术后通气方对术后肠麻痹小鼠肠道损伤的改善作用及机制Δ

卢雨暄[1*]，江志伟[1]，谢怡君[1]，王弈竹[2]，哈静文[2]，束雅春[1#]（1.南京中医药大学附属医院药学部，南京 210029；2.中国药科大学中药学院，南京 211112）

中图分类号 R965；R285.5　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2024）17-2108-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.17.09

摘　要　目的 研究术后通气方对术后肠麻痹（POI）小鼠肠道损伤的改善作用及机制。**方法** 将小鼠随机分为假手术组、模型组、阳性对照组（枸橼酸莫沙必利片，1.95 mg/kg）、术后通气方组（1.88 g/kg），每组6只。除假手术组外，其余各组小鼠使用经典小肠干扰术制备POI模型。各组小鼠灌胃相应药液/水，每天1次，连续2 d。末次给药后，检测小鼠肠道炭末推进率；观察小鼠回肠组织病理形态学变化；检测小鼠血清中白细胞介素6（IL-6）、IL-10、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、胃动素（MTL）和生长抑素（SS）水平；检测小鼠回肠组织中Toll样受体4（TLR4）、核因子κB p65（NF-κB p65）、p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）表达水平；分析小鼠结肠内容物的肠道菌群结构。**结果** 经术后通气方干预后，小鼠回肠组织肠壁萎缩、黏膜毛细血管充血等病理损伤明显改善；小肠炭末推进率和血清中IL-10、MTL水平均显著升高（$P<0.05$）；血清中TNF-α、IL-6、SS水平，回肠组织中TLR4、NF-κB p65、p38 MAPK蛋白核内表达水平均显著降低（$P<0.05$）。肠道菌群分析结果显示，术后通气方可显著升高ACE、Chao1、Shannon、PD指数以及阿克曼氏菌属（*Akkermansia*）相对丰度（$P<0.05$），显著降低变形菌门（Proteobacteria）、酸鱼联合乳杆菌属（*Ligilactobacillus*）、大肠埃希菌属-志贺氏菌属（*Escherichia-Shigella*）相对丰度（$P<0.05$）。**结论** 术后通气方可改善POI小鼠肠道损伤及炎症反应，其作用机制可能与抑制TLR4/NF-κB/MAPK信号通路活性，调节胃肠激素水平，改善肠道菌群紊乱有关。

关键词 术后通气方；术后肠麻痹；肠道损伤；炎症因子；肠道菌群

Improvement effect and mechanism of Shuhou tongqi formula on intestinal injury in mice with postoperative ileus

LU Yuxuan[1], JIANG Zhiwei[1], XIE Yijun[1], WANG Yizhu[2], HA Jingwen[2], SHU Yachun[1]（1. Dept. of Clinical Pharmacy, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211112, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the improvement effect and mechanism of Shuhou tongqi formula on intestinal injury in mice with postoperative ileus (POI). **METHODS** Mice were randomly divided into sham operation group, model group, positive control group (Mosapride citrate tablets, 1.95 mg/kg), and Shuhou tongqi formula group (1.88 g/kg), with 6 mice in each group. Except for the sham operation group, POI model was induced in other groups by typical small intestinal interference. Each group was given relevant drug liquid/water, once a day, for consecutive 2 days. After the last medication, the percentage of carbon powder propulsion in small intestine was detected, and pathomorphological changes in ileum tissue of mice were observed. The serum levels of interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor-α (TNF-α), motilin (MTL) and somatostatin (SS) were all detected; the expression levels of Toll-like receptor 4 (TLR4), nuclear factor κB (NF-κB p65) and p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) were determined in ileal tissue of mice; the gut microbiota of colon contents was analyzed in each group of mice. **RESULTS** After the intervention of Shuhou tongqi formula, pathological damage such as intestinal wall atrophy and mucosal capillary congestion in ileum tissue were improved significantly; the percentage of carbon powder propulsion and the serum level of IL-10 and MTL were increased significantly ($P<0.05$); however, serum levels of TNF-α, IL-6 and SS, the expressions of TLR4, NF-κB p65 and p38 MAPK were decreased significantly ($P<0.05$). The analysis of gut microbiota showed that Shuhou tongqi formula could significantly increase ACE, Chao1, Shannon and PD indexes, and relative abundance of *Akkermansia* ($P<0.05$), but decreased relative abundance of Proteobacteria, *Ligilactobacillus* and *Escherichia-Shigella* significantly ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Shuhou tongqi formula can improve intestinal injury and inflammatory reaction of POI mice, the mechanism of which may be associated with inhibiting the activity of TLR4/NF-κB/MAPK signaling pathway, regulating the levels of gastrointestinal hormones and improving the disturbance of intestinal flora in mice.

