

引用:刘静文,史晓光,左禧萌,王玉坤.基于网络药理学探讨外用通腑汤治疗术后肠梗阻的作用机制[J].中医药导报,2025,31(12):75-82.

# 基于网络药理学探讨外用通腑汤治疗术后肠梗阻的作用机制

刘静文,史晓光,左禧萌,王玉坤  
(北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

**[摘要]** 目的:基于网络药理学及动物实验方法,探讨外用通腑汤治疗术后肠梗阻(POI)的可能作用机制。方法:利用数据库筛选通腑汤的活性化合物、作用靶点及POI的治疗靶点,通过映射药物和疾病靶点获得交集靶点,构建交集靶点的蛋白质相互作用PPI网络和药物-活性化合物-靶点网络图,后对交集靶点进行GO和KEGG富集分析。将27只C57小鼠分为模型组、假手术组和通腑汤组,每组9只,模型组及通腑汤组于无菌条件下模拟临床全小肠探查手术,假手术组仅行开腹翻肠操作。通腑汤组将通腑汤贴剂粘于小鼠肩胛部皮肤,每24 h换药1次。术后1,3,5 d比较各组小鼠小肠墨汁推进率;酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP、CCL2、IL-1 $\beta$ 、IL-10水平;HE染色观察结肠组织形态;蛋白质印迹法(Western blotting)检测术后24、72 h结肠组织中JAK2、STAT3的表达。结果:通过网络药理学为通腑汤构建了包含11种中药、74种活性化合物和101种靶蛋白的相互作用网络。对交集基因进行GO和KEGG富集分析,GO注释显示通腑汤治疗POI涉及的生物过程主要与对脂多糖的反应等有关;细胞组成与细胞膜等的生理功能有关;分子功能主要涉及溶酶体等。KEGG富集分析显示其主要通过调控TNF、HIF-1、IL-17、PI3K-Akt、ErbB、MAPK、cAMP、趋化因子、JAK-STAT等通路治疗POI。在术后第1天和第3天,通腑汤组小鼠小肠墨汁推进率显著高于模型组( $P<0.05$ );与模型组比较,通腑汤组小鼠结肠黏膜上皮结构更完整,结肠绒毛和肌肉组织中嗜酸性粒细胞浸润减少,血管舒张倾向减弱。与模型组比较,外用通腑汤组小鼠IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP及IL-10水平降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与模型组比较,通腑汤组小鼠结肠组织中术后24 h的STAT3及术后72 h的JAK2、STAT3表达水平降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论:外用通腑汤对IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP及IL-10的表达产生影响,可抑制JAK2-STAT3信号通路,可能通过调控免疫炎症反应、氧化应激及细胞凋亡等机制治疗POI。

[关键词] 术后肠梗阻;通腑汤;网络药理学;动物实验;JAK2-STAT3信号通路;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)12-0075-08

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.012

## The Mechanism of External Tongfu Decoction (通腑汤) in the Treatment of Postoperative Intestinal Obstruction Based on Network Pharmacology

LIU Jingwen, SHI Xiaoguang, ZUO Ximeng, WANG Yukun

(Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** Objective: To explore the possible mechanism of external Tongfu decoction in the treatment of postoperative ileus (POI) based on network pharmacology and animal experiments. Methods: The active compounds, action targets, and therapeutic targets of the POI associated with Tongfu decoction were identified using a comprehensive database. The intersection of drug and disease targets was established through mapping techniques. Subsequently, a protein-protein interaction (PPI) network for the intersecting targets was constructed alongside a network diagram illustrating the relationships between drugs, active compounds, and their respective targets. Following this, Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were conducted on the intersecting targets. A total of 27 C57 mice were randomly assigned to model group, sham operation group and Tongfu decoction group, with 9 mice in each group. The model group and Tongfu decoction group underwent a comprehensive exploration of the small intestine under sterile conditions,

通信作者:王玉坤,男,主治医师,研究方向为中西医诊治外科疾病

while the sham operation group only received laparotomy and intestinal manipulation. In the Tongfu decoction group, patches containing Tongfu decoction were affixed to the skin overlying the scapular region of each mouse, with patch changes occurring every 24 hours. On days 1, 3, and 5 post-surgery, the intestinal ink propulsion rates were compared among all groups. Serum levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, CCL2, IL-1 $\beta$ , and IL-10 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Additionally, colon tissue morphology was assessed through hematoxylin-eosin (HE) staining. The expression levels of JAK2 and STAT3 in colon tissue at 24 hours and 72 hours after surgery were evaluated via Western blotting. Results: An interaction network comprising 11 traditional Chinese medicines, 74 active compounds, and 101 target proteins was established for Tongfu decoction through the application of network pharmacology. GO and KEGG enrichment analyses of the intersecting genes indicated that the biological processes associated with the treatment of POI using Tongfu decoction were primarily linked to responses to lipopolysaccharides. The cellular composition was found to be related to physiological functions of cell membranes. Molecular functions predominantly involved lysosomal activity. The KEGG enrichment analysis revealed that Tongfu decoction mainly modulated pathways such as TNF, HIF-1, IL-17, PI3K-Akt, ErbB, MAPK, cAMP, chemokines, JAK-STAT and others in its therapeutic approach towards POI. On the first and third day post-surgery, the intestinal ink propulsion rate in mice of Tongfu decoction group was significantly higher than that of the model group ( $P<0.05$ ). In comparison to the model group, the colonic mucosal epithelial structure of mice in Tongfu decoction group exhibited greater integrity, accompanied by a reduction in eosinophil infiltration within both colonic villi and muscle tissue, as well as a diminished tendency for vasodilation. Furthermore, when compared to the model group, levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, and IL-10 were all significantly decreased in mice of Tongfu decoction group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Additionally, compared with the model group, the expression levels of STAT3 at 24 hours post-operation and JAK2 and STAT3 at 72 hours post-operation in the colon tissue of mice in the Tongfu decoction group were decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Conclusion: The external application of Tongfu decoction influences the expression levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP and IL-10. It inhibits the JAK2-STAT3 signaling pathway and may provide therapeutic benefits for POI through mechanisms such as modulation of immune inflammatory responses, oxidative stress regulation, and apoptosis induction.

