

· 方药研究 ·

# 基于网络药理学的胆黄润肠丸治疗慢传输型便秘作用机制研究<sup>※</sup>

金莹\* 居玲 黄玮 杨洪元 高素琴

**摘要** 目的:运用网络药理学方法系统探究胆黄润肠丸治疗慢传输型便秘的作用机制。方法:通过检索 TCMSP 和 CNKI 筛选胆黄润肠丸药物组成的有效成分,依靠 PharmMapper 预测活性成分靶点,应用 Uniprot 校正靶点基因名,并借助 Cytoscape 构建胆黄润肠丸的“药物-活性成分-靶点”网络;利用 OMIM 和 Genecards 检索慢传输型便秘的疾病基因,将“药物-疾病”交集靶点应用 STRING 数据库和 Cytoscape 构建 PPI;应用 Metascape 数据库进行 GO 和 KEGG 的富集分析,并由此预测胆黄润肠丸的作用机制。结果:从胆黄润肠丸中筛选出 24 个活性成分,获得对应 97 个药物靶点;检索到 1005 个慢传输型便秘关联疾病靶点,其中 38 个为“药物-疾病”交集靶点,ALB、EGFR、CASP3、ESR1、HSP90AA1 等为核心交集靶点;GO 富集包括类固醇激素的反应、对营养水平的反应、囊泡腔、膜筏、蛋白激酶结合、蛋白域特异性结合等;KEGG 富集涉及癌症通路、IL-17 信号通路、雌激素信号通路等。结论:胆黄润肠丸通过多成分、多靶点、多通路治疗慢传输型便秘。

**关键词** 胆黄润肠丸;慢传输型便秘;网络药理学;作用机制

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)约占便秘的 16%~40%,是功能性便秘的常见类型,多见于老年人和女性患者<sup>[1]</sup>。随着社会人口的老齡化,饮食结构的改变以及精神心理和社会因素的影响<sup>[2]</sup>,STC 发病率呈上升趋势。由于 STC 病因复杂多样,临床症状顽固,西医对症、手术治疗效果欠佳<sup>[3]</sup>。中医治疗便秘历史悠久,经验丰富。便秘之症始见于《黄帝内经》,称之为“后不利”“大便难”。相关研究<sup>[4]</sup>发现,STC 的中医证型以气虚肠燥证、气阴两虚证和脾肾阳虚证为主,对 STC 的中医治疗具有指导意义。现代中医临床治疗 STC 多以通下为主,并辅以生津润肠、益气健脾等药进行综合调理<sup>[5]</sup>。国内一些学者采用双盲、随机、安慰剂对照法对中药治疗 STC 的疗效和安全性进行了验证,并得到了国际业内人士的肯定<sup>[6-8]</sup>。

胆黄润肠丸(苏药制字 Z04001225)由大黄和猪胆膏两味中药组成,为江苏省常州市中医医院全国名老中医周玉祥教授遵循“六腑以通为用”“六腑以通为

补”的治则而拟的临证经验方,具有润肠通便、清热解毒的功效,临床适用于痔疮手术及便秘等病症,对老年功能性便秘效果尤佳<sup>[9]</sup>。该院内制剂已有 50 余年的创方史及临床应用基础,因处方组成精练、制剂工艺简易、患者服用方便,有着良好的临床疗效和应用前景。江苏省常州市中医医院前期虽对该特色制剂开展了一系列的临床疗效观察、质量标准提高和药理实验等研究工作<sup>[10-16]</sup>,但获得的信息较为片面,无法系统全面地阐明胆黄润肠丸的作用机制。本研究采用网络药理学方法,对胆黄润肠丸所含药物的多成分、多靶点和疾病之间复杂的网络关系进行研究,为揭示胆黄润肠丸治疗 STC 的作用机制提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 胆黄润肠丸活性成分的筛选** 用关键词“大黄”检索中药系统药理数据库和分析平台 TCMSP(<https://tcmsp-e.com>),以口服利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 作为大黄活性成分的筛选标准<sup>[17]</sup>,采集大黄活性成分的基本属性信息,点击活性成分结构式获得 mol2 文件备用。在中国知网 CNKI(<https://www.cnki.net>)检索猪胆粉相关文献<sup>[18-19]</sup>获得主要成分化学名,利用有机小分子生物活性数据库 PubChem(<https://pubchem>。

