

引用:李永丰,林丽,薛思梦,等. 结肠运动与离子通道的研究进展[J]. 现代中医药,2024,44(6):24-29.

## 结肠运动与离子通道的研究进展<sup>\*</sup>

李永丰 林丽 薛思梦 乔海法<sup>\*\*</sup>

(陕西中医药大学针灸推拿学院针药结合创新中心,陕西 咸阳 712046)

**摘要:**结肠运动障碍是导致肠道疾病的重要因素,且也常并发于其他器质性疾病。离子通道作为细胞膜上的一种跨膜受体蛋白,可介导离子被动流入/流出细胞,控制细胞质/细胞器内离子浓度、膜电位和细胞体积,是调控结肠运动的关键因素。文章围绕结肠运动与  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$ 、 $\text{K}^{+}$ 、TRPV1 离子通道关系进行综述,可能为高效治疗结肠疾病提供研究基础。

**关键词:**结肠运动;钙离子通道;钾离子通道;钠离子通道;TRPV1

中图分类号:R574. 62 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)06-0024-06

DOI:10. 13424/j. cnki. mtem. 2024. 06. 005

## Research Progress on Colonic Motility and Ion Channels

LI Yongfeng LIN Li XUE Simeng QIAO Haifa

(Innovation Center for Combination of Acupuncture and Medicine, School of Acupuncture and Moxibustion and Massage, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

**Abstract:** Colonic motility disorders are an important factor leading to intestinal diseases and are often associated with other organic diseases. As a transmembrane receptor protein on the cell membrane, ion channels can mediate the passive influx/efflux of ions into/from cells, control ion concentration, membrane potential, and cell volume in the cytoplasm/organelles, and are key factors in regulating colonic motility. The article reviews the relationship between colon motility and  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ , TRPV1 ion channels, which may provide a research basis for efficient treatment of colon diseases.

**Key words:** Colonic motility; Calcium ion channel; Potassium ion channel; Sodium ion channel; TRPV1

结肠运动也被称巨大收缩、袋状收缩以及集团蠕动<sup>[1]</sup>。便秘、腹泻、肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)、肠梗阻疾病等与结肠运动障碍密切相关,结肠运动功能障碍也常继发于脊髓损伤、帕金森氏病、糖尿病、肠道肿瘤等常见疾病。对于肠道平滑肌运动的作用机制研究,目前主要有①“阳性细胞合胞体平滑肌、Cajal 间质细胞以及血小板衍生因子受体  $\alpha$  阳性细胞合胞体[Smooth muscle cell, SMC)、(Interstitial cells of Cajal, ICC)、(Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha-positive cells, PDGFR $\alpha^{+}$  Cells) cell syncytium, SIP] 调控机制学说”,其主要观点是神经递质的扩散与肠道平滑肌

SIP 细胞的作用:肠道 Cajal 间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)、血小板衍生因子受体  $\alpha$  阳性(platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFR $\alpha^{+}$ ) 细胞、平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)从而调节肠道平滑肌的收缩或舒张<sup>[2]</sup>,其中任何一个 SIP 细胞中的异常活动都可以改变 SIP 合胞体的整体运动输出,进而影响肠道整体运动功能;②是“肠道肌源性控制学说”,其主要观点是 SMC 和 ICC 共同调控肠道收缩舒张运动<sup>[3]</sup>。平滑肌运动与平滑肌细胞膜上的各种离子通道密切相关,人体肠道细胞膜表面存在着多种离子通道,包括钙离子通道(calcium channel)、钠离子通道(voltage-gated sodium channel,

\* 基金项目:陕西省教育厅项目(20JK0592)

\*\* 通讯作者:乔海法,教授。E-mail:1805355963@qq. com

VGSC)、钾离子通道(potassium channel)等。肠道收缩与舒张功能正常发挥与肠道细胞膜上各种离子通道密切相关。因此,本文就结肠运动与  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$ 、 $\text{K}^{+}$ 、TRPV1 离子通道关系的研究进展展开综述。

