

功能性便秘动物模型研究概况

何友成^{1,2}, 林诗锦¹, 蒋风茹³, 李思汉⁴, 柯晓¹, 王文荣¹, 袁建业^{2*}, 黄铭涵^{1*}

(1. 福建中医药大学附属第二人民医院, 福州 350003;

2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 3. 上海中医药大学中西医结合学院, 上海 201203;

4. 四川大学华西医院, 成都 610041)

[摘要] 功能性便秘(FC)是一种临床常见的功能性肠病,其病程迁延且与多种慢性疾病及精神心理异常相关,虽不致命,但严重影响患者生活质量。FC主要分为慢传输型便秘(STC)、排便障碍型便秘(DD)和正常传输型便秘(NTC),病理机制尚未完全阐明,临床总体疗效欠佳。FC动物模型是该病机制研究和新药研发的重要工具。该文系统梳理了FC动物模型的研究现状,发现模型动物以大鼠、小鼠为主,犬、猪因生理结构接近人类适用于复杂干预研究,但饲养与伦理限制较多。不同亚型模型诱导方法各具特点,STC以洛哌丁胺、复方地芬诺酯等化学药物诱导为核心;DD多采用低纤维饮食联合亚甲蓝注射或直肠缩窄术;NTC主要依赖低纤维饮食干预。同时构建了基于中医理论的病证结合模型,涵盖热结、冷积、气滞等实证及气虚、血虚、阴虚、阳虚等虚证,通过“疾病模型+证候诱导”实现中西医机制协同。模型评价从病证表现(结肠传输、分泌功能及精神、体质量等中医证候指标)和疾病机制(肠神经系统、Cajal间质细胞、平滑肌细胞、肠道菌群及代谢产物等)两方面展开。当前研究仍存在部分模型一致性差、机制解读受非特异性干扰、NTC研究薄弱、中医舌脉评价缺失等问题,未来需进一步优化模型稳定性与特异性,为FC病理机制研究及药物研发提供更可靠的实验基础。

[关键词] 功能性便秘; 动物模型; 慢传输型便秘; 排便障碍型便秘; 正常传输型便秘; 病证结合模型

[中图分类号] R256.35;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0196-14

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251812

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251222.1626.004>

[网络出版日期] 2025-12-23 08:41:24 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Animal Models of Functional Constipation: A Review

HE Youcheng^{1,2}, LIN Shijin¹, JIANG Fengru³, LI Sihan⁴, KE Xiao¹, WANG Wenrong¹, YUAN Jianye^{2*},
Huang Minghan^{1*}

(1. *Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Fuzhou 350003, China*; 2. *Longhua Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China*;
3. *School of Integrative Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China*;
4. *West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China*)

[Abstract] Functional constipation (FC) is a clinically common functional bowel disorder characterized by a protracted course and associations with various chronic disorders and psychological abnormalities. Although not life-threatening, FC significantly impairs patients' quality of life. FC subtypes include slow-transit constipation (STC), defecatory disorder (DD), and normal-transit constipation (NTC). The pathological mechanisms underlying FC have not been fully elucidated, and overall clinical efficacy remains unsatisfactory. Animal models of FC serve as essential tools for the study of disease mechanisms and the development of novel therapeutics. This article systematically reviews the current state of research on the animal models of FC and

[收稿日期] 2025-10-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174365);上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项(21Y11922600);福建省自然科学基金项目(2025J01885);福建省中医药科技项目重点项目(2025ZDA002);福建中医药大学校管课题-源于临床实践的探索研究专项(X2024037)

[第一作者] 何友成, 博士, 主治医师, 从事中医脾胃病临床和基础研究, E-mail: heyoucheng1996@163.com

[通信作者] *袁建业, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中医脾胃病的临床和基础研究, E-mail: yuanjianye@hotmail.com;

*黄铭涵, 硕士, 主任医师, 博士生导师, 从事中医脾胃病的临床和基础研究, E-mail: huangminghan2010@163.com

identifies that rodents, particularly rats and mice, are the most commonly used species. Dogs and pigs are also employed in complex intervention studies due to their physiological similarities to humans, though their use is limited by housing challenges and ethical considerations. Induction methods vary across different FC subtypes. STC models are primarily established with chemical agents such as loperamide or compound diphenoxylate. DD modeling often involves low-fiber diets combined with methylene blue injection or rectal narrowing. NTC modeling mainly relies on low-fiber dietary interventions. In addition, disease-syndrome combination models based on traditional Chinese medicine (TCM) theory have been developed, encompassing excess patterns such as heat accumulation, cold accumulation, and Qi stagnation, as well as deficiency patterns including Qi deficiency, blood deficiency, Yin deficiency, and Yang deficiency. These are achieved through an approach of disease model + syndrome induction, enabling the integration of mechanisms from both Western and TCM perspectives. Models are evaluated from two aspects: disease and syndrome manifestations (e.g., colonic transit, secretory function, and TCM syndrome indicators such as mental state and body weight) and disease mechanisms (e.g., enteric nervous system, interstitial cells of Cajal, smooth muscle cells, gut microbiota, and metabolites). However, current research still faces challenges such as poor consistency in some models, non-specific interference in mechanism interpretation, insufficient studies on NTC, and lack of TCM tongue and pulse diagnosis in evaluation. Future efforts should focus on optimizing model stability and specificity to provide a more reliable experimental basis for investigating the pathological mechanisms of FC and developing therapeutic agents.

[Keywords] functional constipation; animal models; slow-transit constipation; defecatory disorder; normal-transit constipation; disease-syndrome combination model

功能性便秘(FC)是一种功能性肠病,表现为排便困难、排便次数减少或排便不尽感,且不符合便秘型肠易激综合征(IBS-C)的诊断标准^[1]。其主要亚型为正常传输型便秘(NTC)、慢传输型便秘(STC)和排便障碍型便秘(DD)。其中,NTC多为直肠顺应性和直肠敏感性异常所致,表现为粪便速率正常,但常自我感觉便秘,有排便困难或延迟排便、粪便硬、腹胀或其他腹部不适,同时存在精神心理困扰;STC多因结肠推进力不足,表现为粪便干硬、排便费力或排便次数减少;DD是因盆底肌协调障碍、排便推进力不足所致,常表现为排便不尽感、排便费力、肛门直肠阻塞感或手法辅助排便^[2-3]。流行病学资料显示,本病的全球患病率约为10.1%^[4]。加之,本病病程长,迁延不愈,且与结直肠恶性肿瘤、心脑血管病等其他疾病有关^[5],常导致患者的生活质量降低,甚至出现不同程度的精神心理异常^[6]。尽管如此,本病的病理机制尚未完全阐明,目前认为肠神经系统病变及神经递质与胃肠激素紊乱、肠间质细胞数量及分布异常、平滑肌细胞损伤和肠道微生态及代谢产物失调等^[7]环节参与了本病的发生与发展。

在FC的临床诊疗中,中医药凭借“整体观念”“辨证论治”的优势展现出独特价值。现行《功能性便秘中西医结合诊疗专家共识(2025年)》^[8]、《便秘中医诊疗专家共识(2024)》^[9]认为,FC的常见证型包括热积便秘、冷积便秘、气滞便秘等实证便秘和气虚便秘、血虚便秘、阴虚便秘、阳虚便秘等虚证便秘,且强调临床上亦可见各种兼夹证型。FC病证结合动物模型是本病中西医结合研究的重要载体,是探索病证机制和药物研发的重要工具,但其相关研究成果尚未被系统整合。现有综述存在两方面不足,一是多聚焦单一亚型,缺乏对FC不同临床亚型动物模型的系统对比总结,导致研究者模型选择同质化;二是对中医病证结合模型的梳理匮乏,限制了中西医结合研究的深入开展。为此,本文拟以“模型构建-机制解析-评价体系”为核心思路,明确FC模型动物的选择依据,系统阐述西医各亚型(STC、DD、NTC)的造模方法

与机制,梳理基于中医实证、虚证及复合证的病证结合模型构建策略,总结模型评价体系并展望研究方向,为FC基础研究提供全面的模型选择参考。

1 模型动物选择

模型动物的合理选择是构建高质量FC模型的前提,需结合各亚型病理特征、造模方法复杂度及实验需求综合判断,常用动物的特性与适用场景如下。

1.1 鼠、兔 大鼠和小鼠是最常用的模型动物^[10]。部分研究也会选用豚鼠^[11]、家兔^[12]、犬^[13]和猪^[14]。大鼠解剖特征及生理特性与人类相似,且具有耐受性好、抗病力强、饲养成本较低及成模率高等优点,故适用于本病不同诱导方法的动物模型。小鼠成本低、易饲养、性格温顺,但与大鼠相比,耐受性较差、寿命短,故适用于造模周期短、诱导药物温和的FC模型。

豚鼠和家兔^[15]的生理结构及排便习性不仅与人类不同,而且对便秘诱导因素的反应不理想,加之饲养成本较高,故一般不选用豚鼠及家兔作为诱导FC的模型动物。

1.2 犬、猪 犬的消化系统结构及生理功能与人类更为接近^[15],相较于小鼠、大鼠,犬体型较大,对手术造模、长期药物干预或胃结肠电刺激、神经刺激、针灸治疗、外科手术等复杂操作的耐受性更好,适合需要慢性观察或多次干预的研究^[16]。但犬的饲养成本高,诱导周期长,且作为伴侣动物,犬的使用受伦理审查更严格,且规模化养殖难度大,难以满足大规模实验需求。

猪的肠道解剖结构、消化生理及代谢特点与人类极为相似^[17],且体型较大,便于进行肠道手术、影像学监测(如胃肠传输试验)或长期植入式传感器记录^[18],适用于模拟人类慢性便秘的复杂病理过程。

2 疾病模型的诱导方法

目前,FC动物模型主要是通过物理刺激、饮食干预、药物诱导和手术等方式致使模型动物出现动力异常和(或)分泌异常及粪便排出障碍而表现为粪便质地干结、排便次数减

少等特征。根据病理机制不同,分亚型阐述动物模型的诱导方法。

2.1 STC的诱导方法 STC是FC的最常见的临床亚型,其动物模型的诱导方法主要包括物理刺激(冰水灌胃)、饮食干预(限水和低纤维饮食)、化学药物诱导及化学药物联合手术诱导等。

2.1.1 物理刺激 物理刺激主要是冰水灌胃法^[19],是诱导STC常用的非药物方法。该法通过反复冷刺激,待粪便干结、排便次数减少等便秘表型稳定出现^[20],即可完成STC模型诱导。但是,也有学者认为,冰水作为应激源,其诱导的便秘大鼠模型存在内脏高敏感的特点^[21-22],更贴近IBS-C的模型特征^[23],并不适合作为复制STC动物模型的方法。

