

· 综述 ·

Cajal 间质细胞与胃肠动力疾病

孙金山 综述 王宝西 审校

(第四军医大学附属唐都医院儿科, 陕西 西安 710038)

[中图分类号] R59 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2006)02-0164-05

Cajal 间质细胞(interstitial cells of cajal, ICC)是由西班牙神经解剖学家 Cajal(1893 年)最早发现并描述的。近年,利用 c-kit 免疫组化、电镜技术及对 c-kit 突变 W/WV 小鼠等动物模型的研究,人们对 ICC 的分布、三维网络结构、超微结构、生理功能及病理变化等有了进一步认识,尤其是 ICC 在胃肠动力疾病中的改变及其可能病理生理机制的研究,为众多胃肠动力疾病发病机制的揭示提供了重要的理论依据。

1 ICC 的分类和组织学特征

1.1 分类

Thuneberg(1995 年)根据 ICC 所在的位置分为 4 类:①肠肌丛 ICC(myenteric plexus ICC, IC-MY),位于胃体、胃窦、小肠、结肠的环形肌与纵行肌之间;②黏膜下丛 ICC(submuscular plexus ICC, IC-SM)位于黏膜下环肌内面,多分布于结肠;③深肌层 ICC(deep muscular plexus ICC, IC-DMP),位于环肌内薄层与外厚层之间,多分布于小肠;④肌内 ICC(intramuscular ICC, IC-IM),位于食管、食管下括约肌、胃底、胃体、胃窦、回盲部、结肠、肛门内括约肌,又可分为环肌层 ICC(IC-CM),位于环肌外厚层内和纵肌层 ICC(IC-LM),位于纵肌层内。

1.2 形态特点

不同物种 ICC 的形态结构存在差异,但有些特征是共同的。ICC 主要分布在消化道自主神经末梢与平滑肌细胞之间,呈纺锤形或星状,有 2~5 条长突起,并形成网络,且突起与平滑肌细胞关系密切;核大,染色质分散,核周胞质少;有丰富的线粒体、粗面内质网、滑面内质网和游离核糖体,高尔基体发育良好,大量的中间丝和细肌丝,较少粗肌丝;有胞膜小凹,基膜较完整,膜内有液泡;ICC 之间、ICC 与平

滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)间可见缝隙连接(gap junction)。

1.3 特异性标志物

ICC 的基因表达产物 c-kit^[1](一种编码酪氨酸激酶膜受体的原癌基因)对于 ICC 表型的发育与维持是必须的^[2]。c-kit 通过与其天然配体干细胞因子(stem cell factor, SCF)结合,产生一系列生理功能,其中最为重要的是 SCF/kit 信号传递系统决定着 ICC 分化的命运;同时 c-kit 信号对成年动物 ICC 表型的长期维持也很重要,并且这种信号传导的慢性丧失或缺失可能会导致 ICC 网络的破坏并导致其功能损害。

因此 c-kit 成为胃肠道 ICC 的特异性标志物。制备抗 c-kit 抗体可选择性标识有关细胞,且 c-kit 抗体在消化道仅标记 ICC 和肥大细胞,从而具有较高的特异性。

2 ICC 的功能

近十余年的实验研究显示 ICC 的主要功能有:①是胃肠道平滑肌的起搏细胞,能产生生理慢波,并促进电活动的扩布,从而控制胃肠道平滑肌的收缩和蠕动^[3,4];②是胃肠道非肾上腺能、非胆碱能抑制性神经传递的介质;③其他:如免疫调节、生长、修复等。

2.1 ICC 是胃肠道平滑肌慢波电位的起搏细胞和传播细胞

采用抗体直接对抗 c-kit 蛋白实验,当用中和 c-kit 的抗体注入刚出生的动物数天,肠 c-kit 免疫活性消失,肠平滑肌活动变得不正常。电静息的肌条内无 ICC 存在,有慢波存在的肌条内则可检出 ICC。Bellier 等^[5]对 PRM/A1f 近交系小鼠模型研究发现,随肠道 ICC 细胞数量增加,肠壁收缩活动及慢波频