1 结肠运动与  $\text{Ca}^{2+}$  通道

$\text{Ca}^{2+}$ 作为细胞间的信号物质,在人体正常生命活动中发挥着重要的生物学功能。 $\text{Ca}^{2+}$ 通道是横贯于生物组织细胞膜中的外侧糖基化的蛋白复合体或糖蛋白,是一个具有生物学功能的单位或小孔,能够选择性容许  $\text{Ca}^{2+}$ 通过细胞膜。细胞上  $\text{Ca}^{2+}$ 通道根据调控通道方式的不同,可分为电压依赖式钙通道(voltage-dependent calcium channel, VDCC)与受体操纵式钙通道(receptor operated calcium channel, ROCC)。其中 L 型钙通道、T 型钙通道和 N 型钙通道共同组成 VDCC。

大量的研究已表明,ICC 是肠道的起搏细胞,因其能够产生自发性电活动以及传播慢波,并且肠道肌电活动的起搏电位来自于慢波,慢波是肠平滑肌运动动力来源<sup>[4]</sup>。有研究证明,成年小鼠的部分 Anol 基因缺失可引起 ICC 中  $\text{Ca}^{2+}$ 释放及慢波的持续时间的减少,而成年小鼠肠道平滑肌慢波的缺乏及非同步的  $\text{Ca}^{2+}$ 释放可由 Anol 基因全部缺失引起,并最终影响肠平滑肌运动功能<sup>[5]</sup>。肠道运动功能障碍与肠道中 ICC 细胞的数量、密度和结构异常密切相关<sup>[6]</sup>。ICC 产生起搏电流,是肠平滑肌自动节律性运动的起搏细胞,可使结肠 SMC 去极化产生慢波,从而激活结肠平滑肌细胞 L 型  $\text{Ca}^{2+}$ 通道产生快波,引起结肠平滑肌收缩<sup>[7]</sup>。研究表明,低阈值  $\text{Ca}^{2+}$ 电流启动内向电流从而激发的 ICC 的起搏,提示升高细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度能增强结肠运动功能, $\text{Ca}^{2+}$ 可通过调节 ICC 来影响结肠运动功能<sup>[8]</sup>。同时有研究结果发现不同浓度的巯氢化钠(sodium hydrosulfide, NaHS)能使 L 型钙通道激活或失活,影响 L 型钙通道的开放和闭合,从而使  $\text{Ca}^{2+}$ 内流增加或减少,最终发挥对结肠平滑肌的双重调节作用<sup>[9]</sup>。上述研究都表明  $\text{Ca}^{2+}$ 通道的闭合影响着细胞内外  $\text{Ca}^{2+}$ 的浓度,从而发挥对结肠运动的双向调控。

另有研究发现溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠结肠肌丛(Myenteric plexus, MP)中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)升高引起硝能神

经元扩增,导致结肠收缩功能下降,调节结肠 MP 内的 NOS 水平可以调节肠平滑肌的运动活动,可进一步改善结肠运动功能<sup>[10]</sup>。该研究还阐明 NO 作为 NOS 阳性神经元和肠道平滑肌细胞之间信息传递的信使,增加 NO 浓度可以降低  $\text{Ca}^{2+}$ 涌入并直接促进平滑肌松弛。另有研究发现 ICC 内有 NOS 阳性产物表达,且能使胞内钙增多,使相邻的 SMC 内钙水下降,说明 ICC 使得抑制性神经信号作用被捕获并扩大,从而抑制肠道平滑肌舒张,改善肠道运动功能障碍<sup>[11]</sup>。结构型一氧化氮合酶(constitutive nitric oxide synthase, cNOS),包括神经型一氧化氮合酶(neuronal NOS, nNOS)和内皮型一氧化氮合酶(endothelium, eNOS),具有  $\text{Ca}^{2+}$ /钙调素(Calmodulin, CaM)依赖性,通常情况下该酶处于无活性的静止状态。当细胞外  $\text{Ca}^{2+}$ 内流增多,促使 CaM 与 cNOS 结合,进而激活 cNOS,引起 NO 的释放,最终发挥抑制平滑肌的收缩的作用<sup>[12]</sup>。以上研究表明,肠道细胞(主要是 ICC 细胞)和肠道内源性产物(NaHS、NO)都通过  $\text{Ca}^{2+}$ 通道发挥对结肠运动的调控功能,启示我们  $\text{Ca}^{2+}$ 通道在肠道运动中的重要作用。另一研究发现,肌醇三磷酸(inositol 1, 4, 5-triphosphate, IP3)可与内质网表面的 IP3 受体门控钙通道结合,使得  $\text{Ca}^{2+}$ 从内质网/肌质网钙泵释放,提高细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,进而兴奋平滑肌、引起结肠运动<sup>[13]</sup>。

