

胰岛素样生长因子1对大鼠结肠平滑肌细胞中干细胞因子表达的影响

宁月季, 张蔚, 成家飞, 李学良, 王美峰, 林琳

■背景资料

胃肠动力障碍性疾病的发病机制目前仍不清楚, 临床缺乏有效的治疗手段。随着对ICC间质细胞功能的研究日益增多, 发现IGF-1是ICC间质细胞的保护因子。IGF-1有望成为治疗该病新的突破口。

宁月季, 张蔚, 成家飞, 李学良, 王美峰, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化科 江苏省南京市 210029

宁月季, 硕士在读, 主要从事胃肠动力性疾病的研究。

国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2006CB503908

江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2008466

作者贡献分布: 该课题由宁月季与林琳共同设计; 研究过程由宁月季与张蔚操作完成; 研究所用试剂及分析工具由宁月季提供; 数据分析由宁月季与成家飞合作完成; 论文撰写由宁月季完成; 李学良与王美峰协助课题设计并修改论文。

通讯作者: 林琳, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化科。lin9100@yahoo.com.cn

收稿日期: 2009-10-26 修回日期: 2009-11-22

接受日期: 2009-11-23 在线出版日期: 2009-12-08

Insulin-like growth factor-1 upregulates the expression of stem cell factor in rat colonic smooth muscle cells

Yue-Ji Ning, Wei Zhang, Jia-Fei Cheng, Xue-Liang Li, Mei-Feng Wang, Lin Lin

Yue-Ji Ning, Wei Zhang, Jia-Fei Cheng, Xue-Liang Li, Mei-Feng Wang, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the National Program on Key Basic Research Project (973 Program), No. 2006CB503908; and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2008466

Correspondence to: Professor Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. lin9100@yahoo.com.cn

Received: 2009-10-26 Revised: 2009-11-22

Accepted: 2009-11-23 Published online: 2009-12-08

Abstract

AIM: To investigate the effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on the expression of stem cell factor (SCF) in rat colonic smooth muscle cells (SMCs).

METHODS: Rat colonic SMCs were separated, cultured, and identified by immunofluorescence staining of α -actin. Cultured colonic SMCs were divided into IGF-1 treatment group and IGF-1 receptor antibody intervention group. Cells in the IGF-1 treatment group incubated with different concentrations (0, 5, 10, 50, 100 and 150 μ g/L) of IGF-1 for different durations (0, 8, 16,

24 and 48 hours), while those in the IGF-1 receptor antibody intervention group were treated with IGF-1 and different concentrations of IGF-1 receptor monoclonal antibody (0, 50, 100 and 150 μ g/L). The expression of SCF in colonic SMCs was examined by Western blot and quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction.

RESULTS: Although IGF-1 at low concentrations (5 and 10 μ g/L) had no significant impact on the expression of SCF mRNA and protein in SMCs (all $P > 0.05$), IGF-1 at moderate or high concentrations (50, 100 and 150 μ g/L) significantly upregulated the expression of SCF mRNA and protein (all $P < 0.05$). The optimum concentration of IGF-1 to upregulate SCF expression *in vitro* was 100 μ g/L (0.820 ± 0.061 vs 0.167 ± 0.015 and 1.269 ± 0.219 vs 0.560 ± 0.023 , respectively; both $P < 0.05$), and the peak expression of SCF occurred 16 hours after incubation with IGF-1 (0.420 ± 0.034 vs 0.209 ± 0.001 and 1.407 ± 0.133 vs 0.477 ± 0.041 , respectively; both $P < 0.05$). IGF-1 receptor monoclonal antibody could inhibit the expression of SCF in SMCs in a dose-dependent manner (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: IGF-1 can upregulate the expression of SCF in colonic SMCs perhaps in an IGF-1 receptor-dependent manner.

