

中医药调节 Cajal 间质细胞治疗慢性传输型便秘的研究进展*

张陆昕¹, 易 顺¹, 曾植唯¹, 黄 岚¹, 张智彬¹, 唐学贵^{2**}

(1. 川北医学院中西医结合临床学院 南充 637007; 2. 川北医学院附属医院 南充 637000)

摘 要:慢性传输型便秘是一种临床常见胃肠道疾病,但发病机制尚不明确。近年来其与 Cajal 间质细胞的作用机制成为研究热点,传统中医药为其提供了新的治疗思路,本文综述近十年来 Cajal 间质细胞与慢性传输型便秘的实验结果以及中医药治疗方法的研究进展。

关键词:Cajal 间质细胞 慢性传输型便秘 中医治疗

doi: 10.11842/wst.20210419014

中图分类号: R256.35

文献标识码: A

慢性便秘是一种临床常见疾病,据统计得出,全球慢性便秘的患病率约为 16%,其中欧洲约为 17.1%^[1],北美洲约为 12%–19%^[2],亚洲约 10.8%^[3]。我国成年人中慢性便秘患者达 4%–10%,且患病率随年龄的增长而升高^[4]。此外,研究表明,妇女慢性便秘的患病率是男性的两倍以上^[5]。便秘不仅会导致患者不适,引起烦躁不安、腹部疼痛、呕吐、肠梗阻或穿孔,严重影响其生活质量,长期便秘会使得患者肛门直肠周围肌肉的肌张力降低、神经受压以及血液循环不畅,导致性功能障碍^[6];或者引起吸入或致命的肺栓塞^[7];或者产生有毒物质,例如:硫醇、吡啶,损害患者中枢神经系统,诱发老年痴呆等神经系统疾病^[8],损害患者的心理健康和精神面貌,加重焦虑、抑郁甚至有自杀倾向。慢性传输型便秘(slow transit constipation, STC)作为功能性便秘的最常见类型之一,越来越受到了学者们的关注,特别是其病理机制。近年来,Cajal 间质细胞与 STC 的关联逐渐成为研究热点,学者们发现相比于西医疗法存在明显副作用,传统中医药也可以通过调节 Cajal 间质细胞来治疗 STC,且具有独特优势,但作用机制及信号通路尚不明确。

1 定义及病因病机

慢性便秘分为慢性传输型便秘、排便障碍型便秘、混合型便秘。慢性传输型便秘是一种结肠运动功能失调导致粪便排出速度迟缓的顽固性便秘,以排便困难、便次减少和便不尽感为临床表现,但肛门括约肌的舒张、收缩及排便功能正常。现今诊断 STC 多以罗马 IV 诊断标准^[9]为基础,配合闪烁照像术或不透 X 线标记物法检查记录结肠通过时间、结肠肛管直肠压力测定。研究表明,慢性传输型便秘往往是由多种因素导致的,如饮食、药物、代谢或神经紊乱、心理问题,以及结肠动力学和排便过程的功能障碍。

慢性传输型便秘在中医被称为“大便难”“后不利”“脾约”“便秘”,多由饮食不节、情志失调、年老体虚、病后、产后、药物等因素所致,其病位在大肠,与肺脾肾密切相关,基本病机分为虚实两端^[10]。祖国医学认为,慢性传输型便秘的产生与肺、脾、肾三脏的异常密切相关。“肺与大肠相表里”、“肺为气之主”,肺司一身之气,主维持和调节全身气机的升降,且与大肠有着密切的联系,若肺气亏虚或者肺气壅滞,则无力推动气血津液的运行,气机阻滞,升降出入异常,易导致

收稿日期:2021-04-19

修回日期:2022-05-12

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81573990);基于“大肠主津”探讨结肠 AQP3/AQP9 在 STC 发病中的作用机制研究;负责人:唐学贵。

