

Cajal 间质细胞与消化系统疾病相关性研究进展

王 婷,涂琴蓉,刘富林,夏旭婷
(湖南中医药大学,湖南 长沙,410208)

[关键词] Cajal 间质细胞;消化系统疾病;综述;学术性

[中图分类号] R259.7 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.09.069

Cajal 间质细胞(interstitial cells of cajal, ICC)是一种特殊类型的间质细胞。大量研究表明,ICC 在维持胃肠正常运动中起着重要的调控作用,并在一些消化系统疾病中表现为异常状态。该文就 ICC 及其异常变化与常见消化系统疾病的相关性进行简要综述,以期对相关疾病的诊疗提供新的突破点。

1 ICC 的形态学特点、分类及分布

ICC 在光学显微镜下呈星形或纺锤形,并在不同方向上发射 2~5 个长突起,与神经末梢和外周平滑肌细胞交织在一起,形成网状关系。ICC 广泛分布于消化道的各个肌肉层,例如:食管下括约肌、胃、小肠、大肠、肛门、胰腺、胆囊等。此外,ICC 也分布在胃和肠道之外,如:子宫肌层、输卵管、输尿管、尿道、心肌细胞、胎盘等。目前多将 ICC 分为如下 4 类^[1]:1)肌间 ICC(ICC-MY)位于环肌和纵肌之间,可产生自主神经电位。2)肌内 ICC(ICC-IM)位于环形肌肌束和纵形肌肌束内,分别称为 ICC-CM 及 ICC-LM。3)黏膜下 ICC(ICC-SM)位于环肌层与黏膜下层间。4)深部 ICC(ICC-DMP),位于环肌厚外层与薄内层之间,介导神经信号的传递。

2 Cajal 间质细胞在消化系统中的作用

ICC 功能主要有:1)参与胃肠慢波起搏。ICC 可以产生慢波电位,是胃肠道慢波活动的起搏和调节细胞^[2]。2)参与肌电活动的传播。慢波将肌电活动沿着 ICC 的网络结构传递到胃肠平滑肌细胞,支配胃肠道的蠕动,其网络结构是肌电活动传播的基础。3)介导神经信号的传递。ICC 与消化道肠神经系统形成多个网络状联系,并且胃肠 ICC 细胞膜上存在多种受体,这些受体对乙酰胆碱、一氧化氮、血管活性肠肽、P 物质等神经递质均有反应性^[3],这表明 ICC 参与并介导神经信号的传递。4)调节胃肠激素。ICC 与促胃液素、促胰液素、缩胆囊素等多种胃肠激素的分泌都有关。周吕等^[4]利用亚甲蓝选择性破坏 ICC,发现促胰液素的促进胃肌舒张作用在 ICC 损伤后几乎完全消失。在胃动素受体

激动剂的研究中也有类似的发现^[5]。

3 Cajal 间质细胞和常见消化系统疾病

ICC 在维持胃肠正常运动中起着重要的调控作用。近年来,越来越多的研究发现 ICC 异常与消化系统中许多疾病的发病密切相关。

3.1 胃食管反流病 胃-食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种难以治愈的消化系统疾病,其发病机制主要与贲门抗反流屏障的破坏,以及胃酸和胃蛋白酶对食管黏膜的侵袭有关。目前研究发现,Cajal 间质细胞与 GERD 的发病机制有很强的相关性。GERD 患者食管下段括约肌 ICC 数量明显减少,ICC 内结构异常,与神经末梢突触样连接减弱^[6]。Shafik 等^[7]提出 ICC 的分布情况与 GERD 严重程度存在极大的相关性。目前 GERD 的发病率逐年上升,对 ICC 的进一步研究将可能为 GERD 的药物治疗带来新的靶点。

3.2 胃疾病

3.2.1 功能性消化不良 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的临床综合征。该疾病的发病机制尚不明确。李晓燕等^[8]的研究发现模型组大鼠胃窦 c-Kit 阳性 ICC 明显低于对照组,胃排空率明显降低,表明 ICC 数量的减少可导致胃肠平滑肌的功能障碍,使胃动力降低、胃排空延长。胡淑娟等^[9]观察 FD 动物模型,发现 ICC 超微结构被破坏时,周围细胞之间的网络结构也被破坏,故上调 ICC 数量和保护 ICC 结构可以成为治疗功能性消化不良的新思路。徐寅等^[10]研究表明,舒胃汤可能通过上调 c-Kit 阳性 ICC 表达、SCF 表达及 P 物质水平来改善胃功能障碍,从而改善 FD 的临床症状。

