

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002810

白术破壁饮片对慢传输型便秘小鼠肠神经递质及 ICC 的影响

陈 容¹, 周必英², 周 玲³

(1. 遵义医科大学附属医院康复医学科, 遵义 563000; 2. 遵义医科大学寄生虫学教研室, 遵义 563000;

3. 遵义医科大学附属医院中医科, 遵义 563000)

【摘要】目的:探究白术破壁饮片对慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)小鼠肠神经递质、Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)的干细胞因子(stem cell factor, SCF)/干细胞生长因子受体(c-kit)信号通路的影响。**方法:**采用皮下注射 2.5 mg/(kg·d)盐酸吗啡注射液复制 STC 小鼠模型,选取 48 只雌雄各半昆明小鼠随机分为正常组,模型组,白术破壁饮片低、中、高剂量组(25、50、100 mg/kg)和莫沙必利组(1.5 mg/kg),每组 8 只。各组予以不同药物干预 1 周后,检测造模后和给药后各组小鼠粪便性状、肠道推进率;采用酶联免疫反应(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定各组小鼠结肠神经递质 P 物质(substance P, SP)、乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量;采用 Western blot 检测小鼠结肠组织 SCF 和 c-kit 蛋白的表达。**结果:**ELISA 结果显示,与正常组比较,模型组 SP 和 Ach 含量均明显降低(SP: 230.41 ± 16.41 vs. 146.69 ± 15.59 ; Ach: 577.68 ± 39.35 vs. 281.50 ± 39.40)。与模型组比较,白术破壁饮片低剂量组、白术破壁饮片中剂量组和白术破壁饮片高剂量组 SP 含量均明显升高(146.69 ± 15.59 vs. 188.25 ± 4.60 ; 146.69 ± 15.59 vs. 201.78 ± 4.44 ; 146.69 ± 15.59 vs. 307.51 ± 16.94);白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组 Ach 含量均明显升高(281.50 ± 39.40 vs. 400.93 ± 12.21 ; 281.50 ± 39.40 vs. 422.22 ± 22.70)。与白术破壁饮片高剂量组比较,白术破壁饮片低剂量组和白术破壁饮片中剂量组 SP 和 Ach 含量均明显降低(SP: 307.51 ± 16.94 vs. 188.25 ± 4.60 ; 307.51 ± 16.94 vs. 201.78 ± 4.44 ; Ach: 400.93 ± 12.21 vs. 283.79 ± 11.53 ; 400.93 ± 12.21 vs. 327.81 ± 14.77);莫沙必利组 SP 含量均明显降低(307.51 ± 16.94 vs. 164.08 ± 12.54)。与正常组比较,模型组 VIP、NO 和 5-HT 含量均明显升高(VIP: 64.47 ± 2.69 vs. 87.74 ± 2.93 ; NO: 38.21 ± 1.76 vs. 42.78 ± 1.69 ; 5-HT: 219.58 ± 11.60 vs. 276.08 ± 7.97)。与模型组比较,白术破壁饮片低剂量组、白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组 VIP 含量均明显降低(87.74 ± 2.93 vs. 75.58 ± 2.08 ; 87.74 ± 2.93 vs. 69.34 ± 2.23 ; 87.74 ± 2.93 vs. 66.37 ± 1.93 ; 87.74 ± 2.93 vs. 65.31 ± 3.32)。与白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组 NO 和 5-HT 含量均明显降低(NO: 42.78 ± 1.69 vs. 39.27 ± 1.90 ; 42.78 ± 1.69 vs. 37.43 ± 1.30 ; 42.78 ± 1.69 vs. 35.65 ± 2.01 ; 5-HT: 276.08 ± 7.97 vs. 257.89 ± 6.16 ; 276.08 ± 7.97 vs. 226.79 ± 10.49 ; 276.08 ± 7.97 vs. 242.05 ± 12.15)。与白术破壁饮片高剂量组比较,白术破壁饮片低剂量组 VIP、NO 和 5-HT 含量均明显升高(VIP: 66.37 ± 1.93 vs. 75.58 ± 2.08 ; NO: 37.43 ± 1.30 vs. 42.73 ± 2.19 ; 5-HT: 226.79 ± 10.49 vs. 269.87 ± 10.91);白术破壁饮片中剂量组 VIP、5-HT、莫沙必利组 5-HT 含量均明显升高。Western blot 结果显示,与模型组比较,白术破壁饮片低剂量组 c-kit 蛋白含量明显升高(0.22 ± 0.10 vs. 0.37 ± 0.08);白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组 SCF 和 c-kit 蛋白含量均明显升高(SCF: 0.60 ± 0.19 vs. 0.99 ± 0.28 ; 0.60 ± 0.19 vs. 1.17 ± 0.34 ; 0.60 ± 0.19 vs. 1.02 ± 0.30 ; c-kit: 0.22 ± 0.10 vs. 0.47 ± 0.10 ; 0.22 ± 0.10 vs. 0.58 ± 0.13 ; 0.22 ± 0.10 vs. 0.49 ± 0.13)。**结论:**白术破壁饮片可通过升高 STC 模型小鼠结肠组织 SP、Ach 和 SCF/c-kit 含量,以及降低 VIP、NO 和 5-HT 含量,从而调节小鼠胃肠道功能,促进肠道蠕动,改善便秘症状,进而达到治疗 STC 的效果。

【关键词】白术破壁饮片;慢传输型便秘;结肠神经递质;Cajal 间质细胞**【中图分类号】**R285.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-11-17

作者介绍:陈 容, Email: 1936000742@qq.com,
研究方向:康复医学与理疗学。

通信作者:周 玲, Email: lingzhou01@126.com。

基金项目:贵州省科技合作计划资助项目(编号:黔科合 LH 字[2015] 7482号)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1649.026.html>
(2021-05-15)

Effect of *Atractylodes macrocephala* decoction pieces on enteric neurotransmitter and interstitial cells of Cajal in mice with slow transit constipation

Chen Rong¹, Zhou Biying², Zhou Ling³

(1. Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University;

2. Teaching and Research Section of Parasitology, Zunyi Medical University; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University)

