

• 综述 •

中药活性成分治疗功能性便秘的药理作用研究进展

洪关婷, 杨勇军*

川北医学院附属医院, 四川 南充 637000

摘要: 功能性便秘为临床常见病、多发病, 当前治疗功能性便秘的药物主要包括渗透性泻药和促进胃肠道动力药, 但这些药物的长期使用或使用不当可能引起不良反应。中药活性成分可通过调节肠道菌群结构、调节胃肠激素水平、促进 Cajal 间质细胞增殖、调控肠神经系统和肠道微环境、调控水通道蛋白表达治疗功能性便秘。总结了中药活性成分治疗功能性便秘的药理作用研究进展, 以期为功能性便秘用药提供参考。

关键词: 中药活性成分; 功能性便秘; 肠道菌群; 胃肠激素; Cajal 间质细胞; 肠神经系统; 肠道微环境; 水通道蛋白

中图分类号: R285; R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)11-2970-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.039

Pharmacological research progress on active ingredients in traditional Chinese medicine in treating functional constipation

HONG Guanting, YANG Yongjun

Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Abstract: Functional constipation is a common and frequently occurring clinical disease. The current drugs used to treat functional constipation mainly include osmotic laxatives and gastrointestinal motility promoting drugs. However, long-term or improper use of these drugs may cause adverse reactions. The active ingredients in traditional Chinese medicine can treat functional constipation by regulating intestinal flora structure, adjusting gastrointestinal hormone levels, promoting Cajal interstitial cell proliferation, regulating the intestinal nervous system and intestinal microenvironment, and regulating aquaporin expression. This article summarizes the pharmacological research progress of active ingredients in traditional Chinese medicine for the treatment of functional constipation, in order to provide reference for the medication of functional constipation.

Key words: active ingredient in traditional Chinese medicine; functional constipation; intestinal flora; gastrointestinal hormone; Cajal interstitial cell; intestinal nervous system; intestinal microenvironment; aquaporin expression

功能性便秘指的是在肠道无器质性病变的情况下诱发的便秘, 患者通常表现为排便困难、次数减少, 大便为干燥或硬结等性状, 可伴有腹痛、腹胀等^[1]。功能性便秘为临床常见病、多发病, 长期便秘可能会继发功能性消化不良等胃肠疾病, 严重者还可能继发结直肠癌、肠道梗阻等危急重症, 极大影响患者的生命安全^[2]。根据流行病学调查, 全球的功能性便秘患病率为 14%, 由于人群饮食结构变化和生活方式改变, 功能性便秘的患病率正在逐

年上升, 在我国成年人中, 功能性便秘的总患病率达到了 10.9%, 女性的患病率更高, 为 11.5%^[3-4]。当前治疗功能性便秘的药物主要包括渗透性泻药和促进胃肠道动力药, 包括乳果糖口服溶液、莫沙必利等。但这些药物的长期使用或使用不当可能引起疾病加重、药物依赖性、维生素吸收障碍等不良反应, 导致功能性便秘患者症状反复发作, 预后也较差^[5]。2017 年, 中华中医药学会发布了《便秘中医诊疗专家共识意见 (2017)》, 指出便秘可分 7 种

收稿日期: 2024-08-21

基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项项目 (2018LC020)

作者简介: 洪关婷 (1998—), 女, 四川自贡人, 硕士, 研究方向为中西医结合治疗肛肠疾病。E-mail: 2983490459@qq.com

*通信作者: 杨勇军 (1968—), 男, 四川南充人, 主任医师, 研究方向为中西医结合治疗肛肠疾病。E-mail: yyjun2007@126.com

证型,并分别提出了相应的中医内治或外治方法^[6]。近年来,中药治疗功能性便秘取得了较大研究进展,对其治疗机制的研究也不断深入。中药活性成分可通过调节肠道菌群结构、调节胃肠激素水平、促进 Cajal 间质细胞增殖、调控肠神经系统和肠道微环境、调控水通道蛋白表达治疗功能性便秘。本文总结了中药活性成分治疗功能性便秘的药理作用研究进展,以期为进一步研究提供参考。

