HCN 通道在生物胃肠道起搏机制中作用研究现状

徐 纯 王景杰△

(第四军医大学唐都医院消化内科 陕西 西安 710038)

摘要：HCN 通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels)是一种超极化激活的，钠、钾、钙离子混合通透的，直接受 cAMP 调控的离子通道，在人体内的分布具有一定的组织和细胞特异性，其不仅与神经系统疾病联系紧密，与胃肠道动力障碍疾病也存在一定联系。对 HCN 通道生理功能、在胃肠起搏电流形成中作用及与疾病的关系的深入了解，必将对今后的研究以及临床治疗有实际意义。

关键词：超极化激活环核苷酸门控阳离子通道；胃肠道；起搏电流；ICC

中图分类号：Q593，R333 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2012)10-1992-03

Research on the Function of HCN Channels in Pace-making Mechanisms of Biological Gastrointestinal Tract

XU Chun, WANG Jing-jie△

(Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, 4th Military Medical University, Xi'an 710038, China)

ABSTRACT: Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels are hyperpolarization-activated ion channels which can be regulated directly by cAMP and penetrated by Na^+, Ka^+ and Ca^{2+}. The distribution of the HCN channels in human body shows certain specificities in tissues and cells. They are not only in close relevance with nerve system diseases, but also in connection with gastrointestinal motility diseases. A deepgoing understanding of the physiological functions of HCN channels、the role in the formation of pacemaker current and relation with diseases will undoubtedly have practical significance for the researches and clinical treatments in the future.

Key words: Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels; Gastrointestinal tract; Pacemaker current; Interstitial cells of Cajal

Chinese Library Classification: Q593, R333 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)10-1992-03

引言

HCN 通道的研究起源于 Ih 的发现，1976 年 Noma 首次报道在家兔心脏窦房结组织记录到一种超极化激活的内向电流，称为 If。随后 Brown 和 Di.Francesco 发现这一电流是膜电位超极化激活的内向阳离子电流，电流激活的大小与速率呈电压依赖性，并能被胞外的 Cs+ 特异性阻断，而后在感光细胞和海马 CA1 区的锥体细胞也记录到这种超极化激活的内向电流，称为 Iq。在神经系统，这种超极化激活电流称为 Ih，其具有稳定细胞膜电位、参与心脏和神经节律调节、参与树突整合，以及调节神经递质释放等生理功能[1]。HCN 通道是一个重要的起搏通道，已经被证明在神经系统中有多方面的功能并与癫痫的异常神经元兴奋性有关[2]，以及与心脏的起搏及其调节作用也有着重要的关系。目前对 HCN 的研究已经不局限于中枢神经系统，对 HCN 通道在胃肠道起搏机制中作用的研究业已深入开展。

1 HCN 通道概述

1.1 HCN 通道的分子结构

在哺乳动物(人和鼠)中，HCN 通道家族有 4 个亚型，分别为 HCN1，HCN2，HCN3，HCN4。这 4 种 HCN 亚型在异源细胞表达中都表现为同源聚合、超极化激活、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monomphsopate，cAMP) 调节的非选择性阳离子电流，但其动力学、稳态电压依赖性和 cAMP 对它们的调节程度表现不同，并且与钾通道和环核苷酸门控通道有高度同源性。HCN 的分子包括六个跨膜区，这六个跨膜区分别称为 Sl-S6，其中各个亚型的激活曲线由 S1、S2 及它们之间的连接环决定，带高度正电荷的 S4 区起着电压感受器的作用[3]，并且高度保守的 S5 与 S6 之间的孔道 P 区还具有大多数钾离子选择性通道标志性的 GYG 序列。胞内区的 N 端是糖基化位点，而胞内区 C 端是环核苷酸结合区，该结构是超极化激活的环核苷酸控制的离子通道的共同结构，可与 cAMP 结合，它的作用是调节 If 通道对 cAMP 的反应。将环核苷酸结合区切除后可模拟 cAMP 效应，即 HCN 门控的电压依赖性被移向更正的电压水平，其幅度类似于 cAMP 饱和浓度时的最大效应[4-6]。

1.2 HCN 通道分布特点及作用

HCN 的 4 种(HCN1～4)亚型在各种哺乳动物脑内均有表达，其中 HCN3 表达最少，HCN2 表达多、分布广、在大多数脑区都有表达，HCN1 和 HCN4 分布较局限，分布位置相互补充[7]。HCN1 主要在新皮质、海马、小脑皮质表达，在大脑皮质第 V 层锥体神经元高度表达，而在皮质其它层没有表达，这

