

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.006

胆管 Cajal 间质细胞与药物性肝内胆胆汁淤积的相关性研究*

蔡佳, 章述军, 秦波[△]

(重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

摘要:目的 通过研究大黄素对药物性肝内胆胆汁淤积模型相关的生化指标及 Cajal 间质细胞(ICC)的影响,以期发现胆管 ICC 在肝内胆胆汁淤积中的作用及大黄素对 ICC 及肝内胆胆汁淤积的影响。方法 15 只雄性 SD 大鼠采用简单随机法均分为 3 组,即对照组、药物性肝内胆胆汁淤积模型组及大黄素干预组($n=5$)。建立大鼠淤胆型肝炎及大黄素干预的模型。使用反转录 PCR(RT-PCR)及免疫组织化学法分别检测模型组、大黄素组及对照组间肝功能生化指标、干细胞因子受体 c-kit 基因及蛋白表达水平。结果 模型组肝功能生化指标水平与对照组相比明显升高($P<0.05$),大黄素组上述指标水平较对照组也有明显升高,但较模型组低,其间差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组、模型组及大黄素组位于 548 bp 处的条带均有表达。模型组 c-kit mRNA 表达量明显低于干预组及对照组($P<0.05$)。大黄素组低于对照组,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。免疫组织化学结果显示 c-kit 模型组中表达量明显低于对照组及大黄素组($P<0.05$)。结论 胆管 ICC 与药物性肝内胆胆汁淤积形成过程可能存在密切关系,肝内胆胆汁淤积的形成与胆管 ICC 减少有关,而大黄素对肝内胆胆汁淤积的治疗作用可能与其所致的胆管 ICC 数量相对增多或对胆管 ICC 的保护作用有关。

关键词:肝内胆胆汁淤积;大黄素;c-kit;胆管 ICC

中图分类号:R575.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)03-0306-03

Study of association between interstitial Cells of cajal in bile duct and drug-induced intrahepatic cholestasis*

Cai Jia, Zhang Shujun, Qin Bo[△]

(Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To study the effect of emodin on biochemical indicators of drug-induced intrahepatic cholestasis model and the interstitial cells of cajal (ICC) in bile duct and to explore the role of ICC and emodin in intrahepatic cholestasis. **Methods** Fifteen rats were randomly divided into drug-induced intrahepatic cholestasis group, emodin intervention group and control group($n=5$). Rat cholestatic hepatitis model and emodin intervention model were established. RT-PCR and immunohistochemistry were used to detect liver function, c-kit mRNA and protein expression levels in drug-induced intrahepatic cholestasis group, emodin intervention group and control group. **Results** The degree of liver dysfunction and bilirubin level in drug-induced intrahepatic cholestasis group were significantly higher than those in control group($P<0.05$); the above indicators in emodin intervention group were significantly higher than those in control group but lower than those in drug-induced intrahepatic cholestasis group($P<0.05$). The c-kit mRNA expression located at 548 bp was observed in control group, emodin intervention group and drug-induced intrahepatic cholestasis group. Relative expression level of c-kit mRNA in drug-induced intrahepatic cholestasis group was significantly lower than that in emodin intervention group and control group ($P<0.05$). Meanwhile, there was no significant difference in relative expression level of c-kit mRNA between emodin intervention group and control group ($P>0.05$). Immunohistochemistry results indicated that expression of c-kit in drug-induced intrahepatic cholestasis group was significantly lower than those in control group and emodin intervention group($P<0.05$). **Conclusion** There may be close relationship between the forming process of drug-induced intrahepatic cholestasis and decrease of ICC in bile duct. The therapeutic effect of emodin on intrahepatic cholestasis may be related with the number of ICC in bile duct or the positive effect on ICC

Key words: intrahepatic cholestasis; emodin; c-kit; interstitial cells of Cajal in bile duct

药物性肝内胆胆汁淤积是临床最常见胆汁淤积的原因之一。Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是胃肠道的起搏细胞,它产生和传导慢波引起平滑肌自发节律性收缩,在调节胃肠道蠕动方面起着重要作用^[1]。同时大量研究证实 ICC 也存在于胃肠道以外的器官如胆道系统中^[2]。大黄素(emodin)是中药大黄的主要有效成分,具有多种药理作用。有实验表明大黄素具有保肝、降黄疸作用^[3],同时大黄素也能显著增加结肠 ICC 的数量从而发挥其调节肠道蠕动和导泻的作用。已有研究证实:胆囊存在 Cajal 样细胞,它在调节胆道运动方面