1 调节肠道菌群结构

人体肠道内的菌群具有多样性和稳定性,这些微生物的平衡在维持肠道健康上具有重要作用,与正常人群相比,功能性便秘患者的肠道菌群在数量、种类等特点上有显著差异^[7]。研究发现,通过实时荧光定量聚合酶链反应法检测,便秘人群的肠道菌群变化主要表现为双歧杆菌、类杆菌、乳酸杆菌、罗氏菌等菌群丰度较正常人群减少,异型葡萄球菌、普雷沃茨菌等菌群丰度较正常人群增加^[7-8]。当肠道黏膜屏障功能发生损伤,出现肠道菌群移位等表现时,菌群的异常也可以影响酪氨酸代谢酶色氨酸羟化酶的表达,刺激肠上皮细胞,催化肠嗜铬细胞合成并分泌神经递质,刺激肠神经系统,进一步影响肠道蠕动,因此调节肠道菌群可有效干预便秘^[9]。研究发现,党参多糖对多种肠道菌群具有调节活性,其中刺激双歧杆菌生长的作用最明显^[10]。Jing 等^[11]研究表明,党参多糖可以通过增加双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌的丰度以及减少脱硫弧菌、另枝杆菌等有害菌群的丰度以改善结肠炎小鼠的肠道菌群,缓解结肠炎症。黄芪多糖也具有类似活性,可以呈浓度相关性地促进卷曲乳杆菌生长,改善肠道菌群数量和结构,从而改变菌群多样性,且最佳质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$,最佳作用时间为 14 h^[12-13]。番泻苷 A 是番泻叶泻下作用的主要活性成分,可通过提高乳酸杆菌属、罗姆布茨菌丰度,降低黏蛋白-阿克曼氏菌等菌群丰度,以调节肠道微生物群,改善小肠推进,缓解便秘^[14]。

短链脂肪酸是膳食纤维与肠道微生物发酵后的一种代谢产物,可通过激活 G 蛋白偶联受体以调节肠道功能,还可以通过抑制相关蛋白、基因表达来发挥肠道屏障保护作用^[15]。研究发现白术多糖具有显著的肠道菌群调节活性,可以增加肠道毛螺菌属、普通拟杆菌属等菌群,影响人体对营养物质消化,使肠道产生短链脂肪酸、氨基酸等以保护胃肠道,减轻小鼠便秘情况^[16-17]。人参多糖、麦冬多糖

均被发现明确的提升肠道双歧杆菌、乳酸杆菌的药理活性。人参多糖还可降低厚壁菌门/拟杆菌门比值,提升拟杆菌属、布劳特菌属等丰度以恢复肠道微生态;麦冬多糖可抑制乳球菌属、肠杆菌属等有害菌,促进 *Aliistipes*、瘤胃梭菌属等有益菌^[18-19]。枸杞多糖还可以通过增加肠道乳酸杆菌属、普雷沃茨菌属、丁酸菌属等菌群丰度,抑制毛螺菌属、瘤胃球菌属等菌群丰度来发挥肠道炎症改善作用,发挥免疫调节作用^[20]。动物实验发现,石斛多糖能通过增加阿克曼菌属、*Faecalibacteriu* 等短链脂肪酸产生菌、拟杆菌属、乳酸杆菌属、葡萄球菌属、肠黏膜 *Muribaculaceae* 等菌群生长,抑制变形菌门细菌等以增强机体免疫、减轻右旋糖酐硫酸钠诱导的小鼠结肠炎症^[21]。绞股蓝皂苷中含有人参皂苷 Rb₃、Rd,可以增加肠道乳酸杆菌、双歧杆菌的相对丰度来调节肠道有益菌群^[22]。此外,山药多糖可以促进乳酸杆菌属、阿克曼菌属细菌^[23];条浒苔多糖可以增加雌性小鼠肠道双歧杆菌,并增加雄性小鼠肠道乳酸杆菌丰度^[24];茯苓多糖可促进肠道乳酸杆菌、双歧杆菌、丁酸球菌菌群生长^[25];灵芝多糖 F31 也能增加肠道拟杆菌属、乳酸杆菌属数量,以降低血糖^[26]。芍药苷能通过肠道有益菌群的丰度增加来改善肠道微生物稳态,增加短链脂肪酸的生成以发挥相关作用^[27]。厚朴酚(剂量 40 mg/kg)能显著改善冰水灌胃法致便秘型肠易激综合征大鼠肠道菌群结构,增加大鼠粪便含水量^[28]。

