布在胃、胆囊、小肠、结肠等组织的平滑肌层内;属胃肠道慢波电位起搏细胞和信号传导细胞,主要功能是产生和调控胃肠道基本电节律、参与神经信号转导、维持消化道正常功能[4] [5]。目前国内外的最新研究发现,包括 Ano1、SCF 及 TUG1 等多种 iccs 相关的分子调控机制与众多临床疾病的发生发展密不可分。本文就 iccs 的主要特点、生理功能及与之相关的临床疾病研究进展做一综述。

2. iccs 主要特征

2.1. iccs 特异性标记物

在 iccs 早期研究中,常用甲基蓝、嗜银染色、碱性蕊香红-123 等方法对 iccs 进行染色并做形态、分布观察[2]。但这些染色方法因缺乏特异性被限制了应用。Al-Shboul OA [6]在 2013 年发现了一种 iccs 基因表达产物 c-kit。该 c-kit 是一种原癌基因,位于 5 号染色体 W 位点上,分子量约 145 kDa,由 975 个氨基酸组成[7]。c-kit 免疫组化染色可显示消化道仅有 iccs 和肥大细胞表达阳性[8] [9];而 iccs 分布在消化道平滑肌层内,肥大细胞位于黏膜及其下层、胞体圆而较小、无突触且数量较少、仅占 c-kit 阳性细胞 8%。故通过细胞形态和分布特点,可快速鉴别这两类细胞[10] [11]。目前认为, c-kit 是 iccs 的特异标记物[12], c-kit 免疫组化染色是鉴定 iccs 的可靠方法[13]。

2.2. iccs 分布

iccs 分布于消化道多个区域,主要位于胃肠道粘膜下层的纵行肌、环形肌、环形肌层深肌丛以及环形肌层与纵行肌层肌间神经丛周围,与神经元末梢及神经束相伴随,通过缝隙连接形成 iccs 网络并广泛

与末梢神经元及平滑肌细胞相联[14]。在胃内, iccs 多分布于胃体胃窦环形肌、纵行肌内并形成网络结构[15]。在小肠内, iccs 主要分布于平滑肌层间, 深肌层 iccs 可穿入环形肌最内层和黏膜下层[16]。在胆道系统, iccs 主要分布于胆囊、胆囊管、胆总管和 Oddi's 括约肌; 人类胆囊 iccs 呈网络状分布于平滑肌层内, 与神经束伴随, 分布密度从高到低依次为胆囊体、颈、底部[17]; 在肝外胆道, iccs 主要分布在胆总管下端、Oddi's 括约肌外侧壁和十二指肠乳头括约肌壁内, 并在壶腹部形成一个 iccs 环, 但肝内胆道未发现 iccs 存在[18]。

2.3. iccs 分类

Thuneberg L 等[19]于 1982 年根据分布部位将 iccs 分为四类: ICC-I: 位于环形肌、纵行肌间, 与肌间神经丛发生密切联系; ICC-II: 位于黏膜下层, 沿环形肌内形成网络; ICC-III: 位于肌源神经丛; ICC-IV: 位于环形肌外层, 沿肌梭分布。之后, 又有多位学者对其进行了多种分类。最新的分类标准主要以 Sanders K M [20]分类作为参照, 分别是: ICC-SM (黏膜下 ICC): 位于黏膜、黏膜下层与结缔组织、环形肌内层之间; ICC-MY (肌间丛 ICC): 位于环形肌和纵行肌束间; ICC-DMP (深肌丛 ICC): 位于环形肌和深部肌丛内; ICC-IM (肌内 ICC): 存在于环形肌和纵行肌束内。

2.4. iccs 与相关分子调控机制

目前发现有多种与 iccs 功能及数目有关的分子调控机制及相关蛋白, 包括钙激活氯离子通道蛋白(Ano1)、酪氨酸激酶膜受体蛋白(c-kit)、重组干细胞因子(SCF)等。