该方操作方法简单,但也存在一些不足:①诱导因素单一,与人类STC病理相关性有限;②冰水灌胃作为强烈的应激刺激,可能导致动物全身性应激反应;③其复制的动物模型并不稳定,具有可逆性,诱导因素消失后,模型动物的便秘症状难以继续维持;④模型具有内脏高敏感的特征,这是否适用于FC的研究,仍有待进一步讨论。故目前较少使用该方诱导STC动物模型。

2.1.2 饮食干预 限水和低纤维饮食是饮食干预法诱导STC的主要方式。前者在测得模型动物正常饮水量的基础上逐步限制水分摄入,最终使其出现粪便含水量降低、质地干结、传输时间延长^[24]。后者通过给模型动物喂食低纤维饲料^[25]、生大米^[26],使得模型动物出现粪便含水量降低,粪质干结。但也有研究经小肠运动实验证实,低纤维饮食法诱导的FC模型并不符合STC疾病特征^[27],更倾向于NTC^[28-29]。此外,也有学者给小鼠喂食70%浓度牛奶,模拟蛋白过量摄入的情况,导致肠道负荷过重,且蛋白质代谢后产生大量碱性物质,从而打破肠道酸碱平衡,引起STC^[10,30]。

该法从饮食角度出发,模拟人类因不良饮食(如水分和膳食纤维摄入不足、蛋白摄入过量)导致STC的情况,动物模型更贴近实际的人类病症发病原因,对于研究饮食与STC之间的关系具有较高的价值。但该模型也有不足:①单纯依靠饮食干预来诱导STC动物模型,且不同动物个体对饮食干预的反应可能存在差异,导致模型的稳定性和一致性较差,可能需要使用较多数量的动物来保证实验结果的可靠性;②该模型更倾向于NTC的疾病特征。故目前较少单用该方法诱导STC动物模型。

2.1.3 化学药物诱导 化学药物口服诱导是目前更为主流的复制STC的方法,常用药物包括洛哌丁胺^[31]、复方地芬诺酯^[32]、吗啡^[33]、硫酸铝^[34]、盐酸小檗碱^[35]、蒽醌类药物和酚酞^[36]及抗生素混合液^[37]等。

急性动力抑制型(快速建模法)。洛哌丁胺以混悬液灌胃^[38],或者皮下注射^[39];复方地芬诺酯常以混悬液灌胃^[40-41];吗啡常以皮下注射给药^[42-45]。这些诱导方法,可使得模型动物出现粪便干结或含水量降低,碳墨推进率降低或首粒黑便排出时间延长等表现。洛哌丁胺、复方地芬诺酯、吗啡均作用于肠道平滑肌阿片受体,通过抑制肠蠕动,延长肠内内容与肠壁的接触时间,从而增强结肠重新吸收水分的功能。其

中,洛哌丁胺和吗啡还可抑制肠腔腺体分泌,增加肛门括约肌张力,从而诱导便秘^[46]。该法适合快速建立STC模型,是目前最为主流的诱导方法。但吗啡可能通过血脑屏障影响中枢神经系统,导致非肠道效应(如镇静、呼吸抑制),干扰模型的特异性。

硫酸铝常以混悬液灌胃^[34,47]。硫酸铝在胃肠道酸性环境中分解为硫酸蔗糖和氢氧化铝,其中铝离子(Al^{3+})是导致便秘的关键成分。 Al^{3+} 抑制肠道平滑肌收缩、促进水分过度吸收^[48],最终导致肠道传输减慢、排便次数减少和粪便干燥。

盐酸小檗碱常以混悬液灌胃^[35,49-50]。小檗碱可能通过拮抗胆碱受体而发挥抗胆碱作用,从而抑制胃肠道蠕动^[51];同时小檗碱还可能通过增加肠道 Na^{+} 主动吸收、抑制 Cl^{-} 主动分泌并促进 Cl^{-} 的被动吸收,抑制豚鼠回肠水电解质分泌^[52],从而诱导便秘。该法和洛哌丁胺一样,均可快速建立短期模型,但其剂量过大导致腹泻^[49],且目前该法的诱导机制仍不十分明确,有待进一步探索。

慢性神经肌肉损伤型[泻药性结肠(CC)]。CC法也是诱导STC的重要方法^[53]。该法通过给模型动物长期饲以蒽醌类药物、酚酞等刺激性泻药^[54],使其出现泻药依赖性,最终导致STC。但该法诱导周期较长,且刺激性泻药长期使用可能引发严重肠道炎症或全身毒性,导致动物存活率下降。

抗生素鸡尾酒法(菌群干扰法)。抗生素混合液法是将多种抗生素按特定配比混合后使用^[37,55]。该法是通过肠道菌群紊乱、破坏肠道内环境稳态的方式,建立STC模型^[37,55]。但单纯菌群紊乱机制单一,可能不足以完全模拟STC的病理机制,且抗生素可能干扰其他器官菌群,导致非特异性效应。

2.1.4 手术联合化学药物诱导 手术联合苯扎氯铵溶液。马春星等^[56]通过手术联合苯扎氯铵溶液处理的方式,消融全结肠肠神经,进而影响神经递质的合成与分泌,建立STC模型。该法诱导的STC动物模型可观察到模型大鼠排便重量及排便粒数减少,结肠运输时间延长等表型改变,且模型的一致性较好,从而提高了实验的可靠性和可重复性。但该法技术门槛高且创伤大,术后感染、肠粘连等风险可能导致动物死亡率升高。此外,苯扎氯铵的神经毒性缺乏选择性,除肠神经系统(ENS)外,还会引发结肠黏膜层炎症,损伤结肠平滑肌,并减少肠Cajal间质细胞(ICCs)数量^[57],干扰机制解读;术后恢复期通常需要2周,整体建模周期长于单纯药物诱导法。

抗生素鸡尾酒法建立“伪无菌鼠”联合粪菌移植技术。GE等^[58]先通过抗生素鸡尾酒法建立“伪无菌小鼠”。通过16S rRNA技术明确模型动物的肠道微生物多样性显著降低,丰富度(Chao指数)和 α 多样性(Shannon指数)均显著下降,各分类水平(门、纲、目、科、属、种)的微生物丰度均明显减少,证实伪无菌状态成功建立。再通过粪菌移植技术(FMT),将STC患者的粪菌液移植到“伪无菌小鼠”体内。当FMT小鼠出现排便减少、粪便干结变小、结肠慢传输和结肠平滑肌收缩力减弱等典型STC症状,证实模型诱导成功。

YU等^[59]先以抗生素混合液,建立“伪无菌小鼠”。通过粪便涂片革兰染色显示“伪无菌小鼠”粪便中几乎无革兰氏

阳性或阴性细菌,证实肠道微生物群清除成功。再将经过滤、离心后取沉淀、重悬而成的粪便悬液,灌胃模型动物。当FMT小鼠出现与STC小鼠相似的表型,且伴随有肠道菌群紊乱,神经递质水平异常,证实模型诱导成功。

该法为STC的研究提供了新的视角,将人类STC患者或STC动物的粪菌液移植到“伪无菌鼠”结肠,有助于探索肠道菌群在STC发病中的作用,以及菌群与宿主之间的相互关系,为STC的治疗和预防开辟新的研究方向。但需要考虑到以下几个问题:①供体样本的异质性,建议通过混合多个供体样本或使用标准化动物模型菌群提高重复性;②抗生素预处理的伪无菌状态具有局限性,即抗生素预处理难以完全清除原生菌群,残留的本土细菌可能与移植菌群竞争定植,影响模型成功率,且抗生素本身可能干扰肠黏膜免疫或屏障功能,引入混杂变量;③表型诱导的滞后性,即菌群定植及代谢物积累需要时间(通常需2~3周),且部分受体鼠可能对移植菌群“抵抗”,导致便秘表型不明显,稳定性差。

2.2 DD DD以盆底肌协调障碍、排便推进力不足为核心病理,现有诱导方法多基于“功能性排便障碍”病理,通过物理/化学干预损伤排便反射通路,复现排便困难、直肠感觉异常等核心症状,主要包括低纤维饮食联合亚甲蓝肛周注射^[60]、苯扎氯铵棉棒塞肛法^[61]及直肠部分缩窄法^[62]。

2.2.1 低纤维饮食联合亚甲蓝肛周注射 低纤维饮食联合亚甲蓝肛周注射^[60]可使模型动物出现粪便干硬、结直肠炎症、球囊排出时间延长和肛管直肠静息压降低,而胃肠传输功能无明显改变,符合DD的临床表现。

低纤维饮食通过减少食物中膳食纤维的摄入,使粪便体积减小、粪便含水量减少、质地变硬,排便时机械刺激不足,结肠蠕动反馈减弱,从而导致排便困难,是模拟便秘形成的一种基础因素。亚甲蓝是一种阳离子染料,对神经组织具有较强的亲和性,作为可逆性神经肌肉阻滞剂,可以在不影响运动神经功能的前提下,阻断感觉神经纤维的传导^[63]。正常剂量不会对肛门括约肌造成永久性损伤,与功能性排便障碍盆底肌功能障碍的可习得、可治愈的生理表现相似^[60]。该模型操作相对简便且成本低,且多因素模拟临床病因,贴近人类便秘中常见的多因素致病模式(如现代人高精制饮食+盆底神经损伤)。但也存在神经损伤的不确定性,亚甲蓝的神经毒性具有浓度依赖性^[64],0.1%~0.2%的浓度及1~2 mL注射量,可能因动物体型差异导致模型动物盆底感觉神经损伤程度不均,影响模型一致性;而且,亚甲蓝注射后可能扩散至盆底肌或邻近组织,导致非特异性损伤^[65],干扰“单纯神经损伤”的机制解读。

2.2.2 苯扎氯铵棉棒塞肛法 苯扎氯铵棉棒塞肛法^[61],最初是诱导巨结肠动物模型^[66-68],通过将苯扎氯铵作用于直肠,使得肠神经功能紊乱,影响神经传导,直肠对粪便的感知和排便反射减弱,造成上段肠管扩张,表现为直肠、肛门痉挛,排便粒数及排便质量减少,大量粪便滞留于直肠。

该法符合部分DD的临床特征,操作相对简便,但苯扎氯铵对直肠黏膜有刺激作用,长时间、多次使用可能导致直肠黏膜损伤、炎症反应甚至溃疡形成,这些额外的病理改变

可能会干扰对DD本身的研究。

2.2.3 直肠部分缩窄法 直肠部分缩窄法^[62]诱导的模型动物会出现不排便、结肠黏膜的炎症反应,且血浆内皮素(ET)和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量升高。

