润肠宁神膏通过TLR4/NF-κB信号通路治疗功能性便秘的作用机制

王香香[1]，吴辰恒[2]，叶丽亚·叶尔太[2]，刘雪娇[2]，贾越博[2]，全怡[2]，都广礼[1]，凌江红[2]（1. 上海中医药大学中医学院，上海 201203；2. 上海中医药大学附属曙光医院消化内科，上海 201203）

[摘要] **目的**：基于TLR4/NF-κB信号通路探讨润肠宁神膏治疗功能性便秘（functional constipation，FC）的作用机制。**方法**：将36只大鼠按照随机数字表法分为正常组，模型组，润肠宁神膏低、中、高剂量组及乳果糖组，除正常组外，其余各组连续7 d皮下注射洛哌丁胺构建FC大鼠模型，造模第3天予以对应药物治疗。苏木素-伊红染色观察结肠组织病理变化，蛋白免疫印迹法检测结肠组织Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）、核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）蛋白表达量，实时荧光定量聚合酶链式反应法检测结肠组织*TLR4*、*NF-κB*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA表达。**结果**：模型组大鼠粪便含水率以及小肠推进率显著降低，病理结果显示模型组大鼠结肠组织有大量炎性细胞浸润，结肠组织*TLR4*、*NF-κB*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA及蛋白表达显著升高；润肠宁神膏作用后，可升高模型组大鼠粪便含水率以及小肠推进率，减少炎性细胞浸润，同时显著降低结肠组织*TLR4*、*NF-κB*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA及蛋白表达。**结论**：润肠宁神膏通过抑制TLR4/NF-κB信号通路，减轻结肠组织炎症损伤，促进大鼠肠道动力从而治疗FC。

[关键词] 润肠宁神膏；功能性便秘；炎症反应；TLR4/NF-κB信号通路
[中图分类号] R966　[文献标识码] A　[文章编号] 1001-5213（2026）17-1968-07　DOI：10. 13286/j. 1001-5213. 2026. 17. 02

The therapeutic effect of Runchang Ningshen Paste in functional constipation is mediated through the TLR4/NF-κB signaling pathway

WANG Xiangxiang[1], WU Chenheng[2], YELIYA·Yeertai[2], LIU Xuejiao[2], JIA Yuebo[2], QUAN Yi[2], DU Guangli[1], LING Jianghong[2] (1. School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To elucidate the mechanism of action of Runchang Ningshen Paste (RCNSP) in treating functional constipation (FC) via the Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappaB (TLR4/NF-κB) signaling pathway. **METHODS** Thirty-six rats were randomized to the control, model, RCNSP low-dose, RCNSP medium-dose, RCNSP high-dose, and lactulose groups using a random table. Except for the control group, all other groups were administered loperamide by subcutaneous injection for 7 days to induce FC. Corresponding treatments were then administered starting on Day 3. Histopathological changes in colon tissues were evaluated by hematoxylin-eosin (H&E) staining. The protein and mRNA expression levels of TLR4, NF-κB, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in colon tissues were quantified by Western blot and quantitative polymerase chain reaction (qPCR), respectively. **RESULTS** Model group animals had significantly decreased fecal water content and small intestinal transit rate, along with prominent inflammatory cell infiltration and markedly upregulated mRNA and protein expression of TLR4, NF-κB, IL-6, TNF-α in the colon tissues. In contrast, RCNSP treatment increased fecal water content and small intestinal transit rate, attenuated inflammatory cell infiltration, and significantly downregulated the mRNA and protein levels of these cytokines in colon tissues. **CONCLUSION** RCNSP exerts therapeutic effects in FC by inhibiting TLR4/NF-κB signaling, alleviating colonic inflammation and injury, and promoting intestinal motility in rats.

KEY WORDS: Runchang Ningshen Paste; functional constipation; inflammatory response; TLR4/NF-κB signaling pathway

功能性便秘（functional constipation，FC）是一种慢性便秘，其特点为缺乏可检测的器质性病因或异常组织结构，对全球10%～15%人口的生活质量造成显著负面影响[1-2]。目前，治疗便秘的常用药物包括泻药、5-羟色胺受体激动剂和肠促分泌剂等，但泻药长期使用可能引发肠神经系统损伤或心血管疾病[3-4]。因此，利用中医药学优势，发现更安全、更有效的中药复方成为临床需求。

FC属于中医学“便秘”“大便难”“秘结”等病证范畴，古代医家对其病因病机多有阐释。李东垣在

[基金项目] 国家中医优势专科建设项目（编号：国中医药医政函〔2024〕90号）；曙光医院四明基金科研专项项目（编号：SGKJ-202304）　[作者简介] 王香香，女，博士研究生，研究方向：方剂的配伍与机制　[通信作者] 凌江红，女，博士，主任医师，研究方向：胃肠病的中医药诊疗

