

· 综述 ·

针灸干预 SCF/c-kit 通路调控 Cajal 间质细胞治疗糖尿病胃轻瘫的研究进展

郭心怡¹, 刘长兴¹, 黄雅慧²

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 西安市中医医院脾胃病科, 陕西 西安 710021

摘要: 糖尿病胃轻瘫(DGP)是一种以非梗阻性胃排空延迟为特征的糖尿病常见并发症,其发病机制一直以来备受国内外学者的关注。相关研究表明 Cajal 间质细胞(ICC)的数量与功能异常可导致胃动力障碍,而干细胞因子(SCF)/酪氨酸激酶受体(c-kit)通路可直接调控 ICC 的数量与表型。在治疗方面,有研究显示针灸可通过 SCF/c-kit 通路调控 ICC 表型以治疗 DGP。目前,SCF/c-kit 信号通路、ICC、DGP 之间关系尚未明了,本文旨在探讨针灸与三者之间作用的关系,并对国内外近期研究进行总结,以期针灸治疗 DGP 提供参考。

关键词: 干细胞因子/酪氨酸激酶受体通路; Cajal 间质细胞; 糖尿病胃轻瘫; 针灸

中图分类号: R587.2 R246.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)07-0957-06

Research progress of acupuncture intervention on SCF/c-kit pathway regulating Cajal interstitial cells in treatment of diabetic gastroparesis

GUO Xin-yi*, LIU Chang-xing, HUANG Ya-hui

* Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 712000, China

Corresponding author: HUANG Ya-hui, E-mail: huangyahuixa@163.com

Abstract: Diabetic gastroparesis(DGP) is a common complication of diabetes characterized by non-obstructive gastric emptying delay, and its pathogenesis has been studied by scholars at home and abroad. Related studies have shown that abnormal number and function of interstitial cells of Cajal (ICC) can lead to gastric motility disorders, and stem cell factor (SCF)/tyrosine kinase receptor (c-kit) pathway can directly regulate the number and phenotype of ICC. In treatment, studies have shown that acupuncture can regulate the phenotype of ICC through the SCF/c-kit pathway to treat DGP. At present, the relationship between SCF/c-kit pathway signaling pathway, ICC and DGP is not clear, therefore, the purpose of this paper is to explore the relationship between acupuncture and the three, and to summarize recent studies at home and abroad, in order to provide reference for acupuncture treatment of DGP.

Keywords: Stem cell factor (SCF)/tyrosine kinase receptor (c-kit) pathway; Cajal interstitial cells; Diabetic gastroparesis; Acupuncture

Fund program: The Project of Inheritance of Academic Experience of the Sixth Batch of National Experts in Traditional Chinese Medicine(NATCM Issued [2017]No.29)

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis,DGP)由韦恩·伦德(Wayne Rundells)首次描述,后来在 1958 年,卡桑德(Kassander)正式提出^[1]。DGP 是 I 型和 II 型糖尿病患者最常见的并发症之一,尤其是在血糖控制不佳或同时伴有其他并发症的患者中,有接近 25% 的患者可能会出现胃肠道症状^[2]。其特征是胃排空延迟且非机械性梗阻,临床症状主要有早饱、恶心、呕吐、腹胀和上腹痛^[3]。研究显示,10 年内 I 型糖尿病患者出现胃排空障碍累计发病率约 40%,高于 II 型糖尿病

(30%)^[1,4]。DGP 的病理、生理是复杂的,与多因素相关,如高血糖、肠道微生物生态、胃肠道结构或功能改变、交感神经与副交感神经、激素水平等有关,但发病机制尚未明确,据国内外研究显示,高血糖引起肠神经系统疾病是主要原因之一^[5]。Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal,ICC)被称为胃肠道平滑肌电活动的“起搏器”,它的数量与功能异常可导致胃动力障碍,而干细胞因子(stem cell factor, SCF)/酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor,c-kit)通路可直接调控 ICC 的数量与

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.07.014

基金项目: 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发[2017]29号)

通信作者: 黄雅慧, E-mail: huangyahuixa@163.com

出版日期: 2022-07-20

表型^[6]。近年国内外临床及实验研究证实,针灸可通过 SCF/c-kit 通路调控 ICC 的数量以治疗 DGP,但目前具体的调控机制尚不明确^[7-9]。为探讨 SCF/c-kit 通路、ICC 在 DGP 中的作用及针灸治疗 DGP 的具体机制,遂进行文献综述如下。

