

大黄三味片通过 SCF/c-Kit 信号通路对便秘大鼠肠道动力的影响^{*}

张卫茜¹ 王瑞昕¹ 赵鲁卿¹ 张声生¹

[摘要] 目的:观察大黄三味片通过酪氨酸激酶生长因子受体(tyrosine kinase growth factor receptor,c-Kit)及其配体干细胞因子(stem cell factor,SCF)(SCF/c-Kit)信号通路对便秘大鼠肠道动力的影响。方法:将 40 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、大黄三味片组、莫沙必利组、c-Kit 抑制剂组,每组 8 只。模型组、大黄三味片组、莫沙必利组、c-Kit 抑制剂组先给予盐酸洛哌丁胺 8 mg/kg 灌胃造模 7 d,造模成功后大黄三味片组给予大黄三味片混悬液 243 mg/(kg/d)灌胃治疗 7 d,莫沙必利组大鼠继续给予 1.6 mg/(kg/d)灌胃治疗 7 d,c-Kit 抑制剂组在给予大黄三味片混悬液灌胃治疗的同时给予 10 mg/(kg/d)的 c-Kit 抑制剂 Masitinib 灌胃给药 7 d。通过粪便性状、质地和含水率评价大黄三味片的治疗效果,测定玻璃小球排出时间、小肠炭末推进率和离体结肠纵行平滑肌肌条收缩力,评估大黄三味片对肠道动力的影响,计算各组大鼠结肠组织 SCF、c-Kit mRNA 和蛋白的表达情况。结果:与对照组比较,模型组大鼠的粪便含水率、玻璃小球排出时间、小肠炭末推进率、肌条收缩力和 SCF、c-Kit 的表达量显著下降($P<0.05$);与模型组比较,大黄三味片组大鼠的粪便含水率、玻璃小球排出时间、小肠炭末推进率、肌条收缩力和 SCF、c-Kit 的表达量显著上升($P<0.05$)。结论:大黄三味片可通过调控 SCF/c-Kit 信号通路,提高便秘大鼠的粪便含水率,恢复便秘大鼠受损的结肠动力,对便秘大鼠具有显著的治疗效果。

[关键词] 大黄三味片;便秘;干细胞因子;酪氨酸激酶生长因子受体

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.11.07

[中图分类号] R256.35 **[文献标志码]** A

Exploration of the mechanism of Dahuang Sanwei Tablets on intestinal motility in constipated rats through SCF/c-Kit signaling pathway

ZHANG Weixi WANG Ruixin ZHAO Luqing ZHANG Shengsheng

(Digestive Center, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100010, China)

Corresponding author: ZHANG Shengsheng, E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

Abstract Objective: To observe the effects of Dahuang Sanwei Tablets on intestinal secretion and gut microbiota in constipated rats. **Methods:** Forty SD rats were randomly divided into normal control group(NC), model control group(MC), Dahuang Sanwei Tablets group(DS), mosapride group(MG) and c-Kit inhibitor group(CI), with 8 rats in each group. MC group, DS group, MG group and CI group were given loperamide hydrochloride 8 mg/kg, and after successful modeling, DS group was given 243 mg/(kg/d) of Dahuang Sanwei Tablets intragastric treatment for 7 days, MG group was given 1.6 mg/(kg/d) of mosapride intragastric treatment for 7 days, CI group was given 10 mg/(kg/d) of Masitinib intragastric treatment for 7 days. The therapeutic effect of Dahuang Sanwei Tablets was evaluated by tool character, texture and water content, and the intestinal motility was evaluated by measuring the time of exhalation of glass beads and the rate of intestinal carbon powder propulsive, the changes of the amplitude of the strips were observed and the contractility of the strips was compared. The expression of SCF and c-Kit mRNA and protein in the colonic tissues were calculated. **Results:** Compared with the NC group, the water content of feces, the time of glass pellet excretion, the rate of intestinal carbon powder propulsive, the contractility of muscle strips and the expression of SCF and c-Kit in the model group were significantly decreased($P<0.05$), the water content of feces, the time of exhalation of glass beads, the rate of intestinal carbon powder propulsive, the contractility of muscle strips and the expression of SCF and c-Kit were significantly increased in DS group($P<0.05$). **Conclusion:** Dahuang Sanwei Tablets have a significant therapeutic effect on rats with constipation. It can increase the water content of feces and restore the impaired colonic motility of rats with constipation through SCF/c-Kit signaling pathway.

