

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 3 月 8 日 第 30 卷 第 5 期 (Volume 30 Number 5)



5 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 217 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态机制研究进展
周康, 肖嫩群, 谭周进

基础研究

- 223 牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调
陈肖敏, 王煦, 陈苗苗

文献综述

- 230 肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素研究进展
顾达, 童聪, 赵祥安, 向晓星

临床实践

- 235 血清G-17、PG I、PG II、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系
盛倩, 章国东, 温敏雅
- 242 不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇在老年肥胖无痛胃镜中的应用
黄晓敏, 陈颖, 任晓听
- 249 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻患儿临床疗效观察
王军, 宋甜甜

消 息

- 222 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
229 《世界华人消化杂志》正文要求
248 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

江学良, 教授, 博士研究生导师, 山东中医院大学第二附属医院消化中心主任, 擅长炎症性肠病与消化内镜诊治. 承担国家重点研发项目与中国博士后科研课题, 牵头制订了《中国炎症性肠病中西医结合共识》, 担任《世界华人消化杂志》主编及中国中西医结合学会炎症性肠病专家委员会主任委员, 主编《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗》等专著5部, 在*World Journal of Gastroenterology*等杂志发表论文100余篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-03-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 217 Intestinal microecological mechanism for Baohe Pill to treat food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea
Zhou K, Xiao NQ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 223 Pharbitis nil extract ameliorates loperamide-induced functional constipation and intestinal microflora disorder in rats
Chen XM, Wang X, Chen MM

REVIEW

- 230 Progress in research of factors associated with esophageal and gastric variceal rebleeding in cirrhosis
Gu D, Tong C, Zhao XA, Xiang XX

CLINICAL PRACTICE

- 235 Value of serum G-17, PG I , PG II , and Hp-IgG in screening of gastric cancer and precancerous lesions and their relationship with depth of tumor invasion
Sheng Q, Zhang GD, Wen MY
- 242 Application of different doses of fentanyl combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients
Huang XM, Chen Y, Ren XT
- 249 Clinical effects of *Saccharomyces boulardii* combined with aluminum phosphate in treatment of acute antibiotic-associated diarrhea in children
Wang J, Song TT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 5 March 8, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Liang Jiang, Professor, Doctoral Supervisor, Director of Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Jingba Road, Jinan 250001, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调

陈肖敏, 王煦, 陈苗苗

陈肖敏, 王煦, 陈苗苗, 浙江省台州医院、台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

陈肖敏, 硕士, 药师, 主要从事临床药学方面的工作.

作者贡献分布: 此课题由陈肖敏及王煦设计; 研究过程由陈肖敏、王煦及陈苗苗操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈肖敏提供; 数据分析由陈肖敏及陈苗苗完成; 本论文写作由陈肖敏完成.

通讯作者: 陈肖敏, 硕士, 主管药师, 318050, 浙江省台州市路桥区路桥街道下里桥西路1号, 浙江省台州医院、台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科. chenxiaominppoo@163.com

收稿日期: 2021-12-17

修回日期: 2022-01-17

接受日期: 2022-02-27

在线出版日期: 2022-03-08

Pharbitis nil extract ameliorates functional constipation and intestinal microflora disorder induced by loperamide in rats

Xiao-Min Chen, Xu Wang, Miao-Miao Chen

Xiao-Min Chen, Xu Wang, Miao-Miao Chen, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou Hospital of Zhejiang Province Affiliated to Wenzhou Medical University, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Min Chen, Master, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou Hospital of Zhejiang Province Affiliated to Wenzhou Medical University, No.1 Xialiqiao West Road, Luqiao Street, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. chenxiaominppoo@163.com

Received: 2021-12-17

Revised: 2022-01-17

Accepted: 2022-02-27

Published online: 2022-03-08

Abstract BACKGROUND

Semen pharbitidis can be used for the treatment of constipation; however, the specific pharmacological effect and mechanism of its main pharmacological active ingredient pharbitis nil extract (PN) on functional constipation (FC) are still not clear.

AIM

To investigate the regulatory effect of PN on constipation symptoms, intestinal motility, colonic myoelectric activity, colonic tissue morphology, intestinal microflora and neurotransmitters in FC rats.