2.4.1. Ano1

Malysz J [21]等的一项研究表明, Ano1 作为一种钙激活氯离子通道蛋白, 其在肌间丛 ICC (ICC-MY) 中表达并对正常胃肠运动起重要作用; 在动物实验中, 当部分敲除成年小鼠 Ano1 基因时, ICC-MY 的钙瞬变和慢波持续时间与对照组相比均有所减少; 完全敲除 Ano1 则会导致慢波减少和非同步钙瞬变发生, 并影响正常胃肠道运动功能。Cobine CA 等[22]的实验则表明, 当敲除成年小鼠 Ano1 基因或用 Ano1 抑制剂使 Ano1 失活, ICC-MY 钙瞬变会失去正常节律, 影响胃肠道平滑肌的节律性收缩。Qian A 等[23]通过数学模型模拟 Ano1 表达对慢波周期影响的研究表明, 随 Ano1 表达量逐步下调, 慢波周期逐步减少并最终影响胃肠道正常节律。

2.4.2. SCF 与 C-kit

Tong W 等[24]将小鼠空肠体外培养并阻断 c-kit 信号通路, 可致 iccs 向平滑肌样细胞表型转变, 同时肠道慢波消失; 但第 7 天加用 SCF 进行体外培养后, 肌条慢波逐渐恢复, 与未用 SCF 相比肌间神经丛中 c-kit 阳性标记细胞增加, c-kit mRNA 及蛋白表达上调。由此表明, 由 SCF 激活的 c-kit 信号通路是控制 iccs 存活和增殖的关键途径; 通过局部使用 SCF 可促进 c-kit 信号途径阻断导致的 iccs 数量减少和空肠电节律恢复。

2.4.3. 脂多糖(LPS)与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

胃肠道炎症可由炎性细胞因子如白细胞介素、化学炎症介质和来自革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)等引起, 而后者是胃肠道炎症的主要致病因素, 实验亦证实 LPS 是导致胃肠动力障碍的重要因素之一。Wei J [25]的最新研究表明, 先天性巨结肠(Hirschsprung)患者体内 iccs 功能标记物 c-kit 显著降低, iccs 另一标记物 CD34 未改变。对小鼠腹腔注射 LPS 后, 肠道 c-kit 蛋白和 mRNA 表达显著降低的同时 CD34 表达没影响, 意味 iccs 表型发生改变。Zuo DC [26]等研究则发现, LPS 通过 toll 样受体 4 (TLR-4)介导的信号通路激活核因子 κ B (NF- κ B)途径及活性氧物质(ROS)信号级联, 并激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)

产生白细胞介素、前列腺素(PGs)、诱导型 NO 合酶(i NOS)等, 最终导致 iccs 起搏器活性改变。而 Keyu R [27]等人则在小鼠的溃疡性结肠炎模型中发现 TNF- α 通过激活 iccs 中的 NF- κ B 途径下调 SCF 的表达。这提示肠道炎症疾病的发生发展可能与 iccs 减少及功能缺失相关。

2.4.4. STIM1、Orai1 与 SOCE

主要在内质网膜 - 质膜连接处产生的钙池操纵的钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)是存在于众多细胞内的一种钙信号产生机制, 其受到内质网膜上的钙离子感受器蛋白(Stromal Interaction Molecule 1, STIM1)和质膜上的 Orai1 钙离子通道共同介导[28]。Haifeng Z [29]等人的研究则发现干扰 STIM-Orai 相互作用的抑制肽阻断了 iccs 中的自发瞬态内向电流(STIC)和慢波电流, 而在正常肌肉中 iccs 与起搏器活动相关的 Ca^{2+} 瞬变的成像显示 Orai 拮抗剂阻断了 iccs 中的 Ca^{2+} 瞬变。这些数据表明, 通过 STIM-Orai 相互作用的 Ca^{2+} 恢复是维持 iccs 起搏器活动所必需的。

2.4.5. 长链非编码 RNA TUG1

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)参与多种重要细胞过程的调节, 而其中的 lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (TUG1)涉及许多疾病的发病机制。来自 Zhao K [30]等人的研究发现经过 TNF- α 处理可抑制 iccs 活性, 诱导 iccs 凋亡, 促进 iccs 炎症反应。TUG1 在 TNF- α 处理的 iccs 中表达下调。而当 TUG1 过度表达时则可以保护 iccs 免受 TNF- α 诱导的细胞凋亡和促炎细胞因子的表达。TUG1 通过下调 microRNA-127 (miR-127)然后使 NF- κ B 和 Notch 通路失活来减弱 TNF- α 在 iccs 中的细胞凋亡和炎症反应。