※ 基金项目 全国中药特色技术传承人才培养项目(No. T20184828005);常州市科技计划应用基础研究项目(No. CJ20209007)

\* 作者简介 金莹,女,副主任中药师。主要研究中药质量控制与临床合理用药。

• 作者单位 江苏省常州市中医医院(江苏 常州 213003)

ncbi.nlm.nih.gov) 确定猪胆粉主要成分的结构式及基本参数, 依据 Lipinski 五规则<sup>[20]</sup>: 分子量(MW)<500、氢键给体数目(Hdon)<5、氢键受体数目(Hacc)<10、脂水分配系数(AlogP)<5、可旋转键的数量(RBN)<10 筛选出猪胆粉的活性成分, 并下载有效化合物的 sdf 文件备用。

**1.2 胆黄润肠丸活性成分潜在靶点预测** 汇总大黄活性成分的 mol 2 文件与猪胆粉活性成分的 sdf 文件, 借助药效团匹配与潜在识别靶标平台 PharmMapper (<http://lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 预测胆黄润肠丸活性成分的潜在靶点。靶标选择“Human Protein Targets Only”, 获取大黄与猪胆粉活性成分的 csv 文件后, 以 Norm Fit>0.9 作为有效靶点的筛选条件, 并通过蛋白质数据库 Uniprot (<https://www.uniprot.org>) 进一步规范靶点基因名, 将其校正为官方名。

**1.3 构建胆黄润肠丸“药物-活性成分-靶点”网络** 将大黄和猪胆粉有效靶点的基因信息整理为胆黄润肠丸的 network 文件和 type 文件, 利用生物信息分析软件 Cytoscape 3.7.1 构建胆黄润肠丸的“药物-活性成分-靶点”网络。根据节点度值(Degree)调整图标尺寸和颜色深浅, 并将活性成分节点按度值大小顺序排列。

**1.4 慢传输型便秘关联靶点与“药物-疾病”交集靶点筛选** 用关键词“slow transit constipation”检索在线《人类孟德尔遗传》数据库 OMIM (<https://omim.org>) 和人类基因综合数据库 Genecards (<https://www.genecards.org>), 两库筛选得到的靶点进一步整合去重即为 STC 的关联靶点。将胆黄润肠丸和慢传输型便秘关联靶点上传在线平台 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>), 获得“药物-疾病”交集靶点及韦恩图。

**1.5 构建“化合物-疾病”交集靶点互作网络(PPI)** 应用蛋白互作数据库 STRING (<https://www.string-db.org>) 构建交集靶点的互作网络(PPI), “Multiple proteins”菜单栏输入“药物-疾病”交集靶点列表, “Organism”项选择“Homo sapiens”, “medium confidence”设置为 0.4, 获得“化合物-疾病”交集靶点 PPI。将下载的 tsv 文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件, 根据靶点相互作用的度值重新布局“化合物-疾病”交集靶点互作网络。

**1.6 GO 和 KEGG 通路富集分析** 应用 Metascape (<https://www.metascape.org>) 数据库进行基因本体

(GO) 和京都基因与基因组百科全书(KEGG) 的富集分析, 输入“药物-疾病”交集靶点列表, “Input as species”选择“H.sapiens”, 点击“Custom Analysis”进入 Enrichment 菜单页, “P Value Cutoff”设置为 0.01, 分别对 KEGG 和 GO 进行富集分析。“Analysis Report Page”页截取 GO 通路信息, 借助生信结果作图网站微生信 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 制作 GO 富集 BP、MF、CC 三合一柱状图, 以及 KEGG 富集气泡图。

## 2 结果与分析

**2.1 胆黄润肠丸活性成分筛选结果** TCMSP 数据库共检索到大黄成分 92 个, 以 OB≥30%、DL≥0.18 为筛选标准, 获得大黄活性成分 16 个, 详见表 1。因 TCMSP 数据库尚未收录猪胆粉品种信息, 故采用自主建库模式筛选该中药的活性成分。检索文献发现, 猪胆粉含有结合型胆酸、游离型胆酸、胆色素和氨基酸等 19 种主要成分。依据 Lipinski 五规则筛选 PubChem 数据库内猪胆粉成分基本参数, 共获得猪胆粉活性成分 8 个, 详见表 2。