METHODS

A rat model of FC was established by intragastric administration of loperamide (Lop) and then treated with PN. The number of fecal pellets within 6 h, fecal water content, intestinal transit rate, and colonic myoelectric activity were observed and recorded. The alteration of intestinal flora was measured by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis (PCR-DGGE). Hematoxylin-eosin (H&E) staining was used to detect the morphological changes of colon tissues. The expression levels of vasoactive intestinal peptide (VIP), substance P (SP), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS

PN could significantly increase the fecal pellet count and water content within 6 h, accelerate the intestinal ink propelling rate, and decrease the frequency and amplitude variation of colon myoelectric activity in FC rats. H&E

staining showed that PN improved the colon histological changes induced by Lop. PCR-DGGE demonstrated that PN rectified the abundance of Bacteroidetes and Verrucomicrobia and increased the abundance of Lactobacillaceae and Bifidobacteriaceae in FC rats. ELISA showed that PN significantly increased the SP and 5-HT expression and decreased the expression of VIP in colon tissues of FC rats.

CONCLUSION

PN alleviates FC caused by Lop and improves intestinal microflora and intestinal nervous system.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pharbitis nil extract; Functional constipation; Intestinal microflora; Intestinal nervous system

Citation: Chen XM, Wang X, Chen MM. Pharbitis nil extract ameliorates loperamide-induced functional constipation and intestinal microflora disorder in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(5): 223-229

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/223.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i5.223>

摘要

背景

牵牛子可用于便秘的治疗,而其主要的药理活性成分-牵牛子提取物(pharbitis nil extract, PN)对功能性便秘(functional constipation, FC)的具体的药理作用及机制并不清楚。

目的

研究PN对FC大鼠便秘症状、小肠动力、结肠肌电活动、结肠组织形态、肠道菌群以及神经递质的影响。

方法

采用盐酸洛哌丁胺(loperamide, Lop)灌胃法构建FC大鼠模型,并给予PN进行治疗。观察并记录大鼠给药6 h内粪便粒数、粪便含水率、小肠推进率和结肠肌电活动;聚合酶链反应变性梯度凝胶电泳(polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE)法检测大鼠肠道菌群的变化情况;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色检测大鼠结肠组织的形态学变化;酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测大鼠结肠中P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的表达水平。

结果

PN可显著增加FC大鼠6 h内的粪便粒数和粪便含水量;增快肠道墨汁推进率;降低结肠肌电频率和振幅变异程度。H&E结果显示, PN可改善Lop所致的结肠

组织形态学改变。PCR-DGGE的检测结果显示, PN可调整FC大鼠肠道内拟杆菌门和疣微菌门的表达, 升高乳杆菌科以及双歧杆菌科的表达丰度。ELISA结果显示, PN可显著上调FC大鼠结肠组织中SP和5-HT的表达, 下调VIP的表达水平。

结论

PN可缓解Lop所致的FC并改善肠道菌群和肠神经系统。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 牵牛子提取物; 功能性便秘; 肠道菌群; 肠神经系统

核心提要: 牵牛子提取物可缓解洛哌丁胺所致的功能性便秘大鼠的便秘症状, 促进便秘大鼠的肠道蠕动, 降低结肠肌电活动, 并改善结肠组织形态、肠道菌群失衡和肠神经系统失调。

文献来源: 陈肖敏, 王煦, 陈苗苗. 牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调. *世界华人消化杂志* 2022; 30(5): 223-229

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/223.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i5.223>