[Abstract]Objective: To investigate the effects of *Atractylodes macrocephala* decoction pieces on enteric neurotransmitter and stem cell factor(SCF)/stem cell growth factor receptor(c-kit) signaling pathway of interstitial cells of Cajal(ICC) in mice with slow transit constipation(STC). **Methods:** The STC mouse model was replicated by subcutaneous injection of 2.5 mg/(kg·d) morphine hydrochloride injection. A total of 48 Kunming mice were randomly divided into normal group, model group, *Atractylodes macrocephala* decoction pieces low, medium, high-dose groups (25, 50, 100 mg/kg) and mosapride group (1.5 mg/kg), each with 8 mice. After each group was treated with different drugs for 1 week, the stool characteristics and intestinal propulsion rate of mice in each group were tested after modeling and administration. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was conducted to determine neurotransmitter substance P (SP), acetylcholine (Ach), vasoactive intestinal peptide (VIP), nitric oxide (NO) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) contents in the colon of the mice in each group. And Western blot was used to detect the expression of SCF and c-kit protein in mouse colon tissue. **Results:** ELISA results showed that compared with the normal group, the SP and Ach contents of the model group were significantly reduced (SP: 230.41 ± 16.41 vs. 146.69 ± 15.59 ; Ach: 577.68 ± 39.35 vs. 281.50 ± 39.40). Compared with the model group, the SP content in the low-dose group of *Atractylodes macrocephala*, the middle-dose group and the high-dose group of *Atractylodes macrocephala* fragments were significantly increased (146.69 ± 15.59 vs. 188.25 ± 4.60 ; 146.69 ± 15.59 vs. 201.78 ± 4.44 ; 146.69 ± 15.59 vs. 307.51 ± 16.94); Ach content in high-dose *Atractylodes macrocephala* and mosapride group were significantly increased (281.50 ± 39.40 vs. 400.93 ± 12.21 ; 281.50 ± 39.40 vs. 422.22 ± 22.70). Compared with the high-dose group of *Atractylodes macrocephala* decoction pieces, the SP and Ach contents of the low-dose group of *Atractylodes macrocephalus* decoction pieces and the middle-dose group of *Atractylodes macrocephalus* decoction pieces were significantly reduced (SP: 307.51 ± 16.94 vs. 188.25 ± 4.60 ; 307.51 ± 16.94 vs. 201.78 ± 4.44 ; Ach: 400.93 ± 12.21 vs. 283.79 ± 11.53 ; 400.93 ± 12.21 vs. 327.81 ± 14.77); SP content in the mosapride group was significantly reduced (307.51 ± 16.94 vs. 164.08 ± 12.54). Compared with the normal group, the contents of VIP, NO and 5-HT in the model group were significantly increased (VIP: 64.47 ± 2.69 vs. 87.74 ± 2.93 ; NO: 38.21 ± 1.76 vs. 42.78 ± 1.69 ; 5-HT: 219.58 ± 11.60 vs. 276.08 ± 7.97). Compared with the model group, the VIP content of the low-dose *Atractylodes macrocephala* decoction pieces, the medium-dose *Atractylodes macrocephalus* decoction pieces, the high-dose *Atractylodes macrocephalus* decoction pieces, and the mosapride group were significantly reduced (87.74 ± 2.93 vs. 75.58 ± 2.08 ; 87.74 ± 2.93 vs. 69.34 ± 2.23 ; 87.74 ± 2.93 vs. 66.37 ± 1.93 ; 87.74 ± 2.93 vs. 65.31 ± 3.32); *Atractylodes macrocephala* medium dose group, *Atractylodes macrocephala* fragment high dose group and mosapride group NO and The content of 5-HT was significantly reduced (NO: 42.78 ± 1.69 vs. 39.27 ± 1.90 ; 42.78 ± 1.69 vs. 37.43 ± 1.30 ; 42.78 ± 1.69 vs. 35.65 ± 2.01 ; 5-HT: 276.08 ± 7.97 vs. 257.89 ± 6.16 ; 276.08 ± 7.97 vs. 226.79 ± 10.49 ; 276.08 ± 7.97 vs. 242.05 ± 12.15). Compared with the high-dose *Atractylodes macrocephala* decoction pieces group, the contents of VIP, NO and 5-HT in the low-dose *Atractylodes macrocephalus* decoction pieces group were significantly increased (VIP: 66.37 ± 1.93 vs. 75.58 ± 2.08 ; NO: 37.43 ± 1.30 vs. 42.73 ± 2.19 ; 5-HT: 226.79 ± 10.49 vs. 269.87 ± 10.91); VIP, 5-HT in the middle-dose group of *Atractylodes macrocephala* and 5-HT in the mosapride group were significantly increased. Western blot results showed that compared with the model group, the c-kit protein content in the low-dose group of *Atractylodes macrocephala* was significantly increased (0.22 ± 0.10 vs. 0.37 ± 0.08); the middle-dose group of *Atractylodes macrocephala* and the high-dose group of *Atractylodes macrocephala* both the SCF and c-kit protein content in the mosapride group and the mosapride group were significantly increased (SCF: 0.60 ± 0.19 vs. 0.99 ± 0.28 ; 0.60 ± 0.19 vs. 1.17 ± 0.34 ; 0.60 ± 0.19 vs. 1.02 ± 0.30 ; c-kit: 0.22 ± 0.10 vs. 0.47 ± 0.10 ; 0.22 ± 0.10 vs. 0.58 ± 0.13 ; 0.22 ± 0.10 vs. 0.49 ± 0.13). **Conclusion:** *Atractylodes macrocephala* decoction pieces can increase the contents of SP, Ach and SCF/c-kit in the colon tissue of STC model mice, and reduce the contents of VIP, NO and 5-HT, thereby regulating the gastrointestinal function of mice, promoting the intestinal tract peristalsis, improving constipation symptoms, and then achieving the effect of treating STC.