**2.2 胆黄润肠丸活性成分靶点预测结果** 以 Norm Fit>0.9 为筛选标准, 借助 PharmMapper 平台共得到大黄潜在靶点 421 个、猪胆粉潜在靶点 189 个。通过蛋白质数据库 Uniprot 的 Retrieve/ID mapping 功能进一步规范潜在靶点的基因名, 去重后最终获得胆黄润肠丸活性成分潜在靶点 97 个。

**2.3 构建胆黄润肠丸“药物-活性成分-靶点”网络** 利用 Cytoscape 3.7.1 构建胆黄润肠丸的“药物-活性成分-靶点”网络, 如图 1 所示, 该网络共包含 123 个节点(2 个药物节点、24 个活性成分节点和 97 个靶点节点) 和 634 条边。其中, 正方形为药物图标, 圆形为活性成分图标, 菱形为靶点图标。节点度值(degree)越大, 图标越大, 颜色越深, 度值前五的靶点分别为 CA2 (degree=22)、PIM1 (degree=18)、STS (degree=18)、TTR (degree=18)、PPIA (degree=17)。

**2.4 慢传输型便秘关联靶点与“药物-疾病”交集靶点筛选结果** 用关键词“slow transit constipation”检索 OMIM 和 Genecards 数据库, 去重后得到 STC 相关靶点 1005 个。借助在线平台 Venny 2.1 绘制胆黄润肠丸与 STC 交集靶点韦恩图, 共得到“药物-疾病”交集靶点 38 个, 详见图 2。与交集靶点密切相关的药物活性成分主要为原花青素 B-5,3'-O-没食子酸酯、番泻甙 D、大黄素甲醚双葡萄糖甙和猪胆酸等。

表1 大黄有效化合物基本信息表

编号	分子编码	化合物名称	OB(%)	DL
DH1	MOL002235	EUPATIN(泽兰黄醇)	50.8	0.41
DH2	MOL002251	Mutatochrome(β胡萝卜素氧化物)	48.64	0.61
DH3	MOL002259	Physcion diglucoside(大黄素甲醚双葡萄糖甙)	41.65	0.63
DH4	MOL002260	Procyanidin B-5,3'-O-gallate(原花青素B-5,3'-O-没食子酸酯)	31.99	0.32
DH5	MOL002268	rhein(大黄酸)	47.07	0.28
DH6	MOL002276	Senoside E(番泻甙E)	50.69	0.61
DH7	MOL002280	Torachryson-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside(芦荟大黄素8-葡萄糖甙)	43.02	0.74
DH8	MOL002281	Toralactone(决明内酯)	46.46	0.24
DH9	MOL002288	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside(大黄素-1-O-β-D-吡喃葡萄糖苷)	44.81	0.8
DH10	MOL002293	Senoside D(番泻甙D)	61.06	0.61
DH11	MOL002297	Daucosterol(胡萝卜素)	35.89	0.7
DH12	MOL002303	palmidin A(掌叶大黄二萜酮A)	32.45	0.65
DH13	MOL000358	beta-sitosterol(β-谷甾醇)	36.91	0.75
DH14	MOL000471	aloe-emodin(芦荟大黄素)	83.38	0.24
DH15	MOL000554	gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside[没食子酸-3-O-(6'-O-没食子酰基)-葡萄糖苷]	30.25	0.67
DH16	MOL000096	(-)-catechin[(-)-儿茶素]	49.68	0.24

