

基于5-HT信号通路探讨中医药治疗便秘的研究进展

梁勇¹, 葛斌¹, 石宇², 张洋², 张虹玺^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学附属第三医院, 沈阳 110003)

[摘要] 慢性便秘(CC)是最为常见的功能性胃肠疾病之一,目前国内外对其总体治疗效果仍不满意,严重影响患者生活质量及社会功能。便秘的病因及病理生理机制尚不明确,涉及遗传、社会心理、生活饮食、肠道菌群失调、肠道动力障碍、内脏敏感性改变、盆底肌群功能障碍和肠神经系统(ENS)紊乱等综合因素,其中,脑肠菌轴异常因素尤为显著。脑肠菌轴是肠道与大脑相互作用的复杂网络,整合与协同胃肠道生理功能与病理过程。肠腔中的微生物在其中起到重要作用,可通过神经、内分泌和免疫途径与肠道及中枢神经系统对话。5-羟色胺(5-HT)作为脑肠菌轴调控路径中的关键脑肠肽,参与调节胃肠运动、感觉及分泌等功能。5-HT信号通路传导异常与便秘的发生、发展密切相关。中医药是我国特有的珍贵资源,具有良好的疗效和安全性,近年来在便秘的治疗研究中受到广泛关注,中药及活性成分、针灸推拿特异性的调节5-HT信号传递,使相关分子表达趋于适合个体疾病状态的水平而有效改善便秘症状,优势独特。故笔者以“便秘”“肠道菌群”“5-HT”“中医药”为主要关键词,检索中国知识基础设施工程(CNKI)、PubMed等多种文献数据库,对5-HT与便秘、脑肠菌轴的相关性及中医药干预5-HT信号通路治疗便秘的研究进展进行综述,以期探索5-HT系统在本病中的潜在治疗价值,为后续研究提供参考。

[关键词] 便秘; 5-羟色胺; 肠道菌群; 脑肠菌轴; 中医; 中药; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)08-0271-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240126 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231207.1317.004>

[网络出版日期] 2023-12-08 11:57:58

Traditional Chinese Medicine in Treatment of Constipation Based on 5-HT Signaling Pathway: A Review

LIANG Yong¹, GE Bin¹, SHI Yu², ZHANG Yang², ZHANG Hongxi^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China; 2. Third Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110003, China)

[Abstract] Chronic constipation (CC) is one of the most common functional gastrointestinal diseases. At present, the overall therapeutic effect of CC is still not satisfactory worldwide, which seriously affects the quality of life and social function of patients. The etiology and pathophysiological mechanism of constipation are still unclear. It involves comprehensive factors such as heredity, social psychology, diet, intestinal flora imbalance, intestinal motility disorder, visceral sensitivity change, pelvic floor muscle group dysfunction and enteric nervous system (ENS) disorder. Among them, the abnormal factors of the brain-gut-microbiome axis are particularly significant. The brain-gut-microbiome axis is a complex network of interactions between the intestine and the brain, integrating and coordinating the physiological functions and pathological processes of the gastrointestinal tract. Microorganisms in the intestinal lumen play an important role in it, and can communicate with the intestinal tract and the central nervous system through nerve, endocrine and immune pathways. As a key

[收稿日期] 2023-09-09

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82174371);辽宁省科学技术计划项目(2022JH2/101300060)

[第一作者] 梁勇,在读博士,从事中医药防治便秘的基础与临床研究,E-mail: vipliangyong@163.com

[通信作者] *张虹玺,博士,主任医师,博士生导师,从事中医药防治便秘的基础与临床研究,E-mail: zhanghongxi999@163.com

brain-gut peptide in the regulation pathway of the brain-gut-microbiome axis, 5-hydroxytryptamine (5-HT) is involved in the regulation of gastrointestinal motility, sensation and secretion. The abnormal conduction of the 5-HT signaling pathway is closely related to the occurrence and development of constipation. Traditional Chinese medicine (TCM) is a unique precious resource in China, which has good curative effects and safety. In recent years, it has received extensive attention in the treatment of constipation. TCM and active ingredients, acupuncture and massage specifically regulate 5-HT signal transmission, so that the expressions of related molecules tend to be suitable for individual disease state levels to effectively improve constipation symptoms, with unique advantages. Therefore, this study used "constipation", "intestinal flora", "5-HT", and "traditional Chinese medicine" as the keywords to search PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and other literature databases. The correlation between 5-HT and constipation as well as brain-gut-microbiome axis and the research progress of TCM intervention in the 5-HT signaling pathway in the treatment of constipation were reviewed in order to explore the potential therapeutic value of 5-HT system in this disease and provide references for subsequent research.