瞬时受体电位通道蛋白(Transient receptor potential, TRP)家族由非选择性的阳离子通道蛋白组成。有研究表明,异硫氰酸烯丙酯(Allyl isothiocyanate, AITC)可通过瞬时受体电位锚蛋白 1(transient receptor potential ankyrin-1, TRPA1)途径增加神经功能正常犬的结肠动力,诱发犬结肠巨大移行性收缩并伴有排便<sup>[14]</sup>。而 TRPA1 通道的激活和功能的调控离不开细胞内外的  $\text{Ca}^{2+}$ , TRPA1 通道可被  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的增加后激活,引起结肠运动。综上所述,  $\text{Ca}^{2+}$ 在结肠运动中的调控作用,可通过其上游: Anol 基因、ICC 细胞电活动、不同浓度的 NaHS, 以及  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的变化后,引起 ICC 细胞电活动、NO 释放的变化,从而调节平滑肌的收缩舒张变化,引起结肠运动强度的改变。在上述通路中,  $\text{Ca}^{2+}$ 通道调节  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,进而在结肠运动中发挥着不可忽视的作用。提示我

们  $\text{Ca}^{2+}$  通道可以作为生理病理和结肠运动障碍疾病中治疗的重要作用靶点。目前,  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞剂应用主要在抗高血压、抗心律失常和抗心绞痛等方面的临床治疗<sup>[15]</sup>。  $\text{Ca}^{2+}$  通道激动剂在早期肺损伤保护中的应用也有报道<sup>[16]</sup>。奥替溴铵和匹维溴铵可以通过阻滞肠道平滑肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 恢复正常的肠道运动<sup>[17]</sup>。针对离子通道的阻滞剂及激动剂的研究和发现, 随着我们对离子通道认识的加深, 离子通道有望成为结肠运动障碍疾病新的治疗切入点。

## 2 结肠运动与 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 通道

钠离子(sodium ion,  $\text{Na}^+$ )通道是位于细胞膜磷脂双分子层上的一种跨膜的糖蛋白, 又被称为电压门控  $\text{Na}^+$  通道, 对  $\text{Na}^+$  膜运动具有选择通透性,  $\text{Na}^+$  跨膜运动对细胞间信息的产生其传导起着重要作用。所有的  $\text{Na}^+$  通道的功能很相似, 是因为  $\text{Na}^+$  通道氨基酸序列同源性远远高于 50%, 目前对  $\text{Na}^+$  通道的研究很多, 特别是  $\text{Na}^+$  通道在脑疾病、内分泌疾病以及疼痛的研究。但是对  $\text{Na}^+$  通道在结肠运动中发挥作用的研究很少。在消化道, 微核糖核酸(miRNA)是调节离子通道密度, 并导致功能性消化道疾病的调节因子。它是慢传输型便秘中过表达的 miRNAs 之一, 它降低了功能性  $\text{Na}_v 1.5$  的表达, 降低了人血管细胞中  $\text{Na}_v 1.5$  电流, 并降低了大鼠肠平滑肌的收缩能力<sup>[18]</sup>。SCN5A 编码电压门控钠通道  $\text{Na}_v 1.5$  突变证实与肠易激综合征相关联<sup>[18]</sup>。另有研究表明 SCN5A 编码的  $\text{Na}_v 1.5$  存在于人结肠环平滑肌中。雷诺嗪阻断人结肠 SMC 中  $\text{Na}^+$  电流的峰值振幅并降低人结肠肌条的收缩力。上述研究表明 SCN5A 编码的  $\text{Na}_v 1.5$  存在于人体结肠中并能调控结肠收缩<sup>[19]</sup>。另有研究发现河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)不仅阻断神经元  $\text{Na}^+$  通道, 也阻断了大多数肌间神经元的钙瞬变活动。并且推测钙敏受体(calcium-sensing receptor,  $\text{CaSR}$ )可能通过神经元  $\text{Na}^+$  通道影响肌间神经元钙瞬变, 从而影响 ICC 起搏与平滑肌收缩活动, 最终导致结肠运动障碍<sup>[20]</sup>。  $\text{Na}^+$  通道已被证实与癫痫、神经性疼痛和心血管系统疾病等相关<sup>[21]</sup>。研究说明上皮  $\text{Na}^+$  通道(epithelial sodium channel, ENaC)阻滞剂阿米洛利能够抑制破骨细胞内 ENaC 表达, 从而抑制 ENaC 影响骨吸收的作用发挥<sup>[22]</sup>。抗癫痫药物均有选择性的作用于