[Keywords] postoperative ileus; Tongfu decoction; network pharmacology; animal experiments; JAK2-STAT3 signaling pathway; mice

术后肠梗阻(postoperative ileus,POI)是一种以胃肠动力障碍为特征的术后并发症,高发于涉及肠道直接操作术的患者群体中。根据多项研究,POI已被广泛定义,并在症状学和临床框架方面得到了规范<sup>[1]</sup>。总体而言,POI是一种继发于手术、创伤、休克以及其他全身性病变的胃肠道急性病理生理改变,主要特征包括胃肠道黏膜损伤、屏障功能破坏以及胃肠道运动功能障碍<sup>[2]</sup>。在临床表现上,POI患者通常会出现腹胀、进食困难、进食后恶心呕吐以及排气排便障碍等症状。

研究<sup>[3-5]</sup>表明,POI在腹部手术并发症中的发生率为9%~25%,这不仅显著增加了患者的住院费用,还对术后恢复产生不利影响,增加了再次手术和感染的风险,并延长了患者的住院时间。因此,POI的治疗对于改善患者术后恢复和降低医疗成本具有重要意义。

以往研究已经证实,中医药在治疗术后肠梗阻方面效果显著,有助于患者康复<sup>[6-8]</sup>。其中,通腑汤通过直肠给药的方式可加速术后胃肠功能的恢复,促进排便,并有效缓解术后消化道炎症<sup>[9]</sup>。然而,直肠给药可能会对胃肠道造成一定的刺激,导致腹痛和腹泻等不良反应。因此,本研究采用网络药理学方法结合实验证手段,从药物活性成分、作用靶点以及

相关信号通路等层面,分析通腑汤外用治疗POI的效果及其潜在的作用机制,为临床治疗POI提供科学依据。

## 1 网络药理学研究

1.1 通腑汤中活性化合物的筛选 本研究运用了中药系统药理学数据库(TCMSP,<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>),此数据库涵盖《中华人民共和国药典》收录的502味中药,包含13 729个成分,3 339个靶点及867种相关疾病。该数据库整合治疗靶点数据库(TTD)的治疗靶点信息、PharmGKB的药物基因组学数据及PubChem的化合物生物学特性,基于药物代谢动力学核心参数——吸收(absorption,A)、分布(distribution,D)、代谢(metabolism,M)与排泄(excretion,E)构建综合模型,设定口服生物利用度(oral bioavailability,OB)阈值 $\geq 30\%$ 以及药物相似性(drug-likeness,DL)临界值 $\geq 0.18$ ,在TCMSP数据库中对通腑汤中的大黄、厚朴、枳实、当归、炒莱菔子、川楝子、木香、乌药、陈皮、半夏和白芍(芒硝除外)的有效活性化合物予以检索。

1.2 活性化合物靶点的筛选 基于Swiss Target Prediction数据库对“1.1”中得到的通腑汤活性化合物进行靶向分析,利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)及在线转

换工具(<https://www.novopro.cn/tools/mol2smiles.html>)完成分子结构的SMILES(Simplified molecular input line entry system)标准化转换,将生成的SMILES序列导入Swiss Target Prediction平台,设定参数概率阈值>0的靶点纳入后续研究。

**1.3 药物-活性化合物-靶蛋白网络的构建** 整合Swiss Target Prediction筛选的药理活性化合物的靶蛋白结果,采用Cytoscape3.9.0构建“通腑汤药物-活性化合物-靶蛋白”网络图。

**1.4 POI作用靶点的筛选** 基于“Postoperative ileus”的关键词,运用GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>)、OM MI (<https://www.omim.org/>)和TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)多个数据库,联合筛选POI潜在作用靶点。

**1.5 构建交集靶点PPI网络** 通过Venny2.1.0平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>),对通腑汤活性成分靶点与POI疾病靶点进行映射分析,识别共有靶点,并以韦恩图直观呈现交集结果。

将共有靶点输入String (<https://stringdb.org>)数据库,设置参数:物种“Homo sapiens”、相互作用阈值为“medium confidence(0.400)”,应用多重蛋白分析功能,构建蛋白质相互作用网络图,采用Cytoscape3.9.0完成网络可视化及美化,了解上述蛋白质的功能和连接关系。

**1.6 基因本体富集(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析** 将通腑汤与POI的交集基因导入David数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中筛选出富集基因<sup>[10]</sup>,在维生信(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)中对交集基因进行GO富集和KEGG分析,根据P Value值筛选与POI相关的信号通路,对KEGG富集结果进行可视化分析。GO富集分析主要描述与基因相关的生物过程(biological processes, BP)、细胞成分(cellular components, CC)和分子功能(molecular function, MF)。

## 2 实验研究

**2.1 通腑汤的组成** 通腑汤外用制剂药物组成:大黄10 g,厚朴15 g,枳实15 g,当归10 g,炒莱菔子12 g,川楝子6 g,木香6 g,乌药10 g,陈皮10 g,半夏10 g,白芍12 g,芒硝10 g,购自北京同仁堂药业有限公司,经北京中医药大学东直门医院药学部薛春苗鉴定为正品。将上述药物粉碎后与融化的凡士林混合,凡士林与药物质量比为1:3,制成质量为0.1 g贴的膏药。