[Keywords] Chronic constipation; 5-hydroxytryptamine; intestinal flora; brain-gut-microbiome axis; traditional Chinese medicine; traditional Chinese drugs; research progress

慢性便秘(CC)是临床上常见且发作频繁的功能性胃肠疾病,主要表现为排便困难、排便次数减少、粪质干硬^[1]。CC的全球患病率约为15%,随年龄增长而升高,女性高于男性^[2]。CC的病因包括功能性、器质性和药物性,可分为原发性便秘(也称功能性便秘)和继发性便秘;根据病理生理改变,分为正常传输型便秘、慢传输型便秘(STC)、排便障碍型便秘和混合型便秘^[3]。罗马IV标准将功能性胃肠疾病归类于脑肠功能互动异常,便秘发病机制与肠道菌群失衡、肠神经系统(ENS)、中枢神经系统(CNS)及脑肠神经递质异常密切相关,且互为因果,恶性循环^[4]。脑肠菌轴作为胃肠病学机制研究的热点概念应用而生,而血清素5-羟色胺(5-HT)可能是连接脑肠菌轴的一个共同节点^[5]。5-HT是具有双向调节作用的神经递质、激素、生长因子,参与调控情绪、肠黏膜生长、肠道运动和分泌,促进肠神经元成熟和发育^[6]。研究表明便秘发病与5-HT信号通路改变有关,5-HT的合成、释放、受体表达和再摄取过程中任意一个环节发生异常,均可导致便秘^[7]。因此,调节5-HT信号通路可能是治疗便秘的潜在有效途径。

随着饮食结构、生活节奏和社会心理因素的变化,CC的患病率呈上升趋势,该病不仅会引起痔、肛裂,还会伴随精神心理障碍,病重者可能引发癌变,严重影响患者的日常生活和生命质量^[8-9]。目前临床上常用泻药、5-HT₄受体激动剂等,促进胃肠运动以治疗便秘^[10]。然而,长期使用这些药物往往会致药物依赖、胃损伤等不良事件的发生^[11]。因

此,寻找一种既能有效改善便秘症状,又不良反应小的治疗方式显得尤为重要。中医药因其安全、低毒、廉价的特点,通过中药内服、外敷、针灸、拔罐、推拿等方法治疗便秘,优势独特^[12-13]。近年来,5-HT信号通路与便秘的相关性是主要的研究热点和发展趋势,故笔者通过综述中医药调控5-HT信号通路治疗便秘的研究进展,以期为后续的临床治疗和基础研究提供参考。

1 5-HT信号通路与便秘

1.1 5-HT的合成、释放、受体表达和再摄取 大约5%的5-HT来源于CNS,其余95%来自胃肠道,其中90%由肠嗜铬细胞(ECs)合成,ENS的肌间神经丛合成剩余部分^[14]。色氨酸是合成5-HT的前体,经色氨酸羟化酶(TPH)催化为5-羟色氨酸,再由氨基酸脱羧酶脱羧生成5-HT^[15]。TPH1和TPH2是5-HT合成中的特定限速酶,TPH1主要由ECs表达,负责外周5-HT的产生;TPH2主要由肠神经元和中枢5-HT能神经元表达^[16]。5-HT与受体结合发挥作用后又迅速解离,被血清素转运蛋白(SERT)再摄取而终止信号,防止受体的过度刺激和脱敏^[17]。目前已确定有7种5-HT受体(5-HTR),包括5-HT_{1A,B,D,E,F}R、5-HT_{2A,B,C}R、5-HT₃R、5-HT₄R、5-HT_{5A,B}R、5-HT₆R和5-HT₇R^[18]。其中5-HT₃R、5-HT₄R调节胃肠道功能作用显著,便秘领域研究较为广泛。5-HT₃R是唯一的配体门控离子通道受体,通过影响胞外Ca²⁺浓度提高Cajal间质细胞活性,并增加神经递质分泌,从而改善肠道动力^[19]。5-HT₄R属于G蛋白偶联受体,是肠腔暴露最多的5-HTR,可

诱导乙酰胆碱(Ach)、P物质(SP)和降钙素相关肽的释放,从而协调肠道平滑肌的收缩和松弛及消化液分泌^[20]。

1.2 5-HT信号通路异常导致便秘 5-HT信号通路参与调节胃肠运动、感觉及分泌等功能,5-HT的合成、释放、受体表达和再摄取过程中任意一个环节发生异常,均可导致胃肠道功能紊乱,引发便秘。其可能机制如下:①5-HT减少或增多。研究显示,CC患者和便秘模型的5-HT含量低于无便秘者^[21-23]。同时实验还发现,便秘大鼠结肠的5-HT表达增高^[24-25]。此外,在不涉及SERT降低的情况下,CC患者结肠组织5-HT含量是升高的^[26]。所以前者便秘是因为5-HT减少引起胃肠道蠕动及分泌反射降低导致的,而后者是因为5-HT增加影响肠神经传导功能,结肠处于持续收缩状态,及5-HT可利用性增加,引起受体脱敏所致。②5-HT₃R、5-HT₄R减少和5-HT₇R增多。众多研究报道,STC患者和大鼠的结肠黏膜5-HT₃R、5-HT₄R表达下降,导致肠感觉向中枢传递受到影响,便意减少^[27-31]。5-HT₇R可以调节结肠平滑肌松弛,而便秘大鼠和患者的5-HT₇R含量均升高,提示该受体的高表达可能抑制肠蠕动及分泌反射的正常进行^[32]。③SERT表达减少。STC患者SERT在黏膜层和肌间神经丛的表达均显著降低^[33]。CHEN等^[34]研究证实,缺失SERT的小鼠会出现腹泻与便秘不规则交替发生,腹泻可能是因为5-HT信号增强,而便秘可能是由于5-HT释放增多导致受体脱敏。