$\text{Na}^+$  通道, 阻滞  $\text{Na}^+$  通道依赖动作电位的快速发放, 从而发挥治疗作用<sup>[23]</sup>。关于  $\text{Na}^+$  通道药物在治疗神经系统、心脑血管系统的疾病均有较多研究报道, 随着我们对离子通道的进一步认识, 相信针对调控结肠运动的  $\text{Na}^+$  通道药物开发会成为研究的热点。

钾离子(potassium ion,  $\text{K}^+$ )通道通过对静息膜电位的维持, 基本电节律以及动作电位的影响来调节肠平滑肌的收缩活动。在肠平滑肌中目前已发现有四种  $\text{K}^+$  通道: 钙依赖性  $\text{K}^+$  通道、电压依赖性  $\text{K}^+$  通道、ATP 敏感性  $\text{K}^+$  通道(ATP-sensitive potassium channel,  $\text{K}_{\text{ATP}}$ )及内向整流型  $\text{K}^+$  通道。多种类型的  $\text{K}^+$  通道可在同一时间表达与同一平滑肌细胞中。这对于精细调控平滑肌的收缩功能是非常必要的<sup>[24]</sup>。有实验研究发现去甲肾上腺素通过  $\alpha 1\text{A}$  肾上腺素受体(adrenoceptors, ARs)激活小电导钙激活的钾离子通道(small conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  channels, SK 通道), 诱发外向电流和超极化的 PDGFR $\alpha^+$  细胞( $\alpha 1\text{A}$  AR-SK 通道信号通路)。  $\alpha 1\text{A}$  受体激动剂通过激活 SK, 增加 PDGFR $\alpha^+$  细胞内钙瞬变, 抑制结肠肌的自发时相收缩<sup>[25]</sup>。在另一个研究中,  $\text{K}^+$  通道激动剂使培养的 ICC 超极化, 从而抑制细胞动作电位的产生, 进而抑制结肠的收缩运动。而  $\text{K}_{\text{ATP}}$  拮抗剂格列本脲(Glibenclamide, GBC)逆转了超极化<sup>[26]</sup>。大电导钙激活钾通道(Large-conductance calcium-activated potassium channel, BK 通道)是结肠平滑肌运动的重要调节因子。BK 通道在肠道平滑肌中广泛表达。BK 通道的激活主要是通过细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平的升高来实现的, 降低平滑肌的兴奋性, 导致结肠平滑肌放松。BK 通道可能成为调控平滑肌运动的重要调控靶点<sup>[27]</sup>。有研究表明催产素受体(Oxytocin receptor, OTR)激活引起的肠神经元释放 NO 参与了远端结肠的舒张。可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, SGC)和 SK 通道参与了这种舒张。在大鼠结肠远端纵肌中, 催产素(Oxytocin, OT)能够通过肌间神经元释放 NO 负向调节自发收缩。我们进一步证明, SGC 和 SK 通道参与了神经释放 NO 引起的大鼠远端结肠运动。而神经元  $\text{Na}^+$  通道阻滞剂 TTX 阻断了 OT 的抑制反应<sup>[28]</sup>。说明  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  离子通道在结肠远端的运动中均发挥了重要作用, 而且两种离子通道具有拮抗作用, 共同协

调结肠运动。有最新研究表明,二氮嗪作为  $K^+$  通道开放剂可减轻大鼠冠状动脉硬化斑块病变程度并且改善血脂代谢<sup>[29]</sup>。这给我们提供了离子通道在结肠运动障碍疾病治疗中的新思路,在未来可能成为治疗的新靶点。