KEYWORDS Shuhou tongqi formula; postoperative ileus; intestinal injury; inflammatory factor; intestinal flora

Δ **基金项目** 江苏省知识产权高价值专利培育计划项目（No. GJ20231160_01）；南京市医疗机构中药传统制剂研究立项项目（No. NJCC-ZJ-202303）；南京市知识产权项目

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中药分析与中药药理。E-mail：1643589936@qq.com

通信作者 主任中药师，硕士生导师。研究方向：中药炮制及中药健康产品研发。E-mail：guzheng0512@163.com

术后肠麻痹（postoperative ileus，POI）是外科手术后胃肠道运动功能受到暂时性抑制的临床现象，其特征为胃肠蠕动功能受损，患者可表现为术后恶心、呕吐、腹痛及停止排气、排便等症状[1]。从病理生理学角度可以将POI分为早期的神经源性阶段和后期的炎症阶段，神经源性阶段持续时间短，无明显症状；而炎症阶段持续时间长，使患者无法及时排气[2]。相关研究发现，POI后肠道炎症反应还会引发肠道菌群失衡现象，进而影响生物体胃肠道的消化、吸收和免疫功能[3]。因此，减轻炎症反应，对改善POI具有重要意义。

术后通气方为南京中医药大学附属医院临床与药学专家共同研制的特色方剂，由炒莱菔子、炒黄芥子、炒紫苏子、蒲公英、炒鸡内金、焦山楂、陈皮、甘草8味中药配伍而成，该方在补充肠内营养的同时，还能发挥降气化痰、消导助运、促进术后胃肠功能恢复的作用。本课题组前期临床研究发现，该方对POI患者改善效果良好，但是其具体作用机制尚不明确。基于此，本研究从炎症反应和肠道菌群角度出发，全面研究该方对POI小鼠肠道损伤的改善作用及机制，以期为该方治疗POI提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括JJ-12J型脱水机、JB-P5型包埋机（武汉俊杰电子有限公司），RM2016型病理切片机（上海徕卡仪器有限公司），Pannoramic MIDI型病理扫描仪（匈牙利3DHISTECH公司），5804 R型多功能冷冻离心机（德国Eppendorf公司），MK3型全自动酶标仪（美国Thermo Fisher Scientific公司），AE41型光学显微镜[麦克奥迪（厦门）医疗诊断系统有限公司]等。

1.2 主要药品与试剂

枸橼酸莫沙必利片（阳性对照，批号220214，规格5 mg）购自福建海西新药创制股份有限公司；术后通气方购自南京中医药大学附属医院，含炒莱菔子颗粒（批号20080401）、炒紫苏子颗粒（批号20050341）、炒黄芥子颗粒（批号20050381）、蒲公英颗粒（批号20071131）、炒鸡内金颗粒（批号20101251）、焦山楂颗粒（批号19120211）、陈皮颗粒（批号20021821）、甘草颗粒（批号19102131），临用时将各单味药颗粒混合，以热水溶解备用。

小鼠白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、IL-10、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、胃动素（motilin，MTL）、生长抑素（somatostatin，SS）酶联免疫吸附测定（ELISA）试剂盒（批号分别为MM-0163M1、MM-0176M1、MM0132M1、MM-0492M1、MM-0493M1）均购自江苏酶免实业有限公司；Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）兔抗、核因子κB p65（nuclear factor κB p65，NF-κB p65）鼠抗、p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）兔抗、苏木精染色液、DAB显色试剂盒、HRP-Polymer兔IHC试剂盒（批号分别为AF11010、AF10761、AF300598、AFIHC005、AFIHC004、AFIHC001）均购自湖南艾方生物科技有限公司；4%多聚甲醛（批号BL539A）购自北京兰杰柯科技有限公司；其余试剂为实验室常用规格，水为超纯水。

1.3 实验动物与饲料

本研究所用动物为SPF级雄性C57BL/6小鼠，8周龄，体重20～23 g，购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司，动物生产许可证号为SCXK（豫）2020-0005。所有动物均饲养于12 h光照/黑暗循环、相对湿度（55±5）%、温度（24±2）℃的温控室内，自由进食饮水，适应性喂养7 d后进行相关实验。所有动物实验均经南京中医药大学附属医院伦理委员会批准（伦理批号为2021DW-13-01），并按照相关动物实验规程进行操作。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