2 5-HT与脑肠菌轴

2.1 5-HT是脑肠菌轴关键节点 脑肠菌轴是肠道和大脑之间的双向沟通网络,其组成包括肠道微生物及其代谢产物、ENS、CNS、交感神经和副交感神经分支、神经免疫系统和神经内分泌系统^[35]。5-HT是ENS和CNS发育和功能的关键调节因子。在CNS发育过程中,5-HT具有神经生成作用,调控细胞分裂、迁移和分化,之后参与调节情绪(如抑郁和焦虑)和认知;外周神经系统中的5-HT对ENS的发育、肠道运动、通透性和肠上皮生长和分化至关重要^[36]。肠道菌群通过迷走神经直接与CNS交流或通过产生直接影响肠道功能的活性代谢物,并且某些代谢产物还可以穿过血脑屏障,间接作用于CNS^[37]。肠道菌群及其代谢物能够调节5-HT的产生,而宿主5-HT代谢影响着微生物的组成和功能^[38]。基于血清素与CNS、ENS和微生物组的相互作用,5-HT可能是脑肠菌轴的共同节点。

2.2 肠道菌群及其代谢物调节5-HT合成 肠道菌群及其代谢产物对5-HT的调节,可能是影响肠道动力的关键环节。在无菌小鼠的结肠中,TPH1的表达减少,通过菌群移植后可增加其表达来促进5-HT的生物合成^[39]。在产5-HT的基因工程益生菌菌株(EcN-5-HT)定植实验中,将EcN-5-HT灌胃2周后,便秘小鼠5-HT水平增加,肠道运动显著改善^[21]。此外,许多研究表明,肠道微生物群,特别是产孢菌,可以通过TPH1刺激ECs产生5-HT^[40]。最常研究影响5-HT合成的代谢产物是短链脂肪酸(SCFAs)和次级胆汁酸,特别是去氧胆酸^[41]。SCFAs,如乙酸,丙酸和丁酸,是由人体肠道微生物群中2个最主要的厚壁菌门和拟杆菌门在肠道中厌氧发酵产生^[42]。SCFAs可刺激ECs中的游离脂肪酸受体,增加TPH1的表达和5-HT的产生^[43]。胆汁酸(BA)可以激活ECs和G蛋白偶联胆汁酸受体5(TGR5),促进5-HT的分泌^[44-45]。近期的实验揭示微生物代谢产物,如 α -生育酚,胆酸,酪胺和对氨基苯甲酸,也可以增加ECs的5-HT分泌^[46],而其他研究表明细菌毒素,如霍乱毒素和大肠埃希菌脂多糖也有相同的效果^[47]。微生物产生的色胺也可以引起肌层神经元合成5-HT^[48]。最近研究发现,即使在肠道中所有内源性5-HT已经被基因^[49]或药理学^[50]上清除,5-HT拮抗剂仍然具有相同或更强的抑制胃肠运动的效果,而外源性5-HT在许多经过测试的物种中能够强烈增加胃肠传递功能^[51]。因此,肠道微生物来源的5-HT可能为便秘提供潜在的治疗策略,尤其是运用中医药整体辨治,综合调节,维持肠道稳态,潜力巨大。

3 中医药调控5-HT信号通路治疗便秘

便秘病位在大肠,与肺、脾(胃)、肝、肾诸脏腑的功能失调相关,阳明燥热伤津、气滞腑失通降、寒邪凝滞肠腑、气虚推动无力、血虚肠道失荣、阴虚肠失濡润、阳虚肠失温煦均可导致大肠通降不利,传导失司而发为本病。便秘以恢复肠腑传导之能为治秘宗旨。中医治疗方式丰富,包括中药汤剂、针灸、推拿等,通过辨证论治,整体调控脑肠菌轴的功能,对5-HT信号通路进行多成分、多效应、多靶点的干预,改善便秘症状,提高生活质量,优势明显。

3.1 动物实验研究

3.1.1 中药复方 中医以辨证论治、整体观念为诊疗特点,多药并用、组成复方才能最大程度的发挥出药物的疗效。动物研究复方种类繁多,笔者以药物功效归类,分为益气养阴、温阳、行气、泄热类。

①益气养阴类。首荟通便胶囊是2015年被批准上市治疗便秘的中成药,具有养阴益气、泻浊通便之效^[52]。研究团队建立盐酸洛哌丁胺(LH)诱导的便秘小鼠评估其治疗效果和机制,发现首荟通便胶囊能够纠正便秘模型的肠道菌群失调,激活细菌代谢物介导的肠内5-HT合成,保护肠神经元的分化,从而促进肠道运动^[53]。同时课题组为证实首荟通便胶囊改善5-HT合成作用是否依赖于调控肠道菌群稳态,将此药处理过的小鼠粪便移植到未处理的便秘小鼠中,结果该小鼠结肠中TPH1 mRNA表达增加,肯定了肠道菌群在治疗效果中的核心作用^[53]。虽然养阴益气润肠方^[54]和麻仁丸^[55]也具有改善肠道菌群失调和增加5-HT的作用,但肠道菌群及其代谢物是否介导5-HT产生通便作用,却未采用菌群移植和伪无菌模型实验来证明。②泄热润肠类。麻仁丸是一种临床中广泛使用的治疗便秘的药物。研究表明,麻仁丸可以通过调控乳杆菌属和梭菌属的相对丰度,来改善STC大鼠的结肠菌群结构,并且还能促进SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸)的分泌,增加结肠组织中5-HT、5-HT₄R的表达,从而激活5-HT通路促进肠道蠕动^[55]。③温阳类。张远哲等^[56]研究发现,附子-肉桂配伍有上调STC大鼠结肠5-HT₃R/5-HT₄R、5-HT含量及嗜铬粒蛋白A(CgA)表达的作用。CgA是一种存在于嗜铬细胞分泌颗粒中的酸性可溶性蛋白,可用来标记嗜铬细胞,其在神经末梢、周围神经系统、CNS、肠道内分泌组织等均有分布,具有维持胃肠道张力和动力的功能^[57]。此外,蒋玲芳等^[58]采用复方地芬诺酯片(CDT)灌胃复制STC大鼠模型,予济川煎干预后,大鼠的便秘症状显著改善,其机制可能与升高TPH1,增加5-HT表达水平有关。④行气类。枳实-白术配伍^[59]和四磨汤^[60]均可以上调STC大鼠结肠组织中5-HT₃R、5-HT₄R mRNA及蛋白的表达,促进肠道动力。

