

首荟通便胶囊治疗功能性便秘的研究进展

龚立平^{1,2,3}, 郭欣⁴, 黄娜娜³, 黄志艳², 李建超^{1,3}, 吴恺悻⁴, 张贵民^{2*}, 孙蓉^{3,5*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 鲁南制药集团股份有限公司 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006

3. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

4. 天津中医药大学, 天津 301617

5. 山东大学 高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要: 功能性便秘是临床上常见的、多发性消化系统疾病, 严重影响人类身心健康。目前化学药治疗短期疗效较好, 但是远期疗效欠佳, 且常存在不良反应大、停药后易复发、长期服用产生依赖性等问题。功能性便秘病机为虚多责之于脏腑气血阴阳不足, 证属本虚标实。首荟通便胶囊根据此病机立意, 养阴益气, 补泻兼施, 治疗功能性便秘效果显著。基于近年来首荟通便胶囊的研究进展, 对首荟通便胶囊治疗功能性便秘的作用机制和临床疗效进行归纳总结, 为临床合理应用首荟通便胶囊治疗功能性便秘提供理论依据和用药指导, 同时也为今后研究首荟通便胶囊治疗功能性便秘的作用机制提供方向。

关键词: 首荟通便胶囊; 功能性便秘; 作用机制; 网络药理学; 临床疗效

中图分类号: R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)18-5899-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.18.032

Research progress on Shouhui Tongbian Capsules in treatment of functional constipation

GONG Li-ping^{1,2,3}, GUO Xin⁴, HUANG Na-na³, HUANG Zhi-yan², LI Jian-chao^{1,3}, WU Kai-yi⁴, ZHANG Gui-min², SUN Rong^{3,5}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China

3. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

5. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Functional constipation is a digestive system disease with a high prevalence commonly encountered in clinical settings, which could seriously affect human physical and mental health. At present, the short-term efficacy of chemical drugs is well, but the long-term efficacy is poor. In addition, chemical drugs often have characteristics such as large side-effects, easy recurrence after drug withdrawal, drug dependence. The pathogenesis of functional constipation is mainly due to the deficiency of *qi*, blood, *yin* and *yang* of zang-fu. The disease pathogenesis is essential empty and out solid. Based on the pathogenesis, Shouhui Tongbian Capsules (首荟通便胶囊) could help supplementing *qi* and nourishing *yin*, and purgation and tonification in the treatment. Many studies have found that the curative effect of Shouhui Tongbian Capsules for functional constipation were remarkable. Based on research progress in recent years, the latest progress on mechanism and clinical effect of Shouhui Tongbian Capsules in treatment of functional constipation were summarized in this paper, in order to provide theoretical basis and medication guidance for more rational application of Shouhui Tongbian Capsules in treatment of functional constipation. It will also provide a direction for the future research on mechanism of Shouhui Tongbian Capsules in treatment of functional constipation.

收稿日期: 2022-02-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81773997); 山东省重点研发计划项目 (2017CXGC1301); 济南市科技计划项目 (202019132)

作者简介: 龚立平 (1985—), 男, 主治医师, 博士, 主要从事中药药理与毒理研究。E-mail: gongliping1213@126.com

*通信作者: 孙蓉, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理与毒理研究。E-mail: sunrong107@163.com

张贵民, 男, 研究员, 主要从事创新药物研发研究。E-mail: lunanzhangguimin@163.com

Key words: Shouhui Tongbian Capsules; functional constipation; mechanism; network pharmacology; clinical effect

功能性便秘是临床上常见的消化系统疾病，主要表现为大便干结、排便困难、排便次数减少或排便不尽感，其发生多由结直肠和肛门的功能异常所引起^[1]。根据病理生理机制，功能性便秘主要分为慢传输型、排便障碍型、混合型、正常传输型^[2-4]。功能性便秘的诊断，主要基于患者的临床症状，目前采用罗马 IV 诊断标准，并需要排除肠道及全身器质性病变、药物及其他原因导致的便秘^[1,5-6]。我国多地区大样本的流行病学调查显示，功能性便秘的患病率为 6%^[7]，且随年龄的增长而升高，60 岁及以上老年人群功能性便秘的患病率为 15%~20%^[8]。功能性便秘患者排便困难引起腹痛、腹胀、食欲不振、情绪失常等，严重影响生活质量，病情严重者常可引起急性肠梗阻、肠穿孔，诱发一系列的心脑血管疾病等，危及生命^[9-10]。其发病机制目前认为主要与胃肠道 Cajal 间质细胞 (interstitial cell of Cajal, ICC)、神经病变、平滑肌病变、黏膜分泌异常、菌群失调及胃肠激素异常等有关^[11-12]。具体机制见图 1。

功能性便秘的治疗尤为重要，中西医治疗各有所长，目前药物治疗是功能性便秘的主要手段，临床上常用药物有促胃肠动力药、泻剂、促分泌药物及微生态制剂等^[9,13-14]。西医治疗，短期疗效较好，但是远期疗效欠佳，且常存在不良反应大、停药后

