

老年便秘增水行舟——未折叠蛋白反应治疗机制

胡硕

浙江武义县第二人民医院

摘要 老年便秘是老年群体的高发疾病，影响老年健康长寿的重要因素，临床常见津亏肠燥，为肠道津亏状态与肠道共生菌整体异常共同所致。中医理论认为老年便秘基础为脾胃运化失常，肠燥津枯，造成便秘“无水舟停”，应用增水行舟法治疗老年便秘。增水行舟法治疗老年便秘机制基于肠道神经系统调控下，实则是中医药影响肠道菌群丰度变化，影响蛋白质结构与合成，即未折叠蛋白反应，具体表现为肠蛋白 ClC-2、C-kit、VIP 的分泌，宏观表现为促进肠蠕动和肠粘液分泌。肠道共生菌与肠道都应隶属于中医“大肠”藏象范畴，肠道菌群与肠道密不可分，二者均为运化糟粕之器官，增水行舟法秉持“天人合一”的整体观，改善便秘不仅着眼于修复肠道水液代谢和肠道动力，同时也在修复肠道共生菌稳态，改善肠道内环境，菌群与便秘机制联系的进一步研究对于完善和发展中医藏象内容具有十分重要的意义。

关键词 便秘；增水行舟；未折叠蛋白反应；肠道菌群

老年便秘是老年人健康长寿的常见阻碍，作为顽固性功能便秘，其在老年群体中高发且病因尚未明确。我国 60 岁以上人群慢性便秘患病率高达 22%（成人整体为 4%~6%），欧美国家老年人群发病率也达 14%~30%^[1]，长期困扰老年健康。这类便秘常表现为每周排便少于 3 次、便质干硬、排便费力（如费时用力、需手助排便、有不尽感等）^[2]。老年人本身体机能衰退，排便费力易诱发血压骤升、心脑血管意外，还会导致营养吸收差，直接威胁长寿；其发病与肠神经、肠道平滑肌功能异常，以及大肠水分吸收过多有关^[3,4]，而老年人肠道功能本就减弱，更易陷入“便秘-肠道功能恶化”的循环。西医常用泻药、促动力剂等缓解，但老年人长期使用易产生药物依赖，还可能引发电解质紊乱等副作用，反而不利于长寿^[1]。中医则认为，便秘多因饮食不节、情志失调、体质虚弱所致——老年人肠道传导能力下降，若嗜食肥甘厚腻，会加重脾胃大肠气滞，耗伤体内阴阳，进一步削弱肠道功能，形成恶性循环，同样阻碍健康长寿。科学改善老年老年便

秘，是助力其实现健康长寿的重要环节。

一、增水行舟的理论基础

饮食不节、过食辛辣,工作要求,加诸其他慢性疾病的折磨,中老年患者往往饱食终日,偎慵堕懒,嗜食肥甘厚腻加之缺乏运动,机体代谢明显减缓,导致脏腑生理活动失常,气机运行迟缓,全身机体为维系脏腑正常生理功能活动而不断消耗体内气血,真阴真阳,吸收下降,营养不均,这些消耗难以从日常营养中得到完全补充,致使真元之气长期不足,脏腑功能也日渐减退。五脏六腑全依赖于气血的滋养濡润,加之不断堆叠的肥甘厚腻困于大肠则表现为气血亏虚不能滋润大肠,导致气停水滞,阴液亏虚,气血不荣,从而火盛水亏,则肠道失于润濡,致使便干质硬,另外津亏体虚,滋生他邪,导致脾胃运化障碍,排出不畅,前人形象地把这种便秘喻为“缺水行舟”或“无水行舟”。

清代吴塘在《温病条辨·中焦篇》中著述,主张以补药之体,作泻药之用,既可攻实,又可防虚。温热病见数日不便,此为热结于肠,当用承气汤通里攻下。若患者阴分素亏,复加热灼津伤,无水而致舟停,便不可贸然攻伐。当以养阴增液之剂,一可补阴,二可润肠通便以祛里实。药虽用补,却作泻实之用,寓泻于补。吴氏自诩为“增水行舟之计”。不仅温热病热结阳明,津液亏耗者可用,大凡老年阳虚便秘或肠燥津枯便秘或妇人产后血枯便秘,亦可仿效此法。