Key Words: Insulin-like growth factor-1; Smooth muscle cell; Stem cell factor; Receptor; Antibody

Ning YJ, Zhang W, Cheng JF, Li XL, Wang MF, Lin L. Insulin-like growth factor-1 upregulates the expression of stem cell factor in rat colonic smooth muscle cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(34): 3502-3506

摘要

目的: 探讨胰岛素样生长因子1(IGF-1)对大鼠结肠平滑肌细胞(SMC)表达干细胞因子(SCF)的影响。

方法: 酶解法分离培养SD大鼠结肠SMC、 α -actin免疫荧光鉴定, 然后将大鼠结肠SMC随机分为IGF-1不同浓度(0、5、10、50、

■同行评议者

宛新建, 副教授, 上海市第一人民医院消化内科

100、150 $\mu\text{g/L}$)、时间(0、8、16、24、48 h)及IGF-1 α 受体(IGF-1R α)抗体(0、50、100、150 $\mu\text{g/L}$)干预组; Western blot、RT-PCR法检测SMC合成SCF的变化。

结果: 低剂量IGF-1(5、10 $\mu\text{g/L}$)对SCF蛋白和mRNA表达无影响($P>0.05$), 中高剂量IGF-1(50、100、150 $\mu\text{g/L}$)诱导其表达增加(均 $P<0.05$), 100 $\mu\text{g/L}$ 可能为体外最大有效浓度(0.820 ± 0.061 vs 0.167 ± 0.015 ; 1.269 ± 0.219 vs 0.560 ± 0.023 , 均 $P<0.05$), 且其促SCF蛋白和mRNA合成的最高峰在第16小时(0.420 ± 0.034 vs 0.209 ± 0.001 ; 1.407 ± 0.133 vs 0.477 ± 0.041 , 均 $P<0.05$), IGF-1R α 抗体可抑制SCF蛋白和mRNA合成, 抑制作用呈浓度依赖性($P<0.05$)。

结论: IGF-1能通过作用于SMC上的IGF-1受体刺激大鼠结肠SMC内SCF的表达。

关键词: 胰岛素样生长因子1; 平滑肌细胞; 干细胞因子; 受体; 抗体

宁月季, 张蔚, 成家飞, 李学良, 王美峰, 林琳. 胰岛素样生长因子1对大鼠结肠平滑肌细胞中干细胞因子表达的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17(34): 3502-3506
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3502.asp>

0 引言

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是胃肠动力的起搏细胞, 且调节电活动的扩布和参与神经冲动的传导^[1-2]; 许多胃肠动力障碍性疾病与胃肠道ICC的缺失或病变有关^[3-7]。干细胞因子(stem cell factor, SCF)是一种多功能细胞因子, 是胃肠道ICC生长、功能及表型维持的主要调控因子, 胃肠动力性疾病中SCF下降可能是ICC数量减少和超微结构改变的直接原因^[8-10]。研究发现^[11], 胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)可能通过胃平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)调控SCF的合成, 进而对胃ICC具有保护作用。我们前期实验发现, IGF-1能促进体外培养的胃SMC合成SCF, 其对结肠SMC的作用不清楚, 本研究从细胞水平探讨IGF-1对大鼠结肠SMC表达SCF的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠, 雌雄不拘, 体质量150-200 g, 由南京医科大学医学实验动物中心提供。DMEM培养液、胎牛血清、II型胶原酶、大

豆胰蛋白酶抑制剂(Gibco, USA), 重组大鼠IGF-1(R&D, UK), IGF-1R α 抗体(Abcam, UK), SCF抗体(Santa Cruz, USA), α -actin抗体(北京博奥森公司), SCF引物(南京博尔迪生物科技公司)。

1.2 方法

1.2.1 结肠SMC的分离和培养: SD大鼠断椎处死, 快速自肛门上2 cm取结肠10 cm左右, 用含抗生素的Hepes-Ringer缓冲液反复冲洗, 去除黏膜层和浆膜层。将平滑肌组织剪碎匀浆, 置入消化液(0.1%的II型胶原酶和0.01%的大豆胰蛋白酶抑制剂)中, 30℃孵育20 min、离心、弃消化液, 反复2次, 加含100 mL/L胎牛血清的DMEM培养液中中止消化、离心, DMEM培养液重悬细胞, 过筛; 台盼蓝染色确认细胞活力 $>90\%$, 于37℃ 950 mL/L O₂和50 mL/L CO₂条件下培养, SMC长至致密单层时, 传代培养。采用第3-5代SMC进行实验。