[Key words] *Atractylodes macrocephala* decoction pieces; slow transit constipation; colonic neurotransmitter; interstitial cells of Cajal

慢传输型便秘(slow transit constipation,STC)是呈日益增多的一种临床慢性消化道疾病,是慢性便秘中最为常见的类型。结肠蠕动减慢、传输能力减弱为其独特特点;临床主要表现为排便周期和时间延长、排便费力、粪质干结、病情反复发作、难以治愈^[1]。目前,STC 病因和发病机制尚不清楚,可能与结肠神经系统(enteric nervous system,ENS)、结肠神经递质和 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)等因素有关^[2]。

国内外研究发现,白术具有促进消化道运动、提高免疫力、延缓机体衰老、抗肿瘤等作用^[3]。报道显示,白术可通过促进胃肠道动力、平衡 ICC 的数量和分布、调节 ENS、维持肠道菌群平衡等来改善便秘症状^[4-5]。

本研究拟采用盐酸吗啡注射液皮下注射法建立 STC 小鼠模型,通过测定结肠神经递质 P 物质(substance P,SP)、乙酰胆碱(acetylcholine,Ach)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide,VIP)、一氧化氮(nitric oxide,NO)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)含量及 ICC 的干细胞因子(stem cell factor,SCF)/干细胞生长因子受体(c-kit)信号通路中蛋白的表达,观察白术破壁饮片对 STC 小鼠的治疗效果,进一步为临床应用白术破壁饮片治疗 STC 提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和设备

盐酸吗啡注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司);白术破壁饮片(中山市中智中药饮片有限公司);枸橼酸莫沙必利片(成都康弘药业集团股份有限公司);SP、Ach、VIP、NO 和 5-HT 试剂盒购自北京诚林生物科技有限公司;兔 SCF 单克隆抗体、兔 c-kit 单克隆抗体和鼠 β -actin 单克隆抗体均购自英国 Abcam 公司;HRP 标记山羊抗兔和 HRP 标记山羊抗小鼠均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;酶标仪购自中国 Rayto 公司。

1.2 动物分组和给药

6~8 周龄昆明小鼠 84 只,雌雄各半,SPF 级,购自辽宁长生生物技术股份有限公司,动物生产许可证号:SCXK(辽)2015-0001。饲养在遵义医科大学寄生虫学教研室动物饲养室,自由取食,饮水,温度 20~24℃,相对湿度 40%~60%。每组小鼠普通饲料开始适应性喂养 1 周后,进行试验造模。

参照许海尘等^[6]STC 制备方法的文献报道,将小鼠随机

分为 6 组:正常组、模型 A 组、模型 B 组、模型 C 组、模型 D 组、模型 E 组,每组 14 只。分别置入笼中,适应 7 d 后,模型各组小鼠皮下注射盐酸吗啡注射液,2.5 mg/(kg·d),连续注射 45 d;正常组注射等量生理盐水;隔日测量小鼠体质量,根据体质量调整注射剂量。通过各组小鼠排便性状及测定肠道推进率验证模型是否复制成功。

将造模结束后所剩的 54 只小鼠,正常组 9 只仍设为正常组,模型组 45 只再随机分为 5 组:模型组、白术破壁饮片低剂量组、白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组,每组 9 只。验证模型成功后第 2 天开始灌胃给药。白术破壁饮片低、中、高剂量组口服灌胃剂量分别为 25 mg/(kg·d)、50 mg/(kg·d)、100 mg/(kg·d);枸橼酸莫沙必利片给药剂量为 1.5 mg/(kg·d);正常组和模型组均给等量生理盐水。以上各组药物每天给药 1 次,连续灌胃给药 7 d。给药期间,所有小鼠自由摄食与饮水。

1.3 一般情况

观察各组小鼠的一般情况,包括体质量、活动量、排便量、皮毛光泽度等。再按 Bristol 分级^[7]观察各组小鼠粪便性状:1 级为分离的硬团;2 级为团块状;3 级为干裂的香肠状;4 级为柔软的香肠状;5 级为软的团块;6 级为泥浆状;7 级为水样便。其中 1、2、3、6、7 级为异常,4、5 级为正常。

1.4 肠道推进率

分别于造模结束后和给药后,测定各组小鼠肠道推进率。在造模结束后各组小鼠禁食不禁饮 24 h,正常组和造模各组随机取 4 只小鼠;在第 7 天给药前禁食不禁水 12 h^[8],灌胃给药 30 min 后,各组取 8 只小鼠;经口灌入墨汁 0.5 mL,操作结束同时开始计时,30 min 后,用颈椎脱臼法处死全部小鼠。剖腹取出直肠末端到幽门的全部肠道,摆正拉直,在无张力状态下测量肠道全长和墨汁在肠道的推进距离。按照公式肠道推进率(%)=墨汁推进距离(cm)/肠道全长(cm)×100%计算肠道推进率。取小鼠结肠组织 1.5 cm,生理盐水冲洗内容物,装入冻存管中,于-80℃冰箱保存备用。

1.5 ELISA 法检测小鼠结肠组织中 SP、Ach、VIP、NO 和 5-HT 含量

取冻存小鼠结肠组织解冻后匀浆充分,收集上清,按照 ELISA 试剂盒说明书测定结肠组织中 SP、Ach、VIP、NO 和 5-HT 含量。

1.6 Western blot 检测小鼠结肠组织中 SCF、c-kit 蛋白含量

剪取 100 mg 左右结肠组织,用预冷的 PBS 洗涤 2~3 次,剪成小块置于匀浆管中,加入 2 个 3 mm 匀浆珠,加入 1 mL RIPA 蛋白裂解液后匀浆,取出匀浆管,放置冰上裂解 30 min,每隔 5 min 振荡 1 次,4℃、12 000 r/min 离心 10 min,收集上清,即为总蛋白溶液。用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测蛋白浓度。将蛋白溶液按照 4:1 的比例加入 5×还原型蛋白上样缓冲液,沸水浴变性 15 min。进行 SDS-PAGE,电泳结束后将目