[收稿日期]2005-05-01;[修回日期]2005-11-10

[作者简介]孙金山,男,硕士研究生。主攻方向:小儿胃肠动力疾病。

率增加、肠道传输速度加快。用膜片钳技术在分离、培养的 ICC 上记录到有节律的、规则的慢波去极化波形,与整体组织记录到的慢波一致。利用膜片钳技术证明,ICC 属于可兴奋细胞,有自发性节律性电活动,其静息膜电位为 $-80\text{ mV} \sim -70\text{ mV}$,比平滑肌细胞更容易被兴奋。

ICC 产生慢波的离子基础:目前研究认为 ICC 起搏电位包括以下几个部分^[6,7]:①起始部分形成短暂的去极化,引起初始相电位的迅速升高。该部分可以被低钙溶液或者高钾溶液使细胞膜去极化所抑制,这种抑制作用可以通过螯合剂 BAPTA-AM 耗竭细胞内的钙离子进行模仿,说明这部分是通过激活电压依赖性的钙离子渗透性通道产生的。该通道可能包括两种成份:一是通过 T-型 Ca^{2+} 通道,产生一种小的、持续性的内向电流,使 ICC 除极并逐渐接近阈值。此低阈值 Ca^{2+} 电流,不与电压依赖性外向电流进行交换,可产生正反馈除极效应。二是激活 ICC 上的电压依赖性的 L-型 Ca^{2+} 通道,产生内向电流促使 ICC 除极达阈值后触发慢波^[8]。②第 2 部分是峰电位,伴随持续的去极化。该部分可以被细胞外低氯及钙离子激活的氯离子通道阻滞剂 DIDS 所抑制,表明这部分是由 Ca^{2+} 激活的 Cl^- 通道开放产生的。③一种 Ca^{2+} 敏感的电压依赖性 K^+ 通道则使慢波复极并维持静息膜电位^[9]。

参与介导细胞内 Ca^{2+} 释放的受体主要有肌醇三磷酸受体 (IP_3R)^[10] 和 Raynodine 受体 3 型 (RyR_3)^[11] 等。

此外,还有研究认为^[12] ether-a-go-go-related (ERG) K^+ 通道可能是 ICC 静息膜电位及产生兴奋作用最重要的钾离子通道。在人类,一种 SCN5A 编码的抗河豚毒素的钠离子通道 ($\text{NaV}1.5$) 在慢波的上升相可能起作用。Strege 等^[13] 采用膜片钳技术研究也发现 ICC 细胞存在 Na^+ 流,该电流在 -55 mV 时被激活,在 -30 mV 是达到峰值,同时该 Na^+ 流能够被切应力激活,并认为该动力敏感型 Na^+ 通道可能在 ICC 控制肠道运动中发挥一定作用。

2.2 ICC 与胃肠神经系统的关系

肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 是胃肠道内一个完整的壁内神经系统,独立调节消化道运动、分泌、吸收、血液循环。目前认为,胃肠道抑制性神经递质主要是一氧化氮 (NO) 和血管活性肠肽 (VIP),兴奋性神经递质主要是乙酰胆碱和神经激肽 (NK)。

研究证实,ICC 与肠道神经元之间存在紧密联系,参与神经信号的传递。免疫组化染色和电镜研

究发现,ICC 与神经轴突有紧密接触,其中包括兴奋性和抑制性神经元。Ibba Manneschi 等^[14] 研究发现胃体和胃窦 ICC 与抑制性和兴奋性神经元均联系紧密。目前发现主要有 NO, VIP, P 物质及胆碱能神经元等。ICC 与 VIP 神经元连接紧密,其细胞膜上发现有 VIP_1 和 VIP_2 受体。胃肠道 NO 信号也可通过 ICC 实现。现已证明 ICC 有 NO 受体,ICC 能合成 NO,对氮能神经递质的作用有放大效应^[15]。研究发现,在哺乳动物 ICC 上存在神经激肽 NK_1 受体,豚鼠十二指肠和回肠 ICC 上存在神经激肽 NK_1 受体,由此说明 P 物质的作用也与 ICC 密切相关。c-kit 基因突变的 W/W^v 小鼠,胃底 ICC 与运动神经元的突触连接变得松散,平滑肌对胆碱能神经的反应减弱。目前 ICC 上也发现毒蕈碱 M_2 , M_3 受体,表明 ICC 在乙酰胆碱信号传递中起重要作用。

