

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.03.001

❖ 基础研究 ❖

便塞通合剂对慢传输型便秘大鼠结肠 SCF/c-Kit 信号通路的影响

吴容^{1,4}, 田洋平², 雷娜¹, 闻永¹, 杜丽娟³, 唐学贵⁴

(1. 成都中医药大学; 2. 成都市郫都区人民医院肛肠科; 3. 成都市第三人民医院肛肠科, 四川 成都 610073; 4. 川北医学院附属医院中西医结合肛肠科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨便塞通合剂(BST)对慢传输型便秘(STC)大鼠结肠干细胞因子(SCF)/c-Kit信号通路的影响。**方法:** 将40只健康SD雄性大鼠分为正常组(NC组, $n=10$)和造模组($n=30$);运用洛哌丁胺复制STC大鼠模型,造模成功后,将造模组大鼠随机分为模型组(MC组)、莫沙比利组(PC组)、便塞通合剂组(BST组),每组各10只。药物干预14d后,比较各组大鼠一般情况、24h粪便颗粒数、粪便含水量及肠道炭墨推进率;免疫组化和RT-qPCR检测SCF、c-Kit的表达。**结果:**与模型组比,BST组大鼠24h粪便颗粒数、粪便含水量、肠道炭墨推进率均增高($P<0.05$);与空白组比,模型组大鼠结肠组织c-Kit、SCF蛋白及mRNA表达水平均降低($P<0.05$);与模型组比,BST组大鼠结肠组织c-Kit、SCF蛋白及mRNA表达水平均增高($P<0.05$)。**结论:** BST可有效治疗大鼠慢传输便秘,机制可能与上调肠道SCF及c-Kit表达,加快肠道蠕动有关。

【关键词】 慢传输型便秘;便塞通合剂;SCF/c-Kit

【中图分类号】 R256.35 **【文献标志码】** A

Biansetong Mixture on colonic SCF/c-Kit signaling pathway rats with slow transit constipation

WU Rong^{1,4}, TIAN Yang-ping², LEI Na¹, WEN Yong¹, DU Li-juan³, TANG Xue-gui⁴

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 2. Department of Anorectal, Pidu District People's Hospital of Chengdu; 3. Department of Anorectal, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610073, Sichuan; 4. Integrating Chinese and Western Medicine in Anorectal Department, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of Biansetong Mixture (BST) on the SCF/c-Kit signal pathway in colon of rats with slow transit constipation (STC). **Methods:** 40 healthy male Sprague Dawley (SD) rats were divided into two groups: 10 in normal control (NC) group and 30 in model group. The STC rat model was replicated with loperamide. After successful modeling, 30 rats in the model group were randomly divided into three groups: model control group (MC group), mosapride group (PC group), and Biansetong Mixture group (BST group), 10 rats in each group. After 14 days of drug intervention, the general situation of rats, grain number of stool, water content of stool and small intestine promoting rate of carbon ink for 24 hours in each group were compared, and the expression of SCF and c-Kit was detected by Immunohistochemistry and RT-qPCR. **Results:** Compared with the MC group, the grain number of stool and the water content of stool, intestinal prompting rate of carbon ink at 24 h of rats in the BST group increased ($P<0.05$). Compared with the NC group, protein expression and the mRNA expression levels of SCF and c-Kit decreased in the colon tissues of rats in the MC group ($P<0.05$). Compared with the MC group, protein expression and the mRNA expression levels of SCF and c-Kit increased in the colon tissues of rats in the BST group ($P<0.05$). **Conclusion:** The mechanism of BST in treating STC may be through increasing the expression of SCF and c-Kit in the intestine, speeding up the intestinal peristalsis, to relieve and treat constipation.