易复发、长期服用具有依赖性等问题；化学药一般单用效果不佳，多联合用药，但是联合用药目前尚无固定模式，多依赖于医生的临床经验，具有一定的主观性^[15]。中医治疗，强调整体观念与辨证论治，不仅疗效显著，而且基本没有药物依赖性^[16-17]。中医的传统理念中，功能性便秘属于“便秘”“后不利”“大便难”“脾约”“阳结”“阴结”等范畴，多因虚致秘^[18-21]。便秘之症首见于《黄帝内经》，其称便秘为“后不利”“大便难”。汉代张仲景所著《伤寒杂病论》称便秘为“脾约”。《景岳全书·秘结篇》将便秘分为“阳结”“阴结”。而“便秘”一名首见于清代沈金鳌所著《杂病源流犀烛》，并沿用至今。便秘病机为症多责之于脏腑气血阴阳之不足，证属本虚标实，病位在于大肠，与肝、脾及肾密切相关^[22-23]，因而治疗当以益气养血、滋阴、润肠通便为主^[24-25]。

首荟通便胶囊根据此病机立意，由何首乌、芦荟、决明子、阿胶、枸杞、人参、白术、枳实组方而成，采用养阴益气、补泻兼施的方式治疗功能性便秘^[26-28]。人参和芦荟为君药，以大补元气、清肝热、益气生津；何首乌和阿胶为臣药，以滋阴润燥、养血润肠；佐以决明子、枸杞子、白术和枳实泻热行滞通便、补气滋阴润肠；以枳实破气消积，引入药。首荟通便胶囊的优势在于养阴益气、补泻兼施、标本兼顾，从而达到泻浊通便的治疗效果。

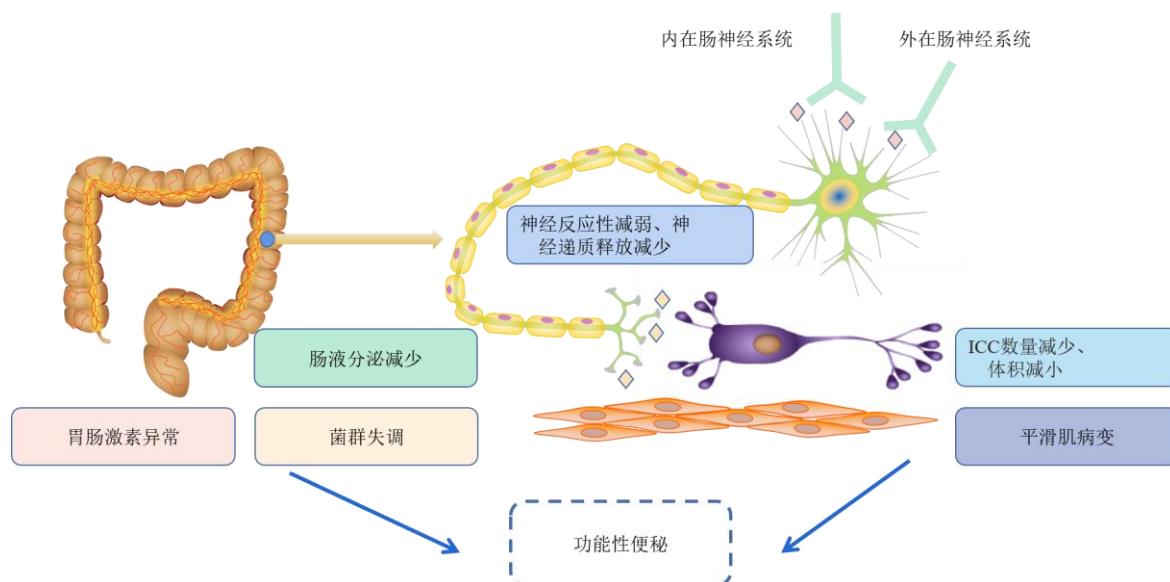


图 1 功能性便秘发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of functional constipation

1 基础研究

首荟通便胶囊改善功能性便秘的作用在多项动物实验中得以证实。李冰冰等^[27]采用 ig 复方地芬诺酯的方法构建大鼠慢传输型功能性便秘模型，实验动物分为 6 组：正常组、模型组、芪蓉润肠口服液组及首荟通便胶囊低、中、高剂量组，每组 10 只，雌雄各半，观察首荟通便胶囊对传输型便秘大鼠首次黑便排出时间、12 h 排便颗粒数、小肠碳墨推进率的影响。结果显示，首荟通便胶囊中、高剂量组可明显缩短大鼠首次排便时间，显著增加 12 h 排便颗粒数及小肠碳墨推进率；首荟通便胶囊中、高剂量组的大鼠结肠黏膜黏液细胞数明显增多。以上表明，首荟通便胶囊通过提高肠道动力、增加结肠黏液分泌，显著改善慢传输型功能性便秘的症状。郑

舒泽等^[28]ig ICR 小鼠盐酸洛哌丁胺，诱导慢传输型功能性便秘小鼠模型，实验分为 5 组：空白组，模型组，首荟通便胶囊提取物高、中、低剂量组，每组 10 只小鼠。给药 14 d，记录首次排便时间，测量 6 h 排便粒数、粪便湿重和干重、粪便含水量、黑便数量。结果显示，首荟通便胶囊能够明显缩短首粒黑便排出时间，显著提高肠道推进率，增加排便粒数、粪便湿质量及干质量，从而改善盐酸洛哌丁胺诱导的慢传输型 ICR 小鼠便秘症状。以上研究表明，首荟通便胶囊治疗动物功能性便秘疗效显著。

首荟通便胶囊治疗功能性便秘有很好的疗效，从目前研究来看，其作用机制主要涉及促进肠动力、促进肠液分泌、改善 ICC 能量代谢并促进其增殖、调节胃肠激素水平 4 个方面（图 2）。

