



海南医学院学报

Journal of Hainan Medical University

ISSN 1007-1237,CN 46-1049/R

《海南医学院学报》网络首发论文

题目： 中医药调控 Cajal 间质细胞治疗功能性胃肠病的研究进展
作者： 韦熔煌，梁雅琳，黄学霞，蒙华莹，黄茂光，罗峰，谢胜
DOI： 10.13210/j.cnki.jhmu.20220506.001
网络首发日期： 2022-05-07
引用格式： 韦熔煌，梁雅琳，黄学霞，蒙华莹，黄茂光，罗峰，谢胜. 中医药调控 Cajal 间质细胞治疗功能性胃肠病的研究进展[J/OL]. 海南医学院学报.
<https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20220506.001>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

中医药调控 Cajal 间质细胞治疗功能性胃肠病的研究进展

韦熔煌¹ 梁雅琳¹ 黄学霞¹ 蒙华莹¹ 黄茂光¹ 罗峰¹ 谢胜²

1. 广西中医药大学研究生院 2. 广西中医药大学第一附属医院

摘要: Cajal 间质细胞是一类具有独特超微结构、分子表型和功能的不同类别的细胞,其主要功能是产生慢波,从而引发胃肠起搏,调控胃肠运动。它们在协调消化系统的正常活动方面具有极为重要的生理作用,其数量、形态及功能异常等往往对胃肠动力造成一定影响。功能性胃肠病是一类与胃肠运动功能密切相关的消化系统疾病,相关研究表明功能性胃肠病的发病与 Cajal 间质细胞的数量、形态及功能异常密切相关,而中医药可通过调控 Cajal 间质细胞形态及数量、维持胃肠电生理的正常运转、抑制其过度自噬及激活相关信号通路等改善胃肠动力,从而治疗功能性胃肠病。本文将从中药复方、中药单体、中医外治法调控 Cajal 间质细胞治疗功能性胃肠病进行论述。

关键词: 中医药, Cajal 间质细胞, 功能性胃肠病

Research Progress of TCM Regulation of Cajal Interstitial Cells in the Treatment of Functional Gastrointestinal Diseases

Wei Ronghuang¹ Liang Yalin¹ Huang Xuexia¹ Meng Huaying¹ Huang Maoguang¹ Luo Feng¹
Xie Sheng²

1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001

Abstract: Interstitial cells of Cajal are a different class of cells with unique ultrastructure, molecular phenotype and function, and their main function is to generate slow waves, thereby triggering gastrointestinal pacing and regulating gastrointestinal motility. They play an extremely important physiological role in coordinating the normal activities of the digestive system, and their number, shape and function abnormalities often have a certain impact on gastrointestinal motility. Functional gastrointestinal disease is a type of digestive system disease closely related to gastrointestinal motility. Relevant studies have shown that the pathogenesis of functional gastrointestinal disease is closely related to the abnormal number, morphology and function of Cajal interstitial cells. Regulating the shape and number of interstitial cells of Cajal, maintaining the normal operation of gastrointestinal electrophysiology, inhibiting excessive autophagy and activating related signaling pathways, etc., can improve gastrointestinal motility, thereby treating functional gastrointestinal diseases. This article will discuss the treatment of functional gastrointestinal diseases from traditional Chinese medicine compound, traditional Chinese medicine monomer, and external treatment of traditional Chinese medicine by regulating Cajal interstitial cells.

Keywords: Traditional Chinese Medicine, ICC, Functional Gastrointestinal Disease

功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 是一类无器质性病变,以慢性和复发性为主要特征的消化系统疾病。流行病学方面,一项大规模的跨国研究显示,FGIDs 的全球发病率超过 40%,且呈不断增长趋势。相关研究表明,FGIDs 的发病的与胃肠运动功能障碍密切相关,而 Cajal 间质细

[基金项目]: 广西中医脾胃病临床医学研究中心 (桂科 AD19245168)

[作者简介]: 韦熔煌 (1995-), 男, 广西桂平人, 在读硕士研究生, 研究方向: 脾胃病的防治研究, 邮箱: 1915098421@qq.com; 谢胜 (1966-), 男, 江西安远人, 硕士研究生学历, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 脾胃病的防治研究, 邮箱: xiesheng2018tougao@163.com;

胞 (interstitial cells of Cajal, ICC) 作为胃肠动力的起搏细胞, 其数量和形态改变等均可能对胃肠活动造成一定影响。大量研究证实, 中医药可通过通过调控 ICC 改善胃肠动力, 从而治疗 FGIDs。基于此, 本文从中药复方、中药单体、中医外治法调控 ICC 治疗 FGIDs 进行综述, 以期为广大临床工作者提供新的思路。