研究同时发现 ICC 与平滑肌的接触也较紧密,因而推测可能存在神经元信号传至 ICC 后再作用于平滑肌细胞的通路。Ward 等^[16] 发现 ICC 与平滑肌及神经之间的间距仅为 20 nm 左右,远小于神经和肌肉之间的距离,并通过突触前后膜形成特殊的紧密连接。 W/W^v 小鼠食管和胃均无肌内 ICC 的发育,缺少肌内 ICC 则来自肠道运动神经的神经传递明显减弱,胃底平滑肌细胞内的胆碱能和肽能神经递质明显减少。肠道神经元、膨大的突起、组织释放神经递质的能力及平滑肌细胞对外源性递质的反应性都没有减弱。用 c-kit 抗体损伤新生大鼠的 ICC,发现兴奋性和抑制性神经传递在回肠环肌受损,在结肠环肌消失。以上发现均提示 ICC 是神经信息传递的重要中介。

由此可见,肠运动神经元、ICC 和 SMC 组成一个功能单位,由 ENS 释放神经递质与 ICC 表达的受体结合,通过缝隙连接传导兴奋性或抑制性连接后电位,使 SMC 去极化或超极化,产生兴奋或抑制性反应。

3 ICC 与胃肠动力疾病

3.1 ICC 与食管疾病

3.1.1 胃食管反流 (gastroesophageal reflux, GER)

Shafik 等^[17] 提出 ICC 可能参与 GER 的发病过程,且其分布情况随胃食管反流病发展程度的不同而异。

3.1.2 贲门失弛缓症 (achalasia of cardia, AOC)

是儿童期原发性食管神经肌肉运动功能障碍性疾病。以前主要认为与食管下段肌间神经丛及括约肌

(LES)内的抑制性神经递质的减少有关。但最近研究发现贲门失弛缓症患者 LES 内的 ICC 数目明显减少或缺如,尤其是晚期病人 ICC 极少,ICC 与神经末梢膨体的接触消失。

3.2 ICC 与胃疾病

3.2.1 婴儿肥厚性幽门狭窄 (infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS) IHPS 是新生儿期常见疾病,是婴儿呕吐常见原因。正常幽门组织肌层和肌间神经丛含有丰富的 ICC 并形成三维网络, IHPS 婴儿幽门 ICC-MY 几乎缺如, ICC-IM 显著减少, 肥厚幽门标本的 ICC 几乎完全缺乏。推断 ICC 的减少及三维网络的破坏, 可致幽门 ICC 产生 NO 和传导抑制性神经冲动功能降低, 造成幽门肌松弛, 导致患儿呕吐。

3.2.2 婴儿特发性胃穿孔 (idiopathic gastric perforation, IGP) Ohshiro 等^[18]发现婴儿 IGP 死亡患者胃壁 ICC 完全缺如或明显减少, 认为 ICC 缺乏是婴儿 IGP 发病原因之一。