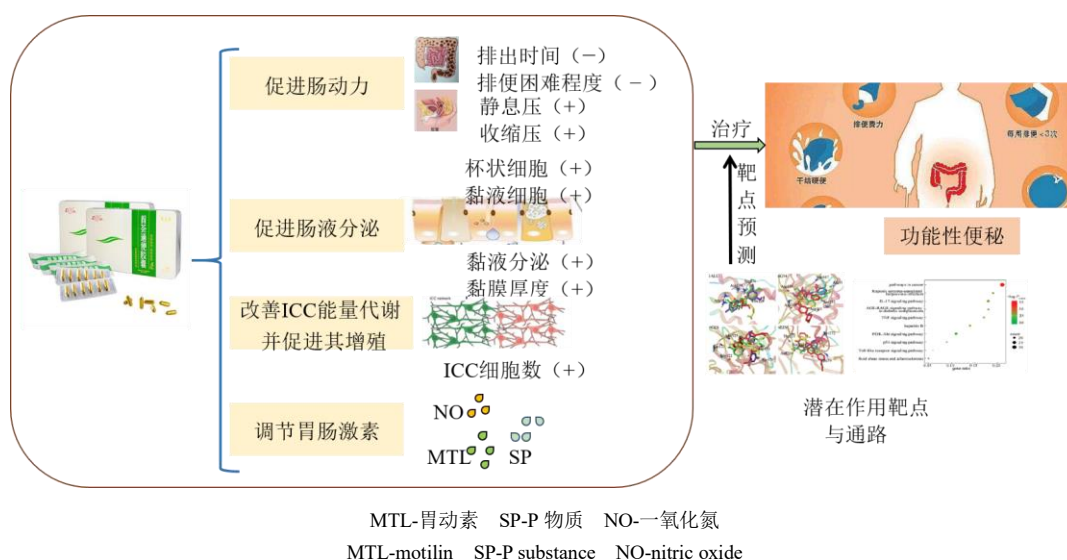


图 2 首荟通便胶囊治疗功能性便秘的作用机制

Fig. 2 Mechanism of Shouhui Tongbian Capsules in treatment of functional constipation

1.1 促进肠动力

肠道动力是一个较为广义的术语，包括肠肠道肌肉收缩、肠壁张力运动、肠腔顺应性等^[29]，肠道动力主要由神经-体液系统所调控^[30]。肠动力障碍一直被认为是导致功能性便秘的重要原因^[29,31-32]。临床及基础研究均证实，首荟通便胶囊对结直肠动力具有明显促进作用。在基础实验方面，李冰冰等^[27]发现首荟通便胶囊中、高剂量均可明显缩短复方地芬诺酯诱导的慢传输型功能性便秘大鼠的首次排便时间，显著增加 12 h 排便颗粒数及小肠碳墨推进率，表明首荟通便胶囊可以通过促进肠道动力，改善功能性便秘的症状。郑舒泽等^[28]研究发现，首荟

通便胶囊通过促进肠运动，显著缩短盐酸洛哌丁胺诱导的慢传输型功能性便秘小鼠的首粒黑便排出时间，明显提高肠道推进率，增加排便湿质量、干质量及排便粒数，改善便秘症状。

1.2 促进肠液分泌

氯离子通道不仅运输氯离子，而且参与液体转运，在肠道分泌方面起着重要作用^[33]。功能性便秘患者粪质干硬，排便次数少，其发生可能与氯离子通道开放异常导致肠道内液体运输、分泌功能障碍有关^[34-35]。李冰冰等^[27]采用复方地芬诺酯并限水诱导大鼠慢传输型便秘模型，发现与模型组相比首荟通便胶囊中、高剂量组结肠黏液层厚度明显增加，

黏膜层杯状细胞排列更为整齐, 结肠黏膜黏液细胞数显著增多, 黏液含量明显增加。郑舒泽等^[28]研究发现, 首荟通便胶囊可以明显增加传输型功能性便秘排便粒数、粪便湿质量及干质量, 同时可以显著改善结肠黏膜层及固有层杯状细胞减少、缺失的情况。以上表明首荟通便胶囊有效改善便秘症状的机制可能与增加结肠黏液的分泌有关。

1.3 改善 ICC 能量代谢并促进其增殖

ICC 广泛分布于胃肠道自主神经纤维末梢与胃肠道平滑肌之间, 是胃肠道运动的起搏细胞, 通过产生节律性的电慢波活动, 参与调节胃肠道运动^[36-37]。研究证实 ICC 数量减少、细胞活性降低、超微结构异常等是功能性便秘发病的重要原因^[38-40]。c-Kit 蛋白是 ICC 的特异性标志物, 其含量可作为 ICC 的定量指标; 干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 是 c-Kit 蛋白的配体, 对于 ICC 的增殖具有重要作用。郑舒泽等^[28]以盐酸洛哌丁胺诱导小鼠产生慢传输型功能性便秘模型, 免疫组化分析及蛋白免疫印迹分析发现, 模型组肠道组织中的 c-Kit 和 SCF 阳性细胞数量较正常组显著减少, 首荟通便胶囊治疗组与模型组相比, c-Kit 和 SCF 阳性细胞数量显著增加, 这说明首荟通便胶囊可能通过 c-Kit/SCF 信号通路促进 ICC 增殖, 进而改善肠道平滑肌收缩、缓解便秘症状。此外, 首荟通便胶囊中、高剂量组小鼠肠道组织的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成酶及异柠檬酸脱氢酶含量较模型组显著增加。研究表明, 首荟通便胶囊可能提高肠道细胞中 ATP 合成酶及线粒体异柠檬酸脱氢酶活性, 上调 SCF/c-Kit 信号通路, 促进 ICC 增殖, 增强肠道神经信息传递, 从而改善肠道动力。张晓雯等^[41]以胃肠道间质细胞 GIST-882 为研究对象, 通过检测细胞存活率、细胞形态学, 观察细胞增殖能力; 通过检测线粒体形态学、线粒体膜电位、ATP 水平及异柠檬酸脱氢酶活性, SCF/c-Kit 及细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2)/细胞周期蛋白 A (cyclin A) 信号通路相关蛋白的表达, 分析首荟通便胶囊调节胃肠道间质细胞能量代谢的潜在分子机制。研究发现, 首荟通便胶囊能够显著促进胃肠道间质细胞 GIST-882 增殖; 维持线粒体结构完整性, 升高线粒体膜电位; 上调异柠檬酸脱氢酶的活性, 升高细胞中 ATP 含量, 促进 SCF/c-Kit 及 CDK2/cyclin A 信号通路相关蛋白的表达。以上表明, 首荟通便胶囊可能通过上调线粒体异柠檬酸脱

