

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.07.008

苁蓉总苷对功能性便秘大鼠肠黏膜损伤、ICC、水通道蛋白及胃肠动力学的影响*

于贺美, 韩 晴[△], 黄贺明

河北省衡水市中医医院内分泌肾病科, 河北衡水 053000

摘要:目的 研究苁蓉总苷对功能性便秘大鼠肠黏膜损伤、Cajal 间质细胞(ICC)、水通道蛋白(AQP)及胃肠动力学的影响。方法 选取 52 只健康大鼠为实验动物,随机抽取 10 只大鼠作为健康组,剩余 42 只大鼠建立功能性便秘模型。模型建立成功后随机分为模型组、苁蓉总苷组(模型+苁蓉总苷 10 mg/kg)与药物对照组(模型+西沙必利 0.1 mL/10 g),每组 14 只。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组大鼠胃肠动力学相关指标[5-羟色胺(5-HT)、一氧化氮(NO)、肠内 P 物质(SP)],苏木素-伊红染色检测大鼠结肠组织病理形态变化,定量聚合酶链反应检测各组大鼠结肠组织 toll 样受体(TLR)2mRNA、TLR4mRNA、闭锁小带蛋白 1-(Claudin-1)mRNA 水平,免疫组化法检测结肠组织中 ICC 标志物 C-kit,蛋白质印迹法检测各组大鼠结肠组织中 AQP 相关指标。结果 与健康组比较,模型组、苁蓉总苷组、药物对照组 SP、VIP、C-kit 平均光密度值(AO 值)、AQP4、AQP9、Claudin-1mRNA 水平降低,NO、5-HT、TLR2mRNA、TLR4mRNA、AQP2、AQP3 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,苁蓉总苷组与药物对照组 SP、VIP、C-kit AO 值、AQP4、AQP9、Claudin-1mRNA 水平升高,NO、5-HT、TLR2mRNA、TLR4mRNA、AQP2、AQP3 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);苁蓉总苷组与药物对照组各项指标水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。健康组大鼠结肠黏膜完整、腺体丰富且排列有序;模型组大鼠结肠黏膜的完整性被破坏,腺体萎缩、腺泡减少且杂乱无章;苁蓉总苷组与药物对照组大鼠病理变化相对模型组有所改善。结论 苁蓉总苷可能是通过调控神经递质、AQP、ICC 改善肠黏膜损伤,从而发挥了治疗功能性便秘的作用。

关键词:苁蓉总苷; 功能性便秘大鼠; 肠黏膜损伤; Cajal 间质细胞; 水通道蛋白; 胃肠动力学

中图分类号:R285;R574.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)07-0899-06

Effects of total Cistanche glycosides on intestinal mucosal injury, ICC, aquaporin and gastrointestinal dynamics in rats with functional constipation*

YU Hemei, HAN Qing[△], HUANG Heming

Department of Endocrinology and Nephrology, Hengshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To study the effects of total Cistanche glycosides on intestinal mucosal injury, Cajal interstitial cells (ICC), aquaporin (AQP) and gastrointestinal dynamics in rats with functional constipation.

Methods Among 52 healthy rats, 10 rats were randomly selected as the healthy group, and the remaining 42 rats were established as the functional constipation model. After successful model establishment, the rats were randomly divided into model group, total Cistanche glycosides group (model+total Cistanche glycosides 10 mg/kg) and drug control group (model+cisapride 0.1 mL/10 g), with 14 rats in each group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect gastrointestinal motility related indicators 5-hydroxytryptamine (5-HT), nitric oxide (NO), intestinal substance P (SP), vasoactive intestinal Peptide (VIP). Hematoxylin-Eosin staining was used to detect the pathological changes of colon tissue. qPCR was used to detect the expressions of TLR2mRNA, TLR4mRNA and Claudin-1mRNA in colon tissue. Immunohistochemistry was used to detect the ICC marker C-kit in colon tissue. Western blotting was used to detect AQP-related indexes in colonic tissue of rats in each group. **Results** Compared with the healthy group, the levels of SP, VIP, C-kit AO, AQP4, AQP9 and claudin-1mRNA decreased in the model group, total Cistanche glycosides group and drug control group, and the levels of NO, 5-HT, TLR2mRNA, TLR4mRNA, AQP2 and