** 通讯作者:唐学贵,川北医学院附属医院教授,博士、硕士研究生导师,博士研究生学位,主要研究方向:中西医结合肛肠疾病的防治工作。

气虚便秘、气滞便秘。脾主运化,主一身津液输布,脾气亏虚则运化失职,津液不致肠腑则大便秘结不行。“肾者,胃之关也,关门不利,故聚水而从其类也。”肾主水,主司和调控全身津液代谢,肾气亏虚则全身津液代谢失调,大便干燥难以下行。“玄府”一词最早出自于《黄帝内经》,即腠理,张仲景将“玄府”概括为“腠者,是三焦会元真之处,为血气所注;理者,是皮肤脏腑之纹理也”,刘完素将“玄府”解释为遍布全身的最小的微观结构,是气血、津液运行的通道,故肺脾气机不畅,玄府闭塞不通是慢性传输型便秘的主要病机^[11]。

而现代医学认为STC的发病机制主要有:①肠神经系统异常;②肠神经递质异常;③结肠平滑肌功能异常;④Cajal间质细胞异常。在过度自噬的状态下,Cajal间质细胞的动态平衡遭到破坏,胃肠动力疾病状态下会导致其表型细胞改变、细胞突触连接断裂,导致细胞活性降低,最终导致STC^[12]。

2 ICC的作用机制

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是一种类平滑肌细胞,两者具有共同的超微结构特征。ICC产生并且传播一种有节律的胃电活动,即胃肠慢波,被认为是胃肠运动的基本波。目前主要有两种通道学说支持Cajal间质细胞是胃肠道起搏细胞,一种是钙离子激活氯离子通道学说,即氯离子通道开放促进膜电位去极化从而产生起搏电流,参与慢波的形成,促进胃肠道蠕动;另一种是低钙敏感的非选择性阳离子通道学说,单个ICC上减少细胞外的 Ca^{2+} 导致胃肠道起搏频率的减少。 Ca^{2+} 释放启动的起搏电流是受三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)所控制的,即由内质网IP3受体介导的 Ca^{2+} 释放进入线粒体并参与 Ca^{2+} 的重摄取,使胞内 Ca^{2+} 浓度周期性增加,形成胞内钙震荡,此震荡对慢波的产生起关键作用。同时, Ca^{2+} 内流能够引发一氧化氮(nitric oxide, NO)产物释放,NO是胃肠道非肾上腺能非胆碱能神经产生松弛反应的主要递质,能扩大肠抑制性,也是胃肠道起搏电位梯度产生的因素之一。

ICC分布在胃肠道的各个肌层,根据位置、形态、功能和细胞特异性标记可以分为不同亚型,主要有:肌肠丛ICC(ICC-MP)位于肌间神经丛的周围,是多极细胞,具有分支突起,被认为胃和小肠的初级起搏细胞,通过平滑肌细胞产生和传播慢波^[13];环状肌层的肌

内ICC(ICC-IM)支持慢波向周围传播,从而产生快速地周向传导,并保持一致的慢波振幅,在介导肠神经传递中起着关键作用^[14],ICC-IM表达结合和传导肠神经递质所需的信号分子和受体,与肠神经末梢形成突触样接触^[15];肌间深层神经丛ICC(ICC-DMP)仅见于小肠,与神经束密切相关,而肠内营养ICC-DMP也介导肠内神经传递^[16],神经激肽-1受体(NK1R)已被用作识别和分离小鼠Kit与ICC-DMP的标志^[17]。

ICC作为慢波的起搏器,其活动的产生、传输以及调节输入的接收,都来自于肠神经系统。ICC与血小板衍生生长因子受体(PDGFR α +细胞)通过缝隙与平滑肌细胞(SMCs)连接,形成电合胞体SIP(即SMCs、ICC、PDGFR α +细胞),在SIP合胞体的任何细胞中发生的电生理反应都可以传导和调节其他细胞的行为,因此,肠运动神经元所释放的多种神经递质的细胞特异性转导以及其在SIP合胞体中的整合都由胃肠道肌肉神经支配,并由此产生胃肠道运动的复杂区域运动模式。最近,一种钙激活的氯离子通道(anoctamin 1, ANO1),被证实是胃肠道中更具有选择性的ICC标记物^[18],是胃肠肌肉产生慢波不可缺少的一部分,而结肠ICC-IM能通过激活毒蕈碱型3,从胆碱能神经元中接收兴奋性输入,有助于释放钙离子以及ANO1,能使结肠肌肉兴奋^[19],从而促进结肠运动。

