

中药调控MAPK信号通路干预慢传输型便秘的研究进展^Δ

孔祥瑞^{1*}, 张齐猛¹, 邹跃¹, 梁勇¹, 石宇², 张洋², 孟可², 张虹玺^{2#} (1. 辽宁中医药大学研究生学院, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第三医院肛肠科, 沈阳 110005)

中图分类号 R285;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)11-1508-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.11.22



摘要 慢传输型便秘(STC)是一种因结肠传输功能减弱,导致排便次数减少、粪便干结及排便困难的常见功能性肠病。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路[主要包括胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基端激酶(JNK)、p38亚型]在STC的发生发展中发挥了关键调控作用。本文系统梳理了MAPK信号通路在STC中的多重致病机制及中药干预的研究进展。在机制层面,MAPK信号通路可通过以下环节推动STC进展:(1)激活p38,上调结肠中水通道蛋白3(AQP3)/AQP4的表达,导致肠腔水分过度重吸收;(2)与核转录因子 κ B(NF- κ B)形成正反馈环路,维持肠道低度炎症,释放肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1 β 等炎症因子,抑制平滑肌收缩;(3)过度激活p38,下调occludin、黏蛋白2的表达,上调claudin-2的表达,破坏黏膜屏障;(4)JNK/p38信号通路可激活胱天蛋白酶级联反应,诱导肠上皮细胞、神经元及Cajal间质细胞凋亡;(5)ERK信号异常及p38/JNK过度激活可抑制肠平滑肌收缩,减少5-羟色胺分泌,最终导致结肠传输功能减弱。在干预层面,中药复方及单味中药被证实可通过调控MAPK信号通路改善STC。其作用呈现证型依赖性:滋阴类复方(如增液承气汤、通便汤)多调控ERK/AQP轴,温阳类复方(如济川煎)兼顾ERK/JNK与抗凋亡,清热类复方(如三仁汤)侧重p38/NF- κ B抗炎;同一药物可同时覆盖水分代谢、炎症、屏障、凋亡、肠道动力中的多个环节。现有相关研究仍存在机制多停留在相关性层面、缺乏病证结合研究模型等不足,未来应联合特异性抑制剂或基因敲除明确核心靶点,建立病证结合的STC模型,并结合网络药理学与分子对接技术深入解析“成分-靶点-表型”的精细机制,为中药精准调控MAPK信号通路干预STC提供高质量证据。

关键词 慢传输型便秘;MAPK信号通路;水通道蛋白;中药

Research progress on traditional Chinese medicine regulation of MAPK signaling pathway in intervening slow transit constipation

KONG Xiangrui¹, ZHANG Qimeng¹, ZOU Yue¹, LIANG Yong¹, SHI Yu², ZHANG Yang², MENG Ke², ZHANG Hongxi² (1. Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. Dept. of Anorectal Surgery, The Third Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110005, China)

ABSTRACT Slow transit constipation (STC) is a common functional intestinal disorder caused by impaired colonic transit function, characterized by reduced bowel movement frequency, hard stools, and difficulty in defecation. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, which mainly includes extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun N-terminal kinase (JNK), and p38 subtypes, plays a critical regulatory role in the occurrence and development of STC. This paper systematically reviews the multiple pathogenic mechanisms of the MAPK signaling pathway in STC and the research progress of traditional Chinese medicine (TCM) intervention. At the mechanistic level, the MAPK signaling pathway promotes the progression of STC through the following links: (1) Activation of p38 upregulates the expression of aquaporin 3 (AQP3)/AQP4 in the colon, leading to excessive reabsorption of water in the intestinal lumen; (2) It forms a positive feedback loop with nuclear factor- κ B (NF- κ B) to maintain low-grade intestinal inflammation, releases inflammatory factors such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β), and inhibits smooth muscle contraction; (3) Overactivation of p38 downregulates the expression of occludin and mucin 2 while upregulates the expression of claudin-2, thereby disrupting the mucosal barrier; (4) The JNK/p38 signaling pathway activates the caspase cascade to induce apoptosis of intestinal epithelial cells, neurons, and interstitial cells of Cajal; (5) Abnormal ERK signaling and excessive activation of p38/JNK inhibit intestinal smooth muscle contraction and reduce 5-hydroxytryptamine secretion, ultimately resulting in impaired colonic transit function. At the

Δ 基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.82174371);沈阳市科技计划项目(No.24-214-3-186, No.24-214-3-188, No.24-214-3-199)

