

·综述·

本文引用: 张 轩, 隋 楠. 中医药调控短链脂肪酸治疗功能性便秘研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(1): 169–175.

中医药调控短链脂肪酸治疗功能性便秘研究进展

张 轩¹, 隋 楠^{2*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第三医院, 辽宁 沈阳 110003

〔摘要〕功能性便秘是一种常见的胃肠道疾病, 会给患者带来诸多不适和困扰。短链脂肪酸作为一种重要的肠道菌群代谢产物, 在肠道中扮演着重要的角色, 对肠道健康、免疫系统、营养吸收等方面都具有重要影响, 与功能性便秘的发生发展有着密切联系。近年来, 中医药治疗功能性便秘的机制备受关注, 通过综述相关文献, 总结短链脂肪酸在调节肠道蠕动、促进粪便排泄等方面的作用机制, 探讨其在中医药治疗功能性便秘中的应用前景, 以期为临床进一步应用中医药治疗功能性便秘提供理论依据。

〔关键词〕功能性便秘; 短链脂肪酸; 中医药; 肠道菌群; 信号通路

〔中图分类号〕R256.3

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.01.028

Research progress on the treatment of functional constipation by regulating short-chain fatty acids with Chinese medicine

ZHANG Xuan¹, SUI Nan^{2*}

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China; 2. The Third Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110003, China

〔Abstract〕Functional constipation is a common gastrointestinal disease that causes many discomforts and troubles for patients. Short-chain fatty acids, important metabolites produced by gut microbiota, play a crucial role in the intestine, exerting significant influences on intestinal health, the immune system, nutrient absorption, and other aspects. They are closely related to the occurrence and development of functional constipation. In recent years, the mechanism of Chinese medicine in treating functional constipation has received much attention. By reviewing relevant literature, this paper summarizes the mechanism of short-chain fatty acids in regulating intestinal peristalsis and promoting fecal excretion, and explores their application prospects in the treatment of functional constipation with Chinese medicine, in order to provide a theoretical basis for further clinical application of Chinese medicine in treating functional constipation.

〔Keywords〕functional constipation; short-chain fatty acids; Chinese medicine; gut microbiota; signaling pathway

功能性便秘(functional constipation, FC)是临床常见的胃肠道疾病, 主要表现为排便次数少、排便费力、排便不尽感、肛门直肠阻塞感、粪便干结等状况^[1]。2021 年, 全球成人 FC 患病率为 6.6%~11.7%,

女性患者更为多见, 女性与男性的患病率比值约为 1.5:1^[2-3]。FC 的发生机制尚未明确, 现代医学认为, FC 的发生可能与结肠组织 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)功能异常、水通道蛋白(aqua-

〔收稿日期〕2024-04-28

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(82174370)。

〔通信作者〕* 隋 楠, 女, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: suinan2226@163.com。

porin, AQP)表达异常、肠神经递质功能紊乱以及肠道菌群失衡等有关^[4-5]。肠道菌群在人体中扮演着极为重要的角色,对人体的消化、免疫、代谢、神经等多个方面都有深远影响,肠道菌群中的有益菌可以帮助消化食物、促进肠道蠕动,并产生一些有益的代谢产物如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),对维持正常的肠道微生态有重要意义^[6]。研究发现,SCFA 在维持肠道黏膜屏障、调节肠道免疫反应、促进肠道蠕动和吸收等方面发挥着重要作用,与 FC 的发生发展有着密切联系^[7]。因此,调控宿主肠道 SCFA 的水平可能是治疗 FC 的潜在有效途径。

目前,治疗 FC 的药物种类虽有很多,如粪便软化剂、刺激性或渗透性泻药,但这些药物存在着诸多不良反应(如腹痛、恶心),且这类药物依赖性强、远期疗效差^[8]。与之相比,中医药安全性高,且对于 FC 在整体的、多靶点的、多层次的作用和调节方面有一定的优势。近年来,SCFA 与 FC 的关系备受关注,本文通过探讨 SCFA 在 FC 治疗中的作用机制,结合中医药对 SCFA 的调控作用,旨在为中医药预防和治疗 FC 提供方向。