【Key words】 Slow transit constipation (STC); Biansetong Mixture (BST); SCF/c-Kit

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是指粪便在结肠中通过缓慢,水分重吸收过多,出现排便次数减少、便意减弱或消失、大便排出费力等^[1]。STC发病机制尚未完全明确。在中医理论中,发病

机制是一个由一组相互关联的因素组成的复杂系统;从系统科学的角度看,其发病机制因素众多且复杂^[2]。现代医学研究^[3]发现,STC发病机制可能与肠神经系统(包括肠神经细胞的变化或变性、肠胶

基金项目: 国家自然科学基金项目(82074429);四川省中医药管理局项目(2018YY006);川北医学院附属医院科研发展计划项目(2021YS007)

作者简介: 吴容(1992-),女,博士,住院医师。E-mail:996123018@qq.com

通讯作者: 唐学贵,博士。E-mail:txg668nc@sohu.com

质细胞损伤和神经递质改变等)、免疫因素、内分泌因素、心理因素、饮食和运动习惯的变化有关。Cajal 间质细胞 (ICC) 是存在于胃肠道并具有起搏器功能的一种特殊的间质细胞, 可将肠神经信号传递到平滑肌, 大部分学者认为, ICC 数目异常是 STC 等众多胃肠动力紊乱性疾病的主导因素。

便塞通合剂 (BST) 是唐学贵等^[4-9]在总结前人便秘学术思想并结合自身多年来临床实践经验基础上, 以《脾胃论》经方一枳术丸 (白术、枳实、荷叶) 为基础方加味 (厚朴、生地) 而成, 其团队认为便秘主要病机为脾胃虚弱、气血亏虚、肠道津液亏虚, 故治疗上以补气健脾除湿、升清降浊、调和脾胃为主, 且在治疗 STC 取得显著的临床疗效。本研究观察 STC 模型大鼠在 BST 干预下的通便作用, 并运用免疫组化及 RT-qPCR, 探究其对 STC 模型大鼠结肠组织干细胞因子 (stem cell factor, SCF)/c-Kit 信号通路表达的影响及可能的机制。

1 材料与方 法

1.1 材 料

雄性 SD 大鼠 40 只 (180 ~ 220 g), 清洁级, 由川北医学院试验动物中心提供和饲养, 饲料、垫料来源同上, 动物生产许可证: SCXK (川 2018-18)。盐酸洛哌丁胺胶囊 (西安杨森制药公司); 莫沙必利分散片 (成都康弘药业集团股份有限公司); 白术免煎剂 (广东一方制药有限公司); 枳实免煎剂、荷叶免煎剂、厚朴免煎剂 (四川国药天江药业有限公司); 生地免煎剂 (四川新绿色药业科技发展公司); SCF 一抗 (Invitrogen 公司); c-Kit 一抗 (Abcam 公司); Hy-Pure TM Molecular Biology Grade Water (HyClon 公司); Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Ki (Thermo 公司); FastStart Universal SYBR Green Master (Rox) (Roche 公司); 荧光显微镜 BX53 (日本 OLYMPUS 公司); PCR 仪器 (罗氏公司)。

1.2 方 法

1.2.1 动物分组 将实验大鼠适应性饲养 1 周后分为正常组 (NC 组, $n = 10$) 和造模组 ($n = 30$)。造模成功后, 将造模组大鼠分为模型组 (MC 组)、莫沙比利组 (PC 组)、便塞通合剂组 (BST 组), 每组各 10 只。

1.2.2 动物造模 造模参考文献^[10]及预实验结果, 造模大鼠给予洛哌丁胺溶液灌胃 (10 mg/kg), 2 次/d, 共 30 d, 正常进食饮水。

1.2.3 药物干预 造模结束, 按照实验动物“等效剂量”的计算方法给药, 折算系数为 6.25, 即大鼠剂量 (mg/kg) = 6.25 × 人的剂量 (mg/kg)^[11]。BST 免煎颗粒灌胃剂量 12.5 g · kg⁻¹ · d⁻¹。枸橼酸莫沙必

利给药剂量 1.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。NC 组和 MC 组分别予以 0.9% 氯化钠注射液。所有大鼠连续灌胃 14 d, 1 次/d, 给药期间给予大鼠自由饮水和摄食。

1.2.4 标本采集 药物干预 14 d 后, 测肠道炭墨推进率后, 切取大鼠结肠组织, 用 0.9% 氯化钠注射液快速冲洗干净后, 用磷酸盐缓冲液 (PBS) 轻柔洗净后, 立即置于液氮罐中, -80 °C 冰箱保存组织。