2 调节胃肠激素水平

正常情况下,人体的胃肠激素维持在一定水平以保持消化系统的正常功能^[29]。胃肠激素通常由消化道神经内分泌细胞合成,其含量降低时,肠道神经系统发生传输障碍,引起排空能力下降,导致便秘的发生^[30]。胃泌素是由胃肠黏膜细胞分泌的多肽类激素,可刺激组胺形成,以激活 H₂ 受体分泌胃酸,使胃肠平滑肌收缩加快,加快胃排空进程^[31]。胆囊收缩素也是一种由小肠上段细胞分泌的多肽类激素,可促进各种消化酶的产生,以参与胆囊排空、延缓胃排空、胆汁排出等,因此胆囊收缩素可促进胃排空以缓解便秘^[32]。胃动素由小肠 Mo 细胞分泌,其主要作用是促进胃肠道运动、水电解质运输过程,因此其增加可使结肠运动加快,促进肠内容物排出,还能促进胰岛素分泌,以加速胃、胆囊排空进程^[33]。胃饥饿素可由胃和胰腺细胞产生,也是多肽类激素,可通过血液循环分布到脑垂体和胃

肠道,与相关受体结合,产生饥饿,因此胃饥饿素也可以促进胃排空进程^[34]。

Zhu 等^[35]研究发现,枳壳水煎剂中的橙皮苷可显著上调大鼠的胃泌素、胃动素和胃饥饿素,促进大鼠胃排空和小肠推进,此外其还能上调血清胆囊收缩素水平,但胃排空并未延迟,因此橙皮苷对胃肠道促进功能可能强于抑制功能。对于脾虚型大鼠,柚皮苷、新橙皮苷可升高其血清胃泌素、胃动素水平,增强胃肠道节律收缩^[36]。Qiao 等^[37]研究发现,枳壳中的柚皮素、橙皮素、新橙皮苷均能促进小鼠胃泌素、胃动素表达,使其胃排空和肠道蠕动速度加快。枳壳中的水合橙皮内酯也可以促进大鼠的胃排空和肠道转运进程,而在使用胃饥饿素拮抗剂后,这种药理活性被阻断,因此水合橙皮内酯的作用可能是通过胃饥饿素刺激机制实现的^[38]。Jang 等^[39]研究发现,枳壳中的柚皮苷、柚皮素可以通过胃饥饿素受体激活来促进机体蛋白质合成,加快胃排空,改善大鼠胃肠动力障碍,增强胃肠运动。厚朴也有胃肠运动的双向调节作用,研究发现厚朴酚可以促进胃泌素和胃动素合成和分泌,作用与酪氨酸蛋白激酶生长因子受体、短链脂肪酸等机制相似,产生胃排空和胃肠推进作用^[40]。桃胶也具有润肠通便的功效,其含有丰富的多糖,刘晶等^[41]研究发现,对于便秘小鼠给予桃胶多糖,可以显著增加小鼠的自主活动,升高其粪便含水量,加快胃排空,减轻肠黏膜损伤,检测血清胃泌素、胃动素发现二者均有升高,因此桃胶多糖改善便秘的机制可能是胃肠激素水平改善。

3 促进 Cajal 间质细胞增殖

调节肠道功能运动的功能单位包括肠神经系统、Cajal 间质细胞、平滑肌细胞,其中任何一个环节的缺失,结构或功能出现障碍,都能导致肠道平滑肌无规则或收缩无效,引起便秘^[42]。Cajal 间质细胞可以调控胃肠传导,其数量或形态出现异常改变时就会出现便秘,因此 Cajal 间质细胞异常是便秘出现的重要原因。Cajal 间质细胞作为肠道自主运动的起搏器,与邻近平滑肌相连接,可以产生内向电流形成慢波,以调控平滑肌运动,增强肠道动力,促进肠蠕动^[43]。Huizing 等^[44-45]研究发现当结肠中的 Cajal 间质细胞损伤后,人类和大鼠均能出现便秘情况。研究显示,Cajal 间质细胞损伤可导致肠道肌肉、腺体等功能障碍,出现神经递质合成和分泌失调,同时肠道平滑肌收缩减弱,消化液减少,因