1. ICC 的形态特点及类型

ICC 是胃肠道起搏器装置的基本组成部分。1893 年, 西班牙科学家 Santiago Ramón y Cajal 首次于胃肠道神经末梢和平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 之间的间隙发现了这一类细胞并将其描述为“原始神经元”^[1]。ICC 主要位于胃肠道的肌肉层内, 尽管它们在形态上不尽相同, 但通常具有相应的特征, 这些特征被视为识别它们的宝贵工具。其中包括: ①大量线粒体和小窝; ②不连续的基底层; ③丰富的中间丝; ④中等发达的高尔基体, 核糖体少, 内质网粗糙光滑; ⑤与神经静脉曲张建立密切联系并形成许多间隙连接, 彼此之间形成一个穿过肠壁和平滑肌细胞的网络^[2, 3]。ICC 可以被认为是平滑肌细胞的特殊群体, 两者皆来自常见的间充质细胞, 且具有部分相同的超微结构特征, 包括小窝和基底层^[4-6]。依据其解剖位置、细胞形态等可将其分为不同的类型: 肌内 ICC (IC-IM): 主要位于胃和大肠的肌肉层内, 是圆形和纵向肌肉层中的双极形细胞, 它们与神经末梢紧密接触, 并与平滑肌细胞形成特定的连接。肌间 ICC (IC-MY): 主要位于环形肌与纵行肌之间的间隙中, 是通过胃肠道的肌间层中的多极形细胞。黏膜下 ICC (IC-SMP): 呈多极形, 有细突, 位于结肠肌肉层的黏膜下缘。深肌层 ICC (IC-DMP): 是小肠环形肌层中一种特定类型的 ICC-IM, 主要沿小肠深部肌丛分布^[7-9]。研究表明, ICC 不仅存在于胃肠道中, 还广泛分布于胆道、膀胱、尿道、子宫等位置^[10-12]。

2. ICC 的电生理

ICC 是在胃肠平滑肌中产生电慢波的起搏器细胞。慢波组织基本的运动模式, 例如胃肠道中的蠕动和分割。胃肠道具有多种任务, 即在适当的时间摄取, 吸收营养物并处理废物。这些任务由几种刻板运动模式促进, 这些模式建立在平滑肌的内在节律性上, 在肠道的许多区域产生阶段性收缩。阶段性收缩是由周期性去极化/复极化循环引起的, 称为电子慢波, 由内在起搏器活动引起。ICC 与 SMC 电耦合, 并产生和传播起搏器活动和慢波。相关动物实验表明, 负责小鼠慢波的主要电导是 Anol, Ca^{2+} 激活的 Cl-通道 (CaCCs) 和 CaV3.2, T 型电压依赖性 Ca^{2+} 通道。从 ICC 细胞内储存中释放 Ca^{2+} 似乎是起搏器去极化的起始因, T 型电流的激活提供电压依赖性 Ca^{2+} 进入 ICC, 因为慢波通过 ICC 网络传播, Ca^{2+} 诱导 Ca^{2+} 释放和 Anol 激活在 ICC 放大慢波去极化。慢波传导到耦合的 SMC, 由这些事件引起的去极化增强了 L 型电压依赖性 Ca^{2+} 通道的开放概率, 促进 Ca^{2+} 进入并引发收缩。由慢波的发生计时的阶段性收缩为诸如胃蠕动和分割的运动模式提供了基础^[13, 14]。

慢波取决于由 Anol 编码的 Ca^{2+} 激活的 Cl-通道 (CaCCs), 这是正常胃肠蠕动所必须的。Na⁺/Ca²⁺ 的作用交换器 (NCX) 调节 ICC 中的 CaCCs 电流, NCX 通常被认为是 Ca^{2+} 挤出转运体, 但该交换器能够根据膜电位以及 Ca^{2+} 和 Na⁺ 的跨膜梯度进行离子的双向移动。 Ca^{2+} 退出模式从 ANO1 通道附近清除 Ca^{2+} , 在慢波间隔期间保持这些通道的低开放概率。 Ca^{2+} 进入模式有助于 CaCCs 通道的持续激活, 形成慢波的平台期。慢波的平台期是胃肠运动的关键决定因素, 因为该阶段的去极化启动动作电位 (如在小肠和结肠中) 或通过激活 L 型导致持续的 Ca^{2+} 进入 (如在胃中) SMC 中的 Ca^{2+} 通道。成人中的 Anol 通过根据 Anol 表达水平确定 Ca^{2+} 瞬变和电话

动来调节胃肠功能。部分 Anol 损失导致 Ca^{2+} 瞬变和慢波显示持续时间缩短, 而 ICC-MY 中 Anol 完全和广泛缺失导致缺乏慢波和不同步的 Ca^{2+} 瞬变^[15-17]。