1 SCFA 的来源、合成与转运

SCFA 是膳食纤维和抗性淀粉等不可消化碳水化合物经肠道微生物发酵后的最终产物,包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸等,肠道菌群每天产生 500~600 mmol SCFA,其中乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐是肠道中含量最丰富的 SCFA,三者的摩尔比为 60:25:15^[9-10]。拟杆菌门和厚壁菌门是产生 SCFA 的优势菌群,拟杆菌门主要产生乙酸盐和丙酸盐,厚壁菌门以丁酸盐为主要代谢产物^[11-12]。乙酸盐可通过乙酰辅酶 A 或 Wood-Ljungdahl 途径从丙酮酸中产生;丙酸盐是由琥珀酸通过琥珀酸途径转化为甲基丙二酰辅酶 A 生成,也可由丙烯酸途径从磷酸烯醇丙酮酸酯中生成;丁酸由两分子乙酰辅酶 A 缩合而成,随后还原为丁酰辅酶 A,经磷酸转丁酰酶和丁酸激酶再转化为丁酸^[13-14]。生理状态下,大多数 SCFA 以离子的形式存在,少数 SCFA 以被动扩散的方式进入结肠细胞,但大多数需要与转运蛋白(如单羧酸转运蛋白、钠偶联羧酸转运蛋白等)结合才能被细胞利用^[15-16]。SCFA 的转运体广泛分布在结肠、胃、肝和中枢神经系统,这些转运体或受体是连接肠道微生物群和宿主的信使,在调节宿主新陈代谢、炎症和激素释放等方面发挥着重要作用^[17-18]。

2 SCFA 治疗 FC 的作用机制

2.1 调节肠神经系统

肠神经系统(enteric nervous system, ENS)分布于食管至肛门整个消化道的管壁内,与肠道微生物、肠道免疫系统和内分泌系统共同构成一个复杂的网络,其功能失调可能导致 FC 的发生^[19]。ENS 由肠肌丛和黏膜下神经丛构成,前者负责肠蠕动,后者与肠道分泌和黏膜血运有关^[20]。ENS 通过调控环行肌的舒缩活动,在推动消化道内容物向远端传输中发挥了主要作用^[21-23]。当 ENS 的神经元受到损伤或功能异常时,可能导致肠道蠕动减弱或不规律,从而引发 FC^[24]。研究已经证实,SCFA 在 ENS 中起着至关重要的作用,丁酸盐可通过单羧酸转运蛋白直接调节 ENS 并控制胃肠道运动,机制可能与其诱导的乙酰胆碱转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)表达及信号传导途径有关,其通过增加胆碱能表型,使结肠收缩增加、肠内容物传输时间缩短^[25-26]。近期研究显示,适当浓度的丁酸盐可以有效地促进小鼠肠神经细胞的增殖,而低浓度和高浓度的丁酸盐都能通过不同的作用机制损害肠神经细胞的修复^[27]。因此,保持适当浓度的 SCFA,对改善肠神经系统稳态,治疗 FC 意义重大。

2.2 调节信号通路

2.2.1 5-HT 信号通路 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号通路在肠道功能的调节中扮演着重要角色,其异常可能导致 FC 的发生。5-HT 是脑-肠轴中重要的神经递质,其合成和释放可在中枢神经系统和 ENS 同时进行^[28]。人体大约 90% 的 5-HT 由肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, ECC)产生,其合成过程涉及将色氨酸转化为 5-羟基色氨酸,随后在色氨酸脱羧酶的催化作用下生成 5-HT。5-HT 与受体结合发挥作用后又迅速解离,被血清素转运蛋白(serotonin transporter, SERT)重新摄取,以终止信号传导^[29]。5-HT 可刺激胆碱能神经元释放乙酰胆碱,使平滑肌收缩,也可刺激抑制性氮能神经元产生一氧化氮,使平滑肌松弛^[30-31]。当 5-HT 信号通路受到干扰时,如 5-HT_{4R} 受体的功能下降,会导致肠道蠕动减弱,从而引发 FC^[32]。FUKUMOTO 等^[33]将乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐以 65:20:15 摩尔比作用于大鼠近端结肠,结果显示 SCFA 刺激 ECC 释放 5-HT,并激活迷走神经感觉纤维上的 5-HT_{3R} 受体,进一步促使结肠肌间神经丛释放乙酰胆碱,引发肌肉收缩。同样,GRIDER 等^[34]将乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐作用于大鼠中段至