Key words Dahuang Sanwei Tablets; constipation; stem cell factor; tyrosine kinase growth factor receptor

^{*}基金项目:国家中医药领军人才(岐黄学者)项目-张声生(2021)

¹首都医科大学附属北京中医医院消化中心(北京,100010)

通信作者:张声生, E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

慢性便秘以排便困难和(或)排便次数减少、粪便干硬为主要特征,且每周排便少于 3 次,持续 6 个月以上^[1]。慢性便秘的全球患病率约为 15%,其诊疗过程可耗费大量医疗资源,且严重影响患者的生活质量^[2]。然而慢性便秘的发病机制目前尚不明确,主要涉及肠道动力异常、肠道菌群失衡、肠神经系统紊乱等多个方面^[3]。Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是胃肠道平滑肌的慢波起搏细胞,参与慢波的形成,有介导结肠神经信号传导、调控胃肠肌肉收缩的功能。国内外多项研究发现,慢传输型便秘患者结肠 ICC 与正常人群相比,在数量和体积上均显著减少^[4]。ICC 特异性表达的酪氨酸激酶生长因子受体(tyrosine kinase growth factor receptor, c-Kit)及其配体干细胞因子(stem cell factor, SCF)结合所启动的信号通路对 ICC 生长发育及功能的维持至关重要。既往研究显示,中药大黄的主要成分大黄素可以通过促进便秘小鼠结肠组织中 SCF 及 c-Kit 的表达,增加肠道蠕动^[5]。大黄三味片最早出自《四部医典》中的给喜古纳-3 汤,治疗便秘具有良好的疗效^[6],本方由大黄、诃子、碳酸氢钠组成,方简力缓效显,三药合用缓泻、清热,适合慢性便秘证属热结肠燥者。目前大黄三味片的疗效机制尚不完全明确,故本研究通过建立便秘大鼠模型,观察大黄三味片对于肠道动力的作用机制,为其临床应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 选用 40 只无特定病原体级别的雄性 SD 大鼠,体重 160~180 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,饲养于北京市中医研究所屏障级动物房。本研究方案经实验动物伦理审查委员会批准后实施(No:BJTCM-R-2022-08-03)。

1.1.2 实验药物 盐酸洛哌丁胺(Med Chem Express,货号:HY-B0418A),大黄三味片(货号:国药准字 Z20063677),莫沙必利(Med Chem Express,货号:HY-B0189A),c-Kit 抑制剂(Beyotime,货号:SF5359)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及造模、给药方法 依据体重随机区组分组法^[7],将大鼠随机分为对照组、模型组、大黄三味片组、莫沙必利组、c-Kit 抑制剂组,每组 8 只。便秘大鼠的模型制备使用目前公认的盐酸洛哌丁胺灌胃法,参考课题组前期研究成果并根据本实验的预实验结果调整使用剂量。适应性饲养 7 d 后,模型组、大黄三味片组、莫沙必利组及 c-Kit 抑制剂组给予盐酸洛哌丁胺 8 mg/kg 灌胃,2 次/d,共 7 d,造模成功后可见粪便干硬^[8],大黄三味片组大鼠继续给予 243 mg/(kg/d)的大黄三味片混悬

液灌胃治疗 7 d,莫沙必利组大鼠继续给予 1.6 mg/(kg/d)莫沙必利灌胃治疗 7 d^[9],c-Kit 抑制剂组在给予大黄三味片混悬液灌胃治疗的同时给予 10 mg/(kg/d)的 c-Kit 抑制剂 Masitinib 灌胃给药 7 d^[10]。