总之,Cajal间质细胞作为胃肠道的起搏细胞,具有产生自发电信号、传导节律性慢波电活动、调节神经递质传导的功能。Cajal间质细胞数量、表型、分布和神经间受体功能的异常与胃肠道疾病的发生有着密切的联系。

3 ICC与STC的相关性

ICC细胞与心肌细胞类似,都依靠细胞内的线粒体供能,当ICC细胞在程序性死亡状态下,ICC细胞数量减少,线粒体供能不足,黏膜下ICC细胞产生的胃肠慢波也会相应减少,导致STC的产生^[20]。不同患者其ICC细胞可能存在临床特征差异,Gomez-Pinilla^[21]通过对25-70岁和36-92岁患者的胃、结肠组织进行取样,试验发现在其肌肉层中,Kit+ICC的数量和与总体积每增长十岁则下降13%,这也是为什么老年人更容易出现STC的原因。在其他研究中,肥胖和非肥胖个体之间也观察到了类似的ICC数量差异^[22]。此外,通过评估2、12、16、20、24月龄小鼠及老年人结肠中Cajal

间质细胞、肠神经元和连接蛋白 43 (Connexin 43, Cx43) 表达的变化,发现随着衰老,整个消化道中 Cajal 间质细胞、胆碱能神经元和氮能神经元的数量减少,并且最先发生于胃,然后发生于肠^[23]。

Cajal 间质细胞的功能和表达叫做“表型”。目前主要观点是认为 ICC 细胞的表型由 c-Kit 基因主导下的 Kit 信号通路控制。c-Kit 是一种原癌基因,编码 III 型酪氨酸蛋白激酶生长因子受体^[17],通过与干细胞因子(SCF)结合激活信号通路,具有调节造血、配子发生、生成黑色素以及 Cajal 间质细胞增殖的作用,而 w-shash(Wsh)是 c-Kit 启动子区上游的一个倒位突变,影响细胞类型特异性改变的基因表达,诱导 c-Kit 蛋白跨膜区的缺失。在相关研究中^[24],几个自发突变的 w 突变小鼠失去了 c-Kit 的功能,产生了如贫血、不孕、毛色减少、肥大细胞减少和 ICC 数量减少的各种症状。最近实验^[25]通过生物信息学和荧光素酶活性分析显示 miR-222 可能是 c-kit 的预测调控因子,抑制 miR-222 表达可以促进细胞增殖和迁移,抑制细胞自噬,而上调 miR-222 表达则相反。

不仅是 ICC 细胞的数量和表型的异常会影响胃肠正常功能,其异常分布也会导致 STC 的产生。研究发现^[26],细胞外基质蛋白 TNX 可以通过对 Smad 2/3 信号蛋白进行调节,以此激活 TGF- β /Smad 信号通路,转化轻微或完整的上皮频谱细胞,使患病结肠 ICC 的异常分布和功能障碍,最终导致 STC 的发生和发展。

尽管已知 ICC 细胞在胃肠道中扮演着重要的角色,但是其在正常及病理胃肠道中的分子生物学尚未得到完全的确定。颜帅等人^[27]通过谷氨酰胺诱导大鼠结肠建立了 ICC 细胞自噬模型,发现最佳作用浓度和刺激时间分别是 5mmol/L 和 24h,为进一步研究结肠 ICC 功能以及其在增殖、凋亡、表型转化和自噬相关通路的 mRNA 和蛋白研究提供了可靠的模型建立方式,也为今后慢性传输型便秘的治疗提供了可行的药物靶点。