《兰室秘藏·大便结燥门》指出："劳役过度，损伤胃气……而助火邪，伏于血中，耗散真阴，津液亏少，故大便结燥。"强调劳倦过度耗损脾胃之气、内生虚热，耗损阴津，可致阴虚便秘。《医贯》进一步从肾主五液角度阐发，言"肾主五液，津液润则大便如常，若肾火衰微，不能蒸化津液，则大肠干涩"[5]，指出肾阳衰微、蒸化失司亦可致肠道失于温煦濡润，传导乏力而成便秘。历代医家多认为，便秘病位主要在大肠，诚如《素问·灵兰秘典论》所云："大肠者，传导之官，变化出焉。"其基本病机可概括为"大肠通降不利，传导失司"[6-7]。《景岳全书·秘结》曰"阴结者正不足，宜补宜滋者也……治阴虚而阴结者，但壮其水，则泾渭自通"，主张以滋阴润燥之法治疗阴虚便秘。

润肠宁神膏由桑葚、玉竹、火麻仁及肉苁蓉4味中药组方，经煎煮、浓缩后，加蜂蜜收膏而成，功擅滋阴润肠，主治阴虚型便秘。已有报道显示，润肠宁神膏治疗习惯性便秘疗效性达到98.43%[8]。目前，FC的发病机制尚不完全清楚。研究表明，FC的发生常伴随肠道炎症反应，炎症因子如TNF-α和IL-6显著升高，可破坏肠黏膜，抑制肠道蠕动，从而加重便秘[9-10]。NF-κB是调控炎症反应的关键转录因子，通常与抑制蛋白IκB结合，保持非活化状态。在内毒素或病原体刺激下，NF-κB与IκB解离，进而诱导TNF-α、IL-6等促炎因子大量释放，成为诱发肠道炎症的重要机制[11]。本课题组前期通过网络药理学及分子对接分析，发现润肠宁神膏中槲皮素、木犀草素、β-谷甾醇发挥核心作用，通过调控TLR4、NF-κB、IL-6、TNF-α等靶蛋白的表达并参与NF-κB、TLR信号通路。因此，本研究拟通过动物实验进行验证，深入探究润肠宁神膏治FC的作用机制，以期为其临床应用提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器 ELX-800型酶标仪，164-5050型凝胶电泳仪（美国Bio-Rad公司）；Tanon EPS600型转膜仪（上海天能科技有限公司）；Fluor Chem型超灵敏全自动多色荧光/化学发光仪（美国Proteinsimple公司）；7500 Fast Real-Time PCR System实时荧光定量PCR系统（美国Thermo公司）。

1.2 药品与试剂 润肠宁神膏（批号2304004，广东沙溪制药有限公司）；乳果糖（批号370124，雅培公司）；洛哌丁胺（批号L4762，美国Sigma公司）；兔抗IL6，兔抗TNF-α（批号DF6087、AF7014，美国Affinity公司）；兔抗NF-κB，兔抗β-actin（批号8242S、4970T，美国CST公司）；鼠抗TLR4（批号66350-1-Ig，武汉三鹰生物技术有限公司Proteintech）；Goat anti-Rabbit /Mouse IgG Secondary Antibody HRP conjugated（批号L3012、L3032，美国Signalway Antibody公司）；氯仿，异丙醇（批号20181221、T20090115，国药集团化学试剂有限公司）；RNAiso Plus（批号9109，日本TaKaRa公司）；SuperMix for qPCR，SYBR qPCR Master Mix（批号R233-01、Q711，南京诺唯赞生物科技股份有限公司）。

1.3 动物 36只SPF级雄性SD大鼠，体质量180～200 g，均由北京维通利华公司提供[生产许可证号：SCXK（京）2021-0006]。所有动物均饲养于上海中医药大学动物实验中心，相对湿度55%～57%，温度22～24 ℃，12 h明暗循环，实验期间可自由获取饮水和饲料。本研究方案及操作规程已通过上海中医药大学动物伦理委员会审查批准（伦理批准号：PZSHUTCM2503280002）。

2 方法

2.1 动物分组与给药 36只SD大鼠适应性饲养1周后，按照随机数字表法分成正常组，模型组，润肠宁神膏低、中、高剂量组，乳果糖组，每组6只。除正常组外，其余各组皮下注射洛哌丁胺造模（6 mg·kg^{-1}），连续注射7 d[12]，正常组皮下注射等体积（2 mL·kg^{-1}）的溶液（2.5% DMSO、2.5%聚山梨酯以及0.9%氯化钠）[13]，造模成功的标准是粪便含水率和小肠推进率降低[14-16]。造模第3天开始灌胃给予对应治疗药物，按照大鼠与人给药剂量换算[17]，润肠宁神膏低、中、高剂量组分别给药1.57、3.13、6.26 g·kg^{-1}，乳果糖组给药2.09 g·kg^{-1}，正常组和模型组予以等体积生理盐水，每天1次，持续至最后1 d，造模同时进行。

2.2 粪便含水率检测 收集新鲜粪便称湿质量重，记录后于恒温箱中干燥，称干质量，计算粪便含水率。粪便含水率=（粪便湿质量－粪便干质量）/粪便湿质量×100%[14]。

2.3 小肠推进率检测 灌胃含碳粉的半固体米糊，麻醉后取出幽门至直肠的全肠，不牵拉状态下分别测量肠道长度、碳粉推进长度并记录。小肠推进率=碳粉推进长度/小肠长度×100%。