表2 猪胆粉有效化合物基本信息表

编号	化合物名称	MW	Hdon	Hacc	AlogP	RBN
ZDF1	glycochenodeoxycholic acid(甘氨猪去氧胆酸)	449.6	4	5	4.3	6
ZDF2	hyocholic acid(猪胆酸)	408.6	4	5	3.9	4
ZDF3	glycohyodeoxycholic acid(甘氨鹅去氧胆酸)	449.6	4	5	4.3	6
ZDF4	hyodeoxycholic acid(猪去氧胆酸)	392.6	3	4	4.9	4
ZDF5	deoxycholic acid(去氧胆酸)	392.64	3	4	4.06	4
ZDF6	taurohyodeoxycholic acid(牛磺猪去氧胆酸)	499.7	4	6	3.6	7
ZDF7	taurochenodeoxycholic acid(牛磺鹅去氧胆酸)	499.7	4	6	3.6	7
ZDF8	tauroolithocholic acid(牛磺石胆酸)	483.7	3	5	4.9	7

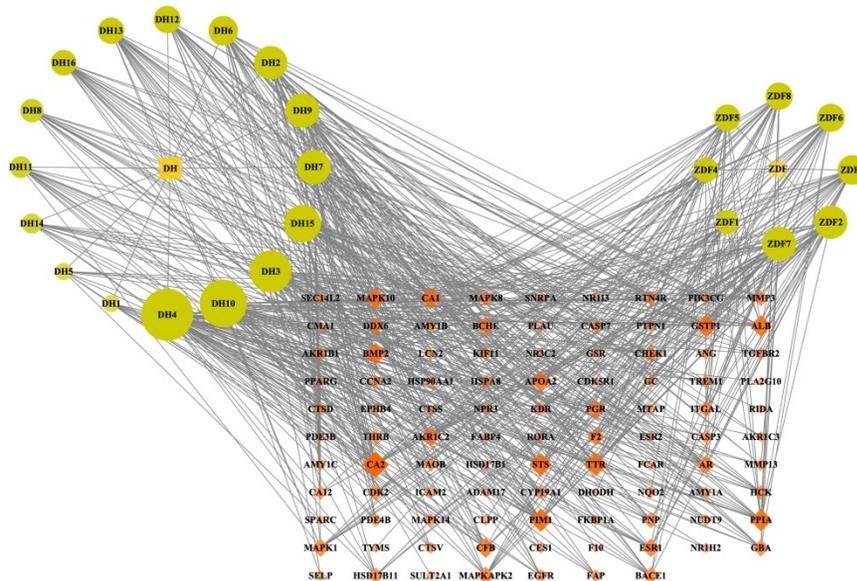


图1 胆黄润肠丸“药物-化合物-靶点”网络图

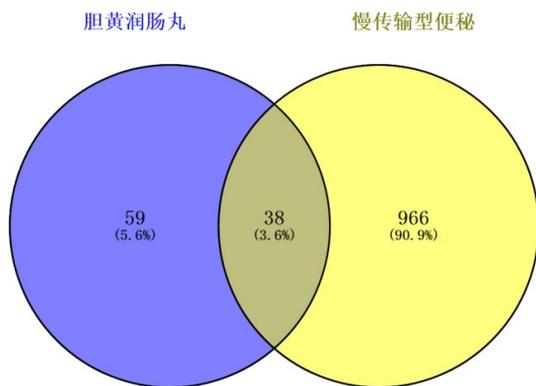


图2 胆黄润肠丸-慢传输型便秘交集靶点图

**2.5 构建“药物-疾病”交集靶点蛋白互作网络 (PPI)** 应用STRING数据库构建“药物-疾病”交集靶点互作网络,可知该网络由38个节点、211条边组成,平均节点度值为11.1。借助Cytoscape 3.7.1重新布局交集靶点互作网络,如图3所示,度值(degree)越大则节点图标越大,相互作用越强则节点连线越粗。由图可见,该互作网络中的核心靶点分别为:ALB (degree=32)、EGFR (degree=26)、CASP3 (degree=25)、ESR1 (degree=23)、HSP90AA1 (degree=20)。