3 中医药治疗的研究进展

针对慢性传输型便秘,西医多采用泻药或者胃肠促动力药治疗,如:乳果糖、聚乙烯乙二醇、番泻叶等,短期疗效显著,但治标不治本,长期服用容易产生耐药性,甚至导致结肠正常功能紊乱,形成“泻剂结肠”,无泻药不排便,长此以往甚至会导致电解质失调、酸

碱失衡,威胁生命。中医治疗立足于整体,辨证论治,将慢性便秘分为“寒、热、虚、实”四种病性,按证给方,疗效甚好。此外,针刺、艾灸、穴位埋线等外治法的临床效果也令人满意,不仅只是“经验学说”,近年来越来越多的学者通过基础实验研究论证了中医药治疗慢性传输型便秘的作用机制。

3.1 中医内治

3.1.1 中药

枳实属于理气类中药,具有破气消积、化痰散痞的作用,常被用于治疗胃肠疾病。挥发油是枳实的主要活性成分之一,王梁凤^[28]等人通过对 KEGG 富集通路分析发现,枳实挥发油能与靶点 ACHE、PTGS2、SLC6A2 和 CNR2 紧密结合,可通过神经活性配体-受体相互作用、cAMP 信号通路、内分泌抵抗、Ca²⁺信号通路、5-HT₁ 能突触通路来治疗 STC,为 STC 的治疗提供了新思路。近年现代药理学研究发现,白术-枳实药对在促进胃肠动力方面明显优于单味药组^[29],宗阳^[30]等人通过网络药理学验证了白术-枳实药对可以通过调节 EB 病毒感染通路、病毒致癌作用通路、MAPK 通路等来治疗 STC,Shuai Yan^[31]等人则认为白术-枳实药对可能是通过调控结肠平滑肌细胞 Ca²⁺-CaM-MLCK 信号转导机制来达到治疗 STC 的目的,这为治疗 STC 提供了新的信号通路,但其物质基础及作用机制仍然需要进一步的实验研究。Zhang 等人^[32]以洛哌啶醇诱导的大鼠为便秘模型,研究发现肉苁蓉可以通过 SCF/C-kit 途径,抑制 AQP3 的表达并促进 Cx43 的表达,增加平滑肌的收缩,降低胃肠道吸水率,达到治疗便秘的效果。

3.1.2 汤剂

柴胡疏肝散通常用于治疗神经损伤和抑郁症,或者类似于消化不良、胃溃疡等胃肠道疾病,但是其是否对 ICC 及胃肠道运动有影响尚不明。Hwang^[33]等人发现柴胡疏肝散可以通过甘草素和芍药内酯苷以浓度依赖的方式、以 ATP 敏感的 K⁺通道为介导,来降低 ICC 中起搏电位的振幅,对三磷酸腺苷敏感的 K⁺通道通过稳定静息膜电位使细胞膜超极化,从而抑制电兴奋性,此通道在胃肠平滑肌细胞中承担为神经递质和肽的靶点通道,为胃肠动力障碍新疗法的开发提供了依据。增液汤由玄参、生地、麦冬组成,常用于治疗大便秘结之症,马雪巍等人通过实验研究发现其作用机制可能是通过下调 AQP3 及 NOS^[34]、AQP9^[35]表达,发挥

其“增液行舟”效应,从而治疗STC。

半夏泻心汤在临床上被广泛用于胃肠道动力障碍。半夏泻心汤能够通过调节细胞内外部的 Ca^{2+} 浓度、控制 M_3 和 5-HT_3 受体、阻断TRPM7和ANO1通道的途径去极化ICCs的起搏电位,能够促进胃肠动力,具有治疗STC的发展潜力^[36]。研究^[37]表明,加味道遥散可以调节晚期胃肠道运动,其作用机制通过诱导G蛋白和 M_3 受体、调控内外 Ca^{2+} 、磷脂酶C和蛋白激酶C依赖的信号通路以及TRPM7和ANO1介导的独立信号通路的方式来去极化ICCs的起搏电位,促进胃肠道动力。