二、增水行舟法通过肠神经系统治疗便秘

现代研究^[6]认为胃排空延迟和肠道传输功能障碍是绝大多数胃肠道疾病的发病诱因,而肠道传输性障碍和肠液减少是便秘发生的重要机制。

增水行舟法通过肠神经系统(enteric nervous system, ENS)-Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)-结肠平滑肌(smooth muscle cell, SMC)网络结构^[7,8],调控 C-kit、VIP 蛋白,提高肠蠕动,改善中老年肠道“无水状态”,调控氯化物通道 2 (ClC-2)促进肠道粘液分泌,提供肠道“行舟”的动力因素,从而增水行舟,治疗老年便秘。

C-kit 蛋白附着于 Cajal 间质细胞表面调控 Cajal 间质细胞,触发 C-kit 单体

的结构改变,控制 Cajal 间质细胞的增殖与分化,改善胃肠道平滑肌的收缩与舒张功能。老年便秘患者血管活性肠肽^[9,10] (vasoactive intestinal poly peptide, VIP) 水平逐渐升高,一方面刺激胃肠道神经,另外一方面促进一氧化氮生成^[11],舒张胃肠道平滑肌,胃肠蠕动下降^[12]。研究表明,STC 患者 VIP 含量下降,尤其是结肠远端的结肠组织中 VIP 表达缺少甚至缺失^[13]。

CIC-2 调节氯离子及胃酸分泌,激活紧密连接蛋白修复缺血损伤的肠粘膜屏障^[14]。

盛新民等^[15]证实济川煎可调节血清肠神经递质水平,提高直肠敏感性,治疗老年性便秘。研究发现^[16]济川煎与 cAMP-PKA-AQP 通路密切相关,济川煎能够通过肠神经胶质细胞促进结肠对水和电解质的吸收,改善慢传输便秘状态。唐剑等发现济川煎改善老年便秘模型肠推进功能,减轻局部炎症状态这一机制与肠神经调节密切相关^[17]。Boschetti E 等发现肠道运动功能严重障碍时,较正常水平下,肠道的推进力和蠕动力明显放缓,相邻肠道神经节间的距离变大,进一步研究发现肠道神经和肠黏膜下神经元的数量也随之有下降趋势^[18]。另有研究表明^[19],济川煎治疗 STC 的作用机制可能是通过调控结肠细胞、海马神经元 UPR^{mt}以改善线粒体功能,通过脑肠同治减轻结肠细胞的凋亡与衰老,修复肠道 SMC 损伤,维持其对肠道动力的调节作用而达到治疗效果。

三、增水行舟法-肠道菌群-未折叠蛋白反应

3.1 增水行舟法影响肠道菌群丰度

中医药主要通过肠胃发生作用,增水行舟法与肠道菌群丰度变化密切相关,通过维持肠道菌群稳态治疗便秘。杨颖、顾尽晖等^[20]发现济川煎对老年便秘大鼠具有调节肠道菌群平衡和促进排便的作用。

张双喜等发现^[21]济川煎能够维持肠道菌群稳态治疗老年慢性功能性便秘。高莉等发现^[22]针灸联合加味济川煎能够调节老年便秘患者肠道菌群数量。

3.2 肠道菌群是未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 发生的决定因素

研究表明^[23],UPR 激活会增加神经退行性变、传播 mtDNA 突变并加剧缺血状况,甚至引发细胞死亡。但实际上,慢传输便秘患者的肠道细胞并没有发生细

胞大面积死亡现象, 这表明肠道内环境在阻止 UPR 的持续激活, 而肠道内环境实际上是由肠道菌群稳态维持。

UPR 的信号转导通路主要包括三条^[24,25]: 双 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶 (RNA dependent protein kinase-like ER kinase, PERK) 信号转导通路、肌醇需酶 1 α (inositol requiring enzyme 1- α , IRE1 α) 信号转导通路和激活转录因子 6 α (activating transcription factor 6- α , ATF6 α) 信号转导通路。慢传输便秘肠道应激, 蛋白质错误折叠激活 ATF6 信号转导通路, 催动 ATF6 切割并释放 ATF6 胞质结构域(bZIP) 易位至细胞核^[26]。此外, 吴劲松团队^[27]发现链格孢菌能够通过沉默 UPR 反应分支 IRE1-bZIP60 途径, 导致蛋白质错误折叠。Tokiro Ishikawa 和 Kazutoshi Mori^[28]发现不同 UPR 的激活受不同蛋白质应激影响。因此, 肠道菌群稳态是 UPR 发生发展的重要决定因素。

3.3 增水行舟法与 UPR

慢传输便秘患者的肠道动力与粘液分泌失常, 肠道细胞在应激状态下内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 功能失常导致新合成的肠蛋白错误折叠并不断累积^[29], 此时, 周围细胞内质网中的 UPR 传感器会迅速将这些错误折叠的蛋白质筛选出来, 通过 UPR 来重组肠蛋白结构, 或者说 CIC-2、C-kit、VIP 的变化就是重组后的“结果”。