该法人为造成直肠管腔的狭窄,阻碍了粪便的正常通过,导致粪便在直肠近端积聚,从而引发类似DD的症状。此外,缩窄部位对肠壁的压力刺激可能干扰了肠壁内神经丛的正常功能,使肠道的蠕动节律和强度发生改变,粪便推进能力下降;另一方面,直肠的感受器受到异常刺激,可能导致排便反射的紊乱,使动物难以产生正常的排便冲动,进一步加重了排便困难。该模型可以直观模拟梗阻因素、可操作性与可控性强,但手术创伤较大,可能引发炎症反应、感染等并发症,增加了实验动物的死亡率;对于其他因素如肠道动力障碍、神经功能紊乱、内分泌失调等引起的DD,不能很好地体现其发病机制,模型的适用范围相对较窄。

2.3 NTC NTC以直肠顺应性和敏感性异常为核心,粪便传输速率正常但主观排便困难,目前相关模型研究较少,主流方法为低纤维饮食诱导。

有学者证实,低纤维饮食配方饲料可诱导小鼠出现排便次数减少、粪便质地干结,但肠道传输速率无明显减慢,符合NTC特征^[29]。该法操作简单,仅通过调整饮食结构即可诱导模型,不需要复杂的手术操作,可重复性好且其接近自然发病机制,能够较好地反映人类NTC的一些病理生理特点,有助于研究NTC的发病机制和探索治疗方法。但该模型也存在一些不足:①低纤维饮食需要数周才能成功诱导出明显的便秘症状,诱导周期较长;②不同动物个体对低纤维饮食的反应可能存在差异,个体差异导致模型的一致性不够理想;③膳食纤维缺乏虽是导致便秘的一个重要因素,但人类NTC的发生往往是多种因素共同作用的结果。该模型仅考虑了饮食因素,不能全面模拟人类NTC的复杂病因和病理生理过程,可能会遗漏其他重要的发病机制和影响因素,单一因素局限性明显。FC不同临床亚型的造模方案及便秘机制见增强出版附加材料^[69-72]。

3 病证结合模型的诱导方法

《功能性便秘中西医诊疗专家共识(2025年)》^[8]、《便秘中医诊疗专家共识(2024)》^[9]总结FC的常见证型包括热积便秘、冷积便秘、气滞便秘等实证便秘和气虚便秘、血虚便秘、阴虚便秘、阳虚便秘等虚证便秘,且强调临床上不仅可见单一证型,亦可见各种兼夹证型。治疗上以通下为原则,根据临床实际辨证论治,分别治以清热润肠、温通散积、顺气导滞和益气润肠、养血润肠、滋阴润燥、温阳通便等法,或单一法或多法联用。基于中医“辨证论治”理论,FC病证结合模型以“STC疾病模型+中医证候诱导”为核心构建逻辑,既复现FC病理特征,又契合中医病因病机,为中西医结合研究提供工具,按证候类型分类如下。

3.1 实证便秘 实证便秘核心病机为“气机阻滞、肠腑不通”,包括热结秘、冷积秘和气滞秘包括热结秘、冷积秘和气滞秘,通过“STC模型+病因模拟”诱导。

3.1.1 热结便秘 热结便秘常在STC基础上联合热药灌胃,

多采用附子、干姜、肉桂、吴茱萸、胡椒等比例组合的水煎液或提取液诱导热结便秘的大鼠^[73]或小鼠模型^[74]。该法以热药使得模型动物阳热亢盛,耗伤津液,肠道失于濡润,加之粪便久停,粪便水液重吸收太过,从而导致大便干结,形成热结便秘。同时,热邪还可影响肠道气机的正常运行,使气机阻滞,进一步加重便秘症状。该法契合中医理论,且诱导方法相对简单,可操作性强,便于在实验研究中进行复制。但热药的剂量、灌胃时间和频率等因素可能对实验结果产生较大影响,需要进行严格的优化和控制,否则难以保证模型的稳定性和重复性。

还有学者通过粪菌液灌胃诱导热结便秘模型^[75]。该法诱导出急性细菌性腹膜炎,造成肠道动力障碍,致大便秘结,其证候类似热秘。通过炎症刺激,一方面可能影响肠道神经调节功能,使肠道蠕动减弱;另一方面,炎症可能导致肠道局部组织水肿、渗出,影响肠道正常的传输功能,致使大便秘结,其证候类似热秘。该法更接近临床中因感染等因素引发的热结便秘情况,能够较好地模拟出热秘的证候特点,但与功能性便秘的临床实际相去甚远。此外,该方法可能会受到动物个体差异、肠道菌群组成等因素的影响,导致模型的一致性和稳定性有待提高。而且,与热药灌胃模型相比,其与传统中医理论中热结便秘的病因病机联系不够直接,可能需要进一步的研究来明确其与中医热结便秘概念的内在联系。

3.1.2 冷积便秘 冷积便秘常以2℃的10%活性炭冰水溶液灌胃,复制寒积便秘大鼠模型^[76]。从西医角度看,低温可导致肠道平滑肌收缩频率和幅度下降^[77],且通过神经-内分泌环路,进一步抑制肠道蠕动^[78]。该法模拟寒邪侵袭肠道,导致气机凝滞,肠道传导功能减弱,粪便难以推动,符合中医“寒主收引、凝滞”的特性,形成“冷积”。此外,10%活性炭溶液作为标志物,其物理性质(颗粒性)可能增加肠道内容物黏度,但低温为主因,二者共同导致排便延迟。该法操作简便,成本低廉,贴合中医寒邪致病理论,且造模周期短,但动物对低温刺激的耐受性存在个体差异,可能导致模型成功率波动。

3.1.3 气滞便秘 气滞便秘常在STC的基础上,以夹尾刺激^[38,79]等方法进行诱导。西医认为,应激不仅可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)^[80],皮质酮(或皮质醇)持续升高,还可使得肠嗜铬细胞分泌5-羟色胺(5-HT)异常,影响肠道运动^[81],同时还可能存在中枢5-HT失衡,合并抑郁,形成“脑-肠轴”双向紊乱^[82],进而导致或加重结肠慢传输。这也契合中医“情志不畅”导致肝气郁结,横逆犯脾,脾胃升降失常,肠道传导无力,粪便滞留不下,形成“气滞便秘”的病机特征,正如《金匱翼·便闭》:“气闭者,气内滞而物不行”。STC联合夹尾刺激操作简便,但应激类型单一,可能使动物产生耐受;联合慢性不可预知温和应激(CUMS),贴近临床气滞便秘的发病背景,是研究慢性便秘与抑郁共病的适宜模型,但造模周期长,操作复杂,且动物对不同应激源的耐受性不同,可能导致模型成功率有所波动。此外,夹尾刺激和CUMS诱导的慢性应激动物模型具有内脏高敏感性的特点^[83],更贴近于IBS-C的疾病特征,与FC的疾病机制截然相反,故该法诱导

的便秘模型是否适用于FC的研究值得商榷。

3.2 虚证便秘 虚证便秘核心病机为“肠腑失养、传输无力”,包括气虚秘、血虚秘、阴虚秘和阳虚秘,通过“STC模型+虚证诱导”构建。

3.2.1 气(脾)虚便秘 气(脾)虚便秘常以番泻叶水煎液灌胃联合饥饿失常、控制饮食法^[59,84],即以番泻叶水煎液诱导脾虚模型,进一步通过饥饿失常法延续脾虚模型,并结合低纤维饮食、限水,复制脾虚证STC小鼠模型。此外,还有学者通过游泳力竭联合饥饿失常、控制饮食法,构建气(脾)虚STC模型^[85]。西医认为,长期使用番泻叶可致肠道黏膜、神经丛受损,动力减弱^[86];饥饿失常扰乱胃肠激素与动力节律,游泳力竭通过神经-内分泌-菌群轴抑制肠道动力^[87];低纤维饮食减少肠道刺激,限水使得粪便含水量减少,质地干结,引起便秘。中医学认为,番泻叶久泻耗气,致脾气亏虚,肠道传输无力;饥饿失常扰乱脾胃受纳运化,加重气虚;游泳力竭劳倦耗气;低纤维饮食(生大米)助湿伤脾,限水致津液不布。该法采用多因素叠加,形成递进式病理过程,模拟临床慢性发病特点。中西医机制协同,既契合中医“脾虚气弱、传导失司”的病机,又复制西医STC肠道动力不足、传输减慢的病理,是良好的气(脾)虚STC模型。但该模型也存在一些不足:如造模因素较复杂,涉及多环节,操作步骤繁琐,可能增加实验误差;造模方法可能存在潜在非特异性影响,如番泻叶灌胃可能损阴伤阳,而非仅是气虚;限水可能同时影响全身水液代谢,致阴津不足;游泳力竭运动可能导致大鼠慢性应激,这些因素可能涉及阴虚、阳虚、肝郁,超出“脾虚”核心病机范围,对模型特异性有一定影响。

3.2.2 血虚便秘 血虚便秘常以乙酰苯胍皮下注射、环磷酰胺腹腔注射^[88],联合STC诱导构建血虚STC小鼠模型。还有学者在STC基础上,通过尾静脉放血^[89]或联合眼眶静脉放血^[90],构建具有血虚证候的STC模型。从西医角度看,乙酰苯胍致红细胞崩解造成溶血、环磷酰胺抑制骨髓造血,两者联用可快速引起各类血细胞数量下降并抑制骨髓造血功能,是一种较理想的血虚证模型造模剂^[91];静脉放血减少血容量。贫血,进一步致组织供氧减少,结肠平滑肌收缩减弱,分泌减少,加重STC^[92]。中医学认为,血虚致肠道失养、津液匮乏,使肠道传导迟缓,契合“血虚为本、肠燥便秘为标”特征。该便秘模型以“诱导血虚”(药物或放血)联合STC构建,形成“血虚-肠道动力异常”,造模可控,是良好的血虚STC模型。但不可避免,该模型也有潜在干扰因素,如环磷酰胺可能抑制免疫;乙酰苯胍的溶血作用可能引发氧化应激,干扰便秘核心机制的解析。

3.2.3 阴虚(津亏/肠燥)便秘 阴虚(津亏/肠燥)便秘常结合STC模型和阴虚证候模型的诱导方法构建,如限水,联合洛哌丁胺^[93]或复方地芬诺酯^[94];甲状腺素片,联合利血平^[95]或洛哌丁胺混悬液^[96]灌胃;或“汗下”复合法(大黄酸混悬液灌胃泻下联合毛果芸香碱皮下注射)^[97]诱导。从西医角度看,以洛哌丁胺或利血平等药物抑制肠道蠕动,模拟STC的肠道动力不足;并通过限水、“汗下”法(毛果芸香碱致多汗、大黄酸致腹泻)或甲状腺素片加速代谢等,诱导体液/肠道水分不