1.2.2 结肠SMC的鉴定: 取对数生长的SMC, 胰蛋白酶消化, 制成单细胞悬液; 将SMC接种到放置载玻片的培养皿中, 置CO₂孵箱中培养1-3 d, 待SMC长至单层时, 取出载玻片。PBS冲洗、丙酮固定, 3% H₂O₂阻断内源性过氧化酶; 滴加 α -actin一抗(1:100), 4℃过夜, PBS冲洗, 滴加罗丹明标记的羊抗兔IgG二抗, 室温避光湿盒中孵育1 h, PBS冲洗, 滴加Hoechst染核, PBS冲洗、封片, 观察特异性荧光。

1.2.3 分组与处理: 将 $2.5\times10^8/\text{L}$ 的SMC接种于含100 mL/L胎牛血清的DMEM培养液中培养至融和后, PBS洗涤, 加入无胎牛血清的培养基饥饿24 h。分组: IGF-1不同时间组、IGF-1不同浓度组、IGF-1+不同浓度IGF-1R α 抗体组。IGF-1不同时间组: SMC+IGF-1(100 $\mu\text{g/L}$), 分别培养0, 8, 16, 24和48 h。IGF-1不同浓度组: SMC+IGF-1(0, 5, 10, 50, 100, 150 $\mu\text{g/L}$)培养16 h。IGF-1+IGF-1R抗体组: SMC+IGF-1(100 $\mu\text{g/L}$)与不同浓度的IGF-1R抗体(0, 50, 100, 150 $\mu\text{g/L}$)培养16 h。以上实验重复3次。

1.2.4 Western blot法检测SMC中SCF蛋白: 蛋白裂解液提取各组细胞蛋白, BCA法测定蛋白浓度。60 μg 蛋白/泳道加样恒流30 mA电泳, 恒压100 V转膜55 min, 封闭2 h。加入SCF一抗(1:100), 4℃过夜; 二抗1:5000, 37℃孵育, 曝光、显影。

1.2.5 RT-PCR法检测SMC中SCF mRNA: 按TRIzol试剂说明提取各组细胞总mRNA, 逆转录为cDNA, 以此cDNA为模板行PCR扩增。PCR反应条件: 94℃预变性5 min、94℃变性

■相关报道

Horvath *et al* 离体培养糖尿病小鼠胃窦和胃体组织, 给予IGF-1, 可完全阻止ICC间质细胞的减少。该研究提示IGF-1可能刺激平滑肌细胞表达干细胞因子, 进而对ICC间质细胞起调控作用。

■创新盘点

本研究首次在体外培养结肠平滑肌细胞,应用外源性IGF-1对结肠平滑肌细胞进行干预,结果验证了其对于结肠平滑肌细胞产生干细胞因子的显著影响。

表 1 不同浓度IGF-1对结肠SMC的SCF蛋白和mRNA的影响 (mean ± SD)

分组	蛋白	mRNA
IGF-1(μg/L)		
0	0.167 ± 0.015	0.560 ± 0.023
5	0.163 ± 0.021	0.624 ± 0.026
10	0.183 ± 0.051	0.683 ± 0.049
50	0.480 ± 0.036 ^a	0.926 ± 0.025 ^a
100	0.820 ± 0.061 ^c	1.269 ± 0.219 ^c
150	0.807 ± 0.090	1.212 ± 0.299

^a $P < 0.05$ vs 其他各组; ^c $P < 0.05$ vs IGF-1(0, 5, 10, 50 μg/L)。

15 s、55℃退火30 s、72℃延伸15 s、共循环30次,最后于72℃延伸8 min,PCR产物经3%琼脂糖凝胶电泳,观测、拍照。SCF上游引物:5'-TTC GCT TGT AAT TGG CTT TGC-3';下游引物5'-CAA CTG CCC TTG TAA GAC TTG A-3'(76 bp, NM_021843); GAPDH上游引物:5'-CCC CCA ATG TAT CCG TTG TG-3';下游引物5'-TAG CCC AGG ATG CCC TTT AGT-3'(118 bp, BC059110)。