3. iccs 与临床疾病

3.1. iccs 与胆囊疾病

在胆道系统中, iccs 数量减少及功能缺失可能与胆道动力性疾病发病关系密切[31]。Pasternak A 等[32]对 30 例胆结石和 25 例无胆石患者的胆囊进行石蜡切片并进行染色比较后发现, 胆结石患者胆囊固有肌层 iccs 密度显著低于对照组。胆结石患者 iccs 减少可能会影响胆囊运动, 导致胆囊动力受损、收缩性减退。Fan Y 等[33]研究表明, 伴有 iccs 受损的胆囊肌条慢波幅度和频率显著降低, 胆囊肌条对 CCK-8 收缩反应也有所降低。胆囊 iccs 可产生慢波电位, 参与调节 CCK-8 诱导的胆囊平滑肌运动。在胆固醇结石形成过程中, iccs 密度明显降低, 损害胆囊运动性; 而 iccs 密度降低可能与胆固醇结石形成过程中 c-kit 和 SCF 表达降低相关。Huang Z P 等[34]在豚鼠上进行的一项实验则发现, 在急性胆囊炎期间, iccs 数量减少。炎症缓解后 iccs 密度增加。此外, 急性胆囊炎期间 SCF 和 c-kit 蛋白的 mRNA 表达水平降低, 炎症缓解后 SCF 和 c-kit 蛋白和 mRNA 表达水平升高。急性胆囊炎时 iccs 凋亡增加, 急性胆囊炎消退后 iccs 凋亡减少。在急性胆囊炎中, iccs 损伤可能与胆囊运动障碍有关。

3.2. iccs 与胃肠道疾病

人胃肠道 iccs 减少、信号通路受阻、功能缺失可能与慢性假性肠梗阻 (chronic intestinal pseudo-obstruction, CIPO)、糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)、慢性传输性便秘(slow transit constipation, STC)等一系列胃肠道疾病的发生发展相关。CIPO 是一种有肠梗阻临床表现但无机械性梗阻的无肠腔阻塞综合征。Amiot A [35]通过免疫组化发现, 48% (10/21) CIPO 患者 iccs 数量显著降低, 这可能与 CIPO 发病有关。DGP 是糖尿病患者中较常见的一种胃肠植物神经功能紊乱, Park KS [36]比较 26 名对照组和 35 名糖尿病患者的免疫荧光染色显示, 糖尿病患者胃中 iccs 数随糖尿病持续时间延长而降低, c-Kit 阳性免疫反应亦降低。

STC 是指结肠功能紊乱、肠道内容物传输缓慢引起的便秘, 其病因在于结肠运动障碍、无法有效推

进内容物或结肠收缩无力。Tong WD [37]研究表明, STC 结肠中 c-kit mRNA 和蛋白表达相较对照组显著降低, 提示 c-kit 信号通路受到阻断, 并可能导致 STC 发病过程中 iccs 减少; 而 iccs 作为胃肠道慢波起搏细胞, 其数量减少与结肠传输减弱有密切联系。此外, Bettoli M [38]还观察到, 阑尾炎晚期炎症阶段 c-kit 免疫反应性(c-kit IR)显著降低, 并与炎症严重程度相关。电子显微镜检查证实阑尾炎急性炎症期 iccs 和神经纤维网络中超微结构受损, 急性炎症消退后 iccs 恢复正常超微结构和 c-Kit IR。这提示 iccs 功能受损及数量减少可能在阑尾炎发生发展中起到重要作用。