1 ICC 与 DGP

ICC 是一种间质细胞,最早由 Cajal 发现并命名^[10],迄今为止,发现其存在于所有脊椎动物的胃肠道肌层中^[11]。虽然构成肌层的细胞中 ICC 只占到 5%,但是它们发挥的作用对正常胃肠运动至关重要^[12],ICC 细胞是由大量线粒体、丰富的细胞膜通道以及大量内质网构成,这为 ICC 细胞的物质传导及肌电活动提供物质基础^[13]。ICC 根据其在肌肉层(肌下、肌内、肌间和浆膜下)中的定位、基本形态(星状和双极)和主要功能(起搏器和介导神经肌肉神经传递和机械感受的细胞)进行分类^[14]。主要分五种亚型,ICC-MP 主要功能为起搏器,引发肌电活动,ICC-IM、ICC-SM、ICC-SEP、ICC-DMP 亚型相互交织形成 ICC 网络,起传导作用^[15]。

1.1 胃肠道肌电活动中 ICC 的作用 胃肠道功能的物质基础是平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC),SMC 是胃肠运动的直接作用位点,SMC 的收缩-舒张功能异常会直接导致胃肠动力障碍。Suzuki 等^[16]最早在动物的空肠肌层发现,ICC 可能是慢波的表达元素,提出胃肠道慢波学说,并指出 SMC 阶段性收缩由周期性去极化-复极化循环而引起,这一过程称之为慢波。随后经大量文献佐证。研究报道,慢波的机制取决于 ICC 所表达的电导,氯离子通道蛋白 Ano1 是更具有特异性和敏感性的 ICC 标记物^[13]。ICC 与胃肠道 SMC 通过缝隙相连接,进行信息传递,当 ICC 内 Ca^{2+} 周期性升高,引起氯离子通道蛋白 Ano1 的开放,导致 ICC 去极化,电位通过缝隙连接传导至 SMC,引发 SMC 细胞膜 Ca^{2+} 通路的开放, Ca^{2+} 内流至胞内,与肌钙蛋白结合从而引起 SMC 收缩^[13,17]。慢波发生阶段性收缩为胃蠕动和分割等运动模式提供了基础。

1.2 ICC 介导胃肠道神经递质信号传导 肠道功能依赖于肠道神经系统(ENS)与胃肠道“效应器”之间的整合,ENS 固有的肠神经元与神经胶质细胞是维持 SMC 生理功能的信号物质,但两者间有一定缝隙,因此 ENS 无法直接作用于 SMC^[18]。ICC 细胞膜具有连接 ENS 与 SMC 的神经递质受体,当 ENS 释放神经递质,由 ICC 表面相应的受体连接两者的突触,使 ENS 通过 ICC 传导神经信号至 SMC,使 SMC 去极化或超极化,从而促进或抑制胃肠 SMC 蠕动^[19]。相关课题组对 DGP 患者活检标本神经一氧化氮、血管活性肽、P 物质与乙酰胆碱能受体进行免疫标记,研究证实,乙酰胆碱能受体与 P 物质被认为是兴奋性神经递质,在 DGP 中低表达,而抑制性神经递质,如血管活性肽、一氧化氮在 DGP 中呈高表达^[20]。

综上所述,胃的协调收缩是一种综合性运动反应,由“神经源性”和“肌源性”成分组成^[21]。在过去的 20 年里,利用遗传学、分子学、形态学和生理学方法对肌源性成分进行的解剖已经确定了几种细胞类型,它们对胃肠道运动的这一组成部分起作用^[17]。ICC 被认为是胃肠运动活动的“起搏器”,在肠

道运动神经末梢和 SMC 之间起神经效应器的作用^[22]。随着 ICC 不断进入人们视野,国内外开始深入探讨针灸通过调控 ICC 数量治疗 DGP 的机制。张程程等^[23]使用电针刺刺激 DGP 大鼠“足三里”调节血糖、促进胃肠蠕动,其机制与电针上调 mRNA,修复 ICC 超微结构、恢复 ICC 功能相关,进而改善肠道蠕动。ICC 自噬是 DGP 的病理基础,归咎于自噬体与溶酶体的融合功能障碍,而电针可延缓 ICC 中自噬受损,改善胃动力^[24]。