具有重要的作用。胆道系统中 ICC 是否也能调节胆道的蠕动,在胆汁淤积中起重要作用,目前尚不清楚。近来研究表明 ICC 能特异性表达 c-kit 受体,并且 c-kit 信号途径对于 ICC 的发生、发育具有重要作用,持续的 c-kit 信号刺激 ICC 形成和维持所必须的条件, c-kit 敲除可导致 ICC 缺失, c-kit 阳性是 ICC 的主要鉴定标准之一。本研究试图通过胆汁淤积模型及大黄素干预模型中胆管内 c-kit 阳性 ICC 数量变化及其对肝功能生化指标的影响,探求大黄素对肝内胆胆汁淤积的治疗作用与胆管 ICC 数量的关系。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 选用雄性 SD 大鼠,体质量 200 g,共 15 只,采用简单随机法均分为 3 组,即对照组、药物性肝内胆汁淤积模型组(模型组)及大黄素干预组(大黄素组)。

1.2 模型建立及标本采集

1.2.1 药物性肝内胆汁淤积模型及大黄素干预模型建立 参照蒋峻华等^[4]的方法建立模型组,将异硫氰酸萘酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)用橄榄油配制成 20 g/L,大黄素用 5 g/L 羧甲基纤维素钠配制成 4 g/L 的混悬液备用。将 4% ANIT,予大鼠灌胃,首剂为 15 mg/100 g,24 h 后再予 5 mg/100 g。48 h 后,SD 大鼠肝内胆汁淤积型肝炎的模型建成,在病理学上与临床上的药物诱导的肝内胆汁淤积型肝炎相似。对照组则予等容量的生理盐水灌胃。造模 4~6 h 后大黄素组按 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量给予大黄素灌胃,均为 1 次/天,连续治疗 7 d,第 7 天给药后 4 h,分离血清并留取肝脏标本^[5]。对照组则仍给予等体积等渗盐水灌胃。对照组、模型组及大黄素组均在 7 d 后取标本。造模结束后光镜下观察可见:肝细胞内见胆色素沉积,毛细胆管内胆汁淤积,汇管区较多炎性细胞浸润。肝功能生化指标可见:血清丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(direct bilirubin, TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)显著高于对照组,证明肝内胆汁淤积型模型造模成功。

1.2.2 标本采集 实验结束后,用水合氯醛(250 mg/kg)腹腔麻醉后开腹,然后抽取心脏血及摘眼球取血,留取相应肝组织块,分别以 10% 福尔马林及 2% 戊二醛液浸泡固定,血标本抗凝,离心后取上清液保存。肝组织固定,石蜡包埋,常规苏木精-伊红(HE)染色,光学显微镜下观察病理变化。

1.2.3 生化指标检测 用日立 7600 生化自动检测仪检测,移液器将 0.5 mL 血清移入加样管中,系统自动取样分析,获取血清标本检测 ALT、ALP、D-Bil、 γ -GT 水平。

1.3 胆管 ICC 免疫组织化学及反转录 PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法

1.3.1 免疫组织化学鉴定胆道 ICC 分布 动物禁食 6 h 后,颈椎脱臼处死。剖腹立即取胆总管及部分肝内胆管, PBS (pH=7.4)冲净肠内容物,行冰冻切片,厚 7 μ m。切片用丙酮(4 $^{\circ}$ C)固定 10 min, PBS 洗 5 min \times 3 次。免疫组织化学步骤参照 SABC 免疫组织化学试剂盒说明书进行。其中 ACK2 抗体(5 mg/L)于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,免疫反应产物显示为棕黄色。免疫组织化学结果判定:c-kit 阳性染色为棕黄色,定位于肌层,表现为以胞体为中心的向相反方向延伸的 2 个或 2 个以上长突起,常常与邻近的 ICC 突起相互连接构成网络^[6]。采用 MetaMorph/DP10/BX41 显微图像分析系统分析结果,以积分光密度(integral optical density, IOD)代表蛋白颗粒密度。