**2.2 实验动物** 健康雄性SPF级C57小鼠共27只,体质量(20±1)g,9~10周龄,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物质量合格证号:110011221105863363,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0006。饲养环境:室温20~24℃,相对湿度40%左右,12 h/12 h昼夜光照环境。本实验经北京中医药大学东直门医院伦理委员会批准(伦理审批号:22-31)。

**2.3 试剂与仪器** 青霉素-链霉素溶液(批号:68080500)、TBST溶液(批号:22230860)、BCA蛋白测定试剂盒(批号:22262667)和ECL化学发光底物(批号:23328870)均购自北京兰杰柯科技有限公司;10%SDS-PAGE凝胶试剂盒(上海雅酶生物医药科技有限公司,批号:072A15800);聚偏氟乙烯膜(美国Merck millipore,批号:0000441306);白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒(批号:MM-1011M1)、肿瘤坏死因子-α

(tumor necrosis factor-α, TNF-α)ELISA试剂盒(批号:MM-0132M1)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)ELISA试剂盒(批号:MM-0372M1)、趋化因子配体2(CCL2)ELISA试剂盒(批号:MM-0723M1)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)ELISA试剂盒(批号:MM-0040M1)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)ELISA试剂盒(批号:MM-0176M1)均购自江苏酶免实业有限公司;JAK2抗体(批号:17670-1-AP)和GAPDH抗体(批号:60004-1-IG)均购自武汉三鹰生物技术有限公司;STAT3抗体(北京华兴博创基因技术有限公司,批号:HX19080)。化学发光成像仪(上海天能科技有限公司,型号:Tanon 4600);酶联免疫检测仪(美国ThermoFisher,型号:FC)。

**2.4 分组及给药** 将27只小鼠随机分为模型(小肠手术)组、假手术(仅腹部切口)组、通腑汤组,每组各9只,每组小鼠术前24 h禁食,自由饮水。对模型组与通腑汤组进行模拟临床全小肠探查操作:在无菌条件下,经腹正中切口打开腹腔,轻柔翻转小肠至浸有生理盐水的无菌纱布上,沿肠管长轴自十二指肠向回盲部实施模拟肠内容物推挤,力度以刚好推动肠内容物为宜。假手术组仅行开腹翻肠后直接复位,然后将小肠按顺序还纳,腹腔内洒少量37℃ 0.9%氯化钠注射液,间断缝合关闭腹腔<sup>[11]</sup>。

术后连续3 d于小鼠背部皮下注射20 000 IU/kg青霉素G钠和250 mg/kg硫酸链霉素,通腑汤组将通腑汤以贴剂的形式粘附于小鼠肩胛部皮肤,用胶布固定,每24 h换药一次。术后48 h内禁食状态下给予20%葡萄糖溶液,早晚各1次,每次间隔8 h。术后第3天,以20 mL/kg的比例过渡喂养20%超微粉碎饲料糊,术后第4天使小鼠恢复自由摄食标准维持饲料<sup>[12]</sup>。

**2.5 标本采集** 在小鼠术后的24、72 h时间内,各组分别取3只小鼠进行取材。小鼠眼球采血,离心后取上层血清,将其放入干冰中冻存,用于ELISA法测定小鼠血清中IL-6、TNF-α、CRP、CCL2、IL-1β、IL-10水平;颈椎脱臼处死小鼠后,打开小鼠腹腔剪取肠管,计算小肠墨汁推进率;剪取一段结肠组织样本,用于HE染色;剪取另一段结肠组织样本,用于Western blotting检测。在小鼠术后的120 h时间内,对剩余的各组3只小鼠进行血清中IL-6、TNF-α、CRP、CCL2、IL-1β、IL-10水平检测及小肠墨汁推进率的计算。

**2.6 小肠墨汁推进率测定** 处死小鼠后打开腹腔分离肠系膜,剪取上端自幽门、下端至回盲部的肠管,置于托盘上,轻轻将小肠拉成直线,测量肠管长度为“小肠总长度”,从幽门至墨汁前沿为“墨汁推进长度”。墨汁推进率计算公式:墨汁推进长度(cm)/小肠总长度(cm)×100%<sup>[12]</sup>。

**2.7 ELISA法测定小鼠血清中IL-6、TNF-α、CRP、CCL2、IL-1β和IL-10水平** 小鼠眼球采血,常温凝血15 min,3 000 r/min,离心15 min(离心半径10 cm),取上层血清,用ELISA法测定小鼠血清中IL-6、TNF-α、CRP、CCL2、IL-1β和IL-10水平。

**2.8 蛋白质印迹法(Western blotting)测定结肠组织JAK2、STAT3蛋白表达** 采用BCA蛋白测定试剂盒测定小鼠结肠组织总蛋白含量,用10%SDS-PAGE凝胶分离等量蛋白,并转移到聚偏氟乙烯膜上,封闭后,将膜与相应的一抗(JAK2、GAPDH、STAT3)在4℃下孵育过夜,用TBST缓冲液洗涤后,将

膜与二抗孵育1.5 h,所有抗体的稀释比为1:5 000,使用ECL化学发光检测和Amersham成像仪进行蛋白质印迹检测。

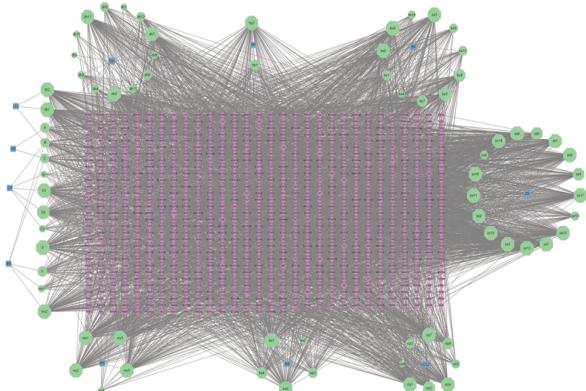
**2.9 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色观察结肠组织形态** 小鼠结肠组织样本于10%福尔马林固定,包埋切成4 μm切片,用HE染色观察其结肠组织形态。