3. ICC 参与神经传递

胃肠运动依赖于协调的肠道运动神经传递^[18]。运动神经元来自广泛分布的运动前网络的突触输入转化为协调运动单位力和运动行为的动作电位模式。运动神经元插入中枢神经系统和肌肉之间, 增加并调整最终的运动命令。ICC 受肠神经元支配, 传递神经递质。不同的 ICC 类型表达不同神经递质的各种受体, 例如毒蕈碱 ACh 的 M2 和 M3 受体。研究发现, 兴奋性和抑制性肠运动神经元都与 IC-DMP 和近端、远端胃肠道的 IC-IM 中的 ICC 密切相关。形态学研究提供的证据表明, 肠道中的运动神经传递不是通过神经和平滑肌之间松散定义的突触结构发生, 而是通过静脉曲张神经末梢和 ICC-IM 之间存在的突触样接触发生。ICC-IM 通过间隙连接与平滑肌细胞偶联, 并且在 ICC 中引发的电反应传导至肌肉细胞。对缺乏 ICC-IM 的野生型和突变动物胃的电生理研究为 ICC 在胆碱能和氮能运动神经传递中的重要性提供了功能证据。神经末梢和 ICC-IM 之间的突触样接触促进了递质快速扩散到 ICC 上的特定受体。ICC-IM 还在胃中产生单一电位发挥作用, 这有助于提高胃底和胃窦的兴奋性。而在胃、食管下括约肌和幽门中缺乏 IC-IM 的 W/W^v 突变体的实验表明, 这些 ICC 是神经肌肉接头的关键组成部分。在缺乏 IC-IM 的组织中, 胆碱能兴奋性和氮能抑制性神经传递严重下降, 但 W/W^v 突变体中的胆碱能或氮能神经元没有丢失, 从而提示某些类别的 ICC 在肠道神经传递中的重要作用, 并预测 ICC 在人类运动障碍中的丧失可能会显著损害胃肠运动的神经调节^[19, 20]。

4. ICC 与 SCF/c-kit 通路

ICC 是胃肠间充质细胞, 可特异性表达 c-Kit 并在胃肠肌肉组织内形成细胞网络^[21]。c-Kit 是 ICC 的特异性标志物, 是一种受体酪氨酸激酶, 调节几种祖细胞的发育和分化, 参与细胞内信号传导。在胃肠道中, c-Kit 调节 ICC 的发育, 这一类细胞与内脏平滑肌中的 SMC 形成间隙连接并提供重要的调节功能^[22, 23]。ICC 的增殖、分化和功能与其表面 c-kit 受体的激活密切相关^[24]。相关证据表明, c-kit 的激活取决于其配体、干细胞因子 (SCF)。SCF/c-kit 相互作用导致受体二聚化、激酶活性的激活和多种信号转导通路的启动, 这一通路已被证明在 ICC 的增殖、分化和功能的调节中起着至关重要的作用^[25-27]。

5. ICC 与 FGIDs

FGIDs 是一类与胃肠运动功能密切相关的消化系统疾病, 其在全球范围内的发病率持续升高, 疾病本身的难治性与反复性更是给广大患者造成极大的困扰^[28]。相关证据表明, ICC 数量的减少、超微结构的改变、功能障碍等与多种胃肠功能运动障碍疾病有关, 因此 ICC 代表了一个潜在的有价值的治疗靶点^[29, 30]。

5.1 中医药调控 ICC 治疗 IBS

肠易激综合征 (Irritable bowel syndrome, IBS) 是以大便性状或排便频率发生改变为主要特征的功能性胃肠病^[31, 32]。相关研究表明, ICC 数量的减少、分布异常及其功能障碍与 IBS 的发病密切相关^[33, 34]。徐晖等^[35]运用痛泻要方治疗 IBS 模型大鼠, 发现其可以降低 c-kit、S-SCF、M-SCF 蛋白表达, 改变平滑肌收缩, 认为痛泻要方可能通过调节 c-kit/SCF 信号通路, 改善结肠动力, 从而达到治疗 IBS 的目的。李慧等^[36]运用运脾柔肝方治疗便秘型肠易激综合征 (IBS-C) 模型大鼠, 发现其可以改善 IBS-C 大鼠 ICC 超微结构、网络结构及其数量, 从而加快肠道推进, 促进排便。杨倩等^[37, 38]研究表明, 麻枳降浊方可以调节 c-kit、5-HT 表

达,改善肠组织 ICC 细胞数量、形态及功能,促使胃肠道恢复节律性收缩,改善肠道高敏状态及传导功能,从而治疗 IBS-C。外治法方面,李凯歌等^[39]使用电针刺激“大肠俞”“天枢”穴治疗 IBS 模型大鼠,发现其可通过降低大鼠内脏高敏感状态,从而改善大鼠腹泻症状,其作用机制可能与其调节结肠 c-kit 和辣椒素受体 1 (TRPV1) 表达密切相关。骆雄飞等^[40]研究表明,腹部推拿可增加 IBS 家兔 c-Kit 和 nNOS 表达,改善胃肠动力,其作用机制可能通过影响肠 ENS-ICC-SMC 结构相关。详见表 1。