2 DGP 中 SCF/c-kit 通路的表达

2.1 SCF/c-kit 通路 胃肠道动力障碍是导致 DGP 的主要发病机制之一,而 ICC 作为胃肠道运动的起搏细胞,在调节胃排空和维持正常胃功能中起重要作用,因此,调控 ICC 的数量与形态,成为治疗 DGP 的方法之一。SCF 是一种高度糖化的跨膜蛋白,它由胃肠道神经系统、SMC 或肥大细胞分泌,在维持 ICC 的数量、活化方面起关键的调控作用^[25]。因作用不同,SCF 被分为可溶性 SCF(sSCF)及结合性 SCF(mSCF)两种,这两种 SCF 的划分与酶切方式及 mRNA 相关^[26]。近年研究显示,SCF 与其配体 c-kit 构成的 SCF/c-kit 通路对 ICC 具有多种调控作用:sSCF 可短暂激活 c-kit 受体,使其在作用靶点快速翻转,达到下调 c-kit 的作用;mSCF 持续刺激 c-kit 受体,刺激 ICC 生长、繁殖^[27]。c-kit 受体是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白,它与血小板炎性生长因子受体统称为 III 型酪氨酸激酶受体家族,又被称之为 SCF 受体、CD117、肥大细胞因子受体,具有调节 ICC 表型的作用^[28]。c-kit 受体由膜内区、膜外区、跨膜区三部分组成,其中膜外区的免疫球蛋白是其与 SCF 结合的关键位点,c-kit 受体与 mSCF 结合形成二聚体复合物,使氨基酸残基磷酸化,从而活化胞内的酪氨酸激酶及磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K),进而激活多种信号途径,调控 ICC 的表达并维持生理过程^[29-30]。

2.2 SCF/c-kit 通路对 ICC 数量的调控 在胚胎发育时期,SCF/c-kit 通路就参与 ICC 的增殖与分化,当该通路被阻断时,ICC 会受到抑制,数量也会随之减少。Lin 等^[31]发现由于内源性 SCF 减少,糖尿病小鼠 ICC 数量减少或结构受到损伤,经外源性 SCF 治疗后其结肠中 ICC 数量有所改善。Torihashi 等^[32]研究 SCF/c-kit 通路在小鼠小肠中 ICC 发挥的作用,通过抗 c-kit 单克隆抗体(ACK2)抑制该通路,结果正常小鼠的 c-kit 细胞数量超过 1 000 个/ mm^2 ,而注射 ACK2 的小鼠小肠中未记录到慢波传导,且 c-kit 数量减少至 125 个/ mm^2 。Tong 等^[33]给予新生小鼠 ACK2,结果显示当 c-kit 被阻断时,空肠中几乎未检测到 ICC、且慢波减少。干预 7 d 后,再给予小鼠外源性 SCF,与未用 SCF 处理相比,肌间丛中 c-kit 的标记增加,c-kit mRNA 和蛋白质表达上调。因此,由 SCF 激活的 c-kit 信号通路是控制 ICC 存活和增殖的关键通路。外源性 SCF 给药可促进由 c-kit 信号通路阻断引起的 ICC 数量和小肠慢波的恢复。

当 c-kit 或 SCF 的基因位点突变时,也会影响 SCF/c-kit 通路,导致 ICC 数量减少。王涛等^[34]通过阿托品和河豚毒素给药干预,研究 C57BL/6 和 W/W^v 突变小鼠胃肠各部位肌条收

缩情况,探讨氢溴酸槟榔碱通过调节 ICC 数量促进小鼠平滑肌条动力作用的机制,结果发现与 C57BL/6 小鼠相比, W/W^v 突变小鼠胃体、空肠收缩频率明显降低,且对胃肠动力剂的反应与 C57BL/6 小鼠有显著差异;研究显示,当 SCF 基因突变时, ICC 数量减少,而氢溴酸槟榔碱可通过 ICC 网络及神经调控促进胃肠动力。Sivarao 等^[35]发现 50%的 W/W^v 突变胃轻瘫小鼠胃窦无收缩功能,存在明显的十二指肠反流。

此外, SCF/c-kit 通路的下游通路(PI3K/Akt、Ras/ERK、JAK/STAT、RhoA/ROCK 等)也可协助调节细胞周期、促进增殖等作用^[27]。PI3K/Akt 是其中经典的信号通路,可使相关结合蛋白失活发挥细胞凋亡作用,调控 ICC 的数量。徐洪全^[36]观察到相比正常对照组, DGP 大鼠胃 SMC 凋亡率明显增高,且在 DGP 发生过程中, PI3K/Akt 通路及 AMPK-mTOR 通路被激活,参与 ICC 凋亡。吴雪芬等^[37]使用不同强度电针刺激 DGP 大鼠“足三里”、“梁门”、“三阴交”等穴位,结果显示电针可有效上调 SCF/c-kit 下游通路 RhoA/ROCK 信号表达,刺激大鼠胃窦平滑肌收缩,改善 DGP 症状,且不同强度的刺激是影响反应的因素。