**2.10 统计学方法** 本研究数据采用SPSS 20.0分析处理,计量资料以“均数±标准差”( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较使用重复测量方差分析;多个独立样本间均数比较,符合正态分布及方差齐性时,采用单因素方差分析,组间两两比较用LSD-t法;不符合条件时,采用Kruskal-Wallis H检验,两两比较用Nemenyi检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3 结 果

**3.1 通腑汤中的活性化合物及作用靶点** 基于TCMSP数据库,筛选大黄、厚朴、枳实、当归、炒莱菔子、川楝子、木香、乌药、陈皮、半夏和白芍11味中药的活性化合物,各味中药活性成分数量如下:大黄(16种)、厚朴(2种)、枳实(22种)、当归(2种)、半夏(13种)、白芍(13种)、川楝子(9种)、乌药(9种)、木香(6种)、陈皮(5种)、莱菔子(3种)。对这100种化合物进行比对剔除重复项后,最终得到85种不同的化合物。

**3.2 通腑汤治疗POI的潜在靶点** 基于Swiss Target Prediction筛选出的药理活性化合物的靶蛋白结果,采用Cytoscape构建药理-活性化合物-靶蛋白网络,呈现74个化合物与917个靶蛋白的调控关系。(见图1)



注:蓝色为药物首字母缩写,紫色为通腑汤靶点,绿色为药物活性化合物。

图1 通腑汤活性药物成分与靶蛋白的相互作用网络

进一步通过GeneCards和DisGeNET检索POI相关基因,与图1中化合物靶点进行映射分析,识别出101个交集基因。(见图2)

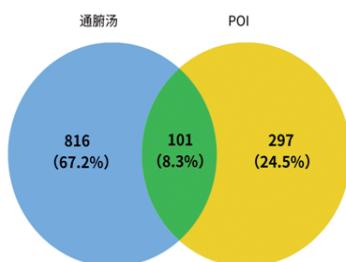
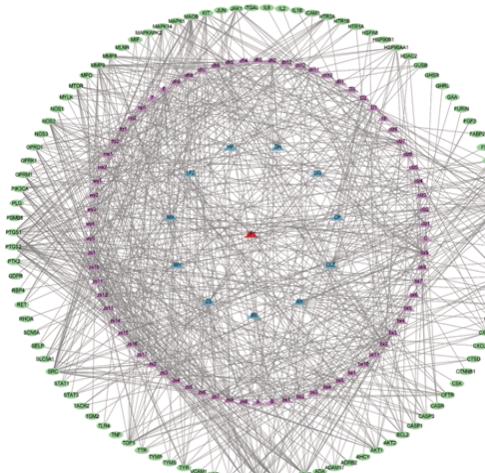


图2 通腑汤靶蛋白与POI靶点重叠的韦恩图

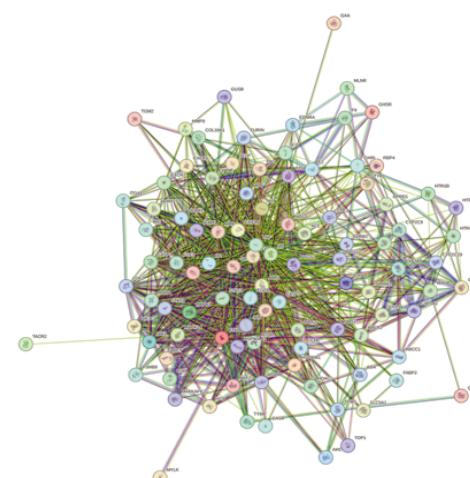
**3.3 PPI网络构建** 利用STRING网站构建了基于101个交集

基因的PPI网络,采用Cytoscape完成网络绘制,使用Network Analyzer工具计算网络拓扑参数,通过Degree(节点关联度,指一个节点与其他节点相连的数目)获得网络中处于核心的靶点。将通腑汤中中药物活性化合物与交集靶点相互映射,构建药物-活性化合物-交集靶点网络图。(见图3~5)



注:蓝色三角形代表药物,紫色三角形代表有效成分,绿色圆圈代表靶蛋白。

图3 药物-活性化合物-交集靶点网络



注:网络中的节点表示蛋白质,线条表示蛋白质的功能关联,线条的粗细对应观察到的关联置信度。

图4 通腑汤与POI的交集基因PPI网络

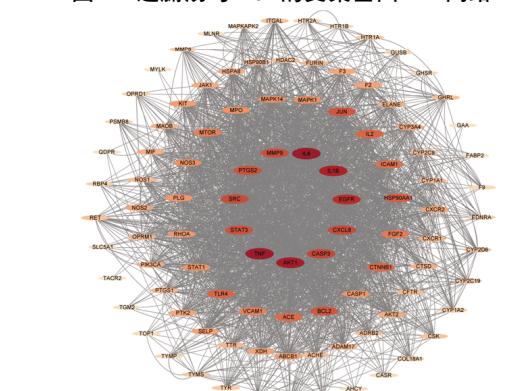


图5 通腑汤与POI的交集靶点相互作用网络

**3.4 GO和KEGG富集分析** 对101个交集基因进行GO富集分析,发现BP、CC和MF类别中最显著富集的30个GO项,GO分析结果显示通腑汤治疗术后肠梗阻涉及到BP主要与对脂多糖的反应、对异源性刺激的反应、MAP激酶活性的正调控、肽基丝氨酸磷酸化的正调控、凋亡过程的负调控、炎症反应等有关;CC与细胞膜、细胞表面、细胞外泌体、细胞外空间等的生理功能有关;MF主要涉及溶酶体、血红素结合、内肽酶活性、蛋白磷酸酶结合、氧化还原酶活性等。(见图6)