1.3.2 胆管总 mRNA 提取及 RT-PCR 动物禁食 6 h 后,颈椎脱臼处死。取胆总管及肝内胆管, PBS 漂洗干净。用总 RNA 抽提试剂 Trizol 提取总核糖核酸(RNA),再应用 Dynabeads dT(25)从所提取的总 RNA 中提取出总信使核糖核酸(mRNA),其后逆转录成互补脱氧核糖核酸(cDNA)。c-kit 的扩增条件为:94 $^{\circ}$ C, 5 min; 94 $^{\circ}$ C, 15 s; 50 $^{\circ}$ C, 60 s; 72 $^{\circ}$ C, 60 s 40 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C, 8 min。c-kit 上游引物序列:5'-GTA CAT AGA AAG AGA CGT GAC TCC T-3', 下游引物序列:5'-GAG TTG ACC CTC ACG GAA TGG TCC A-3', 扩增产物为 548 bp。 β -actin 上游引物序列 5'-GGC TAC AGC TTC

ACC ACC AC-3', 下游引物序列:5'-TAC TCC TGC TTG CTG ATC CAC-3', 扩增产物为 285 bp。扩增产物(3 μ L)在 12% 琼脂糖凝胶中电泳分离,溴化乙锭染色观察 DNA 条带。

1.3.3 结果分析 使用德国 Labimage 图像分析系统对电泳结果进行量化分析,计算各个组别的 c-kit/ β -actin 的比值作为 mRNA 表达的相对定量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,并用完全随机设计方差分析进行统计检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 药物性肝内胆汁淤积模型建立 模型组 ALT、TBIL、ALP 和 γ -GT 水平较对照组相比明显升高($F=34.88, P<0.05; F=51.86, P<0.05; F=27.25, P<0.05; F=28.08, P<0.05$),大黄素组上述指标水平较对照组也有明显升高,但比模型组低,组间差异有统计学意义($F=34.88, P<0.05; F=51.86, P<0.05; F=27.25, P<0.05; F=28.08, P<0.05$),见表 1。

病理组织观察:光镜下,对照组:肝小叶结构完整,肝细胞形态正常。无变性坏死、炎症细胞浸润和纤维组织增生等改变。模型组:肝细胞内见胆色素沉积,中央静脉淤血,可见肝细胞大量混浊肿胀、空泡变性,灶性坏死,汇管区较多炎性细胞浸润及胆管上皮细胞增生。表明实验大鼠服用 ANIT 后,成功构建肝内胆汁淤积型肝炎模型。

表 1 不同组别肝功能相关生化指标比较($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALP(U/L)	γ -GT (U/L)
对照组	8.7 \pm 1.1	54.1 \pm 13.5	312.2 \pm 73.3	2.2 \pm 0.6
模型组	398.2 \pm 87.4 ^a	465.0 \pm 90.7 ^a	680.1 \pm 82.6 ^a	7.2 \pm 1.3 ^a
大黄素组	280.5 \pm 97.2 ^{ab}	323.0 \pm 65.5 ^{ab}	412.0 \pm 87.4 ^{ab}	4.4 \pm 1.1 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

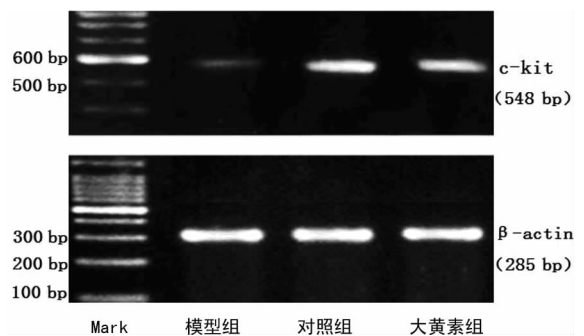
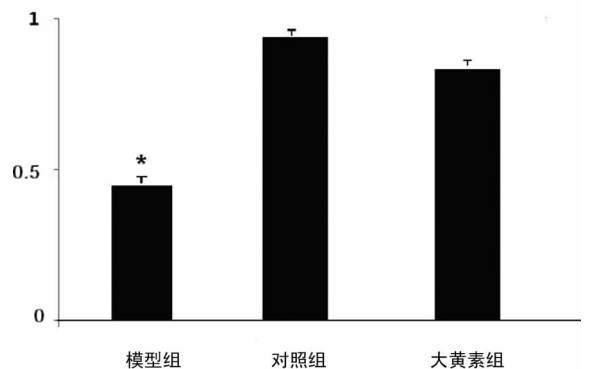