1.2.2 粪便含水率的测定 每日灌胃结束后收集各组大鼠 2 h 内排出的新鲜粪便,立即称重,记录为粪便湿重,并计数粪便颗粒数。自然风干 24 h 后再次称重,记录为粪便干重,计算方法如下:粪便含水率(%)=(粪便湿重-粪便干重)/粪便湿重×100%。

1.2.3 玻璃小球排出时间的测定 取材前在大鼠清醒状态下,将直径 6 mm 的玻璃小球放在大鼠肛门口,用玻璃棒将玻璃小球轻柔推入大鼠直肠内距肛缘 3 cm 处,此时将单只大鼠放入独立饲养箱内自由活动,记录 5 组共 40 只大鼠排出玻璃小球所需的时间。

1.2.4 小肠炭末推进率的测定 在最后一次灌胃结束后,大鼠禁食,自由饮水 12 h,给予 5%活性炭混悬液(1 mL/100 g)灌胃,灌胃 40 min 后使用颈椎脱臼法处死大鼠,留取大鼠幽门到盲肠之间的小肠部分,将剪下的小肠轻轻拉平置于白色测量板,观察炭末从幽门开始在小肠中推进的最远端即为炭末推进长度,测量小肠全长和炭末推进长度,计算方法如下:小肠炭末推进率(%)=炭末推进长度/小肠全长×100%^[11]。

1.2.5 结肠纵行平滑肌肌条的制备及基础收缩力的测定 在距离大鼠肛门约 6 cm 处剪切一段结肠,放入盛有 Krebs 液的培养皿中,并持续通以 95%氧气和 5%二氧化碳的混合气体。用精细镊将黏膜层及黏膜下层组织剥除,然后沿纵行肌纤维走向剪成 2 mm×8 mm 左右的结肠纵行平滑肌肌条,并在肌条两端分别用医用丝线扎牢。将制备好的标本挂入含有混合气体的恒温浴槽中。标本一端固定在浴槽底部,另一端通过张力换能器与生理记录仪相连。调整标本的初始负荷为 1.0 g,待其在柯氏液中平衡 60 min,测定各组大鼠基础状态平滑肌肌条的收缩力^[12]。

1.2.6 大鼠结肠组织 SCF、c-Kit mRNA 表达水平的测定 将大鼠结肠组织置于自动匀浆机中研磨匀浆 3 次直至组织完全破碎,离心后取上清液提取 RNA。使用 Eppendorf 分光光度计检测各组 RNA 的浓度,将提取出的总 RNA 反转录合成 cDNA 后扩增片段。预变性:95 ℃,变性 30 s,循环 1 次;循环反应:第 1 阶段 95 ℃,10 s,第 2 阶段 60 ℃,30 s,共循环 40 次;溶解曲线:第 1 阶段 95 ℃,15 s,第 2 阶段 60 ℃,60 s,第 3 阶段 95 ℃,15 s,循环 1 次。以 GAPDH 为内参,采用

2^{-ΔΔCt} 法计算 SCF、c-Kit 的 mRNA 水平。引物均由武汉赛维尔生物科技有限公司合成,引物序列见表 1。

1.2.7 大鼠结肠组织 SCF、c-Kit 蛋白表达水平的测定 将大鼠结肠组织清洗剪碎,置于自动匀浆机中研磨匀浆 3 次直至组织完全破碎,得到组织匀浆后,各组加入 RIPA 裂解液、PMSF 和 Cocktail 蛋白酶抑制剂(比例为 100 : 2 : 1),使用高速离心机 12 000 r/min 离心 10 min,分离得到的上清即为提取得到的蛋白样品。采用 BCA 法检测组织蛋白浓度,在 562 nm 波长下进行比色,记录各孔的吸光度