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2022278)。

作者简介:于贺美,女,主治中医师,主要从事中医药肾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1400169242@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250314.1018.004.html\(2025-03-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250314.1018.004.html(2025-03-14))

AQP3 increased, the differences were significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the levels of SP, VIP, C-kit, AQP4, AQP9 and claudin-1 mRNA increased significantly in the total Cistanche glycosides group and the drug control group ($P < 0.05$), and the levels of NO, 5-HT, TLR2 mRNA, TLR4 mRNA, AQP2 and AQP3 decreased significantly in the total Cistanche glycosides group and the drug control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the levels of each index between the total Cistanche glycosides group and the drug control group ($P > 0.05$). The colonic mucosa of healthy rats was intact, and the glands were abundant and arranged in an orderly manner. In the model group, the integrity of colonic mucosa was destroyed, the glands were atrophic, and the acini reduced and disorganized. The pathological changes of total Cistanche glycosides group and drug control group were improved compared with model group. **Conclusion** Total Cistanche glycosides may play a role in the treatment of functional constipation by regulating intestinal neurotransmitters, aquaporin-associated proteins, ICC and improving intestinal mucosal injury.

Key words: total Cistanche glycosides; functional constipation; intestinal mucosal injury; Cajal interstitial cell; aquaporin; gastrointestinal dynamics

功能性便秘(FC)是指非器质性病变的慢性便秘,主要表现为大便量少、排便困难,且易反复,是最常见的消化道疾病之一^[1]。常见的诱发便秘的因素为情志失常及饮食失节。相关报道显示,我国 FC 的患病率呈逐年上升趋势^[2]。长期便秘会诱发多种疾病,如心脑血管疾病、肠癌等,还会引起患者的负面情绪等,严重影响患者的身心健康。相关研究显示,引起 FC 的主要因素为肠道水液代谢紊乱导致的肠道功能失常^[3]。近年的研究发现,水通道蛋白(AQP)与机体的水液代谢关系密切^[4]。其中,AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 已被证实可通过影响结肠过度吸收水分或黏液分泌等参与 FC 的产生及发展^[5-6]。另外有文献报道肠神经递质异常也是导致 FC 产生的主要因素^[7]。5-羟色胺(5-HT)、一氧化氮(NO)、肠内 P 物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)具有调节肠道功能的作用,检测上述指标可有效监测 FC 病情变化。Cajal 间质细胞(ICC)能产生胃肠道慢波,控制平滑肌收缩节律、蠕动方向和速度,是参与神经支配胃肠蠕动的重要结构基础。有研究结果显示,肠神经系统、ICC 等失常与 FC 的发生关系十分密切,因此,检测其水平有助于改善胃肠动力^[8]。目前,治疗 FC 的常见药物有泻药、生态制剂及润滑剂等,但长时间服用此类药物会产生不良反应,因此,目前关于 FC 的研究多致力于挖掘或开发不良反应小、可有效治疗 FC 的药物。苁蓉总苷是管花肉苁蓉的提取物,管花肉苁蓉具有益精血、润肠通便及补肾助阳等作用,在管花肉苁蓉中提取的主要活性成分为苯乙醇苷类物质。虽然已有研究证实管花肉苁蓉具有通便的作用^[9]。但目前苁蓉总苷主要被应用于酒精肝^[10]、阿尔茨海默病^[11]及血管性痴呆^[12]等疾病中,在 FC 中的研究较少,因此,本研究分析了苁蓉总苷对 FC 大鼠肠黏膜损伤、ICC、AQP 及胃肠动力学的影响。

1 材料与方法

1.1 动物来源 SPF 级 SD 健康雄性大鼠 52 只,购

自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司[生产许可证号:SCXK(京)-2021-0425],体质量为 200~300 g,鼠龄在 6~8 周,常规喂养 1 周后进行实验。本次实验已通过本院动物伦理委员会批准(20210528)。