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)是一种常见的慢性胃肠功能紊乱性疾病, 主要是指排除全身及胃肠道器质性病变而引发的排便次数减少、排便困难以及便不尽感等为主要表现的一种消化系统多发病^[1]。便秘不仅会导致肛裂、痔疮等肛周病变的发生, 严重影响患者的生活质量及身心健康^[2]。甚至有研究^[3,4]提示, 长期慢性便秘可诱发心血管事件, 增加肠癌等疾病的发病风险。肠道微生态以及脑肠轴等胃肠病学新概念为探究FC的病因和治疗手段提供了新的思路。且研究证实肠道菌群紊乱与FC的发生发展互为因果, 便秘人群中普遍存在肠道菌群失调, 表现为有益菌数量减少, 有害菌数量增多; 有害菌的大量繁殖又会进一步破坏肠粘膜的保护功能, 加重便秘^[5-7]。中医的整体观念与肠道的微生态平衡在理论上有着异曲同工之妙, 都是强调整体性和动态平衡; 故中医中药在治疗便秘上有着独特的优势且中药材中的一些生物活性成分被证实可防治便秘^[8,9]。牵牛子是旋花科植物裂叶牵牛或圆叶牵牛的干燥成熟种子, 常用于治疗二便不通、虫积腹痛以及水肿胀满等^[10]。药理作用研究显示, 牵牛子具有抑菌泻下、抗炎、抑制肿瘤细胞生长等多种作用^[11,12]。为研究牵牛子对功能性便秘的是否具有治疗作用, 本研究采用大鼠洛哌丁胺(loperamide,

Lop)致便秘模型观察牵牛子提取物(pharbitis nil extract, PN)对功能性便秘症状、肠道菌群平衡和肠神经系统的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 BL-420S生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司), 电热恒温干燥箱(南京苏恩瑞干燥设备有限公司), JY-SPCT水平琼脂糖凝胶电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司), JY04S-3C凝胶成像系统(辽宁赛亚斯科技有限公司), Axioplan 2 imaging E显微镜(德国Carl Zeiss AG公司), ELx808酶标仪(美国Bio-Tek公司)。

血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P物质(substance P, SP)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所), 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色试剂盒(广州赖德生物技术有限公司), E.Z.N.A.[®] Stool DNA试剂盒(美国Omega Bio-tek公司), 盐酸洛哌丁胺胶囊(西安杨森制药有限公司)。

1.2 方法 实验动物及分组处理: 35只SPF级雄性SD大鼠(200 g±20 g)购自浙江维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(浙)2019-0001]。实验动物均饲养在SPF级动物房内, 室温(23±1)℃, 湿度65%-75%, 12 h光暗循环。适应性饲养7 d后, 将其按照随机数表法分为对照组(每天灌胃等体积的生理盐水, Ctrl, 11只), 模型组(3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ Lop灌胃两周, Lop, 12只)和实验组(在Lop灌胃的第2周起, 增加1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ PN灌胃, Lop+PN, 12只)。

(1)排便实验: 给药方案结束后, 将各组大鼠置于代谢笼中自由活动6 h, 收集并记录6 h内大鼠粪便颗粒的数量。称取并记录粪便重量(湿重), 而后将粪便于60℃干燥12 h后再次称重(干重)。粪便含水量=(湿重-干重)/湿重×100%。

(2)小肠推进率检测(墨汁推进法): 给药方案结束后, 各组大鼠均灌胃墨汁2 mL, 6 h后麻醉处死大鼠, 打开腹腔, 取出上至幽门下至回盲部的肠管, 平置于桌面上轻轻拉成, 测量墨汁推进长度(cm)和小肠的总长度(cm)。墨汁推进率=墨汁推进长度/小肠总长度×100%。

(3)结肠肌电检测: 各组大鼠麻醉后取仰卧位固定于鼠台上, 腹部局部消毒备皮后, 沿腹部正中中线做纵行切口, 充分暴露回盲部。将银丝电极的一端放置于距盲肠2 cm处的结肠平滑肌肌层内; 另一端置于距离0.5 cm处, 之后缝合固定。将导线接入生物机能实验系统进行结肠肌电测定。系统参数设置: 标准电压2 mv·cm⁻¹, 高频滤波10 Hz, 时间常数3 s, 连续记录1 h。实验结果以3 min为一个时间段, 统计慢波频率和振幅的均数、标准

差及变异系数。频率变异系数=频率标准差/频率均值×100%; 振幅变异系数=振幅标准差/振幅均值×100%。

(4)肠道微生态实验: 各组大鼠处死后, 经无菌容器收集盲肠内粪便, 并依据E.Z.N.A.[®] Stool DNA试剂盒说明书提取粪便DNA, 之后用1%琼脂糖凝胶电泳检测所提DNA的浓度及纯度。以所提的DNA为模板, 选择16S rDNA V3V4可变区序列作为靶标进行扩增和测序。之后再进行变性梯度凝胶电泳(denatured gradient gel electrophoresis, DGGE), 并经凝胶成像系统鉴定和分析粪便样本中微生物菌群的组成和差异。引物为带有barcode的通用上游(338F)和下游(806R)引物。PCR反应条件为: 94℃ 30 s, 55℃ 30 s; 72℃ 30 s, 共30个循环。反应结束后用1%琼脂糖凝胶电泳检测并回收聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物, 并送样品至广州永诺生物科技有限公司进行测序和分析。