综上所述,中药能够通过肠道菌群-5-HT通路-肠道动力轴这一核心机制来治疗便秘。动物实验中,证实中药改善5-HT合成和胃肠动力的作用是否依赖于改变肠道菌群,可以构建伪无菌模型和菌群移植来验证。但是,哪些特定类型的肠道菌群及其代谢产物是中药复方的主要作用靶点,哪些特定的活性成分参与了这一过程,这些都有待进一步探索。

3.1.2 中药单体 随着中药药理学相关研究不断深入,中药单体成分明确,效果显著,在调节5-HT信号通路缓解便秘的领域展现了较大潜力。HAO

等^[61]探讨桔梗多糖对大鼠便秘模型肠道动力障碍可能的作用机制,经16S rRNA基因测序显示,与模型组比较,桔梗多糖组厚壁菌门丰度较低,拟杆菌门丰度较高,以剂量依赖方式改变了肠道菌群的组成。并且桔梗多糖显著增加5-HT的分泌和相关蛋白的表达,如TPH1、5-HT₄R、瞬时受体电位A1(TRPA1)。TRPA1是一种主要在小肠ECs和结肠间充质细胞中表达的非选择性阳离子通道,可感知肠腔内各种刺激信号,介导ECs释放5-HT,从而调节胃肠动力^[62]。草果具有调节胃肠功能、抗炎、抗肿瘤等药理作用^[63],常用于寒湿阻滞脾胃、脘腹胀满、腹泻疼痛及呕吐等症。HU等^[64]利用STC小鼠模型探究草果总黄酮的通便机制,结果表明,草果总黄酮可通过增加乳杆菌属、芽孢杆菌属等有益菌的丰度,减少毛螺菌科等优势共生菌,从而改变肠道微生物结构和组成,维持肠道微生态;同时,草果总黄酮增加了血清5-HT含量及5-HT_{2A}R、TRPA1、磷脂酶A2(PLA2)和环氧合酶-2(COX2)的mRNA表达,这些都与5-HT能突触途径有关。白术内酯I是健脾、运脾中药白术中的有效成分,可以正向调节便秘大鼠肠道菌群多样性,机制可能是通过增加拟杆菌属、副拟杆菌属比例,进而促进其代谢产物丙酸的释放,及提高5-HT的表达,来改善大鼠便秘状态^[65]。TGR5是胆汁酸的膜受体,在人体器官和组织中普遍存在,包括脾、肺、肝、肾、胃肠道、骨髓等。TGR5作为代谢调节因子,参与胆汁酸代谢、能量稳态和控制胃肠蠕动,TRPA1通道是TGR5的下游调节蛋白^[66]。研究发现,芍药苷可诱导TGR5/TRPA1信号通路激活ECs中5-HT释放和TPH1的表达,从而改善便秘^[67]。橙皮苷是一种黄酮类糖苷,为枳实的主要活性成分,可通过增加5-HT₄R和细胞内游离Ca²⁺来改善STC大鼠模型的胃肠传输功能^[68]。

由此可见,TGR5、TRPA1、COX2、PLA2参与5-HT系统信息传递,是5-HT信号通路的补充因子,对今后便秘的研究及中医药干预治疗有重要的意义。研究中药单体作为便秘潜在治疗药物的临床前研究提供了理论基础,并且在未来的通便药物开发中具有巨大的潜力。

3.1.3 针灸推拿 针推治疗便秘疗效确切、安全性高,优势突出,但其机制复杂,尚未明晰。因此,研究者需要利用现代分子生物技术深入阐释针推的效应机制,为针推治疗便秘在临床上的推广应用提供科学证据。李硕等^[69]通过针刺后海(长强)、后三