1.2.5 检测指标 (1) 24 h 粪便颗粒数和粪便含水量测定: 造模结束后和最后一次 BST 灌胃结束后, 分别将大鼠放入代谢笼中, 收集大鼠 24 h 粪便颗粒数, 并用电子天平分别称其湿重 (W1), 将大便放置于 60 °C 电热恒温鼓风干燥箱内干燥 24 h 后称其干重 (W2), 按下面公式计算大便含水量百分比: 粪便含水量等 = [(W1 - W2)/W1] × 100%。(2) 肠道传输功能测定: 药物干预结束后, 将大鼠禁食不禁饮 24 h 后, 给予 10% 活性炭, 按体重 0.1 mL/10 g 灌胃。30 min 后, 立即打开大鼠表皮、腹肌进入腹腔分离肠系膜, 剪去从幽门至回盲部的肠管, 置于桌面, 在无张力的情况下将肠管理顺, 测量小肠总长度 (L1) 和幽门至炭墨最前段的长度 (L2), 按公式计算炭墨推进率 = (L2/L1) × 100%。(3) 免疫组化检测: 结肠组织经固定、包埋、石蜡切片、脱水、缓冲液清洗, 滴加一抗, PBS 冲洗, 滴加二抗、冲洗、DAB 显色后, 苏木素复染, 脱水透明封片。然后通过 Image-ProPlus 图像分析软件测定其采集图像的平均光密度值 (IOD)。(4) RT-qPCR 检测: 取液氮罐冻存的新鲜结肠组织, 提取总 RNA, 用试剂盒以 RNA 为模板反转录成 cDNA, 再进行 PCR 检测。SCF、c-Kit 引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。热循环参数: 预变性 95 °C, 10 min; 95 °C, 15 s → 60 °C, 60 s, 循环 40 次; 熔解曲线 60 °C → 95 °C, 每 15 s 升温 0.3 °C。结果处理使用 $\Delta\Delta CT$ 法: $A = CT$ (目的基因, 待测样本) - CT (内标基因, 待测样本), $B = CT$ (目的基因, 对照样本) - CT (内标基因, 对照样本), $K = A - B$, 表达倍数 = 2^{-K} 。见表 1。

表 1 引物序列

基因	上游引物	下游引物	产物大小 (bp)
Actin	TGTCACCAACTGGGACGATA	GGGGTGTTGAAGGTCTCAA	165
SCF	CCTGACAAAGGAAAGCCGC	CCTGACAAAGGAAAGCCGC	81
c-Kit	CAACGGCACGCTGAGTGAAG	AATGACAGCGCGTGAACAG	127

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 多组间比较, 方差齐采用单因素方差分析, 两两比较则行 LSD- t 检验, 方差不齐则行 Kruskal-Wallis H 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 药物干预前后各组大鼠 24 h 粪便颗粒数及粪便含水量比较

药物干预前 24 h,与 NC 组比,MC 组、PC 组、BST 组粪便颗粒数和粪便含水量均减少 ($P < 0.05$),但组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。药物干预 14 d 后,MC 组大鼠 24 h 粪便粒数、粪便含水量较 NC 组降低 ($P < 0.05$);BST 组和 PC 组 24 h 粪便粒数、粪便含水量较 MC 组增加,其中 BST 组 24 h 粪便粒数、粪便含水量与 MC 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);BST 组和 PC 组 24 h 粪便颗粒数比较,无统计学差异 ($P > 0.05$);粪便含水量比较,有统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 2 及表 3。

2.2 药物干预后对 STC 大鼠肠道传输功能的影响

药物干预结束后,与 NC 组大鼠相比,MC 组大鼠小肠炭墨推进率减慢 ($P < 0.05$);与 MC 组相比,BST 组和 PC 组大鼠小肠炭墨推进率相比均增加 ($P < 0.05$),但组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4、图 1 及图 2。

表 2 药物干预前各组 24 h 粪便粒数及粪便含水量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	造模后粪便颗粒数(粒/24 h)	造模后粪便含水量(%)
NC 组(n=10)	36.10 ± 9.56	62.80 ± 6.49
MC 组(n=10)	18.70 ± 5.12*	46.20 ± 2.86*
PC 组(n=10)	19.40 ± 5.34*	47.00 ± 3.83*
BST 组(n=10)	18.20 ± 4.64*	47.20 ± 2.62*