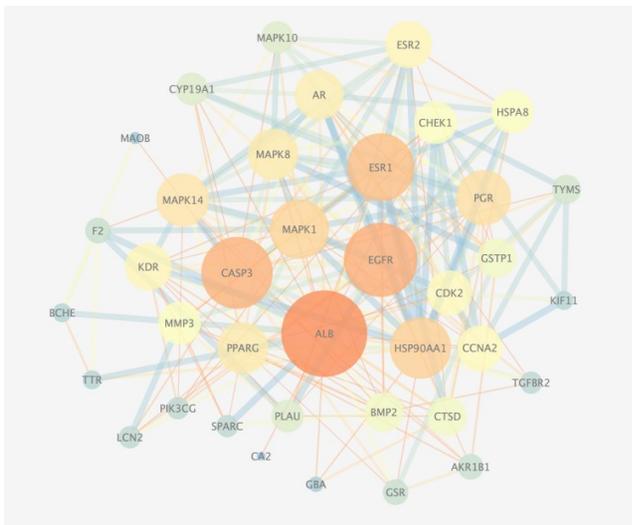


图3 胆黄润肠丸-慢传输型便秘交集靶点互作网络图

**2.6 “药物-疾病”交集靶点 GO 和 KEGG 通路富集分析结果** 应用Metascape数据库进行胆黄润肠丸与慢传输型便秘38个交集靶点的GO和KEGG富集分析,并通过微生信可视化平台在线作图。由GO富集分析图(图4)可见,生物过程(Biological process, BP)包括类固醇激素的反应、对无机物的反应、对营养水

平的反应等;细胞组分(Cellular component, CC)包括囊泡腔、膜筏、轴突等;分子功能(Molecular function, MF)包括蛋白激酶结合、蛋白域特异性结合、核受体活性等。由KEGG气泡图(图5)可见,胆黄润肠丸治疗STC主要涉及癌症通路、IL-17信号通路、雌激素信号通路等。

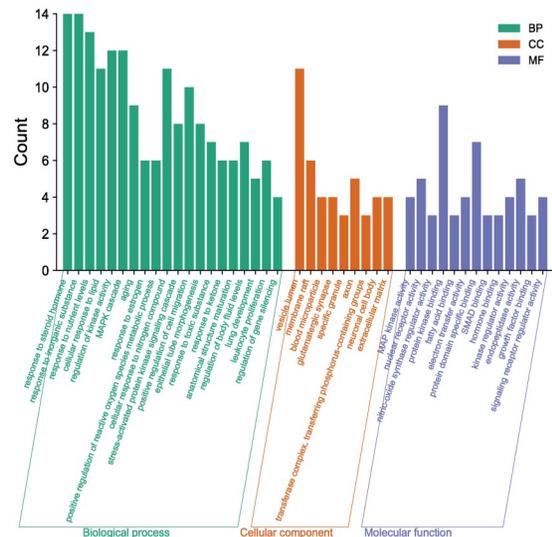


图4 胆黄润肠丸-慢传输型便秘交集靶点GO富集分析图

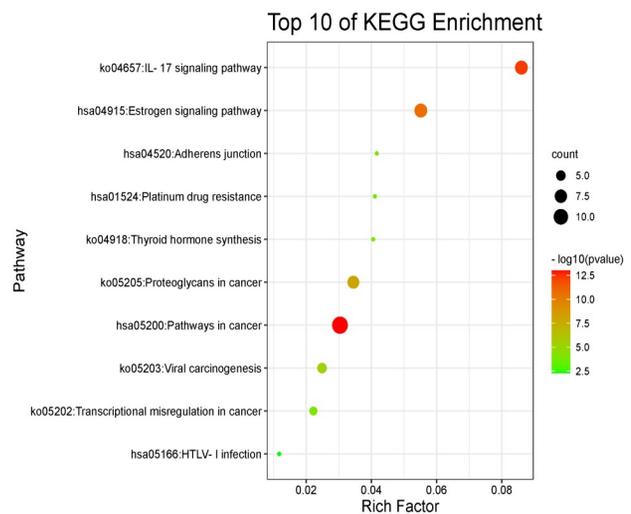


图5 胆黄润肠丸-慢传输型便秘交集靶点KEGG气泡图

### 3 讨论

大黄始载于《神农本草经》,历来为通下要药,因其药性“劲利”“骏快”,被陶弘景誉为“将军”<sup>[21]</sup>。现代研究发现,大黄致泻成分主要为蒽醌类和蒽酮类。未被小肠吸收的结合型蒽醌被大肠内细菌酶水解为蒽

