

Cajal间质细胞研究进展

徐爱忠, 彭洪云

■背景资料

ICC是一类非神经但又与神经紧密相关的间质细胞,系西班牙神经解剖学家Cajal在消化道肌肉层首次发现,后来人们进一步发现他在调节胃肠道动力学方面有重要作用,很多胃肠动力障碍性疾病都与他的数量和形态学异常有关。直到近年来人们发现胃肠道以外的器官组织中也存在ICC,于是开始对他们展开实验研究。

徐爱忠, 彭洪云, 南昌大学第二附属医院普外科 江西省南昌市 330006

江西省自然科学基金资助项目, No. 0540148

通讯作者: 徐爱忠, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院普外科研究生. xuaizhong2004@yahoo.com.cn

电话: 0791-6362416

收稿日期: 2006-05-16 接受日期: 2006-07-26

摘要

西班牙神经解剖学家Cajal首次在消化道肌肉层观察并描述了Cajal间质细胞的形态结构,发现他们在肠道内源性神经系统末梢发挥作用。后来人们进一步研究发现,他们是胃肠道起搏细胞,胃肠动力障碍性疾病与他们的分布和形态学异常有关。但在最近几年,人们在腺体、脉管系统、泌尿生殖系统中陆续鉴定出此类Cajal间质细胞,人们开始重视Cajal间质细胞在胃肠道以外器官和组织中的作用,试图阐明他们的形态结构和生理功能。这些细胞在形态学上与胃肠道Cajal间质细胞十分相似,但也存在少量迥异之处,他们很可能属于Cajal间质细胞新的亚型。这些发现将会使人们对Cajal间质细胞产生新的认识,同时也对Cajal间质细胞重新分类有着重要影响。

关键词: Cajal间质细胞; 慢波; 起搏点

徐爱忠, 彭洪云, Cajal间质细胞研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(24):2432-2435

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2432.asp>

0 引言

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是一种非神经但又与神经密切相关的特殊间质细胞,1893年由西班牙神经解剖学家Cajal用甲基蓝及嗜银染色法在肠神经系统中观察到,形态学上与胃肠平滑肌细胞和神经末梢纤维有密切联系。过去100多年,人们针对胃肠道中ICC做了大量基础研究,而在最近几年陆续有研究报道在人体的其他部位,如腺体、脉管系统、泌尿生殖系统中也存在他的踪影并进行了相关研究。现就将ICC近期研究成果加以整理并作一综述。

1 形态和发育

1.1 ICC的形态 ICC主要分布在胃肠道自主神经末梢与平滑肌细胞之间,不同物种和区域的ICC形态结构存在一定差异。一般的,光镜下ICC呈纺锤状或星状,细胞核大,圆形或卵圆形,染色质分散,核周胞质少,一般有2-5个长的突起,相互连接形成网络。ICC的超微结构特征为:存在丰富的线粒体及中间丝,滑面内质网发达,高尔基体发育良好,有内质网小泡和大量胞膜窝,具有中型及细的微丝,粗面内质网比较稀疏,几乎没有微管和游离核糖体,基板多不连续。ICC突起之间以及ICC突起与平滑肌细胞之间存在大量的缝隙连接,胞体与神经末梢紧密相连^[1]。

1.2 ICC的发育 Wallace *et al*^[2]研究人类胚胎中ICC的发育情况,发现9 wk胎儿消化道间质出现ICC,11 wk ICC开始环绕肠肌丛神经节,并建立紧密连接,14 wk形成了较完整的ICC网络。研究证实了C-kit受体在ICC发育过程中的重要作用。胚胎期18 d, C-kit阳性前体细胞若失去C-kit信号,则细胞发育为纵形肌细胞,而一直接受C-kit信号通路持续刺激作用的细胞则持续表达C-kit,最终发育为ICC,成为胃肠道起搏细胞。C-kit信号是ICC表型发育的必需因素,这种信号传导的慢性丧失或缺失会导致ICC网络的断裂或消失,最终损害其正常生理功能。在肌间ICC发育成熟后,若阻断C-kit信号传递亦能导致ICC细胞表型向平滑肌细胞表型转变。Torihashi *et al*^[3]给出生后8 d的小鼠注射抗Kit的mAb(Ack2),发现Kit受体被阻滞,小鼠肠道中ICC几乎完全消失,但在ICC分布区域并没有发现细胞凋亡,取而代之的是平滑肌表型细胞。这提示肠道起搏区域ICC与纵形肌细胞由共同的C-kit阳性前体细胞发育而来, C-kit信号通路对维持ICC表型起着至关重要的作用,缺乏此信号ICC会转化为平滑肌表型细胞。因此C-kit信号不仅决定了ICC发育的谱系、形态和功能,而且在维持ICC出生后的细胞表型方面起着关键作用。