足,联合复现阴虚(津亏/肠燥)便秘。中医层面,限水致津液生成不足,“汗下”法使津随汗、利而耗,甲状腺素片类同“阳亢耗阴”,均致阴虚;药物抑制肠道传导与津亏肠燥相互作用,形成阴虚STC便秘。但该模型证候诱导药物非特异性干扰强,影响结果专一性,如利血平的作用不局限于肠道,其耗竭神经递质的效应可累及中枢神经系统、心血管系统等,可能掩盖肠道局部变化或引入无关变量。

3.2.4 阳虚便秘 阳虚便秘以STC模型联合阳虚证候模型加以诱导。常见的方法包括洛哌丁胺联合0℃冰水^[98]或大黄水煎液^[99]灌胃,复方地芬诺酯联合4℃乙酸、0℃冰水交替灌胃^[100]、“泻剂结肠”法^[101]或洛哌丁胺^[102]联合氢化可的松肌肉注射等。西医层面,洛哌丁胺、复方地芬诺酯、“泻剂结肠”法、冰水或冰乙酸等寒冷刺激,抑制肠道平滑肌收缩,模拟STC的肠道动力不足。氢化可的松抑制HPA轴,模拟阳虚相关的低代谢与机能低下。中医层面,寒冷刺激、大黄苦寒、激素干预均伤脾肾阳,致阳气虚衰,推动无力,形成“阳虚失运”的便秘病机,契合“阳虚则寒凝,肠道涩滞”的中医理论。但该模型同时使用多种诱导因素,其作用机制复杂,部分诱导方法可能导致非目标器官损伤,干扰模型评价。

3.2.5 复合虚证便秘 气阴两虚证便秘常在STC基础上,以青皮、枳壳、附子配方颗粒溶液给予模型大鼠^[45,103]。中医认为,热药附子耗伤阴津,青皮、枳壳久用耗气,以此方联合STC模型可诱导出具有气阴两虚证候的STC模型。西医认为,青皮、枳壳含挥发油等成分,初期可能短暂促进肠道平滑肌收缩,但长期或过量使用会导致结肠平滑肌疲劳、敏感性降低,反而抑制肠道蠕动,加重STC。

气阴两虚(兼气滞血瘀)证便秘可以“泻剂结肠”法进行诱导^[104],使得大鼠出现结肠传输减慢、大便干结、活动量减少、饮水量增加、舌质暗红及血液流变学异常等表现。西医方面,刺激性泻药通过损伤肠神经系统等环节诱导STC,且可使得黏液分泌减少、微循环异常。中医方面,久用刺激性泻药,清泻太过,耗气伤阴,久则营血虚滞,形成气阴两虚兼气滞血瘀的证候。

气血两虚证便秘常以“泻剂结肠”法联合尾静脉放血法进行诱导^[105]。“泻剂结肠”法不仅诱导出STC,而且久用泻药,耗伤气阴;尾静脉放血减少血容量。两法联用,诱导出具有气血两虚证候的STC模型。病证结合便秘模型的造模方案及机制见增强出版附加材料。

4 模型评价内容

模型评价是验证造模成功与否的核心环节,在成功构建模型后,如何进行系统评价成为关键。FC动物模型评价内容需结合FC“疾病特征+证候表现”双重属性,从“宏观病证表现+微观病理机制”建立综合评价体系

4.1 病证表现评价 FC动物模型疾病表现的评价,主要涉及结肠传输功能(首粒黑便排出时间、肠道推进率和24h粪便数量)与结肠分泌功能(Bristol粪便性状和粪便含水量)。

FC动物模型证候表现的评价,主要包括精神状态、活动量、体质量、进食量、饮水量、小便颜色及气味和皮毛色泽等,但鲜有文献结合舌脉以侧面印证FC证候模型。

4.2 疾病机制 机制研究不仅是侧面印证模型成功与否的关键,还是揭示疾病机制及寻找药物干预的靶点的重点。FC动物模型更多着眼于在STC,主要围绕着肠神经系统(ENS)及相关神经递质、ICCs及维持其结构、数量、分布和表型的调控因子、平滑肌细胞(SMCs)及相关蛋白和受体、结肠黏膜及相关通道蛋白、肠道菌群及其代谢产物等方面展开。

4.2.1 ENS ENS及相关神经递质是调控结肠功能最为关键的环节。已有STC的疾病机制研究聚焦在ENS结构和神经元数量的异常及兴奋性、抑制性神经递质的紊乱,常表现为神经丝硫化等ENS超微结构异常^[69],肠神经元^[106]和神经胶质细胞^[107]数量减少,ACh^[108]或乙酰胆碱酯酶(AChE)^[109]、P物质(SP)^[110]、5-HT^[111]及胃泌素(GAS)和胃动素(MTL)等兴奋性神经递质减少,一氧化氮(NO)^[112]或诱导型一氧化氮合酶(iNOS)^[113]、血管活性肽(VIP)^[114]、神经肽(NPY)^[115]及生长抑素(SS)^[116]等抑制性神经递质增加。因此,ENS损伤及神经递质紊乱是FC的关键疾病机制,也是侧面印证FC模型大鼠的微观指标之一。

4.2.2 ICCs ICCs是ENS与SMC的桥梁。其结构、数量、分布与表型及维持其结构、数量、分布与表型的相关调控因子对结肠功能均有着直接或间接的影响,在STC动物模型中常表现为ICC超微结构破坏^[71,117],分布异常^[118]和数量减少^[119]。既往研究^[120-121]认为酪氨酸激酶受体(c-Kit)是ICCs的特异性标志物,c-Kit与其天然配体干细胞因子(SCF)组成的SCF/c-Kit信号通路是决定ICCs数量和生存能力的经典通路,对ICCs增殖、分化及表型维持具有重要调控作用,其表达不足被认为与ICCs数量减少密切相关^[122]。此外,近期研究发现,钙激活的氯离子通道(ANO1)是一种更具特异性的ICCs标志物^[123],并被证明是胃肠道肌肉产生慢波活动所必需的^[124]。已有研究证实了其在洛哌丁胺诱导的STC小鼠结肠组织ANO1表达水平降低^[125]。可见,ICCs作为神经信号传导与平滑肌收缩的中间环节,对于维持结肠正常功能起到了重要作用,也是STC动物模型另一微观征象。

4.2.3 SMCs SMCs是结肠运动的最终环节,是神经电信号的执行者,直接关系着结肠传输功能。SMCs的损伤^[71,89,126]及表达于SMCs的相关蛋白或受体水平异常影响了结肠的正常传输,常表现为缝隙连接蛋白43(Cx43)、钙调蛋白(CaM)、肌球蛋白轻链激酶(MLCK)、磷酸化肌球蛋白轻链20(p-MLC20)蛋白表达降低。表达于结肠平滑肌的5-HT₃R、5-HT₄R和5-HT₇R是FC研究较为深入的蛋白受体。已有大量的研究发现STC大鼠结肠组织的5-HT₃R和5-HT₄R表达水平降低,5-HT₇R表达水平升高,但关注的层次集中在结肠组织整体水平(包括黏膜、神经和平滑肌),鲜有聚焦在结肠平滑肌细胞上。

4.2.4 结肠黏膜 结肠黏膜及相关通道蛋白也是结肠维持正常动力与分泌功能的重要环节。FC模型动物常存在不同程度的黏膜损伤^[40]及黏膜屏障功能降低,重吸收和分泌水液异常,表现为闭合蛋白(Occludin)、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、紧密连接蛋白-1(Claudin-1)表达降低^[31,127],水通道蛋白(AQP)3、4、8表达增加^[128-129]。

4.2.5 肠道菌群 肠道菌群及其代谢产物参与维持结肠动力和分泌功能。FC模型动物存在肠道菌群稳态失衡及短链脂肪酸(SCFAs)^[130]、胆汁酸(BAs)^[39]等代谢产物紊乱。研究发现,地芬诺酯诱导的FC大鼠粪便厚壁菌门相对丰度高、拟杆菌门相对丰度低^[131],乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸和异戊酸等SCFAs降低^[132],各级BAs水平异常^[133]。番泻叶提取物诱导的“泻剂结肠”STC小鼠不仅存在粪便主要SCFAs(乙酸、丙酸和丁酸)含量降低,而且肠道微生物群的多样性明显较低(Chao1和Shannon指数显著降低),具体表现为,在门水平上,CC小鼠拟杆菌门的相对丰度降低,同时变形菌门的相对丰度增加;在属水平上,CC小鼠的标志性菌属是柠檬酸杆菌属、拟杆菌属、志贺氏埃希菌属、副拟杆菌属、Blautia和肠球菌属。

5 总结与展望

FC作为全球高发的功能性肠病,其病理机制复杂且临床治疗需求迫切。高质量动物模型是连接基础研究与临床转化的关键纽带。现有研究已围绕模型动物选择、亚型诱导方法、病证结合构建及多维度评价形成较完整体系,但仍存在诸多不足,未来需针对性突破。

模型动物选择趋于精准化。大鼠因解剖生理接近人类、耐受性强、成模率高,成为STC、DD等多亚型模型的首选;小鼠适用于造模周期短、药物温和的研究;犬、猪因消化系统结构与人类高度相似,可承载手术造模、长期传感器监测等复杂操作,适用于慢性便秘病理过程模拟,但受饲养成本高、伦理审查严格等限制,难以规模化应用;豚鼠、家兔因生理特性与人类差异大、对便秘诱导反应不佳,应用较少。亚型诱导方法各有侧重,STC研究最为深入,是研究最成熟的亚型,诱导方法涵盖物理刺激、饮食干预、化学药物及手术联合药物,其中化学药物诱导因操作简便、成模稳定成为首选。DD主要通过物理/化学干预+排便反射损伤构建,可复现排便困难、直肠感觉异常等核心症状,但存在神经损伤不均、黏膜炎症干扰等问题。NTC研究相对薄弱,目前仅低纤维饮食一种主流方法,通过减少肠道刺激、降低粪便体积诱导便秘,贴近自然发病机制;但造模周期长、个体差异大,难以全面模拟人类NTC的多因素致病特点。基于中医“辨证论治”理论,在STC模型基础上联合证候诱导,构建了覆盖实证与虚证及复合虚证的动物模型。此类模型既复现FC的病理特征,又契合中医“寒主收引”“脾虚失运”等病机,为中西医结合治疗FC的机制研究提供了独特工具。

模型评价体系兼顾“病证表现”与“病理机制”。病证表现,包括结肠传输功能、分泌功能及中医证候指标;病理机制则聚焦ENS、ICCs、SMCs、结肠黏膜及肠道菌群,形成“宏观症状+微观机制”的双重验证体系。然而,现有研究仍存在不足:一是部分模型稳定性与特异性不足,如低纤维饮食模型个体差异大、冰水灌胃模型易混淆IBS-C;二是机制解读易受干扰,如手术模型的术后炎症、抗生素的多器官菌群影响;三是NTC、DD模型开发滞后,难以满足临床亚型多样化研究需求;四是中医证候评价不完善,鲜有研究纳入舌象、脉象等核心中医指标,与“辨证论治”理论结合不够紧密。

