

## 综 述

# 功能性便秘的发病机制及中西医治疗与离子通道关系的研究进展

苏 静综述, 林 江审校

**【摘要】** 功能性便秘(FC)病因尚不十分明确, 治疗困难。近年来各项针对 FC 的发病机制及中西医药物研究不断被业内学者所报道。文章主要对近年来有关离子通道与 FC 关系的基础研究、离子通道介导治疗便秘的临床试验、通便中药对离子通道影响的实验研究以及离子通道在 FC 发病中的作用进行综述。

**【关键词】** 功能性便秘; 离子通道; 结肠分泌; 结肠运动

**【中图分类号】** R256.35 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)06-0618-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.06.013

## 0 引 言

功能性便秘(functional constipation, FC)是临床上常见的消化系统疾病之一, 2016 年罗马 IV 诊断标准将其定义为每周自发性排便次数少于 3 次、排便为硬粪或干球粪、排便费力、排便有不尽感、排便时有肛门直肠梗阻或堵塞感、排便需要手法辅助中至少出现 2 项, 且无解剖形态、神经、代谢异常<sup>[1]</sup>。我国婴幼儿便秘发病率占小儿胃肠病门诊的 25%, 其中 FC 占小儿便秘的 90% 以上<sup>[2]</sup>。我国成人 FC 的发病率约 4%~6%。随着年龄的增长其发病率逐渐增高, 60 岁以上人群发病率高达 22%<sup>[3]</sup>。FC 不仅严重影响患者的生活质量, 而且可诱发急性心脑血管疾病和增加罹患结肠癌的风险<sup>[4-6]</sup>。目前, FC 的确切病理生理学机制尚未明确, 可能与结肠传输和肠道分泌异常以及肛门直肠盆底肌肉运动失调有关<sup>[7]</sup>。近年来肠道分泌在便秘发病中的作用逐渐引起重视。在肠道细胞表面存在着多种离子通道, 如氯离子通道、钙离子通道、钾离子通道等。这些离子通道与肠道的分泌和运动密切相关。本文就近年来离子通道在 FC 发病机制中的作用和中西医治疗方面的研究进展作一综述。

## 1 氯离子通道与便秘的关系

氯离子通道是一种广泛分布于有机体细胞膜

和细胞器的阴离子通道, 体内存在不同基因编码、不同种类的氯离子通道, 通过跨膜转运和阴离子通道参与机体多种生物功能<sup>[8]</sup>。氯离子通道不仅运输氯离子, 还转运其他阴离子或离子团<sup>[9]</sup>。氯离子参与了上皮细胞内液体分泌和细胞容积调控等, 在肠道分泌方面起着重要作用。氯离子通道根据调节因素的不同可分为: 配体调节的氯通道、囊性纤维化跨膜传导调节的氯通道(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)、容量感受性氯通道和电压门控氯通道<sup>[10]</sup>。其中, 对 CFTR 在结肠中的作用研究较多。CFTR 为氯离子跨上皮运动提供了选择性通道, 对于跨上皮的盐类转运、液体运输和离子浓度的调节等均具有重要作用<sup>[11]</sup>。Cant 等<sup>[12]</sup>研究发现 CFTR 除运输  $\text{Cl}^-$  和  $\text{HCO}_3^-$ , 还可抑制  $\text{Na}^+$  通道, 激活  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  交换等, 通过促进水盐转运而控制上皮细胞分泌物的量与成分。CFTR 功能异常会使  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+$  和水的出入受到影响, 导致肠液粘稠、水及电解质的过度吸收等。囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)患者常表现出严重便秘, 主要是因编码 CFTR 蛋白的基因发生突变, 使 CFTR 功能异常而出现肠道上皮分泌异常黏稠的黏液所致<sup>[13]</sup>。Kokke 等<sup>[14]</sup>对 230 例儿童 CF 患者进行回顾性队列研究, 发现有 46 例(20%)CF 患儿出现便秘, 与健康儿童相比发病率(4%~5%)明显增高。Verkman 等<sup>[15]</sup>提取 Fischer 大鼠结肠细胞, 运用膜片钳技术研究激活 CFTR 前后肠道  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+$  和水的转运活动, 发现 CFTR 激活后能增加基础肠液分泌。Onur 等<sup>[16]</sup>采用洛哌丁胺诱导小鼠便秘, 再用 CFTR 激活剂作用于便秘小鼠, 可促进肠内液体的分泌, 改善

作者单位: 200030 上海, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科  
(苏 静、林 江)