“重组”过程实际是 UPR 启动广泛的转录反应, 辅助线粒体基质蛋白的重新折叠。研究表明^[30], 线粒体膜电位 (MMP) 的丧失与 UPR 的激活有关, UPR 还会参与除蛋白质错误折叠之外的线粒体破坏过程。

增水行舟法通过肠神经系统调控肠蛋白 CIC-2、C-kit、VIP 促进肠蠕动和肠粘液分泌, 达到“增水”与“行舟”的结果。但这只是结果, 而未折叠蛋白反应则是“增水”与“行舟”治疗便秘的过程, 增水行舟法通过影响肠道共生菌稳态结构, 调控未折叠蛋白反应, 引发肠蛋白 CIC-2、C-kit、VIP 的一系列变化。

文献表明在结直肠病变环境诱导上皮-间充质转化是肠道 UPR 反应的关键所在, 倘若没有上皮-间充质转化, 受损肠细胞将不能顺利进行 UPR^[31]。环境应激包括内环境和外环境, 内环境即肠道菌群内稳态, 当菌群稳态发生变化, 随即诱导 UPR 产生, 进而引发肠蛋白 CIC-2、C-kit、VIP 变化, 促进肠蠕动和肠粘液分泌; 而外环境即增水行舟法中药干预, 外环境一方面通过肠上皮细胞转化间接诱导 UPR, 另外一方面通过影响肠道菌群丰度变化, 诱导 UPR, 影响肠蛋白 CIC-2、

C-kit、VIP，达到“增水”与“行舟”的双重效果。

四、小结

增水行舟法治老年性便秘，以天人合一思想为指导，以调节肠道菌群微生态环境为基础，增水行舟法治便秘基于肠道菌群丰度变化，持续诱导 UPR，恢复紧密连接蛋白结构，促进肠道蛋白 CIC-2、C-kit、VIP 的变化，促进肠道蠕动和肠道粘液分泌，达到“增水”与“行舟”的双重疗效，以有效治疗便秘。此外增水行舟法改善便秘状态，着眼于提升人体整体生存状态，调节肠道水液代谢，提升肠动力的同时也在不断修复肠道共生菌环境，即将肠道菌群与肠道视作整体，一并进行治疗。最新研究认为菌群失衡为器官衰竭，强调肠道-器官轴的同时也将肠道菌群作为器官对待^[32]。笔者认为增水行舟法治便秘不仅仅与肠道水液代谢和肠动力相关，肠道寄生着大量共生菌群，这些菌群也属于肠道功能器官的一部分，无水舟停，津枯肠燥的肠道病理状态同样也在影响着这些共生菌的生存环境，进一步探索菌群变化与单个群落菌群变化无疑是对中医藏象概念的进一步完善与发展。

参考文献:

- [1]中华医学会外科学分会结直肠外科学组.中国成人慢性便秘评估与外科处理临床实践指南(2022 版)[J].中华胃肠外科杂志 (Colorectal Surgery Group, Surgery Society of Chinese Medical Association. Clinical Practice Guide for Evaluation and Surgical Management of Chronic constipation in Chinese adults [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery), 2022,25(01):1-9.
- [2]夏晨曦,周玲,秦珂馨,丁媛,于靖文,李萌,王少丽,刘震.基于肠道菌群探讨中医药治疗老年便秘[J].中国老年学杂志 (XIA Chen-xi, ZHOU Ling, QIN Ke-xin, DING Yuan, YU Jing-wen, LI Meng, WANG Shao-li, LIU Zhen. Treatment of constipation by Traditional Chinese Medicine based on intestinal flora [J]. Chinese Journal of Gerontology), 2022,42(01):251-254.
- [3]朱国栋,朱安龙.老年便秘病因机制研究进展[J].医学综述 (ZHU Guo-dong, ZHU An-long. Research progress in etiological mechanism of slow transit constipation [J]. Medical Review), 2020,26(23):4623-4628.
- [4]王品,张有成.老年便秘的病因及发病机制研究进展[J].现代生物医学进展 (WANG Ping, ZHANG You-cheng. Progress in etiology and pathogenesis of slow transit constipation [J]. Advances in Modern Biomedicine), 2012, 12(30): 5994-5996+5984.