3 针灸干预 SCF/c-kit 通路治疗 DGP

3.1 DGP 的中西医治疗概况 根据 DGP 的临床症状,将其归属于中医理论“痞满”、“呕吐”、“消渴”等范畴。病因与外邪侵袭、饮食不节、劳逸失调相关,糖尿病是 DGP 的起因,中医认为糖尿病患者年老体虚,气阴两虚,损伤脾阳,脾胃虚弱,气机、水湿运化失司,化生痰湿、血瘀、气滞等病理产物,临床症状见脘痞胀满、疼痛、恶心、呕吐。DGP 的病位在脾,与肝肾相关,病机为脾虚湿热或气阴两虚,本质为本虚标实之证^[38-40]。目前,指导患者饮食以控制血糖是治疗 DGP 的关键,服用多巴胺受体拮抗剂、5-HT₄ 受体激动剂、生长激素受体激动剂等促胃动力剂是西医治疗 DGP 的首选,常见的药物有多潘立酮、莫沙比利^[41]。但促胃动力药治疗 DGP 不良反应较大、副作用较多、疗效欠显著、价格昂贵,而中医药具有治疗方式多样、价格低、疗效显著的优势,逐渐被接受。Meta 分析显示,针刺联合中医在降低胃排空时间、有效改善 DGP 患者临床症状、提高生活质量方面明显优于单纯西医治疗组,且安全性好^[42]。中药被认为是 DGP 的有效疗法,黄连、半夏合剂在中药方剂中使用频率高,有网络药理学筛查出黄连-半夏中潜在活性成分可以通过降低空腹血糖、促进胃排空及肠道蠕动对 DGP 大鼠有改善作用^[43]。中药治疗 DGP 的研究层出不穷,有研究对不同证型的 DGP 患者进行临床对照,服用中药汤药组胃排空率明显提高,且糖化血红蛋白水平及血浆胃动素有明显改善^[44-45]。

3.2 针灸通过 SCF/c-kit 通路干预 DGP 近些年对 SCF/c-kit 通路的研究迭出, SCF/c-kit 信号通路具有调节 ICC 细胞增殖、分化并维持 ICC 数量的作用,而 ICC 通过介导胃肠道平滑肌的电信号及物质传递,以促进 SMC 运动。因此,干预 SCF/c-kit 信号通路成为治疗 DGP 的关键。现代医学对 DGP 尚无特效疗法,多以控制血糖、促进动力、心理治疗等对症治疗为主,

顽固性胃轻瘫患者甚至需内窥镜及手术治疗(如内镜下幽门注射肉毒杆菌、幽门形成术、内镜胃造口术、经皮内镜空肠造瘘术等),但临床上暂未推广^[46-47]。针灸治疗 DGP 方式多样,如使用电针、温针灸、艾灸、独特针法、埋线、穴位注射等,具有不良反应小、效果显著、价格亲民的优势,在临床中值得推广,多项研究证实针灸可以通过不同方式调控 SCF/c-kit 信号通路促进胃肠动力。

张程程等^[23]的研究采用电针穴位、电针非穴位和胃复安分别治疗 DGP 大鼠,结果显示,电针穴位组大鼠血糖降低,胃排空率及小肠推动率显著升高, ICC 结构得到修复, SCF 表达上调,所有指标差异有统计学意义,表明电针“足三里”、“梁门”、“三阴交”等穴位可调控 DGP 大鼠血糖,促胃肠排空,其改善胃肠动力主要机制与修复 ICC 结构、上调 SCF 数量相关。此外,自噬可以降解受损蛋白质与细胞器,以维持细胞内环境稳态,直接影响细胞结构与数量^[48]。有研究认为, ICC 的自噬是 DGP 的病理基础,其本质是自噬体与溶酶体融合功能障碍,研究建立 DGP 大鼠模型后,在透射显微镜下观察自噬体与 ICC,得出 ICC 中自噬是 DGP 的病理基础,电针可以缓解自噬抑制,改善胃动力^[24,49]。大量临床研究也证实了针灸可通过 SCF/c-kit 通路干预 DGP。穴位埋针是将特制的小型针具固定于腧穴部位的皮内或皮下,留针时间较长的一种方法。张奇芬等^[50]选取 44 例 DGP 患者进行清轻撤针方法,与对照组相比,治疗组症状积分、胃排空时间、血糖水平均明显改善。针刺的镇痛作用结合艾灸“温通”功效,可以作用于 DGP“多虚”、“多瘀”的机制,研究表明温针灸能通过降低血清瘦素水平改善 DGP 患者症状,优于单纯胰岛素治疗^[51],此外温针灸在胃排空率、胃肠激素水平方面疗效甚佳^[52]。