里(足三里)、大肠俞,发现3个穴位对大鼠便秘的缓解途径有一定差异。长强可显著降低血清5-HT、生长抑素(SS)含量,上调结肠5-HT₃R/5-HT₄R mRNA表达;足三里效果与长强相似,但不能降低SS;大肠俞提高血清血管活性肠肽(VIP)、SP含量,增加5-HT₄R mRNA表达。同时,王海燕等^[70]采用白针(普通针刺)、水针(穴位注射)、穴位埋线3种针术刺激长强,结果表明,3种针术均可以调节VIP、SP及5-HT信号途径,治疗效果均达到莫沙必利组的水平,其中埋线与水针效果优于白针。许明敏^[71]通过正、反两面探讨电针合募穴(天枢、上巨虚)调控肠道菌群来治疗便秘的分子机制,结果显示,针刺合募穴可能通过上调便秘小鼠葡萄球菌科微生物,介导丁酸的产生,从而刺激5-HT及5-HT₄R表达,提高胃肠传输功能;并且在肠道菌群被清除的情况下,发现针刺对胃肠传输功能、SCFAs、5-HT及5-HT₄R的调控作用被抑制,从反面证实了调控肠道菌群是针刺治疗便秘的关键环节。马嘉泽等^[72]证实电针大鼠“中髻”“下髻”可以干预5-HT信号系统的多个环节促进肠道动力,针灸的疗效机制可能与改善肠道菌群结构,增加粪便丁酸和乙酸的含量相关,但具体是哪些菌群影响了SCFAs的含量变化还有待进一步研究。此外,其他实验表明,电针“百会”和/或“足三里”均能增加便秘大鼠结肠TPH和5-HT的表达^[73],如果共同刺激天枢和足三里还可以上调SERT、5-HT₃R的含量^[74]。王栋良等^[75]采用“按法”“摩法”干预STC大鼠的关元、中脘穴,发现腹部推拿能够升高结肠组织5-HT₃R、5-HT₄R水平,从而改善便秘大鼠疾病状态及疾病转归。

由上可知,针推也具有调控肠道菌群-5-HT通路-肠道动力轴来改善便秘的作用。治疗选穴以大肠的背俞穴、募穴及下合穴为主穴,针刺不同穴位和同一穴位应用不同刺法,分子表达存在差异。因此,有必要进一步对针灸治疗便秘的针刺方案进行深入对比研究,阐明与5-HT信号通路相关的具体机制,从而制定出个体化的针刺方案,取得更好的疗效。

3.2 临床研究 动物实验的结果不能简单推广到人体,尚需更多严谨的临床试验来验证。临床研究主要通过中药口服、针灸,或联合西药等途径调节5-HT信号传递,促进肠动力,改善便秘。选方用药与动物实验相似,以益气养阴、温补脾肾、行气润肠为主。值得注意的是,在临床治疗慢性便秘过程中医师较少关注患者的精神心理问题,更少去鉴别两

者间互为因果的关系。因此,基于脑肠菌轴为基础的慢性便秘治疗策略,采用“整体观念”下的中医药干预,优势突出。杨陈婷^[76]观察六磨汤合四逆散治疗气滞型功能性便秘伴焦虑状态患者的临床疗效,结果表明,中药能够纠正患者5-HT分泌紊乱,显著改善便秘症状及焦虑状态,且安全性高,无明显不良反应,值得临床推广。师哲等^[77]选取160例药物依赖性气阴两虚型便秘患者随机分2组,观察组予加味芪榔方口服,对照组予乳果糖,疗程8周。治疗后加味芪榔方近、中期疗效优于乳果糖,观察组5-HT水平高于对照组,5-HT₄R水平较治疗前升高,但与对照组比较并无差异,所以该方是否通过调节其他5-HTR亚型的表达缓解临床症状仍需进一步研究。牛明了等^[78]采用加味济川煎治疗脾肾阳虚型老年STC患者,对照组予通便胶囊,治疗4周后,观察组5-HT、5-HT₄R水平较对照组显著升高。可见,益气养阴法与温补脾肾法对5-HT₄R的调节作用可能存在差异。虎敏洁^[79]探讨加味黄芪汤对气虚型便秘患者5-HT、肠道菌群及SCFAs的影响,研究组予加味黄芪汤联合莫沙必利,对照组予双歧杆菌四联活菌片联合莫沙必利,疗程2周。治疗后2组血清5-HT浓度均升高,且研究组高于对照组,2组肠道菌群失调改善,但菌门、属水平相比差异无统计学意义,SCFAs含量均有所降低。研究人员考虑可能与以下原因有关:①样本量太少,仅有23例;②疗程太短;③药物剂量缺少高、中、低3种不同分组;④粪便收集存在患者主观原因的干扰。徐华芳等^[80]应用电针治疗功能性便秘患者,取穴天枢、上巨虚、腹结,对照组予假电针,治疗8周后,观察组疗效更好,5-HT水平较对照组升高。魏小丽等^[81]选取100例习惯性便秘患者随机分2组,对照组予莫沙必利,观察组采用针刺天枢穴联合莫沙比利治疗,2周后观察组5-HT水平低于对照组,症状改善较优。

综上,中医治疗对5-HT信号传递具有整体、良性的调节作用,使5-HT或5-HTR含量趋于适合个体疾病状态的水平而缓解便秘。不同治法、方药的机制调控差异,还需深入探索。同时,严谨的临床试验难度较大,优化研究方法,开展多中心、大样本的临床实验是必要的。现将中医药干预5-HT信号通路治疗便秘的动物实验研究及临床研究总结如下,相关机制见增强出版附加材料。