*** 第一作者** 主治医师,博士研究生。研究方向:中医药防治便秘的基础与临床研究。E-mail:kongxiangrui9461@163.com

通信作者 主任医师,博士生导师,博士。研究方向:中医药防治便秘的基础与临床研究。E-mail:zhanghongxi999@163.com

intervention level, TCM compound formulas and single herbs have been proven to improve STC by regulating the MAPK signaling pathway. Their effects are syndrome type-dependent: yin-nourishing formulas (Zengye Chengqi Tang, Tongbian Tang) mainly regulate the ERK/AQP axis; yang-warming formulas (Jichuan Jian) target both ERK/JNK and anti-apoptosis; heat-clearing formulas (Sanren Tang) focus on p38/NF- κ B anti-inflammation. A single drug can simultaneously cover multiple aspects including water metabolism, inflammation, barrier function, apoptosis, and intestinal motility. Current relevant studies still have limitations such as mechanisms mostly remaining at the correlational level and a lack of disease-syndrome integrated research models. Future studies should combine specific inhibitors or gene knockout to identify core targets, establish disease-syndrome integrated STC models, and use network pharmacology and molecular docking techniques to deeply analyze the fine mechanism of “component-target-phenotype”, so as to provide high-quality evidence for the precise regulation of the MAPK signaling pathway by TCM in the intervention of STC.

KEYWORDS slow transit constipation; MAPK signaling pathway; aquaporin; traditional Chinese medicine

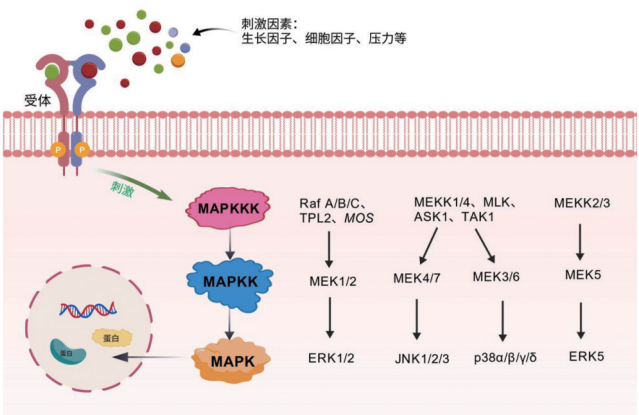
慢传输型便秘(slow transit constipation, STC),以结肠传输功能减弱、排便次数减少、粪便干结及排便困难为核心特征^[1]。我国STC发病率为6.0%~15.0%,老年人群发病率可达17.6%^[2]。患者常伴随腹胀、腹痛及焦虑抑郁等症状,严重影响生活质量,还可能增加结直肠癌、心血管疾病等并发症的发生风险^[3]。STC的病理机制涉及肠道动力障碍、肠道屏障功能受损、炎症状态、肠道菌群失衡、神经-内分泌调节异常等多重因素^[4],这些因素并非独立存在,而是通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等核心信号通路形成相互调控的网络,共同推动STC的发展。研究表明,MAPK信号通路在肠道运动、炎症反应及神经调控中发挥了重要作用^[5],其异常激活与STC的发展密切相关。目前关于中药调控该信号通路干预STC的系统性综述较少,相关机制研究仍需整合。鉴于此,本文系统梳理了近年来中药调控MAPK信号通路干预STC的研究进展,总结其作用靶点与机制,旨在为STC的中药防治及创新药物研发提供参考。

1 MAPK 信号通路概述

MAPK作为胞外刺激与胞内效应的“信号转换器”,通过三级激酶级联传递信号,广泛参与真核细胞的增殖、分化、应激和炎症等生理过程。其级联反应核心为:上游MAPK激酶激酶(MAPK kinase kinase, MAPKKK)[如迅速加速性纤维肉瘤(rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf)、转化生长因子 β 活化激酶1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)]受生长因子、炎症因子或氧化应激激活;中间MAPK激酶(MAPK kinase, MAPKK)[如丝裂原活化蛋白激酶激酶1/2(mitogen-activated protein kinase kinase 1/2, MEK1/2)、MEK3/6]通过双磷酸化下游MAPK的Thr-X-Tyr基序实现激活;下游MAPK[如胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK]被

MAPKK双磷酸化活化后入核,调控Elk-1、c-Jun等转录因子,或在细胞质调节功能蛋白^[6]。

MAPK信号通路主要分为4类:(1)ERK信号通路(含ERK1和ERK2)——上游激酶为Raf和MEK1/2,主要响应生长因子,调控细胞增殖、分化和迁移;(2)JNK信号通路(含JNK1、JNK2和JNK3)——由MEK激酶1/4(MEK kinase 1/4, MEKK1/4)和MEK4/7激活,参与细胞应激反应、凋亡与炎症调控;(3)p38信号通路(含p38 α 、 β 、 γ 和 δ 亚型)——上游激酶为混合谱系激酶3(mixed lineage kinase 3, MLK3)、MEKK4和MEK3/6,主要响应炎症因子和环境应激,调控炎症、细胞凋亡和细胞周期;(4)ERK5信号通路——由MEKK2/3和MEK5激活,功能涉及细胞存活和血管生成。这些信号通路具有级联放大效应,且与磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称AKT)、核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等多种信号通路存在交互作用,共同协调复杂的细胞功能^[7](图1)。不同MAPK亚型(如ERK、JNK、p38)在STC中的激活具有特异性,如结肠黏膜层以p38、JNK激活为主,平滑肌层则以ERK异常激活为核心,这种亚型特异性为中药精准调控MAPK信号通路提供了靶点选择依据^[8]。