因此,针灸对 DGP 有显著疗效,且副作用小、价格低廉,目前的实验室及临床研究证实针刺、艾灸、穴位埋针等方法可有效调控胃肠平滑肌 SCF/c-kit 通路,上调 SCF/c-kit 表达以调节 ICC 形态及数量,在细胞及基因水平上治疗 DGP。

4 展望

大量研究证实 ICC 是胃肠电信号及物质传递的起搏器, DGP 的发生与 ICC 的病理改变密切相关,并且 SCF/c-kit 通路通过调控 ICC 稳态以影响慢波传输。国内外大量研究支持,针灸可通过干预 SCF/c-kit 通路在细胞及基因水平调控 ICC 数量,对治疗 DGP 起到一定作用,可为治疗 DGP 另辟蹊径,但其作用机制在国际尚有争议,认为针灸是多靶点、多层次的传统治疗方法, SCF/c-kit 通路家族相关上下游通路的机制尚未明确,是否存在其他通路参与调控不得而知,仍需深入探讨。最后,结合现代检测技术,分析不同刺激强度、电针参数、腧穴配伍规律对 DGP 的疗效差异,明确针灸对 DGP 的通路仍是未来研究的方向。

利益冲突 无

参考文献

[1] Kumar M, Chapman A, Javed S, et al. The investigation and treat-

- ment of diabetic gastroparesis [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(6): 850-861.
- [2] Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(1): 1-24.
- [3] Goyal RK. Gastric emptying abnormalities in diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18): 1742-1751.
- [4] Alipour Z, Khatib F, Tabib SM, et al. Assessment of the prevalence of diabetic gastroparesis and validation of gastric emptying scintigraphy for diagnosis [J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2017, 26(1): 17-23.
- [5] Shen SS, Xu J, Lamm V, et al. Diabetic gastroparesis and nondiabetic gastroparesis [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2019, 29(1): 15-25.
- [6] Chen Y, Xu JJ, Liu S, et al. Electroacupuncture at ST36 increases contraction of the gastric antrum and improves the SCF/c-kit pathway in diabetic rats [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(6): 1233-1249.
- [7] 陈小燕, 韩旭, 余芝, 徐斌. 电针结合莫沙必利对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力的影响 [J]. *中国针灸*, 2022, 42(3): 298-302.
Chen XY, Han X, Yu Z, et al. Effect of electroacupuncture combined with mosapride on gastric motility in diabetic gastroparesis rats [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2022, 42(3): 298-302.
- [8] 麦威, 范郁山, 苗芙蕊, 等. 电针联合壮医药线灸对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦组织沉默信息调节因子-1/核因子- κ B 信号通路的影响 [J]. *针刺研究*, 2021, 46(10): 837-844, 862.
Mai W, Fan YS, Miao FR, et al. Effect of electroacupuncture combined with Zhuang-medicine-thread moxibustion on silent information regulator-1/nuclear factor κ B signaling pathway in gastric antrum of diabetic gastroparesis rats [J]. *Acupunct Res*, 2021, 46(10): 837-844, 862.
- [9] 李晓艺, 王锐, 张永臣. 针灸治疗糖尿病胃轻瘫选穴规律和刺灸方法探讨 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(24): 3670-3677.
Li XY, Wang R, Zhang YC. Analysis on acupoint selection and methods rules for diabetic gastroparesis [J]. *World Chin Med*, 2021, 16(24): 3670-3677.
- [10] Ramón Y Cajal S, de Carlos JA. Pedro ramón y Cajal: the legacy of a neurohistologist, a medical doctor, and a pathologist [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(5): 1189-1202.
- [11] Zhao XL, Wang HB, Zhang ZW, et al. Effects of ethyl acetate extract of *Salsola collina* on brain-gut peptides and interstitial cells of gastric Cajal in rats with diabetic gastroparesis [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(9): 1218-1224.
- [12] Bonetto S, Gruden G, Beccuti G, et al. Management of dyspepsia and gastroparesis in patients with diabetes. A clinical point of view in the year 2021 [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1313.