远端结肠,结果表明,SCFA对黏膜的化刺激也会触发黏膜细胞释放5-HT,并激活5-HT₄R受体介导的蠕动反射。结合两项实验结果,SCFA可通过不同的5-HT受体对近端结肠及中远段结肠产生收缩效应,调节肠道运动,进而有效治疗FC。

2.2.2 GPCRs 信号通路 G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)信号通路在调节肠道功能中发挥着关键作用,其异常也可能导致FC的发生。GPCRs通过影响肠道平滑肌的收缩和舒张、肠道神经元的活动以及神经内分泌细胞的激素释放,参与肠道动力的调节^[35-37]。2003年,BOWN等^[38]和LEPOUL等^[39]分别发现SCFA受体GPR41(FFA3)和GPR43(FFA2)。研究表明,丙酸盐、乙酸盐对FFA2和FFA3表现出相似的亲和力,但丁酸盐优先结合FFA3和另一种受体GPR109A^[40]。SCFA通过结合FFA2促进黏膜上皮细胞释放5-HT和胃肠道激素肽YY(peptide YY, PYY),从而调控细胞分泌和胃肠道蠕动^[41]。丙酸盐可能通过肠黏膜上皮中的GPCRs引起大鼠结肠低频率、高振幅的收缩,对结肠内容物的推动起到很大作用^[42]。此外,L细胞是肠内分泌系统的一个组成部分,在结肠中密度最高,SCFA可通过FFA2诱导L细胞释放胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1),从而减缓肠道转运,使肠内营养被有效吸收^[43]。综上所述,SCFA可通过与不同细胞类型的GPCRs结合,触发细胞特异性信号传导,调节胃肠道的蠕动,从而有效改善FC症状。

2.3 维持肠道屏障功能

肠道屏障由管腔黏液层、肠上皮层以及形成黏膜免疫系统的内皮层组成,可作为物理和免疫防御屏障^[44]。长期便秘可能会导致肠道内有害物质的滞留,增加肠道屏障的负担,导致屏障功能减弱,而肠道屏障的受损也可能加重便秘的症状^[45]。SCFA可调节肠道黏膜的免疫反应,促进肠上皮细胞的增殖分化从而维持黏膜屏障的完整性^[46]。研究发现,乙酸可以促进结肠内免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)的产生,影响IgA与特定肠道细菌的结合能力,调节这些细菌在结肠内的生长定植,从而加强肠黏膜的免疫屏障功能^[47]。丁酸盐能通过多种机制维持屏障功能,包括诱导AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的活化,进一步促进紧密连接蛋白的组装来保护肠道屏障,也可调节杯状细胞释放特定黏蛋白2(mucoprotein 2, MUC2)^[48-49]。MUC2与水结合成黏液凝胶覆盖在肠上皮细胞的表面,具有润滑肠道的作用,有研究表明,MUC2的水

平提高能使肠内水液分布得到改善,促进肠动力增加,改善FC症状^[50]。

3 中医药调控 SCFA 治疗 FC

中医学认为,FC病位虽在大肠,但其本质是人体阴阳失调、脏腑功能失常的局部表现,与肺、脾、肾等脏腑的功能失调均有关。阳明燥热伤津,或气滞通降失司,或气虚推动无力,或血虚肠道失荣,或阴虚肠失濡润,或阳虚肠失温煦,均可导致大肠通降不利、传导失司而发为本病。中医通过辨证施治,采用中药、针灸等治疗方法调节SCFA水平,可有效改善FC症状。

