

Cajal间质细胞在肾盂输尿管连接部梗阻中的研究进展

娜菲莎·吐尔地¹, 李 佳²

¹新疆医科大学, 儿科学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院, 小儿泌尿外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘 要

肾盂输尿管连接部梗阻(UPJO)是最常见的小儿先天性泌尿系统畸形, 尿液自肾盂排入输尿管发生障碍导致肾脏的集合系统逐渐代偿扩张是它非常突出的临床特点, UPJO也是儿童慢性肾损伤最重要的病因之一。近几年来, 也随着产前检查技术的发展, UPJO产前检出率增高并逐渐引起了人们关注。UPJO的发生与Cajal间质细胞(ICC)变化有关联, 明确证实UPJO患者存在肾盂输尿管交界处组织的ICCs数目下降, 并伴有不同程度的结构破坏和功能损害。本文探讨了对ICCs的理解, ICCs与UPJO的关系, 以及ICCs在UPJO的最新相关研究。

关键词

Cajal间质细胞, 肾盂输尿管连接部梗阻, 起搏细胞, 先天性肾积水

Research Progress of Interstitial Cells of Cajal in Ureteropelvic Junction Obstruction

Nafeisha Tuerdi¹, Jia Li²

¹College of Pediatrics, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Pediatric Urology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) is the most common congenital malformation of the urinary system in children. Its prominent clinical feature is the gradual compensatory expansion

of the renal collecting system due to the dysfunction of urine excretion from the renal pelvis into the ureter. In recent years, with the development of prenatal examination technology, the detection rate of UPJO has increased and gradually attracted people's attention. The occurrence of UPJO is associated with the changes of interstitial cells of Cajal (ICCs). It has been confirmed that the number of ICCs at the ureteropelvic junction in UPJO patients is decreased, accompanied by different degrees of structural damage and functional damage. This article explores the understanding of ICCs, the relationship between ICCs and UPJO, and the latest relevant research on ICCs in UPJO.

Keywords

Cajal Interstitial Cells, Ureteropelvic Junction Obstruction, Pacemaker Cells, Congenital Hydronephrosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

肾盂输尿管连接部梗阻(Ureteropelvic junction obstruction, UPJO)是常见的小儿先天性泌尿系统畸形。由于肾盂输尿管连接部的梗阻妨碍尿液自肾盂顺利排入输尿管,使肾盂排空发生障碍而导致肾脏的集合系统逐渐代偿扩张[1]。在疾病早期,肾盂平滑肌逐渐增生、蠕动加强,试图通过远端的梗阻排出尿液,但随着疾病进展,当不断增加的蠕动力量无法再克服梗阻时,就会压迫肾脏导致肾实质萎缩和肾功能受损,或可伴有反复泌尿道感染等并发症,将严重影响患儿身体健康。现在伴随着产前超声技术的进步,肾盂输尿管连接部梗阻的产前检出率大大增加,引起了家长和小儿泌尿外科医师的广泛关注[2]。

国内外近年研究结果表明其发病机制尚不清楚,可引起 UPJO 的病因甚多,通过肉眼和光镜观察可将 UPJO 的病因归纳为 3 类:管腔内在因素、管腔外在因素、功能性梗阻。当前国内外专科普遍认为 UPJO 通常由内源性因素引起,最常见的是肾盂输尿管连接部狭窄。其发病机制尚不清楚,近年来针对肾盂输尿管连接部发病机制的研究热点主要聚焦在 Cajal 间质细胞(Interstitial cells of Cajal, ICCs)。它的功能类似于窦房结细胞,ICCs 是一类特殊的间质细胞,最初发现存在于胃肠道,它们与平滑肌细胞和神经细胞之间通过广泛存在的缝隙连接形成的三维网状结构[3][4]和 UPJO 的发病有密切联系,引起了不少学者的广泛关注。本文对 ICCs 在 UPJO 发病过程中病因机制及治疗所起的作用的文献进行综述。