TPL2:肿瘤进展位点2;ASK1:凋亡信号调节激酶1。

图1 MAPK信号通路

2 MAPK信号通路在STC发生发展中的作用

2.1 MAPK通过介导水通道蛋白异常表达以促进水分重吸收

MAPK信号通路可通过上调结肠水通道蛋白(aquaporin, AQP)表达,增强肠腔水分重吸收,这是STC患者粪便干结的重要成因^[9]。具体而言,炎症因子、肠腔高渗应激等病理因素均可激活结肠黏膜的p38信号通路,进而上调AQP3、AQP4的表达,导致黏膜水分过度重吸收,使肠腔内容物异常干结。此外,MAPK信号通路还可与PKA信号通路协同放大这一效应:一方面,p38 MAPK、ERK信号通路可通过调控环磷酸腺苷水平影响PKA活性;另一方面,p38也可直接磷酸化PKA下游转录因子——cAMP应答元件结合蛋白,增强其与AQP3/AQP4启动子的结合能力;此外,JNK信号通路还可磷酸化PKA调节亚基R II,从而抑制PKA活性^[9]。这些多层次的交互作用共同构成了MAPK信号通路致STC水分代谢失衡的分子机制。

2.2 MAPK/NF- κ B正反馈环路介导肠道低度炎症

肠道水分代谢失衡常诱发局部微环境紊乱,而MAPK信号通路通过介导并放大炎症反应,是STC肠道低度炎症持续存在的核心机制^[10]。MAPK信号通路与NF- κ B信号通路形成双向交互作用:p38、JNK信号通路可磷酸化NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)激酶复合体,促进I κ B降解,使NF- κ B入核激活炎症基因转录;反之,NF- κ B上调的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子又可激活p38、JNK信号通路,形成正反馈循环^[11]。这一交互机制通过3条途径直接导致STC:其一,p38信号通路可增强环氧化酶2、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)转录,释放前列腺素、一氧化氮,直接抑制肠平滑肌收缩^[12];其二,JNK信号通路通过磷酸化c-Jun放大炎症信号,诱导巨噬细胞浸润,破坏肠道微环境^[12];其三,p38、JNK的激活导致肠神经元中神经递质如乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P物质分泌异常,进而抑制肠蠕动反射,同时损害Cajal间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)起搏功能^[13]。此外,肠道菌群失衡导致的短链脂肪酸减少及内毒素增加,可通过Toll样受体4信号通路进一步异常激活p38/JNK信号通路,加剧低度炎症^[14]。

2.3 MAPK通过调控紧密连接蛋白与黏液分泌以损伤黏膜屏障

肠道黏膜屏障的选择通透性主要依靠上皮细胞间闭锁蛋白(occludin)、claudin家族、闭锁小带蛋白1等紧密连接蛋白来维持。MAPK信号通路对黏膜屏障的调

控具有细胞类型特异性,如在肠上皮细胞中,p38可通过磷酸化调控紧密连接蛋白,而过度激活的p38可下调occludin表达、上调claudin-2表达,导致上皮屏障通透性异常升高^[15];JNK则可通过调节细胞骨架蛋白磷酸化影响紧密连接蛋白组装,其持续激活还可诱导上皮细胞凋亡,破坏黏膜屏障的完整性^[16]。同时,MAPK信号通路可调控杯状细胞功能及黏液分泌,其中p38亚型的活化可抑制黏蛋白2(mucin 2, MUC2)的合成与分泌,减少黏液层厚度,削弱肠道黏液层对肠上皮的防御作用^[17]。而屏障损伤引发的局部炎症,又能通过正反馈激活MAPK信号通路,形成“屏障损伤-炎症激活-屏障恶化”恶性循环。此外,MAPK信号通路还可通过影响肠上皮细胞的再生与分化参与屏障修复,但该作用具有双面性——正常情况下,ERK通过调节细胞周期蛋白促进上皮增殖;但在STC中,持续炎症导致的ERK信号异常则会抑制屏障修复^[18]。因此,抑制p38/JNK信号通路以减少屏障损伤,同时激活ERK信号通路以促进上皮增殖修复,是STC治疗的关键环节^[19]。