3.2.3 胃轻瘫 (gastroparesis) 胃轻瘫病因多样, 分原发性、糖尿病性、手术后性等。近年研究显示 ICC 减少或功能改变可能是导致糖尿病胃轻瘫的原因之一。Ordog 等^[19]研究发现糖尿病小鼠胃体、胃窦部 ICC 数量减少, 以胃窦远端最明显。Zarate 等^[20]发现原发性胃轻瘫患者 ICC-MY 和 ICC-IM 数量减少。Forster 等^[21]对 14 例胃轻瘫患者 (9 例糖尿病性, 4 例原发性, 1 例手术后性) 进行研究发现, 其中 5 例患者 ICC 几乎完全缺失, 9 例患者 ICC 数量仅为正常人的 20%, 且 ICC 缺失情况与胃慢波异常、症状加重及胃电治疗效果等相关。Horvath 等^[22]对糖尿病胃轻瘫小鼠模型进一步研究发现胰岛素及胰岛素样生长因子-1 信号减少, 而不是高血糖, 导致了小鼠胃部 ICC 缺失。

3.3 ICC 与小肠疾病

3.3.1 慢性假性肠梗阻 (chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction, CIIP) 是肠道肌肉神经病变引起的肠道运动功能障碍性疾病, 表现为反复发作或持续存在的肠梗阻而无机械性梗阻证据。Jain 等^[23]发现 CIIP 患者小肠 ICC 的数量明显减少或缺失, 认为 ICC 缺失可能是 CIIP 肠运动障碍的原因。另外, Huizinga 等^[24]观察到患慢性假性肠梗阻婴儿小肠 ICC-DMP 和 ICC-IM 缺失或严重变性, 提示 ICC 发育延迟可能是婴儿小肠运动功能紊乱的原因。

3.3.2 其他 He 等^[25]发现胰岛素依赖性糖尿病患者空肠 ICC 明显减少。Ohshiro 等^[18]研究发现, 在新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing entero-

colitis, NEC) 患者中, 肠道 SCF 数量减少、ICC 组织学异常, 甚至调亡。

3.4 ICC 与结肠疾病

3.4.1 先天性肠闭锁 (congenital intestinal atresia, CIA) 先天性肠闭锁是新生儿常见的消化道畸形, 肠闭锁的特征是肠管在发育过程中出现停滞, 表现为一处或多处肠管发生闭锁, 目前病因不清, 空化不全和血液循环障碍是其两种主要学说。Schoenberg^[26]研究中发现肠闭锁近端和远端肠管都存在 ICC 的缺失。进一步推测胚胎期血液循环障碍及肠道神经系统的变化可能造成肠闭锁肠壁的 ICC 分布异常。

3.4.2 先天性巨结肠 (Hirschsprung's disease, HD)

HD 是小儿肠梗阻的常见病因, 发病率约为活产婴儿的 1/5 000。大量研究证实, 正常儿童和 HD 患儿正常空肠、回肠和结肠 ICC-MY 和 ICC-IM 丰富, 而病变肠管两者均显著减少, ICC 三维网络被破坏, 使慢波产生减少, 抑制性神经传递缺乏, 导致无神经节肠管自主运动紊乱、蠕动无能^[27]。Suzuki 等^[28]对内皮素阴性 [ETB(-/-)] 的大鼠 (长段型 HD 动物模型) 研究认为, 定居巨噬细胞数量增加及其功能激活可能导致 ICC 网络破坏, 从而使肠肌丛神经节完整节段肠管节律性运动发生紊乱。Piotrowska 等^[29]研究还发现 HD 患者肛门内括约肌 ICC 缺失或稀少。

用抗人 c-kit 血清染色方法研究发现, 无神经节细胞肠管的肌间神经丛周围 ICC 数量明显减少, 环肌、纵肌内的 ICC 也减少甚至缺如, 仅有少许 ICC 分布在环肌内表面, ICC 网络呈断续及紊乱状态。从移行肠段到扩张段肠管的肌间 ICC 逐渐增多, 扩张段肠管 ICC 的数量和分布与正常结肠基本一致^[27]。

有研究显示: HD 无神经节细胞肠管 ICC 密度和三维网络与正常肠管相似。认为 HD 不受 ICC 发育干扰, 他们认为可能的解释有: ①HD 症状包括 ICC 受累型和未受累型两种, 即 HD 为多基因病, 不同基因损伤可能出现不同的症状。有些可能影响 ICC 的发育; ②忽略了 ICC 分布的区域性差异。