统计学处理 所有数据录入SPSS10.0软件包分析,以mean±SD表示,采用方差分析和成组 t 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 结肠SMC培养和鉴定 结肠SMC培养24 h后,可见细胞贴壁,呈三角形或梭形,有少量突起;3-5 d开始增殖(图1A);14 d后细胞密集,呈峰谷样生长(图1B)。α-actin免疫荧光阳性反应:大部分多角形细胞胞质内见红色荧光,细胞核Hoechst染色呈蓝色(图1C)。

2.2 不同浓度IGF-1对结肠SMC中SCF蛋白和mRNA的影响 低浓度IGF-1(5, 10 μg/L)对SMC中SCF蛋白和mRNA表达无影响($P > 0.05$, 表1, 图2), IGF-1在50 μg/L时, SCF表达增加($P < 0.05$, 表1, 图2), 在100 μg/L时表达最多($P < 0.05$, 表1, 图2), 150 μg/L时仍显著促进SCF蛋白和mRNA的表达(类似100 μg/L时, $P < 0.05$, 表1, 图2)。

2.3 IGF-1作用时间对结肠SMC中SCF蛋白和mRNA的影响 IGF-1在100 μg/L时, 促进SMC内SCF蛋白和mRNA的表达呈时间依赖性地升高, 16 h达最高($P < 0.05$, 表2, 图3), 此后逐渐下降; 48 h与0 h对SCF作用无统计学差异($P > 0.05$, 表2, 图3)。

2.4 不同浓度的IGF-1R抗体对IGF-1诱导SCF蛋白和mRNA的影响 加入IGF-1(100 μg/L)与不同

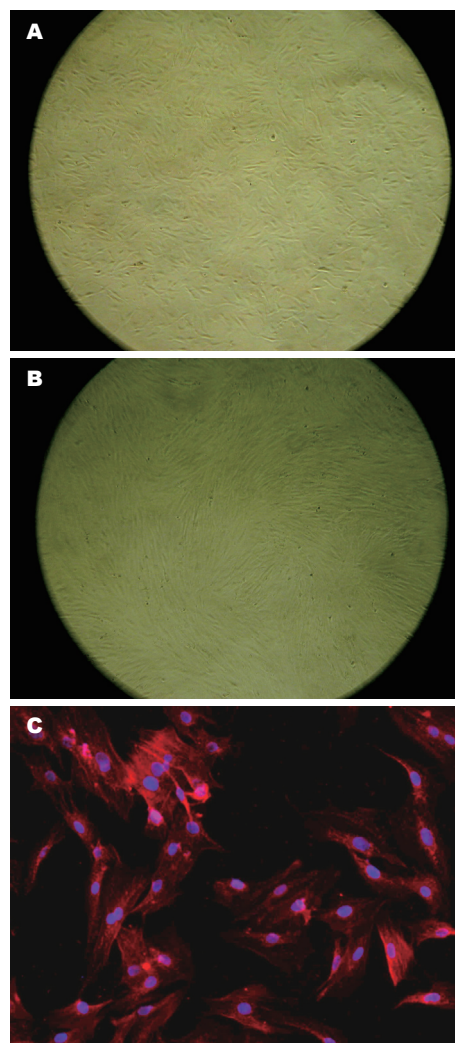


图 1 结肠SMC的培养与鉴定: A: 结肠SMC培养3-5 d, 开始增殖(×100); B: 结肠SMC培养14 d, 细胞密集, 峰谷样生长(×100); C: 结肠SMC免疫荧光鉴定(×400)。

浓度的IGF-1R(IGF-1Rα)抗体后, 随抗体浓度的增高, SCF蛋白和mRNA的表达愈加减少, 各浓度组之间有统计学差异($P < 0.05$, 表3, 图4)。