针对现有研究痛点,结合FC基础研究与临床转化需求,未来FC动物模型研究可向以下方向突破。一是优化模型稳定性与特异性,建立标准。针对现有模型一致性差的问题,需通过“参数标准化+多角度验证”提升可靠性。如明确洛哌丁胺、复方地芬诺酯等药物的最佳剂量与给药周期;对手术模型(如直肠缩窄术)的缩窄程度、术后恢复期进行量化规范;建立“模型有效性判定标准”,结合结肠传输功能、神经递质水平、肠道菌群组成等多指标综合验证,避免单一指标误判。同时,通过基因编辑技术(如构建c-kit敲除小鼠)构建更贴近人类FC病理机制的特异性模型,减少非目标因素干扰。二是加强NTC、DD亚型研究,填补领域空白。目前NTC研究仅依赖低纤维饮食,需探索更多诱导方法,模拟人类NTC的疾病机制;DD模型需聚焦盆底肌功能障碍、直肠感觉异常等核心病理,开发如“电刺激损伤盆底神经”“直肠扩张脱敏”等新方法,同时减少黏膜炎症、肠道梗阻等非特异性损伤,提升模型与临床DD的吻合度。三是完善中西医结合动物评价体系,强化“辨证”特色。中医证候评价需突破现有“宏观症状观察”的局限,引入舌象、脉象等指标,结合血红蛋白(血虚证)等生化指标,建立“中医证候+西医病理”的评价方法,使病证结合模型更符合中医临床辨证逻辑,为中药复方的研究提供精准工具。四是结合多组学技术,深化机制研究与转化应用。未来模型研究需从“单一机制”向“多组学整合”升级:通过基因组学、转录组学解析ENS损伤、ICCs减少的分子机制;利用代谢组学明确肠道菌群代谢产物(如SCFAs、BAs)与肠道动力的关联;结合蛋白质组学筛选FC的关键靶点(如ANO1、5-HT₄R),为药物研发提供方向。同时,需加强“模型-临床”转化验证,通过对比FC患者与模型动物的肠道菌群结构、神经递质谱,提升模型的临床吻合度,推动基础研究成果向临床治疗转化。五是结合人工智能辅助评价FC模型。人工智能可不间断地捕捉并量化动物在造模及干预过程中的全行为谱,精准分析人类肉眼难以分辨的“微行为”(如僵直程度、特定面部表情),从而提取出海量的、非线性的行为特征。这不仅极大提升了评价的效率和客观性,更重要的是其能通过无监督学习发现全新的、与疾病状态或药物疗效强相关的行为标记,甚至构建预测模型。这为深入解析中医证候机制和筛选中药新药提供了前所未有的洞察力和新视角。

综上,现有FC动物模型已为基础研究提供重要支撑,但在稳定性、特异性及中西医结合深度上仍需突破。未来通过标准化构建、亚型补全及多组学整合,将推动FC病理机制研究向更精准、更贴近临床的方向发展,为新型治疗药物与干预方案的研发提供更可靠的工具。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] MEARIN F, LACY B E, CHANG L, et al. Bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1393-1407.
- [2] 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): 577-578.
Gastrointestinal Motility Group, Gastroenterology Branch, Chinese Medical Association; Functional Gastrointestinal Disorders Collaborative Group. Expert consensus statement on chronic constipation in China (2019, Guangzhou) [J]. Chin J Dig, 2019, 39(9): 577-578.
- [3] 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, 食管疾病协作组. 中国慢性便秘临床诊断与治疗规范 [J]. 中华消化杂志, 2024, 44(10): 649-658.
Gastrointestinal Motility Group, Functional Gastrointestinal Disorders Collaborative Group, Esophageal Diseases Collaborative Group, Gastroenterology Branch, Chinese Medical Association. Expert clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic constipation in China [J]. Chin J Dig, 2024, 44(10): 649-658.
- [4] BARBERIO B, JUDGE C, SAVARINO E V, 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.
- [5] PENG Y, LIU F, QIAO Y, et al. Association of abnormal bowel health with major chronic diseases and risk of mortality [J]. Ann Epidemiol, 2022, 75: 39-46.
- [6] WU S, YUAN G, WU L, et al. Identifying the association between depression and constipation: An observational study and Mendelian randomization analysis [J]. J Affect Disord, 2024, 359: 394-402.
- [7] BHARUCHA A E, LACY B E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation [J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1232-1249.
- [8] 陈启仪, 丁曙晴, 杜晓泉, 等. 功能性便秘中西医结合诊疗专家共识(2025年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(3): 195-216.
CHEN Q Y, DING S Q, DU X Q, et al. Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine diagnosis and treatment of functional constipation (2025) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2025, 33(3): 195-216.
- [9] 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 X D. Expert consensus on TCM diagnosis and treatment of constipation (2024) [J]. J Tradit Chin Med, 2025, 66(3): 321-328.
- [10] 文婧, 周宇, 李胜杰, 等. 结肠慢传输型便秘动物模型研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(5): 964-969.
WEN J, ZHOU Y, LI S J, et al. Research progress in colonic slow transit constipation animal models [J]. Med Recap, 2022, 28(5): 964-969.
- [11] 段晓峰, 王亚文, 耿旭芳, 等. 桑叶水提物改善肠肌运动及缓解便秘的作用 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(15): 344-351.
DUAN X F, WANG Y W, GENG X F, et al. Effect of mulberry leaf water extract on improving intestinal muscle movement and relieving constipation [J]. Sci Technol Food Ind, 2022, 43(15): 344-351.
- [12] 王欣月. 不同腧穴配伍治疗功能性便秘家兔的协同与拮抗作用研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
WANG X Y. Research on synergistic and antagonistic effects of different acupoint combinations in treating functional constipation in rabbits [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [13] 朱丹, 李艳梅, 姚树坤, 等. 个体化慢性结肠电刺激对慢传输型便秘模型犬排便及胃肠传输的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(4): 718-723.
ZHU D, LI Y M, YAO S K, et al. Effects of individualized chronic colonic electrical stimulation on defecation and gastrointestinal transit in slow transit constipation dogs [J]. J Clin Pathol Res, 2018, 38(4): 718-723.
- [14] 彭雄, 郭芳瑞, 曹宇航, 等. 加味健猪散对母猪便秘的防治效果 [J]. 中国兽医杂志, 2023, 59(3): 131-135.
PENG X, GUO F R, CAO Y H, et al. Prevention and treatment of constipation in sows with Jiawei Jianzhu San [J]. Chin J Vet Med, 2023, 59(3): 131-135.
- [15] 倪庆纯, 贺争鸣. 实验 beagle 犬 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2023: 60.
NI Q C, HE Z M. Experimental beagle dogs [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2023: 60.
- [16] 朱丹, 陈朔, 姚树坤, 等. 慢传输型便秘犬模型的建立及其排便、胃肠传输和病理学评价 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(22): 1786-1791.
ZHU D, CHEN S, YAO S K, et al. Establishment of a canine slow transit constipation model and evaluation of defecation, gastrointestinal transit and pathological sections [J]. Natl Med J China, 2018, 98(22): 1786-1791.
- [17] 车思艳, 王妮, 吴苗苗. 猪的肠道黏液屏障 [J]. 动物营养学报, 2024, 36(2): 681-690.
CHE S Y, WANG N, WU M M. Intestinal mucus barrier in pigs [J]. Chin J Anim Nutr, 2024, 36(2): 681-690.
- [18] ZHU B, WANG Y, YAN G, et al. A gastrointestinal electrical stimulation system based on transcutaneous power transmission technology [J]. Gastroenterol Res Pract, 2014, doi: 10. 1155/2014/728572.
- [19] 林强, 张静瑜, 秦小金, 等. Cajal 间质细胞在慢传输型便秘中的作用及番泻苷 A 的治疗作用 [J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(6): 552-559.
LIN Q, ZHANG J Y, QIN X J, et al. Roles of interstitial cells of Cajal in slow transit constipation and therapeutic effect of sennoside A [J]. J Shanxi Med Univ, 2020, 51(6): 552-559.
- [20] LIANG C, WANG K, YU Z, et al. Development of a novel mouse constipation model [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(9): 2799-2810.
- [21] 李雪玉, 柯敏辉. 慢传输型便秘动物模型的研究进展 [J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(10): 2065-2068.
LI X Y, KE M H. Progress in animal models of slow transit constipation [J]. Chin J Exp Surg, 2021, 38(10): 2065-2068.
- [22] 何佳慧, 何杰滢, 张百荣, 等. 肝郁证便秘型肠易激综合征模型的建立与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12):