2. Cajal 间质细胞(ICCs)

2.1. ICCs 生物学特性

ICCs 代表由一些特殊细胞形成的特定网络,这些细胞首先由伟大的神经解剖学家 S. Ramony Cajal 描述、发现和命名[5],研究表明 ICCs 表面存在酪氨酸蛋白激酶受体 Kit (CD117) [6]。通常 Kit 和干细胞因子(SCF)形成胞外 SCF-kit 复合物,进而定向运动到细胞内使酪氨酸激酶产生生物学活性。

2.2. ICCs 类型及功能

ICC-MP 亚型(圆形和纵向肌肉层之间以及 MP 神经节周围,具有起搏功能)、ICC-IM 亚型(肌肉中的 ICC 肌细胞之间的束)、ICC-SM 亚型(环状肌层粘膜下边缘)、ICC-SEP 亚型(结缔组织间隔内的 ICC 围绕

肌肉束)、ICC-DMP 亚型(位于小肠中深肌丛的水平) [7]。除 ICC-MP 亚型, 剩余类型 ICCs 相互交织形成 ICCs 网络, 起传递信息作用。

2.3. ICCs 起源相关研究

直到最近, 肠内 ICCs (ICCs)的胚胎起源尚不清楚。神经嵴或间充质的起源被认为是可能的, 因为 ICCs 具有一些与神经嵴衍生细胞共有的特征, 以及一些与间充质衍生细胞共有的特征。ICCs 和输尿管平滑肌细胞(Smooth muscle cells, SMs)似乎均来自共同的前体间充质细胞。从胚胎中期开始, ICCs 前体细胞表达 c-Kit, 这是一种受体酪氨酸激酶, Kit 是 ICCs 的标记物, ICCs 与肠神经元相互作用, 对胃肠运动至关重要。分析了神经嵴衍生细胞、神经元、Kit 和 Kit 配体(KL)在 ICCs 发育中的作用。ICCs 和许多输尿管平滑肌细胞前体最初都表达 c-Kit, 然后注定要成为平滑肌细胞的前体间充质细胞下调 c-Kit 并上调肌丝蛋白的合成, 而注定要分化为 ICCs 的细胞保持其 Kit 的表达[8], 而其向两种细胞方向选择性发育的具体分子机制尚无相关研究。同时研究报道, 阻断 Kit 活性的突变成年小鼠 ICCs 阵列已经被破坏了, 而正常的 ICCs 在这些小鼠中在出生不久后存在了。因此, Kit 信号通路是 ICCs 的出生后增殖所必需的[9]。

研究发现 ICCs 发育落后于神经元和平滑肌。尽管在 E11 检测到编码 Kit 和 KL 的 mRNA, 但直到 E12 在前肠和 E14 在末端后肠中才出现 Kit 免疫反应性 ICCs, ICCs 分化/生存需要 KL, 它可以由平滑肌谱系中的神经元或细胞提供。肌间 ICCs 和成熟的 ICCs 网络的发育可能需要神经元[10]。

神经嵴细胞(NCC)可以迁移到身体的不同部位并表达其强大的感应潜能[9]。此外, 它们是多能的, 能够分化成具有不同功能的各种细胞类型。在原始肠道中, NCC 诱导肌肉结构和 ICCs 分化, 它们自身分化为肠神经系统(ENS)、神经元和神经胶质细胞的成分。

ICCs 通过肌间神经丛(MP)神经节周围原始肠壁外部的间充质细胞分化而发展, 结肠除外, 它们同时出现在粘膜下丛周围的环形肌肉层的粘膜下边界(SMP)神经节。然而, 在 NCC 和局部间充质相互诱导的复杂过程中, c-Kit 阳性前体最先分化, 可能代表 ICCs 和平滑肌细胞(SMC)的共同前体。c-Kit 阳性前体可能是 NCC 最终分化为神经元和胶质细胞的关键影响因素, 神经元随后分泌干细胞因子(SCF)和其他信号分子。在 SCF 的作用下, 部分位于神经节周围的 c-Kit 阳性前体分化为 ICCs, 其余分化为 SMC [11]。