- [5]陈烨文,孙达.中医学辨治便秘思路探讨[J].亚太传统医药 (CHEN Ye-wen, SUN Da. Discussion on TCM treatment of constipation [J]. Asian-pacific Traditional Medicine) ,2019,15(08):178-181.
- [6]刘宝华,刘沂.国内外便秘诊治指南比较分析[J].第三军医大学学报 (LIU Bao-hua, LIU Yi. Comparative analysis of domestic and foreign guidelines for the diagnosis and treatment of constipation [J]. Journal of Third Military Medical University) ,2019,41(19):1846-1851.
- [7]Wang XY, Chen JH, Li K, et al. Discrepancies between c-Kit positive and positive ICC-SMP in the W/Wv and wild-type mouse colon; relationships with motor patterns and calcium transients[J]. Neurogastroenterol Motil,2014,26(9):1298-1310.
- [8]高丽鹏,朱书斌,刘金响,赵唯含.基于 SCF/C-kit 通路探讨中医药调控 Cajal 细胞治疗老年便秘的研究进展[J].现代消化及介入诊疗 (GAO Li-peng, ZHU Shu-bin, LIU Jin-xiang, ZHAO Wei-han. Research progress of Traditional Chinese medicine regulating Cajal cells in treatment of slow transit constipation based on SCF/C-kit pathway [J]. Modern digestive and interventional therapy) ,2021,26(06):779-781+785.
- [9]Moody TW, Jensen RT. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide/vasoactive intestinal peptide [Part 1]: biology, pharmacology, and new insights into their cellular basis of action/signaling which are providing new therapeutic targets[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021 Apr 1;28(2):198-205.
- [10]Moody TW, Jensen RT. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide/vasoactive intestinal peptide (Part 2): biology and clinical importance in central nervous system and inflammatory disorders[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021 Apr 1;28(2):206-213.
- [11]Rattan S. The internal anal sphincter: regulation of smooth muscle tone and relaxation[J]. Neurogastroenterol Motil,2005,17:50-59.
- [12]陈晓敏,张燕华,毛峻岭,等.肠易激综合征患者结肠黏膜 P 物质、血管活性肠肽和肥大细胞的变化[J].胃肠病学 (CHEN Xiao-min, ZHANG Yan-hua, MAO Jun-ling, etc.Changes of Substance P, vasoactive intestinal peptides and mast cells in colonic mucosa in patients with irritable bowel syndrome [J]. gastroenterology) ,2008,13(4):228-230.
- [13]王璐,隋楠.基于大肠主津理论助阳通便膏对便秘模型小鼠结肠组织 VIP-CAMP-PKA-AQP3 通路的影响[J].中华中医药学刊 (WANG Lu, SUI Nang. Effects of Zhuyang Tongbian ointment on VIP-CAMP-PKA-AQP3 pathway in colonic tissues of mice with constipation based on the theory of large intestine main body body [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine) ,2022,40(05):147-151+277-278.
- [14] Wang, H., Xu, M., Kong, Q., Sun, P., Yan, F., Tian, W., & Wang, X. (2017). Research and progress on ClC-2 (Review). Molecular medicine reports, 16(1), 11–22.
- [15]盛新民,孔伟,吴相坤.济川煎合必通汤加减治疗脾肾两虚型老年功能性便秘临床研究[J].新中医 (SHENG Xin-min, KONG Wei, WU Xiang-kun. Clinical study of modified Jichuan