3.2 中医外治

3.2.1 针刺及电刺激

柳凯伦等人^[38]使用实时定量RT-PCR检测大鼠结肠组织中ICC表达c-Kit的量,得出骶神经电刺激可以帮助ICC中c-Kit的表达,提高ICC的数量与功能,调节平滑肌活动,从而改善STC大鼠的症状的结论。推测原因可能是长期规律的电冲动仿照了大鼠的生物电信号,使结肠中量少并且较幼稚的ICC细胞增生分化,替代了原本无功能的起搏细胞,从而刺激了胃肠慢波,达到治疗STC的目的,提出了新的治疗方法。电针灸足三里穴可以修复ICCs形态、增加ICCs数量、上调c-Kit表达,改善结肠功能,治疗脊髓损伤引起的神经源性肠功能障碍大鼠的结肠运输活动^[39]。此外,研究^[40]发现,糖尿病状态下大鼠的胃腺细胞、胃肌肉层中的平滑肌细胞、环状肌肉神经细胞和ICCs表现出不同程度的损伤,而电针灸大鼠后三里、中脘、胃俞穴位可以调节糖尿病性胃轻瘫大鼠模型胃ICCs的超微结构变化,从而加速胃排空,改善胃动力紊乱,为糖尿病便秘患者提供了一种有效的治疗方式。

3.2.2 穴位埋线

与针灸操作原理类似,穴位埋线源自于“久病者,邪气入深,刺此病者,深纳而久留之”,是一种新型的

穴位刺激疗法,即用大号医用缝合针将双股2号羊肠线缝合进相应的穴位并达肌层,使其作用持久。经研究表明^[41],穴位强化埋线可以作用于SCF/c-Kit信号通路,增强直肠组织中c-Kit mRNA和SCF mRNA的表达,纠正异常的c-Kit信号通路,抑制ICC细胞的表型转化,进而改善胃肠动力,缓解便秘。

3.2.3 腹部手动治疗

腹部手动治疗(abdominal manual therapy, AMT)广泛用于临床便秘患者,但其作用机制尚不明确,最佳压力强度和频率也未确定。Zhu等人^[42]将模型大鼠固定在仰卧位,使用直径为5毫米的圆形按摩头的光滑的接触面在脐旁5 mm的双侧区域顺时针旋转摩擦,并予以不同频率、强度操作。结果发现AMT能够修复ICCs、增加结肠组织中的c-kit表达,治疗脊髓损伤后肠功能障碍,其最佳压力强度及频率为:压力为100 g, 150次/min,持续3 min/侧。

总之,中医药可通过维持Cajal细胞的正常生长、发育、成熟,稳定细胞内外离子电压差,强化c-Kit基因及蛋白表达,调整其自噬状态而治疗慢性传输型便秘,且操作简单、经济实用。

4 结论

Cajal间质细胞作为胃肠道的起搏细胞,不仅在产生、传导胃肠慢波中起着重要的作用,而且可以通过影响SIP合胞体其他两种细胞以调控胃肠运动,其表型、数量、分布和神经间受体功能异常都可能会导致STC。目前西医对胃肠动力障碍疾病的治疗是有限的、不充分的,这导致全球数百万患者的生活质量逐渐下降。ICC作为STC治疗的重要靶点,显示出了再生医学的潜力,大量研究显示中医药可以通过调节ICC来治疗STC,但其明确的作用机制尚不成熟,希望在未来的研究中,学者们能进一步发展中医药,为胃肠动力障碍疾病提供有效的治疗手段。

参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019, 广州). 中华消化杂志, 2019, 39(9):577.
- 2 Peppas G, Alexiou V G, Mourtoukou E, et al. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2008, 8:5.
- 3 Higgins P D, Johanson J F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(4): 750-759.
- 4 Mugie S M, Benninga M A, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(1):3-18.