值,根据标准曲线方程计算出所测样本的实际蛋白浓度。根据不同目的蛋白的分子量,选择最佳的 SDS-PAGE 凝胶浓度进行配制。在电泳时,每一孔道上样 80 μg 蛋白,电泳分离蛋白后电转将蛋白转移至 PVDF 膜上,用快速封闭液封闭 30 min,加入一抗(表 2),4 ℃ 摇床孵育过夜,次日使用 TBST 漂洗 3 次后,继续孵育 HRP 标记的山羊抗兔二抗 1 h,TBST 漂 3 次后,使用 ECL 发光液增强信号,滴加反应液后迅速置于天能 4600 显影仪中进行显影,并用 Image-J 软件(v1.52a)计算目的条带与内参条带的相对灰度值。

表 1 本实验使用的引物序列

目的基因	上游引物序列(5'-3')	下游引物序列(5'-3')
SCF	TGACCTCGTGGCATGTATGG	GGACTTTGCGGCTTTCCTATTAC
c-Kit	ATCAGGGCGACTTCAATTACG	CTGCTGGTGTTTCAGGTTTAGGG
GAPDH	CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT

1.3 统计学方法

使用 GraphPad Prism 8.0.2 进行数据的统计。两组样本间的均值比较采用 *t* 检验,多组样本间的比较方差齐时采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),方差不齐时采用 Welch ANOVA 分析,不符合正态分布的数据采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表 2 本实验使用的抗体及其稀释倍数

抗体名称	稀释倍数	生产厂家	货号
兔 SCF 抗体	1 : 2 000	Peoteintech	26582-1-AP
兔 c-Kit 抗体	1 : 1 000	Abcam	ab256345
兔 GAPDH 抗体	1 : 20 000	Peoteintech	10494-1-AP

2 结果

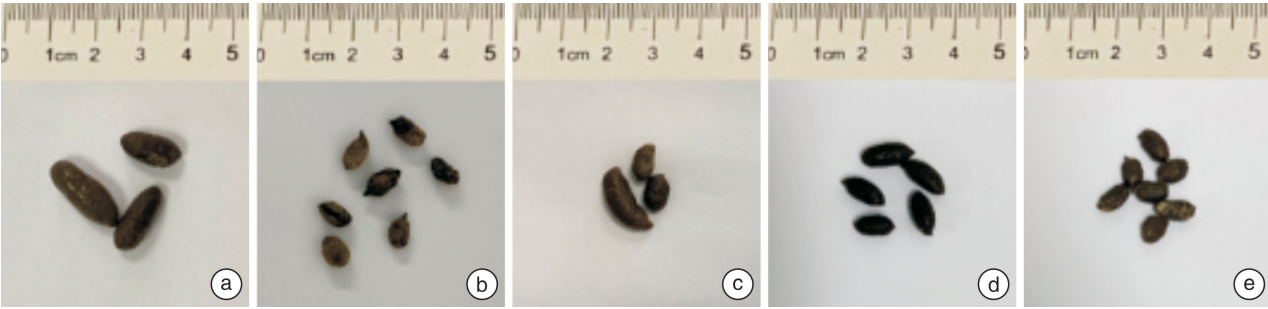
2.1 各组大鼠的粪便性状、质地和含水率

对给药后各组大鼠的粪便情况进行对比,模型

组和 c-Kit 抑制剂组与对照组相比粪便颗粒较小,质地干硬,在处死解剖时也发现模型组大鼠结肠内残留的粪便质地较对照组干硬,大黄三味片组和莫沙必利组的粪便质地接近对照组,见图 1。适应性饲养 7 d 后各组大鼠的粪便含水率差异无统计学意义,提示基线持平,组间可比。造模 7 d 后,模型组和大黄三味片组大鼠的粪便含水率与对照组相比显著下降(*P* < 0.05),提示造模成功。在各组给药期间,大黄三味片组的粪便含水率呈逐步上升趋势。治疗 7 d 后与模型组比较,大黄三味片组大鼠的粪便含水率显著升高(*P* < 0.05)。见图 2。