氢酶活性加速 ATP 的合成, 从而激活 SCF/c-Kit 以及 CDK2/cyclin A 信号通路, 增强胃肠道间质细胞能量代谢并促进其增殖。

1.4 调节胃肠激素

胃肠激素是由胃肠道内分泌细胞及神经细胞释放的多种小分子活性多肽, 与胃肠运动功能密切相关, 在调节胃肠运动中起着重要作用, 其中 MTL、SP、5-羟色胺等与胃肠排空有关^[42-44]。MTL 是调节胃肠运动的主要激素, 主要在消化间期通过促使 Ca^{2+} 内流, 增加胃肠道的蠕动和排空动力; SP 广泛存在于肠肌间神经丛和中枢神经系统, 具有迅速收缩平滑肌的作用; 人体约 95% 的 5-羟色胺由胃肠道肠嗜铬细胞及肠神经元合成, 5-羟色胺信号系统异常可导致胃肠道动力、感觉及分泌功能异常^[45-47]。3 项临床研究^[48-50]表明首荟通便胶囊可通过调节胃肠激素, 促进胃肠运动, 改善功能性便秘患者排便困难等临床症状。首荟通便胶囊调节胃肠激素的基础研究有待进一步完善。

2 网络药理学研究

为确定首荟通便胶囊发挥临床疗效的直接作用蛋白靶点、探索靶点相关的药理学信号通路、揭示首荟通便胶囊润肠通便的机制, 郭强等^[51]首先制备键合首荟通便胶囊总提取物微球, 然后从大鼠肠道组织蛋白裂解液中捕获直接作用的靶点蛋白, 通过高分辨质谱进行筛选、鉴定, 最后使用 Cytoscape 软件进行通路富集分析。研究发现, 首荟通便胶囊有 138 个潜在作用靶点蛋白; 上述靶蛋白主要与以下 8 条信号通路相关: 三羧酸循环, 嘧啶代谢, 硫代谢, 脂肪酸降解, 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢, 精氨酸和脯氨酸代谢, 缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解, β -丙氨酸代谢。研究表明, 首荟通便胶囊主要通过作用于三羧酸循环、嘧啶代谢、硫代谢等信号通路的 138 个靶点蛋白, 发挥促进肠道运动, 改善肠道屏障功能、水分泌, 调节肠道菌群等作用, 从而发挥润肠通便的治疗效果。此外, 孙成宏等^[52]采用 ig 复方地芬诺酯的方法建立慢传输型便秘小鼠模型, 实验分为正常组、模型组、首荟通便胶囊组, 通过超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱联用仪检测各组动物结肠组织代谢物, 分析探索可能的代谢通路。代谢组学研究显示, 模型组结肠中 17 个代谢物如左旋尿嘧啶、L-甲酰基鸟氨酸、L-苯丙氨酸等的含量, 与正常组相比有显著差异; 与模型组相比, 首荟通便胶囊组的上述代谢差

异物有向正常水平回调的趋势。此研究表明,首荟通便胶囊治疗慢性传输型功能性便秘可能与调节苯丙氨酸、精氨酸和脯氨酸、半胱氨酸和蛋氨酸、酪氨酸、丙酮酸、嘧啶及半乳糖代谢,苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸、精氨酸生物合成,糖酵解和三羧酸循环等代谢通路有关。

首荟通便胶囊作为中药复方,具有多成分、多靶点、多途径调控疾病的特点,梁红宝等^[53]通过中药系统药理学分析平台和中药分子机制的生物信息学分析工具,获取首荟通便胶囊中各位药材的化学成分及作用靶点;利用 GeneCards、PharmGkb 等数据库寻找便秘相关靶点,取药物靶点与疾病靶点交集,获得首荟通便胶囊治疗便秘的潜在作用靶点;使用 STRING 平台构建潜在靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络,然后进行富集分析并预测相关作用机制;应用 Cytoscape 软件构建“药材-化学成分-药物靶点”网络,并对 PPI 网络进行网络拓扑分析。利用分子对接的方法来验证网络药理学分析首荟通便胶囊治疗便秘效果的准确性。PPI 网络分析结果显示首荟通便胶囊中有槲皮素、豆甾醇、芦荟大黄素等 92 个活性化合物,其治疗便秘的潜在作用靶点主要包括蛋白激酶 B1、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、细胞肿瘤抗原 p53、转录因子 AP-1 等。富集分析得到 157 种信号通路,主要涉及与肿瘤相关的通路、与炎症和免疫相关的通路、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路以及与内分泌代谢相关的通路。分子对接显示,首荟通便胶囊中度值排名前 3 位的活性成分是槲皮素、白藜芦醇和赖氨酸,且这 3 种活性成分对接的关键靶点蛋白的结晶复合物构象合理。结果表明,首荟通便胶囊可能通过增加粪便含水量,调节转录因子- κ B 的激活、转移,降低促炎因子 [肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6]、趋化因子 (IL-8)、黏液素等的表达,调节激素分泌,恢复机体代谢水平,从而发挥治疗便秘的作用。上述研究初步验证了基于炎症、激素、肿瘤相关信号通路的作用机制。