酮或蒽酚,一方面通过刺激大肠黏膜和肠壁肌层内神经丛,促进肠道平滑肌收缩而导泻;另一方面通过抑制肠细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,使肠内渗透压升高,而引起容积性泻下。同时,部分蒽苷由小肠吸收后转化为苷元,再经大肠或胆囊分泌入肠腔而致泻<sup>[22-24]</sup>。另外,扶垭东等<sup>[25]</sup>研究发现,生大黄的结合型蒽醌及缩合鞣质均可引起泻下作用。猪胆粉为猪胆汁的干燥品,性微寒,能清热润燥而通便秘。猪胆汁入药首见于《伤寒论》,仲景有云:“和少许法醋,以灌谷道内,如一食顷,当大便出宿食恶物甚效。”<sup>[26]</sup>现代研究证实,猪胆汁能作用于M胆碱与 $\alpha$ 肾上腺素受体,促进肠纵肌收缩,加强肠蠕动。胆盐类成分能抑制结肠吸收盐分和水分,刺激副交感神经,增加结肠积液。胆汁酸类成分口服能刺激胆汁分泌,促进脂类吸收和胆固醇代谢,并产生轻泻作用<sup>[27-29]</sup>。以上诸多研究进一步验证了笔者的网络药理分析结果,即胆黄润肠丸治疗STC的主要活性成分为原花青素B-5,3'-O-没食子酸酯、番泻甙D、大黄素甲醚双葡萄糖甙和猪胆酸。

笔者构建“药物-疾病”交集靶点PPI时发现,ALB、EGFR、CASP3、ESR1、HSP90AA1等为PPI核心靶点。ALB是血清白蛋白,有研究发现,便秘症状缓解患者的ALB水平显著提高,与患者营养状况改善有关<sup>[30]</sup>。EGFR是表皮生长因子受体,有研究<sup>[31]</sup>证实,缺乏EGFR信号传导标志物的小鼠有排泄增加的现象,并有机构由此研发治疗便秘的药物。CASP3是参与细胞凋亡的半胱天冬酶,临床研究<sup>[32]</sup>表明,与慢传输便秘等消化道疾病有关的“rhEGC表型”会导致CASP3的信使RNA转录发生一定程度上调,提示CASP3可能通过影响肠神经胶质细胞(EGC)来调节胃肠动力。ESR1是雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )基因,定位于肠神经节和平滑肌细胞,是介导肠道运动的成分,动物实验<sup>[33]</sup>发现,肠道发育过程中ER $\alpha$ 表达增加。HSP90AA1是热休克蛋白,Li Pengpeng等<sup>[34]</sup>发现,表达HSP90AA1的大肠杆菌细胞表现出更好的膜完整性,推测该蛋白对维护肠道菌群平衡和肠道正常功能起到一定辅助作用。GO富集结果涉及类固醇激素的反应、对营养水平的反应、囊泡腔、膜筏、蛋白激酶结合、蛋白域特异性结合等,与PPI核心靶点作用基本一致。

由KEGG富集结果可见,胆黄润肠丸治疗STC主要涉及癌症、IL-17、雌激素等信号通路。Cajal间质细胞(ICC)是胃肠道慢波起搏细胞,平滑肌张力感受器,可传导肠神经与平滑肌间的神经信号。郑宏群等<sup>[35]</sup>