将小鼠随机分为4组，即假手术组、模型组、阳性对照组（枸橼酸莫沙必利片，1.95 mg/kg，剂量根据临床等效剂量换算，临用时以水溶解）、术后通气方组（1.88 g/kg，剂量根据临床等效剂量换算，临用时以水溶解），每组6只。实验前12 h禁食、不禁水，手术前4 h禁水。采用经典小肠干扰术制备小鼠POI模型[4]：首先，小鼠腹腔注射1%戊巴比妥钠（50 mg/kg）麻醉后，以仰卧位固定于手术台上，腹部常规脱毛、消毒，铺上无菌纱布洞巾，在腹部正中线作一长约2 cm的切口；使用已消毒的眼科镊取出小肠，将沾满生理盐水的湿棉签反复擦拭小肠4 min×3次，直至小肠充血水肿，缓慢回纳小肠；采用5-0号可吸收缝合线缝合腹部肌层和皮层，再次消毒清洁腹部伤口预防感染。假手术组小鼠开腹后不进行小肠干扰，其余操作同上。将小鼠置于暖光下复苏并观察小鼠状态，当小鼠恢复活力且正常行走时，说明造模成功。假手术组与模型组小鼠灌胃纯净水，其余各组灌胃相应药液，每天1次，连续2 d。

2.2 样品收集和小肠炭末推进率检测

末次给药后24 h，用炭末复合物（含10%阿拉伯胶+10%食用型活性炭末，10 mL/kg）灌胃，25 min后各组小鼠腹腔注射1%戊巴比妥钠（50 mg/kg）麻醉，于小鼠眼球后静脉丛取血，常温下静置30 min后，于4 ℃下以5 000 r/min离心15 min，取上层血清，置于－80 ℃保存。取血完成后，颈椎脱臼处死小鼠，取出全段小肠，测量小肠全长，同时测量幽门到炭末前沿的炭末推进长度，并计算

炭末推进率[炭末推进率＝炭末推进长度(cm)/小肠总长度(cm)×100%]。迅速分离小鼠回肠及结肠内容物，液氮冷冻后置于－80 ℃条件下保存备用。另取2～4 cm回肠段于多聚甲醛中固定备用。

2.3 小鼠回肠组织病理形态学观察

取“2.2”项下冻存的小鼠回肠组织适量，经常规脱水、石蜡包埋、组织切片后，取部分切片(剩余部分用于后续实验)进行苏木精-伊红(HE)染色，然后采用光学显微镜观察回肠组织病理形态及局部炎症情况。

2.4 小鼠血清中炎症因子及脑肠肽水平检测

采用ELISA法检测。取“2.2”项下冻存的小鼠血清样品适量，梯度解冻后于室温放置1 h。根据相应试剂盒说明书方法操作，采用酶标仪于450 nm波长下检测小鼠血清中炎症因子(IL-6、IL-10、TNF-α)和脑肠肽(MTL、SS)水平。

2.5 小鼠回肠组织中TLR4、NF-κB p65、p38 MAPK蛋白核内表达情况检测

取“2.3”项下剩余切片，用3%的过氧化氢处理10 min使内源性过氧化物失活，用pH 6.0的10 mmol/L柠檬酸盐缓冲溶液修复抗原，然后用3%的牛血清蛋白封闭液在Tris缓冲盐水中阻断20 min；加入TLR4、NF-κB p65、p38 MAPK一抗(稀释度均为1∶100)在4 ℃下孵育过夜，加入HRP-Polymer二抗(稀释度1∶200)在室温下孵育30 min；采用DAB显色并用苏木精复染后，进行脱水和装片。采用显微镜观察图像，并用Image J软件进一步处理。采用SPSS 21.0软件统计细胞核内棕色阳性区域的表达，用光密度值的百分比(棕色阳性区域光密度值/全域光密度值)表示核内蛋白表达水平。

2.6 小鼠结肠内容物的肠道菌群分析

取“2.2”项下结肠内容物适量，提取总DNA后，根据全长引物序列合成带有条形码的特异性引物，进行聚合酶链式反应，并对产物进行纯化、定量，形成测序文库；具体操作由北京百迈客生物科技有限公司进行。建立的文库首先进行文库质量检查，合格的文库用PacBio Sequel测序。预处理测序数据后，对样品的维恩图(展示样品之间共有特征数目，可直观地表现出样品间特征的重合情况[5])、稀释曲线(用于验证测序数据量是否足以反映样品的物种多样性[6])和等级丰度曲线(用于解释样品所含物种的丰富度和均匀度[7])进行分析，然后再进行α多样性分析(包括ACE、Chao1、Shannon、Simpson、PD、Coverage指数)、β多样性分析[采用偏最小二乘法-判别分析(partial least squares discriminant analysis，PLS-DA)进行分析]，从而挖掘样品之间的差异。

2.7 统计学方法

使用SPSS 21.0和GraphPad Prism 9.0软件对数据进行统计分析并绘制统计图。数据用$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步组间两两比较采用LSD-t检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 小鼠肠道形态观察