- [13] Sanders KM. Spontaneous electrical activity and rhythmicity in gastrointestinal smooth muscles [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1124: 3-46.
- [14] Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 859-907.
- [15] Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20(1): 8-18.
- [16] Suzuki N, Prosser CL, Dahms V. Boundary cells between longitudinal and circular layers: essential for electrical slow waves in cat intestine [J]. *Am J Physiol*, 1986, 250(3 Pt 1): G287-G294.
- [17] Zheng HF, Drumm BT, Zhu MH, et al. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange and pacemaker activity of interstitial cells of Cajal [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 230.
- [18] Hao MM, Foong JPP, Bornstein JC, et al. Enteric nervous system assembly: functional integration within the developing gut [J]. *Dev Biol*, 2016, 417(2): 168-181.
- [19] Seguela L, Gulbransen BD. Enteric glial biology, intercellular signalling and roles in gastrointestinal disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8): 571-587.
- [20] Grover M, Farrugia G, Lurken MS, et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): 1575-1585.e8.
- [21] Ward SM. Hyperplasia of interstitial cells of Cajal leads to rapid gastric emptying in diabetes [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 350-352.
- [22] Liu HN, Hirata H, Okuno Y, et al. Dopamine and serotonin receptors cooperatively modulate pacemaker activity of intestinal cells of Cajal [J]. *Chin J Physiol*, 2018, 61(5): 302-312.
- [23] 张程程, 林亚平, 彭艳, 等. 电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦 Cajal 间质细胞超微结构及干细胞因子-kit 信号途径的影响 [J]. *针刺研究*, 2017, 42(6): 482-488.
Zhang CC, Lin YP, Peng Y, et al. Effects of electroacupuncture on ultrastructure of interstitial cells of Cajal and stem cell factor-kit signal pathway of gastric antrum in diabetic gastroparesis rats [J]. *Acupunct Res*, 2017, 42(6): 482-488.
- [24] Wei X, Lin YP, Zhao DF, et al. Electroacupuncture relieves suppression of autophagy in interstitial cells of Cajal of diabetic gastroparesis rats [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 2020: 7920715.
- [25] 何守敏, 王守铭, 吴大庆, 等. 益胆汤防治胆囊胆固醇结石作用机制及 SCF/c-Kit 信号通路分析 [J]. *中外医学研究*, 2019, 17(31): 5-7.
He SM, Wang SM, Wu DQ, et al. Analysis of the mechanism and SCF/c-kit signaling pathway in the prevention and treatment of gallbladder cholesterol stone with yidan decoction [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2019, 17(31): 5-7.
- [26] Li H, Cao W, Zhang XB, et al. Atractylenolide-1 alleviates gastroparesis in diabetic rats by activating the stem cell factor/c-kit signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(4): 691.
- [27] 曲萌, 陈幼楠, 马鸣峰, 等. 从 SCF/c-kit 调控 ICC 数量的角度研究中焦点穴调节胃动力的机制 [J]. *环球中医药*, 2021, 14(11): 1944-1950.
Qu M, Chen YN, Ma MZ, et al. The mechanism of gastric motility regulation of middle energizer point from the perspective of SCF/c-kit regulating the quantity of ICC [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2021, 14(11): 1944-1950.
- [28] Hernandez DR, Rojas MG, Martinez L, et al. C-Kit deficiency impairs nitric oxide signaling in smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(2): 227-232.
- [29] 甘思玲, 高飞. Cajal 间质细胞在糖尿病胃轻瘫中的研究进展 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(1): 127-132.