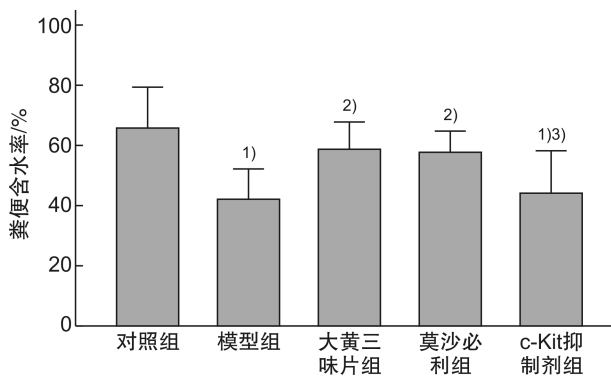
2.2 玻璃小球排出时间

通过测定玻璃小球排出时间以评估大黄三味片对直肠推进力的影响。与对照组比较,模型组大鼠的直肠推进时间显著增加(*P* < 0.01)。与模型组比较,大黄三味片组和莫沙必利组的直肠推进时间显著缩短(*P* < 0.01)。见图 3。



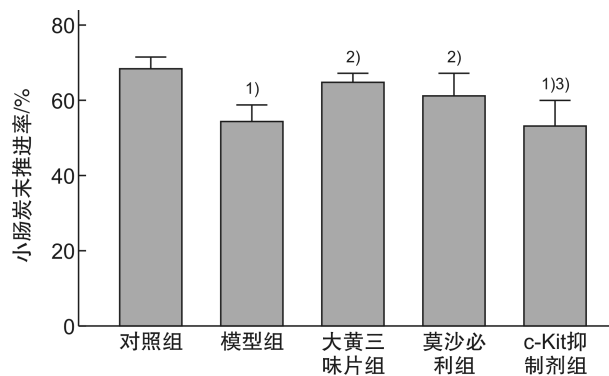
a: 对照组; b: 模型组; c: 大黄三味片组; d: 莫沙必利组; e: c-Kit 抑制剂组。

图 1 各组大鼠给药 7 d 后的粪便情况比较



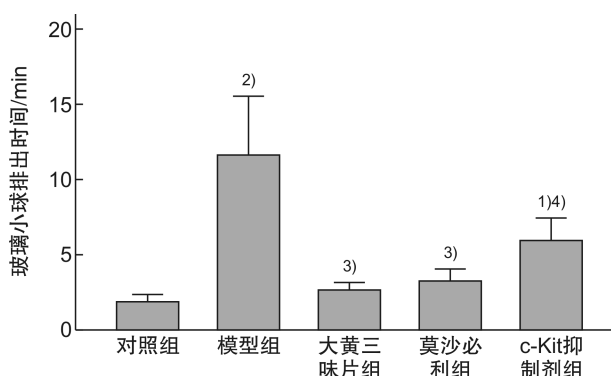
与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$;与莫沙必利组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠给药 7 d 后的粪便含水率比较 ($n=8$)



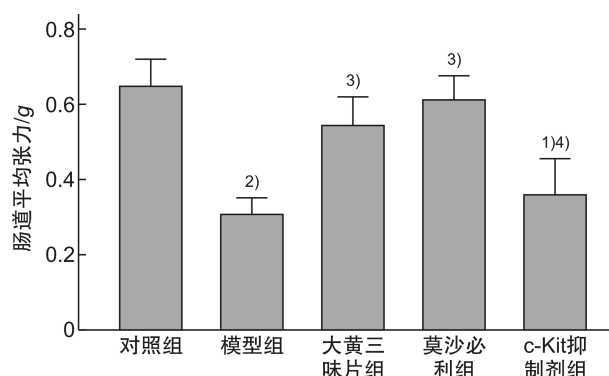
与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$;与莫沙必利组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

图 4 各组大鼠小肠炭末推进率比较 ($n=8$)



与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,³⁾ $P < 0.01$;与莫沙必利组比较,⁴⁾ $P < 0.05$ 。

图 3 各组大鼠玻璃小球排出时间比较 ($n=8$)



与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,³⁾ $P < 0.05$;与莫沙必利组比较,⁴⁾ $P < 0.05$ 。

图 5 各组大鼠肠道平均张力比较 ($n=6$)