3 讨论

ICC以网络状分布于胃肠神经末梢及平滑肌之间, ICC、肠神经细胞和SMC构成“功能元件”, 共同调控胃肠道的各种生理功能。研究已证实ICC的缺失或病变是胃肠动力障碍重要原因之一, 包括糖尿病胃肠病变时, 均存在ICC破坏^[3-7]。

SCF是c-kit的天然配体, SCF与kit结合后形成SCF-kit信号系统, 在造血细胞、肥大细胞、生殖细胞以及黑色素细胞的发育中起关键作用, 研究证实^[9-10, 12], SCF在胃肠道ICC的发育、增殖和表型维持过程中起关键作用, SCF减少与胃肠动力相关的ICC异常有关。人体SCF可由成纤维细胞、角蛋白细胞、内皮细胞、骨髓、小细胞

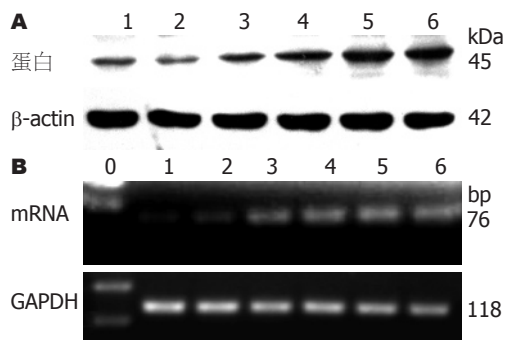


图 2 不同浓度IGF-1对结肠SMC内SCF蛋白和mRNA表达的影响。A: 蛋白; B: mRNA; 0: 50 bp DNA Marker; 1: IGF-1 0 μg/L; 2: IGF-1 5 μg/L; 3: IGF-1 10 μg/L; 4: IGF-1 50 μg/L; 5: IGF-1 100 μg/L; 6: IGF-1 150 μg/L。

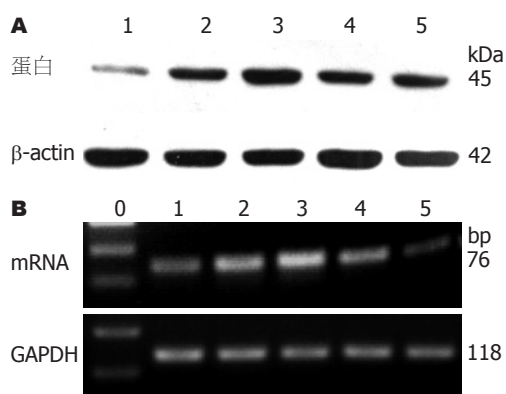


图 3 IGF-1刺激时间对结肠SMC内SCF蛋白和mRNA表达的影响。A: 蛋白; B: mRNA; 0: 50 bp DNA Marker; 1: IGF-1刺激0 h; 2: IGF-1刺激8 h; 3: IGF-1刺激16 h; 4: IGF-1刺激24 h; 5: IGF-1刺激48 h。

肺癌细胞等产生, 胃肠道SCF可来自SMC、肠神经元细胞, 研究发现^[11], 维持胃肠ICC所需的SCF可能来源于胃肠SMC。大量研究表明^[3,13-16], IGF-1、一氧化氮(NO)、5-HT、血红素氧化酶-1(HO-1)及IL-9等因素均与ICC的生存和表型维持有关。但IGF-1保护胃肠ICC的分子机制不清? Horváth *et al*^[11]离体培养DM小鼠胃窦和胃体组织, 给予胰岛素或IGF-1, 可完全阻止ICC的减少, 认为DM病程中, 胃SMC萎缩、合成SCF减少, 导致ICC病变, 因此推测IGF-1刺激胃SMC表达SCF, 进而对ICC起调控作用。我们前期实验提示, 体外培养胃SMC, 给予IGF-1可促进SCF表达增加。由于胃肠道不同部位ICC的分布不同, 且胃肠道不同部位及不同亚型的ICC对SCF的需求量亦不同^[17-19], 因此, 结肠SMC在IGF-1作用下是否表达SCF增加, 还不清楚。本实验培养结肠SMC显示, 中高剂量的IGF-1可明显促进结肠SMC合成SCF, 且体外IGF-1在100 μg/L、作用16 h, 促进结肠SMC合成SCF的作用最强, 提示