- Gan SL, Gao F. Research progress of interstitial cells of Cajal in diabetic gastroparesis[J]. *Mod Dig Interv*, 2021, 26(1): 127-132.
- [30] Drumm BT, Hannigan KI, Lee JY, et al. Ca^{2+} signalling in interstitial cells of Cajal contributes to generation and maintenance of tone in mouse and monkey lower oesophageal sphincters [J]. *J Physiol*, 2022, 600(11): 2613-2636.
- [31] Lin L, Xu LM, Zhang W, et al. Roles of stem cell factor on the depletion of interstitial cells of Cajal in the colon of diabetic mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(2): G241-G247.
- [32] Torihashi S, Nishi K, Tokutomi Y, et al. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of Cajal to a smooth muscle phenotype[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(1): 140-148.
- [33] Tong WD, Jia HJ, Zhang L, et al. Exogenous stem cell factor improves interstitial cells of Cajal restoration after blockade of c-kit signaling pathway [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(7/8): 844-851.
- [34] 王涛,陈其城,曹立幸,等.氢溴酸槟榔碱对 C57BL/6 和 W/W^v 突变小鼠离体胃肠平滑肌条动力的作用研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(4): 425-434.
- Wang T, Chen QC, Cao LX, et al. Effect of arecoline hydrobromide on motility of gastrointestinal smooth muscle strips isolated from C57BL/6 and W/W^v mutant mice [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2020, 31(4): 425-434.
- [35] Sivarao DV, Mashimo H, Goyal RK. Pyloric sphincter dysfunction in nNOS^{-/-} and W/W^v mutant mice: animal models of gastroparesis and duodenogastric reflux [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4): 1258-1266.
- [36] 徐洪全.糖尿病胃轻瘫大鼠胃平滑肌细胞凋亡与 PI3K-AKT-mTOR 及 AMPK-mTOR 通路的变化及意义[D]. 延吉: 延边大学, 2018.
- Xu HQ. Significance and changes of gastric mucosal smooth muscle cell apoptosis and PI3K-AKT-mTOR and AMPK-mTOR pathway in diabetic gastroparesis rat [D]. Yanji: Yanbian University, 2018.
- [37] 吴雪芬,陈小丽,郑雪娜,等.不同刺激强度电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃肠运动功能及胃窦平滑肌 Ras 同源物基因组成员 A/相关卷曲螺旋蛋白激酶信号表达的影响[J]. *针刺研究*, 2018, 43(3): 169-174.
- Wu XF, Chen XL, Zheng XN, et al. Effect of different stimulating strength of electroacupuncture on gastrointestinal motility and RhoA/ROCK signaling in gastric antral smooth muscle in diabetic gastroparesis rats [J]. *Acupunct Res*, 2018, 43(3): 169-174.
- [38] 魏洁,李小娟.从阴阳寒热论治糖尿病胃轻瘫[J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(1): 52-54.
- Wei J, Li XJ. Treatment of diabetic gastroparesis from Yin and Yang cold and heat [J]. *J Pract Tradit Chin Intern Med*, 2022, 36(1): 52-54.
- [39] 宋宁,唐丽明,袁红霞.糖尿病胃轻瘫的中医学研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(10): 151-153.
- Song N, Tang LM, Yuan HX. Research progress of traditional Chinese medicine on diabetic gastroparesis [J]. *Inn Mong J Tradit Chin Med*, 2021, 40(10): 151-153.
- [40] 胡可馨,刘殿龙,崔述生.崔述生分期论治糖尿病胃轻瘫经验[J]. *中医药导报*, 2021, 27(7): 209-213.
- Hu KX, Liu DL, Cui SS. Experience in staged treatment of diabetic gastroparesis by Cui Shusheng [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 27(7): 209-213.
- [41] 宫雯雯,韩亚亮,汤智慧,等.糖尿病胃轻瘫的临床治疗研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(11): 1216-1219, 1224.
- Gong WW, Han YL, Tang ZH, et al. Research advances in clinical treatment of diabetic gastroparesis [J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2021, 42(11): 1216-1219, 1224.
- [42] 王世娇,徐连杰,张如意,等.针刺结合中药治疗糖尿病胃轻瘫的 Meta 分析与 GRADE 证据评价[J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(24): 71-80.
- Wang SJ, Xu LJ, Zhang RY, et al. Meta analysis and GRADE evidence evaluation of acupuncture combined with Chinese herbology for diabetic gastroparesis [J]. *Chin J Ethnopharmacology*, 2021, 30(24): 71-80.
- [43] Liang GQ, Zhang LR, Jiang GR, et al. Effects and components of herb pair Huanglian-Banxia on diabetic gastroparesis by network pharmacology [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8257937.
- [44] 鲍小凤.半夏泻心汤加减联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫的临床分析[J]. *系统医学*, 2021, 6(24): 105-108.
- Bao XF. Clinical analysis of Banxia Xiexin Decoction combined with mosapride in the treatment of diabetic gastroparesis [J]. *Syst Med*, 2021, 6(24): 105-108.
- [45] 梁海云.香砂六君子汤化裁治疗脾胃虚弱型 2 型糖尿病胃轻瘫的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(3): 75-77.
- Liang HY. Clinical observation of Xiangsha Liujunzi Decoction in treating type 2 diabetes mellitus with weak spleen and stomach [J]. *China's Naturopathy*, 2022, 30(3): 75-77.
- [46] 谢浩然,廖红雨,龚晓媛,等.糖尿病胃轻瘫的发病机制和治疗研究进展[J]. *胃肠病学*, 2020, 25(12): 759-763.
- Xie HR, Liao HY, Gong XY, et al. Advances in study on pathogenesis and treatment of diabetic gastroparesis [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2020, 25(12): 759-763.
- [47] Mancini SA, Angelo JL, Peckler Z, et al. Pyloroplasty for refractory gastroparesis [J]. *Am Surg*, 2015, 81(7): 738-746.
- [48] Zhang LM, Zeng LJ, Deng J, et al. Investigation of autophagy and differentiation of myenteric interstitial cells of Cajal in the pathogenesis of gastric motility disorders in rats with functional dyspepsia [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2018, 65(4): 533-539.
- [49] 赵莎彤,肖小娟,魏星,等.电针“足三里”等穴对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦 Cajal 间质细胞自噬与凋亡的影响[J/OL]. *中国中医基础医学杂志*: 1-12(2022-03-07). <https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20220307.003>.
- Zhao ST, Xiao XJ, Wei X, et al. Effects of electro-acupuncture at “Zusanli” and other points on autophagy and apoptosis of Cajal interstitial cells in gastric antrum of diabetic gastroparesis rats [J/OL]. *J Basic Chin Med*: 1-12(2022-03-07) 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20220307.003.