作者简介：徐纯(1985-)，男，硕士研究生，主要研究方向：胃肠功能性疾病；电话：18729057889；E-mail：xuchun1985@163.com

△通讯作者：王景杰，E-mail：jingjie@fmmu.edu.cn

(收稿日期：2011-09-15 接受日期：2011-10-12)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

种 mRNA 高表达与第 V 层高 Ih 电流密度一致。HCN4 在内侧缰核、丘脑、嗅球、基底神经节的某些特定神经元高度表达，而 HCN3 表达最弱。HCN1 和 HCN2 在海马多形细胞层和透明层都有分散的神经元表达。HCN4 在海马和大脑皮质有微弱表达。最近研究表明所有针对 LHB(lateral habenular complex)腹侧被盖区或中缝核神经元都配备了 HCN 的亚基的 mRNA，虽然 HCN1 基因是稀缺的，大多数神经元都有 HCN2 及 HCN4mRNA 的强表达，并形成潜在异聚渠道[8]。

在心脏，HCN 基因家族存在 3 个，即 HCN1、HCN2 和 HCN4。窦房结是心脏的起搏点，自律性高，受神经和体液调控，主要表达 HCN4 和 HCN1，HCN4 的 Ih 存在电压依赖性的滞后现象，且受 cAMP 调制，可以推断 hHCN4 通道的滞后现象可能在窦房结起搏活动中起到了关键作用[9]；在心房肌组织上以 HCN2 和 HCN4 亚型表达为主[10]，在肺静脉与心房结合部也有 HCN2 的表达，许多研究结果显示在该部位的异常大量表达与房颤发生有密切关系[11]。自律性低的传导组织 Ih 电流小，主要表达 HCN4 和 HCN2。心脏起搏器通道是由 HCN 基因家族编码，并负责不同的细胞功能。

在外周神经系统，在小鼠感光细胞[12]、兔感光细胞内段和胞体[13]有高水平的 HCN1，而其它 3 种异构体没有表达。在大鼠视网膜上观察到 HCN 的 4 种亚型在视网膜上都有不同的表达，特别是不同类的双极细胞有不同量的 HCN，没有发现形成 HCN 异源寡聚体的证据，HCN 在双极细胞和光感受器的突触末端有浓密的聚集[14]。在背根神经节(dorsal root ganglion，DRG)表达主要是 HCN1，其次是 HCN2，HCN3 和 HCN4。另外，在味觉感受器(味蕾)产生酸觉信号[15]的反应时以及在嗅觉感受神经元[16]和听觉感受神经元[17]也有 HCN 表达，Ih 还参与了对气味反应和声音的传递过程。

1.3 HCN 通道电生理特性及调节因素

1.3.1 HCN 通道的电生理特性 HCN 通道的显著激活电位为 -50～-60 mV，接近大多数细胞的静息电位，在超极化时激活。通道在过度极化时开放，通道激活通常有明显的延迟，去极化时失活，这与其他大多数通道去极化时激活不同。激活曲线呈现电压依赖性的 s 形曲线，能很好地被 Bohzmann 方程拟合。HCN 离子通道不仅可以通透钠离子和钾离子，在进入细胞的离子中还有 0.6%的钙离子，即钠、钾、钙离子混合通透，而且这种钙离子能把电学信号转换成生物功能信号，为起搏神经元和心脏有节律的起搏产生重要驱动作用[18]。If 电流是在正常生理条件下其相对通透比 PNa/ PK /PCa 为 0.2～0.4。膜的反转电位在 -25 mV 左右，在通常的静息膜电位(-65～-75 mV) HCN 通道即被激活，产生净内向电流，主要由 Na 携带，使膜电位去极化，接近阈电位，所以能提高细胞兴奋性，促进动作电位发放。正是这种去极化电流的产生引起窦房结细胞膜电位去极化至接近 Ca^{2+} 通道激活的阈值，导致 Ca^{2+} 通道开放，触发动作电位，从而启动窦房结细胞的节律性电兴奋发放。微弱的单通道电导对锂离子不通透，而极微量的 Cs 离子就能完全阻断这一通道[19]。