- 1555-1563.
HE J H, HE J Y, ZHANG B R, et al. Establishment and evaluation of constipated irritable bowel syndrome model with liver depression syndrome [J]. *Acta Lab Anim Sci Sinica*, 2023, 31(12): 1555-1563.
- [23] 邹百仓, 董蕾, 曹铭波, 等. 肠易激综合征模型大鼠的大脑和消化道中5-HT的表达与病理作用[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2008, 29(1): 42-46.
ZOU B C, DONG L, CAO M B, et al. Expression and role of 5-hydroxytryptamine in the brain and intestine in rats with irritable bowel syndrome [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ: Med Sci*, 2008, 29(1): 42-46.
- [24] 王朝晖, 赵延红, 肖美芳, 等. 大鼠便秘模型制作的初步实验研究[J]. *现代中医药*, 2004, 3(3): 53-54.
WANG Z H, ZHAO Y H, XIAO M F, et al. Preliminary experimental study on the establishment of rat constipation model [J]. *Mod Tradit Chin Med*, 2024, 3(3): 53-54.
- [25] YI R, ZHOU X, LIU T, et al. Amelioration effect of *Lactobacillus plantarum* KFY02 on low-fiber diet-induced constipation in mice by regulating gut microbiota [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 938869.
- [26] 张婷, 刘富林, 谭周进, 等. 枳术丸汤剂中枳实不同剂量配伍对慢传输型便秘小鼠肠道菌群多样性的影响[J]. *中国微生物生态学杂志*, 2022, 34(11): 1275-1282.
ZHANG T, LIU F L, TAN Z J, et al. Effects of different doses of *Aurantii Fructus immaturus* in Zhizhuwan decoction on intestinal microflora diversity in mice with slow transit constipation [J]. *Chin J Microecol*, 2022, 34(11): 1275-1282.
- [27] 齐丽娟, 聂燕敏, 张维, 等. 小鼠低纤维膳食便秘模型的初步研究[J]. *毒理学杂志*, 2019, 33(5): 357-360.
QI L J, NIE Y M, ZHANG W, et al. A study on the low fiber diet-induced constipation in a mouse model [J]. *J Toxicol*, 2019, 33(5): 357-360.
- [28] LI Z, LI X, TANG S, et al. *Moringa oleifera* Lam. leaf improves constipation of rats induced by low-fiber-diet: A proteomics study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318 (Pt A): 116936.
- [29] 岳星男, 黎彩凤, 白颖璐, 等. 辣木叶对低纤维膳食致便秘大鼠肠道菌群的调控研究[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(11): 68-74.
YUE X N, LI C F, BAI Y L, et al. Regulatory effect of *Moringa oleifera* leaves on intestinal flora in rats with constipation induced by a low-fiber diet [J]. *Chin Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2023, 39(11): 68-74.
- [30] 张文仁. 牛奶致小鼠便秘模型的建立与机制探讨[D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
ZHANG W R. Method and mechanism of constipation model in mice induced by milk [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2009.
- [31] WANG X, GUO R, YU Z, et al. *Torreya grandis* kernel oil alleviates loperamide-induced slow transit constipation via up-regulating the colonic expressions of Occludin/Claudin-1/
ZO-1 and 5-HT₃R/5-HT₄R in BALB/c mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(4): e2300615.
- [32] DENG Z, FU Z, YAN W, et al. The different effects of Chinese herb solid drink and lactulose on gut microbiota in rats with slow transit constipation induced by compound diphenoxylate [J]. *Food Res Int*, 2021, 143: 110273.
- [33] ZHANG Y G, SHAO W J, GU Y F, et al. Effects of sacral nerve stimulation with acupuncture on gut transit time and c-kit expression in colon of rats with slow transit constipation [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 15038362.
- [34] 章洪鹏, 徐家明, 汤东, 等. 洛哌丁胺、硫酸铝和限水法制作便秘大鼠模型的效果对比研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2018, 21(8): 594-598.
ZHANG H P, XU J M, TANG D, et al. Comparative study on the effects of loperamide, aluminum sulfide and water restriction on constipation rat models [J]. *Chin J Curr Adv Gen Surg*, 2018, 21(8): 594-598.
- [35] CUI M, LI Y, ZHENG T, et al. Efficacy and molecular mechanism of quercetin on constipation induced by berberine via regulating gut microbiota [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6228.
- [36] MENG Y Y, LI Q D, FENG Y, et al. Animal models of cathartic colon [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(6): 1251-1258.
- [37] XU 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]. *J Integr Med*, 2023, 21(4): 397-406.
- [38] LIU Q, KE D, CHEN Y, et al. Effects of Liqi Tongbian decoction on gut microbiota, SCFAs production, and 5-HT pathway in STC rats with Qi stagnation pattern [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1337078.
- [39] LUO M, XIE P, DENG X, et al. Rifaximin ameliorates loperamide-induced constipation in rats through the regulation of gut microbiota and serum metabolites [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4502.
- [40] 姚玉乔, 许淑珍, 杨沛月, 等. 枳术汤调控 AQP3、NF- κ B 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 Y Q, XU S Z, YANG P Y, et al. Improvement effect and mechanism of Zhizhu decoction on functional constipation in rats by regulating AQP3 and NF- κ B pathways [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(18): 4507-4511.
- [41] 于贺美, 韩晴, 黄贺明. 肉苁蓉提取物对功能性便秘大鼠胃肠动力学、肠神经递质、水通道蛋白3、8的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(8): 1951-1954.
YU H M, HAN Q, HUANG H M. Effects of *Cistanche deserticola* extract on gastrointestinal motility, intestinal neurotransmitters, and aquaporins 3 and 8 in rats with functional constipation [J]. *Chin J Gerontol*, 2025, 45(8): 1951-1954.
- [42] 王宇航, 陈颖, 夏铭徽, 等. 推拿对阿片类药物性便秘大鼠

- TRPV1, β -arrestin2, MOR 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(8):4367-4371.
- WANG Y H, CHEN Y, XIA M H, et al. Effects of Tuina on TRPV1, β -arrestin2 and MOR in opioid-induced constipation rats[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(8):4367-4371.
- [43] KANEMASA T, KOIKE K, ARAI T, et al. Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist, *in vitro* and *in vivo* models of opioid-induced constipation[J]. Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(5):e13563.
- [44] 刘芳,唐学贵,王秋晓,等. 麻仁丸对阿片类药物相关性便秘(OIC)大鼠的治疗作用与机制[J]. 中药材, 2022, 45(2):437-442.
- LIU F, TANG X G, WANG Q X, et al. Therapeutic effect and mechanism of Maren pills on rats with opioid-induced constipation (OIC) [J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(2):437-442.
- [45] 林仁敬,鲁海燕,何永恒,等. 白术七物颗粒剂对气阴两虚型慢传输型便秘模型大鼠结肠组织 c-kit 的影响及其作用机制[J]. 中国全科医学, 2017, 20(21):2640-2643.
- LIN R J, LU H Y, HE Y H, et al. Effect and mechanism of Atractyloides Qiwu granules on c-kit expression level in colon tissues of STC rats with Qi-Yin deficiency [J]. Chin Gen Pract, 2017, 20(21):2640-2643.
- [46] KURZ A, SESSLER D I. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies [J]. Drugs, 2003, 63(7):649-671.
- [47] 黄小丽,陈琳,陈晨,等. 3种便秘模型比较研究[J]. 四川动物, 2015, 34(1):111-116.
- HUANG X L, CHEN L, CHEN C, et al. Comparison of three kinds of type constipation model[J]. Sichuan J Zool, 2015, 34(1):111-116.
- [48] 陈芳,石米扬. 蔗糖铝致便秘作用机制的研究[J]. 中国药师, 2004, 7(8):601-602.
- CHEN F, SHI M Y. Study on the mechanism of constipation caused by sucralfate[J]. Chin Pharm, 2004, 7(8):601-602.
- [49] 吴迪,范明松,李志雄,等. 小檗碱诱导大鼠便秘模型的初步研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(36):62-63.
- WU D, FAN M S, LI Z X, et al. The preliminary research on the rat model of constipation induced by berberine [J]. Chin Med Her, 2011, 8(36):62-63.
- [50] 关永俊. Cajal间质细胞的自噬与慢传输型便秘之间的关系[D]. 唐山:华北理工大学, 2016.
- GUAN Y J. Relationship of autophagy and slow transit constipation in Cajal cells [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2016.
- [51] 谭正怀,张媛,程蕾,等. 小檗碱、巴马亭及黄连总生物碱对胆碱能神经的作用[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6):20-22.
- TAN Z H, ZHANG Y, CHENG L, et al. Effects of berberine, palmartine and total alkaloids from *Rhizoma coptidis* on cholinergic nerve[J]. Chin Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2006, 22(6):20-22.
- [52] 黄晓东,罗和生,余保平,等. 小檗碱对豚鼠回肠电解质转运影响的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(1):14-17.
- HUANG X D, LUO H S, YU B P, et al. Inhibition of electrolyte transport in isolated guinea-pig ileum by berberine [J]. Chin J Pathophysiol, 2003, 19(1):14-17.
- [53] 何友成,蒋风茹,周盐,等. 基于中西医病证特点的泻剂结肠动物模型的临床吻合度分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22):146-154.
- HE Y C, JIANG F R, ZHOU Y, et al. Fitting degrees of cathartic colon animal models with disease characteristics of western medicine and syndrome characteristics of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(22):146-154.
- [54] 何友成,蒋风茹,李思汉,等. 基于络病理论探讨辛润通络法治疗泻剂结肠的理论内涵[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(3):47-51.
- HE Y C, JIANG F R, LI S H, et al. Discussion on the theoretical connotation of Xinrun Tongluo method in treating cathartic colon based on the theory of collateral diseases[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2024, 58(3):47-51.
- [55] 胡琴. 三种食物提取物对抗生素诱导的便秘小鼠模型的肠道功能调节作用[D]. 湛江:广东海洋大学, 2020.
- HU Q. Effect of three food extracts on the regulation of intestinal function of an antibiotic induced constipation mouse model[D]. Zhanjiang:Guangdong Ocean University, 2020.
- [56] 马春星,唐铁轮,陈启仪,等. 应用肠神经节消融术制备一种新型大鼠慢传输型便秘模型[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(5):491-496.
- MA C X, TANG T L, CHEN Q Y, et al. Establishment of rat slow transit constipation model by selective chemical ablation of the enteric plexus[J]. Chin J Gastrointest Surg, 2015, 18(5):491-496.
- [57] 王玲朝,王春晖,江逊,等. 先天性巨结肠乳鼠模型的建立和评价[J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(3):217-222.
- WANG L C, WANG C H, JIANG X, et al. Establishment and evaluation of Hirschsprung's disease neonatal rat model [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2010, 5(3):217-222.
- [58] GE X, ZHAO W, DING C, et al. Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):441.
- [59] YU Z Y, LI M, ZHANG H, et al. Correlation between slow transit constipation and spleen deficiency, and gut microbiota: A pilot study[J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(3):353-363.
- [60] 李雪,耿学斯,程一乘,等. 低纤维饮食联合二甲蓝肛门注射法建立功能性排便障碍动物模型[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(2):162-167.
- LI X, GENG X S, CHENG Y C, et al. Low-fiber diet combined with methylene blue anal injection to establish an animal model of functional defecation disorder [J]. J