通信作者: 林 江, E-mail: linjiang@longhua.net

小鼠便秘症状。这些研究提示 CFTR 功能异常,可影响肠道分泌而引发便秘,而 CFTR 激动剂可促进肠道液体分泌而减轻便秘症状。

鲁比前列酮是一种选择性氯通道激活剂,通过激活肠上皮细胞顶部质膜上的  $\text{Cl}^-$  通道,细胞向肠腔内分泌  $\text{Cl}^-$ ,水及其他电解质则伴随这一过程进入肠腔,从而增加肠腔内液体并扩张肠腔,促肠运动进而加快结肠传输,产生通便效果<sup>[17]</sup>。多项随机双盲多中心临床研究显示,约 56.7%~61.3% 的 FC 患者服鲁比前列酮 1d 内即可出现排便,治疗后患者每周自发性排便次数由治疗前 1~2 次提升为 4~5 次<sup>[18-19]</sup>。鲁比前列酮不仅可用于治疗 FC,也可以用于治疗药物性便秘。一项随机、双盲、安慰剂对照研究选取因长期服用阿片类药物导致便秘的 877 例成年患者,随机分配为 2 组,治疗组接受鲁比前列酮 (48 mg/d, 12 周),对照组接受安慰剂,在治疗组中每周自发排便次数增加 > 安慰剂组 (2.0 vs 1.5)<sup>[20]</sup>。

利那洛肽为作用于氯离子通道的另一药物,是由 14 个氨基酸组成的短肽,为肠道内鸟苷酸环化酶 C (receptor guanylate cyclase-C, GC-C) 激动剂。GC-C 在肠道表面广泛分布,通过增加环鸟苷酸 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的合成,激活 CFTR 调节因子,促进肠道内氯离子及碳酸盐释放,使大便性状变软,增加肠道蠕动频率<sup>[21]</sup>。一项纳入 1272 例慢性便秘患者的多中心随机对照研究显示,利那洛肽 (150  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) 能显著改善约 20% 患者的便秘症状,每周自发性排便  $\geq 3$  次,或每周自发排便次数较治疗前增加  $\geq 1$  次或 12 周内自发性排便  $\geq 9$  次,第 1 次自发排便的平均时间是 21.9 h<sup>[22]</sup>。

## 2 钙离子通道与便秘的关系

钙离子通道存在于各种生物组织的细胞膜中,是一类跨膜糖蛋白,可调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度。根据调控通道方式的不同,钙离子通道可分为电压依赖性钙通道 (voltage-dependent calcium channel, VDCC) 与受体操纵式钙通道 (receptor operated calcium channel, ROCC)。其中 VDCC 又分为 L 型钙通道、T 型钙通道和 N 型钙通道。钙通道对便秘发病的影响主要体现在对结肠运动的调节方面,其中以 L 型钙通道的作用最为突出。研究表明,肠道 Cajal 间质细胞 (interstitial cells of cajal, ICC) 是肠道的起搏细胞,具有自发性产生电活动和传播慢波的功能,在肠运动调节和肠动力疾病发病中具有重要作用<sup>[23]</sup>。肌层中的 ICC 作为起搏细胞形成离子电

流启动慢波并将其传递到平滑肌上。慢波到达肠平滑肌后引起平滑肌不断的去极化和复极化循环。近年来研究发现慢传输型便秘患者肠道 ICC 数量减少、体积缩小<sup>[24]</sup>。孟萍等<sup>[25]</sup>研究发现便秘模型大鼠的结肠中 ICC 不仅数目减少而且其胞体体积减小,白术干预后 ICC 数目、ICC 细胞体积形态与空白对照组区别较小,大鼠进食好且量多、大便软而成形,证明 ICC 在便秘发病中起作用。ICC 起搏的基本离子机制是由低阈值钙离子电流提供足够的内向电流启动的,提示升高细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度能增强结肠运动功能,钙离子通道可通过调节 ICC 来影响结肠运动<sup>[26]</sup>。便秘是钙通道阻滞剂异搏停的常见副作用,其发生可能与异搏停影响 ICC 功能有关。上述研究提示钙离子通道可能通过影响 ICC 功能功能被抑制时结肠的传输功能和分泌功能也会受到抑制,从而形成便秘。