(5)H&E染色: 麻醉后处死各组大鼠, 打开腹腔并解剖分离结肠组织。取一部分经PBS清洗后置于4%福尔马林缓冲液中固定24 h, 脱水透明后, 石蜡包埋大鼠结肠组织, 并将组织切为5 μm厚的石蜡切片。所得切片烤片后置于二甲苯中脱蜡, 并经梯度乙醇至水化处理。然后按照H&E染色试剂盒说明书步骤, 对切片先后进行苏木精和伊红染液染色。最后常规进行脱水、透明及封片后, 于显微镜下观察结肠组织的形态学特征。

(6)ELISA: 取各组大鼠结肠组织加冰生理盐水后, 于冰上用匀浆器匀浆, 1500 rpm、4℃离心15 min, 收集上清液, 依据试剂盒操作说明书检测组织中VIP、SP和5-HT的含量。

统计学处理 数据以平均数±标准差(mean±SD)表示, 使用GraphPad Prism 9.2软件进行统计学分析。多组数据间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PN对便秘大鼠肠功能的影响 在排便观察的6 h内, 与对照组比较, Lop组大鼠的粪便粒数(图1A)、粪便含水率(图1B)和小肠推进率(图1C)均显著降低($P<0.05$); 与Lop组比较, Lop+PN组大鼠粪便粒数(图1A)、粪便含水率(图1B)和小肠推进率(图1C)则显著升高($P<0.05$)。结肠肌电检测结果显示(表1)显示, 与对照组比较, Lop组大鼠结肠慢波频率显著减慢, 同时频率和振幅的变异系数均显著升高; 与Lop组比较, 灌服PN显著增快结肠慢波频率, 降低频率和振幅的变异系数。

2.2 PN对便秘大鼠肠道菌群的影响 各组大鼠粪便的PCR-DGGE菌群指纹图谱和相似性聚类分析结果如图2所示, DGGE图中每个泳道中不同条带代表了不同的菌

表 1 PN对功能性便秘大鼠结肠肌电活动的影响

组别	例数	慢波频率 (次数/min)	慢波频率变异系数(%)	慢波振幅(mv)	慢波振幅变异系数(%)
Ctrl	11	12.14 ± 1.36	14.29 ± 1.31	0.97 ± 0.12	13.36 ± 1.45
Lop	12	6.52 ± 1.07 ^a	31.57 ± 6.85 ^c	1.63 ± 0.71	47.65 ± 10.33 ^e
Lop+PN	12	10.48 ± 1.23 ^b	10.07 ± 3.28 ^d	0.93 ± 0.14	11.69 ± 1.74 ^f

数据表示为mean ± SD, ^a*P*<0.05, ^c*P*<0.05, ^e*P*<0.05 vs Ctrl组; ^b*P*<0.05, ^d*P*<0.05, ^f*P*<0.05 vs Lop组. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.