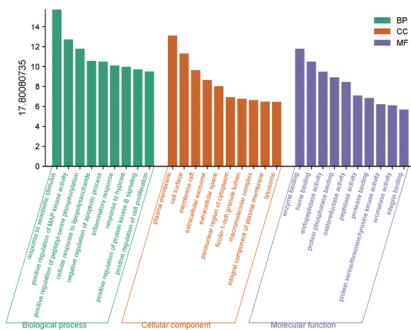


图6 靶蛋白的GO富集分析

同样对交集基因进行KEGG富集分析,筛选了20个最显著的信号通路,结果表明通腑汤主要通过调控TNF、HIF-1、IL-17、PI3K-Akt、ErbB、MAPK、cAMP、趋化因子、JAK-STAT、NF-κB等通路治疗POI(见图7)。本研究主要论述JAK-STAT中JAK2-STAT3信号通路对POI的意义。

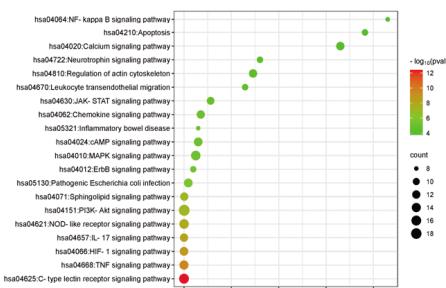
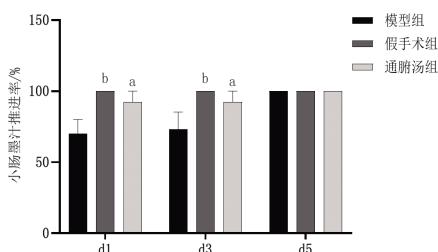
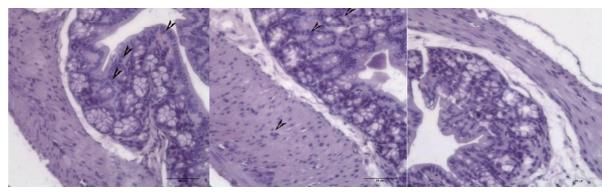


图7 靶蛋白的KEGG富集分析

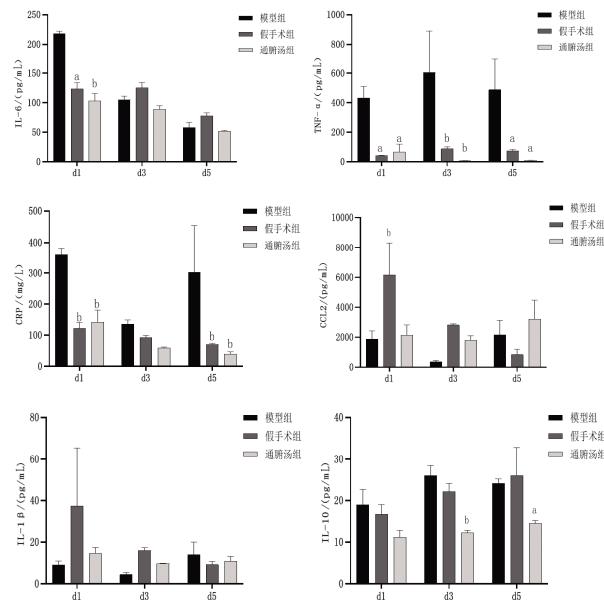
**3.5 各组小鼠小肠墨汁推进率及肠组织HE染色结果** 术后第1天和第3天,假手术组小鼠小肠墨汁推进率显著高于模型组( $P<0.01$ ),通腑汤组小鼠小肠墨汁推进率高于模型组( $P<0.05$ )(见图8)。对小鼠结肠组织进行HE染色,相同显微镜倍数下,与模型组比较,通腑汤组小鼠结肠黏膜上皮结构更完整,结肠绒毛和肌肉组织中嗜酸性粒细胞浸润较少,血管舒张倾向减弱,提示通腑汤改善了术后炎症性病理变化,减轻了术后水肿(见图9)。上述结果表明,通腑汤对POI小鼠肠道功能改善有显著作用。



注:与模型组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

图8 各组小鼠小肠墨汁推进率比较 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )图9 各组小鼠结肠组织HE染色病理图( $\times 400$ )

**3.6 各组小鼠血清IL-6、TNF-α、CRP、CCL2、IL-1β、IL-10水平** 与模型组比较,术后第1天,假手术组及外用通腑汤组小鼠IL-6、TNF-α、CRP水平均降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),假手术组小鼠血清CCL2水平显著升高( $P<0.01$ );术后第3天,假手术组小鼠血清中TNF-α及外用通腑汤组小鼠血清TNF-α、IL-10降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );术后第5天,假手术组小鼠血清中TNF-α、CRP及外用通腑汤组小鼠血清TNF-α、CRP、IL-10水平均降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );各组小鼠血清中IL-1β水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。(见图10)



注:与模型组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

图10 各组小鼠血清IL-6、TNF-α、CRP、CCL2、IL-1β及IL-10水平比较 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

**3.7 各组小鼠结肠组织中JAK2、STAT3表达水平** 与模型组比较,术后24 h通腑汤组小鼠结肠组织中STAT3的表达水平降低( $P<0.01$ ),术后72 h通腑汤组小鼠结肠组织中JAK2、STAT3的表达水平平均降低( $P<0.05$ )。(见图11-12)