2.4 HE染色 石蜡包埋结肠组织，后续经过切片，苏木素染色，在光学显微镜下观察各组大鼠结肠组织病理学改变[18]。

2.5 RT-qPCR法检测*TLR4*、*NF-κB*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA表达 取各组大鼠结肠组织，总RNA经提取并逆转录为cDNA后，进行PCR扩增。反应体系配置如下：2 μL cDNA模板，0.4 μL正向

引物，0.4 μL 反向引物，10 μL SYBR Green qPCR Master MIX，以及 7.2 μL 水。PCR 反应程序设置为：95 ℃预变性 30 s；随后进行 40 个循环，包括 95 ℃变性 10 秒，60 ℃退火与延伸 30 s，采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。引物序列。见表 1。

2.6　Western blot 法检测分析 TLR4、NF-κB、IL-6、TNF-α 蛋白表达　取大鼠结肠组织，加入裂解液后提取总蛋白，BCA 蛋白定量后，每孔上样 30 μg，经 10% SDS-PAGE 电泳，随后转膜，接着用 5% 脱脂牛奶封闭，1 h 后敷育一抗（稀释倍数 1∶1 000，β-actin 为 1∶5 000），于 4 ℃冰箱过夜。第 2 天 TBST 洗膜 3 次，室温下二抗（1∶2 000，山羊抗兔/鼠 IgG）孵育 1 h。继续用 TBST 洗膜 3 次，滴加 ECL 发光液显影，通过 ImageJ 进行灰度值分析。

2.7　统计学分析　采用 SPSS 25.0 进行数据分析，以 $\bar{x}\pm s$ 表示，以单因素方差分析组间比较，$P<0.05$ 表示 2 组差异有统计学意义。

3　结果

3.1　润肠宁神膏对 FC 大鼠粪便含水率的影响　与正常组相比，模型组大鼠的粪便含水率下降（$P<0.05$）。与模型组相比，润肠宁神膏高剂量组粪便含水率升高（$P<0.05$）。见图 1。

3.2　润肠宁神膏对 FC 大鼠小肠推进率的影响　与正常组相比，模型组大鼠的小肠推进率下降（$P<0.01$）；与模型组比较，润肠宁神膏中、高剂量组及乳果糖组大鼠的小肠推进率升高（$P<0.01$）。见图 2。

3.3　润肠宁神膏对 FC 大鼠结肠组织病理变化的影响　正常组大鼠结肠组织结构清晰，黏膜上皮结构较好，肠绒毛、肠腺排列整齐；模型组则出现大量炎性细胞浸润（红色箭头）、杯状细胞显著减少及隐窝结构破坏；而润肠宁神膏与乳果糖治疗均能有效增加杯状细胞、减轻炎性细胞浸润，隐窝结构亦更为清晰完整。见图 3。

3.4　润肠宁神膏对 FC 大鼠结肠组织 *TLR4*、*NF-κB*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA 影响　与正常组相比，模型组大鼠结肠组织 *TLR4*、*NF-κB*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA 表达均升高（$P<0.05$，$P<0.01$）；与模型组相比，润肠宁神膏中、高剂量组大鼠结肠组织 *TLR4*、*NF-κB*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA 表达均降低（$P<0.05$，$P<0.01$）。见图 4。

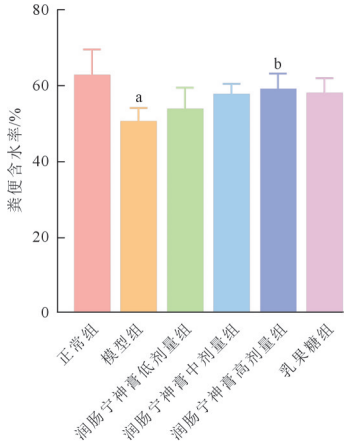


图 1　润肠宁神膏对 FC 大鼠粪便含水率的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Fig 1　Effect of RCNSP on fecal water content in FC rats（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

注（note）：与正常组比较（*vs.* Control group），$^{a}P<0.05$；与模型组比较（*vs.* Model group），$^{b}P<0.05$。

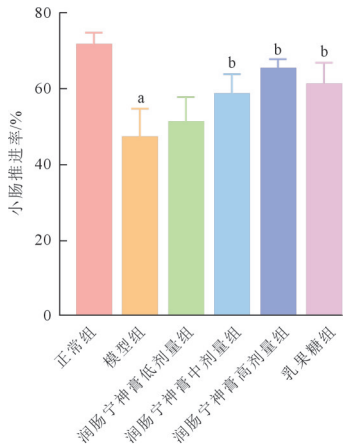


图 2　润肠宁神膏对 FC 大鼠小肠推进率的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Fig 2　Effect of RCNSP on small intestinal transit rate in FC rats（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