的蛋白转移至 PVDF 膜上。用 5% 脱脂牛奶封闭 30 min 后加 c-kit, SCF 一抗, 4℃ 孵育摇床过夜; 将 HRP 标记山羊抗兔二抗用 TBST 按照 1:3 000 的比例进行稀释, 然后加入孵育槽中, 放置摇床上慢摇, 室温下孵育 30 min; 用 TBST 快速涮洗膜 3 次, 然后再加入 TBST, 放置脱色摇床上快速洗脱, 每次 5 min, 洗 3 次。显色, 以 β -actin 作为内参。

1.7 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析, 图形使用 Graph-Pad Prism 5.0 构建的。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 2 组比较采用 LSD-*t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 小鼠一般情况

造模前各组小鼠精神好、活跃、毛发光泽可、排便次数和粪便质量均正常。造模后模型各组小鼠精神差, 活跃度降低, 毛发有脱落, 大便明显干结、呈分离的硬团状或团块状粪便, 排便粒数明显减少, 粪便质量明显减轻, 提示造模成功。给药后各组小鼠倦怠少动症状逐渐改善, 反应较用药前灵敏, 粪便水分增加, 排便粒数增多, 香肠状或团块状光滑软便增加。造模期间共死亡 6 只, 分别是正常组雌性 1 只, 模型 A 组雄性 1 只, 模型 B 组雄性 1 只, 模型 C 组雌雄各 1 只, 模型 E 组雄性 1 只; 灌胃期间共死亡 2 只小鼠, 分别是模型组雌性 1 只, 白术破壁饮片低剂量组雌性 1 只。

2.2 小鼠肠道推进率

与正常组比较, 模型 A、B、C、D、E 组小鼠肠道推进率明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.01$) (表 1)。给药 1 周后, 与正常组比较, 模型组小鼠肠道推进率明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。与模型组比较, 白术破壁饮片中剂量组、莫沙必利组小鼠肠道推进率和白术破壁饮片高剂量组小鼠肠道推进率均明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05, P<0.01$), 而白术破壁饮片低剂量组小鼠肠道推进率无统计学意义 ($P>0.05$) (表 2)。

表 1 各组小鼠造模后肠道推进率比较 ($n=4, \bar{x} \pm s$)

组别	肠道推进率/%
正常组	76.25 $\pm$ 2.63
模型 A 组	56.25 $\pm$ 2.63 ^a
模型 B 组	57.75 $\pm$ 7.72 ^a
模型 C 组	66.00 $\pm$ 3.83 ^a
模型 D 组	62.50 $\pm$ 3.11 ^a
模型 E 组	58.75 $\pm$ 5.44 ^a
<i>F</i> 值	10.403
<i>P</i> 值	0.000

注: a, 与正常组相比, $P<0.01$

表 2 白术破壁饮片对 STC 小鼠肠道推进率的影响 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	肠道推进率/%
正常组	76.63 $\pm$ 4.10
模型组	57.38 $\pm$ 10.36 ^a
白术破壁饮片低剂量组	64.13 $\pm$ 7.95
白术破壁饮片中剂量组	66.13 $\pm$ 8.71 ^c
白术破壁饮片高剂量组	69.50 $\pm$ 8.32 ^b
莫沙必利组	65.75 $\pm$ 8.81 ^c
<i>F</i> 值	4.707
<i>P</i> 值	0.002

注: a, 与正常组相比, $P<0.01$; b, 与模型组相比, $P<0.01$; c, 与模型组相比, $P<0.05$

2.3 小鼠结肠组织 SP 和 Ach 含量

与正常组比较, 模型组 SP 和 Ach 含量明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。与模型组比较, 白术破壁饮片低剂量组、白术破壁饮片中剂量组和白术破壁饮片高剂量组 SP 以及白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组 Ach 含量均明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 白术破壁饮片低剂量组和白术破壁饮片中剂量组 Ach 含量无统计学差异 ($P>0.05$)。与白术破壁饮片高剂量组比较, 白术破壁饮片低剂量组、白术破壁饮片中剂量组 SP 和 Ach 以及莫沙必利组 SP 含量均明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 莫沙必利组 Ach 含量无统计学差异 ($P>0.05$) (表 3)。

表 3 白术破壁饮片对 STC 小鼠结肠组织 SP 和 Ach 含量的影响 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	SP/(ng·L ⁻¹)	Ach/(pmol·L ⁻¹)
正常组	230.41 $\pm$ 16.41	577.68 $\pm$ 39.35
模型组	146.69 $\pm$ 15.59 ^a	281.50 $\pm$ 39.40 ^a
低剂量白术破壁饮片组	188.25 $\pm$ 4.60 ^{b,c}	283.79 $\pm$ 11.53 ^c
中剂量白术破壁饮片组	201.78 $\pm$ 4.44 ^{b,c}	327.81 $\pm$ 14.77 ^c
高剂量白术破壁饮片组	307.51 $\pm$ 16.94 ^b	400.93 $\pm$ 12.21 ^b
莫沙必利组	164.08 $\pm$ 12.54 ^c	422.22 $\pm$ 22.70 ^b
<i>F</i> 值	158.888	146.812
<i>P</i> 值	0.000	0.000

注: a, 与正常组相比, $P<0.01$; b, 与模型组相比, $P<0.01$; c, 与白术破壁饮片高剂量组相比, $P<0.01$

2.4 小鼠结肠组织 VIP、NO 和 5-HT 含量

与正常组比较, 模型组 VIP、NO 和 5-HT 含量明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。与模型组比较, 白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组 VIP、NO 和 5-HT 以及白术破壁饮片低剂量组 VIP 含量均明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 白术破壁饮片低剂量组 NO 和 5-HT 含量无统计学差异 ($P>0.05$)。与白术破壁饮片高剂量组比较, 白术破壁饮片低剂量组 VIP、NO 和 5-HT 含量明显升高 ($P<0.01$), 白术破壁饮片中剂量组 VIP 含量明显升高 ($P<0.05$), 白术破壁饮片中剂量组和莫沙必利组 5-HT 含量明显升高 ($P<0.01$), 差异有统计学意义; 白术破壁饮片中剂量组、莫沙必利组 NO 含量无统计学差异 ($P>0.05$) (表 4)。