* $P < 0.05$,与 NC 组相比。

表 3 药物干预后各组 24 h 粪便颗粒数及粪便含水量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	干预后粪便颗粒数(粒/24 h)	干预后粪便含水量(%)
NC 组(n=10)	37.00 ± 12.25	62.80 ± 5.67
MC 组(n=10)	23.20 ± 5.05*	50.10 ± 4.28*
PC 组(n=10)	29.70 ± 6.63	52.80 ± 5.70
BST 组(n=10)	35.20 ± 10.54 ^{#Δ}	60.70 ± 8.51 ^{#Δ}

* $P < 0.05$,与 NC 组相比;# $P < 0.05$,与 MC 组相比;Δ $P < 0.05$,与 PC 组相比。

表 4 药物干预后对 STC 大鼠肠道传输功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

指标	NC 组(n=10)	MC 组(n=10)	PC 组(n=10)	BST 组(n=10)
炭墨推进率(%)	81.80 ± 9.18*	59.60 ± 7.67	75.20 ± 4.32*	82.60 ± 12.46*

* $P < 0.05$,与 MC 组相比。

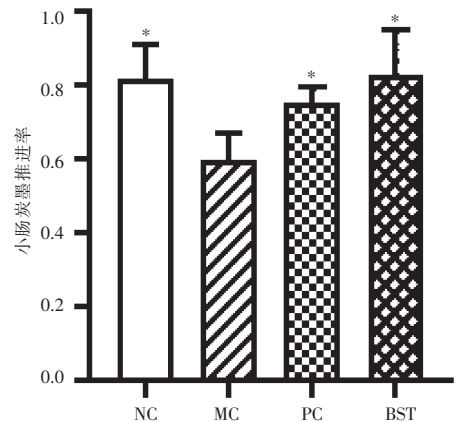


图 1 药物干预后各组大鼠炭墨推进率比较

* $P < 0.05$,与 MC 组比较。



图 2 各组大鼠部分肠道炭墨推进率测量图

A. NC 组:小肠全长为 94 cm,炭墨推进长度 81 cm,炭墨推进率 86.17%;B. MC 组:小肠全长为 104 cm,炭墨推进长度 65 cm,炭墨推进率 62.50%;C. PC 组:小肠全长 111 cm,炭墨推进长度 88 cm,炭墨推进率 79.28%;D. BST 组:小肠全长 111 cm,炭墨推进长度 91 cm,炭墨推进率 81.98%。

2.3 药物干预后各组大鼠结肠组织 SCF、c-Kit 蛋白表达

免疫组化结果显示,SCF、c-Kit 阳性信号呈黄色或棕色,与 NC 组比较,MC 组大鼠结肠组织 SCF、c-Kit 表达减少 ($P < 0.05$);经药物干预 14 d 后,与 MC 组大鼠比较,BST 组的大鼠结肠组织中 SCF、c-Kit 的表达较模型组明显增高 ($P < 0.05$);PC 组大鼠未见明显变化 ($P > 0.05$);与 PC 组比较,BST 组大鼠结肠组织中 SCF、c-Kit 的表达水平升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3-图 5。

2.4 药物干预后各组大鼠结肠组织 SCF、c-Kit mRNA 表达

干预前,MC 组大鼠结肠组织中 SCF、c-Kit mRNA 表达水平较 NC 组降低 ($P < 0.05$);药物干预 14 d 后,BST 组的大鼠结肠组织中 SCF、c-Kit 的 mRNA 表达水平较 MC 组增高 ($P < 0.05$),而 PC 组大鼠未见明显变化 ($P > 0.05$);与 PC 组比较,BST 组大鼠结肠组织中 SCF、c-Kit 的 mRNA 表达水平升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 6。