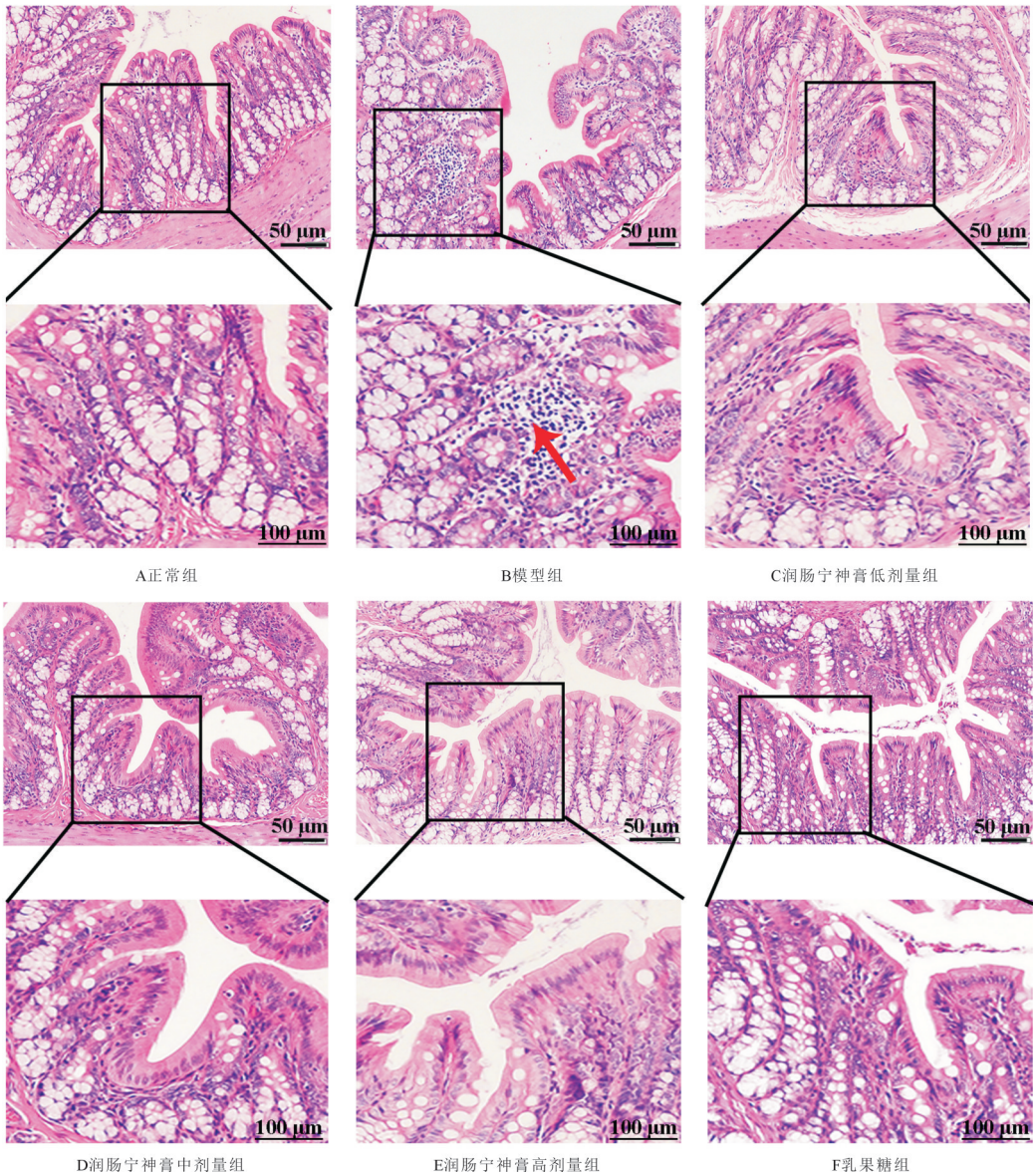
注（note）：与正常组比较（*vs.* Control group），$^{a}P<0.05$；与模型组比较（*vs.* Model group），$^{b}P<0.05$。

3.5　润肠宁神膏对 FC 大鼠结肠组织 TLR4、NF-κB、IL-6、TNF-α 蛋白的影响　与正常组相比，模型组大鼠结肠组织 TLR4、NF-κB、IL-6、TNF-α 蛋白

表 1　引物序列

Tab 1　Primer cequence list

引物	上游序列（5′→3′）	下游序列（5′→3′）	长度/bp
TLR4	GGTTGGCACTCTCACTTCCTCTTG	GTAAATGGTGGCAGGGCAGAGTC	124
TNF-α	AAAGGACACCATGAGCACGGAAAG	GCCACGAGCAGGAATGAGAAGAG	135
ACTB	TGTCACCAACTGGGACGATA	GGGGTGTTGAAGGTCTCAAA	165
NF-κB	CCGTGAGGCTGTTTGGTTTGAG	TCTTATGGCTGAGGTCTGGTCTG	109
IL-6	GATACCACCCACAACAGAC	AACGGAACTCCAGAAGACC	253