2.4 MAPK激活胱天蛋白酶级联反应以诱导细胞凋亡

MAPK信号通路可被肠道内炎症因子、氧化应激因子等应激因素激活,通过多条分子途径启动胱天蛋白酶(caspase)依赖的细胞凋亡程序,诱导上皮、神经元及平滑肌细胞凋亡,最终导致肠道运动功能障碍。其中,JNK信号通路通过磷酸化促凋亡蛋白Bim和Bid,诱导线粒体膜通透性转换孔开放,促进细胞色素C释放,激活线粒体依赖的caspase-9/-3级联反应,诱导肠上皮细胞凋亡,从而破坏黏膜屏障完整性、减少上皮细胞数量并影响其功能,最终干扰肠道的分泌与吸收平衡^[19]。p38信号通路则通过调控p53的活性与表达,上调Bax等促凋亡基因表达,从而激活caspase-9/-3级联反应;其还可激活转录因子CHOP,加剧内质网应激,进而激活内质网相关的caspase-12/-3级联反应,促进细胞凋亡^[20]。此外,MAPK信号通路的异常激活还可导致肠道神经元(尤其是胆碱能神经元)通过caspase-3依赖途径发生凋亡,直接削弱肠道神经调控能力,降低肠道蠕动频率与强度^[19]。ICC作为肠道起搏细胞,其由caspase介导的凋亡会进一步影响肠道慢波电活动的产生和传导^[28]。值得注意的是,MAPK介导的细胞凋亡与肠道纤维化相关,上皮细胞与神经元大量凋亡可激活肌成纤维细胞增殖及细胞外基质沉积,导致肠壁增厚、弹性下降,进一步加重肠道运动障碍^[21]。另一方面,MAPK与PI3K/AKT信号通路存在协同与拮抗双重交互作用:在肠道平滑肌细胞和肠上皮细胞中,PI3K/AKT可通过磷酸化Raf的Ser259位点,抑制Raf的激酶活性,进而阻断ERK信号通路的过度激活,减少细胞凋亡;同时,AKT可直接磷酸

化p38和JNK的激酶抑制因子——丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1,促进其对p38、JNK的去磷酸化,从而抑制caspase级联反应的启动,发挥抗凋亡作用;反之,p38信号通路可通过磷酸化AKT的Ser311位点,抑制AKT的激活,从而解除AKT对caspase通路的抑制,促进细胞凋亡^[22]。

2.5 MAPK通过调控神经-肌肉及ICC功能以抑制肠道动力

肠道动力障碍是STC的核心病理特征。MAPK信号通路对肠道动力的调控依赖于细胞类型特异性,其作用在肠平滑肌细胞、肠道神经元、ICC和肠嗜铬细胞中表现出截然不同的效应。例如,在肠平滑肌细胞中,ERK信号通路可通过磷酸化大电导钙激活钾通道(large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels, BKCa)和L型钙通道(L-type calcium channel, LTCC),增强平滑肌细胞钙内流,提高其收缩功能^[23];同时,ERK还能通过调控肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化水平,直接增强平滑肌收缩功能^[24]。p38信号通路则表现出双向调节特性:适度的p38激活可通过上调钙敏感受体表达,增强平滑肌对钙信号的敏感性,但过度激活则可能诱导平滑肌细胞凋亡或功能紊乱^[19]。JNK信号通路主要通过调节肠道神经元的存活与功能影响肠道动力,适度的JNK活性可维持神经元正常功能,但其过度激活则可能导致神经元凋亡,从而破坏肠道运动的神经调控^[19]。MAPK信号通路还可通过调控ICC的增殖与分化影响肠道慢波活动,其中ERK信号的适度激活可促进ICC增殖,从而增强起搏电流^[25]。

此外,神经-内分泌调节也影响着肠道动力。肠嗜铬细胞分泌的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是调控肠道动力的核心神经递质,ERK信号通路的激活可促进5-HT释放,而p38/JNK信号通路的过度激活则会抑制5-HT的合成与分泌;此外,ERK信号通路可促进胃动素的释放,而p38信号通路则会抑制胃动素受体的表达^[26]。

MAPK信号通路在STC发生发展中的作用机制见图2。

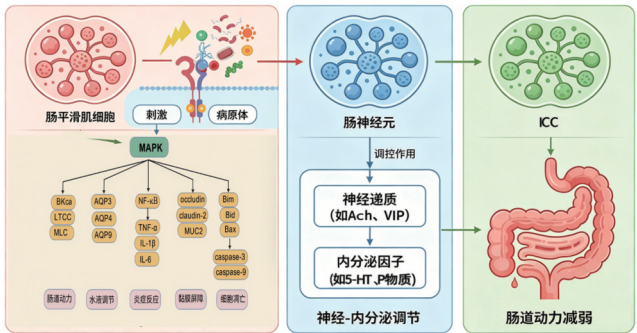


图2 MAPK信号通路在STC发生发展中的作用机制

3 中药通过调控MAPK信号通路干预不同证型STC

由上可知,MAPK信号通路可通过调控水分代谢、炎症反应、黏膜屏障、细胞凋亡及肠道动力5个环节驱动STC的发生发展。基于此,中药治疗STC遵循辨证施治原则,针对阴虚肠燥、肾虚津亏、湿热夹杂、脾气亏虚等不同证型,采用滋阴通便、温阳通便、清热通便、健脾益气等治法,通过多成分、多靶点调控MAPK信号通路及相关交互通路,从多环节改善STC的病理状态。