- Gastroenterol Hepatol, 2021, 30(2): 162-167.
- [61] 马春星. 应用肠神经消融术建立功能性便秘大鼠动物模型[D]. 南京: 南京大学, 2015.
- MA C X. Establishment of rat functional constipation models by selective chemical ablation of the enteric plexus [D]. Nanjing: Nanjing University, 2015.
- [62] 吴先哲. 采用直肠部分缩窄法构建出口梗阻性便秘动物模型的研究[J]. 结直肠肛门外科, 2008, 14(4): 223-226.
- WU X Z. To construct the animal model of outlet obstructive constipation by partly constricting the rectum of rats [J]. J Colorectal Anal Surg, 2008, 14(4): 223-226.
- [63] LEE S W, HAN H C. Methylene blue application to lessen pain: Its analgesic effect and mechanism [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 663650.
- [64] VUTSKITS L, BRINER A, KLAUSER P, et al. Adverse effects of methylene blue on the central nervous system [J]. Anesthesiology, 2008, 108(4): 684-692.
- [65] GÜLER S A, KIRNAZ S, ŞİMŞEK T, et al. Cutaneous adverse effects of methylene blue in an animal skin-flap model [J]. Acta Chir Belg, 2020, 120(3): 167-172.
- [66] LIU W, WU R D, DONG Y L, et al. Neuroepithelial stem cells differentiate into neuronal phenotypes and improve intestinal motility recovery after transplantation in the aganglionic colon of the rat [J]. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19(12): 1001-1009.
- [67] YONEDA A, SHIMA H, NEMETH L, et al. Selective chemical ablation of the enteric plexus in mice [J]. Pediatr Surg Int, 2002, 18(4): 234-237.
- [68] GEISBAUER C L, WU B M, DUNN J C Y. Transplantation of enteric cells into the aganglionic rodent small intestines [J]. J Surg Res, 2012, 176(1): 20-28.
- [69] 徐毅, 王诗怡, 范一宏, 等. 枳实水提物对大鼠泻剂结肠肠壁神经丛的影响及机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 761-767.
- XU Y, WANG S Y, FAN Y H, et al. Effects and mechanism of aqueous extracts of Fructus Aurantii Immaturus (FAI) on intestinal plexus in cathartic colon of rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(2): 761-767.
- [70] 朱贞敏, 刘洋, 刘春香, 等. 基于 let-7f-2-3p/SCN1A 轴探究加味肾气丸对泻剂结肠大鼠肠动力障碍的影响[J]. 中药材, 2022, 45(3): 698-704.
- ZHU Z M, LIU Y, LIU C X, et al. Effects of Jiawei Shenqi pills on intestinal motility disorder in cathartic colon rats based on let-7f-2-3p/SCN1A axis [J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(3): 698-704.
- [71] 朱贞敏, 计美雪, 唐攀, 等. 基于 Cajal 间质细胞探讨加味肾气丸治疗泻剂结肠的作用机制[J]. 胃肠病学, 2021, 26(1): 17-23.
- ZHU Z M, JI M X, TANG P, et al. Role of Jiawei Shenqi-wan in treatment of cathartic colon on the basis of interstitial cells of Cajal [J]. Gastroenterology, 2021, 26(1): 17-23.
- [72] 卢慧敏, 程婷, 张童, 等. 副干酪乳酪杆菌 CCFM1164 通过调节菌群-肠神经免疫互作缓解泻剂结肠[J]. 食品与发酵工业, 2025, 51(5): 111-118.
- LU H M, CHENG T, ZHANG T, et al. Alleviation of cathartic colon by *Lactocaseibacillus paracasei* CCFM1164 through modulation of microbiota and intestinal neuroimmune interactions [J]. Food Ferment Ind, 2025, 51(5): 111-118.
- [73] 刘双, 谢懿焯, 郭智月, 等. 桃核承气汤对热秘型功能性便秘大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2025, 31(3): 350-358.
- LIU S, XIE Y X, GUO Z Y, et al. Effects of Taohe Chengqi decoction on gut microbiota of rats with functional constipation [J]. Chin J Surg Int Tradit West Med, 2025, 31(3): 350-358.
- [74] 吴晓青, 胡昌江, 赵玲, 等. 生、熟大黄在大承气汤中对热结便秘小鼠泻下作用的比较研究[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2394-2396.
- WU X Q, HU C J, ZHAO L, et al. Comparative study on the purgative effect of raw and processed *Rheum palmatum* L. in Dachengqi decoction on mice with heat-binding constipation [J]. Chin Tradit Patent Med, 2014, 36(11): 2394-2396.
- [75] 谢建超, 吴国泰, 牛亭惠, 等. 便秘动物模型的复制概况及评价[J]. 实验动物科学, 2016, 33(5): 64-67.
- XIE J C, WU G T, NIU T H, et al. Copy before animal model of constipation and evaluation [J]. Lab Anim Sci, 2016, 33(5): 64-67.
- [76] 陈俊仁, 王代波, 李轶, 等. 巴豆油治疗寒积便秘的“毒-效”关系研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(9): 3164-3173.
- CHEN J R, WANG D B, LI Y, et al. Study on the toxic-effect relationship of Croton tiglium L. oil in the treatment of cold accumulation constipation [J]. World Sci Tech Mod Tradit Chin Med, 2023, 25(9): 3164-3173.
- [77] CHEN D, XIONG Y, TANG Z, et al. Characteristics of deslanoside-induced modulation on jejunal contractility [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(41): 5889-5896.
- [78] YANG X, XI T, LI Y, et al. Oxytocin decreases colonic motility of cold water stressed rats via oxytocin receptors [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(31): 10886-10894.
- [79] 刘启鸿, 柯晓, 骆云丰, 等. 基于伪无菌实验与肠菌移植技术研究气滞证慢传输型便秘模型大鼠肠道菌群对肠道动力的影响[J]. 中医杂志, 2024, 65(9): 943-948.
- LIU Q H, KE X, LUO Y F, et al. Study on the effect of intestinal flora on intestinal motility in rats with slow transit constipation of qi stagnation pattern based on pseudo-sterile experiment and fecal microbiota transplantation [J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(9): 943-948.
- [80] MENKE A. The HPA axis as target for depression [J]. Curr Neuropharmacol, 2024, 22(5): 904-915.
- [81] YANG D, SUN Y, WEN P, et al. Chronic stress-induced serotonin impairs intestinal epithelial cell mitochondrial biogenesis via the AMPK-PGC-1alpha axis [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(11): 4476-4495.

- [82] JIANG Z, WANG F, ZHAO Y, et al. *Hypericum perforatum* L. attenuates depression by regulating *Akkermansia muciniphila*, tryptophan metabolism and NFkappaB-NLRP2-Caspase1-IL1beta pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155847.
- [83] 蒋风茹,何友成,吴月,等. 基于中西医病证特点的腹泻型肠易激综合征动物模型的临床吻合度分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(6): 218-227.
- JIANG F R, HE Y C, WU Y, et al. Fitting degrees of animal models of diarrhea-irritable bowel syndrome with clinical characteristics of western medicine and traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(6): 218-227.
- [84] YI X, ZHOU K, DENG N, et al. Simo decoction curing spleen deficiency constipation was associated with brain-bacteria-gut axis by intestinal mucosal microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1090302.
- [85] 夏旭婷,樊俊阳,王碧玉,等. 脾虚证慢传输型便秘小鼠模型构建方法的比较研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2014, 34(12): 4-7.
- XIA X T, FAN J Y, WANG B Y, et al. Comparative study on the methods of slow transit constipation mouse models with spleen deficiency syndrome [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2014, 34(12): 4-7.
- [86] ZHU S, YU Q, XUE Y, et al. *Bifidobacterium bifidum* CCFM1163 alleviates cathartic colon by activating the BDNF-TrkB-PLC/IP(3) pathway to reconstruct the intestinal nerve and barrier [J]. *Food Funct*, 2025, 16(5): 2057-2072.
- [87] CHENXING W, JIE S, YAJUAN T, et al. The rhizomes of *Atractylodes macrocephala* Koidz improve gastrointestinal health and pregnancy outcomes in pregnant mice via modulating intestinal barrier and water-fluid metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117971.
- [88] 杜丽东,任远,吴国泰,等. 当归对实验性血虚便秘模型小鼠结肠组织形态和黏液分泌的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(4): 367-370.
- DU L D, REN Y, WU G T, et al. Effect of *Angelica sinensis* radix on colonic morphology and mucus secretion of experimental XuexuBianmi model mice [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2018, 34(4): 367-370.
- [89] 罗雯鹏,王真权,周佳敏,等. 生血通便颗粒对血虚肠燥型慢传输型便秘大鼠结肠肌电及Ca²⁺/CaM/MLCK信号通路的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(2): 97-103.
- LUO W P, WANG Z Q, ZHOU J M, et al. Effects of Shengxue Tongbian granules on colonic myoelectric and Ca²⁺/CaM/MLCK signaling pathway in rats with slow transit constipation of blood-deficiency and intestinal dryness syndrome [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2024, 31(2): 97-103.
- [90] 刘五州,妥海燕,杜丽东,等. 当归对血虚便秘模型小鼠的治疗作用及机制研究[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2016, 33(2): 1-4.
- LIU W Z, TUO H Y, DU L D, et al. The therapeutic effect of *Angelica sinensis* on mice with constipation due to blood deficiency and its possible mechanism [J]. *J Gansu Univ Chin Med*, 2016, 33(2): 1-4.
- [91] 晏乙月,倪婉晔,赵荣华,等. 基于骨髓造血微环境探讨砂烫三七对血虚大鼠的补血作用[J]. *中成药*, 2025, 47(5): 1672-1679.
- YAN Y Y, NI W Y, ZHAO R H, et al. Study on the blood-nourishing effect of sand-scorched *Panax notoginseng* on blood-deficient rats based on bone marrow hematopoietic microenvironment [J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2025, 47(5): 1672-1679.
- [92] 吕艳锋,张成博,喻苗,等. 玉烛散对血虚型慢传输型便秘小鼠结肠平滑肌细胞内Ca²⁺浓度及收缩的影响[J]. *中国现代普通外科进展*, 2016, 19(5): 337-342.
- LYU Y F, ZHANG C B, YU M, et al. Effects of Xuexu type slow transit constipation of mice colonic smooth muscle cells on intracellular free Ca²⁺ concentrations and contraction on Yuzhu powder [J]. *Chin J Curr Adv Gen Surg*, 2016, 19(5): 337-342.
- [93] 刘德亮. 增液汤对津亏衰老便秘大鼠肠道菌群及宿主代谢影响研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- LIU DL. Study on the effect of Zengye decoction on intestinal flora and host metabolism in aged constipation rats with fluid-deficiency [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2018.
- [94] 冯智,陈强,李毅忠,等. 黄芪增液汤对便秘大鼠结肠AQP9的表达影响[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(6): 147-149.
- FENG Z, CHEN Q, LI Y Z, et al. Effect of Huangqi Zengye decoction on expression of colonic AQP9 in constipation rats [J]. *Clin J Chin Med*, 2020, 12(6): 147-149.
- [95] 刘瑶,张洪利,成金乐,等. 玄参破壁粉粒对便秘模型小鼠增液通便作用的研究[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(9): 2142-2143.
- LIU Y, ZHANG H L, CHENG J L, et al. Study on the effect of *Scrophularia ningpoensis* broken wall granules on fluid increasing and defecation promoting in constipated model mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2011, 22(9): 2142-2143.
- [96] 杜丽东,任远,牛亭惠,等. 3种模拟中医体证的体虚便秘大鼠模型建立及效果观察[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(2): 140-145.
- DU L D, REN Y, NIU T H, et al. Establishment and effect observation on three kinds of Ti-Xu with constipation rat models [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2017, 33(2): 140-145.
- [97] 谢丽,陈冬梅,朱星琿,等. 阴虚肠燥证便秘大鼠模型的建立及其评价[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(3): 1140-1146.
- XIE L, CHEN D M, ZHU X H, et al. Establishment of a rat model of constipation with syndrome of yin deficiency with intestinal dryness and its evaluation [J]. *World Sci Tech Mod Tradit Chin Med*, 2023, 25(3): 1140-1146.
- [98] 张远哲,董文然,赵罗娜,等. 附子-肉桂配伍对阳虚型慢传