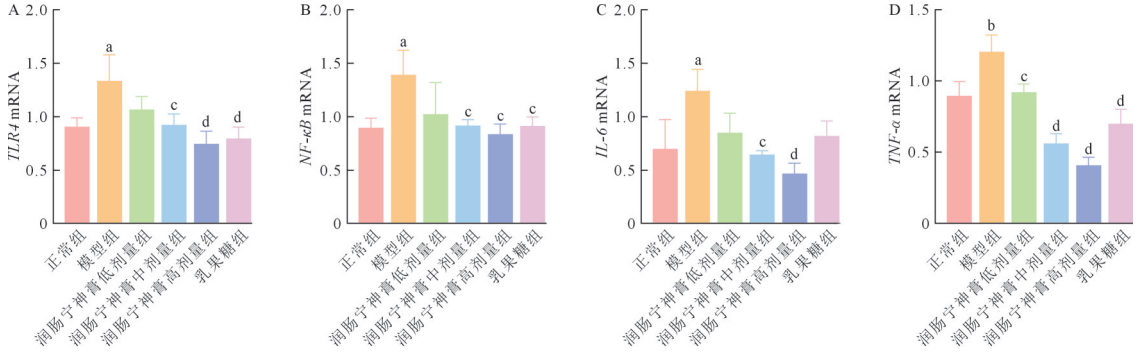


A. 正常组（Control group）；B. 模型组（Model group）；C. 润肠宁神膏低剂量组（RCNSP low-dose group）；D. 润肠宁神膏中剂量组（RCNSP medium-dose group）；E. 润肠宁神膏高剂量组（RCNSP high-dose group）；F. 乳果糖组（Lactulose group）

图 3　润肠宁神膏对 FC 大鼠结肠组织病理变化的影响（HE 染色）

Fig 3　Effect of RCNSP on histopathological changes in the colon of FC rats（HE staining）

注（note）：红色箭头指示炎性细胞（the red arrow indicates inflammatory cells）。



A. *TLR4* mRNA；B. *NF-κB* mRNA；C. *IL-6* mRNA；D. *TNF-α* mRNA

图 4　润肠宁神膏对 FC 大鼠结肠组织 *TLR4*、*NF-κB*、*IL-6*、*TNF-α* mRNA 的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Fig 4　Effect of RCNSP on *TLR4*, *NF-κB*, *IL-6*, and *TNF-α* mRNA expression in the colon of FC rats（$\bar{x}\pm s$，n=3）

注（note）：与正常组比较（*vs*. Control group），$^{a}P<0.05$，$^{b}P<0.01$；与模型组比较（*vs*. Model group），$^{c}P<0.05$，$^{d}P<0.01$。

表达均升高（$P<0.05$，$P<0.01$）；与模型组相比，润肠宁神膏中、高剂量组以及乳果糖组大鼠结肠组织TLR4、NF-κB、IL-6、TNF-α蛋白表达均降低（$P<0.01$）。见图5、图6。

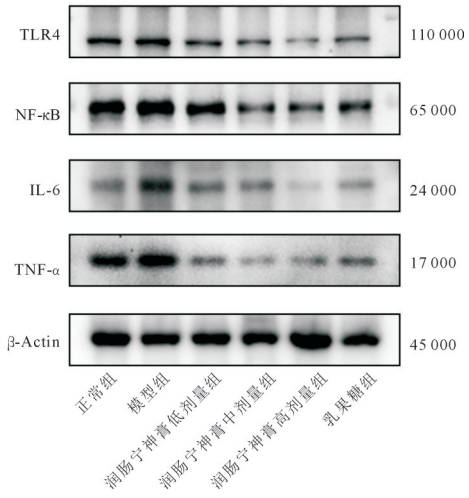


图5　各组大鼠结肠组织TLR4、NF-κB、IL-6、TNF-α蛋白免疫印迹图

Fig 5　Western blot of TLR4, NF-κB, IL-6, and TNF-α protein levels in the colon tissues of rats

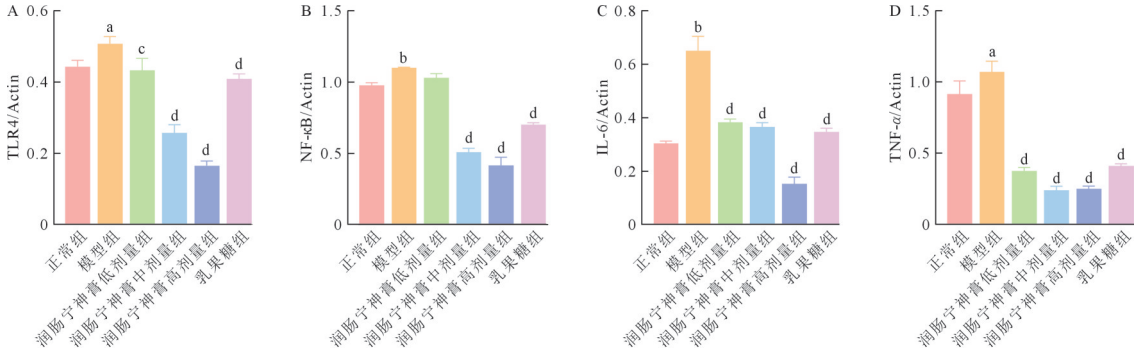
4　讨论

根据中医理论，阴虚血燥而肠道失荣可致便秘，阴虚生内热，源于水亏不能制火。润肠宁神膏由桑葚、玉竹、火麻仁及肉苁蓉4味中药组方，组方虽未直接使用大苦大寒之品清热，却通过“滋阴润肠通便”之法治疗便秘。方中桑葚、玉竹以滋阴即是降火，通过增液令虚火自敛，使阴复火降、燥除热消。