2.4. ICCs 的功能

ICCs 是起搏器细胞, 在胃肠道(GI)道中表现出周期性自发去极化并产生起搏器电位。ICCs 通过 Ca^{2+} 瞬变来进行电起搏活动, 使管腔蠕动, UPJO 可能是由于 c-Kit 受体减少, 使 ICCs 减少来影响泌尿道起搏活动。SCF/c-Kit 信号轴对胃肠道 ICCs 的正常发育和维持功能至关重要, 抑制或者 c-Kit 基因功能突变会导致胃肠道肌肉组织中 ICCs 丢失[12]。体外培养小鼠肠细胞并阻断 c-Kit 信号通路[13], 可促进 ICCs 向平滑肌细胞表型转变, 肠道慢波消失; 但在加入配体 SCF 后, 肌束慢波逐渐恢复, 与对照组相比肌间神经丛中 c-Kit 蛋白表达上调, 且阳性标记细胞增加。

正常的胃肠功能依赖于感知机械信号并将其转换为细胞内信号通路的变化。专门的机械感应细胞, 如肠神经元, 以及非专门的细胞, 如 ICCs、平滑肌细胞、和常驻巨噬细胞, 都参与对胃肠道机械信号的生理和病理反应。产生起搏活动是由于肌间神经丛 ICCs (ICC-MP)中 Ca^{2+} 瞬变增加激活了 ICCs 中由 Anol1 编码的 Cl^{-} 电导, 驱动平滑肌活动和整体结肠收缩[14]。沿着粘膜下边界的 ICCs (ICC-SM)有助于混合产生更复杂的结肠管腔运动模式。大多数自发活动发生在通过网络传播的常规 Ca^{2+} 瞬变簇(CTC)中, 并且 CTC 被组织起来并依赖于 Ca^{2+} 。超极化激活的环核苷酸门控(HCN)通道在自发活跃的细胞中发挥起搏器通道的作用, 是结肠运动紊乱障碍的治疗靶点[15]。

平滑肌细胞(SMC)提供胃肠道运动所需的力量, 但与 SMC 电耦合的间质细胞可调节 SMC 兴奋性、

转导肠运动神经元的输入并产生构成主要运动模式(蠕动和分段)基础的起搏器活动。调节 SMC 的间质细胞是 ICCs 和 PDGFRa+细胞, 一起形成 SIP 合胞体。两种细胞均表达 Ca^{2+} 依赖性电导特征: ICCs 表达由 Anol1 编码的 Ca^{2+} 激活的 Cl-通道, 产生内向电流, PDGFRa+细胞表达由 Kcnn3 编码的 Ca^{2+} 激活的 K^{+} 通道, 产生外向电流[16]。由此产生的 Ca^{2+} 瞬变以随机方式自发发生, 这些发现说明 ICCs 中的 Ca^{2+} 信号传导对于胃肠道肌肉至关重要。

2.5. ICCs 数量的影响因素

针对儿童原发性 UPJO 和 ICCs 自噬之间的关系的研究通过分析 UPJO 手术组织切片中的 ICCs 数量、肌纤维变化以及自噬相关基因和蛋白的表达水平, 发现 UPJO 连接部 ICCs 数量减少, 肌纤维明显减少, 胶原纤维增多, 表明儿童原发性肾盂输尿管连接部狭窄与 ICCs 自噬水平异常密切相关[17]。在慢传输型便秘(STC)发病机制中 ICCs 的异常变化——过度自噬可能导致胃肠道肌电活动异常, 可能是 STC 发生的关键因素之一。进一步研究 ICCs 自噬与病理之间的关系, 有助于深入了解相关疾病的发生机制, 并提供新的治疗策略和药物靶点[18]。然而, 目前对于 ICCs 自噬及其与病理发生关系的研究还存在不足之处, 还需要进一步的研究实践和改进。