表 1 中医药调控 ICC 治疗 IBS

Table 1 Traditional Chinese medicine regulates ICC in the treatment of IBS

中药复方/单体/ 外治法	研究对象	ICC 相关指标变化	作用机制
痛泻要方 ^[35]	IBS 模型大鼠	c-kit、S-SCF、M-SCF 蛋白表达 ↓	调节 C-kit/SCF 信号通路 改变平滑肌异常收缩,降低 小肠推进率
运脾柔肝方 ^[36]	IBS-C 模型大鼠	ICC 形态结构接近正常, c-kit 表 达 ↑	改善肠道推进率
麻枳降浊方 ^[37, 38]	IBS-C 模型大鼠	5-HT ↓, c-kit 阳性表达面积、ICC 数量、ICC 的 IOD 及阳性面积 ↑	改善结肠动力
电针 ^[39]	IBS 模型大鼠	c-kit、TRPV1 阳性表达水平 ↓	降低内脏高敏感
腹部推拿 ^[40]	IBS 家兔	c-Kit、nNOS 表达 ↑	影响肠 ENS-ICC-SMC 结构, 改善胃肠动力

5.2 中医药调控 ICC 治疗 FC

功能性便秘 (functional constipation, FC), 又称慢性特发性便秘, 是指无器质性病因, 以排便困难、排便次数减少等为主要特征的功能性肠病^[41, 42]。相关研究发现, ICC 功能障碍与慢传输型便秘 (slow transit constipation, STC) 密切相关, 且 STC 患者结肠组织内 ICC 数量及肌内网络密度显著降低^[43-45]。刘丽兵等^[46]运用补气增液汤治疗 STC 模型大鼠, 发现其可能通过调节结肠 VIP、NO、NOS 含量, 调控 SCF/c-kit 信号通路, 从而促进肠道运动。王建民等^[47]研究表明, 益气健脾通便方可能通过上调结肠组织 ICC 表达量和调控 SCF/c-kit 信号通路, 从而改善 STC 模型大鼠便秘症状。郑舒泽等^[48]运用首荟通便胶囊治疗 STC 模型大鼠, 发现其可能通过提高肠道组织酶活性, 调控 c-Kit/SCF 信号通路, 增加 ICC 数量, 改善肠道神经传递从而促进肠道动力相关。徐立宇等^[49]运用苦杏仁治疗 STC 模型大鼠, 发现其可调节结肠组织中 c-kit 表达, 改善 ICC 的分布和数量, 从而促进结肠运动。相关研究表明, 白芍总苷可以通过改善 ICC 功能和阻断 NO、NOS 和 VIP 等抑制性神经递质, 从而改善 STC 模型大鼠症状^[50]。肉苁蓉、肉苁蓉水提取物可通过调控 ICC 功能关键环节的 SCF/c-kit、PI3K 信号通路改善便秘大鼠的排便情况^[51, 52]。夏旭婷等^[53]研究表明, 枳术丸可通过激活 ICC 下游信号通路 PLC- γ , 调控 ICC 的生长发育, 从而改善胃肠动力, 治疗 STC 模型大鼠。谢振年^[54]运用穴位强化埋线治疗 STC 患者, 发现其可改善患者结肠 ICC 数量及形态, 调控 SCF 和 c-kit mRNA 表达水平, 减轻神经元细胞凋亡情况, 从而达到治疗便秘的效果。何昭璇等^[55]运用电针治疗 STC 模型大鼠, 发现其可能通过调控 ICC 的自噬, 加快 ICC 数量及结构的恢复, 从而改善胃肠动力。详见表 2。