发现,腹腔注射TNF- $\alpha$ (肿瘤坏死因子 $\alpha$ )的鼠小肠ICC及细胞网络均有不同程度损伤,推测TNF- $\alpha$ 与ICC线粒体损伤存在一定关联性,也是导致消化道动力障碍的诱因。IL-17由T辅助细胞Th17产生,可直接或间接诱导多种细胞因子、趋化因子、炎症因子和抗微生物蛋白。曹蕾等<sup>[36]</sup>研究证实,IL-17A mRNA和蛋白在功能性便秘患者的结肠黏膜中具有高表达,说明IL-17A参与了功能性便秘的发病或病理过程。李敏等<sup>[37]</sup>发现,术后肠梗阻的小鼠出现菌群失调、炎症反应、胃肠动力障碍一系列症状,血清IL-17等炎症细胞因子水平显著升高,推测小鼠因肠道5-HT和HIS释放异常,5-HT无法与受体结合,从而导致胃肠道平滑肌张力减弱。一方面,雌激素可使NO合成酶(NOS)的mRNA高表达,通过合成NO、升高cGMP来抑制结肠运动。另一方面,肠内雌激素受体ER $\beta$ 阻断后c-kit mRNA表达降低,影响ICC的正常生理功能,也会造成胃肠道动力不足<sup>[38]</sup>。此外,雌激素可阻滞 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,作用于神经内分泌细胞,抑制胃酸分泌,导致功能性消化不良。同时,雌激素阻止胰腺腺泡蛋白酶和淀粉酶的分泌,在胃排空延迟、缺少足够食物、胃酸刺激的情况下,胆囊收缩素释放减少,胰酶和胆汁的分泌减少均会对胃肠道运化功能造成一定影响<sup>[39]</sup>。

综上,笔者运用网络药理学初步探究了胆黄润肠丸治疗STC的主要活性成分、核心靶点以及作用机制,为今后开展相关临床研究提供参考。该研究还比较局限,如:胆黄润肠丸由大黄和猪胆粉经混合粉碎泛制而成,而饮片粉碎和喷洒黏合剂(水或乙醇)的过程中可能会产生一些新的化合物,这些化合物的生物活性和作用机理还是个未知数,有待进一步研究和探讨。

## 参考文献

- [1]李德意,辛学知,庞雪,等.慢传输型便秘神经递质改变的病机研究进展[J].中国肛肠病杂志,2018,38(9):66-68.
- [2]张东旭,朱安龙.慢传输型便秘的发病机制与诊治[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(12):1447-1450.
- [3]钱梦桦,戴高中.中药治疗慢传输型便秘临床及实验研究进展[J].实用中医药杂志,2021,37(3):518-520.
- [4]肖国辉,单铁莲,陈辉,等.慢传输型便秘的中医证型研究[J].浙江中医药大学学报,2009,33(1):91-92.
- [5]陈凯旋,张龙江,李鹏超,等.加味增液汤治疗气阴两虚型慢传输型便秘的疗效评价及对胃肠功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(13):72-77.