身体和心理压力对胃肠动力障碍产生重大影响, 其中创伤会加剧消化功能障碍的症状。ICCs 作为胃肠运动调节的起搏器, 可能在应激相关的胃肠运动障碍中起重要作用。本研究使用兔胸穿刺和胆囊切除术模型探讨了急性应激条件下胆囊 ICCs 功能的潜在机制[19]。干细胞因子(SCF)/c-kit 通路对于 ICCs 的发育至关重要, 并且研究了基因表达以确定应激诱导的转录改变。免疫组织化学、末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记测定用于确定 ICCs 凋亡, 而蛋白质印迹分析和逆转录聚合酶链反应用于检测 SCF/c-kit 信号通路的变化。这些方法揭示了应激后细胞凋亡会导致 ICCs 减少, 而应激源去除后 ICCs 会随着时间的推移而增加。因此, 本研究证明了应激对 ICCs 发育和存活的影响, 并进一步证实了应激与胃肠运动之间的联系[17]。

3. ICCs 在不同疾病中的研究

通过对多种器官和组织的研究发现, 除胃肠道外, 胆道平滑肌也存在自发节律性运动, 类似于胃肠道的慢波, 有研究认为 ICCs 在胆道平滑肌的起搏和神经兴奋传导中起到了重要的调控作用, 为胆石症的发生和治疗提供了新的视角[20]。

对于 ICCs 与胃肠神经之间的关系的研究指出 ICCs 是胃肠道的起搏细胞, 拥有产生慢波和传导电兴奋的能力, 对胃肠动力具有重要的调控作用。同时, 胃肠神经通过胆碱能和硝基能两大通路对胃肠动力进行兴奋和抑制。初步了解了二者之间的相互影响关系。这对于了解胃肠动力的调控机制、治疗胃肠疾病具有重要的意义。而 ICCs 在胃肠道的肌动力调节中起到了重要的作用, 与胃肠疾病的发生和发展密切相关。在炎症性肠病(IBD)和胆石症中 ICCs 可能发生改变, 进而影响胃肠道的肌动力, 导致疾病的发展。

4. Cajal 间质细胞与肾盂输尿管连接部梗阻

ICCs 是一种存在于胃肠道的特殊间质细胞, 已经在胃肠动力学中发挥了重要作用。然而, 关于其在肾盂输尿管连接部梗阻中的表达及意义, 目前仍存在较多的争议和未解之谜。通过分析 ICCs 在肾盂输尿管连接部梗阻中的表达及意义, 可以深入了解这种疾病的发病机制、危害程度, 为其临床治疗提供科学依据。此外, 该研究还可为相关领域的科学研究提供新的研究方向和思路, 推动相关学科的发展。

通过对 UPJO 手术组标本和对照组标本的比较, 发现 ICCs 主要表达于肾盂输尿管连接部的肌层, 而 UPJO 组肌层的 ICCs 表达数量和密度均明显减少。这表明 ICCs 在 UPJO 的病因和发病机制中起到了重要

作用。同时对进行了免疫组织化学染色和分析, 发现 ICCs 和缝隙连接蛋白 43 (CX43) 在 UPJO 梗阻段的表达均减少[21], 表明二者可能在小儿先天性肾积水的发病过程中起到协同作用, 并随着肾积水程度的加重而减少。

研究发现单侧输尿管部分梗阻(PUO)后, 肾间质纤维化会逐渐发生, 并且随着时间的推移而逐渐加重。发现肾间质中 I 型和 III 型胶原蛋白的表达在梗阻后 1 周明显增加, 并且呈进行性增加。然而, 梗阻解除后, I 型和 III 型胶原蛋白逐渐恢复, 在梗阻解除后 1、2 和 4 周与梗阻前相比存在显著的差异。但是, 在梗阻解除后 8 周, 胶原蛋白的水平没有显著变化[22]。提示了 PUO 对肾间质纤维化的促进作用, 并且在早期解除梗阻时, 肾间质纤维化可能会有不同程度的恢复, 而超过 8 周的梗阻则可能导致不可逆性改变。

综上所述, 本次文献综述对 ICCs 以及与肾盂输尿管连接部梗阻关系的研究进展进行了总结和分析, 并对进行下一步的研究和改进提出了建议。在未来的研究实践中, 可以进一步探究肾盂输尿管连接部梗阻治疗中的新方法和新技术, 以提高治疗效果并减少患者的不适。