普芦卡必利为二氢苯并咪唑甲酰胺类化合物,为特异性、高亲和力的 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂。普芦卡必利通过选择性与肠内 5-HT<sub>4</sub> 受体结合,增加钙电流使细胞去极化,诱导快兴奋性突触后电位,使肠肌间兴奋性神经元释放乙酰胆碱 (Ach) 增加,结肠平滑肌发生蠕动性收缩,从而加速排便<sup>[27]</sup>。一项纳入 280 例慢性便秘患者的 RCT 研究显示,与安慰剂相比,普芦卡必利 2 mg/d 和 4 mg/d 均能明显增加排便次数,减轻便秘症状,并能缩短结肠传输时间,分别减少 12.0 h 和 13.9 h,而安慰剂组治疗后较治疗前增加 0.5 h<sup>[28]</sup>。上述研究提示钙离子通道可能通过影响 ICC 功能和 (或) 直接影响肠道平滑肌而参与便秘的发病。

## 3 钾离子通道与便秘的关系

钾离子通道是镶嵌在细胞膜脂质中的蛋白复合体。分布在胃肠道的钾离子通道,不仅调控肠道的收缩运动,而且也调控肠道的分泌。ICC 起搏除了需要低阈值钙离子电流提供足够的内向电流启动外,还需要电压依赖性钾离子通道完成复极循环<sup>[25]</sup>。Anderson 等<sup>[29]</sup>在豚鼠平滑肌 ICC 中发现钾离子外向电流参与调节 ICC 的静息电位和细胞兴奋性,并证明该电流是由 Kv7 通道参与调控的,提示钾离子通道可通过调节 ICC 节律来影响结肠运动。钾离子通道还直接参与了调控结肠平滑肌细胞的收缩。Gade 等<sup>[30]</sup>通过三硝基苯磺酸诱导小鼠结肠炎症,从小鼠的结肠中分离出平滑肌细胞,运用膜片钳技术,发现小鼠结肠平滑肌细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流产生内向电流,导致平滑肌细胞膜去极化,

形成动作电位升支,同时激活细胞内  $K^+$  外流形成外向电流,使膜逐渐复极化至静息电位,钾离子电流的增加,可使细胞膜超极化进而舒张平滑肌。神经递质和胃肠道激素通过受体和第二信使系统作用于钾钙离子通道,从而对肠道平滑肌的收缩和舒张进行调节。此外,钾离子通道还参与了结肠分泌的调节。Seip 等<sup>[31]</sup>研究发现,结肠上皮引起的阴离子分泌能被基底膜非选择性的  $K$  通道阻断剂  $Ba^{2+}$  完全阻断,表明基底膜的  $K^+$  通道对阴离子的分泌起着重要的作用,结肠上皮隐窝细胞中主要存在的基底膜钾通道是钙依赖钾通道  $IK(Ca)$ 。 $K^+$  通过基底膜的  $K^+$  通道由上皮细胞内转运到细胞外,导致膜的超极化,然后细胞内  $Cl^-$  依靠这种基底膜  $K^+$  的跨基底膜运动使膜超极化所提供电驱动力,经顶膜的  $Cl^-$  通道分泌到肠腔。 $K^+$  的这种跨基底膜运动是  $Cl^-$  分泌所必需的电驱动力。

马来酸曲美布汀通过抑制细胞膜钾离子通道,产生去极化,从而提高肠道平滑肌细胞的兴奋性,肠道运动增强;另一方面可阻断钙离子通道,抑制钙离子内流,从而抑制细胞收缩,使胃肠道平滑肌松弛。对平滑肌神经受体也具有双向调节作用,在低运动状态下,作用于肾上腺素能受体,抑制肾上腺素释放,增加运动节律,促进肠运动从而缓解便秘<sup>[32]</sup>。一项纳入 108 例慢性便秘患者的 4 周随机对照研究,治疗组口服马来酸曲美布汀 0.6 g/d,对照组口服双歧杆菌活菌制剂 4 粒/d。治疗组和对照组于 24 h 内自主排便率分别为 46.29% 和 24.07%,于 48 h 内自主排便率分别为 59.25% 和 33.33%,治疗 4 周后每周自主排便次数比较,治疗组  $(3.43 \pm 0.94)$  疗效优于对照组  $(2.43 \pm 0.92)$ <sup>[33]</sup>。另一项临床研究将也显示马来酸曲美布汀能有效改善 FC 患者的腹痛、腹胀、排便费力感、大便性状,提高每周排便次数,其总有效率约为 90%<sup>[34]</sup>。

由上可见,钾离子对结肠的运动和分泌均有重要调节作用,还能通过影响氯离子通道的功能,间接影响肠道的生理功能。抑制钾离子通道可改善便秘症状。因此,可推断钾离子通道功能异常同样会导致便秘的发生。

#### 4 通便中药对离子通道的影响

中药有良好的通便作用,有些研究提示某些中药的通便作用可能与离子通道相关。卢春敬等<sup>[35]</sup>采用豚鼠结肠平滑肌和全细胞膜片钳技术,研究大黄素通便的作用机制。该研究发现不同浓度的大黄素 ( $1 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ ) 对豚鼠远端结肠具有双向调节