- [6] CHENG C W, BIAN Z X, ZHU L X, et al. Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for functional constipation[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2011, 106(1):120-129.
- [7] 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]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 25(11):1351-1361.
- [8] JIA G, MENG M B, HUANG Z W, et al. Treatment of functional constipation with the Yun-chang capsule: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation trial[J]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2010, 25(3):487-493.
- [9] 殷 燕. 桃红四物汤联合胆黄润肠丸治疗老年人功能性便秘的疗效观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2014, 22(9):545-546.
- [10] 黄 玮, 周云庆, 杨洪元, 等. 胆黄润肠丸指纹图谱的聚类分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(9):719-723.
- [11] 周玉祥, 陶 昕, 陆新瑜. 胆黄润肠丸对216例肛门手术病人术后排便作用的影响[J]. *中国肛肠病杂志*, 2004, 24(6):20-21.
- [12] 卜玲玲. 胆黄润肠丸治疗燥热型老年性便秘30例临床观察[J]. *中国医药科学*, 2011, 1(9):124-128.
- [13] 高素琴, 陆新瑜. 胆黄润肠丸的制备及临床应用[J]. *医学信息(中旬刊)*, 2011, 24(8):4187.
- [14] 周云庆, 黄 玮, 杨洪元, 等. 正交实验优选胆黄润肠丸的超声辅助提取工艺[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(4):904-906.
- [15] 盛 丽, 袁 群, 邵致格, 等. 益气养阴法联合胆黄润肠丸治疗糖尿病便秘的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(34):175-176.
- [16] 马春莱, 周玉祥. 胆黄润肠丸对小鼠实验性便秘通便作用的研究[J]. *吉林中医药*, 2012, 36(7):709-711.
- [17] 邓亚玲, 叶先文, 刘敏敏, 等. 药食同源桔梗和百合配伍治疗肺炎的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(10):2403-2412.
- [18] 何 姣. 猪胆粉中结合型胆甾酸的化学成分及生物活性研究[D]. 西安: 西北大学, 2012.
- [19] 李娅琦, 王梓轩, 肖治均, 等. 猪胆粉主要胆酸类成分的定性定量分析[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(9):1842-1849.
- [20] 张 洁, 谭初兵, 徐为人, 等. Lipinski 五规则的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2011, 34(6):451-455.
- [21] 孙文杰, 陈亚峰, 李红昌, 等. 大黄的“通、补”之道[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10):4464-4466.
- [22] 张 桥, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 大黄炮制的历史沿革及对化学成分、传统药理作用影响的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(3):539-551.
- [23] 王 玉, 杨 雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中草药*, 2019, 50(19):4821-4837.
- [24] 郭志伟, 刘琳娜. 大黄及其有效成分的药理研究概况[J]. *中国药房*, 2006, 17(22):1741-1743.
- [25] 扶垵东, 张 晶, 刘 颖, 等. 生、熟大黄饮片及其活性组分的泻涩双向调节作用分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11):127-132.
- [26] 李荣先, 尚秀娟, 吕保洲, 等. 肠炎灌肠液治疗结肠炎的317例临床应用[J]. *医学信息(下旬刊)*, 2010, 23(11):142.
- [27] 李金玲, 范谨之, 陈松旺. 肠通灵对各类肠肌收缩的作用及其作用途径的研究[J]. *中草药*, 1988, 19(6):21-22, 18.
- [28] 袁 帅, 赵文静, 汪建伟, 等. 猪胆的药理作用和临床应用研究进展[J]. *中医药学报*, 2014, 42(3):166-168.
- [29] 石 岩, 魏 锋, 马双成, 等. 猪胆药用研究进展及质量控制概况[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(4):637-644.
- [30] 王冰月, 姜埃利, 李春红, 等. 西沙必利对老年腹膜透析患者消化道症状及胃肠激素影响的研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(2):172-175.
- [31] RAUFMAN J P, DAWSON P, RAO A, et al. Slc10a2-null mice uncover colon cancer-promoting actions of endogenous fecal bile acids[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(10):1193-1200.
- [32] LIN-RICOANDROMEDA, TURCOFABIO, OCHOA-CORTESFERNANDO, et al. Molecular Signaling and dysfunction of the human reactive enteric glial cell phenotype: implications for GI infection, IBD, POI, neurological, motility, and GI disorders[J]. *Inflammatory bowel diseases*, 2016, 22(8):1812-1834.
- [33] BÖTTNERMARTINA, HELLEWIGINES, BARRENSCHEEMARTINA, et al. Su2032 gene expression and localization study of estrogen receptors in human and rat intestine-impact on gender related gastrointestinal motility disorders[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(5Suppl1):S528.
- [34] LI PENG PENG, WANG JINGJING, ZOU YE, et al. Interaction of Hsp90AA1 with phospholipids stabilizes membranes under stress conditions[J]. *Biochimica et biophysica acta. Biomembranes*, 2018, 1861(2):457-465.
- [35] 郑宏群, 商明峰, 沈伟东, 等. 腹腔注射肿瘤坏死因子 $\alpha$ 对鼠小肠Cajal间质细胞损伤的研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2016, 50(5):393-396, 402.
- [36] 曹 蕾, 魏秀芹, 刘建华, 等. 白介素-17A和白介素-18在慢性功能性便秘患者结肠黏膜内的表达及意义[J]. *安徽医学*, 2020, 41(12):1383-1386.
- [37] 李 敏, 林思思, 刘胜远, 等. 中药大承气汤改良方对术后肠梗阻小鼠胃肠功能的影响及机制研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3):466-474.
- [38] 李 伟. 慢传输性便秘的治疗现状及雌激素受体 $\beta$ 与其相关性研究[J]. *医学综述*, 2014, 20(6):1071-1073.
- [39] 王 瑞, 唐承薇. 雌激素与功能性消化不良关系研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(7):578-579.

(收稿日期:2021-12-29)

(本文编辑:蒋艺芬)