而以上研究中存在样本数量较少、研究方法有限等问题, 对于 ICCs 和肾盂输尿管连接部梗阻的关系还需要更多的研究来加以验证和进一步探究。此外, 对 ICCs 的结构和功能的深入研究, 以及药物对其的作用也是未来的研究方向。希望通过不断的研究进展, 能够为肾盂输尿管连接部梗阻的预防和治疗提供更有效的方法和策略。

5. 总结与展望

本次研究报告总结了对 ICCs 有关研究以及其与肾盂输尿管连接部梗阻关系的研究进展进行的综述和分析。目前的研究已经发现了 ICCs 在肾盂输尿管连接部梗阻中的重要作用, 包括参与了先天性肾积水的发病过程、自噬异常与儿童原发性肾盂输尿管连接部狭窄和慢传输型便秘的关联, 以及与膀胱功能和胃肠动力[23]调节的密切关系。然而, 现有研究中存在一些问题和不足, 如样本数量较小、研究方法有限等。此外, ICCs 的结构和功能的深入研究、药物的作用机制等方面还需要进一步探索。

因此, 未来的研究可以从以下几个方面进行改进和探究: (1) 增大样本数量; (2) 探索新的研究方法和技术、深入研究 ICCs 的结构和功能、研究药物对其的作用机制等。(3) 当前研究的意义和重要性在于为肾盂输尿管连接部梗阻的预防和治疗提供了新的方法和策略, 为相关疾病的发病机制和治疗提供了新的思路。通过不断的研究进展, 可以提高治疗效果、减少患者的不适。

然而, 需要强调的是, 目前的研究还存在一些缺口和局限性, 需要进一步的研究实践和改进, 以完善对 ICCs 与肾盂输尿管连接部梗阻关系的认识。通过进一步的研究和探索, 可以为肾盂输尿管连接部梗阻的治疗和预防提供更有效的方法和策略。

基金项目

新疆维吾尔自治区科技支疆项目计划(指令性)项目, 题目: “构建 LncRNA-MEG3-IKBKB/NF- κ B 信号通路在肾盂输尿管连接部梗阻中的临床应用研究”, 新疆维吾尔自治区科学技术厅资助, 起止时间: 2022-01-01 至 2024-12-31, 项目编号: 2022E02047。

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(面上项目), 题目: “LncRNA-MEG3 通过 miR-324-5p 影响 Cajal 间质细胞的数量在肾盂输尿管连接部梗阻发生中的作用”, 新疆维吾尔自治区科学技术厅资助, 起止时间: 2022-04-06 至 2025-04-05, 项目编号: 2022D01A141。

参考文献

[1] Nandan, R., Jain, V., Agarwala, S., *et al.* (2022) Evaluation of Interstitial Cells of Cajal-Like Cells at the Pelviureteric