表 2 中医药调控 ICC 治疗 FC

Table 2 Traditional Chinese medicine regulates ICC in the treatment of FC

中药复方/单体/ 外治法	研究对象	相关指标变化	作用机制
补气增液汤 ^[46]	STC 模型大鼠	VIP ↓, NO ↓, NOS ↓, c-kit、SCF 蛋白表达 ↑	调控 SCF/c-kit 信号通路, 改善肠道运动
益气健脾通便方 ^[47]	STC 模型大鼠	c-kit、SCF 蛋白表达 ↑, c-kit、SCF mRNA 表达水平 ↑	提高 ICC 的表达量, 调节 SCF/c-kit 信号通路
首荟通便胶囊 ^[48]	STC 模型大鼠	ATP 合成酶活性 ↑, 线粒体异柠檬酸脱氢酶活性 ↑	调控 c-Kit/SCF 信号通路, 促进 ICC 的增殖, 改善肠道神经传递以及肠道动力
苦杏仁 ^[49]	STC 模型大鼠	c-kit 基因的表达 ↑, c-kit 蛋白的表达 ↑	促进 c-kit 的表达, 修复 ICC, 改善肠道蠕动
白芍总苷 ^[50]	STC 模型大鼠	NO ↓, NOS ↓, VIP ↓, c-kit 蛋白、mRNA 的表达 ↑, SCF 蛋白表达 ↑	改善 ICC 的功能, 阻断抑制性神经递质
肉苁蓉 ^[51]	STC 模型大鼠	SCF、c-kit 蛋白表达 ↑	调控 c-Kit/SCF 信号通路
肉苁蓉水提取物 ^[52]	STC 模型大鼠	SCF、c-kit 蛋白表达 ↑, GAS ↑, MTL ↑, CCK ↑	调控 PI3K/SCF/c-kit 信号通路, 改善 ICC 功能, 调节神经递质和胃肠电生理
枳术丸 ^[53]	STC 模型大鼠	PLC-γ1 ↑, PLC-γ2 ↑	激活 PLC-γ 信号通路, 促进 ICC 增殖
穴位强化埋线 ^[54]	STC 患者	SCF、c-kit mRNA 表达 ↑, 神经元的凋亡 ↓,	调节 ICC 数量和神经元细胞凋亡
电针 ^[55]	STC 模型大鼠	C-kit、P62 蛋白表达 ↑, Beclin1 蛋白表达 ↓	抑制 ICC 过度自噬, 调控 ICC 数量和形态, 改善肠道动力

5.3 中医药调控 ICC 治疗 FD

功能性消化不良 (Functional dyspepsia, FD) 是指包括上腹痛、上腹烧灼感、餐后饱胀感、恶心和暖气等一系列消化道症状在内的功能性胃肠病^[56, 57]。相关研究表明, FD 的发病机制与 ICC 的细胞变化、过度自噬和异常分化密切相关^[58-60]。王小娟等^[61]研究表明, 舒胃汤可通过调节 ICC 细胞内 IP₃ 受体 (IP₃R), Ry 受体 (RyR) 蛋白及 mRNA 表达, 从而治疗 FD 模型大鼠。郭璇^[62, 63]、胡淑娟等^[64]研究表明, 舒胃汤可能通过增加 ICC 数量和改善形态, 调节 c-Kit 阳性 ICC 表达和 SP 水平来维持 ENS-ICC-SMC 结构的完整性, 从而改善胃肠运动障碍, 治疗 FD。曾丽君等^[65]研究表明, 柴胡疏肝散可通过抑制 ICC-MY 过度自噬, 从而促进胃动力, 治疗 FD。李晓燕等^[66]运用健脾疏肝和胃方治疗 FD 模型大鼠, 发现其可能通过调节相应部位的 ICC 表达, 促进胃排空, 从而起到治疗作用。邢德刚等^[67]研究发现, 半夏泻心汤可能通过影响 ICC 超微结构从而治疗 FD。曲萌等^[68]运用中焦点穴疗法治疗 FD 模型大鼠, 发现其可通过调控 SCF/c-kit 通路, 增加 ICC 数量, 改善胃动力。相关研究表明, 针灸可改善 ICC、SMC 形态和功能, 调节胃肠电生理, 促进胃肠动力^[69]。胡舒宁等^[70]运用针灸、艾灸治疗 FD 模型大鼠, 发现两者皆可通过调节胃、肠缝隙连接蛋白 43 (Cx43) 的表达及修复 ICC 的超微结构, 从而治疗 FD。相关研究表明, 电针足三里治疗 FD 模型大鼠, 可增加 ICC 数量及修复超微结构, 其作用机制可能通过调节 SCF、c-Kit 蛋白含量、磷酸化腺苷酸活化

蛋白激酶(p-AMPK)、磷酸化自噬相关蛋白1(p-ULK1)及c-Kit mRNA表达,从而调控AMPK/ULK1、SCF/c-Kit信号通路进而抑制ICC的过度自噬,改善胃肠动力障碍^[71, 72]。详见表3。

表3 中医药调控ICC治疗FD

Table 3 Traditional Chinese medicine regulates ICC in the treatment of FD

中药复方/单体/ 外治法	研究对象	相关指标变化	作用机制
舒胃汤 ^[61-64]	FD模型大鼠	IP3R、RyR蛋白及mRNA表达↑, ICC数量↑, 神经纤维数目↑, c-Kit阳性ICC表达↑, SP↑	维持ENS-ICC-SMC结构的稳定, 改善胃肠动力
柴胡疏肝散 ^[65]	FD模型大鼠	ICC-MY内自噬体数量↓	抑制ICC-MY过度自噬, 促进胃动力
健脾疏肝和胃方 ^[66]	FD模型大鼠	胃排空率↑, c-Kit阳性ICC数量及表达↑	调节ICC表达, 促进胃排空
半夏泻心汤 ^[67]	FD模型大鼠	ICC数量↑, 线粒体↑, 高尔基体↑, 核糖体↑	改善ICC超微结构, 调节胃肠动力
中焦点穴 ^[68]	FD模型大鼠	c-kit、SCF、PI3K表达、IOD值和阳性面积比↑, ICC数量↑	调控SCF/c-kit通路, 促进胃动力
针刺 ^[69]	FD模型大鼠	ICC数量↑	改善ICC、SMC形态及功能, 调节胃肠电生理
针刺、艾灸 ^[70]	FD模型大鼠	缝隙连接↑, Cx43表达↑	改善ICC的超微结构
电针足三里 ^[71, 72]	FD模型大鼠	c-kit、SCF表达↑, c-Kit mRNA表达↑, LC3-II/I、Beclin 1、p-AMPK、p-ULK1表达↓	调控AMPK/ULK1信号通路, 抑制ICC过度自噬