假手术组小鼠肠道颜色正常，无明显创面、出血、溃疡等病理现象，管径大小正常；模型组小鼠肠道颜色显著加深，肠道间粘连现象严重，且有明显水肿、出血现象，肿胀处肠管轻微透明，肠腔按压有回弹，显示有气体滞留；阳性对照组和术后通气方组小鼠肠道颜色稍深，出血、水肿现象较模型组减轻，肠管内存在少量气体和积液。

3.2 术后通气方对小鼠小肠炭末推进率的影响

与假手术组相比，模型组小鼠小肠炭末推进率均显著降低($P<0.05$)；与模型组相比，阳性对照组和术后通气方组小鼠小肠炭末推进率显著升高($P<0.05$)。结果见表1。

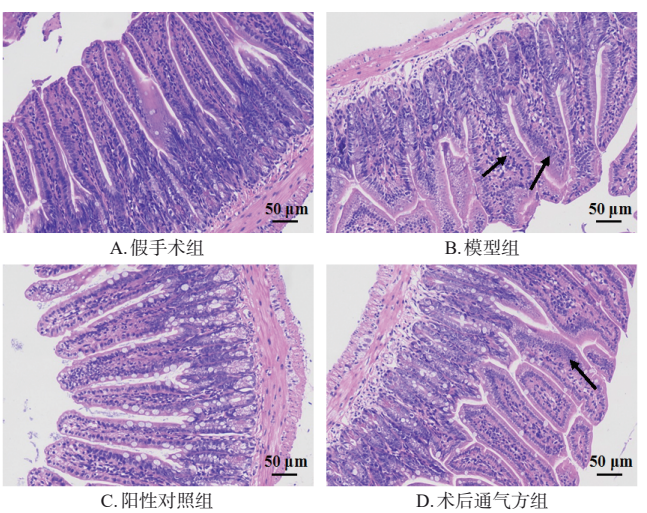
表1 各组小鼠小肠炭末推进率比较($\bar{x}\pm s$，$n=6$)

组别	小肠总长度/cm	炭末推进长度/cm	炭末推进率/%
假手术组	54.43±4.29	43.90±4.06	79.13±1.17
模型组	57.23±2.04	10.90±1.93	19.02±3.03[a]
阳性对照组	56.83±2.66	37.21±2.80	65.67±5.75[b]
术后通气方组	55.37±2.15	34.07±2.19	61.66±5.87[b]

a：与假手术组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$。

3.3 术后通气方对POI小鼠回肠组织病理形态的影响

与假手术组相比，模型组小鼠回肠组织肠壁萎缩，小肠绒毛轴心水肿充血，绒毛萎缩变短、数量减少，黏膜毛细血管充血，并且炎症细胞在黏膜表面和肌层存在不同程度的浸润。阳性对照组和术后通气方组小鼠的上述病理形态得到不同程度的改善。结果见图1。



A.假手术组　B.模型组

C.阳性对照组　D.术后通气方组

注：箭头所指为肠道肿胀、绒毛断裂处。

图1 各组小鼠回肠组织病理图(HE染色)

3.4 术后通气方对POI小鼠血清中炎症因子和脑肠肽水平的影响

与假手术组相比，模型组小鼠血清中IL-6、TNF-α、SS水平均显著升高($P<0.05$)，IL-10、MTL水平均显著

降低（$P<0.05$）；与模型组相比，阳性对照组和术后通气方组小鼠上述指标水平均显著逆转（$P<0.05$）。结果见表2。

表2　各组小鼠血清中炎症因子和脑肠肽水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	IL-6/（pg/mL）	TNF-α/（ng/L）	IL-10/（pg/mL）	MTL/（pg/mL）	SS/（ng/L）
假手术组	114.20±2.06	850.66±11.74	1 528.85±59.26	582.28±8.78	19.22±0.83
模型组	152.76±7.78[a]	1 137.90±31.18[a]	1 103.70±18.50[a]	467.61±15.96[a]	25.74±0.83[a]
阳性对照组	133.95±5.16[b]	955.45±31.09[b]	1 316.41±40.64[b]	562.20±13.3[b]	21.85±0.65[b]
术后通气方组	137.57±5.25[b]	1 029.29±35.05[b]	1 253.02±38.68[b]	528.40±25.06[b]	22.65±0.61[b]

a：与假手术组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$。

3.5　术后通气方对POI小鼠回肠组织中TLR4、NF-κB p65、p38 MAPK蛋白核内表达的影响

与假手术组相比，模型组小鼠回肠组织中TLR4、NF-κB p65、p38 MAPK蛋白核内表达水平均显著升高（$P<0.05$）；与模型组相比，阳性对照组和术后通气方组小鼠上述指标水平均显著降低（$P<0.05$）。结果见图2、表3。