- flammasome[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659215.
- [31] Huang W, Jiao JY, Liu J, et al. MFG-E8 accelerates wound healing in diabetes by regulating "NLRP3 inflammasome-neutrophil extracellular traps" axis[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 84.
- [32] den Dekker A, Davis FM, Kunkel SL, et al. Targeting epigenetic mechanisms in diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2019, 204: 39-50.
- [33] Sun XL, Wang X, Zhao ZY, et al. Paeoniflorin inhibited nod-like receptor protein-3 inflammasome and NF- κ B-mediated inflammatory reactions in diabetic foot ulcer by inhibiting the chemokine receptor CXCR2[J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(3): 404-411.
- [34] Réus GZ, dos Santos MAB, Strassi AP, et al. Pathophysiological mechanisms involved in the relationship between diabetes and major depressive disorder[J]. *Life Sci*, 2017, 183: 78-82.
- [35] Su WJ, Zhang Y, Chen Y, et al. NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A): 1-8.
- [36] Zhang Y, Huang RR, Cheng MJ, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK₂[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 116.
- [37] Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, et al. Depression and type 2 diabetes: a causal association? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(3): 236-245.
- [38] Yue N, Huang HJ, Zhu XC, et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 102.
- [39] Su WJ, Peng W, Gong H, et al. Antidiabetic drug glyburide modulates depressive-like behavior comorbid with insulin resistance[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 210.
- [40] Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(8): 497-511.
- [41] Zhai YD, Meng XB, Luo Y, et al. Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic encephalopathy by activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9344-9363.
- [42] Baldrighi M, Mallat Z, Li X. NLRP3 inflammasome pathways in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 127-138.
- [43] Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e003031.
- [44] Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2116-2132.
- [45] Zhou WY, Chen CY, Chen ZH, et al. NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 5702103.
- [46] Huang D, Gao W, Zhong X, et al. NLRP3 activation in endothelia promotes development of diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Aging*, 2020, 12(18): 18181-18191.
- [47] Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2127.

收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-02-22 编辑:王宇

(上接第 961 页)

- [50] 张奇芬,杨明敏,熊燕,等.穴位埋针联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫的临床研究[J].*实用中西医结合临床*,2021,21(4):9-11,92.
Zhang QF, Yang MM, Xiong Y, et al. Clinical study of acupuncture point buried needle combined with mosapride in the treatment of diabetic gastroparesis[J]. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med*, 2021, 21(4): 9-11, 92.
- [51] 金义玲.温针灸对轻、中度糖尿病胃轻瘫患者临床疗效观察及其对血清瘦素的影响[D].南京:南京中医药大学,2016.
Jin YL. The clinical research of needle-warming moxibustion of mild and moderate diabetic gastroparesis patients and its influence on serum leptin[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2016.
- [52] 黄长中,王涛,初晨,等.温针灸联合首荟通便胶囊对糖尿病胃轻瘫患者临床症状改善及胃肠激素的影响[J].*世界中医药*:2022, 17(6):843-846,862.
Huang CZ, Wang T, Chu C, et al. Effects of warming acupuncture combined with Shouhui Tongbian capsule on improvement of clinical symptoms and gastrointestinal hormones in patients with diabetic gastroparesis[J/OL].*World Chin Med*, 2022,17(6):843-846,862.

收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-04-30 编辑:王宇