3.1 中药复方调控MAPK信号通路干预STC

增液承气汤加减方出自《温病条辨》,具有滋阴增液、泄热通便之功,适用于阴虚热结证型STC。研究表明,在复方地芬诺酯诱导的STC大鼠模型中,该方可通过调节ERK信号通路,下调AQP3表达、上调AQP9表达,从而起到调控水分代谢重吸收的作用,进而增加大鼠肠道动力和粪便含水量^[27]。但该研究未明确MAPK信号通路与AQP表达调控的直接因果关系。

增液汤为滋阴润燥代表方,适用于阴虚肠燥证型STC。陈思敏等^[28]在大黄灌胃诱导的STC大鼠模型中发现,该方能提高MAPK信号通路中磷酸化Raf(phosphorylated-Raf, p-Raf)、p-MEK1、p-ERK1/2的蛋白表达,通过激活ERK信号通路促进ICC增殖,同时通过抑制p38信号通路减少ICC凋亡,实现对肠道起搏细胞的双重保护。

通便汤由增液汤合枳术丸化裁而来,适用于阴虚肠燥证型STC。研究表明,在复方地芬诺酯诱导的STC大鼠模型中,该方能抑制PKA和MAPK信号通路的高表达,从而下调AQP3、AQP4的表达,增加肠道水分并促进肠道蠕动^[29]。

润肠方以玄参、麦冬、炒白术为核心,适用于阴虚肠燥证型STC。在洛哌丁胺诱导的STC大鼠模型中,该方能促进p38磷酸化,从而下调近端结肠黏膜中AQP3的表达,减少黏膜水分重吸收,同时上调远端结肠黏膜中AQP9的表达,使肠道润滑^[9]。

济川煎出自《景岳全书》,具有温肾助阳、润肠通便之功,适用于肾虚津亏证型STC。研究发现,在复方地芬诺酯诱导的STC大鼠模型中,该方可激活MAPK信号通路,上调结肠组织中ERK2、JNK1的蛋白表达,增加粪便含水量,提高肠道推进率,影响肠嗜铬细胞、ICC的增殖,从而有利于恢复肠道正常传输功能^[30]。此外,舒龙霞等^[31]在相同模型中进一步证实,该方可通过调控ERK/JNK信号通路,抑制AKT1、MAPK1、MAPK8等的表达,从而治疗便秘。

研究发现,调控ERK/JNK-PI3K/AKT的交互网络,既能增强肠道动力,又能减少细胞凋亡,实现温阳与通

便的双重效应^[32]。温阳益气方以肉苁蓉、肉桂、黄芪为核心,具有温阳益气、润肠通便之功。研究表明,该方能下调TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、 γ 干扰素以及MAPK相关蛋白水平,缓解由洛哌丁胺诱导的STC小鼠模型的便秘症状及肠道炎症^[32]。

三仁汤出自《温病条辨》,具有清热利湿、宣畅气机之功,适用于湿热夹杂证型STC。曹文斌等^[33]研究发现,在湿热环境下以复方地芬诺酯诱导的STC大鼠模型中,三仁汤能抑制其MAPK/NF- κ B信号通路,减少炎症因子IL-6、TNF- α 的释放,改善肠黏膜组织损伤,并下调AQP3、AQP4水平,通过同时干预炎症反应、黏膜屏障及水分代谢3个环节,从而改善STC。

枳实汤具有泄热通便的功效,在洛哌丁胺诱导的STC小鼠模型中可作用于AKT1、MAPK12和MAPK14靶点,激活p38信号通路,从而改善便秘;其机制可能与调控肠道动力相关,但具体环节尚待阐明^[34]。

白术-黄芪-枳实组方适用于脾气亏虚证型STC。包仲明等^[35]在大黄诱导的脾虚便秘大鼠模型中发现,该方能够通过提高MAPK8和降低IL-6、MYC、caspase-3的mRNA及蛋白表达水平,进而改善便秘。该方通过调控MAPK8信号通路抑制炎症反应和细胞凋亡,为脾虚便秘的治疗提供了分子靶点。