而导致功能性便秘发生^[46-47]。柚皮素通常可广泛存在于柑橘科水果以及蒲黄、枳实、枳壳、陈皮中, Kim 等^[48]通过酶解法分离小鼠小肠中的 Cajal 间质细胞,通过柚皮素干预后发现,柚皮素可通过环鸟苷磷酸/一氧化氮和相关离子通路抑制 Cajal 间质细胞电位以产生兴奋小肠推进作用。橙皮苷也能通过调节 Cajal 间质细胞的有丝分裂过程改善其细胞内线粒体损伤,以促进胃排空进程^[49]。干细胞生长因子(SCF)与其配体 c-kit 蛋白结合后,酪氨酸激酶、磷脂酰肌醇-3 激酶被激活,可以通过多种信号途径调动以促进 Cajal 间质细胞发育,研究发现 SCF-c-kit 表达缺乏小鼠体内亦出现多种 Cajal 间质细胞缺失^[50]。杏仁可用于治疗肠燥便秘,研究发现苦杏仁中的脂肪油可以上调大鼠结肠中 SCF、c-kit 蛋白和 mRNA 表达,以激活相关通路修复 Cajal 间质细胞,从而促进胃肠动力^[51]。计树灵等^[52]研究发现,大黄素可以发挥与杏仁相似的药理活性,提高 c-kit 和 SCF 蛋白表达,修复肠神经系统,缓解洛哌丁胺所致的小鼠便秘。槲皮素可广泛存在于山楂、柴胡、桑叶、银杏等中,为黄酮类化合物,研究发现槲皮素可以通过上调 c-kit、SCF 蛋白表达以调节胃激素胃泌素、胃动素,调控神经递质,提高洛哌丁胺所致便秘大鼠的胃肠转运效率,促进肠道蠕动,且以 25、50 mg/kg 效果最好^[53]。He 等^[54]研究发现黄芪甲苷也能通过抑制 Cajal 间质细胞的减少来改善结肠病变,促进肠道转运。

4 调控肠神经系统和肠道微环境

肠神经系统完全独立于中枢神经系统,由胃肠壁神经元组成,有胃肠道运动调节作用。肠神经系统的运动神经元可支配胃肠道平滑肌细胞,因此一旦肠神经系统发生损伤,影响平滑肌细胞功能,就会引起肠道蠕动减慢,出现便秘。平滑肌细胞的电位活动主要包括慢波和动作电位两种,前者为基本电节律,可调节平滑肌细胞的紧张程度,而后者需在前者基础上产生,当二者重合时肠道平滑肌才能收缩,结肠活动使食物加快向前运动,进而促进胃排空进程^[55]。川陈皮素存在于陈皮、枳实中,可以通过结肠肌电慢波的频率调节来加强肠神经系统传导进程,发挥治疗洛哌丁胺所致小鼠便秘的作用,且以 20、40 mg/kg 效果最好^[56]。大黄素也可以产生肠神经系统修复作用^[52]。

肠道微环境是一个由肠道细胞、微生物等组成的影响免疫相关细胞发育、增殖过程的微环境,肠

腔内微生物的多样性、数量在不同肠道分段均有差异,如消化道的酸碱度、氧气含量、微生物代谢产物从胃到肠逐渐改变^[57-58]。肠道微环境的平衡对于肠道黏膜免疫、黏膜屏障的稳定性具有重要作用。5-羟色胺(5-HT)是一种双向调节性神经递质,可诱导肠道神经递质分泌,改善肠道微生态环境,介导肠道免疫过程,与便秘的发生关系密切^[59]。约 95%的 5-HT 来源于胃肠道分泌,与受体结合后可被分解为 5-羟基吲哚乙酸,其中 5-HT_{3Rk} 可以通过细胞外钙离子浓度的提高增强 Cajal 间质细胞活性,以增加神经递质的合成与分泌,加快肠道动力,因此 5-HT 与胃肠动力障碍密切相关^[60]。研究发现,约 95%的 5-HT 来源于胃肠道分泌,其与受体结合后可被分解为 5-羟基吲哚乙酸,其中 5-HT_{3Rk} 可以通过细胞外钙离子浓度的提高增强 Cajal 间质细胞活性,以增加神经递质的合成与分泌,加快肠道动力,因此 5-HT 与胃肠动力障碍密切相关^[60]。肠道兴奋性神经递质 P 物质(SP)可以促进肠道平滑肌收缩,使肠道水电解质增加,SP 含量降低肠道动力下降^[61]。研究发现,厚朴酚可以上调便秘大鼠结肠中的 5-HT 及 SP 水平,提高 5-HT 受体敏感度,影响相关信号通路,以加快胃肠蠕动改善便秘^[28]。芦荟具有清热泻火通便的作用,Tang 等^[62]研究发现芦荟中的 β -胡萝卜素、花生四烯酸、芦荟大黄素、槲皮素等为其治疗便秘的主要活性成分,可以通过结肠中 5-HT 及 SP 合成与分泌的增加以治疗便秘。

5-HT 的另一受体 5-HT_{4R} 可以诱导兴奋性神经递质释放以促进消化液分泌,调节肠道平滑肌以调控胃肠道动力^[63]。橙皮苷广泛存在于陈皮、枳实、枳壳中,其具有抗炎抗氧化、抗菌、自由基清除等药理活性,Wu 等^[64]研究发现,橙皮苷可以增加肠道平滑肌细胞中 5-HT_{4R} 和游离钙离子水平来改善相关通路蛋白表达以促进大鼠的胃肠道传输。