2 ICC与消化系统

自从100多年前在胃肠道中发现ICC后, 胃肠道中ICC一直是研究的热点. 目前普遍认为ICC具有控制胃肠自主节律性运动的功能, 主要参与胃肠道慢波电位产生和传播, 他是胃肠道慢波的起搏细胞, 同时在推进电活动的传播以及介导神经信号传递中起着重要作用.

2.1 参与胃肠起搏 多数胃肠道区域在缺少外界刺激时, 会自发产生电活动和机械活动. 当观察胃肠道中平滑肌细胞电活动时, 可以探测到持续的去极化波(慢波)有规律释放, 而这些慢波是依赖于ICC产生^[4]. ICC产生起搏电流是胃肠道肌肉活动的基础, 作为胃肠道电活动起搏点的ICC, 在胃、小肠为肌间丛ICC, 在结肠为肌间丛ICC和黏膜下层ICC. Nakagawa *et al*^[5]在野生型小鼠空肠内能明显记录到自上而下的肠蠕动波, 但在肠肌层缺少ICC的突变型W/WV小鼠空肠内没有发现肠蠕动波, 结果提示了肠肌层ICC是引起自发性肠蠕动的必需要素. ICC产生慢波的具体机制尚不完全清楚, 目前认为ICC起搏是通过Ca²⁺通道产生非选择性电压依赖的Ca²⁺内向离子流^[4], 促使ICC除极化后触发慢波, 一旦达到阈电位后产生动作电位, 引起平滑肌收缩. 近来发现, Cl⁻通道也参与了胃肠道起搏活动, 他主要与静息膜电位以及慢波平台期兴奋性有关^[6]. 由低阈值Ca²⁺电流提供足够的内向离子流激起起搏活动, 电压依赖性K⁺通道完成复极循环是ICC起搏的基本离子机制.

2.2 参与电活动的传播 胃肠道大多数区域的ICC至少可以分为2个独立的类, 一类ICC形成网络, 产生起搏电位; 另一类ICC沿着平滑肌细胞分布, 彼此之间形成紧密连接, 参与慢波的传播. 慢波通过ICC网络以及和ICC相连的平滑肌细胞传至远端肠道, 进而引起和调制胃肠平滑肌的自发节律性收缩. 有人去除狗结肠黏膜下ICC网络, 残余的环形肌层没有慢波产生, 但慢波仍然存在于已切除的肌层中. Yanagida *et al*^[7]研究发现, 老鼠回肠部分切除术后肠道动力的消失与ICC网络的破坏有关, 术后24 h慢波和机械活动在吻合口处部分恢复. 降低细胞外Ca²⁺浓度或抑制电压依赖的Ca²⁺通道都会阻断慢波传播, 电压依赖的Ca²⁺内流是慢波传播的基础, 他可以促进慢波的有效传播^[8]. 慢波电位引起胃肠道一定区域去极化, 当局部去极化达到阈电位时, 动作电位被激发, 沿着胃肠道壁内ICC网络向各个方向扩散, 其扩散的距离因受刺激的强弱程度而不同.