洛哌丁胺作为一种μ阿片受体激动剂，可通过抑制肠道水分分泌、减缓结肠蠕动，从而延长肠道内容物传输时间[19]，常被用于建立便秘动物模型。本研究通过洛哌丁胺复制FC大鼠模型，并设乳果糖作为阳性对照，旨在评估润肠宁神膏对FC大鼠的治疗作用。模型组大鼠的粪便含水率与小肠推进率均统计学意义下降，证实模型构建成功。药效学结果发现，润肠宁神膏显著提高FC大鼠粪便含水率及小肠推进率，表明润肠宁神膏可通过促进肠动力治疗FC。

本课题组前期通过网络药理学研究，初步揭示润肠宁神膏治疗FC的作用靶点及相关通路。研究结果显示，槲皮素、β-谷甾醇和木犀草素可能是润肠宁神膏治疗FC的关键有效成分，且这些成分在网络中表现出高度的连接性。现代药理学研究表明，槲皮素主要通过毒蕈碱型乙酰胆碱受体（mAChRs）介导，一方面增强胃肠道平滑肌的蠕动功能，另一方面促进黏蛋白分泌，从而促进便秘大鼠排便[20]；同时通过抑制NF-κB通路，降低TNF-α、IL-6水平，保护结肠黏膜屏障[21]。β-谷甾醇能通过剂量依赖性的方式，有效抑制结肠炎小鼠肠道内的炎症状态（表现为TNF-α、IL-6和IL-1β水平降低），并促进肠上皮的宿主防御功能[22]；木犀草素作为一种天然黄酮类化合物，可通过L型钙离子通道调节肠道平滑肌的运动，抑制平滑肌增殖[23]；并能有效减轻结肠炎大鼠结肠损伤及疾病活动指数，其机制与抑制NF-κB、IL-17和IL-23表达相关[24]。严海冬等[25]发现，豆甾醇能够减轻结肠缩短现象，下调炎症因子表达水平，从而有效缓解结肠炎相关症状，其抗炎能力比β-谷甾醇更强。上述研究结果提示，润肠宁神膏关键有效成分可通过减轻炎症反应治疗FC。

进一步对221个作用靶点进行PPI分析与核心靶点筛选，结果显示ALB、TNF、IL6、AKT1，IL-1β等在网络中与其他治疗靶点关系紧密，多个靶标共同起作用，并非是某个蛋白单独起作用。GO富集分析和KEGG富集分析发现，润肠宁神膏可通过调控多条信号通路发挥对FC的治疗作用。其中，主要涉及的信号通路包括PI3K/Akt通路、NF-κB通



A. TLR4/Actin；B. NF-κB/Actin；C. IL-6/Actin；D. TNF-α/Actin

图6　润肠宁神膏对FC大鼠结肠组织TLR4、NF-κB、IL-6、TNF-α蛋白的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Fig 6　Effect of RCNSP on the protein expression levels of TLR4, NF-κB, IL-6, and TNF-α in the colon of FC rats（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

注（note）：与正常组比较（*vs*. Control group），$^{a}P<0.05$，$^{b}P<0.01$；与模型组比较（*vs*. Model group），$^{c}P<0.05$，$^{d}P<0.01$。

路和Toll通路，这些通路均与炎症反应过程密切相关。NF-κB是PI3K/Akt通路的关键下游效应分子，当机体受到刺激后，PI3K被激活，进而诱导Akt发生磷酸化并活化。活化的Akt可磷酸化IκB激酶，促使IκB发生磷酸化并与NF-κB解离，使NF-κB恢复活性并转位进入细胞核，最终启动细胞因子及炎性介质的转录表达[26]。本研究中，润肠宁神膏治疗阴虚型便秘，阴虚所致内热与机体炎症反应密切相关。此外，低度炎症反应是FC的机制之一[27]。现代医学认为，阴虚内热与机体免疫稳态失衡后出现的局部或全身性炎症反应密切相关。这种炎症反应涉及多种细胞因子如IL-6、TNF-α等的过度表达及NF-κB等信号通路的激活[28]。目前研究发现，IFN-γ、IL-1β、IL-6、TNF-α等促炎因子和IL-4、IL-10等抗炎因子调节失衡会导致便秘发生、发展[29]。已有研究证实，便秘患者结肠黏膜中*IL-1β*和*IL-6*的mRNA水平显著高于健康对照组[30]。此外，Sun等[31]也发现便秘模型动物结肠组织中TNF-α、IL-6和IL-1β水平升高，表明便秘介导的炎性反应处于活化状态，抑制肠蠕动。

TLR4是识别肠道微生物来源脂多糖的最佳受体。当脂多糖与肌层巨噬细胞表面的TLR4结合时，不仅能调节肠道运动[32]，还会激活NF-κB信号通路，进而引发大量促炎细胞因子释放，从而诱发肠道炎症[33]。此外，这些促炎因子还会增强中性粒细胞在肠道黏膜的黏附性，抑制黏膜细胞的电解质分泌，增加黏膜通透性，破坏上皮黏膜屏障，最终影响肠道动力。研究发现，便秘大鼠结肠组织中TLR4和NF-κB的表达水平显著上调，同时血清中IL-1β、IL-6和TNF-α的含量也明显增加[34]。首荟通便胶囊能够抑制TLR4/NF-κB以及NLRP3炎症小体信号通路激活，降低促炎细胞亚群数量及IL-1β、IL-6和TNF-α表达水平，从而有效减轻便秘小鼠的肠道炎症[31]。本研究结果发现，润肠宁神膏可抑制TLR4/NF-κB信号通路，显著降低FC大鼠结肠组织中TLR4、NF-κB、IL-6和TNF-α mRNA和蛋白表达，与上述研究结果一致。