3.1 中药单体

与中药复方相比,中药单体更方便进行科学研究,有利于深入理解其药理作用和机制,在调节SCFA治疗FC方面显示出了较大的潜力。尹康等^[51]探究了生白术对FC小鼠肠道屏障及粪便SCFA的影响,结果显示生白术可显著增加FC小鼠血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)的含量,增加粪便乙酸、丙酸及丁酸的含量,此外,与肠道屏障密切相关的上皮细胞侧膜的闭合蛋白及细胞质内膜上的闭锁小带蛋白(zonula occluden-1, ZO-1)的表达水平均明显提高,说明生白术可能通过提高SCFA的含量从而促进肠道紧密连接蛋白的表达,进而改善FC小鼠肠道屏障,起到治疗便秘的作用。亦有研究表明,白术的有效成分白术内酯I可改善便秘模型小鼠肠道菌群的多样性,下调厚壁菌门丰度的同时上调普雷沃菌科、拟杆菌属的丰度,并显著增加了粪便乙酸、丙酸的含量^[52]。火麻仁是治疗便秘的常用药物之一,李寒冰等^[53]研究发现,火麻仁可降低便秘大鼠结肠内容物瘤胃球菌、丁酸梭菌等潜在致病菌的丰度,增加丁酸弧菌、颤杆菌等菌属的丰度,同时增加乙酸、丁酸的含量,使便秘症状得到改善。肉桂酸是天然植物中的有机酸,可改善脂多糖诱导的小鼠炎症,研究表明,肉桂酸可通过增加FC小鼠粪便乙酸、丙酸、戊酸的含量以及结肠黏膜杯状细胞的数量,改善结肠黏膜分泌功能,有效缓解便秘症状^[54]。黄芪甲苷IV是黄芪中的主要生物活性物质,HE等^[55]研究发现,黄芪甲苷IV可显著增加FC小鼠结肠组织中ICC的数量,以及提高FC小鼠的肠道菌群多样性及粪便中丁酸和戊酸的含量,从而治疗便秘。

3.2 中药复方

在中医整体观念的思维引领下,中药复方可通过多种药物组合,综合调节机体功能改善FC症状。针

对不同的便秘证候,本文将中药复方的功效分为泄热类、行气类、补气类、益气养阴类、补阳类,具体如下。(1)泄热类。麻仁丸已被证明可增加排便频率,改善便秘患者症状,研究发现,麻仁丸可增加 FC 大鼠粪便乙酸、丙酸、丁酸含量,并发现三者的含量与乳酸菌属的相对丰度呈正相关,而与梭菌属呈负相关^[56]。(2)行气类。刘启鸿等^[57]研究发现,理气通便方可提高 FC 大鼠肠道菌群的丰度和多样性,增加粪便 SCFA 的含量及结肠组织 ICC、5-HT、5-HT3R 及 5-HT4R 蛋白表达水平,从而改善便秘。经厚朴三物汤加减化裁而来的厚朴排气合剂对 FC 疗效颇佳,研究发现,厚朴排气合剂可通过调节粪便 SCFA 的含量、改善肠道菌群失调来治疗大鼠便秘^[58]。(3)补气类。加味黄芪汤原方出自清代医家尤怡所著的《金匱翼·便闭统论》,研究发现,加味黄芪汤可调节 FC 患者肠道菌群水平及 SCFA 含量,可降低便秘患者粪便乙酸、丙酸的含量,增加丁酸含量,从而治疗便秘^[59]。(4)益气养阴类。研究表明,加味芪榔方可显著提高药物依赖性便秘患者粪便乙酸、丙酸、丁酸的含量,且效果优于同实验乳果糖组^[60]。(5)补阳类。济川煎治疗便秘已有数百年历史,LIU 等^[61]研究发现,济川

煎可显著改变便秘大鼠肠道菌群及粪便代谢物特征,其中丙酸和丁酸的含量升高,其他代谢物(如异亮氨酸、赖氨酸等)均得到改善,此外该研究还发现,粪便乳酸菌属相对丰度与丙酸盐含量高度相关。