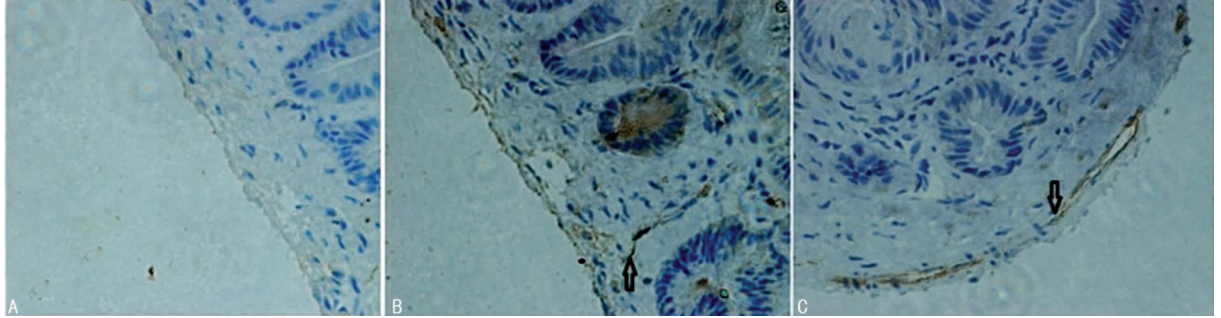
图 1 不同组别胆管 c-kit mRNA 表达



*: $P<0.05$,与对照组比较。

图 2 不同组别胆管 c-kit mRNA 表达对比分析图

2.2 RT-PCR 法检测 c-kit mRNA 的表达水平 结果显示, 对对照组、模型组及大黄素组位于 548 bp 处的条带均有表达(图 1)。3 组 c-kit mRNA 表达的相对量分别为 0.98 ± 0.195 , 0.47 ± 0.064 , 0.86 ± 0.120 (图 2)。 β -actin mRNA 的扩增片段为 285 bp。模型组 c-kit mRNA 表达量明显低于大黄素组及对照组($P < 0.05$)。大黄素组低于对照组, 但组间无统计学差异($P > 0.05$)。



A: 模型组; B: 对照组; C: 大黄素组。

图 3 大鼠胆管 c-kit 免疫组织化学结果($\times 200$)

3 讨论

药物性肝内胆汁淤积的发病率较高, 其病因和发病机制尚不清楚, 临床疗效不理想^[7]。本实验试图通过药物性胆汁淤积模型阐明药物性肝内胆汁淤积与胆管 ICC 的关系及大黄素改善肝内胆汁淤积的机制。

ICC 是胃肠道的起搏细胞, 它产生和传导慢波引起平滑肌自发节律性收缩, 在调节胃肠道蠕动力方面起着重要作用^[8]。同时, ICC 在胆囊、胆囊管、肝内胆管、胆总管和十二指肠等多处存在, 并参与调控胆管的自主节律性运动^[9], 而胆道梗阻动物模型中胆囊 ICC 形态、结构与对照组相比有明显异常^[10], 因此本研究推测胆道 ICC 在调节胆道运动及肝内胆汁淤积中可能发挥重要作用。近来研究表明 ICC 能特异性表达 c-kit 受体, 持续的 c-kit 信号刺激是小鼠胃肠道 ICC 形成和维持的必须要素^[11], 因此本研究选择 c-kit 为切入点。本研究结果提示: 模型组胆管 ICC 特异性 c-kit mRNA 及其蛋白表达较对照组明显减少, 提示药物性胆汁淤积与胆管 ICC 减少有关。由此推测胆道系统内的 ICC 在肝内外胆道的运动调节及胆汁淤积形成中可能发挥重要作用。

大黄素为蒽醌类衍生物, 是中药大黄的主要有效单体, 具有多种药理作用^[12-13]。本实验结果提示大黄素能明显改善药物性肝内胆汁淤积大鼠血清中 ALT、ALP、TBIL 及 γ -GT 水平, 与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。已有研究证实: 大黄素在一定浓度范围内能显著增加结肠 ICC 的数量, 在一定程度上明显促进肠道的蠕动^[14]。本实验结果显示: 大黄素能明显改善模型组相关生化指标及胆汁淤积程度, 同时大黄素干预后胆管 c-kit 表达量较对照组明显下降, 但其明显高于模型组, 提示大黄素作用后胆管内 c-kit 阳性 ICC 量较模型组明显增多。因此, 本研究推测, 胆管 ICC 与肝内胆汁淤积有一定关系, 胆管 ICC 减少可能与肝内胆汁淤积形成有关。同时, 大黄素可能通过促进胆管 ICC 数量相对增多或其对胆管 ICC 的保护作用而发挥其改善肝内胆汁淤积的作用。