3.3. iccs 与泌尿生殖系统疾病

由于 iccs 存在于人泌尿道内, 泌尿道中 iccs 数量过多、密度过大等可能与逼尿肌不稳定(Detrusor instability, DI)、糖尿病性膀胱病(Diabetic cystopathy, DCP)等泌尿道疾病有关。DI 主要表现为患者膀胱逼尿肌兴奋性收缩性增高。研究表明, DI 患者及小鼠膀胱中均有 iccs 密度增加[39]; 豚鼠使用 c-kit 受体阻滞剂后, 可通过膀胱 iccs 上 c-kit 受体抑制豚鼠和过度活跃的人逼尿肌, 降低膀胱逼尿肌兴奋性及收缩性[40]; 膀胱出口阻塞及缺血缺氧、异常 pH 条件下膀胱壁中神经紊乱或受损时, 膀胱内压显著增加而膀胱壁随 iccs 数量、分布和超微结构特征改变而重塑, 特别在穹顶壁, 穹顶壁 iccs 充当起搏器细胞故导致 DI [41]。DCP 是糖尿病常见并发症, 常表现为膀胱排空不良、容量增加和感觉降低三联征, 膀胱从过度活跃到收缩不良, 严重影响生活质量。Xu J [42]实验表明, DCP 大鼠膀胱 c-Kit、SCF 蛋白增加, 而用木犀草素与索利那新口服后 DCP 大鼠膀胱过度活动改善, c-Kit、SCF 表达降低, 可能是木犀草素抑制 SCF/c-kit 信号通路之故。另外, 已发现肾盂输尿管连接部梗阻(Ureteropelvic junction obstruction, UPJO) [43]、巨膀胱 - 微小结肠 - 小肠蠕动功能障碍综合症(Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome, MMIHS) [44]、膀胱出口梗阻(Bladder outlet obstruction, BOO) [45]等几种泌尿功能受损疾病中 iccs 分布异常。这表明, 泌尿系统肌层中 iccs 数量变化及功能失调可能与泌尿功能障碍有关。

iccs 由于还分布于女性输卵管, 被称为 cajal 样输卵管间质细胞(t-ICC), 故 t-ICC 起搏细胞改变可能在输卵管异位妊娠(Tubal ectopic pregnancy, tEP)和输卵管因子不孕(Tubal factor infertility, TFI)中起一定作用。tEP 是指孕卵在正常着床过程中因各种原因导致孕卵无法正常运行, 使之在输卵管内停留、着床、发育障碍, 导致输卵管妊娠流产或破裂[46], tEP 也是 TFI 的常见原因。Yang X J [47]对 10 例未破裂 tEP 和 10 例对照受试者输卵管全层峡部节段标本通过蜡包埋、c-kit/CD117 免疫组化染色分析 t-ICC 网络分布和面积密度的回顾性对照研究表明, t-ICC 主要在固有层和平滑肌层, 与对照组相比, tEP 组 t-ICC 失去网络完整性、变得稀疏且难以被观察到, t-ICC 面积密度也显著下降(76 ± 7.4 vs. 156 ± 18.3 mm, $P < 0.001$)。Dixon RE [48]的实验表明, 感染沙眼衣原体的小鼠表现输卵管扩张、积水和自发收缩活动丧失, 形态学检查示 t-ICC 网络中断, 电生理学记录示 t-ICC 内在起搏器活动丧失而基底平滑肌膜电位无变化, 这提示 t-ICC 网络中断及起搏器活动丧失导致输卵管假性梗阻和卵母细胞推进性收缩丧失, 伴随输卵管分泌物滞留, 可能促进了 TFI 发展。

4. 展望

综上所述, iccs 的数量、分布及功能异常与多种疾病的发生发展密切相关。国内外的多项研究发现, 与 iccs 相关的多种分子调控机制可能与多种临床疾病相关, 在明确相关的调控机制后将会为下一步的疾病治疗提供更加明确的作用靶点和治疗思路。但在 iccs 相关研究方面仍有很多问题有待于进一步探讨和解决, 如通过 scf/c-kit 与 iccs 相关性恢复或重建病变器官中 iccs 功能数量, 通过降低胆囊胆固醇增加胆囊壁 iccs 数量改善胆囊收缩功能、防治胆囊结石生成, 还有哪些器官是否存在 iccs 其作用如何, 有无特异性更高的标记物, 有关 scf/c-kit 或新 iccs 信号通路的机制, 等等。相信随着对 iccs 研究的不断深入,