1.2 仪器与试剂 使用主要仪器为电泳仪(上海士森视觉科技有限公司,型号:BioPhotometer D30)。使用主要试剂包括苏木素-伊红(HE)染色液(上海依赫生物科技有限公司,货号:CL-B194),SP、NO、5-HT、VIP 试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司,货号分别为 SP10102、SP11162、SP14055、SP11805),C-kit 一抗(北京百奥莱博科技有限公司,货号:K18972-DVQ),定量聚合酶链反应(qPCR)试剂盒[广州伯信生物科技有限公司,货号:Bes3014-1(N)],AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 一抗(武汉艾美捷科技有限公司,货号分别为 GBS-ITT0290-50u-H、GBS-ITT0291-50u-H、GBS-ITT0292-50u-H、GBS-ITA8966-200u-H),辣根过氧化物酶二抗(苏州蚂蚁淘生物科技有限公司,货号:323-065-021)。

1.3 实验药物 苁蓉总苷购自四川省维克奇生物科技有限公司(货号:wkq-17376,纯度 $\geq 80\%$),使用时采用生理盐水配制。西沙必利片购自西安杨森制药有限公司,将药片研磨呈粉状后放入蒸馏水中制成 0.7 mg/mL 的西沙必利混悬液。

1.4 模型建立及干预 在 52 只健康大鼠中随机抽取 10 只大鼠作为健康组,剩余 42 只大鼠根据文献^[13]建立 FC 模型。大鼠禁食 12 h 后给予 10 mL/kg 的复方地芬诺酯混悬液灌胃,每天 1 次,共 28 d。当大鼠出现食欲不振、大便干结呈颗粒状时提示建模成功。将模型大鼠随机分为模型组、苁蓉总苷组与药物对照组,每组 14 只。健康组与模型组大鼠常规饲养;苁蓉总苷组给予 10 mg/kg 苁蓉总苷药物剂量灌胃,每天 1 次,共 2 周。药物对照组大鼠给予 0.1 mL/10 g 的西沙必利混悬液灌胃,每天 1 次,5 次为 1 个疗程,共 2 个疗程,每个疗程间暂停 2 d 给药。

1.5 检测指标

1.5.1 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组大鼠胃肠动力学相关指标 将各组大鼠麻醉后取 3 mL 静脉血,以 1 500 r/min 离心 5 min,取上清液。ELISA 检测各组大鼠胃肠动力学 SP、NO、5-HT、VIP 水平。

1.5.2 HE 染色检测 各组大鼠结肠组织病理形态变化 各组大鼠采用戊巴比妥钠(20 mg/kg)麻醉后处死,取结肠组织,甲醛固定后经石蜡包埋,常规切片,HE 染色后以中性树胶封片,显微镜下观察各组大鼠结肠组织病理形态变化。

1.5.3 qPCR 检测 各组大鼠肠黏膜损伤修复相关指标 取各组大鼠结肠组织,剪碎后研磨,裂解液裂解,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 12 cm,取上清液。采用 TRIzol 法提取总 RNA,在 PCR 仪上进行反应,并采用 qPCR 试剂盒反转录为 cDNA,进行反应。反应条件:95 °C 10 min,94 °C 30 s,60 °C 15 s,72 °C 15 s,40 个循环,72 °C 10 min,以 GAPDH 为内参。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 toll 样受体(TLR)2、TLR4、闭锁小带蛋白-1(Claudin-1)基因表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列(5'-3')

基因	方向	引物序列	长度 (bp)
TLR2	正向	CTTTCAAGGTCCTTGAAACA	76
	反向	GATGCTGCCATTTCTCATTTCT	
TLR4	正向	CCCCGTAACCCAGCACTGCTTTG	81
	反向	AGCAAGAACTACGGAATTTGCCA-3'	
Claudin-1	正向	ATGGCCAACGCGGGGCT	95
	反向	TGGCTGGGGTGTCTGCTT	
GAPDH	正向	ATTGAGACCAAGTACGCTGTGAGTATC	117
	反向	TCAGCCCCATCTGTACATTTTCATGACT	