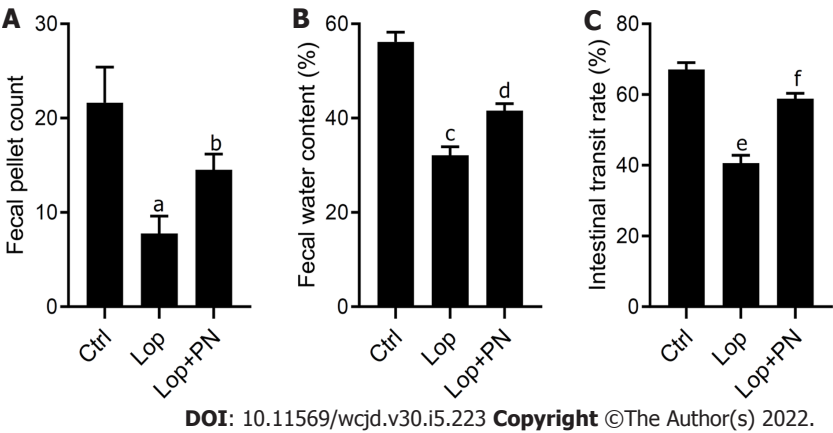


图 1 PN对功能性便秘大鼠肠功能的影响. A: 粪便颗粒计数; B: 粪便含水量; C: 肠道推进率. Ctrl组(*n* = 11), Lop组(*n* = 12), Lop+PN组(*n* = 12). 数据表示为mean ± SD, ^a*P*<0.05, ^c*P*<0.05, ^e*P*<0.05 vs Ctrl组; ^b*P*<0.05, ^d*P*<0.05, ^f*P*<0.05 vs Lop组. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.

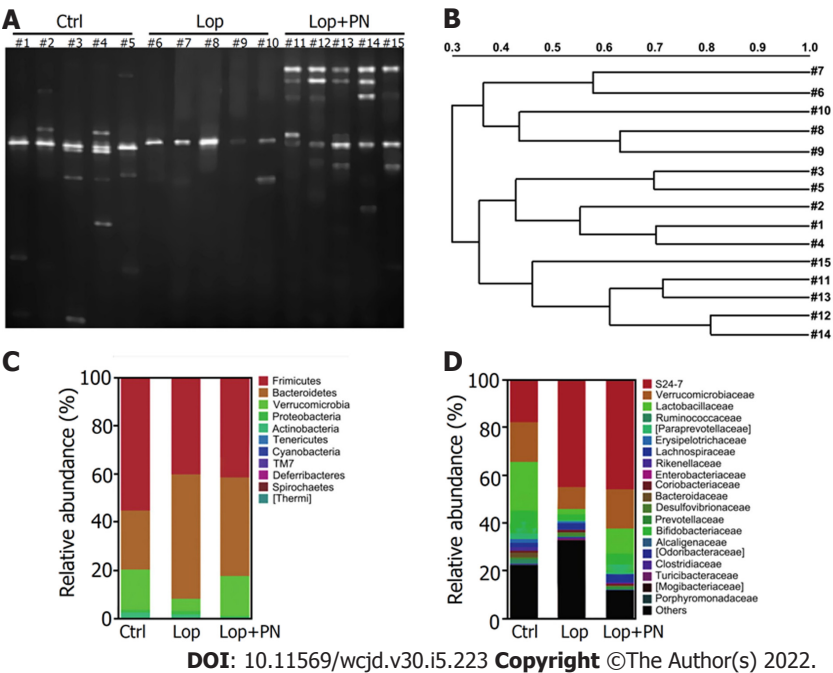
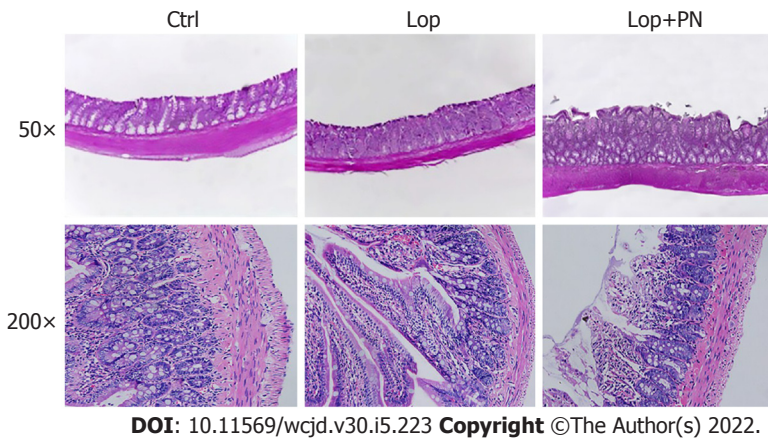


图 2 PN对功能性便秘大鼠肠道菌群的影响. A: 聚合酶链反应变性梯度凝胶电泳检测的菌群指纹图谱; B: 相似性聚类分析; C: 门类丰度; D: 科属丰度. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.