3 临床研究

大量临床研究表明,首荟通便胶囊在治疗功能性便秘方面有独特的功效,治疗有效率明显高于对照组,排便困难程度、自主排便频率、腹痛腹胀改善明显优于对照组,见表 1。

3.1 单用首荟通便胶囊

路越等^[25]根据年龄将 2396 例功能性便秘患者分为 3 组:18~40 岁组 ($n=683$)、41~60 岁组 ($n=1018$) 及 61 岁以上组 ($n=695$),观察患者服用首荟通便胶囊后的疗效、治疗前后肠功能 Wexner 评分的变化及安全性的评价。研究发现,首荟通便胶囊能显著改善功能性便秘患者的排便次数、排便困难程度以及排便时间;应用首荟通便胶囊 14 d 的临床疗效明显优于应用 7 d;首荟通便胶囊对年龄较小的功能性便秘患者临床表现的改善效果更加显著;服用首荟通便胶囊后各组患者均未见明显不良反应。研究表明,首荟通便胶囊对不同年龄段功能性便秘患者均有良好的疗效,且对年轻患者的效果更加显著。

许晨等^[54]选取 120 例老年功能性便秘(虚秘证)患者,分为对照组 ($n=60$) 和治疗组 ($n=60$),分别给予乳果糖口服液和首荟通便胶囊治疗,观察 2 组的临床疗效、临床症状评分和远期疗效,结果显示首荟通便胶囊组的总有效率明显高于乳果糖组,且治疗组的症状积分和 Wexner 评分均显著低于对照组,2 组患者不良反应发生率且无统计学差异,停药 4 周后治疗组复发率 (11.67%) 明显低于对照组复发率 (30.0%),结果表明,首荟通便胶囊对老年功能性便秘虚秘证患者的治疗效果显著,而且远期效果更佳。

3.2 首荟通便胶囊联合渗透性泻药

周佳宝等^[24]以 98 例老年功能性便秘患者为观察对象,对照组 ($n=49$) 服用乳果糖口服液,观察组 ($n=49$) 在对照组的基础上加服首荟通便胶囊,均连续治疗 4 周,依据《中医病证诊断疗效标准》判断疗效,对自主排便频率、排便困难程度及腹痛、腹胀等进行评分,并统计患者停药后复发情况,结果显示加服首荟通便胶囊的观察组总有效率 (91.8%) 明显高于对照组 (75.5%),观察组患者自主排便频率、排便困难程度、腹痛腹胀的改善明显优于对照组,停药后 4 周的复发率观察组 (2.0%) 明显低于对照组 (8.2%),以上表明首荟通便胶囊可以有效地提高功能性便秘的治疗效果、降低复发率。刘守才等^[49]选取 78 例老年功能性便秘患者,分为观察组 ($n=39$,乳果糖口服液联合首荟通便胶囊) 和对照组 ($n=39$,乳果糖口服液),观察临床疗效、临床症状评分以及肛肠动力学指标。研究显示,观察组患者治疗后总有效率 (94.87%) 显著高于对

表 1 首荟通便胶囊治疗功能性便秘的临床研究

Table 1 Clinical study of Shouhui Tongbian Capsule in treatment of functional constipation

给药	对照组		治疗组		时间/ 周	总有效率/% (对照/治疗)	检测指标及疗效	文献
	n/例	干预措施	n/例	干预措施				
单用			2396	首荟通便胶囊, 0.35 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	2	87.52	显著改善功能性便秘患者的排便次数、排便困难程度以及排便时间; 应用 14 d 的临床疗效明显优于应用 7 d; 对年龄较小的功能性便秘患者临床表现的改善效果更加显著	25
	60	乳果糖口服液, 15 mL·次 ⁻¹ , 2 次·d ⁻¹	60	首荟通便胶囊, 0.35 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	1 个月	80.00/93.33	治疗组总有效率明显高于对照组; 治疗组的症状积分和 Wexner 评分均显著低于对照组; 停药后 4 周治疗组的复发率明显低于对照组	54
联合渗透性泻药	49	乳果糖口服液, 15 mL·次 ⁻¹ , 2 次·d ⁻¹	49	在对照组基础上+首荟通便胶囊, 0.70 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	4	75.50/91.80	治疗组总有效率显著高于对照组; 治疗组对排便困难程度、自主排便频率等的改善明显优于对照组; 治疗组停药后 4 周的复发率明显低于对照组	24
	39	乳果糖口服液, 15 mL·次 ⁻¹ , 2 次·d ⁻¹	39	在对照组基础上+首荟通便胶囊, 0.70 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	2	79.49/94.87	治疗组总有效率显著高于对照组; 治疗后, 2 组排便困难程度及自主排便频率评分, 直肠压、肛门括约肌压均明显降低, 且治疗组较降低程度对照组更为显著	49
联合促胃肠动力药	63	莫沙必利, 5 mg·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	64	在对照组基础上+首荟通便胶囊, 0.70 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	4	77.78/90.63	治疗组总有效率明显高于对照组; 治疗后 2 组的排便困难、粪便性状等评分均较治疗前下降, 且治疗组下降程度较对照组更为显著; 治疗后 2 组的心理功能、躯体功能等评分均较治疗前升高, 且治疗组升高程度明显高于对照组	48
联合益生菌	61	双歧杆菌三联活菌胶囊, 2 粒·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	61	在对照组基础上+首荟通便胶囊, 0.70 g·次 ⁻¹ , 3 次·d ⁻¹	4	80.33/95.08	治疗组总有效率显著高于对照组; 治疗组复发率显著低于对照组; 治疗组中医证候积分、排便困难评分显著低于对照组, 布里斯托评分显著高于对照组; 治疗组肛管静息压、肛管收缩压显著高于对照组, 最大耐受容量明显低于对照组	55