2.3 小肠炭末推进率

测定小肠炭末推进率以评估大黄三味片对小肠动力的影响。与对照组比较,模型组和 c-Kit 抑制剂组大鼠的小肠炭末推进率显著下降 ($P < 0.05$);与模型组比较,经过 7 d 的治疗后,大黄三味片组和莫沙必利组的小肠炭末推进率均有显著升高 ($P < 0.05$),与莫沙必利组比较,c-Kit 抑制剂组大鼠的小肠炭末推进率显著下降 ($P < 0.05$),见图 4。说明大黄三味片可以促进小肠动力,抑制 SCF/c-Kit 信号通路后大黄三味片的作用效果减弱。

2.4 大鼠肠道平均张力

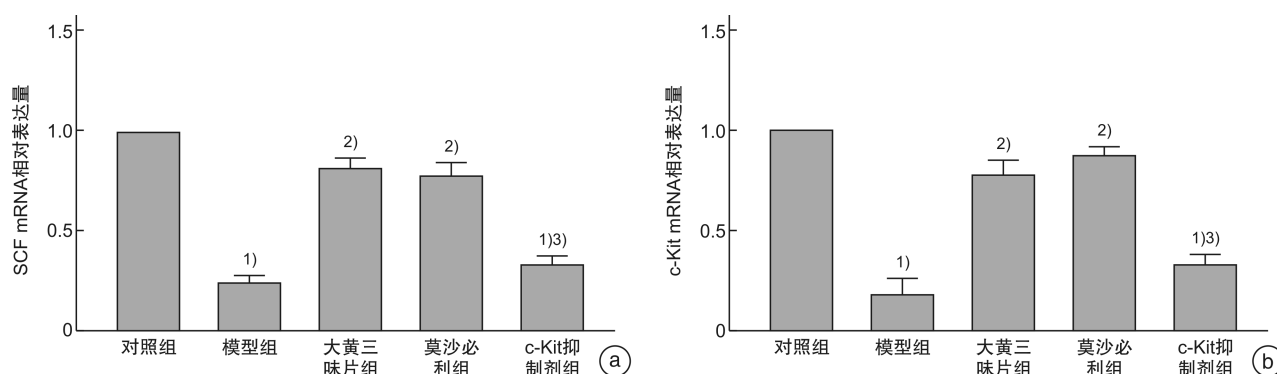
测定离体结肠纵行平滑肌肌条的收缩情况以评估大黄三味片对结肠动力的影响。与对照组相比,模型组结肠纵行平滑肌肌条的平均张力显著降低 ($P < 0.01$),说明盐酸洛派丁胺造模后对结肠的收缩力有显著影响,经过 7 d 的治疗后,大黄三味片组和莫沙必利组的肠道平均张力均有改善 ($P < 0.05$),而 c-Kit 抑制剂组大鼠的结肠动力并没有恢复,与莫沙必利组比较其动力有显著下降趋势。见图 5。

2.5 大黄三味片对大鼠结肠组织 SCF、c-Kit mRNA 表达水平的影响

与对照组比较,模型组便秘大鼠的结肠组织中 SCF 以及 c-Kit 的 mRNA 表达量显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);与模型组比较,大黄三味片组和莫沙必利组结肠组织中 SCF 和 c-Kit 的 mRNA 表达显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而 c-Kit 抑制剂组大鼠的结肠组织中 SCF 和 c-Kit 的 mRNA 表达量与对照组比较显著降低 ($P < 0.05$)。见图 6。