- 输型便秘大鼠肠动力及SCF、c-Kit表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(10):1228-1235.
- ZHANG Y Z, DONG W R, ZHAO L N, et al. Effect of Aconiti Lateralis Radix Praeparata combined with Cinnamomi Cortex on intestinal motility and expression of SCF and c-Kit in slow transit constipation rats with Yang deficiency syndrome[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2023, 43(10): 1228-1235.
- [99] 张远哲, 赵罗娜, 简胜男, 等. 3种方法建立阳虚型慢传输型便秘大鼠模型的比较研究[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5):618-628.
- ZHANG Y Z, ZHAO L N, JIAN S N, et al. Establishment of a Yang-deficiency slow transit constipation rat model by three methods: A comparative study[J]. Acta Lab Anim Sci Sinica, 2023, 31(5):618-628.
- [100] 刘聪, 张悦, 张润涛, 等. 基于Ca²⁺-CaMK II信号通路的济川煎治疗阳虚便秘的作用及分子机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2):366-372.
- LIU C, ZHANG Y, ZHANG R T, et al. Study on molecular mechanism of Jichuanjian improving Yang deficiency constipation based on Ca²⁺-CaMK II signaling pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(2):366-372.
- [101] 蔡华艳. 麻子仁丸和济川煎对阴虚证和阳虚证STC大鼠模型干预的实验研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- CAI H Y. Experimental study on the intervention of Maren pills and Jichuan decoction on STC rat models with yin deficiency syndrome and Yang deficiency syndrome [D]. Beijing:Beijing University of Chinese Medicine, 2013.
- [102] 赵芮, 韩玮玮, 王本军, 等. 附子丁香散加味穴位贴敷对便秘大鼠结肠组织PGP9.5及BDNF蛋白表达的影响[J]. 西部中医药, 2024, 37(9):21-24.
- ZHAO R, HAN W W, WANG B J, et al. Influence of acupoint application of modified Fuzi Dingxiang powder on the expressions of PGP9.5 and BDNF protein in colon tissue of constipation rats[J]. West J Tradit Chin Med, 2024, 37(9): 21-24.
- [103] 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 R J, TAN R. Effect of Baizhu Qiwu granules on VIP and SP of colon tissue of rats with colonic slow transit constipation of Qi and Yin deficiency type [J]. Chin Gen Pract, 2016, 19(3):336-339.
- [104] 何友成, 蒋风茹, 吴月, 等. 大黄酸诱导的泻剂结肠大鼠模型气阴两虚伴气滞血瘀证候分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20250314.
- HE Y C, JIANG F R, WU Y, et al. Analysis of Qi and Yin deficiency with Qi stagnation and blood stasis in rat model of rhein-induced cathartic colon [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20250314.
- [105] 于大远, 李维康, 李雪, 等. 自拟益气养血方对气血两虚型功能性便秘大鼠肠道菌群影响的实验研究[J]. 环球中医药, 2021, 14(12):2149-2156.
- YU D Y, LI W K, LI X, et al. Experimental study on the effects of self-formulated Yiqi Yangxue decoction on intestinal flora of functional constipation rats with deficiency of Qi and blood[J]. Glob Tradit Chin Med, 2021, 14(12): 2149-2156.
- [106] 李嘉臻, 梅春霞, 黄尹, 等. 长双歧杆菌CCFM1240通过调节肠神经-免疫交互缓解ERβ下调引起的便秘[J]. 食品与发酵工业, 2025, 51(11):1-11.
- LI J Z, MEI C X, HUANG Y, et al. *Bifidobacterium longum* CCFM1240 relieves constipation caused by downregulation of ERβ by modulating enteric nervous-immune interaction [J]. Food Ferment Ind, 2025, 51(11):1-11.
- [107] 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.
- YIN K, CHEN K L, LIU Y W, et al. Effect of Atractylodis Macrocephalae Rhizoma on short-chain fatty acids and intestinal barrier in mice with slow-transit constipation [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(6):66-74.
- [108] GAO C, LI G, WANG T, et al. Rhubarb extract relieves constipation by stimulating mucus production in the colon and altering the intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 138:111479.
- [109] GAO X, HU Y, TAO Y, et al. *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf aqueous extract ameliorates loperamide-induced constipation in mice by promoting gastrointestinal motility and regulating the gut microbiota[J]. Front Microbiol, 2022, 13:1017804.
- [110] WU T, YANG M, JIN L, et al. Theaflavin-3, 3'-digallate (TF3) attenuated constipation by promoting gastrointestinal motility and modulating the gut microbiota: A comparative study of TF3 and the anti-constipation drug mosapride in mice [J]. Food Chem, 2025, 465(Pt 2):142048.
- [111] LI B, LI M, LUO Y, et al. Engineered 5-HT producing gut probiotic improves gastrointestinal motility and behavior disorder[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:1013952.
- [112] HUANG Y, GUO Y, LI X, et al. Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* GUANKE on diphenoxylate-induced slow transit constipation and gut microbiota in mice[J]. Nutrients, 2023, 15(17):3741.
- [113] YANG W, GAO X, LIN J, et al. Water-insoluble dietary fiber from walnut relieves constipation through *Limosilactobacillus reuteri*-mediated serotonergic synapse and neuroactive ligand-receptor pathways[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 283(Pt4): 137931.
- [114] XU M, WANG W, SU S, et al. Arecoline alleviated loperamide induced constipation by regulating gut microbes and the expression of colonic genome[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 264:115423.
- [115] LIU J, JI L, WANG Y, et al. Tongbian decoction inhibits cell autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway to treat

- constipation rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119139.
- [116] LI R, XU S, LI B, et al. Gut indigenous *Ruminococcus gnavus* alleviates constipation and stress-related behaviors in mice with loperamide-induced constipation[J]. *Food Funct*, 2023, 14(12): 5702-5715.
- [117] 曹洋, 钟峰, 文钱, 等. 基于胶质细胞源性神经营养因子甲基化修饰探讨电针改善慢传输型便秘大鼠肠动力的作用机制[J]. *针刺研究*, 2022, 47(2): 141-147.
- CAO Y, ZHONG F, WEN Q, et al. Effect of electroacupuncture on gastrointestinal motility in rats with slow transit constipation based on GDNF methylation modification[J]. *Acupunct Res*, 2022, 47(2): 141-147.
- [118] ZHANG Y, CHEN B, XIE X, et al. Role of Tenascin-X in regulating TGF-beta/Smad signaling pathway in pathogenesis of slow transit constipation[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(7): 717-724.
- [119] 陈思敏, 陈泰宇, 张智彬, 等. 基于 MAPK 信号探讨增液汤调节慢传输型便秘大鼠 Cajal 间质细胞增殖与凋亡的作用机制研究[J]. *中药材*, 2023, 46(9): 2324-2329.
- CHEN S M, CHEN T Y, ZHANG Z B, et al. Study on the mechanism of Zengye decoction regulating the proliferation and apoptosis of interstitial cells of Cajal in rats with slow transit constipation based on MAPK signaling[J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46(9): 2324-2329.
- [120] ZHANG X, ZHENG F J, ZHANG Z. Therapeutic effect of *Cistanche deserticola* on defecation in senile constipation rat model through stem cell factor/c-kit signaling pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32): 5392-5403.
- [121] MA Y, CHEN Y, ZHENG Y, et al. SCF/c-kit signaling pathway participates in ICC damage in neurogenic bladder[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(16): 2074-2080.
- [122] ZHANG J, GAO N, JIANG H, et al. Comparative study on alleviating effect of kiwi berry (*Actinidia arguta*) polysaccharide and polyphenol extracts on constipated mice[J]. *Food Res Int*, 2022, 162(Pt A): 112037.
- [123] KASHYAP P, GOMEZ-PINILLA P J, POZO M J, et al. Immunoreactivity for Ano1 detects depletion of Kit-positive interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(8): 760-765.
- [124] FOONG D, ZHOU J, ZARROUK A, et al. Understanding the biology of human interstitial cells of Cajal in gastrointestinal motility[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12).
- [125] WANG Y, JIANG H, WANG L, et al. Luteolin ameliorates loperamide-induced functional constipation in mice[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2023, 56: e12466.
- [126] 孔竞谊. 硝菔通结方促进慢传输型便秘大鼠肠神经网络结构修复的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- KONG J Y. Experimental study on Xiaofu Tongjie Fang in promoting repair of enteric nervous system network structure in slow transit constipation rats[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [127] 张文隆, 魏柯健, 董子墨, 等. 基于 SCFAs/5-HT 途径研究桃胶粉对过食“辛辣醇酒”致便秘小鼠的作用[J]. *中草药*, 2024, 55(20): 6983-6994.
- ZHANG W L, WEI K J, DONG Z M, et al. Effects of peach gum powder on constipated mice induced by excessive consumption of "spicy alcohol" based on SCFAs/5-HT pathway[J]. *Chin Herb Med*, 2024, 55(20): 6983-6994.
- [128] 马雪巍, 唐学贵. 基于 AQP3、AQP4、AQP9 探讨白术对慢传输型便秘大鼠的作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(6): 79-84, 273-276.
- MA X W, TANG X G. Exploring mechanism of Baizhu (*Atractylodes Macrocephalae* Rhizoma) on rats with slow transit constipation based on AQP3, AQP4 and AQP9[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2025, 43(6): 79-84, 273-276.
- [129] 杜丽东, 雒军, 吴国泰, 等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白8表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(7): 44-48.
- DU L D, LUO J, WU G T, et al. Effects of *Angelica sinensis* radix on expressions of AQP8 in colon of blood-deficiency constipation in mice[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2018, 25(7): 44-48.
- [130] CAO J, WANG K, LI N, et al. Soluble dietary fiber and cellulose from *Saccharina japonica* by-product ameliorate Loperamide-induced constipation via modulating enteric neurotransmitters, short-chain fatty acids and gut microbiota[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 226: 1319-1331.
- [131] LI S, HE Y, ZHANG H, et al. Formulation of traditional Chinese medicine and its application on intestinal flora of constipated rats[J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19(1): 212.
- [132] LAN J, WANG K, CHEN G, et al. Effects of inulin and isomalto-oligosaccharide on diphenoxylate-induced constipation, gastrointestinal motility-related hormones, short-chain fatty acids, and the intestinal flora in rats[J]. *Food Funct*, 2020, 11(10): 9216-9225.
- [133] YIN H, GAO X, YANG H, et al. Total alditols from *Cistanche deserticola* attenuate functional constipation by regulating bile acid metabolism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 320: 117420.

[责任编辑 顾雪竹]