照组 (79.49%); 治疗后, 2 组的自主排便频率、排便困难程度评分, 直肠压、肛门外括约肌压、肛管内括约肌压水平均明显降低, 且观察组显著低于对照组。研究表明, 首荟通便胶囊可以有效改善肛肠动力学状态, 缓解患者的排便困难, 促进自主排便。

3.3 首荟通便胶囊联合促胃肠动力药

周爱岩等^[48]选取功能性便秘患者 127 例, 对照组 ($n=63$) 给予莫沙必利, 研究组 ($n=64$) 给予

首荟通便胶囊联合莫沙必利, 观察 2 组的疗效、症状评分、生活质量, 记录 2 组治疗过程中的不良反应。研究发现, 治疗 4 周后, 研究组的总有效率 (90.63%) 明显高于对照组 (77.78%); 治疗后, 2 组的排便困难、排便间隔、粪便性状等评分均较治疗前下降, 且研究组显著低于对照组; 2 组的心理功能、躯体功能、物质生活状态等评分均较治疗前升高, 且研究组上述评分明显高于对照组; 2 组均未

发生明显不良反应。以上结果表明,在莫沙必利基础上应用首荟通便胶囊,可以显著减轻功能性便秘患者的临床症状和体征,从而促进生活质量改善。此外,4 周后 2 组患者血清 SP、MTL 浓度均高于治疗前,且研究组升高水平显著高于对照组;2 组治疗后血清 NO 水平比治疗前降低,且研究组降低幅度明显高于对照组。NO 和血管活性肠肽等主要由肠抑制性运动神经元释放,发挥抑制肌肉收缩的作用,NO 水平降低减轻了其对胃肠收缩的抑制,有助于胃肠排空。

袁波等^[50]研究发现首荟通便胶囊能够升高 MTL、SP 水平,选取 150 例老年功能性便秘患者分为对照组和实验组,首荟通便胶囊治疗 2 周后 2 组血清 MTL、SP 浓度均升高,且实验组升高幅度明显高于对照组。然而,刘守才等^[49]发现首荟通便胶囊治疗 2 周后观察组血清 MTL 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组;血清 SP 水平较治疗前升高,且观察组高于对照组。

MTL 主要通过升高细胞内钙离子浓度,促进胃肠蠕动,研究发现首荟通便胶囊可以显著提升 MTL 的水平,然而刘守才等^[49]研究发现应用首荟通便胶囊后 MTL 水平降低,综合分析研究人群的样本量、年龄、性别、首荟通便胶囊的应用剂量和时间、采血方式、MTL 的测量方法,推测检测方法/检测试剂盒的差别可能是导致结果不一致的原因。

3.4 首荟通便胶囊联合益生菌

谭丽杰等^[55]选取 183 例老年功能性便秘患者为研究对象,所有的患者均接受常规综合治疗,对照组 1 ($n=61$) 在常规综合治疗基础上应用双歧杆菌三联活菌胶囊,对照组 2 ($n=61$) 加服首荟通便胶囊,研究组 ($n=61$) 采用首荟通便胶囊联合双歧杆菌三联活菌胶囊,观察首荟通便胶囊联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗气阴两虚型老年功能性便秘 4 周后的效果。研究发现,治疗后,研究组总有效率明显高于对照组 1 和对照组 2;研究组中医证候积分、排便困难评分明显低于对照组 1 和对照组 2,布里斯托评分及血清胃动素、胃泌素、SP 水平均显著高于对照组 1 和对照组 2;研究组肛管静息压、肛管收缩压显著高于对照组 1 和对照组 2,最大耐受容量明显低于对照组 1 和对照组 2;研究组复发率明显低于对照组 1 和对照组 2;3 组的不良反应发生率无统计学差异。结果表明,首荟通便胶囊联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗气阴两虚型老年功能性便秘

秘效果显著,患者便秘症状明显减轻,胃肠激素水平有效调节,肛门直肠动力学显著改善,且不良反应少、复发率低。

4 结语

随着人们饮食结构的改变、生活节奏的加快,功能性便秘的患病率逐年上升,越来越成为临床常见病及多发病。功能性便秘患者排便困难引起腹痛、腹胀、焦虑、抑郁等,严重影响生活质量,病情严重者常可引起急性肠梗阻、肠穿孔,心脑血管疾病等。西医治疗,短期疗效较好,但是远期疗效欠佳,且常存在不良反应大、停药后易复发、药物依赖性等问题。