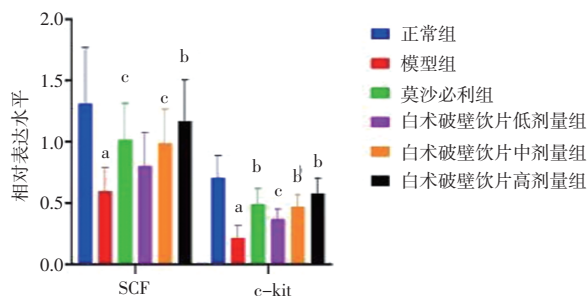
表 4 白术破壁饮片对 STC 小鼠结肠组织 VIP、NO 和 5-HT 含量的影响 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	VIP/(ng·L ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	5-HT/(ng·L ⁻¹)
正常组	64.47 ± 2.69	38.21 ± 1.76	219.58 ± 11.60
模型组	87.74 ± 2.93 ^a	42.78 ± 1.69 ^a	276.08 ± 7.97 ^a
低剂量白术破壁饮片组	75.58 ± 2.08 ^{bc}	42.73 ± 2.19 ^c	269.87 ± 10.91 ^c
中剂量白术破壁饮片组	69.34 ± 2.23 ^{bd}	39.27 ± 1.90 ^b	257.89 ± 6.16 ^{bc}
高剂量白术破壁饮片组	66.37 ± 1.93 ^b	37.43 ± 1.30 ^b	226.79 ± 10.49 ^b
莫沙必利组	65.31 ± 3.32 ^b	35.65 ± 2.01 ^b	242.05 ± 12.15 ^{bc}
<i>F</i> 值	96.191	19.982	41.601
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

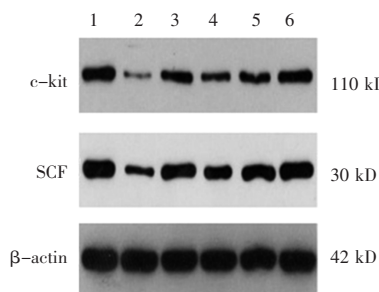
注:a,与正常组相比, $P<0.01$;b,与模型组相比, $P<0.01$;c,与白术破壁饮片高剂量组相比, $P<0.01$;d,与白术破壁饮片高剂量组相比, $P<0.05$

2.5 小鼠结肠组织 SCF、c-kit 蛋白含量

与模型组比较,白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组的 SCF 蛋白含量(0.60 ± 0.19 ; 0.99 ± 0.28 ; 1.17 ± 0.34 ; 1.02 ± 0.30)均明显升高,差异有统计学意义($F=4.54$; $P=0.003$);白术破壁饮片低剂量组、白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组的 c-kit 蛋白含量(0.22 ± 0.10 ; 0.37 ± 0.08 ; 0.47 ± 0.10 ; 0.58 ± 0.13 ; 0.49 ± 0.13)均明显升高,差异有统计学意义($F=13.401$; $P=0.000$) (图 1,表 5)。



注:SCF,a:正常组与模型组相比, $P=0.000$;b:模型组与白术破壁饮片高剂量组相比, $P=0.002$;c:模型组与白术破壁饮片中剂量组和莫沙必利组相比, $P=0.027$ 和 $P=0.019$;c-kit:a:正常组与模型组相比, $P=0.000$;b:模型组与白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组相比,均 $P=0.000$;c:模型组与白术破壁饮片低剂量组相比, $P=0.024$



注:1 为正常组;2 为模型组;3 为莫沙必利组;4 为白术破壁饮片低剂量组;5 为白术破壁饮片中剂量组;6 为白术破壁饮片高剂量组

图 1 Western blot 检测小鼠结肠组织 SCF、c-kit 蛋白表达水平

表 5 Western blot 检测各组蛋白相对表达量 ($n=7, \bar{x} \pm s$)

组别	SCF	c-kit
正常组	1.31 ± 0.46	0.71 ± 0.18
模型组	0.60 ± 0.19	0.22 ± 0.10
白术破壁饮片低剂量组	0.80 ± 0.27	0.37 ± 0.08
白术破壁饮片中剂量组	0.99 ± 0.28	0.47 ± 0.10
白术破壁饮片高剂量组	1.17 ± 0.34	0.58 ± 0.13
莫沙必利组	1.02 ± 0.30	0.49 ± 0.13
<i>F</i> 值	4.539	13.401
<i>P</i> 值	0.003	0.000

注:SCF,正常组与模型组相比, $P=0.000$;模型组与白术破壁饮片高剂量组相比, $P=0.002$;模型组与白术破壁饮片中剂量组和莫沙必利组相比, $P=0.027$ 和 $P=0.019$;c-kit:正常组与模型组相比, $P=0.000$;模型组与白术破壁饮片中剂量组、白术破壁饮片高剂量组和莫沙必利组相比,均 $P=0.000$;模型组与白术破壁饮片低剂量组相比, $P=0.024$

3 讨论

STC 属于中医“便秘”范畴,是中医治疗的优势特色病种之一,由脏腑功能失调、气血津液紊乱、大肠传导功能失常所致,其病变位于大肠,与肺、肝、脾、肾关系密切。STC 是“肠神经病”,即肠神经系统 (enteric nervous system,ENS) 功能异常引起的病变,其发病机制可能与肠神经系统-Cajal 间质细胞-平滑肌细胞 (enteric nervous system-interstitial cells of Cajal-smooth muscle cells,ENS-ICC-SMC) 基本功能单位异常,以及肠神经递质、水通道蛋白、精神心理因素等紊乱有关。ENS 包括 VIP 能神经元和 SP 能神经元 2 种重要的肽能神经元,对胃肠运动功能起重要调节作用。此外,VIP 与 NO 为协同性递质,主要作用为松弛胃肠道平滑肌、介导胃肠蠕动反射。5-HT 主要存在于胃肠道黏膜的嗜铬细胞,除直接作用于平滑肌外,还可调动内源性 Ach 释放,Ach 可抑