4 总结与展望

便秘是常见的临床症状,发病率较高,但临床疗效欠佳,目前中医治疗便秘的研究仍处于蓬勃发

展时期^[82]。本文汇总了便秘与5-HT信号通路、脑肠菌轴的相关性及中医药干预治疗的研究进展,动物实验从复方、中药单体、针灸推拿3个方面,总结近年来中医药介导5-HT信号通路治疗便秘的具体机制,临床试验主要从复方、针灸和中西药联合应用入手,检测治疗前后的血清5-HT、5-HTR,来反映治疗效果。总之,中医药特异性的调节5-HT信号传递,以脑肠菌轴为关键途径,可作为便秘防治的新靶点,应用前景广阔。

目前研究虽然给予研究者一定的启示,也依旧存在诸多问题及亟待攻克的难点。①以往的5-HT信号通路包括ECs、TPH、5-HT、5-HTR、SERT,缺乏一些上游或下游的信号分子,根据综述内容补充有肠道菌群、肠道菌群代谢物(如SCFAs、BA)、CgA、TGR5、TRPA1、COX2、PLA2等。今后可基于“肠道菌群-SCFAs/BA-5-HT通路及上下游分子”等模式,全面揭示中医药治疗便秘的机制。②5-HT在便秘的发生和发展中存在复杂的调控途径,揭示其矛盾的表达水平及中医特异性的调节机制是今后研究的重点。同时,研究发现,女性STC患者低SERT和高5-HT含量,似乎是由于结肠中孕激素受体过度表达降低了肌肉对ACh和5-HT的反应所引起的^[83-84]。此结果也许可以解释关于腹泻和便秘患者高5-HT含量相互矛盾的报道。然而,这些发现并不排除其他神经肽在便秘患者中存在异常的可能性。③临床研究的对照组选择调节5-HT的阳性药物较少,部分观察组在中医治疗基础上施加阳性西药,难以明确中医药对5-HT系统调控的效果。望今后开展更多与控制5-HT途径相关的阳性药物的比较研究,增加肠道菌群-5-HT通路-肠动力轴相关分子的测定,深入探索中医药对便秘的疗效机制,也为新型药物开发提供科学的理论依据。④无论临床研究还是动物实验对便秘伴情绪障碍的关注较少,慢性便秘患者的心理障碍发生率是普通人群的14倍,高达65%的患者存在不同程度的精神心理疾病^[85]。精神障碍与5-HT系统及肠道菌群存在相互作用^[86],因此,应用中医药综合调节肠道菌群和心理干预等治疗方法,可能是便秘诊疗新的重要方向。

[参考文献]

[1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年,武汉)[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(5):291-297.

[2] BHARUCHA A E, LACY B E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5):1232-1249.

[3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(9):577-598.

[4] 陈启仪, 李宁, 姜军. 慢性便秘与脑肠菌群轴的关系 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(12):1048-1053.

[5] KHLEVNER J, PARK Y, MARGOLIS K G. Brain-Gut axis: Clinical implications [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, 47(4):727-739.

[6] GERSHON M D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(1):14-21.

[7] 郝晓冬, 段志军. 五羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(19):1697-1704.

[8] ZHANG H, HAN B, ZHANG Z, et al. Observation on the efficacy of Shouhui Tongbian capsule in the treatment of functional constipation and study on its regulatory effect on intestinal flora [J]. *J Healthc Eng*, 2021, doi: 10.1155/2021/9024919.

[9] SUNDBØLL J, THYGESEN S K, VERES K, et al. Risk of cancer in patients with constipation [J]. *Clin Epidemiol*, 2019, 11:299-310.

[10] GONZALEZ-MARTINEZ M A, ORTIZ-OLVERA N X, MENDEZ-NAVARRO J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(1):21-28.

[11] EL-SALHY M, SVENSEN R, HATLEBAKK J G, et al. Chronic constipation and treatment options (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1):3-8.

[12] YAO F, ZHANG Y, KUANG X H, et al. Effectiveness and safety of moxibustion on constipation: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2020, doi: 10.1155/2020/8645727.

[13] JI L J, FAN Y H, LI L H, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal compound in the treatment of functional constipation: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(39):e22456.

[14] SHAJIB M S, KHAN W I. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 213(1):561-574.

[15] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the Gut microbiota regulate