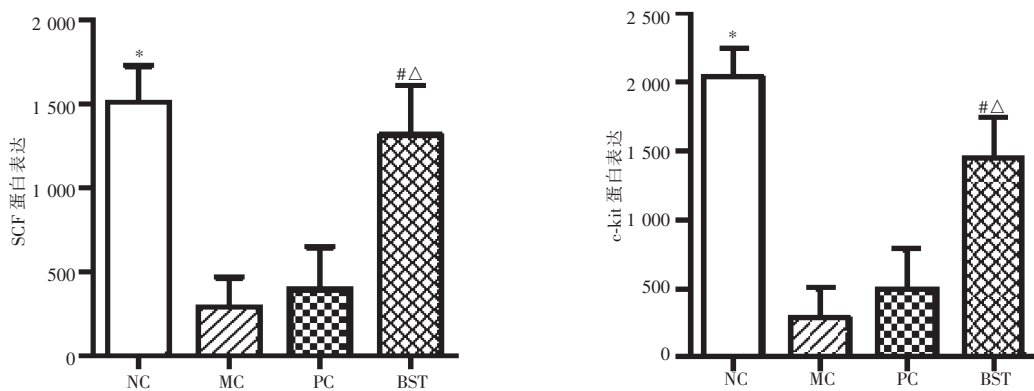


图 3 药物干预后各组大鼠结肠 SCF、c-Kit 的 IHC 表达情况
* $P < 0.05$, 与 MC 组比较; # $P < 0.05$, 与 MC 组比较; Δ $P < 0.05$, 与 PC 组比较。

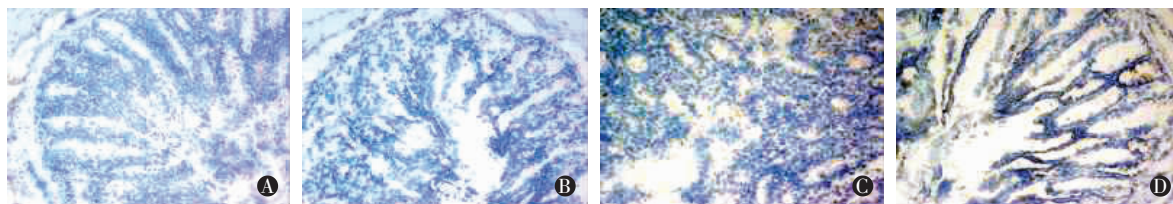


图 4 各组大鼠结肠 SCF 免疫组化图(IHC×200)

A. NC 组; B. MC 组; C. PC 组; D. BST 组。

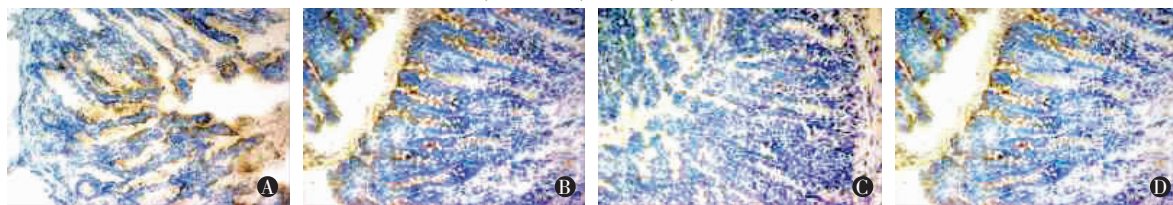


图 5 各组大鼠结肠 c-Kit 免疫组化图(IHC×200)