关于大黄素对胆管 ICC 影响的作用机制方面, 目前研究比较多的是干细胞因子(stem cell factor, SCF)/c-kit 信号途径, 该通路在 ICC 的生长发育中起重要作用。SCF 能剂量依

2.3 免疫组织化学法检测大鼠胆管中 c-kit 蛋白的表达水平

免疫组织化学结果显示 c-kit 主要在肌层表达, 呈棕黄色, 表现为以胞体为中心的向相反方向延伸的 2 个或 2 个以上长突起, 常常与邻近的 ICC 突起相互连接构成网络^[6]。对对照组、模型组、大黄素组 c-kit 免疫组织化学表达量 IOD 比较 c-kit 表达量分别为 34.2 ± 12.86 , 10.5 ± 2.32 , 28.7 ± 9.86 , 模型组明显低于对照组及大黄素组($P < 0.05$), 见图 3。

赖性地促进 ICC 的发育, 并且在维持其表型中起重要作用。一旦去除 SCF, 则 ICC 会明显减少^[15-16]。因此, 大黄素对于胆管 ICC 的影响, 可能就是通过 SCF/c-kit 途径及其下游通路, 对肝内胆汁淤积起治疗作用。该信号通路是本研究下一步的主要研究方向。

综上所述, 胆管 ICC 与药物性肝内胆汁淤积形成过程可能存在密切关系, 胆管 ICC 可能成为肝内胆汁淤积药物治疗的新靶点。为进一步证实本研究的设想, 目前本实验组正在进行 c-kit 阻断及 ICC 缺失动物模型及相应胆汁淤积模型胆管 ICC 数量的研究, 以期进一步阐明肝内胆汁淤积与 ICC 的关系。

参考文献:

- [1] Huizinga JD, Chen JH, Mikkelsen HB, et al. Interstitial cells of Cajal, from structure to function [J]. *Front Neurosci*, 2013, 7: 43.
- [2] Pasternak A, Gajda M, Gil K, et al. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(4): 581-585.
- [3] Lee BH, Huang YY, Duh PD, et al. Hepatoprotection of emodin and Polygonum multiflorum against CCl₄-induced liver injury [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(3): 351-359.
- [4] 蒋峻华, 熊早生, 杨欣, 等. α -萘异硫氰酸酯实验性黄疸模型及其在中药研究中的应用 [J]. *中成药研究*, 1981(4): 39-41.
- [5] 周方, 许红梅. 大黄素对肝内胆汁淤积大鼠 P-gp 表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(7): 908-911.
- [6] 张红军, 于彬, 梅峰, 等. 豚鼠 Oddi 括约肌内 Cajal 样细胞及 NOS 表达阳性神经元的分布 [J]. *消化外科*, 2006, 5(3): 201-205.
- [7] Rutherford AE, Pratt DS. Cholestasis and cholestatic syndromes [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006, 22(3): 209-214.
- [8] Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract (下转第 311 页)

统计学意义($P < 0.05$)。虽然单一的双歧杆菌对真菌的抑制作用有限,但与 MUC7 合用同样可以达到好的抑制真菌生长效果,证明两者合用的可行性。牛津杯法检测抑菌作用的结果显示 MUC7 组及 MUC7+BLTA 组均有较好的抑菌效果,作用仅次于药物组,从杯底和外缘的涂片来看,真菌的数量也较少,且有出现双歧杆菌包裹真菌生长的现象,同样证明 MUC7 与双歧杆菌联合使用的可行性。虽然这样的作用还不及药物显著,但抗真菌药物存在耐药性或不良反应大,有引起心脏、神经系统不良反应的可能,特别是对肝脏、肾脏有造成较大损伤可能,必须在用药期间严密监测,从这个角度分析,MUC7 与人体基因同源,因此对人体正常细胞没有毒性作用,联合的双歧杆菌又是人体正常的益生菌,因此其预防和治疗真菌具有优势。