中医认为,便秘属津虚血少症,燥热内蕴、津液亏虚导致肠道失润,病症多责之于脏腑气血阴阳之不足,证属本虚标实,因而治疗当以补益气血、滋养阴液、泄浊通便为主。首荟通便胶囊依据此病机立意,养阴益气,补泻兼施。多项临床研究及基础研究表明,首荟通便胶囊在治疗功能性便秘方面效果显著。首荟通便胶囊不论是单用还是与其他常规治疗便秘的药物联合应用,不论是临床应用还是用于动物实验,在治疗功能性便秘方面,均取得了良好的效果。临床应用方面,单独应用首荟通便胶囊对不同年龄段功能性便秘患者均有良好的疗效,且对年轻患者的效果更加显著;首荟通便胶囊分别与乳果糖口服液、莫沙必利、双歧杆菌三联活菌胶囊联用的临床研究表明,加用首荟通便胶囊组的治疗有效率明显高于对照组,排便困难程度、自主排便频率、腹痛腹胀的改善明显优于对照组,且不良反应发生率及复发率显著降低。动物实验方面,首荟通便胶囊能够明显缩短大鼠和小鼠首次排便时间,显著提高肠道推进率,显著增加排便粒数、粪便湿重及干重。综上所述,首荟通便胶囊可有效改善功能性便秘的症状,且安全性高,是临床上较为理想的治疗功能性便秘的药物。

目前,首荟通便胶囊治疗功能性便秘的作用机制主要涉及以下 4 个方面。促进肠动力方面,应用首荟通便胶囊后,功能性便秘患者的肛管静息压、肛管收缩压显著升高,最大耐受容量明显降低;功能性便秘模型大鼠及小鼠的首粒黑便排出时间及结肠排空时间明显缩短,肠道推进率显著升高,说明首荟通便胶囊可通过促进肠运动改善便秘症状。促进肠液分泌方面,首荟通便胶囊使功能性便秘模型大鼠及小鼠结肠黏液含量、结肠黏膜黏液细胞数及

粪便湿质量明显增加,结肠杯状细胞缺失的情况显著改善,从而增加粪便的含水量,利于排便。改善 ICC 能量代谢并促进其增殖方面,首荟通便胶囊通过增强线粒体异柠檬酸脱氢酶活性加速 ATP 的合成,从而激活 SCF/c-Kit 以及 CDK2/cyclinA 信号通路,增强 ICC 能量代谢并促进其增殖,改善肠道蠕动慢波的启动,从源头改善肠道起搏、收缩。调节胃肠激素方面,首荟通便胶囊通过升高胃动素、SP 等胃肠激素的水平,促进肠道运动,改善便秘症状。上述对首荟通便胶囊治疗功能性便秘相关研究机制的总结分析,为临床更加合理应用首荟通便胶囊治疗功能性便秘提供了理论依据。

此外,首荟通便胶囊能否通过调节肠道菌群平衡、神经递质传导、精神心理状态等方面发挥治疗功能性便秘的作用仍需要进一步探讨,更多方面、更深层次的机制以及药理毒理还需要进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李军祥,陈詒,姚树坤.肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(12):895-900.
- [2] 廖奕,刘诗.慢性功能性便秘病理生理机制研究[J].临床消化病杂志,2013,25(4):225-229.
- [3] 李沛东,薛源,闫在华,等.慢传输型便秘分子机制的研究进展[J].现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(20):119-122.
- [4] 王淼,王慧静,魏薇,等.慢传输型便秘的病理生理机制研究进展[J].中日友好医院学报,2020,34(4):239-241.
- [5] 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.
- [6] Black C J, Ford A C. Chronic idiopathic constipation in adults: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management [J]. *Med J Aust*, 2018, 209(2): 86-91.
- [7] Zhao Y F, Ma X Q, Wang R, et al. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: The Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC) [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(8): 1020-1029.
- [8] 李晔,王宝,于普林,等.老年人功能性便秘中西医结合诊疗专家共识(2019)[J].中华老年医学杂志,2019,38(12):1322-1328.
- [9] 王冬冬,吴相柏.功能性便秘的诊治进展[J].中国全科医学,2019,22(24):3016-3022.
- [10] Wong M Y W, Hebbard G, Gibson P R, et al. Chronic constipation and abdominal pain: Independent or closely interrelated symptoms? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(8): 1294-1301.
- [11] Bharucha A E, Wald A. Chronic constipation [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(11):2340-2357.
- [12] Bharucha A E, Lacy B E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1232-1249.
- [13] Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(2): 294-301.e5.
- [14] Huang L S, Zhu Q, Qu X, et al. Microbial treatment in chronic constipation [J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(7): 744-752.
- [15] Lin L F, Lin H M, Zhang M, et al. A novel method to analyze hepatotoxic components in *Polygonum multiflorum* using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Hazard Mater*, 2015, 299: 249-259.
- [16] 李娅,曹志群.中医治疗老年功能性便秘的研究进展[J].内蒙古中医药,2021,40(3):153-155.
- [17] 韦静,曾思敏,罗鹏基,等.中医治疗功能性便秘研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(11):119-123.
- [18] 沈洪,张露,叶柏.便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J].北京中医药,2017,36(9):771-776.
- [19] 周鹏飞,刘佃温.便秘的中医药治疗对策及作用机制研究进展[J].长春中医药大学学报,2019,35(3):602-605.
- [20] 鞠庆波.李德新治疗便秘临床经验[J].世界中医药,2010,5(6):400-401.
- [21] 姚欣艳,刘朝圣,李点,等.熊继柏教授辨治便秘经验[J].中华中医药杂志,2015,30(11):3990-3992.
- [22] 孟玉,朱平生,焦炎杰,等.便秘的中医药治疗进展[J].中医研究,2018,31(12):69-73.
- [23] 黎琮毅.功能性便秘的中医治疗研究进展[J].实用中医内科杂志,2020,34(4):20-24.
- [24] 周佳宝,周锦花.首荟通便胶囊治疗老年功能性便秘的疗效观察[J].中国全科医学,2019,22(S2):149-151.
- [25] 路越,张虹玺,韩宝,等.首荟通便胶囊治疗功能性便秘的临床疗效研究[J].世界中医药,2020,15(22):3434-3438.
- [26] 关永霞,庄会芳,范建伟,等.HPLC 波长切换法同时测定首荟通便胶囊中 4 个活性成分的含量[J].药物分析杂志,2021,41(1):124-129.
- [27] 李冰冰,谭玉军,姚景春,等.首荟通便胶囊对慢传输