6. 总结

ICC是在胃肠平滑肌中产生电慢波的起搏器细胞,具有传递神经递质,调节胃肠运动的功能。ICC的数量、形态结构等发生改变均有可能对胃肠动力造成一定影响。大量研究表明,中药复方、中药单体和中医外治法均可通过调控ICC形态及数量、维持胃肠电生理的正常运转、抑制ICC过度自噬、调节相应蛋白表达及激活相关信号通路等从而改善胃肠动力,治疗FGIDs。与此同时,纵观现有研究不难发现其存在一定的局限性:1)大部分研究均为动物实验,缺乏相应的临床随机对照实验;2)不同的中药方剂、中药单体和中医外治法均可通过调控ICC治疗FGIDs,其作用机制有待进一步挖掘。未来可继续从ICC着手,开展高质量的临床随机对照试验,进一步阐明中医药调控ICC治疗FGIDs的作用机理,为临床工作者提供高级别的循证医学证据。

作者贡献度说明:

韦熔煌: 文章思路构思及撰写

梁雅琳: 检索文献

黄学霞: 检索文献

蒙华莹: 整理文献

黄茂光: 整理文献

罗峰: 核对参考文献

谢胜：把关文章质量及提供文章思路，以及真实性，可行性。

参考文献

- [1] Mostafa R M, Moustafa Y M, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2010,16(26):3239-3248.
- [2] Huizinga J D, Thuneberg L, Vanderwinden J M, et al. Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1997,18(10):393-403.
- [3] Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract[J]. *J Physiol*, 2006,576(Pt 3):653-658.
- [4] Rumessen J J, Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal in human small intestine. Ultrastructural identification and organization between the main smooth muscle layers[J]. *Gastroenterology*, 1991,100(5 Pt 1):1417-1431.
- [5] Rumessen J J, Mikkelsen H B, Thuneberg L. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal associated with deep muscular plexus of human small intestine[J]. *Gastroenterology*, 1992,102(1):56-68.
- [6] Torihashi S, Kobayashi S, Gerthoffer W T, et al. Interstitial cells in deep muscular plexus of canine small intestine may be specialized smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol*, 1993,265(4 Pt 1): G638-G645.
- [7] Nakamura K, Nishii K, Shibata Y. [Networks of pacemaker cells for gastrointestinal motility][J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2004,123(3):134-140.
- [8] Al-Shboul O A. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2013,19(1):3-15.
- [9] Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K, et al. Interstitial cells of Cajal in W(sh)/W(sh) c-kit mutant mice[J]. *J Smooth Muscle Res*, 2020,56(0):58-68.
- [10] Chen L, Yu B. Telocytes and interstitial cells of Cajal in the biliary system[J]. *J Cell Mol Med*, 2018,22(7):3323-3329.
- [11] Koh S D, Lee H, Ward S M, et al. The Mystery of the Interstitial Cells in the Urinary Bladder[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018,58:603-623.
- [12] Pande T, Dey S K, Chand K, et al. Influence of Interstitial Cells of Cajal in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction[J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2020,25(4):231-235.
- [13] Sanders K M. Spontaneous Electrical Activity and Rhythmicity in Gastrointestinal Smooth Muscles[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1124:3-46.
- [14] Sanders K M, Ward S M, Hennig G W. Problems with extracellular recording of electrical activity in gastrointestinal muscle[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016,13(12):731-741.
- [15] Malysz J, Gibbons S J, Saravanaperumal S A, et al. Conditional genetic deletion of Anol in interstitial cells of Cajal impairs Ca(2+) transients and slow waves in adult mouse small intestine[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017,312(3): G228-G245.
- [16] Zheng H, Drumm B T, Zhu M H, et al. Na(+)/Ca(2+) Exchange and Pacemaker Activity of Interstitial Cells of Cajal[J]. *Front Physiol*, 2020,11:230.
- [17] Blaustein M P, Lederer W J. Sodium/calcium exchange: its physiological