综上所述,本研究的结果为进一步研究口服携 MUC7 基因的双歧杆菌制剂在预防和治疗肠道真菌感染中的临床应用提供了实验依据,也为临床抗真菌治疗和新型抗真菌药物的开发提供了新思路,有望在临床中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] Carole AS, Kim MS, Jeffrey AC. Advances in Antifungal therapy[J]. Annu Rev Med, 2008, 59: 361-379.
- [2] Disanto R. Natural products as antifungal agents against clinically relevant pathogens[J]. Nat Prod Rep, 2010, 27(7): 1084-1098.
- [3] Bobek LA, Situ H. MUC7 20-mer; MUC7 20-Mer; investigation of antimicrobial activity, secondary structure, and possible mechanism of antifungal action[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(2): 643-652.
- [4] Wei GX, Bobek LA. Human salivary mucin MUC7 12-mer-L and 12-mer-D peptides; antifungal activity in saliva, enhancement of activity with protease inhibitor cocktail or EDTA, and cytotoxicity to human cells [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(6): 2336-2342.
- [5] Jenssen H, Hamill P, Hancock RE. Peptide Antimicrobial

Agents[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(3): 491-511.

- [6] 侯晓妹, 胡宗利, 陈国平, 等. 抗菌肽的抗菌机制及其临床应用[J]. 微生物学通报, 2009, 36(1): 97-105.
- [7] 艾丽思, 张宇, 林莉. 抗菌肽及其在口腔领域应用前景[J]. 中国实用口腔科杂志, 2014, 31(4): 204-208.
- [8] Lis M, Bhatt S, Schoenly NE, et al. Chemical genomic screening of a *saccharomyces cerevisiae* genomewide mutant collection reveals genes required for defense against four antimicrobial peptides derived from proteins found in human saliva[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(2): 840-847.
- [9] Lis M, Liu TT, Barker KS, et al. Antimicrobial peptide MUC7 12-mer activates the calcium/calcineurin pathway in *Candida albicans*[J]. FEMS Yeast Res, 2010, 10(5): 579-586.
- [10] Lis M, Bobek LA. Proteomic and metabolic characterization of a *Candida albicans* mutant resistant to the antimicrobial peptide MUC7 12-mer[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 54(1): 80-91.
- [11] Situ H, Wei G, Smith CJ, et al. Human salivary MUC7 mucin peptides: effect of size, charge and cysteine residues on antifungal activity[J]. Biochem J, 2003, 375(Pt 1): 175-182.
- [12] Bermúdez-Humarán LG. *Lactococcus lactis* as a live vector for mucosal delivery of therapeutic proteins[J]. Hum Vaccin, 2009, 5(4): 264-267.
- [13] Pontes DS, de Azevedo MS, Chatel JM, et al. *Lactococcus lactis* as a live vector: heterologous protein production and DNA delivery systems[J]. Protein Expr Purif, 2011, 79(2): 165-175.
- [14] 白凤翎, 励建荣. 抗真菌性乳酸菌生物保护剂的研究进展[J]. 现代食品科技, 2014, 29(5): 311-319.

(收稿日期: 2014-09-17 修回日期: 2014-11-22)

(上接第 308 页)

[J]. Annu Rev Physiol, 2006, 68: 307-343.

- [9] Huizinga JD, Fausone Pellegrini MS. About the presence of interstitial cells of Cajal outside the musculature of the gastrointestinal tract[J]. J Cell Mol Med, 2005, 9(2): 468-473.
- [10] 李湘楚, 肖勇, 余保平, 等. 胆道梗阻对胆囊动力及 Cajal 间质细胞形态的影响[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(6): 396-400.
- [11] Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations[J]. Hum Pathol, 2002, 33(5): 484-495.
- [12] Jung HA, Chung HY, Yokozawa T, et al. Alaternin and emodin with hydroxyl radical inhibitory and/or scavenging activities and hepatoprotective activity on tacrine-induced cytotoxicity in HepG2 cells[J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(9): 947-953.

- [13] Ho TY, WU SL, Chert JC, et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction[J]. Antiviral Res, 2007, 74(2): 92-101.

- [14] Peng C, Wang L, Wang YH. The toxicity of aconitine, emodin on ICC cell and the antagonist effect of the compatibility [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2009, 34(3/4): 213-220.
- [15] Rich A, Miller SM, Gibbons SJ, et al. Local presentation of steel factor increases expression of c-kit immunoreactive interstitial cells of Cajal in culture[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 284(2): G313-320.
- [16] Nakahara M, Isozaki K, Vanderwinden JM, et al. Dose-dependent and time-limited proliferation of cultured murine interstitial cells of Cajal in response to stem cell factor [J]. Life Sci, 2002, 70(20): 2367-2376.

(收稿日期: 2014-09-20 修回日期: 2014-11-25)