1.3.2 HCN 通道的调节因素 HCN 通道主要受环磷酸腺苷(cAMP)调节，cAMP 能与 HCN 通道直接结合，增强通道活性，使门控电压向去极化移动，但是 cAMP 是与 If 通道直接作用而不依赖于磷酸化作用，即只改变 Ih 的激活速度，而不影响 Ih 的最大电流，从而影响舒张除极的斜率和心率。且 HCN 四种亚型对 cAMP 的反应不一致，HCN3、4 的反应最强，HCN2 次之，HCN1 几乎不受 cAMP 的调节。另外，cGMP 也能与该位点结合促进通道激活，但亲和力比 cAMP 低。另外，最近研究证明脂多糖(LPS)会损害人的心房肌细胞的起搏电流，主要是由于脂多糖的应用降低了通道激活时的电压依赖性从而对 HCN2 通道介导的电流 Ih 产生了强大的抑制作用[20]。此外，多种神经递质通过对胞内 cAMP 的调节调控 HCN 通道，如去甲肾上腺素(NA)、5- 羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱(ACh)、前列腺素(PGE2)、P 物质(substance P)以及阿片肽(opioid)等。

2 生物胃肠道起搏的生理基础

在胃肠平滑肌可记录到膜电位缓慢的节律性去极化波，即基本电节律(basic electric rhythm)或称 SW，它决定着平滑肌收缩节律，调控胃肠运动发生的时间、地点、频率和方向。关于胃肠道 SW 的发生，传统观点认为，胃肠 SW 源于纵行肌细胞并以电紧张方式向环行肌及远端传播。然而近年来从单细胞记录和分子水平研究均证明，胃肠道无论是纵行肌或是环行肌细胞均不具备发动 SW 的能力，而位于环行肌粘膜下边缘及肠肌丛的 ICC 才是胃肠慢波活动的起搏器和传导者[21]。ICC 主要特点有：①ICC 富含线粒体；②ICC 与 ICC、平滑肌细胞间有广泛的缝隙连接；③分离的 ICC 是一种可兴奋性细胞，膜电位能自发产生周期性去极化和细胞内 Ca^{2+} 浓度变化[21]，而平滑肌细胞本身无自发电节律；④ ICC 发育及功能维持需要 c-kit 的表达[22]；⑤原位同步记录发现：ICC 产生的起搏电位频率、持续时间与邻近环形平滑肌层的慢波频率一致，且 ICC 去极化发生在平滑肌去极化之前。⑥ICC 表达一种低阈值的阳离子离子通道，类似其他起搏细胞[23]。提示慢波是由 ICC 产生的，ICC 是胃肠节律性电活动的发起者[24]。

在 ICC 尤其是 ICC-MY 均能记录到起搏电位，是由具有不同药理学特性的两个时相组成的，第一相电位的快速上升期，持续时间约 1s，当细胞外[Ca^{2+}]降低或使用镍离子可以使该相消失；第二相平台期，在胃窦部持续 5~10s，在小肠仅持续约 1s，在胞内钙泵抑制剂或氯离子通道抑制剂存在时，该相消失[25]。根据 ICC 上存在的离子通道，目前有关 ICC 产生起搏电流机制存在两个主要学说：(1)是[Ca^{2+}]激活氯通道学说。(2)是低[Ca^{2+}]敏感性非选择性阳离子通道学说。

一个具有自律兴奋细胞要在没有外界刺激状态下，自发产生膜电位波动或触发动作电位产生，必须存在“自发性”内向性阳离子流也就是起搏电流，而介导内向离子流的载体就是离子通道，且介导自律兴奋细胞周期性电活动的离子通道本身必须具有自身周期性通道开放 - 关闭特点。在周期性始发内向性阳离子流活动的触发下，才会进一步引发细胞膜上离子通道可再生式开放，启动周期性可扩播性动作电位的产生。

3 HCN 通道与胃肠道起搏

在胃肠道 HCN1~4 中，以 HCN1~2 表达最为丰富，HCN3~4 仅存微量表达，HCN1 分布于包括食道下端至结肠所

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

有区段内，与 ICC 身份标志 c-kit 的双标结果显示其分布细胞均为 ICC 细胞，尤其是在 ICC-MY 分布密集。HCN1 在 ICC 上的特异分布表明该通道可能在 ICC 节律性起搏电流的产生中发挥重要作用，这可能是“低[Ca^{2+}]敏感性非选择性阳离子通道”学说主张的但又未明确的三要素之一“具有节律性”的细胞膜非选择性阳离子通道要素的主要通道。