- 5 Paré P, Bridges R, Champion M C, *et al.* Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can J Gastroenterol*, 2007, 21 Suppl B(Suppl B): 3B-22B.
- 6 巫全胜, 江成龙, 刘攀. 慢传输型便秘男性患者性功能状况研究. *中外医学研究*, 2014, 12(27):150-151.
- 7 Mostafa S M, Bhandari S, Ritchie G, *et al.* Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth*, 2003, 91(6): 815-819.
- 8 张宝莹, 韦爱玲, 陈兴洲, 等. 便秘与老年痴呆关系的调查. *中国老年学杂志*, 2009, 29(22):2935-2937.
- 9 Brian E L, Fermín M, Lin C, *et al.* Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6):S0016-5085(16)00222-5.
- 10 张声生, 李乾构, 时昭红. 慢性便秘中医诊疗共识意见. *北京中医药*, 2011, 30(1):3-7.
- 11 陈泰宇, 蒋小东, 唐诗宇, 等. 基于“玄府理论”研究针灸联合中药口服对脾肺气虚型慢性传输型便秘患者肠神经递质水平及焦虑抑郁状态的影响. *时珍国医国药*, 2020, 31(1):131-133.
- 12 车轩, 金宏波, 杨永滨, 等. Cajal 间质细胞及其可塑性的研究进展. *现代生物医学进展*, 2016, 16(10):1988-1990.
- 13 Hanani M, Farrugia G, Komuro T. Intercellular coupling of interstitial cells of cajal in the digestive tract. *Int Rev Cytol*, 2005, 242:249-282.
- 14 Hirst G D, Garcia-Londoño A P, Edwards F R. Propagation of slow waves in the guinea-pig gastric antrum. *J Physiol*, 2006, 571(Pt 1): 165-177.
- 15 Blair P J, Bayguinov Y, Sanders K M, *et al.* Relationship between enteric neurons and interstitial cells in the primate gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(9):e437-e449.
- 16 Iino S, Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta Histochem Cytochem*, 2006, 39(6):145-153.
- 17 Chen H, Redelman D, Ro S, *et al.* Selective labeling and isolation of functional classes of interstitial cells of Cajal of human and murine small intestine. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1):C497-C507.
- 18 Gomez-Pinilla P J, Gibbons S J, Bardsley M R, *et al.* Anol1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(6):G1370-G1381.
- 19 Drumm B T, Rembetski B E, Huynh K, *et al.* Excitatory cholinergic responses in mouse colon intramuscular interstitial cells of Cajal are due to enhanced Ca^{2+} release via M_3 receptor activation. *FASEB J*, 2020, 34(8):10073-10095.
- 20 周胖, 颜帅, 张丹, 等. Cajal 间质细胞自噬在慢性传输型便秘中的实验研究进展. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(3):660-662.
- 21 Gomez-Pinilla P J, Gibbons S J, Sarr M G, *et al.* Changes in interstitial cells of cajal with age in the human stomach and colon. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(1):36-44.
- 22 Grover M, Farrugia G, Lurken M S, *et al.* Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): 1575-1585.e8.
- 23 Sun T, Li D, Hu S, *et al.* Aging-dependent decrease in the numbers of enteric neurons, interstitial cells of Cajal and expression of connexin43 in various regions of gastrointestinal tract. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(12):3851-3865.
- 24 Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K, *et al.* Interstitial cells of Cajal in Wsh/Wsh c-kit mutant mice. *J Smooth Muscle Res*, 2020, 56(0):58-68.
- 25 Zheng H, Liu Y J, Chen Z C, *et al.* miR-222 regulates cell growth, apoptosis, and autophagy of interstitial cells of Cajal isolated from slow transit constipation rats by targeting c-kit. *Indian J Gastroenterol*, 2021, 40(2):198-208.
- 26 Zhang Y C, Chen B X, Xie X Y, *et al.* Role of Tenascin-X in regulating TGF- β /Smad signaling pathway in pathogenesis of slow transit constipation. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(7):717-724.
- 27 颜帅, 乐音子, 王晓鹏. 谷氨酸诱导大鼠结肠 Cajal 间质细胞构建自噬模型. *中国老年学杂志*, 2021, 41(3):607-611.
- 28 王梁凤, 柳小莉, 李慧婷, 等. 基于网络药理学的枳实挥发油治疗慢性传输型便秘的机制研究. *中国中药杂志*, 2020, 45(8):1909-1917.
- 29 李冀, 刘蔚雯, 肖洪彬, 等. 枳实汤治疗功能性消化不良的配伍研究. *中华中医药学刊*, 2007(2):199-201.
- 30 宗阳, 孙明明, 乐音子, 等. 基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制. *中国药房*, 2018, 29(13):1798-1802.
- 31 Yan S, Hao M, Yang H, *et al.* Metabolomics study on the therapeutic effect of the Chinese herb pair Fructus Aurantii Immaturus and Rhizoma Atractylodis Macrocephalae in constipated rats based on UPLC-Q/TOF-MS analysis. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5):2837-2852.
- 32 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. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32):5392-5403.
- 33 Hwang M, Kim J N, Lee J R, *et al.* Effects of Chaihu-Shugan-San on small intestinal interstitial cells of Cajal in mice. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(4):707-715.
- 34 马雪巍, 刘传佳, 唐学贵. 增液汤对慢传输型便秘大鼠结肠 AQP3 和血清中 NOS 的影响. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5):64-68, 270-271.
- 35 马雪巍, 刘传佳, 唐学贵. 增液汤对慢传输型便秘大鼠结肠 AQP9 的影响及血清中 5-HT 的表达变化. *中华中医药学刊*, 2020, 38(4): 125-129, 269.
- 36 Kim J N, Nam J H, Lee J R, *et al.* The traditional medicine Banhasasim-Tang depolarizes pacemaker potentials of cultured interstitial cells of Cajal through M_3 muscarinic and 5-HT $_3$ receptors in murine small intestine. *Digestion*, 2020, 101(5):536-551.
- 37 Kim D, Kim J N, Nam J H, *et al.* Modulation of pacemaker potentials in murine small intestinal interstitial cells of Cajal by Gamisoyo-San, a traditional Chinese herbal medicine. *Digestion*, 2018, 98(1):56-68.
- 38 柳凯伦, 王志民, 孔凡娟, 等. 骶神经电刺激对慢性传输型便秘大鼠结肠中 Cajal 间质细胞 c-kit 表达的影响. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(6):431-434, 439.