相关疾病的发生发展、机制和 iccs 干预靶点会进一步明确, 并展示光明的前景。

参考文献

- [1] Sanders, K.M. and Ward, S.M. (2006) Interstitial Cells of Cajal: A New Perspective on Smooth Muscle Function. *The Journal of Physiology*, **576**, 721-726. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.115279>
- [2] Blair, P.J., Rhee, P.L., Sanders, K.M., *et al.* (2014) The Significance of Interstitial Cells in Neurogastroenterology. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **20**, 294-317. <https://doi.org/10.5056/jnm14060>
- [3] Sanders, K.M., Ward, S.M. and Koh, S.D. (2014) Interstitial Cells: Regulators of Smooth Muscle Function. *Physiological Reviews*, **94**, 859. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2013>
- [4] Sanders, K.M. and Ward, S.M. (2007) Kit Mutants and Gastrointestinal Physiology. *Journal of Physiology*, **578**, 33-42. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.122473>
- [5] Wang, X.Y., Vannucchi, M.G., Nieuwmeier, F., *et al.* (2005) Changes in Interstitial Cells of Cajal at the Deep Muscular Plexus Are Associated with Loss of Distention-Induced Burst-Type Muscle Activity in Mice Infected by *Trichinella spiralis*. *American Journal of Pathology*, **167**, 437-453. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62988-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62988-4)
- [6] Al-Shboul, O.A. (2013) The Importance of Interstitial Cells of Cajal in the Gastrointestinal Tract. *Saudi Journal of Gastroenterology Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, **19**, 3-15. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.105909>
- [7] Lammie, A., Drobnjak, M., Gerald, W., *et al.* (1994) Expression of c-kit and Kit Ligand Proteins in Normal Human Tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **42**, 1417. <https://doi.org/10.1177/42.11.7523489>
- [8] Ye, J.X., Liu, Y., Qin, Y., *et al.* (2015) Mast Cells or Not? CD117 Positive Cells in Esophageal Leiomyoma. *Histology & Histopathology*, **30**, 581-588.
- [9] Huizinga, J.D., Zarate, N. and Farrugia, G. (2009) Physiology, Injury and Recovery of Interstitial Cells of Cajal: Basic and Clinical Science. *Gastroenterology*, **137**, 1548-1556. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.023>
- [10] Linda, A., Li, D.Y., Schurman, J.V., *et al.* (2011) Mast Cell Activation and Clinical Outcome in Pediatric Cholelithiasis and Biliary Dyskinesia. *BMC Research Notes*, **4**, 322-322. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-322>
- [11] Fausone-Pellegrini, M.S. and Thuneberg, L. (1999) Guide to the Identification of Interstitial Cells of Cajal. *Microscopy Research & Technique*, **47**, 248-266. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0029\(19991115\)47:4<248::AID-JEMT4>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19991115)47:4<248::AID-JEMT4>3.0.CO;2-W)
- [12] Epperson, A., Hatton, W.J., Callaghan, B., *et al.* (2000) Molecular Markers Expressed in Cultured and Freshly Isolated Interstitial Cells of Cajal. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **279**, 284-285. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2000.279.2.C529>
- [13] Klein, S., Sibaev, A., Storr, M., *et al.* (2013) Interstitial Cells of Cajal Integrate Excitatory and Inhibitory Neurotransmission with Intestinal Slow Wave Activity. *Gastroenterology*, **144**, S-541. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(13\)62010-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(13)62010-7)
- [14] Komuro, T. (2006) Structure and Organization of Interstitial Cells of Cajal in the Gastrointestinal Tract. *The Journal of Physiology*, **576**, 653-658. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.116624>
- [15] Abramovic, M., Radenkovic, G. and Velickov, A. (2014) Appearance of Interstitial Cells of Cajal in the Human Midgut. *Cell & Tissue Research*, **356**, 9-14. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1772-x>
- [16] Lammers, W.J. (2015) Normal and Abnormal Electrical Propagation in the Small Intestine. *Acta Physiologica*, **213**, 349-359. <https://doi.org/10.1111/apha.12371>
- [17] Hinescu, M.E., Ardeleanu, C., Gherghiceanu, M., *et al.* (2007) Interstitial Cajal-Like Cells in Human Gallbladder. *Journal of Molecular Histology*, **38**, 275-284. <https://doi.org/10.1007/s10735-007-9099-0>
- [18] Ahmadi, O., Nicholson, M.D.L., Gould, M.L., *et al.* (2010) Interstitial Cells of Cajal Are Present in Human Extrahepatic Bile Ducts. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **25**, 277-285. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05980.x>
- [19] Thuneberg, L. (1982) Interstitial Cells of Cajal: Intestinal Pacemaker Cells? *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*, **71**, 1-130. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-68417-3>
- [20] Sanders, K.M., Kito, Y., Hwang, S.J., *et al.* (2016) Regulation of Gastrointestinal Smooth Muscle Function by Interstitial Cells. *Physiology*, **31**, 316-326. <https://doi.org/10.1152/physiol.00006.2016>
- [21] Malysz, J., Gibbons, S.J., Saravanaperumal, S.A., *et al.* (2017) Conditional Genetic Deletion of *Ano1* in Interstitial Cells of Cajal Impairs Ca^{2+} Transients and Slow Waves in Adult Mouse Small Intestine. *American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology*, **312**, G228-G245. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00363.2016>
- [22] Cobine, C.A., Hannah, E.E., Zhu, M.H., *et al.* (2017) ANO1 in Intramuscular Interstitial Cells of Cajal Plays a Key