综上，本研究基于前期网络药理学和分子对接结果，推测润肠宁神膏治疗FC的机制可能与调节炎症反应密切相关，并通过动物实验验证了润肠宁神膏通过抑制TLR4/NF-κB信号通路，减轻结肠组织的炎症反应，改善肠道动力治疗FC。这一发现不仅与“滋阴润燥以清虚热”相呼应，也为润肠宁神膏在现代临床中应用于伴有炎症特征的功能性便秘提供了药理学支持，体现了中药多成分、多靶点整合调节的特点。

参考文献：

[1] Xu MM, Guo Y, Chen Y, *et al*. Electro-acupuncture promotes gut motility and alleviates functional constipation by regulating gut microbiota and increasing butyric acid generation in mice[J]. J Integr Med, 2023, 21(4): 397-406.

[2] Barberio B, Judge C, Savarino EV, *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.

[3] Liu XY, Chen S, Yan QJ, *et al*. Effect of Konjac mannan oligosaccharides on diphenoxylate-induced constipation in mice[J]. J Funct Foods, 2019, 57: 399-407.

[4] Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, *et al*. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis[J]. Gut, 2017, 66(9): 1611-1622.

[5] 赵献可. 医贯[M]. 晏婷婷, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 78-80.

[6] 冷炎，魏玮，唐旭东. 便秘中医诊疗专家共识(2024)[J]. 中医杂志，2025，66(3)：321-328.
Leng Y, Wei W, Tang XD. Expert consensus on diagnosis and treatment of constipation by traditional Chinese medicine (2024)[J]. J Tradit Chin Med, 2025, 66(3): 321-328.

[7] 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.
Li CY. Progress on treatment of functional constipation with traditional Chinese medicine[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2020, 34(4): 20-24.

[8] 陈珠. “润肠宁神膏”治疗便秘及失眠药效研究报告[C]//国际传统医药大会论文摘要汇编，2000：1.

[9] 姚玉乔，许淑珍，杨沛月，等. 枳术汤调控AQP3、NF-κB通路对功能性便秘大鼠的改善作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4507-4511.
Yao YQ, Xu SZ, Yang PY, *et al*. Effect and mechanism of Zhizhu decoction on regulating AQP3 and NF-κB pathway in rats with functional constipation[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(18): 4507-4511.

[10] 张彤心，王锦，朱滢. 针刺治疗功能性便秘的机制及其相关性研究进展[J]. 胃肠病学, 2025, 30(5): 314-317.
Zhang TX, Wang J, Zhu Y. Research progress on mechanisms of acupuncture in treatment of functional constipation and correlations among various mechanisms[J]. Chin J Gastroenterol, 2025, 30(5): 314-317.

[11] 谢林林，赵玉粒，黄明桂，等. 基于水通道蛋白3和核转录因子-κB信号通路探讨电针神阙穴对功能性便秘胃肠动力的改善机制[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(5): 64-69.
Xie LL, Zhao YL, Huang MG, *et al*. Acupuncture at Shenque point improves gastrointestinal motility in functional constipation by regulating the aquaporin-3 and nuclear factor-kappa B *Signa*-Ling pathways[J]. J Anhui Univ Chin Med, 2021, 40(5): 64-69.

[12] 曾耀莹，都广礼. 上二黄丸通过调节胆汁酸代谢促进功能性便秘大鼠肠动力的配伍机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(6): 1-8.
Zeng YY, Du GL. Compatibility mechanism of shangerhuang Wan in enhancing intestinal motility in rat model of functional constipation by regulating bile acid metabolism[J]. Chin J Exp

Tradit Med Formulae, 2025, 31(6): 1-8.

[13] 赵则阔, 李春晖, 李强, 等. 基于配伍环境的补中益气汤对洛哌丁胺大鼠便秘模型影响的方证相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5787-5790.
Zhao ZK, Li CH, Li Q, *et al*. Formula-syndrome association study on effects of Buzhong Yiqi Decoction on constipation model of loperamide rats based on synergy environment [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(11): 5787-5790.

[14] Liu XJ, Ye-er-tai YLY, Jia YB, *et al*. Runchangningshen paste activates NLRP6 inflammasome-mediated autophagy to stimulate colonic mucin-2 secretion and modulates mucosal microbiota in functional constipation [J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(9): 102256.

[15] Kim JE, Go J, Sung JE, *et al*. Uridine stimulate laxative effect in the loperamide-induced constipation of SD rats through regulation of the mAChRs signaling pathway and mucin secretion [J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 21.

[16] Han SH, Park K, Kim EY, *et al*. *Cactus* (*Opuntia humifusa*) water extract ameliorates loperamide-induced constipation in rats[J]. BMC Complementary Altern Med, 2017, 17(1): 49.

[17] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
Huang JH, Huang XH, Chen ZY, *et al*. Dose conversion among different animals and healthy volunteers in pharmacological study[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2004, 9(9): 1069-1072.