制 5-HT 能神经元活动, 阈下剂量的 SP 对 5-HT 具有调节作用。通过 5-HT 作用于肠神经元释放 SP、NO、VIP 等神经递质可发挥 ENS 对胃肠道功能的调节作用。ICC 细胞是肠道内的慢波起搏细胞, 也是肠神经递质作用的靶细胞, 参与调控肠神经信号的传递过程, 是肠神经与平滑肌信号传导的中介。ICC 的特异性标志物 c-kit 蛋白及 SCF 结合后激活的细胞内信号转导通路是 Cajal 表型发生变化的重要原因。因此, c-kit 和 SCF 基因表达是维持这一信号通路的必要条件。

根据中医脾主运化理论可知, 脾胃运化传输能力减弱进而引起肠道传输能力减弱, 治病必求其源, 便秘之源在于脾胃, 脾胃之药首推生白术。目前大量资料显示, 生白术单用、大剂量使用具有良好的疗效^[3]。陈思敏等^[9]发现生白术通过降低结肠组织水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4) 水平, 升高水通道蛋白 3(aquaporin 3, AQP3) 水平进而增加大便含水量、升高肠道炭末推进率和促进肠道传输。周昫等^[10]运用通便汤治疗 60 例 STC 患者疗效显著, 且药效与白术剂量呈正比关系。耿彬^[11]用大剂量生白术治疗 60 例 STC, 患者排便周期和时间均减短、便意感恢复、便质变软。本实验选用白术破壁饮片, 将生白术通过超微粉碎技术使细胞壁破裂而得到的颗粒状白术饮片, 不增添赋形剂、不增添任何辅料、基础物质没有改变且保留全成分和不改变药效。基于此, 本实验通过建立 STC 小鼠模型, 观察了白术破壁饮片对 STC 小鼠的治疗效果及其可能的作用机制。

SP 神经元属于肽能神经元, 能加快结肠的收缩运动和刺激消化道平滑肌的收缩^[12]。Hutson JM 等^[13]通过对 200 多名 STC 儿童进行腹腔镜活检, 发现约 1/3 的儿童有 SP 缺乏。Ach 是肠壁内最主要、最典型的兴奋性神经递质, 经胆碱能神经元释放后, 与平滑肌膜表面的 2 种亚型 M 受体结合, 产生胃肠平滑肌收缩作用。研究发现, 30 名 STC 患者便秘症状改善后用 ELISA 检测血清 Ach 水平升高^[14]。鲁海燕等^[15]用吗啡制造 STC 小鼠模型, 经白术七物颗粒剂治疗后, ELISA 检测发现 SP 和 Ach 水平均升高, 从而促进胃肠道平滑肌收缩, 加强胃肠蠕动而改善便秘症状。本研究结果显示, 模型组小鼠 SP 和 Ach 含量低于正常组, 白术破壁饮片治疗各组 SP 和 Ach 含量高于模型组, 与上述研究结果一致, 表明白术破壁饮

片能升高结肠组织中 SP 和 Ach 含量, 从而增加肠壁内神经元兴奋性, 促进肠蠕动, 达到有效治疗 STC 的目的。

VIP 是肠神经系统的一种主要抑制性肽能神经递质, 神经元位于肠肌间神经丛和黏膜下神经丛, 作用于胃肠平滑肌上的 VIP 受体进而引起结肠平滑肌舒张。研究显示, ELISA 测定 STC 大鼠血清中 VIP 含量均明显升高^[16], 白术七物颗粒能降低 STC 大鼠结肠组织 VIP 含量^[12]。本研究结果显示, 模型组和白术破壁饮片治疗各组小鼠 VIP 含量均高于正常组, 治疗各组小鼠 VIP 含量均低于模型组, 表明白术破壁饮片灌胃能降低结肠组织中 VIP 含量, 与已有研究报道证明 VIP 在胃肠运动调节中主要起抑制效应一致。因此, 本研究表明其可能机制是白术破壁饮片通过降低 VIP 对胃肠道的抑制作用促进胃肠蠕动。

NO 是肠道非肾上腺素能、非胆碱能抑制神经中的一种神经递质, 在体内需要一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS) 的帮助才能生成。林仁敬等^[17]研究发现白术七物颗粒剂通过降低 STC 模型大鼠结肠组织 NO 的含量, 减少 NO 阳性细胞表达, 进而加强胃肠道平滑肌收缩, 促进胃肠蠕动而治疗便秘。王建民等^[18]报道益气健脾通便方能明显降低 STC 大鼠结肠组织中 NO 水平, 从而改善便秘症状。此外, 还有发现 STC 模型组大鼠血清 NO、NOS 水平升高, 给予三七总皂苷治疗后, 血清中 NO、NOS 含量明显降低^[16]。本研究结果显示, 白术破壁饮片可明显降低 NO 含量。与上述研究结果一致, 这说明通过降低 NO 含量可改善便秘症状。

肠内 5-HT 主要分布在胃肠道的肠内皮细胞和肠道神经元中, 主要由肠内皮嗜铬细胞合成和释放。研究发现, 5-HT 能调节人的情绪, 而情绪障碍和便秘往往相关联, 可通过上调 5-HT 治疗抑郁症引起的便秘^[19]。贡钰霞等^[20]采用大黄酸灌胃法建立 STC 大鼠模型, 大剂量生白术配伍枳实可以上调 STC 大鼠结肠组织中 5-HT_{3R}(5-HT 受体)、5-HT_{4R} mRNA 及蛋白表达, 促进肠道动力。马雪巍等^[21]研究显示 STC 小鼠血清中 5-HT 含量明显增加, 经增液汤治疗后血清 5-HT 含量明显下降, 说明增液汤治疗便秘可能是通过下调 5-HT 含量实现的。本研究结果显示, 白术破壁饮片可明显降低 5-HT 含量, 这一