HCN2 阳性神经元分布密度在胃肠道各段存在较大差异，以结肠密度最高，胃次之，小肠略低。HCN2 的免疫组化结果显示其分布部位以十二指肠、空、回肠区段为主，其阳性结果呈串珠状，与神经纤维身份标志 PGP9.5 (Protein gene product 9.5, PGP9.5) 双标记显示为阳性，表明 HCN2 分布于胃肠道神经纤维上并与神经递质共存[26]。利用胆碱能神经元标志物胆碱乙酰转移酶(ChAT)和 ICCs 的标志物(c-kit 蛋白)分别与 HCN2 通道进行双重免疫染色，可见 HCN2 存在于胆碱能神经元，未见 HCN2 存在于 ICCs 的胞体，ICCs 的突起与 HCN2 阳性神经元距离很近。说明 HCN2 可能主要在胃肠道的动力调节方面起着较为重要的作用而并不直接参与 ICC 起搏[27]。

4 展望

HCN 通道的研究起步较晚，但发展很快。由于 HCN 通道一些特别的性质(如超极化激活、cAMP 直接调控)，使之从上世纪 7O 年代起就成为研究的热点，目前已被证明在神经系统中有多方面的功能并与癫痫等神经疾病有关。近年来，HCN 通道在胃肠运动障碍疾病中的研究业已成为热点，胃肠节律源于胃肠道内 Cajal 间质细胞 (ICCs)，ICCs 是胃肠电节律起始与传播者。而前期我室从超微结构、免疫荧光双标、蛋白胚胎发育表达三个层面上，发现大鼠胃肠道 ICC 上有自律性节律产生离子通道 - 超极化激活性环核苷酸门控性阳离子非选择性通道 (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation nonselective channel 1, HCN1) 特异分布，而已知 HCN1 介导的 If 电流是一种非特异性阳离子电流，可引发细胞自身去极化，形成自身自发节律并且其表达与胃肠节律蠕动产生时期吻合，因此，我们首次提出 ICC 上 HCN1 的自发性电流可能是引发 ICC 节律性放电产生的发起者。因此我们希望通过更深入的研究，明确 HCN1 在 ICCs 电节律产生中的地位，为阐明 ICCs 电节律产生及胃肠节律蠕动调节机制提供实验依据。

参 考 文 献(References)

[1] Robinson RB, Siegelbaum SA. Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function [J]. Annu Rev Physiol, 2003, 65:453-480

[2] Noam Y, Bernard C, Baram TZ. Towards an integrated view of HCN channel role in epilepsy [J]. Curr Opin Neurobiol, 2011, 20 [Epub ahead of print]

[3] Page HC, Munsch T. Modulation of the hyperpolarization-activated cation current of rat thalamie relay neurons by intracellular pH [J]. J Physiol, 1999, 519: 493-504

[4] Beaumont V, Zucker RS. Enhancement of Synaptic Transmission by Cyclic AMP Modulation of Presynaptic lh Channels [J]. lNat Neurosci, 2000, 3(2): 133-141

[5] Poolos NP, Migliore M, Johnston D. Pharmacological Upregulation of H-channels Reduces the Excitability of Pyramidal Neuron Dendrites[J]. Nat Neurosci, 2002, 5(8): 767-774

[6] Stevens DR, Seifert R, Bufe B, et a1. Hyperpolarization-activated Channels HCN1 and HCN4 Mediate Responses to Sour Stimuli [J]. Nature, 2001, 413: 63l-635

[7] Ying S-W, Jia F, Abbas SY, et a1. Dendritic HCN2 channels constrain glutamate-driven excitability in reticular tha1amic neurons [J]. J Neurosci, 2007,27: 8719-8732

[8] Poller WC, Bernard R, Derst C, et al. Lateral habenular neurons projecting to reward-processing monoaminergic nuclei express hyperpolarization-activated cyclic nucleotid-gated cation channels[J]. Neuroscience, 2011, l 24 [Epub ahead of print]

[9] Xiao Yong-Fu, Natalie Chandler, Halina Dobrzynski, et al. Hysteresis in human HCN4 channels: A crucial feature potentially affecting sinoatrial node pacemaking [J]. Acta Physiologica Sinica, 2010, 62 (1): 1-13

[10] Accili EA, Proenza C, Baruscottil M, et a1. From funny current to HCN channels: 20 years of excitation [J]. News physiol Sci, 2002m 17: 32