1.5.4 免疫组化法检测 各组大鼠结肠组织中 ICC 标志物 C-kit 取各组大鼠结肠组织石蜡标本,脱蜡水化后抗原修复。加入 C-kit 一抗(1 : 300),常温孵育 2 h,加入辣根过氧化物酶二抗(1 : 1 000),常规孵育 20 min,DAB 染色,干燥、脱水、透明、中性树胶封片,显

显微镜下观察,结肠组织中出现棕褐色为阳性。采用 Image 图像分析系统选片分析,并计算平均光密度值(AO 值),阳性表达与 AO 值呈正相关。

1.5.5 蛋白质印迹法检测 各组大鼠结肠组织中 AQP 相关指标 取各组大鼠结肠组织,剪碎后研磨,裂解液裂解后,以 1 500 r/min 离心 10 min,取上清液。BCA 法检测蛋白浓度,将蛋白调整至等浓度后应用电泳仪电泳,后将蛋白样品转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,脱脂奶粉封闭 1 h,加入 AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 一抗(1 : 500),常规孵育过夜后采用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗,加入辣根过氧化物酶二抗(1 : 1 500),室温孵育 1 h,PBS 清洗后用电化学发光(ECL)试剂盒曝光显影,光密度扫描软件分析条带 AO 值,计算与 GAPDH 比值,求得 AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 蛋白的相对表达量。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠胃肠动力学相关指标水平比较 与健康组比较,模型组、苁蓉总苷组与药物对照组 SP、VIP 水平降低,NO、5-HT 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,苁蓉总苷组与药物对照组 SP、VIP 水平升高,NO、5-HT 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);苁蓉总苷组与药物对照组 SP、VIP、NO、5-HT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 各组大鼠结肠组织病理形态变化 健康组大鼠结肠黏膜完整、腺体丰富且排列有序,见图 1A;模型组大鼠结肠黏膜的完整性被破坏,腺体萎缩、腺泡减少且杂乱无章,见图 1B;苁蓉总苷组与药物对照组大鼠病理变化相对模型组有所改善,见图 1C、D。

表 2 各组大鼠 SP、NO、5-HT、VIP 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

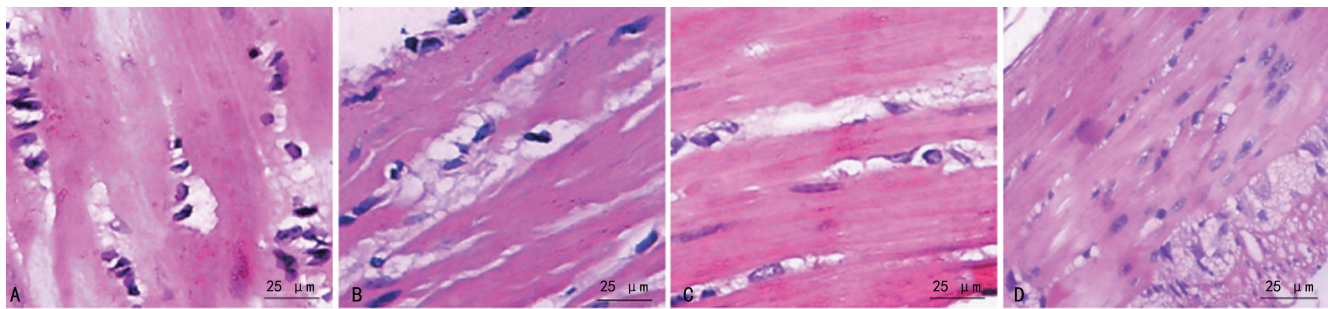
组别	<i>n</i>	SP	NO	5-HT	VIP
健康组	10	205.48 ± 12.33	25.47 ± 3.51	34.27 ± 4.88	201.34 ± 18.45
模型组	14	47.36 ± 4.72*	137.26 ± 14.55*	185.62 ± 11.13*	33.67 ± 7.62*
苁蓉总苷组	14	91.22 ± 10.32*#	81.15 ± 9.36*#	96.33 ± 8.62*#	85.49 ± 12.31*#
药物对照组	14	88.47 ± 11.45*#	83.26 ± 9.14*#	98.47 ± 8.41*#	82.64 ± 12.57*#
<i>F</i>		515.60	232.30	745.60	344.70
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 各组大鼠肠黏膜损伤修复相关指标表达情况 与健康组比较,模型组、苁蓉总苷组与药物对照组大鼠肠组织中 TLR2mRNA、TLR4mRNA 水平升高,Claudin-1mRNA 水平降低,差异均有统计学意义