结果与小鼠抑郁引起便秘指标改变不一致。因此, 5-HT 是肠组织的兴奋性神经递质还是抑制性神经递质, 还有待大量实验研究证实。

c-kit 和 SCF 基因表达是维持肠神经与平滑肌信号传导的重要因素^[22-23]。研究发现, 益气健脾通便方能显著升高慢传输型便秘大鼠结肠组织 ICC、c-kit、SCF 蛋白及 c-kit、SCF mRNA 表达水平, 通过提高结肠组织 ICC 的表达量及修复 SCF/c-kit 信号通路来改善便秘症状^[24]。四磨汤能显著提高受损 c-kit/SCF 系统的 c-kit mRNA、SCF mRNA 相对含量, 从而达到治疗 STC 大鼠的作用^[25]。STC 大鼠 SCF 及 c-kit mRNA 与蛋白表达水平明显较对照组降低, 说明 SCF/c-kit 是 STC 发病机制之一^[26]。芍药甘草汤通过显著增加 STC 大鼠 c-kit 和 SCF 蛋白表达水平, 以调控 SCF/c-kit 信号通路, 促进 ICC 的生长发育, 改善结肠慢波的产生, 进而影响平滑肌收缩的节律, 改善便秘症状^[27]。本研究结果显示, 模型组小鼠 SCF、c-kit 含量低于正常组, 白术破壁饮片治疗各组 SCF、c-kit 含量高于模型组, 与既往研究报道结果一致。这说明白术破壁饮片能升高结肠组织中 SCF、c-kit 蛋白含量, 调节 SCF/c-kit 信号通路进而改善便秘症状。

综上所述, 本研究证实用吗啡制造 STC 小鼠模型方法可靠。灌服白术破壁饮片 1 周后, STC 小鼠便秘症状明显改善, 可提高 STC 模型小鼠肠道推进率, 升高结肠组织 SP、Ach 和 SCF/c-kit 含量, 降低 VIP、NO 和 5-HT 含量, 进而调节小鼠胃肠道功能, 促进肠道蠕动, 改善便秘症状。本实验仅研究了白术破壁饮片对 STC 小鼠短期疗效, 但其改变肠道不同神经递质是持续性的还是暂时性的、是否存在协同或拮抗作用、治疗 STC 的详细作用机制和明确的物质基础有待进一步研究, 以期更清晰地阐明白术破壁饮片的药理作用及机制, 为临床应用奠定基础。

参 考 文 献

[1] 柯美云, 罗金燕, 许国铭, 等. 慢性便秘的诊治指南[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(1): 39-40.
Ke MY, Luo JY, Xu GM, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic constipation[J]. Chin J Dig, 2004, 24(1): 39-40.
[2] 王 品, 张有成. 慢传输型便秘的病因及发病机制研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(30): 5994-5996, 5984.

Wang P, Zhang YC. Research progress in the etiology and pathogenesis of slow transit constipation[J]. Prog Mod Biomed, 2012, 12(30): 5994-5996, 5984.
[3] 赵 刚, 姜亚欣, 迟玉花. 白术治疗慢传输型便秘的研究进展[J]. 青岛大学医学院学报, 2017, 53(1): 124-126.
Zhao G, Jiang YX, Chi YH. Research progress of *Atractylodes macrocephala* in the treatment of slow transit constipation[J]. Acta Acad Med Qingdao Univ, 2017, 53(1): 124-126.
[4] 孟 萍, 尹建康, 高晓静, 等. 白术对慢传输型便秘大鼠结肠组织 Cajal 间质细胞的影响[J]. 中医研究, 2012, 25(9): 58-60.
Meng P, Yin JK, Gao XJ, et al. The effect of *Atractylodes macrocephala* on interstitial cells of Cajal in colon tissue of rats with slow transit constipation[J]. Tradit Chin Med Res, 2012, 25(9): 58-60.
[5] 孟 萍, 尹建康, 高晓静, 等. 白术对慢传输型便秘大鼠结肠黏膜 NO 及 NOS 的影响[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(2): 61-63.
Meng P, Yin JK, Gao XJ, et al. Effects of *Atractylodes macrocephala* on NO and NOS in colonic mucosa of rats with slow transit constipation[J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2012, 24(2): 61-63.
[6] 许海尘, 林 琳, 张红杰, 等. 慢传输型便秘模型的建立及其机制探讨[J]. 医学研究生学报, 2004, 17(6): 502-504, 592.
Xu HC, Lin L, Zhang HJ, et al. Establishment of a slow transit constipation model and discussion of its mechanism[J]. J Med Postgrad, 2004, 17(6): 502-504, 592.
[7] 刘海峰, 艾德华, 田淑艳. 替加色罗联用聚乙二醇治疗便秘型肠易激综合征的临床观察[J]. 医学综述, 2013, 19(10): 1891-1893.
Liu HF, Ai DH, Tian SY. Clinical observation of tegaserod combined with polyethylene glycol in the treatment of constipated irritable bowel syndrome[J]. Med Recapitul, 2013, 19(10): 1891-1893.
[8] 邓如丹, 何永恒, 王晓艳. 白术七物颗粒对结肠慢传输型便秘小鼠肠道传输功能的影响[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(2): 118-120.
Deng RD, He YH, Wang XY. Effects of Baizhu Qiwu Granules on the intestinal transit function of mice with colonic slow transit constipation[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2014, 30(2): 118-120.
[9] 陈思敏, 关丽娜, 庞 峻, 等. 生白术对慢传输型便秘模型大鼠结肠水通道蛋白表达影响的研究[J]. 新中医, 2019, 51(6): 12-16.
Chen SM, Guan LN, Pang J, et al. The effect of Shengbaizhu on the expression of aquaporin in the colon of rats with slow transit constipation[J]. J New Chin Med, 2019, 51(6): 12-16.
[10] 周 舛, 曾 莉, 钱海华, 等. 不同剂量白术在通便汤中量效关系的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2460-2463.
Zhou X, Zeng L, Qian HH, et al. Clinical study on the dose-effect relationship of different doses of Baizhu in laxative decoction[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(10): 2460-2463.
[11] 耿 彬. 大剂量生白术治疗慢传输型便秘[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(1): 55-56.
Geng B. Treatment of slow transit constipation with high-dose *Atractylodes macrocephala*[J]. J Clin Med Lit, 2018, 5(1): 55-56.
[12] 林仁敬, 谭 蕊. 白术七物颗粒对气阴两虚型结肠慢传输型便秘