3.2.2 胃潴留 临床上,胃潴留主要为继发性,多由腹部手术、创伤、糖尿病、代谢异常等引起。最近研究表明,ICC 数量减少和结构变化是导致胃潴留的关键。李慧等^[11]在建立糖尿病性胃轻瘫大鼠模型中发现其胃窦 ICC 含量明显低于正常对照组,表明 ICC 的数量减少、基本功能结构

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(编号:81603597)

第一作者:王婷,女,2016 级硕士研究生,研究方向:中医药防治消化系统疾病

通讯作者:刘富林,男,医学博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治消化系统疾病, E-mail: lfl1038@163.com

夏旭婷,女,医学硕士,助教,研究方向:中医药防治消化系统疾病, E-mail: 308211635@qq.com

被破坏,导致胃舒张功能受损。有学者对术后胃瘫患者进行了研究,其结果显示胃内 ICC 数量的减少,特别是位于胃窦部的 ICC - MY 数量的减少将导致胃电生理信号紊乱和排空障碍,如 Jin QH 等^[12]研究表明,姜黄素可以改善糖尿病胃潴留大鼠的胃排空率,降低 ICC 的凋亡指数,这说明改善 ICC 数量,从而产生和传递慢波并协调胃肠运动,可能是治疗糖尿病胃潴留及其他原因导致胃潴留的新方向。

3.2.3 胃癌 胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,临床上除上腹疼痛外,常表现为胃肠动力障碍,如腹胀、反酸、恶心呕吐等。目前研究发现,胃癌出现上述症状的原因可能与胃肠 Cajal 间质细胞的异常变化有关。胡俊华等^[13]利用胃癌大鼠模型发现,胃体的 ICC 数量明显减少、结构破坏、细胞长突起减弱,表明 ICC 的数量减少影响胃肠慢波的产生及传播,并且其网络结构的破坏可导致胃肠神经系统与平滑肌细胞之间的信息传递障碍,二者共同导致平滑肌收缩减慢,引起胃肠动力障碍。因此,保证 ICC 数量及其结构完整性将有助于增强胃肠动力,减轻胃癌的症状从而提高胃癌患者的生存质量。

3.3 肝胆疾病

3.3.1 肝硬化 肝硬化患者常有消化不良的症状,如厌食、恶心、呕吐、腹胀、腹痛等,不仅降低了患者的生活质量,引起营养不良,还影响了肝脏的修复及其预后。许多研究表明,这些症状的原因和发病机制与 ICC 的变化有关,肝硬化大鼠胃肠道 ICC 特异性标志物 c - Kit 阳性间质细胞明显减少^[14]。其他研究发现,肝硬化腹水期间 ICC 的数量、结构、功能,以及胃肠动力异常所导致的腹内压升高、肾灌注压降低、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 激活,是造成腹水迁延难愈的重要原因^[15]。朱金照等^[16]实验发现肝硬化大鼠胃肠动力明显减弱,肠道传输速率显著降低,胃肠道 ICC 数量明显减少,电镜下观察 ICC 与其他细胞间网络连接被破坏。

3.3.2 胆结石 胆结石在临床上主要是胆固醇结石 (Cholesterol Gallstone, CG),以胆囊动力障碍及胆汁淤积为主要成因。近年研究发现,在人类胆胆囊道系统、动脉等具有自主节律运动的胃肠外器官也存在 ICC,且 CG 患者胆囊壁中 ICC 数量及密度显著降低,提出了 ICC 改变可能与胆结石发病机制有关的假设:Pasternak 等^[17]通过免疫荧光双染法观察了胆囊结石及非胆囊结石患者的胆囊标本,结果显示胆结石患者胆囊壁 ICC 密度明显低于非胆结石患者的胆囊标本,推测胆囊壁 ICC 数量减少可能会影响胆囊的收缩运动;巩尧瑶^[18]实验发现长期高胆固醇摄入可致胆囊 ICC 减少、胆囊收缩素受体 (CCK1) 表达降低,CG 患者的 ICC 密度及数量减少,CCK1 表达下降影响胆囊收缩素 (CCK) 的收缩,引起胆囊运动障碍和胆汁淤积,从而促进 CG 的形成;范莹等^[19]发现,在破坏豚鼠胆囊中的 Cajal 样间质细胞 (ICLC)