肠道抑制性神经递质包括一氧化氮(NO)、血管活性肠肽(VIP)和生长抑素等。NO 是一种非肾上腺素能抑制性神经递质,可与其他神经递质共同调节维持胃肠道运动^[65]。白头翁皂苷 A 是白头翁中发挥泻下作用的重要活性成分,其可通过结肠黏液屏障调控,5-HT、NO 等神经递质的分泌调控来改善大鼠便秘^[66]。肉苁蓉总寡糖可以通过增加肠道神经因子 5-HT、VIP 分泌以发挥便秘调节作用^[67]。

5 调控水通道蛋白表达

水通道蛋白(AQP)是表达于胃肠道的跨膜蛋

白,目前已知有 13 种类型,主要负责胃肠道中水、相关离子的转运,控制水的进出^[68]。当 AQP 表达出现异常时,结肠水液代谢和通透性都会受到影响,导致肠液分泌减少,粪便含水量降低,出现便秘^[69]。AQP3 大多存在于结肠组织上皮细胞基底层,可介导水分子跨膜转运,当 AQP3 含量上升时,肠道内水透散性增加,肠运动和吸收水分子能力增强,可改善便秘^[70-71]。姜洪波等^[72]研究证实,大黄酸可降低结肠 AQP3 的表达以缓解便秘。AQP8 存在于结肠黏膜上皮和杯状细胞中,主要参与调控肠道水分子重吸收,当 AQP8 含量下降时,大肠重吸收水液减少,粪便含水量增多,可改善便秘^[73]。当归是治疗血虚便秘的主要中药,当归多糖、挥发油是其发挥疗效的主要活性成分,可通过结肠 AQP8 表达下调以增加肠液分泌,改善大便干燥,以治疗复方地芬诺酯、乙酰苯肼和环磷酰胺联合所致的小鼠便秘^[74-75]。研究发现,白术内酯 I 可以通过钙离子突进刺激肠上皮细胞增殖分化以保护肠黏膜,还可以降低小鼠结肠 AQP3 和 AQP4 的表达,促使肠液分泌,增加粪便含水量^[76]。肉苁蓉总寡糖也可以通过增加肠道 5-HT、血管活性肠肽(VIP)等神经因子分泌以降低 AQP3,发挥润肠通便作用^[67]。

6 结语

功能性便秘是由多种机制和通路参与的难治性疾病,症状顽固,临床上许多泻药被滥用,且效果不甚理想^[77]。近年来中药单体成分治疗功能性便秘的研究逐渐增多,其治疗具备多靶点、多途径等特点,取得了良好的效果,成为便秘治疗的有效补充替代疗法。中药活性成分可通过调节肠道菌群结构、调节胃肠激素水平、促进 Cajal 间质细胞增殖、调控肠神经系统和肠道微环境、调控水通道蛋白表达治疗功能性便秘。但目前对于中药活性成分治疗便秘的研究尚存在一些不足之处:(1)具有肠道菌群调节作用的药物众多,其基本作用机制大多为有益菌群促进与有害菌群抑制,大多局限于菌群丰度研究,并未涉及肠道菌群与肠神经系统、平滑肌细胞等肠道动力系统的联系,进一步的机制仍需阐明。(2)目前对于中药单体活性成分的研究主要集中于动物实验,而成方或经典方研究集中在临床研究上,部分中药的口服生物利用度低下,或其稳定性欠缺,因此临床研究与实验研究难以得到一致结果,需要结合临床实际与中医理论开展更严谨的研究,以挖掘其潜在原因。(3)许多药食同源中药具