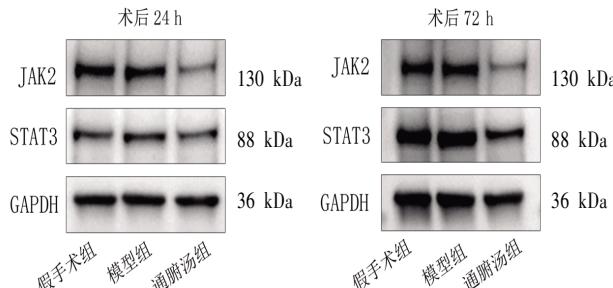
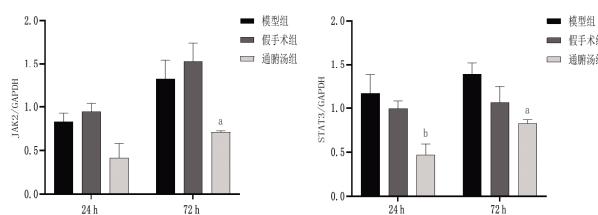


图11 术后24、72 h各组小鼠结肠组织JAK2、STAT3蛋白表达



注:与模型组比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01。

图 12 术后 24 h、72 h 各组小鼠结肠组织 JAK2、STAT3 蛋白相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

#### 4 讨 论

POI的病理生理过程可分为两个阶段:神经介导阶段和炎症介导阶段。神经介导阶段发生于术后即刻,主要由手术创伤激活交感神经反射及肾上腺素能神经元活动,导致肠道运动功能急性抑制,表现为暂时性肠麻痹;炎症介导阶段始于术后3~4 h,由促炎症细胞因子(如IL-6、TNF- $\alpha$ )和趋化因子释放引发肠道局部及全身炎症反应,抑制平滑肌收缩功能,形成持续性肠动力障碍<sup>[13]</sup>。

老年患者因肠道蠕动功能减退、基础疾病(如糖尿病、心血管疾病)等因素,术后肠梗阻发生率显著升高。研究<sup>[14]</sup>显示,结直肠术后老年患者肠梗阻发生率可达13.33%,且与术后感染、腹腔粘连等并发症密切相关。术后肠梗阻可导致肠腔内压力升高,破坏肠黏膜屏障完整性,促使肠道菌群易位至腹腔或血液循环,导致全身炎症反应综合征(SIRS)。数据<sup>[15]</sup>显示,44%的肠梗阻术后患者出现SIRS,30 d总体死亡率达7.5%,其中93.8%的死亡病例与SIRS或脓毒症直接相关。若病情进展至多器官衰竭,死亡率将进一步升高。不同肠段对术后肠梗阻的敏感性存在差异:小肠麻痹多持续0~24 h,胃动力障碍持续24~48 h,而结肠功能恢复需48~72 h<sup>[16]</sup>。因此,术后肠梗阻的防治需早期进行干预,以降低脓毒症等严重并发症风险,改善患者预后。

目前,POI的临床防治策略以预防性干预为主导,主要涵盖药物及非药物疗法两大范畴。药物疗法主要使用促胃肠动力剂,但其疗效存在显著局限性,且存在诱发心血管不良事件的风险<sup>[17]</sup>。非药物疗法包括术前禁食2 h、麻醉方案优化、微创外科技术(如腹腔镜手术)的应用、术后规范化肠外营养支持、咀嚼口香糖(含尼古丁制剂)以及术后多模式镇痛等,这些方法旨在加速术后康复,但需依托完善的医疗资源配置及专业化围手术期管理体系的支撑<sup>[18]</sup>。

本研究创新性采用通腑汤经皮贴敷给药方式,既往研究多选择直肠灌注或空肠导管给药等途径<sup>[18~19]</sup>。文献显示,直肠灌注通腑冲剂可有效改善腹部术后胃肠动力障碍,其临床疗效佳,但该途径可能引发肠道黏膜刺激性反应,并显著增加电解质平衡紊乱的潜在风险。相较而言,经皮给药具备操作简便、患者依从性高等技术优势,且通过透皮吸收机制显著降低了肝肾毒性风险。尽管存在局部皮肤过敏反应的可能性,但可通过即时终止给药,避免系统性副作用的产生。

中医学认为,术后肠梗阻属“肠结”之范畴,病位在肠,其病机核心在于术后阳气受损,正如《黄帝内经》所载“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,正虚则外邪易袭,致寒

凝、气滞、痰阻等病理因素交互为患,导致腑气壅滞、传导失职,上下不通而致梗阻。通腑汤属通里攻下法,以《伤寒论》大承气汤为基,大承气汤为治疗阳明腑实证的经典方剂,具有通腑泄热、软坚散结的功效,通腑汤在此基础上,加用川楝子、木香行气止痛,陈皮、半夏燥湿化痰,乌药行气止痛、温肾散寒,莱菔子消食化积,当归、白芍补血养血,对于气滞、痰阻、寒凝、食积、血虚之肠腑不通皆有作用,能有效缓解患者腹胀、恶心、呕吐等症状。

通腑汤中包含蒽衍生物类、萜类、酚类、有机酸类、生物碱类、挥发油类、黄酮类、苷类化合物、木脂素类和鞣质类等多种有效成分<sup>[20~29]</sup>。大黄对胃肠道具有兴奋和抑制的双重作用,可以增加肠道黏膜蠕动,抑制肠内水分吸收,促进排便<sup>[24]</sup>;厚朴也可对胃排空和胃肠推进运动产生双向调节作用<sup>[25]</sup>;大黄、厚朴、枳实三药合用可以通过钙离子、p38-MAPK、PI3K-AKT和JAK2-STAT3通路治疗肠梗阻<sup>[26]</sup>;莱菔子、木香也可以通过各种作用机制促进胃肠动力<sup>[27~28]</sup>;芒硝( $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )经溶化后,其硫酸根离子不易被肠黏膜吸收,在肠道内可形成高渗盐溶液吸附水分,扩张肠道引起机械刺激,从而促进肠蠕动引起排便<sup>[29]</sup>。