- Role in the Generation of Slow Waves and Tone in the Internal anal Sphincter. *The Journal of Physiology*, **595**, 2021-2041. <https://doi.org/10.1113/JP273618>
- [23] Qian, A., Means, S., Cheng, L.K., *et al.* (2017) A Mathematical Model of the Effects of Anoctamin-1 Loss on Intestinal Slow Wave Entrainment. *Engineering in Medicine and Biology Society*, 2688-2691.
- [24] Tong, W., Jia, H., Zhang, L., *et al.* (2010) Exogenous Stem Cell Factor Improves Interstitial Cells of Cajal Restoration after Blockade of c-kit Signaling Pathway. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **45**, 844-851. <https://doi.org/10.3109/00365521003782371>
- [25] Wei, J., Li, N., Xia, X., *et al.* (2014) Effects of Lipopolysaccharide-Induced Inflammation on the Interstitial Cells of Cajal. *Cell & Tissue Research*, **356**, 29-37. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1775-7>
- [26] Zuo, D.C., Choi, S., Shahi, P.K., *et al.* (2013) Inhibition of Pacemaker Activity in Interstitial Cells of Cajal by LPS via NF- κ B and MAP Kinase. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 1210-1218. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1210>
- [27] Keyu, R., Chunming, Y., Hao, Y., *et al.* (2018) TNF- α Inhibits SCF, Ghrelin, and Substance P Expressions through the NF- κ B Pathway Activation in Interstitial Cells of Cajal. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **51**, e7065.
- [28] Murali, P. and Lewis, R.S. (2015) Store-Operated Calcium Channels. *Physiological Reviews*, **95**, 1383-1436.
- [29] Drumm, B.T., Scott, E., *et al.* (2018) SOCE Mediated by STIM and Orai Is Essential for Pacemaker Activity in the Interstitial Cells of Cajal in the Gastrointestinal Tract. *Science Signaling*, **11**, eaaq09-18.
- [30] Zhao, K., Tan, J.Y., Mao, Q.D., *et al.* (2019) Overexpression of Long Non-Coding RNA TUG1 Alleviates TNF- α -Induced Inflammatory Injury in Interstitial Cells of Cajal. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 312-320.
- [31] 黄振鹏, 邱虎, 徐保平, 容谦. Cajal 间质细胞在消化系统动力性疾病发病中作用机制的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(1): 28-31.
- [32] Pasternak, A., Gil, K., Matyja, A., *et al.* (2013) Loss of Gallbladder Interstitial Cajal-Like Cells in Patients with Cholelithiasis. *Neurogastroenterology & Motility*, **25**, e17-e24. <https://doi.org/10.1111/nmo.12037>
- [33] Fan, Y., Wu, S., Fu, B., *et al.* (2015) The Role of Interstitial Cajal-Like Cells in the Formation of Cholesterol Stones in Guinea Pig Gallbladder. *Hepatology International*, **9**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9623-3>
- [34] Huang, Z.P., Hu, Q. and Bao-Ping, Y. (2018) Acute Cholecystitis Reduces Interstitial Cells of Cajal in Porcine Gallbladder through Decreased mRNA Synthesis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 535-544. <https://doi.org/10.1159/000489987>
- [35] Amiot, A., Cazals-Hatem, D., Joly, F., *et al.* (2009) The Role of Immunohistochemistry in Idiopathic Chronic Intestinal Pseudo Obstruction CIPO, a Case-Control Study. *American Journal of Surgical Pathology*, **33**, 749. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31819b381a>
- [36] Park, K.S., Cho, K.B., Hwang, I.S., *et al.* (2016) Characterization of Smooth Muscle, Enteric Nerve, Interstitial Cells of Cajal, and Fibroblast-Like Cells in the Gastric Musculature of Patients with Diabetes Mellitus. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 10131-10139. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10131>
- [37] Tong, W.D., Liu, B.H., Zhang, L.Y., *et al.* (2005) Expression of c-kit Messenger Ribonucleic Acid and c-kit Protein in Sigmoid Colon of Patients with Slow Transit Constipation. *International Journal of Colorectal Disease*, **20**, 363-367. <https://doi.org/10.1007/s00384-004-0679-0>
- [38] Bettolli, M., De, C.C., Cornejopalma, D., *et al.* (2012) Interstitial Cell of Cajal Loss Correlates with the Degree of Inflammation in the Human Appendix and Reverses after Inflammation. *Journal of Pediatric Surgery*, **47**, 1891-1899. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.05.006>
- [39] Okada, S., Kojima, Y., Kubota, Y., *et al.* (2011) Attenuation of Bladder Overactivity in KIT Mutant Rats. *BJU International*, **108**, E97-E103. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09870.x>
- [40] Biers, S.M., Reynard, J.T. and Brading, A.F. (2006) The Functional Effects of a c-kit Tyrosine Inhibitor on Guinea-Pig and Human Detrusor. *BJU International*, **97**, 612-616. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05988.x>
- [41] He, Q., Yu, Y.L., Li, G.H., *et al.* (2017) The Dome Wall of Bladder Acts as a Pacemaker Site in Detrusor Instability in Rats. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research*, **23**, 2400-2407. <https://doi.org/10.12659/MSM.904406>
- [42] Xu, J., Xu, H., Yu, Y., *et al.* (2018) Combination of Luteolin and Solifenacin Improves Urinary Dysfunction Induced by Diabetic Cystopathy in Rats. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research*, **24**, 1441. <https://doi.org/10.12659/MSM.904534>
- [43] Solari, V., Piotrowska, A.P. and Puri, P. (2003) Altered Expression of Interstitial Cells of Cajal in Congenital Uretero-pelvic Junction Obstruction. *The Journal of Urology*, **170**, 2420-2422.