3.4.3 慢传输型便秘 (slow transit constipation, STC) STC 是一种以结肠通过时间延长和结肠动力下降为特征的顽固型便秘。目前研究发现 STC 患者结肠平滑肌收缩减弱、电慢波异常; 结肠 ICC 数量减少, 其网络结构也被破坏; 乙状结肠 c-kit mRNA 表达和 c-kit 蛋白表达均明显降低^[30~33]。

3.4.4 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 及 Crohn 病 (Crohn's disease, CD) 近年研究^[34]显

示,UC 和 CD 患者肠壁 ICC 不同程度缺失、减少或发生超微结构改变,可能影响神经信号传递及 SMC 功能,从而引起疾病伴发的肠运动障碍。

3.4.5 巨膀胱-小结肠-肠蠕动迟缓综合征 (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome, MMIHS) MMIHS 是一种罕见的新生儿先天性疾病,临床表现为新生儿功能性肠梗阻,肠蠕动减少或缺如。Piotrowska 等^[35]研究发现 MMIHS 患者结肠 ICC-MY 缺如或减少(而肌间神经丛 ICC 分布正常),认为这可能是引起肠蠕动障碍的重要原因。

3.5 ICC 与其他胃肠疾病

3.5.1 肛门直肠畸形 (anorectal malformations, ARM) ICC 的缺失可能是造成直肠肛门畸形患儿结肠运动减弱的重要原因,而且可能进一步导致顽固性便秘

3.5.2 肛门内括约肌弛缓不能 (internal anal sphincter achalasia, IASA) 研究发现^[29] IASA 患者肛门内括约肌标本 ICC 密度较正常标本降低。

3.5.3 腹裂 (gastroschisis) 腹裂可引起严重的新生儿胃肠动力障碍。大鼠动物模型研究发现^[36],腹裂大鼠肠道 ICC 及 SMC 发育延迟。

3.5.4 胃肠道基质肿瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 目前越来越多的研究试验表明 ICC 与 GIST 密切相关。GIST 可能起源于 CD34⁺CD117⁺ 的 ICC^[37,38]。

4 ICC 研究前景和展望

4.1 ICC 的鉴别和检测

c-kit 免疫组化电镜技术使 ICC 鉴别的可靠性极大提高。此外,Ordlog 等^[39]认为流式细胞仪结合 kit 荧光抗体技术是一项敏感和特异的 ICC 定量检测方法。但至今尚未建立便于临床检测胃肠动力障碍性疾病相关 ICC 异常的方法,建立非侵入性损伤较小且简便的 ICC 检测手段是临床诊断及鉴别诊断 ICC 异常相关性胃肠动力障碍的关键。

4.2 ICC 的体外培养及干细胞诱导分化 ICC

体外 ICC 培养较困难,严重影响 ICC 的基础研究。因此,在活组织中鉴别、筛选、提取 ICC,并寻找 ICC 体外培养的适合条件,建立 ICC 培养的稳定方法,或以干细胞诱导分化为 ICC,是促使 ICC 研究深入发展的关键工作之一。同时以干细胞诱导分化作 ICC 移植亦可能是治疗 ICC 异常相关胃肠动力障碍的有效途径,但该法尚需进行大量的基础与应用基

础研究。

4.3 ICC 与胃肠动力疾病的靶向治疗

Takaki 等^[40]指出,通过药物靶向作用于 ICC 胞内 Ca²⁺ 电流,可能成为治疗胃肠动力疾病有前景的领域。

4.4 ICC 与胃肠起搏

胃肠起搏可能是治疗 ICC 先天缺失及后天病理损害相关胃肠动力障碍疾病的有效方法之一。有关胃肠起搏器治疗胃肠动力紊乱疾病的报道也很多,但大多仅限于临床对照观察研究。目前这些仪器的效能有待改进,其临床应用亦需进一步研究。