3.3 针灸

针灸疗法同样注重人体的整体平衡,且可以与药物结合使用以提高治疗效果,被广泛应用于临床实践中。韩文华等^[62]采用针刺联合乳果糖治疗脑卒中后便秘,治疗后便秘患者粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌数量及乙酸、丙酸、丁酸、总 SCFA 含量均明显上调,且均明显高于对照组。马嘉泽等^[63]通过电针的方式作用于 FC 大鼠“中髻”和“下髻”,经过治疗便秘大鼠粪便中乙酸和丁酸含量显著升高,且结肠组织中 5-HT 含量及 5-HT4R、SERT 蛋白表达量升高。此外,有研究团队采用电针恢复了 FC 小鼠的厚壁菌门与拟杆菌门的比例,并显著增加了丁酸的含量,且提出丁酸的增加很可能与葡萄球菌科的显著上调有关^[64]。

现将中医药调控 SCFA 治疗 FC 的动物实验研究及临床研究总结如下,详见表 1—2。

表 1 中医药调控 SCFA 治疗 FC 的动物实验研究

Table 1 Animal experimental study on the treatment of FC by regulating SCFA with Chinese medicine

研究方法	功效/干预	模型动物/造模用药	作用机制	参考文献
白术	健脾益气、燥湿利水	KM 小鼠/洛哌丁胺	粪便乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸 ↑, 结肠 ZO-1、Claudin-1 mRNA ↑	[51]
白术内酯 I	—	SD 大鼠/复方地芬诺酯	肠道内容物乙酸、丙酸 ↑, 改善菌群失调	[52]
火麻仁油	补中益气、润下通便	Wistar 大鼠/复方地芬诺酯	肠道内容物乙酸、丁酸 ↑, 改善菌群失调	[53]
肉桂酸	—	BALB/c 小鼠/洛哌丁胺	粪便乙酸、丙酸、戊酸 ↑, 血清 5-HT ↑, 结肠 VIP ↓, 改善菌群失调	[54]
黄芪甲苷 IV	—	KM 小鼠/洛哌丁胺+羧甲基纤维素钠	粪便丁酸、戊酸 ↑, 异戊酸 ↓, 结肠组织 ICC ↑, 改善菌群失调	[55]
麻仁丸(火麻仁、大黄、桃仁、厚朴、白芍、枳实)	泄热通便	SD 大鼠/洛哌丁胺	改善肠道菌群失调, 乙酸、丙酸和丁酸 ↑、TPH1 ↑、5-HT4R ↑、5-HT ↑	[56]
理气通便方(厚朴、枳实、火麻仁、郁李仁、瓜蒌、炒莱菔子、北柴胡、白芍、陈皮、芒硝)	理气、润肠通便	Wistar 雌性大鼠/洛哌丁胺	改善菌群失调, 粪便乙酸、异丁酸、丁酸、戊酸、己酸 ↑, 结肠组织 ICC、5-HT、5-HT3R、5-HT4R ↑	[57]
厚朴排气合剂(厚朴、木香、枳实、大黄)	行气泄满、通腑通便	雄性 SD 大鼠/洛哌丁胺	改善菌群失调, 粪便乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸 ↑, 粪便异戊酸、己酸 ↓	[58]
济川煎(当归、牛膝、肉苁蓉、泽泻、升麻、枳壳)	温肾助阳、润肠通便	雄性 SD 大鼠/D-半乳糖+3%醋酸活性炭冰水混合液	改善菌群失调, 粪便丙酸、丁酸 ↑	[61]
中髻、下髻	电针	SD 大鼠/洛哌丁胺	粪便乙酸、丁酸 ↑, 血清 SP ↑, VIP ↓, 结肠组织 5-HT、5-HT4R、TPH1、SERT 表达 ↑	[63]
天枢、上巨虚	电针	雌性 KM 小鼠/复方地芬诺酯	粪便丁酸 ↑, 改善肠道菌群失调	[64]

注: ↑、↓ 分别表示干预组与模型组相比上调或下调。

表 2 中医药调控 SCFA 治疗 FC 的临床研究

Table 2 Clinical study on the treatment of FC by regulating SCFA with Chinese medicine