有肠道菌群调节作用,但对于临床如何针对不同类型的患者选择合适的益生元中药及其剂量、治疗时间如何拟定、长期使用是否存在不良反应、中药的四气五味是否会对机体产生影响等诸多问题仍需设计更进一步实验进行研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vriesman M H, Koppen I J N, Camilleri M, *et al.* Management of functional constipation in children and adults [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(1): 21-39.
- [2] Sperber A D, Bangdiwala S I, Drossman D A, *et al.* Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114.e113.
- [3] Aziz I, Whitehead W E, Palsson O S, *et al.* An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(1): 39-46.
- [4] 杨直, 吴晨曦, 高静, 等. 中国成年人慢性便秘患病率的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(16): 2092-2097.
- [5] Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: Current pharmacologic approaches and future directions [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(5): 502-508.
- [6] 张声生, 沈洪, 张露, 等. 便秘中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(15): 1345-1350.
- [7] Fan Y, Xu C, Xie L, *et al.* Abnormal bile acid metabolism is an important feature of gut microbiota and fecal metabolites in patients with slow transit constipation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 956528.
- [8] Zhang S, Wang R, Li D, *et al.* Role of gut microbiota in functional constipation [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2021, 9(5): 392-401.
- [9] Kim S E, Choi S C, Park K S, *et al.* Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(1): 111-120.
- [10] Li J, Dong L, Liu Y, *et al.* Stimulation of *Codonopsis pilosula* polysaccharide on bifidobacterium of human gut bacteria *in vitro* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9524913.
- [11] Jing Y, Li A, Liu Z, *et al.* Absorption of *Codonopsis pilosula* saponins by coexisting polysaccharides alleviates gut microbial dysbiosis with dextran sulfate sodium-induced colitis in model mice [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1781036.
- [12] 蔡贺南, 黎清, 张兴国, 等. 黄芪多糖对卷曲乳杆菌体

外生长的作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 143-145.

- [13] 董涵, 洪杨, 程国强, 等. 基于 16s rDNA 测序的黄芪总多糖对 SD 大鼠肠道微生物多样性的影响 [J]. 四川中医, 2021, 39(1): 31-35.
- [14] Zhang M M, Gong Z C, Zhao Q, *et al.* Time-dependent laxative effect of sennoside A, the core functional component of rhubarb, is attributed to gut microbiota and aquaporins [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116431.
- [15] 李勇骑, 王晓雯, 唐诚馨, 等. 基于肠道菌群探讨短链脂肪酸与功能性便秘的相关性 [J]. 中国肛肠病杂志, 2024, 44(2): 70-74.
- [16] Feng W, Liu J, Tan Y, *et al.* Polysaccharides from *Atractylodes macrocephala* Koidz. ameliorate ulcerative colitis via extensive modification of gut microbiota and host metabolism [J]. *Food Res Int*, 2020, 138(Pt B): 109777.
- [17] Yang H, Wu C, Chen L, *et al.* A. *Macrocephala* polysaccharide induces alterations to gut microbiome and serum metabolome in constipated mice [J]. *Microb Pathog*, 2023, 178: 106084.
- [18] Xie N N, Wu C Y, Ge Q, *et al.* Structure-specific antitumor effects and potential gut microbiota-involved mechanisms of ginseng polysaccharides on B16F10 melanoma-bearing mice [J]. *Food Funct*, 2023, 14(2): 796-809.
- [19] Wang X, Shi L, Wang X, *et al.* MDG-1, an ophiopogon polysaccharide, restrains process of non-alcoholic fatty liver disease via modulating the gut-liver axis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 141: 1013-1021.
- [20] Wang Y, Sun M, Jin H, *et al.* Effects of *Lycium barbarum* polysaccharides on immunity and the gut microbiota in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 701566.
- [21] Zhang Y, Wu Z, Liu J, *et al.* Identification of the core active structure of a *Dendrobium officinale* polysaccharide and its protective effect against dextran sulfate sodium-induced colitis via alleviating gut microbiota dysbiosis [J]. *Food Res Int*, 2020, 137: 109641.
- [22] Liao W, Khan I, Huang G, *et al.* Bifidobacterium animalis: the missing link for the cancer-preventive effect of *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1847629.
- [23] 管琦, 易恒炜, 吕碧君, 等. 山药多糖对 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响及作用机制 [J]. 食品科学技术学报, 2023, 41(3): 64-71.
- [24] Shang Q, Wang Y, Pan L, *et al.* Dietary polysaccharide from *Enteromorpha clathrata* modulates gut microbiota and promotes the growth of *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp [J]. *Mar*