- 型便秘模型大鼠肠道推进率和结肠黏液分泌的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2268-2271.
- [28] 郑舒泽, 郭强, 张贵民, 等. 首荟通便胶囊对慢传输型便秘模型小鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 520-525.
- [29] Drossman D A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.
- [30] Drossman D A, Hasler W L. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1257-1261.
- [31] 占煜, 刘杨, 蒋建荣, 等. 功能性便秘: 肠道菌群相关动力紊乱的研究进展 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(7): 557-562.
- [32] 王韶, 刘蕾蕾, 崔丽娜, 等. 中药治疗功能性便秘的机制研究 [J]. 四川中医, 2017, 35(2): 210-213.
- [33] Lipecka J, Bali M, Thomas A, *et al.* Distribution of ClC-2 chloride channel in rat and human epithelial tissues [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(4): C805-C816.
- [34] Johanson J F, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(11): 1351-1361.
- [35] Ambizas E M, Ginzburg R. Lubiprostone: A chloride channel activator for treatment of chronic constipation [J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(6): 957-964.
- [36] Sanders K M, Koh S D, Ward S M. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract [J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 307-343.
- [37] Sanders K M, Ward S M, Koh S D. Interstitial cells: Regulators of smooth muscle function [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 859-907.
- [38] 朱佳慧, 钱阳阳, 廖专. 肠道 Cajal 间质细胞与慢性便秘发生和治疗的关系 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(8): 1531-1536.
- [39] He C L, Burgart L, Wang L, *et al.* Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow-transit constipation [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(1): 14-21.
- [40] Lyford G L, He C L, Soffer E, *et al.* Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation [J]. *Gut*, 2002, 51(4): 496-501.
- [41] 张晓雯, 郑舒泽, 李欣, 等. 首荟通便胶囊改善胃肠道间质细胞能量代谢的分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 526-531.
- [42] 程华尧, 江雪梅, 徐蕴杰, 等. 逍遥散联合西药治疗肝郁脾虚型功能性消化不良及对胃肠激素和炎症因子的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1380-1385.
- [43] 葛来安, 王小辉, 谢明君, 等. 健脾理气润肠法治疗慢传输型便秘的疗效及对胃肠激素的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(9): 659-664.
- [44] 刘芳, 魏先鹏, 唐学贵. 枳实导滞丸加减治疗慢传输型便秘热积秘证的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 92-97.
- [45] 王欢, 黄永坤, 刘梅. 胃肠激素与胃肠道功能及疾病的关系 [J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2735-2738.
- [46] 常东, 汪栋材, 李健, 等. 中医辨证治疗功能性便秘对患者胃肠激素和 NO 含量的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(11): 756-759.
- [47] 戴菲, 罗金燕, 龚均, 等. 不同分型功能性便秘患者结肠传输功能、胃肠激素以及一氧化氮合酶的研究 [J]. 胃肠病学, 2011, 16(7): 419-422.
- [48] 周爱岩, 袁波, 刘善军, 等. 首荟通便胶囊联合莫沙必利对功能性便秘患者血清 SP、MTL、NO 水平及生活质量的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(18): 3448-3451.
- [49] 刘守才, 蒋进广. 首荟通便胶囊对老年功能性便秘患者血清 MTL、SP 水平的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(9): 122-124.
- [50] 袁波, 张金平, 王善超, 等. 首荟通便胶囊联合乳果糖口服液对老年功能性便秘患者焦虑抑郁和血清胃肠激素的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(17): 3281-3284.
- [51] 郭强, 姚璐, 刘忠, 等. 基于靶点“钩钓”策略的首荟通便胶囊肠道直接作用靶点鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 505-510.
- [52] 孙成宏, 李翔子, 肖贺, 等. 基于 UPLC-ESI-QE-Orbitrap-MS 技术的首荟通便胶囊干预慢传输型便秘的代谢组学研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 532-538.
- [53] 梁红宝, 李蕊, 姚景春, 等. 基于网络药理学和分子对接方法研究首荟通便胶囊治疗便秘的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 511-519.
- [54] 许晨, 刘婷婷, 李明森, 等. 首荟通便胶囊治疗老年功能性便秘 (虚秘证) 的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 298-301.
- [55] 谭丽杰, 王友刚, 周斌, 等. 首荟通便胶囊联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗气阴两虚型老年功能性便秘的效果 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(18): 71-75.

[责任编辑 崔艳丽]