3 结肠运动与 TRPV1

TRP 通道作为一种存在于细胞膜上非选择性阳离子通道,根据氨基酸序列同源性,把 30 多个 TRP 通道家族成员分为 7 个亚家族 (TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML 和 TRPN 家族)。瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 也称做辣椒素受体 1,属于 TRP 离子通道家族的一员,是一种配体门控的非选择性阳离子通道蛋白,并且对  $Ca^{2+}$  的跨膜运动具有高通透性,当受体与配体结合后被激活,使得以  $Ca^{2+}$  为主等阳离子内流,细胞内  $Ca^{2+}$  增加,进而引起一系列细胞内生理性或病理性反应<sup>[30]</sup>。TRPV1 与人体伤害性冲动的感受和痛觉的产生密切相关。已有文献报道,TRPV1 在疼痛机制、呼吸系统、消化系统疾病治疗中的作用广泛<sup>[31]</sup>。但是关于 TRPV1 离子通道在肠道中的作用研究却很少。TRPV1 主要分布于脊髓背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG)、三叉神经节 (trigeminal ganglia, TG)、结状神经节 (nodose ganglia, NG) 以及脊髓和周围神经末梢。

有研究表明 TRPV1 可通过在肠中的表达来调节肠动力<sup>[32]</sup>。在 TRPV1 转染的 HEK293 细胞中, L-鸟氨酸 (L-ornithine, Orn) 和 L-赖氨酸 (L-lysine, Lys) 诱发了  $Ca^{2+}$  流入,并且能被 TRP 通道拮抗剂钿红所阻断,这些研究结果表明, Orn 和 Lys 能通过激活 TRPV1 促进消化道运动<sup>[33]</sup>。另有研究也发现,针刺 TRPV1 基因敲除小鼠上巨虚穴、曲池穴、天枢穴、大肠俞穴,其结肠运动的促进作用均低于同品系野生小鼠,可见 TRPV1 离子通道在小鼠结肠运动中发挥重要的作用<sup>[34]</sup>。有研究用疏肝健脾方治疗造膜后患肠易激综合征的大鼠,发现可以减少患病大鼠结肠组织中超微结构及蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的表达进而能够干预 IBS 大鼠 TRPV1 和降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 的表达,最终改善结肠运动<sup>[35]</sup>。相关研究结果表明, TRPV1 和 CGRP 对小儿炎性肠病 (inflammatory

bowel diseases, IBD) 有关的肠道运动功能障碍具有正向调控作用。TRPV1 受体的外周敏化还可以激发胃动力的反射环路<sup>[36]</sup>。另有研究数据数据表明表达 TRPV1 和 PAR-2 的传入神经元共同参与结肠运动功能的调节<sup>[37]</sup>。虽然上述研究能在一定程度上证明肠道的运动、甚至是结肠的运动与其上的 TRPV1 通道息息相关,但是目前尚没有统一、深入的研究结论来阐明其发挥作用的具体机制。TRPV1 作为 TRP 家族的一员,已经证明其参与结肠运动的调控,继续探索其机制,研究药物特异性作用靶点,可预测其在结肠运动障碍疾病的临床应用价值与推广前景。

4 总结与展望

结肠运动是结肠传输肠内容物的动力,受到肠内肠外诸多因素的影响。离子通道转运离子的功能异常可以导致疾病称为离子通道病。结肠运动障碍可由离子通道的结构生物学和离子通道生物物理学功能的改变,或由于突变改变,翻译后修饰表达异常以及辅助蛋白表达故障引起,离子通道是病理生理和治疗靶点<sup>[38]</sup>,离子通道可能成为结肠运动障碍疾病中新的病理生理机制并提供新的治疗选择靶点。

针灸疗法是一种安全、有效的绿色疗法,针灸能够对人体整体机能进行综合调控,其机制涉及到中枢、外周、内分泌和免疫。因此,推测针刺对肠道功能的调控也将会是研究的重点,主要由于:①针刺能够调节钙离子浓度,  $Ca^{2+}$  是针刺信号放大的关键因素之一<sup>[39]</sup>;②当脏腑发生病变时,相关经穴处的  $Ca^{2+}$  也存在特异性变化;③针刺穴位可使经脉线上的  $Ca^{2+}$  发生特异性的改变,  $Ca^{2+}$  是治疗结肠运动障碍的重要作用靶点。因此,针刺在治疗结肠等相关疾病中起到了重要的作用,同时,针刺结合其它疗法 (耳压、穴位埋线、穴位贴敷、穴位注射、推拿、按摩、中药、中西药、灌肠等) 将广泛应用于肠道疾病的治疗,针灸是一种“小刺激,大反应”的物理刺激疗法,通过刺激穴位,调动机体固有系统及自我调节潜能,发挥防病治病的作用。中药治疗肠道疾病具有显著的效果,尤其是近年来关于中药经典药方和单体的治疗效果研究<sup>[40]</sup>,针药结合的治疗可能更加显著,为未来的临床推广治疗提供思路。同时,仍还有许