[11] Milanesi R. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardic pacemaker channel[J]. N Engl J Med, 2006, 354: 151-157

[12] Kawai F. Horiguchi M, Suzuki H, et a1. Modulation by Hyperpo1arization- activated Cationic Currents of Voltage Responses in Human Rods [J]. Brain Res, 2002, 943(1): 48-55

[13] Moosmang S, Stieber J. Zong X, et a1. Cellular Expression and Functiona1 Characterization of Four Hyperpolarization-activated Pacemaker Channels in Cardiac and Neurona1 Tissues [J]. Eur J Biochem, 2001, 268(6): 1646-l652

[14] Muller F. Scholten A, Ivanova E, et a1. HCN Channels Are Expressed Differentially in Retina1 Bipolar Cells and Concentrated at Synoptic Terminals[J]. Eur J Neurosci, 2003, 17(10): 2084-2096

[15] Stevens DR, Seifert R., Bufe B., et al. Hyperpolarization-activated Channels HCN1 and HCN4 Mediate Responses to Sour Stimuli [J]. Nature, 200l, 4l3(6856): 631-635

[16] Vargas G, Luckro M T. Dopamine Modulates Inwardly Rectifying Hyperpolarization-activated Current (Ih) in Cultured Rat Olfactory Receptor Neurons[J]. J Neurophysiol, 1999, 81(1): 149-l58

[17] Pal B, Por A, Szucs G, et al. HCN Channels Contribute to the Intrinsic Activity of Cochlear Pyramidal Cells [J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(10): 2189-2199

[18] Yu X, Duan KL, Shang CF, et al. Calcium influx through hyperpolarization-activated cation channels (I (h) channels) contributes to activity-evoked neuronal secretion[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(4): 1051-1056

[19] Chen J, Piper DR, Sanguinetti MC. Voltage sensing and activation gating of HCN pacemaker channels [J]. Trends Cadiovasc Med, 2002, 12(2): 42-45

[20] KlÖckner U, Rueckschloss U, Grossmann C, et al. Differential reduction of HCN channel activity by various types of lipopolysaccharide[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(2): 226-235 Epub 2011 May 14

[21] Huizinga JD, et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity[J]. Nature, 1995, 373: 347-349

[22] Sanders KM, et al. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. Annu[J]. Rev. Physiol, 2006, 68: 307-343

(下转第 1961 页)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[3] 鲍宏玮，严立生，钮心刚，等. 80 岁以上髋部骨折患者的围手术期处理 [J]. 中国骨与关节损伤杂志，2010，25 (4)：323-324
Bao Hong-wei, Yan Li-sheng, Niu Xin-gang, et al. Deal with the perioperative patients of hip fracture over the age of 80 [J]. Chinese Journal of Bone and Joint Injury, 2010, 25 (4) : 323-324

[4] 李世和，李骅，王兵，等. 影响髋臼骨折治疗效果的各种因素. [J]. 中华创伤骨科杂志，2003，5 (1)：59-62
Li Shi-he, Li Ye, Wang Bing, et al. Factors affecting the effects of acetabular fracture treatment [J]. Chinese Journal of Orthopaedic Trauma, 2003，5(1):59-62

[5] 牟永忠，陈天国，赵正旭，等. 80 岁以上高龄股骨颈骨折关节置换术手术安全性的研究 [J]. 骨与关节损伤杂志，2004，19 (7)：451-453
Mou Yong-zhong, Chen Tian-guo, Zhao Zheng-xu, et al. Safety of total hip joint replacement for treatment of the femoral neck fracture in advanced age [J]. The Journal of Bone and Joint Injury, 2004, 19(7): 451-453

[6] 张运剑，赵宁，夏国光，等. 骨科手术后肺栓塞死亡的危险因素研究 [J]. 北京大学学报：医学版, 2010, 42(6): 708-712
Zhang Yun-jian, Zhao Ning, Xia Guo-guang, et al. Prognostic factors for patients with pulmonary thromboembolism after orthopaedic surgery [J]. Journal of Peking University: Health Sciences, 2010, 42 (6): 708-712

[7] 王雨, 王爱民. 与骨水泥相关的肺栓塞[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(8): 615-616
Wang Yu, Wang Ai-min. Pulmonary embolism associated with bone cement[J]. The Orthopedic Journal of China, 2005, 13(8): 615-616