2.3 介导神经信号传递 研究证实ICC与胃肠道神经元之间存在紧密联系, 参与胃肠道神经信号的传递, 他是神经元与平滑肌细胞之间信号传输的纽带^[9]. Ward *et al*^[10]发现肠神经元与肌内ICC有紧密接触点, 同时肌内ICC又与平滑肌细胞形成缝隙连接. 缺少肌内ICC的W/WV老鼠对胆碱能反应明显减弱, 这与肠道神经元和肌内ICC之间缺少紧密突触连接有关, 肌内ICC在接受胆碱能刺激输入方面起着重要的作用. 胃肠道神经选择性地支配ICC, 控制释放多种兴奋性或抑制性神经递质作用于ICC, 影响ICC慢波频率, 从而间接调节周围胃肠道平滑肌细胞活性, 调制胃肠道蠕动着收缩^[11]. 目前, 在胃肠道ICC细胞膜上发现了多种受体^[12], 如M2, M3毒蕈碱受体, 神经激肽受体(NK-1, NK-3), 血管活性肠肽受体(VIP-1)等, 这表明神经递质和激素等生物活性物质可以通过结合ICC细胞膜上相应受体, 影响ICC慢波的产生, 进而决定胃肠道平滑肌位相性收缩的频率, 调节其推进性活动的传播速度和方向.

3 参与腺体分泌

Popescu *et al*^[13]发现胰腺内存在的C-kit阳性间质细胞符合消化道ICC表型特征. 胰腺ICC呈网状分布, 有2-3个由胞体发出的长突起, 并同胰腺内毛细血管、腺泡、神经纤维建立紧密的空间联系. 免疫组化证实这些细胞呈CD117和CD34阳性, 这些特征都符合ICC的诊断标准. 我们期待着更进一步的超微结构研究以及关于这些细胞与胰腺中其他细胞, 特别是与内源性神经元及平滑肌细胞关系的研究. Shafik *et al*^[14]报道了C-kit阳性间质细胞在人前列腺中存在, 其形态学和免疫学表型与胃肠道中ICC十分相似, 并且推测这些ICC的异常分布可能跟前列腺疾病有关. Popescu *et al*^[15]用亚甲蓝染色在人类正常乳腺中找到一种间质细胞, 这些细胞拥有特征性的念珠形细长胞突, 免疫组化证实呈CD117阳性, 在哺乳期这些细胞的空间分布会发生一些改变. 目前有更多的实验正在检测这些细胞的具体功能, 以探明腺体的分泌是否是由这些间质细胞引起.

4 在脉管中的作用

以前关于脉管系统中的ICC鲜有报道, McCloskey *et al*^[16]第一次证实绵羊的肠系膜淋巴管中存在C-kit阳性细胞. Povstyan *et al*^[17]采用

■创新盘点

关于胃肠道ICC的相关研究报道和综述屡见不鲜, 但由于胃肠道以外器官组织中ICC的实验研究起步不久, 因此相关报道较少, 人们对其认识有限. 文章遂从这个崭新视角出发, 总结前人的一些研究成果, 以便让我们能够更全面地了解ICC的功能及分布.

■应用要点

目前,人们普遍认为ICC是一种起搏细胞,他的缺失会引起器官的动力学障碍.因此研究并掌握ICC的生物学功能将有助于我们采取措施,来预防这些疾病的发生、发展,甚至使其恢复正常的生理形态以达到治疗目的.

免疫组化和亚甲蓝染色,首次在家兔门静脉的肌肉层中发现ICC,这直接论证了脉管组织中存在ICC.这些ICC拥有2种不同的形态学类型.一类是具有星形胞体的多极ICC,另一类是有许多树枝状突起的梭状ICC.这些ICC与脉管的自发性收缩活动密切相关,他们产生电信号,作为家兔门静脉平滑肌细胞的起搏点,并释放一些未知的扩散性物质,引起平滑肌细胞去极化^[18]. Bobryshev^[19]报道,在人类大动脉血管壁内存在ICC,这些动脉ICC位于动脉壁中、外层之间,拥有典型的ICC超微结构特征,他们是一群C-kit阴性细胞,但表达血管活性肠肽受体1(VIPR1)及神经激肽1受体(NK-1R).动脉ICC的重要功能尚不清楚,可能与动脉粥样硬化或者其他血管疾病有关,但还需要得到进一步研究证实.