[18] 李春桃, 徐云柯, 喻淋淋, 等. 利胆宽肠颗粒对功能性便秘大鼠 AMPK/eNOS 信号通路的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(16): 1811-1816, 1822.
Li CT, Xu YK, Yu LL, *et al*. Effect of Lidan Kuanchang Granules on the AMPK/*ENOS* signaling pathway in rats with functional constipation[J]. Chin J Hosp Pharm, 2025, 45(16): 1811-1816, 1822.

[19] Lee MC, Ha W, Park J, *et al*. Effects of Lizhong Tang on gastrointestinal motility in mice[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(34): 7778.

[20] Kim JE, Lee MR, Park JJ, *et al*. Quercetin promotes gastrointestinal motility and mucin secretion in loperamide-induced constipation of SD rats through regulation of the mAChRs downstream signal[J]. Pharm Biol, 2018, 56(1): 309-317.

[21] 马欢欢, 王红娟, 陈欢, 等. 烟碱与槲皮素联用通过抑制 PI3K/AKT 和 NF-κB 通路缓解溃疡性结肠炎[J]. 科学通报, 2026, 71(10): 2283-2298.
Ma HH, Wang HJ, Chen H, *et al*. Nicotine-quercetin combination alleviate ulcerative colitis *via* PI3K/AKT and NF-κB pathway inhibition [J]. Chin Sci Bull, 2026, 71(10): 2283-2298.

[22] Ding K, Tan YY, Ding Y, *et al*. β-Sitosterol improves experimental colitis in mice with a target against pathogenic bacteria [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 5687-5694.

[23] Yang M, Zhou Y, Wan LL, *et al*. Luteolin suppresses colonic smooth muscle motility *via* inhibiting L-type calcium channel currents in mice[J]. Gpb, 2020, 39(1): 49-58.

[24] Li BL, Du PL, Du Y, *et al*. Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats[J]. Life Sci, 2021, 269: 119008.

[25] 严海冬, 缪文清, 许巧欣, 等. 基于网络药理学的白术-白芍配伍治疗肠易激综合征的作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 671-677.
Yan HD, Miao WQ, Xu QX, *et al*. Mechanism of rhizoma *Atractylodes macrocephala* in compatible with *Radix* paeoniae alba in the treatment of irritable bowel syndrome based on network pharmacology [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2021, 21(6): 671-677.

[26] 唐映红, 王利敏, 毛伟, 等. 杏黄止咳合剂通过 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路治疗哮喘小鼠气道炎症机制研究[J]. 亚太传统医药, 2026, 22(6): 22-27.
Tang YH, Wang LM, Mao W, *et al*. Effect and Mechanism of Xinghuang Zhike Mixture on Reducing Airway Inflammation in Asthmatic Mice Through PI3K/Akt/NF-κB Signaling Pathway [J]. Asia-Pac Trad Med, 2026, 22(6): 22-27.

[27] 黄杰民, 李亮亮, 吴志强, 等. 功能性便秘发病机制的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(10): 2212-2220.
Huang JM, Li LL, Wu ZQ, *et al*. Research progress on the pathogenesis of functional constipation [J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(10): 2212-2220.

[28] 毛丹宁, 彭紫凝, 黄元波, 等. 干燥综合征“燥-虚-热-湿-瘀”病机网络及生物学基础研究进展[J]. 世界中医药, 2026, 21(1): 185-190.
Mao DN, Peng ZN, Huang YB, *et al*. Progress in the Pathogenesis Network and Basic Biological Research of Dryness-deficiency-heat-dampness-stasis of Sjogren's Syndrome [J]. World Chin Med, 2026, 21(1): 185-190.

[29] 梁勇, 葛斌, 石宇, 等. 中药调控便秘相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(20): 230-240.
Liang Y, Ge B, Shi Y, *et al*. Regulation of Constipation-related Signaling Pathways by Traditional Chinese Medicine: A Review[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(20): 230-240.

[30] Wei XQ, Xue M, Kang CB, *et al*. Increased NOX1 and DUOX2 expression in the colonic mucosa of patients with chronic functional constipation[J]. Medicine, 2022, 101(32): e30028.

[31] Sun CH, Zhang YK, Liu MF, *et al*. Shouhui Tongbian Capsules induce regression of inflammation to improve intestinal barrier in mice with constipation by targeted binding to Prkaa1: With no obvious toxicity [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114495.

[32] Yang L, Wang Y, Zhang Y, *et al*. Gut microbiota: a new avenue to reveal pathological mechanisms of constipation [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2022, 106(21): 6899-6913.

[33] Yang YZ, Weng WH, Peng JJ, *et al*. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating toll-like receptor 4 signaling to nuclear Factor-κB, and up-regulating expression of microRNA-21[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 851-866. e24.

[34] 廖勇, 贺海波, 李洁, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路和肠黏膜屏障保护因子探讨魔芋润肠复合膳食纤维治疗便秘大鼠作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(6): 75-83.
Liao Y, He HB, Li J, *et al*. Efficacy and mechanism of konjac Runchang(润肠)compound dietary fiber against constipation in rats: based on TLR4/MyD88/NF-KB signaling pathway and intestinal mucosal barrier protective factor [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(6): 75-83.

收稿日期/Received: 2025-12-11
修回日期/Revised: 2026-04-06