3.6　小鼠结肠内容物的肠道菌群分析结果

3.6.1　测序结果质量分析

稀释曲线显示，当测序的序列数达到50 000条时，曲线趋于平缓，提示数据量饱和，测序深度基本覆盖物种中的所有操作性分类单元（operational taxonomic unit，OTUs）。韦恩图显示，4组样本的“核心OTUs”为295种，且给药组与假手术组的重合度更高。等级丰度曲线显示，与模型组相比，假手术组和给药组的横轴曲线范围更大、更平滑。结果见图3。

表3　各组小鼠回肠组织中TLR4、NF-κB p65、p38 MAPK蛋白核内表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$，%）

组别	TLR4	NF-κB p65	p38 MAPK
假手术组	8.62±0.84	9.51±0.88	7.95±0.50
模型组	16.39±0.45[a]	15.38±1.02[a]	14.17±0.49[a]
阳性对照组	10.52±0.49[b]	12.21±1.08[b]	8.74±1.05[b]
术后通气方组	10.75±0.80[b]	12.70±0.57[b]	8.66±0.59[b]

a：与假手术组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$。

3.6.2　肠道菌群多样性分析

α多样性分析结果显示，所有样品的Coverage指数均大于0.999，说明测序结果是充分的。与假手术组相比，模型组小鼠ACE、Chao1、Shannon和PD指数均显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，阳性对照组和术后通气方组小鼠上述指数均显著升高（$P<0.05$），结果见表4。β多样性分析结果显示，模型组小鼠肠道菌群分布不如假手术组广泛；经术后通气方干预后，小鼠肠道菌群的β多样性显著回调，结果见图4。

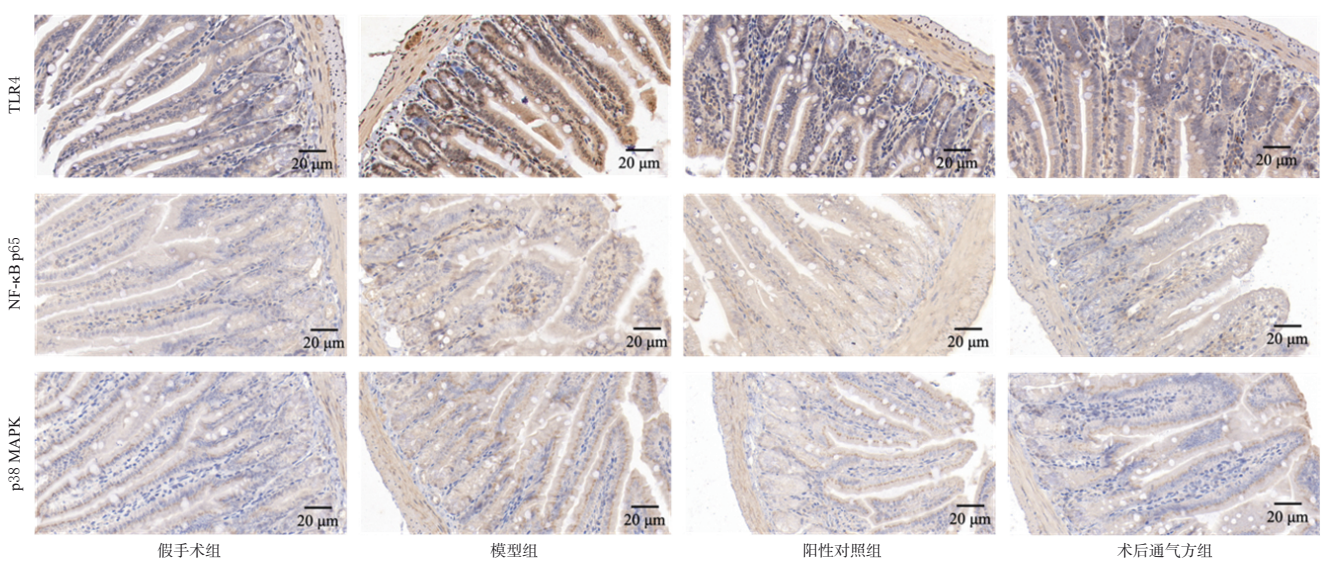
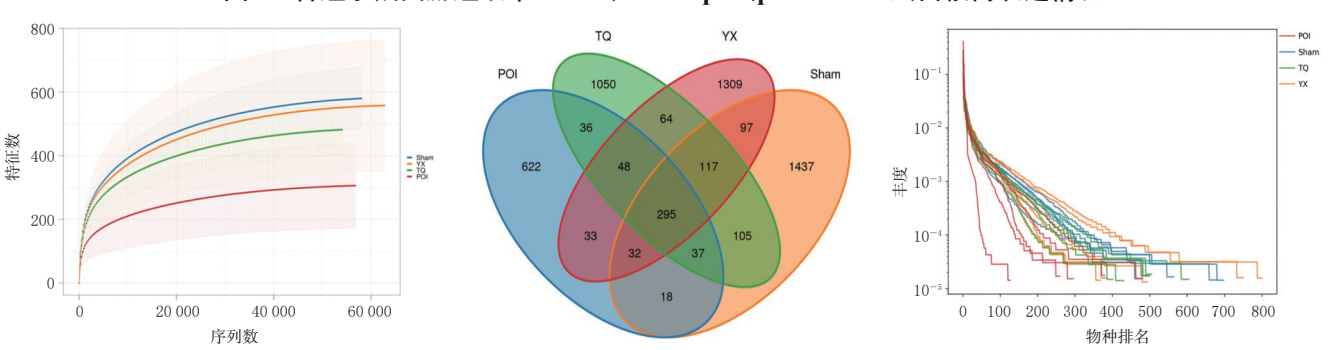