- Junction in Children with Pelviureteric Junction Obstruction: A Prospective Study and Review of Literature. *Directory of Open Access Journals*, **27**, 395-401.
- [2] Wickramasekara, N., Ignatius, J. and Lamahewage, A. (2023) Sonographic follow-up after pyeloplasty: a large, retrospective cohort analysis. *Pediatric Surgery International*, **39**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1007/s00383-023-05422-0>
- [3] Samaranyake, U.M.J.E., Mathangasinghe, Y., Samarasinghe, M., et al. (2023) Morphometric Variations of Cajal-Like Cells Are Associated with Pelviureteric Junction Obstruction in Children. *BJU International*, **132**, 386-389. <https://doi.org/10.1111/bju.16107>
- [4] Senol, C., Onaran, M., Gurocak, S., Gonul, I.I. and Tan, M.O. (2016) Changes in Cajal Cell Density in Ureteropelvic Junction Obstruction in Children. *Journal of Pediatric Urology*, **12**, 89.E1-89.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.08.010>
- [5] C. S. S. (1934) Prof. Santiago Ramon-Y-Cajal, For. Mem. R. S. *Nature*, **134**, 871-872. <https://doi.org/10.1038/134871a0>
- [6] Pieri, L., Vannucchi, M.G. and Fausone-Pellegrini, M.S. (2008) Histochemical and Ultrastructural Characteristics of an Interstitial Cell Type Different from ICC and Resident in the Muscle Coat of Human Gut. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **12**, 1944-1955. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00461.x>
- [7] Hwang, S.J., et al. (2022) Calcium Transients in Intramuscular Interstitial Cells of Cajal of the Murine Gastric Fundus and Their Regulation by Neuroeffector Transmission. *The Journal of Physiology*, **600**, 4439-4463. <https://doi.org/10.1113/JP282876>
- [8] Choi, N.R., Jeong, H., Choi, W.G., et al. (2023) A Study on the Effects of Muscarinic and Serotonergic Regulation by *Bojanggumbi-tang* on the Pacemaker Potential of the Interstitial Cells of Cajal in the Murine Small Intestine. *International Journal of Medical Sciences*, **20**, 1000-1008. <https://doi.org/10.7150/ijms.83986>
- [9] Wu, J.J., Rothman, T.P. and Gershon, M.D. (2000) Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *Journal of Neuroscience Research*, **59**, 384-401. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(20000201\)59:3<384::AID-JNR13>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(20000201)59:3<384::AID-JNR13>3.0.CO;2-4)
- [10] Young, H.M. (1999) Embryological Origin of Interstitial Cells of Cajal. *Microscopy Research and Technique*, **47**, 303-308. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0029\(19991201\)47:5<303::AID-JEMT1>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19991201)47:5<303::AID-JEMT1>3.0.CO;2-T)
- [11] Radenkovic, G., Radenkovic, D. and Velickov, A. (2018) Development of Interstitial Cells of Cajal in the Human Digestive Tract as the Result of Reciprocal Induction of Mesenchymal and Neural Crest Cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 778-785. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13375>
- [12] Al-Ahmadi, A., Mohammed, R.A., Atteya, M., Al-Matrafi, T.A. and Alfayez, M.A. (2023) Anoctamin 1 and c-Kit Immunohistochemical Study of Interstitial Cells of Cajal in the Muscularis Externa of Human Gastrointestinal Tract. *Folia Morphologica*, **82**, 147-157. <https://doi.org/10.5603/FM.a2021.0138>
- [13] Tong, W.D., 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>
- [14] Hannigan, K.I., Bhraonain, E.N., Sanders, K.M., et al. (2023) Two Distinct Calcium Signaling Behaviors Are Present in Interstitial Cells of Cajal of the Gastroesophageal Junction. *Physiology*, **38**. <https://doi.org/10.1152/physiol.2023.38.S1.5733063>
- [15] Choi, S., et al. (2022) Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels Working as Pacemaker Channels in Colonic Interstitial Cells of Cajal. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 364-374. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17087>
- [16] Drumm, B.T., Cobine, C.A. and Baker, S.A. (2022) Insights on Gastrointestinal Motility through the Use of Optogenetic Sensors and Actuators. *The Journal of physiology*, **600**, 3031-3052. <https://doi.org/10.1113/JP281930>
- [17] Kaji, N. and Hori, M. (2023) Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Inflammatory Diseases. *Journal of Smooth Muscle Research*, **59**, 1-13. <https://doi.org/10.1540/jsmr.59.1>
- [18] 关永俊, 郑阳, 王长友. Cajal 间质细胞自噬与 STC 关系的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(40): 104-106.
- [19] Huang, Z.P., et al. (2020) The Impact of Acute Stress Disorder on Gallbladder Interstitial Cells of Cajal. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 8424-8431. <https://doi.org/10.1002/jcp.29686>
- [20] 肖开春, 童荣生. Cajal 间质细胞与胃肠动力关系的研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(5): 470-472.
- [21] 孙生安. Caji1 间质细胞和 CX43 在肾盂输尿管连接部梗阻段的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [22] 杨关天, 杨建军, 姚茂银. 输尿管部分梗阻与肾小管间质纤维化[J]. 医学研究生学报, 2006, 19(3): 252-254, 257.

- [23] Camilleri, M. and Tack, J. (2023) Is the Quantification of Interstitial Cells of Cajal in Gastric Biopsy Samples in Patients with Gastroparesis Ready for Prime Time? *Gastroenterology*, **165**, 1-4.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.204>