- Drugs*, 2018, 16(5): 167.
- [25] Yin L, Huang G, Khan I, *et al.* *Poria cocos* polysaccharides exert prebiotic function to attenuate the adverse effects and improve the therapeutic outcome of 5-FU in Apc(Min/+) mice [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 116.
- [26] Shao W, Xiao C, Yong T, *et al.* A polysaccharide isolated from *Ganoderma lucidum* ameliorates hyperglycemia through modulating gut microbiota in type 2 diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 197: 23-38.
- [27] Yu J B, Zhao Z X, Peng R, *et al.* Gut microbiota-based pharmacokinetics and the antidepressant mechanism of paeoniflorin [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 268.
- [28] 刘畅, 王潇, 刘芳, 等. 厚朴酚对便秘型肠易激综合征大鼠 5-HT 通路及肠道菌群的影响 [J]. *中成药*, 2023, 45(9): 3067-3072.
- [29] Zheng Z, Shang Y, Wang N, *et al.* Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15): 4154-4164.
- [30] 吴东, 李景南, 杨爱明, 等. 胃肠激素及相关疾病的百年回眸 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2021, 51(8): 920-926.
- [31] Zeng Q, Ou L, Wang W, *et al.* Gastrin, cholecystokinin, signaling, and biological activities in cellular processes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 112.
- [32] Van den Houte K, Scarpellini E, Verbeure W, *et al.* The role of GI peptides in functional dyspepsia and gastroparesis: A systematic review [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 172.
- [33] Deloosse E, Verbeure W, Depoortere I, *et al.* Motilin: From gastric motility stimulation to hunger signalling [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(4): 238-250.
- [34] Parajulee A, Kim K. Structural studies of serotonin receptor family [J]. *BMB Rep*, 2023, 56(10): 527-536.
- [35] Zhu J, Tong H, Ye X, *et al.* The effects of low-dose and high-dose decoctions of *Fructus aurantii* in a rat model of functional dyspepsia [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919815.
- [36] 王耀登, 吴文辉, 李若诗, 等. 枳壳有效成分含量与土壤因子的相关性分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(3): 133-141.
- [37] Qiao R, Zhou L, Zhong M, *et al.* Spectrum-effect relationship between UHPLC-Q-TOF/MS fingerprint and promoting gastrointestinal motility activity of *Fructus aurantii* based on multivariate statistical analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114366.
- [38] Liu Y L, Xu J J, Han L R, *et al.* Meranzin hydrate improves depression-like behaviors and hypomotility via ghrelin and neurocircuitry [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(6): 490-499.
- [39] Jang Y, Kim T K, Shim W S. Naringin exhibits *in vivo* prokinetic activity via activation of ghrelin receptor in gastrointestinal motility dysfunction rats [J]. *Pharmacology*, 2013, 92(3-4): 191-197.
- [40] 魏巍, 张明发, 沈雅琴. 厚朴酚及和厚朴酚的胃肠道药理作用及其机制的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(9): 1914-1921.
- [41] 刘晶, 李若兰, 文君. 桃胶多糖润肠通便功能的实验研究 [J]. *现代食品*, 2020(19): 194-197.
- [42] 文钱, 曹洋, 孙冰, 等. 针刺对功能性便秘肠神经-Cajal 间质细胞-平滑肌细胞网络影响的实验研究探讨 [J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35(5): 1-5.
- [43] Foong D, Zhou J, Zarrouk A, *et al.* Understanding the biology of human interstitial cells of Cajal in gastrointestinal motility [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4540.
- [44] Huizinga J D, Hussain A, Chen J H. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 321(5): G552-G575.
- [45] Lee S M, Kim N, Jo H J, *et al.* Comparison of changes in the interstitial cells of Cajal and neuronal nitric oxide synthase-positive neuronal cells with aging between the ascending and descending colon of F344 rats [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(4): 592-605.
- [46] Niu Z, Yan M, Zhao X, *et al.* Effect of hawthorn seed extract on the gastrointestinal function of rats with diabetic gastroparesis [J]. *S Afr J Bot*, 2020, 130: 448-455.
- [47] Wang T H, Angeli T R, Ishida S, *et al.* The influence of interstitial cells of Cajal loss and aging on slow wave conduction velocity in the human stomach [J]. *Physiol Rep*, 2021, 8(24): e14659.
- [48] Kim H J, Kim B J. Naringenin inhibits pacemaking activity in interstitial cells of Cajal from murine small intestine [J]. *Integr Med Res*, 2017, 6(2): 149-155.
- [49] Jia Q, Li L, Wang X, *et al.* Hesperidin promotes gastric motility in rats with functional dyspepsia by regulating Drp1-mediated ICC mitophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 945624.
- [50] Iino S, Horiguchi K, Horiguchi S. c-Kit-stem cell factor signal-independent development of interstitial cells of Cajal in murine small intestine [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 379(1): 121-129.
- [51] 徐立宇, 陈新宇. 苦杏仁对老年慢传输型便秘大鼠结肠组织干细胞因子、酪氨酸激酶受体、间隙连接蛋白 43 表达的影响 [J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2020, 7(2): 22-25.
- [52] 计树灵, 韩佳瑞, 贺璐璐, 等. 大黄素对洛哌丁胺致小鼠便秘的治疗作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(12): 2262-2268.
- [53] Liu W, Zhi A. The potential of quercetin to protect against