- 秘大鼠结肠组织血管活性肠肽及 P 物质的影响[J]. 中国全科医学, 2016, 19(3): 336-339.
- Lin RJ, Tan R. Effects of Baizhu Qiwu Granules on vasoactive intestinal peptide and substance P in colon tissue of rats with qi and yin deficiency type colon slow transit constipation[J]. Chin Gen Pract, 2016, 19(3): 336-339.
- [13] Hutson JM, Chase JW, Clarke MC, et al. Slow-transit constipation in children: our experience[J]. Pediatr Surg Int, 2009, 25(5): 403-406.
- [14] 韩颖, 王建民. 益气健脾通便方对肺脾气虚型慢传输型便秘生活质量评价及相关肠神经递质的影响[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(3): 518-520.
- Han Y, Wang JM. Effect of Yiqi Jianpi Tongbian Recipe on quality of life evaluation of slow transit constipation with deficiency of lung and spleen qi and related enteric neurotransmitters[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2018, 30(3): 518-520.
- [15] 鲁海燕, 何永恒, 徐胜艳, 等. 白术七物颗粒对慢传输型便秘模型小鼠结肠组织兴奋性神经递质 Ache、SP 含量及表达的影响[J]. 中国处方药, 2017, 15(9): 19-20.
- Lu HY, He YH, Xu SY, et al. Effects of Baizhu Qiwu Granules on the content and expression of excitatory neurotransmitters Ache and SP in the colon tissue of mice with slow transit constipation[J]. J China Prescr Drug, 2017, 15(9): 19-20.
- [16] Zhu FY, Xu S, Zhang YS, et al. Total glucosides of paeony promote intestinal motility in slow transit constipation rats through amelioration of interstitial cells of Cajal[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0160398.
- [17] 林仁敬, 鲁海燕, 刘涛, 等. 白术七物颗粒剂对气阴两虚型慢传输型便秘大鼠结肠组织 NO 的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(5): 1-3.
- Lin RJ, Lu HY, Liu T, et al. Effects of Baizhu Qiwu Granules on NO in colon tissue of rats with qi and yin deficiency and slow transit constipation[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2017, 10(5): 1-3.
- [18] 王建民, 王培森, 唐冉. 益气健脾通便方对慢传输型便秘大鼠 Cajal 间质细胞及一氧化氮、一氧化氮合酶的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(1): 58-62.
- Wang JM, Wang PS, Tang R. Effect of Yiqi Jianpi Tongbian Recipe on interstitial cells of Cajal and nitric oxide and nitric oxide synthase in rats with slow transit constipation[J]. J Anhui Univ Chin Med, 2018, 37(1): 58-62.
- [19] Israelyan N, Del Colle A, Li ZS, et al. Effects of serotonin and slow-release 5-hydroxytryptophan on gastrointestinal motility in a mouse model of depression[J]. Gastroenterology, 2019, 157(2): 507-521.e4.
- [20] 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.
- Gong YX, Wang H, Hou Y, et al. Effects of high-dose Atractylodes macrocephala with Zhishi on the expression of 5-HT_{3R} and 5-HT_{4R} in the colon of rats with slow transit constipation[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2019, 39(8): 988-992.
- [21] 马雪巍, 刘传佳, 唐学贵. 增液汤对慢传输型便秘大鼠结肠 AQP9 的影响及血清中 5-HT 的表达变化[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 125-129, 269.
- Ma XW, Liu CJ, Tang XG. The effect of Zengye Decoction on colon AQP9 of rats with slow transit constipation and the expression of 5-HT in serum[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(4): 125-129, 269.
- [22] 燕月, 董文婷, 霍金海, 等. 豆豉-山楂复合物对慢传输型便秘大鼠通便作用研究[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1127-1132.
- Yan Y, Dong WT, Huo JH, et al. Study on the laxative effect of tempeh-hawthorn complex on rats with slow transit constipation[J]. Central South Pharm, 2020, 18(7): 1127-1132.
- [23] 马鑫文, 王程, 张瑞春, 等. 腹部推拿联合 5-HT₄ 受体激动剂调节 SCF/c-kit 信号通路对 STC 大鼠的作用研究[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 510-515.
- Ma XW, Wang C, Zhang RC, et al. Study on the effect of abdominal massage combined with 5-HT₄ receptor agonist on SCF/c-kit signaling pathway in STC rats[J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2020, 19(5): 510-515.
- [24] 王建民, 李明, 唐冉, 等. 益气健脾通便方对慢传输型便秘大鼠结肠组织 ICC 及 SCF/c-kit 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 154-158, 262.
- Wang JM, Li M, Tang R, et al. Effects of Yiqi Jianpi Tongbian Recipe on ICC and SCF/c-kit signaling pathway in colon tissue of rats with chronic constipation[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(1): 154-158, 262.
- [25] 肖倩, 刘春强. 从慢传输型便秘大鼠结肠 c-kit/SCF 的基因表达及信号传导通路探讨四磨汤的调节机制[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 555-558.
- Xiao Q, Liu CQ. Discuss the regulatory mechanism of Simo Decoction from the gene expression and signal transduction pathway of c-kit/SCF in the colon of rats with slow transit constipation[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(3): 555-558.
- [26] 刘志昊, 李曙光, 虞向阳, 等. 大鼠慢传输型便秘发病的 Cajal 间质细胞特异性蛋白 c-kit-SCF 调控机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(23): 43-45.
- Liu ZH, Li SG, Yu XY, et al. Research on the regulation mechanism of Cajal interstitial cell specific protein c-kit-SCF in the pathogenesis of slow transit constipation in rats[J]. J Clin Med Pract, 2017, 21(23): 43-45.
- [27] 朱飞叶, 谢冠群, 徐珊. 芍药甘草汤对慢传输型便秘大鼠 SCF/c-kit 信号途径的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2331-2333.
- Zhu FY, Xie GQ, Xu S. Effect of Shaoyao Gancao Decoction on SCF/c-kit signaling pathway in rats with slow transit constipation[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(6): 2331-2333.

(责任编辑:唐秋姗)