表 2 100 μg/L IGF-1不同时间刺激对结肠SMC中SCF蛋白及mRNA影响 (mean ± SD)

分组	蛋白	mRNA
0 h	0.209 ± 0.001	0.477 ± 0.041
8 h	0.344 ± 0.007 ^a	0.963 ± 0.083 ^a
16 h	0.420 ± 0.034 ^c	1.407 ± 0.133 ^c
24 h	0.328 ± 0.023	0.977 ± 0.084
48 h	0.182 ± 0.058	0.575 ± 0.075

^a*P* < 0.05 vs 100 μg/L IGF-1(0, 16, 48 h); ^c*P* < 0.05 vs 其他各组。

表 3 不同浓度IGF-1R抗体对结肠SMC中SCF蛋白及mRNA影响 (mean ± SD)

分组	蛋白	mRNA
0 μg/L	1.690 ± 0.056	0.180 ± 0.010
50 μg/L	1.277 ± 0.072 ^a	0.130 ± 0.000 ^a
100 μg/L	1.077 ± 0.055 ^a	0.077 ± 0.005 ^a
150 μg/L	0.787 ± 0.055 ^a	0.033 ± 0.058 ^a

^a*P* < 0.05 vs 其他各组。

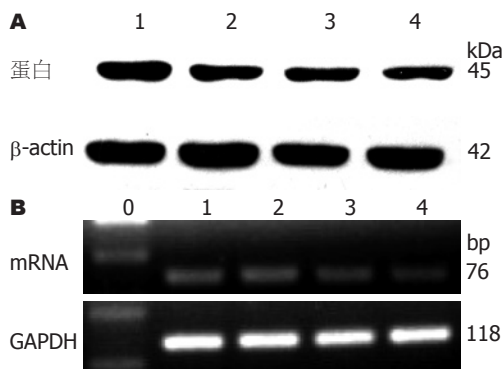


图 4 不同浓度IGF-1R抗体对结肠SMC内SCF蛋白和mRNA表达的影响。A: 蛋白; B: mRNA; 0: 50 bp DNA Marker; 1: IGF-1R抗体0 μg/L; 2: IGF-1R抗体50 μg/L; 3: IGF-1R抗体100 μg/L; 4: IGF-1R抗体150 μg/L。

IGF-1以浓度和时间依赖性方式诱导结肠SMC表达SCF。

IGF-1是胰岛素样生长因子家族中的一种, 含70个氨基酸, 相对分子质量为7649 Da, 主要由肝脏分泌, 以内分泌、自分泌、旁分泌的方式, 与靶细胞表面的IGF-1R结合, 对外周组织、细胞起生理和病理调节作用^[20]。IGF-1R是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白质, 包括两个α亚基和两个β亚基, α亚基位于细胞膜外侧, β亚基位于细胞膜内侧, IGF-1首先与α亚基结合, 激活β亚基上的酪氨酸激酶, 使之磷酸化, 引起胞质内一系列的信号级联反应和基因转录, 从而产

应用要点

本研究证实了, IGF-1能通过作用于SMC上的IGF-1受体刺激大鼠结肠SMC内SCF的表达, 为临床治疗胃肠动力障碍性疾病提供新的理论依据。

■同行评价

本研究的内容具有重要的价值和新颖性,客观地反映了IGF-1对结肠SMC表达SCF的影响,有较好的可读性。

生IGF-1的生物学效应。本实验中,IGF-1R α 抗体以浓度依赖性的方式抑制结肠SMC合成SCF,提示IGF-1可与结肠SMC胞膜上IGF-1R α 结合,促进SCF的合成。

总之,本实验初步证实了体外IGF-1可诱导结肠SMC产生SCF,且可能通过SMC上的IGF-1受体。IGF-1使SMC表面的IGF-1R磷酸化后,引起的细胞内机制尚待进一步研究。为进一步探讨SCF的调控、相应的干预方法、促使SCF的合成以及为ICC的保护、治疗胃肠动力障碍提供了实验依据。