A. NC 组; B. MC 组; C. PC 组; D. BST 组。

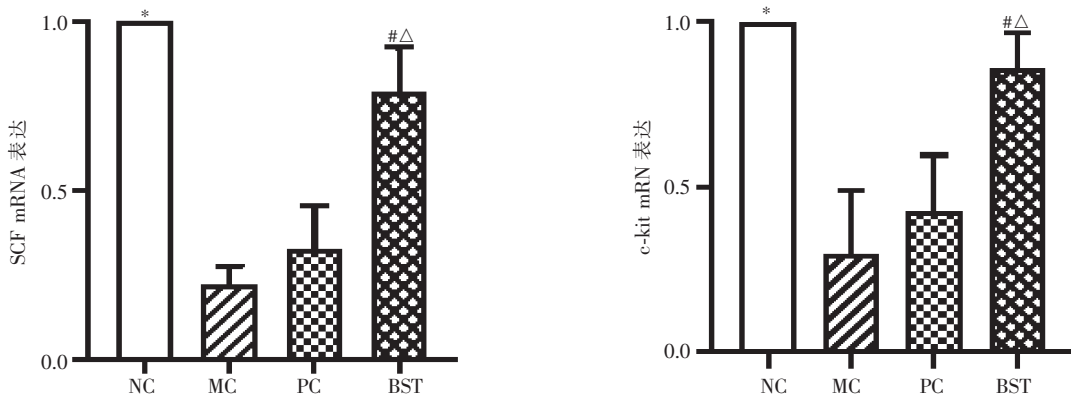


图 6 药物干预后各组大鼠结肠 SCF、c-Kit 的 mRNA 表达情况

* $P < 0.05$, 与 MC 组比较; # $P < 0.05$, 与 MC 组比较; Δ $P < 0.05$, 与 PC 组比较。

3 讨论

STC 是一种常见临床疾病,长期便秘不仅诱发肛直肠疾病,严重影响生活质量,还可增加许多重大慢性疾病(如心脑血管意外、肾病、帕金森病和结直肠癌等)的风险,严重威胁人类生命健康。由于 STC 的发病机制尚未完全明确,缺乏安全有效的诊治方法。现代医学治疗以泻剂为主,远期疗效不尽人意。中医药治疗慢性便秘有一定优势,因此在中医理论指导下,结合现代科学技术,进一步探索中药复方制

剂对便秘的作用及机制,将有助于便秘的有效防治和中医药理论的现代化。

近年来,ICC 成为 STC 发病机制研究热点,ICC 在人类胃肠道分布广泛,负责胃肠道慢波产生和传导,慢波控制肠道的蠕动,调控胃肠运动的节律性^[12]。STC 患者结肠组织中 ICC 数量、结构、功能异常可导致不规则慢波,使平滑肌产生不规则的收缩,导致结肠运动迟缓或无效收缩而产生便秘^[13]。近年来国内外研究发现 STC 患者或动物模型结肠组织中的 ICC 数目减少和形态结构改变^[14]。c-Kit

受体(CD117)是由原癌基因 c-Kit 编码的一种具有酪氨酸激酶活性的蛋白,其表达与 ICC 数量和密度正相关,故被作为 ICC 特异性标记物之一^[15]。随着 ICC 数目和结构改变在 STC 作用机制研究的深入,c-Kit 及其配体 SCF 所启动的信号系统—SCF/c-Kit 的研究也得到了巨大发展。近年来研究表明 SCF/c-Kit 信号通路对 ICC 的发育、增殖及表型维持具有重要调控作用^[16]。

便塞通合剂中君药为白术,并且其用量是臣药枳实用量 4 倍(60 g/15 g),将两药配伍,使全方补中有消,补消结合,补重于消,寓消于补,本方用药不在于使食物快速消化排出,而是使胃气强健,恢复胃肠正常的功能以达到治疗便秘的目的。本方中佐药荷叶,其气味清阳而升散,升发脾胃清阳之气,厚朴助白术、枳实健脾消食,同时下气宽中,与荷叶一升一降,宣通气机,则能复脾胃升降之功,佐以清热养津之生地,一是制约白术、荷叶等燥湿生热太过,二是养阴生津濡润肠道,以达“增水行舟”之效。纵观全方,便塞通合剂具有升清降浊、健脾除湿、调和脾胃之功,同时也符合西医增加肠道动力,增加肠道水分作用机制。

在本实验中,便塞通合剂能明显改变大鼠便秘症状,增加粪便粒数、粪便含水量和肠道传输功能,免疫组化结果显示,与 NC 组比较,MC 组大鼠结肠组织的 SCF、c-Kit 表达水平降低($P < 0.05$),经 BST 干预 14 d 后,大鼠结肠组织中的 SCF、c-Kit 表达水平平均增加($P < 0.05$),PC 组的 SCF、c-Kit 表达未见明显变化($P > 0.05$),说明 BST 可以上调 STC 大鼠结肠 SCF、c-Kit 的表达。RT-qPCR 结果显示,与 NC 组比较,MC 组大鼠 SCF、c-Kit mRNA 表达下降($P < 0.05$),经 BST 治疗后,大鼠的 SCF、c-Kit mRNA 表达水平平均增加($P < 0.05$),PC 组的 SCF、c-Kit mRNA 表达未见明显变化($P > 0.05$)。因此,推测 BST 可能是通过修复 SCF/c-Kit 信号通路,从而增加 ICC 的数量和恢复其起搏功能,从而增加 STC 大鼠肠道动力,改善便秘。