多问题值得我们更加深入的探讨,如各个离子通道亚型以及不同离子间的作用,如何更有针对性的研究结肠运动障碍相关离子通道的作用机制环路和靶点,以及其中的病理生理关系,将会为未来临床药物研究开发提供新思路,为结肠运动功能障碍患者治疗迎来新的曙光。

参考文献

[1] LENTLE RG, JANSSEN PW, ASVARUJANON P, et al. High-definition spatiotemporal mapping of contractile activity in the isolated proximal colon of the rabbit[J]. *Journal of Comparative Physiology B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, 2008, 178 (3): 257-268.

[2] SANDERS KM, WARD SM, KOH SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function[J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94 (3): 859-907.

[3] HUIZINGA JD. A personal perspective on the development of our understanding of the myogenic control mechanisms of gut motor function[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 891: 11-19.

[4] RADENKOVIC G, RADENKOVIC D, VELICKOV A. Development of interstitial cells of Cajal in the human digestive tract as the result of reciprocal induction of mesenchymal and neural crest cells[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22 (2): 778-785.

[5] MALYSZ J, GIBBONS SJ, SARAVANAPERUMAL SA, et al. Conditional genetic deletion of Anol1 in interstitial cells of Cajal impairs Ca<sup>2+</sup> transients and slow waves in adult mouse small intestine[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2017, 312 (3): 228-245.

[6] 陈健海, 仲捷, 王凡, 等. 胃肠道 Cajal 间质细胞起搏功能的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33 (1): 184-188.

[7] KOH SD, WARD SM, SANDERS KM. Ionic conductances regulating the excitability of colonic smooth muscles[J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2012, 24 (8): 705-718.

[8] 齐清会, 刘健, 刘勇. Cajal 间质细胞与胃肠运动[C]//中国中西医结合学会, 中国中西医结合学会普通外科(急腹症)专业委员会, 《中国中西医结合外科杂志》编辑部. 第八届全国中西医结合普通外科临床与基础学术会议暨全国中西医结合外科危重病学习班论文汇编, 2003: 5.

[9] QUAN XJ, WANG LL, DAI F, et al. The role of nitric oxide in the inhibitory effects of exogenous hydrogen sulfide on rat colonic smooth muscle contraction[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2020, 100 (14): 1095-1101.

[10] LI YR, LI Y, JIN Y, et al. Involvement of nitrergic neurons in colonic motility in a rat model of ulcerative colitis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2022, 28 (29): 3854-3868.

[11] VANNUCCHI MG. Receptors in interstitial cells of Cajal: identifica-

tion and possible physiological roles[J]. *Microscopy Research and Technique*, 1999, 47 (5): 325-335.

[12] MEWE M, BAUER CK, MÜLLER D, et al. Regulation of spontaneous contractile activity in the bovine epididymal duct by cyclic guanosine 5'-monophosphate-dependent pathways[J]. *Endocrinology*, 2006, 147 (4): 2051-2062.

[13] HOFER AM, BROWN EM. Extracellular calcium sensing and signalling[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2003, 4 (7): 530-538.

[14] SOMEYA S, NAGAO M, SHIBATA C, et al. Intracolonic administration of the TRPA1 agonist allyl isothiocyanate stimulates colonic motility and defecation in conscious dogs[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015, 19 (7): 1342-1349.

[15] 马卓伊, 戚微岩, 高新梅, 等. 电压门控钙离子通道药物研究进展[J]. *药理学进展*, 2021, 45 (2): 137-144.

[16] 江伟航, 王琳, 阮绪广, 等. 钙通道激动剂 BayK8644 对急性肺损伤大鼠 PAR-1 表达的影响[J]. *广东医学*, 2016, 37 (18): 2730-2733.

[17] 魏延, 刘震雄, 张哲, 等. 选择性钙离子通道阻滞剂联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗肠易激综合征的 Meta 分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30 (4): 424-431.

[18] MAZZONE A, STREGE PR, GIBBONS SJ, et al. MicroRNA overexpression in slow transit constipation leads to reduced Na<sup>v</sup>1.5 current and altered smooth muscle contractility[J]. *Gut*, 2020, 69 (5): 868-876.