- implications[J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(3):763-854.
- [18] McErlain T, Ni B E, Seaton K R. The role of Anol in mediating cholinergic neurotransmission in the murine gastric fundus[J]. *J Physiol*, 2018, 596(17):3835-3837.
- [19] Ward S M, Sanders K M. Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation[J]. *Anat Rec*, 2001, 262(1):125-135.
- [20] Ward S M, Sanders K M, Hirst G D. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16 Suppl 1:112-117.
- [21] Iino S, Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2006, 39(6):145-153.
- [22] Abbaspour B M, Kamalidehghan B, Saleem M, et al. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10:2443-2459.
- [23] Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K, et al. Interstitial cells of Cajal in W(sh)/W(sh) c-kit mutant mice[J]. *J Smooth Muscle Res*, 2020, 56(0):58-68.
- [24] Xu J, Zheng J, Fu X, et al. Inhibition of N822K T>A mutation-induced constitutive c-KIT activation in AML cells triggers apoptotic and autophagic pathways leading to death[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(5):757-765.
- [25] Fan Y, Wu S, Yin Z, et al. Cellular and molecular mechanism study of declined intestinal transit function in the cholesterol gallstone formation process of the guinea pig[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5):1518-1522.
- [26] Tan Y Y, Ji Z L, Zhao G, et al. Decreased SCF/c-kit signaling pathway contributes to loss of interstitial cells of Cajal in gallstone disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11):4099-4106.
- [27] Cardoso H J, Figueira M I, Socorro S. The stem cell factor (SCF)/c-KIT signalling in testis and prostate cancer[J]. *J Cell Commun Signal*, 2017, 11(4):297-307.
- [28] Black C J, Drossman D A, Talley N J, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263):1664-1674.
- [29] Foong D, Zhou J, Zarrouk A, et al. Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12).
- [30] Sanders K M. Spontaneous Electrical Activity and Rhythmicity in Gastrointestinal Smooth Muscles[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1124:3-46.
- [31] Ford A C, Sperber A D, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263):1675-1688.
- [32] 谭玲婵, 孙晓宁. 肠易激综合症的肠粘膜免疫细胞研究进展[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(10):1454-1456.
- [33] Chen B, Zhu S, Du L, et al. Reduced interstitial cells of Cajal and increased intraepithelial lymphocytes are associated with development of small intestinal bacterial overgrowth in post-infectious IBS mouse model[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(10):1065-1071.
- [34] Jang D E, Bae J H, Chang Y J, et al. Neuronal Nitric Oxide Synthase Is a Novel Biomarker for the Interstitial Cells of Cajal in Stress-Induced Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(3):619-627.

- [35] 徐晖, 李敏虹, 尚精娟, 等. 痛泻要方对 IBS 模型大鼠结肠动力影响的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(6):594-597.
- [36] 李慧, 夏军权, 张伟, 等. 运脾柔肝方对便秘型肠易激综合征大鼠 Cajal 间质细胞的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1):36-38.
- [37] 杨倩, 杜姚, 郭子敬, 等. 麻枳降浊方对便秘型肠易激综合征大鼠肠道间质细胞的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(12):1058-1060.
- [38] 杨倩, 王小天, 杜姚, 等. 麻枳降浊方对便秘型肠易激综合征模型大鼠肠组织中 5-HT ICC 的影响[J]. 四川中医, 2015, 33(11):33-36.
- [39] 李凯歌, 郭孟玮, 谭莉华, 等. 比较电针“大肠俞”“天枢”穴对肠易激综合征模型大鼠内脏敏感性、Cajal 间质细胞和辣椒素受体 1 的影响[J]. 中国针灸, 2018, 38(6):625-629.
- [40] 骆雄飞, 赵娜, 刘斯文, 等. 腹部推拿对便秘型肠易激综合征家兔 ENS-ICC-SMC 结构的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6):777-780.
- [41] Pannemans J, Masuy I, Tack J. Functional Constipation: Individualising Assessment and Treatment[J]. *Drugs*, 2020, 80(10):947-963.
- [42] Vriesman M H, Koppen I, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(1):21-39.
- [43] Lee J I, Park H, Kamm M A, et al. Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow-transit constipation and acquired megacolon[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(8):1292-1298.
- [44] Wedel T, Böttner M, Krammer H J. [The enteric nervous system and interstitial cells of Cajal. Changes in chronic constipation in adults][J]. *Pathologe*, 2007, 28(2):143-148.
- [45] Huizinga J D, Hussain A, Chen J H. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 321(5):G552-G575.
- [46] 刘丽兵, 邓秋林, 汤国辉, 等. 补气增液汤对慢传输型便秘大鼠肠道功能、肠神经递质及 Cajal 间质细胞的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(3):433-438.
- [47] 王建民, 李明, 唐冉, 等. 益气健脾通便方对慢传型便秘大鼠结肠组织 ICC 及 SCF/c-kit 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1):154-158.
- [48] Zheng S Z, Guo Q, Zhang G M, et al. [Therapeutic effect and mechanism of Shouhui Tongbian Capsules on slow transit constipation model mice][J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2021, 46(3):520-525.
- [49] 徐立宇, 陈旭娇, 陈新宇. 苦杏仁对老年慢传输型便秘大鼠结肠 Cajal 间质细胞的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(9):1005-1009.
- [50] Zhu F, Xu S, Zhang Y, et al. Total Glucosides of Paeony Promote Intestinal Motility in Slow Transit Constipation Rats through Amelioration of Interstitial Cells of Cajal[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e160398.
- [51] Zhang X, Zheng F J, Zhang Z. Therapeutic effect of Cistanche deserticola on defecation in senile constipation rat model through stem cell factor/C-kit signaling pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32):5392-5403.
- [52] Yan S, Yue Y Z, Wang X P, et al. Aqueous Extracts of Herba Cistanche Promoted Intestinal Motility in Loperamide-Induced Constipation Rats by Ameliorating the Interstitial Cells of Cajal[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017:6236904.