研究方法	观察组	对照组	作用机制	参考文献
中药复方	加味黄芪汤(黄芪、党参、当归、火麻仁、陈皮)+莫沙必利	双歧杆菌四联活菌片+莫沙必利	粪便乙酸、丙酸↓,粪便丁酸↑,血清 5-HT↑,改善肠道菌群失调	[59]
	加味芪榔方(黄芪、槟榔、知母、玉竹、全瓜蒌、枳壳、生白术、火麻仁、白芍)+乳果糖模拟剂	乳果糖+加味芪榔方模拟剂	粪便乙酸、丙酸、丁酸↑	[60]
针药	百会、内关、支沟、天枢、三阴交+乳果糖	乳果糖	粪便乙酸、丙酸、丁酸↑,改善肠道菌群失调	[62]

注: ↑、↓ 分别表示观察组治疗后与治疗前相比上调或下调。

4 总结与展望

FC 症状顽固,不仅会引起痔疮、肛裂等肛门疾病,严重者还会引发直肠癌、高血压等疾病。患者的生活质量受到严重影响,中医药以其廉价、安全有效的独特优势越来越被患者青睐。本文从肠道菌群代谢产物 SCFA 的生成、转运以及对肠道动力的影响,阐明了其在 FC 治疗中的重要意义,汇总了近年来中药单体、复方及针刺介导 SCFA 治疗 FC 的机制研究。

尽管 SCFA 已被证明对促进肠道蠕动和改善便秘有益,但目前仍存在诸多问题有待解决。作为肠道菌群的代谢产物,SCFA 与肠道菌群二者之间的拮抗与协同关系仍有待进一步研究,特别是它们在改善 FC 症状中的相互作用机制。今后可以通过高通量测序技术和代谢组学等手段,系统性地分析不同类型 SCFA 在肠道微生态中的动态变化及其对特定菌群的影响。虽然中医药可通过调控 SCFA 的含量治疗 FC,但具体的分子机制仍有待阐明,今后的研究可以集中在中药成分对肠道微生物代谢的影响上,通过建立细胞模型和动物实验,探索中药单体和复方调节 SCFA 的生成和转运的机制。此外,还可将微生物组学、代谢组学结合网络药理学以探索新的治疗靶点,为 FC 的治疗提供更为系统的方案。

综上所述,未来的研究不仅要关注 SCFA 的生物学功能,还要深入理解其与肠道菌群的相互作用,结合中医药的优势,探索多维度的治疗策略,为治疗 FC 提供新的解决方案。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会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] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 99–114.
[3] CHEN Z, PENG Y Y, SHI Q Y, et al. Prevalence and risk factors of functional constipation according to the Rome criteria in China: A systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 815156.
[4] ZHOU X, QIAN H H, ZHANG D, et al. Inhibition of autophagy of Cajal mesenchymal cells by gavage of Tong Bian Decoction based on the rat model of chronic transit constipation[J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2020, 27(2): 623–628.
[5] LIN C H, HE H Q, KIM J J, et al. Osmotic pressure induces translocation of aquaporin-8 by P38 and JNK MAPK signaling pathways in patients with functional constipation[J]. Digestive and Liver Disease, 2023, 55(8): 1049–1059.
[6] 张琳昆, 张亚峰, 许翠萍. 基于肠道菌群探讨高脂饮食在慢性便秘中的作用及机制[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(1): 121–124.
[7] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota[J]. Brain Research, 2018, 1693(Pt B): 128–133.
[8] ZHANG Q, ZHONG D, SUN R, et al. Prevention of loperamide induced constipation in mice by KGM and the mechanisms of different gastrointestinal tract microbiota regulation[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 256: 117418.
[9] 彭岚玉, 李定祥, 姚敬心, 等. 基于肠道菌群及其代谢产物 SCFA 探讨左归降糖通脉方对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 365–373.
[10] SHAH S, FILLIER T, PHAM T H, et al. Intraperitoneal administration of short-chain fatty acids improves lipid metabolism of long-evans rats in a sex-specific manner[J]. Nutrients, 2021, 13(3): 892.
[11] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11: 25.
[12] HE J, ZHANG P W, SHEN L Y, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation,