后,胆囊肌条的慢波频率和振幅明显减小,对 CCK - 8 的反应也显著降低,表明豚鼠胆囊壁中的 ICLC 对维持胆囊良好的收缩功能起着至关重要的作用。

3.3 胰腺炎 重症急性胰腺炎是一种常见的临床急性重症,肠麻痹是其最常见的并发症之一,可导致肠道中细菌和毒素移位,导致体内和胰腺坏死组织继发感染,增加病死率。目前,许多研究报道 ICC 减少和结构改变是重症急性胰腺炎胃肠道动力障碍的重要机制之一。Zhou H 等^[20]通过建立胰腺炎模型时,发现小肠 ICC 的数量明显减少,小肠网结构受损,平滑肌收缩率下降。石亮亮等^[21]报道,急性坏死性胰腺炎大鼠胃肠动力减弱,ICC 结构被破坏 (线粒体空泡化、胞质突起减少、与平滑肌细胞之间的连接不清),小肠 c - kit 阳性细胞数目及蛋白表达减少,表明 ICC 的改变参与胃肠道动力障碍的机制,并且对坏死性胰腺炎小鼠使用奥曲肽可以保护 ICC 和减少肠道运动障碍。高孝鹏等^[22]发现,CCK 通过保护 ICC 网络结构,可减轻肠麻痹,促进肠蠕动,降低急性胰腺炎患者的并发症。

3.4 肠道疾病

3.4.1 慢传输型便秘 慢传输型便秘 (Slow Transit Constipation, STC) 是临床上常见的胃肠动力障碍。临床治疗效果较差,易反复。目前研究表明,结肠 ICC 减少,分布、结构、功能的异常是 STC 发病的重要机制。张旭等^[23]实验研究发现,STC 大鼠结肠组织中 ICC 数量减少,特别是肌间层 ICC 明显减少,网络结构被破坏。李震等^[24]发现 STC 大鼠的升结肠和降结肠中 c - kit 的表达明显低于对照组,从蛋白水平进一步证实了整个结肠中 ICC 数量的减少参与了 STC 发病的过程。因此,增加 STC 结肠 ICC 的数量、保护网络结构,将有助于恢复结肠动力。

3.4.2 炎症性肠病 炎症性肠病主要包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)。近年来的研究表明,UC 和 CD 患者的肠壁 ICC 存在不同程度的异常或超微结构的变化,可能会影响肠道平滑肌的收缩及神经信号的传递,并参与炎症性肠病的发病过程。戴彦成等^[25]表明,与 UC 相关的肠运动障碍与 ICC 自噬密切相关。孙金山等^[26]观察了小鼠 UC 模型中 ICC 的变化,发现 ICC 在远段结肠和直肠中的分布明显减少,超微结构被破坏,表明 ICC 超微结构和功能状态的改变可能在 UC 的发病机制中起着重要作用。Porcher C 等^[27]推断 CD 患者肠运动障碍可能是特定 ICC 缺失或减少的结果,其用免疫组化法发现 CD 患者小肠 ICC - IM 几乎完全缺失,ICC - DMP 和 ICC - MY 也明显减少。

4 小结与展望

综上所述,目前大量研究证实 ICC 在消化系统中扮演着重要角色,其异常改变与食管、胃肠、肝胆等诸多消化系统疾病密切相关。ICC 数量减少、分布异常、超微结构改变、免疫活性降低等均可能导致胃肠动力紊乱,直接或间接地引发或加重多种消化系统疾病。因此,以 ICC 为靶点进一步

深入进行临床和基础研究,开发针对 ICC 数量及其结构完整性的新型药物及诊疗手段,将有望成为临床治疗许多难治性消化系统疾病的曙光。然而目前关于 ICC 调节胃肠动力的研究还有许多问题尚未解决,如关于 ICC 参与某些疾病发病的具体机制、ICC 损伤后如何修复、如何促进 ICC 的增殖、ICC 缺失后能否行替代疗法等,仍需要广大学者进一步研究和探讨。