图2　各组小鼠回肠组织中TLR4、NF-κB p65、p38 MAPK蛋白核内表达情况



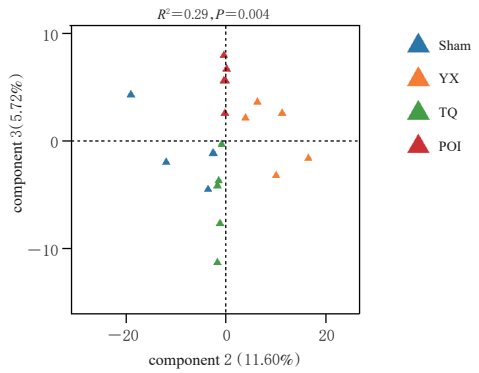
Sham：假手术组；POI：模型组；YX：阳性对照组；TQ：术后通气方组。

图3　测序数据图

表4　各组小鼠肠道菌群α多样性分析结果

组别	ACE指数	Chao1指数	Simpson指数	Shannon指数	PD指数	Coverage指数
假手术组	592.072 1	585.387 9	0.971 7	6.443 5	50.451 0	0.999 7
模型组	313.517 8[a]	308.965 9[a]	0.885 2	4.768 7[a]	30.314 0[a]	0.999 8
阳性对照组	517.319 0[b]	512.354 0[b]	0.946 8	6.028 3[b]	50.785 9[b]	0.999 8
术后通气方组	496.462 9[b]	489.108 5[b]	0.939 8	5.767 7[b]	43.776 5[b]	0.999 7

a：与假手术组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$。

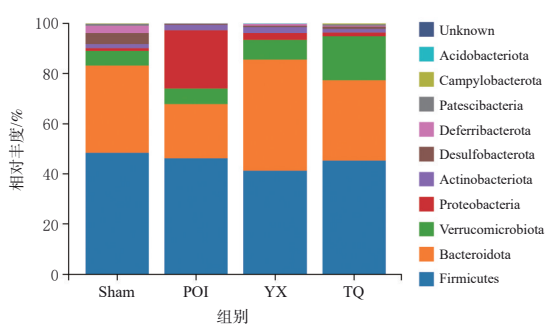


Sham：假手术组；POI：模型组；YX：阳性对照组；TQ：术后通气方组。

图4　各组小鼠肠道菌群β多样性分析结果

3.6.3　门水平菌群相对丰度分析

在门水平上，各组小鼠肠道菌群主要由厚壁菌门（Firmicutes）、拟杆菌门（Bacteroidota）和变形菌门（Proteobacteria）、疣微菌门（Verrucomicrobiota）等组成。与假手术组相比，模型组小鼠肠道菌群中厚壁菌门、拟杆菌门相对丰度降低，疣微菌门相对丰度升高，但差异均无统计学意义（$P>0.05$）；而变形菌门相对丰度显著升高（$P<0.05$）。与模型组相比，术后通气方组小鼠肠道菌群中变形菌门相对丰度显著降低（$P<0.05$）。结果见图5。