- 39 Yang Y, Cheng J, Zhang Y, *et al.* Electroacupuncture at Zusanli (ST36) repairs interstitial cells of Cajal and upregulates c-Kit expression in rats with SCI-induced neurogenic bowel dysfunction. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:8896123.
- 40 Lin G, Zhang J, Li L, *et al.* Effect of electroacupuncture on gastric interstitial cells of Cajal in a rat model of diabetic gastroparesis. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6):2489–2494.
- 41 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. *世界中医药*, 2020, 15(19):2973–2977.
- 42 Zhu Y, Yang Y, Guo J, *et al.* Abdominal manual therapy repairs interstitial cells of Cajal and increases colonic c-kit expression when treating bowel dysfunction after spinal cord injury. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:1492327.

Research Progress of Regulating the Cells of Cajal with Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Slow Transit Constipation

Zhang Luxin¹, Yi Shun¹, Zeng Zhiwei¹, Huang Lan¹, Zhang Zhibin¹, Tang Xuegui²

(1. Clinical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637007, China; 2. The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

Abstract: Slow transit constipation is a clinical common gastrointestinal diseases, but the pathogenesis is not clear. In recent years, with the mechanism of action of Cajal interstitial cells become a research hotspot, traditional Chinese medicine for their treatment provides a new train of thought. This article reviewed Cajal interstitial cells and slow transit constipation experimental results and the research progress of treatment of traditional Chinese medicine in recent 10 years.

Keywords: Interstitial cells of Cajal, Slow transit constipation, Treatment of TCM

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)