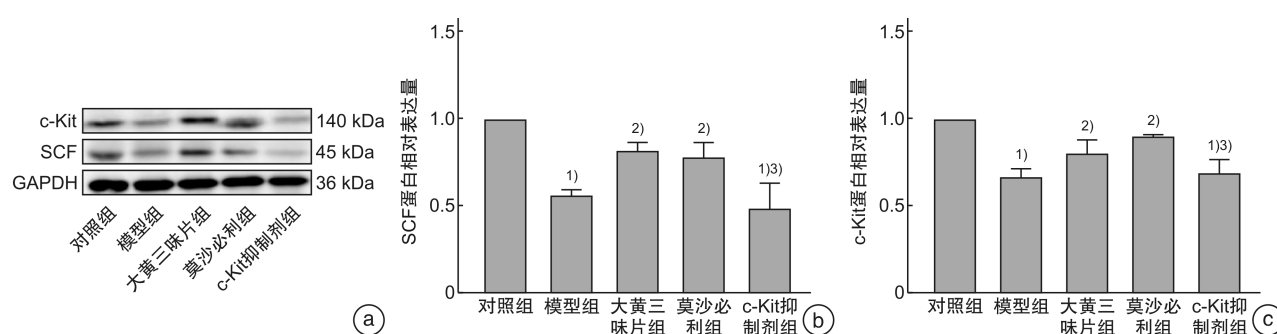
2.6 大黄三味片对大鼠结肠组织 SCF、c-Kit 蛋白表达水平的影响

与对照组比较,模型组便秘大鼠的结肠组织中 SCF 以及 c-Kit 的蛋白表达水平显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与模型组比较,大黄三味片组和莫沙必利组结肠组织中 SCF 和 c-Kit 的蛋白表达水平显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而 c-Kit 抑制剂组大鼠的结肠组织中 SCF 和 c-Kit 的蛋白表达水平与对照组比较显著降低 ($P < 0.05$),大黄三味片组和莫沙必利组结肠组织中 SCF 和 c-Kit 的蛋白表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 7。



a: SCF mRNA 的相对表达; b: c-Kit mRNA 的相对表达。与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.05$; 与大黄三味片组比较, ³⁾ $P < 0.05$ 。

图 6 各组大鼠结肠组织 SCF、c-Kit mRNA 的表达 ($n=3$)



a: 电泳图; b: SCF 蛋白的相对表达; c: c-Kit 蛋白的相对表达。与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.05$; 与大黄三味片组比较, ³⁾ $P < 0.05$ 。

图 7 各组大鼠结肠组织 SCF、c-Kit 蛋白的表达 ($n=3$)

3 讨论

肠道传输时间延长、肠道动力减弱是便秘的一个基本特征。便秘历来是中医药治疗的优势病种,早在《黄帝内经》中就有对于便秘症状的描述,如《素问·厥论》云:“太阴之厥,则腹胀后不利”。《素问·灵兰秘典论》中说道“大肠者,传导之官,变化出焉”,故本病主要病位在大肠,如胃肠功能失调,则产生大便不通畅的症状。《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》^[13]中总结便秘的基本病机为“大肠通降不利,传导失司”。治宜实者泻之,虚者补之,恢复气机的升降出入,应在辨证施治的基础上适当选用具有泻下作用的药物。

热积秘是便秘患者中最为多见的证型之一^[14],肠胃积热素体阳盛,或热病之后,余热留恋,或肺热肺燥,下移大肠,或过食醇酒厚味,或过食辛辣,或过服热药,均可致肠胃积热,耗伤津液,肠道干涩失润,粪质干燥,难于排出,形成“热积秘”。大黄三味片由大黄、诃子、碳酸氢钠组成,具有独特的角药配伍,适用于慢性便秘证属热结肠燥者。方中大黄苦寒,泻热毒、破积滞,荡涤肠胃,通利水谷;诃子味苦、酸、涩,可缓解大黄峻猛之势,得以缓泻,兼以调和诸药,维持肠道碱性环境;碳酸氢钠消食润

肠,具有清浊解毒之效。三药配伍,能增强养阴扶正,清燥热,润滑肠道,软化燥粪而通便的作用。

中医药可通过调节 ICC 来治疗便秘^[15],但目前对于其作用机制及信号通路尚不明晰,ICC 是一种平滑肌细胞,作为胃肠道初级起搏细胞,通过平滑肌细胞产生和传播慢波调节肠道动力^[16]。c-Kit 是一种原癌基因,编码 III 型酪氨酸蛋白激酶生长因子受体,通过与 SCF 结合激活信号通路,具有调节 ICC 增殖的作用^[17]。研究发现,针灸足三里可以上调 c-Kit 表达,增加 ICC 的数量,改善结肠功能,治疗神经源性肠功能障碍大鼠的结肠动力^[18]。