- host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161 (2) : 264-276.
- [16] KANOVA M, KOHOUT P. Serotonin-its synthesis and roles in the healthy and the critically ill[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4837.
- [17] SHU K Y, JUN K W. Roles of Gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2021, doi: 10.1155/2021/5560310.
- [18] NEUMANN J, HOFMANN B, DHEIN S, et al. Cardiac roles of serotonin (5-HT) and 5-HT-receptors in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5) : 4765.
- [19] LIU N, SUN S Q, WANG P J, et al. The mechanism of secretion and metabolism of Gut-derived 5-hydroxytryptamine[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15) : 7931.
- [20] 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.
- [21] LI B, LI M, LUO Y, et al. Engineered 5-HT producing gut probiotic improves gastrointestinal motility and behavior disorder [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:1013952.
- [22] 徐境阳, 马鑫文, 王新军. 腹部推拿对结肠慢传输型便秘大鼠的治疗效果[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(4):499-502.
- [23] 窦迎春, 于新娟, 许倩倩, 等. 慢性便秘患者血清中5-羟色胺、生长抑素的表达及意义[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2018, 7(1): 42-46.
- [24] 赵兵, 孔鹏飞, 吴至久, 等. 5-HT与慢传输型便秘相关性的研究[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2016, 5 (6):500-503.
- [25] 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, 1685.
- [26] COSTEDIO M M, COATES M D, BROOKS E M, et al. Mucosal serotonin signaling is altered in chronic constipation but not in opiate-induced constipation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(5) :1173-1180.
- [27] 索静宇. 慢传输型便秘大鼠胃结肠黏膜5-羟色胺3受体的表达[D]. 合肥:安徽医科大学, 2014.
- [28] 丁健华, 赵荣华, 傅传刚, 等. 慢传输型便秘患者结肠中5羟色胺受体亚型的表达及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(32):3111-3115.
- [29] 王博. 5-HT4与5-HT7受体在慢传输型便秘患者乙状结肠中的表达及意义[D]. 石家庄:河北医科大学, 2017.
- [30] 索静宇, 徐华, 毕淑英, 等. 慢传输型便秘大鼠胃结肠黏膜5-羟色胺3受体的表达[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(27): 2815-2819.
- [31] 程千里. 5羟色胺信号系统在慢传输型便秘中的作用研究[D]. 上海:第二军医大学, 2007.
- [32] 邹百仓, 董蕾, 李红, 等. 5-HT₇受体对肠道运动的调节作用[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2013, 34 (1):34-37.
- [33] 丁健华. 5羟色胺、5羟色胺受体及5羟色胺转运体在慢传输型便秘患者结肠中的表达及其意义[D]. 上海:第二军医大学, 2006.
- [34] CHEN J J, LI Z, PAN H, et al. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters [J]. *J Neurosci*, 2001, 21 (16) : 6348-6361.
- [35] WANG H X, WANG Y P. Gut microbiota-brain axis [J]. *Chin Med J*, 2016, 129(19):2373-2380.
- [36] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The microbiota-Gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4):1877-2013.
- [37] HEISS C N, OLOFSSON L E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system[J]. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31(5) :e12684.
- [38] JONES L A, SUN E W, MARTIN ALYCE M, et al. The ever-changing roles of serotonin[J]. *Int J Biochem Cell Biol B*, 2020, doi: 10.1016/j.biocel.2020.105776.
- [39] MA T R, XUE X L, TIAN H, et al. Effect of the gut microbiota and their metabolites on postoperative intestinal motility and its underlying mechanisms[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):349.
- [40] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. *Cell*, 2015, 161 (2) : 264-276.
- [41] PAN R L, WANG L L, XU X P, et al. Crosstalk between the Gut microbiome and colonic motility in chronic constipation: Potential mechanisms and microbiota modulation [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (18) : 3704.
- [42] REIGSTAD C S, SALMONSON C E, RAINEY J F, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on

- enterochromaffin cells [J]. *FASEB J*, 2015, 29 (4) : 1395-1403.
- [43] GE X L, ZHAO W, DING C, et al. Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):441.
- [44] GE X L, DING C, ZHAO W, et al. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 13.
- [45] CHEN Z H, FENG J Y, HU S, et al. *Bacillus subtilis* promotes the release of 5-HT to regulate intestinal peristalsis in STC mice via bile acid and its receptor TGR5 pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67 (9) : 4410-4421.
- [46] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161 (2) : 264-276.
- [47] KWON Y H, WANG H, DENOU E, et al. Modulation of Gut microbiota composition by serotonin signaling influences intestinal immune response and susceptibility to colitis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(4): 709-728.
- [48] KOOPMAN N, KATSAVELIS D, HOVE A S T, et al. The multifaceted role of serotonin in intestinal homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9487.
- [49] SPENCER N J, NICHOLAS S J, SIA T C, et al. By what mechanism does ondansetron inhibit colonic migrating motor complexes: Does it require endogenous serotonin in the Gut wall? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(8):677-685.
- [50] YADAV V K, BALAJI S, SURESH P S, et al. Pharmacological inhibition of Gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis[J]. *Nat Med*, 2010, 16(3):308-312.
- [51] SPENCER N J, KEATING D J. Role of 5-HT in the enteric nervous system and enteroendocrine cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, doi: 10. 1111/bph. 15930.
- [52] SUN C H, ZHANG Y K, LIU M F, et al. Shouhui Tongbian capsules induce regression of inflammation to improve intestinal barrier in mice with constipation by targeted binding to Prkaal : With no obvious toxicity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, doi: 10. 1016/j. biopha. 2023. 114495.
- [53] BAI J Z, CAI Y J, HUANG Z Y, et al. Shouhui Tongbian capsule ameliorates constipation via gut microbiota-5-HT-intestinal motility axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, doi: 10. 1016/j. biopha. 2022. 113627.
- [54] 许真源. 养阴益气润肠方调节肠道菌群改善慢传输型便秘的实验研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [55] ZHAN Y, WEN Y, DU L J, et al. Effects of maren pills on the intestinal microflora and short-chain fatty acid profile in drug-induced slow transit constipation model rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, doi: 10. 3389/ fphar. 2022. 804723.
- [56] 张远哲, 黎豫川, 赵罗娜. 附子-肉桂对慢传输型便秘大鼠 5-HT 信号通路及 c-Kit 表达的影响 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(3): 1111-1121.
- [57] EISSA N, HUSSEIN H, HENDY G N, et al. Chromogranin-A and its derived peptides and their pharmacological effects during intestinal inflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 152:315-326.
- [58] 蒋玲芳, 汤卢伟, 王艳茹, 等. 济川煎对老年慢传输型便秘大鼠 TPH1、5-HT 表达的影响 [J]. *江西中医药大学学报*, 2021, 33(6): 94-97.
- [59] 贡钰霞, 王浩, 侯毅, 等. 大剂量生白术配伍枳实对慢传输型便秘大鼠结肠 5-HT_{3R}、5-HT_{4R} 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(8): 988-992.
- [60] 廖秀军, 茅伟明, 武文静, 等. 四磨汤对慢传输结肠五羟色胺兴奋性受体的干预研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(2): 355-357, 465.
- [61] HAO M Q, SONG J, ZHAI X H, et al. Platycodon grandiflorum improvement of loperamide-hydrochloride-induced intestinal motility disturbance by polysaccharides through effects on gut microbes and colonic serotonin [J]. *Front Cell Infect Mi*, 2023, doi: 10. 3389/ fcimb. 2023. 1105272.
- [62] YANG Y J, WANG S L, KOBAYASHI K, et al. TRPA1-expressing lamina propria mesenchymal cells regulate colonic motility [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(9): e122402.
- [63] 尚明越, 王嘉乐, 代国娜, 等. 草果化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3251-3268.
- [64] HU Y F, GAO X Y, ZHAO Y, et al. Flavonoids in *amomum tsaoko crevost et lemarie* ameliorate loperamide-induced constipation in mice by regulating Gut microbiota and related metabolites [J]. *Mdpi Ag*, 2023, 24(8): 7191.
- [65] 李晓宇. 白术内酯 I 调节肠道菌群改善大鼠慢传输型便秘的实验研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [66] GUO C, CHEN W D, WANG Y D. TGR5, not only a metabolic regulator [J]. *Front Physiol*, 2016, doi:

10. 3389/fphys. 2016. 00646.
- [67] ZHAN Y, WEN Y, ZHANG L L, et al. Paeoniflorin improved constipation in the loperamide-induced rat model via TGR5/TRPA1 signaling-mediated 5-hydroxytryptamine secretion [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2021, doi: 10. 1155/2021/6076293.
- [68] WU M, LI Y, GU Y. Hesperidin improves colonic motility in loeramide-induced constipation rat model via 5-hydroxytryptamine 4R/cAMP signaling pathway [J]. *Digestion*, 2020, 101(6): 692-705.
- [69] 李硕, 王海燕, 马爱团. 后海、后三里、大肠俞对大鼠便秘及胃肠运动神经递质的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(8): 2309-2316.
- [70] 王海燕, 李硕, 马爱团. 后海穴3种针术对便秘大鼠肠神经递质的影响[J]. *中国兽医学报*, 2021, 41(9): 1817-1822.
- [71] 许明敏. 基于肠道菌群探讨针刺改善FC小鼠胃肠传输功能的效应机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [72] 马嘉泽, 陈鹏, 张加敏, 等. 电针“中髻”“下髻”对慢传输型便秘大鼠结肠5-羟色胺信号系统及粪便短链脂肪酸的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(12): 1101-1106, 1112.
- [73] ZHU X W, LIU Z B, QU H Y, et al. The effect and mechanism of electroacupuncture at LI11 and ST37 on constipation in a rat model [J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(3): 194-200.
- [74] 姜莎莎. 电针对慢传输型便秘大鼠结肠5-羟色胺传导通路的调节作用[D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [75] 王栋良, 马鑫文. 腹部推拿对慢传输型便秘大鼠神经递质及5-HT受体表达的调节作用[J]. *西部中医药*, 2021, 34(7): 29-33.
- [76] 杨陈婷. 六磨汤合四逆散治疗功能性便秘(气滞型)伴焦虑状态患者的临床观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [77] 师哲, 周蒙恩, 张克慧, 等. 加味芪榔方治疗药物依赖性气阴两虚型便秘患者的疗效及对外周血MTL, VIP, 5-HT和5-HT4R的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(15): 51-56.
- [78] 牛明了, 甄欢欢, 唐诚馨, 等. 加味济川煎治疗脾肾阳虚型老年慢传输型便秘患者的疗效评价及对血清脑肠肽的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(11): 126-132.
- [79] 虎敏洁. 加味黄芪汤治疗气虚型慢性便秘及其对肠道菌群、短链脂肪酸、5-HT影响的研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [80] 徐华芳, 张红星. 电针治疗功能性便秘疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(3): 214-217.
- [81] 魏小丽, 王宇航, 李成, 等. 针刺天枢穴联合莫沙必利治疗习惯性便秘及对血清VIP、MTL、5-HT的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(7): 95-98.
- [82] 李硕, 孙悦阳, 樊景春, 等. 基于CiteSpace的中医药治疗便秘的知识图谱可视化分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(4): 167-175.
- [83] GUARINO M, CHENG L, CICALA M, et al. Progesterone receptors and serotonin levels in colon epithelial cells from females with slow transit constipation [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(6): 575.
- [84] LI C P, LING C, BIANCANI P, et al. Effect of progesterone on colonic motility and fecal output in mice with diarrhea [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(4): 392.
- [85] HOSSEINZADEH S T, POORSAADATI S, RADKANI B, et al. Psychological disorders in patients with chronic constipation [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2011, 4(3): 159-163.
- [86] 陈启仪, 姜军. 功能型便秘与脑-肠-菌群轴的关系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(12): 1345-1347.

[责任编辑 张丰丰]