- [53] 夏旭婷, 王婷, 刘富林, 等. 枳术丸汤剂含药血清对大鼠结肠 Cajal 间质细胞增殖及 PLC- γ 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(21):1923-1929.
- [54] 谢振年, 安晓静, 杨斌, 等. 穴位强化埋线疗法对 STC 患者直肠组织中 ICC 和神经元细胞的调节[J]. 世界中医药, 2020, 15(19):2973-2977.
- [55] 何昭璇, 熊静, 王福民, 等. 电针对慢传输型便秘大鼠结肠 Cajal 间质细胞自噬相关蛋白表达的影响研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8):2928-2933.
- [56] Harer K N, Hasler W L. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options[J]. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2020, 16(2):66-74.
- [57] Mounsey A, Barzin A, Rietz A. Functional Dyspepsia: Evaluation and Management[J]. Am Fam Physician, 2020, 101(2):84-88.
- [58] Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia[J]. Curr Opin Pharmacol, 2018, 43:111-117.
- [59] Joung J Y, Choi S H, Son C G. Interstitial Cells of Cajal: Potential Targets for Functional Dyspepsia Treatment Using Medicinal Natural Products[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 9952691.
- [60] Zhang L M, Zeng L J, Deng J, et al. Investigation of autophagy and differentiation of myenteric interstitial cells of Cajal in the pathogenesis of gastric motility disorders in rats with functional dyspepsia[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2018, 65(4):533-539.
- [61] 王小娟, 阳松威, 郭璇, 等. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠小肠 ICC 细胞 IP3R, RyR 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3):97-103.
- [62] Guo X A, Liu Y, Wang X J, et al. [Effect of Shuwel Decoction on Enteric Nervous System-Interstitial Cells of Cajal-Smooth Muscle Network Structure Injury in Deep Muscle Nerve Plexus of Functional Dyspepsia Rats][J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2016, 36(4):454-459.
- [63] 郭璇, 谭华梁, 王小娟, 等. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠 Cx43 蛋白的分布及 Cajal 间质细胞的修复与再生的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(11):652-657.
- [64] 胡淑娟, 王小娟, 郭璇, 等. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠 Cajal 间质细胞和 P 物质表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(9):30-31.
- [65] 曾丽君, 凌江红, 邓静, 等. 柴胡疏肝散对功能性消化不良大鼠胃窦肌间 Cajal 间质细胞自噬的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5):1041-1044.
- [66] 李晓燕, 陈维, 陈文玲. 健脾疏肝和胃方对功能性消化不良大鼠 Cajal 间质细胞及胃排空的影响[J]. 中医药信息, 2016, 33(5):45-48.
- [67] 邢德刚, 董艳芬, 梁燕玲, 等. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠 Cajal 间质细胞超微结构的影响[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(3):336-338.
- [68] 曲萌, 陈幼楠, 马鸣峥, 等. 从 SCF/c-kit 调控 ICC 数量的角度研究中焦点穴调节胃动力的机制[J]. 环球中医药, 2021, 14(11):1944-1950.
- [69] 孙忠人, 王承斌, 尹洪娜, 等. 针刺改善功能性消化不良胃肠动力的机制研究[J]. 中医药学报, 2021, 49(9):67-70.
- [70] 胡舒宁, 张国山, 张彬彬, 等. 针刺、艾灸对功能性消化不良大鼠胃、肠 ICC 超微结构和 Cx43 表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(3):64-68.
- [71] 潘小丽, 周丽, 王丹, 等. 电针“足三里”对功能性消化不良大鼠胃排空及自噬信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(7):486-491.
- [72] 王计雨, 康朝霞, 韩永丽, 等. 电针足三里调控 SCF/c-Kit 信号通路对功能性消化不良大

鼠胃窦组织肌内 Cajal 间质细胞的作用[J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(4):3-8.

中国知网