本实验结果显示,大黄三味片可以显著提高便秘大鼠的粪便含水率,对于大鼠便秘情况的改善具有显著疗效,便秘大鼠结肠组织中 SCF 及 c-Kit 的表达量减少,给予大黄三味片治疗后表达量增加,提示 SCF 及 c-Kit 是大黄三味片发挥作用的关键位点,c-Kit 抑制剂组在给予大黄三味片混悬液灌胃治疗的同时使用抑制剂 Masitinib 阻断 SCF/c-Kit 信号通路后,大鼠结肠组织中 SCF 及 c-Kit 的表达量降低,验证了大黄三味片是通过激活 SCF/c-Kit 信号通路,维持了 ICC 的生长发育及功

能,从而增加大鼠粪便含水率,促进肠道动力,并最终缓解便秘。本研究为大黄三味片治疗慢传输型便秘的临床应用提供了理论基础,也为其分子机制研究提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,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.
- [2] Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation[J]. Gastroenterology,2020,158(5):1232-1249. e3.
- [3] Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(1):21-39.
- [4] Huizinga JD, Hussain A, Chen JH. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 321(5):G552-G575.
- [5] He QL, Han CP, Huang L, et al. Astragaloside IV alleviates mouse slow transit constipation by modulating gut microbiota profile and promoting butyric acid generation[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(16):9349-9361.
- [6] 包玉华, 良良, 郭丽娟, 等. 蒙成药给喜古纳-3 汤研究进展[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2021, 36(2):154-159.
- [7] 李吉磊, 王瑞昕, 赵鲁卿, 等. 厚朴排气合剂对便秘大鼠肠道分泌功能及肠道菌群的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(6):439-444, 450.
- [8] Wang RX, Lu XF, Zhao LQ, et al. Houpo paiqi mixture promotes intestinal motility in constipated rats by modulating gut microbiota and activating 5-HT-cAMP-PKA signal pathway [J]. J Appl Microbiol, 2023, 134(8):lxad153.
- [9] Ju WJ, Zhao ZK, Chen SL, et al. Buzhongyiqi Decoction protects against loperamide-induced constipation by regulating the arachidonic acid pathway in rats[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:423.
- [10] Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, et al. Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT [J]. PLoS One, 2009, 4(9): e7258.
- [11] Wang JM, Liang QX, Zhao QC, et al. The effect of microbial composition and proteomic on improvement of functional constipation by *Chrysanthemum morifolium* polysaccharide[J]. Food Chem Toxicol, 2021, 153: 112305.
- [12] Jia MD, Lu XF, Wang ZF, et al. Effects of Fengliao-Changweikang in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats and its mechanism involving colonic motility[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2018, 24(3): 479-489.
- [13] 张声生, 沈洪, 张露, 等. 便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(15):1345-1350.
- [14] 罗晔. 慢性便秘患者大肠经、脾经、胃经腧穴压痛的特征分布研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [15] 张陆昕, 易顺, 曾植唯, 等. 中医药调节 Cajal 间质细胞治疗慢性传输型便秘的研究进展[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2022, 24(6):2230-2235.
- [16] Jin B, Ha SE, Wei L, et al. Colonic motility is improved by the activation of 5-HT_{2B} receptors on interstitial cells of Cajal in diabetic mice[J]. Gastroenterology, 2021, 161(2):608-622. e7.
- [17] Wang H, Ren BB, Pan J, et al. Effect of miR-129-3p on autophagy of interstitial cells of Cajal in slow transit constipation through SCF C-kit signaling pathway [J]. Acta Biochim Pol, 2022, 69(3):579-586.
- [18] Yang YJ, Cheng J, Zhang YN, et al. Electroacupuncture at Zusanli(ST36) repairs interstitial cells of Cajal and upregulates c-kit expression in rats with SCI-induced neurogenic bowel dysfunction[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:8896123.

(收稿日期:2023-07-16)