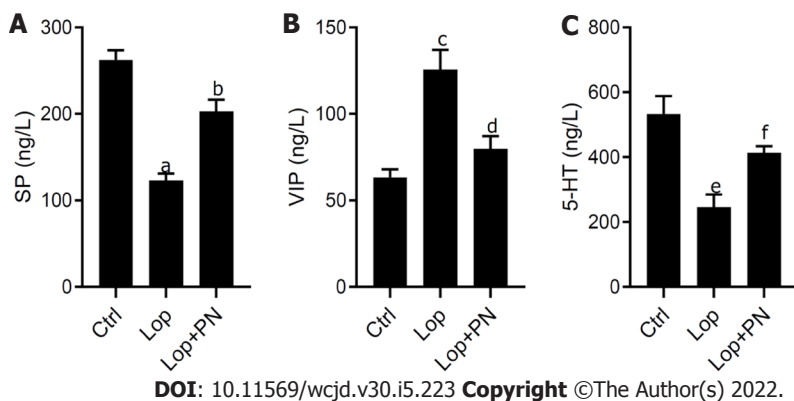
群, 条带的亮度则可以反映菌群含量. 指纹图谱的结果显示(图2A), 相较于Ctrl组, Lop组大鼠肠道菌群种类显著减少, 而灌服PN可部分恢复肠道菌群的多样性. 相似性聚类分析的结果显示(图2B), Lop组大鼠的肠道菌群单独

归为一类, 而Ctrl组和Lop+PN组归为一类, 说明灌服PN之后, 大鼠的肠道菌群结构与功能性便秘组之间存在显著差异. 16S rDNA测序结果显示, 各组大鼠的肠道菌群基本是由四个菌门组成(图2C), 相较于Ctrl组, Lop组大鼠



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 PN对功能性便秘大鼠结肠组织学形态的影响。Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物。



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 PN对功能性便秘大鼠结肠组织中SP、VIP和5-HT水平的影响。A: SP水平; B: VIP水平; C: 5-HT水平。Ctrl组($n = 11$), Lop组($n = 12$), Lop+PN组($n = 12$)。数据表示为mean $\pm$ SD, $^aP < 0.05$, $^bP < 0.05$, $^cP < 0.05$ vs Ctrl组; $^dP < 0.05$, $^eP < 0.05$, $^fP < 0.05$ vs Lop组。Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物; SP: P物质; VIP: 血管活性肠肽; 5-HT: 5-羟色胺。

的拟杆菌门的表达丰度升高, 而厚壁菌门和疣微菌门的表达丰度降低; 灌服PN后, 拟杆菌门和疣微菌门的丰度有一定程度的恢复。从科分类水平分析(图2D), 相较于Lop组, 灌服PN可显著增加大鼠肠道内乳杆菌科和双歧杆菌科的表达丰度。

2.3 PN对便秘大鼠结肠组织学形态影响 H&E染色(图3) 结果显示, 与对照组相比, Lop组大鼠结肠肌层明显变薄, 肠绒毛排列紊乱, 杯状细胞数量减少; 灌服PN可显著改善这一变化, 肌层增厚且肠绒毛排列趋向正常, 杯状细胞数量也有一定程度的恢复。

2.4 PN对便秘大鼠结肠组织中SP、VIP和5-HT表达的影响 ELISA的检测结果显示, 与对照组比较, Lop组大鼠结肠组织中SP和5-HT(图4A和C)水平显著降低, VIP(图4B)水平显著升高; 与Lop组比较, 灌服PN可显著上调便秘大鼠结肠组织中SP和5-HT水平(图4A和C)的, 并显著下调VIP水平(图4B)。

3 讨论

牵牛子是一种临床常用的传统中药, 其功效繁多, 可用

于消化不良和便秘的治疗。本研究的结果也证实, PN能促进Lop致功能性便秘大鼠的排便, 增加粪便含水量; 此外, PN还可增加小肠推进率, 增快结肠收缩频率。这些结果提示, PN可促进肠蠕动, 缓解便秘。