综上所述,胃肠道 ICC 的数量、分布及超微结构的改变,在胃肠动力障碍性疾病的发生、发展过程中可能起非常重要的作用。随着 ICC 生理功能及病理改变的深入研究,人们对于胃肠动力障碍性疾病的认识和诊治水平不断提高。但要明确诊断 ICC 异常相关性胃肠动力障碍,并获得有效治疗,仍需作大量的相关研究。

[参 考 文 献]

- [1] Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity[J]. *Nature*, 1995, 373(6512): 347-349.
- [2] Kitamura Y, Hirota S. Kit as a human oncogenic tyrosine kinase[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(23): 2924-293.
- [3] Huizinga JD, Robinson TL, Thomsen L. The search for the origin of rhythmicity in intestinal contraction: from tissue to single cells[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2000, 12(1): 3-9.
- [4] Hirst GD, Edwards FR. Role of interstitial cells of Cajal in the control of gastric motility[J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 96(1): 1-10.
- [5] Bellier S, Da Silva NR, Aubin-Houzelstein G, Elbaz C, Vanderwinden JM, Panthier JJ. Accelerated intestinal transit in inbred mice with an increased number of interstitial cells of Cajal[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288(1): 151-158.
- [6] Kito Y, Suzuki H. Electrophysiological properties of gastric pacemaker potentials[J]. *J Smooth Muscle Res*, 2003, 39(5): 163-173.
- [7] Kito Y, Suzuki H. Properties of pacemaker potentials recorded from myenteric interstitial cells of Cajal distributed in the mouse small intestine[J]. *J Physiol*, 2003, 553(3): 803-818.
- [8] Ward SM, Dixon RE, de Faoite, Sanders KM. A Voltage-dependent calcium entry underlies propagation of slow waves in canine gastric antrum[J]. *J Physiol*, 2004, 15, 561(Pt 3): 793-810.
- [9] Salmhofer H, Neuhuber WL, Ruth P, Huber A, Russwurm M, Allescher HD. Pivotal role of the interstitial cells of Cajal in the nitric oxide signaling pathway of rat small intestine. Morphological evidence[J]. *Cell Tissue Res*, 2001, 305(3): 331-340.
- [10] Liu HN, Ohya S, Furuzono S, Wang J, Imaizumi Y, Nakayama S. Co-contribution of IP3R and Ca²⁺ influx pathways to pacemaker Ca²⁺ activity in stomach ICC[J]. *J Biol Rhythms*, 2005, 20(1): 15-26.