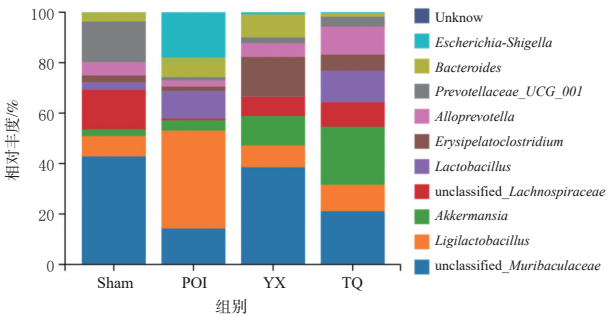


Sham：假手术组；POI：模型组；YX：阳性对照组；TQ：术后通气方组。

图5　门水平肠道菌群组成柱状图

3.6.4　属水平菌群相对丰度分析

在属水平上，各组小鼠肠道菌群主要由酸鱼联合乳杆菌属（*Ligilactobacillus*）、阿克曼氏菌属（*Akkermansia*）、拟杆菌属（*Bacteroides*）、大肠埃希菌属-志贺氏菌属（*Escherichia-Shigella*）等组成。与假手术组相比，模型组小鼠肠道菌群中致病菌属酸鱼联合乳杆菌属、大肠埃希菌属-志贺氏菌属相对丰度均显著升高（$P<0.05$），拟杆菌属相对丰度升高，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。经术后通气方干预后，有益菌属阿克曼氏菌属相对丰度显著升高（$P<0.05$），致病菌属酸鱼联合乳杆菌属、大肠埃希菌属-志贺氏菌属相对丰度均显著降低（$P<0.05$），拟杆菌属相对丰度降低，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见图6。



Sham：假手术组；POI：模型组；YX：阳性对照组；TQ：术后通气方组。

图6　属水平肠道菌群组成柱状图

4　讨论

目前POI的发病机制尚未完全明确，现有研究表明腹部手术操作会导致肠黏膜屏障受损、肠道菌群失调和免疫调节异常，从而引起持续炎症反应[8]。根据中医理论，该病属于“肠结”“关格”“肠痹”等范畴[9]，肠道为传化之腑，“六腑以通为用，以降为顺”，开腹手术后实热积滞肠胃、热盛灼津，致肠道气机痞塞、上下不通，且手术和麻醉刺激可使气血瘀滞、胃肠道通降功能失常，从而延长患者住院时间[10]。术后通气方中，炒莱菔子、炒黄芥子、炒紫苏子为君药，具有疏通经络、降气消食、温肺化痰的功效；焦山楂、陈皮、炒鸡内金可消导化积；蒲公英可减苦寒之性；甘草可调和诸药；全方消导并行，可促进患者术后胃肠功能恢复，有利于胃肠道吸收营养，加速康复。

在POI后的24 h内，炎症细胞浸润到肠壁肌层，进一步招募更多的促炎巨噬细胞，从而通过释放IL-6和TNF-α等因子，引起全身炎症反应，进一步促进POI的发生发展[11]。IL-10是重要的抑炎因子，可缓解POI导致的炎症反应，在POI患者肠道恢复过程中具有重要作用[12]。MTL属于兴奋型胃肠肽，可加速胃排空，改善小肠蠕动；当其水平降低时，表明胃肠动力不足[13]。SS是一种抑制性多肽激素，存在于胃幽门和黏膜细胞中，其可通过抑制胃酸分泌，减缓胃蛋白酶和胃泌素释放，进而抑制胃肠蠕动[14]。本研究结果显示，经术后通气方干预后，小鼠血清中TNF-α、IL-6、SS水平降低，IL-10、MTL水平升高。这提示术后通气方可能通过减轻小鼠炎症反应，调节胃肠激素水平，从而改善POI。

TLR在免疫器官中分布广泛，其过度活化会导致肠道长期处于炎症状态，Wang等[15]通过动物实验证明了TLR4及其下游蛋白NF-κB表达升高是肠道损伤的标志。患者腹部肠管受到手术干预后，TLR4被激活后，可活化下游p38 MAPK和NF-κB p65信号通路，从而诱导炎症细胞释放TNF-α、IL-6等炎症因子，进而加重术后肠道的损伤和炎症反应[16]。本研究结果显示，经术后通气方干预后，小鼠回肠组织中TLR4、NF-κB p65、p38

MAPK蛋白的核内表达水平均显著降低。这提示术后通气方改善POI小鼠肠道炎症反应的作用机制与抑制TLR4/NF-κB/MAPK信号通路活性有关。

肠道菌群的组成和稳定是肠道屏障重要的一环，肠道菌群及其代谢产物参与机体的各项生理功能，一旦出现肠道菌群失调，将促使肠道屏障受损，进而加重炎症反应、影响肠道功能[17]。变形菌门、酸鱼联合乳杆菌属、大肠埃希菌属-志贺氏菌属作为常见致病菌，其相对丰度的增加表明肠道菌群失调[18]。阿克曼氏菌属是疣微菌门中的重要菌属，其可以促进肠道黏液层的生长和修复，增强肠道屏障功能，减少有害菌生长，降低肠道内毒素水平，从而维护肠道菌群稳态[19]。本研究结果显示，经术后通气方干预后，小鼠肠道菌群中变形菌门和致病菌属酸鱼联合乳杆菌属、大肠埃希菌属-志贺氏菌属的相对丰度降低，有益菌属阿克曼氏菌属的相对丰度升高。这提示术后通气方可通过调节肠道菌群紊乱，从而改善POI。

综上所述，术后通气方可改善POI小鼠肠道损伤及炎症反应，其作用机制可能与抑制TLR4/NF-κB/MAPK信号通路活性，调节胃肠激素水平，改善肠道菌群紊乱有关。

参考文献

[1] FORBES C M, CHEHROUDI A C, MANNAS M, et al. Defining postoperative ileus and associated risk factors in patients undergoing radical cystectomy with an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program[J]. J De L'association Des Urol Du Can, 2021, 15(2): 33-39.