寄生于肠道的微生物种类繁多, 数量庞杂, 彼此依存并相互制约, 维持动态平衡, 在此基础上调节肠道的功能以确保正常的生理机能^[13]。当内外环境发生变化导致菌群失调, 打破正常的生态平衡就会诱发或加重相关的肠道疾病, 功能性便秘即是其中之一, 同样修复肠道菌群失调能减轻功能性便秘的严重程度。对便秘患者和正常人群肠道微生物的分析显示, 功能性便秘患者肠道中益生菌的数量显著降低^[5-7]。Liang等^[14]的研究提示, 在门水平上, Lop致便秘小鼠肠道中拟杆菌门丰度增加; 在属水平上, 便秘小鼠肠道中的拟杆菌属、*Alistipes*菌以及副拟杆菌属(*Parabacteroides*)等9种菌的表达丰度降低, 而乳杆菌属的表达丰度升高。本研究的结果显示灌服PN可部分恢复便秘大鼠肠道中拟杆菌门和疣微菌门的丰度, 增加乳杆菌科和双歧杆菌科的表达。其中拟杆菌是正常肠道中的优势菌, 乳杆菌科和双歧杆菌科均是肠道

中的有益微生物^[15,16], 其表达上调侧面说明PN可改善肠道微生态, 缓解便秘; 但肠道菌群对PN的代谢具体有何影响及两者之间的相互作用还有待进一步的研究。

随着对便秘病因病机的深入研究, 其与肠神经系统之间的关系日渐受到关注。其中, SP、VIP以及5-HT等均是已被证实与胃肠道蠕动密切相关的神经递质^[17,18]。其中SP是一种重要的兴奋性神经递质, 可通过传导内脏痛觉、刺激壁内神经从以及促进消化道平滑肌收缩等方式促进胃肠蠕动^[17,19]。5-HT是广泛存在于神经系统及消化系统的一种兴奋性递质, 可通过与相应的受体结合, 调控胃肠道运动及胃肠激素的分泌^[18,20]。VIP既是胃肠激素也是抑制性神经递质, 可扩血管、松弛肠道平滑肌, 减慢肠道推进型蠕动^[21,22]。本研究发现, 灌服PN可显著上调便秘大鼠结肠组织中SP和5-HT的表达, 并显著下调VIP表达。这些结果显示, PN改善便秘症状的作用可能与上调兴奋性神经递质SP、5-HT和下调抑制性神经递质VIP相关。

4 结论

综上所述, PN可缓解Lop所致的FC大鼠的便秘症状, 促进便秘大鼠的肠道蠕动, 降低结肠肌电活动, 并改善结肠组织形态、肠道菌群失衡和肠神经系统失调。

文章亮点

实验背景

功能性便秘指排除器质性便秘之外的主要由胃肠功能紊乱所引起的便秘, 严重影响患者的生活质量。目前临床常用的药物虽对功能性便秘症状有改善作用, 但部分药物存在心血管不良的副作用且不能根治停药后易复发。

实验动机

牵牛子具有泻下、利尿、消肿和抗炎的作用, 而其对功能性便秘的具体药理作用和机制并不完全清楚。

实验目标

探索牵牛子提取物对功能性便秘大鼠的改善作用及其初步机制。

实验方法

将大鼠分为对照组、模型组和牵牛子提取物治疗组。观察各组大鼠的排便情况并测定各组大鼠的小肠运动、大肠肌电活动、结肠组织形态、肠道菌群以及神经递质。

实验结果

牵牛子提取物增加功能性便秘大鼠的排便和粪便含水量, 增强小肠运动, 降低结肠的慢波的频率和振幅的变异程度, 改善结肠组织形态学和肠道菌群失调, 并增加结肠组织中P物质和5-羟色胺水平, 降低血管活性肠肽水平。