作用,且其效应呈剂量依赖的趋势。 $1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$  大黄素可浓度依赖性地增强豚鼠远端结肠平滑肌的收缩, $10 \mu\text{mol/L}$  浓度时,大黄素的作用达到平台期。当大黄素的浓度大于  $10 \mu\text{mol/L}$  时,逐渐呈现明显的抑制作用,且其抑制作用与浓度正相关。 $10 \mu\text{mol/L}$  硝苯地平孵育肌条后,大黄素不能增强肌条的收缩。大黄素 ( $1 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ ) 浓度依赖性地抑制豚鼠近端结肠平滑肌细胞钾电流。研究提示大黄素增强豚鼠结肠的收缩作用可能与 L-型钙通道及钾通道有关。林森等<sup>[36-37]</sup>利用稳定共表达人 CFTR 与一种对卤族元素敏感的荧光绿蛋白突变体的 Fischer 大鼠甲状腺细胞模型,来筛选能影响 CFTR 介导的  $Cl^-$  内流速度的中药单体,发现荷叶碱、木犀草素对大鼠肠道 CFTR 有激活作用,可促进肠内液体的分泌,改善便秘症状。杨孜欢等<sup>[38]</sup>研究麻仁软胶囊提取物可诱发大鼠远端结肠分泌阴离子,这种作用可能是通过提高胞内 cAMP 浓度,进而激活细胞黏膜上的  $Cl^-$  离子通道和浆膜上的  $K^+$  离子通道而产生的。董艳等<sup>[39]</sup>研究发现吗啡诱导的小鼠慢传输型便秘模型结肠 ICC 存在钙振荡幅度明显减弱,而益气开秘方(生黄芪、生白术、枳实、杏仁、地黄、当归)可促钙库释放,细胞外  $Ca^{2+}$  内流,使减弱的 ICC 内钙振荡幅度恢复正常,进而促进肠道动力恢复,减轻小鼠便秘症状。这些研究提示通便中药可能部分是通过抑制钾离子通道、或通过钙离子和氯离子通道介导而发挥其通便作用的。

#### 5 结 语

综上所述,氯离子、钙离子和钾离子通道可直接参与 FC 的发病机制或通过间接影响其他离子通道而参与 FC 的发病。这些离子通道可影响结肠运动和分泌而导致便秘的发生或加重便秘。因此,离子通道已经成为治疗便秘的一个重要靶点。中药治疗便秘有良好的临床疗效,近些年的研究提示有些中药可能部分通过影响离子通道而发挥治疗便秘的作用。这提示中药可能是研发作用于离子通道新的通便药物的源泉。今后需进一步明确中药中作用于离子通道的有效单体,通过细胞实验明确其对各种离子通道的影响,通过在体实验来研究其治疗便秘的药效、药理作用和临床疗效,以期开发治疗便秘新的安全有效的药物。

#### [参考文献]

- [1] 罗马Ⅳ:功能性胃肠病[M].4 版.北京:科学出版社,2016: 255-262.