($P < 0.05$);与模型组比较,苁蓉总苷组与药物对照组大鼠 TLR2mRNA、TLR4mRNA 水平降低,Claudin-1mRNA 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);苁蓉总苷组与药物对照组大鼠 TLR2mRNA、

TLR4mRNA、Claudin-1mRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。



注:A为健康组;B为模型组;C为苁蓉总苷组;D为药物对照组。

图1 各组大鼠结肠组织病理变化(HE染色,400×)

表3 各组大鼠结肠组织中 TLR2mRNA、TLR4mRNA、Claudin-1mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

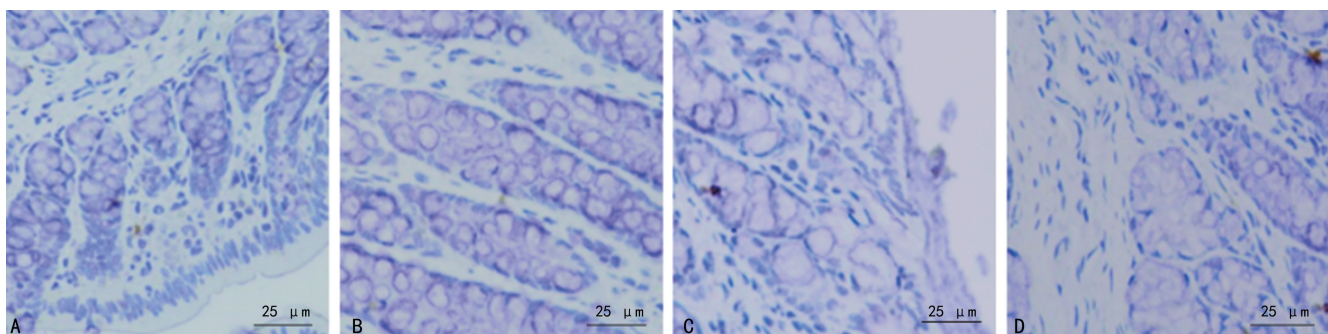
组别	n	TLR2mRNA	TLR4mRNA	Claudin-1mRNA
健康组	10	1.02±0.03	1.05±0.02	1.01±0.04
模型组	14	2.47±0.26*	2.51±0.27*	0.37±0.05*
苁蓉总苷组	14	1.63±0.15* [#]	1.74±0.18* [#]	0.71±0.04* [#]
药物对照组	14	1.65±0.14* [#]	1.76±0.15* [#]	0.68±0.06* [#]
F		144.20	122.40	340.90
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 各组大鼠结肠组织 ICC 标志物 C-kit 表达情况 健康组结肠组织结构正常,见图 2A;模型组 ICC 阳性细胞胞体较小,着色较浅,ICC 网络结构不连续,见图 2B;与模型组比较,苁蓉总苷组与药物对照组 ICC 阳性细胞胞体较大,着色较深,见图 2C、D。健康组、模型组、苁蓉总苷组、药物对照组 C-kit AO 值分别为 1.82±0.17、0.75±0.06、1.53±0.12、1.55±

0.14。与健康组比较,模型组、苁蓉总苷组、药物对照组 C-kit AO 值降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,苁蓉总苷组与药物对照组 C-kit AO 值升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);苁蓉总苷组与药物对照组 C-kit AO 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 各组大鼠结肠组织中 AQP 相关指标表达情况 与健康组比较,模型组、苁蓉总苷组、药物对照组 AQP2、AQP3 蛋白水平升高,AQP4、AQP9 蛋白水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,苁蓉总苷组及药物对照组 AQP2、AQP3 蛋白水平降低,AQP4、AQP9 蛋白水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);苁蓉总苷组及药物对照组 AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4、图 3。