4 参考文献

- 1 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
- 2 Kito Y, Ward SM, Sanders KM. Pacemaker potentials generated by interstitial cells of Cajal in the murine intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C710-C720
- 3 Horváth VJ, Vittal H, Ordög T. Reduced insulin and IGF-I signaling, not hyperglycemia, underlies the diabetes-associated depletion of interstitial cells of Cajal in the murine stomach. *Diabetes* 2005; 54: 1528-1533
- 4 Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 102-108
- 5 Battaglia E, Bassotti G, Bellone G, Dughera L, Serra AM, Chiusa L, Repici A, Mioli P, Emanuelli G. Loss of interstitial cells of Cajal network in severe idiopathic gastroparesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6172-6177
- 6 Iwasaki H, Kajimura M, Osawa S, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M, Hishida A. A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1076-1087
- 7 Wang XY, Huizinga JD, Diamond J, Liu LW. Loss of intramuscular and submuscular interstitial cells of Cajal and associated enteric nerves is related to decreased gastric emptying in streptozotocin-induced diabetes. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: e1095-e1092
- 8 龙庆林, 房殿春, 史洪涛, 向国春, 罗元辉. 糖尿病大鼠胃窦SCF-Kit信号改变及其对Cajal间质细胞的影响. 第三军医大学学报 2007; 29: 141-143
- 9 徐丽明, 林琳, 汤玉蓉, 张红杰, 李学良. 干细胞因子对糖尿病结肠Cajal间质细胞的影响. 中华消化杂志 2008; 28: 388-391
- 10 徐丽明, 林琳, 汤玉蓉, 张红杰, 李学良. 干细胞因子对糖尿病小鼠结肠Cajal间质细胞的干预效应. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1294-1298
- 11 Horváth VJ, Vittal H, Lörincz A, Chen H, Almeida-Porada G, Redelman D, Ordög T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2006; 130: 759-770
- 12 Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol* 2006; 576: 721-726
- 13 Choi KM, Gibbons SJ, Roeder JL, Lurken MS, Zhu J, Wouters MM, Miller SM, Szurszewski JH, Farrugia G. Regulation of interstitial cells of Cajal in the mouse gastric body by neuronal nitric oxide. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 585-595
- 14 Wouters MM, Gibbons SJ, Roeder JL, Distad M, Ou Y, Strege PR, Szurszewski JH, Farrugia G. Exogenous serotonin regulates proliferation of interstitial cells of Cajal in mouse jejunum through 5-HT2B receptors. *Gastroenterology* 2007; 133: 897-906
- 15 Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, Stoltz GJ, Lurken MS, Ordög T, Szurszewski JH, Farrugia G. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055-2064, 2064.e1-2064.e2
- 16 Ye J, Zhu Y, Khan WI, Van Snick J, Huizinga JD. IL-9 enhances growth of ICC, maintains network structure and strengthens rhythmicity of contraction in culture. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 687-694
- 17 Ordög T, Baldo M, Danko R, Sanders KM. Plasticity of electrical pacemaking by interstitial cells of Cajal and gastric dysrhythmias in W/W mutant mice. *Gastroenterology* 2002; 123: 2028-2040
- 18 Fox EA, Phillips RJ, Byerly MS, Baronowsky EA, Chi MM, Powley TL. Selective loss of vagal intramuscular mechanoreceptors in mice mutant for steel factor, the c-Kit receptor ligand. *Anat Embryol (Berl)* 2002; 205: 325-342
- 19 Seki K, Komuro T. Distribution of interstitial cells of Cajal and gap junction protein, Cx 43 in the stomach of wild-type and W/Wv mutant mice. *Anat Embryol (Berl)* 2002; 206: 57-65
- 20 Lim HJ, Park HY, Ko YG, Lee SH, Cho SY, Lee EJ, Jameson JL, Jang Y. Dominant negative insulin-like growth factor-1 receptor inhibits neointimal formation through suppression of vascular smooth muscle cell migration and proliferation, and induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 1106-1114

编辑 李军亮 电编 何基才