- loperamide-induced constipation in rats [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9(6): 3297-3307.
- [54] He Q, Han C, Huang L, *et al.* Astragaloside IV alleviates mouse slow transit constipation by modulating gut microbiota profile and promoting butyric acid generation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 9349-9361.
- [55] Bayguinov P O, Hennig G W, Smith T K. Calcium activity in different classes of myenteric neurons underlying the migrating motor complex in the murine colon [J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 3): 399-421.
- [56] 黄礼, 韦祎, 刘英莲. 川陈皮素对慢传输型便秘小鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(5): 1736-1742.
- [57] Shen Q, Huang Z, Yao J, *et al.* Extracellular vesicles-mediated interaction within intestinal microenvironment in inflammatory bowel disease [J]. *J Adv Res*, 2022, 37: 221-233.
- [58] Canesso M C C, Moreira T G, Faria A M C. Compartmentalization of gut immune responses: Mucosal niches and lymph node peculiarities [J]. *Immunol Lett*, 2022, 251-252: 86-90.
- [59] 梁勇, 葛斌, 石宇, 等. 基于 5-HT 信号通路探讨中医药治疗便秘的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 271-279.
- [60] Liu N, Sun S, Wang P, *et al.* The mechanism of secretion and metabolism of gut-derived 5-hydroxytryptamine [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7931.
- [61] Li Y, Long S, Liu Q, *et al.* Gut microbiota is involved in the alleviation of loperamide-induced constipation by honey supplementation in mice [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(8): 4388-4398.
- [62] Tang R, Zhang J, Nan H, *et al.* Exploring molecular mechanisms of *Aloe barbadensis* Miller on diphenoxylate-induced constipation in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6225758.
- [63] Sahu A, Gopalakrishnan L, Gaur N, *et al.* The 5-Hydroxytryptamine signaling map: An overview of serotonin-serotonin receptor mediated signaling network [J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(4): 731-735.
- [64] Wu M, Li Y, Gu Y. Hesperidin improves colonic motility in loperamide-induced constipation rat model via 5-hydroxytryptamine 4R/cAMP signaling pathway [J]. *Digestion*, 2020, 101(6): 692-705.
- [65] Yi R, Peng P, Zhang J, *et al.* Lactobacillus plantarum CQPC02-fermented soybean milk improves loperamide-induced constipation in mice [J]. *J Med Food*, 2019, 22(12): 1208-1221.
- [66] 陈泰宇, 李敏, 赵兵, 等. 白头翁皂苷 A 对慢传输型便秘大鼠的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 1013-1017.
- [67] 范亚楠, 王佳, 贾天柱, 等. 肉苁蓉不同提取部位对便秘大鼠通便作用的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(13): 1256-1258.
- [68] Ikarashi N, Kon R, Sugiyama K. Aquaporins in the colon as a new therapeutic target in diarrhea and constipation [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1172.
- [69] Liu S, Qiu Y, Gu F, *et al.* Niacin improves intestinal health through up-regulation of AQP5 expression induced by GPR109A [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8332.
- [70] 牛亭惠, 吴国泰, 陈振鹤, 等. 水通道蛋白 3 在慢传输型便秘模型大鼠结肠黏膜中的表达 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2017, 34(2): 7-10.
- [71] 缪向来, 王剑, 黄林飞, 等. 水通道蛋白在便秘小鼠结肠黏膜中的表达 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(5): 661-664.
- [72] 姜洪波, 孙莉莉, 刘伯语, 等. 大黄酸对便秘小鼠肠道传输功能和结肠肌电及结肠黏膜水通道蛋白 3 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4169-4172.
- [73] 潘姣, 张晓雨, 孙光军, 等. 缩泉润肠方对便秘模型大鼠结肠组织中水通道蛋白的影响 [J]. 中医学报, 2022, 37(2): 360-364.
- [74] 杜丽东, 雒军, 吴国泰, 等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白 8 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(7): 44-48.
- [75] 杜丽东. 基于结肠 AQP5 的表达研究当归“润肠通便”传统功效的药理机制 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [76] Song H P, Hou X Q, Li R Y, *et al.* Atractylenolide I stimulates intestinal epithelial repair through polyamine-mediated Ca^{2+} signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2017, 28: 27-35.
- [77] 龚立平, 郭欣, 黄娜娜, 等. 首荟通便胶囊治疗功能性便秘的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5899-5909.

【责任编辑 解学星】