<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000097401.03293.f0>

- [44] Drake, M. (2015) Interstitial Cells of Cajal in the Human Normal Urinary Bladder and in the Bladder of Patients with Megacystis-Microcolon Intestinal Hypoperistalsissyndrome. *BJU International*, **94**, 143-146.
- [45] Juszczak, K., Maciukiewicz, P., Drewa, T., *et al.* (2014) Cajal-Like Interstitial Cells as a Novel Target in Detrusor Overactivity Treatment: True or Myth? *Central European Journal of Urology*, **66**, 413.
- [46] 柳清梅. 血清 β -HCG 定量检测在宫外孕早期诊断的应用分析[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2014, 32(4): 283-285.
- [47] Yang, X.J., Xu, J.Y. and Shen, Z.-J. (2013) Immunohistochemical Alterations of Cajal-Like Type of Tubal Interstitial Cells in Women with Endometriosis and Tubal Ectopic Pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **288**, 1295-1300. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2878-9>
- [48] Dixon, R.E., Hwang, S.J., Hennig, G.W., *et al.* (2009) Chlamydia Infection Causes Loss of Pacemaker Cells and Inhibits Oocyte Transport in the Mouse Oviduct. *Biology of Reproduction*, **80**, 665-673. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.073833>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2168-5584, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjs@hanspub.org