上述复方虽分属不同治法,但其共性在于通过多成分协同作用于MAPK信号通路的不同节点(如Raf、MEK、ERK)及其交互网络(如PI3K/AKT、NF- κ B、PKA)。以滋阴通便类复方为例,增液承气汤中的玄参多糖可显著下调炎症因子IL-6、TNF- α 的表达,并抑制RAW264.7细胞中NF- κ B信号通路中p-I κ B- α 和p65的磷酸化表达,以及MAPK信号通路中p38、JNK、ERK1/2的磷酸化表达^[36];麦冬皂苷可通过p38信号通路诱导人骨肉瘤143B细胞凋亡^[37];大黄蒽醌类成分则能调控STC小鼠结肠组织中AQP3的表达^[38];三者共同作用于MAPK-PKA-AQP轴,可实现对水分代谢、炎症及凋亡的协同调控。这种“一方多靶”的特点,正是中药复方辨证治疗STC的分子基础。

3.2 单味中药调控MAPK信号通路干预STC

生姜的核心酚类化合物6-姜酚具有抗炎、抗氧化等作用。研究表明,该成分能改善由冰水灌胃诱导的STC大鼠模型的粪便状况,缓解肠组织损伤及炎症,抑制促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和炎症介质iNOS、NF- κ B的分泌,通过抑制p38/NF- κ B/肌球蛋白轻链激酶信号通路改善氧化应激及肠黏膜屏障^[39];其优势在于能同时抑制p38信号通路和NF- κ B信号通路,直接打破炎症环路,为单味中药治疗STC提供了候选活性成分。

辣木叶在改善STC方面与大黄存在药效与机制的

相似性。岳星男等^[38]研究表明,二者均可增加由低纤维饲料诱导的STC小鼠模型的粪便粒数,提高粪便含水量,改善小肠运动功能及结肠黏膜层、肌层厚度,通过上调结肠中AKT1、MAPK3的mRNA表达量和降低AQP3的蛋白表达量发挥通便作用。

芦荟能显著抑制由复方地芬诺酯诱导的STC小鼠模型结肠中ERK、JNK、AKT及NF- κ B p65的mRNA与蛋白表达,通过逆转肠道蠕动异常、肠道水分失衡,以及抑制MAPK(ERK、JNK)/AKT/NF- κ B p65炎症途径激活发挥通便作用^[40]。

生姜、辣木叶、大黄、芦荟等单味中药的共同特征在于,其含有的多种活性成分(酚类、黄酮、蒽醌等)可同时作用于MAPK信号通路的不同亚型(p38、ERK、JNK)及下游NF- κ B、AKT等信号分子,从而打破“炎症-屏障-动力”的恶性环路。这一“多成分-多靶点”模式,与复方治疗相辅相成,共同体现了中药调控MAPK信号通路防治STC的优势。

4 总结与展望

本文系统梳理了MAPK信号通路在STC发病中的多重作用机制,以及中药通过调控该信号通路干预不同证型STC的研究证据。结果显示,在机制层面,MAPK信号通路(尤其是p38、JNK、ERK亚型)可通过以下5个环节直接推动STC的发生发展:(1)上调AQP3/AQP4的表达,导致水分重吸收过度,造成粪便干结;(2)与NF- κ B形成正反馈环路,维持肠道低度炎症并抑制平滑肌收缩;(3)破坏紧密连接蛋白与黏液屏障,削弱肠道防御与润滑功能;(4)诱导肠上皮、神经元及ICC凋亡,减少功能性细胞数量;(5)抑制肠道平滑肌收缩,干扰神经-内分泌调节,最终导致结肠传输功能减弱。这些机制并非孤立存在,而是通过MAPK与PI3K/AKT、PKA、NF- κ B等信号通路的交互作用形成网络,共同维持STC的病理状态。

在干预层面,中药复方(增液承气汤、增液汤、通便汤、润肠方、济川煎、温阳益气方、三仁汤、枳实汤、白术-黄芪-枳实组方等)及单味中药(生姜、辣木叶、大黄、芦荟等)均被证实可通过调控MAPK信号通路改善STC。其作用特点表现为:证型依赖性(滋阴类复方多调控ERK/AQP轴,温阳类复方兼顾ERK/JNK与抗凋亡,清热类复方侧重p38/NF- κ B抗炎)、多环节覆盖(同一药物可同时干预水分代谢、炎症、屏障、凋亡、肠道动力中的2~4个环节)、多成分协同(如玄参多糖、麦冬皂苷、大黄蒽醌等分别作用于MAPK信号通路的不同节点,实现网络化调控)。