- glucose and lipid metabolism[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6356.
- [13] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 277.
- [14] KOH A, VADDER F D, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [15] MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIÈRE H M, et al. SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut[J]. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2021, 80(1): 37-49.
- [16] REZQ S, ABDEL-RAHMAN A A. Central GPR109A activation mediates glutamate-dependent pressor response in conscious rats[J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2016, 356(2): 456-465.
- [17] 刘 帅, 李红霞, 董秀山. 短链脂肪酸对肠道动力影响的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(12): 1476-1482.
- [18] LI F H, TAI L H, SUN X Y, et al. Molecular recognition and activation mechanism of short-chain fatty acid receptors FFAR2/3[J]. *Cell Research*, 2024, 34(4): 323-326.
- [19] GENG Z H, ZHU Y, LI Q L, et al. Enteric nervous system: The bridge between the gut microbiota and neurological disorders[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 810483.
- [20] SHARKEY K A, MAWE G M. The enteric nervous system[J]. *Physiological Reviews*, 2023, 103(2): 1487-1564.
- [21] 黄炜锐, 余祥彬, 余 越. 芦荟治疗便秘的研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(11): 3874-3885.
- [22] SHARKEY K A, BECK P L, MCKAY D M. Neuroimmunophysiology of the gut: Advances and emerging concepts focusing on the epithelium[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15: 765-784.
- [23] SPENCER N J, HU H Z. Enteric nervous system: Sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17: 338-351.
- [24] 林菲菲, 何春风, 林 德. 儿童功能性便秘患者肠道菌群及血清脑肠肽水平的变化[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(6): 692-694, 699.
- [25] ZHENG Z P, TANG J Y, HU Y N, et al. Role of gut microbiota-derived signals in the regulation of gastrointestinal motility[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 961703.
- [26] CLEOPHAS M C, CRISAN T O, LEMMERS H, et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, 75(3): 593-600.
- [27] WANG L, LV W Q, YANG J T, et al. Enteric nervous system damage caused by abnormal intestinal butyrate metabolism may lead to functional constipation[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1117905.
- [28] DICKS L M T. Gut bacteria and neurotransmitters[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9): 1838.
- [29] WANG J K, YAO S K. Roles of gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021: 5560310.
- [30] LUO M, ZHUANG X J, TIAN Z Y, et al. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterology*, 2021, 21(1): 14.
- [31] SAHU A, GOPALAKRISHNAN L, GAUR N, et al. The 5-Hydroxytryptamine signaling map: An overview of serotonin-serotonin receptor mediated signaling network[J]. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2018, 12(4): 731-735.
- [32] 梁 勇, 葛 斌, 石 宇, 等. 基于 5-HT 信号通路探讨中医药治疗便秘的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(8): 271-279.
- [33] FUKUMOTO S, TATEWAKI M, YAMADA T, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats[J]. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2003, 284(5): R1269-R1276.
- [34] GRIDER J R, PILAND B E. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2007, 292(1): G429-G437.
- [35] ZENG Z, MA C X, CHEN K X, et al. Roles of G protein-coupled receptors (GPCRs) in gastrointestinal cancers: Focus on sphingosine 1-phosphate receptors, angiotensin II receptors, and estrogen-related GPCRs[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2988.
- [36] MEISTER J, DUC D L, RICKEN A, et al. The G protein-coupled receptor P2Y14 influences insulin release and smooth muscle function in mice[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(34): 23353-23366.
- [37] 贾 岚, 刘佳琪, 扈艷玺, 等. 枳术郁李方对脾-肠气机升降失调便秘小鼠的通便机制研究[J]. *世界中医药*, 2024, 19 (15): 2260-2264.
- [38] BROWN A J, GOLDSWORTHY S M, BARNES A A, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(13): 11312-11319.
- [39] LEPOUL E, LOISON C, STRUYF S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation[J]. *The Journal of Bi-*