5 泌尿和生殖系统中的ICC

5.1 泌尿系统 当人们越来越清楚的认识到了ICC在控制和调节胃肠道动力方面的作用后,学者们开始研究ICC是否会出现泌尿系统中,膀胱和输尿管的蠕动着收缩是否与ICC有关. Klemm *et al*^[20]发现,豚鼠上泌尿道中存在ICC样细胞,这是第一次关于ICC出现在泌尿系统的报道.后来英国学者McCloskey *et al*^[21]研究证实,ICC存在于豚鼠膀胱平滑肌束周围,与神经有密切联系,在拟胆碱药刺激下会激发Ca²⁺流,能够产生自发活动,这暗示他们是作为膀胱活动起搏点或者是神经信号传递至平滑肌细胞的媒介.后来在人类膀胱中也发现ICC^[22],这些细胞位于膀胱肌肉层,长梭形, C-kit呈现阳性,单个存在或者通过树枝状突起形成细胞网络,在膀胱顶部大量存在,构成主要起搏点,产生慢波传播至其它膀胱壁. Pezzone *et al*^[23]使用免疫组化在小鼠输尿管壁中发现C-kit阳性的星形ICC组成细胞网络,他们位于输尿管盆部的固有层和肌间层.这些ICC产生慢波,沿着输尿管壁内ICC网络传播,使输尿管产生蠕动着收缩,从而保证将尿液从肾脏排入膀胱.任何原因引起的输尿管ICC密度减少或者ICC网络破坏,都会导致排尿不畅,引起泌尿系统的疾病^[24-25].

5.2 生殖系统 以前关于人类子宫中存在Cajal样间质细胞偶有报道, Ciontea *et al*^[26]运用多种方法进行研究论证,他们在子宫肌层冰冻切片和细胞培养物中发现有ICC样细胞.这些细胞对亚甲蓝和詹纳斯绿B活体染料有亲和力,拥有2-3

条特征性的念珠形细长突起,突起的膨大部分线粒体丰富,超微结构完全符合ICC的透射电子显微镜标准,免疫荧光显示CD117阳性,并且在体外可以记录到自发的电活动.近来在人类输卵管壁中也鉴定出ICC^[27],输卵管ICC在输卵管固有层和平滑肌层呈网络状分布,表达CD117、CD34、窖蛋白、S-100等多种细胞标记物,可以观察到持久的自发电活动.此外他可能是一种未定型的双潜能祖细胞,拥有分化潜能,在正常或病理情况下转化表型.输卵管ICC可能在起搏、分泌、调节神经传递和调节细胞间信号方面发挥着重要作用. Hashitani *et al*^[28]首次报道ICC大量分布于豚鼠阴茎组织的平滑肌网眼中,在阴茎组织中发挥着起搏和信号传递的重要作用,他可以促使阴茎平滑肌收缩和松弛,以维持阴茎勃起和消退状态.进一步研究发现,细胞内Ca²⁺贮存和缝隙连接是产生自发性兴奋的关键基础,关于阴茎ICC生理功能研究可为临床上治疗勃起功能障碍疾病提供新的机遇.

人类研究胃肠道中ICC已有逾百年历史,我们已经知道他在产生和控制胃肠道动力学方面的重要作用,ICC产生和传导慢波,传递神经信号的具体机制也逐渐地被人们所揭示.近几年来,在人体胃肠道以外其他器官组织中越来越多地发现ICC,人们开始试图了解这些ICC的具体作用及其作用机制,目前已经取得了一定的研究成果.人体每个器官和组织都有他们自己独特类型的间质细胞,拥有不同的染色亲和力、超微结构及功能,在他们中有些细胞可能被归为ICC.因此我们需要进行更多相关的基础研究,以鉴别和区分C-kit阳性间质细胞、ICC样细胞以及ICC.相信不久的将来,随着人体各个器官组织中ICC得到进一步深入研究,人们会对ICC的结构和功能又有新的认识.

6 参考文献

- 1 Komuro T, Seki K, Horiguchi K. Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Arch Histol Cytol* 1999; 62: 295-316
- 2 Wallace AS, Burns AJ. Development of the enteric nervous system, smooth muscle and interstitial cells of Cajal in the human gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res* 2005; 319: 367-382
- 3 Torihashi S, Nishi K, Tokutomi Y, Nishi T, Ward S, Sanders KM. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology* 1999; 117: 140-148
- 4 Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells

- of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 307-343
- 5 Nakagawa T, Misawa H, Nakajima Y, Takaki M. Absence of peristalsis in the ileum of W/W(V) mutant mice that are selectively deficient in myenteric interstitial cells of Cajal. *J Smooth Muscle Res* 2005; 41: 141-151
 - 6 Park SJ, Mckay CM, Zhu Y, Huizinga JD. Volume-activated chloride currents in interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G791-797
 - 7 Yanagida H, Yanase H, Sanders KM, Ward SM. Intestinal surgical resection disrupts electrical rhythmicity, neural responses, and interstitial cell networks. *Gastroenterology* 2004; 127: 1748-1759
 - 8 Ward SM, Dixon RE, de Faoite A, Sanders KM. Voltage-dependent calcium entry underlies propagation of slow waves in canine gastric antrum. *J Physiol* 2004; 561: 793-810
 - 9 Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Intimate relationship between interstitial cells of cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine. *Cell Tissue Res* 1999; 295: 247-256
 - 10 Ward SM, Beckett EA, Wang X, Baker F, Khoyi M, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 1393-1403
 - 11 Forrest AS, Ordog T, Sanders KM. Neural regulation of slow-wave frequency in the murine gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G486-495
 - 12 Epperson A, Hatton WJ, Callaghan B, Doherty P, Walker RL, Sanders KM, Ward SM, Horowitz B. Molecular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C529-539
 - 13 Popescu LM, Hinescu ME, Ionescu N, Ciontea SM, Cretoiu D, Ardelean C. Interstitial cells of Cajal in pancreas. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 169-190
 - 14 Shafik A, Shafik I, el-Sibai O. Identification of c-kit-positive cells in the human prostate: the interstitial cells of Cajal. *Arch Androl* 2005; 51: 345-351
 - 15 Popescu LM, Andrei F, Hinescu ME. Snapshots of mammary gland interstitial cells: methylene-blue vital staining and c-kit immunopositivity. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 476-477
 - 16 McCloskey KD, Hollywood MA, Thornbury KD, Ward SM, McHale NG. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. *Cell Tissue Res* 2002; 310: 77-84
 - 17 Povstyan OV, Gordienko DV, Harhun MI, Bolton TB. Identification of interstitial cells of Cajal in the rabbit portal vein. *Cell Calcium* 2003; 33: 223-239
 - 18 Harhun MI, Gordienko DV, Povstyan OV, Moss RF, Bolton TB. Function of interstitial cells of Cajal in the rabbit portal vein. *Circ Res* 2004; 95: 619-626
 - 19 Bobryshev YV. Subset of cells immunopositive for neurokinin-1 receptor identified as arterial interstitial cells of Cajal in human large arteries. *Cell Tissue Res* 2005; 321: 45-55
 - 20 Klemm MF, Exintaris B, Lang RJ. Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. *J Physiol* 1999; 519 Pt 3: 867-884
 - 21 McCloskey KD, Gurney AM. Kit positive cells in the guinea pig bladder. *J Urol* 2002; 168: 832-836
 - 22 Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA, Shafik I. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: concept of vesical pacemaker. *Urology* 2004; 64: 809-813
 - 23 Pezzone MA, Watkins SC, Alber SM, King WE, de Groat WC, Chancellor MB, Fraser MO. Identification of c-kit-positive cells in the mouse ureter: the interstitial cells of Cajal of the urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F925-929
 - 24 Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2003; 170: 2420-2422
 - 25 Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Fritsch H, Deibl M, Bartsch G, Radmayr C. Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2005; 174: 1981-1986
 - 26 Ciontea SM, Radu E, Regalia T, Ceafalan L, Cretoiu D, Gherghiceanu M, Braga RI, Malincenco M, Zagrean L, Hinescu ME, Popescu LM. C-kit immunopositive interstitial cells (Cajal-type) in human myometrium. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 407-420
 - 27 Popescu LM, Ciontea SM, Cretoiu D, Hinescu ME, Radu E, Ionescu N, Ceausu M, Gherghiceanu M, Braga RI, Vasilescu F, Zagrean L, Ardeleanu C. Novel type of interstitial cell (Cajal-like) in human fallopian tube. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 479-523
 - 28 Hashitani H, Suzuki H. Identification of interstitial cells of Cajal in corporal tissues of the guinea-pig penis. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 199-204

同行评价

本文阐述了ICC的基本生物学特性、体内分布及其主要生物学功能,对同行学习、了解和研究Cajal间质细胞生物学功能有一定指导作用。

电编 王晓瑜 编辑 潘伯荣