但是,当前中药调控MAPK信号通路干预STC的研究仍存在诸多局限:(1)研究体系以动物实验为主,缺乏

针对STC特定人群的多中心、大样本随机对照临床研究;且现有研究多以排便次数为单一疗效指标,未结合结肠传输试验、肛门直肠测压等STC特异性客观评价标准,难以验证中药通过调控MAPK信号通路改善肠道动力的临床有效性及长期安全性。(2)机制研究多停留在“中药改善便秘+MAPK信号通路表达改变”的相关性层面,未通过特异性抑制剂、基因编辑等技术明确中药调控MAPK信号通路与STC病理改变之间的因果关系。(3)对MAPK信号通路与STC关键致病通路的交互作用研究不足,未完整揭示中药多通路协同调控肠道动力的网络机制。(4)研究多局限于中药复方及单味中药,对中药单体和针灸等中医疗法的相关研究较少。(5)未充分结合中医药理论开展辨证施治的机制研究,方证对应关系的分子证据不足。因此,未来研究可从以下几方面重点突破:(1)建立中医病证结合的STC模型并开展多中心、随机对照临床研究,结合MAPK磷酸化蛋白检测、结肠传输试验等技术,明确中医药调控MAPK信号通路治疗STC的临床疗效及证型特异性;(2)采用特异性抑制剂、基因沉默等技术,验证中医药与MAPK信号通路的因果关系,揭示直接作用靶点;(3)结合类器官模型或单细胞测序技术,解析MAPK信号通路在不同细胞类型中的功能特异性,以及中医药对不同细胞中MAPK信号通路的选择性调控机制;(4)加强6-姜酚、芦荟活性成分等中药单体的研究,明确其调控MAPK信号通路的分子机制及构效关系;(5)结合网络药理学与分子对接技术、代谢组学等多组学技术,探索MAPK与PI3K/AKT、NF- κ B等信号通路的交互网络,深入解析中医药“成分-靶点-表型”的精细机制和协同调控机制;(6)开展针灸、穴位贴敷等非药物疗法调控MAPK信号通路的研究,丰富中医治疗STC的手段与机制研究。通过上述研究,有望充分发挥中医药多靶点、多途径的优势,研发出更多安全、有效的中药制剂和疗法,为STC患者提供更精准、有效的治疗方案。

参考文献

- [1] SUN C H, ZHANG Y K, LIU M F, et al. Shouhui tongbian capsules induce regression of inflammation to improve intestinal barrier in mice with constipation by targeted binding to Prkaal: with no obvious toxicity[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114495.
- [2] DU X S, LIU S, JIA P F, et al. Epidemiology of constipation in elderly people in parts of China: a multicenter study [J]. Front Public Health, 2022, 10: 823987.
- [3] 路振凯, 谢雁鸣. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征肝气犯脾证的临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 139-149.
- [4] 梁勇, 葛斌, 石宇, 等. 中药调控便秘相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(20): 230-240.
- [5] DU W B, HU H H, ZHANG J S, et al. The mechanism of MAPK signal transduction pathway involved with electroacupuncture treatment for different diseases[J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2019, 2019: 8138017.
- [6] ARAFA E A, REFAEY M S, ABD EL-GHAFAR O A M, et al. The promising therapeutic potentials of ginsenosides mediated through p38 MAPK signaling inhibition[J]. Heliyon, 2021, 7(11): e08354.
- [7] 陈鑫, 陈萌. 中药通过调控不同信号通路治疗慢传输型便秘机制研究进展[J]. 江苏中医药, 2025, 57(4): 83-86.
- [8] LIU L Y, LI P Y, CHEN Y Q, et al. Therapeutic effects of three-strain probiotic combination on slow transit constipation: mechanistic insights into MAPK signaling pathway and gut microbiota restoration[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1684442.
- [9] 耿学斯, 罗春华, 肖秋平, 等. 肠润方对功能性便秘大鼠结肠黏膜 AQP3、AQP9 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4699-4703.
- [10] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6): a001651.
- [11] 徐前, 周洁, 杨忠华, 等. 便通灵胶囊治疗卒中后便秘患者疗效及对血清 L-1 β 、IL-6、TNF- α 和肠道菌群水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6): 1070-1074.
- [12] SHARMA N, AKHADE A S, ISMAEEL S, et al. Serum-borne lipids amplify TLR-activated inflammatory responses [J]. J Leukoc Biol, 2021, 109(4): 821-831.
- [13] MAURUS K, KOSNOPFEL C, KNEITZ H, et al. Cutaneous epithelioid haemangiomas show somatic mutations in the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Br J Dermatol, 2022, 186(3): 553-563.
- [14] SASAKI T, KASUYA H, ONDA H, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2004, 35(6): 1466-1470.
- [15] YANG M, XU W B, YUE C F, et al. Adipose-derived stem cells promote the recovery of intestinal barrier function by inhibiting the p38 MAPK signaling pathway[J]. Eur J Histochem, 2025, 69(1): 4158.
- [16] SAMAK G, CHAUDHRY K K, GANGWAR R, et al. Calcium/Ask1/MKK7/JNK2/c-Src signalling cascade mediates disruption of intestinal epithelial tight junctions by dextran sulfate sodium[J]. Biochem J, 2015, 465(3): 503-515.
- [17] ZHANG M Y, LIN J T, ZHANG J Y, et al. Artesunate inhibits airway remodeling in asthma via the MAPK signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1145188.