综上,便塞通合剂可以影响结肠组织中 SCF、c-Kit 的表达,使结肠 ICC 形态和数量向正常转化,从而增加结肠动力,加快蠕动,恢复肠道运动,对于治疗 STC,改善患者生活质量具有积极意义。SCF、c-Kit 分子与表型 ICC 之间的因果关系,需要进一步功能实验加以验证。同时便塞通合剂是否通过其他信号通路改善 ICC,还需要进一步研究。

参考文献

[1] 柯美云,方秀才,侯晓华.功能性胃肠病:肠-脑互动异常[M].

北京:科学出版社,2016:642-653,818-831.

- [2] Xu Q,Guo Q,Wang CX, *et al.* Network differentiation: a computational method of pathogenesis diagnosis in traditional Chinese medicine based on systems science[J]. *Artificial Intelligence in Medicine*,2021;102134.
- [3] Zhang YC,Chen BX,Xie XY, *et al.* Role of Tenascin-X in regulating TGF- β /Smad signaling pathway in pathogenesis of slow transit constipation[J]. *World Journal of Gastroenterology*,2020,26(7):717-724.
- [4] 唐学贵,唐健元,吴至久.便塞通合剂治疗老年性便秘的临床观察[J]. *中成药*,2006,28(12):1767-1769.
- [5] 唐学贵,伍静,刘芳.便塞通合剂对便秘模型小鼠胃肠蠕动功能的影响[J]. *中华中医药学刊*,2010,28(3):498-500.
- [6] 唐学贵,刘芳,伍静.便塞通合剂调节慢性便秘大鼠模型远端结肠 AQP4 表达的实验研究[J]. *中华中医药学刊*,2010,28(10):2072-2074.
- [7] 杜丽娟,吴至久,唐学贵,等.便塞通合剂对便秘模型大鼠 PGP9.5 及 SS 在结肠组织中表达的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2015,23(9):604-607.
- [8] 杜丽娟,唐学贵,吴至久,等.便塞通合剂对便秘大鼠模型 AQP3 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*,2013,31(5):1071-1073,1221.
- [9] 申旭龙,占煜,任敏,等.基于 AQP3 介导结肠水液代谢探讨便塞通合剂通便作用的实验研究[J]. *中华中医药学刊*,2018,36(11):2621-2626.
- [10] Yan S,Yue Y,Sun M, *et al.* Comparative Transcriptome Analysis Reveals Relationship among mRNAs, lncRNAs, and circRNAs of Slow Transit Constipation [J]. *Biomed Research International*, 2021;6672899.
- [11] 陈奇.中药药理研究方法学[M].第三版.北京:人民卫生出版社,2011:1261-1263.
- [12] Zheng H,Liu YJ,Chen ZC, *et al.* miR-222 regulates cell growth, apoptosis, and autophagy of interstitial cells of Cajal isolated from slow transit constipation rats by targeting c-kit [J]. *Indian Journal of Gastroenterology*,2021,40(2):198-208.
- [13] Yang H,Luo H,Li YH. Effects of epidural infusion of morphine combined with small-dose naloxone on gastrointestinal interstitial cells of Cajal in rabbits [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*,2019,23(6):2596.
- [14] Liu Y,Yang L,Bi C, *et al.* Nostoc sphaeroides Kutz Polysaccharide Improved Constipation and Promoted Intestinal Motility in Rats [J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*,2021;5596531.
- [15] Zhao Q,Xing F,Tao Y, *et al.* Xiaozhang Tie Improves Intestinal Motility in Rats With Cirrhotic Ascites by Regulating the Stem Cell Factor/c-kit Pathway in Interstitial Cells of Cajal [J]. *Frontiers in Pharmacology*,2020,11:1.
- [16] Zhang X,Zheng FJ,Zhang Z. Therapeutic effect of Cistanche deserticola on defecation in senile constipation rat model through stem cell factor/c-kit signaling pathway [J]. *World Journal of Gastroenterology*,2021,27(32):5392-5403.

(收稿日期:2022-04-20

修回日期:2022-11-14)