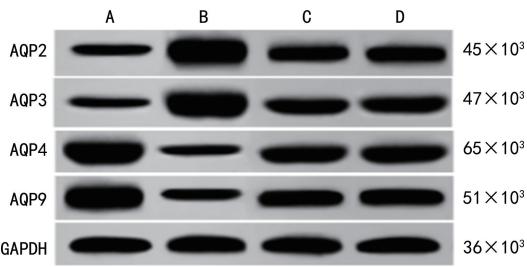
注:A为健康组;B为模型组;C为苁蓉总苷组;D为药物对照组。

图2 各组大鼠结肠组织 C-kit 表达比较(免疫组化法,400×)

表4 各组大鼠结肠组织中 AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AQP2	AQP3	AQP4	AQP9
健康组	10	0.85±0.07	0.94±0.02	2.35±0.24	2.41±0.26
模型组	14	2.64±0.23*	2.58±0.22*	0.74±0.06*	0.78±0.07*
苁蓉总苷组	14	1.52±0.17* [#]	1.63±0.15* [#]	1.78±0.16* [#]	1.81±0.14* [#]
药物对照组	14	1.54±0.16* [#]	1.66±0.13* [#]	1.75±0.18* [#]	1.79±0.15* [#]
F		226.70	230.80	203.10	223.10
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。



注:A为健康组;B为模型组;C为苳蓉总苷组;D为药物对照组。

图3 各组大鼠结肠组织中 AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 蛋白质印迹图

3 讨论

肠神经系统是调控肠道动力的主要因素,肠神经系统中存在大量神经递质,对肠运动的调控具有重要作用。SP、NO、5-HT、VIP 是与肠道动力相关的重要肠神经递质^[13]。5-HT 主要在胃肠道中合成,肠腔受到刺激后会释放 5-HT,通过相关受体调节肠道蠕动,是中枢神经系统与肠神经系统之间的感觉传递。SP 主要定位于神经纤维内,当神经受到刺激后会释放 SP,通过抑制肠道腺体分泌黏液等刺激肠道运动,同时其还可促进 5-HT 的释放进一步刺激消化道平滑肌,反过来 5-HT 增加还可促进神经末梢分泌 SP。NO 可介导平滑肌舒张,能直接调节肠黏膜及腺体分泌功能,从而影响排便。VIP 主要定位在结肠黏膜下神经丛,可直接致使肠道平滑肌松弛。VIP 水平异常会导致肠道传输缓慢,减弱了肠道的蠕动,从而引起便秘。目前已有研究证实,西沙必利片对 FC 具有显著的治疗效果^[14],因此,本研究运用其作为药物对照组进一步证实苳蓉总苷对 FC 的治疗作用。虽然,目前暂无有关研究明确证实苳蓉总苷可有效治疗 FC,但已有研究证实苳蓉总苷可有效调控脑神经递质相关指标^[15]。在本研究中,与健康组比较,模型组大鼠 SP、VIP 水平降低,NO、5-HT 水平升高,在经过苳蓉总苷治疗后,SP、VIP 水平升高,NO、5-HT 水平降低,且与应用西沙必利片治疗后所取得的效果相似,这提示苳蓉总苷可通过调控肠神经递质相关指标水平改善肠道动力。

AQP 可通过影响肠道水液代谢参与便秘的产生及发展。AQP 亚型 AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 被发现参与便秘的发生且发挥着重要的作用。相关研究显示,抑制 AQP2、AQP3 蛋白表达水平可有效促进肠道的水液代谢,改善肠腔内分泌环境,有效缓解 FC 的发生和发展^[16];AQP4 与 AQP9 在便秘中呈现异常低表达,影响肠道水液代谢,与便秘的产生及发展联系密切。AQP2、AQP3、AQP4、AQP9 在结肠水液代谢中具有重要作用。本研究结果显示,模型组大鼠结肠组织中 AQP2、AQP3 蛋白水平较健康组增加,提示