本研究通过网络药理学方法对通腑汤中各中药成分进行分析,共获得74种活性化合物、101种与POI相关的靶蛋白和20条最相关的信号通路。以C57小鼠为实验材料进行体内实验,结果表明,术后外敷通腑汤贴片可提高小鼠小肠内容物的通过率,降低术后小鼠血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP及IL-10水平,减少结肠组织局部嗜酸性粒细胞和单核细胞的浸润,减少血管扩张,改善术后水肿,从而促进小肠功能的恢复。本研究提示通腑汤对术后早晚期炎症反应均有影响,可能通过影响JAK2-STAT3信号通路抑制肠道炎症介质的分泌作用,证实此通路在炎症反应中具有重要意义。

IL-6是一种来源于单核/巨噬细胞的多功能细胞因子,参与机体的炎症反应和免疫应答<sup>[30]</sup>。TNF- $\alpha$ 是一种炎症细胞因子,它能刺激巨噬细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等产生蛋白酶、细胞因子、花生四烯酸代谢物,增加毛细血管通透性,加重肠黏膜细胞的损害<sup>[31]</sup>。实验表明手术操作能够导致炎症介质的释放,对胃肠动力具有明显抑制作用,与血清IL-6及TNF- $\alpha$ 水平升高密切相关,与胃肠动力呈明显负相关<sup>[32]</sup>。IL-10是一种有效的抗炎介质,IL-10缺乏会降低术后中性粒细胞募集趋化因子的表达,从而减少中性粒细胞渗出到术后肠壁,最终保护小鼠免受POI的影响<sup>[33]</sup>。C-反应蛋白是一种特殊的蛋白质,炎症或组织损伤时是由肝脏合成的一种急性时相蛋白,对早期炎性病变具有较高敏感度,术后感染的诊断常常用到CRP的指标,动态观察其浓度可了解患者的体内炎症程度<sup>[34]</sup>。上述研究表明,IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP及IL-10水平的降低对POI的治疗有积极作用。

Janus激酶-信号转导与转录激活子(the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)信号通路是细胞功能中的关键通信节点,参与细胞增殖、分化、凋亡以及炎症等过程,该通路的异常激活与多种疾病相关,包括炎症性疾病、淋巴瘤、白血病及实体肿瘤等,JAK-STAT

通路由配体-受体复合物、JAK激酶和STAT转录因子组成<sup>[35]</sup>。JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2,JAK2与JAK1是同源的,其中JAK1被认为是参与调节肠麻痹炎症反应的候选信号通路,SUN Y F等<sup>[36]</sup>发现肠道操作后JAK1显著激活,促炎基因表达增加,髓过氧化物酶水平上调,导致体内肠道运输受损,体外抑制平滑肌收缩力,这些机制触发了术后肠梗阻伴随的炎症。STAT家族有7个成员,其中STAT3由IL-6家族成员和IL-10家族成员等激活,主要参与免疫反应的调节、细胞生长、分化和凋亡以及肿瘤的发生和转移。针对JAK/STAT信号通路的靶向治疗是目前的热点<sup>[35]</sup>。

研究<sup>[37]</sup>表明,肠道固有肌层巨噬细胞最初参与炎症反应,可导致术后肠梗阻,肌层巨噬细胞网络的耗竭和失活可预防术后肠梗阻。DE JONGE W J等<sup>[38]</sup>通过小鼠肠梗阻模型发现,腹膜巨噬细胞中烟碱受体激活的抗炎作用与转录因子STAT3的激活有关,STAT3被Jak2磷酸化,刺激迷走神经通过激活肠巨噬细胞中的Jak2-STAT3通路减轻手术引起的炎症和肠梗阻。激活巨噬细胞的α7烟碱型乙酰胆碱受体(α7 nicotinic acetylcholine receptor, α7nAChR)通过抑制NF-κB核易位和激活JAK2-STAT3通路以及其他通路来控制炎症<sup>[39]</sup>,肠间皮细胞上表达的α7nAChR调控的相关抗炎通路可能通过与肠神经的连接而具有治疗潜力<sup>[40]</sup>。BRAZIL M<sup>[41]</sup>也提出操纵胆碱能抗炎通路是治疗术后肠梗阻的有前途的策略,而且溃疡性结肠炎与改变的STAT3表达和磷酸化有关,尼古丁治疗形式的胆碱能刺激可以改善这种状况。

综上,通腑汤对术后肠梗阻的治疗作用可能通过影响JAK2-STAT3信号通路抑制IL-6、TNF-α、CRP及IL-10等炎症因子来实现。为通腑汤的进一步应用提供了理论依据,且提示其在其他腹部疾病中可能具有潜在疗效,例如胰腺炎、腹膜炎、溃疡性结肠炎以及某些胃肠恶性肿瘤,未来临床研究可进一步探索通腑汤在这些疾病中的应用价值。