- [2] 杜娟,徐莉.复方嗜酸乳杆菌联合乳果糖治疗婴幼儿便秘的疗效分析[J].东南国防医药,2012,14(6):546-547.
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.中国慢性便秘诊治指南[J].胃肠病学,2013,18(10):605-612.
- [4] 王佩佩,罗雯,禹铮,等.慢性便秘的研究进展[J].中国全科医学,2017,20(3):370-374.
- [5] 唐伟峰,唐晓军,杨巍.功能性便秘的中西医研究进展[J].世界中西医结合杂志,2015,10(6):880-884.
- [6] 叶必星,李苗苗,李学良,等.慢性便秘的非药物治疗[J].中华消化杂志,2012,32(5):294-297.
- [7] 廖奕,刘诗.慢性功能性便秘病理生理机制研究[J].临床消化病杂志,2013,25(4):225-229.
- [8] 胡维琨,张虹.角膜氯离子通道的研究进展[J].医学研究生学报,2006,19(5):465-468.
- [9] Mercer AJ, Rahl K, Riccardi GE, et al. Location of release sites and calcium-activated chloride channels relative to calcium channels at the photoreceptor ribbon synapse[J]. Neurophysiol, 2011, 105(1):321-335.
- [10] Jentsch TJ. Discovery of CLC transport proteins: cloning, structure, function and pathophysiology[J]. J Physiol, 2015, 593(18):4091-4109.
- [11] Brennan SC, Wilkinson WJ, Tseng HE, et al. The extracellular calcium-sensing receptor regulates human fetal lung development via CFTR[J]. Sci Rep, 2016, 25(6):21975.
- [12] Cant N, Pollock N, Ford RC. CFTR structure and cystic fibrosis[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 52(7):15-25.
- [13] Ikpa PT, Bijvelds MJC, De Jonge HR. Cystic fibrosis: Toward personalized therapies[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 52(7):192-200.
- [14] Kokke FT, van der doef HP, Beck FJ, et al. Constipation in pediatric cystic fibrosis patients: An underestimated medical condition[J]. J Cyst Fibros, 2010, 9(1):59-63.
- [15] Verkman AS, Calietla LJ. Chloride channels as drug targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(2):153-169.
- [16] Oil O, Phuan PW, Lee J, et al. CFTR Activator Increases Intestinal Fluid Secretion and Normalizes Stool Output in a Mouse Model of Constipation[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2016, 2(3):317-327.
- [17] JY J. Role of lubiprostone on gastrointestinal motility[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2013, 19(3):277-278.
- [18] Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(1):170-177.
- [19] Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(2):294-301.
- [20] Mareya SM, Lichtlen P, Woldegeorgis F, et al. Su2041 lubiprostone improves complete spontaneous bowel movement frequency in chronic non-cancer pain patients with opioid-induced constipation[J]. Gastroenterology, 2013, 144(5):S539-540.
- [21] Busby RW, Ortiz S. Clarification of Linaclotide Pharmacology Presented in a Recent Clinical Study of Plecanatide[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(5):1066-1067.
- [22] Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3):886-995.
- [23] Takayama I, Horiguchi K, Daigo Y, et al. The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system[J]. Arch Histol Cytol, 2002, 65(1):1-26.
- [24] 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.
- [25] 孟萍,尹健康,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.
- [26] 齐清会,刘健,刘勇. Cajal 间质细胞与胃肠运动[C]. 第八届全国中西医结合普通外科临床与基础学术会议暨全国中西医结合外科危重病学习班论文汇编, 2003, 5:50-54.
- [27] Gonzalez-Martinez MA, Ortiz-Olvera NX, Mendez-Navarro J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(1):21-28.
- [28] Emmanuel A, Cools M, Vandeplassche L, et al. Prucalopride improves bowel function and colonic transit time in patients with chronic constipation: an integrated analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(6):887-894.
- [29] Anderson UA, Carson C, McCloskey KD. KCNQ currents and their contribution to resting membrane potential and the excitability of interstitial cells of cajal from the guinea pig bladder[J]. J Urol, 2009, 182(1):330-336.
- [30] Gade AR, Kang M, Akbarali HI. Hydrogen sulfide as an allosteric modulator of ATP-sensitive potassium channels in colonic inflammation[J]. Mol Pharmacol, 2013, 83(1):294-306.
- [31] Seip G, Schultheiss G, Kocks SL, et al. Interaction between store-operated non selective cation channels and the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger during secretion in the rat colon[J]. Exp Physiol, 2001, 86(4):461-468.
- [32] 张虹,罗和生,谭韩.马来酸曲美布汀对结肠平滑肌细胞钙激活钾通道的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(10):920-923.
- [33] 项贤者,余洪亮,潘秀雅.马来酸曲美布汀治疗结肠慢传输型便秘的临床观察[J].海峡药学,2009,21(9):97-99.
- [34] 邢益门.马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合征 73 例效果观察[J].中国药业,2014,23(19):100-102.
- [35] 卢春敬,黄伟锋,欧阳守.大黄素对豚鼠结肠收缩性的影响及其机制的研究[J].海峡药学,2011,23(5):38-41.
- [36] 林森,侯曙光,金伶俐,等.荷叶碱对野生型和突变型囊性纤维化跨膜电导调节因子氯离子通道的激活作用[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(2):138-143.
- [37] 林森,侯曙光,金伶俐,等.木犀草素促进囊性纤维化跨膜电导调节因子氯离子通道开放[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(2):249-253.
- [38] 杨孜欢,潘奥,陈思亮,等.麻仁软胶囊在诱导大鼠结肠上皮细胞阴离子分泌中的作用[J].中药药理与临床,2008,24(4):1-5.
- [39] 董艳,何春梅,陆金根.益气开秘方调控肠道 Cajal 细胞 NO-cGMP-PKG 通路的实验研究[J].上海中医药大学学报,2013,27(3):82-86.

(收稿日期:2018-01-24; 修回日期:2018-05-15)

(责任编辑:刘玉巧)