[2] BUSCAIL E, DERAISON C. Postoperative ileus: a pharmacological perspective[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(13): 3283-3305.

[3] 孙丽薇，耿倩，郑国华. 肠道菌群-肠-脑-肌轴信号交流的研究进展[J]. 微生物学报，2024，64(5)：1364-1377.
SUN L W, GENG Q, ZHENG G H. Research progress in signaling of gut microbiota-gut-brain-muscle axis[J]. AMS, 2024, 64(5): 1364-1377.

[4] 马亦湘，王胜兰，周春宇，等. 大建中汤对术后肠梗阻大鼠胃肠功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2023，32(12)：1624-1629.
MA Y X, WANG S L, ZHOU C Y, et al. Effect of Daikenchuto on gastrointestinal function of rats with postoperative ileus[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(12): 1624-1629.

[5] CHEN H B, BOUTROS P C. VennDiagram: a package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R[J]. BMC Bioinformatics, 2011, 12: 35.

[6] WANG Y, SHENG H F, HE Y, et al. Comparison of the levels of bacterial diversity in freshwater, intertidal wetland, and marine sediments by using millions of illumina tags[J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(23): 8264-8271.

[7] KÕLJALG U, NILSSON R H, ABARENKOV K, et al. Towards a unified paradigm for sequence-based identification of fungi[J]. Mol Ecol, 2013, 22(21): 5271-5277.

[8] 任志豪，韩佳，刘毅，等. 腹部术后肠麻痹机制及治疗研究进展[J]. 实用中医药杂志，2023，39(7)：1473-1477.
REN Z H, HAN J, LIU Y, et al. Research progress on mechanism and treatment of intestinal paralysis after abdominal surgery[J]. J Pract Tradit Chin Med, 2023, 39(7): 1473-1477.

[9] 李满意，娄玉钤. 肠痹的源流及相关历史文献复习[J]. 风湿病与关节炎，2015，4(6)：42-47.
LI M Y, LOU Y Q. The origin of intestinal obstruction and review of related historical documents[J]. Rheum Arthritis, 2015, 4(6): 42-47.

[10] VENARA A, NEUNLIST M, SLIM K, et al. Postoperative ileus: pathophysiology, incidence, and prevention[J]. J Visc Surg, 2016, 153(6): 439-446.

[11] WATTCHOW D, HEITMANN P, SMOLILO D, et al. Postoperative ileus: an ongoing conundrum[J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(5): e14046.

[12] YORK A G, SKADOW M H, OH J, et al. IL-10 constrains sphingolipid metabolism to limit inflammation[J]. Nature, 2024, 627(8004): 628-635.

[13] KITAZAWA T, KAIYA H. Motilin comparative study: structure, distribution, receptors, and gastrointestinal motility[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 700884.

[14] XIE X X, GENG C, LI X, et al. Roles of gastrointestinal polypeptides in intestinal barrier regulation[J]. Peptides, 2022, 151: 170753.

[15] WANG Y P, HUO L L. Role of TLR4/NF-κB pathway in the damage of acute hypobaric hypoxia to small intestinal mucosa in rats[J]. Gen Physiol Biophys, 2021, 40(1): 79-88.

[16] MENG D, DENG X, WU Y, et al. Corilagin ameliorates macrophages inflammation in atherosclerosis through TLR4-NFκB/MAPK pathway[J]. Heliyon, 2023, 9(6): e16960.

[17] 衡芳，吴登斌. 中药调节肠道菌群治疗放射性肠炎的研究进展[J/OL]. 中医临床研究，2024：1-9[2024-05-24]. https://link.cnki.net/urlid/11.5895.R.20240306.1422.006.
HENG F, WU D B. Research progress of traditional Chinese medicine regulating intestinal flora in the treatment of radiation enteritis[J/OL]. Clin J Chin Med, 2024: 1-9[2024-05-24]. https://link.cnki.net/urlid/11.5895.R.20240306.1422.006.

[18] ZHU W H, WINTER M G, BYNDLOSS M X, et al. Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis[J]. Nature, 2018, 553(7687): 208-211.

[19] CANI P D, DEPOMMIER C, DERRIEN M, et al. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(10): 625-637.

（收稿日期：2024-01-09　修回日期：2024-07-21）
（编辑：唐晓莲）