## 参考文献

- [1] VATHER R, TRIVEDI S, BISSETT I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(5):962-972.
- [2] 李偲,刘克玄,邓小明,等.术后胃肠功能障碍防治专家共识[J].国际麻醉学与复苏杂志,2021,42(11):1133-1142.
- [3] LI Z L, ZHAO B C, DENG W T, et al. Incidence and risk factors of postoperative ileus after hysterectomy for benign indications[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(11): 2105-2112.
- [4] BUSCAIL E, DERAISON C. Postoperative ileus: A pharmacological perspective[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179 (13):3283-3305.
- [5] TRAEGER L, KOULLOUROS M, BEDRIKOVETSKI S, et al. Global cost of postoperative ileus following abdominal surgery: Meta-analysis [J]. *BJS Open*, 2023, 7 (3): zrad054.
- [6] 吴娜,杨莹,周琴,等.从调畅中焦气机论述中医外治法治疗消化道肿瘤术后粘连性肠梗阻[J].现代中医临床,2019, 26(2):68-71.
- [7] 刘洁,丁玲,丁桂散穴位贴敷神阙穴在术后肠梗阻中的应用[J].光明中医,2020,35(18):2897-2899.
- [8] 程岚,朱冉飞,付海石,等.承气活血通腑汤联合穴位贴敷治疗粘连性肠梗阻的疗效及对胃肠功能和血清炎性因子的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(5):950-953.
- [9] ZUO X M, SHI X G, ZHANG X D, et al. Postoperative ileus with the topical application of tongfu decoction based on network pharmacology and experimental validation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2347419.
- [10] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. DAVID a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1):W216-W221.
- [11] 洪士焱.参黄散改善大鼠腹部术后小肠动力障碍的实验研究[D].杭州:浙江中医药大学,2014.
- [12] 张平,姚成礼,谭琰,等.通腑汤对结肠吻合术后大鼠小肠推进率及结肠组织中NO含量、iNOS活性的影响[J].中国实用医药,2020,15(5):197-198.
- [13] TWAHIRWA I, NDAYIRAGIJE C, NYUNDO M, et al. Pediatric intestinal obstruction: Analysis of etiologies and factors influencing short-term outcomes in Rwanda[J]. *World J Pediatr Surg*, 2022, 5(4):e000424.
- [14] 丁亚艳,薛慧,张宜南,等.老年结直肠癌患者术后肠梗阻发生的危险因素[J].国际老年医学杂志,2024,45(6):685-688.
- [15] ALBABTAINI T, ALMOHANNAR S, ALKHURAIJIA A, et al. Risk factors for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis following surgical management of acute intestinal obstruction[J]. *Int J Health Sci*, 2021, 15(6):28-33.
- [16] HOLTE K, KEHLET H. Postoperative ileus: A preventable event[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(11):1480-1493.
- [17] TRAUT U, BRÜGGER L, KUNZ R, et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1):CD004930.
- [18] 王滨,梁小宁,周春宇,等.通腑冲剂直肠高位滴注的临床应用与研究[J].中国中药杂志,2001,26(11):781-782,789.
- [19] 王志兵,金佳佳.中药保留灌肠治疗术后早期炎性肠梗阻的疗效观察及对血清TNF-α、CRP、MLT的影响[J].中国中医药科技,2022,29(2):238-240.
- [20] 关徐涛,杨鹤年,张津铖,等.陈皮的化学成分和药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2024,42(6):41-49,后插8.
- [21] 王婉怡,朱志军,李航飞,等.半夏化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(3):203-215.

- [22] 张燕丽,田园,付起凤,等.白芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中医药学报,2021,49(2):104-109.
- [23] 魏江霞,李越峰,杨秀娟,等.当归不同药用部位的本草考证、化学成分、药理作用研究概况[J].中华中医药学刊,2024,42(10):127-134.
- [24] 金丽霞,金丽军,栾仲秋,等.大黄的化学成分和药理研究进展[J].中医药信息,2020,37(1):121-126.
- [25] 张晓娟,左冬冬,胡妮娜,等.厚朴的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2023,40(2):85-89.
- [26] 赵旭龙.大黄、厚朴和枳实治疗肠梗阻的系统药理学研究[D].大连:大连理工大学,2019.
- [27] 贾蔷,阴启明,李运伦,等.莱菔子化学成分及药理作用研究概况[J].山东中医药大学学报,2023,47(6):805-811.
- [28] 郑加梅,尚明越,王嘉乐,等.木香的化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测[J].中草药,2022,53(13):4198-4213.
- [29] 周永学,王倩,张筱军.芒硝的临床运用与药理研究[J].陕西中医学院学报,2007,30(1):54-55.
- [30] 魏杜燃,彭桃,魏绍斌,等.滋肾安坤颗粒治疗免疫性POI小鼠疗效及对细胞因子IL-2、IL-6、TGF-β的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(7):2628-2634.
- [31] 王志兵,金佳佳.中药保留灌肠治疗术后早期炎性肠梗阻的疗效观察及对血清TNF-α、CRP、MLT的影响[J].中国中医药科技,2022,29(2):238-240.
- [32] 宁振.IL-6、TNF-α在术后肠梗阻动物模型中的表达及中药腑安的保护作用研究[D].大连:大连医科大学,2011.
- [33] STEIN K, LYSSON M, SCHUMAK B, et al. Leukocyte-derived interleukin-10 aggravates postoperative ileus[J]. Front Immunol, 2018, 9:2599.
- [34] 吴玲燕,吕翔,李登云.腹腔镜胆囊切除术对急性结石性胆囊炎患者胃肠激素及CRP水平的影响[J].浙江创伤外科,2020,25(3):420-421.
- [35] 薛翔,刘红梅,邵旦兵,等.JAK/STAT信号通路调节机制的研究进展[J].现代生物医学进展,2015,15(11):2161-2165.
- [36] SUN Y F, SHI H Y, HONG Z L, et al. Inhibition of JAK1 mitigates postoperative ileus in mice[J]. Surgery, 2019, 166(6):1048-1054.
- [37] WEHNER S, BEHRENDT F F, LYUTENSKI B N, et al. Inhibition of macrophage function prevents intestinal inflammation and postoperative ileus in rodents[J]. Gut, 2007, 56(2):176-185.
- [38] DE JONGE W J, VAN DER ZANDEN E P, THE F O, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2 -STAT3 signaling pathway[J]. Nat Immunol, 2005, 6(8):844-851.
- [39] BÁEZ-PAGÁNC A, DELGADO-VÉLEZ M, LASALDE-DOMINICCIJ A. Activation of the macrophage  $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2015, 10(3):468-476.
- [40] SUI C, TAO L, BAI C H, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying postoperative paralytic ileus by various immune cell types[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 929901.
- [41] BRAZIL M. The nerve of macrophages[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(8):628.

(收稿日期:2025-02-10 编辑:罗英姣)