- ological Chemistry, 2003, 278(28): 25481–25489.
- [40] IKEDA T, NISHIDA A, YAMANO M, et al. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 239: 108273.
- [41] LU V B, GRIBBLE F M, REIMANN F. Nutrient-induced cellular mechanisms of gut hormone secretion[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 883.
- [42] FERRÉ J P, RUCKEBUSCH Y. Myoelectrical activity and propulsion in the large intestine of fed and fasted rats[J]. *The Journal of Physiology*, 1985, 362: 93–106.
- [43] WICHMANN A, ALLAHYAR A, GREINER T U, et al. Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit[J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 14(5): 582–590.
- [44] GHOSH S, WHITLEY C S, HARIBABU B, et al. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 11(5): 1463–1482.
- [45] 王君珂, 姚树坤. 慢性便秘的肠黏膜屏障功能研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(20): 4070–4075.
- [46] 冯文林, 伍海涛. 基于短链脂肪酸调控 5-HT 探讨中医药治疗肠易激综合征作用机制[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(1): 7–9, 23.
- [47] 平 易, 魏艳玲, 陈东风, 等. 肠道短链脂肪酸与肠黏膜屏障[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31(5): 508–512.
- [48] SHAO L, SONG Y, SHI J P. Role of gut–liver–immune axis in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2021, 29(6): 505–509.
- [49] PAN R L, WANG L L, XU X P, et al. Crosstalk between the gut microbiome and colonic motility in chronic constipation: Potential mechanisms and microbiota modulation[J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3704.
- [50] 隋 楠, 田振国, 刘继东. 基于大肠主津理论下助阳通便膏对便秘模型小鼠结肠组织中 MUC2、AQP3 的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(10): 40–43, 265–266.
- [51] 尹 康, 陈科力, 刘焱文, 等. 白术对慢传输型便秘小鼠短链脂肪酸和肠道屏障的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(6): 66–74.
- [52] 李晓宇, 赵 刚, 刘鹏林, 等. 白术内酯 I 对慢传输型便秘模型大鼠肠道菌群影响[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2023, 59(2): 216–220.
- [53] 李寒冰, 吴宿慧, 李根林, 等. 火麻仁油对便秘大鼠肠道微生物态的改善作用[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(8): 1878–1881, 后插 7.
- [54] JIANG J G, LUO Q, LI S S, et al. Cinnamic acid regulates the intestinal microbiome and short-chain fatty acids to treat slow transit constipation[J]. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 2023, 14(2): 4–21.
- [55] HE Q L, HAN C P, HUANG L, et al. Astragaloside IV alleviates mouse slow transit constipation by modulating gut microbiota profile and promoting butyric acid generation[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(16): 9349–9361.
- [56] ZHAN Y, WEN Y, DU L J, et al. Effects of Maren pills on the intestinal microflora and short-chain fatty acid profile in drug-induced slow transit constipation model rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 804723.
- [57] 刘启鸿, 骆云丰, 柯 晓, 等. 理气通便方对气滞证慢传输型便秘大鼠肠道动力及肠道菌群的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(11): 847–854.
- [58] 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.
- [59] 虎敏洁. 加味黄芪汤治疗气虚型慢性便秘及其对肠道菌群、短链脂肪酸、5-HT 影响的研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [60] 周蒙恩, 陈懿榕, 林柳兵, 等. 加味芪榔方对药物依赖性便秘患者粪便短链脂肪酸的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(9): 1061–1065.
- [61] LIU X J, ZHAO Z Y, ZHAO D, et al. Comprehensive microbiomes and fecal metabolomics combined with network pharmacology reveal the effects of Jichuanjian on aged functional constipation[J]. *Experimental Gerontology*, 2023, 178: 112216.
- [62] 韩文华, 刘 恋, 展立芬, 等. 基于“调枢通胃”理论的针刺疗法治疗脑卒中后便秘疗效及对肠道菌群的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(23): 3236–3241.
- [63] 马嘉泽, 陈 鹏, 张加敏, 等. 电针“中髻”“下髻”对慢传输型便秘大鼠结肠 5-羟色胺信号系统及粪便短链脂肪酸的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(12): 1101–1106, 1112.
- [64] XU M M, 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]. *Journal of Integrative Medicine*, 2023, 21(4): 397–406.

(本文编辑 匡静之)