参考文献

- [1] Singh RG, Kishore N. The impact of transformation function on the classification ability of complex valued extreme learning machines [C]// International Conference on Control Computing Communication & Materials. IEEE, 2013; 1-5.
- [2] 陆春霞, 余芝, 徐斌. 针刺治疗慢传输型便秘的研究进展[J]. 中国老年学, 2016, 36(1): 208-210.
- [3] Zhang MY, Li SH, Huang GL, et al. Identification of a novel microRNA signature associated with intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) patient prognosis[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 64.
- [4] 周吕, 王礼建, 袁勃, 等. 促胰液素通过大鼠 Cajal 间质细胞促进胃平滑肌舒张[J]. 基础医学与临床, 2003, 23(6): 612-615.
- [5] 肖飞, 李伟杰, 刘秀兰, 等. 龙牡壮骨颗粒对功能性消化不良大鼠胃动素水平和 Cajal 间质细胞数量的影响[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2014, 43(6): 684-686, 691.
- [6] Shafik A, Ahmed I, Sibai OE, et al. Interstitial cells of cajal in reflux esophagitis: role in the pathogenesis of the disease[J]. Med Sci Monit, 2005, 11(12): 452.
- [7] Shafik A, El-Sibai O, Shafik I, et al. Electroesophagogram in gastroesophageal reflux disease with a new theory on the pathogenesis of its electric changes[J]. Bmc Surgery, 2004, 4(1): 13.
- [8] 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.
- [9] 胡淑娟, 王小娟. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠胃肠动力、血清干细胞因子及 Cajal 间质细胞修复与再生的影响[C]//中华中医药学会脾胃病分会第二十七届全国脾胃病学术交流会论文集. 2015: 156-157.
- [10] 徐寅, 郭璇, 弭艳红, 等. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠 P 物质与胃窦 Cajal 间质细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 206-209.
- [11] 李慧, 魏兰福, 张伟等. 和胃汤对糖尿病胃轻瘫大鼠胃 Cajal 间质细胞的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 2883-2884.
- [12] Jin QH, Shen HX, Hui W, et al. Curcumin improves expression of SCF/c-kit through attenuating oxidative stress and NF- κ B activation in gastric tissues of diabetic gastroparesis rats[J]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2013, 5(1): 12.
- [13] 胡俊华, 王琦, 卢光新, 等. Cajal 间质细胞在胃癌胃肠动力障碍中作用的实验研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(5): 513-515.
- [14] 唐飞, 吕洪敏, 向慧玲. 肝硬化大鼠胃肠动力与 Cajal 间质细胞关系的研究[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(4): 498-500.
- [15] 邢枫, 陶艳艳, 李爽, 等. 基于胃肠动力调节与透皮吸收探讨中药外用制剂消胀贴膏治疗肝硬化腹水的作用机制[J]. 世界中医药, 2016, 11(7): 1357-1361.
- [16] 朱金照, 季天海, 刘庆宏. 肝硬化大鼠肠道 Cajal 间质细胞的研究[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(1): 65-67.
- [17] Pasternak A, Gil K, Matyja A, et al. Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis[J]. Neurogastroenterology & Motility, 2013, 25(1): 17.
- [18] 巩尧瑶. 胆囊 Cajal 间质细胞损害在胆囊胆固醇结石形成中的作用及其机制的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2014.
- [19] 范莹, 吴硕东, 殷振华, 等. 去除 Cajal 样间质细胞的豚鼠胆囊肌条慢波和张力的变化[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(5): 850.
- [20] Zhou H, Liu L, Bai Y, et al. Damage of the interstitial cells of Cajal and myenteric neurons causing ileus in acute necrotizing pancreatitis rats[J]. Surgery, 2011, 149(2): 262.
- [21] 石亮亮, 刘明东, 陈敏, 等. 急性坏死性胰腺炎大鼠肠道 Cajal 间质细胞以及 c-kit mRNA 表达的改变[J]. 中华胰腺病杂志, 2010, 10(6): 408-411.
- [22] 高孝朋, 吴兴茂, 臧彬等. 胆囊收缩素对急性胰腺炎大鼠肠 Cajal 间质细胞及小肠运动功能的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2015, 23(3): 151-155.
- [23] 张旭, 徐华, 毕淑英, 等. 大鼠胃肠道不同部位 Cajal 间质细胞与慢传输型便秘的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(6): 536-540.
- [24] 李震, 郑豪, 李国宾, 等. Cajal 间质细胞在大鼠慢传输便秘模型结肠中的变化[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(8): 777-779.
- [25] 戴彦成, 张亚利, 唐志鹏, 等. ICC 自噬调控——溃疡性结肠炎肠动力紊乱治疗的新靶点[J]. 胃肠病学, 2015, 20(6): 377-379.
- [26] 孙金山, 江逊, 全海霞, 等. BALB/c 小鼠溃疡性结肠炎远段结肠 Cajal 间质细胞超微结构变化[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2008, 23(7): 519-521.
- [27] 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]. American Journal of Gastroenterology, 2002, 97(1): 118-125.

(收稿日期: 2018-08-05)

更正

本刊 2019 年第 8 期第 142 页刊登的作者徐雪等撰写的“接骨续筋散质量标准研究”一文中, 由于疏忽, 致作者单位出现错误, 将“贵州中医药大学”错成了“贵阳中医药大学”, 特予更正。