- [18] NOJIMA H, ADACHI M, MATSUI T, et al. IQGAP3 regulates cell proliferation through the Ras/ERK signaling cascade[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(8): 971-978.
- [19] LIN C H, HE H Q, KIM J J, et al. Osmotic pressure induces translocation of aquaporin-8 by P38 and JNK MAPK signaling pathways in patients with functional constipation[J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(8): 1049-1059.
- [20] LEE W T, CHANG C W. Bax is upregulated by p53 signal pathway in the SPE B-induced apoptosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 343(1): 271-279.
- [21] GU Y J, SUN W Y, ZHANG S, et al. The emerging roles of β -arrestins in fibrotic diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(11): 1277-1287.
- [22] HONG Z, WANG Z H, ZHOU B, et al. Effects of evodi-amine on PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2020: 56(3): 783-793.
- [23] ZHANG P, ZHU Y, CHEN P, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* BLa80 on fecal and mucosal flora and stem cell factor/c-kit signaling pathway in simulated microgravity rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(1): 96199.
- [24] CHANG D S, SONI K G, PREIDIS G A. Smooth muscle contractile responses to bile acids in mouse ileum require TGR5 but not ASBT[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1334319.
- [25] NGUYEN V T T, TAHERI N, CHOI E L, et al. Insulin-like growth factor1 preserves gastric pacemaker cells and motor function in aging via ERK1/2 activation[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(3): 369-383.
- [26] WANG J, ZHANG X Y, KANG Y H, et al. Modified Sijunzi granules exhibit hemostatic effect by activating Akt and Erk signal pathways via regulating 5-HT and its receptors levels[J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(12): 1121-1127.
- [27] 邓祥敏, 阮仁余, 陈广云, 等. 增液承气汤加减方调控 MAPK/ERK 通路干预便秘机制研究[J]. *云南民族大学学报(自然科学版)*, 2025, 34(3): 294-302.
- [28] 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.
- [29] 万叶敏, 曾莉, 钱海华. 通便汤对 STC 大鼠模型结肠组织中 PKA/MPKA 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(5): 135-142.
- [30] 安明伟, 罗嫣嫣, 江喜娟, 等. 基于 LC-MS 济川煎治疗老年慢传输型便秘的作用机制研究[J]. *江西中医药大学学报*, 2025, 37(4): 90-96.
- [31] 舒龙霞, 袁雪金, 王宇, 等. 基于 ERK2/JNK1 信号通路探讨济川煎干预 STC 模型大鼠作用机制的研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2025, 39(2): 134-137, 165-167.
- [32] ZHOU Q, HE Z Q, YAN S, et al. Nobiletin, an active component of Wenyang yiqi formula, alleviates constipation associated depression through targeting MAPT to inhibit the MAPK signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155203.
- [33] 曹文斌, 周晗, 刘洋, 等. 三仁汤对慢传输型便秘大鼠治疗作用及对 MAPK/NF- κ B 信号通路影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(9): 24-28, 221.
- [34] KANG J, YANG X, SUI N. Therapeutic mechanism of Zhishi decoction regulating P38/MAPK signaling pathway on functional constipation (FC) [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2025, 28(18): 3170-3187.
- [35] 包仲明, 文黛薇, 陆品刚, 等. 基于网络药理学研究白术-黄芪-枳实组方治疗帕金森病便秘的作用机制及实验验证[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(19): 4-12, 197.
- [36] 陈晖, 翁志华, 李文玲, 等. 苦玄参种子的乙醇提取物的抗炎机制研究[J]. *海峡药学*, 2023, 35(9): 10-14.
- [37] 陆建红, 金益军, 叶孝乾, 等. 麦冬皂苷 B 通过 p38 信号通路诱导人骨肉瘤 143B 细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(7): 1202-1209.
- [38] 岳星男, 王硕, 杨滨, 等. 外来资源辣木叶与大黄的泻下药理作用及机制比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(19): 5259-5270.
- [39] 李艳丽. 6-姜酚调节大鼠炎症相关性肠动力紊乱及抗肠缺血再灌注损伤的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [40] TANG R Y, ZHANG J J, NAN H P, et al. Exploring molecular mechanisms of *Aloe barbadensis* Miller on diphenoxylate-induced constipation in mice[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2022, 2022: 6225758.

(收稿日期: 2026-01-12 修回日期: 2026-05-25)

(本文责编: 胡晓霖)