实验结论

牵牛子提取物可通过促进肠蠕动, 修复肠道菌群失调, 上调兴奋性神经递质P物质和5-羟色胺以及下调抑制性神经递质血管活性肠肽, 进而缓解大鼠功能性便秘。

展望前景

牵牛子提取物有望成为功能性便秘的潜在治疗药物。

5 参考文献

- Shin JE, Park KS, Nam K. [Chronic Functional Constipation]. *Korean J Gastroenterol* 2019; 73: 92-98 [PMID: 30845385 DOI: 10.4166/kjg.2019.73.2.92]
- Prichard DO, Bharucha AE. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. *F1000Res* 2018; 7 [PMID: 30364088 DOI: 10.12688/f1000research.15900.1]
- Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Yamagata K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2019; 281: 114-120 [PMID: 30658186 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021]
- Guérin A, Mody R, Fok B, Lasch KL, Zhou Z, Wu EQ, Zhou W, Talley NJ. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 83-92 [PMID: 24832002 DOI: 10.1111/apt.12789]
- 陈启仪, 姜军. 功能型便秘与脑-肠-菌群轴的关系. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 1345-1347 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.005]
- Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 19 [PMID: 30809523 DOI: 10.3389/fmed.2019.00019]
- Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus* 2016; 5: 1130 [PMID: 27478747 DOI: 10.1186/s40064-016-2821-1]
- Xu Z, Liu T, Zhou Q, Chen J, Yuan J, Yang Z. Roles of Chinese Medicine and Gut Microbiota in Chronic Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 9372563 [PMID: 31239866 DOI: 10.1155/2019/9372563]
- Dai L, Zhong LL, Ji G. Irritable bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019; 7: 3486-3504 [PMID: 31750331 DOI: 10.12998/wjcc.v7.i21.3486]
- 钮婧杰, 孙延平, 王秋红, 杨炳友, 姜海, 王知斌, 匡海学. 牵牛子药理作用最新研究进展. *辽宁中医杂志* 2020; 47: 201-204 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.05.060]
- Jung HJ, Kang JH, Choi S, Son YK, Lee KR, Seong JK, Kim SY, Oh SH. Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) induces apoptosis and autophagy in lung cancer cells and autophagy inhibition enhances PMA-induced apoptosis. *J Ethnopharmacol* 2017; 208: 253-263 [PMID: 28729229 DOI: 10.1016/j.jep.2017.07.020]
- Shao Y, Park B, Song YJ, Park DW, Sohn EH, Kang SC. Renal-

- protective effects of n-hexane layer from morning glory seeds ethanol extract. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 1661-1668 [PMID: 28954385 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.101]
- 13 Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 630-638 [PMID: 28626231 DOI: 10.1038/nrmicro.2017.58]
 - 14 Liang YX, Wen P, Wang Y, OuYang DM, Wang D, Chen YZ, Song Y, Deng J, Sun YM, Wang H. The Constipation-Relieving Property of d-Tagatose by Modulating the Composition of Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31739640 DOI: 10.3390/ijms20225721]
 - 15 Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-8803 [PMID: 26269668 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787]
 - 16 Nowak A, Paliwoda A, Blasiak J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of Lactobacillus and Bifidobacterium strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 3456-3467 [PMID: 30010390 DOI: 10.1080/10408398.2018.1494539]
 - 17 Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 195-219 [PMID: 24997035 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9]
 - 18 Keating DJ, Spencer NJ. What is the role of endogenous gut serotonin in the control of gastrointestinal motility? *Pharmacol Res* 2019; 140: 50-55 [PMID: 29935946 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.017]
 - 19 Zhai X, Lin D, Zhao Y, Yang X. Bacterial Cellulose Relieves Diphenoxylate-Induced Constipation in Rats. *J Agric Food Chem* 2018; 66: 4106-4117 [PMID: 29627986 DOI: 10.1021/acs.jafc.8b00385]
 - 20 Cao H, Liu X, An Y, Zhou G, Liu Y, Xu M, Dong W, Wang S, Yan F, Jiang K, Wang B. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep* 2017; 7: 10322 [PMID: 28871143 DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8]
 - 21 Yi R, Peng P, Zhang J, Du M, Lan L, Qian Y, Zhou J, Zhao X. Lactobacillus plantarum CQPC02-Fermented Soybean Milk Improves Loperamide-Induced Constipation in Mice. *J Med Food* 2019; 22: 1208-1221 [PMID: 31621475 DOI: 10.1089/jmf.2019.4467]
 - 22 Yin J, Liang Y, Wang D, Yan Z, Yin H, Wu D, Su Q. Naringenin induces laxative effects by upregulating the expression levels of c-Kit and SCF, as well as those of aquaporin 3 in mice with loperamide-induced constipation. *Int J Mol Med* 2018; 41: 649-658 [PMID: 29207043 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3301]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