[19] NESHATIAN L, STREGE PR, RHEE PL, et al. Ranolazine inhibits voltage-gated mechanosensitive sodium channels in human colon circular smooth muscle cells[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2015, 309 (6): G506-G512.

[20] 鞠露. 电针上巨虚穴对结肠运动障碍小鼠钙敏感受体 CaSR 的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

[21] 邹丽, 王秀秀, 钱薇, 等. 电压门控钠通道亚型及相关疾病的研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2019, 34 (5): 705-708.

[22] 张延娇, 陈博. 上皮钠离子通道阻滞剂阿米洛利对雌性大鼠胃代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (22): 5536-5539.

[23] 周松, 李世根, 刘永刚, 等. 钠离子通道及其作用药物研究进展[J]. *医药导报*, 2008, 27 (7): 822-823.

[24] KOH SD, WARD SM, DICK GM, et al. Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle[J]. *Journal of Physiology*, 1999, 515 (Pt 2): 475-487.

[25] KURAHASHI M, KITO Y, BAKER SA, et al. A novel postsynaptic signal pathway of sympathetic neural regulation of murine colonic motility[J]. *FASEB Journal*, 2020, 34 (4): 5563-5577.

[26] NA JS, HONG C, KIM MW, et al. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels maintain resting membrane potential in interstitial cells of Cajal from the mouse colon[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 809: 98-

104.

[27] XIN F, HUANG H, LIU P, et al. Inhibition of ZERO-BK by PKC is involved in carbachol-induced enhancement of rat colon smooth muscle motility [J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2018, 30 (7): e13312.

[28] WANG R, HAN MT, LV XL, et al. Inhibitory action of oxytocin on spontaneous contraction of rat distal colon by nitrergic mechanism: involvement of cyclic GMP and apamin-sensitive K<sup>+</sup> channels [J]. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 2017, 221 (3): 182-192.

[29] 彭颖静, 刘丽敏, 姚健, 等. 线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂对大鼠冠状动脉硬化斑块及血脂代谢的影响 [J]. *重庆医学*, 2022, 51 (9): 1441-1447.

[30] 何欢, 谢晓虹, 刘恩梅. 瞬时电位感受器香草酸受体 1 及其相关疾病的研究进展 [J]. *儿科药科学杂志*, 2019, 25 (8): 58-61.

[31] STOROZHUK MV, MOROZ OF, ZHOLOS AV. Multifunctional TRPV1 ion channels in physiology and pathology with focus on the brain, vasculature, and some visceral systems [J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019: 5806321.

[32] NAKATO J, HO YY, OMAE R, et al. L-Ornithine and l-lysine stimulate gastrointestinal motility via transient receptor potential vanilloid 1 [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61 (11). DOI:10.1002/mnfr.201700230.

[33] 崔常香. 针刺对特定基因敲除小鼠肠运动的影响及其外周神经机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.

[34] 方健松, 马媛萍, 刘畅, 等. PKA 调控 TRPV1 敏化介导 CGRP 表达探讨疏肝健脾方防治肠易激综合征研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35 (3): 601-604, 后插 9-后插 10.

[35] DE SCHEPPER HU, DE MAN JG, RUYSSERS NE, et al. TRPV1 receptor signaling mediates afferent nerve sensitization during colitis-induced motility disorders in rats [J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2008, 294 (1): G245-G253.

[36] SUCKOW SK, ANDERSON EM, CAUDLE RM. Lesioning of TRPV1 expressing primary afferent neurons prevents PAR-2 induced motility, but not mechanical hypersensitivity in the rat colon [J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2012, 24 (3): e125-35.

[37] BAJ A, BISTOLETTI M, BOSI A, et al. Marine toxins and nociception: potential therapeutic use in the treatment of visceral pain associated with gastrointestinal disorders [J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11 (8): 449.

[38] 白杨, 郭义. 针刺效应/信号调节网络初探 [J]. *针刺研究*, 2013, 38 (4): 330-333.

[39] 李盼盼, 李东阳, 李毅. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展 [J]. *现代中医药*, 2019, 39 (6): 130-133.

[40] 王斌, 王楠, 薛瑞文, 等. 电针针刺大肠俞、募、合、下合穴治疗功能性腹泻 58 例 [J]. *现代中医药*, 2020, 40 (1): 56-61.

(修回日期: 2023-05-09 编辑: 蒲瑞生)