- [11] Aoyama M, Yamada A, Wang J, Ohya S, Furuzono S, Goto T, et al. Requirement of ryanodine receptors for pacemaker Ca^{2+} activity in ICC and HEK293 cells[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(13): 2813-2825.
- [12] Huizinga JD, Golden CM, Zhu Y, White EJ. Ion channels in interstitial cells of Cajal as targets for neurotransmitter action[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16(1): 106-111.
- [13] Strege PR, Ou Y, Sha L, Rich A, Gibbons SJ, Szurszewski JH, et al. Sodium current in human intestinal interstitial cells of Cajal[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(6): 1111-1121.
- [14] Ibba Manneschi L, Pacini S, Corsani L, Bechi P, Faussone-Pellegrini MS. Interstitial cells of Cajal in the human stomach: distribution and relationship with enteric innervation[J]. *Histol Histopathol*, 2004, 19(4): 1153-1164.
- [15] Koh SD, Kim TW, Jun JY, Glasgow NJ, Ward SM, Sanders KM. Regulation of pacemaker currents in interstitial cells of Cajal from murine small intestine by cyclic nucleotides[J]. *J Physiol*, 2000, 527(1): 149-162.
- [16] Ward SM, Sanders KM. Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(3): 602-611.
- [17] Shafik A, El-Sibai O, Shafik I, Shafik A. Electroesophagogram in gastroesophageal reflux disease with a new theory on the pathogenesis of its electric changes[J]. *BMC Surg*, 2004, 4(1): 13-17.
- [18] Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, Hirai S, Miyahara K, Sueyoshi N, et al. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells[J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(5): 673-676.
- [19] Ordog T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis[J]. *Diabetes*, 2000, 49(10): 1731-1739.
- [20] Zarate N, Mearin F, Wang XY, Hewlett B, Huizinga JD, Malagelada JR. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: Pathological findings and management[J]. *Gut*, 2003, 52(7): 966-970.
- [21] Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings[J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(1): 102-108.
- [22] Horvath VJ, Vittal H, Ordog T. Reduced insulin and IGF-I signaling, not hyperglycemia, underlies the diabetes-associated depletion of interstitial cells of Cajal in the murine stomach[J]. *Diabetes*, 2005, 54(5): 1528-1533.
- [23] Jain D, Moussa K, Tandon M, Culpepper-Morgan J, Proctor DD. Role of interstitial cells of Cajal in motility disorders of the bowel[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(3): 618-624.
- [24] Huizinga JD, Berezin I, Sircar K, Hewlett B, Donnelly G, Bercik P. Development of interstitial cells of Cajal in a full-term infant without an enteric nervous system[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(2): 561-567.
- [25] He CL, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Farugia G. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(2): 427-434.
- [26] Schoenberg RA, Kluth D. Experimental small bowel obstruction in chick embryos: Effects on the developing enteric nervous system[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(2): 735-740.
- [27] Nemeth L, Puri P. Three-dimensional morphology of c-kit-positive cellular network and nitrergic innervation in the human gut[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125(7): 899-904.
- [28] Suzuki T, Won KJ, Horiguchi K, Kinoshita K, Hori M, Torihashi S, et al. Muscularis inflammation and the loss of interstitial cells of Cajal in the endothelin ETB receptor null rat[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(3): 638-646.
- [29] Piotrowska AP, Solari V, Puri P. Distribution of interstitial cells of Cajal in the internal anal sphincter of patients with internal anal sphincter achalasia and hirschsprung disease[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(9): 1192-1195.
- [30] Shafik A, Shafik AA, El-Sibai O, Mostafa RM. Electric activity of the colon in subjects with constipation due to total colonic inertia: an electrophysiologic study[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(9): 1007-1011.
- [31] He CL, Burgart L, Wang L, Pemberton J, Young-Fadok T, Szurszewski J, et al. Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow-transit constipation[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(1): 14-21.
- [32] Lyford GL, He CL, Soffer E, Hull TL, Strong SA, Senagore AJ, et al. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation[J]. *Gut*, 2002, 51(4): 496-502.
- [33] Tong WD, Liu BH, Zhang LY, Zhang SB, Lei Y. Decreased interstitial cells of Cajal in the sigmoid colon of patients with slow transit constipation[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19(5): 467-473.
- [34] Porcher C, Baldo M, Henry M, Orsoni P, Jule Y, Ward SM. 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.
- [35] Piotrowska AP, Rolle U, Chertin B, De Caluwe D, Bianchi A, Puri P. Alterations in smooth muscle contractile and cytoskeleton proteins and interstitial cells of Cajal in megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome[J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(5): 749-755.
- [36] Midrio P, Faussone-Pellegrini MS, Vannucchi MG, Flake AW. Gastroschisis in the rat model is associated with a delayed maturation of intestinal pacemaker cells and smooth muscle cells[J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(10): 1541-1547.
- [37] Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, Chorneyko K, Riddell RH, Huizinga JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(4): 1157-1163.
- [38] Fernandez A, Aparicio J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumor (GIST): a selective targeted therapy[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2004, 96(10): 723-729.
- [39] Ordog T, Redelman D, Horvath VJ, Miller LJ, Horowitz B, Sanders KM. Quantitative analysis by flow cytometry of interstitial cells of Cajal, pacemakers, and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract[J]. *Cytometry*, 2004, 62(2): 139-149.
- [40] Takaki, Miyako. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC) [J]. *J Smooth Muscle Res*, 2003, 39(5): 137-161.

(本文编辑:吉耕中)