异常高表达的 AQP2、AQP3 可加剧结肠黏膜对水分的吸收,导致便秘的产生;模型组大鼠结肠组织中 AQP4、AQP9 蛋白水平较健康组降低,说明 AQP4、AQP9 蛋白可能参与了结肠黏膜分泌,使杯状细胞黏液分泌减少,导致便秘的产生。在经过苳蓉总苷的治疗后,AQP2、AQP3 蛋白水平降低,AQP4、AQP9 蛋白水平升高,这说明苳蓉总苷具有滋阴润肠的作用,可抑制结肠黏膜 AQP2、AQP3 蛋白的表达,促进 AQP4、AQP9 表达,从而减少结肠黏膜对水分的吸收并促进结肠黏膜分泌黏液,达到治疗便秘的效果。虽然目前暂无有关苳蓉总苷对 FC 大鼠 AQP 影响的研究,但陶义存等^[17]的研究提出,肉苳蓉苯乙醇总苷可调控脑水肿大鼠 AQP4 蛋白的表达,这一结果进一步间接地证实了苳蓉总苷可调控 AQP,从而影响 FC 大鼠肠道水吸收及黏液分泌。

ICC 主要分布在消化道肠神经系统和平滑肌细胞之间,是肠道慢波的起搏细胞。ICC 产生慢波后会传至平滑肌细胞,从而调控平滑肌收缩,另外其还可传递肠神经信号,从而控制胃肠运动。ICC 对肠神经递质也具有一定的反应,还可合成 NO,放大其作用。ICC 的缺失会引起胃肠功能的异常。研究认为 ICC 减少是便秘大鼠的主要发病机制^[18]。C-kit 几乎在全部的 ICC 中表达,是 ICC 的标志物。在本研究中,模型组 C-kit AO 值较健康组明显降低,在经过苳蓉总苷的干预后升高,这可能是苳蓉总苷通过介导 ICC 细胞数量从而改善肠道动力所导致。虽然,目前暂无文献报道苳蓉总苷对 FC 大鼠 ICC 的作用,但苳蓉总苷是在肉苳蓉中提取出的,张虹玺^[19]的研究结果提示,肉苳蓉可调控便秘小鼠的 ICC 及神经递质相关指标,进一步证实了本研究上述结论。

TLRs 可识别多种疾病的病原体相关分子,是先天与后天免疫的桥梁,当肠道菌群紊乱致病菌大量增加时,在肠道黏膜中会产生大量的 TLRs,通过激活 TLRs 相关因子的表达,从而激活肠黏膜的炎症反应,导致 FC 产生。TLR2 与 TLR4 是该 TLRs 家族主要成员,可激活肠单核细胞将其转化为促炎细胞。Claudin-1 主要定位于神经细胞,研究显示其能够抑制肠道炎症反应,促进肠黏膜愈合^[20]。在本研究中,模型组 TLR2mRNA、TLR4mRNA 水平升高,Claudin-1mRNA 水平降低,在经过苳蓉总苷的干预后,TLR2mRNA、TLR4mRNA 水平降低,Claudin-1mRNA 水平升高,这提示苳蓉总苷可能通过调控 TLR2、TLR4 及 Claudin-1 等指标,降低肠黏膜炎症水平,促进肠黏膜愈合,修复肠黏膜屏障,从而达到改善便秘的目的。