[8] 郝东升,尹芸生,王东，等. 骨科围手术期急性致死性肺栓塞的诊断和治疗[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(3): 183-186
Hao Dong-sheng, Yin Yun-sheng, Wang Dong, et al. Diagnosis and treatment of acute fatal pulmonary thromboembolism in orthopeadic perioperation [J]. The Orthopedic Journal of China, 2007, 15 (3): 183-186

[9] 关继奎，张英，孙远新，等. 骨折引起肺动脉栓塞的临床分析 [J]. 黑龙江医学，2008，32 (11)：846-847
Guan Ji-kui, Zhang Ying, Sun Yuan-xin, et al. The clinic study of the pulmonary embolism by the fracture [J]. Hei Long Jiang Medical Journal, 2008, 32 (11) : 846-847

[10] Ollendorf DA,Vera-Llonch M, Oster G. Cost of venous thromboembolism following major orthopedic surgery in hospitalized patients [J]. Am J Health Syst Pham, 2002, 59(18): 1750-1754

[11] 郭世绂. 几种严重骨科并发症 [J]. 骨科并发症防治杂志, 1993, 2 (1)：1
Guo Shi-fu. Several serious complications of orthopedic[J]. Journal of prevention of forthopaedic complications,1993, 2 (1) :1

[12] 陆慰萱，李方，朱元珏,等. 肺血栓栓塞 52 例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 1998, 37 (4) :227-230
Lu Wei-xuan, Li Fang, Zhu Yuan-jue, et al. A retrospective study of 52 cases of pulmonary thromboembolism [J]. Chinese journal of internal medicine, 1998, 37 (4): 227-230

[13] 张建政，孙天胜，刘智,等. 骨科围手术期致死性肺栓塞的特点 [J]. 中国矫形外科杂志，2009, 17(18): 1375-1377
Zhang Jian-zheng, Sun Tian-sheng, Liu Zhi, et al. Characteristics of fatal pulmonary embolism due to peri-operative orthopedic surgery [J]. The Orthopedic Journal of China, 2009, 17(18): 1375-1377

[14] 姚长海,侯树勋,文仲光，等.骨科手术后肺栓塞的诊断与治疗. [J]. 中国矫形外科杂志, 2003, 11(1): 30-33
Yao Chang-hai, Hou Shu-xun, Wen Zhong-guang, et al. The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism following orthopaedic Surgery[J]. The Orthopedic Journal of China, 2003, 11(1): 30-33

[15] 林德平，蔡招林. 骨盆骨折并发出血性休克早期抢救探讨. [J]. 中国基层医药，2006, 13 (6)：991-992
Lin De-ping, Cai Zhao-lin. The importance of early treatment of pelvic fracture combine with hemorrhagic shock [J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2006, 13 (6) :991-992

[16] 谭宗奎，陈庄洪，蔡贤华，等. 交通事故与高处坠落致骨折特点分析. [J]. 创伤外科杂志，2004, 6 (2)：97-99
Tan Zong-kui, Chen Zhuang-hong, Cai Xian-hua. Characteristic analysis of bone injuries following traffic accident and fall from high places [J]. Journal of Traumatic Surgery, 2004, 6 (2) :97-99

（上接第 1994 页）

[23] Sanders KM, et al. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract [J]. Gastroenterol, 1996, 111: 492-515

[24] Ward SM, et al. Involvement of intramuscular interstial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract[J]. J Physiol, 2006, 576(3):675-682

[25] Park SJ, et al. Volume-activated chloride currents in interstitial cells of Cajal [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 289: 791-797

[26] 严 慧，王景杰，黄裕新，等. HCN2 在胃的分布及与递质共存的关系[J].山西医科大学学报, 2009, 40 (11) : 961-963
Yan Hui，Wang Jing-jie，Huang Yu-xin，et al. Experimental study on distribution of HCN2 in stomach and its co-localization with some neurotransmitters[J]. Shanxi Med Univ, 2009, 40 (11) :961-963

[27] 熊承杰，梅峰，韩鹃，等. HCN2 阳性细胞在小鼠胃肠道肌间神经丛内的分布[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(5): 409-413
Xiong Cheng-jie, Mei Feng, Han Juan，et al. Distribution of HCN2-immunoreactive cells in myenteric nerve plexus of mouse digestive tract [J]. Acta Academiae Medicine ae Militaris Tertiae, 2010, 32(5): 409-413

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net