- decoction and Hebitong decoction in the treatment of senile functional constipation with spleen and kidney deficiency [J]. *New Traditional Chinese Medicine* ,2022,54(17):51-55.
- [16]Xiu-Min Wang, Li-Xia Lv, Yue-Si Qin,et al. Ji-Chuan decoction ameliorates slow transit constipation via regulation of intestinal glial cell apoptosis. *World J Gastroenterol*. 2022;28(34):5007-5022.
- [17]唐剑,杨怡玲,吴东升.济川煎对阳虚型老年便秘大鼠肠神经递质的干预作用[J].实用中医内科杂志 (TANG Jian, YANG Yi-ling, WU Dong-sheng. Effects of Jichuan decoction on intestinal neurotransmitters in rats with slow transit constipation of Yang deficiency [J]. *Journal of Practical Chinese Medicine*) ,2022,36(03):93-95+156.
- [18]Boschetti E, Malagelada C, Accarino A, et al. Enteric neuron density correlates with clinical features of severe gut dysmotility[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2019,317(6):G793-G801.
- [19]梁星琛,白璐璐,周永学,闫曙光,周小燕.基于“脑-肠轴”线粒体未折叠蛋白反应研究济川煎对老年便秘的作用机制[J].中国中西医结合杂志 (LIANG Xing-chen, BAI Lu-lu, ZHOU Yong-xue, YAN Shu-guang, ZHOU Xiao-yan. The mechanism of Jichuan decoction on slow transit constipation based on mitochondrial unfolded protein response of "brain-gut axis" [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*) ,2022,42(01):75-82.
- [20]杨颖,余清华,王宇,顾尽晖.济川煎对老年便秘大鼠的水通道蛋白影响[J].中药药理与临床 (YANG Ying, YU Qing-hua, WANG Yu, Gu Jun-hui. Effect of Jichuan decoction on aquaporins in rats with slow transit constipation [J]. *Pharmacology of Traditional Chinese Medicine and Clinical Medicine*) ,2019,35(06):15-19.
- [21]张双喜,张相安,安永康.济川煎对老年慢性功能性便秘患者胃肠功能、血清肠神经递质及肠道菌群的影响[J].中国实验方剂学杂志 (ZHANG Shuang-xi, ZHANG Xiang-an, AN Yong-kang. Effects of Jichuan decoction on gastrointestinal function, serum enteric neurotransmitters and intestinal flora in elderly patients with chronic functional constipation [J]. *Chinese Journal of Experimental Medicine*) ,2018,24(22):169-174.
- [22]高莉,鹿晓君.针灸联合加味济川煎治疗阳虚证老年便秘的临床疗效及对肠道菌群的影响[J].检验医学与临床 (GAO Li, LU Xiao-jun. Clinical efficacy of acupuncture combined with modified Jichuan decoction in the treatment of slow transit constipation of Yang deficiency syndrome and its effect on intestinal flora [J]. *Laboratory Medicine and Clinic*) ,2022,19(13):1828-1831.
- [23] Angeli, S., Foulger, A., Chamoli, M., Peiris, T. H., Gerencser, A., Shahmirzadi, A. A., Andersen, J., & Lithgow, G. (2021). The mitochondrial permeability transition pore activates the mitochondrial unfolded protein response and promotes aging. *eLife*, 10, e63453.
- [24]马春伟,高炳宏.线粒体未折叠蛋白反应信号转导通路研究进展[J].生理学报 (MA Chun-wei, GAO Bing-hong. Research progress of mitochondrial unfolded protein response signal

- transduction pathway [J]. *Acta Physiologica Sinica* ,2021,73(05):835-844.
- [25]MOHAMED E,CAO Y,RODRIGUEZ PC.Endoplasmic reticulum stress regulates tumor growth and anti-tumor immunity: a promising opportunity for cancer immunotherapy[J].*Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2017, 66(8) : 1069-1078.
- [26]Le QG, Kimata Y. Multiple Ways for Stress Sensing and Regulation of the Endoplasmic Reticulum-stress Sensors. *Cell Struct Funct*.2021;46(1):37-49.
- [27]Xu, Z., Song, N., Ma, L., & Wu, J. (2019). IRE1-bZIP60 Pathway Is Required for *Nicotiana attenuata* Resistance to Fungal Pathogen *Alternaria alternata*. *Frontiers in plant science*, 10, 263.
- [28]Ishikawa, T., Toyama, T., Nakamura, Y., Tamada, K., Shimizu, H., Ninagawa, S., Okada, T., Kamei, Y., Ishikawa-Fujiwara, T., Todo, T., Aoyama, E., Takigawa, M., Harada, A., & Mori, K. (2017). UPR transducer BBF2H7 allows export of type II collagen in a cargo- and developmental stage-specific manner. *The Journal of cell biology*, 216(6), 1761–1774.
- [29]Zheng P, Obara CJ, Szczesna E, et al. ER proteins decipher the tubulin code to regulate organelle distribution [published correction appears in *Nature*.2022 Apr;604(7904):E11]. *Nature*. 2022;601(7891):132-138.
- [30] Shao LW, Peng Q, Dong M, et al. Histone deacetylase HDA-1 modulates mitochondrial stress response and longevity. *Nat Commun*. 2020;11(1):4639. Published 2020 Sep 15.
- [31]Zeindl-Eberhart E, Brandl L, Liebmann S, et al. Epithelial-mesenchymal transition induces endoplasmic-reticulum-stress response in human colorectal tumor cells. *PLOS One*. 2014;9(1):e87386. Published 2014 Jan 31.
- [32] Wozniak, H., Beckmann, T. S., Fröhlich, L., Soccorsi, T., Le Terrier, C., de Watteville, A., Schrenzel, J., & Heidegger, C. P. (2022). The central and biodynamic role of gut microbiota in critically ill patients. *Critical care (London, England)*, 26(1), 250.