综上所述, 苁蓉总苷可能是通过调控肠神经递质、AQP、ICC 并改善肠黏膜损伤, 从而发挥了治疗 FC 的作用。

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] 刘瑜. 胃肠湿热型功能性便秘临床特点及清淡素食干预的疗效研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [3] BARBERIO B, JUDGE C, SAVARINO E V, et al. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(8): 638-648.
- [4] LU Y Y, YU Z, ZHANG Z, et al. Bifidobacterium animalis F1-7 in combination with konjac glucomannan improves constipation in mice via humoral transport [J]. *Food Funct*, 2021, 12(2): 791-801.
- [5] 马雪巍. 基于“大肠生津”探讨结肠 AQP3/AQP9 在 STC 发病中的作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [6] ZHAI X, LIN D, ZHAO Y, et al. Bacterial cellulose relieves Diphenoxylate-Induced constipation in rats. *J agric [J]*. *Food Chem*, 2018, 66(16): 4106-4117.
- [7] 陈凯旋, 张龙江, 李鹏超. 温肾健脾通便汤联合百笑灸治疗脾肾阳虚型老年慢性功能性便秘的疗效评价及对血清肠神经递质表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4): 2404-2408.
- [8] 刘银路, 毕萃萃, 杨丽涛, 等. 葛仙米藻粉对便秘大鼠肠神经递质、ICC 及水通道蛋白的影响[J]. *食品研究与开发*, 2020, 41(24): 72-78.
- [9] 杨胜杰, 刘明川, 杨进平, 等. 管花肉苁蓉提取物通便作用的实验研究[J]. *北方药学*, 2019, 16(8): 128-130.
- [10] 王富江, 屠鹏飞, 曾克武, 等. 荒漠肉苁蓉总苷对酒精性肝损伤小鼠的保护作用研究[J]. *药学报*, 2021, 56(9):

2528-2535.

- [11] 王璐, 白雨朦, 李晓宇, 等. 肉苁蓉总苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习认知功能和氧化应激的影响[J]. *解剖学杂志*, 2020, 43(3): 194-199.
- [12] 黄惠莲, 陈莉. 肉苁蓉总苷对血管性痴呆病人认知功能和血清 p-tau 蛋白表达水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(8): 1248-1250.
- [13] 朱波, 杨艳, 苏仁意, 等. 右归丸治疗功能性便秘大鼠胃肠动力学和神经递质、水通道蛋白 3 的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(7): 1677-1680.
- [14] 吕聪聪, 钟伟娟, 何春风, 等. 西沙必利对小儿便秘合并肺部感染患儿炎症因子及免疫水平的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(1): 142-145.
- [15] 张廷辉, 任晓丽, 裴飞翔. 肉苁蓉总苷对大鼠脑缺血再灌注损伤脑组织兴奋性氨基酸作用及海马脑区 NF- κ B、蛋白表达水平影响实验研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(5): 42-45.
- [16] MENG Y, LI X, WANG X, et al. Network pharmacological prediction and molecular docking analysis of the combination of *Atractylodes macrocephala* Koidz and *Paeonia lactiflora* Pall. in the treatment of functional constipation and its verification[J]. *Animal Model Exp Med*, 2022, 5(2): 120-132.
- [17] 陶义存, 董翔, 许永华, 等. 肉苁蓉苯乙醇总苷对高原脑水肿大鼠水通道蛋白 4 的影响[J]. *中国现代中药*, 2015, 17(4): 302-306.
- [18] 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.
- [19] 张虹玺. 养荣润肠舒对便秘小鼠肠道 ICC、SP 及 VIP 影响的实验研究[C]//中国肛肠病诊疗集萃. 北京: 中国古籍出版社, 2014: 42-47.
- [20] 刘辉. CUGBP1/Claudin-1 在 IBD 肠黏膜功能障碍中的作用和机制[D]. 广州: 广州医科大学, 2018.

(收稿日期: 2024-05-09 修回日期: 2024-11-20)

(上接第 898 页)

- [20] OU X, GAO J H, HE L H, et al. Angiotensin-1 aggravates atherosclerosis by inhibiting cholesterol efflux and promoting inflammatory response[J]. *BBA-Mol Cell Biol L*, 2020, 1865(2): 158535.
- [21] CORTEZ A, MUXFELDT E. Monocyte chemoattractant protein-1 and hypertension: an overview [J]. *Hipertens Riesgo Vasc*, 2022, 39(1): 14-23.
- [22] ZHANG B, ZENG K, GUAN R C, et al. Single-cell RNA-

Seq analysis reveals macrophages are involved in the pathogenesis of human sporadic acute type aortic dissection[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2): 399.

- [23] GEORGAKIS M K, GILL D, RANNIKMÄE K, et al. Genetically determined levels of circulating cytokines and risk of stroke[J]. *Circulation*, 2019, 139(2): 256-268.

(收稿日期: 2024-08-12 修回日期: 2024-12-11)